

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-524193

(P2006-524193A)

(43) 公表日 平成18年10月26日(2006.10.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 33/42 (2006.01)	A 6 1 K 33/42	4 B 0 1 8
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/19 (2006.01)	A 6 1 K 31/19	4 C 0 8 3
A 6 1 K 31/194 (2006.01)	A 6 1 K 31/194	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	4 C 0 8 8
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-501328 (P2006-501328)	(71) 出願人	505369228
(86) (22) 出願日	平成16年4月26日 (2004. 4. 26)		ショウ, コウ ジン
(85) 翻訳文提出日	平成17年10月21日 (2005. 10. 21)		台湾新竹市建中路98号4階-6 (300)
(86) 国際出願番号	PCT/CN2004/000402	(74) 代理人	100091683
(87) 国際公開番号	W02004/093863		弁理士 ▲吉▼川 俊雄
(87) 国際公開日	平成16年11月4日 (2004. 11. 4)	(72) 発明者	ショウ, コウ ジン
(31) 優先権主張番号	PCT/CN03/00299		台湾新竹市建中路98号4階-6 (300)
(32) 優先日	平成15年4月24日 (2003. 4. 24)		)
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		Fターム(参考) 4B018 MD01 MD09 MD10 ME14

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 可食用酸と／またはその酸性塩を含む薬剤組成物と用途

## (57) 【要約】

本発明は、体液のpHを下げて免疫の病気を緩和と治療する薬剤組成物に関する。それは食用酸と／または酸性塩を活性成分として体液のpHを下げて免疫の病気を緩和と治療する；食用酸と／または酸性塩を含む果物またはその製品が個人の免疫力を改善する薬品、食品、飲み物、または保健用品の用途；アレルギー-リスクをふせぐ食品とその製造方法；虫に刺されの薬剤；感冒薬；抗炎症剤；バス剤；皮ふと接触するもの例えグロウブ、着物の処理剤とその処理された物；皮ふからの吸収剤；心血管血栓の治療剤である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

有効量な可食用酸と/またはその酸性塩を活性成分とし、と薬学的に許容される添加剤からなる、体液の pH を下げることの特徴とする免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

## 【請求項 2】

可食用酸と/またはその酸性塩は無機酸、例えばりん酸、りん酸二水素ナトリウム、りん酸一水素ナトリウム、りん酸二水素カリウム、りん酸一水素カリウム、とその混合物の如く、を特徴とする請求項 1 記載の免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

## 【請求項 3】

可食用酸と/またはその酸性塩は有機酸、例えばフマル酸、コハク酸、 $\alpha$ -オキシ酸、りんご酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、 $\alpha$ -オキシオクタン酸、グルコンラクドン酸、グリコール酸、酢酸、プロパン酸、アスコルビン酸、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二水素カリウム、クエン酸一水素ナトリウム、クエン酸一水素カリウム、コハク酸水素ナトリウム、コハク酸水素カリウム、酒石酸水素ナトリウム、酒石酸水素カリウム、フマル酸水素ナトリウム、フマル酸水素カリウム、マレイン水素ナトリウム酸、マレイン酸水素カリウム、とその混合物の如く、であることを特徴とする請求項 1 記載の免疫の病気を緩和と治療する薬剤組成物。

10

## 【請求項 4】

免疫の病気は過敏作、免疫不全、オートインミュン、と腫瘍を特徴とする請求項 1 記載の免疫の病気を緩和と治療する薬剤組成物。

20

## 【請求項 5】

可食用酸と/またはその酸性塩の含有量が成るべく 0.06 ~ 100%、好ましくは 0.1 ~ 100%、よいのが 0.2 ~ 100%、もつともよいのが 0.3 ~ 100% であることを特徴とする請求項 1 記載の免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

## 【請求項 6】

口投与剤、非口投与剤、或るいは体外用剤を特徴とする請求項 1 記載の免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

## 【請求項 7】

口投与剤の形は、カプセル、錠、プレート、かりゅう、散剤、丸剤、口錠剤、シロップ、薬液、サスペンション、食品に混ぜるかのいずれであることを特徴とする請求項 1 記載の免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

30

## 【請求項 8】

口投与剤はクッキー、ケーキ、キャンディ、チュンガム、缶つめ、乳製品、ピーナツ製品、プリン、玉子製品、料理と混ぜることを特徴とする請求項 1 記載の免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

## 【請求項 9】

口投与剤はジュース、酒（果実酒、ウエイスキー、ブランディ、清酒、ビール、薬酒）ソフトドリンク、炭酸ドリンク、運動ドリンク、機能ドリンク、コーヒー、コーラ、サルサ、乳製品例えば醗酵乳製品、薬液であることを特徴とする請求項 1 記載の免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

40

## 【請求項 10】

醗酵乳製品であることを特徴とする請求項 9 記載の免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

## 【請求項 11】

可食用酸と/またはその酸性塩が酸性果物の形で、例えばミカン、レモン、うめ、グレプフルーツ、ぶどう、りんご、スターフルーツ、イチゴ、パイナップルらが 0.3% 以上の本発明の可食用酸と/またはその酸性塩を含むであることを特徴とする請求項 1 記載の免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

## 【請求項 12】

50

可食用酸と/またはその酸性塩が、成るべくは0.06%以上、好ましくは0.3%以上の可食用酸と/またはその酸性塩を含む酸性果物、例えミカン、レモン、うめ、グレプフルーツ、ぶどう、りんご、スターフルーツ、イチゴ、パイナップル、の製品の形であることを特徴とする請求項1記載の免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

【請求項13】

口投与剤は、結合剤例えばでんぷん、グリセリン、ポリエチレンピロリドン、Ca-CMC、CMC、ゼラチン、グルキヤン、アラビヤゴム、トランドンゴム；濃厚剤、例えばプロピレングリコール、アルギ酸ナトリウム；軟化材、例えばD.B.P；分散剤例えば炭酸カルシウム、ポリエチレン、ステアアルコール、流動パラフィン；乳化剤例えばSpan-60；防腐剤例えばパラオキシ安息香酸エチル；潤滑剤例えばステアリン酸マグネシウム、タルク粉；酵素例えばパイン、プロメリン、フィシン；甘味料例えばさとう、グルコース、くるさとう、あめ、シロップ、蜂蜜、果糖、マルトース、ラクトース、オリゴマー、香料例えばペパミント、はっか油、緑油、イチゴ油、イソ吉草酸エチル、ブチル酸イソアミル、ココアエキス；色素例えばカラメル、葉緑素；ハーブ例えば、ガンピール、大蒜、葱、白党参、玉竹、桂皮、川牛漆、川キュウ、蕪、生姜、当帰、甘草、黄シ、杏仁、朝鮮ニンジン、熟地、何烏首、貝母、白ジユク、法半夏、陳皮、アスパアラ、蘇子、生地黄、紫蘇、知母、白介子、桑白皮、百合花、コーヒー、お茶らの粉或るいは其の混合物；その他栄養品例えばミネラル、ビタミン、乳製品、ピーナツ製品；及び其の任意の混合物であることを特徴とする請求項1記載の免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

10

【請求項14】

針剤は筋肉、皮下、静脈、動脈、関節内、腸内、腫瘍内給薬であることを特徴とする請求項1記載の免疫の病気を緩和と治療する薬剤組成物。

20

【請求項15】

吸入剤であることを特徴とする請求項1記載の免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

【請求項16】

口投与剤、例えば液態、膏剤、ゾル、スプレー、皮膚吸収剤；液剤の溶剤は水、アルコール、その他のアルコール類であることを特徴とする請求項1記載の免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

【請求項17】

チンキ製品を外傷用の薬剤であることを特徴とする請求項1記載の免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

30

【請求項18】

風薬であることを特徴とする請求項1記載の免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

【請求項19】

虫さされの治療薬であることを特徴とする請求項1記載の免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

【請求項20】

その他の活性成分を含む薬剤であることを特徴とする請求項1記載の免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物。

【請求項21】

可食用酸と/またはその酸性塩を活性成分とし、体液のpHを下げて免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物に用いることを特徴とする可食用酸と/またはその酸性塩の用途。

40

【請求項22】

可食用酸と/またはその酸性塩は有機酸、例えばフマル酸、コハク酸、一オキシ酸、りんご酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、一オキシオクタン酸、グルコンラクドン酸、グリコール酸、酢酸、プロパン酸、アスコルビン酸、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二水素カリウム、クエン酸一水素ナトリウム、クエン酸一水素カリウム、コハク酸水素ナトリウム、コハク酸水素カリウム、酒石酸水素ナトリウム、酒石酸水素カリウム、フマル酸水素ナトリウム、フマル酸水素カリウム、マレイン水素ナトリウム酸、マレイン酸水素カリウム、とその混合物の如く、を特徴とする請求項21記載の用

50

途。

【請求項 2 3】

可食用酸と/またはその酸性塩が無機酸、例えばりん酸、りん酸二水素ナトリウム、りん酸一水素ナトリウム、りん酸二水素カリウム、りん酸一水素カリウムの如くであることを特徴とする請求項 2 1 記載の用途。

【請求項 2 4】

可食用酸と/またはその酸性塩が酸性果物、例えばミカン、レモン、うめ、グレプフルーツ、ぶどう、りんご、スターフルーツ、イチゴ、パイナップル、とそれらの製品であることを特徴とする請求項 2 1 記載の用途。

【請求項 2 5】

可食用酸と/またはその酸性塩、或るいは可食用酸と/またはその酸性塩を含む酸性果物またはその製品を活性成分とし、体液の pH を下げて個人の免疫力を改善することを特徴とする食品、飲料、保健品への用途。

10

【請求項 2 6】

可食用酸と/またはその酸性塩が有機酸、例えばフマル酸、コハク酸、 $\alpha$ -オキシ酸、りんご酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、 $\alpha$ -オキシオクタン酸、グルコンラクドン酸、グリコール酸、酢酸、プロパン酸、アスコルビン酸、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二水素カリウム、クエン酸一水素ナトリウム、クエン酸一水素カリウム、コハク酸水素ナトリウム、コハク酸水素カリウム、酒石酸水素ナトリウム、酒石酸水素カリウム、フマル酸水素ナトリウム、フマル酸水素カリウム、マレイン水素ナトリウム酸、マレイン酸水素カリウム、とその混合物の如く、を特徴とする請求の範囲項 2 5 記載の用途。

20

【請求項 2 7】

可食用酸と/またはその酸性塩が無機酸、例えばりん酸、りん酸二水素ナトリウム、りん酸一水素ナトリウム、りん酸二水素カリウム、りん酸一水素カリウム、その混合物の如くを特徴とする請求項 2 5 記載の用途。

【請求項 2 8】

可食用酸と/またはその酸性塩が酸性果物、例えばミカン、レモン、うめ、グレプフルーツ、ぶどう、りんご、スターフルーツ、イチゴ、パイナップル、とそれらの製品であることを特徴とする請求項 2 5 記載の用途。

30

【請求項 2 9】

口投与剤は食品にて、活性成分をク津キ、ケーキ、キャンデー、チュンガム、缶つめ、乳製品、ピーナツ製品、プーディング、玉子製品、料理と混ぜることを特徴とする請求の範囲項 2 5 記載の用途。

【請求項 3 0】

口投与剤は飲料にて、ジュース、酒（果実酒、ウエイスキー、ブランデー、清酒、ビール、薬酒）ソフトドリンク、炭酸ドリンク、運動ドリンク、機能ドリンク、コーヒー、コーラ、サルサ、乳製品例えば発酵乳製品、薬液であることを特徴とする請求項 2 5 記載の用途。

【請求項 3 1】

可食用酸と/またはその酸性塩をもって食品を処理することを特徴とする蛋白質変性の方法。

40

【請求項 3 2】

蛋白質変性の食品は牛乳、粉乳であることを特徴とする請求項 3 1 記載する蛋白質変性の方法。

【請求項 3 3】

可食用酸と/またはその酸性塩をもって、食品を処理することを特徴とする食品のアレルギーリスクを下げる方法。

【請求項 3 4】

蛋白質変性の食品は魚、蝦、かに、牛乳、粉乳であることを特徴とする請求項 3 3 記載す

50

る方法。

【請求項 35】

可食用酸と/またはその酸性塩が有機酸、例えばフマル酸、コハク酸、 $\alpha$ -オキシ酸、りんご酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、 $\alpha$ -オキシオクタン酸、グルコンラクドン酸、グリコール酸、酢酸、プロパン酸、アスコルビン酸、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二水素カリウム、クエン酸一水素ナトリウム、クエン酸一水素カリウム、コハク酸水素ナトリウム、コハク酸水素カリウム、酒石酸水素ナトリウム、酒石酸水素カリウム、フマル酸水素ナトリウム、フマル酸水素カリウム、マレイン水素ナトリウム酸、マレイン酸水素カリウム、とその混合物の如く、を特徴とする請求項 33 記載する方法。

10

【請求項 36】

可食用酸と/またはその酸性塩が無機酸、例えばりん酸、りん酸二水素ナトリウム、りん酸一水素ナトリウム、りん酸二水素カリウム、りん酸一水素カリウム、とその混合物の如く、を特徴とする請求項 33 記載する方法。

【請求項 37】

可食用酸と/またはその酸性塩の含有量が成るべく 0.06 ~ 10%、好ましくは 0.1 ~ 7%、よいのが 0.2 ~ 4%、もつともよいが 0.3 ~ 2%であることを特徴とする請求項 33 記載する方法。

【請求項 38】

請求の範囲項 31 ~ 37 の記載したいずれの方法で生産する製品。

20

【請求項 39】

可食用酸と/またはその酸性塩、を活性成分とし、体液の pH を下げて個人の免疫力を改善することを特徴とする食品、飲料、保健品。

【請求項 40】

可食用酸と/またはその酸性塩が有機酸、例えばフマル酸、コハク酸、 $\alpha$ -オキシ酸、りんご酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、 $\alpha$ -オキシオクタン酸、グルコンラクドン酸、グリコール酸、酢酸、プロパン酸、アスコルビン酸、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二水素カリウム、クエン酸一水素ナトリウム、クエン酸一水素カリウム、コハク酸水素ナトリウム、コハク酸水素カリウム、酒石酸水素ナトリウム、酒石酸水素カリウム、フマル酸水素ナトリウム、フマル酸水素カリウム、マレイン水素ナトリウム酸、マレイン酸水素カリウム、とその混合物の如く、を特徴とする請求項 39 記載の食品、飲料、保健品。

30

【請求項 41】

可食用酸と/またはその酸性塩が無機酸、例えばりん酸、りん酸二水素ナトリウム、りん酸一水素ナトリウム、りん酸二水素カリウム、りん酸一水素カリウム、その混合物の如くを特徴とする請求項 39 記載の食品、飲料、保健品。

【請求項 42】

可食用酸と/またはその酸性塩の含有量が成るべく 0.06 ~ 100%、好ましくは 0.1 ~ 7%、よいのは 0.2 ~ 4%、もつとも良いのは 0.3 ~ 2%であることを特徴とする請求項 39 記載の食品、飲料、保健品。

40

【請求項 43】

抗炎症剤であることを特徴とする請求項 1 記載の薬剤組成物。

【請求項 44】

バス剤であることを特徴とする請求項 1 記載の薬剤組成物。

【請求項 45】

皮膚の垢を治療剤であることを特徴とする請求項 1 記載の薬剤組成物。

【請求項 46】

皮膚との接触する品物の処理剤であることを特徴とする請求項 1 記載の薬剤組成物。

【請求項 47】

皮ふからの吸収剤であることを特徴とする請求項 1 記載の薬剤組成物。

50

## 【請求項 48】

心血管血栓の治療剤であることを特徴とする請求項 1 記載の薬剤組成物。

## 【請求項 49】

体内ラジカルの除去剤であることを特徴とする請求項 1 記載の薬剤組成物。

## 【請求項 50】

脊髄動物、特に哺乳動物、もっとも人間の薬剤であることを特徴とする請求項 1 記載の薬剤組成物。

## 【請求項 51】

可食用酸と / またはその酸性塩で皮膚との接触する品物进行处理し、そのアレルギー性を減らす方法。

10

## 【請求項 52】

皮膚との接触する品物が手袋または着物であることを特徴とする請求項 51 記載の方法。

## 【請求項 53】

請求項 51 記載の方法で処理した手袋または着物。

## 【請求項 54】

可食用酸と / またはその酸性塩を活性成分として、体液の pH を下げることを特徴とする免疫の病気を緩和と治療する方法。

## 【発明の詳細な説明】

20

## 【産業上の利用分野】

## 【0001】

本発明は、体液の pH を下げて免疫の病気を緩和と治療する薬剤組成物に関する。それは食用酸と / または酸性塩を活性成分として体液の pH を下げて免疫の病気を緩和と治療する；食用酸と / または酸性塩を含む果物またはその製品が個人の免疫力を改善する薬品、食品、飲み物、または保健用品の用途；アレルギーリスクをふせぐ食品とその製造方法；虫に刺されの薬剤；感冒薬；抗炎症剤；バス剤；皮ふと接触するもの例えグロウブ、着物の処理剤とその処理された物；皮ふからの吸収剤；心血管血栓の治療剤である。

## 【背景技術】

## 【0002】

30

免疫反応による過敏作傷害が四つのタイプがある。I 型は即時型過敏作で 1 g E 抗体による過敏作である。それに関する疾患はアナフィラキシー、アトピー性皮膚炎、ぜんそく、パーキンソン病、枯草熱、食物アレルギーなどがある。II 型は細胞毒型であって 1 g M と 1 g G 抗体による過敏作で、それに関する疾患は溶血病、自己性溶血性貧血、急性リウマチ、腎臓炎、薬アレルギー、と肝炎がある。III 型は免疫複合体による過敏作で、それに関する疾患は狼瘡、腎臓炎、アルサス反応、類風湿関節炎、血管炎と血清病がある。VI 型（遅延型）は T 細胞による過敏作で、それに関する疾患は局部アレルギー、I 型の組織アレルギー、紅斑、糖尿病、と多発性硬皮症がある。

## 【0003】

免疫欠乏病（HIV）には先天性免疫欠乏病と後天性免疫欠乏病にわけられる。前者は人間免疫欠乏ウイルスによる疾患、上呼吸道の感染、疱疹ウイルス、慢性肺炎、インフルエンザ、と皮膚炎症がそれにぞくする。HIV に感染された患者の大部分は、一度安静な病状を経て、その際 HIV の再製が絶え間なく引きつづき、CD4 T 細胞が時間につれて減少し、最後には僅かな CD4 T 細胞しか残らず。薬がただ短時間内に HIV の再製を抑制して CD4 T 細胞の数も少し上がるが、つい後天性免疫欠乏総合症になって死ぬ。よいワクチンの開発に努力しているがまだ完成していない。

40

## 【0004】

癌も難症の一つである。薬をもって、癌細胞を殺してよい細胞だけを残す事が不可能である。研究によると T 細胞が腫瘍免疫と関わるものであるから、癌の治療を改善するには先ず異変蛋白質がなぜ患者体内にて毒性 T 細胞を誘導せず機構を解明しなければならない。

50

この研究が免疫学者の最大挑戦である。なぜならば異変蛋白質が腫瘍の特異抗原のみならず、癌になる原因でもある。ワクチンを基礎とした腫瘍抗原はT細胞による癌免疫治療の理想的方向なのでよい目標である。腫瘍共有の主な抗原から抗原特異性ワクチンが作られ、これはT細胞の仲介する免疫治療剤である。だがワクチンの腫瘍の共同抗原を検定するには時間がかかるし、まだ成功していない。

**【0005】**

後天性免疫系統が自己抗原に作用して組織に傷害を引き起こす疾患が自己免疫疾患と称する。自己抗原或は自己反応性T細胞が仲介物質として免疫反応に参加し、組織に傷害を生ずるのは、直接自己抗原を含む細胞を攻撃し、免疫複合物を生成する或は局部の発炎の結果である。T細胞が直接発炎と組織の破壊に参加するのみならず、それ自身も自己抗原の継続反応に必要な要素である。自己免疫疾患を抑制するには、いかにT細胞の認識する自己抗原を検定するか、又いかにT細胞の活性化をコントロールするための知見を知らなければならない。

10

**【0006】**

免疫抑制剤の疾患を治療する薬剤には三つの組がある。第一組にはコルチコステロイド類の消炎剤で、プレドニゾンとヒスタミンがある。第二組には細胞傷害剤で、イムランとシクロホオスファミドがある。第三組にはT細胞内信号伝導を抑制するカビ或は細菌の誘導物なので、シクロスポリンAとラパマイシンがある。これらの消炎剤が良く免疫系統を抑制するとともに傷害も生ずる。コルチコステロイド類の作用は消炎だが、数多くの嚴重な副作用を生じ、例えば体内水分の溜まり、体重の増加、糖尿、オステオポロシス、皮膚薄きなどである。それはコルチコステロイド類の使用による自己ホルモン機能を衰え、したがって自己の免疫機能も衰える結果になる。細胞傷害剤の免疫の抑制効果は細胞を殺すからであるが、それも免疫機能の衰え、貧血、腸道上皮細胞の傷害、脱毛、胎児障害或は死亡など副作用を生じる。カビ或は細菌の誘導物剤は腎臓とその他器官を傷害するばかりでなく、その治療費用も高い。この薬剤は複合天然物薬剤なので製造し難い上、長時間の投与が必要であるから治療費用はばかにならない。

20

**【0007】**

ヒスタミンは過敏作反応の際常に傷害を来す分泌物の一つである。それは強力な且つ多くの生理反応の伝達物質である。ヒスチジンから酵素による脱二酸化炭素を経てヒスタミンになるから、パオアミンからといって良い。無活性な形で、マスト細胞、メタクロマチ顆粒、好酸球、好塩基球らの中にいて人体のいたる器官の組織と体液に分布してある。マスト細胞、メタクロマチ顆粒、好酸球、好塩基球が刺激されたら直ぐ大量なヒスタミンと他の物質を分泌する。遊離したヒスタミンがあらゆる器官と組織に多くの生理と病理反応を来して、血管の透過性をまし、血液が近所の組織に流れ込む。この反応の結果として血管の血液が尽き、良く知られたヒスタミン中毒或るヒスタミン・ショックという病気を引き起こす。

30

**【0008】**

過敏症の枯草熱、関節炎、パーキンソン病らの治療するには普通抗ヒスタミン剤が良く使われる。それは鼻水、くしゃみを緩和し、結膜炎と呼吸困難もある程度を和らげ、また痒みと食物アレルギーによる癢腫(疹)にも和らげる。化学的立場から見ると抗ヒスタミン薬剤がいろいろ有るが、一つの抗ヒスタミン剤を持って各種のアレルギー病をいやすことができず、又他人に効く薬が別の人にも効くとは限らず。副作用としては目眩、昏睡、注意力の集中が出来ないことを挙げられる。であるから抗ヒスタミン剤を投与した人は酒飲みや車運転に注意力集中を要求する仕事をしてはいけない。故に抗ヒスタミン剤の効果が疑はしい。又、伝統の抗ヒスタミン剤はマスト細胞、メタクロマチ顆粒、好酸球、好塩基球等から体液に遊離するヒスタミンを中和できずし、血管の透過性を完全に下げることが出来ずし、炎症の抑制が出来ずし、細胞の免疫を増強することが出来ずし、これらが伝統の抗ヒスタミン剤の決点である。

40

**【0009】**

抗ヒスタミン剤がヒスタミンの受容器TH1を抑制すればマスト細胞、好酸球から遊離し

50

たヒスタミンに依る蕁麻疹を癒すことが出来る。伝統の抗ヒスタミン剤はアミンの化合物からなる。周知のようにアミンは高塩基性、人体に毒性があり、胃腸に傷害を来し、水に溶けにくいなど問題があって、もともと薬にふさわしくない。化学科学者が有機酸や無機酸をもってアミンと反応してアミン塩を作り、アミンの傷害性を減らし、またその溶解性をも高めた。塩酸が良く使われた無機さんであるが、有機酸ならマレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、リンゴさん、タンリン酸、琥珀酸などがある。

【0010】

例えば抗ヒスタミン剤のディフィンヒトラミン系とクルロフィンニラミン系を例として説明しよう。それらの製造は塩酸をディフィンヒトラミンと反応すればディフィンヒトラミンの塩酸塩化合物ができ、塩酸をクルロフィンニラミンと反応すればクルロフィンニラミンの塩酸塩化合物ができる。同様に、その他の例はマレイン酸、クエン酸、タンリン酸、サルチル酸、りんご酸らの有機酸をアミンと中和反応すれば、それぞれの生成物質はクルロフィンニラミン・マレイン酸塩、ディフィンヒトラミン・クエン酸塩、ディフィンヒトラミン・タンリン酸塩、ディフィンヒトラミン・サルチル酸塩、クルロフィンニラミン・りんご酸塩となる。これら伝統抗ヒスタミン剤の含まれた酸成分、たとえ塩酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、りんご酸、タンリン酸、サルチル酸らはただ単純なモディファイアであってアミンの傷害性を減らし、またその溶解性をも高めるに過ぎない。これは伝統抗ヒスタミン剤の由来である。

10

【0011】

日常生活には食中毒と虫に刺され中毒が有る。前者は病原菌を含む或は腐敗した食品を食べて病原菌毒素による中毒であって、後者は昆虫の刺されによる中毒である。これらの中毒にも激烈な免疫反応をきたすだから免疫病の一つといえる。食中毒の治療には抗毒素と抗毒血清を用いる。抗毒素と抗毒血清類毒素（ジフテリア、テタナス菌毒素）或るいは血清（例えば蛇、有毒の黒くも）の製造は動物に反復なワクチン接種をして得たものだから大量な抗体をふくむ。であるから人体に使用する時には、先ずアレルギー検査をし、特殊なアレルギー病歴のないことを確かめた上だけに使うのは欠点である。

20

【0012】

以上はいろいろな免疫病気の治療現状と薬剤の欠点があって、本発明者が研究してついでこの発明を完成した。

【発明の内容】

30

【0013】

本発明者が研究して分った事は、免疫生理のメカニズムから見ると個人の免疫能力を維持するには、先ずマクロファージ、T細胞、B細胞らが正常に動作する低いpH環境を確保し、つまり体液の酸性条件であり、体液のpHを低くするには非常に重要である。その理由は次に述べる：

【0014】

1、免疫系統の補体は血しょう蛋白質系統であって、病原体と結合して印をし、マクロファージがその印を認識して病原体を殺し、又T細胞をも活性化する。

補体はいろいろな種類の蛋白質系統を大量に補充して、相互の作用によって病原体を殺し、同時に発炎反応を引き起こして感染の対抗に助ける。補体蛋白が蛋白酵素なので蛋白酵素の分裂作用によって自身を活性化する。この蛋白酵素は活性化する前にプロエンチームとして細胞に蓄え、ただ酸性の環境で活性化する。(Frank, S.T., and Nealis, A.S., Immunol. Today 12, 322 ~ 326, 1991; Todd, J.A., and Steinman, L., Curr. Opin. Immunol. 5, 83 ~ 89, 1993)。であるから補体が機能を発揮するには酸性条件は必要条件である。

40

【0015】

2、細胞小泡内の病原体に対して免疫作用を行うメカニズムには、先ず病原体をMHC I と結合してCD4T細胞に提示し、提示された細胞へ影響はCD4T細胞を活性化し、エンドサイト小泡内の病原体と寄生虫を殺すことであって、その時細胞小泡内のpHは低い条件である。(Chapman, H.M., Curr. Opin. Immunol. 10, 93 ~ 102, 1998; Pi

50

etes, J., *Adv. Immunol. Curr. Opin. Immunol* 75, 159 ~ 208, 2000)。ゆえにCD4 T細胞を活性化して細胞小泡内の細菌と寄生虫を殺すには細胞小泡内のpHが酸性であることは必要の条件である。

【0016】

3、細胞外の病原体と毒素に対して免疫作用を行うメカニズムには、先ず病原体をMHC II と結合してCD4 T細胞に呈示し、呈示された細胞へ影響はB細胞を活性化し、Igを分泌して細胞外の病原体と毒素を排除する。その時細胞小泡のpHが酸性であることは必要条件である。(Morrison, L. A. et al., *J. Exp. Med.* 163, 903, 1968; Paulnock, D. M. *Curr. Opin. Immunol* 4, 344 ~ 349, 1992)。ゆえに細胞外の病原体と毒素を排除するには細胞内小泡のpHが酸性であることは必要条件である。

10

【0017】

4、病原分枝ミコバクテリアの微生物が細胞内に寄生する病原体であって、主にマクロファージ内のファゴリゾソームの中に存在し、抗体や細胞毒性T細胞との反応を避ける事ができる。なぜならこの微生物がファゴリゾソームとエンドサイトとの融合を防ぐ、或はエンドサイト小泡の酸性化作用を抑制する。リゾソーム・プロテアーゼは免疫機能を発揮するには、この酸性化作用に依る活性化が必要なのである。微生物の除去には、TH1細胞がマクロファージを低いpH条件のもとで活性化しなければならない。

【0018】

細胞質内の病原体の処理については、まずMHC Iを病毒の外膜と結合して細胞傷害CD8 T細胞に呈示する。プロテアーゼ反応を利用してアスパラギンをアスパラギン酸におきかえる。それから膜上或は分泌型プロテイン上のアスパラチル基とつながる炭化水素化合物を細胞内から取り除く。アスパラギナーゼのヒドロリシスは酸性条件で行う。

20

【0019】

細胞がガンの発生に転化するさい時、常にMHC I分子の大量減少にかかわる。例えばアデノウイルス-12に感染された細胞は、そのガン遺伝子の変化と抗原処理伝送因子(TAP-1&12)の不足によってMHC Iにも高度の減少にかかわる。アデノウイルス癌から見ても約60%の転移性腫瘍患者にはMHC Iが少ない。(York, I. A., et al., *Immunol. Rev.*, 172, 49 - 66, 1999)。

【0020】

5、細胞の突然変異した時、常にMHC I分子の大量減少或は表現しないからガン細胞の転移能力を増強し、よってガン細胞がT細胞に攻撃されるチャンスが少ない。であるからガン防止の基本条件として補体の生産量を高めるでしょう。つまり低いpHの問題である。(Niedermann, G., et al., *Immunol. Rev.* 172, 29 ~ 48, 1999; Charles A. J., *Immunobiology* 5ed, 161 ~ 179, Garland and Publishing, NY, 2001)。

30

【0021】

6、有機体が呼吸するとき約2%の酸素がスーパーオキシド・アニオンに変える。スーパーオキシド・アニオンの活性は非常に活発なので、たんぱく、糖、脂肪酸、核酸らと反応して細胞の正常なストラクチュアを破壊し、またその正常な機能を掻き乱す。ガン、高血圧など心血管疾患、アルツハイマー病、痴呆、老人免疫不全、白内障、パーキンソン病、糖尿病、関節炎、炎症、老化らの自己免疫疾病の傷害を引き起こす。この種類の病気は皆自由基による傷害と関係する。(Harman, D., *Age* 7, 111 ~ 131, 1984)。

40

【0022】

自由基傷害を防止する方法としてアンチオキシダントがよく使われる。つまりスーパーオキシド・ジスムターゼ(SOD)、グルタチオン・ペルオキシターゼ(GPX)とトリペプチド・グルタチオン(GSH)らのアンチオキシターゼである。この酵素は次に述べるように破壊力を助力する。

【0023】

化学反応から見ると自由基、特に酸素自由基の生成はアルカリ性環境だけにあり、酸性の場合にはありえない。何故ならば、酸性のとき酸素自由基が陽子つまり水素イオンによっ

50

て消される。であるから本発明薬剤は自由基を除く良い抗自由基剤である。

【0024】

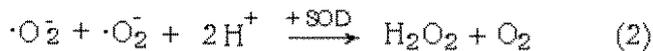
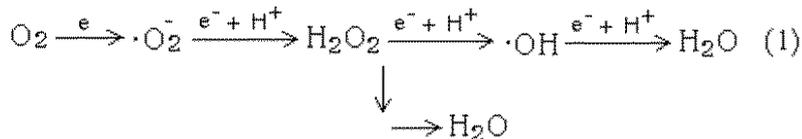
7、人間の生理と密接な関係を持つ活性ペプチドは、SOD、アヘン類ペプチド(OP)、免疫活性ペプチド、抗高血圧ペプチド(AP)、すなわちアンジオテンシン転換化酵素抑制因子(ACEI)、アンチトロンボチック・ペプチド(ATP)、鉍性物質結合ペプチド、カゼイン・フォスフォペプチド(CPP)、などがある。それらの活性も低いpHで初めて表す。

【0025】

例えばSODが自由基を掴む反応は酸性の条件で進み、酸性の条件でなければ反応の方程式が右へ進まず、終に酸素自由基の除去する事ができない。反応の方程式は次のとおりである：

10

【0026】



【0027】

本発明薬剤がいろいろな病気の治療と予防に広範の良い効果を示す。その理由は本発明薬剤が自由基を体から除くことができ、故に自由基が全ての病気のもとであれば、自由基を除去すれば病気にかからず。

20

【0028】

血管緊張素転換酵素抑制剤(ACEI)即ちACE抑制ペプチドは抗高血圧ペプチドであり、そのストラクチュアが活性になる必要条件は、C-端にあるアルギニンとリシンのC-端にあるアミノ基に陽電荷があること、それが実際的に抑制作用の機能を表すものである。CPがカルシウムに親和性を持つことは、リン酸・セリン酸基の高度な分極と酸性領域にリン酸カルシウム(コロイド)が安定になるからである。これもアミノさん残基が理化学的性質の影響、とくにイオンとの結合力は、皆酸性によって決まる。であるから本発明薬剤は高血圧の予防と抑制の機能を高める効果をもつ。

【0029】

体内組織にはアラキドン酸(AA)がリポキシゲナーゼ(L0)の作用を受けて12-コサテトラエン酸(12-HETE)と無色トリエン酸(LT)など如くオキシの誘導体を生ずる。それらはアレルギーと炎症を引き起こす。AAを経てシクロキシゲナーゼ(C0)の作用を受けてプロスタサイクリン(PGX・PGI<sub>2</sub>)、トロンボキサン(TxA<sub>2</sub>)、PGA<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>、などの物質を生ずる。12-HETEは人体の顆粒細胞を活性化する作用を持つ(Siegel, M. I. et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 77, 308-312, 1980)。5-HETEは遅延型アレルギー反応物質(SRS)の前駆物質であって、リポキシゲナーゼを抑制できれば、炎症とアレルギーも抑制できる筈である。動物性や植物性のリポキシゲナーゼは皆生化学的活性を持つ。植物のリポキシゲナーゼを抑制できる抑制剤なら、血液の血小板或は白血球から誘導するリポキシゲナーゼをも抑制できることが証明された(Baumann, J., et al., Prostaglandins: 20, 627~639, 1980)。

30

40

【0030】

AAからL0の作用を受けてプロスタサイクリン(PGX・PGI<sub>2</sub>)と前列凝素(TxA<sub>2</sub>)を生成する過程には、L0の作用は前列腺の代謝との深い関係がある。この関係はアンチオキシダントの保護作用である。脂質の過酸化反応には僅か量の水酸化物質が酵素の活性部にあたる鉄(3)血紅素とお互いに反応を起こし、酸素の自由基を生ずる。この自由基はAAから一つの水素原子をもぎ取って、反応するのを促進する。だから予め自由基を除けば、AAからTxA<sub>2</sub>への生成するカスケード反応を防ぐことができる。非ステロイド類抗炎症剤であるアスピリンの作用の如く、シクロキシゲナーゼの活性を抑制してから血小板の凝集力を抑制す(Chau, K. Z., Oxygen free radical and clinic, 37~40, Hou Ki publisher

50

Taipei, Taiwan, 2003)。

【0031】

血管が傷つけられた時複雑な相互作用によって、凝集のカスケードを展開し、血小板を活性化して血栓と栓の生成を導く。AAからきたTxA<sub>2</sub>が血液へ入る事は、止血小栓子を速く生成する時に大切な塊り生成作用である。

【0032】

本発明薬剤はシクロキシゲナーゼの活性を抑制でき、前列腺素の生成する過程も抑制される、故に栓子と血栓の生成に依る脳卒中の脳出血と心筋梗塞などの心血管病気を除かれる。何故ならば血小板から出す前列腺凝素は血小板に凝集のメッセージを強め、それは血固まりを生成するのがはじめである。であるから前列腺素或はシクロキシゲナーゼの活性を抑制することが出来れば、すべての前列腺素の生物合成を抑制でき、つい血栓の生成をなくすることができる。

10

【0033】

人体が正常の時には先天免疫力を持つが、体力が弱めた時には免疫力を失う。この免疫を取り戻すには、もっとも重要且根本的な方法は免疫生理のメカニズムに従うことである。正常に動作する環境を確保することである。即ち体液に低いpHを保つことが必要な条件である。前に述べた通り、体液が酸性に乏しいなら免疫の生理機能を行うことができないからである。本発明者の研究で分った事は天然の食べられる酸或は酸性塩が体液のpHを下げる事が出来るし、補体の生産量を高めるし、マクロファージ、CD4 T細胞、B細胞などの作用力を高めるし、或いは免疫力を回復する効果があることを発見した。この発明の完成は、長い間解決できなかった数数の免疫病気を解決した。

20

【0034】

食中毒または昆虫の毒液、例えば蜘蛛らの昆虫に刺されてから起きた中毒の治療は、皆体内の免疫を保護する問題である。免疫の問題ですから本発明薬剤もこの病気を治療と保護することができる。酸性をまして滅菌し、毒性の中和と免疫力を高める。毒素の大部分は蛋白質であって、本発明薬剤をもって毒素を変性し、又は中和することができる。

【0035】

唾液も体液の一つであって普通のpHは6.8あたりを示す。試験をするため一人の男性が歯を磨いた後、700mgのクエ酸を投与してそれから時間の経つにつれ、唾液のpHを測った結果を表一に示す通りである。pHが下げて60分後に最低値を達し、120分後に元の値に戻した。

30

【0036】

〔表1〕 唾液が酸に受けた影響

経過時間、分	0	20	60	120
pH 値	6.8	6.45	6.26	6.8

【0037】

酸性物質が体内に入ると、人体の生理的な機能によって尿とだ液のpHが変化するが、血液は体内のバッファー作用によって直ぐ中性あたりに戻る。骨からカルシウム・イオンを遊離して中和を行い、余った水素イオンが酸性と関わる反応に関係するが、カルシウム・イオンは免疫信号の伝達をし、且カルシオリンの活性化をます。本発明薬剤は代謝後体に吸収されて何も残らない。

40

【0038】

アレルギー反応の結果は体各々の器官が危篤な炎症を引き起こす。本発明薬剤が体液のpHを下げ、免疫病気を治療又は緩和する効果を持つ薬なので、炎症を抑制効果が良いだから抗炎症剤にふさわしい。

【0039】

そこで本発明は有効量な可食用酸と/またはその酸性塩を活性成分とし、と薬学的に許容される添加剤からなる、体液のpHを下げて免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物を提供する。

50

## 【0040】

本発明は可食用酸と/またはその酸性塩を活性成分とし、体液のpHを下げて免疫病気を緩和と治療する薬剤組成物の用途を提供する。

## 【0041】

又本発明は可食用酸と/またはその酸性塩、或は可食用酸と/またはその酸性塩を含む酸性果実或はその製品を、個人の免疫力を改善する食品、飲み物、または保健品に用途を提供する。

## 【0042】

又本発明は可食用酸と/またはその酸性塩で食品を処理して、食品のアレルギーリスクを下げる食品の製造法を提供する。

## 【0043】

本発明は有効量な可食用酸と/またはその酸性塩を活性成分とし、と薬学的に許容される添加剤からなる、体液のpHを下げ食中毒と虫刺され中毒の病気を癒す薬剤組成物を提供する。

## 【0044】

本発明は有効量な可食用酸と/またはその酸性塩を活性成分とし、体液のpHを下げて抗炎症薬剤組成物を提供する。

## 【0045】

本発明は有効量な可食用酸と/またはその酸性塩を活性成分とし、体液のpHを下げて感冒薬剤組成物、パース薬剤組成物、頭フケの治療薬剤組成物、皮膚と接触する着物を処理する薬剤組成物とその処理された物、皮膚から吸収する薬剤組成物、心血管血栓の防止の薬剤組成物、自由基を除去する薬剤組成物、鎮痛薬剤組成物。

## 【0046】

本発明その他に関することは、以上にのべた範囲に記してないが、次ぎの説明、実例、及び特許請求の範囲に示す各項に基づき普通の技術者が容易に分る。

## 【0047】

本発明薬剤の成分は可食用酸またはその酸性塩なので人体に対しては完全無毒である。又本発明はもっとも基本的な体内自由基の除去と免疫生理のメカニズムによった作用であって、抗ヒスタミン剤のように只ある一種類の受容器を防ぐだけではない。これは本発明薬剤が普通の化学薬剤で治療する方式との最大な違いであり、またも本発明の特徴である。本発明薬剤の成分の可食用酸またはその酸性塩は、マクロファージ、好酸性細胞、好塩基性細胞などから遊離するヒスタミンを結合し、また受容器を封ずることも出来る。なお本発明薬剤が体液と細胞の酸性を高め、補体の生産を高め、マクロファージ、CD4 T細胞、B細胞などの免疫を高め、免疫機能を回復し、抗炎症と鎮痛をし、血管の透過性を下げることである。抗ヒスタミン剤の如く伝統薬剤の治療メカニズムは体内のヒスタミンと争ってヒスタミン受容器とを反応して、ヒスタミンをヒスタミン受容器と反応させないようにする。もし抗ヒスタミン剤が先にヒスタミン受容器と反応しないなら無用になるし、ましてマクロファージ、好酸性細胞、好塩基性細胞などからヒスタミンを遊離することを抑制できない。故に重体なアレルギー患者の治療には抗ヒスタミン剤を使用せず、先ずエピネフリンを使うからである。伝統の抗ヒスタミン剤でアレルギー抗原の反応を防ぐには、一日ちゅ抗ヒスタミン剤を投与しなければならない。そうなら患者が24時間抗ヒスタミン剤の副作用を受けなければならない。本発明薬剤にはアミンを含まず、であるから伝統抗ヒスタミン剤の様な副作用はない。もう一つ本発明薬剤の成分は人体の代謝の成分であるから、代謝後エネルギーにかえて細胞の免疫作用の活力になる。本発明薬剤が良いアンチオキシデントで自由基を有効的に除き、人体の免疫力を高めると病気を防ぐことである。これらの特徴は伝統薬剤にはない。

## 【0048】

ペニシリンの様なアナファキシーを発生し易い理由は、ペニシリンのβ-ラクタンリングが人体の蛋白質のアミノ酸と共有結合をすることである。この様に修飾したペニシリンの自身ペプチドはある媒体に依るTH2の反応を引き起こす。したがってペニシリンと結合

10

20

30

40

50

したB細胞を活性化して、ペニシリン半抗原と反応するIgE抗体を造る。ペニシリンがB細胞の抗原と成り或は修飾的なオートペプチドがT細胞の抗原になる。この様にマスト細胞表面にあるIgEがお互いに結合し、アレルギー反応を引き起こしてアナファキシーとなる。もし本発明薬剤をペニシリンと一緒に投与すればアナファキシーを防ぐことができる。同じ原理でワクチン接種の時にも本発明薬剤と配合すれば、ワクチン接種に依る死亡事件も少なくなる。防止方法としては、本発明薬剤を配合して一緒に投与し、先に投与し、後で投与するなどがある。

【0049】

本発明薬剤の特徴は天然な可食用酸及び酸性塩の成分であって大量に投与できるし、またその他の食品や薬品と配合し、ないし食品の加工際その表面に処理することができる。

10

【0050】

本発明に使用出来る食用酸及び酸性塩は無機酸と有機酸がある。例えばりん酸、りん酸二水素ナトリウム、りん酸水素二ナトリウム、りん酸二水素カリウム、りん酸水素二カリウム、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、アスコルビク酸、りんご酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、アスコルビクタン酸、グルコンラクドン酸、グリコール酸、酢酸、プロパン酸、アスコルビン酸、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二水素カリウム、クエン酸水素二ナトリウム、クエン酸水素二カリウム、コハク酸水素ナトリウム、コハク酸水素カリウム、酒石酸水素ナトリウム、酒石酸水素カリウム、フマル酸水素ナトリウム、フマル酸水素カリウム、マレイン水素ナトリウム酸、マレイン酸水素カリウム、とその混合物の如くで、免疫病気を治療と癒すに良い効果がある。

20

【0051】

本発明薬剤はアメリカ食品と薬品管理局で普通級と扱われ、毒性の問題がない。注射剤を病巣（腫瘍の如く）に注入する際少量を使うが、その他は個人の耐酸性と体質の違いに従うだけで余り投与量を限定しない。普通な薬品に比べてかなり大きな範囲があり、通常の薬用量は0.1～300 mg/kg/dayですが、特別な場合その薬用量を高くする。薬剤の調製には、すでに知らされた製薬方法に従い、ないし他の薬剤と調合する。

【0052】

本発明薬剤の胃腸外投与は筋肉、皮下、静脈、動脈、関節内、腸内、腫瘍内注射、鼻腔（吸入とゾル）など体外用である。

【0053】

非飲薬の体外薬剤の調製には、すでに知らされた製薬方法に従い、その形は液体、ペースト、ゾル、スプレー、チンキ、皮膚貼る剤等がある。液体の溶剤は水、アルコール、とそのたのアルコール。

30

【0054】

針剤の製造は無菌室にて滅菌水を持って調整し、等張力溶液にするには砂糖と塩をよく使う。溶剤には水の外、エチレングリコールとポリオール類例えばグリセリン、プロパンチオール、液体ポリエチレングリコールとその混合物も使える。真空乾燥法で粉末にするには理想である。

【0055】

本発明薬剤が飲薬である時、活性成分でないもの例えば稀釈剤、キャリア、甘味料、香料、ハーブ、食品、その他の栄養品、その混合物、と製薬に許容される物質などを含む事ができる。

40

【0056】

飲薬の形はカプセル、錠、プレート、かりゅう、散剤、丸剤、口錠剤、シロップ、薬液、サスペンション、食品に混ぜるなどがある。

【0057】

本発明の食用酸及び酸性塩活性成分をクッキー、ケーキ、キャンディ、チュンガム、缶詰め、乳製品、ピーナツ製品、ドリンク、プウンディン、玉子製品、料理と混ぜる、その他食品の加工に被覆または混ぜることができる。その時可食用酸と/またはその酸性塩の含有量が成るべく0.06～10%、好ましくは0.1～7%、よいのが0.2～4%、もっ

50

とよいのが 0.3 ~ 2 % であること (後ほど表五の実施例で証明する)。本説明書の % は重量 % である。

【0058】

本発明の食用酸及び酸性塩活性成分をもドリンク、例えばジュース、酒 (果実酒、ウイスキー、ブランデー、清酒、ビール、薬酒) ソフト・ドリンク、炭酸ドリンク、運動ドリンク、機能ドリンク、コーヒー、コーラ、サイサ、乳製品例え発酵乳製品、薬液などに製造することができる。その時可食用酸と / またはその酸性塩の含有量が成るべく 0.06 ~ 10 %、好ましくは 0.1 ~ 7 %、よいのは 0.2 ~ 4 %、もっとよいのは 0.3 ~ 2 % であること (後ほど表五の実施例で証明する)。

【0059】

本発明の食用酸及び酸性塩活性成分を持って、食品の活性蛋白質を変性するように処理する。その量は活性蛋白質を変性化する化学当量以上であること。

10

【0060】

本発明の食用酸及び酸性塩活性成分を持って、皮膚と接触する物質例えば手袋、着物の表面を処理し、表面にあるアレルギー原或は蛋白質を変性するように皮膚に対するアレルギーリスクを下げる事ができる。

【0061】

同じようにシッパーやサロンパスなど皮膚から吸収する薬剤にはゴムをベースとするが、皮膚にアレルギーを引き起こす。普通は、サルチル酸や抗ヒスタミン剤を添加してアレルギーを防ぐ。しかし、サルチル酸は腎臓に害をし、抗ヒスタミン剤も前に述べた欠点がある。食用酸及び酸性塩が抗炎症、抗アレルギーの特性があるほか、皮膚も活性して薬剤の吸収にも役立つ。

20

【0062】

本発明の食用酸及び酸性塩が抗炎症、抗アレルギーの作用があるのでふけや痒など頭皮の病気の予防剤例えば洗髪剤、ヘアトニックにも効果がある。アルカリ性洗髪剤で洗うと頭皮にアルカリ性になって細菌が繁殖し易い環境となる。毛嚢の所に発炎したらふけと痒のもとになる。本発明の食用酸及び酸性塩が良い抑制効果を示す。

【0063】

本発明の食用酸及び酸性塩は抗炎症、抗アレルギーの作用があるので、同様の心血管血栓の予防と治療剤もなる。

30

【0064】

本発明の飲み薬剤、食品、或はドリンクには、活性成分の外に結合剤、例えばでんぷん、グリセリン、ポリエチレンピロリドン、アクリル酸・イソボルネオール・コウポリマ、アクリル酸-2-エチルカプロイル、Ca-CMC、CMC、ゼラチン、グルキヤン、アラビヤゴム、トランドンゴム；濃厚剤、例えばプロピレングリコール、アルギ酸ナトリウム；軟化材、例えばD.B.P；分散剤例えば炭酸カルシウム、ポリエチレン、ステアアルコール、流動パラフィン；乳化剤例えばSpan-60；防腐剤例えばパラオキシ安息香酸エチル；潤滑剤例えばステアリン酸マグネシウム、タルク粉；酵素例えばパパイン、プロメリン、フィシン；甘味料例えばさとう、グルコース、くろさとう、あめ、シロップ、蜂蜜、果糖、マルトース、ラクトース、オリゴマ、香料例えばペパミント、はっか油、緑油、イチゴ油、イソ吉草酸エチル、ブチル酸イソアミル、ココアエキス；色素例えばカラメル、葉緑素；ハーブ例えば、ガンビール、大蒜、葱、白党参、玉竹、桂皮、川牛漆、川キュウ、蕪、生姜、当帰、甘草、黄シ、杏仁、朝鮮ニンジン、熟地、何烏首、貝母、白ジユク、法半夏、陳皮、アスパアラ、ソシ、生地黄、紫蘇、知母、白介子、桑白皮、百合花、コーヒー、お茶らの粉或るいは其の混合物；その他栄養品例えばミネラル、ビタミン、乳製品、ピーナツ製品；及び其の任意の混合物など含むことができる。

40

【0065】

本発明の食用酸及び酸性塩の活性成分を 0.3 % 以上を含む酸性果物、例えばミカン、レモン、うめ、グレプフルーツ、ぶどう、りんご、スターフルーツ、イチゴ、パイナップルなどを直接薬剤となるし、果物から加工した製品が食用酸及び酸性塩の活性成分を成るべ

50

く0.06%以上、もったのぞましのは0.3%以上を含む物も同様に使える。

【0066】

本発明薬剤を食品の形に作った時、その食品を食べた量によって薬剤の投与量に大きい影響を与える。同じ投与量としたら本発明薬剤を含む量が低い食品なら、より多い食品を食べなければならない。薬用量が300mgとして説明しよう、患者一回の飲む量が500ml或は500gとしたら、300mgは500gの0.06%に相当する。同じ様に250ml或は250gとしたら、300mgは250gの0.12%に相当する。患者が薬を飲むには約100ml或は100gのお湯を飲むから、300mgは100gの0.3%に相当する。

【0067】

これに基づき、本発明薬剤の食用酸及び酸性塩の活性成分の量は成るべく0.06%~100%、可は0.1%~100%、良いのは0.2%~100%、最も良いのは0.3%~100%である(表5の実施例に検証する)。

【0068】

本発明薬剤は個人の免疫力を改善する食品、料理、ドリンク、或は保健品の形にした場合、可食用酸及び酸性塩の活性成分の量は成るべく0.06%~10%、可は0.1%~7%、良いのは0.2%~4%、最も良いのは0.3%~2%(食品、ドリンク、保健品の総量で計算する)である。

【0069】

本発明の可食用酸と/またはその酸性塩を食品に加工することができる。所謂アレルギー食品とは、例えばミルク、粉ミルクなどの食品に活性な蛋白質含み、その活性な蛋白質が食べた人にアレルギーを引き起こす食品と言う。活性な蛋白質を活性でない蛋白質にすればアレルギーが起こらない。食品を本発明の可食用酸と/またはその酸性塩で処理して、その活性な蛋白質を変性したら食品のアレルギーを防ぐことができる。その可食用酸及び酸性塩の活性成分の濃度は成るべく0.06%~10%、可は0.1%~7%、良いのは0.2%~4%、最も良いのは0.3%~2%である。

【0070】

海産物を加工するとき、本発明薬剤を適当な量添加すれば、海産物にアレルギーし易い人にとって大変有り難いことである。アレルギーし易い人は海産物を食べられないことである。海産物には高い不飽和脂肪酸を含むので、空気中の酸素に酸化されやすい。本発明薬剤は抗酸化剤なので、それを添加することにより魚の品質が保存される。これも本発明のもうひとつ特徴である。

【0071】

本発明薬剤の治療効果は酸基の数多い方が大きい。クエン酸を例として見ればその効果の順序は次ぎ通りである

クエン酸 > 二水素クエン酸塩 > 一水素クエン酸塩

【0072】

本発明に述べた個体は、脊髄動物で特に哺乳動物、もつとも人間である。

以下の実施例は本発明の精神を表すが、本発明の説明だけで発明の範囲を限定するではない。

【0073】

実施例1~34: 48/80化合物によるヒスタミン遊離に対する本願化合物の抑制効果較による説明する。

48/80化合物はアルカリ性のポリアミン(Sigma, ST.M0, USA)を抗原として、マクロファージらの細胞を刺激した後、本発明薬剤とその他の薬剤を抑制剤とし、ヒスタミンの遊離に対する抑制効果を比較する。

【0074】

(1)、鼠腹腔侵出細胞液の調製。ウシ血清アルブミン0.1%を含んだロック液(Locke's solution: NaCl 9.1%, KC 10.2%, CaCl 20.15, glucose 1.0%, 他は蒸溜水)10mlを放血致死せしめた鼠の腹腔に注射し、軽くマッサージした後開腹し腹

10

20

30

40

50

腔液を採取した。さらに同液 5 ml で腹腔内を洗浄した後該液を採取し先の腹腔液と混合した。該腹腔液を 500 rpm で 5 分間遠心分離し、沈澱物に冷ロック液 5 ml を加え洗浄した後、再度冷ロック液 3 ml 加え鼠腹腔侵出細胞液とした。

【0075】

(2)、48/80 化合物によるヒスタミン遊離に対する薬物の抑制効果  
 上記で得た鼠腹腔侵出細胞液 0.3 ml にロック液 0.5 ml 及下記の表に示す濃度に調製した薬剤(各々薬剤を先ず、1% NaHCO<sub>3</sub> を生理食塩水に溶解した後、ロック液で 100 mg/ml にうすめる)を 1.0 ml を加え 37 °C で 5 分間インキュベーションした。次いで 48/80 化合物のロック溶液 (1 mg/100 ml) を 0.2 ml ずつ

10

くえ 37 °C で 10 分間インキュベーションした。冷却することにより反応を停止させた後、2500 rpm で 10 分間遠心分離し、1.7 ml の上澄部と 0.3 ml の沈澱部に分離した。上澄部に水 0.1 ml と 100% トリクロル酢酸 0.2 ml を加え、沈澱部にロック液 1.5 ml と 100% トリクロル酢酸 0.2 ml を加え、室温で 30 分間放置した後、3000 rpm で 15 分間遠心分離した。上澄部及び沈澱部の各上澄部を 0.35 ml ずつ取り、各々に水 1.65 ml、1N 水酸化ナトリウム 0.4 ml を順次加え、

さらに 0.5% OPT (オルトフタルアルデヒド) メタノール溶液 0.1 ml を加え、4 分間室温で反応させた。次いで 2 M クエン酸 0.2 ml を加え反応を停止させた後、それぞれの蛍光を蛍光光度計により測定した。

20

【0076】

尚、コントロールとして、薬液の代わりにロック液を、ブランクには薬液及び 48/80 化合物の代わりにロック液を加える以外、上記と同様に操作させた。

【0077】

48/80 化合物によるヒスタミン遊離に対する薬液の阻害率は下記式により算出する。

【0078】

$$\text{ヒスタミン遊離率 (\%)} = \{H_s / (H_s + H_r)\} \times 100\% = A$$

H<sub>s</sub> = 上澄部の遊離ヒスタミン量

H<sub>r</sub> = 沈澱部の残存ヒスタミン量

【0079】

$$\text{抑制率 (\%)} = 100 - \{(\text{薬剤の A 値} - \text{ブランクの A 値}) / (\text{コントロールの A 値} - \text{ブランクの A 値})\} \times 100\%$$

計算の結果は表 2 に示す通りである。

30

【0080】

〔表 2〕薬剤のヒスタミン抑制効果

実施例	試験薬剤 (100mg/ml)	ヒスタミン 遊離率 (%)	ヒスタミン 抑制率 (%)
コントロール	コントロール	90.5	-
ブランク	ブランク	9.5	-
1	グリシリジン酸トリナトリム	65.5	30.9
2	塩酸ジフェンヒドラミン	64.7	32.1
3	クエン酸フェニトロサアミン	60.2	37.5
4	コハクサン	8.9	100
5	クエン酸	8.7	100
6	乳酸	8.9	100
7	りんご酸	9.0	100
8	酒石酸	8.9	100
9	フマル酸	8.9	100
10	α-オキシエタン酸	9.0	100
11	α-オキシオクタン酸	9.0	100
12	グルコノラクトン	8.9	100
13	酢酸	9.0	100
14	プロピン酸	9.0	100
15	アスコルビン酸	9.0	100
16	クエン酸二水素ナトリウム	9.0	100
17	クエン酸一水素ナトリウム	58.6	39.1
18	クエン酸二水素カリウム	9.0	100
19	クエン酸一水素カリウム	57.9	40.0
20	コハク酸水素ナトリウム	9.0	100
21	コハク酸水素カリウム	9.0	100
22	酒石酸水素ナトリウム	9.0	100
23	酒石酸水素カリウム	9.0	100
24	りんご酸ナトリウム	9.0	100
25	りんご酸カリウム	9.0	100
26	マレイン酸ナトリウム	9.0	100
27	マレイン酸カリウム	9.0	100
28	フマル酸ナトリウム	9.0	100

10

20

30

【0081】

〔表3〕薬剤のヒスタミン抑制効果

実施例	試験薬剤 (100 mg/ml)	ヒスタミン 遊離率 (%)	ヒスタミン 抑制率 (%)
コントロール	コントロール	90.5	—
ブランク	ブランク	9.5	—
29	フマル酸カリウム	9.0	100
30	リン酸	9.0	100
31	リン酸二水素ナトリウム	40.5	38.6
32	リン酸二水素カリウム	40.0	38.0
33	リン酸一水素ナトリウム	21.0	14.7
34	リン酸一水素カリウム	20.0	13.4

10

## 【0082】

表2のグリシリジン酸トリナトリウム、塩酸ジフェンヒドラミン、クエン酸フェニトロサアミンなどは市販される抗ヒスタミン薬剤である。結果から分るようにヒスタミン遊離に対する抑制率が低い。本発明の薬剤は完全な抑制効果を示す。特に注意すべきことは、クエン酸とクエン酸フェニトロサアミンとの効果の比較である。前者は本発明の物だが後者は伝統的な抗ヒスタミン剤であらう。

## 【0083】

抗ヒスタミンの効果は、同時に外来刺激に依る免疫機能から遊離する成分、例えば12-HETE、LT、PGX、PGI2、TxA2、PGA2、PGE2らの如くを抑制することが出来る、故に血栓の病気に罹らない。

20

〔実施例35から45〕

## 【0084】

：抗遅延型アレルギー免疫反応の試験

体重20～23gの鼠を用い、腹毛を剃った処にオキサゾロンのエタノール溶液(0.5w/v%)0.1mlを塗って感作させた。感作して5日後オキサゾロンのアセトン溶液(0.5w/v%)に試験薬を溶かし、その溶液10μlずつを右側耳介皮膚の両面に、マイクロピペット(10μl)を用いて塗布した。24時間後にエーテル麻酔死させ、薬剤塗布部位の耳介の一部と左側(非塗布部)耳介の対応部分をそれぞれ円型(直計5.5mm)にパンチ切除し、それぞれの重量を測定し、左側耳介片側重量を基準として、右側耳介の腫脹率を算出した。

30

## 【0085】

腫脹抑制率(%) = { (薬剤塗布した右耳介の重量) - (薬剤塗布せず左耳介の重量) } / (薬剤塗布せず左耳介の重量)

## 【0086】

尚、コントロール群にはオキサゾロンのアセトン溶液(0.5w/v%)を塗布した。結果は、コントロール群に対する試験薬投与率として示した。

## 【0087】

〔表4〕 腫脹抑制効果

40

実施例 番号	試験薬剤	薬剤塗布量 (mg/ear )	鼠数	抑制率 (%)
35	塩酸ジフェヒトラミン	1	6	20.0
36	クエン酸ジフェヒトラミン	1	6	25.0
37	コハク酸	1	7	96.0
38	クエン酸	1	7	100
39	乳酸	1	6	97.0
40	りんご酸	1	7	96.0
41	酒石酸	1	7	97.0
42	フマル酸	1	6	98.0
43	アルファーオキシエタン酸	1	6	98.0
44	アルファーオキシオクタン酸	1	6	94.0
45	グルコノラクトン	1	7	97.0

10

表3 から分る様に、伝統薬剤の抗炎効果が良くないが、本発明薬剤は良い結果を得た。抗炎効果があれば同様に抗痛もできる。

〔実施例46〕

【0088】

海産物アレルギーの抑制試験

えびにアレルギー体質を持つ45才の男が、幼い時からえび類に敬遠して来た。蝦を食べる前に本発明薬剤のカプセル(500mg、にんにく30wt%、クエン酸70wt%を含む)2を投げ与したが無事でした。2週後強力な伝統抗アレルギー剤(グリシリジン酸トリナトリウム108mg、オロチン酸60mg、マレイン酸クロフェニラミン5mgを含む、大豊製薬)2を投げ与した後、かに料理を食べた。間もなく重体な過敏作を起こし、つい病院へ運ばれた。

20

〔実施例47~52〕

【0089】

感冒に対する薬剤濃度の試験

本発明薬剤が錠剤やカプセルなどの飲み薬の薬用量では、普通の錠数を増えれば一回の薬用量を増える事ができる。しかし、薬剤が食物と混ぜてあったら、その一回の薬用量が食べた食物総量に制限される。であるから食物の有効薬剤含有濃度に一定の要求がある。飲み物が100mlとして説明しよう。

30

【0090】

6組のそれぞれ同じくない有効薬剤含有濃度を有りし、組ごとの基本組成は同じく、水100ml、アルギン酸プロピレン0.1g、果糖10g、蒜粉300mg、姜粉100mg、当帰粉10mg、蜂蜜3g、杏仁粉10mgを含む。それから6種類量のりんご酸(10mg、60mg、100mg、200mg、300mg、600mg)を各組みに加える。この6組の薬剤を6組(5人一組)の感冒患者ずつに、二時間ずつ一回を投与させた。時間の経つにつれて、感冒の治る状態を観察し、その治る時間を記録した。結果は表4

40

【0091】

〔表5〕 感冒に対する薬剤量の効果

実施例番号	47	48	49	50	51	52
りんご酸の含量、mg	10	60	100	200	300	600
100ml中りんご酸の濃度、%	0.01	0.06	0.1	0.2	0.3	0.6
症状改善の時間、日	8	4.5	3.2	2.2	1.6	1.1
評語	劣	尚可	可	良	優	最優

よって、本発明薬剤組成物の含有量はなるべく0.06%~100%、可は0.1%~100%、良は0.2%~100%、優は0.3%~100%である。本発明薬剤組成物一回の薬用量の濃度範囲は、濃度が大きいほど投与薬用量が小さくなる。毒性のある薬の薬用量はよく(mg/day/kg)で標示するが、本発明薬剤組成物は可食性なので一回に食べられる食物量、その食物に含む薬剤の濃度で表すのが適当であろう。

〔実施例53~63〕

【0092】

薬剤を含む食品の上限濃度の味覚試験

本発明薬剤が食品、アレルギー性食品のアレルギーリスクを下げる食品或は健康食品であるとき、その薬剤の含む量は高いほどよいであるが、酸性が食品の風味に影響する。であるから、食品に対する薬剤の含量には制限がある。

【0093】

250gのウロン茶葉を80のお湯で8300mlのお茶を作った。それに420gの砂糖を加えた後、11組のコップにそれぞれ100mlのお茶を注ぎ、各組のコップに表5に示すりんご酸の量を加えた。6人に飲みさせ、各組の風味を最優、優、良、可、不可に分けて評価した結果を人数で表したのが表5に示す通りである。

【0094】

【0095】

〔表6〕 食品に対する薬剤量が味覚の影響

実施例番号	りんご酸の含む量、%	最優	優	良	可
53	1.0	6			
54	2.0	6			
55	3.0	2	4		
56	4.0		6		
57	5.0		3	3	
58	6.0		1	5	
59	7.0			6	
60	8.0			4	2
61	9.0			2	4
62	10.0				6
63	12.0				不可

この結果から分るように、薬剤を含む食品の上限濃度は、可は10%以下、良は7%以下、優は4%以下、最優は2%以下である。前記した薬剤含有濃度の感冒試験に決めた下限濃度と組み合わせると、食品に含む薬剤量の濃度は、成るべく0.06~100%、好ましくは1.0~100%、よいのは0.1~100%、もつともよいのは0.3~100%であること。

〔実施例64〕

【0096】

みかん皮シロップドリンク

10

20

30

40

50

成分はみかん皮チンキ 50 ml (エタノール 62%)、クエン酸 50 g、タルク粉 15 g、砂糖 850 g、蒸留水、総量 1000 ml である。

製造法は先ずみかん皮チンキ、クエン酸、タルク粉などに水 400 ml を加え、研磨機で均一にし、濾過した後に砂糖を加えて溶解した。最後に蒸留水を加え、総量を 1000 ml し、濾過と包装をした後製品とする。

〔実施例 65〕

【0097】

#### 針剤

成分はクエン酸 36 g、クエン酸二水素カリウム 34 g、滅菌した水適量、総量は 1000 ml とする。

製造法は先ず無菌室でクエン酸とクエン酸二水素カリウムを滅菌した水溶かし、総量を 1000 ml とし、溶液を素焼陶のろ過器でろ過させた後、10 ml のアンプルに充填してチッソ霧いきのもとで溶封させた。それから高压蒸気の滅菌工程をえて製品とする。

〔実施例 66〕

【0098】

#### 軟膏剤

成分は酒石酸 1 g、酒石酸水素カリウム 0.5 g、形質流動パラフィン 10 g、ワセリン適量、総量は 100 g とする。

製造法は通常の方法で研磨混合と調整包装をえて酒石酸 1.5% の軟膏剤とした。

〔実施例 67〕

【0099】

#### カプセル剤

成分はクエン酸 350 g、にんにく 200 g、しょうが 50 g、当帰 10 g、アーモンド 10 g、果糖 300 g。各成分を研磨混合した後、硬質なカプセルに充填して 1000 個のカプセルをえた。

〔実施例 68〕

【0100】

#### 顆粒と錠剤

成分はマレイ酸 30 g、トウモロコシスターチ 20 g、乳糖 20 g、Ca-CMC 5 g、ポリエチレン・ピロリトン 5 g、タルク 10 g である。

製造法は先ずマレイ酸、トウモロコシ・スターチ、乳糖を研磨して細かい粉にし、それからポリエチレン・ピロリトンの 5% 水溶液を結合剤とし、常法に依って 1 ~ 2 m/m の顆粒にした。

【0101】

またタルクを潤滑剤とし、上記の顆粒を製錠機で錠状にして、マレイ酸 300 mg を含む 100 個の錠剤とする。

〔実施例 69〕

【0102】

#### 散剤

成分はフマル酸 50 g、微結晶セルロース 400 g、トウモロコシ・スターチ 550 g、総量を 1000 g とする。

製造法は先ず、フマル酸を水に溶けた後、微結晶セルロースに吸収させ、乾燥した後トウモロコシ・スターチと混合し、常法に依ってフマル酸の 20 倍散剤にする。

〔実施例 70〕

【0103】

#### 丸剤

成分はコハク酸 50 g、リン酸二水素カリウム 1 g、甘草 50 g、朝鮮人參 5 mg、生姜 1 g、スターチ 5 g、蜂蜜 50 g である。

製造法は先ず、コハク酸を研磨して細かい粉にし、それから他の成分と混合でんした後、製丸機でコハク酸 320 mg を含む 100 個の丸剤とした。

10

20

30

40

50

〔実施例 7 1〕

【0104】

口錠剤

成分は ーオキシオクタン酸 100 g、ゼラチン 80 g、グリセリン 200 g、アカシアゴム 20 g、香水 160 g である。

製造法は先ず原料の ーオキシオクタン酸を研磨して細かい粉にした。ゼラチンとアカシアゴムに適当な水加えて軟化した後グリセリンを加え、それから加熱して透明になったら、熱いうちに ーオキシオクタン酸粉末を加え、攪拌均一に成った後、型に注ぎ、冷却して製品とする。

〔実施例 7 2〕

【0105】

懸濁液剤

成分はコハク酸 100 g、SPAN-60 20 g、パラーオキシ安息香酸エチル 100 mg、落花生油適量、総量を 1000 ml とする。

製造法は先ず、コハク酸とSPAN-60を研磨機で細かい粉にした後、パラーオキシ安息香酸と落花生油を加え、攪拌機で3分間激しい攪拌したら缶に詰めて製品とする。

【0106】

〔実施例 7 3〕 ーオキシエタン酸液剤（非チンキ溶液）

成分は ーオキシエタン酸 6 g、ステアリルアルコール 47 g、エチレングリコール 47 g、総量を 100 g とする。

製造法は先ずステアリルアルコールと ーオキシエタン酸を蒸気浴に溶かし、それからエチレングリコールを加えて、完全混合するまで攪拌し、蒸気浴から卸したら 6% ーオキシエタン酸を含む非チンキ溶液とする。

〔実施例 7 4〕

【0107】

クリーム

甲成分はステリン酸 15 g、ヘキサデカンアルコール 5 g、ポリエチレングリコール 400 5 g、流動パラフィン 4 g、クエン酸 5 g である。

乙成分はグリセリン 10 g、純水を加えて 100 g とする。

製造法は甲と乙成分をおのおのに調製した後、常法に依って二組の成分を混合均一にし、クエン酸 5% を含む 100 g のクリームとなる。

〔実施例 7 5〕

【0108】

スプレー

成分はクエン酸 0.25 重量部、エタノール 33 重量部、残りは推進剤 12 / 114 (20:80)、総量を 100 重量部とする。

製造法は先ず、クエン酸をエタノールに溶け、冷却して定量的にスプレー容器に充填し、それから -30 に冷却した推進剤を定量的に充填した後、すぐバルブを閉めて製品とする。

〔実施例 7 6〕

【0109】

食品に混ぜる(缶詰め)

製造法は先ずいわし 10 kg を洗浄し、頭尾と内臓を取り除いた後、適当な大きさに裁き、ついて 1.2 kg の塩と 800 g のクエン酸をとけてあった 20 リットルの熱いお湯で煮熟した後、4号缶に 350 g の魚肉を詰め、それから 75 g のトマトケチャップを加え、封缶後通常の熱処理で滅菌して製品とする。

〔実施例 7 7〕

【0110】

食品に混ぜる(クッキー)

成分はメリケン粉 10 kg、砂糖 3.5 kg、ショートニングオイル 0.8 kg、水飴 1 k

10

20

30

40

50

g、塩0.03kg、発酵剤0.2kg、アルファ-オキシエタン酸0.6kgである。

製造法は通常なクッキー製造方法に従い、即ちメリケン粉、砂糖、塩、アルファ-オキシエタン酸を別々に研磨粉碎し、網に振り分けた後混合し、一部の発酵剤とメリケン粉も振り分けた後に加えて混合し、最後に水飴とショートニングオイルを加えてよく混合する。混合物を整形し、少量サダオイルを塗ったプレートで、前半180～200、中間220～250、後半150～205の範囲でやいて製品とする。

〔実施例78〕

【0111】

食品に混ぜる(ケーキ)

成分はメリケン粉1kg、砂糖1kg、玉子1kg、グルコウノラクトン150g、水300gである。 10

製造法は先ず、玉子の白身を泡立ち器で泡を立ったら、玉子の黄色、砂糖、グルコウノラクトン、水などを加え、攪拌均一にしたらメリケン粉を振り分けて加え、軽く混合して型に注いだ後、焼いたら製品とする。

〔実施例79〕

【0112】

食品に混ぜる(キャンディ)

成分は白砂糖430g、でんぷんシロップ350g、転化シロップ170g、ゼラチン50g、クエン酸二水素ナトリウム20g、クエン酸二水素カリウム20g、バニラ精2mlである。 20

製造法は先ず、ゼラチンを小粒にきり、二重なべに約3倍の水を加え、二重なべで加熱軟化した。ソフトキャンディ製造方法で、白砂糖、でんぷんシロップ、転化シロップを溶解して煮込めた後、クエン酸二水素カリウム、クエン酸二水素ナトリウム、香料を加えて混合均一にし、ついに溶かしたゼラチン液を加え、注意深い攪拌して泡を除き、粉型成形、切、包装らの工程をえて製品とする。

〔実施例80〕

【0113】

食品に混ぜる(チュインガム,片剤)

成分はポリ酢酸エチレンの50%液500g、軟化材(D.B.D)150g、炭酸カルシウム200g、メリケンコ50gらを混合してガム剤とする。 30

製造法は先ず、ガム剤を210gを、リンゴ酸50g、砂糖650g、水飴100g、薄荷3mlなどと練った後、圧出、ローラーでならし、きり、包装など工程をえて製品とする。

〔実施例81〕

【0114】

食品に混ぜる(ミネラルを含む乳酸飲料)

成分はスキムミルク1kg、砂糖1.5kg、乳酸15kg、乳酸カルシウム5g、プロピレンアルギン酸グリコル4gであらう。

製法は先ず、スキムミルクを50℃まで加熱し、砂糖を加えて溶解後、乳酸カルシウムとプロピレンアルギン酸グリコルを加え、80℃で2時間を保ち、滅菌後ろ過し、15℃まで冷却をした。乳酸に水を加え75mlになってから、そのろ液を攪拌しながら加えた後、瓶に詰めて製品とする。 40

〔実施例82〕

【0115】

食品に混ぜる(ピーナツ製品)

成分はピーナツ1kg、塩20g、フマル酸25g、レシチン50g、パイナップル酵素20mg、アルコール2mlである。

製法は先ず、ピーナツを160℃に1時間炒め、十分に乾燥したら粉碎機で粉砕し、皮と胚を振り分け除く後塩、レシチン、パイナップル酵素(先ずアルコールに溶けた)フマル酸を加えてペースト成るようにして製品とする。 50

## 〔実施例 83〕

## 【0116】

食品に混ぜる(プーディン)

成分はミルク750ml、玉子6個、砂糖150g、酒石酸21g、イソ吉草酸エチル2滴、カラメル原料(砂糖100gと水6g)を10人前分の原料とする。

製法は先ず、砂糖と水とをフライパンでカラメルに調製した後、それを容器底に少量のバターを塗った10個のプーディン容器に分けた。底湿った鍋にミルクと香料を加えて加熱し、沸騰しよう時に攪拌しながら、別に泡立ち機で玉子と砂糖の混合物を泡立ちにした混合液を加えて攪拌し、液体を容器に注いで、160の蒸し機で30分間処理したら製品とする。

10

## 〔実施例 84〕

## 【0117】

オレンジジュース

原料は甘み10度、酸1.0%のオレンジジュース5kg、無水果糖0.85kg、オレンジ・エッセンス1ml、クエン酸150gである。

製造方法は、原料を混合溶解し、水を加えて総量を10リットルのオレンジジュースとする。それを包装すれば製品とする。

## 〔実施例 85〕

## 【0118】

ソフトジュース・ドリンク(オレンジジュースを含む)

原料は甘み50度、酸味6%のオレンジジュース5kg、砂糖1.2g、りんご酸200g、オレンジ・エッセンス5ml、水適量、総量を10リットルとする。

製法は原料を混合溶解し、水を加えて総量を10リットルした後、瓶に詰めて通常法によって二酸化炭素気体を加えて製品とする。

20

## 〔実施例 86～95〕

## 【0119】

果物を原料とする製剤

原料は本発明可食用有機酸成分が0.3%以上を含む果物、例えばミカン、モン、ウメ、グレプフルーツ、プロウ、りんご、スターフルーツ、イチゴ、パイナップルなどを、通常の製缶法で選び、洗浄、枝除き、頭尾切、皮むきと核を除き、芽を除き、輪きり、缶詰め、秤量、糖液加え、殺菌、冷却、検査、包装など工程缶詰めにする。

30

## 【0120】

前に述べた実施例は皆純粋な有機酸を使った。今は直接酸を含む果物を有機酸の物質として、前記した実施例に加え、酸度の低いものは研磨或いはジュースにした状態で、濃縮操作をえて酸度を引き上げ、酸量を計算した上実施例に加える。

## 【0121】

例えば実施例84、10リットルのオレンジジュースを作るには、酸度1.0%のオレンジジュース5kg、と150gのクエン酸が必要である。クエン酸で計算すれば200gのクエン酸に相当する。表にある酸度の違う果物を200gのクエン酸に入れ替わると表6の通りである。

40

## 【0122】

〔表7〕 果物を原料とした時薬剤量の換算

実施例 番号	果物	酸度 %	200gクエン酸に相 当する量、kg	評語
86	酸みかん	6	3.33	
87	みかん	4	5	
88	レモン	7.0	2.85	
89	うめ	3.8	5.2	
90	フルーツグレー プ	2.0	10	濃縮が必要
91	ぶどう	1	20	濃縮が必要
92	りんご	0.5	40	濃縮が必要
93	スターフルーツ	5.0	4	
94	イチゴ	0.8	25	が必要
95	パイナップル	4.5	4.4	

10

## 【0123】

表から分るように実施例90、91、92、94は10kgより多い果物を要し、故に使う前に濃縮させて体積を減らすことが必要である。

本発明薬剤はたべられる有酸なので、酸を含む果物の利用は当たり前のことである。その他の成分は、薬剤が許容するピヒクルに当たる。

20

〔実施例96〕

## 【0124】

果物(レモン)

原料は酸度6%のレモン1kg、砂糖粉0.5kg、蜂蜜0.3kg、甘草膏1g、塩0.2gである。

製造方法はレモンを選び、皮削り、洗浄、切、瓶詰め半量、砂糖粉、蜂蜜、甘草膏、塩を激しい攪拌うちに順序に加えた後、等量のを瓶に加えて封瓶、熱殺菌、冷却をえて製品とする、或いは熱処理せず。

30

〔実施例97〕

## 【0125】

果物(酸スターフルーツ)

原料は酸度5%のスターフルーツ1kg、砂糖粉0.5kg、蜂蜜0.3kg、甘草膏1g、塩0.2gである。

製造方法はスターフルーツを選び、洗浄、頭尾切、3/4インチに切、瓶詰め半量、砂糖粉、蜂蜜、甘草膏、塩を激しい攪拌うちに順序に加えた後、等量のを瓶に加えて封瓶、熱殺菌、冷却をえて製品とする、或いは熱処理せず。

〔実施例98〕

## 【0126】

インスタント・コーヒーとテトラパック・コーヒー

原料はコーヒー豆10kg、りんご酸1.5kg、砂糖9.6kg、クリンマー2kg、水適量である。

製造方法はコーヒー豆を炒め、粉碎、加圧熱水こし、10リットルの30%エキスをえた。そこに、りんご酸を加えた後常法でチッ素雰囲気のもとで凍結乾燥させると酸33%を含む4.5kgのコーヒー・エキスを得た。

40

## 【0127】

このエキスを砂糖とクリンマとを混ぜた後、17gの量に小分けしてアルミニウム・フイルに詰め、携帯式のコーヒーとなる。

## 【0128】

50

前に得た10リットルの30%エキスに、りんご酸1.5kg、砂糖9.6kg、クリンマ7.2kg、と水を加えて総量240リットルと成り、再び沸かし、冷却後、200mlに小分けて包装すると、1200パックの製品をえた。

〔実施例99〕

【0129】

りんごサイダー

原料は砂糖1.4kg、りんご酸40g、イソ吉草酸ブチル4g、ビタミンB<sub>1</sub> 20mg、水適量、総量は10リットルである。

製造方法は先ず砂糖を56%の溶液に作る。酸、香料、ビタミンなどを水に溶けた後砂糖液と混ぜた後、ろ過、冷却、高圧の二酸化炭素気体と接触、瓶詰め  
10  
の工程をえて10リットルの製品とする。その際瓶の圧力は15で50lb  
である。

〔実施例100〕

【0130】

サルサ

原料はサルサエキス100ml、アルコール24ml、砂糖500g、果糖390g、五酸化ニリン5.5g、カラメル10g、香草精1ml、クエン酸100g、水適量、総量を  
10リットルとする。

製造方法は先ず香料アルコールに溶けた後サルサ・エキスと混ぜ、それから  
他の成分とを純水に溶けて10リットルとする。次いで、サイダーの製造方法と同じ工程  
20  
をえて製品とする。

〔実施例101〕

【0131】

コーラ

原料はコーラ種のエキス100ml、アルコール24ml、砂糖500g、果糖390g、  
五酸化ニリン5.5g、カラメル10g、香草精1ml、カフェイン1.4g、クエン酸  
100g、水適量、総量を10リットルとする。

製造方法はサルサと同じ。

〔実施例102〕

【0132】

醗酵乳飲み物

原料はスキムミルク10リットル、スキム粉ミルク2kg、水飴5kg、砂糖3kg、  
CMC100g、クエン酸50g、リン酸10g、乳酸菌因子180ml、香草精1mlであ  
る。

製造方法は先ずスキムミルクとスキム粉ミルク混ぜた後、水飴と砂糖を溶け、  
80で30分加熱し、40まで冷却しとき乳酸菌因子を加え、38で2時  
間の醗酵を行い、ジェリ化したらクエンとリン酸を加え、次いで、激しい攪拌  
をして更に60まで加熱して均一化し、CMC液を加え、分散乳化後、水飴と  
砂糖を加えて攪拌と同時に加熱して溶け、80で20分加熱滅菌する。熱い  
うちにろ過し、冷却少料量アルコールにとけた香料を加え、瓶詰めして製品と  
40  
する。もし最後の滅菌をしないと、活性乳酸菌を含む飲み物である。

〔実施例103〕

【0133】

ビール

原料は台湾公売局のビール10リットル(その比重は1.0075、浸出物質3.4%、  
pH4.2、酸度1.3)、クエン酸45g、クエン酸二水素カリウム25g、二酸化炭素  
気体である。

製造方法はビールにクエン酸とクエン酸二水素カリウムに溶けて混ぜた後、  
二酸化炭素気体を補充したら瓶詰めして製品とする。

〔実施例104〕

## 【0134】

## 果実酒

原料はレモン1.5kg、にんにく300g、生姜50g、果糖200g、米酒2リットル、蜂蜜300gである。

製造方法は先ずレモンの皮を剥き除いたら片に切って瓶に詰める。にんにくはマイクロエブで1分間加熱し、冷却後瓶に詰める。生姜も片に切って瓶に詰める、最後に果糖、米酒、蜂蜜加え、瓶を閉めて一月置いたら製品となる。

〔実施例105〕

## 【0135】

その他の酒、例えばウイスキー、米酒、ブランディ、清酒、コウリョウ酒、ぶどう酒など。 10

酒を醸造するとき皆有機酸が副産物として出で来る。例えば米酒

(0.4% 0.6%)、清酒(0.15%)、コウリョウ酒(0.055 0.07%)、ぶどう酒(0.5%~3%)である。故に本発明の酒配合剤は既成のさけであり、酸度を2 3%を目安として、足りない分を酸で補おう。

〔実施例106〕

## 【0136】

## 五加皮薬酒

原料は薬材20g(五加皮0.5g、桂皮1.9g、当帰1.5g、玉竹5g、白党参0.4g、川キョオ0.7g、甘草0.7g、何烏首1.5g、川牛漆0.5g、熟地7.5gを含む)、 20  
アルコール3.07リットル、カラメル1.5g、飴400g、白糖400g、醤油色素20g

クエン酸380g、吉草酸アミル1g、総量が2.3リットルである。

## 【0137】

製造方法は先ず薬材の玉竹と熟地を除いてその他のものを粉碎し混合して袋に詰めてアルコールに二週間浸漬する。玉竹と熟地を粉碎した後水を加え二重鍋で8時間煮込む。沸いた水で飴を溶け、そこに浸薬のアルコールと煮込みの水溶液とを混ぜ、アルコールの含有量を25%に調整し、色素と香料を加え、充分攪拌して一週間放置し、沈でん、貯蔵、瓶詰めなど工程えて製品とする。 30

〔実施例107~111〕

## 【0138】

## チンキ剤、抗炎症、鎮痛、抗痒

原料はクエン酸10g、グリセリン5g、アルコール(70v/v)90ml。

製造方法は原料を混ぜて製品とする。

## 【0139】

各症状の治療の患者は五人を一組、一日三回の薬剤を塗って、結果は表7に示す通りである。本発明薬剤は良い効果を持ち上、色がないので着物に汚す事がない。皮膚破れた傷には短時間の刺激感がある。明らかに、本発明薬剤は抗炎症剤、鎮痛剤、抗痒剤に適用する。 40

## 【0140】

〔表8〕 チンキ剤の治療試験

実施例	症状	治療結果
107	挫傷	1日治る、痛み消す
108	虫刺され(腫、痒、痛み)	半時間で痒止め、3時間で腫消す、痛み消す
109	痒疹	1日目に効き
110	皮膚破れ、挫傷	乾いた傷に緊張感なく、癒合早い、痛み消す
111	膿胞、痛み	1日で膿胞が縮小、2日で痛み消す

10

## 〔実施例112〕

## 【0141】

アレルギーリスクを下げる乳製品

原料はミルク10リットル、クエン酸15g、Ca-CMC3gである。  
製造方法は、ミルクを攪拌しながらCa-CMCを加え、均一にしたらクエン酸を加えて溶け、又攪拌均一してアレルギーリスクを下げる牛乳製品とする。アレルギーリスクを下げる牛乳をスプレー乾燥機で粉ミルクに製造すれば、アレルギーリスクを下げる粉ミルクができる。

## 〔実施例113〕

## 【0142】

蝦の加工

原料は小えび10kg、塩360g、クエン酸360g、水20リットルである。  
製造方法は先ず籠に蝦を入れ、水槽で水洗いした後水をこす。塩とクエン酸をとけてあったすでに沸かした200リットルの水溶液に、干した蝦を入れ20分間煮熟し、熟したえびを取り出して薄い草座に置いて日干し、干した物を包装して製品とする。本発明薬剤で処理した蝦の新鮮さを長期に保存することができるうえ、アレルギーになり易い人に食べさせても免疫上の問題がなく。

20

## 〔実施例114〕

## 【0143】

干し魚の加工

原料は小いわし10kg、塩1.2kg、クエン酸1kg、水20リットルである。  
製造方法は先ず塩とクエン酸をなべにある20リットル水に溶けて煮液とる。いわしを水槽中で水洗い、取り出して10層を重ねる蒸し籠に詰めて、沸騰した水槽液に入れ、原料を入れた後、釜の水が再び沸かした時は煮熟時間である。新鮮な煮液を加え、釜液に浮かぶものを洗い落とした後、蒸し籠を取り出してそのまま日干しにする。毎日一回籠を反転して干し、夏には約3日で完成する。いわしを包装して製品とする。

30

## 〔実施例115〕

## 【0144】

塩干いわし

原料はいわし10kg、塩1kg、りんご酸400gである。  
製造方法は先ず新鮮ないわしを水で洗いした後、塩とりんご酸を溶けてある6リットルの浸液に入れ、8時間後取り出し、日干しにしたら製品とする。

40

## 〔実施例116〕

## 【0145】

かに缶詰め

原料は帝王かのに肉2kg、塩50g、りんご酸100gである、  
製造方法は先ず塩とりんご酸を1.5リットル水に溶け、この溶液を沸かした時かに肉を入れ、肉色が白くなったら取り出し、缶に詰め、封缶、加圧滅菌、冷却、検査などの工程をえて製品とする。

50

## 〔実施例 117〕

## 【0146】

玉子料理（コハク酸入り芙蓉料理）

原料はかに缶詰め 1 / 2 缶、米酒 10 ml、玉子 6 個、コハク酸 6 g、塩 3 g、味の素 1 g、落花生油 15 g、グリーンピース 5 g で 4 人前分である。

製造方法は先ずかに肉に酒、玉子、コハク酸、塩、味の素等と調和し、鍋に落花生油を入れ、煙が出し始めとき、かに肉調和物をグリーンピースと半熟に炒め、裏返してちょっと炒めたら製品となる。

## 〔実施例 118〕

## 【0147】

魚缶に二種類の活性成分を含む（クエン酸と乳酸菌ニシン）原料は実施例 76 の製造工程には、トマトケチャップを加える前に、その 75 g のトマトケチャップを先ず 10 mg の乳酸菌ニシン（NISIN）と混ぜた後封缶と通常の工程を得て製品とする。

10

## 〔実施例 119〕

## 【0148】

皮膚からの吸収剤

基材の組成はアクリ酸エステルオリゴマー（C4 ~ C8）47%、と（アクリ酸 2-エチル・ヘキシ 96%、n-エチレン-2-プロピトン 4%）53%とを混ぜ、それから 5% の 2-[4-(2-オキシ-2-メチル-1-オキシプロピル)ベゾエル]-2-アクリエステルの硬化剤と混ぜさせる。

20

## 【0149】

皮膚吸収なはり付け剤の組成は、ペーパミント 0.9 g、ハッカ油 1.2 g、樟脳 0.8 g、クエン酸 1.2 g、と上記の基材と調和して 100 g とする。処理した紙に 2 組の薬剤を均一に塗り、300 w / inch の紫外線に 1 分間照射して製品とする。

## 【0150】

本発明製品を 5 人の試験者に長時間使用したところ、アレルギーや痒みもせず。薬剤の吸収効果が伝統のものより良いことが分った。

## 〔実施例 120〕

## 【0151】

抗アレルギー手袋の製造

原料はラテックス（pH 10.5、アモニアを含む、固体成分 50%、Taiping, Perak, Malaysis 産）200%、ホウ酸で処理した乳汁蛋白（固体成分 10%）75%、酸化亜鉛分散液（固体成分 50%）10.0%、エピクロヒトリンでクロスリンクしたトウモロコシでんぷんスラリー（固体成分 50%）133%、イオウ 1%、分子量 500000 ~ 1000000 のカルボキシポリメセリンポリマー。0.05%、そのほか  
は水で固体成分が 10% 成るように希釈する。凝集液は硝酸カルシウム 45% の純水水溶液である。

30

## 【0152】

製造方法は普通の手袋製造方法に従い、まず手型を凝集液、乾燥、ラテックス液、乾燥、ラテックス液、口折、乾燥、クロスリンク、洗浄、乾燥、5% のクエン酸水溶液、乾燥、粉かけ（粒度 5 ~ 40 ミクロンの酸化マグネシウム）、型はずれ、包装の工程をえて製品とする。

40

## 【0153】

上記の工程には、もし本発明の薬剤液に浸漬しないと、本発明の薬剤を粒度 5 ~ 40 ミクロンにした後、4% を含有率のように粉剤と混合して粉かけする。この製品を医療用ラテックス手袋にアレルギーし易い 5 人に使用させたところ、皆アレルギーの症状がなかった。

## 〔実施例 121〕

## 【0154】

50

## 頭皮ふけ防止剤

原料のはっか油 1.2%、グリセリン 6%、クロロフィル 0.2%、りんご酸 2%、アルコール 60%、純水 30.6%などを混合してヘアトニックとなる。

## 【0155】

ふけのある患者 5 人を試験者として、洗髪した後、毎日二回頭皮に塗る。ふけと痒みの症状がなくなった。

## 〔実施例 122〕

## 【0156】

ぶどう糖注射液(他の活性成分を含む)

無菌室で高圧蒸気滅菌した純水 10 リットルに、500 g のグルコースとクエン酸 10 g を溶け、無菌ろ過処理した後、GMP の規定により 500 ml 瓶に詰めて製品とする。

## 〔実施例 123〕

## 【0157】

抗自由基試験

本試験には、自由基量の測定は米国のバイオバイタル(BioVitale Inc. Irvine, La., USA)の個人用自由基試験キット(Individual free radical testing kit)を使用する。方法は受験人の尿をキットのピペットで一定量を取り、試験剤を入れてあるアンプルの蓋を開け、ピペットにある尿をくわえ、瓶を振って 5 分間経ったら、瓶内液体の色をキットの標準表に照らし、その合ったものを読み取る。標準表には、最適(0)、低い量(+1)、中間量(+2)と高い量(+3)の四つのランクに分ける、

## 【0158】

試験する前に、40~50歳の5人の尿を測定した、その中自由基量が中間量のは二人、と高い量のは三人でした。この五人に各々実施例 51 の薬剤一日三回を投与した。2 日後各々の尿の自由基を分析した結果は表 8 に示した通りでした。本発明製品は良い抗自由基の効果をもつ。

## 【0159】

## 〔表 9〕 尿液自由基の含量

項目	試験前尿液の自由基量	本発明製品投与し後 尿液の自由基量
受験者 1	+2	0
受験者 2	+2	0
受験者 3	+3	0
受験者 4	+3	0
受験者 5	+3	0

## 〔実施例 124 ~ 128〕

## 【0160】

酵素活性の抑制試験

前に行った実施例 1 ~ 45 と実施例 107 ~ 111 から分るように本発明薬剤は、ヒスタミン、炎症、鎮痛、抗痒み等の症状を抑制する事ができる。薬理的からも分る前列腺素の遊離をも抑制し、故に栓子と血栓の生成に依る脳卒中の脳出血と心筋梗塞などの心血管病気を除かれる。何故ならば血小板の出す前列腺凝素は血小板に凝集のメッセージを強め、それは血固まりを生成するのははじめてである。実施例 123 の自由基量の試験結果から分り、前列腺素の遊離に必要なシクロキシゲナーゼの活性には過酸素自由基が存在しない。フライドウィチ(Fridowich)に依るとパーオキシート自由基の生成する途中には、キサンチン酸酵素をもって体外で試験することができる(Fridowich, I., 1970, J. Biol. Chem., 215, 4053 ~ 4057)。よって、本発明はこの方法で薬剤の効かを証明する。

## 【0161】

キサンチン酸酵素の抑制試験は、カルカール(H.M. Kalchal)の方法で行う

(J.Bio. Chem., 167, 429~443, 1947)。その基本の原理はキサンチン酸酵素

がキサンチンに作用したら、キサンチンが尿酸変わる。分光光度計法によっての尿酸量を測ったら薬剤のキサンチン酸酵素に対する抑制効果を計算する事ができる。

【0162】

操作の順次は、過酸素自由基の生成する時には、分光光度計の1cmセルに最終濃度が0.01u/mlに成るようにキサンチン酸酵素を入れ、そこに0.05M (pH7.4)のリン酸バッファ剤またはインヒビターを加える。反応時間の初めはキサンチンの最終濃度が $5 \times 10^{-5}$  Mになった時からである。コントロール組には沸騰して処理したキサンチン酸酵素を用いて、キサンチンと薬剤と混ぜ、サンプル誤差をさげる。

10

【0163】

測定条件は波長295nmで2分間に、30秒毎にそのデータをとる。薬剤の抑制活性の表示法として、各々抑制剤の各種の薬用量が酵素の活性の抑制率(%)で表す。キサンチン酸酵素の活性計算単位は0.001/M/minの変化量である。対数記録用紙に各々添加した抑制剤の濃度(M)を抑制率(%)の函数とする。最後に線性の回帰法で酵素の抑制率が50%に達した時の薬剤の濃度(IC<sub>50</sub>)を求める。

【0164】

測定した薬剤は、コハク酸、クエン酸、りんご酸、酒石酸、フマル酸、葉酸等で、葉酸は比較の目安である。結果は表に示す通り、本発明薬剤が良い抑制効果でした。

20

【0165】

〔表10〕 抑制酵素の活性

実施例	薬剤	IC <sub>50</sub> (50%の抑制の濃度)
124	コハク酸	$1.18 \times 10^{-7}$ M
125	クエン酸	$1.00 \times 10^{-7}$ M
126	りんご酸	$1.12 \times 10^{-7}$ M
127	酒石酸	$1.02 \times 10^{-7}$ M
128	フマル酸	$1.01 \times 10^{-7}$ M
129	葉酸	$6.62 \times 10^{-7}$ M

30

〔実施例130〕

【0166】

抗痛の試験

本発明薬剤(りんご酸300mg、酒石酸300mg、クエン酸300mg、カフェイン50mg、カテキン10mg)を生理痛と頭痛があった5人に投与した。10分~30分間で痛を緩和した。

40

【 國際調查報告 】

60550790013



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/000402

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC7:A61K31/185, 31/19, 31/194, A61K33/42, A61P37/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CHINESE NON-PATENT LITERATURE		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPDOC, WPI, PAJ, ANPAT, CA, MEDLINE, CNKI: edible acid, citric, malic, ascorbic, lactic, fumaric, succinic, tartaric, acetic, propionic, phosphoric, phosphate, immunity, immunological disease, allergy, allergia, food, beverage, health care product		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6297244 B1 (Mamoru Ohashi, Amagasaki ET AL), 2.Oct. 2001 ( 02.10.2001 ) , see claims 4,7	1-7, 13-20, 43-50
X	WO 0128556 A2 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY), 26.Apr.2001 ( 26.04.2001 ) , see claim 2	1, 3-7, 13-20, 43-50
X	WO 0176583 A1 (VERTELETSKY, Pavel Vasilievich), 18.Oct.2001 ( 18.10.2001 ) , see claim 1	1, 3-7, 13-20, 43-50
X	CN 1083703 A (BURBENSKAYA N ET AL), 16.Mar.1994 (16.03.1994), see claims 1,2	1, 3-7, 13-20, 43-50
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 10.Agu.2004 (10.08.2004)	Date of mailing of the international search report 26 - AUG 2004 (26 - 08 - 2004)	
Name and mailing address of the ISA/ 6,Xitucheng Road, Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, 100088, P.R.China	Authorized officer LIU Qiming Telephone No. 86-10-62085248	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/000402

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 1456165 A (GUO, Shuping), 19.Nov.2000(19.11.2000), see claim 1	1, 3-7, 13-20, 43-50
X	CN 1084714 A (CHINESE TRADITIONAL MEDICINE DEV GEN CO), 6.Apr.1994(06.04.1994), see abstract and claims 1,2	39-40
X	EP 1197152 A (Ajinomoto Co.Inc.), 17. Apr.2002 (17.04.2002), See claim 4,7	31-35, 38-40
X	CN 1356393 A (GUANGZHOU INST GEO CHEM CHINESE ACAD SCI), 3.Jul.2002 (03.07.2002), see claim 1	33-34,36-37
X	CN 1039709 A (GUO, Xiangsi), 21.Feb.1990 (21.02.1990), See claim 1	41
X	XINBIANYAOWLIXUE (ChenXinqian ET AL.), People Hygiene Publishing Company, 14th edition, 31.Jan.1998(31.01.1998), see page 476-477,	21-22

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2004/000402

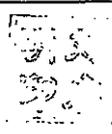
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)</b>	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.:54	because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: The subject-matter of claim 54 is directed to a method of therapeutical treatment.
2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 8-12,24,25-30	because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: the subject-matter of claims 8-12, 24 is so unclear that no meaningful international search can be carried out. The claims 25-30 aren't supported by the description that no meaningful international search can be carried out .
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.:	because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)</b>	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: The independent claim 1 relates to pharmaceutical composition comprising an edible acid and/ or acidic salt thereof, the independent claim 21 relates to the use of an edible acid and/ or acidic salt thereof in the manufacture of pharmaceutical composition, the independent claim 25 relates to the use of an edible acid and/ or acidic salt thereof in the manufacture of food, beverage or health care product, the independent claims 31, 33 relate to the method of the manufacture of protein denaturation food and food reducing risk of allergy , respectively. the independent claim 51 relates to the method reducing allergen of object. Because independent claim 1, 21, 51 and independent claim 25, 31 and 33 contain no the same or corresponding special technical feature, claims above don't meet the request of unity (Rule 13.1, 13.2). At the same time, because the independent claim 1 has no novelty, thus dependent claim 2 and 3 also contain no the same or corresponding special technical feature, claim 2 and 3 don't meet the request of unity (Rule 13.1, 13.2, 13.4).	
1. <input checked="" type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input checked="" type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2004/000402

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-B-6297244	02-10-2001	TW-A-485047	01-05-2002
		WO-A-9920276	29-04-1999
		AU-A-9461898	10-05-1999
		EP-A-1038525	27-02-2001
		CN-A-1282247	31-01-2001
WO-A-0128556	26-04-2001	KR-A-2001015780	26-02-2001
		HU-A-200204123	28-04-2003
		AU-A-200112147	30-04-2001
		EP-A-1242073	25-09-2002
		CN-A-1379667	13-11-2002
WO-A-0176583	18-10-2001	JP-T-2003512325T	02-04-2003
		KR-A-2002089444	29-11-2002
		AU-A-200063274	23-10-2001
		BR-A-200017206	14-01-2003
		EP-A-1272171	08-01-2003
CN-A-1083703	16-03-1994	WO-A-9401099	20-01-1994
		AU-A-2330892	31-01-1994
		EP-A-0617958	05-10-1994
		JP-T-6510547T	24-11-1994
		EP-A-0617958	06-09-1995
CN-A-1456165	19-11-2003	US-A-5559152	24-09-1996
		None	
		None	
		JP-A-2002369653	24-12-2002
		CN-A-1347657	08-05-2002
CN-A-1084714	06-04-1994	CA-A-2358381	10-04-2002
		US-A-2002061358	23-05-2002
		BR-A-200104466	04-06-2002
		None	
		None	
EP-A-1197152	17-04-2002		
CN-A-1356393	03-07-2002	None	
CN-A-1039709	21-02-1990	None	

5

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2004/000402
<b>A. 主题的分类</b> IPC7: A61K 31/185, 31/19, 31/194, A61K33/42, A61P37/00 按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
<b>B. 检索领域</b> 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K, A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 中国非专利文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNPAT, CNKI: 可食用酸, 柠檬酸, 苹果酸, 抗坏血酸, 乳酸, 富马酸, 琥珀酸, 酒石酸, 乙酸, 丙酸, 磷酸, 磷酸盐, 免疫力, 免疫疾病, 过敏, 食品, 饮料, 保健品 EPODOC, WPI, PAJ, CA, MEDLINE: edible acid, citric, malic, ascorbic, lactic, fumaric, succinic, tartaric, acetic, propanoic, phosphoric, phosphate, immunity, immunological disease, allergia, allergy, food, beverage, health care product		
<b>C. 相关文件</b>		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	US 6297244 B1 (Mamoru Ohashi, Amagasaki ET AL), 2.10 月 2001 ( 02.10.2001 ), 参见权利要求 4,7	1-7, 13-20, 43-50
X	WO 0128556 A2 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY), 26.4 月 2001 (26.04.2001), 参见权利要求 2	1, 3-7, 13-20, 43-50
X	WO 0176583 A1 (VERTELETSKY, Pavel Vasilievich), 18.10 月 2001 (18.10.2001), 参见权利要求 1	1, 3-7, 13-20, 43-50
X	CN1083703 A (L.A.考米沙劳娃 等), 16.3 月 1994 (16.03.1994), 参见权利要求 1,2	1, 3-7, 13-20, 43-50
PX	CN 1456165 A (郭曙平), 19.11 月 2003 (19.11.2003 ), 参见权利要求 1	1, 3-7, 13-20, 43-50
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 10.8 月 2004 (10.08.2004)		国际检索报告邮寄日期 26.8 月 2004 (26.08.2004)
中华人民共和国国家知识产权局(ISAACN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		授权官员 刘启明  电话号码: (86-10)62085248

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/000402

C(续). 相关文件		
类型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 1084714 A (湖南省国药开发总公司), 6.4 月 1994 (06.04.1994), 参见摘要, 权利要求 1、2	39-40
X	EP 1197152 A (Ajinomoto Co.Inc.), 17.4 月 2002 (17.04.2002), 参见权利要求 4, 7	31-35, 38-40
X	CN 1356393 A (中国科学院广州地球化学研究所), 3.7 月 2002 (03.07.2002), 参见权利要求 1	33-34, 36-37
X	CN 1039709 A (郭湘湘), 21.2 月 1990 (21.02.1990), 参见权利要求 1	30, 41
X	“新编药理学” 人民卫生出版社, 1997, 第 14 版 (陈新谦等), 31.1 月 1998 (31.01.1998), 参见第 476-477 页	21-22

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/000402

## 第II栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(按第1页第2项)

按条约17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1.  权利要求:  
因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题, 即:  
权利要求54涉及疾病的治疗方法。
2.  权利要求: 8-12, 24, 25-30  
因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索,  
具体地说:  
权利要求8-12, 24不清楚, 权利要求25-30没有得到说明书的充分支持。
3.  权利要求:  
因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

## 第III栏 关于缺乏发明单一性的意见(按第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

独立权利要求1涉及含可食用酸和/或酸性盐的药物组合物, 独立权利要求21涉及可食用酸和/或酸性盐在制备药物组合物中的用途, 独立权利要求25涉及可食用酸和/或酸性盐在制备食品、饮料或保健品中的用途, 权利要求31、33分别涉及用可食用酸和/或酸性盐制备蛋白质变性食物、降低过敏性风险的食品的方法, 独立权利要求51涉及用可食用酸和/或酸性盐降低与皮肤相接触的物品的致敏性的方法。

由于独立权利要求1、独立权利要求21、独立权利要求51以及独立权利要求25、31、33之间没有相同或相应的特定的技术特征, 因此, 上述权利要求不符合发明单一性的要求(细则13.1, 13.2)。同时, 由于独立权利要求1没有新颖性, 从属权利要求2、3之间又没有相同或相应的特定的技术特征, 因此, 从属权利要求2、3之间也不符合发明单一性的要求(细则13.1, 13.2, 13.4)。

1.  由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。
2.  由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。
3.  由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说, 是权利要求:
4.  申请人未按时缴纳被要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明:  
包含该发明的权利要求是:

关于异议的说明:  申请人的异议书随附加检索费同时提交。 支付附加检索费时未提交异议书。

8

国际检索报告 关于同族专利的信息		国际申请号 PCT/CN2004/000402	
检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US-B-6297244	02-10-2001	TW-A-485047	01-05-2002
		WO-A-9920276	29-04-1999
		AU-A-9461898	10-05-1999
		EP-A-1038525	27-02-2001
		CN-A-1282247	31-01-2001
		KR-A-2001015780	26-02-2001
WO-A-0128556	26-04-2001	HU-A-200204123	28-04-2003
		AU-A-200112147	30-04-2001
		EP-A-1242073	25-09-2002
		CN-A-1379667	13-11-2002
		JP-T-2003512325T	02-04-2003
WO-A-0176583	18-10-2001	KR-A-2002089444	29-11-2002
		AU-A-200063274	23-10-2001
		BR-A-200017206	14-01-2003
		EP-A-1272171	08-01-2003
		WO-A-9401099	20-01-1994
CN-A-1083703	16-03-1994	AU-A-2330892	31-01-1994
		EP-A-0617958	05-10-1994
		JP-T-6510547T	24-11-1994
		EP-A-0617958	06-09-1995
		US-A-5559152	24-09-1996
		无	
		无	
CN-A-1456165	19-11-2003		
CN-A-1084714	06-04-1994		
EP-A-1197152	17-04-2002	JP-A-2002369653	24-12-2002
		CN-A-1347657	08-05-2002
		CA-A-2358381	10-04-2002
		US-A-2002061358	23-05-2002
		BR-A-200104466	04-06-2002
CN-A-1356393	03-07-2002	无	
CN-A-1039709	21-02-1990	无	

PCT/ISA/210 表(同族专利附件)(2004年1月)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 37/04 (2006.01)</b>		A 6 1 P	37/04	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 P 37/06 (2006.01)</b>		A 6 1 P	37/06	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P	35/00	
<b>A 6 1 K 47/36 (2006.01)</b>		A 6 1 K	47/36	
<b>A 6 1 K 47/10 (2006.01)</b>		A 6 1 K	47/10	
<b>A 6 1 K 47/32 (2006.01)</b>		A 6 1 K	47/32	
<b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>		A 6 1 K	47/38	
<b>A 6 1 K 47/44 (2006.01)</b>		A 6 1 K	47/44	
<b>A 6 1 K 47/02 (2006.01)</b>		A 6 1 K	47/02	
<b>A 6 1 K 47/06 (2006.01)</b>		A 6 1 K	47/06	
<b>A 6 1 K 47/14 (2006.01)</b>		A 6 1 K	47/14	
<b>A 6 1 K 47/12 (2006.01)</b>		A 6 1 K	47/12	
<b>A 6 1 K 47/46 (2006.01)</b>		A 6 1 K	47/46	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P	29/00	
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P	17/00	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P	9/00	
<b>A 6 1 P 39/06 (2006.01)</b>		A 6 1 P	39/06	
<b>A 6 1 P 37/08 (2006.01)</b>		A 6 1 P	37/08	
<b>A 6 1 K 8/24 (2006.01)</b>		A 6 1 K	8/24	
<b>A 6 1 K 8/365 (2006.01)</b>		A 6 1 K	8/365	
<b>A 6 1 Q 19/10 (2006.01)</b>		A 6 1 Q	19/10	
<b>A 6 1 P 17/02 (2006.01)</b>		A 6 1 P	17/02	
<b>A 6 1 K 36/00 (2006.01)</b>		A 6 1 K	35/78	X
<b>A 2 3 L 1/30 (2006.01)</b>		A 2 3 L	1/30	Z

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA22 AA24 AA30 AA31 AA36 AA49 AA51 AA53 AA93  
BB01 BB11 BB13 BB14 BB16 BB31 CC04 CC07 CC11 CC18  
CC21 CC27 CC40 DD25 DD28 DD34 DD37 DD38 DD45 DD59  
DD67 EE16 EE32 EE36 EE38 EE42 EE54 EE57 EE58 FF01  
FF11  
4C083 AB281 AB282 AC241 AC242 AC291 AC292 AC301 AC302 AD641 AD642  
CC02 CC20 CC25 EE42  
4C086 AA01 AA02 HA02 HA19 MA03 MA05 MA13 MA16 MA17 MA35  
MA36 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA63 MA66 NA14 ZA36  
ZA59 ZA89 ZA92 ZB07 ZB08 ZB09 ZB13 ZB26  
4C088 AB51 AB52 AB56 AB62 AB71 AC04 BA08 BA11 MA13 MA17  
MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA63 MA66 ZA36 ZA59  
ZA89 ZA92 ZB07 ZB08 ZB09 ZB13 ZB26  
4C206 AA01 AA02 DA07 DA36 MA03 MA05 MA33 MA37 MA52 MA55  
MA56 MA57 MA63 MA72 MA76 MA83 MA86 NA14 ZA36 ZA59

ZA89 ZA92 ZB07 ZB08 ZB09 ZB13 ZB26