

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-187405

(P2005-187405A)

(43) 公開日 平成17年7月14日(2005.7.14)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 33/44	A 6 1 K 33/44	4 B 0 1 4
A 2 3 L 1/30	A 2 3 L 1/30	Z 4 B 0 1 8
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/46	A 6 1 K 47/46	
審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 12 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-431357 (P2003-431357)	(71) 出願人	000006769 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号
(22) 出願日	平成15年12月25日 (2003.12.25)	(72) 発明者	後藤 肇 東京都墨田区本所一丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72) 発明者	服部 学 東京都墨田区本所一丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72) 発明者	飛鏞 季未子 東京都墨田区本所一丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72) 発明者	和田 圭介 東京都墨田区本所一丁目3番7号 ライオン株式会社内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 尿酸値抑制剤、及びプリン体吸着剤

(57) 【要約】

【課題】

本発明は、血清中の尿酸値の上昇を副作用なく安全に抑制可能な尿酸値抑制剤を提供することを目的とする。

【解決手段】

活性炭を含有する尿酸値抑制剤とすることで、食品に含まれる尿酸の原因物質であるプリン体を胃腸内で活性炭に吸着させて体外へ排出して体内吸収量を低減し、代謝によって生成される尿酸量を低減することによって課題を解決した。また、親水性基や界面活性剤で表面処理された活性炭を使用することによって、プリン体を選択的に吸着できることを見出し、本発明を完成した。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性炭を含有することを特徴とする、尿酸値抑制剤。

【請求項 2】

活性炭の重量平均粒子径が $0.001 \mu\text{m}$ 以上 $200 \mu\text{m}$ 以下である、請求項 1 に記載の尿酸値抑制剤。

【請求項 3】

活性炭の平均細孔直径が $1 \sim 10 \text{nm}$ であることを特徴とする請求項 1 ~ 2 に記載の尿酸値抑制剤。

【請求項 4】

活性炭が、親水性基で修飾されている活性炭である請求項 1 ~ 3 に記載の尿酸値抑制剤。

10

【請求項 5】

活性炭が、界面活性剤で処理されている活性炭である請求項 1 ~ 4 に記載の尿酸値抑制剤。

【請求項 6】

界面活性剤がノニオン活性剤、両性活性剤から選ばれる 1 種または 2 種以上である請求項 5 に記載の尿酸値抑制剤。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 7 の尿酸値抑制剤を含有する、経口医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 の尿酸値抑制剤を含有する、飲食用組成物。

20

【請求項 9】

活性炭を含有することを特徴とする、プリン体吸着剤。

【請求項 10】

請求項 9 のプリン体吸着剤を含有する、ヒト体内でのプリン体吸収抑制組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、プリン体の体内吸収を抑制するための剤に関し、特に前記作用によって尿酸値の高値を抑制し、痛風や高尿酸血症などの尿酸値異常に由来する各種疾患の改善・予防に効果が高い製剤、特に経口医薬製剤・食品に関する。

【背景技術】

【0002】

尿酸はヒト体内におけるプリン体の最終代謝物質であり、摂取されたプリン体が、胃や腸から体内に吸収・移行後、血中のキサンチンオキシダーゼによって酸化されることにより生成する。血液中における尿酸の生理的溶解度は 7mg/dL であって、血清尿酸値が 7.0mg/dL 以上となると高尿酸結晶と診断される。血清中に尿酸が高濃度で存在すると、尿酸結晶の析出が起こりやすく、特に関節部分に析出物が蓄積されて発症する痛風は激痛を伴うことで良く知られている。また近年では、関節周囲組織以外でも心臓、腎臓などに重大な傷害を与えることも指摘されている。

40

【0003】

従来、痛風および高尿酸血症患者は我が国ではそれほど多くはなかったが、食生活の欧米型への変化と共に、プリン体を多く含む肉を中心とした食事をする人が増加している。さらに、ストレスの増加などに伴い痛風発症例が増加しつつあり、高尿酸血症の予防と治療に対する関心が高まっている。

【0004】

一般に、尿酸値が、男性では 8.5mg/dL 以上、女性では 7.5mg/dL を超え

50

た場合、痛風の発生リスクが非常に高まることから、薬物や食事療法等により血清中尿酸値を低下させる治療が行われている。薬物療法では、例えば尿酸値低下剤として、尿酸排泄促進剤と合成阻害剤が使用されている。その中でも、キサンチンオキシダーゼの作用を阻害するアロプリノールは、現在知られている唯一の尿酸合成阻害剤として、痛風治療に用いられている（日本臨床、日本臨床社、1081-1085頁、1991：非特許文献1）。

【0005】

しかしながらアロプリノールは、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、剥脱性皮膚炎等の重篤な発疹や、発熱、リンパ節症、ならびに肝障害、腎機能異常等が認められている（医療薬日本医薬品集、じほう、184-185頁、2003：非特許文献2）。特に腎機能障害があるとオキシプリノールが蓄積、体内に高濃度に蓄積することからアロプリノール投与量の減量が必要である（診断と治療、診断と治療社、246頁、2002：非特許文献3）。

10

【0006】

ところで、プリン体は、多くの食品に含有され、飲食などで体内に摂取される。ビール、酒などのアルコール飲料やレバー、あん肝、牛ステーキ、カツオの切り身などは、特にプリン体を多く含み、過剰摂取による尿酸値の上昇が懸念される。しかし、プリン体は飲食物の味に大きく影響するため、嗜好性を損なわずにこれを低減することは容易ではない。

【0007】

この様な状況から、副作用がより少ない尿酸値抑制・低下剤が必要とされており、さらには、日頃の尿酸値を正常に維持するための製剤が望まれていた。例えば、特開2001-163788（特許文献1）には、キトサンを含む、ヒトに対するプリン体消化吸収調節剤が提案されている。しかし、キトサン類のプリン体吸着能力は必ずしも十分ではなく、例えばビールや発泡酒等、アルコールとともに摂取されるプリン体のように吸収速度の速い場合には効果が十分ではなかった。

20

【0008】

一方、活性炭は各種の吸着剤として使用されており、医薬分野でも薬用炭として知られ、毒物や有害物質の急性中毒に対する解毒に使用されている。また、活性炭を抗肥満剤（特開平11-29485：特許文献2）、抗糖尿病剤（特開平6-298653：特許文献3）、抗炎症性腸疾患剤（特開平8-40918：特許文献4）、抗痔疾患剤（特開平8-40919：特許文献5）として利用する提案がなされている。しかし、プリン体を吸着させ体内吸収を抑制させる目的で使用された例はなく、尿酸値抑制剤としての効果、利用についても未だ知られていない。

30

【非特許文献1】日本臨床、日本臨床社、1081-1085頁、1991

【非特許文献2】医療薬日本医薬品集、じほう、184-185頁、2003

【非特許文献3】診断と治療、診断と治療社、246頁、2002

【特許文献1】特開2001-163788

【特許文献2】特開平11-29485

【特許文献3】特開平6-298653

40

【特許文献4】特開平8-40918

【特許文献5】特開平8-40919

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、プリン体の体内吸収量を低減し、以って血清中の尿酸値の上昇を抑制し、しかも安全性に優れた尿酸値抑制剤を提供し、高尿酸血症さらには痛風の予防あるいは治療に有用な医薬内服薬や健康食品などの経口製剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

50

本発明者らは検討の結果、活性炭が、食品中に含まれ尿酸の原因物質であるプリン体を効率良く吸着することを発見し、胃腸粘膜から体内へ吸収される前にプリン体を活性炭に吸着させてそのまま体外へ排出し、これを体内に吸収させないことによって、副作用なく上記課題を解決できることを見出し、本発明に至った。また、親水性基や界面活性剤で表面処理された活性炭を使用することによって、プリン体を選択的に吸着できることを見出し、本発明を完成した。即ち本発明は、

< 1 >

活性炭を含有することを特徴とする、尿酸値抑制剤。

< 2 >

活性炭の重量平均粒子径が $0.001 \mu\text{m}$ 以上 $200 \mu\text{m}$ 以下である、< 1 > に記載の尿酸値抑制剤。 10

< 3 >

活性炭の平均細孔直径が $1 \sim 10 \text{nm}$ であることを特徴とする < 1 > ~ < 2 > に記載の尿酸値抑制剤。

< 4 >

活性炭が、親水性基で修飾されている活性炭である < 1 > ~ < 3 > に記載の尿酸値抑制剤。

< 5 >

活性炭が、界面活性剤で処理されている活性炭である < 1 > ~ < 4 > に記載の尿酸値抑制剤。 20

< 6 >

界面活性剤がノニオン活性剤、両性活性剤から選ばれる 1 種または 2 種以上である < 5 > に記載の尿酸値抑制剤。

< 7 >

< 1 > ~ < 6 > の尿酸値抑制剤を含有する、経口医薬組成物。

< 8 >

< 1 > ~ < 6 > の尿酸値抑制剤を含有する、飲食用組成物。

< 9 >

活性炭を含有することを特徴とする、プリン体吸着剤。

< 10 >

< 9 > のプリン体吸着剤を含有する、ヒト体内でのプリン体吸収抑制組成物を提供する。 30

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、食品などに含まれるプリン体を、胃腸での体内吸収前に、本発明の有効成分である活性炭に吸着させ体外へ排出することによって、血清尿酸値の上昇を抑制することができ、ひいては高尿酸血症や痛風などの尿酸値異常に起因する疾患の予防・改善効果が得られる。特に平均粒子径 $0.001 \mu\text{m}$ 以上 $200 \mu\text{m}$ 以下、平均細孔直径が $1 \sim 10 \text{nm}$ の活性炭を使用するとプリン体吸着効果が高く、尿酸値抑制効果も特に優れる。また、親水性基や界面活性剤で活性炭表面を処理することによって、プリン体選択吸着効果が得られる。従って、これを使用した経口製剤、特に内服薬や飲食品は、尿酸値異常に起因する疾患の予防・改善や、正常な尿酸値の維持に有用である。 40

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明に用いられる活性炭は、経口投与させてプリン体を胃腸内で吸着する成分であり、食用・薬用に適したものを使用する。活性炭は、その内部に無数の微細孔をもつ多孔性の炭素粒子であり、その細孔構造は、通常、お互いに連絡するミクロポアの通路からなっている。

【0013】

一般に活性炭は、木質系やヤシ殻等の植物性繊維質、及び石油（石油から得られる合成 50

樹脂も含む)や石炭などの有機物原料を炭化及び賦活することによって製造される。本発明で用いられる活性炭は、安全性が損なわれない限り上記原料いずれも使用できるが、食品として摂取する場合の安全性が明らかになっている、ヤシ殻や石油を原料とした活性炭が好ましい。

【0014】

炭化は、活性炭原料に含まれる炭素や酸素などを不活性ガス雰囲気中で加熱し、揮発分の一部を除去し炭化物を得る工程であるが、加熱温度は、下限は200 から800 とすることが好ましく、より好ましくは400 から800 である。200 以下で加熱した場合、炭化が不十分となり最終の活性炭中に不純物が多く含まれる場合があり、1000 を超えて加熱すると、プリン体の吸着量が減少し本発明の効果が低下する恐れがある。

10

【0015】

賦活は、上記で得られた炭化物に微細構造を付与させる工程であり、ガス賦活法や薬品賦活法が知られている。ガス賦活法は、賦活剤として酸素や水蒸気、炭酸ガス、空気などのガス雰囲気下、数百 から数十分から数時間加熱することにより、炭化物中の揮発成分や炭素分子により微細構造を発達させる。この際の加熱温度は、700 から1000 の中から原料の種類やガスの種類や濃度により適宜選択されるが、より好ましくは800 以上950 以下が好ましい。800 以下では、微細構造の発達が不十分となりプリン体の吸着量が少なくなる場合があり、1000 以上とした場合は、活性炭の表面積が減少しプリン体の吸着量が少なくなったり、収率が悪くなる場合がある。さらに加熱時間としては、使用する原料の種類などにより適宜選択されるが、5分間から5時間、より好ましくは10分間から3時間である。この範囲で賦活させた場合、収量よくしかもプリン体の吸着量が高い優れた尿酸値抑制剤が得られる。一方、薬品賦活法は、賦活剤としてガス賦活法で用いられる酸素や水蒸気の代わりに塩化亜鉛、塩化鉄、リン酸カルシウム、水酸化カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カリウム、硫酸などを用いて賦活させ、塩酸で洗浄、アルカリ性水溶液でpHを調整し乾燥させて賦活を行なう。

20

【0016】

本発明で用いられる活性炭の平均細孔径は、0.1nm以上100nm以下であるものが好ましく、より好ましくは0.5nm以上50nm以下、さらに好ましくは1nm以上20nm以下である。この範囲でプリン体の吸着量が特に良好であり、尿酸値抑制効果にも優れる。これは、プリン体が効率良く吸着され、しかも脱着が少ないためと推察している。なお、平均細孔径は、例えば、窒素の吸脱着等温線を測定し、Cranston-Inkley法やMolecular-Probe法、Dollimore-Heal法などにより算出される細孔径分布から求めることができる。

30

【0017】

また、本発明で用いられる活性炭の平均粒子径としては、0.01 μ m以上200 μ m以下、より好ましくは0.1 μ m以上100 μ m以下である。この範囲で、特に服用性・本発明の効果が良好な本発明の製剤が得られる。なお、平均粒子径は、例えば、光学顕微鏡法やふるい分け法(いずれも第十四改正日本薬局方解説書記載)、レーザー回折式粒度分布測定装置などによって測定される。

40

【0018】

本発明の活性炭は、好ましくは、表面を親水性基で化学修飾処理されたもの、界面活性剤で表面処理されたものを使用する。前記処理を施した活性炭は、プリン体の選択吸着性が付与されるため、食品と共に摂取した場合でも、尿酸値抑制効果を損なわず、しかも、例えば脂溶性ビタミンなどの栄養成分の吸着を抑制するため、これらを体内に吸収することが可能である。

【0019】

前記化学修飾する親水性基としては、硫酸基、リン酸基、カルボキシル基、フェノール性水酸基、ニトロ基、ラクトン、カルボン酸無水物などの酸性基、アミノ基、クロメン構造、ピロン様構造などの塩基性基、カルボニル基、キノン型カルボニル基、環状過酸化物

50

などの中性基を用いることができる。前記中、酸性基は塩基性であるプリン体の吸着性が特に良好となるため、好ましい。修飾基の程度(量)は0.1~10 meq/gであることが好ましい。

【0020】

化学修飾の方法は特に制限されるものではないが、活性炭製造時に、あるいは後修飾で導入しても良い。

【0021】

活性炭の製造過程で修飾基を導入する場合は、例えば活性炭製造時の賦活工程における賦活ガスとして添加すればよい。即ち、水蒸気や炭酸ガス、空気などの賦活ガス中に、硫酸やリン酸、炭酸、アンモニア等の修飾ガスを混合して賦活を行なう。あるいは、賦活工程時に、炭化された中間体に硫酸やリン酸、炭酸、アンモニアなどの修飾基イオンを含む溶液を噴霧などにより施して賦活を行なうこともできる。

10

【0022】

前記界面活性剤による表面処理に用いる界面活性剤としては、ノニオン活性剤、アニオン活性剤、カチオン活性剤、両性活性剤等、活性炭の表面を親水化できるものであれば特に制限されない。ノニオン活性剤としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン(硬化)ヒマシ油、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンステロール、水素添加ステロール、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンラノリン、ポリオキシエチレンラノリンアルコール、ポリオキシエチレンミツロウ誘導体、ポリオキシエチレンアルキルアミン、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、アルキルジエタノールアミン、アルキルグルコシド、アルキルマルトシド、アルキルポリグルコシド、脂肪酸ショ糖エステル、メチルグルコシドエステル、メチルグルカミド、アニオン活性剤としてはアルキルエーテルカルボン酸塩、N-アシルサルコシン塩、N-アシルグルタミン酸塩、N-アシル-N-メチルアラニン塩等のN-アシルアミノ酸塩、硫酸アルキルポリオキシエチレン塩、-オレフィンスルホン酸塩、N-アシル-N-メチルタウリン酸塩、アルキルスルホコハク酸塩、リン酸アルキル塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸塩、カチオン活性剤としてはN-アシルアミノエチルジェチルアミン塩、N-アシルグアニジン塩、両性活性剤としては(水素添加)大豆リン脂質、(水素添加)卵黄リン脂質、ホスファチジルコリンなどのレシチン誘導体、N-アルキルジメチルアミノオキサイド、N-アルキル-イミノピロピオン酸塩、N-アルキルジメチルベタイン、N-アシル-ジメチルベタイン、N-アシルアミドプロピルジメチルベタイン、2-アルキルイミダゾリン誘導体、N-アルキルスルホベタイングルカミン、N-アルキルカルボキシベタイングルカミンが挙げられる。プリン吸着効果の点から、アニオン界面活性剤、ノニオン活性剤、両性界面活性剤が好ましく、さらに内服するという観点から、ノニオン活性剤、両性界面活性剤が好ましい。特に、ノニオン界面活性剤と(水素添加)卵黄リン脂質、(水素添加)大豆リン脂質が好ましい。

20

30

【0023】

界面活性剤による表面修飾は、水または低級アルコール等の溶媒に上記界面活性剤を溶解または分散させた後、活性炭を加え、混合攪拌、過剰な界面活性剤を水等で洗浄、活性炭を乾燥させる事により表面修飾を行うことができる。

40

【0024】

なお、界面活性剤の活性炭に対する比率は、特に制限されるものではないが、0.001~100倍、好ましくは0.001~50倍、より好ましくは0.005~20倍である。この範囲で選択吸着性が特に優れたプリン体吸着剤、すなわち尿酸値抑制剤が得られる。

【0025】

本発明は活性炭を服用することにより、プリン体を、体内吸収の前に、胃腸内で活性炭

50

に吸着させ、そのまま消化器官を通じて体外へ排出させ、以ってプリン体の消化吸収を抑制する。その結果、尿酸値の上昇を抑制し、継続服用によって高尿酸値の改善にも効果を奏するものである。前記効果の点から、活性炭の服用量は、1日0.01～100g程度の摂取量となるよう調整することが好ましい。また、好ましくは食前または食中に服用することが好ましい。

【0026】

本発明の尿酸値抑制剤（またはプリン体吸着剤）である活性炭は、粉末状としてそのまま水等とともに服用することができるが、活性炭はざらつき感や、口の中が黒くなってしまふといった問題がある。そのため、服用を容易にする目的で、本発明の活性炭を配合した医薬経口組成物とし、例えばドリンク剤（懸濁液も含む）、グミ剤、カプセル剤、ゼリー剤、固形製剤（錠剤、顆粒剤）といった種々の加工製剤の形態とすることが好ましい。その際、固形物の場合は被覆剤を使用すると好ましい。さらに、各種加工製剤には、甘味剤、矯味剤、着色剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤又は懸濁化剤等、本発明を効果を損なわない限り種々の添加物を配合することができる。活性炭の配合量は、前記の望ましい摂取量となるよう、適宜設定することができる。

10

【0027】

また、本発明は、本発明の活性炭を配合した飲食品組成物とすることも好ましい。飲食品としては、例えば、麺、パン、菓子、練り製品、乳製品、総菜、スープ、飲料、顆粒等があげられる。活性炭の配合量は、前記の望ましい摂取量となるよう、適宜設定することができる。

20

【0028】

なお、本明細書においてプリン体というときは、特別な場合を除き、プリン又はプリン誘導体の構造を有する化合物をいう。本明細書でいうプリン体は、プリン塩基（例えばアデニン、グアニン）、プリンヌクレオシド（アデノシン、グアノシン、イノシン）、プリンヌクレオチド（アデニル酸、グアニル酸、イノシン酸）及び低分子又は高分子核酸（例えば、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド）を含むが、これらには限定されない。

【実施例】

【0029】

以下、実施例、および比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

30

【0030】

<試験1> 水溶液中におけるプリン体の吸着量

プリン体としてビール中に多く含まれる塩基性プリンであるアデノシンを100mg/Lの水溶液に調整した。この水溶液について紫外・赤外吸光度計で吸光度を測定した結果、260nm付近に吸収の極大を認めた。さらに、260nmにおける吸光度は、アデノシン濃度と一次回帰直線の関係にあったことから、吸光度によりアデノシンの濃度を算出した。

上記アデノシン水溶液100mLに、活性炭（薬用炭、オリエンタル薬品工業（株）製など4種類）400mg/L分散水溶液100mLを添加し、5分間攪拌したのち濾過し、濾液の吸光度を測定した。結果を表1に示す。なお、水溶液のpHは塩酸/塩化ナトリウム（塩酸7.0mLに塩化ナトリウム2.0g、及び水を加えて溶かし1000mLとした溶液）より1.2に調整した。アデノシン吸着量は、以下の式で求めた。

40

【0031】

吸着量（%）＝

{（コントロールの吸光度 - サンプルの吸光度） / （コントロールの吸光度）} × 100

【0032】

【表 1】

活性炭種	サンプルの吸光度 (260nm)	吸着量 (%)
薬用炭	0.7541	73
活性炭 (300 μm、石油系)	2.4894	11
活性炭 (30 μm、木質系おが粉)	0.4669	83
活性炭 (20 μm、木質系おが粉)	0.6909	75
活性炭処理なし (コントロール)	2.7942	—

10

【0033】

表1の結果から、活性炭を添加することによりプリン体であるアデノシンの大部分が活性炭に吸着されることがわかった。さらに、活性炭の種類としては、平均粒子径20～30 μmの活性炭がより好ましいことが明らかとなった。

【0034】

<試験2> プリン体経口負荷時における血清尿酸値の測定

プリン体を経口投与し負荷を与えた状態で、活性炭を投与することにより、血清中の尿酸値がどのように変化するか検討した。方法は、5週齢のウイスター系雄ラット(平均体重102g)を用い、経口投与するプリン体としては、麦芽100%ビールを用いた。ラットをビール10mLのみ摂取する群と、活性炭(薬用炭、オリエンタル薬品工業(株)製)0.5mgを投与直後にビール10mLを摂取する群の2つに分け、摂取前及び摂取90分後に採血を行い、血清中の尿酸値を測定した。試験の結果を表2に示す。尿酸値の変化率は、下記式から求めた。

20

【0035】

尿酸値の変化率 (%) =

$$(\text{ビール摂取90分後の尿酸値} / \text{ビール摂取前の尿酸値}) \times 100$$

【0036】

【表 2】

		ビール10mL摂取群	ビール10mL +活性炭摂取群
血清中の尿酸値 (mg/100mL)	摂取前	1.3	
	摂取90分後	2.5	1.2
尿酸値の変化率 (%)		192.3	92.3

30

【0037】

表2の結果から、活性炭をビール摂取食後に投与することにより血清中の尿酸値は非投与群と比較し優位に抑制された。これは、ビール中に含まれるアデノシン等のプリン体が活性炭に吸着され、吸収を抑制した結果であると考えられる。

40

【0038】

(実施例1) 内服固形製剤

成分名	配合量 (mg / 錠)
活性炭 (薬用炭、オリエンタル薬品工業(株)製)	100.0
結晶セルロース (アビセルPH-302、旭化成(株)製)	90.0
化澱粉 (化度84.6%、PCS、旭化成(株)製)	35.0
無水乳糖 (DMV乳糖200メッシュ、DMV社製)	25.0
合計	250.0

上記組成からなる内服固形製剤を常法に従い製造し、平均質量250.0mg直径9mmの錠剤を得た。

50

【 0 0 3 9 】

(実施例 2) カプセル剤

成分名	配合量 (mg / カプセル)
活性炭 (薬用炭、オリエンタル薬品工業(株)製)	100.0
エチルセルロース (エトセル、ダウ・ケミカル社製)	20.0

上記成分を混合し、常法によりゼラチンソフトカプセルに充填し、本発明品を得た。

【 0 0 4 0 】

(実施例 3) 内服液剤

成分名	配合量 (mg / 1本60mL)	
活性炭 (薬用炭、オリエンタル薬品工業(株)製)	200.0	10
白糖 (還元糖率 0.03 質量%、新三井製糖(株)製)	20000.0	
D-ソルビトール (70%、製)	500.0	
クエン酸ナトリウム	400.0	
クエン酸	300.0	
水酸化ナトリウム	適量	
塩酸	適量	
精製水	残部	

上記組成からなる内服液剤を常法に従い製造し、本発明品を得た。

【 0 0 4 1 】

(実施例 4) チョコレート

成分名	配合量 (mg / 1製剤3g)	
活性炭 (薬用炭、オリエンタル薬品工業(株)製)	100.0	20
ココアバター代替油脂 (融点 29)	1000.0	
カカオ末 (エーテルエキス分 18%、灰分 5%)	650.0	
粉末還元麦芽糖水アメ	1233.5	
大豆レシチン	15.0	
バニリン	1.5	

活性炭、ココアバター代替油脂、カカオ末、粉末還元麦芽糖水アメを約 50 に加温下ボールミルにて粉碎し、粉碎物に大豆レシチンおよびバニリンを加えて混和した。得られた粘性を有する液体をポリプロピレン製ブリスターパッケージに 3g ずつ分注してアルミニウム製フィルムにてシールすることにより、本発明品を得た。

【 0 0 4 2 】

(実施例 5) チョコレート掛け菓子

実施例 4 の組成からなるチョコレート約 50 に加温して液状とし、市販の棒状焼菓子 (ブリッツロースト、グリコ(株)製) 1本辺り 3g を掛け、冷却することにより本発明品を得た。

【 0 0 4 3 】

< 試験 3 > 卵黄リン脂質修飾した活性炭の効果

(1) 卵黄リン脂質修飾した活性炭の調製

卵黄リン脂質 (レシノール Y - 10E、日光ケミカルズ製) 0.2g をエタノール 100mL に溶解し、活性炭 (薬用炭、オリエンタル薬品工業(株)製) 20g を加えて室温にて 1 時間攪拌、濾過し、純水 100mL で洗浄、減圧乾燥することにより卵黄リン脂質修飾した活性炭 (卵黄リン脂質の活性炭に対する比率: 0.01) を得た。

【 0 0 4 4 】

(2) 水溶液中における脂溶性ビタミンの吸着率

代表的な脂溶性ビタミンである酢酸 d - トコフェロールについて、< 試験 1 > のプリン体 (アデノシン) 吸着と同様の条件と方法により吸着試験を行った (サンプル水溶液は、アデノシン、酢酸 d - トコフェロール量は共に 100mg / L で調製)。水溶液中の酢酸 d - トコフェロール量は、活性炭処理しないものをコントロールとして HPLC 法により吸着率を求めた。結果を表 3 に示す。

【 0 0 4 5 】

【 表 3 】

サンプル		吸着率	
		アデノシン	酢酸 d- α -トコフェロール
表面改質した活性炭	スルホン酸基を化学修飾した活性炭* ¹	85	20
	卵黄リン脂質修飾した活性炭	83	22
薬用炭（表面改質処理していない活性炭）		73	98

* 1 : スルホン酸基を化学修飾した活性炭（木質系おが粉系）

平均粒子径 30 μ m、スルホン酸担持量 1.0 meq/g

10

【 0 0 4 6 】

表 3 の結果から、薬用炭（表面改質していない活性炭）はプリン体と脂溶性ビタミンである酢酸 d - - トコフェロールの両方を吸着するのに対して、表面改質した活性炭では、脂溶性ビタミンの吸着率が低下し、プリン体に対する吸着選択性が高まっていることが明らかとなった。

【 0 0 4 7 】

(3) プリン体経口負荷時における血清尿酸値の測定（ヒト）

プリン体を経口投与し負荷を与えた状態で、表面改質した活性炭を投与することにより、血清中の尿酸値がどのように変化するか検討した。方法は、尿酸値が高めな男性のボランティア 3 名（33 ~ 36 才）に、体重 1 kg あたり 10 mL の麦芽 100 % ビールを摂取した場合と、その 1 週間後に同じボランティアに同条件でビールとともに表面改質した活性炭 0.1 g をゼラチンソフトカプセルに封入したものを逐次摂取した場合について、摂取前及び摂取 90 分後に採血を行い、血清中の尿酸値を市販の測定キットを用いて測定、その変化率を算出した。試験の結果（平均値）を表 4 に示す。尿酸値の変化率は、下記式から求めた。

20

【 0 0 4 8 】

尿酸値の変化率（%） =

$$\left(\text{ビール摂取 90 分後の尿酸値} / \text{ビール摂取前の尿酸値} \right) \times 100$$

30

【 0 0 4 9 】

【 表 4 】

	ビールのみ	ビール+表面改質した活性炭	
		スルホン酸基修飾	卵黄リン脂質修飾
尿酸値の変化率（%）	194.4	94.4	96.4

【 0 0 5 0 】

表 4 の結果から、表面改質した活性炭をビール摂取食後に投与することにより、血清中の尿酸値の上昇は非投与群と比較し優位に抑制された。これは、ビール中に含まれるアデノシン等のプリン体が表面改質した活性炭に吸着され、プリン体の吸収を抑制した結果であると考えられる。

40

【 0 0 5 1 】

(実施例 6) 内服固形製剤

成分名	配合量 (mg / 錠)
スルホン酸基修飾した活性炭* ¹	100.0
結晶セルロース（アピセル PH - 302、旭化成（株）製）	90.0
化澱粉（化度 84.6 %、PCS、旭化成（株）製）	35.0
無水乳糖（DMV 乳糖 200 メッシュ、DMV 社製）	25.0

50

合計 250.0

上記組成からなる内服固形製剤を常法に従い製造し、平均質量250.0mg直径9mmの錠剤を得た。

* 1 : スルホン酸基を化学修飾した活性炭 :

平均粒子径30 μ m、木質系おが粉、スルホン酸担持量1.0meq/g

【0052】

(実施例7)カプセル剤

成分名	配合量 (mg / カプセル)
-----	-----------------

卵黄リン脂質修飾した活性炭 ^{*1}	100.0
-----------------------------	-------

エチルセルロース (エトセル、ダウ・ケミカル社製)	20.0
---------------------------	------

10

上記成分を混合し、常法によりゼラチンソフトカプセルに充填し、本発明品を得た。

* 1 : 卵黄リン脂質修飾した活性炭 :

実施例5において調製したもの

【0053】

(実施例8)内服液剤

成分名	配合量 (mg / 1本60mL)
-----	-------------------

スルホン酸基修飾した活性炭 ^{*1}	200.0
-----------------------------	-------

白糖 (還元糖率0.03質量%、新三井製糖(株)製)	20000.0
----------------------------	---------

D-ソルビトール (70%、製)	500.0
------------------	-------

クエン酸ナトリウム	400.0
-----------	-------

20

クエン酸	300.0
------	-------

水酸化ナトリウム	適量
----------	----

塩酸	適量
----	----

精製水	残部
-----	----

上記組成からなる内服液剤を常法に従い製造し、本発明品を得た。

* 1 : スルホン酸基を化学修飾した活性炭 :

平均粒子径30 μ m、木質系おが粉、スルホン酸担持量1.0meq/g

【0054】

(実施例9)チョコレート

成分名	配合量 (mg / 1製剤3g)
-----	------------------

卵黄リン脂質修飾した活性炭 ^{*1}	100.0
-----------------------------	-------

ココアバター代替油脂 (融点29)	1000.0
--------------------	--------

カカオ末 (エーテルエキス分18%、灰分5%)	650.0
-------------------------	-------

粉末還元麦芽糖水アメ	1233.5
------------	--------

大豆レシチン	15.0
--------	------

バニリン	1.5
------	-----

活性炭、ココアバター代替油脂、カカオ末、粉末還元麦芽糖水アメを約50に加温下ボールミルにて粉碎し、粉碎物に大豆レシチンおよびバニリンを加えて混和した。得られた粘性を有する液体をポリプロピレン製ブリスターパッケージに3gずつ分注してアルミニウム製フィルムにてシールすることにより、本発明品を得た。

40

* 1 : 卵黄リン脂質修飾した活性炭 : 実施例5において調製したもの

【0055】

(実施例10)チョコレート掛け菓子

実施例9の組成からなるチョコレートを約50に加温して液状とし、市販の棒状焼菓子(ブリッツロースト、グリコ(株)製)1本辺り3gを掛け、冷却することにより本発明品を得た。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 19/06	A 6 1 P 19/06	
// A 2 3 G 1/00	A 2 3 G 1/00	

(72)発明者 田口 伸哉

東京都墨田区本所一丁目3番7号 ライオン株式会社内

Fターム(参考) 4B014 GB01 GB04 GK12 GL01

4B018 LB01 MD01 ME14

4C076 AA36 AA53 BB01 CC21 DD01H DD38H DD43H DD67H EE31H EE38H

FF36 FF63 GG16

4C086 AA01 AA02 HA06 MA04 MA16 MA34 MA37 MA52 NA14 ZA66

ZA89 ZC31