

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5483923号  
(P5483923)

(45) 発行日 平成26年5月7日(2014.5.7)

(24) 登録日 平成26年2月28日(2014.2.28)

(51) Int. Cl. F 1  
**A 6 1 K 47/02 (2006.01)** A 6 1 K 47/02  
 A 6 1 K 31/704 (2006.01) A 6 1 K 31/704  
 A 6 1 K 31/205 (2006.01) A 6 1 K 31/205  
 A 6 1 K 9/16 (2006.01) A 6 1 K 9/16  
 A 6 1 P 1/14 (2006.01) A 6 1 P 1/14

請求項の数 1 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-106220 (P2009-106220)  
 (22) 出願日 平成21年4月24日(2009.4.24)  
 (65) 公開番号 特開2010-254618 (P2010-254618A)  
 (43) 公開日 平成22年11月11日(2010.11.11)  
 審査請求日 平成24年2月13日(2012.2.13)

(73) 特許権者 000163006  
 興和株式会社  
 愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号  
 (74) 代理人 110000084  
 特許業務法人アルガ特許事務所  
 (74) 代理人 100068700  
 弁理士 有賀 三幸  
 (74) 代理人 100077562  
 弁理士 高野 登志雄  
 (74) 代理人 100096736  
 弁理士 中嶋 俊夫  
 (74) 代理人 100117156  
 弁理士 村田 正樹  
 (74) 代理人 100111028  
 弁理士 山本 博人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルニチン及びグリチルリチン酸含有経口固形剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

カルニチン又はその塩とグリチルリチン酸又はその塩とを含有する経口固形剤中のグリチルリチン酸又はその塩の含量低下を抑制するために用いられる含量低下抑制剤であって、経口固形剤を10質量%の水溶液又は水懸濁液としたときのpHを6.5~10にするために使用される、合成ヒドロタルサイトと乾燥水酸化アルミニウムゲルと水酸化マグネシウムとの組み合わせからなる含量低下抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩を含有する経口固形剤に関する。

【背景技術】

【0002】

カルニチンは、生体内に存在する有機酸の一種であり、遊離脂肪酸を、その酸化のあるミトコンドリア内に運ぶ担体としての役割を果たしているとされており、脂肪酸代謝作用を期待して、ダイエット等のサプリメントとして用いられている。また、胃酸分泌促進作用、胃蠕動運動亢進作用及び胃循環血流量増加作用を有するため、食欲不振や消化管機能低下等の症状の緩和に用いられている(非特許文献1ほか)。

【0003】

また、グリチルリチン酸は、消炎作用、抗アレルギー作用、胃粘膜の増殖作用、潰瘍修復作用等を有し、抗アレルギー剤や胃腸薬に用いられている。また、甘草の主成分としても知られている（非特許文献2ほか）。

【0004】

ところで、カルニチンとグリチルリチン酸を含有する経口剤としては、カルニチン及び増粘多糖類を含有する酸性液剤中においてグリチルリチン酸を安定に維持する経口液剤が知られている（特許文献1）。

しかしながら、カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩を含有する経口固形剤において、当該経口固形剤中のグリチルリチン酸又はその塩の含量安定性に問題が生じることはこれまで知られていない。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特開2004-175672号公報

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】OTCハンドブック 2008-09 第505-506頁 株式会社  
学術情報流通センター

【非特許文献2】OTCハンドブック 2008-09 第370-371頁 株式会社  
学術情報流通センター

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明者は、まず、カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩を含有する経口固形剤の性質について種々検討したところ、意外にも、グリチルリチン酸とカルニチンが接触することにより、グリチルリチン酸又はその塩の経時的な含量低下が生じることを見出した。

従って、本発明の課題は、経口固形剤中のグリチルリチン酸又はその塩の含量低下が抑制された、カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩を含有する経口固形剤を提供することである。

30

【課題を解決するための手段】

【0008】

そこで、本発明者は、上記課題を解決すべく鋭意検討したところ、カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩に、さらにpH調節剤を配合することにより、グリチルリチン酸又はその塩の含量低下が抑制された経口固形剤を得られることを見出した。

【0009】

すなわち、本発明は、カルニチン又はその塩、pH調節剤、及びグリチルリチン酸又はその塩を含有する経口固形剤を提供するものである。

【発明の効果】

【0010】

40

本発明によれば、カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩を含有する経口固形剤において、グリチルリチン酸又はその塩の含量低下が抑制された経口固形剤を提供することができる。

また、複雑な工程を経ることなく、カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩を含有する経口固形剤中でのグリチルリチン酸又はその塩の含量低下が抑制された経口固形剤を製造することができる。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明で用いるカルニチン又はその塩には、カルニチンそのもののほか、カルニチンの薬学上許容される塩が含まれる。カルニチンは不斉炭素を有するため、光学異性体が存在

50

するが、本発明においては、光学異性体のD体及びL体並びにこれらの混合物いずれでもよい。

カルニチン又はその塩の具体例としては、カルニチン、レボカルニチン、カルニチン塩化物、レボカルニチン塩化物、カルニチン酒石酸塩、レボカルニチン酒石酸塩、カルニチンフマル酸塩、レボカルニチンフマル酸塩等が挙げられ、カルニチン塩化物が特に好ましく、これらのうち1種又は2種以上を用いてもよい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造してもよいし、また市販品を用いることもできる。

【0012】

本発明の経口固形剤におけるカルニチン又はその塩の含有量は、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよいが、1日あたり、15～1500mg服用できる量が好ましく、30～750mg服用できる量がより好ましい。

10

【0013】

本発明で用いるグリチルリチン酸又はその塩は、グリチルリチン酸そのもののほか、グリチルリチン酸の薬学上許容される塩が含まれる。

グリチルリチン酸又はその塩の具体例としては、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム、グリチルリチン酸二アンモニウム、グリチルリチン酸二ナトリウム、グリチルリチン酸三ナトリウム等が挙げられるが、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウムが好ましく、これらのうち1種又は2種以上を用いてもよい。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造してもよいし、また市販品を用いることもできる。

20

【0014】

また、上記グリチルリチン酸又はその塩として、グリチルリチン酸又はその塩を成分として含有するカンゾウ（甘草）又はカンゾウ抽出物を用いることもできる。

上記カンゾウは、第十五改正日本薬局方等に掲載されているとおり、*Glycyrrhiza uralensis* F.、*Glycyrrhiza glabra* L.又はその他同属植物の根及びストロンをいう。カンゾウとしては、根及びストロン以外にも、上記植物の全草、葉、茎、樹皮、枝、花冠、花弁、花蕾、種子、果実等をそのまま、又は小片、小塊に切断若しくは破碎又は粉末に粉碎する等して使用することができる。カンゾウの粉末は「カンゾウ末」という。

【0015】

また、本発明で用いるカンゾウ抽出物としては、カンゾウを適当な大きさにしたものに適当な浸出剤を加えて浸出した液やさらに浸出液を濃縮した液（カンゾウ粗エキス、カンゾウエキス、カンゾウチンキ）の他、さらに浸出液や浸出液を濃縮した液を乾燥等して固形化したもの（カンゾウエキス末、カンゾウ乾燥エキス）が包含される。なお、上記濃縮等は、第十五改正日本薬局方製剤総則等に記載の公知の方法により行うことができる。

30

【0016】

また、上記浸出剤としては、メタノール、エタノール、n-ブタノール等の低級一価アルコール；エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、グリセリン等の低級多価アルコール；ジエチルエーテル等のエーテル類；アセトン、エチルメチルケトン等のケトン類；酢酸エチルエステル等のエステル類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲンアルカン類；ベンゼン、トルエン等芳香族炭化水素；及び水等が挙げられる。これらは各々単独で用いてもよいし、2種以上を混合して用いてもよい。さらにエキスは乾燥することもできる。

40

【0017】

また、本発明において、グリチルリチン酸又はその塩としてカンゾウを用いる場合、カンゾウ末、カンゾウエキス、カンゾウ粗エキス、カンゾウ乾燥エキス、カンゾウエキス末を用いるのが好ましい。これらは、上述のとおり、公知の方法により製造してもよいし、また市販品を用いてもよい。

【0018】

本発明の経口固形剤におけるグリチルリチン酸又はその塩の含有量は、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定すればよいが、グリチルリチン酸として、1日

50

あたり、0.1～400mg服用できる量が好ましく、0.5～200mg服用できる量がより好ましく、5～200mg服用できる量がさらに好ましい。

【0019】

本発明の経口固形剤に含まれるカルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩の配合比は、各成分の1日あたりの服用量に応じて、適宜検討して決定すればよいが、グリチルリチン酸又はその塩（グリチルリチン酸換算）1質量部に対し、カルニチン又はその塩を2～60質量部含有するものが好ましく、4～30質量部含有するものがより好ましい。

【0020】

本発明で用いるpH調節剤としては、本発明の効果を示すもの又は課題を解決するに十分な資質を有するものであれば、医薬品そのものとして、また食品や経口投与に適した添加剤として用いられるものは全て含まれるべきものであるが、塩基性化合物が好ましく、経口固形剤を10質量%の水溶液又は水懸濁液としたときのpHが6.5以上となるものがより好ましく、pHが7以上となるものがさらに好ましく、pHが8以上となるものが特に好ましい。なお、上記10質量%水溶液又は水懸濁液のpHは10以下となるものが好ましい。

【0021】

上記pH調節剤の好適な具体例としては、アミノ酢酸、L-アルギニン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、乾燥炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・結晶セルロース、合成ヒドロタルサイト、コハク酸二ナトリウム六水和物、酸化マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、DL-酒石酸ナトリウム、L-酒石酸ナトリウム、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム水和物、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、沈降炭酸マグネシウム、銅クロロフィリンカリウム、銅クロロフィリンナトリウム、パントテン酸カルシウム、ピロリン酸四ナトリウム、ペントナイト、ポリアクリル酸ナトリウム、無水ピロリン酸ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸水素カルシウム、メグルミン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、5'-リボヌクレオチド二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素カルシウム、リン酸水素ナトリウム水和物等が挙げられるが、これらのみに限定されるべきものではない。また、これらは単独でもよく、2種以上を組み合わせてもよい。

また、これらのうち、アミノ酢酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウムが好ましい。

【0022】

また、本発明の経口固形剤におけるpH調節剤の含有量は、前記の1日あたりの服用量に応じたカルニチン又はその塩とグリチルリチン酸又はその塩の配合比や含有量、特に、経口固形剤中に含まれるカルニチン又はその塩の含有量に応じて、適宜検討して決定すればよいが、本発明の経口固形剤の10質量%水溶液又は水懸濁液のpHが6.5以上となるように配合するのが好ましく、pHが7以上となるように配合するのがより好ましく、pHが8となるように配合するのが特に好ましい。なお、上記10質量%水溶液又は水懸

10

20

30

40

50

濁液のpHは10以下となるものが好ましい。

上記のpHが6.5以上となるようにするには、pH調節剤は、通常の場合、カルニチン1質量部に対し、2~100質量部含有するものが好ましく、4~50質量部含有するものがより好ましい。

【0023】

本発明の経口固形剤には、カルニチン又はその塩、pH調節剤、及びグリチルリチン酸又はその塩以外の成分を含有させることができる。当該成分としては、特に限定されるべきものではないが、胃腸疾患に対する効能又は効果を有するものが好ましく、例えば、粘膜修復剤、鎮痛鎮痙剤、健胃剤、消化剤、整腸剤、止瀉剤、消泡剤等が挙げられ、これらは単独でもよく、2種以上を組み合わせてもよい。

10

【0024】

粘膜修復剤としては、アズレンスルホン酸ナトリウム、アルジオキサ、L-グルタミン、ゲファルナート、スクラルファート、塩酸ヒスチジン、ブタ胃壁ペプシン分解物、ブタ胃壁酸加水分解物、メチルメチオニンスルホニウムクロライド、赤芽柏、エンゴサク等が挙げられる。

【0025】

鎮痛鎮痙剤としては、塩酸オキシフェンサイクリミン、塩酸ジサイクロミン、塩酸メチキセン、臭化水素酸スコポラミン、臭化メチルアトロピン、臭化メチルアニソトロピン、臭化メチルスコポラミン、臭化メチル-1-ヒヨスチアミン、臭化メチルベナクチジウム、ベラドンナエキス、ヨウ化イソプロパミド、ヨウ化ジフェニルピペリジノメチルジオキソラン、ロートエキス、ロート根総アルカロイドクエン酸塩等の副交感神経遮断剤；塩酸パパベリン等の鎮痙剤；アミノ安息香酸エチル等の局所麻酔剤；、シャクヤク等の生薬等が挙げられる。

20

【0026】

健胃剤としては、アニス実、アロエ、ウイキョウ、ウコン、ウヤク、延命草、オウゴン、オウバク、オウレン、加工大蒜、ガジュツ、カッコウ、カラムス根、乾薑、枳殻、キジツ、ケイヒ、ゲンチアナ、コウジン、コウボク、ゴシュユ、胡椒、コロongo、コンズランゴ、サンショウ、山奈、シソシ、シュクシャ、ショウキョウ、ショウズク、青皮、セイヨウハッカ、石菖根、センタウリウム草、センブリ、ソウジュツ、ソヨウ、大茴香、ダイオウ、チクセツニンジン、チョウジ、チンピ、トウガラシ、トウヒ、動物胆、ニガキ、ニクズク、ニンジン、ハッカ、ヒハツ、ビャクジュツ、ホップ、ホミカエキス、睡菜葉、モッコウ、ヤクチ、ユウタン、リュウタン、リュウキョウ、ウイキョウ油、ケイヒ油、ショウキョウ油、ショウズク油、チョウジ油、トウヒ油、ハッカ油、レモン油、1-メントール、d1-メントール等の生薬；塩化ベタネコール、マレイン酸トリメブチン等の胃腸機能調整剤；乾燥酵母等が挙げられる。

30

【0027】

消化剤としては、でんぷん消化酵素、たん白消化酵素、脂肪消化酵素、繊維素消化酵素、複合消化酵素等の消化酵素剤；ウルソデオキシコール酸、オキシコーラン酸塩類、コール酸、胆汁末、胆汁エキス、胆汁エキス末、デヒドロコール酸、動物胆等の利胆剤等が挙げられる。

40

【0028】

整腸剤としては、アセンヤク、ウバイ、クジン、ケツメイシ、ゲンノショウコ等の生薬；乳酸菌、納豆菌等の整腸生菌等が挙げられる。

【0029】

止瀉剤としては、アクリノール、塩化ベルベリン、グアヤコール、クレオソート、サリチル酸フェニル、炭酸グアヤコール、タンニン酸ベルベリン等の殺菌剤；次サリチル酸ピスマス、次硝酸ピスマス、次炭酸ピスマス、次没食子酸ピスマス、タンニン酸、タンニン酸アルブミン、メチレンチモールタンニン等の収れん剤；カオリン、ヒドロキシナフトエ酸アルミニウム、ペクチン、薬用炭等の吸着剤；乳酸カルシウム等の被覆剤；五倍子、サンザシ、ヨウバイヒ等の生薬；塩酸ロペラミド等が挙げられる。

50

消泡剤としては、ジメチルポリシロキサン等が挙げられる。

【0030】

本発明の経口固形剤は、第十五改正日本薬局方製剤総則等に記載の公知の方法に基づき製造、製剤化することができる。経口固形剤の剤形としては、錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、カプセル剤（ただし、液体充填カプセル剤は除く）等が挙げられる。

【0031】

また、経口固形剤としては、含量低下抑制の点で、固形剤中のカルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩が実質的に互いに接触しないように含有せしめ、さらにpH調節剤を配合して、製造、製剤化した経口固形剤がより好ましい。

上記の「カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩を実質的に互いに接触しないように含有せしめ」とは、カルニチン又はその塩とグリチルリチン酸又はその塩が製剤中で接触することに起因するグリチルリチン酸又はその塩の含量低下が抑制される程度に、互いに接触しないように含有せしめることをいう。

【0032】

このような実質的に互いに接触しないように配合して製した製剤とは、一般の製剤技術研究者であれば、容易に理解されうるものであり、公知の方法に基づき、適宜製剤添加物を用いて製造、製剤化できる。具体的には、経口固形剤の形態として、以下の（イ）～（へ）を例示することができ、これらは公知の方法により製造、製剤化できる。

【0033】

（イ）カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩のいずれか一方を適当な方法で造粒して粒状物とし、これに他方を造粒せずに配合して製した散剤や顆粒剤等、並びに当該粒状物を更に適当な方法で被覆した製剤。なお、pH調節剤は粒状物中に配合してもよいし、粒状物とは別に配合してもよい。

（ロ）カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩をそれぞれ造粒して粒状物とし、これらを配合して製した散剤や顆粒剤等、並びに当該粒状物を更に適当な方法で被覆した製剤。なお、pH調節剤は、いずれか一方の粒状物中に配合してもよく、両方の粒状物中に配合してもよく、これら粒状物とは別に配合してもよい。

（ハ）上記（イ）又は（ロ）で製した散剤や顆粒剤等をカプセルに充填したカプセル剤。

（ニ）上記（イ）又は（ロ）で製した粒状物を製錠して得た錠剤。

（ホ）カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩が互いに接触しないように製した多層錠、並びに当該多層錠を更に適当な方法で被覆した製剤。当該多層錠としては、カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩は、互いに異なる層に位置させたものが好ましく、三層以上の多層錠として、カルニチン又はその塩を含む層とグリチルリチン酸又はその塩を含む層が互いに接しないように位置させるのがより好ましい。なお、カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩として、上記（イ）や（ロ）で製した粒状物を用いることができる。また、上記多層錠において、pH調節剤は一つの層に位置させてもよいし、二以上の数の異なる層に位置させてもよい。

（ヘ）カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩のいずれか一方を核錠に配置した有核錠、並びに当該有核錠を更に適当な方法で被覆した製剤。カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩として、上記（イ）や（ロ）で製した粒状物を用いることができる。有核錠において、pH調節剤は核錠に位置させてもよいし、外殻に位置させてもよいし、分けて核錠と外殻のいずれにも位置させてもよい。

【0034】

本発明の経口固形剤には、必要に応じて製剤用添加物を1種又は2種以上用いてもよい。当該製剤用添加剤としては、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤等を挙げられる。

賦形剤としては、乳糖、デンプン類、結晶セルロース、蔗糖、マンニトール、キシリトール、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

結合剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、アルファー化デンプン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、

10

20

30

40

50

プルラン等が挙げられる。

崩壊剤としては、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が挙げられる。

着色剤としては、タール色素、三二酸化鉄等が挙げられる。

矯味剤としてはステビア、アスパルテーム等が挙げられる。

#### 【0035】

本発明の経口固形剤は、1日につき、1～4回程度に分けて、食前、食間、食後、就寝前等に服用することができる。

また、本発明の経口固形剤は、カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩を含有することから、食欲不振、食欲減退、胃部・腹部膨満感、消化不良、胃弱、食べ過ぎ、過食、飲み過ぎ、過飲、胸やけ、もたれ、胃もたれ、胸つかえ、はきけ、嘔吐等に対する効能・効果を有し、医薬品、医薬部外品、その他健康食品等として有用なものである。

#### 【実施例】

#### 【0036】

以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

#### 【0037】

比較例1

カルニチン塩化物216.0g、カンゾウエキス末(日本粉末薬品社製)126.0g、ヒドロキシプロピルセルロース176.4g、カルメロースカルシウム351.0g、D-マンニトール2640.6gを高速攪拌造粒機(パチカルグラニューレータ:パウレック社製)にて混合した。この混合物にエタノールを加え練合し練合物を得た。この練合物を、スクリーンを付けた押出造粒機(ペレッター:ダルトン社製)で造粒し、さらに造粒物を流動層乾燥機(フローコーター:フロイント社製)で乾燥した。この乾燥物をスクリーンを付けた整粒機(スピードミル:岡田精工社製)で整粒後、篩を用いて分級し、顆粒剤を得た。

#### 【0038】

実施例1

カルニチン塩化物216.0g、カンゾウエキス末(日本粉末薬品社製)126.0g、ヒドロキシプロピルセルロース176.4g、カルメロースカルシウム351.0g、D-マンニトール2640.6g、合成ヒドロタルサイト234.0g、乾燥水酸化アルミニウムゲル234.0g、水酸化マグネシウム234.0gを高速攪拌造粒機(パチカルグラニューレータ:パウレック社製)にて混合した。この混合物にエタノールを加え練合し練合物を得た。この練合物を、スクリーンを付けた押出造粒機(ペレッター:ダルトン社製)で造粒し、さらに造粒物を流動層乾燥機(フローコーター:フロイント社製)で乾燥した。この乾燥物を、スクリーンを付けた整粒機(スピードミル:岡田精工社製)で整粒後、篩を用いて分級し、顆粒剤を得た。

#### 【0039】

実施例2

カルニチン塩化物216.0g、カンゾウエキス末(日本粉末薬品社製)126.0g、ヒドロキシプロピルセルロース176.4g、カルメロースカルシウム351.0g、D-マンニトール2640.6g、合成ヒドロタルサイト1170.0g、乾燥水酸化アルミニウムゲル1170.0g、水酸化マグネシウム1170.0gを高速攪拌造粒機(パチカルグラニューレータ:パウレック社製)にて混合した。この混合物にエタノールを加え練合し練合物を得た。この練合物を、スクリーンを付けた押出造粒機(ペレッター:ダルトン社製)で造粒し、さらに造粒物を流動層乾燥機(フローコーター:フロイント社製)で乾燥した。この乾燥物を、スクリーンを付けた整粒機(スピードミル:岡田精工社

10

20

30

40

50

製)で整粒後、篩を用いて分級し、顆粒剤を得た。

【0040】

試験例1 pH測定

比較例1、実施例1及び2を各々1.0gに水10mLを加えて懸濁液を調製し、第15改正日本薬局方のpH測定法に則して、pHメーター(堀場製作所社製、型式:F-55)にてpHを測定した。結果を表1に示した。

【0041】

試験例2 含量安定性試験

比較例1、実施例1及び2の各々顆粒剤を50で1ヶ月間、また、60で1週間保存後、取り出し、第15改正日本薬局方における医薬品各条のカンゾウの定量法に準じて、グリチルリチン酸の含量を測定した。

すなわち、各検体のグリチルリチン酸のピーク面積から含量安定性を比較した。結果を表1に示した。

【0042】

【表1】

検体	残存率 (%)			pH調節剤 の有無	pH値
	保存前	50℃ 1ヶ月間	60℃ 1週間		
比較例1	as 100	89.4	90.8	無	4.15
実施例1	as 100	91.0	94.1	有	7.89
実施例2	as 100	100.2	99.5	有	8.07

【0043】

表1から明らかなように、カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩を含有する経口固形剤中にpH調節剤を配合させたものは、当該経口固形剤中のグリチルリチン酸又はその塩を安定に維持し、優れた効果を示すことが判明した。

なお、上記結果からして、カルニチン又はその塩、及びグリチルリチン酸又はその塩が、実質的に互いに接触しないように配合し、さらにpH調節剤を含有する経口固形剤は、より優れた効果を示すものができる。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 29/00 (2006.01) A 6 1 P 29/00

(72)発明者 鈴木 秀典  
静岡県富士市大野新田332-1 興和株式会社 富士研究所内

審査官 六笠 紀子

(56)参考文献 特開2003-206238(JP,A)  
特開平08-259445(JP,A)  
特開2007-320885(JP,A)  
特開平10-045580(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A 6 1 K 3 1 / 7 0 4  
A 6 1 K 3 1 / 2 0 5  
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2  
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )