



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201023768 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：098139379

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 19 日

(51)Int. Cl. : *A23L2/54 (2006.01)* *A61K31/525 (2006.01)*

(30)優先權：2008/12/22 日本 2008-325880

(71)申請人：S S 製藥股份有限公司 (日本) SSP CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：金子和子 KANEKO, KAZUKO (JP)；山田浩之 YAMADA, HIROYUKI (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：2 項 圖式數：0 共 16 頁

(54)名稱

減低不愉快之味道及氣味之內服液劑

(57)摘要

本發明提供一種減低源自維生素 B₁ 之不愉快之味道及氣味的含有高濃度之維生素 B₁ 之內服液劑。該減低源自維生素 B₁ 之不愉快之味道及氣味的內服液劑含有 1μg/mL 以上之維生素 B₁、呈現不愉快之味道及/或氣味之藥物、以及以氣體內壓計為 1.0~4.0kg/cm³ 之二氧化碳。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201023768 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：098139379

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 19 日

(51)Int. Cl. : *A23L2/54 (2006.01)* *A61K31/525 (2006.01)*

(30)優先權：2008/12/22 日本 2008-325880

(71)申請人：S S 製藥股份有限公司 (日本) SSP CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：金子和子 KANEKO, KAZUKO (JP)；山田浩之 YAMADA, HIROYUKI (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：2 項 圖式數：0 共 16 頁

(54)名稱

減低不愉快之味道及氣味之內服液劑

(57)摘要

本發明提供一種減低源自維生素 B₁ 之不愉快之味道及氣味的含有高濃度之維生素 B₁ 之內服液劑。該減低源自維生素 B₁ 之不愉快之味道及氣味的內服液劑含有 1μg/mL 以上之維生素 B₁、呈現不愉快之味道及/或氣味之藥物、以及以氣體內壓計為 1.0~4.0kg/cm³ 之二氧化碳。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種減低源自維生素B₁之不愉快之味道及氣味之內服液劑。

【先前技術】

藥物呈現苦味、澀味或刺激味等不愉快之味道之情形較多，且無法直接服用之情況較多。又，藥物呈現固有之不愉快之氣味的情況亦較多，因此服用時感到不愉快之情況較多。因此，必需減低服用時口腔內之不愉快之味道或氣味。

維生素B₁係作為食品、健康食品、特定營養食品、準藥品、新準藥品、藥品而較多地用於內服液劑之有用之藥物。然而，於維生素B₁作為準藥品、新準藥品、藥品等製劑之活性物質而以高濃度用作內服液劑之情形時，存在如下缺點，即由於苦味、澀味、刺激味等不愉快之味道增強，進而亦產生被稱為硫胺素臭之不愉快之氣味，因此難以服用。

為了減低維生素B₁之不愉快之味道或氣味，而易於服用，自先前以來嘗試了各種方法，例如已知有：調配葡萄糖酸鹽及有機酸之鈣鹽之方法(專利文獻1)，調配水果系香料、乙醯磺胺酸鉀及甜菊萃取物之方法(專利文獻2)，使用將電解質電解而獲得之電解還原水之方法(專利文獻3)，添加轉化型液糖來減低苦味之方法(專利文獻4)，含有薄荷腦及聚氧乙烯-聚氧丙烯-二醇中之至少一種之方法(專利文獻

5)。

然而，迄今為止之源自維生素B₁之不愉快之味道或氣味的掩蓋方法即使能夠掩蓋低濃度之維生素B₁之不愉快的味道，亦無法滿足高濃度之維生素B₁之不愉快的味道之減低作用。

又，尤其是於含有高濃度之維生素B₁之內服液劑中，存在如下問題：不僅不愉快之味道較強，而且因劑形為液體而導致強烈地感受到源自維生素B₁之硫胺素臭，因此內服液劑之服用感極差。

[專利文獻1]日本專利公開2003-335679號公報

[專利文獻2]日本專利公開2003-231647號公報

[專利文獻3]日本專利公開2002-338498號公報

[專利文獻4]日本專利公開2002-322062號公報

[專利文獻5]日本專利公開平11-139992號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

因此，本發明之課題在於提供一種減低源自維生素B₁之不愉快之味道及氣味、並含有高濃度之維生素B₁的內服液劑。

[解決問題之技術手段]

本發明者等人為解決上述課題而進行了各種研究，結果發現藉由於內服液劑中調配規定量之二氧化碳，可有效地減低源自高濃度之維生素B₁之不愉快的味道與氣味，從而完成本發明。

即，本發明提供一種減低源自維生素B₁之不愉快之味道及氣味的內服液劑，該內服液劑含有1 μg/mL以上之維生素B₁、以及以氣體內壓計為1.0~4.0 kg/cm³之二氧化碳。

又，本發明提供一種維生素B₁內服液之源自維生素B₁之不愉快之味道及氣味的減低方法，該方法係使於含有1 μg/mL以上之維生素B₁之內服液劑中含有以氣體內壓計為1.0~4.0 kg/cm³之二氧化碳。

[發明之效果]

根據本發明，可減低含有高濃度之維生素B₁之內服液劑的源自維生素B₁之不愉快之味道及氣味。因此，本發明之內服液劑具有優異之服用感及維生素B₁之優異之藥理作用，故可用作清涼飲料、準藥品、尤其是藥品。

【實施方式】

於本發明中，作為維生素B₁，例如可列舉選自硫胺素、鹽酸硫胺素、硝酸硫胺素、硝酸二硫化硫胺(硝酸雙硫胺)、二硫化硫胺、二鯨蠟基硫酸硫胺酯鹽、鹽酸基世甲命(dicethiamine hydrochloride)、鹽酸呋喃硫胺、呋喃硫胺、奧托硫胺、賽可硫胺、雙異丁硫胺、雙苯醯硫胺、丙舒硫胺、苯磷硫胺、輔羧酶、二苯甲醯硫胺等維生素B₁及其鹽、以及該等之衍生物中之一種或兩種以上。

於本發明中，維生素B₁之含量相對於內服液劑整體為1 μg/mL以上，但較好的是10~800 μg/mL，更好的是25~800 μg/mL，進而更好的是45~200 μg/mL。

於本發明中，作為二氧化碳，可單獨使用二氧化碳，亦

可將二氧化碳與其以外之氧氣、氫氣、氮氣等氣體類混合兩種以上，但較好的是單獨使用二氧化碳。

於本發明中，二氧化碳之含量以相對於內服液整體之氣體內壓(單位體積中所溶解之氣體量)計為 $1.0\sim 4.0\text{ kg/cm}^3$ ，較好的是 $2.2\sim 3.7\text{ kg/cm}^3$ ，更好的是 $2.5\sim 3.5\text{ kg/cm}^3$ ，進而更好的是 $3.0\sim 3.4\text{ kg/cm}^3$ 。

若氣體內壓力低於 1.0 kg/cm^3 ，則於無法充分地獲得源自維生素B₁之不愉快之味道或氣味的減低作用方面不佳。

作為本發明之內服液劑之溶劑，可列舉水、乙醇、丙二醇、甘油。其中，較好的是使用水。

又，於本發明之內服液劑中，除維生素B₁類及二氧化碳以外，亦可根據所需而調配可於通常之內服液劑中調配之成分，例如：維生素B₂、菸鹼酸、泛酸、維生素B₆、維生素B₁₂、維生素C等維生素類；牛磺酸；氯化肉鹼、半胱氨酸等胺基酸類；天然藥、咖啡因、二氯乙酸二異丙胺、鐵、鈣等礦物質類；軟骨素、葡萄糖胺、 γ -穀維素、肌醇、 α -硫辛酸、生物素、葉酸、熊去氧膽酸、蜂王漿、天冬氨酸鈉、葡糖醛酸內酯、添加劑等。

作為上述維生素B₂，例如可列舉選自核黃素、核黃素丁酸鹽、磷酸核黃素鈉、黃素腺嘌呤雙核苷酸等維生素B₂及其鹽、以及該等之衍生物中之一種或兩種以上。維生素B₂之含量較好的是 $20\sim 240\text{ }\mu\text{g/mL}$ 。

作為上述菸鹼酸，例如可列舉選自尼古丁酸、尼古丁酸醯胺、六菸鹼酸肌醇、癸煙酯等菸鹼酸及其鹽、以及該等

之衍生物中之一種或兩種以上。菸鹼酸之含量較好的是120 $\mu\text{g/mL}$ ~6 mg/mL 。

作為上述泛酸，例如可列舉選自泛酸鈣、泛酸鈉、泛醇、泛雙硫醇等泛酸及其鹽、以及該等之衍生物中之一種或兩種以上。泛酸之含量較好的是50 $\mu\text{g/mL}$ ~3 mg/mL 。

作為上述維生素B₆，例如可列舉選自吡哆醇、吡哆醛、吡哆胺、磷酸吡哆醇、磷酸吡哆醛、磷酸吡哆胺等維生素B₆及其鹽、以及該等之衍生物中之一種或兩種以上。維生素B₆之含量較好的是20 $\mu\text{g/mL}$ ~1 mg/mL 。

作為上述維生素B₁₂，例如可列舉選自鈷胺素、氰鈷胺素、羥基鈷胺素、羥基鈷胺素乙酸鹽、甲鈷胺等維生素B₁₂及其鹽、以及該等之衍生物中之一種或兩種以上。維生素B₁₂之含量較好的是0.01~6 $\mu\text{g/mL}$ 。

作為添加劑，例如可列舉：調味劑、甜味劑、穩定劑、增稠劑、溶解助劑、pH值調節劑、著色劑、香料等。

作為上述調味劑，例如可列舉：聚乙烯吡咯酮、薄荷腦、甘草酸二鉀、蘋果酸、蘋果酸鈉、酒石酸、酒石酸鈉、琥珀酸、琥珀酸鈉、乙酸、麩胺酸、麩胺酸鈉、檸檬酸、檸檬酸鈉、葡萄糖酸內酯、氯化鈉等。

作為上述甜味劑，例如可列舉：蔗糖、果糖、葡萄糖、乳糖、山梨糖醇、麥芽糖醇、赤藻糖醇、木糖醇、海藻糖、蔗糖素、蜂蜜、糖精、糖精鈉、甜菊萃取物、阿斯巴甜、乙醯磺胺酸鉀、紅糖、索馬甜、甘草等。

作為上述穩定劑，例如可列舉：聚乙烯吡咯酮、甘油、

異抗壞血酸及其鹽、乙二胺四乙酸及其鹽、偏磷酸等。

作為上述增稠劑，例如可列舉：羧甲基纖維素鈉、瓊脂、聚乙烯吡咯酮、聚乙烯醇、三仙膠等。

作為上述溶解助劑，例如可列舉：聚山梨酸酯、聚乙二醇、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚乙烯吡咯酮、氫氧化鈉等。

作為上述pH值調節劑，例如可列舉：檸檬酸、檸檬酸鈉、乳酸、氫氧化鈉、鹽酸、蘋果酸、蘋果酸鈉、酒石酸、酒石酸鈉、琥珀酸、琥珀酸鈉、乙酸、葡萄糖酸、磷酸等。

作為上述著色劑，例如可列舉：焦油色素、三氧化二鐵、焦糖等。

作為上述香料，例如可列舉：蘋果茶香料、杏茶香料、玫瑰花茶香料、紅茶香料、蘋果香料、鳳梨香料等。

作為本發明之內服液劑之pH值，就確保維生素B₁之藥理作用的穩定性之觀點而言，pH值較好的是1~6，pH值更好的是於2.0~4.5之範圍內。pH值之調整利用先前公知之方法來進行即可，例如藉由添加酸或鹼來調整pH值。

本發明之內服液劑可根據通常之內服液劑之製造方法來製造。

本發明之內服液劑能夠與通常之液劑同樣地服用。

[實施例]

以下，列舉實施例來更詳細地說本發明，但本發明之範圍並不限定於此。

製造例1 含有維生素B₁之內服液劑及比較液劑之製造

將 0.4 g、1 g、2 g、10 g 之維生素 B₁(硝酸鹽)分別溶解於 40 L 之純化水中，並進行脫氣處理。

其次，將 8 L 所獲得之各溶液或進行過脫氣之純化水中的任一者放入耐壓容器中，根據以氣體內壓計分別達到 1.2 kg/cm³、2.2 kg/cm³、3.2 kg/cm³ 之方式對二氧化碳進行調整並壓入。將該溶液填充至經清洗之褐色玻璃瓶中，並加以封口而製成內服液劑。

試驗例 1

5 名健康之被試驗者口含約 5 mL 之製造例之內服液劑或比較液劑之內服液劑，一面注意不要吞下內服液劑一面使內服液劑遍及舌部，約 15 秒後吐出。以下述所示之 5 個階段對此時之收斂性、刺激性、苦味、澀味、刺激味等不愉快之味道之程度與不愉快之氣味之程度進行評價。

味道

- 1：嚴重感到不愉快之味道
- 2：感到不愉快之味道
- 3：稍微感到不愉快之味道
- 4：感覺好像感到不愉快之味道
- 5：未感到任何味道

氣味

- 1：嚴重感到不愉快之氣味
- 2：感到不愉快之氣味
- 3：稍微感到不愉快之氣味
- 4：感覺好像感到不愉快之氣味

5：未感到任何氣味

將含有維生素B₁之內服液劑之味道之評價示於表1，將氣味之評價示於表2。

[表 1]

		維生素B ₁ (μg/mL)				
		0	10	25	50	250
CO ₂ (kg/cm ³)	0	5.0	2.4	1.8	1.4	1.2
	1.2	5.0	4.6	2.8	2.2	2.0
	2.2	5.0	4.8	4.0	4.2	4.0
	3.2	5.0	4.8	4.6	4.6	4.2

[表 2]

		維生素B ₁ (μg/mL)				
		0	10	25	50	250
CO ₂ (kg/cm ³)	0	5.0	1.8	1.4	1.2	1.0
	1.2	5.0	3.0	2.8	1.8	1.4
	2.2	5.0	4.2	4.0	3.6	3.4
	3.2	5.0	4.4	4.2	4.2	4.0

製造例2 含有維生素B₁及B₂之內服液劑及比較液劑之製造

將維生素B₁(硝酸鹽)與維生素B₂(磷酸酯)各0.4 g(合計0.8 g)、各1 g(合計2 g)、各2 g(合計4 g)、各10 g(合計20 g)分別溶解於40 L純化水中，並進行脫氣處理。

其次，將8 L所獲得之各溶液或進行過脫氣之純化水中的任一者提放入耐壓容器中，根據以氣體內壓計達到3.2 kg/cm³之方式對二氧化碳進行調整並壓入。將該溶液填充至經清洗之褐色玻璃瓶中，並加以封口而製成內服液劑。

試驗例2

與試驗例1同樣，5名健康之被試驗者對製造例2中製造之內服液劑之不愉快之味道的程度與不愉快之氣味的程度進行評價。

將含有維生素B₁及B₂之內服液劑之味道之評價示於表3，將氣味之評價示於表4。

[表3]

		維生素B ₁ +維生素B ₂ (μg/mL)				
		0+0	10+10	25+25	50+50	250+250
CO ₂ (kg/cm ³)	0	5.0	2.0	1.4	1.2	1.0
	3.2	5.0	4.8	4.6	4.4	4.2

[表4]

		維生素B ₁ +維生素B ₂ (μg/mL)				
		0+0	10+10	25+25	50+50	250+250
CO ₂ (kg/cm ³)	0	5.0	1.8	1.6	1.4	1.2
	3.2	5.0	4.6	4.6	4.4	4.4

製造例3 含有維生素B₁及B₆之內服液劑及比較液劑之製造

將維生素B₁(硝酸鹽)與維生素B₆(鹽酸鹽)各0.4 g(合計0.8 g)、各1 g(合計2 g)、各2 g(合計4 g)、各10 g(合計20 g)分別溶解於40 L純化水中，並進行脫氣處理。

其次，將8 L所獲得之各溶液或進行過脫氣之純化水中的任一者放入耐壓容器中，根據以氣體內壓計達到3.2 kg/cm³之方式對二氧化碳進行調整並壓入。將該溶液填充至經清洗之褐色玻璃瓶中，並加以封口而製成內服液劑。

試驗例3

與試驗例1同樣，5名健康之被試驗者對製造例3中製造

之內服液劑之不愉快之味道的程度與不愉快之氣味的程度進行評價。

將含有維生素B₁及B₆之內服液劑之味道之評價示於表5，將氣味之評價示於表6。

[表5]

		維生素B ₁ +維生素B ₆ (μg/mL)				
		0+0	10+10	25+25	50+50	250+250
CO ₂ (kg/cm ³)	0	5.0	2.4	1.8	1.4	1.0
	3.2	5.0	4.8	4.8	4.6	4.6

[表6]

		維生素B ₁ +維生素B ₆ (μg/mL)				
		0+0	10+10	25+25	50+50	250+250
CO ₂ (kg/cm ³)	0	5.0	2.2	1.8	1.6	1.2
	3.2	5.0	4.6	4.6	4.4	4.2

製造例4 含有維生素B₁、B₂及B₆之內服液劑及比較液劑之製造

將維生素B₁(硝酸鹽)、維生素B₂(磷酸酯)、維生素B₆(鹽酸鹽)各0.4 g(合計1.2 g)、各1 g(合計3 g)、各2 g(合計6 g)、各10 g(合計30 g)分別溶解於40 L純化水中，並進行脫氣處理。

其次，將8 L所獲得之各溶液或進行過脫氣之純化水中的任一者放入耐壓容器中，根據以氣體內壓計達到3.2 kg/cm³之方式對二氧化碳進行調整並壓入。將該溶液填充至經清洗之褐色玻璃瓶中，並加以封口而製成內服液劑。

將含有維生素B₁、B₂及B₆之內服液劑之味之評價示於表

7，將氣味之評價示於表8。

[表 7]

		維生素B ₁ +B ₂ +B ₆ (μg/mL)				
		0+0+0	10+10+10	25+25+25	50+50+50	250+250+250
CO ₂ (kg/cm ³)	0	5.0	1.8	1.2	1.0	1.0
	3.2	5.0	4.8	4.6	4.4	4.2

[表 8]

		維生素B ₁ +B ₂ +B ₆ (μg/mL)				
		0+0+0	10+10+10	25+25+25	50+50+50	250+250+250
CO ₂ (kg/cm ³)	0	5.0	2.0	1.4	1.2	1.0
	3.2	5.0	4.8	4.8	4.2	4.0

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98139379

※申請日：98.11.19

※IPC 分類：A61K 31/525

一、發明名稱：(中文/英文)

減低不愉快之味道及氣味之內服液劑

二、中文發明摘要：

本發明提供一種減低源自維生素B₁之不愉快之味道及氣味的含有高濃度之維生素B₁之內服液劑。

該減低源自維生素B₁之不愉快之味道及氣味的內服液劑含有1 µg/mL以上之維生素B₁、呈現不愉快之味道及/或氣味之藥物、以及以氣體內壓計為1.0~4.0 kg/cm³之二氧化碳。

三、英文發明摘要：

七、申請專利範圍：

1. 一種減低源自維生素B₁之不愉快之味道及氣味之內服液劑，該內服液劑含有1 $\mu\text{g/mL}$ 以上之維生素B₁、以及以氣體內壓計為1.0~4.0 kg/cm^3 之二氧化碳。
2. 一種維生素B₁內服液之源自維生素B₁之不愉快的味道及氣味之減低方法，該方法係使於含有1 $\mu\text{g/mL}$ 以上之維生素B₁之內服液劑中含有以氣體內壓計為1.0~4.0 kg/cm^3 之二氧化碳。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：（無）

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

（無）