

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6048599号
(P6048599)

(45) 発行日 平成28年12月21日(2016.12.21)

(24) 登録日 平成28年12月2日(2016.12.2)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 36/9066 (2006.01)	A 61 K 36/9066
A 61 K 35/407 (2015.01)	A 61 K 35/407
A 61 K 9/08 (2006.01)	A 61 K 9/08
A 61 K 47/36 (2006.01)	A 61 K 47/36
A 61 K 47/38 (2006.01)	A 61 K 47/38

請求項の数 4 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-17629 (P2016-17629)
(22) 出願日	平成28年2月2日(2016.2.2)
(65) 公開番号	特開2016-216441 (P2016-216441A)
(43) 公開日	平成28年12月22日(2016.12.22)
審査請求日	平成28年6月20日(2016.6.20)
(31) 優先権主張番号	特願2015-102649 (P2015-102649)
(32) 優先日	平成27年5月20日(2015.5.20)
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	000108339 ゼリア新薬工業株式会社 東京都中央区日本橋小舟町10番11号
(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
(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】 内用液剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(A) 肝臓水解物、(B) ウコン抽出物並びに(C) キサンタンガム、ペクチン、コンドロイチン硫酸又はその塩、アルギン酸又はその塩、及びカラギーナンから選ばれる1種又は2種以上を含有し、pHが3.5以下である内用液剤。

【請求項 2】

成分(A)の含有量が0.001~1.0w/v%、成分(B)の含有量がクルクミンとして0.005~0.1w/v%、成分(C)の含有量が0.02~0.2w/v%である請求項1記載の内用液剤。

【請求項 3】

さらに微結晶セルロースを含有する請求項1又は2記載の内用液剤。

【請求項 4】

さらに二酸化炭素を含有する請求項1~3のいずれか1項記載の内用液剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、肝臓水解物及びウコン抽出物を含有する内用液剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ウコン抽出物は、ウコンの黄色色素であるクルクミンを含有し、悪酔いや二日酔いを防

止する作用、抗炎症作用、抗腫瘍作用、抗酸化作用等を有することから、機能性食品や健康飲料に配合されている（特許文献1、2）。一方、肝臓水解物は、滋養強壮効果、肝機能改善効果等を有することから、医薬品や機能性食品、健康飲料に配合されている（特許文献3等）。そして、ウコン抽出物と肝臓エキスを含有する内用液剤が開発され、市販されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】特開2012-031080号公報

10

【特許文献2】特開2011-250709号公報

【特許文献3】特開2013-95670号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかしながら、肝臓水解物とウコン抽出物を含有する内用液剤に関し、内用液剤の味を良好にするためpHを3.5以下にした場合、保存により製品価値を大きく損なう沈殿が発生し、懸濁状態が保てなくなってしまうという問題が生じることが判明した。

従って、本発明の課題は、肝臓水解物とウコン抽出物を含有する保存安定性に優れた味の良好な内用液剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

20

【0005】

そこで本発明者は、肝臓水解物とウコン抽出物を含有する内用液剤の保存安定性と味の両立を目指して種々検討した結果、内用液剤のpHを3.5以下とし、かつキサンタンガム、ペクチン、コンドロイチン硫酸又はその塩、アルギン酸又はその塩及びカラギーナンから選ばれる成分を配合すれば、他の種々の多糖類を配合した場合に比べて格段に安定性が改善され、かつ味も良好になることを見出し、本発明を完成した。また、これに微結晶セルロースを配合することにより、わずかに発生する沈殿の容器底部への固着を解消し、二酸化炭素を配合することにより、味がさらに改善され飲みやすくなることも見出した。

【0006】

すなわち、本発明は、次の〔1〕～〔4〕を提供するものである。

30

【0007】

〔1〕(A)肝臓水解物、(B)ウコン抽出物並びに(C)キサンタンガム、ペクチン、コンドロイチン硫酸又はその塩、アルギン酸又はその塩、及びカラギーナンから選ばれる1種又は2種以上を含有し、pHが3.5以下である内用液剤。

〔2〕成分(C)の含有量が、0.02～0.2w/v%である〔1〕記載の内用液剤。

〔3〕成分(A)の含有量が0.001～1.0w/v%、成分(B)の含有量が、クルクミンとして0.005～0.1w/v%である〔1〕又は〔2〕記載の内用液剤。

〔4〕さらに微結晶セルロースを含有する〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の内用液剤。

〔5〕さらに二酸化炭素を含有する〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の内用液剤。

【発明の効果】

40

【0008】

本発明の内用液剤は、肝臓水解物及びウコン抽出物を含有し、保存による沈殿の発生を防止し、懸濁状態が保持されるので服用性に優れており、かつ風味も良好である。また、微結晶セルロースを配合すると、わずかに発生する沈殿の容器底部への固着が防止され、二酸化炭素を配合すれば、さらに風味が向上する。

【0009】

本発明の内用液剤は、(A)肝臓水解物、(B)ウコン抽出物並びに(C)キサンタンガム、ペクチン、コンドロイチン硫酸又はその塩、アルギン酸又はその塩、及びカラギーナンから選ばれる1種又は2種以上を含有し、pHが3.5以下であることを特徴とする。

50

【0010】

(A) 肝臓水解物は、肝臓加水分解物、肝臓エキス、肝臓分解エキス、肝水解物とも呼ばれるが、肝臓を消化酵素等により加水分解して得られるものであり、肝機能の改善薬として用いられているものである。原料としては、ウシ、ブタ、カツオ等の新鮮な非ヒト動物の肝臓が用いられる。

【0011】

(A) 肝臓水解物の含有量は、有効性、保存安定性及び味の点から、本発明の内用液剤中、0.001～1.0w/v%が好ましく、0.01～0.6w/v%がより好ましく、0.05～0.5w/v%がさらに好ましい。

【0012】

(B) 本発明においてウコン抽出物とは、ショウガ科ウコンの根茎の抽出物であり、ウコン色素を含有するものが好ましい。ここで、ウコン色素は、例えばウコンの根茎の乾燥品より、温時エタノールで、熱時油脂若しくはプロピレングリコールで、又は室温時～熱時ヘキサン若しくはアセトンで抽出して得られるものであり、その主色素はクルクミン類を挙げることができる。また、前記のウコン色素以外に、他のウコン抽出物（例えばウコンの水、熱水、或いは、水と親水性有機溶媒（例えばエタノール）の混合溶媒による抽出物）が含まれてもよい。水と親水性有機溶媒との混合溶媒の混合比は特に限定されないが、例えば重量比で10：90～90：10の範囲が好ましく、50：50～80：20の範囲がより好ましい。

【0013】

本発明においてウコン抽出物は、微粒子化することにより、分散性や経口吸収性を高めた微粒子化ウコン抽出物を用いるのが好ましい。微粒子化ウコン抽出物とは、前記のウコン色素あるいはウコン色素以外のウコン抽出物を公知の方法、例えば以下のような方法により微粒子化処理（粉碎処理）して調製したものを指す。

【0014】

微粒子化されたウコン抽出物の物性は、好ましくは以下の特徴の少なくとも一方、より好ましくは両方を備える。

(1) 中心粒子径（メジアン径：d₅₀）が5μm以下、好ましくは2μm以下、より好ましくは1μm以下である。上記中心粒子径の下限は特に限定されないが、0.5μm以上が好ましい。

【0015】

微粒子化処理方法としては、水難溶性物質の微粒子化処理方法として公知の方法を用いることができる。例えば、ウコン色素を親水性の有機溶媒、例えばエタノール等に溶解させた溶液を水系溶媒中に分散させて微粒子化する方法や、ウコン色素と、乳化剤を混合した混合物を粉碎処理することにより、或いは、ウコン色素を乳化剤、多糖類等を含む水系溶媒中に分散させて得た分散液を粉碎処理することにより微粒子化する方法等が挙げられる。ウコン色素を乳化剤を含む水系溶媒中に分散させて得た分散液を粉碎処理することにより、或いは、ウコン色素と乳化剤を混合した混合物を粉碎処理することにより得られる微粒子化ウコン抽出物は本発明において特に好ましく用いられる。

【0016】

微粒子化処理方法としては例えば以下の方法が挙げられる。

(1) ウコン色素と、多価アルコールと、乳化剤とを、ホモミキサー等により粉碎することによりウコン色素の乳化剤を製造する方法（特開2004-208555号公報）。

【0017】

(2) ウコン色素を溶解したアルコール（エタノール）溶液を水中に分散させ、水系中にウコン色素が微粒子化された分散液とし、これに乳化剤を添加して微粒子に結合させて安定化した方法（特開2005-328839号公報）。

【0018】

(3) 乳化剤を溶解又は分散させた水系溶媒の存在下、ウコン色素を微粒子化処理し、乳化剤としてHLB値が9以上のポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、

10

20

30

40

50

改質レシチンのうちから選択される1種又は2種以上を使用し、水系溶媒として水、グリセリンのうちから選択される1種又は2種以上を使用する方法(特開2009-201371号公報)。

【0019】

ウコン色素以外のウコン抽出物についても、上記のような方法等により微粒子化処理することができる。

【0020】

(B)ウコン抽出物の本発明内用液剤中の含有量は、有効性、保存安定性及び味の点から、クルクミンとして0.005~0.1w/v%が好ましく、0.01~0.1w/v%がより好ましく、0.02~0.1w/v%がさらに好ましい。 10

【0021】

本発明の内用液剤では、キサンタンガム、ペクチン、コンドロイチン硫酸又はその塩、アルギン酸又はその塩及びカラギーナンから選ばれる1種又は2種以上を配合することが、保存後の沈殿発生を防止し、良好な分散性を維持する上で重要である。成分(C)以外の多糖類、例えばローカストビーンガム、大豆食物繊維、グアーガム、タマリンドシードガム、サクシノグリカン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリデキストロース、カンテン、デキストリンを本発明の多糖類に置き換えて配合しても、保存後の沈殿の発生を防止できないことが確認されている。

【0022】

(C)キサンタンガムは、澱粉をキサントモナス・キャンペストリスにより発酵させて得られる天然の多糖類であり、グルコース、マンノース及びグルクロン酸により構成されている。 20

【0023】

ペクチンは、植物の細胞壁や中葉に含まれる複合多糖類で、ポリガラクトロン酸が主成分である。ガラクトロン酸のエステル化度が50%以上のHMペクチンと50%未満のLMペクチンがあるが、本発明においてはいずれも使用可能である。

【0024】

コンドロイチン硫酸は、動物組織などに存在するプロテオグリカンの一種であり、N-アセチル-D-ガラクトサミンとD-グルクロン酸が反復結合した糖鎖に硫酸基が結合した構造を持つ多糖類である。本発明においては、コンドロイチン硫酸ナトリウム等の塩の形態で使用するのが好ましい。 30

【0025】

アルギン酸は、主に褐藻に含まれる多糖類の一種である。-L-グルロン酸、-D-マンヌロン酸がピラノース型で1,4-グリコシド結合で結合した構造を持っている。アルギン酸はアルギン酸ナトリウム等の塩の形態で使用するのが好ましい。

【0026】

カラギーナンは、主に紅藻類から抽出される直鎖含硫黄多糖類の一種で、D-ガラクトース(もしくは3,6-アンヒドロ-D-ガラクトース)と硫酸から構成される高分子化合物である。

【0027】

本発明では、これらの成分(C)の1種又は2種以上を用いることができる。これらの成分(C)のうち、保存安定性が特に良好であることから、キサンタンガムがさらに好ましい。キサンタンガムを成分(C)として採用した場合には、他の成分(C)を配合してもよい。

【0028】

成分(C)の本発明内用液剤中の含有量は、保存安定性及び味の点から、0.02~0.2w/v%とすることが好ましく、0.02~0.1w/v%がより好ましく、0.02~0.08w/v%がさらに好ましく、0.02~0.05w/v%が最も好ましい。

【0029】

本発明の内用液剤のpHは、味を良好にするために3.5以下である。pHが3.5よ 50

り高くなると味が悪くなる。また、pHの下限については特に限定されないが、内用液剤を長期安定に保存する点から2.5以上が好ましく、2.8以上がさらに好ましい。

【0030】

また、本発明の内用液剤には、保存後にわずかに発生する沈殿の容器底部への固着を防止するために、微結晶セルロースを配合するのが好ましい。微結晶セルロースは、繊維性植物から得られたβ-セルロースを酸で部分的に解重合して精製したものであり、医薬品添加物として広く用いられている。

微結晶セルロースの含有量は、保存後の沈殿発生防止及び沈殿の容器底部への固着発生防止効果の点から、本発明内用液剤中に0.003～0.1w/v%が好ましく、0.010～0.05w/v%がより好ましい。

10

【0031】

また、本発明の内用液剤には、風味改善の点から、二酸化炭素を含有するのが好ましい。二酸化炭素を含有させれば、炭酸飲料となり、服用感が向上する。

本発明の内用液剤への二酸化炭素の封入量は、ガスボリューム[内用液中に溶解している二酸化炭素量(v/v)]が、1.2～4.0が好ましく、1.5～3.0がより好ましい。なお、本発明におけるガスボリュームとは、1気圧15.6において、内用液剤中に溶解している炭酸ガスの体積を内用液剤の体積で割ったものである。

【0032】

本発明の内用液剤には、前記成分の他に、他の有効成分、矯味剤、甘味剤、安定化剤、溶解補助剤、pH調節剤、着色剤、香料、水、エタノール、プロピレン glycole、グリセリン等を配合することができる。他の有効成分としては、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ナイアシン、パントテン酸、ビタミンB12、ビタミンC、タウリン等が挙げられる。このうち、ビタミンB1は0.001～0.03w/v%含有するのが好ましく、ビタミンB2は0.001～0.03w/v%含有するのが好ましく、ビタミンB6は0.001～0.1w/v%含有するのが好ましく、ナイアシンは0.001～0.1w/v%含有するのが好ましい。

20

【0033】

本発明の内用液剤は、医薬品、機能性食品、健康飲料、炭酸飲料、清涼飲料として使用できる。特に、二日酔い防止、悪酔い防止、肝臓機能改善、滋養強壮、栄養補給等の目的で服用することができ、1回服用量として50mLから200mLが好ましい。

30

【実施例】

【0034】

次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

【0035】

実施例1

肝臓エキス1g、微粒子化ウコンエキス2.7g、クエン酸3g、クエン酸ナトリウム0.65g、キサンタンガム0.5g、果糖ぶどう糖液糖90g、香料適量を精製水または熱水適量に溶解後、精製水により全量1000mLとした。なお、微粒子化ウコンエキスは、ウコンからエタノール抽出した成分の乾燥物23重量部を含む湿式粉碎により微粒子化されたウコンエキスで、クルクミン含有量は20重量部であり、中心粒子径は0.8μmであった。

40

【0036】

実施例2

肝臓エキス1g、微粒子化ウコンエキス2.7g、クエン酸3g、クエン酸ナトリウム0.65g、キサンタンガム0.5g、微結晶セルロース0.07g、果糖ぶどう糖液糖90g、香料適量を精製水または熱水適量に溶解後、精製水により全量1000mLの水溶液とし、これに二酸化炭素をガスボリュームが2となるように封入して内用液剤を得た。

【0037】

実施例17～21および比較例1～12

50

実施例 1 と同様にして、表 1 ~ 表 3 の内用液剤を得た。

【 0 0 3 8 】

実施例 3 ~ 1 6

実施例 2 と同様にして、表 1 ~ 表 2 の内用液剤を得た。

【 0 0 3 9 】

(試験及び評価)

(1) 経時安定性

得られた内用液剤を 60 ℃ に 1 週間保存後、沈殿量、懸濁状態、沈殿の再分散性を評価した。

(沈殿量)

非常に多い : ×

多い :

やや少ない :

少ない :

(懸濁状態)

変化している : ×

やや変化している :

ほとんど変化なし :

変化なし :

(沈殿の再分散性)

再分散しにくい : ×

やや再分散しにくい :

再分散しやすい :

非常に再分散しやすい :

【 0 0 4 0 】

(2) 服用感

得られた内用液剤を専門パネラが服用し、その服用感を評価した。

服用し難い : ×

やや服用しにくい :

やや服用しやすい :

服用しやすい :

非常に服用しやすい :

【 0 0 4 1 】

結果を表 1 ~ 表 3 に示す。

【 0 0 4 2 】

10

20

30

【表1】

成分名	実施例(100mL中(mg))									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
肝臓エキス	100	100	100	50	200	500	100	100	100	100
微粒子化ココンエキス	270	270	100	500	270	270	270	270	270	270
キサンタンガム	50	50	50	50	50	50	50	20	80	100
ペクチン										
カラギーナン										
コンドロイチン硫酸ナトリウム										
アルギン酸ナトリウム										
ローカストビーンガム										
大豆食物繊維										
グーガム										
タマリンドシードガム										
サクシノグリカン										
メチルセルロース										
ヒドロキシプロピルメチルセルロース										
ポリデキストロース										
カンテン										
デキストリン										
微結晶セルロース										
クエン酸	7	5	10	7	7	7	7	7	7	7
クエン酸ナトリウム	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
果糖ぶどう糖液糖	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
香料	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000
二酸化炭素	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
60°C1週 保管品評価	沈殿量	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	懸濁状態	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	沈殿の再分散性	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	服用感	○	○○	○○	○○	○○	○○	○○	○○	○○

【0043】

10

20

30

40

【表2】

成分名	実施例(100mL中(mg))									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
肝臓エキス	100	100	100	100	100	200	100	100	100	100
微粒子化ウコンエキス	270	270	270	270	270	270	270	270	270	270
キサンタンガム	200	50	50	50	50	50	50	50	50	50
ペクチン										
カラギーナン										
コンドロイチン硫酸ナトリウム										
アルギン酸ナトリウム										
ローカストビーンガム										
大豆食物繊維										
グーガム										
タマリンドシードガム										
サクシノグリカン										
メチルセルロース										
ヒドロキシプロピルメチルセルロース										
ポリデキストロース										
カゼイン										
デキストリン										
微結晶セルロース	7	50	7	7	7	7	7	7	7	7
クエン酸	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
クエン酸ナトリウム	65	65	適量	適量	適量	65	65	65	65	65
果糖ぶどう糖液糖	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000
香料	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
二酸化炭素	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
pH	3.2	3.2	3.4	3.5	2.8	2.6	3.2	3.2	3.2	3.2
沈殿量	◎	○	○	○	○	○	◎	○	○	○
懸濁状態	◎	○	○	○	○	○	◎	○	○	○
沈殿の分散性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
服用感	○○	○○	○○	○○	○○	○○	○○	○○	○○	○○

【0044】

【表3】

成分名	比較例(100mL中(mg))											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
肝臓エキス	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
微粒子化ウコンエキス	270	270	270	270	270	270	270	270	270	270	270	270
キサンタンガム		50										
ペクチン												
カラギーナン												
コンドロイチン硫酸ナトリウム												
アルギン酸ナトリウム												
ローカストビーンガム												
大豆食物繊維												
グーガム												
タマリンドシードガム												
サクシノグリカン												
メチルセルロース												
ヒドロキシプロピルメチルセルロース												
ポリデキストロース												
カントン												
デキストリン												
微結晶セルロース												
クエン酸	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
クエン酸ナトリウム	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
果糖ぶどう糖液糖	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000
香料	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
二酸化炭素												
pH	3.2	3.7	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
60°C1週 保管品 評価	沈殿量	×	◎	×	△	×	○	△	△	△	×	△
	懸濁状態	×	◎	×	△	×	△	△	△	△	△	×
	沈殿の再分散性	○	○	△	○	○	◎	○	△	○	○	○
服用感	○	×	○	○	○	○	○	△	○	○	○	○

【0045】

表1～表3より、(A)肝臓水解物及び(B)ウコン抽出物を含有する液剤に、(C)キサンタンガム、ペクチン、コンドロイチン硫酸又はその塩、アルギン酸又はその塩、及びカラギーナンから選ばれる1種又は2種以上を配合し、pHを3.5以下とすれば、保存後でも沈殿の発生が防止でき、かつ服用感が良好であった。また、これに微結晶セルロースを配合すると沈殿の容器底部への固着が防止された。また、二酸化炭素を配合すれば

、さらに風味が向上した。

これに対し、成分(C)を配合しなかった場合(比較例 1)、pH が 3 . 5 より高い場合(比較例 2)、成分(C)以外の多糖類を配合した場合(比較例 3 ~ 12)は、保存安定性や風味が悪かった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/04 (2006.01) A 6 1 K 47/04
A 6 1 P 1/16 (2006.01) A 6 1 P 1/16

(72)発明者 垣内 拓也
東京都中央区日本橋小舟町10番11号 ゼリア新薬工業株式会社内
(72)発明者 畠山 勇生
東京都中央区日本橋小舟町10番11号 ゼリア新薬工業株式会社内

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 特開2015-091768 (JP, A)
特開2004-175672 (JP, A)
特表2008-518935 (JP, A)
特開2005-029510 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 36/00 - 36/9068
A 6 1 K 35/00 - 35/768
A 6 1 K 47/00 - 47/48
A 6 1 K 9/00 - 9/72
A 6 1 P 1/16