(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5928331号
(P5928331)

(45)発行日　平成28年6月1日(2016.6.1)　(24)登録日　平成28年5月13日(2016.5.13)

(51)Int.Cl.		F I		
A23L 2/52	(2006.01)	A23L	2/00	F
A23L 33/10	(2016.01)	A23L	1/30	Z
A61K 31/485	(2006.01)	A61K	31/485	
A61K 47/10	(2006.01)	A61K	47/10	
A61K 47/26	(2006.01)	A61K	47/26	

請求項の数 2　(全 7 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2012-517216(P2012-517216)
(86)(22)出願日　平成23年5月13日(2011.5.13)
(86)国際出願番号　PCT/JP2011/061024
(87)国際公開番号　WO2011/148794
(87)国際公開日　平成23年12月1日(2011.12.1)
審査請求日　平成26年5月9日(2014.5.9)
(31)優先権主張番号　特願2010-121855(P2010-121855)
(32)優先日　平成22年5月27日(2010.5.27)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

前置審査

(73)特許権者　000002819
大正製薬株式会社
東京都豊島区高田３丁目２４番１号
(74)代理人　110001508
特許業務法人　津国
(72)発明者　松土　貴一
東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内
(72)発明者　上保　博子
東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内

審査官　太田　雄三

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ジメモルファン含有内服液剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
ａ）ジメモルファン及び／又はその塩、ｂ）キシリトール、ソルビトール、エリスリトール、及びマルチトールからなる群より選択される少なくとも１種の糖アルコール及び／又はトレハロース、ｃ）スクラロースを含有する内服液剤または飲料であって、内服液剤または飲料の全量に対してａ）成分は０．１５重量％以上であり、ａ）成分１質量部に対してｂ）成分は８，０００／６０質量部以上、ｃ）成分は４．４／６０質量部以上である内服液剤または飲料。
【請求項２】
ａ）ジメモルファン及び／又はその塩、ｂ）キシリトール、ソルビトール、エリスリトール、及びマルチトールからなる群より選択される少なくとも１種の糖アルコール及び／又はトレハロース、ｃ）スクラロースを含有する内服液剤または飲料であって、内服液剤または飲料の全量に対してａ）成分は０．１５重量％以上であり、ａ）成分１質量部に対して、ｂ）成分が１８０質量部以上であり、かつｃ）成分が０．１質量部以上である内服液剤または飲料。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ジメモルファンを含有する内服液剤または飲料に関する。
【背景技術】

【０００２】
ジメモルファンは、モルヒナン骨格を有する鎮咳剤で、強力な鎮咳作用を有している。中枢性の依存性がない非麻薬性薬剤であり、上気道炎、急性気管支炎、肺炎に対して用いられており、一般用医薬品の咳止めシロップ剤としても使用されている。
【０００３】
内服製剤等の飲料は、固形製剤に比べ飲み込み易く、こどもや老人など嚥下機能が低い人や咳等の症状がある人にとって服用しやすいという利点がある。しかし、ジメモルファンの味は苦く、飲料にした場合、風味の面から服用性が悪くなる。そこで、糖アルコール等の甘味剤の使用により、苦味を低減させ、飲みやすく設計する必要がある。
【０００４】
これまでも苦味等を呈する薬物を含有するために、味を改善する方法が開発されてきた。例えば、ステビアの使用により、リン酸ジヒドロコデインやマレイン酸カルビノキサミンなどの苦味を改善した感冒用組成物ができること（特許文献１参照）、エリスリトールの使用により、ノスカピン、ブロムヘキシンの苦味を軽減した経口液剤ができること（特許文献２参照）が報告されている。
【０００５】
また、口腔内で崩壊又は溶解させて服用する鎮咳用固形製剤の中には、苦味だけでなく、服用する際に喉へのいがらっぽさを有する薬物が存在するが、マンニトール等を配合して喉へのいがらっぽさを低減した例が報告されている（特許文献３参照）。
【０００６】
しかし、鎮咳剤を含む内服液剤については、公知の方法によって苦味の改善がなされているものの、喉への刺激を低減するという課題は未だ解決されていない。そこで、苦味と喉への刺激との両方を低減させた鎮咳剤含有内服液剤または飲料が求められていた。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００７】
【特許文献１】特開平９－５２８４９号公報
【特許文献２】特許第３８００４３７号
【特許文献３】特開２００４－２６９５１３号公報
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００８】
本発明者らは、ジメモルファン及び／又はその塩を含有する内服液剤または飲料に糖アルコールを高濃度配合しても、苦味が低減されず、また喉への刺激も低減されないことを確認した。本発明は、内服液剤または飲料中のジメモルファン及び／又はその塩特有の苦味及び喉への刺激を低減することを課題とする。
【課題を解決するための手段】
【０００９】
本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、ジメモルファン及び／又はその塩含有内服液剤または飲料に糖アルコール及び／又はトレハロース、並びにスクラロースを一緒に配合することにより、ジメモルファン特有の苦味を改善し、さらには喉への刺激も低減することができることを突き止め、本発明を完成するに至った。
【００１０】
すなわち、本発明は
（１）ａ）ジメモルファン及び／又はその塩、ｂ）糖アルコール及び／又はトレハロース、ｃ）スクラロースを含有する内服液剤または飲料、
（２）ａ）成分１質量部に対して、ｂ）成分が１８０質量部以上であり、かつｃ）成分が０．１質量部以上である前記（１）に記載の内服液剤または飲料、
（３）糖アルコールが、キシリトール、ソルビトール、エリスリトール及びマルチトールからなる群より選択される少なくとも１種である、前記（１）又は（２）に記載の内服液

剤または飲料、
である。
【発明の効果】
【００１１】
本発明により、ジメモルファン及び／又はその塩を含有する内服液剤又は飲料の苦味及び喉への刺激を低減することができた。
【発明を実施するための形態】
【００１２】
本発明の「ジメモルファンの塩」としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩など内服液剤又は飲料として許容可能な塩が挙げられるが、最も好ましいのはジメモルファンリン酸塩である。
【００１３】
本発明における「糖アルコール」には、エリスリトール、キシリトール、マルチトール、イノシトール、ソルビトール、マンニトール、マルチトール等を使用することができるが、好ましいのはキシリトール、ソルビトールである。
【００１４】
本発明の効果を十分に奏するために、本発明における糖アルコール及び／またはトレハロースの配合量（２種以上配合の場合は合計量）は、ジメモルファン１質量部に対して通常１８０質量部以上、好ましくは１８４質量部以上、より好ましくは２３０質量部以上、最も好ましくは２６０質量部以上である。このときのスクラロースの配合量は、ジメモルファン及び／又はその塩（２種以上配合の場合は合計量）１質量部に対して０．１質量部以上であることが好ましい。
【００１５】
本発明における「内服液剤」とは、内服することができる液体であれば特に制限はない。例えば内服液剤、ドリンク剤等の医薬品及び医薬部外品が挙げられる。また、「飲料」とは、栄養機能食品、特定保険用食品等の食品領域における各種飲料が挙げられる。
【００１６】
本発明の内服液剤または飲料には、ビタミン、ミネラル、アミノ酸、生薬、生薬抽出物、カフェインなどを本発明の効果を損なわない範囲で適宜に配合できる。また、必要に応じて抗酸化剤、着色剤、香料、矯味剤、界面活性剤、溶解補助剤、保存剤、糖アルコール、トレハロース以外の甘味料、スクラロース以外の高甘味度甘味料などの添加物を本発明の効果を損なわない範囲で適宜に配合することもできる。これらの添加物等は、１種で単独に配合しても、２種以上を適宜組み合わせて配合してもよい。
【００１７】
本発明の内服液剤または飲料を調製する方法は特に限定されるものではない。通常、ジメモルファン及び／又はその塩、糖アルコール及び／又はトレハロース、スクラロース、及びその他に必要に応じて他の成分を適量の精製水で溶解した後、精製水をさらに加えて容量調整し、必要に応じて濾過、滅菌処理を施すことにより、ジメモルファン含有内服液剤または飲料として提供することができる。
【実施例】
【００１８】
以下に、試験例等を挙げ、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの試験例等に何ら限定されるものではない。
【００１９】
試験例
（１）各内服液剤または飲料の調製
下記に示す参考例１－３、実施例１－７及び比較例１－３の各内服液剤または飲料を調製した。
【００２０】
参考例１

ジメモルファンリン酸塩６０ｍｇ及びキシリトール１６０００ｍｇを精製水に溶解し、全量を４０ｍＬとした。

【００２１】

参考例２

無水カフェイン３．３ｍｇ及びキシリトール１６０００ｍｇを精製水に溶解し、全量を４０ｍＬとした。

【００２２】

参考例３

ジメモルファンリン酸塩６０ｍｇ及びキシリトール１８０００ｍｇを精製水に溶解し、全量を４０ｍＬとした。

【００２３】

実施例１

ジメモルファンリン酸塩６０ｍｇ、キシリトール１６０００ｍｇ及びスクラロース６．６ｍｇを精製水に溶解し、全量を４０ｍＬとした。

【００２４】

実施例２

ジメモルファンリン酸塩６０ｍｇ、ソルビトール１４０００ｍｇ及びスクラロース６．６ｍｇを精製水に溶解し、全量を４０ｍＬとした。

【００２５】

実施例３

ジメモルファンリン酸塩６０ｍｇ、キシリトール１６０００ｍｇ、ステビア７．４ｍｇ及びスクラロース４．４ｍｇを精製水に溶解し、全量を４０ｍＬとした。

【００２６】

実施例４

ジメモルファンリン酸塩６０ｍｇ、エリスリトール８０００ｍｇ及びスクラロース４．４ｍｇを精製水に溶解し、全量を４０ｍＬとした。

【００２７】

実施例５

ジメモルファンリン酸塩６０ｍｇ、マルチトール１６０００ｍｇ及びスクラロース４．４ｍｇを精製水に溶解し、全量を４０ｍＬとした。

【００２８】

実施例６

ジメモルファンリン酸塩６０ｍｇ、トレハロース１６０００ｍｇ及びスクラロース４．４ｍｇを精製水に溶解し、全量を４０ｍＬとした。

【００２９】

実施例７

ジメモルファンリン酸塩６０ｍｇ、キシリトール４２００ｍｇ、ソルビトール１００８０ｍｇ、トレハロース１５００ｍｇ及びスクラロース１０．６ｍｇ、ステビア１７．７ｍｇを精製水に溶解し、全量を４０ｍＬとした。

【００３０】

比較例１

ジメモルファンリン酸塩６０ｍｇ及びスクラロース３３．３ｍｇを精製水に溶解し、全量を４０ｍＬとした。

【００３１】

比較例２

ジメモルファンリン酸塩６０ｍｇ及びステビア１１０．８ｍｇを精製水に溶解し、全量を４０ｍＬとした。

【００３２】

比較例３

ジメモルファンリン酸塩６０ｍｇ、キシリトール１６０００ｍｇ及びステビア２２ｍｇ

を精製水に溶解し、全量を４０ｍＬとした。

【００３３】

（２）試験方法

調製した各内服液剤または飲料を、表１の評価基準に基づき４名のパネルによる苦味及び喉への刺激の評価を実施し、結果を表２に示した。

【００３４】

【表１】

評価基準	
1	非常に弱い
2	弱い
3	やや弱い
4	どちらともいえない
5	やや強い
6	強い
7	非常に強い

【００３５】

【表２】

成分名		参考例1	参考例2	参考例3	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	比較例1	比較例2	比較例3
リン酸ジメモルファン	(mg)	60	0	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
無水カフェイン(mg)	(mg)	0	3.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
キシリトール(mg)	(mg)	16000	16000	18000	16000	0	16000	0	0	0	0	0	16000
ソルビトール	(mg)	0	0	0	0	14000	0	0	0	0	0	0	0
エリスリトール	(mg)	0	0	0	0	0	0	8000	0	0	0	0	0
マルチトール	(mg)	0	0	0	0	0	0	0	16000	0	0	0	0
トレハロース	(mg)	0	0	0	0	0	0	0	0	16000	0	0	0
ステビア	(mg)	0	0	0	0	0	7.4	0	0	0	0	110.8	22
スクラロース	(mg)	0	0	0	6.6	6.6	4.4	4.4	4.4	4.4	33.3	0	0
苦味成分モル濃度/40mL		0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
糖アルコール/トレハロース濃度(%)		40	40	45	40	35	40	20	40	40	0	0	40
甘味度(%)		40	40	45	50	34	50	20.6	38.6	22.6	50	50	50
苦味		5.3	1.5	5.3	2.5	3.3	3.0	3.8	3.8	4.0	6.3	6.8	4.8
喉への刺激		4.8	3.5	4.8	3.3	2.3	2.8	3.3	3.0	3.5	2.3	2.5	4.3

【００３６】

ここで甘味度（％）とは、

１００ｍＬ中のショ糖（砂糖）濃度［ｗ／ｖ％］

に相当する甘さとして定義され、甘味度１％とは、ショ糖１％水溶液の甘味度に相当する。

（３）結果

【００３７】

表２に示したように、参考例１、２の結果から、日本薬局方に苦味を有する薬物として記載されているカフェインを含有する飲料に糖アルコールを配合することで苦味を低減できたのに対し、ジメモルファンを含有する内服液剤に糖アルコールを配合しても、苦味を低減できないことがわかった。また、ジメモルファンを含有する飲料は、カフェインを含有する飲料よりも喉への刺激が強いことがわかった。

【００３８】

参考例３の結果から、ジメモルファンを含有する内服液剤または飲料に、糖アルコールをさらに配合し、甘味度を４５％に調整しても、参考例１と比較して苦味及び喉への刺激は低減されないことがわかった。

【００３９】

実施例１の結果から、ジメモルファン及び糖アルコールを配合した内服液剤に、スクラロースを同時に配合することで、苦味及び喉への刺激が低減されることがわかった。比較例１の結果から、ジメモルファンに糖アルコールは配合せずスクラロースを配合して実施例１と同等の甘味度に調整した場合は、喉への刺激は低減されるものの、苦味が低減されないことがわかった。同様に、比較例２の結果から、ジメモルファンにステビアを配合して実施例１と同等の甘味度に調整しても、苦味は低減されないことがわかった。

【００４０】

また実施例２、４、５の結果から、糖アルコールとして実施例１で配合したキシリトー

ルの代わりにソルビトール、エリスリトール、マルチトールを配合した場合も、ジメモルファンの苦味及び喉への刺激が低減されることがわかった。

【００４１】

また実施例６の結果から、実施例１、２、４、５で配合した糖アルコールの代わりにトレハロースを配合しても、ジメモルファンの苦味及び喉への刺激が低減されることがわかった。

【００４２】

実施例３の結果から、ジメモルファン、糖アルコール及びスクラロースを配合した内服液剤に、さらにステビアを配合しても、苦味及び喉への刺激は実施例１と同程度であり、配合可能であることがわかった。

【００４３】

比較例３の結果から、実施例１で配合したスクラロースの代わりにステビアを配合した場合は、苦味及び喉への刺激は低減されないことがわかった。

【産業上の利用可能性】

【００４４】

本発明により、ジメモルファンを含有する飲料の苦味及び喉への刺激を低減することが可能となったので、商品性の高いジメモルファン含有飲料を医薬品、医薬部外品及び食品の分野において提供することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. FI
A61P 11/14 (2006.01) A61P 11/14

(56)参考文献 特開２００８－２６０７１７（ＪＰ，Ａ）
特開２００９－２６３２９８（ＪＰ，Ａ）
鈴木啓之ら，アセトアミノフェンの苦味抑制を目的とした経口製剤の検討（２）：基剤及び矯味剤の変更による製剤の改良，第123年会日本薬学会講演要旨集4，２００３年 3月 5日，p. 109，28【P2】I-580

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ２３Ｌ 2／５２
Ａ２３Ｌ ３３／１０
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＰｕｂＭｅｄ
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＣｉＮｉｉ
ＷＰＩＤＳ（ＳＴＮ）