

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3658878号

(P3658878)

(45) 発行日 平成17年6月8日(2005.6.8)

(24) 登録日 平成17年3月25日(2005.3.25)

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 47/30

A 6 1 K 47/30

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 35/78

A 6 1 K 35/78

C

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/14

請求項の数 1 (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平8-206169	(73) 特許権者	000002819
(22) 出願日	平成8年8月5日(1996.8.5)		大正製薬株式会社
(65) 公開番号	特開平10-45627		東京都豊島区高田3丁目24番1号
(43) 公開日	平成10年2月17日(1998.2.17)	(74) 代理人	100074114
審査請求日	平成15年7月15日(2003.7.15)		弁理士 北川 富造
		(72) 発明者	中野 英樹
			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	小堀 麻子
		(56) 参考文献	特開平07-095867(JP, A)
			特開平03-099020(JP, A)
			特開平05-163154(JP, A)
			特開昭61-268627(JP, A)
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 内服液剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生薬、ポリビニルピロリドンおよびパラオキシ安息香酸エチルを配合し、pHが2.0～4.0である内服液剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、析出物を生じない内服液剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

生薬は、その種類により様々な効能、効果を有していることから、生薬を配合した内服液剤が非常に多く上市されている。しかし、生薬配合液剤は、経時的に生じる濁りや沈殿の防止がその製剤の商品性や有効性の観点から大きな検討課題となる。一般に沈殿防止の対策としては、製剤中にポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体などの界面活性剤の添加が行われている。しかし、配合成分の安定化などの問題で、低いpH条件を選択する場合は、界面活性剤は加水分解を受けやすく、経時的に界面活性剤由来の析出物を生じる。したがって、界面活性剤を添加するには、製剤のpHを内服液剤としては高めに設定する必要がある。

【0003】

ポリビニルピロリドンは、食品や医薬品の製造において安定化剤、基剤、結合剤、コーテ

ィング剤、糖衣剤、粘稠剤、賦形剤、崩壊剤、懸濁化剤、溶解補助剤などとして幅広く利用されている。内服液剤においては、安定化剤、粘稠剤、懸濁化剤、溶解補助剤などに利用される。特に、生薬エキスを配合した液剤に添加すると、経時的に生じる濁りや沈殿を防止する効果を有している。ポリビニルピロリドンは低pH下でも安定なことから、配合成分の安定化などの都合により液剤のpHを低く設定する場合においても利用できるため溶解補助剤として有用である。

【0004】

ここで、内服液剤を製造するときには、商品の品質保証のために防腐剤を配合する必要がある。防腐剤として繁用されるものとして、安息香酸類（安息香酸、安息香酸塩など）、パラベン（パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルなど）などが使用されている。防腐剤としてパラベンをを用いる場合は、それぞれ単独で使用する場合と比較して相乗的に防腐効果が強くなる点から、パラオキシ安息香酸ブチルおよびパラオキシ安息香酸プロピルを併用することが一般的である。

10

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、ポリビニルピロリドンを添加した溶液に、防腐剤として繁用されるパラオキシ安息香酸プロピルおよびパラオキシ安息香酸ブチルを配合すると、製剤調製後に白色の析出物が生じてしまう。その場合でも液剤中に界面活性剤を配合すると析出物は生じないものの、低pH条件では界面活性剤自身の安定性に問題があるため使用が困難である。また防腐剤として安息香酸類のみを用いれば析出物は生じないものの、防腐効果の点が懸念される。

20

【0006】

本発明の目的は生薬を配合した液剤を低pHとしたときの析出物の発生を防止し、十分な防腐効果を持つ液剤を得ることを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、問題解決のため検討した結果、低pH条件で生薬およびポリビニルピロリドンを配合した液剤において、防腐剤としてパラオキシ安息香酸エチルを使用した液剤は、従来繁用される防腐剤を用いた液剤と同等の防腐効果を示し、さらに析出物が生じない液剤であることを見だし本発明を完成した。

30

【0008】

すなわち、本発明は生薬、ポリビニルピロリドンおよびパラオキシ安息香酸エチルを配合し、pH2.0～4.0である内服液剤である。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明において生薬とは黄精、葛根、麻黄、桂皮(枝)、柴胡、桔梗、甘草、けい芥、蛇床子、セネガ、遠志、人参、陳皮、桜皮、五味子、黄ごん、(紫)蘇葉、生姜、半夏、細辛、辛夷、芍薬、牡丹皮、連翹、杏仁、桃仁、麦門冬、香附子、附子、鹿角、ムイラプアマ、シゴカ、ゴミシ、トチュウ、クコシ、カイクジン、チョレイ、ニクジュウヨウ、レイヨウカク、ロクジョウなどの生薬末もしくはそのエキスなどがあげられる。

40

【0010】

本発明におけるポリビニルピロリドンとは、1-ビニル-2ピロリドンの直鎖重合物であり、K値が、15～21、26～35、50～62、80～100の化合物を意味している。また、ポリビドン又はポビドンの別名があり、PVPと略される。例えば、PVP K15、PVP K29/32、PVP K30、PVP K60、PVP K90などと称される。これらの内、特に平均分子量4万～120万のものが好ましい。また、ポリビニルピロリドンの濃度は、内服液剤の0.5%～2%(w/v)が最も好ましい。ポリビニルピロリドンの濃度が0.5%未満であると溶解補助剤としての効果が弱く、溶解補助剤としてはポリビニルピロリドンを2%を越えて配合する必要はない。

【0011】

50

本発明で用いるパラオキシ安息香酸エチルの配合量は、防腐効果の点から0.001%～0.03% (w/v) が好ましい。配合量が0.001%未満であると防腐効果が充分でなく、0.03%を越えるとパラオキシ安息香酸エチルの安全性が問題になる可能性がある。

【0012】

本発明は、界面活性剤の使用が困難なpH2.0～4.0の範囲、特にpH2.5～3.5の範囲での実施が好ましい。pHが4.0を越えるとパラオキシ安息香酸エチルの防腐効果が弱くなり、pHが2.0未満であると風味の点で内服液剤には好ましくない。そのときのpH調節剤としては、塩酸、リン酸、水酸化ナトリウムなどを使用することもできるが、配合成分の苦味のマスキングや風味の観点からクエン酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸などの有機酸またはその塩類などを使用するのが好ましい。

10

【0013】

本発明の液剤は低pH下でも析出物を生じない他の防腐剤（安息香酸、安息香酸塩など）を併用することもできる。

【0014】

内服液剤を製造するときには、本発明の液剤に水溶性または脂溶性ビタミンを配合することもできる。使用される水溶性ビタミンとしては、ビタミンB1、B2、B6またはB12ならびにそれらの塩、もしくはエステル、もしくは誘導体、もしくはニコチン酸アミドなどがあげられる。脂溶性ビタミンとしてはビタミンA、D、E、Kなどがあげられる。

【0015】

20

本発明の液剤は、液剤を製造する通常の方法により製造することができる。また、各種アミノ酸、カフェイン、甘味料、香料などの通常内服液剤に用いられる成分を本発明の効果を損なわない限り配合することができる。

【0016】

【発明の効果】

本発明により低pH下でも析出物を生じない内服液剤を提供することが可能となった。

【0017】

【実施例】

以下、実施例および試験例をあげて本発明をさらに詳細に説明する。なお、実施例中PVPとはポリビニルピロリドンのことである。

30

【0018】

実施例1

ビタミンB1	4mg
ビタミンB2	4mg
ビタミンB6	4mg
タウリン	800mg
ニコチン酸アミド	15mg
グルコン酸カルシウム	200mg
アスパラギン酸マグネシウム	100mg
シゴカ乾燥エキス	原生薬400mg
ゴミシ流エキス	原生薬200mg
トチュウ抽出液	原生薬200mg
PVP K29/32	500mg
安息香酸ナトリウム	30mg
パラオキシ安息香酸エチル	6mg
クエン酸	適量
砂糖	8000mg
香料	微量
精製水	全50ml (pH3.0)

40

上記各成分を混合溶解した後、濾過して内服液剤を得た。

50

【0019】

実施例 2

実施例 1 の P V P 添加量を 2 5 0 m g (0 . 5 % (W / V)) とし同様の操作で内服液剤を得た。

【0020】

比較例 1

実施例 1 のパラオキシ安息香酸エチルをパラオキシ安息香酸ブチル 3 . 3 m g およびパラオキシ安息香酸プロピル 3 . 3 m g に変えた処方と比較用液剤を得た。

【0021】

比較例 2

比較例 1 の P V P 添加量を 2 5 0 m g (P V P 濃度 0 . 5 % (W / V)) とし比較用液剤を得た。

10

【0022】

試験例

上記実施例および比較例で得られた液剤の調製直後の析出物の有無を観察した。結果を表 1 に示す。

【0023】

【表 1】

	P V P 濃度 % (W / V)	析出物
実施例 1	1 . 0	なし
比較例 1	1 . 0	非常に多い
実施例 2	0 . 5	なし
比較例 2	0 . 5	多い

20

【0024】

試験結果より、生薬、P V P ならびにパラオキシ安息香酸ブチルおよびパラオキシ安息香酸プロピルを配合すると析出物が発生するが、防腐剤としてパラオキシ安息香酸エチルを用いると析出物が発生しないことが解った。

30

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 9/00-72

A61K 47/00-48