



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101756885 A

(43) 申请公布日 2010.06.30

(21) 申请号 200910260598.7

(22) 申请日 2009.12.21

(30) 优先权数据

2008-325880 2008.12.22 JP

(71) 申请人 SS 制药株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 金子和子 山田浩之

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 蒋亭 苗堃

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/51 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

不悦味道和气味被减小的口服液体制剂

(57) 摘要

本发明涉及不悦味道和气味被减小的口服液体制剂。提供一种来自维生素 B₁的不悦味道和气味被减小的含高浓度维生素 B₁的口服液体制剂。一种来自维生素 B₁的不悦味道和气味被减小的口服液体制剂,其中含有 1 μg/mL 以上的维生素 B₁及呈现不悦味道和 / 或气味的药物以及气体内压为 1.0 ~ 4.0 kg/cm³的二氧化碳。

1. 一种来自维生素 B₁ 的不悦味道和气味被减小的口服液体制剂,其中含有 1 μ g/mL 以上的维生素 B₁ 以及气体内压为 1.0 ~ 4.0kg/cm³ 的二氧化碳。

2. 一种维生素 B₁ 口服液的来自维生素 B₁ 的不悦味道和气味的减小方法,在含有 1 μ g/mL 以上的维生素 B₁ 的口服液体制剂中使以气体内压为 1.0 ~ 4.0kg/cm³ 含有二氧化碳。

不悦味道和气味被减小的口服液体制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及来自维生素 B₁ 的不悦味道和气味被减小的口服液体制剂。

背景技术

[0002] 药物往往呈现苦味、涩味、辣味等不悦味道，多半无法直接服用。此外，还往往会闻到该药物自身固有的不悦气味，因此在服用时往往会感到不悦。为此，有必要减小服用时在口腔内的不悦味道和 / 或气味。

[0003] 维生素 B₁ 是多以口服液体制剂的方式用作食品、保健食品、特定营养食品、准药品、新准药品、药品的有用药物。然而，维生素 B₁ 作为准药品、新准药品、药品等制剂的活性物质，在以高浓度制成口服液体制剂使用时，苦味、涩味、辣味等不悦味道增强，进而还会产生被称为硫胺素气味的不悦气味，因此存在难以服用的缺点。

[0004] 为了减小维生素 B₁ 的不悦味道和 / 或气味以使其易于服用，一直以来尝试了各种方法，已知例如配合葡萄糖酸盐和有机酸的钙盐的方法（专利文献 1），配合水果系香精、安赛蜜和甜菊糖甙提取物的方法（专利文献 2），使用将电解质电解而得到的电解还原水的方法（专利文献 3），添加转化型糖浆来减小苦味的方法（专利文献 4），使其含有薄荷脑和聚氧乙烯 - 聚氧丙烯 - 乙二醇中的至少一种的方法（专利文献 5）。

[0005] 然而，迄今为止对来自维生素 B₁ 的不悦味道和 / 或气味的掩盖方法，即使能够掩盖低浓度维生素 B₁ 的不悦味道，但对高浓度维生素 B₁ 的不悦味道的减小作用仍无法令人满意。

[0006] 此外，尤其是对于含有高浓度维生素 B₁ 的口服液体制剂而言，不仅不悦味道强烈，而且由于剂型是液体而强烈地感觉到来自维生素 B₁ 的硫胺素气味，因此存在口服液体制剂的服用感极差的问题。

[0007] 【专利文献 1】特开 2003-335679 号公报

[0008] 【专利文献 2】特开 2003-231647 号公报

[0009] 【专利文献 3】特开 2002-338498 号公报

[0010] 【专利文献 4】特开 2002-322062 号公报

[0011] 【专利文献 5】特开平 11-139992 号公报

发明内容

[0012] 因此，本发明的课题在于提供来自维生素 B₁ 的不悦味道和气味被减小的、含有高浓度维生素 B₁ 的口服液体制剂。

[0013] 本发明人等为了解决上述课题进行了各种研究，结果发现通过在口服液体制剂中配合特定量的二氧化碳，可以有效地减小来自高浓度维生素 B₁ 的不悦味道和气味，从而完成了本发明。

[0014] 即，本发明提供一种来自维生素 B₁ 的不悦味道和气味被减小的口服液体制剂，其中含有 1 μg/mL 以上的维生素 B₁ 以及气体内压为 1.0 ~ 4.0 kg/cm³ 的二氧化碳。

[0015] 此外,本发明还提供一种维生素 B₁ 口服液的来自维生素 B₁ 的不悦味道和气味的减小方法,在含有 1 μg/mL 以上的维生素 B₁ 的口服液体制剂中使以气体内压为 1.0 ~ 4.0kg/cm³ 含有二氧化碳。

[0016] 根据本发明,可以减小含有高浓度维生素 B₁ 的口服液体制剂的来自维生素 B₁ 的不悦味道和气味。因此,本发明的口服液体制剂由于具有优异的服用感和维生素 B₁ 的优异药理作用,因此作为清凉饮料、准药品、特别是药品是有用的。

具体实施方式

[0017] 在本发明中,作为维生素 B₁,可以举出例如从硫胺素、盐酸硫胺素、硝酸硫胺素、硝酸二硫化硫胺素(双硫胺素硝酸盐)、二硫化硫胺素、硫胺素二鲸蜡基硫酸酯盐、盐酸地赛硫胺、盐酸呋喃硫胺、呋喃硫胺、奥托硫胺、赛可硫胺、舒布硫胺、双苯酰硫胺、丙舒硫胺、苯磷硫胺、脱羧辅酶、二苯甲酰硫胺素等维生素 B₁ 及其盐以及它们的衍生物中选择的一种或两种以上。

[0018] 在本发明中,维生素 B₁ 的含量相对于口服液体制剂整体为 1 μg/mL 以上,优选 10 ~ 800 μg/mL,更优选 25 ~ 800 μg/mL,进一步优选 45 ~ 200 μg/mL。

[0019] 在本发明中,作为二氧化碳,可以单独使用二氧化碳,也可以混合二氧化碳和除此以外的氧、氢、氮等气体类两种以上,但是优选单独使用二氧化碳。

[0020] 在本发明中,二氧化碳的含量以对于口服液整体的气体内压(单位体积中溶解的气体量)计,为 1.0 ~ 4.0kg/cm³,优选为 2.2 ~ 3.7kg/cm³,更优选为 2.5 ~ 3.5kg/cm³,进一步优选为 3.0 ~ 3.4kg/cm³。

[0021] 气体内压力低于 1.0kg/cm³ 时,无法充分地获得对来自维生素 B₁ 的不悦味道和/或气味的减小作用,因而不优选。

[0022] 作为本发明的口服液体制剂的溶剂,可以举出水、乙醇、丙二醇、甘油。其中,优选使用水。

[0023] 此外,本发明的口服液体制剂中,除了维生素 B₁ 类和二氧化碳之外,还可以根据需要配合能在通常的口服液体制剂中配合的成分,例如维生素 B₂、尼克酸、泛酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂、维生素 C 等维生素类;牛磺酸;肉碱盐酸盐、半胱氨酸等氨基酸类;生药、咖啡因、二氯乙酸二异丙胺、铁、钙等矿物质类;软骨素、葡糖胺、γ-谷维素、肌醇、α-硫辛酸、生物素、叶酸、熊去氧胆酸、蜂王浆、天冬氨酸钠、葡糖醛酸内酯、添加剂等。

[0024] 作为上述维生素 B₂,可以举出例如从核黄素、核黄素丁酸酯、核黄素磷酸钠、黄素腺嘌呤二核苷酸等维生素 B₂ 及其盐以及它们的衍生物中选择的一种或两种以上。维生素 B₂ 的含量优选为 20 ~ 240 μg/mL。

[0025] 作为上述尼克酸,可以举出例如从烟酸、烟酰胺、肌醇六烟酸酯、癸烟酯等尼克酸及其盐以及它们的衍生物中选择的一种或两种以上。尼克酸的含量优选 120 μg/mL ~ 6mg/mL。

[0026] 作为上述泛酸,可以举出例如从泛酸钙、泛酸钠、泛醇、泛硫乙胺等泛酸及其盐以及它们的衍生物中选择的一种或两种以上。泛酸的含量优选 50 μg/mL ~ 3mg/mL。

[0027] 作为上述维生素 B₆,可以举出例如从吡哆醇、吡哆醛、吡哆胺、磷酸吡哆醇、磷酸吡哆醛、磷酸吡哆胺等维生素 B₆ 及其盐以及它们的衍生物中选择的一种或两种以上。维生素

B₆ 的含量优选 20 μg/mL ~ 1mg/mL。

[0028] 作为上述维生素 B₁₂, 可以举出例如从钴胺素、氰钴胺素、羟钴胺、醋酸羟钴胺、甲钴胺等维生素 B₁₂ 及其盐以及它们的衍生物中选择的一种或两种以上。维生素 B₁₂ 的含量优选 0.01 ~ 6 μg/mL。

[0029] 作为添加剂, 可以举出例如矫味剂、甜味剂、稳定化剂、增稠剂、溶解辅助剂、pH 调节剂、着色剂、香精等。

[0030] 作为上述矫味剂, 可以举出例如聚维酮、薄荷脑、甘草酸二钾、苹果酸、苹果酸钠、酒石酸、酒石酸钠、琥珀酸、琥珀酸钠、乙酸、谷氨酸、谷氨酸钠、柠檬酸、柠檬酸钠、葡萄糖酸内酯、氯化钠等。

[0031] 作为上述甜味剂, 可以举出例如蔗糖、果糖、葡萄糖、乳糖、山梨糖醇、麦芽糖醇、赤藓醇、木糖醇、海藻糖、三氯蔗糖、蜂蜜、糖精、糖精钠、甜菊糖甙提取物、阿斯巴甜、安赛蜜、红糖、甜味蛋白、甘草等。

[0032] 作为上述稳定化剂, 可以举出例如聚维酮、甘油、异抗坏血酸及其盐、依地酸及其盐、偏磷酸等。

[0033] 作为上述增稠剂, 可以举出例如羧甲基纤维素钠、琼脂、聚维酮、聚乙烯醇、黄原胶等。

[0034] 作为上述溶解辅助剂, 可以举出例如聚山梨醇酯、聚乙二醇、聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚维酮、氢氧化钠等。

[0035] 作为上述 pH 调节剂, 可以举出例如柠檬酸、柠檬酸钠、乳酸、氢氧化钠、盐酸、苹果酸、苹果酸钠、酒石酸、酒石酸钠、琥珀酸、琥珀酸钠、乙酸、葡萄糖酸、磷酸等。

[0036] 作为上述着色剂, 可以举出例如焦油色素、三氧化二铁、焦糖等。

[0037] 作为上述香精, 可以举出例如苹果茶香精 (Apple Tea Flavor)、杏茶香精 (Apricot Tea Flavor)、玫瑰花茶香精 (Rose Tea Flavor)、红茶香精、苹果香精、菠萝香精等。

[0038] 作为本发明的口服液体制剂的 pH, 从确保维生素 B₁ 的药理作用稳定性的角度出发, 优选 pH1 ~ 6, 更优选 pH2.0 ~ 4.5 的范围。pH 调整利用以往公知的方法进行即可, 例如通过添加酸、碱来进行。

[0039] 本发明的口服液体制剂可以按照常用方法的口服液体制剂的制造方法来制造。

[0040] 本发明的口服液体制剂可以与通常的液体制剂同样地服用。

[0041] 实施例

[0042] 以下, 举出实施例对本发明进一步进行详细说明, 但是本发明的范围不限于实施例。

[0043] 制造例 1 含有维生素 B₁ 的口服液体制剂以及比较液体制剂的制造

[0044] 将维生素 B₁ (硝酸盐) 0.4g、1g、2g、10g 分别溶解于纯水 40L 中, 进行脱气处理。

[0045] 接着, 将得到的各个溶液或者进行了脱气的纯水中的任意 8L 放入耐压容器中, 压入二氧化碳以使得气体内压分别达到 1.2kg/cm³、2.2kg/cm³、3.2kg/cm³。将该液体填充到已洗净的褐色玻璃瓶中, 加盖后作为口服液体制剂。

[0046] 试验例 1

[0047] 让 5 位健康受试者在口中含入制造例的口服液体制剂或比较液体制剂的口服液

体制剂约 5mL,边小心不要咽下边使其遍布舌头,在大约 15 秒后吐出。以下述所示的 5 个等级对此时的收敛性、刺激性、苦味、涩味、辣味等不悦味道的程度和不悦气味的程度进行评价。

[0048] 味道

[0049] 1:感觉到非常不悦的味道

[0050] 2:感觉到不悦的味道

[0051] 3:稍微感觉到不悦味道

[0052] 4:似乎感觉到有不悦味道

[0053] 5:什么都没有感觉到

[0054] 气味

[0055] 1:感觉到非常不悦的气味

[0056] 2:感觉到不悦的气味

[0057] 3:稍微感觉到不悦气味

[0058] 4:似乎感觉到有不悦气味

[0059] 5:什么都没有感觉到

[0060] 将含有维生素 B₁ 的口服液体制剂的味道评价示于表 1,将气味评价示于表 2。

[0061] 表 1

		维生素 B ₁ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
		0	10	25	50	250
[0062]	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

[0063] 表 2

		维生素 B ₁ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
		0	10	25	50	250
[0064]	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

[0065] 制造例 2 含有维生素 B₁ 和 B₂ 的口服液体制剂以及比较液体制剂的制造

[0066] 将维生素 B₁(硝酸盐)和维生素 B₂(磷酸酯)各 0.4g、总计 0.8g,各 1g、总计 2g,各 2g、总计 4g,各 10g、总计 20g 分别溶解于纯水 40L 中,进行脱气处理。

[0067] 接着,将得到的各个溶液或者进行了脱气的纯水中的任意 8L 放入耐压容器中,压入二氧化碳以使得气体内压达到 3.2kg/cm³。将该液体填充到已洗净的褐色玻璃瓶中,加盖

后作为口服液体制剂。

[0068] 试验例 2

[0069] 与试验例 1 同样地进行, 让 5 位健康受试者对制造例 2 中制造的口服液体制剂的不悦味道的程度和不悦气味的程度进行评价。

[0070] 将含有维生素 B₁ 和 B₂ 的口服液体制剂的味道评价示于表 3, 将气味评价示于表 4。

[0071] 表 3

[0072]

		维生素 B ₁ + 维生素 B ₂ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
		O+O	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

[0073] 表 4

		维生素 B ₁ + 维生素 B ₂ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
		O+O	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

[0075] 制造例 3 含有维生素 B₁ 和 B₆ 的口服液体制剂以及比较液体制剂的制造

[0076] 将维生素 B₁(硝酸盐) 和维生素 B₆(盐酸盐) 各 0.4g、总计 0.8g, 各 1g、总计 2g, 各 2g、总计 4g, 各 10g、总计 20g 分别溶解于纯水 40L 中, 进行脱气处理。

[0077] 接着, 将得到的各个溶液或者进行了脱气的纯水中的任意 8L 放入耐压容器中, 压入二氧化碳以使得气体内压达到 $3.2\text{kg}/\text{cm}^3$ 。将该液体填充到已洗净的褐色玻璃瓶中, 加盖后作为口服液体制剂。

[0078] 试验例 3

[0079] 与试验例 1 同样地进行, 让 5 位健康受试者对制造例 3 中制造的口服液体制剂的不悦味道的程度和不悦气味的程度进行评价。

[0080] 将含有维生素 B₁ 和 B₆ 的口服液体制剂的味道评价示于表 5, 将气味评价示于表 6。

[0081] 表 5

		维生素 B ₁ + 维生素 B ₆ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
		O+O	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

[0083] 表 6

[0084]

		维生素 B ₁ + 维生素 B ₆ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
		O+O	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

[0085] 制造例 4 含有维生素 B₁、B₂ 和 B₆ 的口服液体制剂以及比较液体制剂的制造[0086] 将维生素 B₁(硝酸盐)、维生素 B₂(磷酸酯)、维生素 B₆(盐酸盐)各 0.4g、总计 1.2g,各 1g、总计 3g,各 2g、总计 6g,各 10g、总计 30g 分别溶解于纯水 40L 中,进行脱气处理。[0087] 接着,将得到的各个溶液或者进行了脱气的纯水中的任意 8L 放入耐压容器中,压入二氧化碳以使得气体内压达到 $3.2\text{kg}/\text{cm}^3$ 。将该液体填充到已洗净的褐色玻璃瓶中,加盖后作为口服液体制剂。[0088] 将含有维生素 B₁、B₂ 和 B₆ 的口服液体制剂的味道评价示于表 7,将气味评价示于表 8。

[0089] 表 7

[0090]

		维生素 B ₁ +B ₂ +B ₆ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
		O+O+O	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

[0091] 表 8

[0092]

		维生素 B ₁ +B ₂ +B ₆ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
		O+O+O	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