

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5688205号
(P5688205)

(45) 発行日 平成27年3月25日 (2015. 3. 25)

(24) 登録日 平成27年1月30日 (2015. 1. 30)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/51 (2006. 01)

A 6 1 K 31/51

A 6 1 K 9/08 (2006. 01)

A 6 1 K 9/08

A 6 1 P 3/02 (2006. 01)

A 6 1 P 3/02 1 0 4

A 2 3 L 1/302 (2006. 01)

A 6 1 P 3/02 1 0 5

A 6 1 P 3/02 1 0 6

請求項の数 3 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-325880 (P2008-325880)
 (22) 出願日 平成20年12月22日 (2008. 12. 22)
 (65) 公開番号 特開2010-143894 (P2010-143894A)
 (43) 公開日 平成22年7月1日 (2010. 7. 1)
 審査請求日 平成23年12月8日 (2011. 12. 8)

(73) 特許権者 000102496
 エスエス製薬株式会社
 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100068700
 弁理士 有賀 三幸
 (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】 不快な味および臭いが低減された内服液剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ビタミン B₁ を 45 ~ 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、ビタミン B₂ を 20 ~ 240 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、ビタミン B₆ を 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~ 1 mg/ml 、及び二酸化炭素をガス内圧で 2 . 2 ~ 3 . 7 kg/cm^2 含有し、ビタミン B₁ が、チアミン、チアミン塩酸塩及びチアミン硝酸塩から選ばれる 1 種以上である、ビタミン B₁ に由来する不快な味および臭いが低減された医薬用内服液剤（但し、茶抽出物を含む場合を除く。）。

【請求項 2】

にがり搾汁物及びゲンチオオリゴ糖を含まないものである請求項 1 に記載の医薬用内服液剤。

【請求項 3】

ビタミン B₁ を 45 ~ 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、ビタミン B₂ を 20 ~ 240 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 及びビタミン B₆ を 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~ 1 mg/ml 含有する医薬用内服液剤（但し、茶抽出物を含む場合を除く。）に、二酸化炭素をガス内圧で 2 . 2 ~ 3 . 7 kg/cm^2 含有せしめる、ビタミン B₁ 内服液のビタミン B₁ に由来する不快な味および臭いの低減方法であって、ビタミン B₁ が、チアミン、チアミン塩酸塩及びチアミン硝酸塩から選ばれる 1 種以上である、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ビタミンB₁に由来する不快な味および臭いが低減された内服液剤に関する。

【背景技術】

【0002】

薬物は、苦味、渋味やエグ味などの不快な味を呈する場合が多く、そのままでは服用することはできないことが多い。また、その薬物固有の不快な臭いがすることも多く、そのため服用時に不快を感じる人が多い。そこで、服用時の口腔内での不快な味や臭いを低減する必要がある。

【0003】

ビタミンB₁は、食品、健康食品、特定栄養食品、医薬部外品、新医薬部外品、医薬品として内服液剤で多く用いられている有用な薬物である。しかしながら、ビタミンB₁は、医薬部外品、新医薬部外品、医薬品などの医薬品製剤の活性物質として、高濃度で内服液剤として用いられる場合には、苦味、渋味、エグ味などの不快な味が強くなり、さらに、チアミン臭といわれる不快な臭いも発生することから、服用しにくいという欠点があった。

10

ビタミンB₁の不快な味や臭いを低減し、服用し易くするために、従来から様々な方法が試みられており、例えば、グルコン酸塩および有機酸のカルシウム塩を配合する方法（特許文献1）、フルーツ系香料、アセスルファムカリウムおよびステビア抽出物を配合する方法（特許文献2）、電解質を電気分解して得られる電解還元水を用いる方法（特許文献3）、転化型液糖を添加して苦味を低減する方法（特許文献4）、メントール及びポリオキシエチレン ポリオキシプロピレン グリコールの少なくとも1種を含有させる方法（特許文献5）が知られている。

20

しかしながら、これまでのビタミンB₁に由来する不快な味や臭いのマスキング方法では、低濃度のビタミンB₁の不快な味のマスキングはできても、高濃度のビタミンB₁の不快な味の低減作用は満足できるものではなかった。

また、特にビタミンB₁を高濃度含有する内服液剤においては、不快な味が強いばかりでなく、剤形が液体であることによりビタミンB₁由来のチアミン臭が強く感じられるため、内服液剤の服用感が極めて悪いという問題があった。

【特許文献1】特許公開2003-335679号公報

【特許文献2】特許公開2003-231647号公報

30

【特許文献3】特許公開2002-338498号公報

【特許文献4】特許公開2002-322062号公報

【特許文献5】特許公開平11-139992号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

したがって、本発明の課題は、ビタミンB₁に由来する不快な味および臭いが低減された、ビタミンB₁を高濃度含有する内服液剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

40

本発明者らは、上記課題を解決するために種々検討した結果、特定量の二酸化炭素を内服液剤に配合させることにより、高濃度のビタミンB₁に由来する不快な味と臭いを効果的に低減できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

すなわち、本発明は、ビタミンB₁を1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上、及び二酸化炭素をガス内圧で1.0 ~ 4.0 kg/cm^2 含有するビタミンB₁に由来する不快な味および臭いが低減された内服液剤を提供するものである。

また、本発明は、ビタミンB₁を1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上含有する内服液剤に、二酸化炭素をガス内圧で1.0 ~ 4.0 kg/cm^2 含有せしめる、ビタミンB₁内服液のビタミンB₁に由来する不快な味および臭いの低減方法を提供するものである。

50

【発明の効果】

【0007】

本発明によれば、ビタミンB₁を高濃度含有する内服液剤のビタミンB₁に由来する不快な味および臭いを低減できる。従って、本発明の内服液剤は、ビタミンB₁の優れた薬理作用及び優れた服用感を有するため、清涼飲料、医薬部外品、特に医薬品として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明において、ビタミンB₁としては、チアミン、チアミン塩酸塩、チアミン硝酸塩、チアミンジスルフィド硝酸塩（ビスチアミン硝酸塩）、チアミンジスルフィド、チアミンジセチル硫酸エステル塩、ジセチアミン塩酸塩、フルスルチアミン塩酸塩、フルスルチアミン、オクトチアミン、シコチアミン、ビスイブチアミン、ビスペンチアミン、プロスルチアミン、ベンフォチアミン、コカルボキシラーゼ、ジベンゾイルチアミンなどのビタミンB₁及びおよびその塩並びにその誘導体を挙げることができる。これらは単独で用いても良く、2種以上を併用してもよい。

10

【0009】

本発明において、ビタミンB₁の含有量は、内服液剤全体に対して1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であるが、10 ~ 800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が好ましく、25 ~ 800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ がより好ましく、45 ~ 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ がさらに好ましい。

【0010】

20

本発明において、二酸化炭素としては、二酸化炭素を単独で使用するものであっても、二酸化炭素とそれ以外の酸素、水素、窒素等のガス類とを2種類以上混合するものであってよいが、二酸化炭素を単独で用いることが好ましい。

【0011】

本発明において、二酸化炭素の含有量は、内服液全体に対するガス内圧（単位体積中に溶解しているガス量）として、1.0 ~ 4.0 kg/cm^2 であるが、2.2 ~ 3.7 kg/cm^2 が好ましく、2.5 ~ 3.5 kg/cm^2 がより好ましく、3.0 ~ 3.4 kg/cm^2 がさらに好ましい。

ガス内圧力が1.0 kg/cm^2 を下回ると、ビタミンB₁に由来する不快な味や臭いの低減作用が十分得られない点で、好ましくない。

30

【0012】

ビタミンB₂としては、リボフラビン、リボフラビン酪酸塩、リン酸リボフラビンナトリウム、フラビンアデニンジヌクレオチドなどのビタミンB₂およびその塩並びにその誘導体を挙げることができる。ビタミンB₂の含有量は20 ~ 240 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が好ましい。

ビタミンB₆としては、ピリドキシン、ピリドキサル、ピリドキサミン、ピリドキシンリン酸塩、ピリドキサルリン酸塩、リン酸ピリドキサミンおよびその塩並びにその誘導体を挙げることができる。ビタミンB₆の含有量は20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 1 mg/mL が好ましい。

ナイアシンとしては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、イノシトールヘキサニコチネート、ヘプロニカートなどのナイアシンおよびその塩並びにその誘導体を挙げることができる。ナイアシンの含有量は120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 6 mg/mL が好ましい。

40

パントテン酸としては、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、パンテノール、パンテチンなどのパントテン酸およびその塩並びにその誘導体を挙げることができる。パントテン酸の含有量は50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 3 mg/mL が好ましい。

ビタミンB₁₂としては、コバラミン、シアノコバラミン、ヒドロキソコバラミン、ヒドロキソコバラミン酢酸塩、メコバラミンなどのビタミンB₁₂およびその塩並びにその誘導体を挙げることができる。これらは単独で用いても良く、2種以上を併用してもよい。ビタミンB₁₂の含有量は0.01 ~ 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が好ましい。

【0013】

本発明の内服液剤の溶媒としては、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリ

50

ンが挙げられる。このうち、水を用いることが好ましい。

【0014】

また、本発明の内服液剤には、ビタミンB₁類及び二酸化炭素の他にも、通常の内服液剤に配合可能な成分、例えば、ビタミンB₂、B₆、C等のビタミン類；タウリン；塩化カルニチン、システイン等のアミノ酸類；生薬、カフェイン、ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン、鉄、カルシウム等のミネラル類；コンドロイチン、グルコサミン、オリザノール、イノシトール、リボ酸、ピオチン、葉酸、ウルソデスオキシコール酸、ローヤルゼリー、アスパラギン酸ナトリウム、グルクロノラクトン、添加剤を所望に応じて配合できる。

【0015】

添加剤としては、矯味剤、甘味剤、安定化剤、増粘剤、溶解補助剤、pH調節剤、着色剤、香料等が挙げられる。

矯味剤としては、例えば、ポビドン、メントール、グリチルリチン酸二カリウム、リンゴ酸、リンゴ酸ナトリウム、酒石酸、酒石酸ナトリウム、コハク酸、コハク酸ナトリウム、酢酸、グルタミン酸、グルタミン酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、グルコノラクトン、塩化ナトリウム等が挙げられる。

甘味剤としては、ショ糖、果糖、ブドウ糖、乳糖、ソルビトール、マルチトール、エリスリトール、キシリトール、トレハロース、スクラロース、ハチミツ、サッカリン、サッカリンナトリウム、ステビア抽出物、アスパルテム、アセスルファムカリウム、黒砂糖、ソーマチン、カンゾウ等が挙げられる。

安定化剤としては、例えばポビドン、グリセリン、エリソルビン酸及びその塩、エデト酸及びその塩、メタリン酸等が挙げられる。

増粘剤としては、例えばカルメロースナトリウム、寒天、ポビドン、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、等が挙げられる。

溶解補助剤としては、ポリソルベート、マクロゴール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポビドン、水酸化ナトリウム等が挙げられる。

pH調節剤としては、クエン酸、クエン酸ナトリウム、乳酸、水酸化ナトリウム、塩酸、リンゴ酸、リンゴ酸ナトリウム、酒石酸、酒石酸ナトリウム、コハク酸、コハク酸ナトリウム、酢酸、グルコン酸、リン酸等が挙げられる。

着色剤としては、例えばタール色素、三二酸化鉄、カラメル等が挙げられる。

香料としては、例えばアップルティーフレーバー、アプリコットティーフレーバー、ローズティーフレーバー、コウチャフレーバー、アップルフレーバー、パイナップルフレーバー等が挙げられる。

【0016】

本発明の内服液剤のpHとしては、ビタミンB₁の薬理作用の安定性を確保する点から、pH1～6が好ましく、pH2.0～4.5の範囲がさらに好ましい。pH調整は、従来公知の方法により行えばよく、例えば酸や塩基の添加による。

【0017】

本発明の内服液剤は、常法の内服液剤の製造方法に従い製造することができる。

【0018】

本発明の内服液剤は、通常の液剤と同様に服用することができる。

【実施例】

【0019】

以下、実施例をあげて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれに限定されるものではない。

【0020】

実施例1

ビタミンB₁を含有する内服液剤および比較液剤の製造：ビタミンB₁（硝酸塩）0.4g、1g、2g、10gそれぞれを精製水40Lに溶解し、脱気処理を行った。次に、得られたそれぞれの溶液、または、脱気を行った精製水の8Lを耐圧容器に取り、二酸化炭

10

20

30

40

50

素をガス内圧でそれぞれ、 1.2 kg/cm^2 、 2.2 kg/cm^2 、 3.2 kg/cm^2 になるように調整して圧入した。この液を洗浄した褐色ガラスビンに充填し、キャッピングしたものを内服液剤とした。

【0021】

試験例 1

5名の健常被験者が、実施例の内服液剤及び比較例1～10の内服液剤の約5mlを口に含み、飲み込まないように注意しながら舌に行き渡らせ、約15秒後に吐き出した。このときの収れん性、刺激性、苦味、渋味、エグ味などの不快な味の程度と不快な臭いの程度を下記に示す5段階で評価した。

【0022】

味

- 1：非常に不快な味を感じる
- 2：不快な味を感じる
- 3：少し不快な味を感じる
- 4：不快な味を感じるような気がする
- 5：何も感じない

臭い

- 1：非常に不快な臭いを感じる
- 2：不快な臭いを感じる
- 3：少し不快な臭いを感じる
- 4：不快な臭いを感じるような気がする
- 5：何も感じない

【0023】

ビタミンB₁を含有する内服液剤の味の評価を表1、臭いの評価を表2に示す。

【0024】

【表1】

		ビタミン B ₁ ($\mu\text{g/mL}$)				
		0	10	25	50	250
CO ₂ (kg/cm^2)	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

【0025】

【表2】

		ビタミン B ₁ ($\mu\text{g/mL}$)				
		0	10	25	50	250
CO ₂ (kg/cm^2)	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

【0026】

実施例 2

ビタミン B₁ 及び B₂ を含有する内服液剤および比較液剤の製造：ビタミン B₁（硝酸塩）とビタミン B₂（リン酸エステル）それぞれを 0.4 g ずつ合計 0.8 g、1 g ずつ合計 2 g、2 g ずつ合計 4 g、10 g ずつ合計 20 g を精製水 40 L に溶解し、脱気処理を行った。次に、得られたそれぞれの溶液、または、脱気を行った精製水の 8 L を耐圧容器に取り、二酸化炭素を、ガス内圧が 3.2 kg/cm^2 になるように調整して圧入した。この液を洗浄した褐色ガラスビンに充填し、キャッピングしたものを内服液剤とした。

【0027】

試験例 2

試験例 1 と同様にして、5 名の健常被験者が、実施例 2 で製造した内服液剤を不快な味の程度と不快な臭いの程度を評価した。

【0028】

ビタミン B₁ 及び B₂ を含有する内服液剤の味の評価を表 3、臭いの評価を表 4 に示す。

【0029】

【表 3】

		ビタミン B ₁ +ビタミン B ₂ ($\mu\text{g/mL}$)				
		0+0	10+10	25+25	50+50	250+250
CO ₂ (kg/cm^2)	0	5.0	2.0	1.4	1.2	1.0
	3.2	5.0	4.8	4.6	4.4	4.2

【0030】

【表 4】

		ビタミン B ₁ +ビタミン B ₂ ($\mu\text{g/mL}$)				
		0+0	10+10	25+25	50+50	250+250
CO ₂ (kg/cm^2)	0	5.0	1.8	1.6	1.4	1.2
	3.2	5.0	4.6	4.6	4.4	4.4

【0031】

ビタミン B₁ 及び B₆ を含有する内服液剤および比較液剤の製造：ビタミン B₁（硝酸塩）とビタミン B₆（塩酸塩）それぞれを 0.4 g ずつ合計 0.8 g、1 g ずつ合計 2 g、2 g ずつ合計 4 g、10 g ずつ合計 20 g を精製水 40 L に溶解し、脱気処理を行った。次に、得られたそれぞれの溶液、または、脱気を行った精製水の 8 L を耐圧容器に取り、二酸化炭素をガス内圧を 3.2 kg/cm^2 になるように調整して圧入した。この液を洗浄した褐色ガラスビンに充填し、キャッピングしたものを内服液剤とした。

【0032】

試験例 3

試験例 1 と同様にして、5 名の健常被験者が、実施例 3 で製造した内服液剤を不快な味の程度と不快な臭いの程度を評価した。

【0033】

ビタミン B₁ 及び B₆ を含有する内服液剤の味の評価を表 5、臭いの評価を表 6 に示す。

【0034】

【表 5】

		ビタミン B ₁ +ビタミンB ₆ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
		O+O	10+10	25+25	50+50	250+250
CO ₂ (kg/cm^2)	0	5.0	2.4	1.8	1.4	1.0
	3.2	5.0	4.8	4.8	4.6	4.6

【 0 0 3 5 】

【表 6】

10

		ビタミン B ₁ +ビタミンB ₆ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
		O+O	10+10	25+25	50+50	250+250
CO ₂ (kg/cm^2)	0	5.0	2.2	1.8	1.6	1.2
	3.2	5.0	4.6	4.6	4.4	4.2

【 0 0 3 6 】

ビタミン B₁、B₂及びB₆を含有する内服液剤および比較液剤の製造：ビタミン B₁（硝酸塩）、ビタミン B₂（リン酸エステル）、ビタミン B₆（塩酸塩）それぞれを 0.4 g ずつ合計 1.2 g、1 g ずつ合計 3 g、2 g ずつ合計 6 g、10 g ずつ合計 30 g を精製水 40 L に溶解し、脱気処理を行った。次に、得られたそれぞれの溶液、または、脱気を行った精製水の 8 L を耐圧容器に取り、二酸化炭素を、ガス内圧が $3.2 \text{ kg}/\text{cm}^2$ になるように調整して圧入した。この液を洗浄した褐色ガラスビンに充填し、キャッピングしたものを内服液剤とした。

20

【 0 0 3 7 】

ビタミン B₁、B₂及びB₆を含有する内服液剤の味の評価を表 7、臭いの評価を表 8 に示す。

【 0 0 3 8 】

【表 7】

30

		ビタミン 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^2)	0	5.0	1.8	1.2	1.0	1.0
	3.2	5.0	4.8	4.6	4.4	4.2

【 0 0 3 9 】

【表 8】

40

		ビタミン 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^2)	0	5.0	2.0	1.4	1.2	1.0
	3.2	5.0	4.8	4.8	4.2	4.0

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 2 3 L 1/302

(72)発明者 金子 和子
千葉県成田市南平台 1 1 4 3 エスエス製薬株式会社ライフサイエンスインスティテュート内
(72)発明者 山田 浩之
千葉県成田市南平台 1 1 4 3 エスエス製薬株式会社ライフサイエンスインスティテュート内

審査官 常見 優

(56)参考文献 特開平 0 5 - 2 5 2 9 0 5 (J P , A)
特開平 1 1 - 3 1 8 4 0 2 (J P , A)
特開 2 0 0 0 - 1 8 9 1 2 5 (J P , A)
特開平 1 1 - 1 3 9 9 9 2 (J P , A)
特開 2 0 0 8 - 0 2 9 3 2 1 (J P , A)
特開 2 0 0 0 - 0 0 4 8 5 2 (J P , A)
特開 2 0 0 5 - 3 0 4 3 2 3 (J P , A)
特開 2 0 0 1 - 0 9 5 5 4 1 (J P , A)
特開 2 0 0 8 - 0 1 7 8 3 5 (J P , A)
特開昭 6 3 - 2 7 3 4 6 0 (J P , A)
製品情報 DEKAVITA C サントリー [online] <http://web.archive.org/web/20081102131545/http://www.suntory.co.jp/softdrink/dekavita/products/index.html>, 2 0 0 8 年 1 1 月 2 日
Suntory News Release No.7810 [online] <http://web.archive.org/web/20071009130913/http://www.suntory.co.jp/news/2001/7810/7810003.html>, 2 0 0 1 年 1 月 1 6 日
ハウルウェルネスフーズ「おはようページ」商品紹介 [online] <http://web.archive.org/web/20071116224442/http://www.house-wf.co.jp/products/pickup.htm?CD=024503>, 2 0 0 7 年 1 1 月 1 6 日
飲料用語事典, 株式会社ビバリッジジャパン社, 1 9 9 9 年, p.133

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8
A 2 3 L 1 / 2 7 - 1 / 3 0 8
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)