

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4787019号  
(P4787019)

(45) 発行日 平成23年10月5日(2011.10.5)

(24) 登録日 平成23年7月22日(2011.7.22)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 9/107	(2006.01)
A 61 K 47/10	(2006.01)
A 61 K 47/14	(2006.01)
A 61 K 47/26	(2006.01)
A 61 K 47/44	(2006.01)
	A 61 K 9/107
	A 61 K 47/10
	A 61 K 47/14
	A 61 K 47/26
	A 61 K 47/44

請求項の数 7 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2005-514570 (P2005-514570)
(86) (22) 出願日	平成16年10月5日 (2004.10.5)
(86) 国際出願番号	PCT/JP2004/014646
(87) 国際公開番号	W02005/034913
(87) 国際公開日	平成17年4月21日 (2005.4.21)
審査請求日	平成19年5月24日 (2007.5.24)
(31) 優先権主張番号	特願2003-352491 (P2003-352491)
(32) 優先日	平成15年10月10日 (2003.10.10)
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)

(73) 特許権者	506137147 エーザイ・アール・アンド・ティー・マネジメント株式会社 東京都文京区小石川四丁目6番10号
(74) 代理人	100107515 弁理士 廣田 浩一
(74) 代理人	100107733 弁理士 流 良広
(74) 代理人	100115347 弁理士 松田 奈緒子
(72) 発明者	後藤 則夫 日本国 367-0048埼玉県本庄市南2丁目3番14号 エーザイ株式会社本庄事業所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規液剤組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ビタミン E 類と、ショ糖脂肪酸エステルと、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と、ポリグリセリン脂肪酸エステルと、多価アルコールと、水とを含有し、前記ビタミン E 類の含有量が、3質量% ~ 15質量% であることを特徴とする液剤組成物。

## 【請求項 2】

ビタミン E 類が、-トコフェロール、-トコフェロール、-トコフェロール、-トコフェロール、-トコトリエノール、-トコトリエノール、-トコトリエノール、-トコトリエノール、-トコトリエノール及びこれらの誘導体から選択される請求項 1 に記載の液剤組成物。

10

## 【請求項 3】

誘導体が、有機酸塩である請求項 2 に記載の液剤組成物。

## 【請求項 4】

有機酸塩が、酢酸 d - - トコフェロール、及び酢酸 d l - - トコフェロールから選択される請求項 3 に記載の液剤組成物。

## 【請求項 5】

水不溶性物質の析出を抑制する請求項 1 から 4 のいずれかに記載の液剤組成物。

## 【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれかに記載の液剤組成物の製造方法であって、ビタミン E 類と、ショ糖脂肪酸エステルと、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と、ポリグリセリン脂肪酸工

20

ステルと、多価アルコールと、水とを少なくとも混合させ、前記ビタミンE類の含有量が、3質量%～15質量%であることを特徴とする液剤組成物の製造方法。

【請求項7】

請求項1から5のいずれかに記載の液剤組成物を含有することを特徴とする医薬品・化粧品・飲食品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、保存安定性に優れ、長期間保存しても水不溶性物質（沈殿物、滓等）が生じない脂溶性物質を含む新規液剤組成物に関する。

10

【背景技術】

【0002】

脂溶性物質は、一般に、水に対して難溶性であり、初め水中に均一に分散されていたとしても経時分離し易いため、該脂溶性物質を経時分離等させることなく、安定な状態で内服液剤、注射剤、化粧品等に配合させる技術が従来より数多く提案されている。これらの提案の中でも、トコフェロールに関する提案が特に多く、例えば、前記トコフェロール、硬化ヒマシ油ポリオキシエチレン誘導体及びポリグリセリン脂肪酸エステルの3成分からなる可溶化液が提案されている（例えば、特許文献1参照）。また、前記トコフェロール、糖類、糖アルコール類及びポリグリセリン不飽和脂肪酸エステルの4成分からなる可溶化組成物が提案されている（例えば、特許文献2参照）。また、前記トコフェロール、水、多価アルコール及び前記ポリグリセリン脂肪酸エステルの4成分からなる可溶化液が提案されている（例えば、特許文献3参照）。更に、前記トコフェロール、前記糖類、前記糖アルコール類及び前記ポリグリセリン脂肪酸エステルの4成分からなる可溶化組成物が提案されている（例えば、特許文献4参照）。

20

【0003】

しかしながら、これらの提案の場合、前記トコフェロールに対して極めて多量の各種添加剤を添加しなければならないため、前記添加剤の摂取量を少量にする傾向にある昨今の消費者のニーズに合致せず、また、沈殿物及び滓の発生を完全に防止することができないという問題がある。また、前記添加剤に特有の不快な味が強く感じられ、前記内服用液剤として好ましくないという問題がある。

30

【0004】

一方、これらの提案とは別に、前記添加剤としてショ糖脂肪酸エステルを含有する前記可溶化液剤についても提案されている。例えば、前記ショ糖脂肪酸エステルで乳化及び分散する系に、レシチン及び前記ポリグリセリン脂肪酸エステルを含有させる着色剤の製法が提案されている（例えば、特許文献5参照）。しかしながら、この場合、経時的に沈殿物及び滓の析出が防止されるという効果については何ら開示されていない。

また、前記トコフェロールと、前記ポリグリセリン脂肪酸エステル又は前記ショ糖脂肪酸エステル等と、多価アルコールと、水とを含有させる脂溶性物質水性液剤が提案させていている（例えば、特許文献6参照）。更に、前記トコフェロール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリグリセリン脂肪酸エステル及び前記ショ糖脂肪酸エステルの4成分からなる前記可溶化液剤が提案されている（例えば、特許文献7参照）。しかしながら、これらの場合、必ずしも前記ショ糖脂肪酸エステルを必須成分としたものではなく、しかも経時に沈殿物及び滓の析出が防止されるという効果については何ら開示されていない。

40

【0005】

他方、酢酸トコフェロール、前記ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、前記ポリグリセリン脂肪酸エステル、前記ショ糖脂肪酸エステル及びグリセリンの5成分を含む内服液が提案されている（例えば、特許文献8参照）。しかし、ここでは、二価の鉄イオン由来の銹味を抑制し、良好な服用性を得ることを目的としているに過ぎない。

【0006】

前記ショ糖脂肪酸エステルを必須成分とした上で、更にその他の成分を最適化すること

50

により長期間保存した場合であっても前記沈殿物及び滓の析出を極めて効果的に抑制し、安定性、透明性等に優れ、医薬品、化粧品、飲食品等に好適な液剤組成物は、未だ提供されていないのが現状であり、これらの開発が切に望まれている。

## 【0007】

- 【特許文献1】特開昭61-5011号公報
- 【特許文献2】特開昭61-234920号公報
- 【特許文献3】特開昭62-250941号公報
- 【特許文献4】特公平6-36862号公報
- 【特許文献5】特開昭58-103325号公報
- 【特許文献6】特開2000-212066号公報
- 【特許文献7】特開2002-80365号公報
- 【特許文献8】特開2002-80347号公報

## 【発明の開示】

## 【0008】

本発明は、従来における前記問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。即ち、本発明は、前記ショ糖脂肪酸エステルを必須成分とし、更にその他の成分を最適化することにより、長期間保存した場合であっても前記沈殿物及び滓の析出を極めて効果的に抑制し、安定性、透明性等に優れ、医薬品、化粧品、飲食品等に好適な液剤組成物を提供することを目的とする。

## 【0009】

前記課題を解決するために発明者が鋭意検討した結果、以下の知見を得た。即ち、ショ糖脂肪酸エステルと、トコフェロールと、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と、ポリグリセリン脂肪酸エステルと、多価アルコールと、水との6成分としたときに初めて、長期間保存した場合であっても前記トコフェロールの析出が極めて効果的に抑制され、安定性に優れるという驚くべき新知見である。

本発明は、本発明者による前記知見に基づくものであり、前記課題を解決するための手段としては、以下の通りである。即ち、

<1> 脂溶性物質と、ショ糖脂肪酸エステルと、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と、ポリグリセリン脂肪酸エステルと、多価アルコールと、水とを含有することを特徴とする液剤組成物である。該<1>に記載の液剤組成物においては、前記脂溶性物質と、前記ショ糖脂肪酸エステルと、前記ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と、前記ポリグリセリン脂肪酸エステルと、前記多価アルコールと、前記水とを含有することにより、これら6成分の相乗効果により、長期間保存した場合であっても前記沈殿物・滓の析出が極めて効果的に抑制される。

<2> 脂溶性物質が、ビタミンE類から選択される少なくとも1種である前記<1>に記載の液剤組成物である。

<3> ビタミンE類が、-トコフェロール、-トコフェロール、-トコフェロール、-トコトリエノール、-トコトリエノール、-トコトリエノール及びこれらの誘導体から選択される前記<2>に記載の液剤組成物である。

<4> 誘導体が、有機酸塩である前記<3>に記載の液剤組成物である。

<5> 有機酸塩が、酢酸塩、ニコチン酸塩及びコハク酸塩から選択される少なくとも1種である前記<4>に記載の液剤組成物である。

<6> 脂溶性物質の含有量が、3~15質量%である前記<1>から<5>のいずれかに記載の液剤組成物である。

<7> ショ糖脂肪酸エステルにおける脂肪酸の炭素数が、10~22である前記<1>から<6>のいずれかに記載の液剤組成物である。

<8> ショ糖脂肪酸エステルが、ショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖ミリスチン酸エステル、ショ糖オレイン酸エステル、ショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖ベヘニン酸エステル及びショ糖エルカ酸エステルから選択される少なく

10

20

30

40

50

とも 1 種である前記 < 1 > から < 7 > のいずれかに記載の液剤組成物である。

< 9 > 脂溶性物質に対するショ糖脂肪酸エステルの含有量が、0.3 ~ 4 質量%である前記 < 1 > から < 8 > のいずれかに記載の液剤組成物である。

< 10 > ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油におけるエチレンオキサイドの付加モル数が、30 ~ 80 である前記 < 1 > から < 9 > のいずれかに記載の液剤組成物である。

< 11 > 脂溶性物質に対するポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の含有量が、30 ~ 100 質量%である前記 < 1 > から < 10 > のいずれかに記載の液剤組成物である。

< 12 > ポリグリセリン脂肪酸エステルにおけるグリセリン縮合度が、2 ~ 10 である前記 < 1 > から < 11 > のいずれかに記載の液剤組成物である。

< 13 > ポリグリセリン脂肪酸エステルにおける炭素数が、10 ~ 22 である前記 < 1 > から < 12 > のいずれかに記載の液剤組成物である。 10

< 14 > 脂溶性物質に対するポリグリセリン脂肪酸エステルの含有量が、10 ~ 200 質量%である前記 < 1 > から < 13 > のいずれかに記載の液剤組成物である。

< 15 > 多価アルコールが、グリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、ポリグリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、マンニトール及びキシリトールから選択される少なくとも 1 種である前記 < 1 > から < 14 > のいずれかに記載の液剤組成物である。

< 16 > 多価アルコールの含有量が、30 ~ 80 質量%である前記 < 1 > から < 15 > のいずれかに記載の液剤組成物である。 20

< 17 > 水不溶性物質（沈殿物及び滓）の析出を抑制する前記 < 1 > から < 16 > に記載の液剤組成物である。

< 18 > 前記 < 1 > から < 17 > のいずれかに記載の液剤組成物の製造方法であって、脂溶性物質と、ショ糖脂肪酸エステルと、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と、ポリグリセリン脂肪酸エステルと、多価アルコールと、水とを少なくとも混合させることを特徴とする液剤組成物の製造方法である。該 < 18 > に記載の液剤組成物の製造方法においては、前記脂溶性物質と、前記ショ糖脂肪酸エステルと、前記ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と、前記ポリグリセリン脂肪酸エステルと、前記多価アルコールと、前記水とが混合され、前記液剤組成物が製造される。 30

< 19 > 前記 < 1 > から < 17 > のいずれかに記載の液剤組成物を含有することを特徴とする医薬品及び化粧品並びに飲食品である。該医薬品及び化粧品並びに飲食品は、前記液剤組成物を含有することにより、長期間保存した場合であっても前記沈殿物・滓の析出が極めて効果的に抑制され、安定性に優れる。このため、各種ドリンク剤等の内服用液剤として好適である。

< 20 > 液剤組成物を、水、緩衝液及び水性液剤から選択される少なくとも 1 種で希釈してなる前記 < 19 > に記載の医薬品及び化粧品並びに飲食品である。

< 21 > 液剤組成物の含有量が、0.001 ~ 5 質量%である前記 < 19 > から < 20 > のいずれかに記載の医薬品及び化粧品並びに飲食品である。

< 22 > 内服用液剤である前記 < 19 > から < 21 > のいずれかに記載の医薬品及び飲食品である。 40

#### 【0010】

本発明によると、長期間保存した場合であっても前記沈殿物及び滓の析出を極めて効果的に抑制し、安定性、透明性等に優れ、医薬品、化粧品、飲食品等に好適な液剤組成物を提供することができる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0011】

#### (液剤組成物)

本発明の液剤組成物は、脂溶性物質と、ショ糖脂肪酸エステルと、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と、ポリグリセリン脂肪酸エステルと、多価アルコールと、水と（以下、これらを総称して「6成分」と称することがある）とを含有し、必要に応じてその他の成分 50

を含有してなる。

【0012】

- 脂溶性物質 -

前記脂溶性物質としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ビタミンA類、-カロチン、ビタミンD類、ビタミンE類、ビタミンK類等の脂溶性ビタミン；クロタミトン、テプレノンなどが挙げられる。これらは1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。これらの中でも、ビタミンA類、ビタミンD類、ビタミンE類、ビタミンK類が好ましく、ビタミンE類がより好ましい。

【0013】

前記ビタミンE類としては、特に制限はなく、天然物であってもよいし、合成品であつてもよく、例えば、-トコフェロール、-トコフェロール、-トコフェロール、-トコフェロール、-トコトリエノール、-トコトリエノール、-トコトリエノール、-トコトリエノール、これらの誘導体、などが挙げられる。これらは、d1体、d体、1体のいずれであってもよいが、これらの中でもd体、d1体が好ましく、具体的には、d- -トコフェロール、d1- -トコフェロールなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

【0014】

前記誘導体としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、有機酸塩などが好適に挙げられる。

前記有機酸塩としては、例えば、酢酸塩、ニコチン酸塩、コハク酸塩などが挙げられ、具体的には、酢酸d- -トコフェロール、酢酸d1- -トコフェロールなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

【0015】

前記ビタミンA類としては、特に制限はなく、天然物であってもよいし、合成品であつてもよく、例えば、レチノール、レチナール、カロテン、レチノイド、などが挙げられる。

【0016】

前記ビタミンD類としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ビタミンD<sub>1</sub>、ビタミンD<sub>2</sub>、ビタミンD<sub>3</sub>などが挙げられる。

前記ビタミンK類としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ビタミンK<sub>1</sub>、ビタミンK<sub>2</sub>、などが挙げられる。

【0017】

前記脂溶性物質の含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、3～15質量%が好ましく、5～13質量%がより好ましい。

【0018】

- ショ糖脂肪酸エステル -

前記ショ糖脂肪酸エステルの炭素数としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、10～22が好ましく、14～18がより好ましい。

【0019】

前記ショ糖脂肪酸エステルとしては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、ショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖ミリスチン酸エステル、ショ糖オレイン酸エステル、ショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖ベヘニン酸エステル、ショ糖エルカ酸エステル、などが挙げられる。また、これらは1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

【0020】

前記ショ糖脂肪酸エステルの含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、前記脂溶性物質に対して、例えば、0.3～4質量%が好ましく、0.5～3.5質量%がより好ましい。

【0021】

- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 -

10

20

30

40

50

前記ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油におけるエチレンオキサイドの付加モル数としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、30～80が好ましく、40～60がより好ましい。

#### 【0022】

前記ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、高い透明性を得る観点から、前記脂溶性物質に対して、例えば、30～100質量%が好ましく、40～80質量%がより好ましい。

#### 【0023】

##### - ポリグリセリン脂肪酸エステル -

前記ポリグリセリン脂肪酸エステルのグリセリン縮合度としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、2～10が好ましい。10

前記ポリグリセリン脂肪酸エステルの炭素数としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、10～22が好ましく、14～18がより好ましい。

前記ポリグリセリン脂肪酸エステルは、飽和脂肪酸エステルであっても、不飽和脂肪酸エステルであってもよく、部分エステルでも、完全にエステル化したものでもよい。

#### 【0024】

前記ポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、モノステアリン酸ジグリセリル、モノオレイン酸ジグリセリル、ジオレイン酸ジグリセリル、モノイソステアリン酸ジグリセリル、トリイソステアリン酸ジグリセリル、モノステアリン酸テトラグリセリル、モノオレイン酸テトラグリセリル、トリステアリン酸テトラグリセリル、ペニタステアリン酸テトラグリセリル、ペニタオレイン酸テトラグリセリル、モノラウリン酸ヘキサグリセリル、モノミリスチン酸ヘキサグリセリル、モノステアリン酸ヘキサグリセリル、モノオレイン酸ヘキサグリセリル、トリステアリン酸ヘキサグリセリル、テトラベヘン酸ヘキサグリセリル、ペニタステアリン酸ヘキサグリセリル、モノラウリン酸デカグリセリル、モノミリスチン酸デカグリセリル、モノステアリン酸デカグリセリル、モノイソステアリン酸デカグリセリル、モノオレイン酸デカグリセリル、モノリノール酸デカグリセリル、ジステアリン酸デカグリセリル、ジイソステアリン酸デカグリセリル、トリステアリン酸デカグリセリル、トリオレイン酸デカグリセリル、ペニタステアリン酸デカグリセリル、ペニタヒドロキシステアリン酸デカグリセリル、ペニタイソステリアン酸デカグリセリル、ペニタオレイン酸デカグリセリル、ヘプタステアリン酸デカグリセリル、ヘプタオレイン酸デカグリセリル、デカステアリン酸デカグリセリル、デカイソステアリン酸デカグリセリル、デカオレイン酸デカグリセリル、などが挙げられる。また、これらは1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。20

#### 【0025】

前記ポリグリセリン脂肪酸エステルの含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、10～200質量%が好ましく、30～50質量%がより好ましい。40

#### 【0026】

##### - 多価アルコール -

前記多価アルコールとしては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、グリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、ポリグリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1，3-ブチレングリコール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。これらの中でも、グリセリンが好ましい。

#### 【0027】

前記多価アルコールの含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択するこ50

とができ、例えば、30～80質量%が好ましく、40～60質量%がより好ましい。

#### 【0028】

- その他の成分 -

前記その他の成分としては、特に制限はなく、公知の添加剤等の中から適宜選択することができるが、例えば、流動パラフィン、脂質、植物油などが挙げられる。

前記脂質としては、例えば、中鎖脂肪酸トリグリセリド、オクチルデシルトリグリセリドなどが挙げられる。

前記植物油としては、例えば、ナタネ油、オリーブ油、大豆油、ゴマ油、コーン油、などが挙げられる。

#### 【0029】

10

本発明の前記液剤組成物は、前記ショ糖脂肪酸エステルを必須成分とした上で、更に、前記脂溶性物質と、前記ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と、前記ポリグリセリン脂肪酸エステルと、前記多価アルコールと、前記水とを含有させることにより、長期間保存した場合であっても前記沈殿物及び滓の析出を極めて効果的に抑制することができる点で有利である。このような効果は、前記6成分とした場合にのみ達成され、特に前記ショ糖脂肪酸エステルを含有させることにより効果的に達成されるものであり、従来技術では達成し得なかった極めて驚くべき効果である。本発明の前記液剤組成物は、前記水不溶性物質(沈殿物及び滓)の析出を抑制することにより、安定性に優れる。

#### 【0030】

20

このため、本発明の前記液剤組成物は、例えば、(1)ドリンク剤、液剤、シロップ剤、含漱剤、エリキシル剤、洗口液等の医薬品及び医薬部外品の液剤、(2)ローション剤、点鼻剤、点耳剤、経腫瘍剤、経腸剤、エアゾル剤、チンキ剤、軟膏剤、液剤、ゼリー剤、注射剤等の医薬品及び医薬部外品、又は化粧品配合剤、(3)通常の賦形剤を加えて、錠剤、チュアブル剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形製剤、(4)清涼飲料水、炭酸飲料、乳飲料、果実飲料、スポーツドリンク等の飲料；菓子、パン類、ハム、ベーコン、ソーセージ等の食肉加工製品；マーガリン等の油脂加工製品；こんぶ、素干品、煮干品等の水産加工品、ちくわ、かまぼこ等の水産ねり製品；麵類、食酢、みそ、しょうゆ等の発酵食品；さとう、はちみつ、でんぶん等の糖類；冷蔵及び冷凍食品、半調理及び調理済食品、酒類、アイスクリーム類、経腸栄養食品、健康食品、特定保険用食品等の食品、(5)香水、オーデコロン、浴用剤、制汗剤、歯磨剤、洗口液、化粧水、乳液、クリーム等の基礎化粧品、石鹼、皮膚洗浄料、毛髪用化粧品、ボディケア製品等の化粧品、(6)家畜用飼料、水産用飼料、ペットフード、などに好適に使用することができる。

30

#### 【0031】

前記医薬品及び化粧品並びに飲食品における前記液剤組成物の含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、0.001～5質量%が好ましい。

#### 【0032】

40

(液剤組成物及び医薬品、化粧品、飲食品の製造方法)

本発明の液剤組成物の製造方法は、脂溶性物質と、ショ糖脂肪酸エステルと、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と、ポリグリセリン脂肪酸エステルと、多価アルコールと、水とを少なくとも混合させる。なお、前記脂溶性物質、前記ショ糖脂肪酸エステル、前記ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、前記ポリグリセリン脂肪酸エステル及び前記多価アルコールは、上述の通りである。

#### 【0033】

前記混合は、例えば、前記脂溶性成分(前記酢酸トコフェロール、前記中鎖脂肪酸トリグリセライドなど)と、水性成分(前記脂溶性成分以外の成分)とを、それぞれ70～100に加温して混合した後、両者を混合し、プロペラ型、タービン型、アンカー型、ブレンダー型の攪拌機、ホモジナイザー、ホモミキサー、ホモジェッター等を使用して攪拌することにより行うことができる。

#### 【0034】

50

以下、本発明の実施例について説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

【0035】

(実施例1)

- 液剤組成物の調製 -

酢酸トコフェロール25gと、中鎖脂肪酸トリグリセライド(ODO：日本油脂)5gとを約80℃に加温して攪拌混合した。また、モノステアリン酸デカグリセリル(NIK KOL Decaglynn 1-S：日光ケミカルズ)12.5g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO-60：日光ケミカルズ)15g、ショ糖脂肪酸エステル(サーフホープSE PHARMA J-1816：三菱化学フーズ)2.5g、濃グリセリン137.5g、及び精製水52.5gを80℃に加温して、攪拌混合した。これらをスターで予備攪拌しながら混合した後、ホモミキサー(T.K.ロボミックス：特殊機化工業)で10分間攪拌処理し、均一な液剤組成物を得た。  
10

【0036】

(実施例2～5及び比較例1～2)

実施例1と同様にして、表1に示した処方にて液剤組成物を調製した。

【0037】

- ドリンク剤の調製 -

実施例1の液剤組成物1gに、前記水性液剤として市販品ドリンク剤(A)100ml(ニコチン酸アミド20mg、アミノエチルスルホン酸1g、硝酸チアミン5mg、リン酸リボフラビンナトリウム5mg、塩酸ピリドキシン5mg、塩酸カルニチン100mg、イノシトール50mg、無水カフェイン50mgを1瓶100ml中に含有)を加えて希釈し、酢酸d-α-トコフェロール含量100mgとなるようにしてドリンク剤を調製した。  
20

【0038】

<保存安定性評価>

実施例1～5及び比較例1～2の液剤組成物を、30mlの透明ガラス製バイアル瓶に入れ、60又は70℃の恒温槽に入れた。1～3週間経過後に前記バイアル瓶を取り出し、-5℃の恒温槽に入れ、更に0～2週間静置して虐待試験を行った。虐待試験の条件は、表2に示した通りである。その後、取り出し、室温に戻して、外観を目視で観察した。  
30結果を表2に示した。

【0039】

【表1】

単位处方量(%)							
成分	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例1	比較例2
処方 (%)	酢酸d- $\alpha$ -トコフェロール	10	10	10	10	10	10
	中鎖脂肪酸トリグリセライド	2	2	2	2	2	2
	モノステアリン酸デカグリセリル	5	5	5	5	5	0
	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	6	5.5	6	4	5	8.5
	ショ糖脂肪酸エステル	1	1	1	2	2	0
	濃グリセリン	55	55.5	55.5	55	55.5	55
	精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
	合計	100	100	100	100	100	100

【0040】

【表2】

虐待試験結果	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例1	比較例2
60°C × 3W → -5°C × 1W	-	-	-	-	-	++++	++++
60°C × 3W → -5°C × 2W	-	-	-	-	-	++++	++++
70°C × 1W → -5°C × 1W	-	-	-	-	-	++++	+++++
70°C × 1W → -5°C × 2W	-	-	-	-	-	+++++	+++++
70°C × 2W → -5°C × 1W	-	+	+	-	+	++++	++++
70°C × 2W → -5°C × 2W	+	-	-	-	-	+++++	++++
70°C × 3W → -5°C × 1W	+	-	-	-	+	++++	++++
70°C × 3W → -5°C × 2W	+	+	-	+	-	++++	++++
70°C × 3W	-	-	-	-	-	+++++	+++++

-: 目視確認で沈殿なし

+: 目視確認でごく微かに沈殿あり、振とうにより消失→商品化に問題なし

2+(++): 目視確認で微かに沈殿あり、振とうにより消失→商品化に問題なし

3+(+++): 目視確認で微かに沈殿あり、振とうにより消失せず→商品化不可

4+(++++): 目視確認で少量の沈殿あり、振とうにより消失せず→商品化不可

5+(+++++): 目視確認で中程度以上の沈殿あり、振とうしても消失せず→商品化不可

## 【0041】

(実施例6～12及び比較例3～4)

実施例1と同様にして、表3に示した処方にて液剤組成物を調製した。実施例1と同様にして保存安定性を評価し、結果を表4に示した。

## 【0042】

【表3】

成分	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12	比較例3	比較例4
処方(%)	酢酸d- $\alpha$ -トコフェロール	10	10	10	10	10	10	10	10
	中鎖脂肪酸トリグリセライド	1.5	0	1	1.5	2	2.5	3	2
	モノステアリン酸デカグリセリル	5.5	5	5.5	5.5	5	5.5	4	-
	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	3	4	3.5	3	7	4	5	12
	ショ糖脂肪酸エステル	3.5	2	2.5	3	1	2	2	-
	濃グリセリン	55	55	55	55	55	55	50	55
	精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
	合計	100	100	100	100	100	100	100	100

【0043】

【表4】

虐待試験結果	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12	比較例3	比較例4
70°C×1W→-5°C×1W	-	-	-	-	-	-	-	+++++	++++

-: 目視確認で沈殿なし

+: 目視確認でごく微かに沈殿あり、振とうにより消失→商品化に問題なし

2+(++): 目視確認で微かに沈殿あり、振とうにより消失→商品化に問題なし

3+(+++): 目視確認で微かに沈殿あり、振とうにより消失せず→商品化不可

4+(++++): 目視確認で少量の沈殿あり、振とうにより消失せず→商品化不可

5+(+++++): 目視確認で中程度以上の沈殿あり、振とうしても消失せず→商品化不可

## 【産業上の利用可能性】

【0044】

本発明の液剤組成物は、前記沈殿物・滓の析出を極めて効果的に抑制し、安定性に優れるため、例えば、(1)ドリンク剤、液剤、シロップ剤、含漱剤、エリキシル剤、洗口液等の内服の医薬品及び医薬部外品の内服用液剤、(2)ローション剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、経膣剤、経腸剤等の外用の医薬品及び医薬部外品、又は化粧品配合剤、(3)通常の賦形剤を加えて、錠剤、チュアブル剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形製剤、などに好適に使用することができる。

10

20

30

40

---

フロントページの続き

(51)Int.CI.		F I
A 6 1 K	31/355	(2006.01) A 6 1 K 31/355
A 6 1 P	3/02	(2006.01) A 6 1 P 3/02 1 0 9
A 6 1 K	8/06	(2006.01) A 6 1 K 8/06
A 6 1 K	8/34	(2006.01) A 6 1 K 8/34
A 6 1 K	8/49	(2006.01) A 6 1 K 8/49
A 6 1 K	8/60	(2006.01) A 6 1 K 8/60
A 6 1 K	8/86	(2006.01) A 6 1 K 8/86
A 2 3 L	1/302	(2006.01) A 2 3 L 1/302
A 2 3 D	7/00	(2006.01) A 2 3 D 7/00

(72)発明者 渋沢 孝一

日本国 3 6 7 - 0 0 4 8 埼玉県本庄市南2丁目3番14号 エーザイ株式会社 本庄事業所内

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 特開2002-080365(JP,A)

特開2000-212066(JP,A)

特開昭58-103325(JP,A)

(58)調査した分野(Int.CI., DB名)

A61K 9/00-9/72

A61K 8/00-8/99

A61K 31/355

A61K 47/00-47/48

A61P 3/02

A23D 7/00

A23L 1/302