

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4929628号  
(P4929628)

(45) 発行日 平成24年5月9日(2012.5.9)

(24) 登録日 平成24年2月24日(2012.2.24)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 33/30	(2006.01)	A 6 1 K 33/30
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12

請求項の数 1 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-196923 (P2005-196923)  
 (22) 出願日 平成17年7月6日(2005.7.6)  
 (65) 公開番号 特開2006-45215 (P2006-45215A)  
 (43) 公開日 平成18年2月16日(2006.2.16)  
 審査請求日 平成20年5月28日(2008.5.28)  
 (31) 優先権主張番号 特願2004-201284 (P2004-201284)  
 (32) 優先日 平成16年7月8日(2004.7.8)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(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 2 4 番 1 号  
 (72) 発明者 武井 拓人  
 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正  
 製薬株式会社内  
 (72) 発明者 長谷川 和夫  
 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正  
 製薬株式会社内

審査官 浅野 美奈

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 亜鉛含有内服液剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

( 1 ) グルコン酸亜鉛、( 2 ) トリプトファンを含有すると共に、pH が 2 . 5 ~ 7 . 0 であることを特徴とする亜鉛含有内服液剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、飲用するときの不快感を低減した亜鉛含有内服液剤に関し、医薬および食品の分野に利用できるものである。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

亜鉛化合物を配合した液剤は亜鉛イオンに由来する不快感のため飲みにくいものであった。この味は、タンニンやミョウバンなどのタンパクと結合する収斂剤を口にしたときの味(収斂味)と共通のものである。これまで、亜鉛化合物のような収斂性を有する化合物を含有する薬剤や食品の不快感を改善するため、グリシン、アラニン等のアミノ酸を配合する技術が開示されている(特許文献1)。しかしながら、グリシンおよびアラニンでは亜鉛イオンに由来する不快感を改善する効果は充分ではなかった。

【 0 0 0 3 】

本発明の目的は、亜鉛イオンに由来する収斂味を低減し、飲みやすく、しかも不快感が残らない亜鉛含有液剤を提供することである。

## 【 0 0 0 4 】

【特許文献 1】特開昭 5 7 - 1 7 1 9 0 9 号公報

## 【発明の開示】

## 【 0 0 0 5 】

上記課題を解決するために、本発明者らは、鋭意検討を重ねた結果、亜鉛化合物に塩基性アミノ酸、分岐鎖アミノ酸、酸性アミノ酸およびそのアミド、トリプトファン並びにこれらの塩からなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上のアミノ酸を配合すると、亜鉛イオンによるタンパクの凝集（収斂性）が低減し、収斂味が改善されることを見出し、本発明を完成した。

## 【 0 0 0 6 】

すなわち、本発明は、亜鉛化合物に特定のアミノ酸（塩基性アミノ酸、分岐鎖アミノ酸、酸性アミノ酸およびそのアミド、トリプトファン並びにこれらの塩からなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上）を配合した亜鉛含有内服液剤である。

## 【 0 0 0 7 】

本発明における亜鉛化合物とは、亜鉛を含む塩であり、塩を形成する酸は無毒性であれば有機酸又は無機酸のどちらでもかまわず、有機酸としては例えば、乳酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸等の有機酸を、また無機酸としては、例えば、硫酸、炭酸、塩酸、リン酸、硝酸等を挙げることができる。好ましい亜鉛化合物としては、例えば、グルコン酸亜鉛、硫酸亜鉛、クエン酸亜鉛、炭酸亜鉛、塩化亜鉛、リン酸亜鉛などが挙げられる。これらは、単独で配合してもよく、2 種以上を組み合わせ合わせて配合してもよい。

## 【 0 0 0 8 】

亜鉛化合物の配合量は、これを配合する内服液剤の使用目的により異なる。栄養摂取量の面からは、亜鉛イオンに換算して、1 日当たり 1 ~ 5 0 m g が好ましく、1 日に 1 0 0 m l の内服液剤として摂取する場合、その亜鉛イオン濃度は、0 . 0 0 1 ~ 0 . 0 5 W / V % である。

## 【 0 0 0 9 】

本発明における特定のアミノ酸とは、塩基性アミノ酸（アルギニン、ヒスチジンおよびリジン）、分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシンおよびイソロイシン）、酸性アミノ酸（アスパラギン酸およびグルタミン酸）およびそのアミド（アスパラギン、グルタミン）、トリプトファン並びにその塩である。該アミノ酸塩には、酸（塩酸、硫酸、メタンスルホン酸など）、塩基（アンモニア、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど）又は他のアミノ酸との塩が挙げられる。本発明においては、これら特定のアミノ酸から 1 種又は 2 種以上を選んで配合できるが、特に好ましいアミノ酸は、分岐鎖アミノ酸、酸性アミノ酸のアミドおよびトリプトファンであり、さらに好ましくはトリプトファンである。

## 【 0 0 1 0 】

亜鉛化合物と特定のアミノ酸との配合比は、その亜鉛イオン 1 質量部に対し 0 . 1 質量部以上であり、好ましくは 1 ~ 4 0 0 0 質量部、さらに好ましくは 2 . 5 ~ 2 0 0 0 質量部である。

## 【 0 0 1 1 】

本発明の亜鉛含有内服液剤の pH は、2 . 5 ~ 7 . 0 であり、好ましくは 3 . 0 ~ 5 . 5 である。この内服液剤の pH は、例えば、クエン酸、リンゴ酸、フマル酸、酒石酸、乳酸、コハク酸などの有機酸、これら有機酸の塩、リン酸、塩酸などの無機酸、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を添加して調整できる。

## 【 0 0 1 2 】

本発明の亜鉛含有内服液剤には、ビタミン類、ミネラル類、他のアミノ酸類、生薬、生薬抽出物、カフェイン、ローヤルゼリー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、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できる。

## 【 0 0 1 3 】

10

20

30

40

50

本発明の亜鉛含有内服液剤を調製する方法は特に限定されるものではない。通常、各成分を適量の精製水で溶解した後、pHを調整し、残りの精製水を加えて容量調整し、必要に応じて濾過、滅菌処理することにより目的の亜鉛含有内服液剤が得られる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

以下に実施例及び試験例を挙げ、本発明をより詳しく説明する。

【実施例】

【0015】

実施例 1

グルコン酸亜鉛	0.04 g	10
トリプトファン	0.20 g	
塩酸アルギニン	0.20 g	
グルコン酸カルシウム	2.00 g	
アスパラギン酸マグネシウム	1.00 g	
硝酸チアミン	0.01 g	
リボフラビン	0.01 g	
塩酸ピリドキシン	0.10 g	
アスコルビン酸	1.00 g	
アミノエチルスルホン酸	1.00 g	
ソルビトール	4.00 g	20
トレハロース	5.00 g	
キシリトール	4.00 g	
ステビア抽出物	0.03 g	
アセスルファムカリウム	0.03 g	
リンゴ酸	0.10 g	
クエン酸	0.40 g	
クエン酸ナトリウム	適量	
安息香酸	0.06 g	
パラオキシ安息香酸ブチル	0.006 g	
パラオキシ安息香酸プロピル	0.006 g	30
アップルフレーバー	0.10 g	

上記成分を精製水に溶解した後、pHを4.0に調整し、精製水を加えて全量を100 mLとした。この液をろ紙でろ過し、滅菌装置を用いて、ろ液を80 で25分間加熱滅菌した後、ガラス瓶に充填しキャップを施して内服液剤を得た。

【0016】

実施例 2

グルコン酸亜鉛	0.08 g	
グルタミン塩酸塩	0.10 g	
ロイシン	0.20 g	
イソロイシン	0.20 g	40
バリン	0.20 g	
リボフラビン	0.01 g	
塩酸ピリドキシン	0.01 g	
アスコルビン酸	1.00 g	
シアノコバラミン	120 µg	
パンテノール	0.01 g	
ニコチン酸アミド	0.05 g	
アミノエチルスルホン酸	1.00 g	
ソルビトール	5.00 g	
トレハロース	2.00 g	50

マルチトール	2.00 g
クエン酸	0.40 g
リンゴ酸ナトリウム	適量
安息香酸	0.06 g
パラオキシ安息香酸ブチル	0.006 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.006 g
ミックスフルーツフレーバー	0.10 g

上記成分を精製水に溶解した後、pHを4.5に調整し、精製水を加えて全量を100 mLとした。この液をろ紙でろ過し、滅菌装置を用いて、ろ液を80 で25分間加熱滅菌した後、ガラス瓶に充填しキャップを施して内服液剤を得た。

10

## 【0017】

## 実施例3

グルコン酸亜鉛	0.08 g
ヒスチジン塩酸塩	0.30 g
塩酸アルギニン	0.20 g
グルコン酸カルシウム	0.80 g
アスパラギン酸マグネシウム	0.40 g
アスパラギン酸ナトリウム	0.30 g
硝酸チアミン	0.01 g
リン酸リボフラビンナトリウム	0.01 g
塩酸ピリドキシン	0.01 g
ニコチン酸アミド	0.10 g
無水カフェイン	0.10 g
アミノエチルスルホン酸	2.00 g
ヨクイニン流エキス	2.00 mL
ブドウ糖	5.00 g
難消化性デキストリン	4.00 g
エリスリトール	5.00 g
キシリトール	2.00 g
ステビア抽出物	0.02 g
アセスルファムカリウム	0.03 g
スクラロース	0.05 g
クエン酸	0.80 g
クエン酸ナトリウム	適量
安息香酸ナトリウム	0.06 g
パラオキシ安息香酸ブチル	0.006 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.006 g
ミックスフルーツフレーバー	0.10 g

20

30

上記成分を精製水に溶解した後、pHを3.5に調整し、精製水を加え全量を100 mLとした。この液をろ紙でろ過し、滅菌装置を用いて、ろ液を80 で25分間加熱滅菌した後、ガラス瓶に充填しキャップを施して内服液剤を得た。

40

## 【0018】

## 実施例4

グルコン酸亜鉛	0.01 g
ヒスチジン塩酸塩	0.20 g
塩化カルニチン	0.20 g
グリシン	0.20 g
グルコン酸カルシウム	0.20 g
乳酸カルシウム	0.20 g
アスパラギン酸ナトリウム	0.10 g

50

塩化マグネシウム	0.06 g	
クエン酸鉄アンモニウム	0.04 g	
硝酸チアミン	0.01 g	
リン酸リボフラビンナトリウム	0.02 g	
塩酸ピリドキシン	0.03 g	
ニコチン酸アミド	0.05 g	
無水カフェイン	0.10 g	
アミノエチルスルホン酸	2.00 g	
ヨクイニン流エキス	2.00 mL	
ローヤルゼリー	0.60 g	10
ブドウ糖	5.00 g	
ソルビトール	5.00 g	
キシリトール	5.00 g	
ステビア抽出物	0.02 g	
アセスルファムカリウム	0.03 g	
クエン酸	0.80 g	
クエン酸ナトリウム	0.10 g	
リン酸	0.30 g	
塩酸	適量	
安息香酸ナトリウム	0.06 g	20
パラオキシ安息香酸ブチル	0.006 g	
パラオキシ安息香酸プロピル	0.006 g	
ミックスフルーツフレーバー	0.10 g	

上記成分を精製水に溶解した後、pHを3.5に調整し、精製水を加え全量を100 mLとした。この液をろ紙でろ過し、滅菌装置を用いて、ろ液を80℃で25分間加熱滅菌した後、ガラス瓶に充填しキャップを施して内服液剤を得た。

#### 【0019】

##### 試験例

Hagermanらは、溶液中のタンパク（ウシ血清アルブミン：BSA）がタンニンにより凝集し、その沈澱量はタンニンの量に比例することを報告した（*J. Agric. Food. Chem.*, 1978, Vol. 26, 809-812）。本発明者らは、亜鉛イオン溶液にBSA溶液を加えると、この溶液が懸濁し、吸光度が上昇すること、この吸光度の上昇が、亜鉛イオンの濃度に相関することを見出した。これは、ある物質を添加した亜鉛イオン溶液をBSA溶液に混合したときの吸光度が無添加の場合と比較して減少すると、その物質の添加により、タンパク-亜鉛イオン相互作用による凝集（収斂性）が減少したこと、すなわち収斂味が減少したことを意味すると考えられる。

#### 【0020】

##### 試験方法

##### 1) BSA溶液の調製

BSA (Sigma Chemical Co.; fraction V, fatty acid free) 10 gを適量の精製水に溶解し、クエン酸100 mgを加え、NaOH溶液(1 mol/L)でpHを4.8に調整し、精製水で100 mLとした。

##### 2) 希釈液の調製

クエン酸100 mgを適量の水に溶解し、NaOH溶液(1 mol/L)でpHを4.8に調整し、精製水で100 mLとした。

##### 3) 亜鉛イオン溶液の調製

グルコン酸亜鉛0.04 g、0.19 gおよび0.39 gにクエン酸0.10 gを加えた。それぞれを適量の精製水に溶解し、NaOH溶液(1 mol/L)でpHを4.8に調整し、精製水で100 mLとした。

## 4) タンパク - 亜鉛イオン相互作用 (収斂性) の評価

各亜鉛イオン溶液 2 mL に B S A 溶液 6 mL を加え、希釈液でそれぞれ全量を 10 mL とした。これを 40 で 30 分間振とうした。石英セル (L = 1 cm) を使用し、分光光度計 (日立製作所製: U - 3300) により、各透明溶液では吸収されない波長である 500 nm における吸光度を測定した。結果を図 1 に示す。

## 【0021】

次に、各種濃度の亜鉛イオン溶液と収斂味 (官能評価) との相関を調べた。官能評価は、収斂味が強くて許容できない場合を B、許容することができる範囲をその収斂味の強さに応じて A4 ~ A1 とし、収斂味を全く感じない場合を A として評価を行った。その結果を図 2 に示す。図 2 より、吸光度が約 0.4 以下であれば、亜鉛イオン由来の収斂味が十分抑制されていると判断した。

10

## 【0022】

## 5) 各種アミノ酸のタンパク凝集性

表 1 に示す処方液の液剤を調製した後、塩基性アミノ酸 (アルギニン塩酸塩、ヒスチジン塩酸塩およびリジン塩酸塩)、中性アミノ酸 (トリプトファン、DL-アラニン、グリシン)、酸性アミノ酸 (グルタミン酸塩酸塩、アスパラギン酸ナトリウム) およびそのアミド (グルタミン)、分岐鎖アミノ酸 (バリン、ロイシン、イソロイシン) の各種アミノ酸を測定時の濃度がそれぞれ 100 mg、500 mg / 100 mL となるように添加して、4) に記載の方法により各種アミノ酸のタンパク凝集性を評価した。結果を表 2 に示す。表 2 より、分岐鎖アミノ酸、酸性アミノ酸およびそのアミド、トリプトファンにタンパク凝集の抑制作用が確認された。また、トリプトファン、ロイシン、イソロイシンおよびグルタミンは、特に優れたタンパク凝集の抑制作用、すなわち収斂味の改善に優れていることが明らかとなった。

20

## 【0023】

## 【表 1】

成分名	配合量
グルコン酸亜鉛	0.39g
クエン酸	0.10g
水酸化ナトリウム	適量
精製水	残
配合量計	100mL
pH	4.8

30

## 【0024】

## 【表 2】

配合アミノ酸	吸光度 (500nm)	
	100mg 配合	500mg 配合
アルギニン塩酸塩	0.68	0.21
ヒスチジン塩酸塩	0.76	0.22
リジン塩酸塩	0.74	0.25
トリプトファン	0.02	0.02
DL-アラニン	0.83	0.78
グリシン	0.81	0.69
グルタミン酸塩酸塩	0.58	0.02
アスパラギン酸Na	0.59	0.06
グルタミン	0.07	0.02
バリン	0.30	0.02
ロイシン	0.02	0.02
イソロイシン	0.02	0.02
—	0.82	0.82

40

## 【図面の簡単な説明】

## 【0025】

50

【図1】タンパク凝集と亜鉛イオン濃度の相関性を示す。

【図2】亜鉛イオン溶液における亜鉛イオン濃度と収斂味を官能評価した結果の相関性を示す。

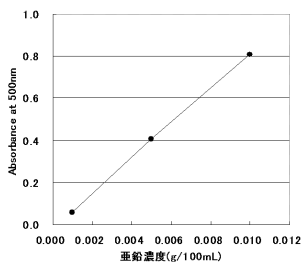
【産業上の利用可能性】

【0026】

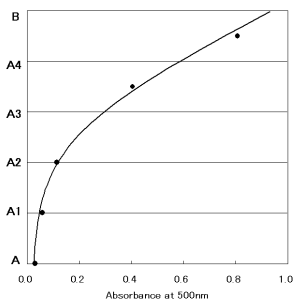
本発明により、亜鉛イオンに由来する収斂味を低減し、飲みやすく、しかも不快な後味が残らない亜鉛含有内服液剤を提供することができた。

この亜鉛含有内服液剤は、例えば、シロップ剤、ドリンク剤などの医薬品や医薬部外品を含む各種製剤及び栄養機能食品などの各種飲料に適用できる。

【図1】



【図2】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 3/00 (2006.01) A 6 1 P 3/00

(56)参考文献 特開2003-319760(JP,A)  
特開2000-086522(JP,A)  
国際公開第02/096225(WO,A1)  
特開平03-220116(JP,A)  
特開2000-239153(JP,A)  
特開2000-239154(JP,A)  
特開2001-089364(JP,A)  
特開2003-073284(JP,A)  
特表2007-532673(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 8  
A 6 1 K 3 3 / 3 0  
A 6 1 K 4 7 / 0 2  
A 6 1 K 4 7 / 1 2  
A 6 1 K 4 7 / 1 8  
A 6 1 P 3 / 0 0