(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.
A61K 31/355 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년05월22일
(11) 등록번호 10-0720877
(24) 등록일자 2007년05월16일

(21) 출원번호 10-1999-0059288
(22) 출원일자 1999년12월20일
심사청구일자 2004년07월31일

(65) 공개번호 10-2000-0062212
(43) 공개일자 2000년10월25일

(30) 우선권주장 98-374163 1998년12월28일 일본(JP)

(73) 특허권자
다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤
일본 오사까시 쥬오구 도쇼마찌 4-1-1

(72) 발명자
요시까와도모히로
일본효고껭고베시히가시나다꾸미까게쵸미까게아자시노쓰보1380-1슈로스미까게306

오노야스오
일본오사까후오사까시요도가와꾸다가와3쵸메4방15-410고

마끼노다다시
일본오사까후이바라끼시미시마오까2쵸메5방23고

(74) 대리인
특허법인코리아나

(56) 선행기술조사문헌
KR 10-1988-9854(1988.10.4)
KR 10-1995-2744(1995.2.16)

심사관 : 최원철

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 비타민 제제

(57) 요약

숙신산 토코페롤 또는 그 염과 비타민 B_1 류 또는 그 염을 포함하고, 숙신산 토코페롤 또는 그 염의 함량저하를 억제한, 보다 안정성이 높은 비타민 제제를 제공하는 것으로, 숙신산 토코페롤 또는 그 염, 비타민 B_1 류 또는 그 염 및 비용이 약 3 ml/g 이상인 염기성 무기화합물을 함유하여 이루어지는 비타민 제제.

특허청구의 범위

청구항 1.

숙신산 토코페롤 또는 그 염, 비타민 B_1 류 또는 그 염, 및 특수 규산칼슘, 탄산칼슘, 또는 특수 규산칼슘 및 탄산칼슘으로부터 선택되는 비용(比容)이 3 내지 20 ml/g 인 염기성 무기화합물을 배합하여 이루어지는 비타민 제제.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 비타민 B_1 류 또는 그 염이 활성형 비타민 B_1 유도체 또는 그 염인 비타민 제제.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 숙신산 토코페롤 또는 그 염 100 중량부에 대해 비용이 3 내지 20 ml/g 인 염기성 무기화합물을 10 내지 150중량부 배합하여 이루어지는 비타민 제제.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 숙신산 토코페롤 또는 그 염이 d 형인 비타민 제제.

청구항 5.

숙신산 토코페롤 또는 그 염, 및 특수 규산칼슘, 탄산칼슘, 또는 특수 규산칼슘 및 탄산칼슘으로부터 선택되는 비용이 3 내지 20 ml/g 인 염기성 무기화합물을 배합한 입자와, 비타민 B_1 류 또는 그 염을 배합한 입자를 함유하는 것을 특징으로 하는 비타민 제제.

청구항 6.

숙신산 토코페롤 또는 그 염 및 비타민 B_1 류 또는 그 염을 함유하는 제제에 특수 규산칼슘, 탄산칼슘, 또는 특수 규산칼슘 및 탄산칼슘으로부터 선택되는 비용이 3 내지 20 ml/g 인 염기성 무기화합물을 배합하는 것을 특징으로 하는 숙신산 토코페롤 또는 그 염의 안정화 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은, 식품 또는 의약품 등의 분야에 있어서 사용되는 숙신산 토코페롤 또는 그 염과 비타민 B_1 류 또는 그 염을 함유하는 비타민 제제에 관한 것이다.

일본 공개특허공보 소63-243034호에는, 아세트산dl-α-토코페롤 (상온에서 오일상) 로 대표되는 저융점물질을 제제화하기에 있어서 규산칼슘을 일정량 이상 배합함으로써 정제화할 때에 발생되는 스티킹이나 캡핑을 막고 충분한 경도를 갖는 고형제를 얻을 수 있음이 기재되어 있다.

일본 공개특허공보 평5-271072호에는, 숙신산 토코페롤 또는 그 염 (상온에서 고체) 과 비타민 B_1 류 또는 그 염을 포함하는 비타민 제제에서는 숙신산 토코페롤 또는 그 염의 안정성이 나쁘고, 함량저하가 일어나는 것이 기재되어 있다. 그래서 그 해결수단으로 숙신산 토코페롤 또는 그 염과 비타민 B_1 류 또는 그 염을 배합한 비타민 제제를 제조함에 있어서, 적어도 한쪽을 피복제로 피복함으로써 안정된 비타민 제제를 얻는 방법이 기재되어 있다.

종래에는 제제 중에서 안정성이 나쁘고, 함량저하를 일으키는 성분을 제제화하기 위해, 예를 들면 순수 정제(素錠)의 경우 각 성분 군을 별도로 제조하여 접촉을 줄이거나, 유핵정 혹은 다층정으로 양자를 분리하거나, 또는 당의정 제제의 경우에는 당의층 (糖衣層) 에 배합하는 것이 일반적이었다. 그러나, 유핵정 등은 제조비용이 많이 들고, 당의층으로 배합하는 것은 함량의 편차가 커지는 문제점이 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 숙신산 토코페롤 또는 그 염과 비타민 B_1 류 또는 그 염을 포함하고 종래기술보다 간편하며 상품화에 필요한 효과와 숙신산 토코페롤 또는 그 염의 함량저하를 억제한, 보다 안정성이 높은 비타민 제제의 개발이 요구되고 있다.

발명의 구성

본 발명자들은 숙신산 토코페롤 또는 그 염과 비타민 B_1 류 또는 그 염을 포함하는 비타민 제제의 제조에 대해 여러가지 검토 및 연구를 행한 결과, 제제 중에 비용 (比容) 이 약 3 ml/g 이상인 염기성 무기화합물을 배합하면 예상외로 장기간에 걸쳐 숙신산 토코페롤 또는 그 염이 안정적으로 유지되고, 상품으로서 보다 바람직한 특성을 갖는 비타민 제제를 얻을 수 있는 것을 발견하여 본 발명을 완성시켰다. 그중에서도, 천연형 (d 형) 숙신산 d-α-토코페롤은 비타민 B_1 류 또는 그 염과 혼합하는 것으로 인해 안정성이 매우 나빠지게 되는 것을 처음으로 발견하여, 이러한 천연형 (d 형) 숙신산 d-α-토코페롤을 함유하는 안정성이 높은 비타민 제제를 완성시켰다.

즉, 본 발명은

(1) 숙신산 토코페롤 또는 그 염, 비타민 B_1 류 또는 그 염 및 비용이 약 3 ml/g 이상인 염기성 무기화합물을 배합하여 이루어지는 비타민 제제,

(2) 상기 (1) 에 있어서, 비타민 B_1 류 또는 그 염이 활성형 비타민 B_1 유도체 또는 그 염인 비타민 제제,

(3) 상기 (1) 에 있어서, 숙신산 토코페롤 또는 그 염 100 중량부에 대해 비용이 약 3 ml/g 이상인 염기성 무기화합물을 10 중량부 이상 배합하여 이루어지는 비타민 제제,

(4) 상기 (1) 에 있어서, 숙신산 토코페롤 또는 그 염이 d 형인 비타민 제제,

(5) 숙신산 토코페롤 또는 그 염 및 비용이 약 3 ml/g 이상인 염기성 무기화합물을 배합한 입자와, 비타민 B_1 류 또는 그 염을 배합한 입자를 함유하는 것을 특징으로 하는 비타민 제제,

(6) 숙신산 토코페롤 또는 그 염 및 비타민 B_1 류 또는 그 염을 함유하는 제제에 비용이 약 3 ml/g 이상인 염기성 무기화합물을 배합하는 것을 특징으로 하는 숙신산 토코페롤 또는 그 염의 안정화 방법, 및

(7) 상기 (2) 에 있어서, 활성형 비타민 B_1 유도체가 S-S 결합을 갖는 비타민 B_1 유도체인 비타민 제제에 관한 것이다.

본 발명에서 사용되는 숙신산 토코페롤 또는 그 염의 토코페롤로는, 예를 들면 α-토코페롤 등이 있다. 이러한 숙신산 토코페롤 또는 그 염의 염으로는, 예를 들면 칼슘, 바륨 등의 알카리토금속의 염을 들 수 있다. 숙신산 토코페롤 또는 그 염의 구체예로는, 숙신산 토코페롤칼슘, 숙신산 dl-α-토코페롤칼슘, 숙신산 d-α-토코페롤칼슘, 숙신산 dl-α-토코페롤 또는 숙신산 d-α-토코페롤 등을 들 수 있고, d 형의 숙신산 토코페롤 또는 그 염 (예를 들면, 숙신산 d-α-토코페롤, 숙신산 d-α-토코페롤칼슘 등) 이 바람직하다. 이러한 숙신산 토코페롤 또는 그 염은, 예를 들면 미국 특허 2407726호, 일본 특허공보 소

41-1618호, 일본 특허공보 소42-17822호, 일본 특허공보 소43-29005호, 일본 특허공보 소49-32055, 일본 특허공보 소60-4185호 등에 기재되어 있는 공지의 기술로 제조할 수 있다. 또한, 일본 공개특허공보 소61-60619호에 기재되어 있는 것과 같은 숙신산 토코페롤 또는 그 염의 분산성 분말을 본 발명의 원료로서 사용할 수도 있다.

본 발명에서 사용되는 비타민 B_1 류 또는 그 염으로는, 염산티아민, 질산티아민 등과 같은 티아민의 무기산 (예, 염산, 질산, 인산 등) 과의 염 또는 활성형 비타민 B_1 유도체 또는 그 염 등을 들 수 있다. 이러한 활성형 비타민 B_1 유도체로는, 예를 들면 S-S (디술파이드) 결합을 갖는 화합물 (예, 프로술티아민 (prosultiamine), 푸르술티아민 (fursultiamine), 옥토티아민, 티아민디술파이드, 인산티아민디술파이드, 비스벤티아민, 비스부티티아민, 비스이브티아민 등), 시코티아민, 벤포티아민, 코카르복실라아제 등을 들 수 있다. 또한 이러한 활성형 비타민 B_1 유도체의 염로서는, 예를 들면 염산, 질산, 인산 등의 무기산과의 염을 들 수 있다. 활성형 비타민 B_1 유도체의 염의 구체예로서는, 예를 들면 염산푸르술티아민, 염산시코티아민, 인산티아민디술파이드, 티아민디세틸황산에스테르염, 염산디세티아민 등을 들 수 있다. 활성형 비타민 B_1 유도체 또는 그 염 중, 바람직하게는 S-S (디술파이드) 결합을 갖는 화합물 또는 그 염, 구체적으로는 프로술티아민, 푸르술티아민, 염산푸르술티아민, 옥토티아민, 티아민디술파이드, 인산티아민디술파이드, 비스벤티아민, 비스부티티아민, 비스이브티아민 등이 사용된다. 이들은 단독으로, 또는 조합하여 사용할 수도 있다.

비용이 약 3 ml/g 이상인 염기성 무기화합물의 비용은, 구체적으로는 약 3 ~ 20 ml/g, 바람직하게는 약 3 ~ 15 ml/g, 보다 바람직하게는 약 3.5 ~ 12 ml/g 이다 (또한, 이 값은 제제화를 위한 원료의 특성값으로서 정제나 입자의 제조 등에 있어서 외력이 가해진 제제의 경우에 있어서, 최종 제제중의 염기성 무기화합물의 비용을 나타내는 것은 아님). 이러한 비용을 갖는 염기성 무기화합물은 시판품 중에서 적절히 선택하여 얻을 수 있다. 또, 이러한 비용을 갖는 염기성 무기화합물은 비표면적이 큰 (질소흡착법 (BET식) 으로 비표면적이 약 50 ~ 약 400 ㎡/g, 바람직하게는 약 50 ~ 약 200 ㎡/g, 보다 바람직하게는 약 80 ~ 약 150 ㎡/g 임)물질로서 미세입자이거나 및/또는 다공질 구조를 갖는 물질인 경우가 많다. 비용이 약 3 ml/g 이상인 염기성 무기화합물의 염기성은, 증류수에 상기 무기화합물을 4 중량% 의 농도로 용해 또는 현탁했을 때의 pH 가 알카리성, 바람직하게는 pH 가 7 보다 크고 12 이하, 더 바람직하게는 pH 가 약 8 ~ 11, 더욱 바람직하게는 pH 가 약 8 ~ 10 을 나타내는 화합물을 가리킨다. 이러한 염기성 무기화합물로는, 예를 들면 탄산칼슘, 규산칼슘, 특수규산칼슘 (예, 플로라이트 RE [상품명, 도꾸야마 소다 가부시키가이샤 제조] 등), 산화칼슘, 황산칼슘 또는 염화칼슘 등의 칼슘염 및 이들에 대응하는 마그네슘염 등의 알카리토금속염, 또는 탄산나트륨 또는 탄산수소나트륨 등의 나트륨염 등의 알카리금속염이고, 바람직하게는 알카리토금속염, 보다 바람직하게는 칼슘염, 구체적으로는 특수 규산칼슘염 (예, 플로라이트 RE [상품명, 도꾸야마 소다 가부시키가이샤 제조] 등), 탄산칼슘 또는 규산칼슘, 더욱 바람직하게는 특수 규산칼슘 (예, 플로라이트 RE [상품명, 도꾸야마 소다 가부시키가이샤 제조] 등) 을 들 수 있다. 이들은 단독 또는 조합하여 사용할 수도 있다. 상기에서 "비용(比容; specific volume)"이란 "단위질량 (1g)의 물체가 점유하는 용적"을 말하고, 밀도의 역수와 같다. 즉, "비용"이란, "부피밀도의 역수"이다. 분체(粉體)의 경우, 분체입자의 구조 내부 및 입자간에 공극이 존재한다. 그 공극 용적을 포함한 체적을 분체의 체적으로 한 경우, 그 체적을 분체의 질량으로 나눈 값이 "비용"이 된다. "조비용", "겉보기(외관)비용"이라고도 한다.

이러한 특정의 비용을 갖는 염기성 무기화합물을 배합하는 것에 따라 숙신산 토코페롤 또는 그 염의 함량저하를 억제하여 안정성이 높은 비타민 제제를 얻을 수 있다.

본 발명의 비타민 제제 중의 숙신산 토코페롤 또는 그 염의 함유비율은 약 0.1 ~ 80 중량%, 바람직하게는 약 0.4 ~ 50 중량%, 보다 바람직하게는 약 1 ~ 40 중량% 이다. 또한, 본 발명의 비타민 제제 중의 비타민 B_1 류 또는 그 염의 함유비율은 약 0.01 ~ 85 중량%, 바람직하게는 약 0.1 ~ 50 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.5 ~ 40 중량% 이다. 본 발명의 비타민 제제에 있어서 하나의 제제 중에 배합되는 숙신산 토코페롤 또는 그 염의 양은, 예를 들면 약 1 ~ 300 mg 의 범위이고, 바람직하게는 예를 들면 약 2 ~ 100 mg 의 범위이다. 또한, 본 발명의 비타민 제제에 있어서 하나의 제제 중에 배합되는 비타민 B_1 류 또는 그 염의 양은, 예를 들면 약 0.1 ~ 300 mg 의 범위이고, 바람직하게는 약 1 ~ 200 mg, 보다 바람직하게는 약 1 ~ 100 mg 의 범위이다.

본 발명의 비타민 제제에 있어서, 숙신산 토코페롤 또는 그 염에 대한 비타민 B_1 류 또는 그 염의 배합비율은 숙신산 토코페롤 또는 그 염 1 중량부에 대해 약 0.001 ~ 100 중량부, 바람직하게는 약 0.01 ~ 50 중량부, 보다 바람직하게는 약 0.1 ~ 10 중량부이다.

본 발명의 비타민 제제에 있어서, 숙신산 토코페롤 또는 그 염에 대한 비용이 약 3 ml/g 이상인 염기성 무기화합물의 배합량은 숙신산 토코페롤 또는 그 염 100 중량부에 대해, 예를 들면 약 10 중량부 이상, 구체적으로는 약 10 ~ 150 중량부, 바람직하게는 약 10 ~ 120 중량부이다.

또한, 후술의 제제화의 경우에 사용하기 위한 숙신산 토코페롤 또는 그 염을 배합한 입자 및 비타민 B_1 류 또는 그 염을 배합한 입자는 비용이 약 3 ml/g 이상인 염기성 무기화합물을 함유한 상태 또는 함유하고 있지 않은 상태 어느 경우에서도 피복제로 피복되어 있을 수 있다. 피복제로는, 예를 들면 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (예, TC-5 [상품명, 신에쯔가가꾸 고우교 가부시키가이샤 제조] 등) 또는 메틸셀룰로오스 등의 수용성 셀룰로오스; 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트와 같은 산성 영역에서만 용해 가능한 피복제; 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트숙시네이트 또는 아크릴계 코폴리머 등의 장용성 기제; 에틸셀룰로오스와 같은 수불용성 기제; 또한 젤라틴; 셸락 (shellac); 알긴산 나트륨; 왁스류; 지방산 (예, 스테아린산 또는 팔미트산 등) 과 그 염 (예, 나트륨 또는 칼륨 등과의 염); 지방 알콜 (예, 스테아린알콜 또는 세틸알콜 등); 지방산글리세린에스테르와 그 경화유 등의 지질 (예, 경화면실유, 경화피마자유 또는 경화대두유 등); 폴리글리세린 지방산에스테르 (예, 스테아린산펜타(테트라)글리세라이드, 스테아린산모노(테트라)글리세라이드 또는 베헨산헥사(테트라)글리세라이드 등); 전분류 (예, 옥수수전분, 감자전분, 쌀전분 등) 을 가열고화한 호액 (糊液); 활석 (멸균 활석을 포함); 침강 탄산칼슘 등을 들 수 있다. 또한, 상기 피복제에는, 피복조제 (예, 폴리에틸렌글리콜 (예,폴리에틸렌글리콜 6000 등) 등), 증량제 (예, 젖당, 그래뉴당 등의 당류, 전분류 등), 착색제 (예, 타르색소, 캐러멜, 벵갈라, 산화티탄, 리보플라빈 등), 교미제 (矯味劑)(예, 감미제, 향료 등) 등을 적절하게 첨가할 수도 있다.

또한, 여러 종류의 의약품, 의약부외품, 식품 등의 제조에 있어서 사용되는 성분 (유효성분) 으로 숙신산 토코페롤 또는 그들의 염 및 비타민 B_1 류 또는 그 염을 제외하는 성분을 본 발명 제제의 제조시에 첨가할 수 있다. 이러한 성분으로는, 예를 들면 비타민 B_2 및 그 유도체 또는 그들의 염, 비타민 B_6 및 그 유도체 또는 그들의 염, 비타민 C 및 그 유도체 또는 그들의 염, 비타민 D 및 그 유도체 또는 그 염, 및 비타민 B_{12} 및 그 유도체 또는 그들의 염 등과 같은 비타민류, 또한 이들 비타민류를 함유하는 조성물 등을 들 수 있다. 구체적으로는, 예를 들면 의약품 제조지침 ('91, 약업시보사, p.579 ~ 596) 등에 기재되어 있는 아세트산레티놀, 팔미트산레티놀, 비타민 A 오일, 간유, 강간유, 에르고칼시페놀, 콜레칼시페놀, 아세트산 d-α-토코페롤, 아세트산 dl-α-토코페롤, d-α-토코페롤, dl-α-토코페롤, 플라빈아데닌디뉴클레오티드나트륨, 엽산, 리보플라빈, 인산리보플라빈나트륨, 락산리보플라빈, 염산피리독신, 인산피리독살, 염산히드록소코발라민, 아세트산히드록소코발라민, 시아노코발라민, 히드록소코발라민, 메코발라민 (메틸코발라민), 니코틴산, 니코틴산아미드, 판테놀, 판토텐산칼슘, 판토텐산나트륨, 비오틴, 아스파라긴산칼륨, 마그네슘 등 양(量)혼합물, 이노시톨헥사니코티네이트, 우르소데스옥시콜산, L-염산시스테인, L-시스테인, 오로틴산, γ-오리자놀, 글리세롤린산칼슘, 글루콘산칼슘, 젖산칼슘, 무수인산수소칼슘, 인산수소칼슘, 글루크로노락톤, 글루크론산아미드, 콘드로이틴황산나트륨, 가공대산(加工大蒜), 당근, 율무쌀 등의 외에, 예를 들면 비타민함유 보건약 등에 이용되고 있는 카페인, 무수카페인, 염화카르니틴 등의 비타민류, 미네랄군 (예를 들면 마그네슘, 칼슘, 철 등), 생약류 (예를 들면 녹용분말 , 당근엑기스, 우황 등), 제산제 (예를 들면, 합성히드로탈사이트 등) 등의 성분이 본 발명의 제제에 함유되어 있을 수도 있다. 이들 성분은 1 종 또는 2 종류 이상을 본 발명에 지장이 없는 범위에서 적정량 혹은 적당한 배합 비율로 적절히 첨가할 수 있다.

예컨대 본 발명의 비타민 제제 중에, 예를 들면 비타민 B_6 류 및 그 유도체 또는 그들의 염 (예, 염산피리독신, 인산피리독살 등) 을 약 0.1 ~ 80 중량%, 바람직하게는 약 0.2 ~ 50 중량% 함유시켜 제제로 할 수도 있다. 마찬가지로, 본 발명의 비타민 제제 중에, 예를 들면 비타민 B_{12} 및 그 유도체 또는 그들의 염 (예, 염산히드록소코발라민, 아세트산히드록소코발라민, 시아노코발라민, 히드록소코발라민, 메코발라민 (메틸코발라민) 등) 을 약 0.00001 ~ 20 중량%, 바람직하게는 약 0.0001 ~ 10 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.0005 ~ 2 중량%, γ-오리자놀을 약 0.1 ~ 30 중량%, 바람직하게는 약 0.2 ~ 20 중량%, 엽산을 약 0.005 ~ 10 중량%, 바람직하게는 약 0.005 ~ 5 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.01 ~ 3 중량% 배합할 수도 있다.

본 발명의 비타민 제제에 있어서의 유효성분의 조합으로는, 예를 들면 숙신산 토코페롤 또는 그 염 및 비타민 B_1 류 또는 그 염 (바람직하게는 S-S결합을 갖는 활성형 비타민 B_1 유도체 또는 그 염), 또한 비타민 B_6 및 그 유도체 또는 그들 염 (바람직하게는 염산피리독신, 인산피리독살) 및 비타민 B_{12} 및 그 유도체 또는 그들의 염 (바람직하게는 메코발라민 또는 히드록소코발라민) 의 적어도 1 종 이상, 바람직하게는 상기 성분 모두를 함유하는 비타민 제제가 바람직하다, 이들 유효성분에 있어서는, 제제 전체에 대해서 바람직하게는 숙신산 토코페롤 또는 그 염을 약 1 ~ 40 중량% 및 비타민 B_1 류 또는

그 염 (바람직하게는 S-S 결합을 갖는 활성형 비타민 B_1 유도체 또는 그 염) 을 약 1 ~ 40 중량%, 또 비타민 B_6 및 그 유도체 또는 그들의 염 (바람직하게는 염산피리독신, 인산피리독살) 을 약 0.2 ~ 50 중량% 및 비타민 B_{12} 및 그 유도체 또는 그들의 염 (바람직하게는 메코발라민 또는 히드록소코발라민) 을 약 0.0005 ~ 2 중량% 배합하는 것이다.

본 발명의 제제를 제조할 때, 본 발명의 효과를 손상하지 않을 정도의 양으로 제제에 사용되고 있는 첨가제, 예를 들면 부형제 (예, 젖당, 옥수수녹말 등의 전분류, 결정셀룰로오스, 그래뉴당, 다공성 물질 등, 경질무수규산), 결합제 (예, 알파화전분, 젤라틴, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 풀루란 (pullulan), 아라비아고무 분말 등), 붕괴제 (예, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 부분 알파화전분 등), 활택제 (예를 들면, 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘 등), 착색제 (예를 들면, 타르색소, 캐러멜, 벵갈라, 산화티탄, 리보플라빈류 등), 교미제 (예, 감미제, 향료 등), 상기 피복제 및 피복조제에서 선택되는 코팅제 (바람직하게는, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (예, TC-5 [상품명, 신에쯔가가꾸 고우교 가부시키가이샤 제조] 등), 폴리에틸렌글리콜 (예,폴리에틸렌글리콜 6000 등), 활석 (멸균 활석을 포함), 침강 탄산칼슘) 등을 제제 중에 배합 또는 피복할 수도 있다.

본 발명의 비타민 제제의 제조는, 예를 들면 숙신산 토코페롤 또는 그 염, 비타민 B_1 류 또는 그 염에 비용이 약 3 ml/g 이상인 염기성 무기화합물을 배합하여 자체 공지의 방법에 의해 혼합함으로써 제조할 수 있다. 또한, 상기 배합시의 숙신산 토코페롤 또는 그 염 및 비타민 B_1 류 또는 그 염은 분말상인 것이 바람직하다. 또한, 필요에 따라서 혼련 또는/및 조립(造粒)하여 과립제로 할 수도, 혹은 수득된 과립을 압축성형하여 정제로 할 수도 있다. 비용이 약 3 ml/g 이상인 염기성 무기화합물 및 숙신산 토코페롤 또는 그 염을 배합한 입자와 비타민 B_1 류를 배합한 입자를 혼합하여 압축성형한 정제가 바람직하다. 상기 입자를 얻기 위한 조립법은, 예를 들면 전동조립기, 교반조립기, 유동조립기, 원심전동조립기, 원심전동유동조립기, 전동유동조립기 및 압출조립기 등의 일반적인 제제기기를 사용하여 조립할 수 있다. 조립시에 있어서의 혼련 또는 분무시에는 적당한 용매 (예를 들면, 물, 에탄올, 아세톤 또는 이들 혼합액 등) 을 사용할 수 있다. 압축성형으로 얻어지는 정제는, 원한다면 하괘(下掛)처리, 혼입산포처리, 혼입처리, 시럽처리 등을 할 수도 있다.

본 발명의 비타민 제제는, 예를 들면 다음에 나타내는 제조 방법에 의해 얻을 수 있다. ① 숙신산 토코페롤 또는 그 염에 γ-오리자놀, 비타민 B_6 및 그 유도체 또는 그들의 염 (예, 염산피리독신 등), 비용이 약 3 ml/g 이상인 염기성 무기화합물, 부형제 및 붕괴제를 첨가하여 건조상태 또는 습윤상태에서 혼합한 다음 조립하고, 추가로 원한다면 피복제를 첨가하여 조립시 또는 조립후에 피복하고, ② 별도로 비타민 B_1 류 또는 그 염, 부형제를 첨가하여 건조상태 또는 습윤상태에서 혼합한 다음 조립하고, 추가로 원한다면 엽산을 분산한 피복제로 조립시 또는 조립후에 피복하고, ③ 상기 ① 및 ② 를 평균입자직경 약 300 ~ 500 ㎛ 로 정립한 후 옥수수녹말 등의 부형제와 혼합 분쇄한 분말상의 메코발라민, 부형제, 붕괴제 및 활택제와 혼합하여 정제로함으로써 본 발명의 비타민 제제를 얻을 수 있다. 또한 원한다면 히드록시프로필메틸셀룰로오스 또는/및 폴리에틸렌글리콜 등을 함유하는 코팅제로 하괘처리 후, 침강 탄산칼슘 등을 함유하는 코팅제, 결합제 및 착색제 등으로 이루어지는 혼입액, 및 코팅제 및 결합제 등으로 이루어지는 산포제를 이용하여 혼입산포처리 및 혼입처리, 그리고 시럽처리를 실시하여 당의정으로 할 수 있다.

메코발라민의 제제화에는 그 안정화를 위해 상기와 마찬가지로 조립 또는 현탁하지 않고, 직접 메코발라민 또는 옥수수녹말 등의 부형제와 혼합 분쇄한 분말을 수분을 실질적으로 함유하지 않은 상태에서 사용하는 것이 바람직하다. 이렇게 해서, 메코발라민 의 분해를 최소한으로 억제하면서 제제 중에 배합할 수 있다. 이러한 방법은 본 발명의 제제 이외에도 메코발라민 단미(單味) 의 제제 등 여하한 메코발라민 배합 고형제제에도 널리 사용할 수 있다.

본 발명의 비타민 제제는 상기 정제에 한정되는 것은 아니고, 통상의 법에 따라 예를 들면 산제, 과립제, 환제, 캅셀제, 구강내붕괴형제제 등의 고형제제도 포함한다. 바람직한 것은 정제이다. 정제의 크기는 특별히 한정되지 않으나, 두께가 약 3 ~ 5 mm, 직경이 약 5 ~ 10 mm 인 것이 바람직하다. 이들 고형제제는 백당 또는 그래뉴당을 제제의 겉에 입힐 수 있다. 또한 본 발명의 제제를 사용하여 통산의 방법에 의해 유핵정 또는 적층정으로 하거나, 본 발명의 제제를 당의층의 성분 중에 첨가하여 제제화할 수도 있다. 이렇게 해서 얻어진 본 발명의 비타민 제제는 그대로 제품으로 사용할 수도 있으나, 숙신산 토코페롤 또는 그 염과 비타민 B_1 류 또는 그 염을 함유하는 각종 의약품, 의약부외품, 식품 등의 제조시에 적절하게 적정량을 첨가할 수도 있다.

본 발명의 비타민 제제는, 종래의 숙신산 토코페롤 또는 그 염과 비타민 B_1 류 또는 그 염이 함유된 비타민 제제와 마찬가지로 비타민 E 와 비타민 B_1 으로서의 효과를 발휘하여 인간이나 그외의 동물 (예를 들면, 포유류, 조류, 파충류 등) 에 대해 의약품, 의약부외품 또는 식품으로 안전하게 사용될 수 있다. 예를 들면, 인간의 말초혈행장애 (예컨대 어깨 또는 목덜

미의 결림, 수족의 저림, 냉증, 동상 등), 갱년기장애 (예컨대 어깨 또는 목덜미의 결림, 수족의 저림, 냉증, 피의 역류 등), 월경불순, 신경통, 근육통, 관절염, 요통, 어깨 결림, 변비, 눈의 피로, 육체피로시, 병중 또는 병후의 체력저하시, 임신 및 수유기, 괴혈병, 멜러・보로우 (moller-boarlow) 병 및 모세관 출혈 등의 예방, 치료, 영양보급에 숙신산 토코페롤 또는 그 염을 0.1 ~ 300 mg, 바람직하게는 1 ~ 300 mg 및 비타민 B_1 류 또는 그 염을 0.1 ~ 300 mg, 바람직하게는 1 ~ 200 mg, 보다 바람직하게는 1 ~ 100 mg 함유하는 본 발명의 비타민 제제를 1 일에 1 회 내지 3 회로 나누어 경구투여한다.

발명의 실시형태

다음에서 실시예, 참고예 및 실험예를 들어 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[실시예]

실시예 1

숙신산 d-α-토코페롤 400 g, 염기성이고 비용이 10 ml/g (비표면적 120 ㎡/g (BET식))인 특수 규산칼슘 (플로라이트 RE [상품명, 도꾸야마 소다 가부시키가이샤 제조]) 200 g, γ-오리자놀 40 g, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 40 g 및 결정셀룰로오스 22.3 g 을 버티칼그래뉴레이터 (파우렉사 제조 FM-VG-10) 을 이용하여 4 중량% 히드록시프로필셀룰로오스 (HPC-L) 수용액 543 ml 및 정제수 400 ml 로 조립한다 (E 군). 한편, 염산푸르술티아민 1091.6 g, 염산피리독신 1000 g, 경질 무수규산 (사이리시아 320 [상품명,유한회사 와이・케이・에프사 제조]) 111 g 및 결정 셀룰로오스 282.6 g 을 유동층조립기 (파우렉사 제조 FD-3S) 를 이용하여 엽산 4 g 을 분산시킨 4 중량% 의 히드록시프로필셀룰로오스 (HPC-L) 수용액 1270 ml 로 조립한다 (T 군). 얻어진 두 종류 (E 군 및 T 군) 의 조립분말 각각을 파워밀 (가부시키가이샤 쇼와기까이고오사꾸쇼 제조 P-3S) 을 사용하여 평균입자경 약 400 ㎛ 로 정립한 다음, E 군 362 g 및 T 군 508 g 을 취하여 메코발라민 (옥수수녹말의 20 배 분산성 분말) 60 g. 경질 무수규산 (사이리시아 320 [상품명, 와이・케이・에프사 제조]) 11.1 g, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 (L-HPC-31) 66.6 g, 결정셀룰로오스 65.64 g 및 스테아린산마그네슘 6.66 g 을 혼합하여, 로터리식 정제기 (기꾸스이(菊水) 세이사꾸쇼·콜렉트 19K) 로 직경 8 mm (6.5 R) 두께 4.42 mm 의 순수 정제 를 제조한다. 이어서 멸균 활석, 침강 탄산칼슘, 그래뉴당, 아라비아고무 분말, 산화티탄을 정제수에 용해 또는 분산한 혼입액 417.6 g 과 멸균 활석 및 아라비아고무 분말로 이루어지는 산포제 376 g 을 이용하여 혼입산포처리 후 상기의 혼입액 369.6 g 을 이용하여 혼련처리를 행하고, 그 위에 당의팬 (기꾸스이 세이사꾸쇼·10 인치팬) 으로 그래뉴당 및 리보플라빈을 함유하는 시럽액 190 g 을 사용하여 당의를 실시함으로써 당의정으로 한다. 당의정 3 정 당의 배합성분 및 배합량을 [표 1a-b] 의 실시예 1 란에 나타낸다.

실시예 2

[표 1a-b] 중의 실시예 2 란에 나타내는 배합성분을 사용하여 실시예 1 과 동일한 방법으로 당의정을 얻는다. [표 1a-b] 중의 실시예 2 란에 나타내는 배합성분 및 배합비율은 당의정 3 정 당의 값이다.

실시예 3

[표1a-b] 중의 실시예 3 란에 나타내는 배합성분을 사용하여 실시예 1 과 동일한 방법으로 당의정을 얻는다. [표1a-b] 중의 실시예 3 란에 나타내는 배합성분 및 배합비율은 당의정 3 정 당의 값이다. 또한, 탄산칼슘의 비용은 4 ml/g 이다.

실시예 4

[표 1a-b] 중의 실시예 4 란에 나타내는 배합성분을 사용하여 실시예 1 과 동일한 방법으로 당의정을 얻는다. [표 1a-b] 중의 실시예 4 란에 나타내는 배합성분 및 배합비율은 당의정 3 정 당의 값이다.

실시예 5

[표 1a-b] 중의 실시예 5 란에 나타내는 배합성분을 사용하여 실시예 1 과 동일한 방법으로 당의정을 얻는다. [표 1a-b] 중의 실시란 5 란에 나타내는 배합성분 및 배합비율은 당의정 3 정 당의 값이다.

[표 1a]

		실시예1 [mg]	실시예2 [mg]	실시예3 [mg]	실시예4 [mg]	실시예5 [mg]
E 군	숙신산d-α-토코페롤	100	100	100	100	100
	염산피리독신	-	-	-	100	-
	특수규산칼슘(플로라이트RE[상품명])	50	25	-	50	15
	탄산칼슘	-	-	50	-	-
	γ-오리자놀	10	-	10	10	-
	저치환도히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC)	10	10	10	12	10
	결정셀룰로오스	5.57	5.65	5.57	19	60
	히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L)	5.43	4.35	5.43	9	10
	정제수	(130.32㎕)	(104.4㎕)	(130.32㎕)	(148.1㎕)	(90㎕)
	소계 (고형분)	181	145	181	300	195
T 군	염산푸르술티아민	109.16	109.16	109.16	109.16	109.6
	염산피리독신	100	100	100	-	-
	인산피리독살	-	-	-	-	60
	엽산	0.4	0.4	0.4	0.4	1
	γ-오리자놀	-	10	-	-	10
	경질무수규산(사이리시아320[상품명])	11.1	11.1	11.1	-	-
	결정셀룰로오스	28.26	28.06	28.26	37.44	52.64
	히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L)	5.08	5.28	5.08	3	7.2
	정제수	(121.92㎕)	(126.72㎕)	(121.92㎕)	(57㎕)	(112.8㎕)
	소계 (고형분)	254	264	254	150	240
혼합	E 군정립분말	181	145	181	300	195
	T 군정립분말	254	264	254	150	240
	메코발라민(옥수수분말 20배 분산성 분말)	30	30	30	30	-
	메코발라민 혼합분쇄분말*	-	-	-	-	30
	경질무수규산(사이리시아320[상품명])	5.55	5.55	5.55	5	5.4
	저치환도히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC-31)	33.3	33.3	33.3	26	27
	결정셀룰로오스	32.82	58.82	32.82	11.4	38.28
	스테아린산 마그네슘	3.33	3.33	3.33	2.6	4.32
	순수 정제 합계	540	540	540	525	540
혼입액	산화티탄	6.6	6.6	6.6	6.6	7.2
	멸균 활석	43.8	43.8	43.8	43.8	47.8
	침강 탄산칼슘	72	72	72	72	78.6
	아라비아고무 분말	18.6	18.6	18.6	18.6	20.3
	그래뉴당	159	159	159	159	173.7
	정제수	(80.8㎕)	(80.8㎕)	(80.8㎕)	(80.8㎕)	(88.2㎕)
	소계 (고형분)	300	300	300	300	327.6

[표 1b]

		실시예1 [mg]	실시예2 [mg]	실시예3 [mg]	실시예4 [mg]	실시예5 [mg]
산포제	멸균 활석	176.4	176.4	176.4	176.4	130.6
	아라비아고무 분말	3.6	3.6	3.6	3.6	3.3
	결정셀룰로오스	-	-	-	-	33.5
	소계 (고형분)	180	180	180	180	167.4
시럽액	그래뉴당	74.83	74.83	74.83	74.83	74.83
	리보플라빈	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
	정제수	(37.43㎕)	(37.43㎕)	(37.43㎕)	(37.43㎕)	(37.43㎕)
	소계 (고형분)_	75	75	75	75	75
당의정 합계		1095	1095	1095	1080	1110

※ 메코발라민 혼합분쇄분말: 메코발라민 1.5 ㎎, 사이리시아 0.9 ㎎, 옥수수전분 27 ㎎ 및 결정셀룰로오스 0.6 ㎎ 을 혼합한 20 배 분산분말

비교예 1

[표 2] 중의 비교예 1 에 나타낸 배합성분을 사용하여 실시예 1 과 동일한 방법으로 당의정을 얻는다. 비교예 1 과 실시예 1 의 가장 큰 차이점은, 실시예 1 의 E 군 중의 특수 규산칼슘 (플로라이트 RE [상품명, 도꾸야마 소다 가부시키가이샤 제조]) 대신에 중성이고 비용이 7 ml/g (비표면적 300 ㎡/g (BET식)) 인 경질 무수규산 (사이리시아 320 [상품명,유한회사 와이·케이·에프사 제조]) 을 사용하고 있는 점을 들 수 있다. 또한, [표 2] 중의 비교예 1 란에 나타내는 배합성분 및 배합비율은 당의정 3 정 당의 값이다.

비교예 2

[표 2] 중의 비교예 2 에 나타낸 배합성분을 사용하여 실시예 1 과 동일한 방법으로 당의정을 얻는다. 비교예 2 와 실시예 1 의 가장 큰 차이점은, 실시예 1 의 E 군 중의 특수 규산칼슘 (플로라이트 RE [상품명, 도꾸야마 소다 가부시키가이샤 제조]) 대신에 염기성이고 비용이 2.5 ml/g 인 메타규산알루미늄산마그네슘 (노이실린 [상품명, 후지가가꾸 가부시키가이샤 제조]) 을 사용하고 있는 점을 들 수 있다. 또한, [표 2] 중의 비교예 2 란에 나타내는 배합성분 및 배합비율은 당의정 3 정 당의 값이다.

[표 2]

		비교예1[mg]	비교예2[mg]	
E 군	숙신산d-α-토코페롤	100	100	
	경질무수규산(사이리시아320[상품명])	50	-	
	메타규산알루민산마그네슘(노이시린[상품명])	-	50	와이-오리자놀 - 10
	저치환도히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC)	-	10	
	결정셀룰로오스	4	5.57	
	히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L)	8	5.43	
	정제수	(125.3㎕)	(130.32㎕)	
	소계 (고형분)	162	181	

T 군	염산푸르술티아민	109.16	109.16
	염산피리독신	100	100
	엽산	0.4	0.4
	γ-오리자놀	10	-
	경질무수규산(사이리시아320[상품명])	-	11.1
	결정셀룰로오스	27.74	28.26
	히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L)	13.7	5.08
	정제수	(214.6㎕)	(121.92㎕)
	소계 (고형분)	261	254
혼합	E 군정립분말	162	181
	T 군정립분말	261	254
	메코발라민(옥수수분말 20배 분산성분말)	30	30
	경질무수규산(사이리시아320[상품명])	5.55	5.55
	저치환도히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC-31)	41.7	33.3
	결정셀룰로오스	35.65	32.82
	스테아린산 마그네슘	4.1	3.33
	순수 정제 합계	540	540
혼입액	산화티탄	6.6	6.6
	멸균 활석	43.8	43.8
	침강 탄산칼슘	72	72
	아라비아고무 분말	18.6	18.6
	그래뉴당	159	159
	정제수	(80.8㎕)	(80.8㎕)
	소계 (고형분)	300	300
산포제	멸균 활석	176.4	176.4
	아라비아고무 분말	3.6	3.6
	소계 (고형분)	180	180
시럽액	그래뉴당	74.83	74.83
	리보플라빈	0.17	0.17
	정제수	(37.43㎕)	(37.43㎕)
	소계 (고형분)_	75	75
당의정 합계		1095	1095

실험예 1

실시예 1, 실시예 2, 실시예 3, 비교예 1 및 비교예 2 에 의해 얻어진 당의정을 유리병에서 40 ℃ 의 조건으로 4 주간동안 보존한 다음, 각각의 당의정에 대해 고속 액체크로마토그래프로 숙신산 d-α-토코페롤의 함량을 측정한다. 측정에 의해 얻어진 함량으로부터 4 주간의 보존시험 전 (이니셜) 의 당의정에 대한 잔존율을 산출한 결과를 [표 3] 에 나타낸다. 실시예 1, 실시예 2 및 실시예 3 으로 대표되는 본 발명의 비타민 제제에서는 숙신산 d-α-토코페롤의 함량저하가 보이지 않았으나, 비교예 1 및 비교예 2 로 대표되는 대조군의 비타민 제제에서는 숙신산 d-α-토코페롤의 함량저하가 확인되었다.

이로써, 숙신산 d-α-토코페롤에 비용이 약 3 ml/g 이상인 염기성 무기화합물을 배합함으로써 우수한 안정성을 얻을 수 있음을 알 수 있다.

[표 3]

실시/비교예 번호	잔존율 (%)				
	실시예			비교예	
	1	2	3	1	2
40 ℃ 4 주간	100.1	99.7	99.8	93.5	92.5

발명의 효과

본 발명의 비타민 제제는 안정적이면서 숙신산 토코페롤 또는 그 염의 함량저하가 억제되어, 품질상의 시간 경과에 따른 변화가 극히 적다.