2585TWON

公告本

申請日期	88.12.23
案號	88122721
類別	A61K 31/355, 31/51 47/02

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

581676

發明 ~~新型~~ 專利說明書

一、發明 ~~新型~~ 名稱	中文	維他命製劑
	英文	VITAMINE PREPARATION
二、發明 ~~創作~~ 人	姓名	1.吉川智裕 2.大野泰雄 3.槙野正
	國籍	日本國
	住、居所	1.日本國兵庫縣神戶市東灘區御影町御影字篠坪1380-1 修羅斯御影306 2.日本國大阪府大阪市淀川區田川3丁目4番15-410號 3.日本國大阪府茨木市三島丘2丁目5番23號
三、申請人	姓名（名稱）	武田藥品工業股份有限公司
	國籍	日本國
	住、居所（事務所）	日本國大阪市中央區道修町4丁目1番1號
	代表人姓名	武田國男

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6 B6
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

本案已向：

日 本 國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☑有 ☐無主張優先權

1998 年 12 月 28 日 特願平 10-374163 (主張優先權)

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（1）

[發明技術領域]

本發明有關一種可利用於食品及醫藥品等領域之維他命製劑，含有生育酚丁二酸及其鹽與維他命 B_1 類及其鹽。

[已往之技術]

特開昭 63-243034 中曾記載以 dl-α-生育酚乙酸(常溫下為油狀)為代表之低熔點物質在製劑化時，添加一定量以上之矽酸鈣可防止打錠時發生黏著或結塊，成具有足夠硬度之固形劑。

另外在特開平 5-271072 中亦記載含生育酚丁二酸及其鹽(常溫下為固體)與維他命 B_1 類及其鹽之維他命製劑中，會引起生育酚丁二酸及其鹽之安定性降低，含量減少之情形。而其中指出解決之方法，係在混合生育酚丁二酸及其鹽與維他命 B_1 類及其鹽製造維他命製劑時，其中至少一方以包覆劑包覆即可得到安定之維他命製劑。

已往，在製劑中會降低安定性而致含量減少之成份，在製劑時一般可例舉如單錠之場合以個別製造各成份群減少接觸，或以有核錠及多層錠使兩者分離，亦或者在糖衣錠製劑之場合則混以糖衣層。但是其缺點則是有核錠等之製造成本高，糖衣層之混合則含量差異變大。

[發明欲解決之課題]

因此，亟待開發安定性更高之維他命製劑，係含生育酚丁二酸及其鹽與維他命 B_1 類及其鹽，而可以以較已往技術更簡便地得到商品化必須之效果，同時可抑制生育酚丁二酸及其鹽之含量降低。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（2）

[解決課題的手段]

本發明人等對製造含生育酚丁二酸及其鹽與維他命B_1類及其鹽之維他命製劑進行各種檢討及研究之結果，發現在製劑中若混合比容約3ml/g以上之鹼性無機化合物時，可以比預期更長期間地保持生育酚丁二酸及其鹽之安定，而得到更具有期望特性的維他命製劑商品，而完成本發明。特別是開始時已知天然型(d型)之d-α-生育酚丁二酸與維他命B_1類及其鹽在混合後安定性會變得非常不好，因此在此完成一種含此種天然型(d)型之d-α-生育酚丁二酸的高安定性維他命製劑。

亦即，本發明有關

(1)由生育酚丁二酸及其鹽、維他命B_1類及其鹽與比容約3ml/g以上之鹼性無機化合物混合之維他命製劑、

(2)上述第(1)項中記載之維他命製劑，其維他命B_1類及其鹽係活性型維他命B_1衍生物及其鹽者、

(3)上述第(1)項中記載之維他命製劑，係對其生育酚丁二酸及其鹽以每100份重量混合10份重量以上之比容約3ml/g以上的鹼性無機化合物者、

(4)上述第(1)項中記載之維他命製劑，其生育酚丁二酸及其鹽係d型者、

(5)一種維他命製劑，其特徵為含有生育酚丁二酸及其鹽與比容約為3ml/g以上之鹼性無機化合物組成之顆粒、及維他命B_1類及其鹽組成之顆粒者，

(6)一種生育酚丁二酸及其鹽之安定方法，其特徵為

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（3）

含生育酚丁二酸及其鹽與維他命 B_1 類及其鹽之製劑中混合比容約 3ml/g 以上之鹼性無機化合物，以及

(7)上述第(2)項中記載之維他命製劑，其活性型維他命 B_1 衍生物係含 S-S 鍵結之維他命 B_1 衍生物者。

本發明中可使用之生育酚丁二酸及其鹽的生育酚可例舉如 α-生育酚等。該類生育酚丁二酸及其鹽之鹽可例舉如鈣、鋇等鹼土類金屬之鹽。生育酚丁二酸及其鹽具體可例舉如生育酚丁二酸鈣、dl-α-生育酚丁二酸鈣、d-α-生育酚丁二酸鈣、dl-α-生育酚丁二酸、及 d-α-生育酚丁二酸等，最好是 d 型之生育酚丁二酸及其鹽(例如 d-α-生育酚丁二酸、d-α-生育酚丁二酸鈣等)。此些生育酚丁二酸及其鹽，可例舉如美國專利 2407726 號、特公昭 41-1618 號、特公昭 42-17822 號、特公昭 43-29005 號、特公昭 49-32055 號、特公昭 60-4185 號等所記載之已知技術製造者。或者，亦可以以特開昭 61-60619 號中記載之生育酚丁二酸及其鹽的分散性粉末做為本發明之原料。

本發明中使用之維他命 B_1 類及其鹽可舉如鹽酸硫胺、硝酸硫胺等硫胺之無機酸(例如鹽酸、硝酸、磷酸等)鹽或活性型維他命 B_1 衍生物及鹽等。此種活性型維他命 B_1 衍生物可例舉如含 S-S(二硫化物)鍵結之化合物(例如丙硫硫胺、呋喃硫胺、辛硫胺、二硫硫胺、磷酸二硫硫胺、雙苯替胺(Bisbentiamine)、雙丁替胺(Bisbutitiamine)雙異丁替胺(Bisibutiamine)等、環硫胺、苯醯磷酸硫胺、輔羧酶等。此外，此種活性型維他命 B_1 衍生物之鹽可例舉如

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（5）

鹽，較好是鹼土類金屬鹽、更好是鈣鹽，具體之例可舉如特殊矽酸鈣(例如弗列德 RE[商品名，德山曹達株式會社製造]等)，碳酸鈣及矽酸鈣，更好是特殊矽酸鈣(例如弗列德 RE[商品名，德山曹達株式會社製造]等)。其可單獨或組合使用。

生育酚丁二酸及其鹽中混合此特定比容之鹼性無機化合物，可以抑制其含量降低，得到高安定性之維他命製劑。

本發明之維他命製劑中生育酚丁二酸及其鹽之含量比例為約 0.1 至 80 重量%，較好約 0.4 至 50 重量%，更好約 1 至 40 重量%。此外，本發明之維他命製劑中之維他命 B_1 類及其鹽之含量比例為約 0.01 至 85 重量%，較好約 0.1 至 50 重量%，更好約 0.5 至 40 重量%。本發明之維他命製劑中，一製劑中所混合之生育酚丁二酸及其鹽的量為例如約 1 至 300mg 範圍，較好之例為約 2 至 100mg 範圍。本發明之維他命製劑中，一製劑中調配之維他命 B_1 類及其鹽的量可在例如約 0.1 至 300mg 之範圍，較好約 1 至 200mg，更好 1 至 100mg 之範圍。

本發明之維他命製劑中，對生育酚丁二酸及其鹽之維他命 B_1 類及其鹽的混合比例，為對 1 重量份生育酚丁二酸約 0.001 至 100 重量份，較好約 0.01 至 50 重量比，更好約 0.1 至 10 重量份。

本發明之維他命製劑中，相對生育酚丁二酸及其鹽，比容約 3ml/g 以上之鹼性無機化合物的混合量，為對 100 重量份生育酚丁二酸及其鹽為，例如約 10 重量份以上，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（6）

具體約 10 至 150 重量份，較好約 10 至 120 重量份。

此外，後述製劑時所使用混合生育酚丁二酸及其鹽之顆粒，及混合維他命 B_1 類及其鹽之顆粒，無論含或不含比容約 3ml/g 以上鹼性無機化合物之狀態亦可以以包覆劑包覆。包覆劑之例可舉如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素(例如 TC-5[商品名，信越化學工業株式會社製造]等)及甲基纖維素等之水溶性纖維素；聚乙烯乙縮醛二乙基脂基乙酸之類在酸性環境下可溶之包覆劑；羥丙基甲基纖維素苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、或丙烯酸系共聚物等之腸溶性基劑；乙基纖維素之類水不溶性基劑；亦或白明膠；蟲膠；藻酸鈉；蠟類；脂肪酸(例如硬脂酸或棕櫚酸等)及其鹽(例如鈉或鉀等之鹽)；脂肪醇(例如：十八烷醇或十六烷醇等)；脂肪酸甘油酯及其硬化油等之脂質(例如：硬化棉籽油、硬化篦麻籽油或硬化大豆油等)；聚甘油脂肪酸酯(例如：硬脂酸戊(四)甘油酯、硬脂酸單(四)甘油酯或山蒿酸己(六)甘油酯等)；澱粉類(例如：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、稻米澱粉等)加熱硬化糊液；滑石粉(含滅菌滑石粉)；沈降碳酸鈣等。此外，該包覆劑中亦可適當添加包覆輔劑(例如：聚乙二醇(例如聚乙二醇 6000 等)等)、增量劑(例如：乳糖、砂糖等之糖類、澱粉類等)、著色劑(例如：煤焦色素、糖焦、鐵丹、氧化鈦、核黃素等)、矯味劑(例如：甜味劑、香料等)等。

此外，製造本發明製劑時除生育酚丁二酸及其鹽及維他命 B_1 類及其鹽之成份外，亦可以添加各種製造醫藥品，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（7）

醫藥外用品、食品等使用之成份(有效成份)。此類成份可例舉如維他命 B_2 及其衍生物及其鹽、維他命 B_6 及其衍生物及其鹽，維他命 C 及其衍生物及其鹽、維他命 D 及其衍生物及其鹽，維他命 B_{12} 及其衍生物及其鹽等維他命類、以及含此類維他命類成份之物等。本發明之製劑中另含具體例如藥物製造指南('91，藥業時報社、第 579 至 596 頁)等之中記載之醋酸松脂餾油、棕櫚酸松脂餾油、維他命 A 油、肝油、強肝油、骨化醇、膽骨化醇、d-α-生育酚乙酸酯 dl-α-生育酚乙酸酯，d-α-生育酚、dl-α 生育酚、黃素嘌呤二核苷酸納、葉酸、核黃素、磷酸核黃素鈉、核黃素丁酸酯、鹽酸吡哆辛、磷酸吡哆醛、鹽酸羥鈷胺、醋酸羥鈷胺、氰鈷胺、羥鈷胺、甲鈷胺、菸鹼酸、菸醯胺、泛醯醇、泛酸鈣、泛酸鈉、生物素、天門冬酸鉀、鎂等量混合物、菸鹼酸肌醇酯、熊去氧膽酸、L-鹽酸半胱氨酸、L-半胱氨酸、乳清酸、γ-谷維素、甘油磷酸鈣、葡萄糖酸鈣、乳酸鈣、無水磷酸氫鈣、磷酸氫鈣、葡萄醛酸內酯、葡糖醛酸醯胺、硫酸軟骨素鈉、加工大蒜、胡蘿蔔、薏苡仁等之外，亦可使用例如於含維他命的保健藥等之咖啡因、無水咖啡因、胃康素等維他命類、無機鹽群(例如鎂、鈣、鐵等)、生藥類(例如鹿茸粉、人蔘浸膏、牛黃等)、抑酸劑(例如合成水滑石等)等成份亦可。此些成份可在不影響本發明之範圍內適量或以適當比例適當添加 1 種或 2 種以上。

例如本發明維他命製劑在製劑時可含例如約 0.1 至 80

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（8）

重量%之維他命 B_6 及其衍生物或其鹽(例如鹽酸吡哆辛、磷酸吡哆醛等)，約 0.2 至 50 重量%更佳。同樣地本發明之維他命製劑中亦可添加例如約 0.00001 至 20 重量%之例如維他命 B_{12} 及其衍生物或其鹽(例如鹽酸羥鈷胺、醋酸羥鈷胺、氰鈷胺、羥鈷胺、甲鈷胺等)、較好約 0.0001 至 10 重量%，最好約 0.0005 至 2 重量%，約 0.1 至 30 重量%之 γ-谷維素、更佳約 0.2 至 20 重量%，約 0.0005 至 10 重量%之葉酸、更佳約 0.005 至 5 重量%，最佳約 0.01 至 3 重量%。

本發明之維他命製劑中，有效成份之組合例如生育酚丁二酸及其鹽與維他命 B_1 類及其鹽(最好具有雙硫鍵結之活性型維他命 B_1 衍生物及其鹽)、以及維他命 B_6 及其衍生物及鹽(最好是鹽酸吡哆辛、磷酸吡哆醛)與維他命 B_{12} 及其衍生物及鹽(最好是甲鈷胺或羥鈷胺)最少含 1 種以上，更好含上述所有成份。此些有效成份中，相對於製劑總量，最好混合約 1 至 40 重量%之生育酚丁二酸及約 1 至 40 重量%之維他命 B_1 類及其鹽(最好具雙硫鍵結之活性型維他命 B_1 衍生物及其鹽)、更好混合約 0.2 至 50 重量%之維他命 B_6 及其衍生物及鹽(最好是鹽酸吡哆辛、磷酸吡哆醛)及約 0.0005 至 2 重量%之維他命 B_{12} 及其衍生物及鹽(最好是甲鈷胺及羥鈷胺)。

另外，本發明之製劑於製造時，在不損及本發明效果之程度的量，亦可以在製劑中混合或包覆一般使用於製劑之添加劑，其例可舉如賦形劑(例如：乳糖、玉米澱粉等

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（9）

之澱粉類、結晶纖維素、砂糖、多孔性物質等，輕質無水矽酸）、黏合劑(例如：α-化澱粉、白明膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、支鏈澱粉、阿拉伯膠粉等)、崩解劑(例如羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚吡咯烷酮、低取代羥丙基纖維素、部份α化澱粉等)、滑潤劑(例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣等)、著色劑(例如煤焦色素、糖焦、鐵丹、氧化鈦、核黃素類等)、矯味劑(例如：甜味劑、香料等)、由上述包覆劑及包覆輔劑中選擇之包衣劑(最好是羥丙基甲基纖維素(例如 TC-5[商品名，信越化學工業株式會社製造]等)、聚乙二醇(例如聚乙二醇 6000等)、滑石粉(含滅菌滑石粉)、沈降碳酸鈣)等。

本發明之維他命製劑之製造，可以已知之一般方法例如混合生育酚丁二酸及其鹽、維他命 B_1 類及其鹽及比容約 3ml/g 以上之鹼性無機化合物製造。同時，上述混合之生育酚丁二酸及其鹽，與維他命 B_1 類及其鹽以粉末狀者為佳。另外，視需要揉拌或/及造粒成粒劑，亦或壓縮得到之粒子形成錠劑亦可。最好是混合比容為約 3ml/g 以上之鹼性無機化合物與生育酚丁二酸及其鹽之粒子，與混合維他命 B_1 類之粒子混合、壓縮形成錠劑。上述粒子之造粒，可以使用一般之製劑機器例如旋轉造粒機、攪拌造粒機、流動造粒機、離心旋轉造粒機、離心旋轉流動造粒機、旋轉流動造粒機、擠壓造粒機等。造粒時在揉拌或噴霧時亦可以使用適當之溶劑(例如水、乙醇、丙酮或其混合液等)。壓縮成型所得到之錠劑，可再視需要加以包衣處理，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210×297 公釐）

五、發明說明（10）

或揉拌散佈、揉拌、塗糖等處理亦可。

本發明之維他命製劑、可以例如以下所示之製造方法得到。①在生育酚丁二酸及其鹽中加入γ-谷維素、維他命B_6及其衍生物及鹽(例如鹽酸吡哆辛等)、比容約3ml/g以上之鹼性無機化合物、賦形劑及崩解劑，在乾燥狀態或濕潤狀態混合後造粒，再視需要在造粒時或造粒後加入包覆劑包覆、②亦或者加入維他命B_1類及其鹽、賦形劑、在乾燥狀態或濕潤狀態混合後造粒，再視需要於造粒時或造粒後以懸浮有葉酸之包覆劑包覆、③上述①及②整粒成平均粒徑約300至500μm後與玉米澱粉等之成形劑及混合粉碎成粉末狀之甲鈷胺、賦形劑、崩解劑、及滑潤劑混合、打錠即可得到本發明之維他命製劑。亦可再視需要以含羥丙基甲基纖維素及/或聚乙二醇等之包衣劑塗佈後，再以含沈澱碳酸鈣等之包衣劑、黏合劑及著色劑等之混合液、及有包衣劑與黏合劑等之分散劑、揉拌散佈、揉拌，其次再包以糖液即成糖衣錠。

甲鈷胺在製劑時之安定性，最好如上述不經造粒或懸浮，而直接在實質上不含水之狀態下使用，混合粉碎之甲鈷胺及玉米澱粉等賦形劑之粉末。如此即可以抑制甲鈷胺在混合之製劑中之分解至最低程度。本方法在本發明之製劑以外，亦可以廣泛用於甲鈷胺單劑之製劑等任何混合有甲鈷胺之固形製劑中。

本發明之維他命製劑並不限於上述錠劑，亦包含依一般方法之固形製劑，例如粉劑、顆粒劑、丸劑、囊劑、口

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（11）

腔內崩解型製劑等。而以錠劑為佳。錠劑之大小並無特別限制，而以厚約3至5mm，直徑約5至10mm為佳。此種固形製劑可以以白糖或砂糖等做成包衣錠。此外，亦可以以本發明之製劑依一般方法製成有核錠、多層錠，或將本發明之製劑添加於糖衣層之成份中加以製劑。如此得到之本發明製劑，可以就此做為製品，或者亦可以製造時適當地添加適量在各種含有生育酚丁二酸及其鹽與維他命B_1類及其鹽之醫藥品、醫藥外用品、食品等之中。

本發明之維他命製劑，與已往之含生育酚丁二酸及其鹽與維他命B_1類及其鹽之維他命製劑同樣可以發揮維他命E及維他命B_1之效果，而可以安全地使用做對人類或其他動物(例如哺乳類、鳥類、爬蟲類等)之醫藥品、醫藥外用品或食品。例如：人類之末梢血管障礙(例如肩膀或頸部酸痛、手腳麻痺、冰冷、凍傷等)、更年期障礙(例如肩膀或頸部酸痛、手腳麻痺、冰冷、暈眩等)、月經不順、神經痛、肌肉痛、關節痛、腰痛、肩痛、便秘、眼睛疲勞、肉體疲勞時、病中及病後體力降低時，妊娠及哺乳時、壞血病、嬰兒出血性骨病、毛細管出血等之預防、治療、補充營養，可以1日1次至3次口服投藥含有0.1至300mg，較好1至300mg之生育酚丁二酸與0.1至300mg，較好1至200mg，更好1至100mg之維他命B_1類及其鹽之本發明的維他命製劑。

[發明實施之形態]

其次以實施例、參考例及實施例更具體說明本發明，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（12）

但本發明並不限定於此些例。

實施例 1

取 400g 之 d-α-生育酚丁二酸、200g 之鹼性且比容為 10ml/g(比表面積 120m²/g(BET 式))之特殊矽酸鈣(弗列德 RE[商品名]德山曹達株式會社製造)、40g 之 γ-谷維素、40g 之低取代羥丙基纖維素及 22.3g 之結晶纖維素與 543ml 之 4 重量%羥丙基纖維素(HPC-L)水溶液及 400ml 精製水以直立式造粒機(巴列克公司製 FM-VG-10)造粒(E 群)。另外，取 1091.6g 之鹽酸呋喃硫胺、1000g 之鹽酸吡哆醇、111g 之輕質矽酸酐(沙利西亞 320[商品名，有限公司 Y・K・F 公司製造])及 282.6g 之結晶纖維素與 1270ml 懸浮 4g 葉酸之 4 重量%羥丙基纖維素(HPC-L)水溶液以流動層造粒機(保立克公司製造 FD-3S)造粒(T 群)。所得之 2 種(E 群及 T 群)造粒粉再各以研磨機(株式會社昭和機械工作所製造 P-3S)整粒成平均粒徑約 400μm 後，再取 E 群 362g 及 T 群 508g、與 60g 之甲鈷胺(於 20 倍之玉米澱粉粉末)、111g 輕質矽酸酐(沙利西亞 320[商品名，Y・K・F 公司製造])、66.6g 之低取代度羥丙基纖維素(L-HPC-31)、65.64g 結晶纖維素及 6.66g 硬脂酸鎂混合，以旋轉式打錠機(菊水製作所・科列科特 19k)製成直徑 8mm(6.5R)厚 4.42mm 之原錠。其次，取滅菌滑石粉、沈降碳酸鈣、砂糖、阿拉伯膠粉、氧化鈦溶解或懸浮於精製水後，取 417.6g 之揉拌液與 376g 含滅菌滑石粉及阿拉伯膠粉末之散布劑揉拌分散，之後取 369.6g 上述揉拌液揉拌，再取 196g 含砂糖

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（13）

及核黃素之糖液於糖衣盤(菊水製作所，.10吋盤)中裹以糖衣即成糖衣錠。糖衣錠3錠之混合成份及混合量示於[表1]中實例1欄。

實施例2

依[表1]中實施例2欄所示之混合成份，以實施例1同樣之方法製得糖衣錠。另外，[表1]中實施例2欄所示之混合成份及混合比例係每3錠糖衣錠之值。

實施例3

依[表1]中實施例3欄所示之混合成份，以實施例1同樣之方法製得糖衣錠。另外，[表1]中實施例3欄所示之混合成份及混合比例係每3錠糖衣錠之值。同時，碳酸鈣之比容為4ml/g。

實施例4

依[表1]中實施例4欄內所示之混合成份，以實施例1相同之方法得糖衣錠。再者，[表1]中實施例4欄所示之混合成份及混合比例係糖衣錠3錠之值。

實施例5

依[表1]中實施例5欄所示之混合成份，以實施例1相同之方法即可得糖衣錠。再者，[表1]中實施例5欄所示之混合成份及混合比例係糖衣錠3錠之值。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 14 ）

[表 1]

		實施例 1 [mg]	實施例 2 [mg]	實施例 3 [mg]	實施例 4 [mg]	實施例 5 [mg]
E 群	d-α-生育酚丁二酸	100	100	100	100	100
	鹽酸吡哆醇	-	-	-	100	-
	特殊矽酸鈣(弗邱德 RE[商品名])	50	25	-	50	15
	碳酸鈣	-	-	50	-	-
	γ-谷維醇	10	-	10	10	-
	低取代羥丙基纖維素(L-HPC)	10	10	10	12	10
	結晶纖維素	5.57	5.65	5.57	19	60
	羥丙基纖維素(HPC-L)	5.43	4.35	5.43	9	10
	精製水	(13032 μl)	(1044 μl)	(13032 μl)	(1481 μl)	(90 μl)
	小計(固形物)	181	145	181	300	195
T 群	鹽酸呋喃硫胺	109.16	109.16	109.16	109.16	109.16
	鹽酸吡哆醇	100	100	100	-	-
	磷酸吡哆醛	-	-	-	-	60
	葉酸	0.4	0.4	0.4	0.4	1
	γ-谷維醇	-	10	-	-	10
	輕質矽酸酐(沙利酉亞 320[商品名])	11.1	11.1	11.1	-	-
	結晶纖維素	28.26	28.06	28.26	37.44	52.64
	羥丙基纖維素(HPC-L)	5.08	5.28	5.08	3	7.2
	精製水	(12192 μl)	(12672 μl)	(12192 μl)	(57 μl)	(1128 μl)
	小計(固形分)	254	264	254	105	240
混合	E 群粒粉	181	145	181	300	195
	T 群粒粉	254	264	254	150	240
	甲鈷胺(於 20 倍之玉米澱粉粉末中)	30	30	30	30	-
	甲鈷胺混合粉碎粉末中	-	-	-	-	30
	輕質酸酐(沙利西亞 320[商品名])	5.55	5.55	5.55	5	5.4
	低取代羥丙基纖維素(L-HPC-31)	33.3	33.3	33.3	26	27
	結晶纖維素	32.82	58.82	32.82	11.4	38.28
	硬脂酸鎂	3.33	3.33	3.33	2.6	4.32

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（15）

	原錠合計	540	540	540	525	540
揉拌液	氧化鈦	6.6	6.6	6.6	6.6	7.2
	滅菌滑石粉	43.8	43.8	43.8	43.8	47.8
	沈降碳酸鈣	72	72	72	72	78.6
	阿拉伯膠粉	18.6	18.6	18.6	18.6	20.3
	砂糖	159	159	159	159	173.7
	精製水	(80.8μl)	(80.8μl)	(80.8μl)	(80.8μl)	(88.2μl)
	小計(固形分)	300	300	300	300	327.6
懸浮劑	滅菌滑石粉	176.4	176.4	176.4	176.4	130.6
	阿拉伯膠粉	3.6	3.6	3.6	3.6	3.3
	結晶纖維素	-	-	-	-	33.5
	小計(固形分)	180	180	180	180	167.4
糖液	砂糖	74.83	74.83	74.83	74.83	74.83
	核黃素	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
	精製水	(37.43μl)	(37.43μl)	(37.43μl)	(37.43μl))	(37.43μl))
	小計(固形分)	75	75	75	75	75
糖衣錠合計		1095	1095	1095	1080	1110

※甲鈷胺混合粉碎粉末：1.5mg之甲鈷胺0.9mg之沙利西亞、27mg之玉米澱粉及0.6mg之結晶纖維素混合的20倍粉末。

比較例1

依[表2]中比較例1所示之混合成份，以實施例1相同之方法得到糖衣錠。比較例1與實施例1最大之差異點，為實施例1之E群中係以中性且體積比為7ml/g(比表面積為300m²/g(BET式))之輕質矽酸酐(沙利西亞320[商品名，有限公司Y・K・F公司製造])取代特殊矽酸鈣(弗列得RE[商品名，德山曹達株式會社製造])之點。另外，[表2]中比較例第1欄中所示之混合成份及混合比例係糖衣錠

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝・訂・線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×[illegible]整)

五、發明說明（16）

3錠之值。

比較例2

依[表2]中比較例2中所示之混合成份，以實施例1相同之方法得到糖衣錠。比較例2與實施例1最大之差異點，為實施例1之E群中係以鹼性體積比為2.5ml/g之矽酸鋁酸鎂(諾伊西林[商品名，富士化學株式會社製造])取代特殊矽酸鈣(弗列得RE[商品名，德山曹達株式會社製造])之點。另外，[表2]中比較例2欄中所示之混合成份乃混合比例係糖衣錠3錠之值。

[表2]

		比較例1[mg]	比較例2[mg]
E群	d-α-生育酚丁二酸	100	100
	輕質矽酸酐(沙利西亞320[商品名])	50	-
	矽酸鋁酸鎂(諾伊西林[商品名])	-	50
	γ-谷維醇	-	10
	低取代羥丙基纖維素(L-HPC)	-	10
	結晶纖維素	4	5.57
	羥丙基纖維素(HPC-L)	8	5.43
	精製水	(125.3μl)	(130.32μl)
	小計(固形物)	162	181
T群	鹽酸吠喃硫胺	109.16	109.16
	鹽酸吡哆醇	100	100
	葉酸	0.4	0.4
	γ-谷維醇	10	-
	輕質矽酸酐(沙利西亞320[商品名])	-	11.1
	結晶纖維素	27.74	28.26
	羥丙基纖維素(HPC-L)	13.7	5.08
	精製水	(214.6μl)	(121.92μl)
	小計(固形分)	261	254

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（17）

混合	E群粒粉	162	181
	T群粒粉	261	254
	甲鈷胺(於20倍之玉米澱粉粉末)	30	30
	輕質矽酸酐(沙利西亞320[商品名])	5.55	5.55
	低取代羥丙基纖維素(L-HPC-31)	41.7	33.3
	結晶纖維素	35.65	32.82
	硬脂酸鎂	4.1	3.33
	原錠合計	540	540
揉拌液	氧化鈦	6.6	6.6
	滅菌滑石粉	43.8	43.8
	沈降碳酸鈣	72	72
	阿拉伯膠粉	18.6	18.6
	砂糖	159	159
	精製水	(80.8μl)	(80.8μl)
	小計(固形分)	300	300
懸浮劑	滅菌滑石粉	176.4	176.4
	阿拉伯膠粉	3.6	3.6
	小計(固形分)	180	180
糖液	砂糖	74.83	74.83
	核黃素	0.17	0.17
	精製水	(37.43μl)	(37.43μl)
	小計(固形分)	75	75
糖衣錠合計		1095	1095

[表 3]

殘餘率(%)					
實施/比較例編號	實施例			比較例	
	1	2	3	1	2
40℃ 4週	100.1	99.7	99.8	93.5	92.5

實驗例 1

將實施例 1、實施例 2、實施例 3、比較例 1 及比較

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×[illegible]整)

五、發明說明（18）

例2所得到之糖衣錠在玻璃瓶內於40℃之條件下存放4週後，以高速液體層所析儀測定各糖衣錠之d-α-生育酚丁二酸含量。測定所得之含量，再計算其對4週保存試驗前(開始)之糖衣錠的殘留率，示於[表3]中。實施例1、實施例2及實施例3所代表之本發明維他命製劑中並未觀察到d-α-生育酚丁二酸之含量降低，但比較例1及比較例2所代表之對照組的維他命製劑，則可觀察得d-α-生育酚丁二酸之含量降低。

因此可知，d-α-生育酚丁二酸中混合有比容約3ml/g以上之鹼性無機化合物可以得到優良之安定性。

[發明效果]

本發明之維他命製劑安定，而可抑制生育酚丁二酸及其鹽之含量降低，品質上之時間變化極少。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

維他命製劑

本發明係提供一種含生育酚丁二酸或其鹽與維他命 B_1 類或其鹽，而可抑制其生育酚丁二酸及其鹽含量減少的高安定性維他命製劑，該維他命製劑中含有生育酚丁二酸或其鹽、維他命 B_1 類或其鹽與比容(specific volume)約3ml/g以上之鹼性無機化合物。

英文發明摘要（發明之名稱：VITAMINE PREPARATION　　）

This invention provides a high stability vitamine preparation comprising tocopherol butyrate or a salt thereof and vitamines B1 or a salt thereof, which inhibits the reduction of the amount of the tocopherol butyrate and a salt thereof. The vitamine preparation comprises tocopherol butyrate or a salt thereof, vitamines B1 or a salt thereof and a basic inorganic compound having a specific volume of more than 3 ml/g.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

93年1月20日 修正補充

五、發明說明（ 4 ）

鹽酸、硝酸、磷酸等無機酸之鹽等。活性型維他命 B_1 衍生物之鹽具體可例舉如呋喃硫胺、鹽酸環硫胺、磷酸二硫硫胺、雙十六烷硫胺硫酸酯鹽、鹽酸雙十六烷硫胺等。活性型維他命 B_1 衍生物及其鹽中，以含雙硫(二硫化物)鍵結之化合物及其鹽為佳、具體可用例如丙硫硫胺、呋喃硫胺、鹽酸呋喃硫胺、辛硫胺、二硫硫胺、磷酸二硫硫胺、雙苯替胺、雙丁替胺、雙異丁替胺等。該化合物可單獨或混合使用。

比容約 3ml/g 以上之鹼性無機化合物之比容，具體如約 3 至 20ml/g、最好是約 3 至 15ml/g、更好是約 3.5 至 12ml/g(該值係製劑時之原料特性值、而非於打錠或造粒等有施加外力於製劑之場合製劑中最終的鹼性無機化合物之比容。)。具有此等比容之鹼性無機化合物可自市售品中選擇適當者使用。另外，具有此等比容之鹼性無機化合物多為比表面積大(以氮吸附法(BET 式)為比表面積約 50 至約 400m^2/g，較好約 50 至約 200m^2/g，更好約 80 至約 150m^2/g)之物質微粒，及/或具有多孔構造之物質。此比容約 3ml/g 以上之鹼性無機化合物之鹼性，最好是該無機化合物以 4 重量%濃度溶解或懸浮於蒸餾水時鹼性 pH 比 7 大而在 12 以下，更好是 pH 約 8 至 11，再更好是 pH 約 8 至 10 之化合物。此種鹼性化合物可例舉如碳酸鈣、矽酸鈣、特殊矽酸鈣(例如弗列德 RE[商品名，德山曹達株式會社製造]等)，氧化鈣、硫酸鈣及氯化鈣等鈣鹽及相對之鎂鹽等之鹼土類金屬鹽，或碳酸鈉及碳酸氫鈉等鈉鹽等之鹼金屬

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

公告本

93. 1. 20 修正補充

第 88122721 號專利申請案

申請專利範圍修正本

(93 年 1 月 20 日)

1. 一種維他命製劑，係混合生育酚丁二酸或其鹽、維他命 B_1 類或其鹽與選自鹼金屬、鹼土金屬與碳酸、硫酸、矽酸、特殊矽酸、碳酸氫酸所成之鹽及前述金屬之氧化物且比容約 3ml/g 以上之鹼性無機化合物構成者。

2. 如申請專利範圍第 1 項之維他命製劑，其中維他命 B_1 類及其鹽為活性維他命 B_1 衍生物及其鹽者。

3. 如申請專利範圍第 1 項之維他命製劑，對 100 重量份之生育酚丁二酸及其鹽，混合 10 重量份以上之比容約 3ml/g 以上的鹼性無機化合物者。

4. 如申請專利範圍第 1 項之維他命製劑，其中生育酚丁二酸及其鹽係 d 型者。

5. 如申請專利範圍第 1 項之維他命製劑，其中，鹼性無機化合物及維他命 B_1 類或其鹽係粒子者。

6. 一種生育酚丁二酸及其鹽之安定方法，其特徵為含有生育酚丁二酸及其鹽及維他命 B_1 類及其鹽之製劑中，混合比容為約 3ml/g 以上之鹼性無機化合物。