(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第3948872号

(P3948872)

(45)発行日　平成19年7月25日(2007.7.25)　(24)登録日　平成19年4月27日(2007.4.27)

| (51)Int.Cl. | | F I | |
|---|---|---|---|
| A61K 31/355 | (2006.01) | A61K | 31/355 |
| A61K 31/51 | (2006.01) | A61K | 31/51 |
| A61K 47/02 | (2006.01) | A61K | 47/02 |
| A61P 9/00 | (2006.01) | A61P | 9/00 |
| A61P 25/02 | (2006.01) | A61P | 25/02 |

請求項の数 9　(全 13 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平11-370203
(22)出願日　平成11年12月27日(1999.12.27)
(65)公開番号　特開2000-247879(P2000-247879A)
(43)公開日　平成12年9月12日(2000.9.12)
審査請求日　平成14年12月3日(2002.12.3)
(31)優先権主張番号　特願平10-374163
(32)優先日　平成10年12月28日(1998.12.28)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者　000002934
武田薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(72)発明者　吉川　智裕
兵庫県神戸市東灘区御影町御影字篠坪１３８０－１　シュロス御影３０６
(72)発明者　大野　泰雄
大阪府大阪市淀川区田川３丁目４番１５－４１０号
(72)発明者　槙野　正
大阪府茨木市三島丘２丁目５番２３号

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ビタミン製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

コハク酸トコフェロールまたはその塩、ビタミン$B_1$類またはその塩、および該コハク酸トコフェロールまたはその塩１００重量部に対して炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、特殊ケイ酸カルシウム、酸化カルシウム、硫酸カルシウムならびに塩化カルシウムおよびこれらに対応するマグネシウム塩、および炭酸ナトリウムならびに炭酸水素ナトリウムからなる群から選択される比容が３ml/g以上である塩基性無機化合物１０～１５０重量部を配合してなるビタミン製剤。

【請求項２】

塩基性無機化合物が炭酸カルシウムまたは特殊ケイ酸カルシウムである請求項１記載のビタミン製剤。

【請求項３】

ビタミン$B_1$類またはその塩が活性型ビタミン$B_1$誘導体またはその塩である請求項１記載のビタミン製剤。

【請求項４】

コハク酸トコフェロールまたはその塩がｄ体である請求項１記載のビタミン製剤。

【請求項５】

（１）コハク酸トコフェロールまたはその塩１００重量部に対して１０～１５０重量部の炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、特殊ケイ酸カルシウム、酸化カルシウム、硫酸カルシウムならびに塩化カルシウムおよびこれらに対応するマグネシウム塩、および炭酸ナ

トリウムならびに炭酸水素ナトリウムからなる群から選択される比容が３ml/g以上である塩基性無機化合物を配合した、コハク酸トコフェロールまたはその塩および塩基性無機化合物を含む粒と、（２）上記コハク酸トコフェロールまたはその塩１重量部に対して０．００１～１００重量部のビタミンB1類またはその塩を配合した、ビタミンB1類またはその塩を含む粒、とを含有することを特徴とするビタミン製剤。

【請求項６】

コハク酸トコフェロールまたはその塩およびビタミンB1類またはその塩を含有する製剤に、コハク酸トコフェロールまたはその塩１００重量部に対して炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、特殊ケイ酸カルシウム、酸化カルシウム、硫酸カルシウムならびに塩化カルシウムおよびこれらに対応するマグネシウム塩、および炭酸ナトリウムならびに炭酸水素ナトリウムからなる群から選択される比容が３ml/g以上である塩基性無機化合物を１０～１５０重量部配合することを特徴とするコハク酸トコフェロールまたはその塩の安定化方法。

【請求項７】

さらに、ビタミンB6類またはその塩、ビタミンB12類またはその塩および葉酸を配合してなる請求項１記載のビタミン製剤。

【請求項８】

製剤中に、ビタミンB1類またはその塩を約１～４０重量%、ビタミンB6類またはその塩を約０．２～５０重量%、ビタミンB12類またはその塩を約０．０００５～２重量%および葉酸を約０．０１～３重量%含有することを特徴とする請求項７記載のビタミン製剤。

【請求項９】

末梢血行障害、神経痛、筋肉痛、関節痛、腰痛および眼精疲労の予防・治療剤である請求項７記載のビタミン製剤。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、食品または医薬品等の分野において用いられる、コハク酸トコフェロールまたはその塩とビタミンB1類またはその塩とを含むビタミン製剤に関するものである。

【０００２】

【従来の技術】

酢酸ｄｌ－α－トコフェロール（常温で油状）に代表される低融点物質を製剤化するにあたり、ケイ酸カルシウムを一定量以上配合することにより、打錠時のスティッキングやキャッピングを起こさず、十分な硬度を有する固形剤が得られることが特開昭６３－２４３０３４に記載されている。

特開平５－２７１０７２には、コハク酸トコフェロールまたはその塩（常温で固体）とビタミンB1類またはその塩とを含むビタミン製剤では、コハク酸トコフェロールまたはその塩の安定性が悪く、含量低下が起こることが記載されている。そこで、その解決手段として、コハク酸トコフェロールまたはその塩とビタミンB1類またはその塩とを配合したビタミン製剤を製造するにあたり、その少なくとも一方を被覆剤で被覆することにより安定なビタミン製剤を得る方法が記載されている。

従来、製剤中で安定性が悪く、含量低下を生じる成分を製剤化するには、例えば、素錠の場合、各成分の群を別々に製造して接触を減らしたり、有核錠あるいは多層錠とし両者を分離したり、さらに、糖衣錠製剤の場合は糖衣層に配合するのが一般的であった。しかし有核錠などは製造コストがかかり、糖衣層への配合は含量のバラツキが大きくなるという欠点があった。

【０００３】

【発明が解決しようとする課題】

従って、コハク酸トコフェロールまたはその塩とビタミンB1類またはその塩とを含み、しかも従来技術より簡便で、商品化に必要な効果と、コハク酸トコフェロールまたはその

塩の含量低下をおさえた、より安定性の高いビタミン製剤の開発が求められていた。

【０００４】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、コハク酸トコフェロールまたはその塩とビタミン$B_1$類またはその塩とを含むビタミン製剤の製造について種々の検討および研究を行った結果、製剤中に比容が約３ml/g以上である塩基性無機化合物を配合すると、予想外にも長期間にわたり、コハク酸トコフェロールまたはその塩が安定に保持され、商品としてより望ましい特性を有するビタミン製剤が得られることを見出し、本発明を完成させた。とりわけ、天然型(ｄ体)のコハク酸ｄ－α－トコフェロールはビタミン$B_1$類またはその塩と混合することにより非常に安定性が悪くなることを初めて知見し、このような天然型(ｄ)体のコハク酸ｄ－α－トコフェロールを含有する安定性の高いビタミン製剤を完成させた。

すなわち、本発明は

（１）コハク酸トコフェロールまたはその塩、ビタミン$B_1$類またはその塩および比容が約３ml/g以上である塩基性無機化合物を配合してなるビタミン製剤、

（２）ビタミン$B_1$類またはその塩が活性型ビタミン$B_1$誘導体またはその塩である前記（１）記載のビタミン製剤、

（３）コハク酸トコフェロールまたはその塩１００重量部に対して、比容が約３ml/g以上である塩基性無機化合物を１０重量部以上配合してなる前記（１）記載のビタミン製剤、

（４）コハク酸トコフェロールまたはその塩がｄ体である前記（１）記載のビタミン製剤、

（５）コハク酸トコフェロールまたはその塩および比容が約３ml/g以上である塩基性無機化合物を配合した粒と、ビタミン$B_1$類またはその塩を配合した粒とを含有することを特徴とするビタミン製剤、

（６）コハク酸トコフェロールまたはその塩およびビタミン$B_1$類またはその塩を含有する製剤に比容が約３ml/g以上である塩基性無機化合物を配合することを特徴とするコハク酸トコフェロールまたはその塩の安定化方法、および

（７）活性型ビタミン$B_1$誘導体が、Ｓ－Ｓ結合を有するビタミン$B_1$誘導体である前記（２）記載のビタミン製剤に関する。

【０００５】

本発明で用いられるコハク酸トコフェロールまたはその塩のトコフェロールとしては、例えばα－トコフェロール等が挙げられる。この様なコハク酸トコフェロールまたはその塩の塩としては、例えばカルシウム、バリウム等のアルカリ土類金属の塩が挙げられる。コハク酸トコフェロールまたはその塩の具体例としては、コハク酸トコフェロールカルシウム、コハク酸ｄｌ－α－トコフェロールカルシウム、コハク酸ｄ－α－トコフェロールカルシウム、コハク酸ｄｌ－α－トコフェロールまたはコハク酸ｄ－α－トコフェロール等が、好ましくはｄ体のコハク酸トコフェロールまたはその塩(例、コハク酸ｄ－α－トコフェロール，コハク酸ｄ－α－トコフェロールカルシウム等)が挙げられる。この様なコハク酸トコフェロールまたはその塩は、例えば米国特許番号 ２４０７７２６、特公昭４１－１６１８、特公昭４２－１７８２２、特公昭４３－２９００５、特公昭４９－３２０５５、特公昭６０－４１８５等に記載されている公知の技術で製造することができる。また、特開昭６１－６０６１９に記載されている様なコハク酸トコフェロールまたはその塩の分散性粉末を本発明の原料として用いることも可能である。

【０００６】

本発明で用いられるビタミン$B_1$類またはその塩としては、塩酸チアミン、硝酸チアミン等のチアミンの無機酸(例、塩酸，硝酸，リン酸等)との塩もしくは活性型ビタミン$B_1$誘導体またはその塩等が挙げられる。このような活性型ビタミン$B_1$誘導体としては、例えばＳ－Ｓ(ジスルフィド)結合を有する化合物(例、プロスルチアミン，フルスルチアミン，オクトチアミン，チアミンジスルフィド，リン酸チアミンジスルフィド，ビスベンチアミン，ビスブチチアミン，ビスイブチアミン等)、シコチアミン、ベンフォチアミン、コカルボキシラーゼ等が挙げられる。また、この様な活性型ビタミン$B_1$誘導体の塩として

は、例えば塩酸，硝酸，リン酸等の無機酸との塩等が挙げられる。活性型ビタミン$B_1$誘導体の塩の具体例としては、例えば塩酸フルスルチアミン，塩酸シコチアミン，リン酸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，塩酸ジセチアミン等が挙げられる。活性型ビタミン$B_1$誘導体またはその塩のうち、好ましくはＳ－Ｓ(ジスルフィド)結合を有する化合物またはその塩が、具体的には、プロスルチアミン，フルスルチアミン，塩酸フルスルチアミン，オクトチアミン，チアミンジスルフィド，リン酸チアミンジスルフィド，ビスベンチアミン，ビスブチチアミン，ビスイブチアミン等が用いられる。これらは単独でも組み合せても用いることができる。

【０００７】

比容が約３ml/g以上である塩基性無機化合物の比容は、具体的には約３～２０ml/g、好ましくは約３～１５ml/g、より好ましくは約３．５～１２ml/gである（なお、この値は製剤化のための原料としての特性値であって、打錠や造粒等のように外力が加えられた製剤の場合における最終製剤中の塩基性無機化合物の比容を示すものではない。）。このような比容を有する塩基性無機化合物は市販品から適宜選択することにより得ることができる。また、このような比容を有する塩基性無機化合物は比表面積が大きい（窒素吸着法（ＢＥＴ式）で比表面積が約５０～約４００$m^2$／ｇ、好ましくは約５０～約２００$m^2$／ｇ、より好ましくは約８０～約１５０$m^2$／ｇである。）物質で微細粒であるか、および／または多孔質構造を有する物質であることが多い。比容が約３ml/g以上である塩基性無機化合物の塩基性とは、蒸留水に該無機化合物を４重量％の濃度で溶解または懸濁した時のｐＨがアルカリ性を、好ましくはｐＨが７より大きく１２以下を、より好ましくはｐＨが約８～１１、さらに好ましくはｐＨが約８～１０を示す化合物を示す。このような塩基性無機化合物として、例えば、炭酸カルシウム，ケイ酸カルシウム，特殊ケイ酸カルシウム(例、フローライトRE[商品名，徳山曹達株式会社製]等)，酸化カルシウム，硫酸カルシウムまたは塩化カルシウム等のカルシウム塩およびそれらに対応するマグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、または炭酸ナトリウムまたは炭酸水素ナトリウム等のナトリウム塩等のアルカリ金属塩が、好ましくはアルカリ土類金属塩が、より好ましくはカルシウム塩が、具体的には特殊ケイ酸カルシウム(例、フローライトRE[商品名，徳山曹達株式会社製]等)，炭酸カルシウムまたはケイ酸カルシウムが、さらに好ましくは特殊ケイ酸カルシウム(例、フローライトRE[商品名，徳山曹達株式会社製]等)が挙げられる。これらは単独でも組み合せても用いることができる。

かかる特定の比容を有する塩基性無機化合物を配合することによって、コハク酸トコフェロールまたはその塩の含量低下が抑制され、安定性の高いビタミン製剤を得ることができる。

【０００８】

本発明のビタミン製剤中のコハク酸トコフェロールまたはその塩の含有割合は約０．１～８０重量％、好ましくは約０．４～５０重量％、より好ましくは約１～４０重量％である。また、本発明のビタミン製剤中のビタミン$B_1$類またはその塩の含有割合は、約０．０１～８５重量％、好ましくは約０．１～５０重量％、より好ましくは約０．５～４０重量％である。本発明のビタミン製剤において、一製剤中に配合されるコハク酸トコフェロールまたはその塩の量は、例えば約１～３００ｍｇの範囲であり、好ましくは例えば約２～１００ｍｇの範囲である。また、本発明のビタミン製剤において、一製剤中に配合されるビタミン$B_1$類またはその塩の量は、例えば、約０．１～３００ｍｇの範囲であり、好ましくは約１～２００ｍｇ、より好ましくは約１～１００ｍｇの範囲である。

本発明のビタミン製剤において、コハク酸トコフェロールまたはその塩に対するビタミン$B_1$類またはその塩の配合割合は、コハク酸トコフェロールまたはその塩１重量部に対して約０．００１～１００重量部、好ましくは約０．０１～５０重量部、より好ましくは約０．１～１０重量部である。

本発明のビタミン製剤において、コハク酸トコフェロールまたはその塩に対する比容が約３ml/g以上である塩基性無機化合物の配合量はコハク酸トコフェロールまたはその塩１００重量部に対して、例えば、約１０重量部以上、具体的には約１０～１５０重量部、好ま

しくは約１０～１２０重量部である。

【０００９】

また、後述の製剤化の際に用いるためのコハク酸トコフェロールまたはその塩を配合した粒、およびビタミン$B_1$類またはその塩を配合した粒は、比容が約３ml/g以上である塩基性無機化合物を含んだ状態または含んでいない状態いずれにおいても被覆剤で被覆されていてもよい。被覆剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース，ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例、TC-5[商品名，信越化学工業株式会社製]等)またはメチルセルロース等の水溶性セルロース；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートのような酸性領域でのみ可溶な被覆剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート，ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートまたはアクリル系コーポリマー等の腸溶性基剤；エチルセルロースのような水不溶性の基剤；さらにはゼラチン；セラック；アルギン酸ナトリウム；ワックス類；脂肪酸(例、ステアリン酸またはパルミチン酸等)とその塩(例、ナトリウムまたはカリウム等との塩)；脂肪アルコール(例、ステアリンアルコールまたはセチルアルコール等)；脂肪酸グリセリンエステルとその硬化油等の脂質(例、硬化綿実油、硬化ヒマシ油または硬化大豆油等)；ポリグリセリン脂肪酸エステル(例、ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセライド、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセライドまたはベヘン酸ヘキサ(テトラ)グリセライド等)；デンプン類(例、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コメデンプン等)を加熱固化した糊液；タルク(滅菌タルクを含む)；沈降炭酸カルシウム等が挙げられる。さらに該被覆剤には、被覆助剤(例、ポリエチレングリコール(例、ポリエチレングリコール6000等)等)、増量剤(例、乳糖、グラニウ糖等の糖類、デンプン類等)、着色剤(例、タール色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン等)、矯味剤(例、甘味剤、香料等)等を適宜添加してもよい。

【００１０】

また、種々の医薬品、医薬部外品、食品等の製造において用いられる成分(有効成分)であって、コハク酸トコフェロールまたはその塩およびビタミン$B_1$類またはその塩を除く成分を本発明の製剤の製造時に添加してもよい。この様な成分としては、例えばビタミン$B_2$およびその誘導体またはそれらの塩、ビタミン$B_6$およびその誘導体またはそれらの塩、ビタミンＣおよびその誘導体またはそれらの塩、ビタミンＤおよびその誘導体またはそれらの塩、ビタミン$B_{12}$およびその誘導体またはそれらの塩等のビタミン類、さらにこれらビタミン類を含有する組成物等が挙げられる。具体的には、例えば医薬品製造指針(’９１、薬業時報社、第５７９～５９６頁)等に記載されている酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、ビタミンＡ油、肝油、強肝油、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、酢酸ｄ－α－トコフェロール、酢酸ｄｌ－α－トコフェロール、ｄ－α－トコフェロール、ｄｌ－α－トコフェロール、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、葉酸、リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウム、酪酸リボフラビン、塩酸ピリドキシン、リン酸ピリドキサール、塩酸ヒドロキソコバラミン、酢酸ヒドロキソコバラミン、シアノコバラミン、ヒドロキソコバラミン、メコバラミン(メチルコバラミン)、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、パンテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、ビオチン、アスパラギン酸カリウム・マグネシウム等量混合物、イノシトールヘキサニコチネート、ウルソデスオキシコール酸、Ｌ－塩酸システイン、Ｌ－システイン、オロチン酸、γ－オリザノール、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、グルクロノラクトン、グルクロン酸アミド、コンドロイチン硫酸ナトリウム、加工大蒜、ニンジン、ヨクイニン等の他、例えばビタミン含有保健薬等に用いられているカフェイン、無水カフェイン、塩化カルニチン等のビタミン類、ミネラル群(例えばマグネシウム、カルシウム、鉄、等)、生薬類(例えばロクジョウ末、ニンジンエキス、ゴオウ等)、制酸剤(例えば、合成ヒドロタルサイト等)等の成分を本発明の製剤は含んでいてもよい。これらの成分は１種または２種以上を、本発明に支障のない範囲で適量あるいは適当な配合割合で適宜添加することが可能である。

【００１１】

例えば、本発明のビタミン製剤中に、例えばビタミン$B_6$およびその誘導体またはそれらの塩(例、塩酸ピリドキシン、リン酸ピリドキサール等)を約０．１～８０重量％、好ましくは約０．２～５０重量％含有させて製剤とすることもできる。同様に本発明のビタミン製剤中に、例えばビタミン$B_{12}$およびその誘導体またはそれらの塩(例、塩酸ヒドロキソコバラミン、酢酸ヒドロキソコバラミン、シアノコバラミン、ヒドロキソコバラミン、メコバラミン(メチルコバラミン)等)を約０．００００１～２０重量％，好ましくは約０．０００１～１０重量％，より好ましくは約０．０００５～２重量％、γ－オリザノールを約０．１～３０重量％，好ましくは約０．２～２０重量％、葉酸を約０．００５～１０重量％、好ましくは約０．００５～５重量％，より好ましくは約０．０１～３重量％配合することもできる。

本発明のビタミン製剤における、有効成分の組合せとしては、例えばコハク酸トコフェロールまたはその塩およびビタミン$B_1$類またはその塩(好ましくはＳ－Ｓ結合を有する活性型ビタミン$B_1$誘導体またはその塩)，さらにビタミン$B_6$およびその誘導体またはそれらの塩(好ましくは塩酸ピリドキシン、リン酸ピリドキサール)およびビタミン$B_{12}$およびその誘導体またはそれらの塩(好ましくはメコバラミンまたはヒドロキソコバラミン)の少なくとも１種以上、好ましくは前記成分すべてを含有するビタミン製剤が好ましい。これら有効成分においては製剤全体に対して、好ましくは、コハク酸トコフェロールまたはその塩を約１～４０重量％およびビタミン$B_1$類またはその塩(好ましくはＳ－Ｓ結合を有する活性型ビタミン$B_1$誘導体またはその塩)を約１～４０重量％，さらにビタミン$B_6$およびその誘導体またはそれらの塩(好ましくは塩酸ピリドキシン、リン酸ピリドキサール)を約０．２～５０重量％およびビタミン$B_{12}$およびその誘導体またはそれらの塩(好ましくはメコバラミンまたはヒドロキソコバラミン)を約０．０００５～２重量％を配合する。

【００１２】

また、本発明の製剤を製造する際、本発明の効果を損なわない程度の量で、製剤一般に使われている添加剤、例えば賦形剤(例、乳糖，コーンスターチ等のデンプン類，結晶セルロース，グラニウ糖，多孔性物質等，軽質無水ケイ酸)、結合剤(例、アルファー化デンプン，ゼラチン，ヒドロキシプロピルセルロース，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，プルラン、アラビアゴム末等)、崩壊剤(例、カルボキシメチルセルロースカルシウム，クロスカルメロースナトリウム，クロスポビドン，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，部分アルファー化デンプン等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム，ステアリン酸カルシウム等)、着色剤(例えば、タール色素，カラメル，ベンガラ，酸化チタン，リボフラビン類等)、矯味剤(例えば、甘味剤，香料等)、上記被覆剤および被覆助剤から選ばれるコーティング剤(好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例、TC-5[商品名，信越化学工業株式会社製]等)，ポリエチレングリコール(例、ポリエチレングリコール6000等)，タルク(滅菌タルクを含む)，沈降炭酸カルシウム)等を製剤中に配合または被覆してもよい。

【００１３】

本発明のビタミン製剤の製造は、例えばコハク酸トコフェロールまたはその塩、ビタミン$B_1$類またはその塩に比容が約３ml/g以上である塩基性無機化合物を配合し、自体公知の方法により混合することにより製造することができる。なお、前記配合時のコハク酸トコフェロールまたはその塩、およびビタミン$B_1$類またはその塩は粉末状であることが好ましい。更に必要により練合または／および造粒することにより顆粒剤としても、また得られた顆粒を圧縮成形して錠剤としてもよい。好ましくは比容が約３ml/g以上である塩基性無機化合物およびコハク酸トコフェロールまたはその塩を配合した粒と、ビタミン$B_1$類を配合した粒とを混合し、圧縮成形した錠剤が挙げられる。前記の粒を得るための造粒は、例えば転動造粒機、撹拌造粒機、流動造粒機、遠心転動造粒機、遠心転動流動造粒機、転動流動造粒機、押出し造粒機等の一般的な製剤機器を用いて行うことができる。造粒時における練合または噴霧の際には適当な溶媒(例えば、水、エタノール、アセトンまたはそれらの混合液等)を用いることができる。圧縮成形することにより得られた錠剤は、さらに所望により下掛け処理、練込散布掛、練込掛、シロップ掛等を施してもよい。

【００１４】
本発明のビタミン製剤は、例えば以下に示す製造方法により得ることができる。▲１▼コハク酸トコフェロールまたはその塩にγ－オリザノール、ビタミン$B_6$およびその誘導体またはそれらの塩(例、塩酸ピリドキシン等)、比容が約３ml/g以上である塩基性無機化合物、賦形剤および崩壊剤を加えて乾燥状態または湿潤状態で混合したのち造粒し、さらに所望により被覆剤を加えて造粒時あるいは造粒後に被覆し、▲２▼別途、ビタミン$B_1$類またはその塩、賦形剤を加えて乾燥状態または湿潤状態で混合したのち造粒し、さらに所望により葉酸を分散した被覆剤で造粒時あるいは造粒後に被覆し、▲３▼前記▲１▼および▲２▼を平均粒子径約３００～５００μmに整粒後にコーンスターチ等の賦形剤と混合粉砕した粉末状のメコバラミン，賦形剤，崩壊剤，崩壊剤および滑沢剤と混合して、打錠することにより本発明のビタミン製剤を得ることができる。さらに所望により、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは／およびポリエチレングリコール等を含有するコーティング剤で下掛け後、沈降炭酸カルシウム等を含むコーティング剤，結合剤および着色剤等からなる練込液、およびコーティング剤および結合剤等からなる散布剤を用いて、練込散布掛および練込掛、次いでシロップ掛を施し、糖衣錠とすることができる。
メコバラミンの製剤化にはその安定化のために、前記のとおり造粒または懸濁することなく、直接、メコバラミンをまたはコーンスターチ等の賦形剤と混合粉砕した粉末を、水分を実質的に含まない状態で用いることが好ましい。これにより、メコバラミンの分解を最小限に抑えつつ、製剤中に配合することができる。このような方法は本発明の製剤以外にも、メコバラミン単味の製剤等いかなるメコバラミン配合固形製剤にも汎用することができる。

【００１５】
本発明のビタミン製剤は上記の錠剤に限らず、常法に従って例えば散剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、口腔内崩壊型製剤等の固形製剤をも含む。好ましくは錠剤が挙げられる。錠剤の大きさは特に制限されることはないが、好ましくは厚さが約３～５mm、直径が約５～１０mmである。これらの固形製剤は、白糖またはグラニウ糖等で剤皮を施すこともできる。さらには、本発明の製剤を用いて常法により有核錠、積層錠としたり、本発明の製剤を糖衣層の成分中に添加して製剤化してもよい。こうして得られる本発明のビタミン製剤は、そのままで製品として用いることもできるが、コハク酸トコフェロールまたはその塩とビタミン$B_1$類またはその塩とを含有する種々の医薬品、医薬部外品、食品等の製造時に適宜適量添加することができる。

【００１６】
本発明のビタミン製剤は、従来のコハク酸トコフェロールまたはその塩とビタミン$B_1$類またはその塩含有のビタミン製剤と同様に、ビタミンＥとビタミン$B_1$としての効果を発揮し、ヒトやその他の動物(例えば哺乳類、鳥類、爬虫類等)に対して医薬品、医薬部外品または食品として安全に使用できる。例えば、ヒトの末梢血行障害(例えば肩または首筋のこり、手足のしびれ、冷え、しもやけ等)、更年期障害(例えば肩または首筋のこり、手足のしびれ、冷え、のぼせ等)、月経不順、神経痛、筋肉痛、関節痛、腰痛、肩こり、便秘、眼精疲労、肉体疲労時、病中や病後の体力低下時、妊娠および授乳時、壊血病、メルレル・バロー病、毛細管出血等の予防、治療、栄養補給にコハク酸トコフェロールまたはその塩を０．１～３００ｍｇ、好ましくは１～３００ｍｇおよびビタミン$B_1$類またはその塩を０．１～３００ｍｇ、好ましくは１～２００ｍｇ、より好ましくは１～１００ｍｇを含む本発明のビタミン製剤を１日に１回ないし３回にわけて経口投与する。

【００１７】
【発明の実施の形態】
次に実施例、参考例および実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【００１８】
【実施例】
実施例１

コハク酸ｄ－α－トコフェロール４００g、塩基性でかつ比容が１０ml/g（比表面積１２０$m^2$／ｇ（ＢＥＴ式））である特殊ケイ酸カルシウム(フローライトRE［商品名］徳山曹達株式会社製)２００g、γ－オリザノール４０g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース４０gおよび結晶セルロース２２．３gをバーチカルグラニュレーター(パウレック社製 FM-VG-10)を用いて４重量％ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液５４３mlおよび精製水４００mlで造粒した(Ｅ群)。一方、塩酸フルスルチアミン１０９１．６g、塩酸ピリドキシン１０００g、軽質無水ケイ酸(サイリシア320[商品名，有限会社 ワイ・ケイ・エフ社製])１１１gおよび結晶セルロース２８２．６gを流動層造粒機(パウレック社製 FD-3S)を用いて葉酸４gを分散させた４重量％のヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液１２７０mlで造粒した(Ｔ群)。得られた２種類(Ｅ群およびＴ群)の造粒末のそれぞれをパワーミル(株式会社昭和機械工作所製 P-3S)を用いて平均粒子径約４００μmに整粒後、Ｅ群３６２gおよびＴ群５０８gを取り出し、メコバラミン(コーンスターチの２０倍散末)６０g、軽質無水ケイ酸(サイリシア320[商品名，ワイ・ケイ・エフ社製])１１．１g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-31)６６．６g、結晶セルロース６５．６４gおよびステアリン酸マグネシウム６．６６gと混合し、ロータリー式打錠機(菊水製作所・コレクト19K)にて、直径８mm(６．５R)で厚さ４．４２mmの素錠を製した。次いで、滅菌タルク，沈降炭酸カルシウム，グラニウ糖，アラビアゴム末，酸化チタンを精製水に溶解または分散した練込液４１７．６gと滅菌タルクおよびアラビアゴム末からなる散布剤３７６gとを用いて練込散布掛を、その後に前記の練込液３６９．６gを用いて練込掛を行い、さらに糖衣パン(菊水製作所・10インチパン)にてグラニウ糖およびリボフラビンを含有するシロップ液１９６gを用いて糖衣を施し、糖衣錠とした。糖衣錠３錠あたりの配合成分および配合量を〔表１〕の実施例１欄に示す。

【００１９】

実施例２

〔表１〕中の実施例２欄に示す配合成分を用いて、実施例１と同様の方法により糖衣錠を得た。なお、〔表１〕中の実施例２欄に示す配合成分および配合割合は糖衣錠３錠あたりの値である。

【００２０】

実施例３

〔表１〕中の実施例３欄に示す配合成分を用いて、実施例１と同様の方法により糖衣錠を得た。なお、〔表１〕中の実施例３欄に示す配合成分および配合割合は糖衣錠３錠あたりの値である。なお、炭酸カルシウムの比容は４ml/gである。

【００２１】

実施例４

〔表１〕中の実施例４欄に示す配合成分を用いて、実施例１と同様の方法により糖衣錠を得る。なお、〔表１〕中の実施例４欄に示す配合成分および配合割合は糖衣錠３錠あたりの値である。

実施例５

〔表１〕中の実施例５欄に示す配合成分を用いて、実施例１と同様の方法により糖衣錠を得る。なお、〔表１〕中の実施例５欄に示す配合成分および配合割合は糖衣錠３錠あたりの値である。

【表１】

| | | 実施例１ [mg] | 実施例２ [mg] | 実施例３ [mg] | 実施例４ [mg] | 実施例５ [mg] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| E群 | コハク酸d-α-トコフェロール | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 塩酸ピリドキシン | － | － | － | 100 | － |
| | 特殊ケイ酸カルシウム（フローライトRE[商品名]） | 50 | 25 | － | 50 | 15 |
| | 炭酸カルシウム | － | － | 50 | － | － |
| | γ-オリザノール | 10 | － | 10 | 10 | － |
| | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC) | 10 | 10 | 10 | 12 | 10 |
| | 結晶セルロース | 5.57 | 5.65 | 5.57 | 19 | 60 |
| | ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L) | 5.43 | 4.35 | 5.43 | 9 | 10 |
| | 精製水 | (130.32μl) | (104.4μl) | (130.32μl) | (148.1μl) | (90μl) |
| | 小計(固形分) | 181 | 145 | 181 | 300 | 195 |
| | | | | | | |
| T群 | 塩酸フルスルチアミン | 109.16 | 109.16 | 109.16 | 109.16 | 109.6 |
| | 塩酸ピリドキシン | 100 | 100 | 100 | － | － |
| | リン酸ピリドキサール | － | － | － | － | 60 |
| | 葉酸 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 1 |
| | γ-オリザノール | － | 10 | － | － | 10 |
| | 軽質無水ケイ酸（サイリシア320[商品名]） | 11.1 | 11.1 | 11.1 | － | － |
| | 結晶セルロース | 28.26 | 28.06 | 28.26 | 37.44 | 52.64 |
| | ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L) | 5.08 | 5.28 | 5.08 | 3 | 7.2 |
| | 精製水 | (121.92μl) | (126.72μl) | (121.92μl) | (57μl) | (112.8μl) |
| | 小計(固形分) | 254 | 264 | 254 | 150 | 240 |
| | | | | | | |
| 混合 | E群整粒末 | 181 | 145 | 181 | 300 | 195 |
| | T群整粒末 | 254 | 264 | 254 | 150 | 240 |
| | メコバラミン(コーンスターチ20倍散末) | 30 | 30 | 30 | 30 | － |
| | メコバラミン混合粉砕末※ | － | － | － | － | 30 |
| | 軽質無水ケイ酸（サイリシア320[商品名]） | 5.55 | 5.55 | 5.55 | 5 | 5.4 |
| | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-31) | 33.3 | 33.3 | 33.3 | 26 | 27 |
| | 結晶セルロース | 32.82 | 58.82 | 32.82 | 11.4 | 38.28 |
| | ステアリン酸マグネシウム | 3.33 | 3.33 | 3.33 | 2.6 | 4.32 |
| | 素錠合計 | 540 | 540 | 540 | 525 | 540 |

| | | 実施例１ [mg] | 実施例２ [mg] | 実施例３ [mg] | 実施例４ [mg] | 実施例５ [mg] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 練込液 | 酸化チタン | 6.6 | 6.6 | 6.6 | 6.6 | 7.2 |
| | 滅菌タルク | 43.8 | 43.8 | 43.8 | 43.8 | 47.8 |
| | 沈降炭酸カルシウム | 72 | 72 | 72 | 72 | 78.6 |
| | アラビアゴム末 | 18.6 | 18.6 | 18.6 | 18.6 | 20.3 |
| | グラニウ糖 | 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 |
| | | | | | | |
| 散布剤 | 滅菌タルク | 176.4 | 176.4 | 176.4 | 176.4 | 130.6 |
| | アラビアゴム末 | 3.6 | 3.6 | 3.6 | 3.6 | 3.3 |
| | 結晶セルロース | − | − | − | − | 33.5 |
| | 小計(固形分) | 180 | 180 | 180 | 180 | 167.4 |
| | | | | | | |
| シロップ液 | グラニウ糖 | 74.83 | 74.83 | 74.83 | 74.83 | 74.83 |
| | リボフラビン | 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 |

※メコバラミン混合粉砕末：メコバラミン1.5mg、サイリシア0.9mg、コーンスターチ27mgおよび結晶セルロース0.6mgを混合した　20倍散末

【００２２】

比較例１

〔表２〕中の比較例１に示す配合成分を用いて、実施例１と同様の方法により糖衣錠を得た。比較例１と実施例１との最も大きな相違点として、実施例１のＥ群中の特殊ケイ酸カルシウム(フローライトRE［商品名，徳山曹達株式会社製］)に代えて、中性でかつ比容が７ml/g（比表面積３００$m^2$／ｇ（ＢＥＴ式））である軽質無水ケイ酸(サイリシア320[商品名，有限会社ワイ・ケイ・エフ社製])を用いている点が挙げられる。なお、〔表２〕中の比較例１欄に示す配合成分および配合割合は糖衣錠３錠あたりの値である。

【００２３】

比較例２

〔表２〕中の比較例２に示す配合成分を用いて、実施例１と同様の方法により糖衣錠を得た。比較例２と実施例１との最も大きな相違点として、実施例１のＥ群中の特殊ケイ酸カルシウム(フローライトRE[商品名，徳山曹達株式会社製])に代えて、塩基性で比容が２．５ml/gであるメタケイ酸アルミン酸マグネシウム(ノイシリン[商品名，富士化学株式会社製])を用いている点が挙げられる。なお、〔表２〕中の比較例２欄に示す配合成分および配合割合は糖衣錠３錠あたりの値である。

【表２】

| | | 比較例１[mg] | 比較例２[mg] |
|---|---|---|---|
| Ｅ群 | コハクd-α-トコフェロール | 100 | 100 |
| | 軽質無水ケイ酸(ｻｲﾘｼｱ320[商品名]) | 50 | − |
| | ﾒﾀｹｲ酸ｱﾙﾐﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ(ﾉｲｼﾘﾝ[商品名]) | − | 50 |
| | γ-オリザノール | − | 10 |
| | 低置換度ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙｾﾙﾛｰｽ(L-HPC) | − | 10 |
| | 結晶セルロース | 4 | 5.57 |
| | ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙｾﾙﾛｰｽ(HPC-L) | 8 | 5.43 |
| | 精製水 | (125.3μl) | (130.32μl) |
| | 小計(固形分) | 162 | 181 |
| | | | |
| Ｔ群 | 塩酸フルスルチアミン | 109.16 | 109.16 |
| | 塩酸ピリドキシン | 100 | 100 |
| | 葉酸 | 0.4 | 0.4 |
| | γ-オリザノール | 10 | − |
| | 軽質無水ケイ酸(ｻｲﾘｼｱ320[商品名]) | − | 11.1 |
| | 結晶ｾﾙﾛｰｽ | 27.74 | 28.26 |
| | ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙｾﾙﾛｰｽ(HPC-L) | 13.7 | 5.08 |
| | 精製水 | (214.6μl) | (121.92μl) |
| | 小計(固形分) | 261 | 254 |
| | | | |
| 混合 | Ｅ群整粒末 | 162 | 181 |
| | Ｔ群整粒末 | 261 | 254 |
| | メコバラミン(ｺｰﾝｽﾀｰﾁ 20倍散末) | 30 | 30 |
| | 軽質無水ケイ酸(ｻｲﾘｼｱ320[商品名]) | 5.55 | 5.55 |
| | 低置換度ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙｾﾙﾛｰｽ(L-HPC-31) | 41.7 | 33.3 |
| | 結晶セルロース | 35.65 | 32.82 |
| | ステアリン酸マグネシウム | 4.1 | 3.33 |
| | 素錠合計 | 540 | 540 |
| | | | |
| 練込液 | 酸化チタン | 6.6 | 6.6 |
| | 滅菌タルク | 43.8 | 43.8 |
| | 沈降炭酸カルシウム | 72 | 72 |
| | アラビアゴム末 | 18.6 | 18.6 |
| | グラニウ糖 | 159 | 159 |
| | 精製水 | (80.8μl) | (80.8μl) |
| | 小計(固形分) | 300 | 300 |
| | | | |
| 散布剤 | 滅菌タルク | 176.4 | 176.4 |
| | アラビアゴム末 | 3.6 | 3.6 |
| | 小計(固形分) | 180 | 180 |
| | | | |
| シロップ液 | グラニウ糖 | 74.83 | 74.83 |
| | リボフラビン | 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 |

【００２４】

実験例１

実施例１、実施例２、実施例３、比較例１および比較例２により得られた糖衣錠をガラスビンで４０℃の条件で４週間保存した後、それぞれの糖衣錠につき、高速液体クロマトグラフでコハク酸ｄ-α-トコフェロールの含量を測定した。測定により得られた含量から、４週間の保存試験前(イニシャル)の糖衣錠に対する残存率を算出した結果を、〔表３〕に

示す。実施例１，実施例２および実施例３に代表される本発明のビタミン製剤ではコハク酸ｄ-α-トコフェロールの含量低下は見られなかったが、比較例１および比較例２に代表される対照群のビタミン製剤では、コハク酸d-α-トコフェロールの含量低下が確認された。

これより、コハク酸ｄ-α-トコフェロールに比容が約３ml/g以上である塩基性無機化合物を配合することにより優れた安定性が得られることが判った。

【表３】

| 実施/比較例番号 | 残存率(%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 実施例 | | | 比較例 | |
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 |
| 40℃　4週間 | 100.1 | 99.7 | 99.8 | 93.5 | 92.5 |

【００２５】

【発明の効果】

本発明のビタミン製剤は安定で、コハク酸トコフェロールまたはその塩の含量低下が抑制され、品質上の経時変化が極めて少ない。

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | FI | |
|---|---|---|---|
| ***A61P 21/00*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 21/00 |
| ***A61P 19/02*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 19/02 |
| ***A61P 27/02*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 27/02 |

審査官　瀬下　浩一

(56)参考文献　特開平０５－２７１０７２（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

A61K 31/355
A61K 31/51
A61K 47/02
A61P 9/00
A61P 19/02
A61P 21/00
A61P 25/02
A61P 27/02
BIOSIS(STN)
CAplus(STN)
EMBASE(STN)
MEDLINE(STN)