

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-281178

(P2005-281178A)

(43) 公開日 平成17年10月13日(2005. 10. 13)

(51) Int. Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/16

A 6 1 K 31/16

4 C 0 7 6

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/14

4 C 2 0 6

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/48

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-96257 (P2004-96257)

(22) 出願日 平成16年3月29日 (2004. 3. 29)

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 村上 敏男

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号

第一製薬株式会社東京研究開発センター
内

(72) 発明者 赤荻 郁子

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号

第一製薬株式会社東京研究開発センター
内

(72) 発明者 岩崎 紀夫

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号

第一製薬株式会社東京研究開発センター
内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 パンテチン含有粒状物

(57) 【要約】

【課題】 少量の共晶点の高いアミノ酸または糖類（グリシン、α - アラニン、乳糖、マンニット、デキストラン）の存在下、パンテチンを凍結乾燥する方法やパンテチン水溶液を凍結し、この凍結物を粉碎した後、凍結乾燥する方法などがパンテチンの粉末化技術として知られている。

本発明においては、凍結乾燥などの煩雑な操作を必要とせずに製造でき、また、流動性が良く、取り扱いに優れた粒子径を有し、かつ、保存安定性が優れたパンテチンを含む粒状物を提供する。

【解決手段】 実質的にパンテチンおよび多孔性ケイ酸カルシウムからなる粒状物。

【選択図】 なし。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

実質的にパンテチンおよび多孔性ケイ酸カルシウムからなる粒状物。

【請求項 2】

パンテチン 1 重量部に対する多孔性ケイ酸カルシウムの量が 0.1 ~ 9 重量部である請求項 1 記載の粒状物。

【請求項 3】

パンテチンの含有量が粒状物に対して、10 ~ 90 W / W % 含有するものである請求項 1 または 2 に記載の粒状物。

【請求項 4】

多孔性ケイ酸カルシウムが以下の性質を有するものである請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の粒状物。

化学式： $2\text{CaO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot m\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($1 < m < 2$ 、 $2 < n < 3$)

平均粒子径：20 ~ 30 μm

見掛け比重：0.08 ~ 0.12 g / mL

吸油量：4 ~ 6 mL / g

【請求項 5】

体積基準平均粒子径が 20 ~ 500 μm である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の粒状物。

【請求項 6】

水分活性値 (AW) が 0.5 以下である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の粒状物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の粒状物を含む固形製剤。

【請求項 8】

剤形が、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤またはカプセル剤である請求項 7 記載の固形製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、パンテチンを含有する粒状物およびその粒状物を含む固形製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

パンテチンは、(1) パントテン酸欠乏症の予防および治療、(2) 消耗性疾患、甲状腺機能亢進症、妊産婦、授乳婦などのパントテン酸の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給、(3) 高脂血症、弛緩性便秘、ストレプトマイシンおよびカナマイシンによる副作用の予防および治療、急・慢性湿疹、血液疾患の血小板数および出血傾向の改善のうち、パントテン酸の欠乏または代謝障害が関与すると推定される場合などに 1 日あたり 30 ~ 600 mg (内服の場合) で用いられる有用な薬物である。

【0003】

パンテチンは常温で無水状態であれば無定形粉末であるが、吸湿性が高いため、粉末状態を保つことができず、飴状となる。このため、パンテチンは粘性の液体として提供され、日本薬局方におけるパンテチンは、80% のパンテチンを含む水溶液で、無色 ~ 微黄色澄明の粘性の液である。このものは、遮光して、10 以下で保存する必要がある、必ずしも保存安定性がよいものではない。

すなわち、日本薬局方のパンテチンは、高粘性の液体であるため、取り扱いにくく、また保存安定性の点で問題がある。

【0004】

薬物の固形製剤化においては、一般に薬物を粉末状態とすることが望ましく、パンテチンの粉末化技術については、種々検討されている。例えば、少量の共晶点の高いアミノ酸または糖類 (グリシン、 α -アラニン、乳糖、マンニット、デキストラン) の存在下、パンテチンを凍結乾燥する方法 (特許文献 1) やパンテチン水溶液を凍結し、この凍結物を

10

20

30

40

50

粉碎した後、凍結乾燥する方法（特許文献２）が知られている。

この他、８０％パンテチン水溶液を用い、多量の糖類、デンプン類、セルロース類等の賦形剤と共に混合し、乾燥して、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等とするなどの試みがなされている。

【０００５】

【特許文献１】特開昭５０－８８２１５号公報

【特許文献２】特開昭５５－３８３４４号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

本発明は、上述のような煩雑な凍結乾燥などの操作を必要とせずに製造でき、また、流動性が良く、取り扱いに優れた粒子径を有し、かつ、保存安定性が優れたパンテチンを含む粒状物を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

すなわち、本発明は、以下のものに関する。

（１）実質的にパンテチンおよび多孔性ケイ酸カルシウムからなる粒状物。

（２）パンテチン１重量部に対する多孔性ケイ酸カルシウムの量が０．１～９重量部である上記（１）記載の粒状物。

（３）パンテチンの含有量が粒状物に対して、１０～９０Ｗ／Ｗ％含有するものである上記（１）または（２）に記載の粒状物。

（４）多孔性ケイ酸カルシウムが以下の性質を有するものである上記（１）～（３）のいずれか１つに記載の粒状物。

化学式： $2CaO \cdot 3SiO_2 \cdot mSiO_2 \cdot nH_2O$ （ $1 < m < 2$ 、 $2 < n < 3$ ）

平均粒子径：２０～３０μｍ

見掛け比重：０．０８～０．１２ｇ／ｍＬ

吸油量：４～６ｍＬ／ｇ

（５）体積基準平均粒子径が２０～５００μｍである上記（１）～（４）のいずれか１つに記載の粒状物。

（６）水分活性値（ＡＷ）が０．５以下である上記（１）～（５）のいずれか１つに記載の粒状物。

（７）上記（１）～（６）のいずれか１つに記載の粒状物を含む固形製剤。

（８）剤形が、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤またはカプセル剤である上記（７）記載の固形製剤。

【発明の効果】

【０００８】

本発明によれば、煩雑な操作を必要とせずに製造でき、また、流動性に優れ、取り扱いに優れた粒子径を有し、保存安定性が優れたパンテチンを含む粒状物を提供することができる。さらに、この粒状物を用いれば、小型化した服用し易い高含量のパンテチンを含む固形製剤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】

【０００９】

パンテチンは、一般に液体として入手できるものであり、本発明のパンテチンを含有する粒状物を製造する方法としては、多孔性ケイ酸カルシウムにパンテチンを適当な濃度の溶液として加え、攪拌し、パンテチンを多孔性ケイ酸カルシウムに吸着させた後、乾燥させる方法を挙げることができる。

【００１０】

具体的には、日本薬局方に記載されている８０ｗ／ｗ％のパンテチン水溶液をそのまま、または適当量の水、エタノールまたは含水エタノールを用いて適当な濃度に希釈した溶液を、流動層造粒乾燥機、転動流動層造粒機または攪拌造粒機等の造粒機内で、多孔性ケ

10

20

30

40

50

イ酸カルシウムに噴霧または滴下して造粒した後、乾燥することにより、本発明のパンテチンを含む粒状物を製することができる。

また、多孔性ケイ酸カルシウムの一部を 80 w/w % のパンテチン水溶液または適当量の水、エタノール、含水エタノールを用いて適当な濃度に希釈した溶液中に分散させた後、この分散液を造粒機内で多孔性ケイ酸カルシウムの残余に噴霧または添加して造粒した後、乾燥することによっても、本発明のパンテチンを含む造粒物を製することができる。

さらに、多孔性ケイ酸カルシウムの全部を 80 w/w % のパンテチン水溶液または適当量の水、エタノール、含水エタノールを用いて適当な濃度に希釈した溶液中に分散させた後、この分散液を噴霧乾燥機内に噴霧し造粒した後、乾燥することによっても、本発明のパンテチンを含む造粒物を製することができる。

10

パンテチンは吸湿性が高いため、造粒物の水分含量を減らすことが好ましく、具体的には 3.0 % 以下とすることが好ましく、2.0 % 以下とすることがさらに好ましく、1.5 % 以下とすることがより好ましい。水分活性値 (AW) としては、0.5 以下とすることが好ましく、0.3 以下とすることがさらに好ましく、0.05 ~ 0.2 とすることがより好ましい。

【0011】

得られた粒状物は、適当な目開きを有する篩を用いて篩過し、分級することにより、所望の粒子径の粒状物 (散剤、細粒剤、顆粒剤) とすることができ、粒状物の粒子径をコントロールする方法としては、例えば、流動層造粒乾燥機を用いて粒状物を製する場合では、噴霧ノズルの口径、噴霧液速度、噴霧空気圧を適宜検討することによって、所望の粒子径の粒状物を得ることができる。また、転動流動層造粒機、攪拌造粒機を用いて粒状物を製する場合では、注入液量、攪拌強度、攪拌時間を適宜検討することによって、所望の粒子径の粒状物を得ることができる。

20

上述のように粒子径をコントロールすることにより、取り扱いに優れた体積基準平均粒子径、より具体的には 20 ~ 500 μm を有するパンテチン含有粒状物を容易に得ることができる。

【0012】

本発明においては、本発明の粒状物中の多孔性ケイ酸カルシウムの含有量がパンテチン 1 重量部に対して 0.1 ~ 9 重量部含むものが好ましく、0.1 ~ 1 重量部含むものがさらに好ましく、0.15 ~ 0.45 重量部で含むものがより好ましく、0.2 ~ 0.3 重量部含むものが特に好ましい。

30

【0013】

本発明の粒状物においては、パンテチンの含有量が 10 ~ 90 w/w % 含むものが好ましく、50 ~ 90 w/w % 含むものがさらに好ましく、70 ~ 90 w/w % 含むものがより好ましく、75 ~ 85 w/w % 含むものが特に好ましい。

【0014】

パンテチンを服用 (投与) するに際して、粒状物中のパンテチンの含有量が高いほど、パンテチンを含有する粒状物またはこの粒状物を含有する固形製剤の投与量を少なくすることができるので、好ましい。また、本発明の粒状物を用いて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤などの固形製剤を製造する場合に、固形製剤を小型化することができ、服用し易くなることから、コンプライアンスを確保する上でも有利である。

40

【0015】

本発明にかかる多孔性ケイ酸カルシウムとしては、エーザイ株式会社より商品名「フローライト RE」として市販されている、下記の化学式と物性を有する特殊ケイ酸カルシウムが好ましい。

化学式: $2\text{CaO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot m\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($1 < m < 2$, $2 < n < 3$)

性状: 白色 ~ 淡黄色微粉末、無臭

平均粒子径: 20 ~ 30 μm

見掛け比重: 0.08 ~ 0.12 g/mL

吸油量: 4 ~ 6 mL/g

50

一般に市販されているケイ酸カルシウムとの相違点は、バラの花のような花卉状結晶構造を有する特殊ケイ酸カルシウムの粉末であり、多孔性（平均細孔径：0.1～0.2 μm、比表面積：100～130 m²/g）のため、吸油能が大きい点である。

【0016】

本発明の粒状物は、固形製剤として有用なものであり、このまま製剤（散剤、細粒剤、顆粒剤）としても良いが、所望により、種々の製剤添加物を用い、公知の製剤化技術に従って、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等に固形製剤化しても良い。

【0017】

前記製剤添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を挙げることができる。

10

賦形剤としては、結晶セルロース、粉末セルロース、トウモロコシデンプン、パレイシヨデンプン、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、二酸化ケイ素、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、酸化マグネシウム、乳酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、合成ケイ酸アルミニウム、乳糖、白糖、D-マンニトール、ブドウ糖、果糖等を挙げることができる。

崩壊剤としては、例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、アルギン酸、部分アルファー化デンプン、ベントナイト等を挙げることができる。

結合剤としては、例えば、メチルセルロース、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、ポリビニールアルコール、ポビドン、マクロゴール、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシビニールポリマー、ゼラチン、デキストリン、ペクチン、ポリアクリル酸ナトリウム、プルラン等を挙げることができる。

20

滑沢剤としては、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、タルク、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、硬化油等を挙げることができる。これら製剤添加物は、1種又は2種以上を組み合わせ用いても良い。

【0018】

本発明の粒状物は、パンテチンのみを有効成分として含有する単味製剤として用いても良いが、所望により、さらに他の薬効成分を加えても良い。

薬効成分としては、特に制限はなく、用途に応じて添加することができ、また、粉末状、結晶状、油状、液状など何れの形状のものでも用いることができる。薬効成分としては、例えば、ビタミン剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳薬、解熱鎮痛薬、交感神経興奮薬、中枢神経興奮薬、抗炎症薬、局所麻酔薬、殺菌剤、制酸剤、健胃剤、消化剤、胃粘膜修復剤、鎮痛鎮痙薬、生薬成分、便秘治療剤、向精神薬、H₂受容体拮抗剤、潰瘍治療剤、抗生物質、抗菌剤、降圧剤等を挙げることができる。

30

また、薬効成分のかわりに嗜好成分、健康食品成分、栄養補助食品成分なども用いることができる。

【0019】

以下に、実施例および試験例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されるべきものではない。

40

【実施例】

【0020】

試験例1 50w/w%パンテチン水溶液の吸着量の検討

表1の成分、3～10gを精密に量り、これを乳鉢に入れ、粒状物の場合は、乳棒で粉碎し、試料とした。一方、日局パンテチン（80w/w%）液62.5gを量り、水を加えて混和し100gとして、50w/w%パンテチン水溶液を調製した。

試料に、50w/w%パンテチン水溶液をピュレット（最小目盛0.1mLの25mLピュレット）を用いて、試料上に少しずつ注ぎ、軽く練合した。乳棒や乳鉢の側壁に付着した試料は、スパチュラで掻き落とし試料に混練した。

試料が50w/w%パンテチン水溶液を吸水し、パサパサ状態（空気が液体の間に閉じ

50

込められて不連続に存在する状態。)からネバネバ状態(空気の容積がなくなって最も締まった状態であり、更に滴下を続けたとき急激に軟化する状態。)となった点を終点とした。

終点に近くなったら数滴ずつ加え、これらの操作を10～15分で終わるようにし、50w/w%パンテチン水溶液の滴下量を読み、次式によって50w/w%パンテチン水溶液の吸着量を算出した。

$$50\text{ w/w\% パンテチン水溶液の吸着量 (mL/g)} = \text{滴下量 (mL)} / \text{試料量 (g)}$$

【0021】

表1 50w/w%パンテチン水溶液の吸着量

試料			試料 秤取量 (g)	滴下量 (mL)	吸着量 (mL/g)
成分名	商品名 又はグレード	販売元			
多孔性ケイ酸カルシウム	フローライト RE	エーザイ(株)	5.00	26.85	5.37
ケイ酸カルシウム	試薬一級	和光純薬工業(株)	10.00	7.50	0.75
ケイ酸カルシウム	試薬一級	関東化学(株)	10.00	12.10	1.21
ケイ酸カルシウム	試薬	ナカテスク(株)	10.00	12.60	1.26
軽質無水ケイ酸	エロゾール 200	日本アエロゾル(株)	3.00	7.92	2.64
二酸化ケイ素	アトツダー 101	フロイント産業(株)	5.00	13.82	2.76
含水二酸化ケイ素	アトツダー 102	フロイント産業(株)	10.00	10.10	1.01
結晶セルロース	アビセル pH101	旭化成(株)	10.00	12.75	1.28
トウモロコシデンプン	—	日本食品化工(株)	10.00	6.30	0.63
沈降炭酸カルシウム	—	備北粉化工業(株)	10.00	2.75	0.28
無水リン酸水素カルシウム	フジカリン	富士化学工業(株)	10.00	8.50	0.85
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	ノイシリン	富士化学工業(株)	5.00	12.10	2.42
カルメロースカルシウム	E.C.G-505	五徳薬品(株)	10.00	16.61	1.66
クロスポピドロン	コリドン CL	BASF ジャパン(株)	10.00	19.10	1.91
クロスカルメロースナトリウム	Ac-Di-Sol	旭化成(株)	10.00	18.68	1.87
低置換度 ヒドロキシプロピルセルロース	L-HPC	信越化学工業(株)	10.00	21.00	2.10

10

20

30

【0022】

表1から明らかなように、50w/w%パンテチン水溶液の吸着量は、多孔性ケイ酸カルシウムが顕著に大きく5.37mL/gであった。また、一般に市販されているケイ酸カルシウムは0.75～1.26mL/gと少なく、明らかに多孔性ケイ酸カルシウムとは異なることが分かった。

40

【0023】

実施例1 パンテチン含有粒状物の製造

パンテチン80w/w%液600g(パンテチンとして480g)を量り、精製水を加えて混和し、全量を960gとして、パンテチン50w/w%液を調製し、噴霧液とした。

多孔性ケイ酸カルシウム(エーザイ株式会社製、フローライトRE)120gを流動層造粒乾燥機(フロイント産業製、フローコーターFLO-1型)に入れ、吸気温度80で5分間混合した後、噴霧液を用いてスプレー圧2kg/cm²、スプレー液速度20mL/minで造粒を行った。噴霧終了後、得られた粒状物の水分が2%以下(メトラー水

50

分計、80、1 d / 30 sec、2 g) になるまで乾燥し、パンテチンを約 80 w / w % 含有する粒状物を得た。

【0024】

実施例 2 パンテチン含有粒状物の製造

パンテチン 80 w / w % 液 600 g (パンテチンとして 480 g) を量り、精製水を加えて混和し、全量を 960 g として、パンテチン 50 w / w % 液を調製した。この液に多孔性ケイ酸カルシウム (エーザイ株式会社製、フローライト RE) 48 g (パンテチンとして 480 g に対して多孔性ケイ酸カルシウムが 10 w / w % 相当) を加えて分散させ、さらに、100 mesh 篩で篩過し、噴霧液とした。

多孔性ケイ酸カルシウム (エーザイ株式会社製、フローライト RE) 472 g を流動層造粒乾燥機 (フロイント産業製、フローコーター FLO - 1 型) に入れ、吸気温度 80 で 5 分間混合した後、噴霧液を用いてスプレー圧 2 kg / cm²、スプレー液速度 20 mL / min で造粒を行った。噴霧終了後、得られた粒状物の水分が 2 % 以下 (メトラー水分計、80、1 d / 30 sec、2 g) になるまで乾燥し、パンテチンを約 80 w / w % 含有する粒状物を得た。

【0025】

実施例 3 パンテチン含有粒状物の製造

パンテチン 80 w / w % 液 600 g (パンテチンとして 480 g) を量り、精製水を加えて混和し、全量を 960 g として、パンテチン 50 w / w % 液を調製した。この液に多孔性ケイ酸カルシウム (エーザイ株式会社製、フローライト RE) 472 g (パンテチンとして 480 g に対して多孔性ケイ酸カルシウムが 15 w / w % 相当) を加えて分散させ、さらに、100 mesh 篩で篩過し、噴霧液とした。

多孔性ケイ酸カルシウム (エーザイ株式会社製、フローライト RE) 448 g を流動層造粒乾燥機 (フロイント産業製、フローコーター FLO - 1 型) に入れ、吸気温度 80 で 5 分間混合した後、噴霧液を用いてスプレー圧 2 kg / cm²、スプレー液速度 20 mL / min で造粒を行った。噴霧終了後、得られた粒状物の水分が 2 % 以下 (メトラー水分計、80、1 d / 30 sec、2 g) になるまで乾燥し、パンテチンを約 80 w / w % 含有する粒状物を得た。

【0026】

試験例 2 粒状物の物性

実施例 1 ~ 3 で得られた粒状物について、以下の試験を行った。結果を表 2 に示した。

(1) 性状

外観を肉眼で評価した。

(2) 見掛け比容積

見掛け比容積減少度測定器 (小西医療器株式会社、RHK 型) を用いて、疎比容積 (mL / g) および密比容積 (mL / g) を測定した。

(3) 粒度分布

目開きの異なる篩を用い、ロータップシェーカー (株式会社特寿工作所、T - ST 型) で粒度分布を測定した。

(4) 体積基準平均粒子径

レーザ回折式粒度分布測定装置 HELOS & RODOS (株式会社日本レーザー) を用いて、体積基準平均粒子径を測定した。

(5) 安息角

パウダーテスター (ホソカワミクロン株式会社、E 型) を用いて、安息角 (°) を測定した。

(6) 流出最小オリフィス径

流出速度及び流出最小オリフィス径測定装置 (小西医療器株式会社) を用いて、流出最小オリフィス径 (mm φ) を測定した。

(7) 水分

メトラー水分計 (Mettler LP - 16 型、80、1 d / 30 sec、2 g)

を用いて、水分（％）を測定した。

（８）水分活性値

ロトロニック水分活性測定装置（グンゼ産業株式会社、ＢＴ－ＲＳ１型）を用いて水分活性値（ＡＷ）を測定した。

【００２７】

表２ 粒状物の物性

項目		実施例１	実施例２	実施例３
多孔性ケイ酸カルシウムの添加方法		全て粉末	噴霧液に一部 (10%)懸濁	噴霧液に一部 (15%)懸濁
性状		白色の粒状物	白色の粒状物	白色の粒状物
見掛け比容積 (mL/g)	疎	2.7	2.7	2.7
	密	2.0	2.0	2.2
粒度 分布 (%)	30 mesh on	0.2	0.1	1.9
	42 ~ 30	5.6	0.1	3.8
	60 ~ 42	12.7	3.8	9.3
	83 ~ 60	21.4	8.5	26.4
	100 ~ 83	11.2	6.4	17.2
	140 ~ 100	20.1	21.4	28.9
	200 ~ 140	8.6	18.2	7.6
	200 mesh pass	20.3	41.5	4.9
体積基準平均粒子径 (μm)		34.77	31.56	114.10
安息角 ($^{\circ}$)		36	40	36
流出最小オリフィス径 (mm Φ)		3.15	3.15	3.15
水分 (%)		1.28	1.57	1.02
水分活性値 (AW)		0.111	0.174	0.095

10

20

30

【００２８】

表２から明らかなように、実施例１～３で得られた粒状物は、流出最小オリフィス径（mm Φ ）が最小の３．１５mm Φ であり、良好な流動性を示した。中でも、実施例１及び３で得られた粒状物は、２００mesh（目開き：７４ μm ）以下の微粉が少なく、また、安息角も３６°と小さく、優れた流動性を示した。

【００２９】

試験例３ 粒状物の安定性

バンテチン含有粒状物の経時安定性を評価するために、実施例１および３で得られた粒状物並びにバンテチン８０w/w％液を用いて、４０、５０、６０で保存し、液体クロマトグラフ法により、バンテチン含量を測定した。結果を表３に示した。

操作条件

検出器 : 紫外吸光光度計（測定波長；２２０nm）

カラム : 内径４．６mm、長さ１５cmのステンレス管に５ μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度 : ４０ 付近の一定温度

移動相 : pH３．５の０．０５mol/Lリン酸二水素カリウム溶液／アセトニトリル混液（６：１）

流量 : バンテチンの保持時間が約１３分になるように調整する。

40

50

【 0 0 3 0 】

表 3 粒状物の安定性 (パンテチン含量)

試 料			8 0 w / w % パンテチン液		実施例 1		実施例 3	
			含量 (%)	対開始時 (%)	含量 (%)	対開始時 (%)	含量 (%)	対開始時 (%)
開始時			100.3	100	100.1	100	97.8	100
ガラス瓶 密栓	4 0 °C	2 ケ月	75.1	74.9	99.7	99.6	97.3	99.5
	5 0 °C	1 ケ月	69.5	69.3	101.2	101.1	98.8	101.0
		2 ケ月	54.9	54.7	97.2	97.1	94.8	96.9
	6 0 °C	1 4 日	63.1	62.9	98.6	98.5	95.2	97.4
		1 ケ月	53.6	55.1	95.4	95.3	92.9	95.0

10

【 0 0 3 1 】

表 3 から明らかなように、8 0 w / w % パンテチン液に比較して、実施例 1 および実施例 3 で得られた粒状物は、パンテチンの安定性が顕著に優れていた。一般に、5 0 、2 ケ月の苛酷試験は室温で 3 年に相当し、6 0 、1 ケ月の苛酷試験は室温で 4 ~ 5 年に相当することから、本発明のパンテチン含有粒状物は室温で 3 年以上の品質保証が十分可能であることがわかった。

20

【 0 0 3 2 】

実施例 4 錠剤

実施例 1 の製造方法に準じて、パンテチンと多孔性ケイ酸カルシウムの粒状物を製し、常法により以下の組成 (1 日量として 3 錠、錠径 : 約 1 0 m m φ) の糖衣錠を製造した。

パンテチン	6 0 m g
(日局パンテチンとして	7 5 m g)
硝酸チアミン	6 m g
リボフラビン	1 2 m g
塩酸ピリドキシン	5 0 m g
L - アスコルビン酸ナトリウム	1 5 0 m g
酢酸 d - α - トコフェロール	1 0 m g
ニコチン酸アミド	4 0 m g
多孔性ケイ酸カルシウム	3 1 m g
結晶セルロース	6 0 m g
トウモロコシデンプン	5 9 m g
ヒドロキシプロピルセルロース	9 m g
カルメロースカルシウム	1 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	5 . 5 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 2 . 5 m g
マクロゴール 6 0 0 0	3 . 7 5 m g
精製白糖	5 9 0 m g
アラビアゴム	1 2 m g
ゼラチン	4 m g
沈降炭酸カルシウム	1 0 7 m g
タルク	1 2 0 m g
カルナウバロウ	微量

30

40

【 0 0 3 3 】

50

実施例 5 錠剤

実施例 3 の製造方法に準じて、パンテチンと多孔性ケイ酸カルシウムの粒状物を製し、常法により以下の組成（1 日量として 3 錠、錠径：約 10 mm φ）の糖衣錠を製造した。

パンテチン	60 mg	
（日局パンテチンとして	75 mg）	
塩酸フルスルチアミン	100 mg	
塩酸ピリドキシン	100 mg	
シアノコバラミン	1.5 mg	
コハク酸トコフェロール	100 mg	
多孔性ケイ酸カルシウム	15 mg	10
乳糖	65 mg	
結晶セルロース	38 mg	
カルメロースカルシウム	70 mg	
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg	
ステアリン酸マグネシウム	5 mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6 mg	
マクロゴール 6000	4 mg	
精製白糖	530 mg	
アラビアゴム末	11 mg	
沈降炭酸カルシウム	96 mg	20
タルク	108 mg	
カルナウバロウ	微量	

【0034】

実施例 6 錠剤

実施例 1 の製造方法に準じて、パンテチンと多孔性ケイ酸カルシウムの粒状物を製し、常法（2 顆粒法）により、以下の組成（1 日量として 6 錠、錠径：約 8 mm φ）のフィルムコーティング錠を製造した。

A 顆粒：

パンテチン	90 mg	
（日局パンテチンとして	112.5 mg）	30
塩酸ピリドキシン	6 mg	
リボフラビン	5 mg	
多孔性ケイ酸カルシウム	22.5 mg	
結晶セルロース	50 mg	
トウモロコシデンプン	46.5 mg	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	25 mg	
ヒドロキシプロピルセルロース	10 mg	
ステアリン酸マグネシウム	5 mg	

B 顆粒：

アスコルビン酸	600 mg	40
L - システイン	240 mg	
リボフラビン	7 mg	
結晶セルロース	76 mg	
トウモロコシデンプン	8.4 mg	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	38 mg	
ヒドロキシプロピルセルロース	23 mg	
ステアリン酸マグネシウム	7.6 mg	

フィルムコーティング：

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	60 mg	
マクロゴール 6000	12 mg	50

タルク	1 0 m g
酸化チタン	1 8 m g

【 0 0 3 5 】

実施例 7 カプセル剤

実施例 3 の製造方法に準じて、パンテチンと多孔性ケイ酸カルシウムの粒状物を製し、常法（2 顆粒法）により、以下の組成（1 日量として 4 カプセル、大きさ：2 号の硬カプセル）のカプセル剤を製造した。

A 顆粒：

パンテチン	9 0 m g
（日局パンテチンとして	1 1 2 . 5 m g ）
酢酸 d - α - トコフェロール	1 0 0 m g
多孔性ケイ酸カルシウム	7 0 m g
結晶セルロース	8 0 m g
トウモロコシデンプン	2 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	4 m g

10

B 顆粒：

乾燥コウジンエキス	3 5 0 m g
（日局コウジンとして	1 0 0 0 m g ）
多孔性ケイ酸カルシウム	8 0 m g
カルメロースカルシウム	2 0 m g
ヒドロキシプロピルセルロース	2 0 m g
結晶セルロース	8 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	6 m g

20

【産業上の利用可能性】

【 0 0 3 6 】

本発明の粒状物は、煩雑な操作を必要とせずに製造でき、また、流動性に優れ、取り扱いに優れた粒子径を有し、保存安定性が優れたパンテチンを含むものである。この粒状物を用いれば、小型化した服用し易い高含量のパンテチンを含む固形製剤を提供することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/04	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 P 3/02	A 6 1 P 3/02	1 0 4

F ターム(参考) 4C076 AA30 AA31 AA36 AA53 BB01 CC22 DD27N FF01 FF02 FF39
4C206 AA01 JA63 MA02 MA05 MA55 MA57 MA61 MA63 MA72 ZC22