

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4965013号
(P4965013)

(45) 発行日 平成24年7月4日(2012.7.4)

(24) 登録日 平成24年4月6日(2012.4.6)

(51) Int.Cl. F 1
A 6 1 K 9/16 (2006.01) A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 31/525 (2006.01) A 6 1 K 31/525
A 6 1 P 3/02 (2006.01) A 6 1 P 3/02 1 0 6

請求項の数 10 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2000-126926 (P2000-126926)	(73) 特許権者	503220392
(22) 出願日	平成12年4月27日 (2000.4.27)		ディーエスエム アイピー アセツ ビー. ブイ.
(65) 公開番号	特開2000-327562 (P2000-327562A)		オランダ国, 6 4 1 1 ティーイー ヘーレン, ヘット オーバールーン 1
(43) 公開日	平成12年11月28日 (2000.11.28)	(74) 代理人	100094318
審査請求日	平成19年4月20日 (2007.4.20)		弁理士 山田 行一
(31) 優先権主張番号	99108476.5	(74) 代理人	100123995
(32) 優先日	平成11年4月30日 (1999.4.30)		弁理士 野田 雅一
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100128381
			弁理士 清水 義憲
		(72) 発明者	マルクス・ノーヴォトニー
			スイス国、ツューハー-4 3 1 0 ラインフェルデン、ザリーネンシュトラセ 4 0 べー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リボフラビンを含む噴霧顆粒の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

流動性の、非粉末発生の、結合剤なしのリボフラビン顆粒の生産方法であって、前記方法は、5 ~ 25 で安定な変態 A の針型リボフラビンを鉍酸水溶液に溶解する工程と、得られた溶液中に存在する不純物を吸着するために前記溶液に活性炭を添加する工程と、前記活性炭を含む溶液を、20 ~ 200 nm の大きさの孔を有するセラミック膜上の交差流れる過に付する工程とを含む方法であり、前記得られたる液に5倍量 ~ 10倍量(重量比)の水を加え4 ~ 10 の間の温度で結晶化させ、析出した球状のリボフラビン結晶は遠心分離またはろ過で分離され、こうして得られた結晶変態 B と結晶変態 C との混合物のリボフラビン結晶の水懸濁液を、流動化ベッドスプレー乾燥工程、単一流体ノズル噴霧乾燥工程または円盤型噴霧乾燥工程に付すことを特徴とする方法。

10

【請求項 2】

水性懸濁液が、5重量% ~ 25重量%のリボフラビン含有率を有する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

乾燥工程が、単一流体ノズル噴霧乾燥工程である、請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

水性リボフラビン懸濁液が、遠心加圧ノズルによって乾燥塔内に噴霧され、噴霧圧が150 bar までである、請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 5】

20

乾燥ガスの温度が、乾燥塔の入り口で150 ~ 240 であり、乾燥塔の出口では70 ~ 150 である、請求項4記載の方法。

【請求項6】

請求項1 ~ 5のいずれか1項記載の方法により得られるリボフラビン顆粒。

【請求項7】

粒子サイズが、20 μm ~ 400 μm の粒子からなる、請求項6記載のリボフラビン顆粒。

【請求項8】

リボフラビン16 mg / 水100 mlよりも高いリボフラビン濃度のリボフラビン水溶液を生産するための請求項6または7記載のリボフラビン顆粒の使用。

10

【請求項9】

タブレットを生産するための請求項6または7記載のリボフラビン顆粒の使用。

【請求項10】

請求項6または7記載のリボフラビン顆粒からのタブレットの生産方法であって、その工程が500 KP ~ 1000 KPの圧力でリボフラビン顆粒を圧縮することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、流動性の、非粉末発生の、結合剤なしのリボフラビン顆粒の新規な生産方法に関する。

20

【0002】

リボフラビン顆粒は、例えば圧縮工程で製造することができる。すなわち、ヨーロッパ公開特許EP0414115B1には、25 μm より小さい平均粒子直径のリボフラビン粉末を繊維状に圧縮する、圧縮工程が記載されている。平均粒子直径が50 ~ 1000 μm のリボフラビン顆粒を得るため、圧縮操作に続いて粉碎処理がある。

【0003】

ヨーロッパ公開特許EP0414115B1は、微細に分割されたりボフラビンから粒子の大きさが50 ~ 450 μm の、流動性の、非粉末発生の、結合剤なしのリボフラビン顆粒の生産方法を記載している。その工程は、純粋リボフラビンを少なくとも、5 ~ 30重量%含む、水溶性懸濁液または少なくとも水10重量%を含む懸濁液を、20 ~ 100

で、懸濁液に結合剤を添加せずに、流動化したベッドスプレー (fluidized bed spray) 乾燥工程、単一流体ノズルスプレー乾燥工程またはディスク型スプレー乾燥工程に付すことを含む。ここで用いられるリボフラビンは、リボフラビンの水性懸濁液の単純スプレー乾燥、または50 より低い温度での、酸性化したりボフラビン水溶液からの急速析出、またはpH0.8 ~ 6.5の熱したりボフラビン水溶液の急速析出および急冷によって調製される。しかしながら、EP0457075B1に記載されたりボフラビンの調製は、結晶変態Aのリボフラビンに至ることが一般に知られている。

30

【0004】

樹状リボフラビン結晶の生産方法は、ヨーロッパ特許出願98119686.8に記載されている。この方法は、前精製、結晶化および乾燥を要件としており、約30 で鉍酸水溶液中における安定な変態Aの針型のリボフラビンを溶解すること、および活性炭をその結果の溶液に添加して、溶液中の不純物を吸着することを含む。その後、活性炭を含んだ媒体は、約20 nmから200 nmの大きさの孔を有するセラミック膜上での交差流れ (cross-flow) を過に供せられる。30 で、得られたろ過物に5 ~ 10倍量の水を加える。析出した球状のリボフラビン結晶は、遠心分離またはろ過で分離される。

40

【0005】

所望ならば、リボフラビン結晶は水で洗浄し、続いて既知の方法で乾燥することができる。

【0006】

用いられる出発物質は、例えば、食料品の製造において発見された変態Aの針型リボフラ

50

ピンである。このリボフラビンは、約 85 重量% ~ 約 98 重量% の純粋リボフラビンを含む。化学的副生物および / または発酵残留物 (fermentation residue) ならびに水の量は、生産経路により変化する。

【 0 0 0 7 】

この工程の最初の段階において、乾燥またはフィルター湿潤 (filter-moist) 型の変態 A の針型リボフラビンは、鉍酸水溶液に溶解した。溶解は、プロトン付加反応によって起こる。溶解手順において、タンパク質、ペプチド、およびアミノ酸のような発酵残留物および / または化学的副生物は遊離し、そして一部は溶液で存在し、一部は固体形状で存在する。鉍酸としては特に塩酸または硝酸が好適であり、その濃度は約 10 重量% ~ 約 65 重量% である。18 重量% ~ 24 重量% の塩酸が特に好ましい。約 19 重量% までは、乾燥リボフラビンはこのような塩酸水溶液中に溶解される。すなわち、この溶液は、ほぼ飽和状態である。溶解手順は最高 30 までの温度で、通常約 5 ~ 約 25 、好ましくは約 10 ~ 約 20 で、好都合には激しい混合によって、例えば激しく攪拌することによって達成される。溶解時間は温度を上げることおよび / または攪拌を激しくすることによって短縮することができる。全体的な溶解手順は、温度と攪拌に依存するが、通常約 30 分を要する。

10

【 0 0 0 8 】

本工程の次の段階として、活性炭を鉍酸水溶液中のリボフラビン溶液に添加する。それにより、溶液中に存在する不純物が活性炭に吸着される。活性炭は、粉末状または粒状にすることができる。好都合には、リボフラビン含量に基づいて約 0.5 ~ 約 9 重量%、好適には約 3 重量% の活性炭を添加する。不純物に依存して、活性炭は溶液中に約 12 時間まで、好ましくは約 0.5 ~ 約 3 時間そのまま放置する。活性炭としては、約 250 ~ 約 400 kg / m³、好ましくは約 300 kg / m³ の容積密度の、酸洗浄した、比表面積が 1200 ~ 1600 m² / g、好ましくは約 1400 m² / g、および平均粒子サイズが約 20 ~ 70 μm が好ましい。好ましい活性炭の例としては Norit CA1 および Bentnorit (これらは特に生物学的不純物を吸着するのに適している) ならびに Norit SX2 (こちらは、特に化学的不純物を分離するのに適している) をあげることができる。

20

【 0 0 0 9 】

活性炭に加えて、リボフラビン含量に基づいて、好都合には約 2 ~ 約 9 重量% のろ過助剤を鉍酸水溶液に加えることができる。好ましいろ過助剤は、例えば、Rettenmaier & Sohle GmbH + Co 社の Arboceel BWW40 および B800 である。

30

【 0 0 1 0 】

活性炭、存在してもよいろ過助剤および存在する非溶解の発酵残留物の分離は引き続き交差流れる過によって達成される。吸着に加えて、活性炭は、膜を形成する被覆層上での研磨効果を有する。この作用によって、現在では、膜を安定な方法で、より長時間、活性炭無しの場合のほぼ 2 倍の効率で扱うことができる。このように、活性炭は研磨だけでなく、吸着性も有するのである。交差流れる過は約 20 ~ 約 200 nm、好ましくは約 50 nm の大きさの孔を有するセラミック膜上で達成される。周りに詰められた活性炭は、研磨によって、膜上に形成された炭素および発酵残留物の被覆膜を洗浄する。一般に膜上の向流速度は比較的速いが、好都合には約 5 ~ 約 6 m / s の領域である。被覆層を過度に圧縮しないように、膜透過圧は、好都合には 1 ~ 2 bar (0.1 ~ 0.2 MPa) である。

40

【 0 0 1 1 】

交差流れる過の後、すべての不純物、すなわち活性炭ならびに存在してもよいろ過助剤をほぼ除去したりボフラビン溶液を、5 倍量 ~ 10 倍量の水を加えることにより、結晶化させる。それによって起こる、鉍酸水溶液中に存在するリボフラビンの脱プロトン化は、その析出へと至らしめる。

【 0 0 1 2 】

結晶化が起こる媒体温度は 0 ~ 30 の範囲で、リボフラビンの製造方法および純度に応じて変更することができる。特に、合成した材料の場合は、温度は 30 まで上昇させることができ、また、発酵性または比較的純粋な材料の場合は一般的に 10 より低い温度

50

が好ましい。最も好ましいのは4 ~ 10 の間の温度である。結晶化は、バッチごとに、または連続的に行うことができ、連続的が好ましい。カスケードまたは個々のケトルを結晶化器として用いることができる。特に個々のケトルの場合は、ケトルの異なった場所に供給することが望ましい。どの場合においても、結晶化器の中には、高性能の巨視的 (macroscopic) 攪拌機が準備されていなければならない。これは、例えば、2段階攪拌装置を用い、上側と下側の攪拌器高さに供給しながら供給溶液を180°移し替えることによって実現することができる。

【0013】

好都合には、そうしながら、上側に水を加え、下側にリボフラビンの鉍酸溶液を加える。攪拌は、結晶を傷つけないように、非常に注意深く行わなければならない。滞留時間は、約5分~約20分の間で適切に変えることができ、好ましくは大体10~13分である。後に続く過は、フィルターまたは遠心分離で行われ、好ましくは、おそらく実施されるであろう、洗浄が非常に効率的であるバンドフィルターが用いられる。乾燥は既知の方法で行うことができる。

10

【0014】

結晶化器中での初期の相対的過飽和状態 (水の添加前の) は、母液の再利用ならびに結晶化器中への水の注入によって制御することができる。母液：水の比率は、好ましくは約1 : 1 ~ 約1 : 8 である。相対的過飽和状態は、結晶化器中の電気伝導率を通じて計測することができる。約170 ~ 約200 mS/cmの範囲を守っているのが理想的である。母液の再利用は電気伝導率によって終了することができる。再利用の場合は、好ましくは結晶化器中の電気伝導率を通じて制御される。

20

【0015】

好ましい混合率、温度および滞留時間の選択によって、粒子が球形でとげ状の表面の、すなわち既知の、変態Aの針型の結晶よりも実質的に大きい表面積を有する、リボフラビンの不安定な変態を結晶化することができる。球状結晶はこれまで一般的に球状結晶の文献に記載されてきた密集化手法〔例えば、ヨーロッパ特許0307767B1およびCan. J. Chem. Eng. 47, 166-170(1969)〕によってはできてこない；反対に、新しい手法の場合においては、初期の結晶析出した小さな、おそらく無定形の種 (amorphous seed) から針型結晶が成長する。こうして得た樹状結晶は、それぞれ変態BおよびCに対応し、よりすぐれた溶解性および適当な保存安定性、およびさらに、不安定な変態およびより大きい表面積によって際立った溶解特性を有する。

30

【0016】

上述したように、結晶化したものはろ過または遠心分離によって分離することができる。フィルターケーキは水で洗浄する。続いて、湿潤フィルターケーキを乾燥することができる。

【0017】

こうして生産された樹状結晶は、結晶変態Aに比べて、より安定である結晶変態BおよびCの混合物である。

【0018】

驚くべきことに、上述の工程に沿って製造された変態BおよびCのリボフラビン結晶混合物から、流動性の、非粉末発生の、結合剤なしのリボフラビン顆粒が製造され得ることが発見された。結晶変態BおよびCはそれぞれ、それによってより熱的に安定な針型結晶Aには戻らない。

40

【0019】

それゆえ、本発明の目的は、流動性の、非粉末発生の、結合剤なしのリボフラビン顆粒の製造方法であり、その方法は結晶変態B/Cのリボフラビン結晶の水性懸濁液を流動化層状噴霧 (bed spray) 乾燥工程、単一流体ノズル噴霧乾燥工程又は円盤型噴霧乾燥工程に付すことを含む。

【0020】

本発明の範囲において、「結晶変態B/Cのリボフラビン結晶」の用語は、上述した方法

50

によって得られるリボフラビン結晶を含む。乾燥された結晶は結晶変態 B を示す。湿潤状態では、変態 B および C の結晶の混合物が存在している。

【 0 0 2 1 】

本発明の範囲において、「流動化層状噴霧乾燥工程」、「単一流体ノズル噴霧乾燥工程」又は「円盤型噴霧乾燥工程」は、ヨーロッパ特許 E P 0 4 5 7 0 7 5 B 1 および U S 5 3 0 0 3 0 3 にそれぞれ記載された工程を含む。好ましい乾燥工程は単一流体ノズル噴霧乾燥工程である。

【 0 0 2 2 】

リボフラビンは、水性懸濁液の状態 で用いられる。懸濁液はリボフラビンを約 5 重量% ~ 25 重量%、好ましくは約 9 重量% ~ 約 12 重量% 含む。

10

【 0 0 2 3 】

単一流体ノズル噴霧乾燥工程の実施のために、例えば、Schlick社またはSpraying Systems社から供給されるような遠心加圧ノズル (centrifugal-pressure nozzle) が用いられる。しかしながら、他の遠心加圧ノズルでも適し得る。

【 0 0 2 4 】

水性リボフラビン懸濁液は、遠心加圧ノズルによって乾燥塔内に噴霧される。噴霧圧は 150 bar までであり、好適には約 15 bar ~ 約 40 bar である。

【 0 0 2 5 】

乾燥ガスの温度は、乾燥塔の入り口で約 150 ~ 約 240、好ましくは約 170 ~ 約 200 であり、乾燥塔の出口では約 70 ~ 約 150、好ましくは約 80 ~ 約 110 である。

20

【 0 0 2 6 】

本発明による工程によって得られるリボフラビン顆粒は、約 20 μm ~ 約 400 μm の粒子サイズの粒子を含む。

【 0 0 2 7 】

噴霧乾燥粒子の表面構造は、くぼみのある球状であり、なめらかな球状表面を有する結晶変態 A のリボフラビンからの噴霧乾燥粒子の表面構造とは有意に異なる。

【 0 0 2 8 】

本発明による工程によって得られる噴霧顆粒は、驚くべきことに結晶変態 A の既知のリボフラビン顆粒に対して以下のような有利な点を有する：

30

【 0 0 2 9 】

このリボフラビン顆粒は非常に良好な圧縮特性を有する。結果は表 4 および 6 より明らかであろう。

【 0 0 3 0 】

顆粒の水への溶解については、結晶変態 A のリボフラビンに比べて結晶変態 B のリボフラビンは高い溶解性を示す。溶液は、リボフラビン 15 mg / 水 100 ml よりも高いリボフラビン濃度で、好ましくはリボフラビン約 16 ~ 約 18 mg / 水 100 ml で得られる。顆粒が 0.1 N の HCl に溶解している場合は、は、リボフラビン約 18 ~ 約 20 mg / 0.1 N の HCl 100 ml の溶液が得られる。結果を表 2 に示される。

【 0 0 3 1 】

本発明によってリボフラビン顆粒から圧縮されたタブレットの溶解において、結晶変態 B のリボフラビンの高い溶解性が観察された。リボフラビン結晶変態 A のリボフラビン顆粒を用いた場合の 47 重量% に比べ、45 分後には 98 重量% のリボフラビンが溶解していた。

40

【 0 0 3 2 】

リボフラビン粒子は、結合剤を添加しなくても、良好な物理的安定性を有する。

【 0 0 3 3 】

リボフラビン粒子は、良好な化学的安定性を有する。この良好な安定性は、高温で保存された後でさえも残っている。

【 0 0 3 4 】

50

本発明は以下の実施例を基に説明される：

【0035】

実施例1 - 3は、結晶変態BおよびCのリボフラビン結晶の混合物の製造に関する。

【0036】

実施例4 - 6は、本発明によるリボフラビン顆粒を記述する。

【0037】

実施例7は、比較実施例である。

【0038】

実施例8および9は、タブレットの製造を記述する。

【0039】

実施例1

以下に記載される工程に使用される出発物質は、発酵的に製造された、リボフラビン含有率97.02% (HPLCによる)のリボフラビンであり、残留水分含有率(H₂O)0.80%ならびにアミノ酸含有率1.11%であり、安定変態Aの針型結晶として存在した。

【0040】

出発物質350.0gを、攪拌しながら22の24%塩酸溶液1708.6gに溶解した。約15~20分の溶解時間の後、リボフラビン約17%を含む茶色-黒色溶液となった。

【0041】

続けて、活性炭(Norit(登録商標)CA1)16g(リボフラビン量の約3%)を溶液に添加し、混合液をさらに4時間攪拌した。混合液を、実験用メンブレン装置の2重ジャケット付き注入タンクに満たした。タンクを、最高温度が35を保つように冷却した。遠心ポンプを用いて、溶液を有効表面積0.0055m²のセラミック膜に押し出した。膜透過圧を1.5bar(0.15MPa)に調節して、膜での交差流れ速度を6m/sに調節した。これによる透過処理効率は約100L/(m²・h)であり、ろ過のほぼ終わりまで保つことができた。

【0042】

塩酸リボフラビン溶液は、連続操作析出結晶器中で結晶化した。

【0043】

3Lの析出結晶器は、最初に水2Lで満たされ、液体を2段階傾斜平刃パドル攪拌機で100rpmで攪拌して、続いて10に冷却した。その後、約10で、同時におよび連続的に、塩酸リボフラビン溶液1590g/hを、上側攪拌機のに注入し、水9000g/hを下側攪拌機に注入した。開始約2~4分後、リボフラビンがオレンジ-黄色の結晶として、晶化し始めた。初期には、分離された結晶が凝集するようであったが、20~30分後には顆粒状に変化した。結晶懸濁は、結晶器中の、3Lマークのところになる(すなわち、約7分後)まで排出された。パルプは、水面が3Lマークに落ち着くように調節された。排出した懸濁液はP3吸引フィルターに直接添加され、固形物を溶液から分離した。

【0044】

約2500mlの懸濁液が15分毎に回収され、約1cm厚のフィルターケーキが得られた。これは次に、洗浄され、1300mlの水の割り当てで、pHが5になるまで洗浄した。

【0045】

続いて、湿潤した、黄色の結晶物(残留湿度65%~75%)を乾燥した。乾燥結晶は結晶変態Bを示した。

【0046】

実施例2

リボフラビン溶液は、実施例1に記載されたとおりに製造され、活性炭で処理された。実施例1とは対照的に、溶液を約50nmの孔径の膜で精製した。膜透過圧は1.5~1.7bar(0.15~0.17MPa)に設定して、交差流れ速度を5~6m/sに設定した。これにより、約70L/(m²・h)の透過効率となった。結晶化、ろ過および洗浄は、実施

10

20

30

40

50

例 1 と同様に行った。結晶温度は 9 ~ 10 の間に設定し、乾燥は、100 の実験用乾燥オープンで行った。

【0047】

実施例 3

用いた出発物質は含有率 98% の、化学的に製造したリボフラビンである。出発物質は、実施例 1 に記載した通りに溶解した。交差流れる過は、実施例 2 に記載した通りに行った。結晶化は 20 で、1030 g/h 量の塩酸リボフラビン溶液および 15060 g/h の水で行われた。ろ過および洗浄は、実施例 2 と同様に行った。乾燥は、実施例 2 と同様に行った。

【0048】

上記 3 つの実施例の結果は以下の表 1 にまとめた。乾燥した結晶は、結晶変態 B を示した。

【0049】

【表 1】

表 1:

実施例	変態 (X線構造 解析による)	HPLCによる リボフラビン 含有率	HPLCによる ルミクロム 含有率	HPLCによる ルミフラビン 含有率	アミノ酸 含有率
1	B	98%	0.08%	-	0.1%
2	B	98.9%	0.15%	-	0.06%
3	B	99%	0.15%	0.25%	-

【0050】

それぞれの百分率数値の欠落は、含水と他の少量の不純物を含む。

【0051】

実施例 4

実施例 1 のフィルターケーキを、水で希釈してリボフラビン含有率 9.3 重量% の懸濁液とした。

【0052】

実施例 5

実施例 1 のフィルターケーキを、水で希釈してリボフラビン含有率 11.4 重量% の懸濁液とした。

【0053】

実施例 6

実施例 1 のフィルターケーキを、水で希釈してリボフラビン含有率 11.1 重量% の懸濁液とした。

【0054】

実施例 7

合成された、市販の変態 A のリボフラビンを水で希釈してリボフラビン含有率 32.0 重量% の懸濁液とした。低い機械的負荷によって崩壊して粉末になり、それゆえ望ましい生成物特性を有さない、非常に不安定な粒子が得られた。

【0055】

実施例 4 ~ 7 の懸濁液を遠心加圧ノズルによって乾燥塔の中に噴霧した。以下の表 2 は、

工程のパラメーター、および結晶変態 A のリボフラビンからの既知のリボフラビン顆粒と比較した、本発明によるリボフラビン顆粒の溶解性の改善を示している。

【 0 0 5 6 】

【表 2】

表 2 :

実施例	4	5	6	7
結晶変態	B/C	B/C	B/C	A
リボフラビン懸濁液 添加量 (kg/h)	56	41	56	103
リボフラビン懸濁液 の乾燥重量 (%)	9.3	11.4	11.1	32.0
リボフラビン懸濁液 の温度 (°C)	22	27	22	14
噴霧圧力 (bar)	20	21	15	29
乾燥空気量 (kg/h)	2500	1670	1851	1797
吸気口温度 (°C)	180	165	200	190
排気口温度 (°C)	115	97	106	110
リボフラビン溶解性 (mg/水100ml)	17.3	17.7	16.3	8.4
リボフラビン溶解性 (mg/0.1N HCl 100ml)	19.2	19.6	18.4	10.1
45°C, 相対湿度75%で ポリエチレンボトル中に 9ヶ月保管後の リボフラビン溶解性 (mg/水100ml)	17.7	17.7	15.6	9.2
45°C, 相対湿度75%で ポリエチレンボトル中に 9ヶ月保管後の リボフラビン溶解性 (mg/0.1N HCl 100ml)	18.9	18.4	18.1	10.0

【 0 0 5 7 】

実施例 8

約 100 mg のリボフラビンを含むタブレットを、直接的タブレット形成工程によって既知の方法で製造した。実施例 4 ~ 7 記載した懸濁液を用いた。以下の表 3 にタブレットの組成を示した。

【 0 0 5 8 】

【表 3】

10

20

30

40

表3

実施例4, 5および6による リボフラビン	110 mg	
実施例7による98%(tlc)リボフラビン		112.2 mg
アビセル pH 102	10.7 mg	10.7 mg
ポリプラスドンXL	8.3 mg	8.3 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg	1.0 mg
合計	130.0 mg	132.2 mg

10

【0059】

以下の表4は、結晶変態Aのリボフラビンからの既知のリボフラビン顆粒と対比して、結晶変態Bのリボフラビンからのリボフラビン顆粒の改善された圧縮特性を示している。

【0060】

20

【表4】

表4

実施例	4	5	6	7
圧力	700 kp	700 kp	700 kp	700 kp
硬度	195 N	191 N	207 N	159 N

30

【0061】

実施例9

リボフラビン約150mgを含むタブレットを、直接的タブレット形成工程によって既知の方法で製造した。実施例4～7に記載された懸濁液を用いた。以下の表5は、タブレットの組成を示した。

【0062】

【表5】

表 5

実施例 4, 5 および 6 による リボフラビン	165 mg	
実施例 7 による 98% (tlc) リボフラビン		168.4 mg
アビセル pH 102	11.0 mg	11.2 mg
ポリプラスドン XL	3.0 mg	3.07 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg	1.03 mg
合計	180.0 mg	183.7 mg

10

【 0 0 6 3 】

以下の表 6 は、結晶変態 A のリボフラビンからの既知のリボフラビン顆粒と対比して、結晶変態 B のリボフラビンからのリボフラビン顆粒の改善された圧縮特性を示した。

20

【 0 0 6 4 】

【 表 6 】

表 6

実施例	4	5	6	7
圧力	500 kp	500 kp	500 kp	500 kp
硬度	194 N	207 N	176 N	76 N
圧力	800 kp	800 kp	800 kp	800 kp
硬度	199 KN	233 N	225 N	115 N
圧力	1000 kp	1000 kp	1000 kp	1000 kp
硬度	254 N	268 N	244 N	146 N

30

40

【 0 0 6 5 】

結晶変態 A のリボフラビンからの既知のリボフラビン顆粒と対比した結晶変態 B のリボフラビンからのリボフラビン顆粒の改善された水溶解性は、「USP 溶解試験」において測定し得る。本発明による産物の場合、タブレット中に存在する 98% ~ 100% のリボフラビンは、45 分後には溶解していたが、結晶変態 A のリボフラビンを含むタブレットでは、タブレット中に存在するリボフラビンの 47% しか溶解していなかった。

フロントページの続き

(72)発明者 ジャン - クロード・トリシュ

フランス国、エフ - 6 8 3 0 0 サン - ルイ、リュ・ドゥ・ヴィラージュ - ヌフ 1 6

審査官 三輪 繁

(56)参考文献 特開平 0 4 - 2 2 4 5 1 5 (J P , A)

Richard S. Rivlin , RIBOFLAVIN , Plenum Press , 1 9 7 5 年 , p. 111

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 9/00 - 9/72

A61K 47/00 -47/48

A61K 31/525