

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4336099号  
(P4336099)

(45) 発行日 平成21年9月30日(2009.9.30)

(24) 登録日 平成21年7月3日(2009.7.3)

(51) Int.Cl.		F I
<b>A 6 1 K 31/122</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/122
<b>A 6 1 K 9/48</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/48
<b>A 6 1 K 47/14</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/14
<b>A 6 1 P 9/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00
<b>A 6 1 P 9/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10

請求項の数 3 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-348348 (P2002-348348)	(73) 特許権者	000219587 東海カプセル株式会社 静岡県富士市久沢168番地
(22) 出願日	平成14年11月29日(2002.11.29)	(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
(65) 公開番号	特開2004-182614 (P2004-182614A)	(72) 発明者	佐野 保彦 静岡県富士宮市小泉1096-1
(43) 公開日	平成16年7月2日(2004.7.2)	(72) 発明者	中島 祥充 静岡県富士市宇東川西町9-8
審査請求日	平成17年8月23日(2005.8.23)	(72) 発明者	後藤 浩士 静岡県富士市中里342-1
		審査官	安居 拓哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ユビデカレノン含有組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ユビデカレノン、中鎖脂肪酸トリグリセリド及びクエン酸トリエチルを含有することを特徴とするソフトカプセル充填用溶液組成物。

【請求項2】

ユビデカレノン1重量部に対し、中鎖脂肪酸トリグリセリド5~30重量部、クエン酸トリエチル0.01~25重量部を含有することを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項3】

請求項1又は2記載の組成物を充填してなるソフトカプセル剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、安定性に優れたユビデカレノン含有組成物及びこれを充填してなるソフトカプセル剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

ユビデカレノン、別名コエンザイムQ<sub>10</sub>は、ミトコンドリアの電子伝達系構成因子として存在する生理学的成分である。近年、虚血性心疾患、老人性心筋硬化症及び高血圧性心疾患において、ユビデカレノンが欠乏することが明らかにされ、従って、ユビデカレノン配合した製剤が、心機能の改善に有効な医薬品として、更に栄養剤、栄養補助剤として利

用されるに至っている。

【0003】

ユビデカレノン、脂溶性薬物であり水にはほとんど溶解せず、融点がほぼ50と低いことから、製剤化において種々の障害、例えばハードカプセルにした場合には、賦形剤に吸着された薬物が保存時に溶融分離するという問題があり、ソフトカプセルにおいては、保存中にユビデカレノンの結晶が析出するという問題が報告されていた。

【0004】

これに対して、ユビデカレノンに中性油及び界面活性剤を配合して製した組成物が、長期間安定でありソフトカプセル充填用組成物として有用であることが報告されているが（特許文献1参照）、斯かる組成物においても長期間経時的に試験を行うと、ユビデカレノンが析出することがあり、当該析出を防ぐためには基剤油の添加量を増加する必要があり、結果的にカプセルサイズを大きくせざるを得ず、商品価値の低下を招いていた。

10

【0005】

【特許文献1】

特公昭63-39566号公報

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、ユビデカレノンが溶液中又は溶解状態で安定に存在し、長期に保存しても、ユビデカレノンが析出しないユビデカレノン含有組成物及びこれを充填してなるソフトカプセル剤を提供することを目的とする。

20

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、斯かる実情に鑑み、ユビデカレノンの可溶化に関して鋭意研究を重ねた結果、油剤として中鎖脂肪酸トリグリセリドを用い、且つ溶解補助剤としてクエン酸トリエチルを用いた場合に、ユビデカレノンを良好に可溶化でき、長期間保存してもユビデカレノンの結晶が析出することがなく、ソフトカプセル充填用組成物として有用であることを見出した。

【0008】

すなわち、本発明は、ユビデカレノン、中鎖脂肪酸トリグリセリド及びクエン酸トリエチルを含有することを特徴とする組成物並びに当該組成物を充填してなるソフトカプセル剤を提供するものである。

30

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明組成物は、ユビデカレノン、中鎖脂肪酸トリグリセリド及びクエン酸トリエチルを含有してなるものであり、ソフトカプセル充填用として用いられる組成物である。

中鎖脂肪酸トリグリセリドは、ユビデカレノンを溶解するための基剤として用いられる油剤である。本発明における中鎖脂肪酸トリグリセリドとしては、炭素数6～12の中鎖脂肪酸のグリセリドが好ましく、具体的にはトリカブロン酸グリセリン、トリカプリル酸グリセリン（トリカプリリン）、トリカプリン酸グリセリン、トリラウリン酸グリセリン等が挙げられ、これらは単独でも2種以上の混合物でもよい。このうち特に、炭素数8～12の中鎖脂肪酸のグリセリドが好ましく、トリカプリル酸グリセリン、トリ（カプリル・カプリン酸）グリセリン等が好適である。

40

【0010】

炭素数が6～12の中鎖脂肪酸トリグリセリドを使用することにより、温度が低い条件であっても溶解度の低下がなく、品温を室温に戻すことで再び澄明液なユビデカレノン可溶化液が得られる。これに対して、構成脂肪酸の炭素数が多い植物油等を用いた場合には、温度が低い条件で溶解度が低下し、晶出すると品温を室温に戻しても再溶解しない。

【0011】

斯かる中鎖脂肪酸トリグリセリドの配合量は、ユビデカレノン1重量部に対して5～30重量部が好ましく、それ以上の油性成分を必要としない。特に、カプセルサイズ及び溶解

50

性を考えると、10～25重量部がより好ましい。

30重量部を超えるとカプセルサイズが大きくなって商品価値を低下させることになり、一方、5重量部未満では溶解性が低下することから好ましくない。

【0012】

クエン酸トリエチルは、溶解補助剤として添加するものであり、その添加量はユビデカレノン1重量部に対して0.01重量部以上であればよく、好ましくは0.01～25重量部であり、特に0.1～10重量部が好ましい。

0.01重量部未満では、室温放置後の再溶解性の低下が抑えられず、25重量部を超えるとカプセルサイズが大きくなることから好ましくない。

【0013】

本発明の組成物には、本発明の効果を損なわない範囲で、前記成分以外に防腐剤、着色剤、香料、矯味剤、抗酸化剤、pH調節剤、増粘剤、安定化剤、分散剤、薬効成分（例えばトコフェロール等）等を配合することができる。

【0014】

本発明に係る組成物は、例えば、中鎖脂肪酸トリグリセリドに適量のクエン酸トリエチルを加え、プロペラ攪拌機等を用いて50～60にて加温攪拌し、遮光下でユビデカレノン及び必要に応じてトコフェロール等の任意成分を加え、ホモミキサー等を用いて、50～60にて加温溶解攪拌し、遮光下で目視にてユビデカレノン溶解確認後、200mesh篩過（75 $\mu$ m）を行い放冷することにより製造することができる。

このように、本発明の組成物は、60以下でユビデカレノンを溶解することができ、高温溶解する必要がないことから、熱分解を起さないという利点がある。

【0015】

斯くして得られた本発明の組成物は、安定な溶液であり、保存環境の変化によっても結晶が析出することがない。

そして、斯かる組成物を、従来用いられているソフトカプセルの製法、例えばロータリー式全自動ソフトカプセル成型機を用いた打ち抜き法、二枚のゼラチンシート間に内容物を入れ金型で両面から圧縮して打ち抜く平板法或いは二重ノズルを用いた滴下法（シームレスカプセル等）等を用いて、カプセル皮膜に充填し、成型、乾燥することにより、ソフトカプセル剤とすることができる。

【0016】

【実施例】

実施例1 本発明組成物の製造

(1) 組成物A

中鎖脂肪酸トリグリセリド（「ミグリオール812」、ミツバ貿易社製）23重量部にクエン酸トリエチル1重量部を加えプロペラ攪拌機を用いて加温攪拌し、品温50 $\pm$ 2を確認後遮光下でユビデカレノン1重量部を加えホモミキサーを用いて加温溶解攪拌を行う（この時の品温は60以下）。遮光下で目視にてユビデカレノン溶解確認後200mesh篩過（75 $\mu$ m）を行い放冷し、ソフトカプセル充填用組成物Aを得た。

【0017】

(2) 組成物B

中鎖脂肪酸トリグリセリド（「ミグリオール812」、ミツバ貿易社製）19重量部にクエン酸トリエチル5重量部を加え、(1)と同様にしてソフトカプセル充填用組成物Bを得た。

【0018】

(3) 組成物C

中鎖脂肪酸トリグリセリド（「ミグリオール812」、ミツバ貿易社製）14重量部にクエン酸トリエチル10重量部を加え、(1)と同様にしてソフトカプセル充填用組成物Cを得た。

【0019】

(4) 組成物D

10

20

30

40

50

中鎖脂肪酸トリグリセリド（「トリカプリリン」、尼崎合成化学社製）14重量部にクエン酸トリエチル10重量部を加え、（1）と同様にしてソフトカプセル充填用組成物Dを得た。

【0020】

実施例2 ソフトカプセル剤の製造

（1）ゼラチン100重量部、可塑剤として濃グリセリン20重量部、D-ソルビトール液20重量部、遮光を目的として食用黄色5号（「サンセットイエローFCF」、三栄源・エフ・エフ・アイ社製）0.14重量部、精製水100重量部を加え加温溶解攪拌し、ソフトカプセル充填用ゼラチン調製液とした。

【0021】

（2）実施例1で得られた、組成物A～Cを用い、ロータリー式カプセル自動機を用いて充填を行った。すなわち、対向方向に回転する一対の円筒型カプセル形成用金型間に、（1）で調製した2枚のゼラチンシートを供給しカプセル形成用金型の圧着により連続的にソフトカプセル剤A～Cの製造を行った。

【0022】

実施例3 再溶解性の評価

実施例1で得られた組成物A～Cについて、ガラスビン密栓した後、冷蔵庫（0～5℃）で30日間保存し、室温放置後の再溶解性を調べた。

尚、比較として同様に表1に示す組成物E～Hを製造し、同様に評価した。結果を表1に併せて示す。

【0023】

【表1】

	本発明品				比較品			
	組成物 A	組成物 B	組成物 C	組成物 D	組成物 E	組成物 F	組成物 G	組成物 H
ユビデカレノン	1	1	1	1	1	1	1	1
クエン酸トリエチル	1	5	10	10	5	5	0.005	30
中鎖脂肪酸トリグリセリド	23	19	14	14	—	—	24	10
ゴマ油	—	—	—	—	19	—	—	—
ダイズ油	—	—	—	—	—	19	—	—
評価	○	○	○	○	×	×	△	△

○：晶出なし、×：晶出あり、△：少々晶出あり

【0024】

これより、本発明の組成物は、中鎖脂肪酸トリグリセリドとクエン酸トリエチルとの相乗効果により溶解度が一定に保たれ、低温化で晶出しても室温で再溶解した。

【0025】

実施例4

実施例1で得られた組成物A～Cを充填したソフトカプセル剤A～Cについてその安定性（晶出性）を確認した。結果を表2に示す。

【0026】

【表2】

10

20

30

40

保存条件	ソフトカプセル剤 A	ソフトカプセル剤 B	ソフトカプセル剤 C
25°C75%RH・4週間	晶出なし	晶出なし	晶出なし
35°C75%RH・4週間	晶出なし	晶出なし	晶出なし
冷蔵庫・6ヶ月間	晶出なし	晶出なし	晶出なし
冷凍庫・6ヶ月間	晶出なし	晶出なし	晶出なし

## 【 0 0 2 7 】

組成物 A ~ C は、ソフトカプセル化後においても優れた再溶解性を有する安定性の高い組成物であることが明らかである。

## 【 0 0 2 8 】

## 【 発明の効果 】

本発明の組成物によれば、ユビデカレノンの溶液中又は溶解状態における安定性が確保され、これを用いることにより、医薬品、食品として有用な、良好な安定性を有し且つ小サイズのユビデカレノン含有ソフトカプセル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. F I  
A 6 1 P 9/12 (2006.01) A 6 1 P 9/12

(56) 参考文献 特開昭 5 5 - 0 8 1 8 1 3 ( J P , A )  
特開昭 5 4 - 0 9 2 6 1 6 ( J P , A )  
特開平 1 0 - 2 8 7 5 6 0 ( J P , A )  
特開平 0 7 - 3 3 0 5 9 3 ( J P , A )

(58) 調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/122

A61K 9/48

A61K 47/14

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)