(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2006-111641
(P2006-111641A)
(43)公開日　平成18年4月27日(2006.4.27)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/122	(2006.01)	A61K 31/122		4C206
A61K 31/09	(2006.01)	A61K 31/09		
A61P 9/10	(2006.01)	A61P 9/10		
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 9/10	103	
A61P 9/12	(2006.01)	A61P 9/00		

審査請求 有　請求項の数 3　OL　（全 10 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2006-14117(P2006-14117)
(22)出願日　平成18年1月23日(2006.1.23)
(62)分割の表示　特願平9-173191の分割
　原出願日　平成9年6月13日(1997.6.13)
(31)優先権主張番号　特願平8-234729
(32)優先日　平成8年8月16日(1996.8.16)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

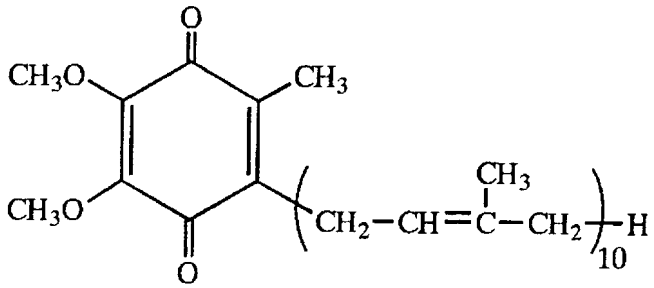
(71)出願人　000000941
株式会社カネカ
大阪府大阪市北区中之島３丁目２番４号
(74)代理人　100086586
弁理士　安富　康男
(74)代理人　100115141
弁理士　野田　慎二
(72)発明者　前　辰正
兵庫県加古川市平岡町西谷１９５－１　メゾン・ル・シェール１０５号
(72)発明者　坂本　美朝
兵庫県明石市大久保町大窪１５０４－１　プルミエ２０５号

最終頁に続く

(54)【発明の名称】医薬組成物

(57)【要約】
【課題】補酵素Q_{10}を有効成分とする経口吸収性に優れた医薬組成物を提供すること。
【解決手段】補酵素Q_{10}全量の２０重量％を超える還元型補酵素Q_{10}を含有する補酵素Q_{10}を有効成分として使用することからなる、補酵素Q_{10}含有医薬組成物のバイオアベイラビリティ向上方法。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
補酵素Ｑ１０全量の２０重量％を超える還元型補酵素Ｑ１０を含有する補酵素Ｑ１０を有効成分として使用することを特徴とする、補酵素Ｑ１０含有医薬組成物のバイオアベイラビリティ向上方法。
【請求項２】
還元型補酵素Ｑ１０が、補酵素Ｑ１０全量の４０重量％以上である請求項１記載の向上方法。
【請求項３】
補酵素Ｑ１０が還元型補酵素Ｑ１０である請求項１記載の向上方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、下記一般式（１－Ａ）で表される補酵素Ｑ１０を有効成分とする経口吸収性に優れた医薬組成物に関する。
【０００２】
【化１】



(1-A)

【背景技術】
【０００３】
補酵素Ｑ１０は、生体内の細胞中における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。補酵素Ｑ１０は、代謝経路、特に好気的経路を通じて、直接的に酸化的リン酸化反応における電子の運搬子として働くことによりＡＴＰを生成し、エネルギーを産出する。
【０００４】
補酵素Ｑ１０の要求は、強度の肉体疲労に陥った正常人、心臓血管系障害患者、慢性的衰弱病患者、長期薬物投与患者等において増大すると思われる。とりわけ、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は、補酵素Ｑ１０が欠乏することが明らかにされている。従って、これらの患者に補酵素Ｑ１０を投与することは治療上有効である。
また、補酵素Ｑ１０は、医薬品、治療薬用途以外でも、ビタミン類同様、栄養剤、栄養補助剤として使用されている。
【０００５】
補酵素Ｑ１０による治療効果や、栄養効果を充分に発揮させるためには、患者の体内組織細胞中の補酵素Ｑ１０濃度を高めることが最も重要である。
補酵素Ｑ１０は、脂溶性薬物であり水にはほとんど溶解しないので、胃液中における溶解度が制限される。従って、補酵素Ｑ１０を固体の形態で含有する錠剤、顆粒剤、カプセル剤、用時調製懸濁液等の経口投与製剤は、経口投与後の吸収性が悪い。このため、患者に対して本来必要とする量よりもはるかに多量の補酵素Ｑ１０を投与しなければならず、胃部不快感、食欲減退、吐気、下痢等の消化管に対する副作用が発現する欠点があった。
【０００６】

このような問題を改善する目的で従来から種々の検討がなされている。特許文献１、特許文献２等には、溶解型又は乳化、分散型の補酵素Ｑ$_{10}$製剤が開示されている。しかしながら、このような製剤時における工夫では、補酵素Ｑ$_{10}$の吸収性を充分に向上させることは難しい。

【０００７】

特許文献３には、補酵素Ｑ$_{10}$のリンパ管吸収を促進せしめる手段が開示されている。しかしながら、このような手段は、ある程度補酵素Ｑ$_{10}$の吸収性を向上させるが、未だ実用化には至っていない。

【０００８】

特許文献４には、補酵素Ｑ$_{10}$をシクロデキストリンに包接させた補酵素Ｑ$_{10}$製剤が開示されている。また、特許文献５には、補酵素Ｑ$_{10}$を含有するリボソーム製剤が開示されている。しかしながら、このような補酵素Ｑ$_{10}$製剤は、製剤化までの工程が複雑であり、実用的ではない。

【０００９】

また、特許文献６には、補酵素Ｑ$_{10}$そのものを用いるのではなく、還元型補酵素Ｑ$_{10}$を、アシルエステル、硫酸エステル、リン酸エステル等の誘導体とし、この補酵素Ｑ$_{10}$誘導体を投与することにより吸収性を高める方法が開示されている。しかしながら、その効果は実験データによって明確にはされていない。

【特許文献１】特開昭５５－８１８１３号公報
【特許文献２】特開昭６１－２２１１３１号公報
【特許文献３】特開昭５６－１８９１４号公報
【特許文献４】特開昭６０－８９４４２号公報
【特許文献５】特開昭６０－１１２４号公報
【特許文献６】イタリア特許１１９０４４２号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【００１０】

本発明は、上記に鑑み、補酵素Ｑ$_{10}$を有効成分とする経口吸収性に優れた医薬組成物を提供することを目的とするものである。

【課題を解決するための手段】

【００１１】

本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、還元型補酵素Ｑ$_{10}$を含有する医薬組成物を調製し、これを患者に経口投与したところ、驚くべきことに、従来の酸化型補酵素Ｑ$_{10}$のみを含有する医薬組成物と比較して、明らかに高いバイオアベイラビリティを発揮することを見出し、本発明を完成した。

本発明は、補酵素Ｑ$_{10}$を有効成分とする医薬組成物であって、上記補酵素Ｑ$_{10}$は、２０重量％を超える還元型補酵素Ｑ$_{10}$を含有するものである医薬組成物である。

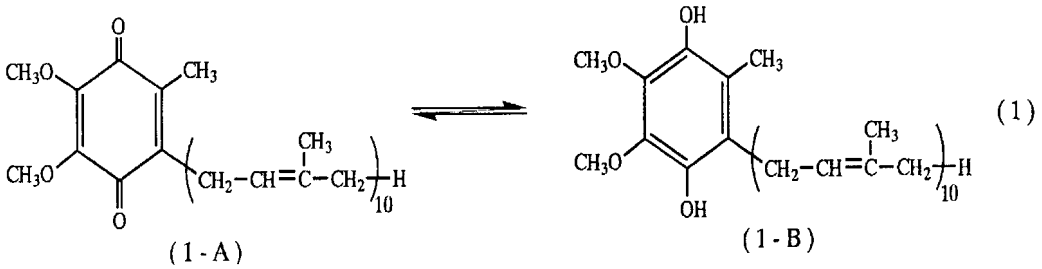
以下に本発明を詳述する。

【００１２】

補酵素Ｑ$_{10}$は、生体内においてはかなりの部分が還元型で存在することが知られており、その割合は通常４０～９０％程度である。還元型補酵素Ｑ$_{10}$は生体内で容易に酸化型に変換され、逆に、酸化型補酵素Ｑ$_{10}$は生体内で容易に還元型に変換される。従って、生体内における補酵素Ｑ$_{10}$は、一般に、下記式（１）によって表すことができる。

【００１３】

【化２】



【００１４】

上記式（１）中、一般式（１－Ａ）は酸化型補酵素Ｑ$_{10}$であり、一般式（１－Ｂ）は還元型補酵素Ｑ$_{10}$である。

従来の補酵素Ｑ$_{10}$を有効成分とする医薬組成物においては、上記化学式（１－Ａ）で表される酸化型補酵素Ｑ$_{10}$のみを有効成分として含有していた。これに対して、本発明の医薬組成物は、有効成分である補酵素Ｑ$_{10}$として上記化学式（１－Ｂ）で表される還元型補酵素Ｑ$_{10}$を含有するものを用いる。このため、従来の酸化型補酵素Ｑ$_{10}$のみを有効成分とする医薬組成物に比べ、経口吸収性に優れ、より高いバイオアベイラビリティを発揮する。

【００１５】

上記還元型補酵素Ｑ$_{10}$を得る方法としては特に限定されず、例えば、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により補酵素Ｑ$_{10}$を得た後、クロマトグラフィーにより流出液中の還元型補酵素Ｑ$_{10}$区分を濃縮する方法等を採用することができる。この場合においては、必要に応じて、上記補酵素Ｑ$_{10}$に対し、水素化ほう素ナトリウム、亜ジチオン酸ナトリウム（ハイドロサルファイトナトリウム）等の一般的な還元剤を添加し、常法により上記補酵素Ｑ$_{10}$中に含まれる酸化型補酵素Ｑ$_{10}$を還元して還元型補酵素Ｑ$_{10}$とした後にクロマトグラフィーによる濃縮を行ってもよい。また、既存の高純度補酵素Ｑ$_{10}$に上記還元剤を作用させる方法によっても得ることができる。

【００１６】

本発明の医薬組成物を得る方法としては特に限定されず、例えば、上述のようにして得られる還元型補酵素Ｑ$_{10}$と市販の酸化型補酵素Ｑ$_{10}$とを、イソプロピルアルコール、アセトン、エーテル等の通常使用される適当な溶剤に溶解させることにより、上記還元型補酵素Ｑ$_{10}$を所望量含有する医薬組成物を得ることができる。また、上記還元型補酵素Ｑ$_{10}$と上記酸化型補酵素Ｑ$_{10}$とを固体のまま単に混合してもよい。また、上述した補酵素Ｑ$_{10}$の製造工程で得られる酸化型補酵素Ｑ$_{10}$及び還元型補酵素Ｑ$_{10}$の混合物をそのまま使用することもできる。更に、上記既存の高純度補酵素Ｑ$_{10}$の還元反応の時間や還元剤の種類又はその量を制御することによっても直接本発明の医薬組成物を得ることができる。

【００１７】

本発明の医薬組成物においては、還元型補酵素Ｑ$_{10}$が、補酵素Ｑ$_{10}$全量の２０重量％より多い。２０重量％以下であると、得られる医薬組成物のバイオアベイラビリティ向上の効果は得られない。好ましくは、４０重量％以上であり、より好ましくは、６０重量％以上である。また、上記還元型補酵素Ｑ$_{10}$の含有率が高すぎると、製造プロセスが複雑となり、製造コストも増加するので、極端に上記還元型補酵素Ｑ$_{10}$の含有率を高める必要はない。

【００１８】

本発明の医薬組成物は、例えば、虚血性心疾患、老人性心筋硬化症、高血圧性心疾患等の症状に有効な強心剤等として用いることができる。また、その他、栄養剤、栄養補助剤、動物薬等として用いることもできる。

【００１９】

本発明の医薬組成物からなる製剤の剤形としては特に限定されず、例えば、粉末剤であっ

てもよく、結合剤を加えて顆粒剤としてもよく、圧縮して錠剤としてもよく、粉末剤又は顆粒剤をカプセルに充填してカプセル剤としてもよい。また、天然油、油状の高級脂肪酸、高級脂肪酸モノグリセライド又はこれらの混合物を加え、油状のまま充填してソフトカプセル剤とすることもできる。この場合においては、ゼラチンを主体としたもの又はその他の水溶性高分子物質を主体としたもの等を使用することもできる。また、このようなカプセルにはマイクロカプセルも含まれる。

【００２０】

本発明の医薬組成物には、更に、上記還元型補酵素Q_{10}の他に薬剤学的に許容される他の製剤素材を、常法により適宜添加混合してもよい。このようなものとしては特に限定されず、例えば、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、酸化防止剤、着色剤、凝集防止剤、吸収促進剤、薬効成分の溶解補助剤、安定化剤等が挙げられる。

【００２１】

上記賦形剤としては特に限定されず、例えば、白糖、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

上記崩壊剤としては特に限定されず、例えば、澱粉、寒天、クエン酸カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、デキストリン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、トラガント等が挙げられる。

上記滑沢剤としては特に限定されず、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。

【００２２】

上記結合剤としては特に限定されず、例えば、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トラガント、シェラック、ゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ソルビトール等が挙げられる。

上記酸化防止剤としては特に限定されず、例えば、アスコルビン酸、トコフェロール、ビタミンＡ、β－カロチン、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。

【００２３】

上記着色剤としては特に限定されず、例えば、医薬品に添加することが許可されているもの等を用いることができる。

上記凝集防止剤としては特に限定されず、例えば、ステアリン酸、タルク、軽質無水けい酸、含水二酸化けい酸等が挙げられる。

上記吸収促進剤としては特に限定されず、例えば、高級アルコール類、高級脂肪酸類、グリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤等が挙げられる。

上記薬効成分の溶解補助剤としては特に限定されず、例えば、フマル酸、コハク酸、りんご酸等の有機酸等が挙げられる。

上記安定化剤としては特に限定されず、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル等が挙げられる。

【００２４】

本発明の医薬組成物からなる製剤を経口投与する場合における投与量は、医薬、動物薬、栄養剤等のそれぞれの用途に応じて適宜決定される。

家畜、家禽等の動物に投与する際における経口投与は、通常の試料に添加することにより行うことができ、また、常法による強制投与も可能である。

【発明の効果】

【００２５】

本発明の医薬組成物は、上述の構成よりなるので、経口吸収性に優れており、優れたバイオアベイラビリティを発揮する。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２６】

以下に実施例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例

及び製剤例のみに限定されるものではない。

【００２７】

実施例１

（１）試料の調製

検体試料１の調製

酸化型補酵素Q_{10}：還元型補酵素Q_{10}の重量比が、５：９５である混合物０．３ｇを５０℃水浴上で融解させた後、オリーブオイルを添加して６．０ｍｌとした。これを５０℃で均質に溶融混合し、油状組成物を得た。

【００２８】

比較試料１の調製

酸化型補酵素Q_{10}０．３ｇを５０℃水浴上で融解させた後、オリーブオイルを添加して６．０ｍｌとした。これを５０℃で均質に溶融混合し、油状組成物を得た。

【００２９】

（２）経口吸収試験

試験試料として検体試料１及び比較試料１を使用した。試験は、飽食条件下で飼育した雄のＣｒｊ：ＣＤ（ＳＤ）ラット（体重２６０ｇ～３００ｇ）を用いて行い、投与量は、試験試料がラットに対して、１００ｍｇ総補酵素Q_{10}／ｋｇとなるように経口投与した。また、試験は、血漿中における総補酵素Q_{10}の濃度の投与前（未投与）及び投与後の経時変化を測定した。各時点で試験試料一つにつき４匹のラットを使用した。総補酵素Q_{10}とは、酸化型補酵素Q_{10}及び還元型補酵素Q_{10}からなる混合物の総和を示す。総補酵素Q_{10}の濃度は、酸化型補酵素Q_{10}の濃度として定量され、血漿中濃度の測定は次のように行った。採取した血漿１．０ｍｌに水２．０ｍｌ、エタノール４．０ｍｌ、ｎ－ヘキサン１０．０ｍｌをこの順で加える。これを約５分間激しく振盪し、遠心分離して二層に分離した。有機溶媒層を分取し、残りの水層にｎ－ヘキサン１０．０ｍｌを加え同様の抽出操作を２回繰り返す。得られた有機溶媒層を先の有機溶媒層と一緒にし、蒸発乾固させる。これに２５０μｌのエタノール：１Ｎ塩酸（９９：１、ｖ／ｖ）を加え定量分析用サンプルとした。補酵素Q_{10}の定量分析は以下の条件に従い、高速液体クロマトグラフィーによって実施した。

【００３０】

カラム：長さ　２５０ｍｍ、直径　４．６ｍｍ、ＳＹＭＭＥＴＲＹ　Ｃ１８（Ｗａｔｅｒｓ社製）

移動相：０．５Ｍ　$NaClO_4$／C_2H_5OH：CH_3OH：CH_3CN：７０％$HClO_4$（４００：３００：３００：１、ｖ：ｖ）

検出波長：２７５ｎｍ

流速：１ｍｌ／ｍｉｎ

【００３１】

試験結果を図１に示した。なお、図１中、縦軸は血漿中の総補酵素Q_{10}濃度であり、横軸は投与後経過時間であり、各点は平均±標準偏差である。

図１より明らかなごとく、酸化型補酵素Q_{10}単独からなる組成物においては、最高血漿中濃度ピークが投与後３時間で現れているのに対して、還元型補酵素Q_{10}を含有する組成物においては、それより１時間早く投与後２時間で現れている。また、その時の濃度も還元型補酵素Q_{10}を含有する組成物における場合の方が２．１倍高い。この結果より、本発明の医薬組成物は、酸化型補酵素Q_{10}のみを含有するものに比して、明らかに早くかつより多く吸収されることが示された。

【００３２】

実施例２

（１）試料の調製

検体試料２の調製

酸化型補酵素Q_{10}：還元型補酵素Q_{10}の重量比が、２０：８０である混合物を用いて、上記実施例１記載の検体試料１と同様にして調製した。

【００３３】
検体試料３の調製
酸化型補酵素Q_{10}：還元型補酵素Q_{10}の重量比が、４０：６０である混合物を用いて、上記実施例１記載の検体試料１と同様にして調製した。
【００３４】
検体試料４の調製
酸化型補酵素Q_{10}：還元型補酵素Q_{10}の重量比が、６０：４０である混合物を用いて、上記実施例１記載の検体試料１と同様にして調製した。
【００３５】
比較試料２の調製
酸化型補酵素Q_{10}：還元型補酵素Q_{10}の重量比が、８０：２０である混合物を用いて、上記実施例１記載の検体試料１と同様にして調製した。
【００３６】
（２）経口吸収試験
試験試料として検体試料１、検体試料２、検体試料３、検体試料４、比較試料１及び比較試料２を使用した。試験は、血漿中における総補酵素Q_{10}の濃度の測定を投与後３時間に行う以外は、上記実施例１記載と同様にして行った。
【００３７】
試験結果を図２に示した。なお、図２中、縦軸は投与後３時間の血漿中の総補酵素Q_{10}濃度であり、横軸は投与に供した試料の酸化型補酵素Q_{10}：還元型補酵素Q_{10}の重量比であり、各棒は平均±標準偏差である。
図２より明らかなごとく、還元型補酵素Q_{10}が補酵素Q_{10}全量の４０重量％以上の組成物では、酸化型補酵素Q_{10}単独からなる組成物及び還元型補酵素Q_{10}が補酵素Q_{10}全量の２０重量％である組成物に比して、血漿中濃度の上昇が認められた。しかも、含有される還元型補酵素Q_{10}の重量比が増加するに従い、血漿中濃度はよりいっそう増加した。この結果より、本発明の医薬組成物は、還元型補酵素Q_{10}を補酵素Q_{10}全量の４０重量％以上含むことにより、酸化型補酵素Q_{10}のみを含有するものや、還元型補酵素Q_{10}の含有量が補酵素Q_{10}全量の２０重量％以下であるものに比して、明らかにより多く吸収されることが示された。
【００３８】
次に、酸化型補酵素Q_{10}：還元型補酵素Q_{10}の重量比が、１５：８５である酸化型補酵素Q_{10}と還元型補酵素Q_{10}との混合物（以下、「主薬」という）を有効成分とし、通常の製剤技術に従って調合した製剤例を示す。
【００３９】
製剤例１（散剤）
主薬をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、乾燥した。これをトウモロコシ澱粉と混合し、常法により散剤とした。

主薬	１０重量部
微結晶セルロース	４０重量部
トウモロコシ澱粉	５５重量部

【００４０】
製剤例２（錠剤）
主薬をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、乾燥した。これにトウモロコシ澱粉、乳糖、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを混合し、次いでポリビニルピロリドンの水溶液を結合剤として加えて常法により顆粒化した。これに滑沢剤としてタルクを加えて混合した後、１錠に主薬２０ｍｇを含有する錠剤に打錠した。

主薬	２０重量部
トウモロコシ澱粉	２５重量部
乳糖	１５重量部

カルボキシメチルセルロースカルシウム　１０重量部
微結晶セルロース　４０重量部
ポリビニルピロリドン　５重量部
ステアリン酸マグネシウム　３重量部
タルク　１０重量部

【００４１】

製剤例３（カプセル剤）

下記成分を常法により顆粒化した後、ゼラチン硬カプセルに充填した。１カプセル中に主薬２０ｍｇを含有するカプセル剤を得た。

主薬　２０重量部
微結晶セルロース　４０重量部
トウモロコシ澱粉　２０重量部
乳糖　６２重量部
ステアリン酸マグネシウム　２重量部
ポリビニルピロリドン　３重量部

【００４２】

製剤例４（ソフトカプセル剤）

大豆油部を６０℃に加温し、６０℃で熔融した主薬を加え溶解した。これにビタミンＥを少しづつ加えて均質とし、常法によりソフトカプセル化した。１カプセル中に主薬２０ｍｇを含有するソフトカプセル剤を得た。

主薬　２０重量部
ビタミンＥ　１５重量部
大豆油　３５０重量部

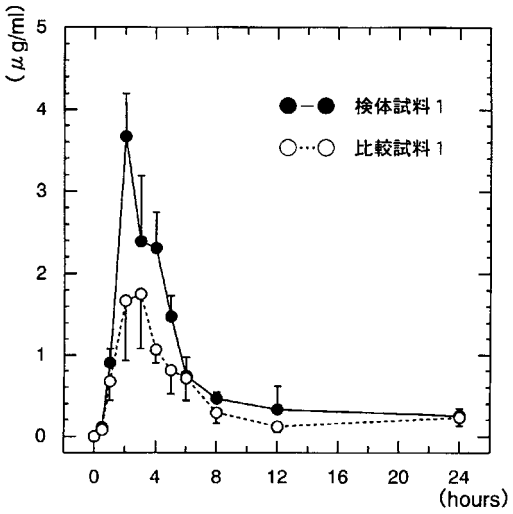
【図面の簡単な説明】

【００４３】

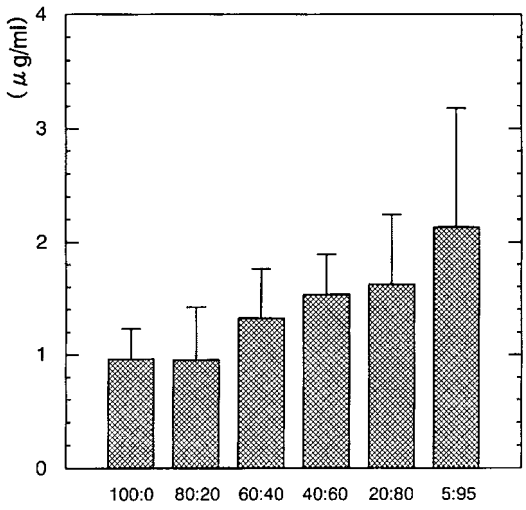
【図１】血漿中の総補酵素Q_{10}濃度と投与後経過時間との関係を示すグラフである。縦軸は血漿中の総補酵素Q_{10}濃度を表す。横軸は投与後経過時間を表す。各点は平均±標準偏差（ｎ＝４）を表す。

【図２】投与後３時間の血漿中の総補酵素Q_{10}濃度と投与に供した試料の酸化型補酵素Q_{10}：還元型補酵素Q_{10}の重量比との関係を示すグラフである。縦軸は血漿中の総補酵素Q_{10}濃度を表す。横軸は投与に供した試料の酸化型補酵素Q_{10}：還元型補酵素Q_{10}の重量比を表す。各棒は平均±標準偏差（ｎ＝４）を表す。

【図１】


(μg/ml)
5
4
3
2
1
0
検体試料１
比較試料１
0
4
8
12
16
20
24
(hours)

【図２】


(μg/ml)
4
3
2
1
0
100:0
80:20
60:40
40:60
20:80
5:95

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	***9/04***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	9/12		
Ａ６１Ｐ	***3/02***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	9/04		
Ａ６１Ｐ	***43/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	3/02		
			Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	

(72)発明者　守川　壮一
兵庫県姫路市船丘町２９３　ホワイトシャトー２Ｆ
(72)発明者　日高　隆義
兵庫県神戸市垂水区本多聞２－２１－８

Ｆターム(参考) 4C206 AA01 AA02 CA34 CB27 KA01 MA02 MA04 MA37 MA72 NA10
NA11 NA14 ZA36 ZA37 ZA40 ZA42 ZC21 ZC52 ZC75