(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2005 年8 月18 日 (18.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/074943 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61K 31/593, 47/44, 47/22, 9/08, 9/48, A61P 19/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/001749

(22) 国際出願日: 2005 年2 月7 日 (07.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-030702 2004 年2 月6 日 (06.02.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 香月 久和 (KATSUKI, Hisakazu) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 柴田 応生 (SHIBATA, Masaki) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 村松 和則 (MURAMATSU, Kazunori) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 水谷 明彦 (MIZUTANI, Akihiko) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 山内 剛 (YAMAUCHI, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒4260041 静岡県藤枝市高柳２５００ 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 鈴木 公司 (SUZUKI, Kouji) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 杜本 一夫，外(SHAMOTO, ICHIO et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目２番１号 新大手町ビル２０６区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ED-71 PREPARATION

(54) 発明の名称: ＥＤ－７１製剤

(57) Abstract: A pharmaceutical preparation which can inhibit ED-71 from yielding tachysterol and the trans isomer, which are major products of the decomposition of ED-71 during storage at room temperature. The pharmaceutical preparation comprises ((5Z,7E)-(1R,2R,3R)-2-(3-hydroxypropoxy)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1,3,25-triol, a fat, and an antioxidant.

(57) 要約: 本発明の目的は、室温保存下で生成するＥＤ－７１の主分解物であるタキステロール体およびトランス体の生成を抑制することができる製剤を提供することである。 本発明により、（（５Ｚ，７Ｅ）－（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ）－２－（３－ヒドロキシプロポキシ）－９，１０－セココレスタ５，７，１０（１９）－トリエン－１，３，２５－トリオール、油脂、および、抗酸化剤を含む製剤が提供される。

WO 2005/074943 A1

明 細 書

ED−71製剤

技術分野

[0001] 本発明は、(5Z, 7E)−(1R, 2R, 3R)−2−(3−ヒドロキシプロポキシ)−9, 10−セココレスタ5, 7, 10(19)−トリエン−1, 3, 25−トリオール(以下、「ED−71」とも称する)を含有する製剤に関する。また、ED−71のトランス型異性体である(5E, 7E)−(1R, 2R, 3R)−2−(3−ヒドロキシプロポキシ)−9, 10−セココレスタ−5, 7, 10(19)−トリエン−1, 3, 25−トリオール(以下、「トランス体」とも称する)にも関する。

背景技術

[0002] (5Z, 7E)−(1R, 2R, 3R)−2−(3−ヒドロキシプロポキシ)−9, 10−セココレスタ5, 7, 10(19)−トリエン−1, 3, 25−トリオールは、中外製薬株式会社により開発された骨形成作用を有する活性型ビタミンD_3の合成誘導体であり、骨粗鬆症治療薬として現在臨床試験中の薬物である(Bone, Vol. 30(4), 582−588, 2002)。

[0003] ED−71の製剤化においては、公知のビタミンD誘導体と同様に、ソフトカプセル剤などの製剤化手法を利用しうる。公知のビタミンD誘導体製剤については、例えば、1α, 25−ジヒドロキシコレカルシフェロールを含有する医薬組成物に0.01ー5重量%のトコフェロール類を添加することにより、1α, 25−ジヒドロキシコレカルシフェロールを安定に保つことができるとの報告(特開平6−87750)、アルファカルシドールを含有するソフトカプセル剤にdl−α−トコフェロールとジブチルヒドロキシトルエンを1:1の重量比で、抗酸化剤の総量として0.005%以上添加することにより、アルファカルシドールの保存安定性を向上させることが可能であるとの報告(特開平5−4925)などがある。しかしながら、これらは何れも、ビタミンD類の分解物の生成を抑制できるかについては触れられていなかった。

[0004] 厚生労働省発行のガイドライン(ICH Harmonized Tripartite Guideline (Impurities in New Drug Products, Q3B(R), ICH Steering Committee, 2003)によると、製剤中のある分解物の含量が1%を越える場合は、その分解物の安全性を確認することが必須条件とされている。したがって、薬物の製剤化に際しては、製剤中の各分解物の含

量がそれぞれ1％を越えないことが重要となる。

[0005] したがって、ED−71の製剤化に際しても、単に有効成分であるED−71の保存安定性を向上させるだけではなく、主分解物の生成を抑制することも実務上重要となる。

発明の開示

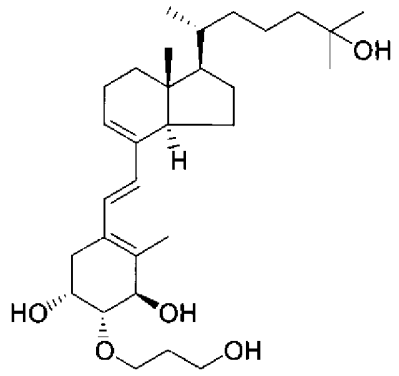
発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、ED−71の分解物の生成を抑制しうる製剤化処方を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

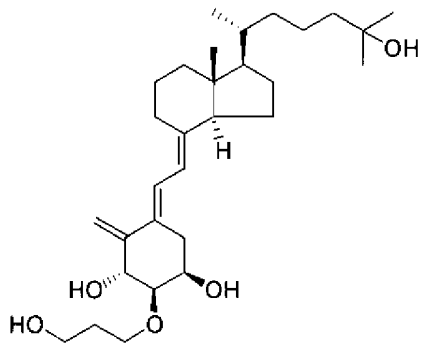
[0007] 本発明者らは、上述の問題点を解決するために鋭意検討を重ねた結果、ED−71の油脂中における主分解物が、下記の構造式で表されるED−71のタキステロール型異性体:

[0008] [化1]



[0009] (6E−(1R, 2R, 3R)−2−(3−ヒドロキシプロポキシ)−9, 10−セココレスタ−5(10), 6, 8(9)−トリエン−1, 3, 25−トリオール:以下、「タキステロール体」とも記する)、および、下記の構造式で表されるED−71のトランス体:

[0010] [化2]



[0011] ((5E, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスター5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオール)であることを見出した。そして、ED－71含有油状製剤において、抗酸化物質を添加することにより、これら分解物の生成を抑制できることを見出し、本発明を完成させた。

[0012] すなわち、本発明によれば、(1) (5Z, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスタ5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオール;(2) 油脂;および(3) 抗酸化剤を含む製剤が提供される。

[0013] 上記製剤において、(5Z, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスタ5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオールの分解物の生成が抑制されることが好ましい。(5Z, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスタ5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオールの分解物は、6E－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスター5(10), 6, 8(9)－トリエン－1, 3, 25－トリオールおよび／または(5E, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスター5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオールであってもよい。(5Z, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスタ5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオールの分解物が、6E－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスター5(10), 6, 8(9)－トリエン－1, 3, 25－トリオールおよび(5E, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスター5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリ

オールであることが、好ましい。

[0014] あるいは、上記製剤において、(5Z, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスタ5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオールの、6E－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスター5(10), 6, 8(9)－トリエン－1, 3, 25－トリオールおよび／または(5E, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスター5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオールへの分解が抑制されることが好ましい。

[0015] 上記製剤において、抗酸化剤が、dl－α－トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピルから選ばれる1種であることが好ましく、dl－α－トコフェロールであることが更に好ましい。

[0016] 上記製剤が、油状製剤であることが好ましく、ソフトカプセル剤、ハードカプセル剤または油状液剤(特には、ソフトカプセル剤)であることが好ましい。

[0017] 上記製剤において、(5Z, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスタ5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオールが油脂に対して0.000001－0.01重量%含まれ、抗酸化剤が油脂に対して0.0001－12重量%含まれることが好ましい。

[0018] さらに、本発明の別の側面によれば、ED－71のトランス型異性体である、(5E, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスター5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオールが提供される。

発明の効果

[0019] 本発明のED－71製剤により、ED－71の分解物の生成を抑制しうる製剤化処方を提供することが可能である。トランス体は、ED－71の製剤分析における標準品としても、また、種々のビタミンD系化合物の合成原料としても使用可能である。

図面の簡単な説明

[0020] [図1]40℃／75%RH下で33日間放置後の薬液のUV－HPLCクロマトグラフ(265nm)を示す。

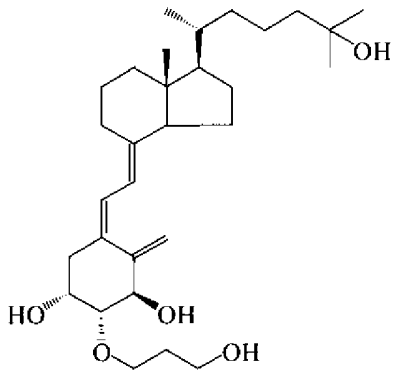
[図2]40℃／75%RH下で33日間放置後の薬液のRI－HPLCクロマトグラフを示す。

発明を実施するための最良の形態

[0021] 以下、本発明のより具体的な態様、並びに本発明を実施するための方法につき説明する。

[0022] (5Z, 7E)−(1R, 2R, 3R)−2−(3−ヒドロキシプロポキシ)−9, 10−セココレスタ−5, 7, 10(19)−トリエン−1, 3, 25−トリオール(ED−71)は、下記の構造式で表される化合物である。

[0023] [化3]



[0024] ED−71は、例えば特開平10−72432号に記載された方法に従い、(1R, 2R, 3R)−2−(3−ヒドロキシプロポキシ)コレスタ−5, 7−ジエン−1, 3, 25−トリオールを出発物質として、紫外線照射及び熱異性化反応後、逆相HPLCで精製し、濃縮後、酢酸エチルで結晶化させることにより得ることができる。

[0025] 本発明に用いる「抗酸化剤」としては、亜硝酸塩(例えば亜硝酸ナトリウム)、亜硫酸塩(例えば亜硫酸ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム)、チオ硫酸塩(例えばチオ硫酸ナトリウム)、アルファチオグリセリン、1, 3−ブチレングリコール、チオグリコール酸およびその塩(例えばチオグリコール酸ナトリウム)、チオリンゴ酸塩(例えばチオリンゴ酸ナトリウム)、チオ尿素、チオ乳酸、エデト酸塩(例えばエデト酸ナトリウム)、ジクロルイシアヌール酸塩(例えばジクロルイシアヌール酸カリウム)、クエン酸、システイン及びその塩(例えば塩酸システイン)、ベンゾトリアゾール、2−メルカプトベンズイミダゾール、エリソルビン酸およびその塩(例えばエリソルビン酸ナトリウム)、アスコルビン酸およびそのエステル化合物(例えばL−

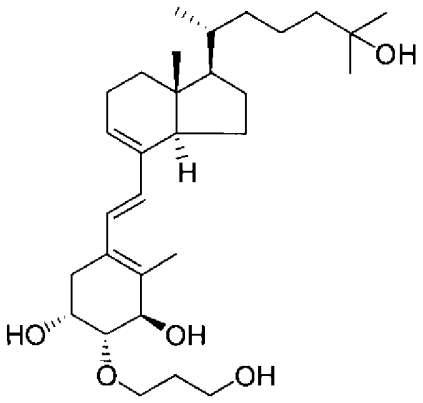
アスコルビン酸ステアリン酸エステル、パルミチン酸アスコルビン酸)、リン脂質(例えば大豆レシチン)、金属キレート剤およびその塩(例えば、エチレンジアミン四酢酸、エチレンジアミン四酢酸カルシウムニナトリウム、エチレンジアミン四酢酸ニナトリウム)、酒石酸およびその塩(例えばロッシェル塩)、ポリフェロール類(例えばカテキン)、グルタチオン、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、天然ビタミンE、酢酸トコフェロール、濃縮混合トコフェロール、トコフェロール同族体(例えばd－α－トコフェロール、dl－α－トコフェロール、5, 8－ジメチルトコール、7, 8－ジメチルトコール、δ－メチルトコール、5, 7, 8－トリメチルトコトリエノール、5, 8－ジメチルトコトリエノール、7, 8－ジメチルトコトリエノール、8－メチルトコトリエノール)などが挙げられ、これらを単独で或いは2種以上を組み合わせて用いることができる。この中でも、酢酸トコフェロール、ジブチルヒドロキシトレン、天然ビタミンE、dl－α－トコフェロール、d－α－トコフェロール、濃縮混合トコフェロール、パルミチン酸アスコルビン酸、L－アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピルから選ばれる1種が好ましく、dl－α－トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピルから選ばれる1種がより好ましく、dl－α－トコフェロールが特に好ましい。

[0026] 本発明に用いられる「油脂」としては、中鎖脂肪酸トリグリセリド(以下、「MCT」とも記す)、トリカプリリン、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、植物油等が挙げられる。ここで、植物油としては、ヤシ油、オリーブ油、菜種油、落下生油、コーン油、大豆油、綿実油、ぶどう油、紅花油等が挙げられる。これらのうち、不飽和脂肪酸を含んでいない、MCT、トリカプリリン、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸が好ましく、MCTが特に好ましい。

[0027] 本発明において「ED－71の分解物」とは、ED－71を油状製剤として保存した際に検出される主要な分解物をいい、具体的にはED－71のタキステロール体およびED－71のトランス体等である。

[0028] ED－71のタキステロール体は、タキステロール骨格を有する下記の構造式で表される化合物であり、その化学名は6E－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスタ－5(10), 6, 8(9)－トリエン－1, 3, 25－トリオール)である。

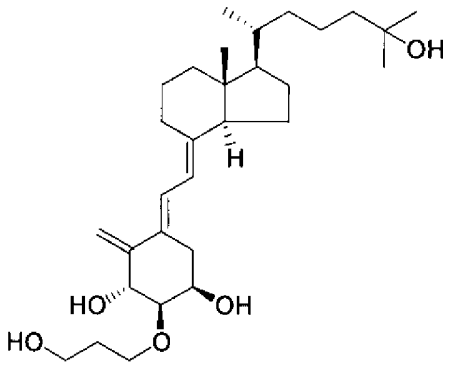
[0029] [化4]



[0030] タキステロール体は、例えば特開平10−72432号に記載された方法に従って合成することができ、或いは次の方法でも合成することができる。すなわち、(1R, 2R, 3R)−2−(3−ヒドロキシプロポキシ)−コレスタ−5, 7−ジエン−1, 3, 25−トリオールを出発物質として、そのテトラヒドロフラン溶液を低温、アルゴン雰囲気下、紫外線照射後、逆相HPLCで精製し、濃縮乾固することにより、タキステロール体を得ることができる。

[0031] ED−71のトランス体は、5−6位の二重結合がトランス配置である下記の構造式で表される化合物であり、その化学名は(5E, 7E)−(1R, 2R, 3R)−2−(3−ヒドロキシプロポキシ)−9, 10−セココレスタ−5, 7, 10(19)−トリエン−1, 3, 25−トリオールである。

[0032] [化5]



[0033] 上述したように、薬物の製剤化に際しては、有効成分の各分解物の含量がそれぞれ1%を越えないことが重要となる。

[0034] 本発明者らの検討によると、ED−71をMCTに溶解した溶液をソフトカプセルに内封した製剤を、「室温」の上限温度である30℃で12ヶ月保存した場合、タキステロール体およびトランス体の生成量はいずれも1%を越えたことから(後記の表2ー3参照)、ED−71の製剤化に際しては、これら主分解物の生成を抑制することが必要である。つまり、ED−71製剤の実用化に際しては、単にED−71の分解を防ぐだけではなく、特に、タキステロール体およびトランス体への分解を防ぐことが重要である。

[0035] タキステロール体およびトランス体は逆相液体クロマトグラフィーにより検出し、測定波長265nmにおける吸光度を測定することにより、これらの存在を確認することができる。

[0036] ED−71の分解物の生成が抑制されている状態としては、室温、遮光下で12ヶ月保存時のタキステロール体およびトランス体の生成量がそれぞれ1%以下であることが好ましく、0．3%以下であることがより好ましく、0．1%以下であることが特に好ましい。

[0037] 本発明において「油状製剤」とは、薬物を油脂に溶解した溶液を、経口投与が可能な剤形に製剤化したものをいう。

[0038] 本発明において利用可能な油状製剤としては、ソフトカプセル剤、ハードカプセル剤、油状液剤等が挙げられる。

[0039] ソフトカプセル剤とは、ゼラチン等のフィルム形成成分を主成分とする皮膜に、薬物を油脂に溶解した配合液を封入したものをいう。ソフトカプセル剤の製法は、滴下法やロータリー・ダイ法等のソフトカプセルの製造が可能な製法であればいずれを用いてもよい。滴下法とは、カプセルの芯となる物質をカプセルの皮膜となる物質と同時にノズルから冷却液中へ滴下する際、界面張力によって二相液流が液滴となり、それが冷却されて皮膜が硬化しカプセルとなることを利用した方法である。ロータリー・ダイ法とは、2本の向かい合って回転する形成ローラーを連続したシート(ゼラチン等のゲル形成成分を含有するシート)が通過し、ローラーによってシートからカプセル形成体が押し抜かれ、同時に充填物は両方の押抜片の間に注入され、かつ押抜片の端部は熱作用により、相互に溶接され、シームソフトカプセルを形成する方法である。ビタミンD類のソフトカプセル剤およびその製造方法としては、例えば、国際公開公報WO01／15702号、国際公開公報WO02／13755号、国際公開公報WO03／094897号、国際特許出願PCT／JP03／07885号などに記載されたものを挙げることができる。

[0040] ハードカプセル剤とは、ゼラチン等のフィルム形成成分を主成分とするキャップとボディーからなる殻カプセルに、薬物を含有する溶液を充填し、溶液が漏れないようにキャップとボディーの重合部にゼラチン液等を塗りシールを施したものである。

[0041] ソフトカプセル剤およびハードカプセル剤の皮膜は、フィルム形成成分、可塑剤、遮光剤等からなり、これらを配合したものである。

[0042] フィルム形成成分には、各種ゼラチン等の動物由来成分であっても、各種水溶性高分子等の非動物由来成分であってもよく、これら成分を任意の割合で1種以上配合して用いることができる。動物由来成分とは、アルカリ処理ゼラチン、酸処理ゼラチン、化学修飾ゼラチン等が挙げられる。化学修飾ゼラチンとしては、その修飾様式は特に限定されないが、ゼラチンのアミノ基とコハク酸、フタル酸、酢酸等の物質を反応させて製造したものを用いることができる。化学修飾ゼラチンに用いるゼラチンはアルカリ処理ゼラチンでも酸処理ゼラチンであってもよい。非動物由来成分としては、寒天、カラギーナン、アルギン酸などの海藻から抽出される多糖類、ローストビーンガム、グアーガム、タマリンドガム、カシアガム、タラビーンガムなどの植物種子より得られ

る多糖類、アラビアガム、トラガントガム、アーモンドガム、ダムソンガムなどの植物が分泌する多糖類、ペクチン、アラビノガラクタン、グルコマンナンなどの植物から抽出される多糖類、ジェランガム、キサンタンガム、プルラン、デキストラン、カードランなどの微生物から得られる多糖類、結晶セルロース、メチルセルロース、カルボキシルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど繊維素粘質物などが挙げられる。

[0043] 可塑剤としては、グリセリン、ソルビトール、マルトース、グルコース、マルチトース、蔗糖、キシリトール、マンニトール、エリスリトール、ポリエチレングリコール類(分子量400ー6000)等が挙げられ、本発明ではこれらの可塑剤を1種以上使用することができる。

[0044] 遮光剤としては、酸化チタン、三二酸化鉄(ベンガラ)、黄色三二酸化鉄、黄酸化鉄、酸化亜鉛等の金属酸化物、タルク、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸等の無機化合物、カラメル、食用赤色3号アルミニウムレーキ、食用黄色4号アルミニウムレーキ、食用黄色5号アルミニウムレーキ、食用緑色3号アルミニウムレーキ、食用青色2号アルミニウムレーキ、銅クロロフィリンナトリウム等の食用色素等であり、本発明ではこれらの非水溶性遮光剤を1種以上使用することができる。

[0045] 「油状液剤」とは、薬物を含有する油状溶液を密封容器(例えば、ガラス容器、プラスチック容器やスティック包装容器等)に充填したものである。

[0046] 本製剤に用いる油脂の量は特に限定されないが、カプセル剤(ソフトカプセル剤、ハードカプセル剤)については、1カプセル当たり50ー500mgであることが好ましく、60ー250mgであることが特に好ましい。油状液剤の場合に用いる油脂の量としては、1容器当たり0.5ー5gであることが好ましく、1ー3gであることが特に好ましい。

[0047] 製剤中に含まれるED−71含量は特に限定されないが、単位製剤当たりのED−71量として0.05ー5μg含まれているものが好ましく、0.5ー0.75μg含まれているものが特に好ましい。これを油脂中ED−71濃度に換算すると、カプセル剤の場合は、0.00001重量%以上が好ましく、0.0002重量%以上が特に好ましく、0.01重量%以下が好ましく、0.00125重量%以下が特に好ましい。油状液剤の場合は、0.0

00001重量%以上が好ましく、0．000017重量%以上が特に好ましく、0．001重量%以下が好ましく、0．000075重量%以下であることが特に好ましい。

[0048] 抗酸化剤の油脂への配合量も特に限定されないが、抗酸化剤として使用可能な最大使用量以下の量(例えば、医薬品添加物辞典(薬事日報社，2000)に記載されている承認前例の最大使用量以下、食品添加物公定書(日本食品添加物協会，1999)に記載されている使用制限量以下の量など)を通常用いることができる。

[0049] 中でも、dl－α－トコフェロールについては、カプセル剤の場合、油脂中に0．0001重量%以上含まれていることが好ましく、0．002重量%以上であることがより好ましく、0．01重量%以上であることが特に好ましく、12重量%以下含まれていることが好ましく、1重量%以下であることがより好ましく、0．1重量%以下であることが特に好ましい。油状液剤の場合は、油脂中に0．0001重量%以上含まれていることが好ましく、0．002重量%以上であることがより好ましく、0．01重量%以上であることが特に好ましく、1．2重量%以下含まれていることが好ましく、1重量%以下であることがより好ましく、0．1重量%以下であることが特に好ましい。ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル等についても、上記のdl－α－トコフェロールと同様である。

[0050] なお、本出願が主張する優先権の基礎となる出願である特願2004－30702号の開示は全て引用により本明細書の中に取り込まれる。

実施例

[0051] 以下に実施例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。尚、以下の実施例において、ED－71およびタキステロール体は、特開平10－72432号に記載の方法により合成したものを用いた。

[0052] 実施例1：トランス体((5E，7E)－(1R，2R，3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9，10－セココレスタ－5，7，10(19)－トリエン－1，3，25－トリオール)の合成および物性データ

(合成および精製方法)

ED－71 500mgを窒素雰囲気下、50mLナス型フラスコに入れ、そこに液体二酸化硫黄30mLを注入し、3時間還流(約－15℃)攪拌した。二酸化硫黄を留去して、(5

Z, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロプロポキシ)－6, 19－スルフォン－9, 10－セココレスター5(10), 7－ジエン－1, 3, 25－トリオール(以下「二酸化硫黄付加体」と記す)を淡黄色固体として560mg得た。50mLナス型フラスコ中に、二酸化硫黄付加体200mg、炭酸水素ナトリウム500mg、エタノール20mLを加え、攪拌下210分間還流した。冷却後、不溶物を濾別し、溶液を濃縮乾固した。濃縮乾固物をエタノール10mL、ジエチルエーテル10mLに溶解し、濾過後、溶液を濃縮乾固した。

[0053] 乾固物を逆相系分取HPLC(装置:日立製作所製、カラム:Kromasil ODS(KR100－7－C18, 250×20mmI. D. , Eka Chemicals製)、移動相:50%－アセトニトリル水溶液、流速:9. 99mL／min、検出:UV＝220nm及び265nm)で展開処理し、54分から68分の溶出部分を分取した。分取液を濃縮乾固して約50mgの白色固体を得た。得られた白色固体は少量のエタノールと酢酸エチル0. 5mLを用いて溶解し、－20℃設定の冷凍庫中で結晶化した。析出してきた結晶を分離し、微量の酢酸エチルで洗浄し、乾燥してトランス体39mg(収率22%)を得た。

[0054] (物性データ)

HPLC純度:99. 6%(HPLC条件:Kromasil ODS 100－5C18, 5μm, 4. 6mmI. D. ×250mm、55%アセトニトリル水溶液、流速0. 9mL／分、220nm、1mg／mL 10μL、面積測定範囲4～30分).

^{1}H－NMR($CDCl_3$)(ppm):6. 63(1H, d, J＝11. 2Hz), 5. 85(1H, d, J＝11. 6Hz), 5. 18(1H, t, J＝1. 8Hz), 5. 13(1H, t, J＝1. 8Hz), 4. 43(1H, d, J＝8. 3Hz), 4. 28(1H, ddd, J＝3. 6Hz, 3. 6Hz, 3. 6Hz), 3. 7～4. 0(3H, m), 3. 34(1H, dd, J＝2. 8Hz, 8. 4Hz), 1. 21(6H, s), 0. 93(3H, d, J＝6. 3Hz), 0. 56(3H, s).

^{13}C－NMR($CDCl_3$)(ppm):149. 2, 145. 4, 132. 0, 123. 4, 116. 0, 109. 0, 84. 2, 71. 3, 71. 1, 66. 3, 61. 2, 56. 5, 45. 9, 44. 4, 40. 5, 36. 4, 36. 0, 31. 8, 29. 3, 29. 2, 29. 1, 27. 6, 23. 5, 22. 3, 20. 8, 18. 8, 18. 4, 12. 2.

UV(エタノール)(λmax):209. 8nm(ε12300), 274. 6nm(ε23200).

IR(KBr)(cm^{-1}):3365, 2951, 2935, 2877, 2845, 1628, 1468, 1458, 14

37, 1375, 1363, 1350, 1333, 1215, 1120, 1080, 1059, 1034, 997, 958, 947, 933, 904, 891, 872, 729, 715, 683, 638, 627。

[0055] 実施例2: ED−71含有ソフトカプセル剤における主分解物の同定

(方法)

トリチウム標識したED−71(2β−([3−^{3}H]−3−ヒドロキシプロピル)−1α, 3β−25−トリヒドロキシコレスタ−5、7、10(19)−トリエン(または、(5Z, 7E)−(1R, 2R, 3R)−2−([3−^{3}H]−3−ヒドロキシプロポキシ)−9, 10−セココレスタ5, 7, 10(19)−トリエン−1, 3, 25−トリオールとも標記する。以下「^{3}H−ED−71」と記す)を用い(J. Labeled Cpd. Radiopharm. 42, 519−525(1999))、これを未標識のED−71とともにMCTに溶解した(ED−71濃度:1μg/100 mg, ^{3}H−ED−71濃度:1. 38 MBq/mL)。この薬液を空のソフトカプセル(カプセル剤皮はゼラチン47. 67 mg, グリセリン16. 68 mgおよび酸化チタン0. 65 mgから成るもので、ロータリー・ダイ法により製造したもの)に注射針付シリンジを用い充填し(0. 08 mL/カプセル)、ゼラチンでシールし、40℃/75%RH、遮光下で、33日間放置した。薬液中に生成した分解物を、UVおよびRI検出器を装備したHPLC(島津製作所製)により検出した。

[0056] HPLC分析条件

カラム:YMC−Pack ODS AM−303(250×4. 6 mm, 5 μm)、YMC製

移動相:アセトニトリル/水=1:1

流速:1. 2 mL/分

ピーク検出:UV265 nm, RI

カラム温度:30℃

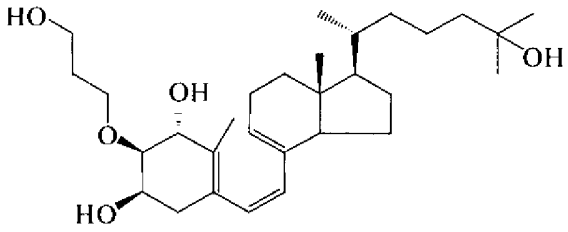
(結果)

40℃/75%RH下で33日間放置後の薬液をHPLCにより測定したクロマトグラムを、それぞれ図1および図2に示す。RIのクロマトグラムには、ED−71に対応する主たるピークおよびプレ体に対応する17分付近のマイナーピーク以外に、16分付近と24分付近にもそれぞれマイナーピークが検出された。これら2種のピークは40℃/75%RHで保存する前のサンプルには検出されないこと、およびRI−HPLCで検出されたピークは^{3}H−ED−71由来のピークであることから、これら2種の成分がED−71

の主分解物であることが示唆された。16分付近に溶出したピークは、タキステロール体の標準溶液を同一HPLC条件で分析した場合に検出された主ピークの溶出位置とほぼ一致したため、このピークはタキステロール体由来のピークであると考えられる。また、24分付近に溶出したピークは、トランス体の標準溶液を同一HPLC条件で分析した場合に検出された主ピークの溶出位置とほぼ一致したため、このピークはトランス体由来のピークであると考えられる。

[0057] なお、ED−71のプレ体(化学名:6Z−(1R, 2R, 3R)−2−(3ヒドロキシプロポキシ)−9, 10−セココレスタ−5(10), 6, 8(9)−トリエン−1, 3, 25−トリオール)は、ED−71と、油液中、水溶液中またはエタノールなどの有機溶媒中において平衡関係にある異性体として存在する化合物であり(特開平10−72432号)、下記の構造式で示される。

[0058] [化6]



ＥＤ－７１のプレ体

[0059] 実施例3:

ED−71含有製剤における主分解物の生成に及ぼす抗酸化剤の影響を調べるために、ED−71および抗酸化剤を含有するMCT溶液を充填したソフトカプセル剤を各種条件で保存し、タキステロール体およびトランス体の生成挙動を評価した。

[0060] (処方)

表1に被験ソフトカプセルの処方を示す。ED−71はMCTに対して、0.0001重量%となるよう配合した。抗酸化剤としては、dl−α−トコフェロール(和光純薬工業製)およびBHT(ジブチルヒドロキシトルエン)(和光純薬工業製)を、単独または併用して

用いた。各抗酸化剤の添加量は、MCTに対してそれぞれ0．02重量％となるように配合した。抗酸化剤を含有する処方を処方1、2、3とし、抗酸化剤を含有しない処方を対照処方1とした。

[0061] [表1]

表１　ソフトカプセル処方

原料名	対照処方１	処方１	処方２	処方３
	無添加	BHT添加	トコフェロール添加	BHT+トコフェロール添加
カプセル剤皮				
ゼラチン(APB-H)	47.67 ｍｇ			
グリセリン	16.68 ｍｇ			
酸化チタン	0.65 ｍｇ			
精製水				
小計	65.00 ｍｇ			
芯液				
ＥＤ－７１	1 μg	1 μg	1 μg	1 μg
無水エタノール	1.30 ｍｇ	1.30 ｍｇ	1.30 ｍｇ	1.30 ｍｇ
BHT	－	0.02 ｍｇ	－	0.02 ｍｇ
DL-α-トコフェロール	－	－	0.02 ｍｇ	0.02 ｍｇ
ＭＣＴ(ODO-C)	98.70 ｍｇ	98.68 ｍｇ	98.68 ｍｇ	98.66 ｍｇ
小計	100.00 ｍｇ	100.00 ｍｇ	100.00 ｍｇ	100.00 ｍｇ
計	165.00 ｍｇ	165.00 ｍｇ	165.00 ｍｇ	165.00 ｍｇ

[0062] （ソフトカプセル製法）

ソフトカプセルは、シームレスカプセル充填機（スフェレックス、フロイント産業製）を用いて滴下法で、1カプセルあたりの薬液重量および皮膜重量がそれぞれ100mgおよび65mgとなるように製造した。

[0063] （保存条件）

ソフトカプセルをガラス瓶に約100カプセルずつ入れ、密栓した状態および密栓しない状態で、30℃／60％RH、遮光下にそれぞれ12ヶ月間保存した。

[0064] （タキステロール体、トランス体の確認法）

保存期間終了後に、各ソフトカプセルから薬液を抜き取り、そのうち50μLをHPLC分析に供した。

[0065] カラム：YMC―Pack ODS AM―303（250×4．6 mm，5 μm）、YMC製

移動相:アセトニトリル／水=1:1

流速:1．2 mL／分

検出波長:265 nm

カラム温度:30℃

検出ピークエリアの総和に対するタキステロール体またはトランス体のピーク面積比を算出し、生成量の指標として用いた。

[0066] (ED−71含量の測定法)

ED−71含量を以下に示すHPLC法により測定し、保存期間終了後の残存率を求めた。

[0067] ・内部標準用液の調製法:

4−ヒドロキシ安息香酸ヘプチル約2mgを精密に量り取り、エタノールを加え正確に100mLとした。この溶液をエタノールにより10倍に希釈したものを内部標準溶液とした。

[0068] ・標準溶液の調製法:

ED−71標準品約2mgを精密に量り取り、エタノールを加えて正確に200mLとした。この溶液2．5mLを正確にとり、エタノールを加え正確に20mLとしたものを標準原液とした。

[0069] MCT約300mgを10mLナシ型フラスコにとり、標準原液2mLおよび内部標準溶液2mLを加えた。これを室温にてエバポレータで10分間以上減圧乾燥し、残留したMCT溶液を標準溶液とした。

[0070] ・試料溶液の調製法:

カプセルから薬液を抜き取り、そのうち約300mgを精密に10mLナシ型フラスコに量り取った。これに内部標準溶液を正確に2mL加えた後、室温にてエバポレータで10分間減圧乾燥し、残留したMCT溶液を試料溶液とした。

[0071] ・HPLC分析条件:

試料溶液および標準溶液50μLを、下記の条件でカラムスイッチング方式のHPLC分析に供した。

[0072] カラム:YMC−Pack ODS AM−303(250×4．6mm，5μm)、YMC製

移動相:(プレカラム)A液にアセトニトリル・水混液(1:1)、B液にアセトニトリルを用いて、グラジエントによりMCTを溶出する。

[0073] (分析カラム):アセトニトリル・水混液(1:1)

流速:1.2mL/分

検出波長:265nm

カラム温度:23℃.

(結果)

HPLCによる、タキステロール体、トランス体、ED−71の検出結果を表2ー4に示す。

[0074] [表2]

表2 ED−71 1μg含有ソフトカプセルを入れた容器を密栓および開放状態で30℃/60%RH、遮光下で保存時のタキステロール体のピークエリア比

		タキステロール体ピークエリア比			
保存条件	保存期間(ヶ月)	対照処方1 無添加	処方1 BHT	処方2 トコフェロール	処方3 BHT+トコフェロール
30℃/60%RH	0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
密栓	6	1.31	N.D.	N.D.	N.D.
	12	1.85	0.56	N.D.	N.D.
30℃/60%RH	0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
開放	6	1.54	N.D.	N.D.	N.D.
	12	2.06	0.63	N.D.	N.D.

n=1, N.D. <0.1%

[0075] [表3]

表3 ED−71 1μg含有ソフトカプセルを入れた容器を密栓および開放状態で30℃/60%RH、遮光下で保存時のトランス体ピークエリア比

		トランス体ピークエリア比			
保存条件	保存期間(ヶ月)	対照処方1 無添加	処方1 BHT	処方2 トコフェロール	処方3 BHT+トコフェロール
30℃/60%RH	0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
密栓	6	1.31	N.D.	N.D.	N.D.
	12	1.85	0.56	N.D.	N.D.
30℃/60%RH	0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
開放	6	1.54	N.D.	N.D.	N.D.
	12	2.06	0.63	N.D.	N.D.

n=1, N.D. <0.1%

[0076] [表4]

表４　ＥＤ－７１　１μｇ含有ソフトカプセルを入れた容器を密栓および開放状態で３０℃／６０％ＲＨ、遮光下で保存時のＥＤ－７１の残存率

		ED-71残存率 (%)			
保存条件	保存期間 (ヶ月)	対照処方1 無添加	処方1 BHT	処方2 トコフェロール	処方3 BHT+トコフェロール
30℃/60%RH	6	96.7	99.9	100.5	100.0
密栓	12	93.0	98.3	98.3	98.6
30℃/60%RH	6	93.6	98.0	97.6	97.9
開放	12	88.1	93.7	95.0	95.5

n=1

[0077] 表2ー3から明らかなように、開放状態で12ヶ月保存時の対照処方製剤におけるタキステロール体およびトランス体の生成量は、ピークエリア比としてそれぞれ、1．741％および2．06％であったのに対し、処方2、3では、いずれも検出限界以下（0．1％）にまで抑制されていた。表4から明らかなように、処方1、2、3の方が対照処方に比べてED−71の残存率も高かった。以上の結果から、抗酸化剤を添加した処方1、2、3では、いずれも対照処方に比べて、タキステロール体およびトランス体の生成が抑制されていることが示された。

[0078] 実施例4:

ED−71含有製剤における主分解物の生成に及ぼす抗酸化剤の添加量の影響を調べるために、dl−α−トコフェロールの添加量が異なるED−71含有MCT溶液を充填したソフトカプセルを各種条件で保存し、タキステロール体、トランス体の生成挙動を評価した。

[0079] （処方）

表5に被験ソフトカプセルの処方を示す。ED−71はMCTに対して、0．001重量％となるよう配合した。抗酸化剤としては、dl−α−トコフェロール（エーザイ製）を用いて、MCTに対して0．002％，0．005％，0．01％，0．02％および0．04重量％となるように配合した（それぞれ、処方4，5、6、7，8）。dl−α−トコフェロールを含有しない処方を対照処方2とした。

[0080] [表5]

表5 ソフトカプセル処方

原料名	対照処方2	処方4	処方5	処方6	処方7	処方8
	0%	0.002%	0.005%	0.01%	0.02%	0.04%
カプセル剤皮						
ゼラチン(APB-H)	47.67 mg					
グリセリン	16.68 mg					
酸化チタン	0.65 mg					
(精製水)	(71.84 mg)					
計	65.00 mg					
芯液						
ED－71	0.001 mg	0.001 mg	0.001 mg	0.001 mg	0.001 mg	0.001 mg
無水エタノール	1.300 mg	1.300 mg	1.300 mg	1.300 mg	1.300 mg	1.300 mg
dl－α－トコフェロール	0.000 mg	0.002 mg	0.005 mg	0.010 mg	0.020 mg	0.040 mg
MCT(ODO-C)	98.700 mg	98.697 mg	98.694 mg	98.689 mg	98.679 mg	98.659 mg
計	100.000 mg	100.000 mg	100.000 mg	100.000 mg	100.000 mg	100.000 mg

[0081] (ソフトカプセル製法)

ソフトカプセルは、シームレスカプセル充填機(スフェレックス、フロイント産業製)を用いて滴下法で、1カプセルあたりの薬液重量および皮膜重量がそれぞれ100mgおよび65mgとなるように製造した。

[0082] (保存条件とタキステロール体、トランス体の確認法)

ソフトカプセルをガラス瓶に約100カプセルずつ入れ、密栓した状態で、40℃、遮光下に3ヶ月間保存した。保存期間終了後に、各ソフトカプセルから薬液を抜き取り、タキステロール体およびトランス体の生成量を実施例3に記載の方法で測定した。

[0083] (結果)

HPLCによる、タキステロール体、トランス体の検出結果を表6、7に示す。

[0084] [表6]

表6　ED－71　1μg含有ソフトカプセルを入れた容器を密栓状態で
40℃、遮光下で保存時のタキステロール体ピークエリア比

		タキステロール体ピークエリア比					
保存条件	保存期間(ヶ月)	処方2 (0%)	処方4 (0.002%)	処方5 (0.005%)	処方6 (0.01%)	処方7 (0.02%)	処方8 (0.04%)
	0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
40℃	1	1.22	0.46	0.27	0.24	N.D.	N.D.
密栓	2	2.81	0.90	0.51	0.46	0.28	N.D.
	3	4.04	1.34	0.86	0.64	0.42	0.23

カッコ内はｄｌ－α－トコフェロール添加量

n=1, N.D. <0.1%

[0085] [表7]

表7　ED－71　1μg含有ソフトカプセルを入れた容器を密栓状態で
40℃、遮光下で保存時のトランス体ピークエリア比

		トランス体ピークエリア比					
保存条件	保存期間(ヶ月)	対照処方2 (0%)	処方4 (0.002%)	処方5 (0.005%)	処方6 (0.01%)	処方7 (0.02%)	処方8 (0.04%)
	0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
40℃	1	0.87	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
密栓	2	2.18	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	3	3.33	0.60	0.14	N.D.	N.D.	N.D.

カッコ内はｄｌ　α　トコフェロール添加量

n=1, N.D. <0.1%

[0086] 表6、7から明らかなように、dl－α－トコフェロール添加量が0．002重量%の場合でも、対照処方に比べて、タキステロール体およびトランス体の生成抑制効果が認められた。タキステロール体については、dl－α－トコフェロール添加量依存的な生成抑制効果が認められた。一方、トランス体の生成抑制効果は、dl－α－トコフェロールの添加量が0．01%以上の領域ではいずれの添加量においてもトランス体の生成量は0．1%以下であった。以上の結果から、dl－α－トコフェロールはED－71主分解物の生成を濃度依存的に抑制し、dl－α－トコフェロール添加量0．002重量%においても、顕著な主分解物生成抑制効果を有することが示された。

[0087] 実施例5:

ED－71含有製剤における主分解物の生成に及ぼす各種抗酸化剤の効果を評価するために、ED－71含有MCT溶液に各種抗酸化剤を添加し、50℃下で1ヶ月保

存し、タキステロール体、トランス体の生成挙動を評価した。

[0088] (処方)

ED−71はMCTに対して、0.0017重量%となるよう配合した。抗酸化剤としては、dl−α−トコフェロール(和光純薬工業製)、ジブチルヒドロキシトルエン(和光純薬工業製)、ブチルヒドロキシアニソール(和光純薬工業製)、没食子酸プロピル(和光純薬工業製)を、それぞれ単独で使用した。各抗酸化剤の添加量はMCTに対して0.2重量%となるように配合した。抗酸化剤を含有する処方を処方9、10、11、12とし、抗酸化剤を含有しない処方を対照処方3とした。

[0089] (保存条件とタキステロール体、トランス体の確認法)

上記処方9ー12の各薬液の約1gを、それぞれスピッツ管に入れ、密栓し、50℃、遮光下に1ヶ月間保存した。保存期間終了後に、各薬液中のタキステロール体およびトランス体の生成量を実施例3に記載の方法で測定した。

[0090] (結果)

HPLCによる、タキステロール体、トランス体の検出結果を表8に示す。

[0091] [表8]

表8 ED−71含有MCT溶液を50℃、遮光下で1ヶ月保存時のタキステロール体およびトランス体のピークエリア比

処方	抗酸化剤	ピークエリア比(%)	
		タキステロール体	トランス体
対照処方3	使用せず	0.76	0.43
処方9	dl−α−トコフェロール	N.D.	N.D.
処方10	ジブチルヒドロキシトルエン	N.D.	N.D.
処方11	ブチルヒドロキシアニソール	N.D.	N.D.
処方12	没食子酸プロピル	N.D.	N.D.

n=1, N.D. <0.1%

[0092] 表8から明らかなように、いずれの抗酸化剤を使用した場合も、タキステロール体およびトランス体の生成は顕著に抑制された。

[0093] 実施例6:

被験カプセルを下記処方のソフトカプセルとした以外は実施例4記載の方法に従って、ED−71含有製剤を作成しタキステロール体、トランス体の生成挙動を評価した。いずれの処方においてもタキステロール体、トランス体の生成が抑制されていた。

[0094] [表9]

表9 ソフトカプセル処方

原料名	処方13 (0.02%)	処方14 (0.02%)
カプセル剤皮		
ゼラチン(APB-H)	54.71 mg	
ソルビトール	8.34 mg	
カラメル(2MC)	1.95 mg	
(精製水)	(82.33 mg)	
計	65.00 mg	
芯液		
ＥＤ－７１	0.0005 mg	0.001 mg
無水エタノール	1.300 mg	1.300 mg
ｄｌ－α－トコフェロール	0.020 mg	0.020 mg
ＭＣＴ(ODO-C)	98.6795 mg	98.679 mg
計	100.000 mg	100.000 mg

産業上の利用可能性

[0095] 本発明のED−71製剤により、ED−71の分解物の生成を抑制しうる製剤化処方を提供することが可能である。トランス体は、ED−71の製剤分析における標準品として有用であり、また、種々のビタミンD系化合物の合成原料としても有用である。

請求の範囲

[1] (1) (5Z, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスタ5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオール

(2) 油脂、および

(3) 抗酸化剤

を含む製剤。

[2] (5Z, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスタ5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオールの分解物の生成が抑制されている、請求項1記載の製剤。

[3] (5Z, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスタ5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオールの、6E－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスター5(10), 6, 8(9)－トリエン－1, 3, 25－トリオールおよび／または(5E, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスター5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオールへの分解が抑制される、請求項1記載の製剤。

[4] (5Z, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスタ5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオールの分解物が、6E－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスター5(10), 6, 8(9)－トリエン－1, 3, 25－トリオールおよび／または(5E, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスター5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオールである、請求項2記載の製剤。

[5] (5Z, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスタ5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオールの分解物が、6E－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスター5(10), 6, 8(9)－トリエン－1, 3, 25－トリオールおよび(5E, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスター5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオールである、請求項2記載の製剤。

[6] 抗酸化剤が、dl－α－トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシア

ニソール、没食子酸プロピルから選ばれる1種である、請求項1ないし5のいずれか1項記載の製剤。

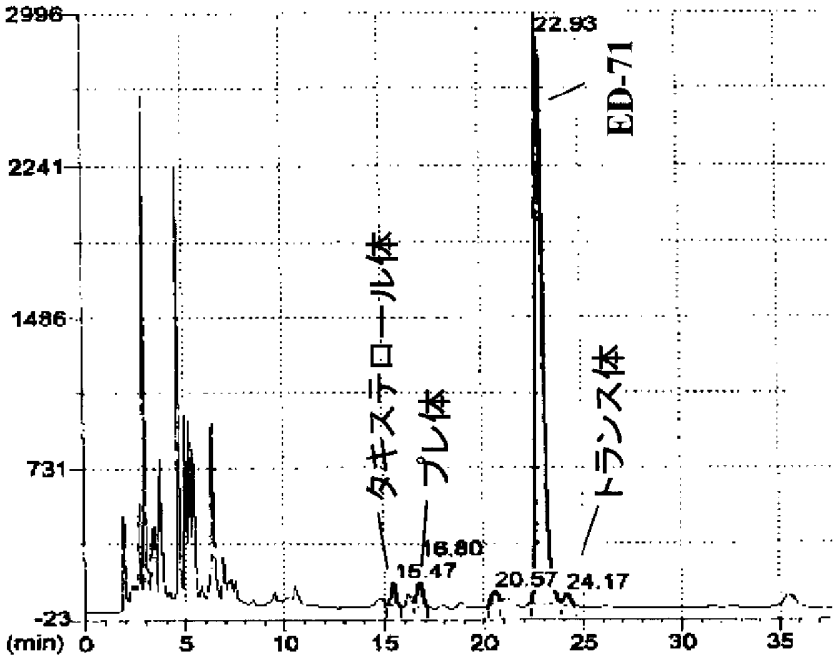
[7] ソフトカプセル剤、ハードカプセル剤または油状液剤である、請求項1ないし6のいずれか1項記載の製剤。

[8] ソフトカプセル剤である請求項1ないし7のいずれか1項記載の製剤。

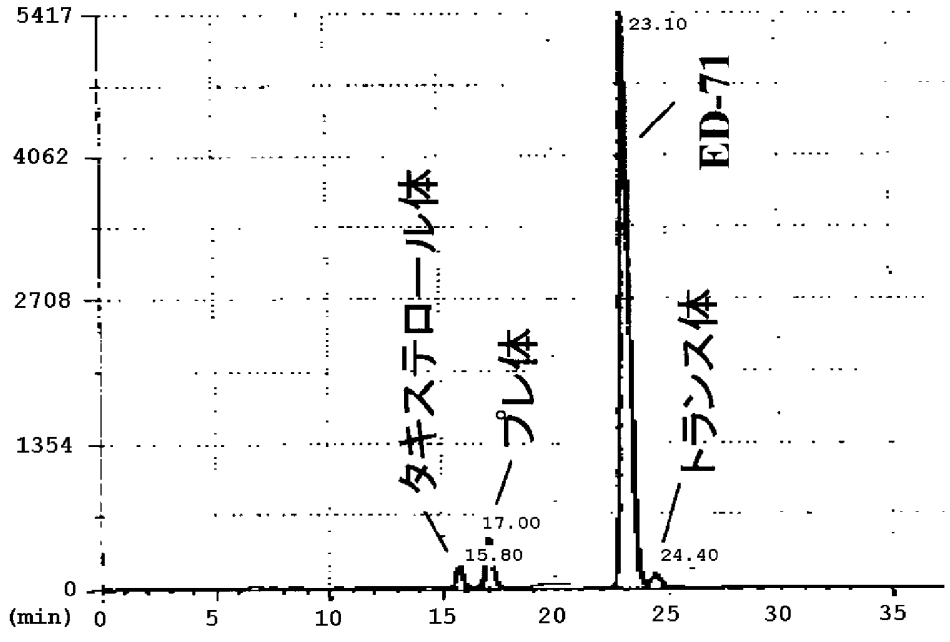
[9] (5Z, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスタ5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオールが油脂に対して0. 000001－0. 01重量%含まれ、抗酸化剤が油脂に対して0. 0001－12重量%含まれる請求項1ないし8のいずれか1項記載の製剤。

[10] (5E, 7E)－(1R, 2R, 3R)－2－(3－ヒドロキシプロポキシ)－9, 10－セココレスター5, 7, 10(19)－トリエン－1, 3, 25－トリオール。

[図1]


2996
2241
1486
731
-23
(min) 0 5 10 15 20 25 30 35
22.93
ED-71
タキステロール体
プレ体
トランス体
16.80
15.47
20.57
24.17

[図2]


5417
4062
2708
1354
0
(min) 0 5 10 15 20 25 30 35
23.10
ED-71
タキステロール体
プレ体
トランス体
17.00
15.80
24.40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/001749

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61K31/593, 47/44, 47/22, 9/08, 9/48, A61P19/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] A61K31/593, 47/44, 47/22, 9/08, 9/48, A61P19/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2002-505668 A (WOMEN & INFANT'S HOSPITAL), 19 February, 2002 (19.02.02), & WO 98/51678 A1 & CA 2289209 A & AU 9874936 A & AU 743514 B & EP 981523 A1 & US 6100294 A & US 6121312 A & US 6479538 B1 & US 2003/125309 A1	1-9 10
Y	JP 63-107929 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 May, 1988 (12.05.88), (Family: none)	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 March, 2005 (10.03.05)	29 March, 2005 (29.03.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/001749

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-072432 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 March, 1998 (17.03.98), & CA 2259339 A & AU 9731073 A & EP 924199 A1 & CN 1223639 A & IL 127861 A & US 2002/111503 A1 & US 6448421 B2 & KR 2000022113 A & US 2003/018206 A1 & US 6831183 B2 & US 2005/009794 A1 & WO 98/00397 A1	1-10
Y	JP 06-087750 A (Taiyo Pharmaceutical Industry Co., Ltd.), 29 March, 1994 (29.03.94), (Family: none)	1-10
Y	JP 05-004925 A (Teikoku Chemical Industries Co., Ltd.), 14 January, 1993 (14.01.93), (Family: none)	1-10
Y	JP 02-215765 A (Kabushiki Kaisha Hokusan), 28 August, 1990 (28.08.90), (Family: none)	1-10
Y	JP 06-041060 A (Duphar International Research B.V.), 15 February, 1994 (15.02.94), & EP 558119 A2 & ES 2140433 T3 & CA 2090264 A & US 5304291 A & IL 104844 A	1-10
Y	WO 01/090061 A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 November, 2001 (29.11.01), & AU 2001056791 A & EP 1284259 A1 & US 2003/092687 A1 & US 2005/032754 A1	10

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００５／００１７４９

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷ Ａ６１Ｋ３１／５９３，４７／４４，４７／２２，９／０８，９／４８，Ａ６１Ｐ１９／１０

B.　調査を行った分野
調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷ Ａ６１Ｋ３１／５９３，４７／４４，４７／２２，９／０８，９／４８，Ａ６１Ｐ１９／１０

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X Y	JP 2002-505668 A (ウィメン アンド インファンツ ホスピタル) 2002.02.19 & WO 98/5167 8 A1 & CA 2289209 A & AU 9874936 A & AU 743514 B & EP 981523 A1 & US 6100294 A & US 6121312 A & US 6479538 B1 & US 2003/125309 A1	1-9 10
Y	JP 63-107929 A (中外製薬株式会社) 1988.05.12 ファミリーなし	1-10
Y	JP 10-072432 A (中外製薬株式会社) 1998.03.17 & CA 2259339 A & AU 9731073 A & EP 924199 A1 & CN 1223639 A & IL 127861 A & US 2002/111503 A1 & US 6448421 B2 & KR 2000022113 A & US 2003/018206 A1 & US 6831183 B2 & US 2005/009794 A1 & WO 98/00397 A1	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１０．０３．２００５	29.3.2005

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）		
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	安藤　倫世	４Ｐ	９８３７
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９０		

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	JP 06-087750 A（大洋薬品工業株式会社）1994.03.29 ファミリーなし	1-10
Y	JP 05-004925 A（帝国化学産業株式会社）1993.01.14 ファミリーなし	1-10
Y	JP 02-215765 A（株式会社ほくさん）1990.08.28 ファミリーなし	1-10
Y	JP 06-041060 A（デュファー・インターナショナル・リサーチ・ベー・ブイ）1994.02.15 & EP 558 119 A2 & ES 2140433 T3 & CA 2090264 A & US 5304291 A & IL 104844 A	1-10
Y	WO 01/090061 A1（中外製薬株式会社）2001.11.29 & AU 2001056791 A & EP 1284259 A1 & US 2003/092687 A1 & US 2005/032754 A1	10