

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3550176号
(P3550176)

(45) 発行日 平成16年8月4日(2004.8.4)

(24) 登録日 平成16年4月30日(2004.4.30)

(51) Int.Cl.⁷

F I

C 1 1 B 5/00
A 6 1 K 9/107
A 6 1 K 31/23
A 6 1 P 3/00
C 1 1 B 3/14C 1 1 B 5/00
A 6 1 K 9/107
A 6 1 K 31/23
A 6 1 P 3/00
C 1 1 B 3/14

請求項の数 1 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-33016
(22) 出願日 平成6年2月3日(1994.2.3)
(65) 公開番号 特開平7-216382
(43) 公開日 平成7年8月15日(1995.8.15)
審査請求日 平成13年1月18日(2001.1.18)(73) 特許権者 500026119
味の素ファルマ株式会社
東京都中央区八重洲二丁目7番2号
(74) 代理人 100091731
弁理士 高木 千嘉
(74) 代理人 100080355
弁理士 西村 公佑
(72) 発明者 桂 利幸
滋賀県野洲郡野洲町高木122番地67号
(72) 発明者 福田 泰彦
滋賀県野洲郡野洲町大篠原1823番地1号
(72) 発明者 國場 幸史
滋賀県守山市金森町650番地2号

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トコフェロール強化精製エゴマ油、それを含有する脂肪輸液剤及び経口投与製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

植物油、乳化剤、グリセリン及び水を主成分とする脂肪輸液剤において、脱ガム、脱酸、脱色、脱臭、脱ロウ、活性炭処理工程からなるスチーム精製法によって精製し、トコフェロール含有量を31～200mg/100gに調整させたトコフェロール強化精製エゴマ油を使用し、生体への投与後に過酸化脂質濃度を上昇させることなく投与できることを特徴とする脂肪輸液剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、精製エゴマ油に関し、さらに詳しくは、精製エゴマ油及びそれを含有する脂肪輸液剤及び経口投与製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

一般に油脂は酸化されやすく、多価不飽和脂肪酸である α -リノレン酸を多く含有するエゴマ油は特に酸化されやすい。しかし、天然植物油は多量のトコフェロールを含有し、自らの酸化を抑制しているため経時的な安定性に問題は少ない。

【0003】

エゴマ油を脂肪輸液剤あるいは経口投与製剤の有効成分とする場合は、その精製方法が問題となる。特開平5-39217号明細書によれば、通常の工業的方法により精製したエ

ゴマ油をラットの静脈内に連続投与すると肝臓及び脾臓の明らかな腫大、また、病理学的検査において細網内皮系細胞の増加が認められるとして、エゴマ油の精製法について検討している。その結果、スチーム精製法の各工程すなわち脱ガム、脱酸、脱色、脱臭工程に脱ロウ工程と活性炭処理工程を加え、さらに前記の各処理工程を至適条件に調整することにより毒性を示す不純物を除くことができる旨記載されている。

この方法で精製されたエゴマ油（以下、単に精製エゴマ油という）は、毒性を示す不純物は除去できたものの、天然のエゴマ油と比較して酸化されやすく、著しく不安定である。従って、従来の精製エゴマ油は、その保存管理において、低温保存あるいは窒素置換された容器に保存するなど厳密な管理を必要とするため生産コストが高い問題点を有している。また、従来の精製エゴマ油は、前記のような厳密な保管管理を行っても、天然のエゴマ油のように長期保存できない。

10

【0004】

さらに、油脂の酸化により生成する過酸化脂質は生体に対して悪影響を与えることが数多く報告されており（五十嵐編：過酸化脂質と栄養，51～70頁，光生館，1986年）、酸化により過酸化脂質の含有量が増加しやすい従来の精製エゴマ油を、より安全に投与できるよう改善する必要がある。

【0005】

一般に、油脂の酸化安定性を高める方法として抗酸化剤を添加する方法が知られている。また、抗酸化剤の代表的なもののひとつとしてトコフェロールが知られている。しかし、抗酸化剤の過剰添加は、油脂の酸化を促進する恐れがあり、数種の油脂については、トコフェロールの至適含有量について検討されている（油化学，32巻，475～479頁，1983年）。特開昭63-154626号には、 α -リノレン酸を20重量%以上含有する油脂組成物に対し、その酸化を防止するためトコフェロールを添加することが記載されているが、トコフェロールの至適添加量については何等検討されていない。なお、前述の2件ともに、スチーム精製法で精製した精製エゴマ油の酸化安定性についての記述はない。

20

【0006】

一方、エゴマ油等の多価不飽和脂肪酸である α -リノレン酸を多く含有する油脂を生体内に投与した場合、生体内の過酸化脂質濃度を上昇させる懸念がある。そこで、従来の精製エゴマ油が、この好ましくない薬理作用なしに、本来の栄養効果を始めとする治療効果を得ることができるよう考慮する必要がある。

30

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の課題は、保存時における酸化安定性が高く、生体に対しても安全性の高い精製エゴマ油と、それを含有する脂肪輸液剤及び経口投与製剤を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、通常の工業的方法により精製したエゴマ油と、前述の特殊な精製法により精製した精製エゴマ油のトコフェロール含有量を定量分析した。その結果、通常の工業的方法により精製したエゴマ油のトコフェロール含有量が60～70mg/100gであるのに対し、精製エゴマ油のトコフェロール含有量は30mg/100gであった。本発明者らは、この知見に基づき、毒性を示す物質を取り除くことができるよう改良した精製方法においては、毒性を示す物質を取り除くことができる一方で、酸化を防止する役目を担うトコフェロールが減少してしまうことをつきとめた。

40

【0009】

本発明者らは、精製工程で、トコフェロール含有量が減少した従来の精製エゴマ油の酸化安定性を改善すべく、各種の抗酸化剤の添加効果について詳細に検討した。その結果、抗酸化剤のなかでは、精製により減少したトコフェロールをあらためて添加することで、それ以外の抗酸化剤を添加するより優れた効果を示すことを見だし、さらに、各種のトコフェロール濃度に調製した精製エゴマ油について、酸化安定性の指標である過酸化価を

50

経時的に測定し至適添加量域が存在することを見いだした。

【0010】

また、本発明者らは、本発明のトコフェロール強化精製エゴマ油製剤の生体投与後の過酸化脂質濃度が従来の精製エゴマ油製剤と比較して有意に低い値を示し、臨床で広く用いられ安全性が確立している精製大豆油製剤と同程度であることを見いだした。

【0011】

前述の知見に基づき完成された本発明は、スチーム精製法により精製された精製エゴマ油に、トコフェロールが添加されたトコフェロール強化精製エゴマ油であり、特に、トコフェロール含有量が $31 \sim 200 \text{ mg} / 100 \text{ g}$ になるようトコフェロールを添加したものが好ましい。さらに、本発明は、このトコフェロール強化精製エゴマ油を有効成分として含有する脂肪輸液剤及び経口投与製剤である。

10

【0012】

本発明において、トコフェロール強化精製エゴマ油のトコフェロールのより好ましい添加量としては $60 \sim 120 \text{ mg} / 100 \text{ g}$ 、さらに好ましくは $80 \sim 100 \text{ mg} / 100 \text{ g}$ である。

【0013】

本発明のトコフェロール強化精製エゴマ油は、改良されたスチーム精製法により得られる。すなわち、脱ガム、脱酸、脱色、脱臭工程に脱ロウ工程と活性炭処理工程を加え、さらに各処理条件を至適条件に変更した精製法を用いて製造される。

【0014】

前記脱ロウ工程では、低温ウィンタリング処理を行い、活性炭処理はエゴマ油に対して $0.2 \text{ w} / \text{v} \%$ 以上、好ましくは $0.5 \sim 1.0 \text{ w} / \text{v} \%$ の活性炭を使用する。脱色工程では、エゴマ油に対して $1 \text{ w} / \text{v} \%$ 以上、好ましくは $2 \sim 1.0 \text{ w} / \text{v} \%$ の活性白土を使用する。脱臭工程は 250°C 以下好ましくは $200 \sim 240^\circ\text{C}$ の高真空のもとで水蒸気の吹き込み行う。

20

【0015】

なお、トコフェロール含有量とは、精製エゴマ油にトコフェロールを添加した後の含有量であり、精製エゴマ油由来のトコフェロールも含めた含有量を示している。トコフェロールの添加方法は、スチーム精製により精製した後の精製エゴマ油に直接添加を行ってもよく、また、精製工程前や精製工程中のエゴマ油に添加してもよい。

30

【0016】

精製エゴマ油に添加されるトコフェロールは、各トコフェロール同族体の混合物もしくは単品を用いることができる。各トコフェロール同族体の混合物の組成は、天然に存在する植物油由来のトコフェロール組成が望ましいが、これに限定されるものではなく、任意に調整されたものであってよい。また、天然に限らず、合成により得られたトコフェロールを利用することもできる。

【0017】

本発明のトコフェロール強化精製エゴマ油と、それを有効成分とする脂肪輸液剤及び固形製剤は、必須ビタミンであるビタミンEの補給及びビタミンE欠乏症の予防効果も期することができ、また、医薬品の有効成分としてだけでなく健康食品等の原料にも適用できる。

40

【0018】

【作用】

従来の精製エゴマ油にトコフェロールを添加し、トコフェロール含有量を至適範囲に調整すると、精製エゴマ油の抗酸化作用が増強され、保存時における過酸化物質の生成が抑制される。さらに、このトコフェロール強化精製エゴマ油を有効成分とする脂肪輸液剤及び経口投与製剤を生体内に投与した場合、従来の精製エゴマ油に見られた過酸化脂質濃度の上昇は認められず、過酸化脂質の有害な影響なしに安全に投与できる。

【0019】

【実施例】

50

以下に実施例を挙げて本発明を説明する。

実施例 1

トコフェロールを添加して、トコフェロール含有量を $100\text{ mg} / 100\text{ g}$ に調整したトコフェロール強化精製エゴマ油 100 g 、精製卵黄レシチン 12 g 、グリセリン 25 g 及び適量の注射用蒸留水を乳化機（マイクロフルイダイザー M-110 Y 型）を用いて乳化した後、注射用蒸留水を加えて全量を $1,000\text{ ml}$ とした。ここに得られた輸液をガラス瓶に充填、窒素置換後密栓した。これを高圧蒸気滅菌することにより、トコフェロール強化精製エゴマ油 10% を含む脂肪輸液剤を調製した。

【0020】

実施例 2

流動層造粒機（フローコーター FL-10 型）のコンテナに軽質無水ケイ酸 400 g を入れ、トコフェロール含有量を $100\text{ mg} / 100\text{ g}$ に調整したトコフェロール強化精製エゴマ油 200 g をエタノール $1,000\text{ ml}$ 及びクロロホルム 200 ml に溶解したものを以下の条件でスプレーして造粒した。流速 $5\text{ ml} / \text{min}$ 、吸気温度 70°C 、スプレー圧 $1\text{ kg} / \text{cm}^2$ 、元圧 $4.5\text{ kg} / \text{cm}^2$ 。得られた造粒物を十分に乾燥し、散剤とするなり、カプセルに充填してカプセル製剤を調製した。

【0021】

比較液 1

実施例 1 のトコフェロール強化精製エゴマ油の代わりに、トコフェロール含有量が $30\text{ mg} / 100\text{ g}$ の従来の精製エゴマ油を用いた他は同様の方法で製造した脂肪輸液剤を得、

比較液 1 とした。

【0022】

比較液 2

実施例 1 のトコフェロール強化精製エゴマ油の代わりに、精製大豆油を用いた他は同様の方法で製造した脂肪輸液剤を得、比較液 2 とした。

【0023】

【試験例】

試験例 1

トコフェロール含有量が $30\text{ mg} / 100\text{ g}$ の従来の精製エゴマ油にトコフェロールを添加し、含有量が 30 （トコフェロール未添加）、 80 、 100 、 200 、 $500\text{ mg} / 100\text{ g}$ となるように経時変化試験用の試料を調製した。秤量ビンに前記各試料を 1 g ずつ精密に秤量し、各保存温度（ 40°C 、 30°C 、 5°C ）及び各酸素濃度（ 21% 、 3% 、 0% ）条件下における過酸化脂質濃度を経時的に測定した。その結果を図 1、図 2 及び図 3 に示した。

【0024】

試験例 2

実施例 1 の脂肪輸液剤、比較例 1 及び比較液 2 を被験液として、ラットに投与した場合の過酸化脂質濃度、血中脂質濃度及び栄養効果を示す体重増加量及び窒素出納について測定した。すなわち、体重約 120 g の SD 系雄性ラットを用い、ペントバルビタールナトリウム麻酔下にて開腹術を施行し、続いて中心静脈カテーテル留置術を施行した後、高カロリー輸液を $11.7\text{ ml} / \text{kg} / \text{hr}$ で 7 日間投与した。各被験液は術後 2 日目から間歇的に 7 日間投与した。各被験液の投与は、1 日当り $52.0\text{ ml} / \text{kg}$ を 4 時間かけて投与した。なお、ラットは、各被験液群でそれぞれ 8 匹を 1 群として用い、各輸液投与中は絶食、絶水とした。

【0025】

輸液投与後、各被験液を投与したラットの血漿、臓器及び尿中の過酸化脂質濃度を測定した。その測定結果を、表 1 に示した。

【0026】

【表 1】

10

20

30

40

血漿，臓器及び尿中の過酸化脂質濃度

群	血漿	肝	肺	尿中
実施例 1	2.34±0.25	418±156	17.5±3.9	127.4±14.1
比較液 1	2.77±0.55	1074±516	26.9±8.5	159.2±28.0
比較液 2	3.40±0.30	357±83	15.1±3.1	96.9±15.5

10

数値は 8 例の平均値±標準偏差 (nmol/ml) で示す。

20

【0027】

実施例 1 (トコフェロール強化精製エゴマ油含有脂肪乳剤) をラットに投与した場合の過酸化脂質濃度は、比較液 1 (精製エゴマ油含有脂肪乳剤) を投与した場合に比べて有意に低く、臨床で広く用いられている比較液 2 (精製大豆油含有脂肪乳剤) と同程度の値を示した。従って、本発明のトコフェロール強化精製エゴマ油は、生体への投与後に過酸化脂質濃度を上昇させることなく安全に投与できることが判明した。なお、各被験液の、栄養効果を示す体重増加量及び窒素出納は各被験液間でほぼ同等であった。

30

【0028】

【発明の効果】

本発明によれば、精製段階で低下した精製エゴマ油のトコフェロール含有量を、あらためてトコフェロールを添加することにより増加させ、精製エゴマ油の酸化安定性を向上させることができる。その結果、精製エゴマ油の長期保存が可能となるほか、保管管理を簡便化でき生産コストを削減できる。

さらに、本発明のトコフェロール強化精製エゴマ油製剤の生体投与後の過酸化脂質濃度は、従来の精製エゴマ油製剤と比較して有意に低い値を示し、臨床で広く用いられ安全性が確立している精製大豆油製剤と同程度である。従って、本発明は、幅広い疾病に対して効果が期待されているエゴマ油をより安全に生体へ投与できる効果を奏する。

40

【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 は経時的な保存におけるトコフェロール含有量と過酸化物価の関係を示す。

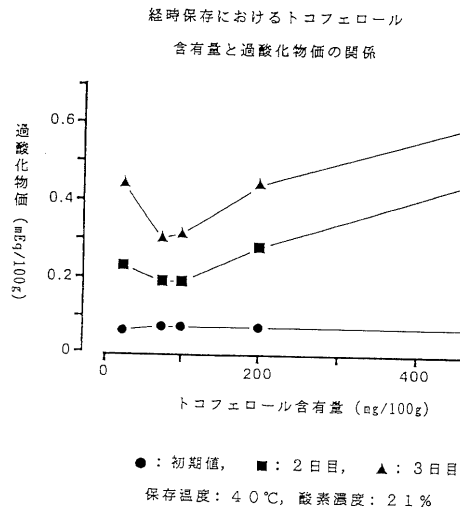
【図 2】 図 2 は各保存温度条件におけるトコフェロール含有量と過酸化物価の関係を示す。

。

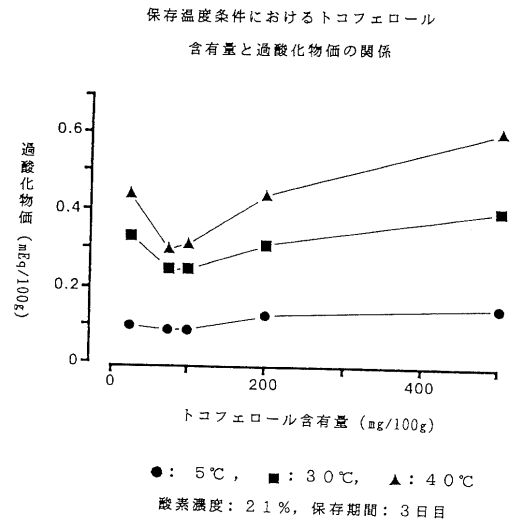
【図 3】 図 3 は各酸素濃度条件におけるトコフェロール含有量と過酸化物価の関係を示す。

。

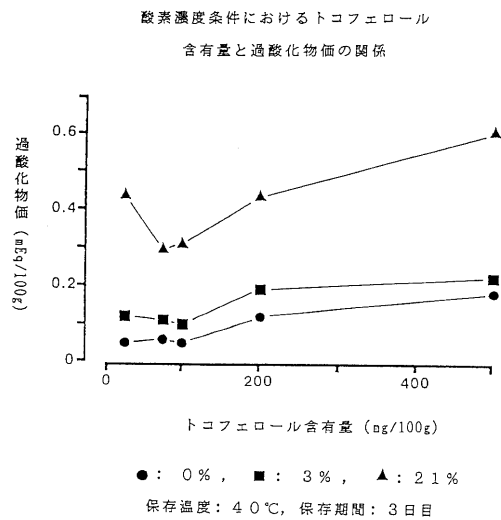
【図 1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I
// C 0 9 K 15/08	C 0 9 K 15/08
C 1 1 B 3/10	C 1 1 B 3/10
C 1 1 B 3/16	C 1 1 B 3/16

審査官 近藤 政克

(56)参考文献 特開平05-039217 (JP, A)
特開平02-208390 (JP, A)
長野食工試研報, 1993年, 第21号, p. 47-54
神戸大学発達科学部研究紀要, 1994年, 第1巻, 第2号, p. 137-147

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
C11B 5/00
C11B 3/10
C11B 3/14
C11B 3/16
C09K 15/08
A61K 9/107
A61K 31/23
A61P 3/00
JICSTファイル(JOIS)