

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-70317

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和62年(1987)3月31日  
 A 61 K 31/59 7252-4C  
 47/00 3 2 2 M-6742-4C  
 //(A 61 K 31/59 7330-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)  
 31:35)

⑮ 発明の名称 活性型ビタミンD<sub>3</sub>類含有製剤

⑯ 特 願 昭60-210802

⑰ 出 願 昭60(1985)9月24日

⑱ 発 明 者 木 村 圭 一 大阪市旭区赤川1丁目4番25号 沢井製薬株式会社内  
 ⑲ 発 明 者 井 上 祥 大阪市旭区赤川1丁目4番25号 沢井製薬株式会社内  
 ⑲ 発 明 者 畑 中 勲 大阪市旭区赤川1丁目4番25号 沢井製薬株式会社内  
 ⑲ 発 明 者 小 熊 恵 美 子 大阪市旭区赤川1丁目4番25号 沢井製薬株式会社内  
 ⑳ 出 願 人 沢 井 製 薬 株 式 会 社 大阪市旭区赤川1丁目4番25号  
 ㉑ 代 理 人 弁 理 士 植 木 久 一

明 細 書

1. 発明の名称

活性型ビタミンD<sub>3</sub>類含有製剤

2. 特許請求の範囲

活性型ビタミンD<sub>3</sub>類：1重量部に対し、フラボノイド系天然色素：1重量部以上を配合してなることを特徴とする活性型ビタミンD<sub>3</sub>類含有製剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、慢性腎不全や副甲状腺機能低下症等に用いられる活性型ビタミンD<sub>3</sub>類含有製剤に関し、詳細には活性型ビタミンD<sub>3</sub>類含有製剤にフラボノイド系天然色素を配合して、これの抗酸化作用及び光安定化作用を有効に活用し、もって活性型ビタミンD<sub>3</sub>類の経時的力価低下を抑制することに成功した活性型ビタミンD<sub>3</sub>類含有製剤に関するものである。

〔従来技術〕

ビタミンD<sub>3</sub>類は、肝で25位が、また腎では

1 $\alpha$ 位が夫々水酸化作用を受け活性型ビタミンD<sub>3</sub>（以下活性型VDと略す場合もある）類となって高い生理活性を発現することが知られている。該生理作用としては、(1) 十二指腸においてカルシウム及び磷酸の吸収を促進する作用及び腎尿管においてこれらの再吸収を促進する作用、(2) 副甲状腺ホルモンと協調して骨組織からの骨吸収を促進する作用等を挙げることができる。この為臨床的には、慢性腎不全や副甲状腺機能低下症の治療薬として大きな期待が持たれている。

ところでこうした活性型VD類としては、1 $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロール、24-ヒドロキシコレカルシフェロール、25-ヒドロキシコレカルシフェロール、1 $\alpha$ , 24-ジヒドロキシコレカルシフェロール、1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール、24, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール、1 $\alpha$ , 24, 25-トリヒドロキシコレカルシフェロール等を挙げることができる（このうち1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロールの生理作用が最も

強い)が、これらは全て空気、光、熱等に対して不安定であるという性質を有している(保存に当たっては、気密容器を用い、更に該容器内を窒素やアルゴン等の不活性ガスで置換し、 $-10^{\circ}\text{C}$ 以下の温度とする必要があるとされている)為、該活性型VD類を製剤化(以下軟カプセル剤を例にとりあげて説明する)するに当たっては、上記空気や光等の影響を排除する為の様々な配慮がなされている。即ち(A)溶剤(例えばエチルアルコール、中鎖グリセリン脂肪酸エステル等が使用されるが、これらの溶媒は外界の空気を遮断するという作用を有している)に活性型VD類を溶解させて得られる薬液溶液に、抗酸化剤(抗酸化剤としては、ジブチルヒドロキソトルエン、ジブチルヒドロキシアニソール、没食子酸、没食子酸プロピル、ソルビン酸、エリソルビン酸、くえん酸、胆汁酸、ステロール、燐脂質、d $\alpha$ -トコフェロール、L-アスコルビン酸及びそのエステル、グアヤク脂等が挙げられる)を配合し、(B)該薬液溶液を、タール系色素含有軟カプセル

3

下の抑制を可能とすることのできる活性型ビタミンD<sub>3</sub>類含有製剤を提供しようとするものである。

#### 〔問題点を解決する為の手段〕

本発明に係る活性型ビタミンD<sub>3</sub>類含有製剤とは、活性型ビタミンD<sub>3</sub>類：1重量部に対し、フラボノイド系天然色素：1重量部以上を配合してなるところにその要旨が存在するものである。

#### 〔作用〕

本発明者等は、抗酸化作用及び光安定化作用の両者を合わせ持ち且つ医薬品に応用できる物質として色々な物質の中から特にフラボノイド系天然色素を選定した。該フラボノイド系天然色素を選定するに至った根拠については下記の通りである。

本発明者等は、「フラボノイド系天然色素に属するフラボノール類が抗酸化剤及び着色剤として油溶性食品に使用されている」という事実から、上記フラボノール類の作用特に着色剤としての作用を、光吸収作用という形で医薬品に応用できる

ルに充満して軟カプセル剤とする必要があった。

従って上記軟カプセル剤においては、上記(A)及び(B)の両過程を経ることに伴う製剤上の不利をまぬがれ得ず、又上記抗酸化剤やタール系色素の作用についても必ずしも満足できるものとは言い難く、活性型VD類の力価が経時的に低下するという事実が指摘されていた。このことは活性型VD類の液剤についても基本的には同様であるということが出来る。又十分な安定性を保持しようとして抗酸化剤の量を増やせば、人体に対して悪影響が生じるという不都合な問題が生じる。

#### 〔発明が解決しようとする問題点〕

本発明はこうした事情を考慮してなされたものであって、抗酸化作用及び光安定化作用を合わせ持つ上にこれらの作用が優れしかも人体に悪影響を及ぼさない物質を選定し、その作用を有効に活用することによって抗酸化剤及びタール系色素の両者を用いずとも、活性型VD類の経時的力価低

4

のではないかとの着想を得るに至った。

ところでこうした着想を実現するためには、上記着色剤としてのフラボノール類が短波長側の光(VD類は短波長側の光によって分解される)を吸収する作用を有していることが必要であるが、本発明者等はこのことを明確にすべく色々な濃度のフラボノール類溶液を調製し、該短波長側光吸収能について検討したところ、上記抗酸化作用と相まってVD類の経時的力価低下を十分有効に抑制することのできる程度の光吸収能を有していることを確認した。またVD以外の油性医薬品(例えばゲファニールやトコフェロール等)にも抗酸化剤が使用されているが、この様な抗酸化剤(医薬品中の)においても短波長側の光吸収作用が認められるという事実も上記フラボノール類の有用性を支持している。

こうしたフラボノイド系天然色素の作用機構については大略以下の通りと考えられる。活性型VD類の酸化による力価低下は、軟カプセルの溶液中に不可避的に含まれる微量の過酸化物質(例え

ば、分子内に-O-O-結合をもつ醜化物等)によってもたらされるが、該軟カプセル中にフラボノイド系天然色素を存在させてやると、上記過醜化物による醜化を該フラボノイド系天然色素が受け持つことになり、その結果活性型VD類を保護するからである。一方光安定化作用については、フラボノイド系天然色素の有する短波長光吸収能が有効に発揮された結果、光分解を抑制し得たものと考えられる。

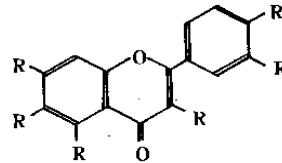
ここに言う活性型VD類としては、前述の如く1α-ヒドロキシコレカルシフェロール、2,4-ヒドロキシコレカルシフェロール、2,5-ヒドロキシコレカルシフェロール、1α,2,4-ジヒドロキシコレカルシフェロール、1α,2,5-ジヒドロキシコレカルシフェロール、2,4,2,5-ジヒドロキシコレカルシフェロール、1α,2,4,2,5-トリヒドロキシコレカルシフェロール、等を例示することができ、これらから1種又は2種以上のものが選択される。尚これらは全て活性型ビタミンD<sub>3</sub>としての代表例であるが、本発明に

7

色素の上記両作用を発揮し得るに足る最小配合量を規定する為に、活性型VD類：1重量部に対して上記フラボノイド系天然色素：0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4重量部を配合してなる薬剤溶液を調製し、これらの薬剤溶液について抗醜化効果及び光安定化効果(第1表)を検討した。その結果フラボノイド系天然色素を少なくとも1.0重量部含有せしめてやれば、上記両作用を十分有効に発揮し得ることを知った。

(以下余 )

係るフラボノイド系天然色素の上記作用に鑑みると、上記活性型ビタミンD<sub>3</sub>に限る必要はなく、要は上記醜化作用及び光分解作用を受ける様なビタミン類例え1α-ヒドロキシビタミンD類であっても良い。一方フラボノイド系天然色素としては、植物から抽出された下記構造式



[Rは水酸基又はメトキシル基を示す]

のフェノール系結晶物質でシソニン、ラファニン、エノシアンニン等のアントシアニン類、サフロールイエロー等のカルコン類、ケルセチン、ルチン等のフラボノール類、カカオ色素等のフラボン類等を挙げることができ(フラボノール類の作用が最も強力である)、これらから1種又は2種以上のものが選択される。

次に該フラボノイド系天然色素の配合量について説明する。本発明者等は、フラボノイド系天然

8

第 1 表

ケルセチンの添加量 *	0.2	0.6	1.0	1.4
含量 (%) **	85.1	87.1	88.8	89.2

フラボノイド系天然色素(ケルセチン)の各添加量におけるVD<sub>3</sub>の安定性  
条件：2000ルクス散光下2ヶ月

\* : ビタミンD<sub>3</sub>類 1重量部に対する重量部  
\*\* : 実験開始時のVD<sub>3</sub>含量を100%としたときの残存率を示す。尚、残存率は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。

尚製剤の剤型としては、カプセル剤、軟カプセル剤、錠剤等を用いることができるが、該活性型VD類の実際の配合量については、臨床投与量として別途定められている量が存在するので、これを基に規定することが好ましく（尚少量で生理活性を発揮する為、定量的信頼性を得る意味で液体制剤として使用することが好ましい）、又活性型VD類の溶解態様（油性溶液状とするか乳化性溶液状とするか等）及び濃度等については、製剤化条件や臨床的条件等を考慮して規定されることが望ましい。

一例として油性溶液状及び乳化性溶液とする場合の製造方法について記載すると以下の通りである。

(a) 油性溶液状とする場合：

活性型VDをアルコール類に溶解し、更に中鎖グリセリン脂肪酸エステル類、精製植物油例えばコーン油、オリーブ油、大豆油等、トリグリセリド、モノグリセリド等、及び必要ならばグリセリンやプ

1 1

のが一般的である為、これを充填したカプセル剤は、油性溶液状のものと比較して抗酸化作用が一層顕著となっていることが分かった。

[実施例]

実施例 1

中鎖グリセリン脂肪酸 9.7 g に、1 $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロール 0.5  $\mu$ g 及びケルセチン 1 g を窒素ガス気流下にてエチルアルコール 5 ml に溶解し、これを軟カプセル充填液として常法に従い軟カプセル剤皮（ゼラチン及びグリセリンよりなる）中に充填し軟カプセル剤を得た。尚 1 カプセルの内容量は 100  $\mu$ g であり、このうち 1 $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロールは 0.5  $\mu$ g であった。

実施例 2

1 $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロール 0.5  $\mu$ g、ケルセチン 1 g 及びジソニン 0.5 g を、窒素ガス気流下にてエチルアルコール 10 ml に溶解し、これにハードファット 3.5 g、トリグリセリド 30 g、グリセリン脂肪酸エステル 20 g 及び

1 3

ロビレングリコール等を加えて溶解することが適当である。

(b) 乳化性溶液状とする場合：

活性型VDをアルコール類に溶解し、次いでアラビアゴム、ハードファット、ポリエチレングリコール、モノグリセリド、トリグリセリド、多価アルコール、グリセリン脂肪酸エステル、カカオ脂、必要ならばグリセリンやプロピレングリコール等を加えて溶解することが適当である。こうした溶解態様の点から、フラボノイド系天然色素の上限について判断すると 40,000 であることが分かった。

軟カプセル剤は、こうして得られた活性型VD類の油性溶液や乳化性溶液に、エチルアルコールやプロピレングリコール等に溶解したフラボノイド系天然色素を加えて攪拌溶解した後軟カプセルに充填して製造される。

尚上記乳化性溶液は、常温で固体であるという性質を有している（45 $^{\circ}$ C以上では液状である）

1 2

ポリエチレングリコール（重合度=1500）5.5 g を溶解させた液を、45 $^{\circ}$ Cの湯浴中で加熱してカプセル充填液を調製し、該カプセル充填液を常法に従ってゼラチンとグリセリンよりなる橙色の硬カプセルに 1 カプセル内容量 100  $\mu$ g で充填し、更に該内容物の固化後カプセル頭部と胴部の境界をゼラチン皮膜で被覆することによって 1 $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロール 0.5  $\mu$ g を含有する硬カプセルを得た。

尚上記実施例 1、2 を第 2 表にまとめた。

(以下 余 白)



第 2 表

成 分		活性型ビタミンD	フラボノイド系 天 然 色 素	溶 剤 等	カプセル 外 皮
実 施 例 1	調 製 時	1 α-ヒドロキシコレ カルシフェロール 0.5 mg	ケルセチン 1,000 mg	中鎖グリセリン脂肪酸エステル 97 g エチルアルコール 5 ml	
	1カプセル (100 mg 内容量)	1 α-ヒドロキシコレ カルシフェロール 0.5 μg (1重量部)	ケルセチン 1mg (2,000重量部)	中鎖グリセリン脂肪酸エステル 97 mg他	ゼラチン グリセリン
実 施 例 2	調 製 時	1 α-ヒドロキシコレ カルシフェロール 0.5 mg	ケルセチン 1,000 mg シソニン 500 mg	ハードファット 35,000 mg トリグリセリド 30,000 mg グリセリン脂肪酸エステル 20,000 mg ポリエチレングリコール(1500) 5,500 mg エチルアルコール 10 ml	
	1カプセル (100 mg 内容量)	1 α-ヒドロキシコレ カルシフェロール 0.5 μg (1重量部)	ケルセチン 1mg (2,000重量部) シソニン 0.5 mg (1,000重量部)	ハードファット 35 mg 他	ゼラチン グリセリン

15

本発明者等は特に実施例1で得られた軟カプセルの抗酸化効果及び光安定化効果を検討する為に、フラボノイド系天然色素を含有しない1 α-ヒドロキシコレカルシフェロール軟カプセル、並びに抗酸化剤としてジブチルヒドロキシルエン(0.3重量%)含有の1 α-ヒドロキシコレカルシフェロール軟カプセルを作製し、本発明の上記軟カプセルと比較検討した。この検討に当たっては、(1)40℃、75%RH(相対湿度)6カ月、(2)2000ルクス散光化、3カ月の過酷試験を実施、実験開始時を100%としたときの残存率を測定し、結果を第3表及び第4表にまとめた。尚残存率は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。

(以下余



16

第 3 表

時間(月)	0	1	2	3	4	5	6
本発明	100	100.1	99.8	99.3	98.9	99.2	98.9
従来例	100	99.6	98.8	98.6	97.3	96.8	96.1
比較例	100	83.2	81.5	83.6	78.4	83.2	51.4

第 4 表

時間(月)	0	1	2	3
本発明	100	99.7	99.5	99.3
従来例	100	92.6	87.4	72.1
比較例	100	81.8	74.5	67.8

【発明の効果】

本発明は以上の様に構成されているので、従来の様に抗酸化剤及びタール系色素の両者を用いなくとも抗酸化効果及び光安定化効果の両者を強力に発揮すると共に活性型ビタミンD<sub>3</sub>類の経時的力価低下を有意にしかも安全に抑制することができ、もって長期保存に十分耐え得る安全で且つ安定な活性型ビタミンD<sub>3</sub>類含有製剤を提供することができた。

出願人 沢井製薬株式会社

代理人 弁理士 植木久

