

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61-275214

⑬ Int. Cl.⁴

A 61 K 31/12
9/48
31/12
47/00
// C 07 C 50/14

識別記号

ACA
ACS

庁内整理番号

7330-4C

6742-4C

8018-4H

⑭ 公開

昭和61年(1986)12月5日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 経口用メナテトレノン軟カプセル

⑯ 特 願 昭60-115110

⑰ 出 願 昭60(1985)5月28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 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
 ⑲ 発 明 者 多 田 與 志 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 山 田 達 富士市今泉3丁目1番33号
 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 出 願 人 東海カプセル株式会社 富士市久沢168番地
 ㉒ 代 理 人 弁理士 植木 久一

明 細 書

1. 発明の名称

経口用メナテトレノン軟カプセル

2. 特許請求の範囲

メナテトレノン100重量部に対して、

(A) 植物油：100重量部以上を含有し、且つ

(B) モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビ

タン：0.01~4.0重量部、中鎖グリセリン脂肪酸

エステル：30~2000重量部、大豆磷脂質：

10~200重量部を少なくとも1種以上含有す

ることを特徴とする経口用メナテトレノン軟カ

プセル。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、例えば低プロトロンビン症や出血症等に奏効するメナテトレノン製剤の投与経路における改善に関するものであって、詳細には経口用メナテトレノン製剤の必要性を、患者及び医師をはじめ医療にたずさわる者全員の立場から再認識すると共に該経口用製剤を計画する上で生じる問

題点を解消することによって経口投与を可能とし、もって臨床上の有効性及び有用性並びに安全性に資することのできる経口用メナテトレノン軟カプセルに関するものである。

〔従来の技術〕

メナテトレノンは、ビタミンK₂の一般名として知られている。

該メナテトレノン(以下ビタミンK₂という場合もある)は体内の止血作用に強く関与するという生理的作用を有している為、尿道閉鎖や胆汁分泌不全による低プロトロンビン症、新生児低プロトロンビン症、出血症等を改善する薬剤として重要な地位を占めている。

この様なメナテトレノンを含む製剤は、(1)メナテトレノン、(2)該メナテトレノンを溶解する為の溶剤、(3)例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(以下ポリソルベート80という)系やポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(以下HCO-60という)等の界面活性剤、(4)上記(1)~(3)を懸濁状或は乳化状に分散させる為

の分散媒である水等から構成されているのが一般的である。

そして該製剤を使用するに当たっては静脈又は筋肉という投与経路が選定されているが、この様な投与経路が選定された医療上の背景については以下の通り説明できる。

- (a) メナテトレノン製剤の適応症からも明らかな様に入院患者や外来患者への投与が主体であると考えられてきたこと。
- (b) 重症外傷者や新生児等に投与するに当たっては注射に頼らざるを得ない場合が多いこと。
- (c) すみやかな効果が要求される症例が多いこと。

〔発明が解決しようとする問題点〕

上述の如き筋肉内投与や静脈内投与を行なった場合は、メナテトレノンの薬効発現時間は極めて早い、副作用という観点から判断すると少なからず問題が残されている。すなわち筋肉注射の場合にあっては、上記(2)の溶剤或は上記(3)の界

- (A) 植物油：100重量部以上を含有し、且つ
- (B) モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン80：0.01～40重量部、中鎖グリセリン脂肪酸エステル：30～2000重量部、大豆燻脂質：10～200重量部を少なくとも1種配合する点にその要旨が存在するものである。

〔作用〕

本発明者等は、注射剤の有する上記問題点を解決し、患者側にとっては服用し易く安全で、一方医師側にとっては投与に困難性を伴なうことのない投与方法として経口投与に着目し、メナテトレノン自身が脂溶性であることから、これを植物油（ゴマ油、オリーブ油、綿実油、ラッカセイ油、小麦胚芽油等）及び界面活性剤（ポリソルベート80、中鎖グリセリン脂肪酸エステル、大豆燻脂質等）に加えて該界面活性剤を分散・溶解させ、該分散・溶解した薬液を用いて経口用メナテトレノン軟カプセルを作製し、該経口用メナテトレノン軟カプセルについて(A)該軟カプセル剤の製剤的安定性、(B)該軟カプセル剤の投与に伴なうメ

面活性剤の影響によって投与部位に遅発性硬結、溶血反応、筋障害、浮腫、組織壊死等の副作用が発現することもあり、また静脈投与にあっては、注射速度によってはショック症状を起こすといった重大な危険を招くことも種にみられる。

従ってメナテトレノンの静注・筋注に代わる投与方法として経口投与が見直されつつある。また通院患者等の様に経口投与できる患者については必ずしも静注・筋注に拘泥される必要はないこと等も上記経口投与の必要性を支持している。

本発明はこうした要請に答えるべくなされたものであって、経口用のメナテトレノン製剤を計画する上で生じる問題点を解消することによって経口投与を可能とし、もって該製剤の臨床上的有効性及び有用性並びに安全性に資することのできる経口用メナテトレノン軟カプセルを提供しようとするものである。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明に係る経口用メナテトレノン軟カプセルとは、メナテトレノン100重量部に対して、

メナテトレノンの薬動学的性質、といった観点から鋭意研究を重ねた結果本発明を完成するに至った。以下(A)、(B)に分けて夫々説明する。

(A) 経口用メナテトレノン軟カプセルの製剤的安定性について：

該経口用メナテトレノン軟カプセルの製剤的安定性を評価する目安として(a)メナテトレノンの低温保存温度付近における結晶析出の有無に着目して検討した。またメナテトレノン自身が光に不安定なことから、(b)カプセルの素材及び添加剤についても該製剤的安定性評価の要素に加えた。以下夫々を説明する。

(a) メナテトレノンの低温保存温度付近における結晶析出の有無

該結晶析出は、メナテトレノンを分散・溶解させる植物油や界面活性剤の種類及びそれらの配合比等に影響されることは勿論であるが、とりわけ上記界面活性剤の種類及びその配合比に影響されるところが大きい。

そこで本発明者等は、メナテトレノンと植物油

特開昭61-275214 (3)

の配合比を一定にした（具体的にはメナテトレノン100重量部に対して60, 80, 100, 120重量部の植物油を配合した）溶液を調製し、これに種々の界面活性剤を加え、該界面活性剤の配合率を種々変化させて上記結晶析出の有無について検討した。その結果以下の様な結論を得た。

(i) ポリソルベート80についてはその配合率がメナテトレノン100重量部に対し0.01~40重量部好ましくは0.05~20重量部であれば、メナテトレノンの結晶化を招かなかつた。

(a) 中鎖グリセリン脂肪酸については、30~2000重量部以上望ましくは50~1500重量部以上であれば該結晶化を招かなかつた。

(A) 大豆燐脂質については、10~200重量部望ましくは20~100が至当であつた。

次に(b)のカプセルの素材等について説明する。

(b) 軟カプセルの素材及び添加剤

前述の如くメナテトレノンは光に不安定なビタ

ミン吸収部位においてメナテトレノン、植物油、界面活性剤、水等がミセルを形成し、この結果メナテトレノン自体の吸収能が劣るのに対して、100重量部以上の場合にあっては、この様なミセルの形成が起こらず、従つてメナテトレノンの吸収能が悪影響を受けることがないものと考えられるからである。

以下本発明に係る実施例を挙げることによって本発明をより鮮明にしていく。

〔実施例〕

まず軟カプセル剤の製造法について4つの実施例を記載する。

実施例1

精製ゴマ油を温浴中で70~80℃とし、メナテトレノン、ポリソルベート80、中鎖グリセリン脂肪酸エステル、大豆燐脂質を加えて溶解し、50℃に冷却した後、別に調製したカプセル基剤を用いて内容物160mgにて常法により軟カプセルを作製し、1カプセル中メナテトレノン30mgを含有する橙色軟カプセルを得た。その内容物及

ミンであるから、これを光から防禦する目的で軟カプセル素材（ゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール等を主体とする）に、特に短波長の光を吸収する物質例えば酸化チタン及び着色剤例えば食用黄色4号、5号等、食用赤色2号、3号、102号等のタール系色素を添加することができる。

(B) 経口用メナテトレノン軟カプセルの薬動力学的性質について：

前記(i)、(ii)、(A)及び前記(b)で規定した配合比率の経口用メナテトレノン軟カプセル（メナテトレノンとして30mg）を後述する様にビーグル犬に経口投与して得られた薬動力学的指数と、同量のメナテトレノンを筋注した場合の結果を比較検討したところ、メナテトレノン100重量部に対して上記植物油を100重量部以上配合したものであれば経口の形で投与したとしてもメナテトレノンの吸収能に臨床上の不利益をもたらさないことを知った。なんとすれば100重量部未満の場合にあっては、上記検体のメナテトレノ

びカプセル基剤の成分及び組成を下記の様にまとめた。

(内容物)

メナテトレノン	30 mg
精製ゴマ油	103 mg
ポリソルベート80	2 mg
中鎖グリセリン脂肪酸エステル	20 mg
大豆燐脂質	5 mg

(カプセル基剤)

ゼラチン	79 mg
濃グリセリン	30.8 mg
パラオキシ安息香酸エチル	0.17 mg
パラオキシ安息香酸プロピル	0.08 mg
食用黄色5号	微量
精製水	適量
計	270 mg

実施例2

中鎖グリセリン脂肪酸エステルを温浴中で70~80℃とし、メナテトレノン、ポリソルベート80を加えて溶解し50℃に冷却後、別に調製し

特開昭61-275214 (4)

たカプセル基剤を用いて内容物160mgにて同じく1カプセル中メナテトレノン10mgを含有する橙色軟カプセルを得た。内容物及びカプセル基剤の成分及び組成を下記の様にまとめた。

(内容物)

メナテトレノン	10mg
精製ゴマ油	10mg
ポリソルベート80	2mg
大豆磷脂質	10mg
中鎖グリセリン脂肪酸エステル	138mg

(カプセル基剤)

ゼラチン	79mg
濃グリセリン	30.6mg
パラオキシ安息香酸エチル	0.17mg
パラオキシ安息香酸プロピル	0.08mg
食用赤色3号	微量
精製水	適量
計	270mg

実施例3

精製ゴマ油を温浴中で70~80℃とし、メナ

精製水	適量
計	270mg

次いで低温保存温度付近におけるメナテトレノン結晶の析出状況についての観察結果を第1表に示す。

(以下余



テトレノン、ポリソルベート80、大豆磷脂質、中鎖グリセリン脂肪酸エステルを加えて溶解し50℃に冷却後、別に調製したカプセル基剤を用いて内容物160mgにて同じく1カプセル中メナテトレノン20mgを含有する橙色軟カプセルを得た。内容物及びカプセル基剤の成分及び組成を下記の様にまとめた。

(内容物)

メナテトレノン	20mg
精製ゴマ油	88mg
ポリソルベート80	4mg
大豆磷脂質	10mg
中鎖グリセリン脂肪酸エステル	40mg

(カプセル基剤)

ゼラチン	85mg
D-ソルビトール液(70%)	8.5mg
濃グリセリン	17.0mg
パラオキシ安息香酸エチル	0.17mg
パラオキシ安息香酸プロピル	0.08mg
食用黄色5号	微量

第1表

成分及び組成	結果
ゴマ油	+
オリーブ油	+
中鎖グリセリン脂肪酸エステル	-
ゴマ油+ Tween 80 (1重量%)	-
ゴマ油+ 中鎖グリセリン脂肪酸エステル (1.25重量%)	+
ゴマ油+ レシチン (0.25重量%)	+

*メナテトレノンはいずれも20重量%含有する。
* (+)メナテトレノンの結晶が2日目以降で析出した。
(-)メナテトレノンの結晶は析出しなかった。

最後にビーグル犬を用いた動物実験の結果を示す。

経口（経口用メナテトレノン軟カプセル）及び筋注にてビーグル犬に薬剤を投与し、投与してから15、30、45、60、90、120、180、240、360、480分後にビーグル犬頸静脈より7mlずつ採血し、それらの血漿を分取した。該血漿中のメナテトレノン有機溶媒にて抽出処理した後、下記の条件により高速液体クロマトグラフ法で定量した。

<液クロ条件>

カラム ノバパック (5 μ m \times 10 cm)
 移動相 メタノール：水 (99：1)
 流速 1.0ml / min
 検出器 紫外分光光度計 280 nm

そして各血漿中のメナテトレノン濃度を追跡した結果を第1図に、またこれらの結果からC_{max}、T_{max}、AUCを求めた結果を第2表に示した。

第 2 表

	C _{max} (μ g/ml)	T _{max}	AUC (μ g/ml·hr)
注射剤 (筋注)	2.8	15 min	11.88
軟カプセル (経口)	3.1	2 hr	12.00

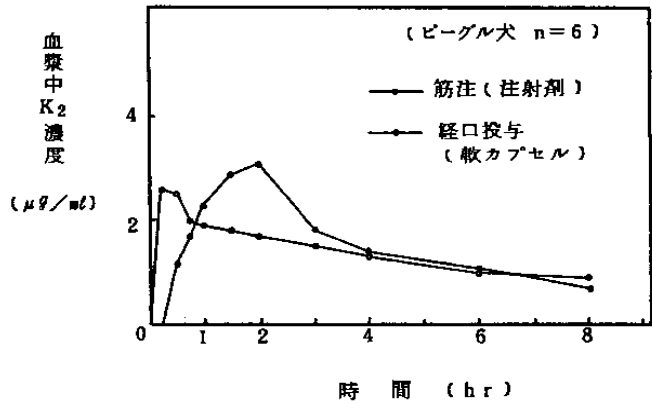
[発明の効果]

本発明は上述の様に構成されているので、経口用メナテトレノン製剤を計画する上で生じる製剤上及び薬動力学上の問題点を解消することによって経口投与を可能とし、外来・入院患者を問わず幅広い患者層を投与対象とすることができ、更には該製剤の使用によって対症疾患の予防をも可能とし、もって該製剤の臨床上の有効性及び有用性並びに安全性に資することのできる経口用メナテトレノン軟カプセルを提供することができる。

4. 図面の簡単な説明

第1図はビーグル犬における血漿中メナテトレノン濃度の経時変化を示すグラフである。

第 1 図



出願人 沢井製薬株式会社
 同 東海カプセル株式会社
 代理人 弁理士 楠木久

