

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5286086号  
(P5286086)

(45) 発行日 平成25年9月11日(2013.9.11)

(24) 登録日 平成25年6月7日(2013.6.7)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/09	(2006.01)	A 6 1 K 31/09
A 6 1 K 47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08

請求項の数 23 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-533209 (P2008-533209)
(86) (22) 出願日	平成19年9月7日(2007.9.7)
(86) 国際出願番号	PCT/JP2007/067487
(87) 国際公開番号	W02008/029909
(87) 国際公開日	平成20年3月13日(2008.3.13)
審査請求日	平成22年7月30日(2010.7.30)
(31) 優先権主張番号	60/845, 255
(32) 優先日	平成18年9月18日(2006.9.18)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/882, 466
(32) 優先日	平成18年12月28日(2006.12.28)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	特願2006-243622 (P2006-243622)
(32) 優先日	平成18年9月8日(2006.9.8)
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)

(73) 特許権者	000000941 株式会社カネカ 大阪府大阪市北区中之島二丁目3番18号
(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(72) 発明者	植田 尚宏 兵庫県神戸市垂水区塩屋町6丁目31-1 7-2018
(72) 発明者	北村 志郎 兵庫県明石市相生町1丁目10-36-6 01
(72) 発明者	品川 義之 兵庫県明石市大久保町大窪269-1 インウェル701

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】還元型補酵素Q10及びリゾレシチンを含有する組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

還元型補酵素Q<sub>10</sub>、リゾレシチン及び構成脂肪酸中のオレイン酸含有量が50%以上の油脂である高オレイン酸含有サフラワー油を含有する組成物。

【請求項2】

組成物中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>の含有量が、組成物の全重量に対し0.1重量%以上である請求項1記載の組成物。

【請求項3】

組成物中のリゾレシチンの含有量が、組成物の全重量に対し0.1重量%以上である請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項4】

組成物中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>とリゾレシチンの重量比が1/99~99/1の範囲である請求項1~3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項5】

リゾレシチンが、卵黄レシチン、大豆レシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトールアミン及びカルジオリピンからなる群より選択される1種以上のレシチンを由来とするものである請求項1~4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】

組成物中に、さらに、油脂、界面活性剤、高級脂肪酸、エタノール及び水からなる群より選択される1種以上を含有する請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項7】

油脂が、ヤシ油、パーム油、パーム核油、アマニ油、つばき油、玄米胚芽油、アボガド油、菜種油、米油、落花生油、アーモンド油、コーン油、小麦胚芽油、大豆油、エゴマ油、綿実油、ヒマワリ油、カポック油、月見草油、シア脂、サル脂、カカオ脂、ゴマ油、サフラワー油、オリーブ油、豚脂、乳脂、魚油、牛脂、及びこれらを加工した油脂、中鎖脂肪酸トリグリセリド、並びに脂肪酸の部分グリセリドからなる群より選択される1種以上の油脂である請求項6記載の組成物。

【請求項8】

油脂が、サフラワー油、オリーブ油、アーモンド油、米油、菜種油及び綿実油からなる群より選択される1種以上の油脂である請求項7記載の組成物。

【請求項9】

界面活性剤が、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、有機酸モノグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、縮合リシノレイン酸ポリグリセリド、サポニン及びリン脂質からなる群より選択される1種以上の界面活性剤である請求項6記載の組成物。

【請求項10】

界面活性剤が、グリセリン脂肪酸エステル、有機酸モノグリセリドのいずれか1種以上である請求項9記載の組成物。

【請求項11】

有機酸モノグリセリドが、酢酸モノグリセリド、クエン酸モノグリセリド及び酒石酸モノグリセリドからなる群より選択される1種以上の界面活性剤である請求項9記載の組成物。

【請求項12】

グリセリン脂肪酸エステルが、トリグリセリンモノステアレート、ペンタグリセリントリミリステート、デカグリセリンモノオレエート、デカグリセリンモノステアレート、テトラグリセリンモノラウレート、ヘキサグリセリンモノオレエート、モノグリセリンカプリレート、モノグリセリンリノレート及びモノグリセリンステアレートからなる群より選択される1種以上の界面活性剤である請求項9記載の組成物。

【請求項13】

高級脂肪酸が、カプロン酸、カプリル酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸及びベヘン酸からなる群より選択される1種以上である請求項6記載の組成物。

【請求項14】

高級脂肪酸がオレイン酸である請求項13記載の組成物。

【請求項15】

組成物が、液状もしくはスラリー状である請求項6～14のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項16】

組成物の全重量に対する、油脂、界面活性剤、高級脂肪酸、エタノール及び水の合計量が、20重量%以上である請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

組成物が、固形である請求項6～14のいずれか1項記載の組成物。

【請求項18】

請求項1～17のいずれか1項記載の組成物を、加工して得られる、錠剤、散剤、チュアブル錠、丸剤、またはカプセル剤。

【請求項19】

カプセル剤が、ソフトカプセルである請求項18記載のカプセル剤。

【請求項20】

10

20

30

40

50

食品、栄養機能食品、特定保健用食品、飲料、栄養補助剤または栄養剤である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の組成物、あるいは、請求項 18 または 19 記載の錠剤、散剤、チュアブル錠、丸剤、またはカプセル剤。

【請求項 21】

動物薬、飼料またはペットフードである、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の組成物、あるいは、請求項 18 または 19 記載の錠剤、散剤、チュアブル錠、丸剤、またはカプセル剤。

【請求項 22】

化粧品または医薬部外品である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の組成物、あるいは、請求項 18 または 19 記載の錠剤、散剤、チュアブル錠、丸剤、またはカプセル剤。

10

【請求項 23】

医薬品、治療薬または予防薬である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の組成物、あるいは、請求項 18 または 19 記載の錠剤、散剤、チュアブル錠、丸剤、またはカプセル剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、還元型補酵素  $Q_{10}$  の吸収性を高めた組成物に関する。還元型補酵素  $Q_{10}$  は、酸化型補酵素  $Q_{10}$  と比較して高い経口吸収性を示し、食品、栄養機能食品、特定保健用食品、栄養補助剤、栄養剤、動物薬、飲料、飼料、ペットフード、化粧品、医薬品、治療薬、予防薬等として有用な化合物である。

20

【背景技術】

【0002】

広く生物界に分布することが知られているベンゾキノン誘導体である酸化型補酵素  $Q_{10}$  は、そのビタミン様の機能からビタミン  $Q$  とも呼ばれており、弱った細胞活性を健康な状態に戻す栄養源として身体を若返らせる成分である。一方、還元型補酵素  $Q_{10}$  は、酸化型補酵素  $Q_{10}$  の 2 電子還元体であり、酸化型補酵素  $Q_{10}$  が橙色結晶であるのに対し、還元型補酵素  $Q_{10}$  は白色結晶である。還元型補酵素  $Q_{10}$  及び酸化型補酵素  $Q_{10}$  は、ミトコンドリア、リソゾーム、ゴルジ体、ミクロソーム、ペルオキシソーム、或いは細胞膜などに局在し、電子伝達系の構成成分として ATP 産生賦活、生体内での抗酸化作用、膜安定化に関与している生体の機能維持に必要不可欠な物質として知られている。

30

【0003】

そのような背景のもと、酸化型補酵素  $Q_{10}$  は、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により生産され、医薬品や健康食品として使用されてきた。一方、還元型補酵素  $Q_{10}$  も同じく、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により得られることが知られている（特許文献 1）。しかしながら、このようにして得られる還元型補酵素  $Q_{10}$  は、必ずしも純度が高い状態では取得できず、例えば、酸化型補酵素  $Q_{10}$  をはじめとする不純物を含有する低純度結晶や油状物、半固体状として得られやすい。

40

【0004】

本発明者らは、鋭意検討の結果、高品質の還元型補酵素  $Q_{10}$  を得るための製法及び還元型補酵素  $Q_{10}$  を安定に保存する方法を確立し、特許出願を行っている（例えば特許文献 2 ~ 5）。

【0005】

また、補酵素  $Q_{10}$  は脂溶性物質であり、水にはほとんど溶解しないため、上記した様に有用な物質ではあるが、消化管からの吸収が悪い場合があり、その有効性を発揮し難いことも多かった。そのなかで、酸化型補酵素  $Q_{10}$  についてはその吸収性を高めるための方法が種々検討されてきた。しかしながら、還元型補酵素  $Q_{10}$  はほとんど市販されていないために、還元型補酵素  $Q_{10}$  を含有する組成物に界面活性剤としてポリグリセリン脂

50

脂肪酸エステルを共存させた組成物とすることにより、還元型補酵素 $Q_{10}$ の吸収性が高められることが報告(特許文献5)されていることを除き、還元型補酵素 $Q_{10}$ の吸収性を高めるための方法及びそのための組成物に関する研究は、現在までほとんどなされていない。

【0006】

一般に、脂溶性物質の吸収性を改善するためには、従来からいくつかの方法が試みられており、例えば、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルやソルビタン脂肪酸エステル等の合成界面活性剤を共存させること等が行われている。しかしながら、これらの合成界面活性剤が期待される効果を発揮するためには、多量に必要となる場合が多く、脂溶性の有効成分を含む製剤を調製する際に、所望量を添加できないこともあった。また、多量の合成界面活性剤は皮膚や粘膜に障害を与える場合が知られており、その毒性、刺激性等が問題となっている。さらに、天然界面活性剤として大豆や卵黄由来のいわゆる一般的なレシチン(リン脂質)が脂溶性物質の吸収性改善に使用される場合もあるが、脂溶性物質の種類によって、その効果は不十分な場合が多く、必ずしも満足の行くものではなかった。また、還元型補酵素 $Q_{10}$ は空气中で非常に酸化されやすいという性質を有していることから、これら他の一般的な脂溶性物質の吸収性改善方法を単に応用するだけでは、酸化安定性という点で不満足な結果となることも予想される。

【特許文献1】特開平10-109933号公報

【特許文献2】WO03/006408

【特許文献3】WO03/006409

【特許文献4】WO03/032967

【特許文献5】WO03/062182

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、上記に鑑み、還元型補酵素 $Q_{10}$ を含有する組成物を、食品、栄養機能食品、特定保健用食品、栄養補助剤、栄養剤、動物薬、飲料、飼料、ペットフード、化粧品、医薬品、治療薬、または予防薬等として使用する際に、従来知られている組成物と比較して、還元型補酵素 $Q_{10}$ の吸収性を高めることのできる組成物として提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、いわゆる一般的なレシチン(リン脂質)ではなく、リゾレシチンと還元型補酵素 $Q_{10}$ とを共存させた組成物とすることにより、還元型補酵素 $Q_{10}$ の吸収性が向上することを見出した。

【0009】

すなわち、本発明は、以下に関する。

(1)還元型補酵素 $Q_{10}$ 及びリゾレシチンを含有する組成物。

(2)組成物中の還元型補酵素 $Q_{10}$ の含有量が、組成物の全重量に対し0.1重量%以上である(1)記載の組成物。

(3)組成物中のリゾレシチンの含有量が、組成物の全重量に対し0.1重量%以上である(1)又は(2)に記載の組成物。

(4)組成物中の還元型補酵素 $Q_{10}$ とリゾレシチンの重量比が1/99~99/1の範囲である(1)~(3)のいずれか1項に記載の組成物。

(5)リゾレシチンが、卵黄レシチン、大豆レシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトールアミン及びカルジオリピンからなる群より選択される1種以上のレシチンを由来とするものである(1)~(4)のいずれか1項に記載の組成物。

(6)組成物中に、さらに、油脂、界面活性剤、高級脂肪酸、エタノール及び水からなる

10

20

30

40

50

群より選択される1種以上を含有する(1)~(5)のいずれか1項に記載の組成物。

(7) 油脂が、ヤシ油、パーム油、パーム核油、アマニ油、つばき油、玄米胚芽油、アボガド油、菜種油、米油、落花生油、アーモンド油、コーン油、小麦胚芽油、大豆油、エゴマ油、綿実油、ヒマワリ油、カボック油、月見草油、シア脂、サル脂、カカオ脂、ゴマ油、サフラワー油、オリーブ油、豚脂、乳脂、魚油、牛脂、及びこれらを加工した油脂、中鎖脂肪酸トリグリセリド、並びに脂肪酸の部分グリセリドからなる群より選択される1種以上の油脂である(6)記載の組成物。

(8) 油脂が、サフラワー油、オリーブ油、アーモンド油、米油、菜種油及び綿実油からなる群より選択される1種以上の油脂である(7)記載の組成物。

(9) 油脂が、構成脂肪酸中の50%以上がオレイン酸である油脂である(6)記載の組成物。

10

(10) 構成脂肪酸中の50%以上がオレイン酸である油脂が、高オレイン酸含有サフラワー油である(9)記載の組成物。

(11) 界面活性剤が、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、有機酸モノグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、縮合リシノレイン酸ポリグリセリド、サポニン、及びリン脂質からなる群より選択される1種以上の界面活性剤である(6)記載の組成物。

(12) 界面活性剤が、グリセリン脂肪酸エステル、有機酸モノグリセリドのいずれか1種以上である(11)記載の組成物。

20

(13) 有機酸モノグリセリドが、酢酸モノグリセリド、クエン酸モノグリセリド及び酒石酸モノグリセリドからなる群より選択される1種以上の界面活性剤である(11)記載の組成物。

(14) グリセリン脂肪酸エステルが、トリグリセリンモノステアレート、ペンタグリセリントリミリスレート、デカグリセリンモノオレエート、デカグリセリンモノステアレート、テトラグリセリンモノラウレート、ヘキサグリセリンモノオレエート、モノグリセリンカプリレート、モノグリセリンリノレート、及びモノグリセリンステアレートからなる群より選択される1種以上の界面活性剤である(11)記載の組成物。

(15) 高級脂肪酸が、カブロン酸、カプリル酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、及び、ベヘン酸からなる群より選択される1種以上である(6)記載の組成物。

30

(16) 高級脂肪酸がオレイン酸である(15)記載の組成物。

(17) 組成物が、液状もしくはスラリー状である(6)~(16)のいずれか1項に記載の組成物。

(18) 組成物の全重量に対する、油脂、界面活性剤、高級脂肪酸、エタノール及び水の合計量が、20重量%以上である(17)に記載の組成物。

(19) 組成物が、固形である(6)~(16)のいずれか1項記載の組成物。

(20) (1)~(19)のいずれか1項記載の組成物を、加工して得られる、錠剤、散剤、チュアブル錠、丸剤、またはカプセル剤。

(21) カプセル剤が、ソフトカプセルである(20)記載のカプセル剤。

40

(22) 食品、栄養機能食品、特定保健用食品、飲料、栄養補助剤または栄養剤である、(1)~(19)のいずれか1項記載の組成物、あるいは、(20)または(21)記載の錠剤、散剤、チュアブル錠、丸剤、またはカプセル剤。

(23) 動物薬、飼料またはペットフードである、(1)~(19)のいずれか1項記載の組成物、あるいは、(20)または(21)記載の錠剤、散剤、チュアブル錠、丸剤、またはカプセル剤。

(24) 化粧品または医薬部外品である、(1)~(19)のいずれか1項記載の組成物、あるいは、(20)または(21)記載の錠剤、散剤、チュアブル錠、丸剤、またはカプセル剤。

(25) 医薬品、治療薬または予防薬である、(1)~(19)のいずれか1項記載の組

50

成物、あるいは、(20)または(21)記載の錠剤、散剤、チュアブル錠、丸剤、またはカプセル剤。

(26)還元型補酵素 $Q_{10}$ を、リゾレシチン共存下に摂取しうる組成物とすることを特徴とする、還元型補酵素 $Q_{10}$ の吸収性を高める方法。

【発明の効果】

【0010】

本発明によれば、ことさらに複数の成分を添加することなく、リゾレシチンと還元型補酵素 $Q_{10}$ とを共存下に含有する組成物とするだけで、吸収性が高められた還元型補酵素 $Q_{10}$ 含有組成物を提供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

以下、本発明を詳細に説明する。なお、本明細書において、単に補酵素 $Q_{10}$ とのみ記載した場合は、酸化型、還元型を問わず、両者が混在する場合には混合物全体を表すものである。

【0012】

本発明の組成物は、還元型補酵素 $Q_{10}$ とリゾレシチンを含有する組成物である。還元型補酵素 $Q_{10}$ とリゾレシチンを共存下に含有する組成物とすることで、還元型補酵素 $Q_{10}$ の吸収性を高めることができる。

【0013】

本発明において、還元型補酵素 $Q_{10}$ は、還元型補酵素 $Q_{10}$ 単独でも良く、又、酸化型補酵素 $Q_{10}$ との混合物として使用しても良い。上記酸化型補酵素 $Q_{10}$ と還元型補酵素 $Q_{10}$ の混合物である補酵素 $Q_{10}$ を使用する場合、補酵素 $Q_{10}$ の総量(すなわち、還元型補酵素 $Q_{10}$ 及び酸化型補酵素 $Q_{10}$ の合計量)に占める還元型補酵素 $Q_{10}$ の割合は、特に制限されないが、例えば20重量%以上、普通40重量%以上、好ましくは60重量%以上、より好ましくは80重量%以上、とりわけ90重量%以上、なかんずく96重量%以上である。上限は100重量%であり、特に限定されないが、普通99.9重量%以下である。

【0014】

本発明で使用する還元型補酵素 $Q_{10}$ は、例えば、合成、発酵、天然物からの抽出や必要に応じて還元反応との組み合わせ等の従来公知の方法により得ることができる。好ましくは、既存の高純度補酵素 $Q_{10}$ など酸化型補酵素 $Q_{10}$ 、あるいは酸化型補酵素 $Q_{10}$ と還元型補酵素 $Q_{10}$ の混合物を、一般的な還元剤、例えば、ヒドロサルファイトナトリウム(次亜硫酸ナトリウム)、水素化ホウ素ナトリウム、アスコルビン酸類等を用いて還元することにより得られたものであり、より好ましくは、既存の高純度補酵素 $Q_{10}$ など酸化型補酵素 $Q_{10}$ 、あるいは酸化型補酵素 $Q_{10}$ と還元型補酵素 $Q_{10}$ の混合物を、アスコルビン酸類を用いて還元することにより得られたものである。

【0015】

本発明で使用するリゾレシチンは、いわゆる一般的なレシチン(リン脂質)のアシル基の1つが加水分解されて水酸基となっていればよく、その種類は特に制限されない。また、未分解のレシチンを含むものであってもかまわない。本発明で使用するリゾレシチンの由来となるレシチン(リン脂質)としては、例えば、卵黄レシチン、大豆レシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトールアミン、カルジオリピン、あるいは、これらの混合物等を挙げることができる。好ましくは、大豆レシチン由来のリゾレシチン、あるいは、大豆由来のリゾレシチンと他のリゾレシチンとの混合物である。

【0016】

本発明の組成物において、組成物中の還元型補酵素 $Q_{10}$ の含有量(還元型補酵素 $Q_{10}$ 重量/全組成物重量)は特に制限されないが、普通、約0.1重量%以上、好ましくは約0.5重量%以上、より好ましくは約1重量%以上、特に好ましくは約2重量%以上、

10

20

30

40

50

さらに好ましくは約3重量%以上、中でも約5重量%以上である。上限は特に制限されないが、普通約99.9重量%以下、好ましくは約99重量%以下、より好ましくは約95重量%以下、特に好ましくは約90重量%以下、さらに好ましくは約80重量%以下である。

**【0017】**

また、本発明の組成物において、組成物中のリゾレシチンの含有量(リゾレシチン重量/全組成物重量)は特に制限されないが、普通、約0.1重量%以上、好ましくは約0.5重量%以上、より好ましくは約1重量%以上、特に好ましくは約2重量%以上、さらに好ましくは約3重量%以上、中でも約5重量%以上である。上限は特に制限されないが、普通約99.9重量%以下、好ましくは約99重量%以下、より好ましくは約95重量%以下、特に好ましくは約90重量%以下、さらに好ましくは約80重量%以下である。

10

**【0018】**

尚、本発明の組成物において、組成物中に含まれる還元型補酵素 $Q_{10}$ とリゾレシチンの重量比は特に制限されないが、通常、還元型補酵素 $Q_{10}$ とリゾレシチンの重量比(還元型補酵素 $Q_{10}$ 重量/リゾレシチン重量)として、その下限は、普通約1/99以上、好ましくは約5/95以上、より好ましくは約10/90以上、さらに好ましくは約15/85以上、特に好ましくは約20/80以上である。上限は特に制限されないが、例えば、約99/1以下、好ましくは約95/5以下、より好ましくは約90/10以下、さらに好ましくは約80/20以下、特に好ましくは約70/30以下、最も好ましくは約60/40以下である。

20

**【0019】**

本発明の組成物に含まれる還元型補酵素 $Q_{10}$ とリゾレシチン以外の物質としては、特に制限されないが、例えば、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、色素、凝集防止剤、吸収促進剤、溶解補助剤、安定化剤、香料、油脂、界面活性剤、高級脂肪酸、エタノール、水、還元型補酵素 $Q_{10}$ 以外の有効成分、酸化防止剤等を挙げることができる。また、これら他の成分を含まず、還元型補酵素 $Q_{10}$ とリゾレシチンのみを成分としても構わないが、上記物質の中でも、油脂、界面活性剤、高級脂肪酸、エタノール、水のいずれか1種以上を他の成分として含有するのが好ましく、吸収性向上の観点から、少なくとも油脂を含有するのがより好ましい。

**【0020】**

上記、賦形剤としては、特に制限されないが、例えば、スクロース、ラクトース、グルコース、デンプン、デキストリン、マンニトール、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等を挙げることができる。

30

**【0021】**

上記、崩壊剤としては、特に制限されないが、例えば、デンプン、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、アルギン酸等を挙げることができる。

**【0022】**

上記、滑沢剤としては、特に制限されないが、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、硬化油等を挙げることができる。

40

**【0023】**

上記、結合剤としては、特に制限されないが、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、ヒドロキシプロピルセルロース、トラガント、シェラック、ゼラチン、プルラン、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、ソルビトール等を挙げることができる。

**【0024】**

上記、色素としては、特に制限されないが、例えば酸化チタン、食用色素、ベンガラ色素、ベニバナ色素、カラメル色素、クチナシ色素、タール色素、クロロフィル等の色素を挙げることができる。

50

## 【 0 0 2 5 】

上記、凝集防止剤としては、特に制限されないが、例えば、ステアリン酸、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ酸等を挙げることができる。

## 【 0 0 2 6 】

上記、吸収促進剤としては、特に制限されないが、例えば、高級アルコール類等を挙げることができる。

## 【 0 0 2 7 】

上記、溶解補助剤としては、特に制限されないが、例えば、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸等の有機酸等を挙げることができる。

## 【 0 0 2 8 】

上記、安定化剤としては、特に制限されないが、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、ミツロウ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース等を挙げることができる。この中でもヒドロキシプロピルメチルセルロースは、吸収性向上にも寄与するため、好ましい。

## 【 0 0 2 9 】

上記、香料としては特に制限されないが、オレンジ油、カプシカム油、からし油、ガーリック油、キャラウェイ油、クローブ油、桂皮油、ココア抽出物、コーヒー豆抽出物、ジンジャー油、スペアミント油、セロリー種子油、タイム油、たまねぎ油、ナツメグ油、パセリ種子油、はっか油、バニラ抽出物、ファンネル油、ペニロイヤル油、ペパーミント油、ユーカリ油、レモン油、ローズ油、ローズマリー油、アーモンド油、アジOWN油、アニス油、アミリス油、アンゲリカルート油、アンブレット種子油、エストラゴン油、オリガナム油、オリス根油、オリバナム油、カシア油、カスカリラ油、カナンガ油、カモミール油、カラムス油、カルダモン油、キャロット種子油、キュベブ油、クミン油、グレープフルーツ油、桂葉油、ケード油、こしょう油、コスタス根油、コニャック油、コパイバア油、コリアンダー油、しそ油、じゃ香、ジュニパーベリー油、スターアニス油、セイジ油、セボリー油、ゼラニウム油、タンゼリン油、ディル油、とうか油、トルバルサム油、バジル油、パーチ油、パチュリ油、パルマローザ油、ピメント油、プチグレイン油、ベイ葉油、ベルガモット油、ペルーバルサム油、ベンゾイン樹脂、ポアドローズ油、ホップ油、ポロニアアブソリュート、マージョラン油、マンダリン油、ミルトル油、ユズ香料、ライム油、ラベンジン油、ラベンダー油、ルー油、レモングラス油、レチオニン、ロベージ油、ローレルリーフ油、ワームウッド油等を挙げることができる。

## 【 0 0 3 0 】

上記、油脂としては、動植物からの天然油脂であってもよく、合成油脂や加工油脂であっても良い。より好ましくは、食用又は医薬用に許容されるものである。植物油脂としては、例えば、ヤシ油、パーム油、パーム核油、アマニ油、つばき油、玄米胚芽油、菜種油、米油、落花生油、アーモンド油、コーン油、小麦胚芽油、大豆油、エゴマ油、綿実油、ヒマワリ油（ヒマワリ種子油）、カボック油、月見草油、シア脂、サル脂、カカオ脂、ゴマ油、サフラワー油、オリーブ油、アボカド油、けし油、ごぼう子油等を挙げることができる。動物油脂としては、例えば、豚脂、乳脂、魚油、牛脂等を挙げることができ、さらに、これらを分別、水素添加、エステル交換等により加工した油脂（例えば硬化油）も挙げることができる。言うまでもなく、中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）も使用しうる。中鎖脂肪酸トリグリセリドとしては、特に制限されないが、例えば、脂肪酸の炭素数が各々6～12、好ましくは8～12のトリグリセリド等を挙げることができる。また、脂肪酸の部分トリグリセリドも使用できる。さらには、これら上記油脂の混合物を使用しても良い。

## 【 0 0 3 1 】

上記油脂のうち、取り扱い易さ、臭気等の面から、植物油脂、合成油脂、加工油脂、中鎖脂肪酸トリグリセリドが好ましい。さらにこれらの中でも、油脂の価格や還元型補酵素Q<sub>10</sub>の安定性や溶解性、吸収性に関する影響等を考慮して選定するのが好ましい。例えば、ヤシ油、パーム油、パーム核油、菜種油、米油、アーモンド油、大豆油、綿実油、サ

10

20

30

40

50



フラワー油、オリーブ油、ヒマワリ油、MCT等が好ましく、米油、アーモンド油、大豆油、菜種油、サフラワー油、オリーブ油、綿実油、MCT等がさらに好ましい。特に、吸収性の観点から、本発明の組成物中に、油脂として、サフラワー油、オリーブ油、アーモンド油、米油、菜種油、綿実油またはこれらの混合油脂を含有させるのが好ましく、サフラワー油、オリーブ油、アーモンド油、米油、綿実油またはこれらの混合油脂を含有させるのがより好ましい。

#### 【0032】

また、油脂を構成する脂肪酸残基としてオレイン酸含量が高い油脂、すなわち、構成脂肪酸中のオレイン酸含有量が約50%以上、好ましくは約60%以上、より好ましくは約70%以上である油脂を用いた場合に、還元型補酵素 $Q_{10}$ の吸収性をより高めることのできる傾向がある。このような油脂としては、高オレイン酸含有サフラワー油、高オレイン酸含有菜種油などの高オレイン酸含有油脂を挙げることができ、このなかでも高オレイン酸含有サフラワー油がより好ましく用いられる。なお構成脂肪酸中のオレイン酸含有量が約50%以上の油脂を高オレイン酸含有油脂という。

10

#### 【0033】

上記、界面活性剤としては、例えば、グリセリン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、有機酸モノグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、縮合リシノレイン酸ポリグリセリド、サポニン等を挙げることができる。還元型補酵素 $Q_{10}$ の吸収性を大きく高めることはないが、界面活性剤としてリゾレシチン以外の一般的なレシチン(リン脂質)を使用することも可能である。

20

#### 【0034】

グリセリン脂肪酸エステルとしては、特に制限されず、モノグリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルのいずれも使用できる。例えば、グリセリンの重合度が1~12、脂肪酸残基の炭素数が各々6~22のグリセリン脂肪酸エステル等を挙げることができる。また、グリセリン脂肪酸エステル中の脂肪酸残基は飽和、不飽和を問わず使用することができ、特に制限されない。グリセリン脂肪酸エステルの脂肪酸残基の数は、グリセリンの重合度等により異なるので特に制限されない。上限は、グリセリン骨格に存在するヒドロキシル基の数(すなわちグリセリンの重合度+2)である。グリセリン脂肪酸エステルの脂肪酸残基としては、特に制限されないが、脂肪酸残基の炭素数が8~22のものが好ましく用いられ、炭素数8~18のものが特に好ましく用いられる。このような脂肪酸残基としては、例えば、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘン酸等を挙げることができる。尚、脂肪酸残基が2つ以上存在する場合、それぞれの脂肪酸残基は同一であっても良く、異なっても良いが、入手の容易性等の観点からは同一であるものが好ましい。

30

#### 【0035】

上記のようなグリセリン脂肪酸エステルの具体例としては、モノグリセリンカプリレート、ジグリセリンモノカプリレート、ジグリセリンジカプリレート、ジグリセリントリカプリレート、ジグリセリントトラカプリレート、トリグリセリンモノカプリレート、トリグリセリンジカプリレート、トリグリセリントリカプリレート、トリグリセリントトラカプリレート、トリグリセリントリカプリレート、トリグリセリントトラカプリレート、トリグリセリンペンタカプリレート、テトラグリセリンモノカプリレート、テトラグリセリンジカプリレート、テトラグリセリントリカプリレート、テトラグリセリントトラカプリレート、テトラグリセリンペンタカプリレート、テトラグリセリンヘキサカプリレート、ペンタグリセリンモノカプリレート、ペンタグリセリンジカプリレート、ペンタグリセリントリカプリレート、ペンタグリセリントトラカプリレート、ペンタグリセリンペンタカプリレート、ペンタグリセリンヘキサカプリレート、ペンタグリセリンヘプタカプリレート、ヘキサグリセリンモノカプリレート、ヘキサグリセリンジカプリレート、ヘキサグリセリントリカプリレート、ヘキサグリセリントトラカプリレート、ヘキサグリセリンペン

40

50

タカブリレート、ヘキサグリセリンヘキサカブリレート、ヘキサグリセリンヘプタカブリ  
 レート、ヘキサグリセリンオクタカブリレート、ヘプタグリセリンモノカブリレート、ヘ  
 プタグリセリンジカブリレート、ヘプタグリセリントリカブリレート、ヘプタグリセリン  
 テトラカブリレート、ヘプタグリセリンペンタカブリレート、ヘプタグリセリンヘキサカ  
 ブリレート、ヘプタグリセリンヘプタカブリレート、ヘプタグリセリンオクタカブリレ  
 ート、ヘプタグリセリンノナカブリレート、オクタグリセリンモノカブリレート、オクタ  
 グリセリンジカブリレート、オクタグリセリントリカブリレート、オクタグリセリントラ  
 カブリレート、オクタグリセリンペンタカブリレート、オクタグリセリンヘキサカブリ  
 レート、オクタグリセリンヘプタカブリレート、オクタグリセリンオクタカブリレート、オ  
 クタグリセリンノナカブリレート、オクタグリセリンデカカブリレート、ノナグリセリン  
 モノカブリレート、ノナグリセリンジカブリレート、ノナグリセリントリカブリレート、  
 ノナグリセリントラカブリレート、ノナグリセリンペンタカブリレート、ノナグリセリ  
 ンヘキサカブリレート、ノナグリセリンヘプタカブリレート、ノナグリセリンオクタカブ  
 リレート、ノナグリセリンノナカブリレート、ノナグリセリンデカカブリレート、ノナ  
 グリセリンウンデカカブリレート、デカグリセリンモノカブリレート、デカグリセリン  
 ジカブリレート、デカグリセリントリカブリレート、デカグリセリントラカブリレ  
 ート、デカグリセリンペンタカブリレート、デカグリセリンヘキサカブリレート、デカ  
 グリセリンヘプタカブリレート、デカグリセリンオクタカブリレート、デカグリセリン  
 ノナカブリレート、デカグリセリンデカカブリレート、デカグリセリンウンデカカブリ  
 レート、デカグリセリンドデカカブリレート、モノグリセリンカプレート、ジグリセ  
 リンモノカプレート、ジグリセリンジカプレート、ジグリセリントリカプレート、ジ  
 グリセリントラカプレート、トリグリセリンモノカプレート、トリグリセリンジカ  
 プレート、トリグリセリントリカプレート、トリグリセリントラカプレート、トリ  
 グリセリントラカプレート、トリグリセリンペンタカプレート、テトラグリセリン  
 モノカプレート、テトラグリセリンジカプレート、テトラグリセリントリカプレ  
 ート、テトラグリセリントラカプレート、テトラグリセリンペンタカプレート、テ  
 ラグリセリンヘキサカプレート、ペンタグリセリンモノカプレート、ペンタグリ  
 セリンジカプレート、ペンタグリセリントリカプレート、ペンタグリセリントラ  
 カプレート、ペンタグリセリンペンタカプレート、ペンタグリセリンヘキサカプレ  
 ート、ヘキサグリセリンモノカプレート、ヘキサグリセリンジカプレート、ヘキサ  
 グリセリントリカプレート、ヘキサグリセリントラカプレート、ヘキサグリセリン  
 ペンタカプレート、ヘキサグリセリンヘキサカプレート、ヘキサグリセリンヘ  
 プタカプレート、ヘキサグリセリンオクタカプレート、ヘプタグリセリンモノ  
 カプレート、ヘプタグリセリンジカプレート、ヘプタグリセリントリカプレ  
 ート、ヘプタグリセリントラカプレート、ヘプタグリセリンペンタカプレ  
 ート、ヘプタグリセリンヘキサカプレート、ヘプタグリセリンヘプタカプレ  
 ート、ヘプタグリセリンオクタカプレート、ヘプタグリセリンノナカプレ  
 ート、オクタグリセリンモノカプレート、オクタグリセリンジカプレート、オクタ  
 グリセリントリカプレート、オクタグリセリントラカプレート、オクタグリセリン  
 ペンタカプレート、オクタグリセリンヘキサカプレート、オクタグリセリンヘ  
 プタカプレート、オクタグリセリンオクタカプレート、オクタグリセリンノナ  
 カプレート、オクタグリセリンデカカプレート、ノナグリセリンモノカプレ  
 ート、ノナグリセリンジカプレート、ノナグリセリントリカプレート、ノナ  
 グリセリントラカプレート、ノナグリセリンペンタカプレ  
 ート、ノナグリセリンヘキサカプレート、ノナグリセリンヘプタカプレ  
 ート、ノナグリセリンオクタカプレート、ノナグリセリンノナカプレ  
 ート、ノナグリセリンデカカプレート、ノナグリセリンウンデカカプレ  
 ート、デカグリセリンモノカプレート、デカグリセリン  
 ジカプレート、デカグリセリントリカプレート、デカグリセリントラカプレ  
 ート、デカグリセリンペンタカプレート、デカグリセリンヘキサカプレ  
 ート、デカグリセリンヘプタ  
 カプレート、デカグリセリンオクタカプレート、デカグリセリンノナカプレ  
 ート、デカグリセリンデカカプレ  
 ート、モノグリセリンラウレート、ジグリセリンモノラウレート、ジグリセリンジラ

10

20

30

40

50









ペンタリノレネート、ヘプタグリセリンヘキサリノレネート、ヘプタグリセリンヘプタリノレネート、ヘプタグリセリンオクタリノレネート、ヘプタグリセリンノナリノレネート、オクタグリセリンモノリノレネート、オクタグリセリンジリノレネート、オクタグリセリントリリノレネート、オクタグリセリントトラリノレネート、オクタグリセリンペンタリノレネート、オクタグリセリンヘキサリノレネート、オクタグリセリンヘプタリノレネート、オクタグリセリンオクタリノレネート、オクタグリセリンノナリノレネート、オクタグリセリンデカリノレネート、ノナグリセリンモノリノレネート、ノナグリセリンジリノレネート、ノナグリセリントリリノレネート、ノナグリセリントトラリノレネート、ノナグリセリンペンタリノレネート、ノナグリセリンヘキサリノレネート、ノナグリセリンヘプタリノレネート、ノナグリセリンオクタリノレネート、ノナグリセリンノナリノレネート、ノナグリセリンデカリノレネート、ノナグリセリンウンデカリノレネート、デカグリセリンモノリノレネート、デカグリセリンジリノレネート、デカグリセリントリリノレネート、デカグリセリントトラリノレネート、デカグリセリンペンタリノレネート、デカグリセリンヘキサリノレネート、デカグリセリンヘプタリノレネート、デカグリセリンオクタリノレネート、デカグリセリンノナリノレネート、デカグリセリンデカリノレネート、デカグリセリンウンデカリノレネート、デカグリセリンドデカリノレネート等を挙げることができる。

10

## 【0036】

シヨ糖脂肪酸エステルとしては特に制限されず、シヨ糖脂肪酸エステルの脂肪酸残基としては、飽和、不飽和を問わず使用できるが、脂肪酸残基の炭素数が8～22のものが好ましく用いられ、炭素数が8～18のものが特に好ましく用いられる。このような脂肪酸残基としては、例えば、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘン酸等を挙げることができる。尚、脂肪酸残基が2つ以上存在する場合、それぞれの脂肪酸残基は同一であっても良く、異なっても良いが、入手の容易性等の観点からは同一であるものが好ましい。

20

## 【0037】

有機酸モノグリセリドとしては、特に制限されないが、例えば、酢酸モノグリセリド(酢酸モノグリセライド)、クエン酸モノグリセリド(クエン酸モノグリセリン)、乳酸モノグリセリド、コハク酸モノグリセリド、ジアセチル酒石酸モノグリセリド等の酒石酸モノグリセリド等を挙げる事ができる。ここで、有機酸モノグリセリドを構成する、脂肪酸残基は特に制限されないが、例えば、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘン酸等を挙げることができる。そのなかでも好ましくは、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸等である。

30

## 【0038】

ソルビタン脂肪酸エステルとしては特に制限されず、ソルビタン脂肪酸エステルの脂肪酸残基としては、飽和、不飽和を問わず使用できるが、脂肪酸残基の炭素数が8～22のものが好ましく用いられ、炭素数が8～18のものが特に好ましく用いられる。このような脂肪酸残基としては、例えば、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘン酸等を挙げることができる。特に好ましくは、オレイン酸である。尚、脂肪酸残基が2つ以上存在する場合、それぞれの脂肪酸残基は同一であっても良く、異なっても良いが、入手の容易性等の観点からは同一であるものが好ましい。

40

## 【0039】

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては特に制限されず、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの脂肪酸残基としては、飽和、不飽和を問わず使用できるが、脂肪酸残基の炭素数が8～22のものが好ましく用いられ、炭素数が8～18のものが特に好ましく用いられる。このような脂肪酸残基としては、例えば、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸

50

、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘン酸等を挙げることができる。特に好ましくはオレイン酸である。尚、脂肪酸残基が2つ以上存在する場合、それぞれの脂肪酸残基は同一であっても良く、異なっても良いが、入手の容易性等の観点からは同一であるものが好ましい。

【0040】

プロピレングリコール脂肪酸エステルとしては、特に制限されず、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、プロピレングリコールジ脂肪酸エステルのいずれも好適に使用できる。プロピレングリコール脂肪酸エステルの脂肪酸残基は飽和、不飽和を問わず使用できるが、例えば、脂肪酸残基の炭素数が各々6～22、好ましくは8～18、より好ましくは8～12のものが用いられる。このようなプロピレングリコール脂肪酸エステルとしては、例えば、プロピレングリコールモノカプリル酸エステル、プロピレングリコールジカプリル酸エステル、プロピレングリコールモノカプリン酸エステル、プロピレングリコールジカプリン酸エステル、プロピレングリコールモノラウリン酸エステル、プロピレングリコールジラウリン酸エステル、プロピレングリコールモノミリスチン酸エステル、プロピレングリコールジミリスチン酸エステル、プロピレングリコールモノパルミチン酸エステル、プロピレングリコールジパルミチン酸エステル、プロピレングリコールモノステアリン酸エステル、プロピレングリコールジステアリン酸エステル、プロピレングリコールモノイソステアリン酸エステル、プロピレングリコールジイソステアリン酸エステル、プロピレングリコールモノオレイン酸エステル、プロピレングリコールジオレイン酸エステル、プロピレングリコールモノリノール酸エステル、プロピレングリコールジリノール酸エステル、プロピレングリコールモノリノレン酸エステル、プロピレングリコールジリノレン酸エステル等を挙げることができる。

【0041】

縮合リシノレイン酸ポリグリセリドとしては、グリセリンの重合度等にかかわらず使用でき、特に制限されないが、例えば、重合度2～10のものを挙げることができる。好ましくは、グリセリンの重合度が2以上、より好ましくは3以上である。グリセリンの重合度の上限は特に制限されないが、普通10以下、好ましくは8以下、より好ましくは6以下である。このような縮合リシノレイン酸ポリグリセリドとしては、例えば、縮合リシノレイン酸ジグリセリド、縮合リシノレイン酸トリグリセリド、縮合リシノレイン酸テトラグリセリド、縮合リシノレイン酸ペンタグリセリド、縮合リシノレイン酸ヘキサグリセリド、縮合リシノレイン酸オクタグリセリド等を挙げることができる。好ましくは、縮合リシノレイン酸テトラグリセリド、縮合リシノレイン酸ヘキサグリセリド等である。

【0042】

サポニンとしては、特に制限されないが、エンジュサポニン、キラヤサポニン、精製大豆サポニン、ユッカサポニン等を挙げることができる。

【0043】

リゾレシチン以外の一般的なレシチン(リン脂質)としては、特に制限されないが、例えば、卵黄レシチン、精製大豆レシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリン、ジセチルリン酸、ステアリルアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトールアミン、カルジオリピン、セラミドホスホリルエタノールアミン、セラミドホスホリルグリセロール、及び、これらの混合物等を挙げることができる。

【0044】

吸収性の観点から、上記界面活性剤のうち、グリセリン脂肪酸エステルまたは有機酸モノグリセリドが好ましい。また、グリセリン脂肪酸エステルとしては、モノグリセリン脂肪酸エステルかグリセリンの重合度が3以上のポリグリセリン脂肪酸エステルが好ましい。ポリグリセリン脂肪酸エステルの場合、グリセリンの重合度は4以上であるのがより好ましく、5以上であるのがさらに好ましく、6以上であるのが特に好ましい。またグリセリンの重合度は10以下であるのが好ましい。さらに、ポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、ポリグリセリンモノ脂肪酸エステル、ポリグリセリンジ脂肪酸エステル、ポリグ

10

20

30

40

50



リセリントリ脂肪酸エステルが好ましく、ポリグリセリンモノ脂肪酸エステルがより好ましい。

【0045】

具体的には、有機酸モノグリセリドとしては、酢酸モノグリセリド、クエン酸モノグリセリド、酒石酸モノグリセリド等を挙げる事ができる。

【0046】

モノグリセリン脂肪酸エステルとしては、モノグリセリンカプリレート、モノグリセリンステアレート、モノグリセリンオレエート、モノグリセリンリノレート等を挙げる事ができる。ポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、トリグリセリンモノステアレート（モノステアリン酸トリグリセリン）、ペンタグリセリントリミリステート（トリミリスチン酸ペンタグリセリン）、デカグリセリンモノオレエート（デカグリセリンモノオレイン酸エステル）、デカグリセリンモノステアレート（モノステアリン酸デカグリセリン）、テトラグリセリンモノラウレート、ヘキサグリセリンモノオレエート等を挙げる事ができる。

10

【0047】

これらの中でも、酢酸モノグリセリド、クエン酸モノグリセリド、酒石酸モノグリセリド、トリグリセリンモノステアレート、テトラグリセリンモノラウレート、ペンタグリセリントリミリステート、デカグリセリンモノオレエート、デカグリセリンモノステアレート、モノグリセリンカプリレート、モノグリセリンリノレート、モノグリセリンステアレート等が特に好ましい。

20

【0048】

高級脂肪酸としては、特に制限されないが、例えば、カプロン酸、カプリル酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘン酸等を挙げる事ができる。還元型補酵素 $Q_{10}$ の吸収性向上の観点からは、そのなかでもオレイン酸が好ましい。

【0049】

水としては、特に制限されないが、水道水、蒸留水、イオン交換水等を挙げる事ができる。

【0050】

エタノールとしては特に制限されないが、化学合成により得られるエタノールや糖の発酵により得られるエタノール等を挙げる事ができる。このなかでも、糖の発酵により得られるエタノールが好ましい。

30

【0051】

還元型補酵素 $Q_{10}$ 以外の有効成分としては、例えば、アミノ酸、ビタミン、ミネラル、ポリフェノール、有機酸、糖類、ペプチド、タンパク質、カロチノイド等を挙げる事ができる。

【0052】

酸化防止剤としては、例えば、アスコルビン酸類、トコフェロール類、ビタミンA、-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、クエン酸類等を挙げる事ができる。これらの中でも、アスコルビン酸類、クエン酸類は還元型補酵素 $Q_{10}$ の酸化を好適に抑制するため、特に好ましい。尚、アスコルビン酸類やクエン酸類は、アスコルビン酸類やクエン酸類を含有したレモンやオレンジ、グレープフルーツ等の果汁濃縮物（エキス、パウダー等）をその代わりに使用しても良い。

40

【0053】

上記した物質は、複数の役割を担わせても良い。例えば、でんぷんに賦形剤と崩壊剤の役割を担わせても良いし、クエン酸に溶解補助剤、還元型補酵素 $Q_{10}$ 以外の有効成分、酸化防止剤の3つの役割を担わせても良い。

【0054】

本発明の組成物は、固形であってもよく、溶液状態であっても良い。ここで、溶液状態とは還元型補酵素 $Q_{10}$ の融液であっても良いし、他の液状成分が存在し、還元型補酵素

50

Q<sub>10</sub>及び/又はリゾレシチンが液状成分に溶解している状態であっても良い。言うまでもなく、還元型補酵素Q<sub>10</sub>及び/又はリゾレシチンの一部が析出しているスラリーであっても良い。

【0055】

本発明の組成物が溶液状態、もしくは、還元型補酵素Q<sub>10</sub>及び/又はリゾレシチンの一部が析出しているスラリー状態にて存在する場合、望ましい物性（流動性、粘性等）を得るために、上記他の成分として、油脂、界面活性剤、高級脂肪酸、水及びエタノールからなる群より選ばれる少なくとも1種以上を含むのが好ましい。

【0056】

本発明の組成物が溶液状態である場合、組成物中の、油脂、エタノール、水、高級脂肪酸、及び、界面活性剤の含有量は特に制限されないが、組成物の全重量に対し、これらの合計重量として、通常約20重量%以上、好ましくは約30重量%以上、より好ましくは約40重量%以上である。上限は特に制限されないが、普通約99.5重量%以下、好ましくは約99重量%以下、より好ましくは約95重量%以下、特に好ましくは約90重量%以下である。

10

【0057】

また、その場合の組成物中の油脂の含有量としては、液性状等により異なり、特に制限されないが、通常約99重量%以下、好ましくは約95重量%以下、より好ましくは約90重量%以下である。下限は、言うまでもなく0重量%であるが、通常約1重量%以上、好ましくは約5重量%以上、より好ましくは約10重量%以上である。

20

【0058】

さらに、組成物中の界面活性剤の含有量としては、特に制限されないが、通常約90重量%以下、好ましくは約80重量%以下、より好ましくは約70重量%以下、特に好ましくは約60重量%以下である。下限は、言うまでもなく0重量%であるが、通常約1重量%以上、好ましくは約3重量%以上、より好ましくは約5重量%以上である。

【0059】

本発明の組成物が固形である場合、望ましい物性（流動性、溶解性等）を得るために、上記他の成分として、油脂、界面活性剤、高級脂肪酸、エタノール、水の他に、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、凝集防止剤、吸収促進剤、溶解補助剤及び安定化剤からなる群より選ばれる少なくとも1種以上を含むのが好ましい。

30

【0060】

本発明の組成物が固形である場合、組成物中の賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、凝集防止剤、吸収促進剤、溶解補助剤、安定化剤、油脂、界面活性剤、エタノール及び水の含有量は特に制限されないが、組成物の全重量に対し、これらの合計重量として、通常、約1重量%以上、好ましくは約3重量%以上、より好ましくは約5重量%以上、特に好ましくは約10重量%以上である。上限は特に制限されないが、普通約99重量%以下、好ましくは約95重量%以下、より好ましくは約90重量%以下、特に好ましくは約80重量%以下である。

【0061】

また、その場合の組成物中の油脂の含有量としては、特に制限されないが、通常約50重量%以下、好ましくは約40重量%以下、より好ましくは約30重量%以下である。下限は、言うまでもなく0重量%であるが、通常約1重量%以上、好ましくは約2重量%以上、より好ましくは約3重量%以上である。

40

【0062】

さらに、組成物中の界面活性剤の含有量としては、特に制限されないが、通常約50重量%以下、好ましくは約40重量%以下、より好ましくは約30重量%以下である。下限は、言うまでもなく0重量%であるが、通常約1重量%以上、好ましくは約2重量%以上、より好ましくは約3重量%以上である。

【0063】

本発明の組成物はそのままあるいは加工して、食品、栄養機能食品、特定保健用食品、

50

栄養補助剤、栄養剤、飲料、動物薬、飼料、化粧品、医薬部外品、医薬品、治療薬または予防薬等に使用できる。本発明の組成物の加工形態としては、カプセル剤（マイクロカプセル、ハードカプセル、ソフトカプセル）、錠剤、散剤、チュアブル錠、丸剤、シロップ、飲料等の経口投与形態や、クリーム、坐薬、練り歯磨き等の形態に更に加工しても使用しうる。好ましい加工形態は、カプセル剤、錠剤、散剤、チュアブル錠、丸剤であり、特に好ましくは、カプセル剤であり、とりわけ、ソフトカプセルである。

【0064】

カプセル剤とする場合、カプセル基材としては特に制限されず、牛骨、牛皮、豚皮、魚皮等を由来とするゼラチンをはじめとして、他の基材（例えば、食品添加物として使用しうるカラギーナン、アルギン酸等の海藻由来品、ローカストビーンガムやグアーガム等の植物種子由来品、アラビアガム等の植物分泌液由来品等の増粘安定剤やセルロース類を含む製造用剤）も使用しうる。

10

【0065】

尚、本発明の組成物を、上記形態、特にソフトカプセル剤に加工する場合、常温或いはそれ以上の温度で液状（溶液のみならず、懸濁状或いはスラリーの形態も含む）であるのがより好ましい。

【0066】

また、本発明の組成物や上記カプセル剤は、一般のいわゆる食品に添加して使用しても良い。上記食品としては、例えば、牛乳、乳飲料、チーズ、調製粉乳、アイスクリーム、ヨーグルト等の乳製品、ジュース、乳酸飲料、茶、コーヒー等の飲料、チョコレート、クッキー、ビスケット、キャンディー、和菓子、米菓、ケーキ、パイ、プリン等の菓子類、パン、麺類等の小麦粉製品、雑炊、米飯等の米製品、しょうゆ、味噌、マヨネーズ、ドレッシング等の調味料等を挙げることができる。言うまでもなく、水産加工品、農産加工品、畜産加工品であっても良いし、他の食品形態として利用することも妨げない。

20

【0067】

尚、還元型補酵素 $Q_{10}$ は空气中で容易に酸化される。このような酸化を抑制するために、本発明の組成物は、例えば、窒素雰囲気下等の不活性ガス雰囲気下等の脱酸素雰囲気下において調製及び/又は保存するのが好ましい。上記の加工や加工後の保存も上記の不活性ガス雰囲気下等の脱酸素雰囲気下に行うのが好ましい。

【0068】

本発明における還元型補酵素 $Q_{10}$ の成人1日あたりの摂取（投与）量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、摂取（投与）時間などに依存して変化し得るが、必要量を摂取するという観点から、還元型補酵素 $Q_{10}$ の1日あたりの摂取（投与）量は、好ましくは30mg以上、より好ましくは50mg以上、特に好ましくは100mg以上である。また、上限も特に制限されないが、価格等も考慮して、好ましくは1200mg以下、より好ましくは800mg以下、特に好ましくは300mg以下の摂取（投与）量である。通常、還元型補酵素 $Q_{10}$ の量として、30～1200mgの範囲が好ましく、50～800mgの範囲がより好ましく、100～300mgの範囲が特に好ましい。上記1日あたりの量を一度にもしくは数回に分けて摂取（投与）することができる。また摂取（投与）期間は特に限定されない。

30

40

【0069】

本発明によれば、ことさらに複数の成分を添加することなく、リゾレシチンと還元型補酵素 $Q_{10}$ とを共存させた組成物とするだけで、吸収性を高めた還元型補酵素 $Q_{10}$ を含有する組成物を提供することができる。尚、本発明の組成物は、空腹時（絶食時）、食後（飽食時）問わず、いずれの場合に摂取（投与）しても還元型補酵素 $Q_{10}$ の吸収性に優れている。通常、脂溶性物質は、空腹時（絶食時）に摂取（投与）した場合、吸収性の低いことが知られているが、本発明の組成物においては、空腹時（絶食時）においても吸収性に優れていることから、摂取（投与）時期を問わないという点で、特に有効である。

【0070】

また、リゾレシチンは、従来還元型補酵素 $Q_{10}$ を含有する組成物に使用されてきたが

50

リオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば Tween 80）やソルビタン脂肪酸エステル（Span 80）等の界面活性剤と異なり、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> の酸化安定性を損なわないことも判明した。したがって、本発明の還元型補酵素 Q<sub>10</sub> とリゾレシチンを含む組成物においては、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> の酸化安定性を損なうことなく、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> の吸収性を高めることができる。すなわち還元型補酵素 Q<sub>10</sub> を、リゾレシチン共存下に摂取しうる組成物とすることを特徴とする、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> の酸化安定性を高める方法を提供する。

#### 【0071】

本発明の組成物は、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> とリゾレシチンとを組み合わせるものであり、投与時（摂取時）に還元型補酵素 Q<sub>10</sub> とリゾレシチンとを組み合わせることができるものであればよい。従って、本発明の組成物は、投与時に還元型補酵素 Q<sub>10</sub> とリゾレシチンとを組み合わせることができるものであれば、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> とリゾレシチンとを同時に製剤化して得られる単一の製剤であっても、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> とリゾレシチンとを別々に製剤化して得られる2種の製剤を組み合わせるものであってもよい。投与形態は、特に限定されず、例えば、（1）還元型補酵素 Q<sub>10</sub> とリゾレシチンとを含む組成物、即ち、単一の製剤としての投与、（2）還元型補酵素 Q<sub>10</sub> とリゾレシチンとを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同時投与、（3）還元型補酵素 Q<sub>10</sub> とリゾレシチンとを別々に製剤化して得られる2種の製剤の時間差をおいての投与（例えばリゾレシチン、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）等が挙げられる。

#### 【0072】

また、本発明によれば、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> を、リゾレシチン共存下に摂取（投与）することによる、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> の吸収性を高める方法を提供することができる。共存下に摂取（投与）するとは、上記（1）～（3）などが挙げられる。尚、本発明の吸収性を高める方法においては、空腹時（絶食時）、食後（飽食時）問わず、摂取（投与）することができる。すなわち本発明の還元型補酵素 Q<sub>10</sub> の吸収性を高める方法は、その摂取（投与）時期を問わず好ましく実施できる。

#### 【実施例】

#### 【0073】

以下に製造例、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。尚、補酵素 Q<sub>10</sub> の純度、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> / 酸化型補酵素 Q<sub>10</sub> の比率（重量比）、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> 及び酸化型補酵素 Q<sub>10</sub> 濃度は下記 HPLC 分析により求めた。

#### 【0074】

（HPLC 分析条件）

カラム；SYMMETRY C18（Waters 製）250 mm（長さ）4.6 mm（内径）、移動相；C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH：CH<sub>3</sub>OH = 4：3（v：v）、検出波長；210 nm、流速；1 ml/min、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> の保持時間；9.1 min、酸化型補酵素 Q<sub>10</sub> の保持時間；13.3 min。

#### 【0075】

（製造例 1）

1000 g のエタノールに、100 g の酸化型補酵素 Q<sub>10</sub> と、60 g のアスコルビン酸を加え、78 にて攪拌し、還元反応を行った。30 時間後、50 まで冷却し、同温を保持しながらエタノール 330 g と水 70 g を添加した。このエタノール溶液を攪拌しながら、10 / 時間の冷却速度で 2 まで冷却し、白色のスラリーを得た。得られたスラリーを減圧濾過し、湿結晶を冷エタノール、冷水、冷エタノールで順に洗浄（洗浄に用いた冷溶媒の温度は 2 ）して、さらに、湿結晶を減圧乾燥（20～40、1～30 mmHg）することにより、白色の乾燥結晶 97 g を得た（有収率 97 モル%）。なお、以上すべての操作は窒素雰囲気下で実施した。得られた結晶の還元型補酵素 Q<sub>10</sub> / 酸化型補酵素 Q<sub>10</sub> の重量比は 99.5 / 0.5 であった。

#### 【0076】

(実施例1)

<被験物質投与液の調製>

ナタネ油、及び、大豆由来のリゾレシチン(Degussa社製 EMULTOP IP)を約50の加温下にて重量比9:1となるように混合した。混合したナタネ油/リゾレシチン(重量比9/1)に、製造例1にて取得した還元型補酵素Q<sub>10</sub>を添加し、約60の加温下にて溶解させ、還元型補酵素Q<sub>10</sub>濃度が3重量%となる投与液(還元型補酵素Q<sub>10</sub>/リゾレシチン重量比は1/3.3)を調製した。また比較のため、リゾレシチンの代わりに、大豆レシチン(Degussa社製 TOPCITIN-UB)を使用し、あとは同じ条件と方法で同様に投与液を調製した。

【0077】

<実験系> 8週齢の雄性Sprague-Dawleyラット(入手元:日本エスエルシー株式会社)に、上記の被験物質投与液を、それぞれ還元型補酵素Q<sub>10</sub>として90mg/kgの用量で経口投与した。被験物質投与1、2、4、8及び24時間後に各ラットより血液を採取した。採取した血液を遠心分離し、血漿を得た。その後、血漿中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>の酸化処理、及び酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の抽出処理を行い、HPLCを用いて血漿中の補酵素Q<sub>10</sub>濃度を酸化型補酵素Q<sub>10</sub>として測定した。

【0078】

<結果>

上記被験物質投与液を経口投与した後の血漿中補酵素Q<sub>10</sub>濃度の経時変化を表1に示す。また、被験物質投与1時間目から8時間後、および1時間目から24時間後までの血漿中補酵素Q<sub>10</sub>濃度-時間曲線下面積(AUC)値を表2、表3に示す。

【0079】

本発明のリゾレシチンと還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含有する組成物の経口投与後の血漿中補酵素Q<sub>10</sub>濃度変化を、リゾレシチンの代わりに一般的なレシチンを含む組成物の場合と比較すると、リゾレシチンを含む組成物の方が高い血漿中濃度を示し、また、AUCも高いことが示された。すなわち、還元型補酵素Q<sub>10</sub>とリゾレシチンを含む本発明の組成物は、従来の組成物に比べて経口吸収性に優れた組成物であることが明らかとなった。

【0080】

【表1】

血漿中補酵素Q<sub>10</sub>濃度(μg/mL)の経時変化

採血時間 (時間後)	被験物質組成	
	還元型補酵素Q <sub>10</sub> +レシチン	還元型補酵素Q <sub>10</sub> +リゾレシチン
1	0.77	0.50
2	2.11	2.61
4	1.76	2.29
8	1.26	1.58
24	0.94	0.51

【0081】

10

20

30

40

## 【表 2】

投与1～8時間目までの血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度の曲線下面積 (AUC)  
( $\mu\text{g}/\text{mL} \times \text{時間}$ )

被験物質組成	
還元型補酵素 $Q_{10}$ +レシチン	還元型補酵素 $Q_{10}$ +リゾレシチン
11.3	14.2

データは、各  $n = 5$  の平均値で示した。

10

## 【0082】

## 【表 3】

投与1～24時間目までの血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度の曲線下面積 (AUC)  
( $\mu\text{g}/\text{mL} \times \text{時間}$ )

被験物質組成	
還元型補酵素 $Q_{10}$ +レシチン	還元型補酵素 $Q_{10}$ +リゾレシチン
28.9	31.0

20

## 【0083】

(実施例 2)

<被験物質投与液の調製> MCT (中鎖脂肪酸トリグリセリド) と、大豆由来のリゾレシチン (Degussa社 EMULTOP IP) を約 50 の加温下にて重量比 8 : 2 となるように混合した。混合後、MCT / リゾレシチン (重量比 8 / 2) に製造例 1 記載の還元型補酵素 $Q_{10}$  を添加し、約 60 の加温下にて溶解させ、還元型補酵素 $Q_{10}$  が 3 重量% となるよう投与液 (還元型補酵素 $Q_{10}$  / リゾレシチンの重量比は 1 / 6.5) を調製した (サンプル 2 - 1)。別途、MCT (中鎖脂肪酸トリグリセリド)、ヘキサグリセリンモノオレエート (阪本薬品工業株式会社製 SY-グリスター MO-5S) と、大豆由来のリゾレシチン (Degussa社 EMULTOP IP) を約 50 の加温下にて重量比 8 : 1 : 1 となるように混合した。混合後、MCT / ヘキサグリセリンモノオレエート / リゾレシチン (重量比 8 / 1 / 1) に製造例 1 記載の還元型補酵素 $Q_{10}$  を添加し、約 60 の加温下にて溶解させ、還元型補酵素 $Q_{10}$  が 3 重量% となるよう投与液 (還元型補酵素 $Q_{10}$  / リゾレシチンの重量比は 1 / 3.3) を調製した (サンプル 2 - 2)。比較のため、リゾレシチンの代わりに、大豆レシチン (Degussa社製 EMULPUR IP) を使用し、あとはサンプル 2 - 2 と同じ条件と方法で、同様に投与液を調製した (サンプル 2 - 3)。

30

40

## 【0084】

<実験系>

8週齢の雄性 Sprague - Dawley ラット (入手元: 日本エスエルシー株式会社) に上記の被験物質投与液を、それぞれ還元型補酵素 $Q_{10}$  として  $90\text{mg}/\text{kg}$  の用量で経口投与した。被験物質投与 1、2、4、8 及び 24 時間後に各ラットより血液を採取した。採取した血液を遠心分離し、血漿を得た。その後、血漿中の還元型補酵素 $Q_{10}$  の酸化処理、及び酸化型補酵素 $Q_{10}$  の抽出処理を行い、HPLC を用いて血漿中の補酵素 $Q_{10}$  濃度を酸化型補酵素 $Q_{10}$  として測定した。

## 【0085】

50

## &lt; 結果 &gt;

上記被験物質投与液を経口投与した後の血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度の経時変化を表4に示す。また、被験物質投与1時間目から8時間後、および1時間目から24時間後までの血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度-時間曲線下面積(AUC)値を表5および表6に示す。

## 【0086】

本発明のリゾレシチンと還元型補酵素 $Q_{10}$ を含有する組成物の経口投与後の血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度変化を、同じ界面活性剤を併用した場合、リゾレシチンの代わりに一般的なレシチンを含む組成物の場合と比較すると、リゾレシチンを含有する本発明の組成物の方が高い血漿中濃度を示し、また、AUCも高いことが示された。すなわち、還元型補酵素 $Q_{10}$ とリゾレシチンを含む本発明の組成物は経口吸収性に優れた組成物であることが明らかとなった。また、リゾレシチンと界面活性剤の併用有無を比較した場合(サンプル2-1と2-2)、界面活性剤を併用することでより経口吸収性が高められることも分かった。

10

## 【0087】

## 【表4】

血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )の経時変化

採血時間 (時間後)	サンプル番号		
	(2-1)	(2-2)	(2-3)
1	0.08	0.09	0.09
2	0.34	0.44	0.36
4	0.94	1.24	0.71
8	0.94	1.22	0.64
24	0.49	0.50	0.37

20

## 【0088】

## 【表5】

投与1~8時間目の血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度の曲線下面積(AUC)  
( $\mu\text{g}/\text{mL} \times \text{時間}$ )

30

サンプル番号	
(2-2)	(2-3)
6.86	3.94

データは、各 $n=5$ の平均値で示した。

## 【0089】

## 【表6】

投与1~24時間目の血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度の曲線下面積(AUC)  
( $\mu\text{g}/\text{mL} \times \text{時間}$ )

40

サンプル番号		
(2-1)	(2-2)	(2-3)
16.7	20.6	11.8

データは、各 $n=5$ の平均値で示した。

50

## 【0090】

(実施例3)

&lt;被験物質投与液の調製&gt;

MCT、及び、大豆由来のリゾレシチン(Degussa社製 EMULTOP IP)を約50の加温下にて重量比8:2となるように混合した。混合したMCT/リゾレシチン(重量比8/2)に製造例1にて取得した還元型補酵素Q<sub>10</sub>を添加し、約60の加温下にて溶解させ、還元型補酵素Q<sub>10</sub>濃度が3重量%となる投与液(還元型補酵素Q<sub>10</sub>/リゾレシチン重量比は1/3.3)を調製した。また比較のため、リゾレシチンの代わりに、デカグリセリンモノオレエート(阪本薬品工業株式会社製 SYグリスター MO-7S)を使用し、あとは同じ条件と方法で同様に投与液を調製した。

10

## 【0091】

<実験系> 6~8週齢の雄性Sprague-Dawleyラット(入手元:日本エスエルシー株式会社)に、上記の被験物質投与液を、それぞれ還元型補酵素Q<sub>10</sub>として90mg/kgの用量で経口投与した。被験物質投与1、2、4時間後に各ラットより血液を採取した。採取した血液を遠心分離し、血漿を得た。その後、血漿中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>の酸化処理、及び酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の抽出処理を行い、HPLCを用いて血漿中の補酵素Q<sub>10</sub>濃度を酸化型補酵素Q<sub>10</sub>として測定した。

## 【0092】

&lt;結果&gt;

上記被験物質投与液を経口投与した後の最高血漿中補酵素Q<sub>10</sub>濃度(Cmax)及びそのときの時間(Tmax)を表7に示す。

20

本発明のリゾレシチンと還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含有する組成物の経口投与後の血漿中補酵素Q<sub>10</sub>濃度変化から、デカグリセリンモノオレエートのような一般的な合成界面活性剤を含む組成物の場合と比較すると、リゾレシチンを含む組成物の方が高い最高血漿中補酵素Q<sub>10</sub>濃度を示すことが示された。すなわち、還元型補酵素Q<sub>10</sub>とリゾレシチンを含む本発明の組成物は、従来の組成物に比べて経口吸収性に優れた組成物であることが明らかとなった。

## 【0093】

【表7】

血漿中補酵素Q<sub>10</sub>濃度(μg/mL)の最高血漿中補酵素Q<sub>10</sub>濃度(Cmax)及びそのときの時間(Tmax)

30

	被験物質組成	
	還元型補酵素Q <sub>10</sub> +リゾレシチン	還元型補酵素Q <sub>10</sub> +デカグリセリンモノオレエート
Cmax (μg/mL)	0.94	0.53
Tmax (hr)	4	4

40

## 【0094】

(実施例4)

&lt;被験物質投与液の調製&gt;

サフラワー油(高オレイン酸含有サフラワー油、構成脂肪酸中オレイン酸含量77%)、テトラグリセリンモノラウレート(阪本薬品工業株式会社製 SY-グリスター ML-310)と、大豆由来のリゾレシチン(Degussa社製 EMULTOP IP)を約50の加温下にて重量比7:1:1となるように混合した。混合後、サフラワー油/テトラグリセリンモノラウレート/リゾレシチン(重量比7/1/1)に製造例1記載

50



の還元型補酵素 $Q_{10}$ を添加し、約60の加温下にて溶解させ、還元型補酵素 $Q_{10}$ が2重量%となるような投与液(還元型補酵素 $Q_{10}$ /リゾレシチンの重量比は1/5.5)を調製した。比較のため、リゾレシチンの代わりに、大豆レシチン(Degussa社製 EMULPUR IP)を使用し、あとは同じ条件と方法で同様に投与液を調製した。また同様に、オレイン酸、テトラグリセリンモノラウレートと、大豆由来のリゾレシチン(Degussa社製 EMULTOP IP)を約50の加温下にて重量比7:1:1となるように混合し、それに製造例1記載の還元型補酵素 $Q_{10}$ を添加し、約60の加温下にて溶解させ、還元型補酵素 $Q_{10}$ が2重量%となるような投与液(還元型補酵素 $Q_{10}$ /リゾレシチンの重量比は1/5.5)も調製した。

【0095】

<実験系>

8週齢の雄性Sprague-Dawleyラット(入手元:日本エスエルシー株式会社)に上記に記載の被験物質投与液を、それぞれ還元型補酵素 $Q_{10}$ として30mg/kgの用量で経口投与した。被験物質投与1、2、4、8及び24時間後に各ラットより血液を採取した。採取した血液を遠心分離し、血漿を得た。その後、血漿中の還元型補酵素 $Q_{10}$ の酸化処理、及び酸化型補酵素 $Q_{10}$ の抽出処理を行い、HPLCを用いて血漿中の補酵素 $Q_{10}$ 濃度を酸化型補酵素 $Q_{10}$ として測定した。

【0096】

<結果>

上記被験物質投与液を経口投与した場合の、1時間目から8時間後、および1時間目から24時間後までの血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度-時間曲線下面積(AUC)値を表8および表9に示す。

【0097】

本発明のリゾレシチンと還元型補酵素 $Q_{10}$ を含有する組成物の経口投与後の血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度変化を、同じ油脂を使用した場合に、リゾレシチンの代わりに一般的なレシチンを含む組成物の場合と比較すると、リゾレシチンを含有する組成物の方が高いAUCを示した。すなわち、還元型補酵素 $Q_{10}$ とリゾレシチンを含む本発明の組成物は経口吸収性に優れた組成物であることが明らかとなった。また油脂の代わりに高級脂肪酸であるオレイン酸を使用しても、還元型補酵素 $Q_{10}$ とリゾレシチンを含む本発明の組成物は経口吸収性に優れた組成物であることが明らかとなった。

【0098】

【表8】

投与1~8時間目までの血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度の曲線下面積(AUC)  
( $\mu\text{g}/\text{mL} \times \text{時間}$ )

被験物質組成	
還元型補酵素 $Q_{10}$ +レシチン +高オレイン酸含有サフラワー油	還元型補酵素 $Q_{10}$ +リゾレシチン +高オレイン酸含有サフラワー油
7.40	8.96

データは、各n=5の平均値で示した。

【0099】

10

20

30

40

【表 9】

投与1～24時間目の血漿中補酵素Q<sub>10</sub>濃度の曲線下面積 (AUC)  
( $\mu\text{g}/\text{mL} \times \text{時間}$ )

被験物質組成		
還元型補酵素Q <sub>10</sub> +レシチン +高オレイン酸含有 サフラワー油	還元型補酵素Q <sub>10</sub> +リゾレシチン +高オレイン酸含有 サフラワー油	還元型補酵素Q <sub>10</sub> +リゾレシチン +オレイン酸
17.5	23.1	20.3

10

データは、各n=5の平均値で示した。

## 【0100】

(実施例5)

<被験物質投与液の調製>

サフラワー油(高オレイン酸含有サフラワー油、構成脂肪酸中オレイン酸含量77%)、表10記載の各種界面活性剤(グリセリン脂肪酸エステルまたは有機酸モノグリセリド)と、大豆由来のリゾレシチン(Degussa社製 EMULTOP IP)を約50の加温下にて重量比7:1:1となるようにそれぞれ混合した。混合後、サフラワー油/界面活性剤/リゾレシチン(重量比7/1/1)に還元型補酵素Q<sub>10</sub>を添加し、約60の加温下にて溶解させ、製造例1記載の還元型補酵素Q<sub>10</sub>が2重量%となるような投与液(還元型補酵素Q<sub>10</sub>/リゾレシチンの重量比は1/5.5)をそれぞれ調製した。

20

## 【0101】

## 【表10】

実験No.	界面活性剤種	商品名	製造元	界面活性剤のHLB
(4-1)	酢酸モノグリセリド (脂肪酸残基：ステアリン酸)	ボエム G-508	理研ビタミン(株)	0.8
(4-2)	クエン酸モノグリセリド (脂肪酸残基：オレイン酸)	サンソフト No. 623M	太陽化学(株)	7
(4-3)	ジグリセリンモノオレエート	ボエム DO-100V	理研ビタミン(株)	8
(4-4)	ジグリセリンモノオレエートと ジグリセリンジオレエート混合物	サンソフト Q-17B	太陽化学(株)	6.5
(4-5)	トリグリセリンモノステアレート	サンソフト A-181C	太陽化学(株)	10.0
(4-6)	テトラグリセリンモノステアレート	SYグリスター MS-3S	阪本薬品工業(株)	8.4
(4-7)	ペンタグリセリンモノオレエート	サンソフト A-171E	太陽化学(株)	13
(4-8)	ペンタグリセリントリミリステート	サンソフト A-143E	太陽化学(株)	8.0
(4-9)	デカグリセリンモノオレエート	リョートーポリグリエステル O-15D	三菱化学フーズ(株)	13
(4-10)	デカグリセリンモノステアレート	サンソフト Q-18S	太陽化学(株)	12.0
(4-11)	テトラグリセリンモノラウレート	SYグリスター ML-310	阪本薬品工業(株)	10.3

## 【0102】

## &lt;実験系&gt;

10週齢の雄性Sprague-Dawleyラット(入手元:日本エスエルシー株式会社)に上記に記載の被験物質投与液を、それぞれ還元型補酵素Q<sub>10</sub>として30mg/kgの用量で経口投与した。被験物質投与1、2、4、8および24時間後に各ラットよ

10

20

30

40

50

り血液を採取した。採取した血液を遠心分離し、血漿を得た。その後、血漿中の還元型補酵素 $Q_{10}$ の酸化処理、および酸化型補酵素 $Q_{10}$ の抽出処理を行い、HPLCを用いて血漿中の補酵素 $Q_{10}$ 濃度を酸化型補酵素 $Q_{10}$ として測定した。

【0103】

< 結果 >

上記被験物質投与液を経口投与した場合の、1時間から24時間後までの血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度変化と血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) 値を表11に示す。

【0104】

【表 1 1】

血漿中補酵素Q10濃度 (時間後)

血漿中補酵素Q10濃度 (時間後) (μg/mL×時間)

実験No.	血漿中補酵素Q10濃度 (時間後)				AUC
	1	2	4	8	
(4-1)	0.92	2.01	1.23	0.54	0.35
(4-2)	0.72	2.84	1.59	1.01	0.33
(4-3)	0.76	1.85	1.33	0.97	0.27
(4-4)	0.72	1.53	0.89	0.50	0.41
(4-5)	0.81	1.90	1.70	1.21	0.27
(4-6)	0.78	1.42	0.87	0.65	0.32
(4-7)	0.65	1.62	1.33	0.69	0.38
(4-8)	0.94	2.22	1.29	0.99	0.34
(4-9)	0.88	2.08	1.53	1.09	0.59
(4-10)	0.64	2.22	1.28	0.78	0.44
(4-11)	0.81	2.23	1.61	1.42	0.34

データは、各 n = 5 の平均値で示した。

【0105】

上記結果より、還元型補酵素Q<sub>10</sub>とリゾレシチンとサフラワー油(高オレイン酸含有サフラワー油)と各種界面活性剤としてグリセリン脂肪酸エステルまたは有機酸モノグリセリドとを含有する組成物の場合、酢酸モノグリセリド、クエン酸モノグリセリド等の有

10

20

30

40

50

機酸モノグリセリドや、グリセリン脂肪酸エステルとして、トリグリセリンモノステアレート、ペンタグリセリントリミリスレート、デカグリセリンモノオレエート、デカグリセリンモノステアレート、テトラグリセリンモノラウレートを使用した場合に、特に経口吸収性に優れることが明らかとなった。

【0106】

(実施例6)

<被験物質投与液の調製>

表12に示す各種油脂と、大豆由来のリゾレシチン(Degussa社製 EMULTOP IP)を約50の加温下にて重量比8:1となるようにそれぞれ混合した。混合後、各種油脂/リゾレシチン(重量比8/1)に還元型補酵素Q<sub>10</sub>を添加し、約60の加温下にて溶解させ、還元型補酵素Q<sub>10</sub>が2重量%となるような投与液(還元型補酵素Q<sub>10</sub>/リゾレシチンの重量比は1/5.5)をそれぞれ調製した。

【0107】

【 表 1 2 】

実験No.	油種	商品名	製造元
(5-1)	食用サフラワー油 (構成脂肪酸中オレイン酸含量30%以下)	紅花油フレッシュE	三和油脂 (株)
(5-2)	高オレイン酸含有サフラワー油 (構成脂肪酸中オレイン酸含量77%)	一番絞りべに花油	(株) J-オイルミルズ
(5-3)	オリーブ油 (エキストラバージン)	BOSCOエキストラバージン オリーブオイル	BOSCO (イタリア)
(5-4)	アーモンド油	アーモンド油	SIGMA
(5-5)	胡麻油	ごま油	山桂産業 (株)
(5-6)	米油	こめ油	筑野食品工業 (株)
(5-7)	綿実油	綿実油	山桂産業 (株)
(5-8)	中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT)	アクター M-2	理研ビタミン (株)

10

20

30

40

【 0 1 0 8 】

&lt; 実験系 &gt;

11週齢の雄性Sprague-Dawleyラット(入手元:日本エスエルシー株式会社)に上記に記載の被験物質投与液を、それぞれ還元型補酵素Q<sub>10</sub>として30mg/

50

kg の用量で経口投与した。被験物質投与 1、2、4、8 および 24 時間後に各ラットより血液を採取した。採取した血液を遠心分離し、血漿を得た。その後、血漿中の還元型補酵素  $Q_{10}$  の酸化処理、および酸化型補酵素  $Q_{10}$  の抽出処理を行い、HPLC を用いて血漿中の補酵素  $Q_{10}$  濃度を酸化型補酵素  $Q_{10}$  として測定した。なお、投与前の血漿中の補酵素  $Q_{10}$  濃度を  $0 \mu\text{g}/\text{ml}$  としてデータ処理した。

【0109】

< 結果 >

上記被験物質投与液を経口投与した場合の、0 時間から 24 時間後までの血漿中補酵素  $Q_{10}$  濃度変化と、血漿中補酵素  $Q_{10}$  濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) 値を表 13 に示す。

【0110】



【 表 1 3 】

血漿中補酵素Q10濃度 (μg/mL) の経時変化と  
投与0～24時間後までの血漿中補酵素Q10濃度の曲線下面積 (AUC) (μg/mL×時間)

実験No.	血漿中補酵素Q10濃度 (時間後)								AUC
	1	2	4	8	24				
(5-1)	0.60	2.56	1.31	0.59	0.37	17.3			
(5-2)	0.67	3.24	1.67	0.73	0.34	20.6			
(5-3)	0.75	2.46	1.56	0.72	0.23	18.2			
(5-4)	0.87	3.32	1.59	0.53	0.23	17.7			
(5-5)	1.18	1.65	1.26	0.67	0.31	16.7			
(5-6)	0.72	2.37	1.17	0.43	0.30	14.5			
(5-7)	1.15	3.14	1.87	0.74	0.42	22.2			
(5-8)	0.31	1.01	1.17	0.57	0.28	13.3			

データは、各n=4の平均値で示した。

【 0 1 1 1 】

上記結果より、本発明の、還元型補酵素Q<sub>10</sub>とリゾレシチンとを含有する組成物において、油脂として、サフラワー油、高オレイン酸含有サフラワー油、オリーブ油、アーモンド油、米油、または綿実油を使用した場合に、特に経口吸収性に優れること、また同じサフラワー油でも構成脂肪酸中のオレイン酸含量の高い油脂との組み合わせがより経口吸収性に優れることが明らかとなった。

【 0 1 1 2 】

(実施例7)

10

20

30

40

50

## &lt; 被験物質投与液の調製 &gt;

サフラワー油（高オレイン酸含有サフラワー油、構成脂肪酸中オレイン酸含量77%）、表14記載の各種ポリグリセリン脂肪酸エステルと、大豆由来のリゾレシチン（Degussa社製 EMULTOP IP）を約50の加温下にて重量比7：1：1となるようにそれぞれ混合した。混合後、サフラワー油／ポリグリセリン脂肪酸エステル／リゾレシチン（重量比7／1／1）に還元型補酵素Q<sub>10</sub>を添加し、約60の加温下にて溶解させ、製造例1記載の還元型補酵素Q<sub>10</sub>が2重量%となるような投与液（還元型補酵素Q<sub>10</sub>／リゾレシチンの重量比は1／5.5）をそれぞれ調製した。

【0113】

【表14】

10

実験No.	ポリグリセリン脂肪酸エステル種	商品名	製造元	HLB
(6-1)	テトラグリセリンモノラウレート	SYグリスター ML-310	阪本薬品工業(株)	10.3
(6-2)	ヘキサグリセリンモノオレエート	サンソフト Q-17F	太陽化学(株)	10.5
(6-3)	デカグリセリンモノオレエート	SYグリスター MO-3S	阪本薬品工業(株)	8.8

【0114】

## &lt; 実験系 &gt;

9週齢の雄性Sprague-Dawleyラット（入手元：日本エスエルシー株式会社）に上記に記載の被験物質投与液を、それぞれ還元型補酵素Q<sub>10</sub>として30mg/kgの用量で経口投与した。被験物質投与1、2、4、8および24時間後に各ラットより血液を採取した。採取した血液を遠心分離し、血漿を得た。その後、血漿中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>の酸化処理、および酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の抽出処理を行い、HPLCを用いて血漿中の補酵素Q<sub>10</sub>濃度を酸化型補酵素Q<sub>10</sub>として測定した。

20

【0115】

## &lt; 結果 &gt;

上記被験物質投与液を経口投与した場合の、1時間から24時間後までの血漿中補酵素Q<sub>10</sub>濃度変化と血漿中補酵素Q<sub>10</sub>濃度-時間曲線下面積（AUC）値を表15に示す。

【0116】

30

## 【 例 1 5 】

血漿中補酵素Q10濃度 (μg/mL) の経時変化と投与1～24時間後までの血漿中補酵素Q10濃度の曲線下面積 (AUC)  
(μg/mL×時間)

実験No.	血漿中補酵素Q10濃度 (時間後)						AUC
	1	2	4	8	24		
(6-1)	0.94	1.94	1.92	1.51	0.36		27.1
(6-2)	1.26	2.85	1.92	1.45	0.38		28.2
(6-3)	1.03	3.52	1.65	1.24	0.53		27.3

データは、各n=4～5の平均値で示した。

## 【 0 1 1 7 】

上記結果より、還元型補酵素Q<sub>10</sub>とリゾレシチンとサフラワー油（高オレイン酸含有サフラワー油）とポリグリセリン脂肪酸エステルとを含有する組成物の場合、ポリグリセリン脂肪酸エステルとして、グリセリンの重合度が高いポリグリセリン脂肪酸エステルを使用した場合に、より高い最高血漿中補酵素Q<sub>10</sub>濃度を示す傾向が見られた。

## 【 0 1 1 8 】

(実施例8)

10

20

30

40

50

< 被験物質投与液の調製 >

サフラワー油（高オレイン酸含有サフラワー油、構成脂肪酸中オレイン酸含量77%）、表16記載の各種界面活性剤と、大豆由来のリゾレシチン（Degussa社製 EMULTOP IP、または、辻製油社製 SLP-ホワイトリゾ）を約50の加温下にて重量比7：1：1となるようにそれぞれ混合した。混合後、サフラワー油/界面活性剤/リゾレシチン（重量比7/1/1）に還元型補酵素Q<sub>10</sub>を添加し、約60の加温下にて溶解させ、製造例1記載の還元型補酵素Q<sub>10</sub>が2重量%となるような投与液（還元型補酵素Q<sub>10</sub>/リゾレシチンの重量比は1/5.5）をそれぞれ調製した。

【0119】

【表16】

10

実験No.	リゾレシチン種	界面活性剤種	商品名	製造元	界面活性剤のHLB
(7-1)	SLP-ホワイトリゾ	クエン酸モノグリセリド	サンソフト No. 623M	太陽化学 (株)	7
(7-2)	Emultop IP	クエン酸モノグリセリド	サンソフト No. 623M	太陽化学 (株)	7
(7-3)	Emultop IP	ジグリセリンモノオレエート	ボエム DO-100V	理研ピタミン (株)	8
(7-4)	Emultop IP	モノグリセリンリノレート	エマルジー MU	理研ピタミン (株)	4.2
(7-5)	Emultop IP	モノグリセリンカプアレート	ボエム M-200	理研ピタミン (株)	6.8
(7-6)	Emultop IP	モノグリセリンステアレート	MG S-F 20V	日本サーファクタント工業(株)	7.0
(7-7)	Emultop IP	ジアセチル酒石酸モノグリセリド	ボエム W-70	理研ピタミン (株)	9.5
(7-8)	Emultop IP	モノグリセリンオレエート	エキセル O-95R	花王(株)	3.5
(7-9)	Emultop IP	ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート	Tween 80	MP Biomedicals, LLC.	15
(7-10)	Emultop IP	ソルビタンモノオレエート	Span 80	和光純薬工業 (株)	4.3

20

30

40

【0120】

50

## &lt; 実験系 &gt;

11週齢の雄性Sprague-Dawleyラット(入手元:日本エスエルシー株式会社)に上記に記載の被験物質投与液を、それぞれ還元型補酵素 $Q_{10}$ として30mg/kgの用量で経口投与した。被験物質投与1、2、4、8および24時間後に各ラットより血液を採取した。採取した血液を遠心分離し、血漿を得た。その後、血漿中の還元型補酵素 $Q_{10}$ の酸化処理、および酸化型補酵素 $Q_{10}$ の抽出処理を行い、HPLCを用いて血漿中の補酵素 $Q_{10}$ 濃度を酸化型補酵素 $Q_{10}$ として測定した。なお、投与前の血漿中の補酵素 $Q_{10}$ 濃度を0 $\mu$ g/mlとしてデータ処理した。

## 【0121】

## &lt; 結果 &gt;

上記被験物質投与液を経口投与した場合の、0時間から24時間後までの血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度変化と血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度-時間曲線下面積(AUC)値を表17に示す。

## 【0122】

【 表 1 7 】

血漿中補酵素Q10濃度(μg/mL)の経時変化と  
投与0~24時間後までの血漿中補酵素Q10濃度の曲線下面積(AUC)(μg/mL×時間)

実験No.	血漿中補酵素Q10濃度(時間後)						AUC
	1	2	4	8	24		
(7-1)	1.31	3.87	2.49	1.13	0.80		32.3
(7-2)	1.08	2.87	1.62	0.61	0.53		20.6
(7-3)	0.74	2.79	1.60	0.73	0.47		20.7
(7-4)	1.33	3.21	1.82	1.26	0.41		27.5
(7-5)	0.97	2.13	1.97	1.42	0.34		26.9
(7-6)	1.09	4.30	2.47	0.70	0.42		25.4
(7-7)	1.08	3.43	2.05	1.21	0.71		30.1
(7-8)	1.26	2.78	2.03	0.62	0.38		20.8
(7-9)	0.39	2.56	1.40	0.69	0.27		17.4
(7-10)	0.45	2.64	2.32	0.58	0.42		20.5

データは、各n=4の平均値で示した。

【 0 1 2 3 】

10

20

30

40

50

## (実施例9)

## &lt;被験物質投与液の調製&gt;

サフラワー油(高オレイン酸含有サフラワー油、構成脂肪酸中オレイン酸含量77%)と大豆由来のリゾレシチン(Degussa社製 EMULTOP IP)を約50の加温下にて表18記載の重量比となるようにそれぞれ混合した。混合後、サフラワー油/リゾレシチンに還元型補酵素 $Q_{10}$ を添加し、約60の加温下にて溶解させ、製造例1記載の還元型補酵素 $Q_{10}$ が10重量%となるような投与液をそれぞれ調製し、それをゼラチンカプセルに還元型補酵素 $Q_{10}$ として10mg/kgの用量となるように封入した。また比較対象としてリゾレシチンを使用せず、油脂成分としてMCTに、還元型補酵素 $Q_{10}$ を添加し、同様に、加温溶解させ還元型補酵素 $Q_{10}$ が10重量%となるような投与液をそれぞれ調製し、それをゼラチンカプセルに封入したのもも作成した。

10

## 【0124】

## &lt;実験系&gt;

13週齢の雄性Sprague-Dawleyラット(入手元:日本エスエルシー株式会社)に上記に記載の被験物質投与液を、それぞれ還元型補酵素 $Q_{10}$ として10mg/kgの用量で経口投与した。被験物質投与1、2、4、6、8、10および24時間後に各ラットより血液を採取した。採取した血液を遠心分離し、血漿を得た。その後、血漿中の還元型補酵素 $Q_{10}$ の酸化処理、および酸化型補酵素 $Q_{10}$ の抽出処理を行い、HPLCを用いて血漿中の補酵素 $Q_{10}$ 濃度を酸化型補酵素 $Q_{10}$ として測定した。なお、投与前の血漿中の補酵素 $Q_{10}$ 濃度を0 $\mu$ g/mlとしてデータ処理した。

20

## 【0125】

## &lt;結果&gt;

上記被験物質投与液を経口投与した場合の、0時間から24時間後までの血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度変化と血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度-時間曲線下面積(AUC)値を表18に示す。

## 【0126】

【 18 】

実験No.	使用油脂	還元型補酵素Q10 /油脂/リゾレシチン 重量比	血漿中補酵素Q10濃度 (時間後)								AUC
			血漿中補酵素Q10濃度の曲線下面積 (AUC) ( $\mu\text{g}/\text{mL} \times \text{時間}$ )								
			1	2	4	6	8	10	24		
(8-1)	高オレイン酸含有 サフラワー油	1/8.5/0.5	1.19	0.78	0.57	0.35	-	0.24	0.20	8.10	
(8-2)	高オレイン酸含有 サフラワー油	1/8/1	1.91	1.46	1.00	0.38	-	0.23	0.26	11.1	
(8-3)	高オレイン酸含有 サフラワー油	1/7.5/1.5	1.31	1.48	0.52	0.24	-	0.21	0.16	8.23	
(8-4)	MCT	1/9/0	0.52	0.94	0.49	-	0.20	-	0.25	7.80	

データは、各n=4の平均値で示した。

【 0127 】

上記結果より、還元型補酵素Q<sub>10</sub>に対してリゾレシチンを0.5~1.5重量倍含有

10

20

30

40

50



する本発明の組成物は、リゾレシチンを使用しない場合に比較して、カプセル投与においても特に最高血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度の点で経口吸収性に優れることが確認された。またリゾレシチンとサフラワー油（高オレイン酸含有サフラワー油）の混合比が1/8の場合、すなわち組成物中のリゾレシチンと還元型補酵素 $Q_{10}$ の重量比が1/1のものが特に経口吸収性に優れる傾向が見られた。

**【0128】**

（実施例10）

<被験物質投与液の調製>

サフラワー油（高オレイン酸含有サフラワー油、構成脂肪酸中オレイン酸含量77%）、表19記載の各種界面活性剤と、大豆由来のリゾレシチン（Degussa社製 E M U L T O P I P）を約50の加温下にて表19記載の混合比でそれぞれ混合したものに還元型補酵素 $Q_{10}$ を添加し、約60の加温下にて溶解させ、製造例1記載の還元型補酵素 $Q_{10}$ が2重量%となるような投与液（還元型補酵素 $Q_{10}$ /リゾレシチンの重量比は1/5.5）をそれぞれ調製した。また比較対象として、リゾレシチンを使用せず、サフラワー油（高オレイン酸含有サフラワー油、構成脂肪酸中オレイン酸含量77%）のみに還元型補酵素 $Q_{10}$ を同じく2重量%となるよう溶解したもの、および、リゾレシチンを使用せず、界面活性剤としてテトラグリセリンモノラウレート（阪本薬品工業（株）製、SYグリスター ML-310）のみを使用したものも調製した。

10

**【0129】**

<実験系>

12～16週齢の雄性Sprague-Dawleyラット（入手元：日本エスエルシー株式会社）を試験前日の夕方より絶食させ、絶食状態にあるラットに上記に記載の被験物質投与液を、それぞれ還元型補酵素 $Q_{10}$ として30mg/kgの用量で経口投与した。被験物質投与1、2、4および8時間後に各ラットより血液を採取した。採取した血液を遠心分離し、血漿を得た。その後、血漿中の還元型補酵素 $Q_{10}$ の酸化処理、および酸化型補酵素 $Q_{10}$ の抽出処理を行い、HPLCを用いて血漿中の補酵素 $Q_{10}$ 濃度を酸化型補酵素 $Q_{10}$ として測定した。なお、投与前の血漿中の補酵素 $Q_{10}$ 濃度を0 $\mu$ g/mlとしてデータ処理した。

20

**【0130】**

<結果>

上記被験物質投与液を経口投与した場合の、0時間から8時間後までの血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度変化と血漿中補酵素 $Q_{10}$ 濃度-時間曲線下面積（AUC）値を表19に示す。

30

**【0131】**

【 表 1 9 】

血漿中補酵素Q10濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) の経時変化と  
 投与0～8時間後までの血漿中補酵素Q10濃度の曲線下面積 (AUC) ( $\mu\text{g}/\text{mL} \times \text{時間}$ )

実験No.	リゾレシチン	界面活性剤種 (商品名)	リゾレシチン/油脂/界面活性剤比 (重量比)	血漿中補酵素Q10濃度 (時間後)				AUC
				1	2	4	8	
(9-1)	Emultop IP	クエン酸モノグリセリド (サンソフトNo. 623M)	1/7/1	0.11	1.36	1.49	0.23	7.07
(9-2)	Emultop IP	なし	1/8/0	0.08	0.88	0.40	0.61	3.84
(9-3)	なし	なし	油脂のみ	0.13	0.45	0.39	0.27	2.52
(9-4)	Emultop IP	なし	1/8/0	0.23	0.83	0.83	0.25	4.49
(9-5)	Emultop IP	モノグリセリンリノレート (エマルジ- MU)	1/7/1	0.26	0.94	0.49	0.23	3.59
(9-6)	Emultop IP	モノグリセリンステアレート (MGS-F20V)	1/7.5/0.5	0.20	1.26	0.63	0.27	4.53
(9-7)	Emultop IP	モノグリセリンカプリレート (ボエム M-200)	1/7/1	0.34	1.54	0.64	0.38	5.32
(9-8)	Emultop IP	ジアセチル酒石酸モノグリセリド (ボエム W-70)	1/7/1	0.16	1.03	0.36	0.47	3.74
(9-9)	なし	テトラグリセリンモノアラレート (SYグリスター ML-310)	0/8/1	0.14	0.48	0.41	0.23	2.54

【 0 1 3 2 】

10

20

30

40

50

通常、補酵素Q<sub>10</sub>のような脂溶性物質は、食事と一緒に摂取することでより吸収され、一方空腹時には吸収されにくいという性質を有しているが、上記結果より、還元型補酵素Q<sub>10</sub>とリゾレシチンとサフラワー油（高オレイン酸含有サフラワー油）を含有する本発明の組成物は、絶食状態すなわち空腹時のラットにおいても優れた吸収性を示すこと、さらには界面活性剤を併用した場合に、より経口吸収性に優れる傾向が見られた。

## 【0133】

（実施例11）

製造例1で得られた1gの還元型補酵素Q<sub>10</sub>を中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）と表20に記載の界面活性剤の混合物（MCTと界面活性剤の重量比は8/1）9gに加え、40℃、空気中にて保存した。また、比較のため、1gの還元型補酵素Q<sub>10</sub>をMCT 9gに加えた組成物についても同様に保存した。7日経過後の還元型補酵素Q<sub>10</sub>/酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の重量比を表20に示す。

## 【0134】

【表20】

界面活性剤	R
リゾレシチン	96.3/3.7
Tween80	88.5/11.5
なし	96.4/3.6

R:還元型補酵素Q<sub>10</sub>/酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の重量比

## 【0135】

従来、還元型補酵素Q<sub>10</sub>は、使用する界面活性剤の種類によっては酸化安定性が低下することが知られていたが、上記結果より、還元型補酵素Q<sub>10</sub>とリゾレシチンを含む本発明の組成物においては、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の酸化安定性は損なわれないことがわかった。

## 【0136】

（製剤例1：ソフトカプセル）

中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）、リゾレシチン（Degussa社製 EMULTOP IP）及びミツロウからなる混合物に、製造例1で得られた結晶（還元型補酵素Q<sub>10</sub>）を40℃にて添加した。得られた混合物は、定法により、下記成分よりなるゼラチンのソフトカプセル製剤とした。

還元型補酵素Q <sub>10</sub>	10重量部
リゾレシチン	10重量部
ミツロウ	5重量部
中鎖脂肪酸トリグリセリド	75重量部

## 【0137】

（製剤例2：ハードカプセル）

製造例1にて得られた還元型補酵素Q<sub>10</sub>、リゾレシチン（Degussa社製 EMULTOP IP）、結晶セルロース（アビセル）、コーンスターチ及び乳糖を混合した後、更にステアリン酸マグネシウムを混合し、混合末とした。得られた混合末は、定法により、ハードカプセルに封入し、下記成分よりなるハードカプセル製剤とした。

還元型補酵素Q <sub>10</sub>	15重量部
リゾレシチン	10重量部
結晶セルロース(アビセル)	25重量部
コーンスターチ	10重量部
乳糖	39重量部
ステアリン酸マグネシウム	1重量部

## 【 0 1 3 8 】

( 製剤例 3 : 錠剤 )

製造例 1 にて得られた還元型補酵素 Q<sub>10</sub>、リゾレシチン ( Degussa 社製 E M U L T O P I P )、結晶セルロース ( アビセル )、コーンスターチ及び乳糖を混合した後、更にステアリン酸マグネシウムを混合し、混合末とした。得られた混合末は、定法により、下記成分よりなる錠剤とした。

還元型補酵素 Q <sub>10</sub>	1 5 重量部	
リゾレシチン	1 5 重量部	
結晶セルロース (アビセル)	2 0 重量部	10
コーンスターチ	1 5 重量部	
乳糖	3 4 重量部	
ステアリン酸マグネシウム	1 重量部	

## 【 0 1 3 9 】

( 製剤例 4 : チュアブル錠 )

製造例 1 にて得られた還元型補酵素 Q<sub>10</sub>、リゾレシチン ( Degussa 社製 E M U L T O P I P )、結晶セルロース、コーンスターチ、乳糖を混合した後、更にステアリン酸マグネシウムを混合し、混合末とした。得られた混合末は、定法により、下記成分よりなる錠剤とした。

還元型補酵素 Q <sub>10</sub>	1 5 重量部	
リゾレシチン	5 重量部	
結晶セルロース (アビセル)	1 0 重量部	20
コーンスターチ	5 重量部	
乳糖	6 4 重量部	
ステアリン酸マグネシウム	1 重量部	

## 【 0 1 4 0 】

以上、本発明の具体的な態様のいくつかを詳細に説明したが、当業者であれば示された特定の態様には、本発明の教示と利点から実質的に逸脱しない範囲で様々な修正と変更をなすことは可能である。従って、そのような修正および変更も、すべて後記の請求の範囲で請求される本発明の精神と範囲内に含まれるものである。

## 【 0 1 4 1 】

本出願は日本で出願された特願 2 0 0 6 - 2 4 3 6 2 2、米国仮出願 6 0 / 8 4 5 2 5 5 および同 6 0 / 8 8 2 4 6 6 を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

10

20

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 P	3/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/02	
A 2 3 L	1/30	(2006.01)	A 2 3 L	1/30	Z
A 2 3 K	1/16	(2006.01)	A 2 3 K	1/16	3 0 1 B
A 2 3 K	1/18	(2006.01)	A 2 3 K	1/18	A
A 6 1 K	47/44	(2006.01)	A 6 1 K	47/44	
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	

(72)発明者 川辺 泰三  
兵庫県姫路市飾磨区下野田1丁目7-203

(72)発明者 岸田 秀之  
兵庫県加古川市加古川町栗津463-2

(72)発明者 細江 和典  
兵庫県高砂市西畑3丁目8-17

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第03/062182(WO, A1)  
特開平10-109933(JP, A)  
国際公開第03/032967(WO, A1)  
国際公開第96/036352(WO, A1)  
国際公開第99/047001(WO, A1)  
国際公開第2006/035900(WO, A1)  
Advanced Drug Delivery Reviews, 1992年, 8, 39-92  
ZHONGGUO YAOXUE ZAZHI Chinese Pharmaceutical Journal, 2004年, 39(4), 276-78  
Lipids, 1977年, 12(2), 193-97

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K  
A 2 3 K  
A 2 3 L  
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE(STN)