

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ビタミンE含有油性組成物

【技術分野】

【0001】

本発明は、ビタミンEを含有する水分散性に優れた油性の乳化組成物、及びそれを含有するソフトカプセル製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ビタミンE (V i t a m i n E) は、脂溶性ビタミンの1種であり、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、 δ -トコトリエノールなどの一連の化合物が知られている。ビタミンEは、水に不溶性でかつ、脂溶性が高く、そのため経口摂取したとき、体内吸収性が低いことが知られている。ビタミンEを経口投与製剤とする場合は、一般的に上記のトコフェロール類を高濃度に含有する植物油やグリセリンなどの油性組成物を内包させたソフトカプセル剤が一般的に採用されている。

【0003】

特許文献1には、ビタミンEと相溶性がある油にビタミンEを65%以上溶解させた組成物を内包するソフトカプセル製剤が記載されている。しかしこのような油に溶解した組成物は、経口で摂取した場合、胃や小腸内で乳化された後吸収されるが、乳化が速やかに起こらないため吸収性が劣ることが知られている。

特許文献2には、ポリフェノール類、グリセリン脂肪酸エステル、レシチン、オリーブオイル、ビタミンEを含む組成物を内包するソフトカプセル剤が記載されている。この組成物にはビタミンEを5～15質量%配合できることが記載されている。この組成物は比較的容易に水に分散することが予想される。

一般的には、油溶性が高く水難溶性の物質を経口投与ソフトカプセル剤とするためには、このように界面活性剤を加えて水分散性を有する油性組成物を調製し、乳化微粒子として吸収を促進する技術が多く知られている。

【0004】

特許文献3には、アスタキサンチン及びその誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種、油性成分、水、グリセリン及び還元水飴からなる群より選ばれる少なくとも1種の多価アルコール、及び酵素分解レシチンを含有する乳化組成物、並びに、ソフトカプセル製剤が記載されている。

【0005】

特許文献4には、アスタキサンチンおよびポリグリセリンオレイン酸エステルを含有する組成物を、水性液体に分散してなる水中油型乳化物と、これを内包するソフトカプセル剤が記載されている。

特許文献5には、結晶性カロテノイドを含み、結晶性カロテノイドの少なくとも90質量%が非結晶であるカロテノイド成分と、グリセリン単位の数が1～6であり脂肪酸単位の数が1～6であって、グリセリン単位の水酸基を少なくとも1つ有する(ポリ)グリセリン脂肪酸エステルと、芳香族カルボン酸類、ケイ皮酸類及びエラグ酸類からなる群より選択される少なくとも1種のフェノール系酸化防止剤と、を含むカロテノイド含有組成物が記載されている。この組成物は、非結晶カロテノイドを安定に含有する。

【0006】

特許文献6には、水難溶性で脂溶性の高いスクワレンを1～60質量%、乳化剤として1種又は2種以上のポリグリセリン脂肪酸エステルを40～99質量%含有するスクワレン含有油性組成物が開示されている。このスクワレン含有油性組成物中の乳化剤のHLB値は、6～15に調整されており、安定な乳化組成物となることが記載されている。

【0007】

特許文献7には、乳化剤としてポリグリセリンラウリン酸エステルとポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステルを組み合わせ、これに脂溶性物質を溶解分散させた組成物及び

これを内包するソフトカプセル剤が開示されている。この組成物は安定で、かつ水中で自己ミセルを形成するため、水難溶性の物質のソフトカプセル剤として有用であることが記載されている。

【0008】

またビタミンEを含有する油性組成物に水溶性のビタミン類やコラーゲンなどの水性粉末を添加することもしばしば行なわれている。特許文献8にはビタミンEを含有する油性組成物に水溶性のビタミン類やコラーゲン、酵母エキス、絹成分、食物繊維、蛋白質、核酸、ヘム鉄などの粉末5～40重量%を配合した組成物を含むソフトカプセル製剤が開示されている。

しかしこのような粉末を配合することで油性組成物の安定性が低下し、配合成分の分離や水への分散性低下などが生じる。

特許文献9には、難油性粉末の油中での分散性と水への分散性が向上したという発明が記載されている。しかしこの発明は、油性の機能成分の水への分散性についての記載はない。

【0009】

このように近年、水に対して難溶性の生理活性成分と水溶解性で油難溶性の両成分を含む機能性食品、医薬品、化粧品等において、製剤学的な安定性の維持や生理活性成分の体内への利用率又は吸収率の改善のため様々な技術が試みられている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】特開2001-335481号公報

【特許文献2】特開2011-079786号公報

【特許文献3】特開2017-186320号公報

【特許文献4】特開2008-179619号公報

【特許文献5】特開2012-184221号公報

【特許文献6】国際公開第2008/004509号

【特許文献7】特開2016-037479号公報

【特許文献8】特開平07-138151号公報

【特許文献9】特開2015-155384号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明者らの検討により、水への分散性に優れた油性組成物に、水溶性の粉末を配合すると、水への分散性が極度に低下するだけでなく、水溶性粉末が沈殿すること（安定性が低下すること）が判明した。

このことに関して、先行技術では、油性成分の水への分散性だけに着目しており、水溶性粉末添加による影響や、沈殿については触れられていない。

本発明は、水溶性粉末を配合しても水への分散性に優れ、かつ製剤学的な安定性が維持された（沈殿を生じない）油性組成物を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の主な構成は次の通りである。

(1) ビタミンEと水溶性粉末を含有する組成物であって、下記A成分及びB成分を含有する油性組成物。

A成分：グリセリンステアリン酸エステル

B成分：グリセリン重合度が4～10であるポリグリセリンに、炭素数が12～18の脂肪酸がエステル結合したポリグリセリン脂肪酸エステル

(2) 全組成物中、A成分を5～20質量%、B成分を3～20質量%含有する(1)に記載の油性組成物。

(3) B成分がモノラウリン酸ポリグリセリル-4、モノラウリン酸ポリグリセリル-5、モノラウリン酸ポリグリセリル-10、モノステアリン酸ポリグリセリル-10、モノオレイン酸ポリグリセリル-5、モノミリスチン酸ポリグリセリル-10から選択される1以上の物質である(1)または(2)に記載の油性組成物。

(4) 全組成物中、5～50質量%のビタミンEを含有する(1)～(3)のいずれかに記載の油性組成物。

(5) 水溶性粉末が、水溶性ビタミンを主成分とする粉末である(1)～(4)のいずれかに記載の油性組成物。

(6) 水溶性粉末がビタミンCを主成分とする粉末である(1)～(5)のいずれかに記載の油性組成物。

(7) (1)～(6)のいずれかに記載の油性組成物を含むソフトカプセル製剤。

【発明の効果】

【0013】

本発明により、水に難溶性のビタミンEと水溶性の粉末を含有しても、安定性が高く、ビタミンEの水分散性の高い油性組成物が提供される。この油性組成物は、油難溶性の成分を含有し、組成物としての安定性が高い。また含有されるビタミンEの水分散性が高まることによって、ビタミンEが消化管内で速やかに分散乳化して吸収される。このため本発明の油性組成物は、経口で摂取したときのビタミンEの吸収性が向上する。この組成物は、水溶解性のビタミン類と油溶性のビタミンEを安定的に配合することが可能である。また油溶性のビタミンEの吸収性が高いため、1回あたり経口摂取するビタミンEの量を減量することができる。

また、本発明の油性組成物は、組成物あたりのビタミンEの濃度を50質量%にまで高めることができるため1粒あたりのビタミンE含有量を必然的に高めることができ、その結果製剤を小型化することができる。このため、本発明の高濃度ビタミンE含有カプセル製剤は、嚥下能力の低下した高齢者や、小児でも楽に嚥下することが可能である。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】実施例9の組成物と比較対照の組成物を用いた動物試験のビタミンEの血中濃度曲線下面積(AUC_{0-24h})を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明は、水溶性粉末とビタミンEを含有する油性組成物であって、安定性が高くビタミンEを高濃度含有する水分散性に優れた油性組成物の発明である。

また本発明は、上記の油性組成物を含むソフトカプセル製剤の発明である。

【0016】

本発明の油性組成物は、水に難溶性の生理活性成分であるビタミンEと水溶性の粉末を含有し、乳化剤としてグリセリンステアリン酸エステルとグリセリン重合度が4～10であるポリグリセリンに、炭素数が12～18の脂肪酸がエステル結合したポリグリセリン脂肪酸エステルを含有することによって、ビタミンEの水系液体中への分散性が向上すると共に、油性組成物の安定性が向上する。

【0017】

本発明でいうビタミンEとは、トコフェロールとトコトリエノールであり、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、 δ -トコトリエノールからなる群から選ばれる1種類又は2種類以上の混合物をいう。好ましくは、トコフェロールとして α -トコフェロール及びトコトリエノールである。トコトリエノールとしては、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、 δ -トコトリエノールのいずれか1以上である。

【0018】

本発明において、水溶性の粉末とは、水に対して溶解性を有しており、油には難溶性の

粉末である。本発明の目的であるビタミンE製剤に配合するには、水溶性のビタミン類やコラーゲン、酵母エキス、絹成分、食物繊維、蛋白質、核酸、ヘム鉄などの粉末を例示できる。水溶性のビタミン類としては、ビタミンCが好ましく配合できる。

【0019】

本発明の油性組成物の分散性については、油性組成物をピペットで採取してその1滴（約0.1mL）を100mLの水に滴下した後3分間攪拌したときの分散粒子の平均粒子径が20 μ m以下を示す場合を、組成物が「好ましい分散性」を有すると評価する。水中で油相粒子が20 μ m以下の粒子サイズを維持することでビタミンEが、速やかに吸収される。

水難溶性で油溶性を示す化合物は、このような分散性が付与されると経口投与による吸収性が高まり、血中濃度が上昇する。ビタミンEも、このような水分散性が付与されることで経口投与時の吸収性が向上する。

なお分散性の測定の詳細は実施例において具体的に説明する。

【0020】

本発明の油性組成物の安定性については、ビタミンEを含む油性組成物を調製し、これに水溶性粉末（例えばビタミンC）を添加した後、十分混合し、水溶性粉末を油性組成物に分散させた後、透明なガラス製バイアル瓶に充填し、室温で静置したとき、油性成分の分離や粉末の沈殿を目視で観察し、1週間以内に分離層が出現したり、沈殿が生じる場合を、安定性が「不良」と評価する。

【0021】

また、本発明の油性組成物は、ビタミンE及び水溶性ビタミンの経口摂取用製剤として、そのまま或いは抗酸化剤などの添加剤を添加した後、液剤として使用可能である。通常は、ソフトカプセルに内包して経口剤として摂取できる。

【0022】

本発明の油性組成物の配合成分について説明する。

<ビタミンE>

本発明に用いるビタミンEとしては、通常医薬品或いは飲食品にビタミンEとして使用可能なものであればどのようなものであっても使用可能である。具体的には、トコフェロールとトコトリエノールである。トコフェロールとしては、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロールであれば、いずれであっても使用可能である。トコトリエノールとしては、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、 δ -トコトリエノールがある。トコトリエノールはこれらの混合物であっても使用可能である。なかでも α -トコトリエノールは、ビタミンE活性として α -トコフェロールの100倍の活性、 β -トコトリエノールは50倍の活性があるため、本発明の目的に適しており、本発明に使用するために特に好ましい。

【0023】

<水溶性粉末>

本発明の油性組成物には、水溶性で且つ油難溶性の粉末を含有する。このような粉末として、水溶性のビタミン類やコラーゲン、酵母エキス、絹成分、食物繊維、蛋白質、核酸、ヘム鉄などの粉末を上げることができる。これらの粉末は、ビタミンEと同様に生体の機能を調節する栄養成分であり、処方設計に応じて適宜使用可能である。もっとも汎用される成分としては、水溶性のビタミン類であって、中でもビタミンCである。これらの成分は、単独であるいは各種の賦形剤と混合した粉末として配合することができる。

本発明中の油性組成物にあつては、組成物中にビタミンEを5～50質量%含有させることが好ましい。

【0024】

<油性成分>

本発明の油性組成物は、油性成分を含有してもよい。

本発明の油性組成物に含まれる、油性成分は、ビタミンEを溶解分散させるための食用油由来及び、ソフトカプセルに組成物を充填するための分散媒として機能する。油性成分

は、食品用の中鎖脂肪酸トリグリセリド及び動植物性油脂からなる群より選ばれる少なくとも1種を含むことが好ましい。

中鎖脂肪酸トリグリセリドの例としては、トリグリセリドを構成する脂肪酸の炭素数が8～10である中鎖脂肪酸トリグリセリドが挙げられる。

動植物性油脂としては、例えば、大豆油、菜種油、綿実油、ひまわり油、サフラワー油、やし油、小麦胚芽油、コーン胚芽油、オリーブ油、米ぬか油等の植物性油脂、肝油、魚油、鯨油等の動物性油脂が挙げられる。

これらの油性成分のなかでも、中鎖脂肪酸トリグリセリドが好ましい。

本発明の油性組成物にあつては、組成物中に油性成分を5～95質量%、好ましくは5～90質量%、特に好ましくは5～70質量%を含有する。

【0025】

<乳化剤>

本発明の油性組成物は、乳化剤として、以下のA成分及びB成分を含有する。

A成分：グリセリンステアリン酸エステル

B成分：グリセリン重合度が4～10であるポリグリセリンに、炭素数が12～18の脂肪酸がエステル結合したポリグリセリン脂肪酸エステル

B成分として、なかでもモノラウリン酸ポリグリセリル-4、モノラウリン酸ポリグリセリル-5、モノラウリン酸ポリグリセリル-10、モノステアリン酸ポリグリセリル-10、モノオレイン酸ポリグリセリル-5、モノミリスチン酸ポリグリセリル-10から選択される1以上の物質が好ましい。

【0026】

A成分の、グリセリンステアリン酸エステルの本発明の油性組成物中の含有量は、1～30質量%、好ましくは2～25質量%、特に好ましくは5～20質量%である。グリセリンステアリン酸エステルとしては、市販されている食品用・医薬品用の乳化剤を使用することが可能であり、具体的にはポエムS-100（理研ビタミン株式会社）を例示できる。

【0027】

本発明の油性組成物にあつては、B成分のグリセリン重合度が4～10であるポリグリセリンに、炭素数が12～18の脂肪酸がエステル結合したポリグリセリン脂肪酸エステルを、油性組成物中に1質量%以上、好ましくは3～20質量%含有する。

B成分のグリセリン重合度が4～10であるポリグリセリンに、炭素数が12～18の脂肪酸がエステル結合したポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、モノラウリン酸ポリグリセリル-4（SYグリスターML-310：阪本薬品工業株式会社）、モノラウリン酸ポリグリセリル-5（サンソフトA-121E：太陽化学株式会社）、モノラウリン酸ポリグリセリル-1（サンソフトQ-12S：太陽化学株式会社）、モノステアリン酸ポリグリセリル-10（サンソフトQ-18S：太陽化学株式会社）、モノオレイン酸ポリグリセリル-5（サンソフトA-171E：太陽化学株式会社）、モノミリスチン酸ポリグリセリル-10（サンソフトQ-14S：太陽化学株式会社）を例示できる。

【0028】

<その他の成分>

本実施形態の油性組成物は、前記した各成分の他に、必要に応じて任意の他の成分（例えば、栄養成分、有効成分、薬理成分など生理活性成分、色素酸化防止剤、糖類を含有していてもよい。このような成分としては、飲食品、医薬品に使用可能なものであれば、特に制限されない。

【0029】

本発明の油性組成物は、その特性から、抗酸化剤を含有することが好ましい。

抗酸化剤としては、特に限定されず、例えば、アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体、及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種の化合物、ビタミンA、レチノイン酸、レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、レチニルアセテート、レチニルパルミテート、レチノイン酸トコフェリルなどを例示できる。

【0030】

<油性組成物の製造方法>

本実施形態の油性組成物は、組成物中には、ビタミンEと油性成分、乳化剤としてA成分のグリセリンステアリン酸エステル、B成分のグリセリン重合度が4～10であるポリグリセリンに、炭素数が12～18の脂肪酸がエステル結合したポリグリセリン脂肪酸エステルを、50～70℃で加温しながら攪拌し、各成分を溶解混合し、さらにこの溶解混合した溶液に水溶性粉末を添加して攪拌混合して、粉末を均一に分散させて調製する。溶解液が気泡を含む場合は、減圧脱気などの方法で気泡を除去することが好ましい。

【0031】

<ソフトカプセル製剤の製造方法>

調製した油性組成物は、加温状態で公知のソフトカプセル成型機を用いてソフトカプセル製剤とする。ソフトカプセル製剤製造に当たっては、特段の制限はなく、ソフトカプセル封入装置の製造条件にしたがって製造可能である。

なお、ソフトカプセル皮膜（以下、単に皮膜とも称する。）を形成する基材としては、デンプン、加工デンプン、寒天、ゼラチン、ジェランガム、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等の物質を皮膜成分として使用することが可能である。

【実施例】

【0032】

以下、本発明を予備試験例、実施例、比較例を示し具体的に説明する。

1. 予備試験

油性組成物の安定性に及ぼす水溶性粉末の影響確認試験

予め安定性及び水への分散性（乳化性）に優れた油性組成物を調製し、この油性組成物に水溶性粉末を添加して得られる油性組成物の安定性と水に対する分散性の影響を試験した。

【0033】

(1) 試験組成物

下記表1の組成のビタミンE含有油性組成物（試験対照）とビタミンC粉末含有油性組成物を調製した。

【0034】

1) ビタミンEを含む油性組成物の調製

下記表1に示す各成分を用いて油性組成物を調製した。調製方法は、ビタミンE含有植物油、希釈油、乳化剤を60℃で加温溶解させ、40℃まで放冷したものを、スクリーキャップ付ガラス瓶に50mL充填した。これを、室温に冷却して試験試料とした。

【0035】

2) 水への分散性（乳化性）及び安定性の評価

水への分散性の評価は、調製した油性組成物を採取し、これをピペットで採取し、ビーカー中の室温の水100mLに1滴（約0.1mL）を滴下し、マグネチックスターラーで3分間攪拌後目視観察した。

滴下した油性組成物が水に均一に分散したことが目視により観察された場合を「○」、全く分散が観察されない場合（油滴が浮上する）を「×」と評価した。評価結果を下記表1の下段に記載した。

安定性の評価は、室温に1週間放置し、分離及び沈殿の有無を目視確認した。評価結果は、沈殿の発生又は分離が観察されなかった場合を「○」、沈殿又は分離が観察された場合を「×」と評価した。評価結果を同様に下記表1の下段に記載した。

【0036】

【表 1】

配合成分		ビタミンE含有 油性組成物 (試験対照)	ビタミンC粉 末含有油性 組成物
ビタミンE含有植物油	E-mix α 1000	50	37
水溶性粉末	ビタミンC粉末	-	13
モノラウリン酸ポリグリセリル-6	Hexaglyn1-L	40	40
モノオレイン酸ポリグリセリル-4	SYグリスター-MO-3S	10	10
合計		100	100
評価	水への分散性	○	×
	安定性	○	×
※E-mix- α 1000・・・ α トコフェロール67.5%含有(三菱ケミカルフーズ)			

【0037】

公知の技術情報の通り、水溶性粉末（ビタミンC粉末）を含有することにより、油性組成物の水への分散性及び安定性が低下した。

【0038】

2. 実施例1～8、比較例1～9の調製及び評価

下記の表2（実施例1～8）、表3（比較例1～9）の組成のビタミンEとビタミンC粉末を含有する油性組成物を調製した。

【0039】

なお、実施例1～8は、A成分としてステアリン酸モノグリセリル、B成分としてモノラウリン酸ポリグリセリル-4、モノラウリン酸ポリグリセリル-5、モノラウリン酸ポリグリセリル-10、モノステアリン酸ポリグリセリル-10、モノオレイン酸ポリグリセリル-5、モノミリスチン酸ポリグリセリル-10を含有する油性組成物を調製したものである。

【0040】

比較例1～9は、A成分、B成分のいずれかを含有しないか、両方とも含有しない油性組成物である。

これらのビタミンE及びビタミンC粉末を含有する油性組成物の安定性と水分散性は予備試験と同様にして評価した。評価結果は表2、3の下段に示した。

【0041】

【表2】

成分名	原料名称	HLB	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8
	ビタミンE		43	43	43	43	43	43	67	7.5
	水溶性粉末		11	11	11	11	11	11	11	11
A成分	ステアリン酸モノグリセリル	4.3	8.5	13	15	10	10	10	9	13
B成分	モノラウリン酸ポリグリセリル-4	10.4				5				
B成分	モノラウリン酸ポリグリセリル-5	14			5					
B成分	モノラウリン酸ポリグリセリル-10	15.5	5							
B成分	モノステアリン酸ポリグリセリル-10	12		5					13	5
	ジステアリン酸ポリグリセリル-10	12								
	ペヘニン酸モノグリセリル	4.2								
	ミツロウ									
	グリセリン脂肪酸エステル混合物	3~5								
	モノラウリン酸ポリグリセリル-2	15.5								
	モノステアリン酸ポリグリセリル-2	7								
B成分	モノオレイン酸ポリグリセリル-5	13					5			
B成分	モノミリスチン酸ポリグリセリル-10	14.5						5		
	ごま油		32.5	18						
	オリーブ油				26					
	中鎖脂肪酸			10		31	31	31		63.5
	合計		100	100	100	100	100	100	100	100
	ビタミンE含量(%)		29.0	29.0	29.0	29.0	29.0	29.0	45.2	5.1
	平均HLB		8.4	6.4	6.7	6.3	7.2	7.7	8.9	6.4
	水への分散性		○	○	○	○	○	○	○	○
	安定性		○	○	○	○	○	○	○	○
	評価		○	○	○	○	○	○	○	○

※E-mix-α 1000・・・α トコフェロール67.5%含有(三菱ケミカルフーズ)

【0042】

【表3】

	成分名	原料名称	HLB	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8	比較例9
	βタミンE	E-mix-α1000		43	43	55	43	43	43	43	43	43
	水溶性粉末	βタミンC		11	11	14	11	11	11	11	11	11
A成分	ステアリン酸モノグリセリル	ポエムS-100	4.3	10	10	11	5		15			
B成分	モノラウリン酸ポリグリセリル-4	SYグリスタ-ML-310	10.4									
B成分	モノラウリン酸ポリグリセリル-5	サンソフトA-121E	14									
B成分	モノラウリン酸ポリグリセリル-10	サンソフトQ-12S	15.5					5				
B成分	モノステアリン酸ポリグリセリル-10	サンソフトQ-18S	12								5	5
	ジステアリン酸ポリグリセリル-10	サンソフトQ-182S	12					5				
	ペヘニン酸モノグリセリル	ポエムB-100	4.2							10	10	
	ミツロウ	ミツロウ					5					
	グリセリン脂肪酸エステル混合物	エマックスBW-36	3~5					10				
	モノラウリン酸ポリグリセリル-2	サンソフトQ-12D	15.5	5								
	モノステアリン酸ポリグリセリル-2	サンソフトQ-18D	7		5							10
B成分	モノオレイン酸ポリグリセリル-5	サンソフトA-171E	13									
B成分	モノミリスチン酸ポリグリセリル-10	サンソフトQ-14S	14.5									
	ごま油	胡麻油										
	オリーブ油	オリーブ油				20						
	中鎖脂肪酸	ココナードRK		31	31		36	36	26	31	31	31
		合計		100	100	100	100	100	100	100	100	100
		βタミンE含量(%)		29.0	29.0	37.1	29.0	29.0	29.0	29.0	29.0	29.0
		平均HLB		8.0	5.2	4.3	4.3	3~5	6.2	8.0	6.8	8.7
	評価	水への分散性		×	×	×	×	×	×	○	○	×
		安定性		○	○	○	○	○	○	×	×	×

※E-mix-α 1000・・・αトコフェロール67.5%含有(三菱ケミカルフーズ)

【0043】

表2、表3に示すとおり、実施例は、水への分散性及び安定性の両方が優れていたものの、B成分は含むがA成分を含まない比較例7～9は安定性の面で水溶性粉末の沈殿が生じ、A成分は含むがB成分を含まない比較例1～4、6では、水への分散性の面が劣っていた。

【0044】

3. 水分散性粒子の粒子径

また上記の実施例1～8の分散性試験溶液を用いて、分散粒子の平均粒子径をレーザ回折式粒度分布測定装置LA-960（堀場製作所社）により測定した。測定結果を表4に示す。

【0045】

【表4】

	平均粒径(μm)
実施例1	8.4
実施例2	5.25
実施例3	7.39
実施例4	11.31
実施例5	4.3
実施例6	1.89
実施例7	12.1
実施例8	8.6

【0046】

4. 動物を用いた吸収性試験

上記の試験の結果から本発明の油性組成物が、安定性が高く、水分散性に優れていることが明らかとなった。さらに本発明の油性組成物がビタミンEの吸収性に優れていることを動物試験によって確認した。

【0047】

(1) 試験試料

次の表5の組成を試験試料とした。

【0048】

【表5】

	成分名	原料名称	比較対照	実施例9
ビタミンE	ビタミンE含有植物油	E-mix-α1000	61.4	42.6
水溶性粉末	ビタミンC	VC粉末		10.6
A成分	ステアリン酸モノグリセリル	ボエムS-100		15
B成分	モノラウリン酸ポリグリセリル-10	サンソフトQ-12S		5
		ゴマ油	38.6	26.8
		合計	100	100

【0049】

(2) 試験動物及び試験条件

- ・ラット：SDラット、8週齢
- ・投与量：αトコフェロールとして50mg/kgをゾンデにより強制投与。
- ・各群6匹
- ・採血ポイント：投与前、投与後0.5、1、2、3、4、5、8、24時間の9ポイント、尾静脈より採血した。

【0050】

(3) ビタミンE分析方法

1) 血漿の前処理

血液サンプルを遠心(12,000rpm, 10min, 4℃)し、血漿を200μL分取し、冷凍してHPLC用試料として保管する。

【0051】

2) 除タンパク

血漿50μLにメタノール150μLを添加し、10分間混合する。混合後15,000rpmで10分遠心分離、遠心分離後上清100μLをHPLC測定の試料とした。

【0052】

3) HPLC蛍光分析

HPLC条件

カラム：InertSustain C18 2.1×100mm 2μm（ジーエル

サイエンス株式会社)

カラム温度：40℃

移動相：A液：水

B液：メタノール：アセトニトリル：エタノール＝85：7.5：7.5

(A液：B液＝8：92)

流速：0.3 mL/分

【0053】

蛍光分析条件

Excitation波長：298 nm

Emission波長：325 nm

【0054】

(4) 測定結果

血中ビタミンE濃度の変化からAUC及びC_{max}を求めた。

測定結果を下記の表6及び図1に示した。

【0055】

【表6】

	AUC _{0-24h} (hr*ng/mL)	Cmax (ng/mL)
比較対照	45375.95	2934.87
実施例9	64394.64	4493.49

【0056】

図1及び表6に示すとおり、本発明の油性組成物は、比較対照よりも高いAUC及びC_{max}を示した。したがって本発明の油性組成物はビタミンEの吸収性が高いことが明らかとなった。

【0057】

5. ソフトカプセル製造

実施例1の組成物を、常法に従い4オーバルのゼラチンを主成分とするソフトカプセルを210 mg/粒になるよう充填し、8 kgを製造した。製造に際して特段の問題は発生しなかった。

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

ビタミンEと水溶性粉末を含有する組成物であって、下記A成分及びB成分を含有する油性組成物。

A成分：グリセリンステアリン酸エステル

B成分：グリセリン重合度が4～10であるポリグリセリンに、炭素数が12～18の脂肪酸がエステル結合したポリグリセリン脂肪酸エステル

【請求項 2】

全組成物中、A成分を5～20質量%、B成分を3～20質量%含有する請求項1に記載の油性組成物。

【請求項 3】

B成分がモノラウリン酸ポリグリセリル-4、モノラウリン酸ポリグリセリル-5、モノラウリン酸ポリグリセリル-10、モノステアリン酸ポリグリセリル-10、モノオレイン酸ポリグリセリル-5、モノミリスチン酸ポリグリセリル-10から選択される1以上の物質である請求項1または2に記載の油性組成物。

【請求項 4】

全組成物中、5～50質量%のビタミンEを含有する請求項1～3のいずれかに記載の油性組成物。

【請求項 5】

水溶性粉末が、水溶性ビタミンを主成分とする粉末である請求項1～4のいずれかに記載の油性組成物。

【請求項 6】

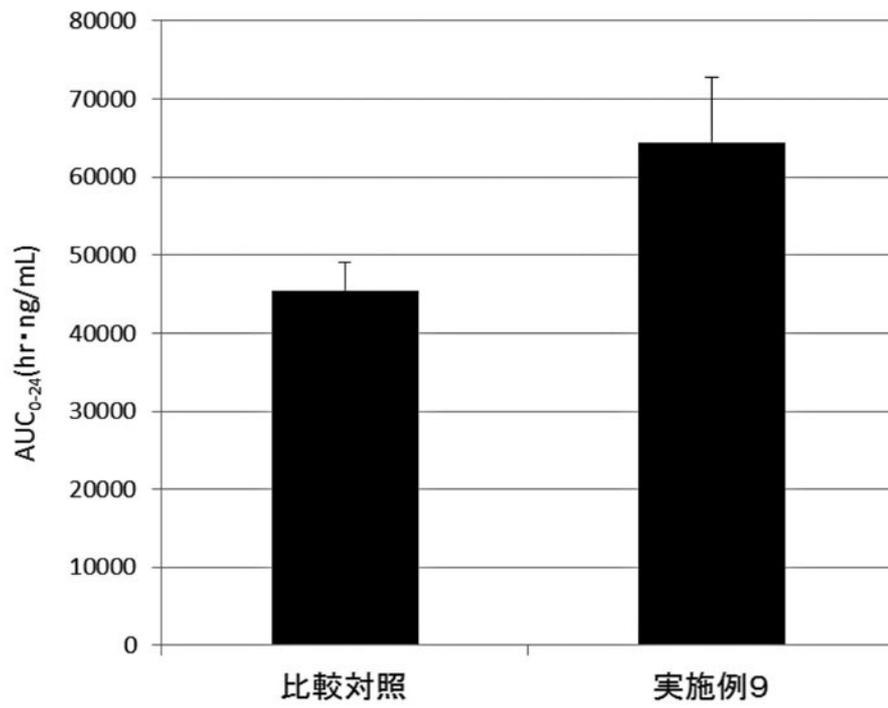
水溶性粉末がビタミンCを主成分とする粉末である請求項1～5のいずれかに記載の油性組成物。

【請求項 7】

請求項1～6のいずれかに記載の油性組成物を含むソフトカプセル製剤。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 明細書

【発明の名称】 カロテン含有油性組成物

【技術分野】

【0001】

本発明は、 β -カロテンを含有し、 β -カロテンの水分散性に優れた油性の組成物、およびこれ含有するソフトカプセル製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

β -カロテンは、動物の小腸の粘膜中で酵素 β -カロテン-15, 15'-モノオキシゲナーゼによってビタミンA（レチノイド）の一種であるレチナールに分解され、肝臓や体脂肪に蓄えられる。 β -カロテンはビタミンAの前駆体として重要であり、さらに近年抗癌作用や、抗酸化作用、免疫活性化作用など様々な生理作用を有することが明らかとなり、注目を集めている。また、健康食品やサプリメント等にも広く配合されている。

β -カロテンは、酸素原子を含まない炭化水素分子なので、脂溶性で、水には溶解しない性質を持つ。このため、 β -カロテンは、一般的に食用油に溶解させた β -カロテン含有油脂、あるいはこのような食用油脂を加工した粉末として流通している。

【0003】

β -カロテンなど、カロテノイドの腸管吸収は、油脂やビタミンなどの脂溶性食品成分と比較して著しく低く、食品を摂取してからカロテノイドが小腸から吸収されるまでにはさまざまな要因が影響する。カロテノイドは、疎水性が高く常温で固体の物質であるため単独では水に溶解あるいは分散することはない。そのため小腸から吸収されるまでに消化管内で両親媒性物質の働きで十分に可溶化され、小腸上皮細胞から吸収可能な状態にならない。この可溶化の過程が腸管吸収の律速段階となっている。

すなわち、カロテノイドは消化管内で十分に分散されなければ吸収されない。

このため、先行技術には、水分散性の良いカロテノイドとして様々な提案がなされている。

【0004】

特許文献1には、カロテノイドと、クロセチン、ノルビキシン、およびこれらのモノグリコシドエステルよりなる群から選択される少なくとも1種とを、ミセル構成成分として含む、カロテノイドの乳化性製剤が記載されている。

特許文献2には、水分散性カロテノイド製剤として、カロテノイド、親水性保護コロイドおよび水混和性アルコールを含む液体製剤が記載されている。

特許文献3には、カロテノイド、食用硬化油、乳化剤、多価アルコールおよび水を含有する水中油型カロテノイド製剤が記載されている。

【0005】

特許文献4には、カロテノイド、糖類、モノエステル体の含有量が90質量%以上のショ糖脂肪酸エステルおよび水を含有する分散液を真空凍結乾燥して得られる製剤であって、該製剤100質量%中、モノエステル体の含有量が90質量%以上のショ糖脂肪酸エステルの含有量が22.5~50質量%であることを特徴とする粉末状カロテノイド製剤が記載されている。また、この粉末製剤は水に殆ど透明に溶解することが記載されている。

【0006】

特許文献5には、色価が、 $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 2550$ となるように調整した場合に、酸価が10以下、アセトン不溶部の割合が5重量%以下を示す天然原料由来のカロテノイド色素を用いて、乳化調製して得られるカロテノイド製剤が記載されている。この製剤は乳化安定性に優れ、かつ水系製品に使用しても、長期保存によって不溶物が析出したりしない、水分散性の良い製剤であることが記載されている。

【0007】

特許文献6には、カロテノイドを保護コロイド水溶液中に懸濁し、得られた懸濁液を、粉砕機を使用して粉砕および分散させた微粉化カロテノイドを含有する水溶性製剤が記載されている。

【0008】

特許文献7には、結晶性カロテノイドを含み、結晶性カロテノイドの少なくとも90質量%が非結晶であるカロテノイド成分と、グリセリン単位の数 $1\sim 6$ であり脂肪酸単位の数が $1\sim 6$ であって、グリセリン単位の水酸基を少なくとも1つ有する(ポリ)グリセリン脂肪酸エステルと、芳香族カルボン酸類、ケイ皮酸類およびエラグ酸類からなる群より選択される少なくとも1種のフェノール系酸化防止剤と、を含むカロテノイド含有組成物が記載されている。この組成物は、非結晶カロテノイドを安定に含有する。

【0009】

このように近年、水に対して難溶性のカロテノイドの水分散性を改善する検討が進み、さらに製剤学的な安定性の維持や生理活性成分の体内への利用率又は吸収率の改善のため様々な技術が試みられている。しかし、水への分散性が良く、且つソフトカプセル製剤に充填するに適した、 β -カロテンを高含有する油性組成物は未だ提供されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開公報第2015/046365号

【特許文献2】特開2013-240337号公報

【特許文献3】特開2008-136432号公報

【特許文献4】特開2007-289064号公報

【特許文献5】国際公開公報第2002/102902号

【特許文献6】特開2002-187837号公報

【特許文献7】特開2012-184221号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

水に難溶性の β -カロテンを含有し、水分散性に優れた油性組成物およびこの組成物を含むソフトカプセル製剤を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の主な構成は次の通りである。

(1) β -カロテンを組成物あたり0.01~3質量%、グリセリン重合度が2~10のポリグリセリン1分子にラウリン酸1分子がエステル結合したグリセリン脂肪酸エステルを組成物あたり5質量%以上含有する油性組成物。

(2) さらに、ベヘニン酸グリセリルを組成物あたり5~15質量%含有する(1)に記載の油性組成物。

(3) さらに、ステアリン酸ポリグリセリルもしくはオレイン酸ポリグリセリルから選ばれる1以上のポリグリセリン脂肪酸エステルを含有する(1)または(2)に記載の油性組成物。

(4) グリセリン重合度が2~10のポリグリセリン1分子にラウリン酸1分子がエステル結合したグリセリン脂肪酸エステルを組成物あたり5~15質量%含有する(1)~(3)のいずれかに記載の油性組成物。

(5) グリセリン重合度が2~10のポリグリセリン1分子にラウリン酸1分子がエステル結合したグリセリン脂肪酸エステルが、ラウリン酸ポリグリセリル-2、ラウリン酸ポリグリセリル-5、ラウリン酸ポリグリセリル-6、ラウリン酸ポリグリセリル-10から選択される1以上の物質である(1)~(4)のいずれかに記載の油性組成物。

(6) 実質的に水を含有しない(1)~(5)のいずれかに記載の油性組成物。

(7) (1)~(6)のいずれかに記載の油性組成物を含むソフトカプセル製剤。

【発明の効果】

【0013】

本発明により、水に難溶性の β -カロテンを含有し、水分散性の高い油性組成物が提供

される。この油性組成物は、実質的に水を含有しないにも関わらず水に速やかに分散し、含有されるβ-カロテンが油成分とともに水中に分散する。その結果、β-カロテンが微粒子として分散して消化管に達し、消化管内で速やかに微細に分散乳化して、消化管から吸収される。このため本発明の油性組成物は、経口で摂取したときのβ-カロテンの吸収性が向上する。またβ-カロテンの吸収性が高いため、1回あたり経口摂取するβ-カロテンの量を減量することができる。そのためこの組成物を含有するソフトカプセル製剤を小型化することが可能となる。さらにまた、製剤を小型化することができるため、本発明のβ-カロテン含有カプセル製剤は、嚥下能力の低下した高齢者や、小児でも楽に嚥下することが可能である。

【0014】

また、本発明のソフトカプセル剤は、消化管内で崩壊すると、β-カロテンを含む油性組成物が分散し、速やかに吸収されるという効果を奏する。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明は、β-カロテンを含有する油性組成物であって、β-カロテンを含有する水分散性に優れた油性組成物の発明である。

また本発明は、上記の油性組成物を含むソフトカプセル製剤の発明である。

【0016】

本発明の油性組成物は、水に難溶性の生理活性成分であるβ-カロテンを含有し、β-カロテンの水系液体中への分散性に優れ、安定性が高い。

【0017】

本発明の油性組成物の分散性については、油性組成物をピペットで採取してその2～3滴（約0.2～0.3mL）を100mLの水に滴下した後3分間攪拌したときの分散粒子の平均粒子径が20μm以下を示す場合を、組成物が「好ましい分散性」を有すると評価する。水中で油相粒子が20μm以下の粒子サイズを維持することで油成分に溶解したβ-カロテンが、消化管に到達し、消化管内で速やかに微細乳化されて吸収される。

水難溶性で油溶性を示す化合物は、このような油成分とともに分散することで経口投与での吸収性が高まり、血中濃度が上昇する。

なお分散性の測定の詳細は実施例において具体的に説明する。

【0018】

また、本発明の油性組成物は、β-カロテンの経口摂取用製剤として、そのまま或いは抗酸化剤などの添加剤を添加した後、液剤として使用可能である。通常は、ゼラチンソフトカプセルに内包して経口剤として摂取できる。

【0019】

本発明のβ-カロテン含有油性組成物の配合成分について説明する。

油性組成物は、β-カロテン、油性成分、乳化剤からなり実質的に水を含有しない。

<β-カロテン>

本発明に用いるβ-カロテンは、パームヤシ、マリーゴールドやニンジンなど植物由来の抽出物あるいは、化学合成されたものが使用可能である。β-カロテンを含む液状油や、β-カロテンを含む粉末組成物であって、通常医薬品或いは飲食品にβ-カロテンとして配合可能なものであればどのようなものであっても使用可能である。本発明の特性から植物油に溶解したカロテン含有液状油が好ましい。このようなカロテン含有液状油としては、「パーム油カロテン」（カロテン30%含有品、日東物産商事）、「Betacarotene 30% FS」（懸濁液タイプ、DSM）、「ルカロチン30SUN」（ヒマワリ油懸濁液、BASF）を例示できる。

本発明の油性組成物にはβ-カロテンを組成物あたり0.01～30質量%、好ましくは0.01～10質量%、特に好ましくは0.01～3質量%含有する。

【0020】

<油性成分>

本発明の油性組成物は、油性成分を含有することができる。

その油性成分は、β-カロテンを分散させるための食用油および、ソフトカプセルに組成物を充填するための分散媒として機能する。油性成分は、食品用の中鎖脂肪酸トリグリセリドおよび動植物性油脂からなる群より選ばれる少なくとも1種を含むことが好ましい。

中鎖脂肪酸トリグリセリドの例としては、トリグリセリドを構成する脂肪酸の炭素数が8～10である中鎖脂肪酸トリグリセリドが挙げられる。

動植物性油脂としては、例えば、大豆油、菜種油、綿実油、ひまわり油、サフラワー油、やし油、小麦胚芽油、コーン胚芽油、オリーブ油、米ぬか油等の植物性油脂、肝油、魚油、鯨油等の動物性油脂が挙げられる。

これらの油性成分のなかでも、中鎖脂肪酸トリグリセリドが好ましい。

本発明の油性組成物にあっては、組成物中に油性成分を5～95質量%、好ましくは5～90質量%を含有する。

【0021】

＜グリセリン重合度が2～10のポリグリセリン1分子にラウリン酸1分子がエステル結合したグリセリン脂肪酸エステル＞

本発明の油性組成物は、グリセリン重合度が2～10のポリグリセリン1分子にラウリン酸1分子がエステル結合したグリセリン脂肪酸エステルを含有する。

グリセリン重合度が2～10のポリグリセリン1分子にラウリン酸1分子がエステル結合したグリセリン脂肪酸エステルの本発明の油性組成物中の含有量は、1～30質量%好ましくは2～25%質量、特に好ましくは5～20質量%である。また、グリセリン重合度が2～10のポリグリセリン1分子にラウリン酸が1分子エステル結合したグリセリン脂肪酸エステルとしては、ラウリン酸ポリグリセリル-2、ラウリン酸ポリグリセリル-4、ラウリン酸ポリグリセリル-5、ラウリン酸ポリグリセリル-6、ラウリン酸ポリグリセリル-10を例示することができる。なお、グリセリン重合度が2～10のポリグリセリン1分子にラウリン酸が1分子エステル結合したグリセリン脂肪酸エステルとしては、上記の例示した化合物の1以上を含有する。

グリセリン重合度が2～10のポリグリセリン1分子にラウリン酸1分子がエステル結合したグリセリン脂肪酸エステルは、サンソフトQ-12D（太陽化学：ラウリン酸ポリグリセリル-2）、SYグリスターML-310（阪本薬品工業：ラウリン酸ポリグリセリル-4）、サンソフトA-121E（太陽化学：ラウリン酸ポリグリセリル-5）、SYグリスターML-500（阪本薬品工業：ラウリン酸ポリグリセリル-6）、サンソフトQ-12S（太陽化学：ラウリン酸ポリグリセリル-10）を例示できる。

【0022】

本発明の油性組成物にあっては、グリセリン重合度が2～10のポリグリセリン1分子にラウリン酸1分子がエステル結合したグリセリン脂肪酸エステルに加えて、ベヘニン酸グリセリル、さらに、ステアリン酸ポリグリセリルもしくはオレイン酸ポリグリセリルを配合しても良い。ベヘニン酸グリセリルは組成物あたり5～15質量%、好ましくは6～13質量%、ステアリン酸ポリグリセリルもしくはオレイン酸ポリグリセリルは、組成物あたり5～15質量%を配合することでβ-カロテンを含む油性組成物の水への分散性をより高めることができる。なお、ベヘニン酸グリセリル、ステアリン酸ポリグリセリル、オレイン酸ポリグリセリルの3成分を用いる場合、その配合量は、3成分の合計で5～20質量%とすることが好ましい。

【0023】

＜その他の成分＞

本実施形態の油性組成物は、前記した各成分の他に、必要に応じて任意の他の成分（例えば、栄養成分、有効成分、薬理成分など生理活性成分、色素酸化防止剤、糖類を含有していてもよい。このような成分としては、飲食品、医薬品に使用可能なもので、本発明の効果を損なわないものであれば、特に制限されない。

【0024】

本発明の油性組成物は、その特性から、抗酸化剤を含有することが好ましい。

抗酸化剤としては、特に限定されず、例えば、アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体、およびそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種の化合物、ビタミンA、レチノイン酸、レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、レチニルアセテート、レチニルパルミテート、レチノイン酸トコフェリルなどを例示できる。

【0025】

＜油性組成物の製造方法＞

本実施形態の油性組成物は、油性成分と乳化剤を加温しながら攪拌し、さらにβ-カロテン（カロテン懸濁油）を滴下しながら混合して調製する。また、必要に応じて増粘剤を添加して増粘してもよい。増粘剤として、室温で固体のグリセリン脂肪酸エステルやミツロウ等が挙げられる。溶解液が気泡を含む場合は、減圧脱気などの方法で気泡を除去することが好ましい。

【0026】

＜ソフトカプセル製剤の製造方法＞

調製した油性組成物は、加温状態で公知のソフトカプセル成型機を用いてソフトカプセル製剤とする。ソフトカプセル製剤の製造に当たっては、特段の制限はなく、ソフトカプセル封入装置の製造条件にしたがって製造可能である。

なお、ソフトカプセル皮膜（以下、単に皮膜とも称する。）を形成する基材としては、デンプン、加工デンプン、寒天、ゼラチン、ジェランガム、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等の物質を皮膜成分として使用することが可能である。

【実施例】

【0027】

以下、本発明を実施例、比較例を示し具体的に説明する。

1) β-カロテンを含む油性組成物の調製

下記表1に示す各成分を用いて油性組成物を調製した。調製方法は、希釈油、乳化剤を加温溶解させたのち、β-カロテンを加えて混合し、40℃まで放冷したものを、スクリーキャップ付ガラス瓶に50mL充填した。これを、室温に冷却して試験試料とした。

【0028】

2) 水への分散性（乳化性）および安定性の評価

水への分散性の評価は、調製した各油性組成物を、ピペットに採取し、室温（約25℃）の水100mLを入れたビーカーの中へ2～3滴加えたのち、スパーテルにて3分間攪拌し、分散性を評価した。分散性の評価は目視観察によって行い次の4段階評価とした。

- ◎・・・水への分散性が非常に良好
- ・・・水への分散性が良好
- △・・・わずかに分散、一部分離が見られる
- ×・・・分散しない

評価結果を下記表1の下段に記載した。

【0029】

また分散後の溶液中の油性組成物の粒子径を測定した。なお粒子径はレーザー回折式粒子径分布測定装置（LA-960、堀場製作所）を用いて測定した。

【0030】

【0031】

表1に示すとおり、実施例1～11のカロテン含有油性組成物は、水分散性に優れていた。中でも、実施例3は非常に良好であり、40℃2か月間保存したものについても非常に良好な水分散性を維持していた。しかし比較例1～7の油性組成物は、水への分散性が不良であった。

【0032】

3) 水分散性粒子の粒子径

また上記の実施例1～11の水分散性試験溶液(β-カロテン水分散液)を用いて、水に分散した分散粒子の平均粒子径をレーザー回折式粒子径分布測定装置(LA-960、堀場製作所社)により測定した。測定結果を表2に示す。

【0033】

【表2】

	平均粒子径(μ m)
実施例1	11.7
実施例2	16.57
実施例3	14.74
実施例4	7.39
実施例5	8.8
実施例6	15.84
実施例7	12.22
実施例8	5.74
実施例9	2.05
実施例10	4.68
実施例11	9.69

【0034】

実施例1～11は、いずれも20μm以下の極めて小さな粒子径であった。したがって本発明の組成物を経口投与したとき、速やかに分散して消化管で吸収されることがわかった。

【0035】

4) ソフトカプセル製造

実施例3の組成物を、常法に従い4オーバルのゼラチンを主成分とするソフトカプセルに150mg/粒になるよう充填し、8kgを製造した。製造に際して特段の問題は発生しなかった。

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

β-カロテンを組成物あたり 0.01～3 質量%、グリセリン重合度が 2～10 のポリグリセリン 1 分子にラウリン酸 1 分子がエステル結合したグリセリン脂肪酸エステルを組成物あたり 5 質量%以上含有する油性組成物。

【請求項 2】

さらに、ベヘニン酸グリセリルを組成物あたり 5～15 質量%含有する請求項 1 に記載の油性組成物。

【請求項 3】

さらに、ステアリン酸ポリグリセリルもしくはオレイン酸ポリグリセリルから選ばれる 1 以上のポリグリセリン脂肪酸エステルを含有する請求項 1 または 2 に記載の油性組成物。

【請求項 4】

グリセリン重合度が 2～10 のポリグリセリン 1 分子にラウリン酸 1 分子がエステル結合したグリセリン脂肪酸エステルを組成物あたり 5～15 質量%含有する請求項 1～3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5】

グリセリン重合度が 2～10 のポリグリセリン 1 分子にラウリン酸 1 分子がエステル結合したグリセリン脂肪酸エステルが、ラウリン酸ポリグリセリル-2、ラウリン酸ポリグリセリル-5、ラウリン酸ポリグリセリル-6、ラウリン酸ポリグリセリル-10 から選択される 1 以上の物質である請求項 1～4 のいずれかに記載の油性組成物。

【請求項 6】

実質的に水を含有しない請求項 1～5 のいずれかに記載の油性組成物。

【請求項 7】

請求項 1～6 のいずれかに記載の油性組成物を含むソフトカプセル製剤。