(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第3754124号

(P3754124)

(45)発行日　平成18年3月8日(2006.3.8)　(24)登録日　平成17年12月22日(2005.12.22)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/366	(2006.01)	A61K	31/366
A61K 36/00	(2006.01)	A61K	35/78
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00
C07D 493/22	(2006.01)	C07D	493/22

請求項の数 3　(全 5 頁)

(21)出願番号　特願平8-99873
(22)出願日　平成8年4月22日(1996.4.22)
(65)公開番号　特開平9-286789
(43)公開日　平成9年11月4日(1997.11.4)
審査請求日　平成14年10月18日(2002.10.18)

特許法第３０条第１項適用　平成７年１０月２２日　日本薬学会近畿支部発行の「第４５回日本薬学会近畿支部総会・大会講演要旨集」に発表

(73)特許権者　000002831
第一製薬株式会社
東京都中央区日本橋３丁目１４番１０号
(74)代理人　100068700
弁理士　有賀　三幸
(74)代理人　100077562
弁理士　高野　登志雄
(74)代理人　100096736
弁理士　中嶋　俊夫
(74)代理人　100101317
弁理士　的場　ひろみ
(72)発明者　久保　道▲徳▼
大阪府堺市晴美台２丁２１番地８号

最終頁に続く

(54)【発明の名称】鎮痛剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
リモニンからなる鎮痛剤。
【請求項２】
リモニン及び薬学的に許容される担体からなる鎮痛剤組成物。
【請求項３】
剤型が経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤及び貼付剤から選ばれるものである請求項２記載の鎮痛剤組成物。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、リモニンを有効成分として用いた鎮痛剤に関する。
【０００２】
【従来の技術】
従来より天然物、特に植物から医薬として有用な成分を単離しようとする試みが数多くなされてきた。植物アルカロイドは、このような課題で見出された医薬の代表である。
【０００３】
ところで、ゴシュユ（呉茱萸）はEvodia rutaecarpa 又はEvodia officinalisの果実（第１２改正日本薬局方）と定義されており、漢方で健胃、鎮痛、利尿を目標に胃内停水、頭痛、嘔吐、胸満などに用いられている。このゴシュユの鎮痛作用の本体はエボジアミン（

evodiamine）、ルテカルピン（rutaecarpine）等のアルカロイドであると言われている。
【０００４】
一方、ゴシュユにはリモニン（limonin）が微量含まれていることも知られている。しかしながら、ゴシュユ中におけるリモニンは、ゴシュユの苦味の本体であると言われているにすぎない。また、リモニンはカンキツ類ミカン属の主苦味成分としても知られている。さらにリモニンは、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ活性誘因作用及び腫瘍発生防止作用を有することが知られているが、鎮痛作用を有することは知られていない。
【０００５】
【発明が解決しようとする課題】
本発明は、植物中から新たな鎮痛薬を見出すことを目的とする。
【０００６】
【課題を解決するための手段】
そこで本発明者はゴシュユ中のアルカロイド以外の成分についての種々の薬理作用を検討してきたところ、全く意外にも従来苦味成分として知られていたリモニンに優れた鎮痛作用があることを見出し、本発明を完成するに至った。
【０００７】
すなわち、本発明はリモニンからなる鎮痛剤を提供するものである。
【０００８】
【発明の実施の形態】
本発明に用いられるリモニンは、例えばこれを含む植物から抽出するか、又は化学合成により得られる。植物から抽出する場合には、例えば、ゴシュユ（呉茱萸）の原植物であるEvodia rutaecarpa 又はEvodia officinalis、オウバク（黄柏）の原植物であるキハダPhellodendron amurense、ハクセンピ（白蘚皮）の原植物ハクセンDictamnus albus 及びDictamnus dasycarpus等をそのまま又は粉砕等したものを酢酸エチル、水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒を用い常法により抽出し、カラムクロマトグラフィー等で分離、精製すれば良い。
【０００９】
リモニンは常法に従って薬学的に許容される担体と共に種々の剤型の医薬組成物とすることができる。また投与形態は特に限定されず治療目的に応じて適宜選択でき、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等のいずれでも良く、これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。
経口用固形製剤を調製する場合は、リモニンに賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されるものでよく、例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等を、結合剤としては、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等を、崩壊剤としては乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等を、滑沢剤としては精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等を、矯味剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等を例示できる。
【００１０】
経口用液体製剤を調製する場合は、リモニンに矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合矯味剤としては上記に挙げられたもので良く、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。
【００１１】
注射剤を調製する場合は、リモニンにpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔

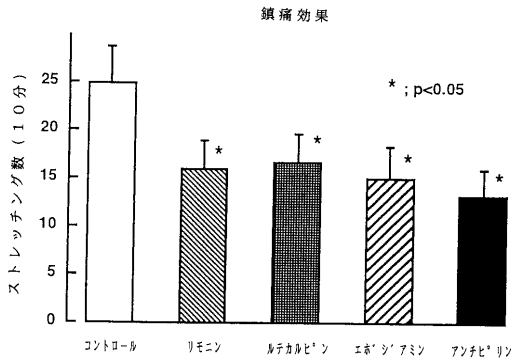
剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。この場合のpH調節剤及び緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、ＥＤＴＡ、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖等が例示できる。
坐剤を調製する場合は、リモニンに当業界において公知の製剤用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等を、さらに必要に応じてツイーン（登録商標）のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。
軟膏剤を調製する場合は、リモニンに通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。
貼付剤を製造する場合は、通常の支持体に前記軟膏、クリーム、ゲル、ペースト等を常法により塗布すれば良い。支持体としては、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布や軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルムあるいは発泡体シートが適当である。
【００１２】
上記投与形態を有する薬剤の１日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、通常成人１日あたり約５０～３００mg／kg、好ましくは約１００～２００mg／kgとすれば良く、これを１日１回又は２～４回程度に分けて投与するのが好ましい。
【００１３】
【実施例】
次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。
【００１４】
実施例１　　リモニンの単離及び鎮痛効果
呉茱萸（E. rutaecarpa）５０kgを２５０Ｌのメタノールに室温で２４時間浸漬し、５回抽出を行った。次いで得られたメタノール抽出液のメタノールを留去し、メタノール抽出物２．８５kgを得た。これを水：酢酸エチル＝３：５の溶媒８Ｌに溶解し、分液する操作を３回行った。その結果、酢酸エチル分画から１．５kgの抽出物が得られ、水分画から０．４８kgの抽出物が得られ、残渣が０．６２kgであった。
得られた酢酸エチル分画をカラムクロマトグラフィー（エーテル：メタノール＝０→１００を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィー及びｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５：１→２：１あるいは３：１を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィー）に付し、エボジアミン、ルテカルピン及びリモニンをそれぞれ得た。
【００１５】
このようにして得られた３成分の鎮痛作用を酢酸ライジング法にて、比較検討した。この結果を図１に示す。
【００１６】
なお、マウス酢酸ライジング法は被検体を１００mg／kgマウスに経口投与し、その１時間後に１％酢酸をマウス腹腔内に投与して、惹起されるストレッチングの回数を痛みの指標としてカウントすることにより行った。
図１から、上記３成分は、ほぼ同程度の鎮痛作用を有することが判った。
また、リモニンについてマグヌス法を用いて抗ヒスタミン作用を検討したところ、強力な抗ヒスタミン作用を有することが判明した。
【００１７】
【発明の効果】

本発明の鎮痛剤は、優れた鎮痛効果を示し、例えば、頭痛、歯痛、抜歯後の疼痛、咽頭痛、耳痛、関節痛、神経痛、腰痛、筋肉痛、肩こり痛、打撲痛、骨折痛、ねんざ痛、月経痛（生理痛）、外傷痛等の鎮痛に有効である。

【図面の簡単な説明】

【図１】図１は、リモニンの鎮痛効果を示す図である。

【図１】



フロントページの続き

(72)発明者　松田　秀秋
大阪府羽曳野市はびきの４丁目１４番地２３号

審査官　渕野　留香

(56)参考文献　特開平０２－２０７０２３（ＪＰ，Ａ）
Michinori KUBO et al, Natural Medicines, １９９５年, 49, 4, p.451-454

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07D493/22
A61K 35/78
BIOSIS(STN)
CAPLUS(STN)
MEDLINE(STN)
EMBASE(STN)