



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108026552 B

(45) 授权公告日 2022.03.11

(21) 申请号 201780003021.0

(22) 申请日 2017.06.22

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108026552 A

(43) 申请公布日 2018.05.11

(30) 优先权数据

2016-168890 2016.08.31 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2018.03.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2017/023057 2017.06.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/042841 JA 2018.03.08

(73) 专利权人 荷鲁斯股份有限公司

地址 日本国东京都

(72) 发明人 三井幸雄

(74) 专利代理机构 上海立群专利代理事务所

(普通合伙) 31291

代理人 侯莉 毛立群

(51) Int.Cl.

C12P 17/18 (2006.01)

A23L 33/145 (2016.01)

A23L 33/17 (2016.01)

A61K 8/60 (2006.01)

A61K 8/99 (2017.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

C07H 19/167 (2006.01)

C12P 13/12 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2010027014 A1, 2010.03.11

CN 105483153 A, 2016.04.13

审查员 王雪

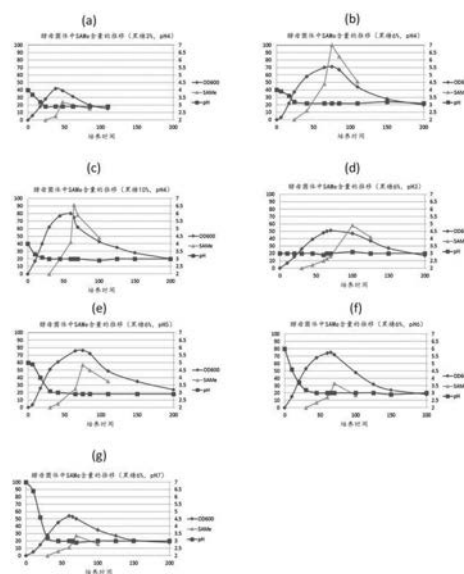
权利要求书1页 说明书7页 附图3页

(54) 发明名称

含有SAmE的液体原料的制造方法和混合了含有SAmE的液体原料的外用剂、化妆品以及健康食品

(57) 摘要

具有:加热溶解工序,将水与黑糖投入至培养罐,使其加热溶解;培养工序,将酵母投入至培养罐并进行培养;分离工序,通过离心分离分离成培养基与所述酵母;溶菌处理工序,通过溶菌处理对得到的酵母进行菌体的破坏;以及提取工序,在酸性条件下通过水进行提取,在培养工序中,将培养停止时机设为从培养液的浊度由上升转为下降时开始到浊度降低15%为止。由此,能够得到SAmE含量较高的含有SAmE的原料。此外,得到的液状的含有SAmE的原料也能够混合于膏状、凝胶状或者液状的外用剂、化妆品或者健康食品。



1. 一种含有SAMe的液体原料的制造方法,其特征在于,具有:
加热溶解工序,将水与黑糖投入至培养罐,在20℃以上35℃以下使其加热溶解;
培养工序,在所述加热溶解工序之后,将清酒酵母投入至所述培养罐并进行培养;
分离工序,在所述培养工序之后,通过离心分离分离成培养基与所述酵母;
溶菌处理工序,在所述分离工序之后,通过溶菌处理对得到的所述酵母进行菌体的破坏;以及
提取工序,在所述溶菌处理工序之后,在酸性条件下通过水进行提取,
所述黑糖仅在所述加热溶解工序开始时投入,
在所述培养工序中,使温度为20℃以上35℃以下,使所述黑糖浓度相对于所述水以重量比计为6%,使所述培养基的初始pH为4,
在所述培养工序中,将培养停止时机设为所述培养基的pH变动而在3附近变为恒定后,从培养液的浊度由上升转为下降时开始到所述浊度降低15%为止,且将所述培养停止时机设为从所述培养工序开始到经过了73小时以上77小时以下的经过时间内。
2. 如权利要求1所述的含有SAMe的液体原料的制造方法,其特征在于,具有:干燥工序,所述干燥工序是在所述分离工序之后,通过冷冻干燥所述酵母得到干燥粉末。

含有SAmE的液体原料的制造方法和混合了含有SAmE的液体原料的外用剂、化妆品以及健康食品

技术领域

[0001] 本发明涉及含有SAmE的原料的制造方法和混合了含有SAmE的液体原料的外用剂、化妆品以及健康食品。

背景技术

[0002] SAmE (S-腺苷甲硫氨酸) 是欧洲于1974年在世界首次以作为抑郁症的治疗药物而开发的。此外,在美国特别是作为对关节炎有效的营养辅助剂而深受欢迎,除了关节炎之外,对肝病也有效果。特别是关节炎患者有着逐年增加的趋势,对有助于关节的健康食品等的需求增加。

[0003] 在此,在专利文献1中,记载有通过组合来自醪醋等的酿造的醋类与清酒粕,得到以稳定的状态包含SAmE的健康食品。

[0004] 此外,在专利文献2中,记载有将包含SAmE的组合物应用于化妆品等的皮肤外用剂。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:日本特开2008-11803号公报

[0008] 专利文献2:国际公开第2012/035685号

[0009] 发明公开

[0010] 发明要解决的技术问题

[0011] 在想要使混合于外用剂、化妆品或者健康食品等的含有SAmE的原料的SAmE的含量变高时,需要尽可能地使培养的酵母的菌体中SAmE的含量变高。但是,专利文献1、2记载的发明均并非为使酵母菌体中SAmE的含量变高的发明。

[0012] 此外,以往的含有SAmE的原料为粉末状,难以溶解于水或者油,因此难以较多地混合于膏状、凝胶状或者液状的产品(化妆用霜剂等)。

[0013] 因此,本发明的目的在于,提供一种SAmE含量较高的含有SAmE的原料的制造方法和混合了含有SAmE的液体原料的外用剂、化妆品以及健康食品。

[0014] 用于解决上述技术问题的方案

[0015] 技术方案1所述的本发明的含有SAmE的原料的制造方法,其特征在于,具有:加热溶解工序,将水与黑糖投入至培养罐,使其加热溶解;培养工序,在加热溶解工序之后,将酵母投入至培养罐并进行培养;分离工序,在培养工序之后,通过离心分离分离成培养基与酵母;溶菌处理工序,在分离工序之后,通过溶菌处理对得到的酵母进行菌体的破坏;以及提取工序,在溶菌处理工序之后,在酸性条件下通过水进行提取,

[0016] 在培养工序中,将培养停止时机,设为从培养液的浊度由上升转为下降时开始到浊度降低15%为止。

[0017] 技术方案2所述的本发明的含有SAmE的原料的制造方法,具有:加热溶解工序,将

水与黑糖投入至培养罐,使其加热溶解;培养工序,在加热溶解工序之后,将酵母投入至培养罐并进行培养;分离工序,在培养工序之后,通过离心分离分离成培养基与酵母;溶菌处理工序,在分离工序之后,通过溶菌处理对得到的酵母进行菌体的破坏;提取工序,在溶菌处理工序之后,在酸性条件下通过水进行提取。

[0018] 技术方案3所述的本发明的含有SAmE的原料的制造方法,其特征在于,具有:加热溶解工序,将水与黑糖投入至培养罐,使其加热溶解;培养工序,在加热溶解工序之后,将酵母投入至培养罐并进行培养;以及分离工序,在培养工序之后,通过离心分离分离成培养基与酵母,

[0019] 在培养工序中,将培养停止时机,设为从培养液的浊度由上升转为下降时开始到浊度降低15%为止。

[0020] 技术方案4所述的本发明,其特征在于,在技术方案3所述的含有SAmE的原料的制造方法中,酵母为清酒酵母,加热溶解工序中的温度为20℃以上35℃以下,在培养工序中,温度为20℃以上35℃以下,黑糖的浓度相对于水以重量比计为6%以上10%以下,培养基的初始pH为3以上5以下。

[0021] 技术方案5所述的本发明,其特征在于,在技术方案3或者技术方案4所述的含有SAmE的原料的制造方法中,具有:干燥工序,所述干燥工序是在分离工序之后,将酵母冷冻干燥而得到干燥粉末。

[0022] 技术方案6所述的本发明的外用剂,其特征在于,包含溶菌处理后的、含有SAmE酵母的提取液体原料。

[0023] 技术方案7所述的本发明的化妆品,其特征在于,包含溶菌处理后的、含有SAmE酵母的提取液体原料。

[0024] 技术方案8所述的本发明的健康食品,其特征在于,包含溶菌处理后的、含有SAmE酵母的提取液体原料。

[0025] 发明效果

[0026] 根据本发明,能够提供一种SAmE含量较高的含有SAmE的原料的制造方法和混合了含有SAmE的液体原料的外用剂、化妆品以及健康食品。

附图说明

[0027] 图1是示出使培养工序中的培养条件不同的试验结果的图。

[0028] 图2是示出在使用了外用膏时膝关节疼痛的推移的图,所述外用膏混合了含有SAmE的液体原料。

[0029] 图3是示出在使用了外用膏时机能性评价的结果的图,所述外用膏混合了含有SAmE的液体原料。

具体实施方式

[0030] 本发明的第1实施方式的含有SAmE的原料的制造方法,具有:加热溶解工序,将水与黑糖投入至培养罐,使其加热溶解;培养工序,在加热溶解工序之后,将酵母投入至培养罐并进行培养;分离工序,在培养工序之后,通过离心分离分离成培养基与酵母;溶菌处理工序,在分离工序之后,通过溶菌处理对得到的酵母进行菌体的破坏;以及提取工序,在溶

菌处理工序之后,在酸性条件下通过水进行提取,

[0031] 在培养工序中,将培养停止时机设为从培养液的浊度由上升转为下降时开始到浊度降低15%为止。

[0032] 本发明的第2实施方式的含有SAmE的原料的制造方法,具有:加热溶解工序,将水与黑糖投入至培养罐,使其加热溶解;培养工序,在加热溶解工序之后,将酵母投入至培养罐并进行培养;分离工序,在培养工序之后,通过离心分离分离成培养基与酵母;溶菌处理工序,在分离工序之后,通过溶菌处理对得到的酵母进行菌体的破坏;以及提取工序,在溶菌处理工序之后,在酸性条件下通过水进行提取。

[0033] 根据这些实施方式,能够得到SAmE含量较高的含有SAmE的原料。此外,因为得到的液状的含有SAmE的原料溶解于水,所以也能够混合于膏状、凝胶状或者液状的外用剂、化妆品或者健康食品。

[0034] 本发明的第3实施方式的含有SAmE的原料的制造方法,具有:加热溶解工序,将水与黑糖投入至培养罐,使其加热溶解;培养工序,在加热溶解工序之后,将酵母投入至培养罐并进行培养;以及分离工序,在培养工序之后,通过离心分离分离成培养基与酵母,

[0035] 在培养工序中,将培养停止时机设为从培养液的浊度由上升转为下降时开始到浊度降低15%为止。

[0036] 本发明的第4实施方式是在第3实施方式的含有SAmE的原料的制造方法中,酵母为清酒酵母,加热溶解工序中的温度为20℃以上35℃以下,在培养工序中,温度为20℃以上35℃以下,黑糖的浓度相对于水以重量比计为6%以上10%以下,培养基的初始pH为3以上5以下。

[0037] 根据这些实施方式,能够得到SAmE含量较高的含有SAmE的原料。

[0038] 本发明的第5实施方式是在第3或者第4实施方式的含有SAmE的原料的制造方法中,具有:干燥工序,所述干燥工序是在分离工序之后,将酵母冷冻干燥而得到干燥粉末。

[0039] 根据本实施方式,能够得到SAmE含量高的粉末状的含有SAmE的原料。

[0040] 本发明的第6实施方式的外用剂,包含溶菌处理后的、含有SAmE酵母的提取液体原料。

[0041] 本发明的第7实施方式的化妆品,包含溶菌处理后的、含有SAmE酵母的提取液体原料。

[0042] 本发明的第8实施方式的健康食品,包含溶菌处理后的、含有SAmE酵母的提取液体原料。

[0043] 根据这些实施方式,能够得到混合了含有SAmE液体原料的膏状、凝胶状或者液状的外用剂、化妆品或者健康食品。

[0044] 实施例

[0045] 以下对本发明的一实施例的含有SAmE的原料的制造方法和混合了含有SAmE的液体原料的外用剂、化妆品以及健康食品进行说明。

[0046] 首先,对本实施例的含有SAmE的原料的制造方法进行说明。

[0047] 本实施例的含有SAmE的原料的制造方法具有:加热溶解工序,将水与酵母的营养源即黑糖投入至杀菌清洗后的培养罐,再适当添加氮源,加热至规定温度使其溶解;培养工序,在加热溶解工序之后,将酵母投入至培养罐并进行培养(发酵);分离工序,在培养工序

之后,通过离心分离分离成培养基与酵母。

[0048] 加热溶解工序中的规定温度优选是20℃以上35℃以下,更优选是30℃。

[0049] 此外,作为加热溶解工序中的氮源,优选是添加胎盘提取物粉末。

[0050] 另外,优选是仅在加热溶解工序开始时投入黑糖。

[0051] 在加热溶解工序后投入的酵母中,能够使用从酵母(*Saccharomyces*)属、假丝酵母(*Candida*)属、球拟酵母(*Torulopsis*)属、接合酵母(*Zygosaccharomyces*)属、裂殖酵母(*Schizosaccharomyces*)属、毕赤酵母(*Pinchia*)属、汉森酵母(*Hansenula*)属、克鲁维酵母(*Kluyveromyces*)属、德巴利酵母(*Debaryomyces*)属中选择的食用酵母。其中,特别优选使用酵母(*Saccharomyces*)属,在酵母(*Saccharomyces*)属之中更优选使用清酒酵母。

[0052] 在培养工序中,通过对酵母进行培养(发酵),能够在酵母中产生SAmE。

[0053] 培养工序中的温度优选是适合于酵母发育的温度即20℃以上35℃以下,更优选是30℃。酵母的增殖速度在低温下变慢,而酵母在高温下会死亡。

[0054] 此外,培养工序中黑糖的浓度相对于水以重量比计优选是3%以上10%以下,更优选是6%以上10%以下。

[0055] 此外,培养工序中的培养液的初始pH(培养开始时的pH)优选是3以上7以下,更优选是3以上5以下,最优选是4。

[0056] 培养工序中的培养停止时机例如基于培养液的浊度的变动、培养基的pH的变动与酵母的菌体中SAmE的含量来决定。在为了得到菌体中SAmE的含量高的含有SAmE的酵母的情况下,培养停止时机只要是在培养液的浊度由上升转为下降时(转换点)开始到浊度降低15%为止即可。即,将培养停止时机设定在培养液的浓度达到峰值开始减少后,到浓度从峰值降低15%为止的期间。此外,更优选是将培养停止时机设为从转换点开始到浊度降低5%为止。另外,在能够预先预测峰值转换点的情况下,也可以将培养停止时机设定在峰值转换点之前。

[0057] 在分离工序中,使酵母培养液通过连续离心机,分离成培养基与酵母。通过分离成培养基与酵母菌体能够得到含有SAmE的酵母。

[0058] 图1是示出使培养工序中的培养条件(培养基中黑糖浓度、pH调整、培养时间)不同而得到的试验结果的图。试验是在30℃的1t的加入量下实施的。

[0059] 测量使用紫外可见分光光度计(UV mini 1240(株式会社岛津制作所)),以600nm的吸光度对酵母培养液的浊度进行测量,作为酵母菌体量(OD600值)。

[0060] 酵母菌体中SAmE含量的定量(HPLC定量)是使用仪器(GL sciences株式会社GL-7400型号),使用色谱柱(株式会社Chemco Chemcopak Nucleosil 100-10SA),流动相的流速为1.0mL/分,以0.05M(NH₄)₂HP0₄(pH3.0)20分钟,接着0.5M(NH₄)₂HP0₄(pH3.0)5分钟改变组分梯度进行,以260nm进行检测。分析方法采用后藤等的方法(参考文献:《清酒醪中的S-腺苷蛋氨酸的定量与变化》日本酿造协会杂志(「清酒醪中のS-アデノシルメチオニンの定量と変化」日本醸造協会誌),1992年)。

[0061] 各试验例中的培养基中黑糖浓度(相对于水的重量比)与培养基的初始pH如下所示。另外,在想要降低pH时使用乳酸调整pH,在想要提高pH时使用氢氧化钠调整pH。

[0062] 试验例1…黑糖浓度:3%,初始pH:4(图1(a))

[0063] 试验例2…黑糖浓度:6%,初始pH:4(图1(b))

[0064] 试验例3…黑糖浓度:10%,初始pH:4(图1(c))

[0065] 试验例4…黑糖浓度:6%,初始pH:3(图1(d))

[0066] 试验例5…黑糖浓度:6%,初始pH:5(图1(e))

[0067] 试验例6…黑糖浓度:6%,初始pH:6(图1(f))

[0068] 试验例7…黑糖浓度:6%,初始pH:7(图1(g))

[0069] 在图1中,“◆”为OD600值(左轴),“▲”为酵母菌体中SAmE的含量(左轴),“■”为pH(右轴)。另外,酵母菌体中SAmE含量的最高结果为100。

[0070] 如图1(a)~(c)所示,在着眼于初始pH相同而黑糖浓度不同进行比较的情况下,黑糖浓度为6%的试验例2的OD600值比试验例1高,并且酵母菌体中SAmE含量比试验例1、3高,综合而言是最好的结果。

[0071] 此外,如图1(b)、(d)~(g)所示,在着眼于黑糖浓度相同而初始pH不同进行比较的情况下,初始pH为4的试验例2的OD600值比试验例4、7高,并且酵母菌体中SAmE含量比试验例4~7高,综合而言是最好的结果。

[0072] 此处,以综合而言最好的结果的试验例2(培养基中黑糖浓度6%、初始pH4)为例对培养工序中的培养停止时机的决定方法进行说明。

[0073] 在试验例2的培养条件中,如图1(b)所示可知,若酵母进入增殖期,则培养基pH与OD600值成反比例地下降,随着接近静止期曲线的倾斜变得缓和,在pH3附近变为恒定,以及,刚进入静止期不久后SAmE含量(蓄积量)较低,在死亡期之前SAmE含量最高。

[0074] 因此,培养停止时机为从培养液的浊度由上升转为下降时开始到浊度降低15%为止,更优选是浊度降低5%为止。即,在实施例2中,OD600值的峰值约为70,因此培养停止时机为在OD600值达到峰值后,OD600值变为峰值即约70的85%即约60为止,更优选是OD600值达到峰值后,OD600值变为峰值即约70的95%即约66为止。

[0075] 该培养停止时机是在从培养工序开始到经过了73小时以上77小时以下的经过时间内。即,在以培养时间来看的情况下,优选是75小时±2小时。

[0076] 由此,通过确认培养液中的OD600值与培养基的pH变动以及菌体中SAmE的含量,能够决定培养停止时机(培养时间)。

[0077] 如上所述,根据本实施例的含有SAmE的原料的制造方法,能够得到酵母菌体中SAmE含量较高的含有SAmE的酵母。

[0078] 接着,对本实施例的粉末状的含有SAmE的原料(以下称为“含有SAmE的酵母粉末原料”)的制造方法进行说明。

[0079] 本实施例的含有SAmE的酵母粉末原料的制造方法,具有:杀菌工序,在上述的含有SAmE原料的制造方法中的分离工序之后,对得到的含有SAmE的酵母进行非加热杀菌;干燥工序,在杀菌工序之后,对含有SAmE的酵母进行冷冻干燥从而得到干燥粉末。

[0080] 经过这些工序使含有SAmE的酵母成为干燥粉末,由此能够得到例如含有10%以上的SAmE的含有SAmE的酵母粉末。得到的含有SAmE的酵母粉末能够用作健康食品等的原料。

[0081] 接着,对本实施例的液状的含有SAmE的原料(以下称为“含有SAmE的液体原料”)的制造方法进行说明。

[0082] 本实施例的含有SAmE的液体原料的制造方法具有:杀菌工序,在上述的含有SAmE的原料的制造方法中的分离工序之后,对得到的含有SAmE的酵母进行非加热杀菌;溶菌处

理工序,在杀菌工序之后,通过溶菌处理对含有SAmE的酵母进行菌体的破坏;提取工序,在溶菌处理工序之后,在酸性条件下通过水进行提取。

[0083] 对含有SAmE的酵母,在溶菌处理后,在使SAmE稳定化的酸性条件下通过水进行提取,通过过滤溶菌提取物,能够得到含有SAmE的液体原料。得到的含有SAmE的液体原料能够用作外用剂、化妆品或者健康食品等的原料。

[0084] 因以往的含有SAmE的原料为粉末状,即不溶解于水也不溶解于油,难以混合至膏状、凝胶状或者液状的外用剂、化妆品或者健康食品等的产品中。即便假设将含有SAmE的酵母粉末原料混合至膏状的产品,除了勉强将其揉合至膏状产品之外别无他法,难以稳定且均匀地混合至膏状产品,因此最大的混合限度为0.5%。相反,本实施例的含有SAmE的液体原料是与含有SAmE的酵母粉末原料不同的液状,因为溶解于水,所以能够以例如至少5%以上混合至化妆用霜剂,最大能够混合到70%左右。因此,通过使用含有SAmE的液体原料,能够实现较多地含有SAmE的膏状、凝胶状或者液状的外用剂、化妆品或者健康食品等的产品。

[0085] 另外,含有SAmE的液体原料优选是含有1ppm以上的SAmE,pH优选是3以上5以下。

[0086] 图2以及图3是为了确认SAmE的外用的效果,而将混合了含有SAmE的液体原料的外用霜剂涂布至较轻度的变形性膝关节炎的被实验者的膝盖,示出确认了经过的结果的图。

[0087] 评价方法是将混合了含有SAmE的液体原料的外用膏,一天三次地涂布在被实验者的膝盖上,每两周使用VAS(Visual Analog Scale:视觉模拟评分法…将疼痛的程度标记在100mm的水平的直线上,使其数值化的方法)对膝盖的疼痛程度进行评价,并且实施了机能性评价。评价期间为12周(3个月),被实验者人数从开始时到8周后为11名,但是之后减少了1名,最终总计为10名。另外,评价是委托整形外科医生来进行的。

[0088] 图2是VAS的平均评分,示出在使用了混合了含有SAmE的液体原料的外用膏的情况下的、膝关节的疼痛的推移。如图2所示,在使用了含有SAmE的液体原料的外用膏12周的情况下,膝关节的疼痛被缓和了。

[0089] 图3是示出在使用了混合了含有SAmE的液体原料的外用膏的情况下的机能性评价的结果的图。图3(a)是上楼,图3(b)是下楼,图3(c)是在平地上行走,图3(d)是正坐,图3(e)是站立。

[0090] 如图3(a)、3(b)所示,对上下楼感觉“稍微有点困难”的被实验者,在12周后与开始时相比减少了。特别是,虽然在开始时感觉下楼“稍微有点困难”的被实验者约为80%,但是在12周后其中的约60%感觉“没有问题”。由此,能够确认改善了上下楼的机能性。

[0091] 如图3(c)所示,虽然在开始时对平面上的行走感觉“稍微有点困难”的被实验者为40%以上,但是在12周后全员都感觉“没有问题”。由此,能够确认改善了平面上的行走的机能性。

[0092] 如图3(d)所示,虽然在开始时对正坐感觉“极为困难”的被实验者约为80%,但是在12周后全员都感觉“没有问题”。由此,能够确认改善了正坐的机能性。

[0093] 如图3(e)所示,从坐着的状态到站立时,开始时感觉“极为困难”或者“稍微有点困难”的被实验者总计约90%,但是在12周后感觉“没有问题”的被实验者约占80%。由此,能够确认也改善了站立的机能性。

[0094] 因此,通过涂布混合了含有SAmE的液体原料的外用膏,能够确认膝关节的疼痛的缓和以及日常动作的改善。

[0095] 工业实用性

[0096] 本发明的制造方法的含有SAmE的原料能够用作外用剂、化妆品或者健康食品的原料。此外,含有SAmE的液体原料也能够混合于膏状、凝胶状或者液状的产品。

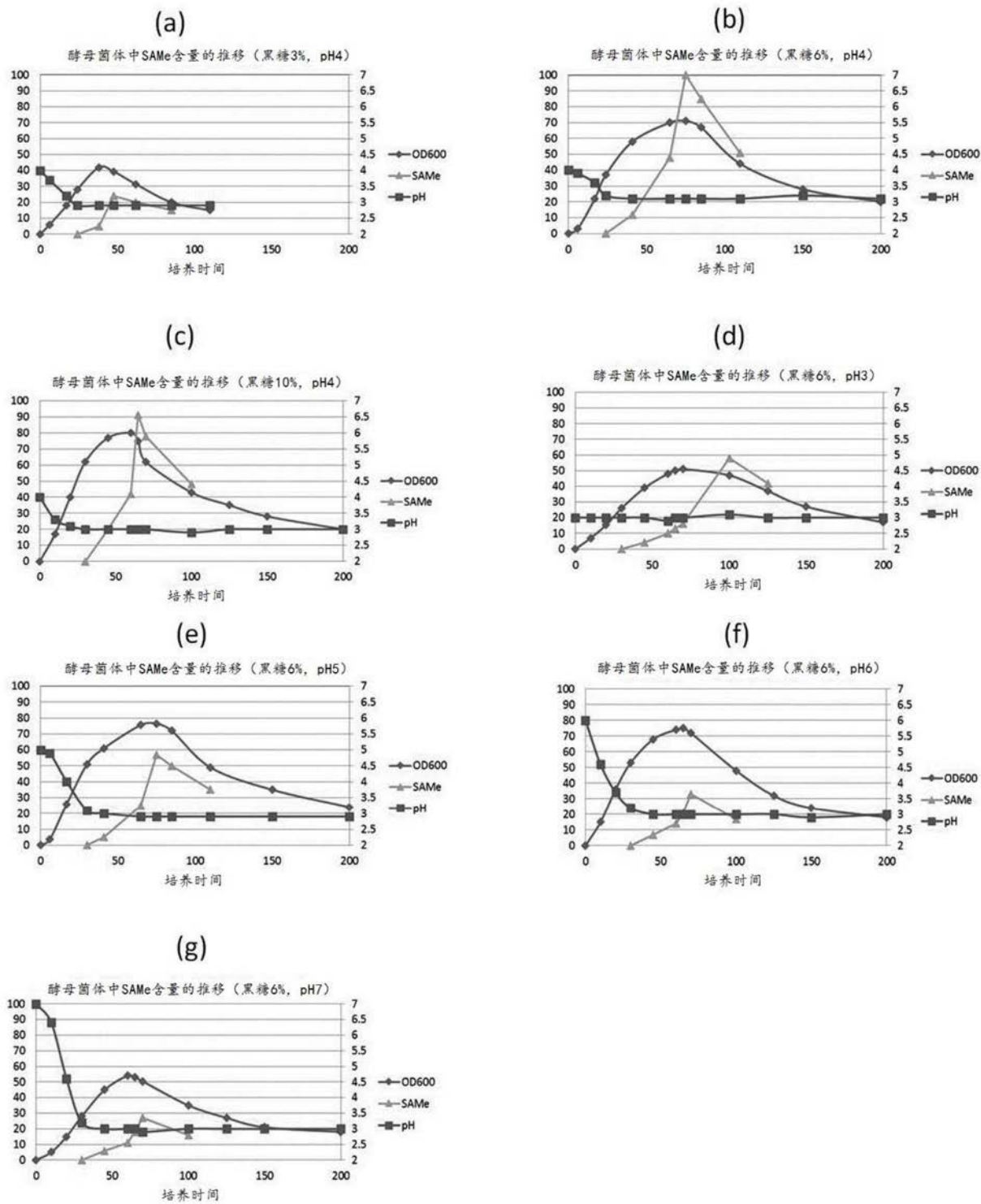


图1

VAS 评分 (平均)

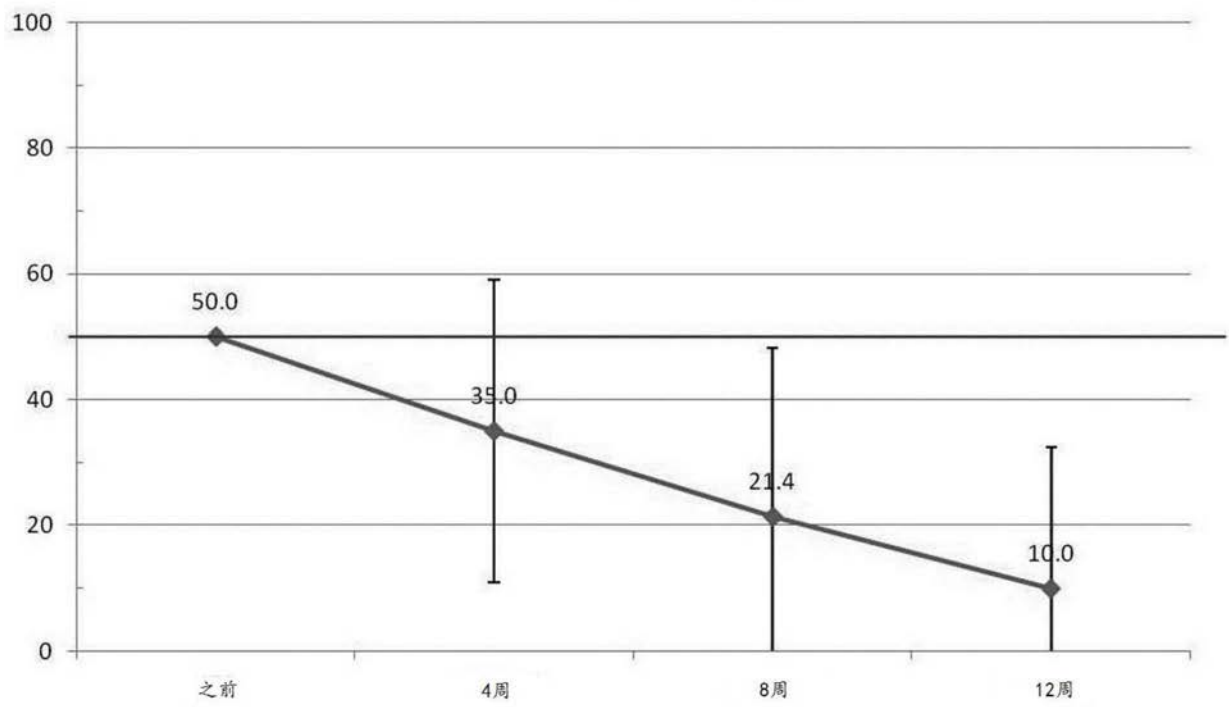


图2

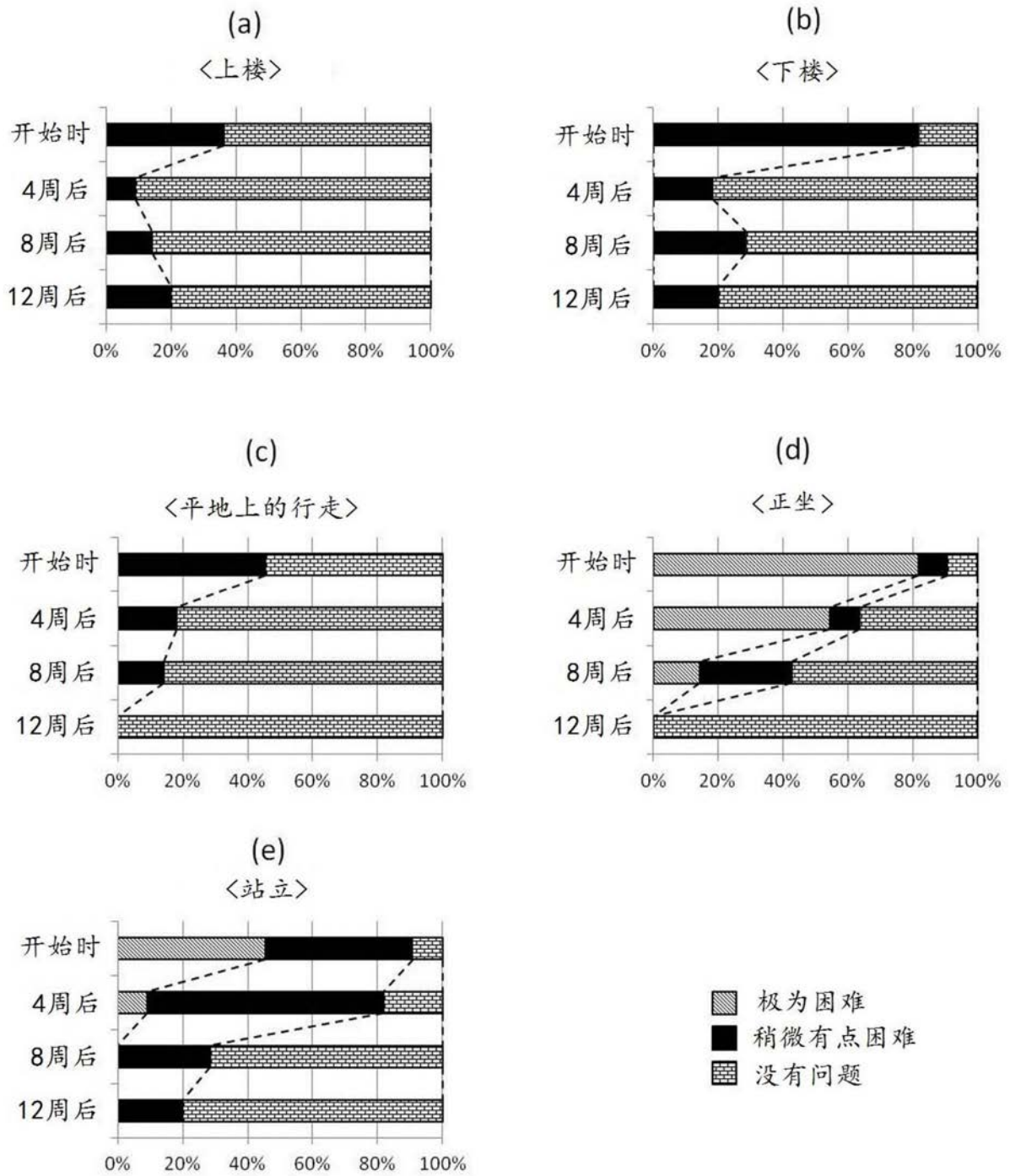


图3