(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3548102号
(P3548102)
(45)発行日　平成16年7月28日(2004.7.28)　(24)登録日　平成16年4月23日(2004.4.23)

(51)Int.Cl.[7]　F I
A61K 31/192　A61K 31/192
A61K 31/216　A61K 31/216
A61P 9/12　A61P 9/12

請求項の数 3　(全 8 頁)

(21)出願番号　特願2000-238039(P2000-238039)
(22)出願日　平成12年8月7日(2000.8.7)
(65)公開番号　特開2002-53464(P2002-53464A)
(43)公開日　平成14年2月19日(2002.2.19)
審査請求日　平成14年3月20日(2002.3.20)

早期審査対象出願

前置審査

(73)特許権者　000000918
花王株式会社
東京都中央区日本橋茅場町１丁目１４番１０号
(74)代理人　110000084
特許業務法人アルガ特許事務所
(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

最終頁に続く

(54)【発明の名称】高血圧症予防・治療剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）フェルラ酸、フェルラ酸の薬学的に許容される塩又はフェルラ酸エステル及び（ｂ）カフェ酸、クロロゲン酸又はそれらの薬学的に許容される塩を、配合重量比率（ａ）／（ｂ）＝０．０１～５０の範囲で含有する高血圧症予防・治療剤。
【請求項２】
成分（ａ）がフェルラ酸の薬学的に許容される塩である請求項１記載の高血圧症予防・治療剤。
【請求項３】
成分（ｂ）が薬学的に許容される塩である請求項１又は２記載の高血圧症予防・治療剤。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、高血圧症予防・治療剤に関する。
【０００２】
【従来の技術】
狭心症、心筋梗塞、心不全などの心疾患あるいは脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血などの脳血管疾患は、高血圧と非常に深い関係があり、日本人の死因のそれぞれ第二位と第三位を占める。また、厚生省国民生活基礎調査（平成１０年度）によれば、高血圧症で通院する患者数は我が国で千人あたり６４人であり、病因の第一位を占めている。高血圧の対策と

しては、利尿薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬、アンジオテンシン交換酵素阻害薬などの血圧降下医薬品が挙げられ、これらは主として重症高血圧患者に適用される。それに対して、食事療法、運動療法、飲酒・喫煙の制限などの生活習慣改善を目的とした一般療法は、軽症者から重症者までの高血圧者に広く適用されることから、一般療法の重要性が認識されている。なかでも食習慣の改善は重要であるといわれ、伝承として血圧降下作用を有すると言われる食品は数多く存在する。また従来から食品由来の血圧降下素材の探索が盛んに行われ、血圧降下作用を有する有効成分の分離・同定が数多くなされている。

【０００３】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、現状において高血圧症対策の目的で使用される医薬品は、有効性に関しては満足できるものが多い反面、少なからず存在する頻脈・徐脈等の副作用のため患者にかかる負担が大きい。また、血圧降下作用を有するといわれる食品あるいはその有効成分に関しても、その有効性には必ずしも満足できるものではなく、また血圧降下効果が発現されるまでに長期間を要するものが多い。

本発明の目的は、安全性に優れ、日常的な摂取にも負担にならず、且つより高い抗高血圧作用を有する高血圧症予防・治療剤を提供することにある。

【０００４】

【課題を解決するための手段】

本発明は、（ａ）フェルラ酸、フェルラ酸の薬学的に許容される塩又はフェルラ酸エステル及び（ｂ）カフェ酸、クロロゲン酸又はそれらの薬学的に許容される塩を、配合重量比率（ａ）／（ｂ）＝０．０１～５０の範囲で含有する高血圧症予防・治療剤を提供するものである。

【０００５】

【発明の実施の形態】

本発明で用いる成分（ａ）フェルラ酸及びそのエステルは、これを含有する天然物、特に植物から抽出することも、化学合成により工業的に製造することもできる。

該植物としては、例えば、コーヒー、タマネギ、ダイコン、レモン、センキュウ、トウキ、マツ、オウレン、アギ、カンショ、トウモロコシ、大麦、コメ等が好ましく、特にコメが好ましい。本明細書におけるコメとは、イネ科イネ（Ｏｒｙｚａ ｓａｔｉｖａ ＬＩＮＮＥ）の種実等の生又は乾燥物を意味する。

【０００６】

フェルラ酸エステルは、天然物、特に植物中に本来含有されているものの抽出又は分画の際の化学的処理によって変換したもの、及びその化学的修飾を行ったものが含まれる。例えば、コメの糠より得られた米糠油を、室温時弱アルカリ性下で含水エタノール及びヘキサンで分配した後、含水エタノール画分に得られる。フェルラ酸は、上記工程より得られたフェルラ酸エステルを加圧下熱時硫酸で加水分解し、精製して得るか、又は細菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）を、フトモモ科チョウジノキ（Ｓｙｚｙｇｉｕｍ ａｒｏｍａｔｉｃｕｍ ＭＥＲＲＩＬＬ ｅｔ ＰＥＲＲＹ）のつぼみ及び葉より水蒸気蒸留で得られた丁子油、又は丁子油から精製して得られたオイゲノールを含む培養液で培養し、その培養液を、分離、精製して得ることができる。また、化学合成によってフェルラ酸を調製する場合は、例えば、バニリンとマロン酸との縮合反応による方法を挙げることができる（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ，７４，５３４６，１９５２）。なお、フェルラ酸等には立体異性体が存在するがいずれの異性体も使用することができ、また異性体の混合物であってもよい。

【０００７】

本発明で用いるフェルラ酸エステルのアルコール部としては炭素数１～４０のものがよく、直鎖又は分岐鎖のアルキル又はアルケニルアルコール、アリールアルコール、モノテルペンアルコール、セスキテルペンアルコール、ジテルペンアルコール、トリテルペンアルコール、ステロール、トリメチルステロールが挙げられる。具体的には、エタノール、オレイルアルコール、２－エチル－ヘキシルアルコール、アリルアルコール、セチルアルコ

ール、メンチルアルコール、フェノール、ベンジルアルコール、コレステロール、シクロアルテノール、２４－メチレンシクロアルテノール、カンペステロール、β－シトステロール、シクロアルタノール、シクロプレノール、α－シトステロール、スチグマステロール、スチグマスタノール、α－シトスタノール、β－シトスタノール、カンペスタノール等が挙げられる。

【０００８】

フェルラ酸は、塩の形とすることにより水溶性を向上させ、生理学的有効性を増大させることができる。フェルラ酸の塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に限定されない。このような塩の塩形成用の塩基物質としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物；水酸化アンモニウム等の無機塩基、アルギニン、リジン、ヒスチジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸；モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等の有機塩基が用いられるが、特にアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物が好ましい。本発明の高血圧症予防・治療剤は、これらの塩を調製してから、その他の成分からなる組成物中に添加したものでもよいし、フェルラ酸と塩形成成分を別々に該組成物中に添加して、この中で塩を形成せしめたものでもよい。

【０００９】

成分（ａ）は２種以上を併用してもよい。成分（ａ）は、成人（体重６０ｋｇ）１日あたり０．００１～１０ｇ、好ましくは０．００５～５ｇ、更に好ましくは０．０１～０．５ｇ摂取するのがよい。

【００１０】

本発明で用いる成分（ｂ）カフェ酸又はクロロゲン酸は、これを含有する天然物、特に植物から抽出することも、化学合成により、工業的に製造することもできる。本発明のクロロゲン酸には、ネオクロロゲン酸、イソクロロゲン酸類（例えば、３，５－ジカフェオイルキナ酸等）、クロプトクロロゲン酸、５－カフェオイルキナ酸等が含まれる。成分（ｂ）は、例えば、コーヒー生豆、南天の葉、リンゴ未熟果などのクロロゲン酸を多く含む植物体から抽出したものでもよく、例えば、アカネ科コーヒー（Ｃｏｆｆｅａ　ａｒａｂｉｃａ　ＬＩＮＮＥ）の種子より、温時アスコルビン酸又はクエン酸酸性水溶液で抽出して得られる生コーヒー豆の抽出物をこれらに置き換えて利用することができる。

【００１１】

成分（ｂ）は、フェルラ酸と同様に薬学的に許容される塩の形で用いることにより水溶性が向上し、生理学的有効性が増大する。この塩としては、フェルラ酸と同様な塩が挙げられる。成分（ｂ）は、成人（体重６０ｋｇ）１日あたり０．００１～１０ｇ、好ましくは０．００５～５ｇ摂取するのがよい。

【００１２】

成分（ｂ）は、２種以上を併用してもよい。

【００１３】

本発明の高血圧症予防・治療剤は、上記有効成分に薬学的に許容される担体を添加して、経口用又は非経口用の組成物とすることができる。経口用組成物としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、散剤、カプセル剤（硬カプセル剤及び軟カプセル剤を含む）、トローチ剤、チュアブル剤、液剤（ドリンク剤）などが挙げられる。また、非経口用組成物としては、注射剤などの静脈内投与製剤、坐剤、皮膚外用剤などが挙げられる。

【００１４】

本発明の高血圧症予防・治療剤は、安全性に優れ、正常血圧者が日常、飲食しても何ら問題なく、ジュース、コーヒー等の飲料、スープ等の液状食品、牛乳、カレー等の乳状又はペースト状食品、ゼリー、グミ等の半固形状食品、ガム、豆腐、サプリメント等の固形状食品、あるいは粉末状食品、マーガリン、マヨネーズ、ドレッシング等の油脂含有食品等の飲食品として用いてもよい。

【００１５】

製剤中の成分（ａ）、成分（ｂ）の配合重量比率　成分（ａ）／（ｂ）は、好ましくは０．０１～５０、更に０．０１～５であるのがより好ましい。成分（ａ）と成分（ｂ）の確認は、電気化学検出器付きの高速液体クロマトグラフィーにより行われる。

【００１６】

本発明の高血圧症予防・治療剤は、成分（ａ）及び成分（ｂ）の合計有効成分の量が、成人（体重６０ｋｇ）１人あたり、１日０．００１～２０ｇ、特に０．００５～１０ｇを摂取するのが好ましい。なお植物の抽出物を用いる場合は、乾燥重量に換算した量を摂取することでよい。

【００１７】

【実施例】

実施例１　血圧降下評価

（１）使用動物

１５齢の雄性自然発症高血圧ラット（ＳＨＲ）を、予備的に７日間連続で市販のラット用非観式血圧測定装置（ソフトロン社製）を用いて血圧測定することにより、ラットを血圧測定操作に十分慣れさせたのち、評価試験を開始した。ラットはすべて温度２５±１℃、湿度５５±１０％、照明時間１２時間（午前７時～午後７時）の条件下（ラット区域内飼育室）で飼育した。

【００１８】

（２）投与方法及び投与量

対照区では、生理食塩液を用いた。試験区１では、０．２重量％（以下単に％と記載する）カフェ酸を生理食塩液に溶解したものを用いた。試験区２では、０．２％クロロゲン酸を生理食塩液に溶解したものを用いた。試験区３では、０．２％フェルラ酸を生理食塩液に溶解したものを用いた。試験区４では、０．１％カフェ酸及び０．１％フェルラ酸を生理食塩液に溶解したものを用いた。試験区５では、０．１％クロロゲン酸及び０．１％フェルラ酸を生理食塩液に溶解したものを用いた。試験区６では、０．０５％カフェ酸、０．０５％クロロゲン酸及び０．１％フェルラ酸を生理食塩液に溶解したものを用いた。投与方法は総頸静脈より投与した。投与量は、１ｍＬ／ｋｇとした。

【００１９】

（３）試験方法

一夜絶食したＳＨＲを１群５匹で使用した。静脈投与前、投与１０分後及び１時間後における尾動脈の収縮期血圧を測定した。

【００２０】

（４）統計学的処理方法

得られた試験成績は収縮期血圧の変化率の平均値（％）及び標準誤差で表してＳｔｕｄｅｎｔ’ｓ　ｔ－ｔｅｓｔを行い、有意水準は５％以下とした。

【００２１】

表１に、投与前に対する投与１０分後及び１時間後における収縮期血圧降下率を示した。表１から明らかなように、本発明の高血圧症予防・治療剤は即効且つ持続的な血圧降下作用を示した。

【００２２】

【表１】

	収縮期血圧（変化率％）	
	１０分後	１時間後
対照区	-1.6±0.6	-1.9±1.4
試験区１	-4.1±2.1	-10.2±0.5***
試験区２	-3.2±2.6	-7.2±1.7*
試験区３	-7.8±0.8***	0.7±2.6
試験区４	-10.4±1.8***	-11.3±1.3***
試験区５	-9.6±2.2***	-10.9±0.8***
試験区６	-11.1±1.9***	-13.6±3.4***

*, ***；対照区に対して危険率５％、０．１％以下でそれぞれ有意差あり。

値は平均値±標準誤差

【００２３】

実施例２

（１）使用動物

６週齢の雄性自然発症高血圧ラット（ＳＨＲ）を実施例１と同一条件で飼育した。

【００２４】

（２）投与方法及び投与量

対照区では飲料水と市販の粉末飼料を自由摂取させた。試験区１では、カフェ酸ナトリウムを０．２％濃度で水に添加したものを飲料水とし、米糠より抽出したトリテルペノールフェルラ酸エステル混合物の１％を市販の粉末飼料に配合したものを飼料として自由摂取させた。試験区２では、クロロゲン酸を０．２％濃度で水に添加したものを飲料水とし、フェルラ酸を１％及びフェルラ酸シクロアルテノールを１％で市販の粉末飼料に配合したものを飼料として自由摂取させた。試験区３では、カフェ酸０．２％、クロロゲン酸１％、フェルラ酸０．０４％を水に添加したものを飲料水として自由摂取させた。

【００２５】

（３）試験方法

ＳＨＲを１群６匹で使用し、４週間後、尾動脈の収縮期血圧を測定、実施例１と同様に統計学的処理を行った。

【００２６】

表２に、投与開始前及び投与４週間後における収縮期血圧を示した。表２から明らかなように、本発明の高血圧症予防・治療剤の摂取により、著明な血圧上昇抑制作用を認めた。

【００２７】

【表２】

	収縮期血圧（mmHg）	
	投与前	投与４週間後
対照区	152.1±4.4	201.0±3.9
試験区１	155.3±3.7	183.5±4.0*
試験区２	153.0±5.2	181.9±5.3*
試験区３	155.0±4.1	188.2±3.4*

*;対照区に対して危険率５％以下有意差あり。

値は平均値±標準誤差

【００２８】

実施例３　軟カプセル剤

ゼラチン	７０．０　％
グリセリン	２２．９
パラオキシ安息香酸メチル	０．１５
パラオキシ安息香酸プロピル	０．５１
水	６．４４

上記組成からなる軟カプセル剤皮（オバール型、重さ１５０ｍｇ）の中に大豆油４００ｍｇとカフェ酸５０ｍｇとフェルラ酸５０ｍｇを定法により充填し、軟カプセル剤を製造した。良好な血圧降下作用を示した。

【００２９】

実施例４

次に飲料としての利用例を示す。

脱脂粉乳	３．５％
ミルクカゼイン酵素分解物	３．５
フラクトース	９．０
クロロゲン酸	０．１
フェルラ酸ナトリウム	１０．０
クエン酸	０．１
アスコルビン酸	０．１
香料	０．１
水	７３．６

上記組成の飲料の保存安定性は高く、また、風味も良好であった。

【００３０】

実施例５

次に小麦粉製品への利用例を示す。

菜種油	１５　ｇ
コーンスターチ	１５
小麦粉	４２．６
バター	５
フラクトース	１４
フェルラ酸	２
フェルラ酸シクロアルテノール	０．４

食塩	０．５
重曹	０．５
水	５

上記組成から成るクッキーを焼成した。

【００３１】

【発明の効果】

血圧の上昇が抑制されるとともに、高血圧症が改善され、食品として用いることができる。

フロントページの続き

(74)代理人 100117156
弁理士 村田 正樹
(74)代理人 100111028
弁理士 山本 博人
(72)発明者 鈴木 淳
栃木県芳賀郡市貝町赤羽２６０６ 花王株式会社研究所内
(72)発明者 落合 龍史
栃木県芳賀郡市貝町赤羽２６０６ 花王株式会社研究所内
(72)発明者 時光 一郎
栃木県芳賀郡市貝町赤羽２６０６ 花王株式会社研究所内

審査官 守安 智

(56)参考文献 特開平０７－２８５８７６（ＪＰ，Ａ）
特開平０８－２５９４５３（ＪＰ，Ａ）
特開平０４－３１６５９７（ＪＰ，Ａ）
特開平０４－２４３８２２（ＪＰ，Ａ）
Lidster, P. D., "Application of flavonoid glycosides and phenolic acids to suppress firmness loss in apples", Journal of the American Society for Horticultural Science, １９８６年, Vol.111, No.6, pp.892-896
Mosel, Hans D., "Phenolics of fruits. III. Contents of catechins and hydroxycinnamic acids in pome and stone fruit, Zeitschrift fuer Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung, １９７４年, Vol.154, No.1, pp.6-11
Biosci.Biotech.Biochem., １９９７年, 61(3), 527-529

(58)調査した分野(Int.Cl.[7], ＤＢ名)
A61K 31/192
A61K 31/216