



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I436787 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：100124696

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 13 日

(51)Int. Cl. : A61K8/97 (2006.01)

A61K8/49 (2006.01)

A61K31/365 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/14 日本

JP2010-159984

(71)申請人：安露莎股份有限公司 (日本) ARSOA HONSHA CORPORATION (JP)

日本

(72)發明人：坂本香 SAKAMOTO, KAORI (JP)；清水崇之 SHIMIZU, TAKAYUKI (JP)；高橋知也 TAKAHASHI, TOMOYA (JP)；三卷祥浩 MIMAKI, YOSHIHIRO (JP)；橫須賀章人 YOKOSUKA, AKIHITO (JP)

(74)代理人：陳志旭

(56)參考文獻：

CN 101897656A

審查人員：陳瓊如

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：4 共 47 頁

(54)名稱

麩胱甘肽產生促進劑以及具有麩胱甘肽產生促進作用的醫藥品、食品或化妝料

(57)摘要

提供一種[使用由安全性高的天然產物得到的成分的麩胱甘肽產生促進劑]。而且提供一種[含有該麩胱甘肽產生促進劑，具有麩胱甘肽產生促進作用的醫藥品、食品或化妝料]。

含有以來自屬於青木香(Saussurea)屬的植物的萃取物，特別是來自由新疆雪蓮(Saussurea involucrate(Kar.et Kir.)Sch.Blp.)、水母雪蓮(Saussurea medusa Maxim.)及綿頭雪蓮(Saussurea laniceps Hand.-Mazz.)組成的群中選擇的一種以上的植物的萃取物為有效成分的麩胱甘肽產生促進劑。

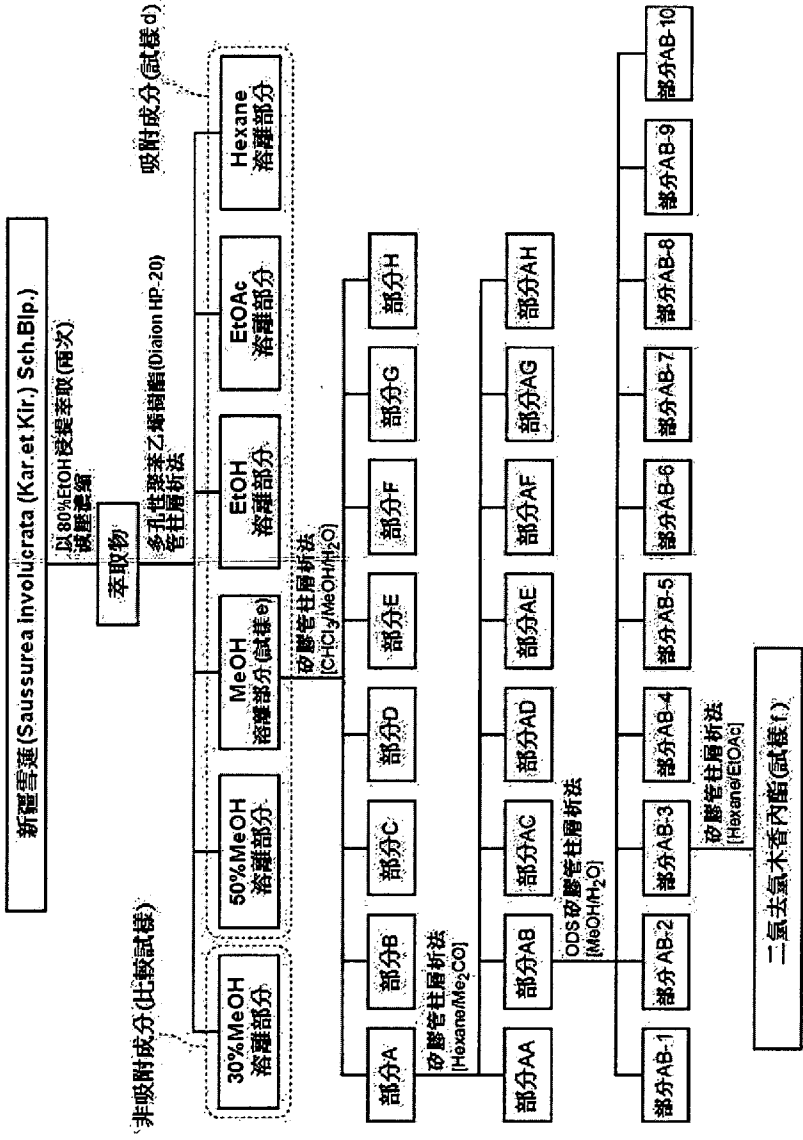


圖 2

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：100124696

※ 申請日：100.11.13

※ I P C 分類：

A61K 8/97 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

麩胱甘肽產生促進劑以及具有麩胱甘肽產生促進作用的醫藥品、食品或化妝料

二、中文發明摘要：

提供一種[使用由安全性高的天然產物得到的成分的麩胱甘肽產生促進劑]。而且提供一種[含有該麩胱甘肽產生促進劑，具有麩胱甘肽產生促進作用的醫藥品、食品或化妝料]。

含有以來自屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物的萃取物，特別是來自由新疆雪蓮(*Saussurea involucrate* (Kar. et Kir.) Sch. Blp.)、水母雪蓮(*Saussurea medusa* Maxim.)及綿頭雪蓮(*Saussurea laniceps* Hand.-Mazz.)組成的群中選擇的一種以上的植物的萃取物為有效成分的麩胱甘肽產生促進劑。

三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第 (2) 圖。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是關於麩胱甘肽產生促進劑 (glutathione production promoter) 以及具有麩胱甘肽產生促進作用的醫藥品、食品或化妝料。

【先前技術】

麩胱甘肽 (glutathione) 是由麩胺酸 (glutamic acid)、半胱胺酸 (cysteine)、甘胺酸 (glycine) 之 3 個胺基酸 (amino acid) 構成的三肽 (tripeptide)，為廣泛分布於活體內 (in vivo) 的抗氧化物質 (antioxidant)，已知有捕捉自由基 (radical)、利用氧化還原調節細胞功能 (cell function)、作為各種酵素的 SH 基供體的角色、參與解毒代謝等。

已知有細胞內的麩胱甘肽量一降低，就會導致暴露於紫外線造成的細胞損傷 (cell damage)、炎症、急性或慢性酒精性肝損傷、肝臟病、帕金森氏症 (Parkinson's

disease)、阿茲海默症(Alzheimer's disease)、胃潰瘍、免疫不全、後天性免疫不全症候群(AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome)、伴隨著生理學的增齡(physiological aging)的老化現象、癌化(canceration)等。

因此，若能使細胞內的麩胱甘肽量增加，則可期待抑制因增齡而降低的氧化壓力反應(oxidative stress response)的降低，可期待預防紫外線照射等的與氧化壓力有關的皮膚的老化或色斑、雀斑。而且，除此之外也可期待預防因缺乏麩胱甘肽而產生的各種功能降低。

以往具有麩胱甘肽的產生促進作用的物質已知有含有以如下的萃取物為有效成分的麩胱甘肽產生促進劑：來自由假葉樹(butcher's broom)、粗糠柴(Mallotus philippensis)、喜馬拉雅覆盆子(Himalayan raspberry)、迷迭香(rosemary)、魚腥草(Houttuynia herb)、甘草(licorice)、外葉(galea)、黃連(coptis)、山金車(Arnica)、烏龍茶、苦參(Sophora root)、黃柏(Phellodendron bark)、當藥(Swertia herb)、野麝香草(Wild thyme)、薰衣草(lavender)、人參(Panax ginseng)、銀杏、月桃(Shell ginger)、楊桃、蜂王漿(royal jelly)、黃芩(Scutellaria root)、好望角蘆薈(Aloe ferox)、酵母(yeast)、地黃(Rehmannia root)、芍藥(peony)、西洋蓍草(Achillea millefolium)、桑白皮(mulberry bark)、茵陳蒿(Artemisiae capillaris flos)、甜栗(horse

chestnut)、蛇麻草(hop)及延命草(Isodon japonicus)組成的群中選擇的一種或兩種以上的天然產物的萃取物(例如參照專利文獻 1)。

另一方面，已知有以來自屬於青木香(Saussurea)屬的植物的萃取物當作膠原蛋白(collagen)產生促進劑或雌激素劑(estrogenic agent)而使用於皮膚化妝料(例如參照專利文獻 2)。而且，已知也有以屬於青木香(Saussurea)屬的植物之中來自綿頭雪蓮(Saussurea laniceps Hand.-Mazz.)的萃取物當作酪胺酸酶抑制劑(tyrosinase inhibitor)或黑色素產生抑制劑(melanin production inhibitor)而使用於美白化妝料(例如參照專利文獻 3)。而且，近年來已知也有透過對來自屬於青木香(Saussurea)屬的植物的萃取物的研究的進展，將來自屬於青木香(Saussurea)屬的植物的萃取物使用於化妝料(例如參照專利文獻 4 及專利文獻 5)。

但是，以來自屬於青木香(Saussurea)屬的植物的萃取物、由來自屬於青木香(Saussurea)屬的植物的萃取物分劃(fraction)後的規定的成分或包含於屬於青木香(Saussurea)屬的植物的二氫去氫木香內酯(Dihydrodehydrocostuslactone)當作麩胱甘肽產生促進劑使用的則還不知道。

[專利文獻 1] 日本國特開 2009-132662 號公報

[專利文獻 2] 日本國特開 2001-316240 號公報

[專利文獻 3] 日本國特許第 3658548 號公報

[專利文獻 4] 日本國特開 2004-331546 號公報

[專利文獻 5] 日本國特開 2004-331547 號公報

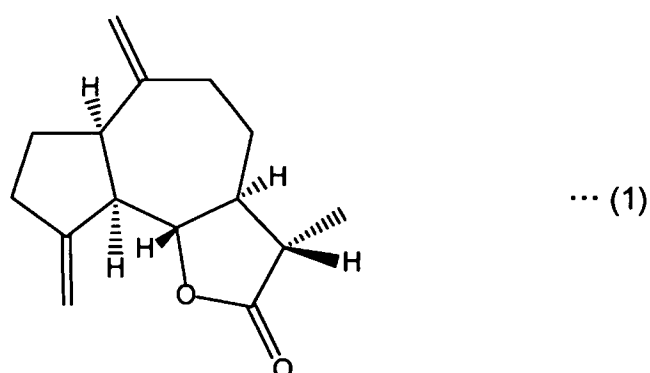
【發明內容】

本發明的目的為提供一種[使用由安全性高的天然產物得到的成分的麩胱甘肽產生促進劑]。而且目的為提供一種[含有該麩胱甘肽產生促進劑，具有麩胱甘肽產生促進作用的醫藥品、食品或化妝料]。

本發明者們針對具有麩胱甘肽產生促進作用的物質專心致力研究的結果，發現以往當作膠原蛋白產生促進劑、雌激素劑、酪胺酸酶抑制劑、黑色素產生抑制劑或化妝料使用的[來自屬於青木香(Saussurea)屬的植物的萃取物]當作麩胱甘肽產生促進劑是有效的，而且，[由來自屬於青木香(Saussurea)屬的植物的萃取物分劃後的規定的成分]及[二氫去氫木香內酯]當作麩胱甘肽產生促進劑也有效，於是達到了完成本發明。本發明由如下的事項構成。

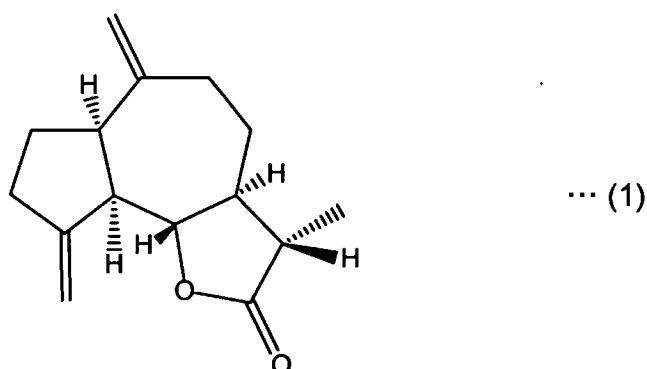
[1]、一種以由如下的式(1)表示的二氫去氫木香內酯為有效成分之用途，係用於製備麩胱甘肽產生促進劑，該二氫去氫木香內酯是來自新疆雪蓮(Saussurea involucrate (Kar.et Kir.) Sch.Blp.)的萃取物，

[化學式 1]



[2]、一種以由如下的式 (1) 表示的二氫去氫木香內酯為有效成分之用途，係用於製備麩胱甘肽產生促進劑，該二氫去氫木香內酯是將使來自新疆雪蓮 (*Saussurea involucrate* (Kar.et Kir.) Sch.Blp.) 的萃取物溶解於 30%(V/V) 甲醇的溶液通過以多孔性聚苯乙烯樹脂為載體的管柱時，被該多孔性聚苯乙烯樹脂吸附之成分，

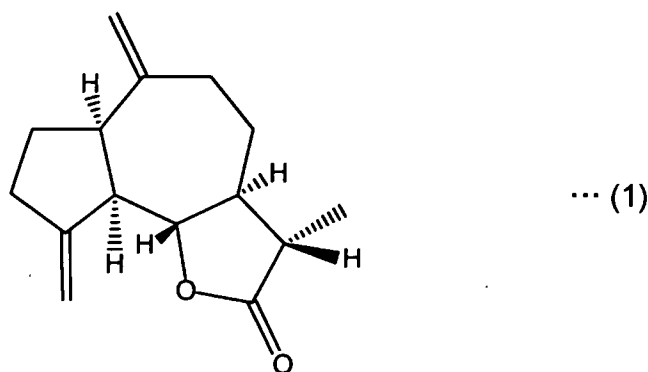
[化學式 1]



[3]、一種以由如下的式 (1) 表示的二氫去氫木香內酯為有效成分之用途，係用於製備麩胱甘肽產生促進劑，該二氫去氫木香內酯是將使來自新疆雪蓮 (*Saussurea involucrate* (Kar.et Kir.) Sch.Blp.) 的萃取物溶解於 30%(V/V) 甲醇的溶液通過以多孔性聚苯乙烯樹脂為載體的

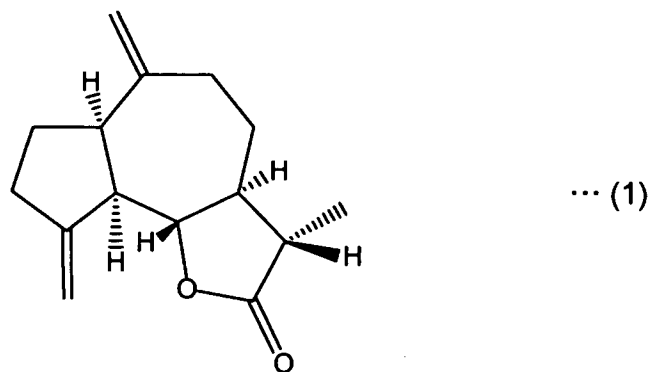
管柱，然後將 50%(V/V) 甲醇通過該管柱時，被該多孔性聚
苯乙烯樹脂吸附之成分，

[化學式 1]



[4]、一種以由如下的式 (1) 表示的二氫去氫木香內
酯為有效成分之用途，係用於製備麩胱甘肽產生促進劑，
該二氫去氫木香內酯是將使來自新疆雪蓮 (*Saussurea
involucrate* (Kar. et Kir.) Sch. Blp.) 的萃取物溶解於
30%(V/V) 甲醇的溶液通過以多孔性聚苯乙烯樹脂為載體的
管柱，然後將 50%(V/V) 甲醇通過該管柱，然後進而將甲醇
通過該管柱時，藉由該甲醇由該管柱溶離出之成分，

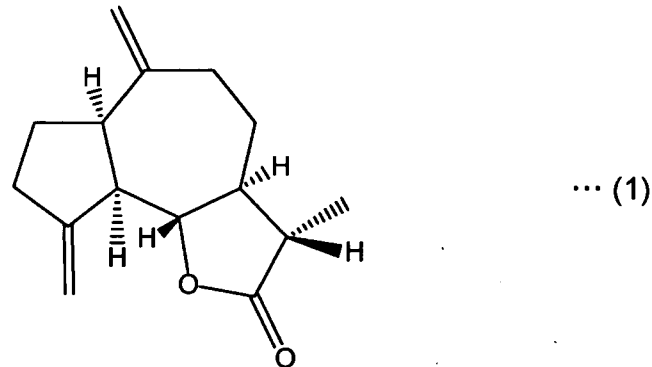
[化學式 1]



[5]、一種以由如下的式 (1) 表示的二氫去氫木香內

酯為有效成分之用途，係用於製備麩胱甘肽產生促進劑，

[化學式 1]



[6]、一種以上述[1]至[5]中任一項記載之二氫去氫木香內酯為有效成分之用途，係用於製備具有麩胱甘肽產生促進作用的醫藥品、食品或化妝料。

【發明的功效】

依照本發明，由後述的試驗例也得知，可提供一種[使用由安全性高的天然產物得到的成分的麩胱甘肽產生促進劑]以及含有該麩胱甘肽產生促進劑的[具有麩胱甘肽產生促進作用的醫藥品、食品或化妝料]。

【實施方式】

以下根據實施形態更詳細地說明本發明的[麩胱甘肽產生促進劑]及[含有麩胱甘肽產生促進劑的具有麩胱甘肽產生促進作用的醫藥品、食品或化妝料]。

圖 1 是為了說明實施形態一~五而顯示之流程圖。

本發明的麩胱甘肽產生促進劑含有以如下的成分為有

效成分：[來自屬於青木香 (*Saussurea*) 屬的植物的萃取物]、[將使來自屬於青木香 (*Saussurea*) 屬的植物的萃取物溶解於 30%(V/V) 甲醇的溶液通過以多孔性聚苯乙烯樹脂為載體的管柱時，被多孔性聚苯乙烯樹脂吸附的成分]、[將使來自屬於青木香 (*Saussurea*) 屬的植物的萃取物溶解於 30%(V/V) 甲醇的溶液通過以多孔性聚苯乙烯樹脂為載體的管柱，然後將 50%(V/V) 甲醇通過管柱時，被多孔性聚苯乙烯樹脂吸附的成分]、[將使來自屬於青木香 (*Saussurea*) 屬的植物的萃取物溶解於 30%(V/V) 甲醇的溶液通過以多孔性聚苯乙烯樹脂為載體的管柱，然後將 50%(V/V) 甲醇通過管柱，然後進而將甲醇通過管柱時，藉由甲醇由管柱溶離出的成分]或者[二氫去氫木香內酯](參照圖 1 及後述的圖 2)。

以下，針對上述的各有效成分藉由實施形態一~五來說明。

[實施形態一]

與實施形態一有關的麩胱甘肽產生促進劑含有以[來自屬於青木香 (*Saussurea*) 屬的植物的萃取物]為有效成分(參照圖 1)。

在與實施形態一有關的麩胱甘肽產生促進劑中，在[來自屬於青木香 (*Saussurea*) 屬的植物的萃取物]包含有由屬於青木香 (*Saussurea*) 屬的植物藉由萃取處理得到的萃取液、該萃取液的稀釋液或濃縮液、將該萃取液乾燥而得的乾燥物或者該等物質的粗純化物或純化物的任一種。

在萃取處理中，使用屬於青木香 (*Saussurea*) 屬的植物當作萃取原料。雖然萃取原料可使用全株 (whole plant)，但使用地面部分 (ground segment) 較佳。

屬於青木香 (*Saussurea*) 屬的植物的具體例可舉例說明：新疆雪蓮 (*Saussurea involucrate* (Kar. et Kir.) Sch. Bip.) (有時也稱為大苞雪蓮或天山雪蓮)、水母雪蓮 (*Saussurea medusa* Maxim.)、綿頭雪蓮 (*Saussurea laniceps* Hand.-Mazz.)、鼠曲雪蓮 (*Saussurea gnaphaloides* (Royle) Sch.-Bip.)、星狀風毛菊 (*Saussurea stella* Maxim.)、三指雪蓮 (*Saussurea tridactyla* Sch.-Bip. ex Hook. f.)、水母雪蓮 (*Saussurea namikawae* Kitam.)、雪兔子 (*Saussurea gossypiphora* D. Don.)、*Saussurea nishiokae* Kitam.、白毛雪蓮 (*Saussurea leucoma* Diels)、槲葉雪蓮 (*Saussurea quercifolia* W.W. Smith)、毛頭雪蓮 (*Saussurea eriocephala* Franch.)、*Saussurea kingii* J.R. Drumm. ex C.E.C. Fisch.、小果雪兔子 (*Saussurea simpsoniana* (Field. et Gardn.) Lipsch.)、苞葉雪蓮 (*Saussurea obvallata* (DC.) Edgew.)、垂頭雪蓮 (*Saussurea wettsteiniana* Hand.-Mazz.)、球花雪蓮 (*Saussurea globosa* Chen)、長葉雪蓮 (*Saussurea longifolia* Franch.) 等。

萃取原料也可分別單獨使用上述屬於青木香 (*Saussurea*) 屬的植物，且也能組合使用兩種以上的不同的

屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物。萃取原料使用新疆雪蓮(*Saussurea involucrate* (Kar.et Kir.) Sch.Blp.)、水母雪蓮(*Saussurea medusa* Maxim.)及綿頭雪蓮(*Saussurea laniceps* Hand.-Mazz.)中的一種以上較佳，使用新疆雪蓮(*Saussurea involucrate* (Kar.et Kir.) Sch.Blp.)更佳。

已知新疆雪蓮(*Saussurea involucrate* (Kar.et Kir.) Sch.Blp.)、水母雪蓮(*Saussurea medusa* Maxim.)及綿頭雪蓮(*Saussurea laniceps* Hand.-Mazz.)主要是分布於中國的新疆自治區、四川省、崑崙山及西藏的各省區等的菊科的草本，迄今被使用於關節風濕病、陽痿、月經不順、子宮出血、女性的下腹部的發冷與疼痛、無色的白帶、腎虛及雪盲(snow blindness)，可外用於創傷出血。此外，新疆雪蓮(*Saussurea involucrate* (Kar.et Kir.) Sch.Blp.)、水母雪蓮(*Saussurea medusa* Maxim.)及綿頭雪蓮(*Saussurea laniceps* Hand.-Mazz.)有時也分別被稱為[新疆雪蓮花]、[水母雪蓮花]及[綿頭雪蓮花]。

上述屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物之中，新疆雪蓮(*Saussurea involucrate* (Kar.et Kir.) Sch.Blp.)可在中國的新疆自治區等地取得，鼠曲雪蓮(*Saussurea gnaphaloides* (Royle) Sch.-Bip.)可在中國的四川省、西藏自治區等地取得，星狀風毛菊(*Saussurea stella* Maxim.)可在中國的青海省、甘肅省、四川省、西藏自治區等地取得，水母雪蓮(*Saussurea medusa* Maxim.)可在中國的四川

省、雲南省、青海省、西藏自治區、香港、尼泊爾等地取得，綿頭雪蓮(*Saussurea laniceps* Hand.-Mazz.)可在中國的四川省、西藏自治區等地取得，三指雪蓮(*Saussurea tridactyla* Sch.-Bip.ex Hook.f.)可在中國的西藏自治區等地取得，水母雪蓮(*Saussurea namikawae* Kitam.)可在中國的西藏自治區等地取得，雪兔子(*Saussurea gossypiphora* D.Don.)可在尼泊爾等地取得，*Saussurea nishiokae* Kitam.可在尼泊爾等地取得，白毛雪蓮(*Saussurea leucoma* Diels)可在中國的雲南省等地取得，橐吾雪蓮(*Saussurea quercifolia* W.W.Smith)可在中國的四川省、雲南省等地取得，毛頭雪蓮(*Saussurea eriocephala* Franch.)可在中國的雲南省等地取得，*Saussurea kingii* J.R.Drumm.ex C.E.C.Fisch.可在中國的西藏自治區等地取得，小果雪兔子(*Saussurea simpsoniana* (Field.et Gardn.) Lipsch.)可在尼泊爾等地取得，苞葉雪蓮(*Saussurea obvallata* (DC.) Edgew.)可在中國的雲南省、四川省、西藏自治區等地取得，垂頭雪蓮(*Saussurea wettsteiniana* Hand.-Mazz.)可在中國的雲南省等地取得，球花雪蓮(*Saussurea globosa* Chen)可在中國的四川省等地取得，長葉雪蓮(*Saussurea longifolia* Franch.)可在中國的雲南省等地取得。

當作萃取原料的屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物採集後立即乾燥並粉碎者較適當。乾燥也可以在太陽光下進行，且使用通常使用的乾燥機進行也可以。

在萃取處理中萃取劑(extractant)使用極性溶劑(polar solvent)較佳。具有麩胱甘肽產生促進作用的成分可藉由使用極性溶劑的萃取處理而容易由屬於青木香(Saussurea)屬的植物萃取出。

極性溶劑的具體例可舉例說明水、水溶性有機溶劑(water-soluble organic solvent)等，也可以單獨使用或組合使用兩種類以上的該等水、水溶性有機溶劑。萃取劑使用該等極性溶劑之中水、水溶性有機溶劑或含水水溶性有機溶劑較佳。

可當作萃取劑使用的水除了純水、自來水、井水、礦泉水、礦水、溫泉水、泉水、淡水等之外，也包含有對該等純水、自來水、井水、礦泉水、礦水、溫泉水、泉水、淡水施以各種處理者。各種處理例如包含有加熱、殺菌、滅菌、過濾、離子交換(ion exchange)等。因此，在本發明中可當作萃取劑使用的水也包含有熱水、離子交換水(ion exchanged water)等。

而且，萃取劑也能使用對各種水進行滲透壓(osmotic pressure)的調整、緩衝(buffering)等的處理者(生理食鹽水、磷酸緩衝液(phosphate buffer)、磷酸緩衝生理食鹽水(PBS:Phosphate Buffered Saline)等)。

可當作萃取劑使用的水溶性有機溶劑可舉例說明低級脂肪族醇(lower aliphatic alcohol)、丙酮(acetone)等。低級脂肪族醇的具體例可舉例說明：甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等的一元醇(monohydric alcohol)；1,3-丁二醇

(1,3-butylene glycol)、丙二醇(propylene glycol)、1,3-丙二醇(1,3-propanediol)、戊二醇(pentylene glycol)、異戊二醇(isoprene glycol)等的多元醇(polyhydric alcohol)。

當以兩種以上的極性溶劑的混合液當作萃取劑使用時，其混合比可適宜調整。例如當使用含水水溶性有機溶劑當作萃取劑時，較佳為可使用含有 50 重量%以上的一元醇、多元醇、丙酮等的含水水溶性有機溶劑。

萃取劑使用乙酸乙酯(ethyl acetate)、乙酸丁酯(butyl acetate)等的中間極性溶劑也可以。

此外，萃取劑可適合使用 50%(V/V)乙醇及 80%(V/V)乙醇。

萃取處理只要可將包含於屬於青木香(Saussurea)屬的植物的可溶性成分(soluble component)溶離於萃取劑，就未被特別限定，可依照常用方法進行。在萃取處理時無須採用特殊的萃取方法，可在室溫乃至於回流加熱下使用任意的裝置。

萃取方法可舉例說明以長時間常溫將萃取原料浸漬於萃取劑中並進行萃取的方法，或加熱到萃取劑的沸點以下的溫度且一邊攪拌一邊進行萃取的方法，或者在萃取劑的沸點附近於加熱回流下進行萃取的方法。此時，萃取劑量通常為萃取原料的 5~50 倍量(重量比)，較佳為 5~15 倍量(重量比)，萃取時間通常為 1~10 小時，較佳為 1~4 小時，萃取溫度通常為 50~95℃，較佳為 80~95℃。

萃取處理時在進行利用極性溶劑的萃取之前，施以使用戊烷、己烷、庚烷、辛烷、石油醚(petroleum ether)等的非極性溶劑(nonpolar solvent)的脫脂處理也可以，藉由進行施加前處理，可有效地進行利用極性溶劑的萃取處理。

在藉由萃取處理使可溶性成分溶離後，可藉由施以過濾、離心分離(centrifugal separation)等的處理並除去萃取殘渣(extraction residue)，得到萃取液。所得到的萃取液為了得到該萃取液的稀釋液或濃縮液、該萃取液的乾燥物或其粗純化物或純化物，依照常用方法施以稀釋、濃縮、乾燥、純化等的處理也可以。

因來自屬於青木香(Saussurea)屬的植物的萃取物具有特有的氣味與味道，故也可進行以脫色、脫臭等為目的的純化。純化具體上可藉由活性碳處理(activated carbon treatment)、吸附樹脂處理(adsorption resin treatment)、離子交換樹脂處理(ion exchange resin treatment)等來進行，該等處理在不招致來自屬於青木香(Saussurea)屬的植物的萃取物中的麩胱甘肽產生促進作用的降低的範圍進行。

[實施形態二]

與實施形態二有關的麩胱甘肽產生促進劑含有以[將使來自屬於青木香(Saussurea)屬的植物的萃取物溶解於30%(V/V)甲醇的溶液通過以多孔性聚苯乙烯樹脂為載體的管柱時，被多孔性聚苯乙烯樹脂吸附的成分]為有效成分

(參照圖 1)。

[來自屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物的萃取物]可藉由如記載於上述實施形態一的方法得到。

成為載體的多孔性聚苯乙烯樹脂例如可舉出 DIAION(三菱化學股份有限公司的註冊商標)HP20 及 HP21 或 SEPABEADS(三菱化學股份有限公司的註冊商標)SP850、SP700 及 SP70。

此外，在實施形態二中被多孔性聚苯乙烯樹脂吸附的成分可藉由在將使溶解於 30%(V/V)甲醇的溶液通過管柱後，使極性較低的溶劑通過管柱而溶離出。可使用於溶離該成分的溶劑可舉例說明：低級脂肪族醇、丙酮、乙酸乙酯等的中間極性溶劑；己烷等的非極性溶劑等。該等溶劑之中可特別適合使用甲醇。

在本說明書中，稱[將使來自屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物的萃取物溶解於 30%(V/V)甲醇的溶液通過以多孔性聚苯乙烯樹脂為載體的管柱時，被多孔性聚苯乙烯樹脂吸附的成分]為[吸附成分]。

而且，稱[將使來自屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物的萃取物溶解於 30%(V/V)甲醇的溶液通過以多孔性聚苯乙烯樹脂為載體的管柱時，藉由 30%(V/V)甲醇由管柱溶離出的成分]為[非吸附成分]。

[實施形態三]

與實施形態三有關的麩胱甘肽產生促進劑含有以[將使來自屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物的萃取物溶解於

30%(V/V)甲醇的溶液通過以多孔性聚苯乙烯樹脂為載體的管柱，然後將 50%(V/V)甲醇通過管柱時，被多孔性聚苯乙烯樹脂吸附的成分]為有效成分(參照圖 1)。

[來自屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物的萃取物]可藉由如記載於上述實施形態一的方法得到。

成為載體的多孔性聚苯乙烯樹脂例如可舉出 DIAION(三菱化學股份有限公司的註冊商標)HP20 及 HP21 或 SEPABEADS(三菱化學股份有限公司的註冊商標)SP850、SP700 及 SP70。

此外，在實施形態三中被多孔性聚苯乙烯樹脂吸附的成分可藉由在將 50%(V/V)甲醇通過管柱後，將極性更低的溶劑通過管柱而溶離出。可使用於溶離該成分的溶劑可舉例說明：低級脂肪族醇、丙酮、乙酸乙酯等的中間極性溶劑等；己烷等的非極性溶劑等。該等溶劑之中可特別適合使用甲醇。

[實施形態四]

與實施形態四有關的麩胱甘肽產生促進劑含有以[將使來自屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物的萃取物溶解於 30%(V/V)甲醇的溶液通過以多孔性聚苯乙烯樹脂為載體的管柱，然後將 50%(V/V)甲醇通過管柱，然後進而將甲醇通過管柱時，藉由甲醇由管柱溶離出的成分]為有效成分(參照圖 1)。

[來自屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物的萃取物]可藉由如記載於上述實施形態一的方法得到。

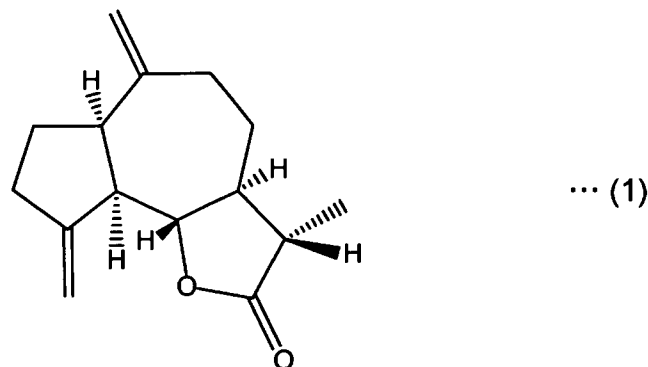
成為載體的多孔性聚苯乙烯樹脂例如可舉出 DIAION(三菱化學股份有限公司的註冊商標)HP20 及 HP21 或 SEPABEADS(三菱化學股份有限公司的註冊商標)SP850、SP700 及 SP70。

在本說明書中稱[將使來自屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物的萃取物溶解於 30%(V/V)甲醇的溶液通過以多孔性聚苯乙烯樹脂為載體的管柱，然後將 50%(V/V)甲醇通過管柱，然後進而將甲醇通過管柱時，藉由甲醇由管柱溶離出的成分]為[甲醇溶離部分]。

[實施形態五]

與實施形態五有關的麩胱甘肽產生促進劑含有以由如下的式(1)表示的二氫去氫木香內酯為有效成分。

[化學式 1]



二氫去氫木香內酯如後述的調製例 4 所示，包含於來自屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物的萃取物(參照後述的圖 2)。使用於麩胱甘肽產生促進劑的二氫去氫木香內酯使用由來自屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物的萃取物分離者也可以，且使用由屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物以外

的且含有二氫去氫木香內酯的天然產物分離者也可以，且使用市售品或合成品也可以。

與上述實施形態一~五有關的麩胱甘肽產生促進劑（亦即本發明的麩胱甘肽產生促進劑）可期待透過其麩胱甘肽產生促進作用，抑制因增齡而降低的氧化壓力反應的降低，可期待預防、治療或改善紫外線照射等的與氧化壓力有關的皮膚的老化或色斑、雀斑。但是，本發明的麩胱甘肽產生促進劑除了該等用途之外也可使用於對發揮麩胱甘肽產生促進作用有意義的所有的用途。

而且，本發明的麩胱甘肽產生促進劑也可期待透過麩胱甘肽產生促進作用，當作與缺乏麩胱甘肽有關的疾病（例如暴露於紫外線造成的細胞損傷、炎症、急性或慢性酒精性肝損傷、肝臟病、帕金森氏症、阿茲海默症、胃潰瘍、免疫不全、後天性免疫不全症候群、伴隨著生理學的增齡的老化現象、癌化等）的預防劑、治療劑或改善劑的有效成分使用。而且，因本發明的麩胱甘肽產生促進劑可利用其作用使麩胱甘肽的細胞內濃度上升，故也可期待當作失眠症（insomnia）等的睡眠障礙（sleep disorder）的預防劑、治療劑或改善劑的有效成分使用。此外，本發明的麩胱甘肽產生促進劑含有上述實施形態一~五中的有效成分之中的任一種也可以，且含有上述實施形態一~五中的有效成分之中兩種以上也可以。當含有上述實施形態一~五中的有效成分之中兩種以上時，該等有效成分的配合比（compounding ratio）依照該等有效成分的作用的程度適

宜決定的話即可。

本發明的麩胱甘肽產生促進劑可當作含有該麩胱甘肽產生促進劑之具有麩胱甘肽產生促進作用的醫藥品、食品或化妝料使用。

本發明的[具有麩胱甘肽產生促進作用的內用醫藥品]的給藥途徑(route of administration)未被特別限定，例如可舉出：口服給藥、直腸內給藥等的經腸給藥、經鼻給藥等的粘膜給藥、靜脈內給藥、皮下給藥等的注射給藥等。本發明的內用醫藥品的劑型都可採取適合給藥方法的製劑的形態，例如可舉出：錠劑(tablet)、散劑、細粒劑、顆粒劑、膠囊劑、粉末、丸劑、錠劑(troche)等的固體劑；溶液、懸浮液、乳劑、糖漿劑、注射劑等的液劑；凝膠狀的製劑等。可將本發明的麩胱甘肽產生促進劑的純品、純化物、粗純化物等原封不動地給藥，也可與藥理上被容許的賦形劑(excipient)一起給藥。賦形劑若為單糖(monosaccharide)、雙糖(disaccharide)、多糖(polysaccharide)、無機鹽類、油脂、蒸餾水等作為製劑通常可使用者都能使用。進行製劑化時，也可使用黏結劑、潤滑劑、分散劑、懸浮劑、乳化劑、稀釋劑、緩衝劑、抗氧化劑、細菌抑制劑等的添加劑。

本發明的內用醫藥品中的麩胱甘肽產生促進劑的含量可依照製劑的形態、有效給藥量、作為製劑的給藥量的資料來設定最適合各給藥形態的量。

本發明的[具有麩胱甘肽產生促進作用的食物]的形態

可舉出：本發明的麩胱甘肽產生促進劑的純品、該等化合物的部分純化品、來自含有該麩胱甘肽產生促進劑的植物的該化合物的粗萃取物、含有該麩胱甘肽產生促進劑的漿糊、配合該麩胱甘肽產生促進劑的食品等。亦即[具有麩胱甘肽產生促進作用的食物]的形態若為保健飲料、果凍、餅乾、茶、錠劑、丸劑、軟膠囊劑、硬膠囊劑、散劑、細粒劑、顆粒劑等通常可作為食物提供的形態，則任何形態都能使用。副原料也可使用賦形劑、黏結劑、潤滑劑、分散劑、懸浮劑、乳化劑、稀釋劑、緩衝劑、抗氧化劑、細菌抑制劑等的添加劑。

本發明的[具有麩胱甘肽產生促進作用的外用醫藥品或化妝料]的形態的例子未被特別限定。

外用醫藥品的形態例如可舉出軟膏劑、膏劑、泥罨劑(cataplasma)、膠帶劑、外用劑等。本發明的外用醫藥品可依照需要在本發明的麩胱甘肽產生促進劑含有其他的醫藥成分，而且，也可使用黏結劑、分散劑、懸浮劑、乳化劑、稀釋劑、緩衝劑、抗氧化劑、細菌抑制劑等的添加劑。

化妝料的形態也可使用化妝水、美容液、乳液、乳霜(cream)、凝膠、面膜(pack)、美容粉餅、洗面乳、浴用劑等可作為外用劑、化妝料製劑使用的任何形態。上述化妝料製劑除了本發明的麩胱甘肽產生促進劑之外，也可依照需要含有配合於化妝料製劑的成分。配合成分例如可舉出固體油、半固體油、液體油、低分子保濕劑、高分子保濕劑、脂溶性保濕劑、潤滑劑(emollient)、界面活性劑

(surface active agent)、防腐劑、抗氧化劑(antioxidant)、pH調節劑(pH adjuster)、乙醇、水等。

本發明的醫藥品、食品及化妝料可期待透過本發明的麩胱甘肽產生促進劑所具有的麩胱甘肽產生促進作用，抑制因增齡而降低的氧化壓力反應的降低，可期待預防、治療或改善紫外線照射等的與氧化壓力有關的皮膚的老化或色斑、雀斑。但是，本發明的醫藥品、食品及化妝料除了該等用途之外也可使用於對發揮麩胱甘肽產生促進作用有意義的所有的用途。

而且，本發明的醫藥品、食品及化妝料可期待透過麩胱甘肽產生促進劑所具有的麩胱甘肽產生促進作用，預防、治療或改善與缺乏麩胱甘肽有關的疾病(例如暴露於紫外線造成的細胞損傷、炎症、急性或慢性酒精性肝損傷、肝臟病、帕金森氏症、阿茲海默症、胃潰瘍、免疫不全、後天性免疫不全症候群、伴隨著生理學的增齡的老化現象、癌化等)，並且，因可使麩胱甘肽的細胞內濃度上升，故可期待預防、治療或改善失眠症等的睡眠障礙。

此外，本發明的麩胱甘肽產生促進劑、醫藥品、食品及化妝料雖然對人類較適合適用，但只要各自的作用效果被達成，也能對人類以外的動物適用。

以下舉出[1、試樣的調製例]及[2、麩胱甘肽產生促進作用的試驗例]，更詳細地說明本發明，但本發明絲毫不被該等例子限制。

1、試樣的調製例

(調製例 1) 試樣 a 的調製例

調製例 1 是為了由新疆雪蓮(*Saussurea involucrate* (Kar.et Kir.) Sch.Blpl.) 得到利用淨化水(purified water)的萃取物(試樣 a(水萃取物))的調製例。

在對屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物的新疆雪蓮(*Saussurea involucrate* (Kar.et Kir.) Sch.Blpl.)地面部分的粉碎物 30.3g 進行利用 450mL(毫升)的淨化水的加熱萃取(80℃~90℃、2 小時)後，過濾所得到的溶液(使用定性分析用兩種濾紙(由 ADVANTEC 東洋股份有限公司購入))得到萃取液。對所得到的萃取液依次進行減壓濃縮及冷凍乾燥(lyophilization)，得到 8.3g 的試樣 a(水萃取物)。固體收率(solid yield)為 27.3%。

(調製例 2) 試樣 b 的調製例

調製例 2 是為了由新疆雪蓮(*Saussurea involucrate* (Kar.et Kir.) Sch.Blpl.)得到利用 50%(V/V)乙醇的萃取物(試樣 b(50%乙醇萃取物))的調製例。

在對屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物的新疆雪蓮(*Saussurea involucrate* (Kar.et Kir.) Sch.Blpl.)地面部分的粉碎物 30.5g 進行利用 450mL 的 50%(V/V)乙醇的加熱萃取(80℃~90℃、2 小時)後，過濾所得到的溶液(使用定性分析用兩種濾紙(由 ADVANTEC 東洋股份有限公司購入))得到萃取液。對所得到的萃取液依次進行減壓濃縮及冷凍乾燥，得到 7.4g 的試樣 b(50%乙醇萃取物)。固體收率為 24.2%。

(調製例 3) 試樣 c 的調製例

調製例 3 是為了由新疆雪蓮(*Saussurea involucrate* (Kar. et Kir.) Sch. Blp.) 得到利用 80%(V/V) 乙醇的萃取物(試樣 c(80%乙醇萃取物))的調製例。

在對屬於青木香(*Saussurea*)屬的植物的新疆雪蓮(*Saussurea involucrate* (Kar. et Kir.) Sch. Blp.) 地面部分的粉碎物 30.7g 進行利用 450mL 的 80%(V/V) 乙醇的加熱萃取(80℃~90℃、2 小時)後，過濾所得到的溶液(使用定性分析用兩種濾紙(由 ADVANTEC 東洋股份有限公司購入))得到萃取液。對所得到的萃取液依次進行減壓濃縮及冷凍乾燥，得到 5.4g 的試樣 c(80%乙醇萃取物)。固體收率為 17.5%。

(調製例 4) 試樣 d~f 及比較試樣的調製例

圖 2 是為了說明試樣 d~f 及比較試樣的調製例而顯示之流程圖。

調製例 4 是為了由新疆雪蓮(*Saussurea involucrate* (Kar. et Kir.) Sch. Blp.) 得到比較試樣(非吸附成分)、試樣 d(吸附成分)、試樣 e(甲醇溶離部分)及試樣 f(二氫去氫木香內酯)的調製例。該調製例是依照圖 2 所示的流程進行。

在對新疆雪蓮(*Saussurea involucrate* (Kar. et Kir.) Sch. Blp.) 地面部分的粉碎物 4kg 進行兩次利用 45L 的 80%(V/V) 乙醇的浸提(digestion)萃取(80℃、2 小時)後，過濾所得到的溶液(使用定性分析用兩種濾紙(由

ADVANTEC 東洋股份有限公司購入))得到萃取液。於在 60℃減壓下將該萃取液濃縮後進行乾燥(常溫、10 小時),得到萃取物 680g。接著,使萃取物溶解於 30%(V/V)甲醇(3L、40℃)當作溶液,將該溶液通過以預先藉由 30%(V/V)甲醇平衡(equilibrate)後的 DIAION HP20(1500g、由三菱化學股份有限公司購入)為載體而填充後的管柱。然後,藉由 6L 的 30%(V/V)甲醇進行溶離,以該 30%(V/V)甲醇溶離部分當作非吸附成分(比較試樣)而回收。接著,藉由 7L 的 50%(V/V)甲醇、6L 的甲醇、5L 的乙醇、5L 的乙酸乙酯及 5L 的己烷依次進行溶離,各自回收了溶離部分。除去溶劑以各溶離部分當作乾固物,得到 399g 的非吸附成分(比較試樣)、38g 的 50%(V/V)甲醇溶離部分、100g 的甲醇溶離部分(試樣 e)、21g 的乙醇溶離部分、18g 的乙酸乙酯溶離部分及 0.11g 的己烷溶離部分。以將非吸附成分以外的各溶離部分合在一起者當作吸附成分(試樣 d),合計非吸附成分以外的各溶離部分(亦即吸附成分)的重量後,成為 177.11g。

其中,將甲醇溶離部分(試樣 e)(100g)加入以三氯甲烷(chloroform)/甲醇/水當作溶離溶劑的矽膠管柱層析法(silica gel column chromatography)(80mm ϕ $\times$ 350mm、由富士 SILYSIA 化學股份有限公司購入)。亦即,一邊使溶離溶劑的比率依次變化成 90:10:0、40:10:1、30:10:1(均為三氯甲烷:甲醇:水)一邊進行溶離,每一部分(fraction)各分餾溶離液(eluent)150mL,將該等部分加在

一起得到 A~H 的 8 個部分。其中，由含有部分 A (溶離量：450mL~1200mL) 的溶離液除去溶劑當作乾固物，得到 40.9g 的部分 A。

接著，將部分 A (40.9g) 加入以己烷／丙酮為溶離溶劑的矽膠管柱層析法 (60mm ϕ × 250mm、由富士 SILYSIA 化學股份有限公司購入)。亦即，一邊使溶離溶劑的比率依次變化成 9:1、6:1、4:1、2:1 (均為己烷:丙酮) 一邊進行溶離，每一部分各分餾溶離液 60mL，將該等部分加在一起得到 AA~AH 的 8 個部分。其中，由含有部分 AB 的溶離液除去溶劑當作乾固物，得到 13.1g 的部分 AB (溶離量：180mL~600mL)。

更進一步將部分 AB (13.1g) 加入以甲醇／水為溶離溶劑的 ODS 矽膠管柱層析法 (60mm ϕ × 150mm、由 NACALAI TESQUE 股份有限公司購入)。亦即，一邊使溶離溶劑的比率依次變化成 7:3、8:2、9:1 (均為甲醇:水) 一邊進行溶離，每一部分各分餾溶離液 40mL，將該等部分加在一起得到 AB-1~AB-10 的 10 個部分。其中，由含有部分 AB-3 (溶離量：1200mL~1440mL) 的溶離液除去溶劑當作乾固物，得到 2.1g 的部分 AB-3。

更進一步將部分 AB-3 (2.1g) 加入以己烷／乙酸乙酯為溶離溶劑的矽膠管柱層析法 (60mm ϕ × 150mm、由富士 SILYSIA 化學股份有限公司購入)。亦即，一邊使溶離溶劑的比率依次變化成 19:1、9:1 (均為己烷:乙酸乙酯) 一邊進行溶離，每一部分各分餾溶離液 40mL，得到含有二

氫去氫木香內酯的溶離液（溶離量：1240mL～1520mL）。由該溶離液除去溶劑當作乾固物，得到 161mg 的二氫去氫木香內酯（試樣 f）。

針對透過上述方法分劃(fraction)、單離(isolation)的二氫去氫木香內酯（試樣 f），利用核磁共振光譜法取得 ^1H -NMR 光譜資料(spectral data)及 ^{13}C -NMR 光譜資料，結果以下的尖峰(peak)被觀測到，與文獻(自然產品期刊(Journal of Natural Products) 第 62 卷、27 頁、1999 年)的值大致一致。此外，二氫去氫木香內酯（試樣 f）的分子式為 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 。

^1H -NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.23(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$, Me-12)、1.30(1H, m, H-8)、1.85(1H, m, H-2)、1.94(2H, m, H-2, H-7)、2.04(1H, m, H-9)、2.10(1H, m, H-3)、2.21(1H, m, H-11)、2.50(3H, m, H-3, H-8, H-9)、2.79(1H, dd, $J=8.9, 8.9\text{Hz}$, H-5)、2.87(1H, m, H-1)、3.91(1H, dd, $J=9.3, 9.3\text{Hz}$, H-6)、4.77(1H, br s, H-15a)、4.87(1H, br s, H-15b)、5.04(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$, H-14a) 5.19(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$, H-14b)。

^{13}C -NMR(CDCl_3 , 100MHz) δ : 13.22(C-12)、30.17(C-2)、32.48(C-3, 8)、37.65(C-9)、42.04(C-11)、47.04(C-1)、49.85(C-7)、51.93(C-5)、85.28(C-6)、109.15(C-14)、111.81(C-15)、149.94(C-10)、151.70(C-4)、178.70(C-13)。

而且，針對透過上述方法分劃、單離的二氫去氫木香

內酯（試樣 f）進行質譜分析（mass spectrometry），得到如下的結果，所測定的質量與由分子式估計的質量大致一致。

HR-ESI-TOF-MS m/z : 233.1550 $[M+H]^+$ (Calcd for $C_{15}H_{20}O_2$: 233.1542)。

此外在上述中，利用 DIAION HP20 的管柱層析法、矽膠管柱層析法及 ODS 矽膠管柱層析法是使用通用的實驗器具及實驗裝置。而且，核磁共振光譜裝置是使用 Bruker DRX-400 型核磁共振光譜裝置（Bruker BioSpin 股份有限公司製）。質譜儀（mass spectrometer）是使用 Waters-Micromass LCT 質譜儀（Waters 公司製）。

2、麩胱甘肽產生促進作用的試驗例

麩胱甘肽產生促進作用的試驗例是藉由測定對人類皮膚纖維母細胞（human skin fibroblast）及正常人類表皮角化細胞（normal human epidermal keratinocyte）的麩胱甘肽產生活性來進行。

（試驗例 1）對人類皮膚纖維母細胞的麩胱甘肽產生促進作用的試驗例

（A）、試驗方法

使用含有 10%（V/V）胎牛血清（fetal bovine serum）（FBS，由 NICHIREI 股份有限公司購入）的最低必需培養基（minimum essential medium） α （MEM α ，由 GIBCO 購入）當作培養基，將人類皮膚纖維母細胞（NB1RGB，由理研生物資源中心（RIKEN BioResource Center）購入）播散

(disseminate)於 24 井盤(well plate)(由 NUNC 購入)，俾成 1.0×10^5 cells/well，以 CO_2 培養器(incubator)(37°C 、5%二氧化碳、95%空氣)進行培養。24 小時後將培養基更換成進行了調整試樣俾含有規定濃度 ($200 \mu\text{g/mL}$ 或 $20 \mu\text{g/mL}$) 的添加試樣的培養基，更進一步進行了 24 小時培養。

試樣是使用試樣 a(水萃取物，參照上述調製例 1，濃度 $200 \mu\text{g/mL}$)、試樣 b(50%乙醇萃取物，參照上述調製例 2，濃度 $200 \mu\text{g/mL}$)、試樣 c(80%乙醇萃取物，參照上述調製例 3，濃度 $200 \mu\text{g/mL}$)、試樣 d(吸附成分，參照上述調製例 4，濃度 $20 \mu\text{g/mL}$)、試樣 e(甲醇溶離部分，參照上述調製例 4，濃度 $20 \mu\text{g/mL}$)及試樣 f(二氫去氫木香內酯，參照上述調製例 4，濃度 $20 \mu\text{g/mL}$)，分別對其進行試驗。而且為了比較起見，針對比較試樣(非吸附成分，參照上述調製例 4，濃度 $200 \mu\text{g/mL}$)也進行了試驗。

其次，藉由常用方法進行胰蛋白酶處理(trypsinization)，由各井(well)回收了細胞。然後以杜貝可磷酸緩衝液(Dulbecco's Phosphate Buffered Saline)將該細胞洗淨後，加入 10mM 的鹽酸 $80 \mu\text{L}$ 後，進行利用凍結解凍(freezing and thawing)(2 次)進行的細胞膜破碎處理。將 5%(W/V)磺基水楊酸(sulfosalicylic acid) $20 \mu\text{L}$ 加入細胞膜破碎處理後的處理液，進行離心分離(8000G、10 分鐘)後，將得到的上清液(supernatant

liquid) 提供給測定。藉由使用總麩胱甘肽定量試劑組 (Total Glutathione Quantification Kit) (由 Dojindo 購入) 的酵素回收法 (enzyme recycling method) 來測定該上清液中的麩胱甘肽量，算出總麩胱甘肽量。在測定總麩胱甘肽量的同時，使用血球計 (hemocytometer) 計數 (count) 台盼藍 (trypan blue) 非染色的活細胞數 (viable cell count) 並算出每一活細胞的麩胱甘肽量，藉由比較使用不添加試樣的培養基的情形的每一活細胞的麩胱甘肽量，算出相對麩胱甘肽量 (以不添加試樣時的每一活細胞的麩胱甘肽量為 100% 時的指標)。

(B)、試驗結果

顯示試驗結果於表 1 及圖 3。表 1 是顯示試驗例 1 (對人類皮膚纖維母細胞的麩胱甘肽產生促進作用) 的結果之表。圖 3 是顯示試驗例 1 (對人類皮膚纖維母細胞的麩胱甘肽產生促進作用) 的結果之圖表。

[表 1]

人類皮膚纖維母細胞中的相對麩胱甘肽量		
試樣	濃度	相對麩胱甘肽量
試樣 a (水萃取物)	200 μ g/mL	129.5%
試樣 b (50%乙醇萃取物)	200 μ g/mL	265.1%
試樣 c (80%乙醇萃取物)	200 μ g/mL	209.3%
試樣 d (吸附成分)	20 μ g/mL	296.4%
試樣 e (甲醇溶離部分)	20 μ g/mL	362.9%
試樣 f (二氫去氫木香內酯)	20 μ g/mL	163.8%

比較試樣(非吸附成分)	200 μ g/mL	111.8%
不添加試樣(對照)	-	100.0%

(a)、針對試樣 a~c

如表 1 及圖 3 所示，可確認了來自新疆雪蓮(*Saussurea involucrata* (Kar. et Kir.) Sch. Bip.) 的任何萃取物 (試樣 a~c) 對人類皮膚纖維母細胞均顯示麩胱甘肽產生促進作用。而且，也確認了在試樣 a~c 中，試樣 b (50%乙醇萃取物) 及試樣 c (80%乙醇萃取物) 顯示高的麩胱甘肽產生促進作用。

(b)、針對試樣 d

如表 1 及圖 3 所示，可確認了試樣 d (吸附成分) 即使是低濃度 (20 μ g/mL) 也顯示顯著高於高濃度 (200 μ g/mL) 的比較試樣 (非吸附成分) 的麩胱甘肽產生促進作用。

(c)、針對試樣 e

如表 1 及圖 3 所示，可確認了試樣 e (甲醇溶離部分) 顯示比試樣 d (吸附成分) 高的麩胱甘肽產生促進作用。

(d)、針對試樣 f

如表 1 及圖 3 所示，可確認了試樣 f (二氫去氫木香內酯) 即使是低濃度 (20 μ g/mL) 也顯示高的麩胱甘肽產生促進作用。

(試驗例 2) 對正常人類表皮角化細胞的麩胱甘肽產生促進作用的試驗例

(A)、試驗方法

使用 EpiLife•KG2 (由倉敷紡織股份有限公司購入) 當作培養基，將正常人類表皮角化細胞 (NHEK•F，由倉敷紡織股份有限公司購入) 播散於 24 井盤 (由 NUNC 購入)，俾成 2.5×10^5 cells/well，以 CO₂ 培養器 (37℃、5%二氧化碳、95%空氣) 進行培養。72 小時後將培養基更換成進行了調整試樣俾含有規定濃度 (200 μ g/mL、10 μ g/mL 或 5 μ g/mL) 的添加試樣的培養基，更進一步進行了 24 小時培養。

試樣是使用試樣 a (水草萃取物，參照上述調製例 1，濃度 200 μ g/mL)、試樣 b (50%乙醇萃取物，參照上述調製例 2，濃度 200 μ g/mL)、試樣 c (80%乙醇萃取物，參照上述調製例 3，濃度 200 μ g/mL)、試樣 e (甲醇溶離部分，參照上述調製例 4，濃度 10 μ g/mL) 及試樣 f (二氫去氫木香內酯，參照上述調製例 4，濃度 5 μ g/mL)，分別對其進行試驗。

其次，藉由常用方法進行胰蛋白酶處理，由各井 (well) 回收了細胞。然後以杜貝可磷酸緩衝液將該細胞洗淨後，加入 10mM 的鹽酸 80 μ L 後，進行利用凍結解凍 (2 次) 進行的細胞膜破碎處理。將 5%(W/V) 磺基水楊酸 20 μ L 加入細胞膜破碎處理後的處理液，進行離心分離 (8000G、10 分鐘) 後，得到上清液。藉由使用總麩胱甘肽定量試劑組 (Total Glutathione Quantification Kit) (由 Dojindo 購入) 的酵素回收法來測定該上清液中的麩胱甘肽量，算出總麩胱甘肽量。在測定總麩胱甘肽量的同時，使用血球

計計數台盼藍非染色的活細胞數並算出每一活細胞的麩胱甘肽量，藉由比較使用不添加試樣的培養基的情形的每一活細胞的麩胱甘肽量，算出相對麩胱甘肽量（以不添加試樣時的每一活細胞的麩胱甘肽量為 100%時的指標）。

(B)、試驗結果

顯示試驗結果於表 2 及圖 4。表 2 是顯示試驗例 2（對正常人類表皮角化細胞的麩胱甘肽產生促進作用）的結果之表。圖 4 是顯示試驗例 2（對正常人類表皮角化細胞的麩胱甘肽產生促進作用）的結果之圖表。

[表 2]

正常人類表皮角化細胞中的相對麩胱甘肽量		
試樣	濃度	相對麩胱甘肽量
試樣 a（水萃取物）	200 μ g/mL	167.0%
試樣 b（50%乙醇萃取物）	200 μ g/mL	491.8%
試樣 c（80%乙醇萃取物）	200 μ g/mL	409.9%
試樣 e（甲醇溶離部分）	10 μ g/mL	298.1%
試樣 f（二氫去氫木香內酯）	5 μ g/mL	259.5%
不添加試樣（對照）	-	100.0%

(a)、針對試樣 a~c

如表 2 及圖 4 所示，可確認了來自新疆雪蓮(*Saussurea involucrata* (Kar. et Kir.) Sch. Blp.) 的任何萃取物（試樣 a~c）對正常人類表皮角化細胞均顯示麩胱甘肽產生促進作用。而且，也確認了在試樣 a~c 中，試樣 b（50%乙醇萃取物）及試樣 c（80%乙醇萃取物）顯示高的麩胱甘肽產

生促進作用。

(b)、針對試樣 e

如表 2 及圖 4 所示，可確認了試樣 e（甲醇溶離部分）即使是低濃度（10 μ g/mL）也顯示高的麩胱甘肽產生促進作用。

(c)、針對試樣 f

如表 2 及圖 4 所示，可確認了試樣 f（二氫去氫木香內酯）即使是低濃度（5 μ g/mL）也顯示高的麩胱甘肽產生促進作用。

[實施例]

實施例 1、錠劑的製作

使用依照上述的〔（調製例 1）試樣 a 的調製例〕所記載的方法而調製的水萃取物，藉由以下的處方製作錠劑（每一錠 500mg）。

水萃取物（調製例 1）	10mg
乳糖	470mg
乾燥玉米澱粉	10mg
滑石（talc）	9mg
硬脂酸鈣	1mg
（調製法）	

將水萃取物（2g）、乾燥玉米澱粉（2g）、滑石（1.8g）、硬脂酸鈣（0.2g）添加於乳糖（94g）並進行混合。接著，使用單衝打錠機（single stroke tablet press）並藉由常用方法製作錠劑。

實施例 2、硬膠囊劑的製作

使用依照上述的〔(調製例 2)試樣 b 的調製例〕所記載的方法而調製的 50%乙醇萃取物，藉由以下的處方製作硬膠囊劑（每一膠囊 360mg）。

50%乙醇萃取物(調製例 2)	5mg
乳糖	220mg
玉米澱粉	110mg
羥丙基纖維素(hydroxypropyl cellulose)	25mg
(調製法)	

將乳糖（220g）及玉米澱粉（110g）添加於 50%乙醇萃取物（5g）並進行混合，將羥丙基纖維素（25g）的水溶液添加於其中並進行捏合(kneading)。接著，使用擠壓造粒機藉由常用方法製作顆粒。透過將該顆粒填充到明膠硬膠囊(gelatin hard capsule)製作硬膠囊劑。

實施例 3、軟膠囊劑的製作

使用依照上述的〔(調製例 3)試樣 c 的調製例〕所記載的方法而調製的 80%乙醇萃取物，藉由以下的處方製作軟膠囊劑（每一膠囊 170mg）。

80%乙醇萃取物(調製例 3)	5mg
大豆油	165mg
(調製法)	

將 80%乙醇萃取物（5g）添加於大豆油（165g）並進行混合。接著，藉由使用旋轉模式(rotary die)自動成型機依照常方法填充到軟膠囊製作軟膠囊劑。

實施例 4、丸劑的製作

使用依照上述的[(調製例 4)試樣 d~f 及比較試樣的調製例]所記載的方法而調製的吸附成分，藉由以下的處方製作丸劑（每一粒 100mg）。

吸附成分(調製例 4)	0.5mg
台灣黃麻(corchorus olitorius)粉末	20.0mg
澱粉	30.0mg
糖蜜	20.0mg
茶萃取物	15.0mg
大豆纖維	14.0mg
蟲膠(shellac)	0.5mg

(調製法)

以上述配合(matching)混合原料，適量加水後，以捏合機製造均質的捏合物，將得到的捏合物壓延，使用製丸機(pelletizer)製丸後進行乾燥製作丸劑。

實施例 5、果凍的製作

使用依照上述的[(調製例 1)試樣 a 的調製例]所記載的方法而調製的水萃取物，藉由以下的處方以常用方法製作果凍（100g）。

水萃取物(調製例 1)	0.02g
明膠	2.00g
柳橙汁	20.00g
水	77.98g

(調製法)

混合上述成分，加熱到 90℃。在確認明膠的溶解後填充到容器，進行冷卻。藉由使明膠固化製作果凍。

實施例 6、軟膏的製作

使用依照上述的[(調製例 4)試樣 d~f 及比較試樣的調製例]所記載的方法而調製的二氫去氫木香內酯，藉由以下的處方以常用方法製作軟膏(100g)。

(油相(oil phase)成分)

二氫去氫木香內酯(調製例 4)	0.01g
白色凡士林	20.00g
礦油(mineral oil)	20.00g
硬脂醇(stearyl alcohol)	5.00g
硬脂醇聚醚-2(steareth-2)	3.00g
對羥苯甲酸丙酯(propylparaben)	0.10g
天然維生素 E	0.10g

(水相(aqueous phase)成分)

1,3-丁二醇(1,3-butylene glycol)	5.00g
苯氧乙醇(phenoxyethanol)	0.40g
聚山梨醇酯 60(polysorbate 60)	4.50g
淨化水	適量

全體的重量 100g

(調製法)

將油相成分及水相成分分別加熱到 80℃並使其均勻，藉由一邊攪拌一邊將水相加到油相，乳化後冷卻製作軟膏。

實施例 7、膠帶劑的製作

使用依照上述的[(調製例 4)試樣 d~f 及比較試樣的調製例]所記載的方法而調製的甲醇溶離部分，藉由以下的處方以常用方法製作膠帶劑(100g)。

(黏著劑溶劑)

苯乙烯-異丙烯-苯乙烯嵌段共聚物	7.00g
(styrene-isopropylene-styrene block copolymer)	
Piccolyte	25.00g
異丙烯橡膠	5.00g
甲苯(toluene)	15.00g
乙酸乙酯	14.20g
己烷	25.00g

(藥效成分)

甲醇溶離部分(調製例 4)	0.01g
乙醇	7.99g

(經皮吸收促進劑)

油醇(oleyl alcohol)	0.80g
全體的重量	100g

(調製法)

分別使黏著劑溶劑及藥效成分均勻，將藥效成分及經皮吸收促進劑加到黏著劑溶劑，在室溫下攪拌製作組成物。將該組成物延展於進行了矽處理(silicone treatment)的聚酯膜(polyester film)上，在 120℃使其乾燥冷卻後，使黏著劑層轉印到聚乙烯膜(polyethylene film)製作膠

帶劑。

實施例 8、化妝水(lotion)的製作

使用依照上述的[(調製例 1)試樣 a 的調製例]所記載的方法而調製的水萃取物，藉由以下的處方以常用方法製作化妝水(100g)。

(油相成分)

聚氧乙烯(polyoxyethylene)(60 莫耳)氫化蓖麻油 (hydrogenated castor oil)	2.0g
1, 3-丁二醇	5.0g

(水相成分)

水萃取物(調製例 1)	0.1g
甘油	5.0g
苯氧乙醇	0.3g
檸檬酸(citric acid)	0.1g
檸檬酸鈉(sodium citrate)	0.2g
乙醇	8.0g
淨化水	適量
全體的重量	100g

(調製法)

分別使油相成分及水相成分均勻溶解，藉由一邊攪拌一邊將油相加到水相，製作化妝水。

實施例 9、乳液的製作

使用依照上述的[(調製例 2)試樣 b 的調製例]所記載的方法而調製的 50%乙醇萃取物，藉由以下的處方以常用

方法製作乳液(100g)。

椰子油	8.00g
乙醇	5.00g
山嶮醇(beheryl alcohol)	0.50g
檸檬酸	0.10g
檸檬酸鈉	0.20g
50%乙醇萃取物(調製例 2)	1.50g
1,3-丁二醇	4.00g
對羥基苯甲酸酯 (ester para-hydroxybenzonate)	0.10g
乙二胺四乙酸二鈉(edetate disodium)	0.01g
淨化水	適量
全體的重量	100g

(調製法)

將上述原料攪拌、混合而製作乳液。

實施例 10、美容液的製作

使用依照上述的[(調製例 3)試樣 c 的調製例]所記載的方法而調製的 80%乙醇萃取物，藉由以下的處方以常用方法製作美容液(100g)。

80%乙醇萃取物(調製例 3)	1.50g
羧基乙烯聚合物(carboxyvinyl polymer)	0.50g
甘油	6.50g
1,3-丁二醇	7.50g
苯氧乙醇	0.30g

氫氧化鉀	0.20g
玻尿酸鈉(hyaluronate sodium)	0.25g
鯊烷(squalane)	0.50g
維生素 E 醋酸酯(vitamin E acetate)	0.05g
硬脂酸	0.20g
淨化水	適量
全體的重量	100g

(調製法)

將上述原料攪拌、混合、溶解而製作美容液。

【圖式簡單說明】

圖 1 是為了說明實施形態一~五而顯示之流程圖。

圖 2 是為了說明試樣 d~f 及比較試樣的調製例而顯示之流程圖。

圖 3 是顯示試驗例 1(對人類皮膚纖維母細胞的麩胱甘肽產生促進作用)的結果之圖表。

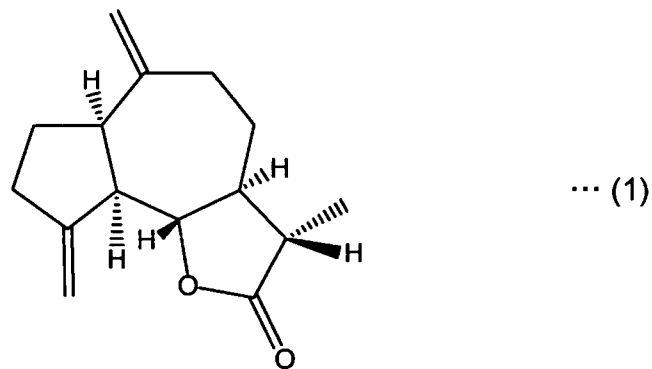
圖 4 是顯示試驗例 2(對正常人類表皮角化細胞的麩胱甘肽產生促進作用)的結果之圖表。

【主要元件符號說明】

七、申請專利範圍：

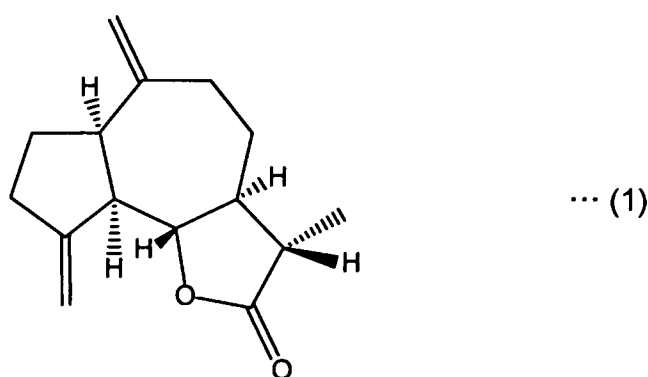
1、一種以由如下的式 (1) 表示的二氫去氫木香內酯為有效成分之用途，係用於製備麩胱甘肽產生促進劑，該二氫去氫木香內酯是來自新疆雪蓮 (*Saussurea involucrate* (Kar. et Kir.) Sch. Blp.) 的萃取物，

[化學式 1]



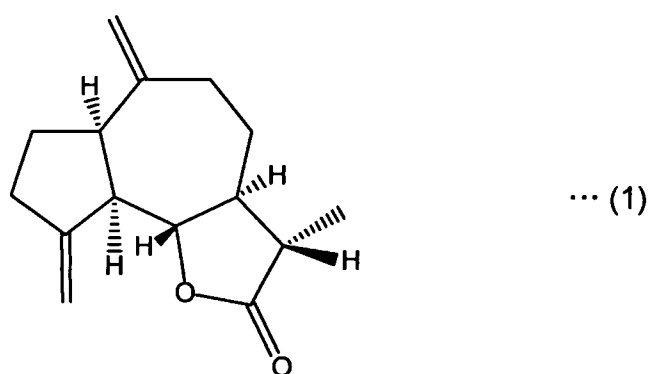
2、一種以由如下的式 (1) 表示的二氫去氫木香內酯為有效成分之用途，係用於製備麩胱甘肽產生促進劑，該二氫去氫木香內酯是將使來自新疆雪蓮 (*Saussurea involucrate* (Kar. et Kir.) Sch. Blp.) 的萃取物溶解於 30%(V/V) 甲醇的溶液通過以多孔性聚苯乙烯樹脂為載體的管柱時，被該多孔性聚苯乙烯樹脂吸附之成分，

[化學式 1]



3、一種以由如下的式 (1) 表示的二氫去氫木香內酯為有效成分之用途，係用於製備麩胱甘肽產生促進劑，該二氫去氫木香內酯是將使來自新疆雪蓮 (*Saussurea involucrate* (Kar.et Kir.) Sch.Blp.) 的萃取物溶解於 30%(V/V) 甲醇的溶液通過以多孔性聚苯乙烯樹脂為載體的管柱，然後將 50%(V/V) 甲醇通過該管柱時，被該多孔性聚苯乙烯樹脂吸附之成分，

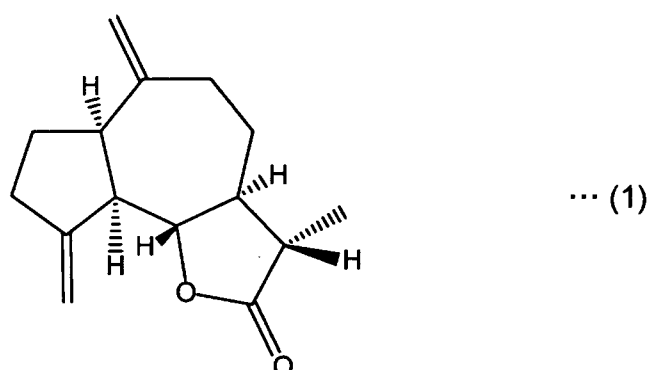
[化學式 1]



4、一種以由如下的式 (1) 表示的二氫去氫木香內酯為有效成分之用途，係用於製備麩胱甘肽產生促進劑，該二氫去氫木香內酯是將使來自新疆雪蓮 (*Saussurea involucrate* (Kar.et Kir.) Sch.Blp.) 的萃取物溶解於

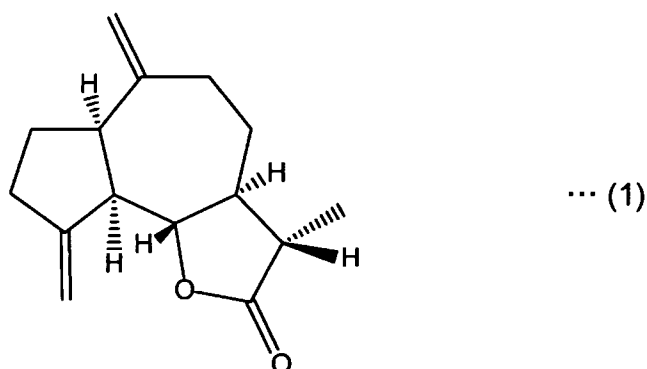
30%(V/V) 甲醇的溶液通過以多孔性聚苯乙烯樹脂為載體的管柱，然後將 50%(V/V) 甲醇通過該管柱，然後進而將甲醇通過該管柱時，藉由該甲醇由該管柱溶離出之成分，

[化學式 1]



5、一種以由如下的式 (1) 表示的二氫去氫木香內酯為有效成分之用途，係用於製備麩胱甘肽產生促進劑，

[化學式 1]



6、一種以申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之二氫去氫木香內酯為有效成分之用途，係用於製備具有麩胱甘肽產生促進作用的醫藥品、食品或化妝料。

【發明圖式】

圖式

公告本

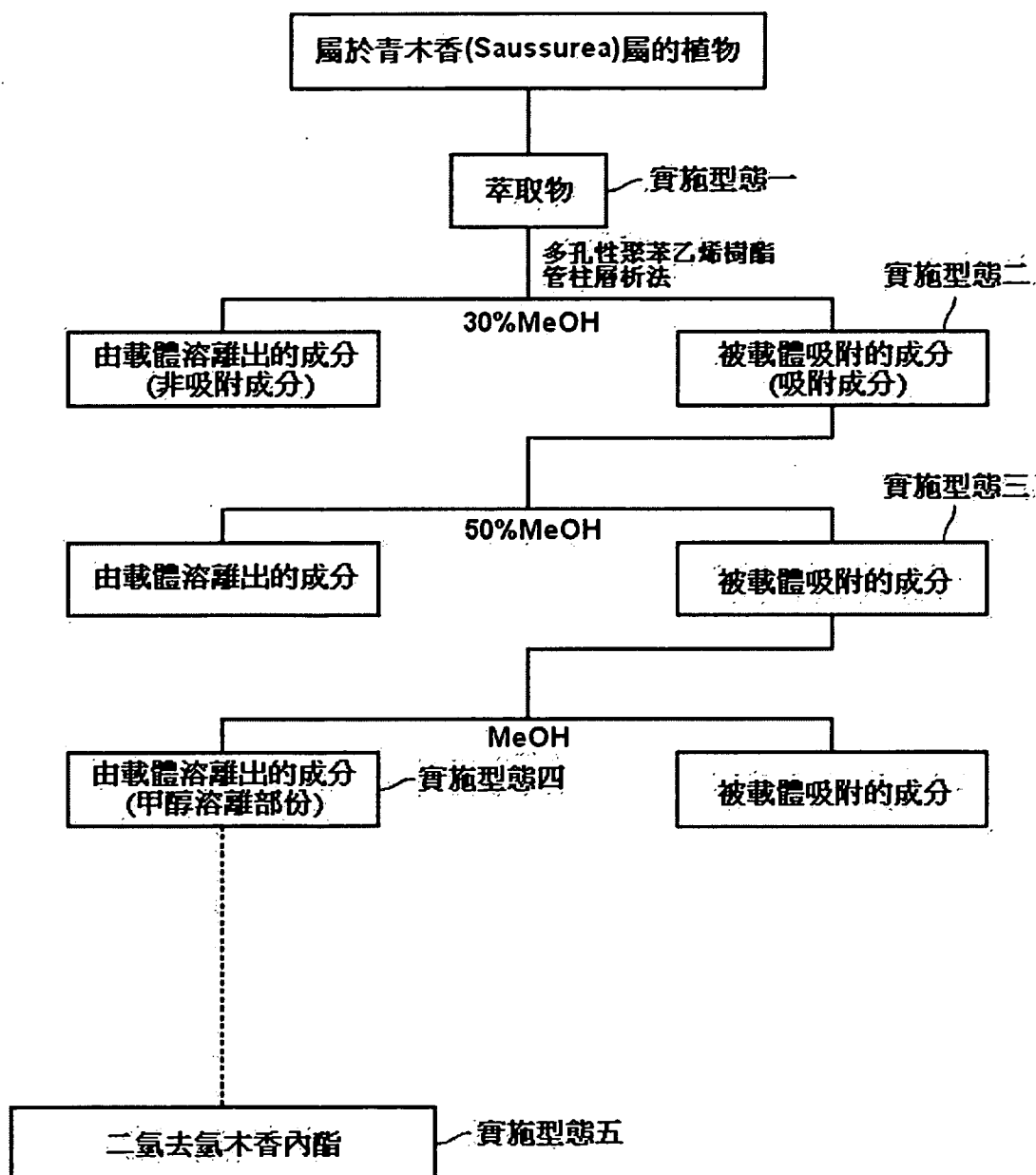


圖 1

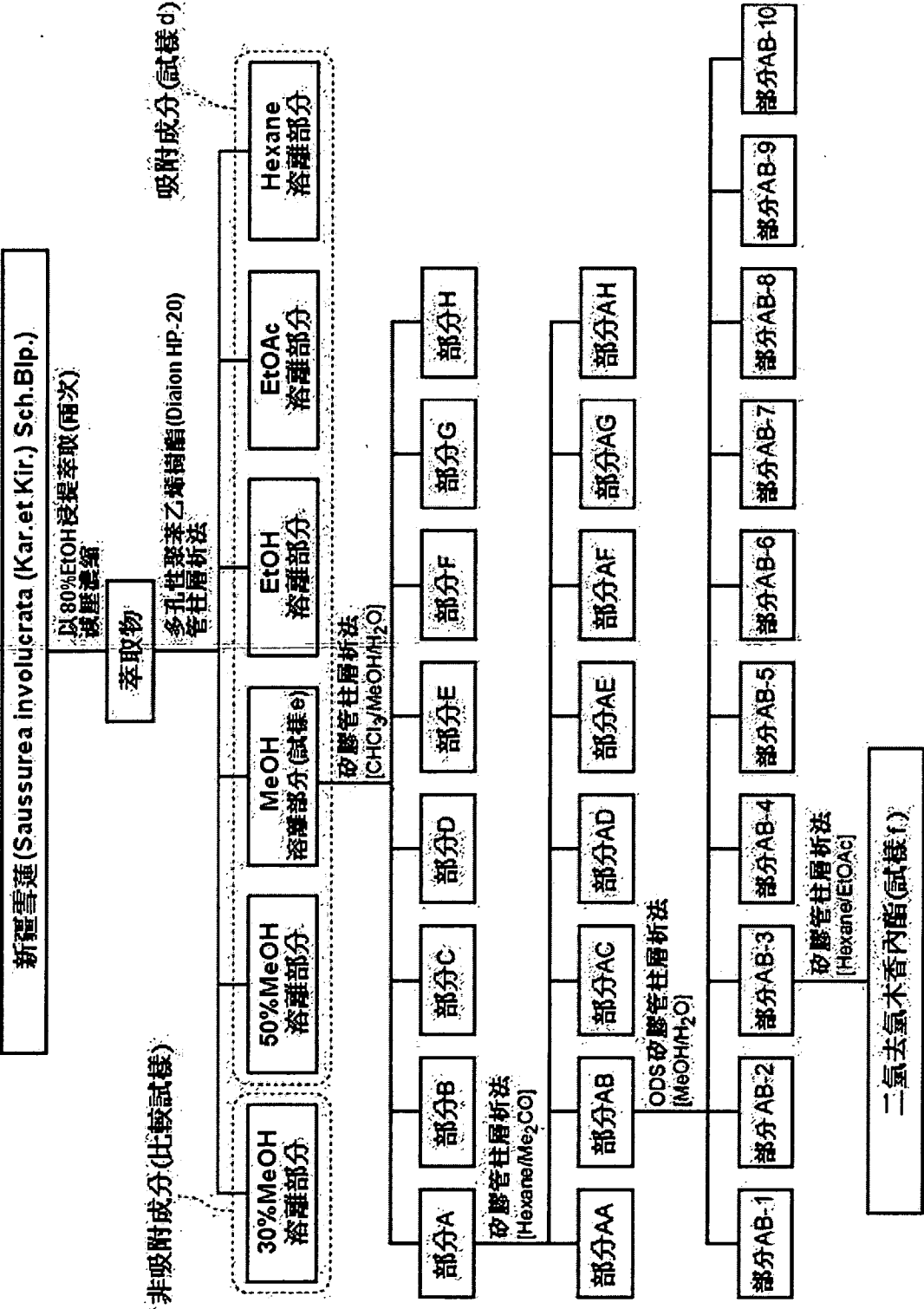


圖 2

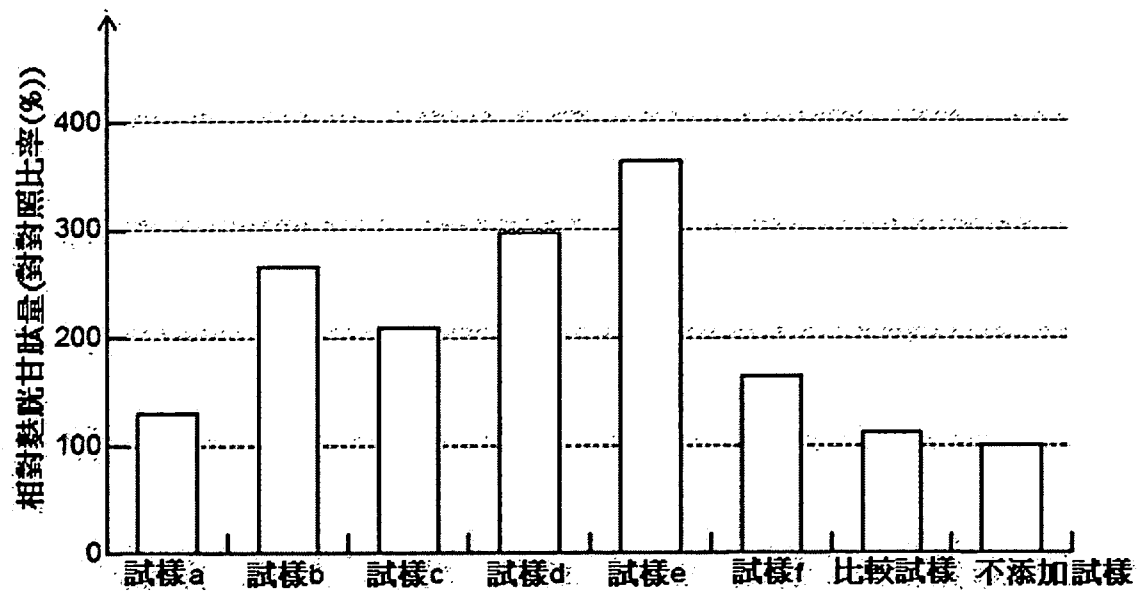


圖 3

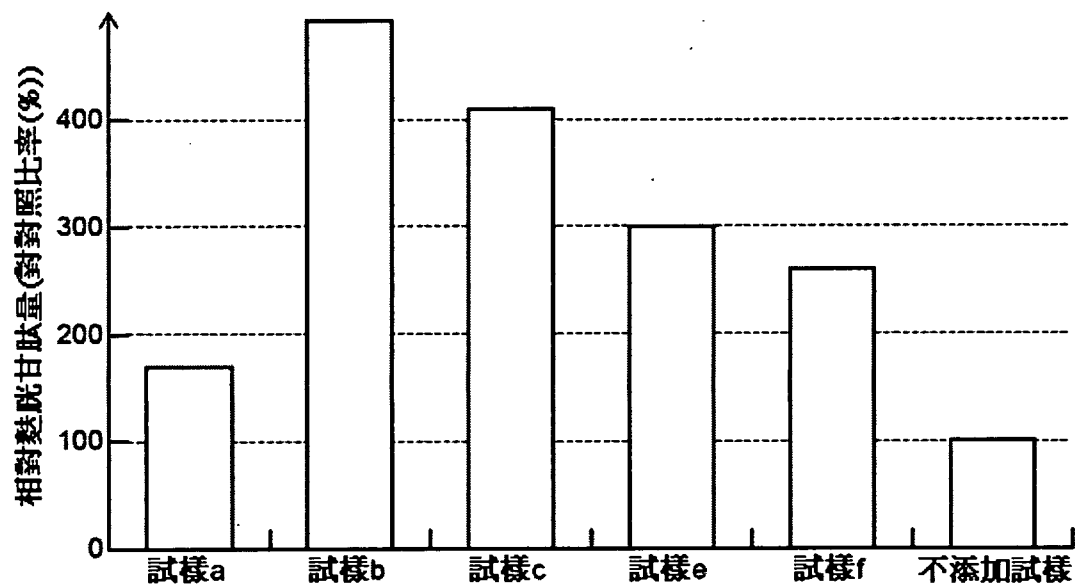


圖 4