

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4179795号
(P4179795)

(45) 発行日 平成20年11月12日(2008.11.12)

(24) 登録日 平成20年9月5日(2008.9.5)

(51) Int.Cl.

F 1

| | | |
|--------------------|------------------|---------------|
| A61K 31/565 | (2006.01) | A 61 K 31/565 |
| A61K 31/566 | (2006.01) | A 61 K 31/566 |
| A61K 31/567 | (2006.01) | A 61 K 31/567 |
| A61P 9/08 | (2006.01) | A 61 P 9/08 |
| A61P 17/00 | (2006.01) | A 61 P 17/00 |

請求項の数 5 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2002-132205 (P2002-132205)

(22) 出願日

平成14年5月8日(2002.5.8)

(65) 公開番号

特開2003-321369 (P2003-321369A)

(43) 公開日

平成15年11月11日(2003.11.11)

審査請求日

平成16年8月3日(2004.8.3)

(73) 特許権者 594163109

石田 均司

静岡県静岡市瀬名5丁目7番23号

(73) 特許権者 593030358

辻 邦郎

静岡県静岡市駿河区池田1375-11

(73) 特許権者 000113470

ポーラ化成工業株式会社

静岡県静岡市駿河区弥生町6番48号

(74) 代理人 100100549

弁理士 川口 嘉之

(74) 代理人 100090516

弁理士 松倉 秀実

(74) 代理人 100089244

弁理士 遠山 勉

最終頁に続く

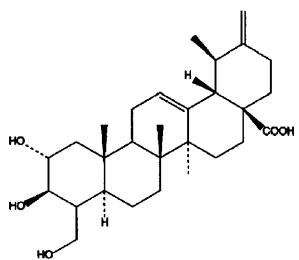
(54) 【発明の名称】ストレス緩和用の経口投与組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

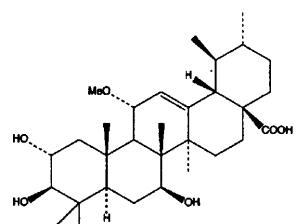
アクチニド酸 (Actinidic Acid ; 化合物 1)、アミリン酸 (Amirinic Acid ; 化合物 2)、3 - エピミクロメール酸 (3-epi-Micromeric acid ; 化合物 3)、イレクジノールB(Ireku dinol B ; 化合物 4)、1 - - ヒドロキシ - 2 - オキソボモル酸 (1 - - Hydroxy-2-oxo pomolic acid ; 化合物 5)、エリプト酸 (Elliptic acid ; 化合物 6)、カマルデュレンス酸 (Camaldulensis acid ; 化合物 7)、カマルデュール酸 (Camaldulic acid ; 化合物 8)、2 - オキソアシア酸 (2-Oxoasitic acid ; 化合物 9)、3 - エピイレックスゲニンA (3-Epiile xgenin A ; 化合物 10)、4 - エピ - ピンフェンス酸 (4-epi-Pinfaensic acid ; 化合物 11)、モリノウルソール酸B (Morinoursolic acid B ; 化合物 12) 又はウルソール酸 (化合物 13) から選択される化合物、それらの塩又は炭素数 6 ~ 12 の芳香族炭化水素エステル、炭素数 1 ~ 30 の直鎖、分岐又は環状構造を有するアルキルエステル乃至は炭素数 12 ~ 30 の直鎖アルケニルエステルから選択される誘導体を含有することを特徴とする、ストレス緩和用の経口投与組成物。

【化1】



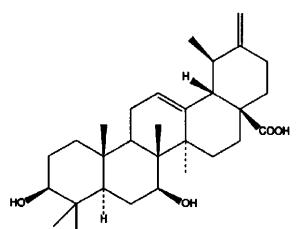
アクチニド酸

【化2】



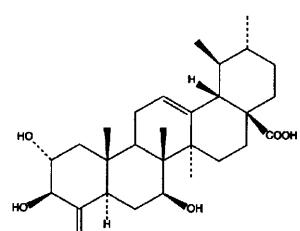
アミリン酸

【化3】



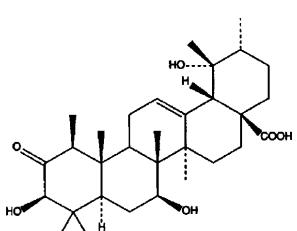
3-エピミクロメール酸

【化4】



イレクジノールB

【化5】



1,2-ヒドロキシ-2-オキソポモル酸

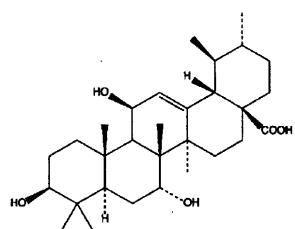
10

20

30

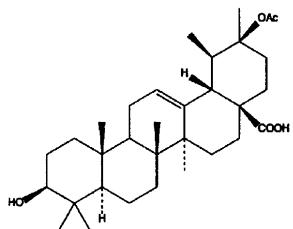
40

【化6】



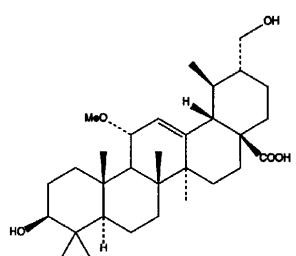
エリプト酸

【化7】



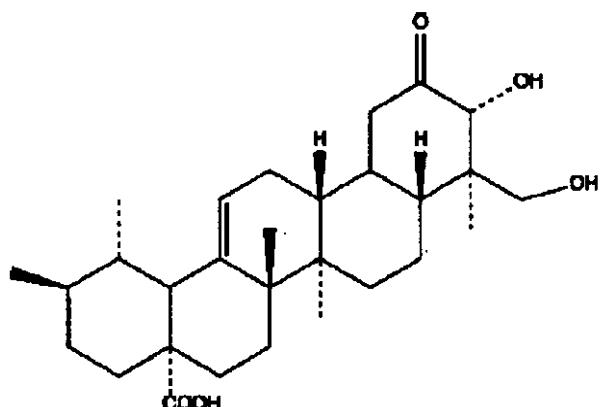
カマルデュレンス酸

【化8】



カマルデュール酸

【化9】



2 - オキシアジア酸

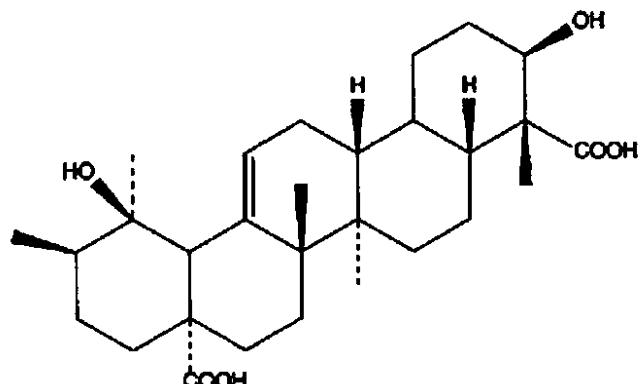
10

20

30

40

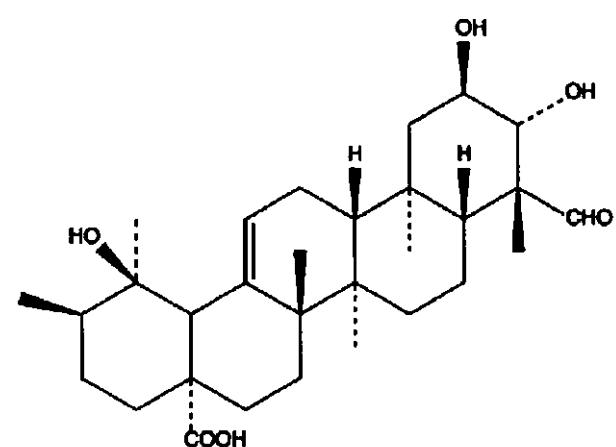
【化 1 0】



10

3 - エピイレックスゲニンA

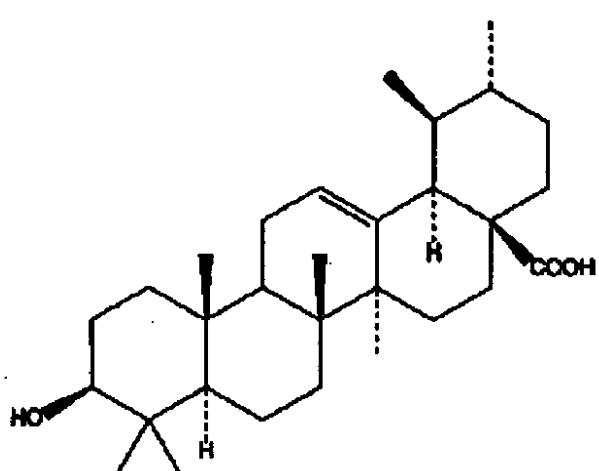
【化 1 1】



20

4 - エピ - ピンフェンス酸

【化 1 2】

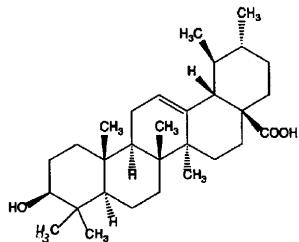


30

モリノウルソール酸B

40

【化13】



ウルソール酸

【請求項2】

10

前記化合物1～13の塩又は誘導体の基源が植物生薬であることを特徴とする、請求項1に記載の経口投与組成物。

【請求項3】

ストレスに付随して起こる有害事象を予防又は改善することを特徴とする、請求項1又は2に記載の経口投与組成物。

【請求項4】

ストレスに付随して起こる有害事象が微小循環不全に起因するものであることを特徴とする、請求項3に記載の経口投与組成物。

【請求項5】

20

微小循環不全に起因する有害事象が、アトピー性皮膚炎、肌荒れ又はアレルギーであることを特徴とする、請求項4に記載の経口投与組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ストレス起因の微小循環不全改善に有益なトリテルペン酸を含有する、美肌用の食品や医薬に好適な、経口投与組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

現代はストレス過負荷の時代であり、現代に暮らすものは多かれ少なかれ、負荷されたストレスの影響のもとに暮らしている。この様なストレスの人体に及ぼす影響は近年になって詳細に調査されるようになり、予想外に大きな影響を及ぼすことが明確になりつつある。近年社会的に衝撃を与えるような犯罪事件が多いのも、この様なストレスの影響によるものだと言われている。この様な影響は、この様なことに留まらず、例えば、近年肩こりなどに悩む人が急増していたり、或いは、心因性又は原因不明の脱毛症に悩む人が急増したりしている背景には、環境の悪化もさることながら、この様なストレスの影響もあると言う説も出されている。この様な状況をふまえて、この様に急増している肩こりや脱毛症、顔色の悪さ、それらに起因すると思われる肌荒れなど原因不明の現代的な諸症状改善又は予防のための食品や医薬組成物の開発が望まれている。特に、この様な肌荒れについては、従来の化粧料などの対処療法的な処置の効果が現れにくく、特にこの様な肌荒れの対応手段が望まれていた。この原因としては、局所的にはこの様な処置で対応できても、生体システム全体としての対応は今ひとつであることが原因としてあげられる。即ち、全身のシステムを通じてのストレス克服手段による、微小循環不全に起因する肌荒れの改善手段の開発が望まれていた。他方、経口投与組成物で、美肌などの皮膚改善を試みた例としては、ダイズイソフラボンの経口投与があるが、この様な成分がストレスに起因する微小循環への影響は論議されておらず、微小循環不全に起因する肌荒れ改善も行われていない。尚、本発明で言う微小循環とは、生体の末端・局部に存在する毛細血管のような微細な血管の血液循環を意味する。

30

【0003】

一方、後記するトリテルペン酸は何れも既知の化合物であり、植物生薬中に存在していることが知られている。又、これらの物質の生理作用としては、メラニン産生抑制作用、

40

50

コラーゲン異常産生阻害作用、コラーゲン線維束再構築作用、抗癌作用などが知られているが、ストレス起因の微小循環不全に対する作用は全く知られていないし、この様な作用が経口投与下において認められることも全く、知られていなかった。

【0004】

従って、後記するトリテルペン酸、その塩、エステルなどの誘導体を経口投与組成物に含有させて、ストレスに起因する微小循環不全を改善、予防し、アトピー性皮膚炎、肌荒れ又はアレルギー等の有害事象が起こることを予防したり、起こった有害事象を改善する試みも全く為されていなかった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 10
本発明は、この様な状況下為されたものであり、全身のシステムを通じてのストレス克服手段による、微小循環不全に起因する肌荒れの改善手段を提供することを課題とする。

【0007】

この様な状況に鑑みて、本発明者らは、全身のシステムを通じてのストレス克服手段による、微小循環不全に起因する肌荒れの改善手段を求めて、銳意研究努力を重ねた結果、特定の化合物である化合物1～13、その塩又は誘導体を経口投与組成物に含有させ、投与することにより、ストレス起因性の微小循環不全を改善したり、微小循環が不全化することを予防したりすることを見出しうることを見出し、発明を完成させるに至った。即ち、本発明は、以下に示す技術に関するものである。

(1) アクチニド酸(Actinidic acid；化合物1)、アミリン酸(Amirinic acid；化合物2)、3-エピミクロメール酸(3-epi-Micromeric acid；化合物3)、イレクジノールB(Irekudinol B；化合物4)、1- - ヒドロキシ-2-オキソポモル酸(1- - Hydroxy-2-oxopomolic acid；化合物5)、エリプト酸(Elliptic acid；化合物6)、カマルデュレンス酸(Camaldulensic acid；化合物7)、カマルデュール酸(Camaldulic acid；化合物8)、2-オキソアシア酸(2-Oxoasitic acid；化合物9)、3-エピイレックスゲニンA(3-Epilexgenin A；化合物10)、4-エピ-ピンフェンス酸(4-epi-Pinfaenic acid；化合物11)、モリノウルソール酸B(Morinoursolic acid B；化合物12)又はウルソール酸(化合物13)から選択される化合物、それらの塩又は炭素数6～12の芳香族炭化水素エステル、炭素数1～30の直鎖、分岐又は環状構造を有するアルキルエステル乃至は炭素数12～30の直鎖アルケニルエステルから選択される誘導体を含有することを特徴とする、ストレス緩和用の経口投与組成物。 20

(2) 化合物1～13の塩又は誘導体の基源が植物生薬であることを特徴とする、(1)に記載の経口投与組成物。

(3) ストレスに付随して起こる有害事象を予防又は改善することを特徴とする、(1)又は(2)に記載の経口投与組成物。

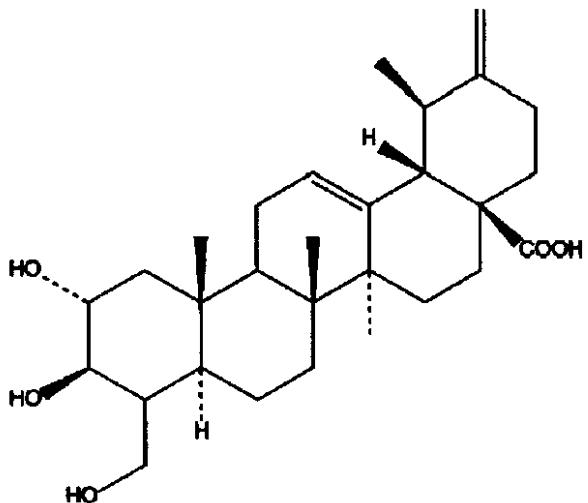
(4) ストレスに付随して起こる有害事象が微小循環不全に起因するものであることを特徴とする、(3)に記載の経口投与組成物。

(5) 微小循環不全に起因する有害事象が、アトピー性皮膚炎、肌荒れ又はアレルギーであることを特徴とする、(4)に記載の経口投与組成物。

以下、本発明について更に詳細に説明を加える。

【0008】

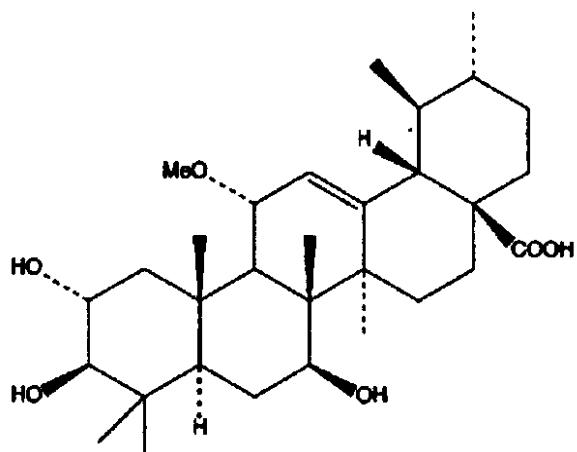
【化14】



アクチニド酸

【0009】

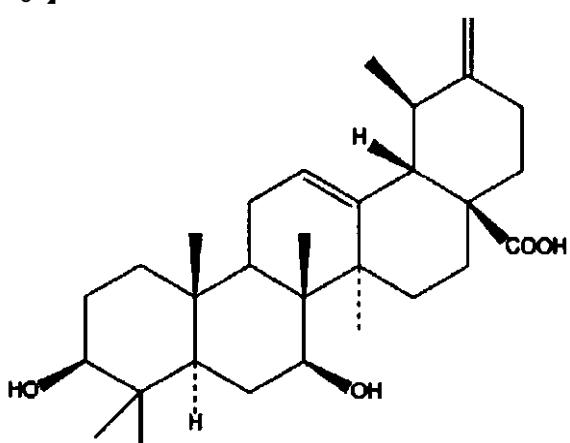
【化15】



アミリン酸

【0010】

【化16】

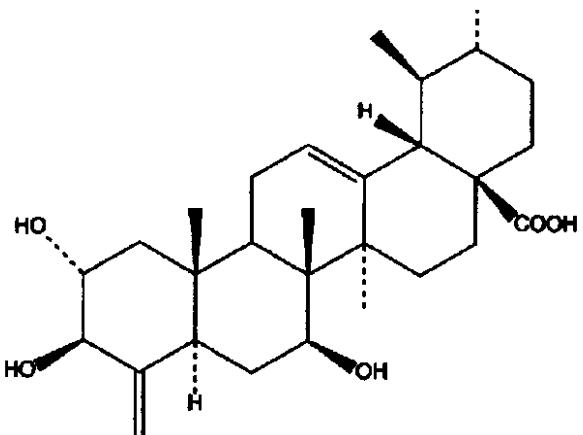


3-エピミクロメール酸

【0011】

【化17】

40

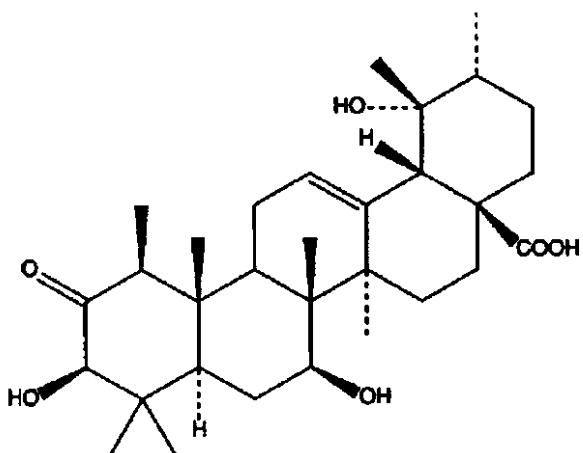


10

イレクジノールB

【0012】

【化18】



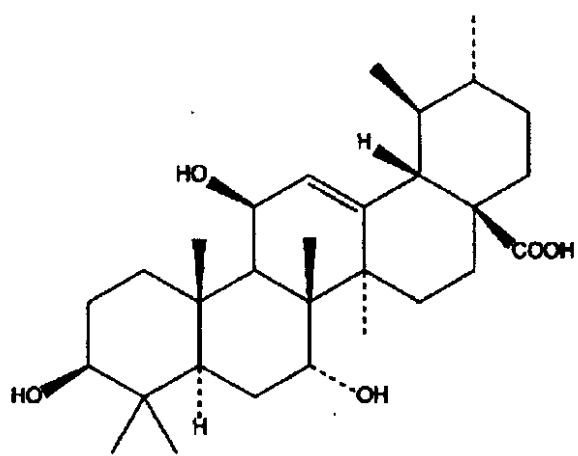
20

1 - - ヒドロキシ - 2 - オキソポモル酸

【0013】

【化19】

30

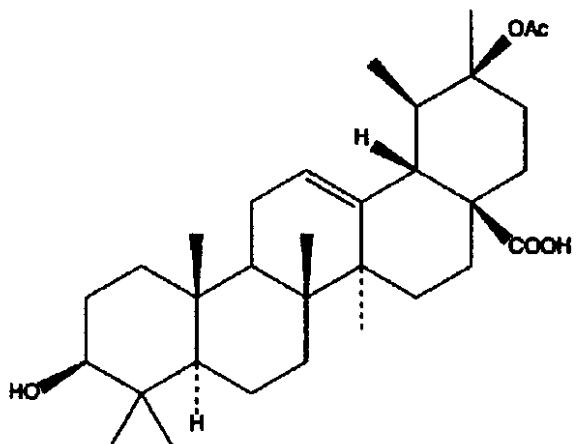


40

エリプト酸

【0014】

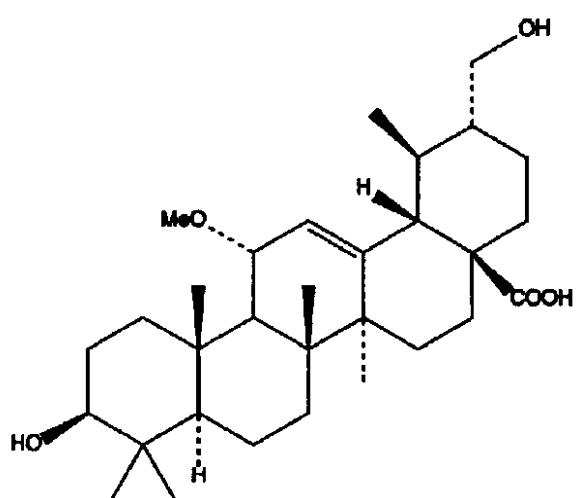
【化20】



カマルデュレンス酸

【0015】

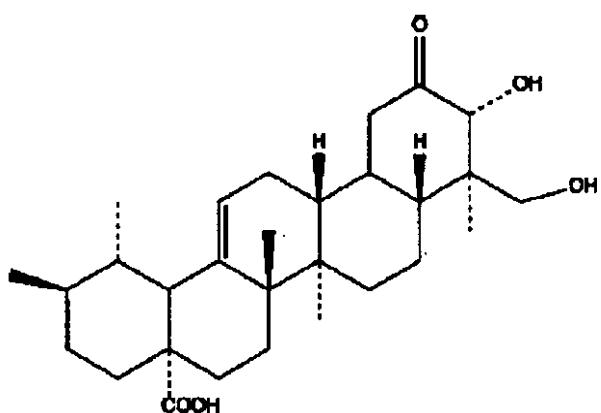
【化21】



カマルデュール酸

【0016】

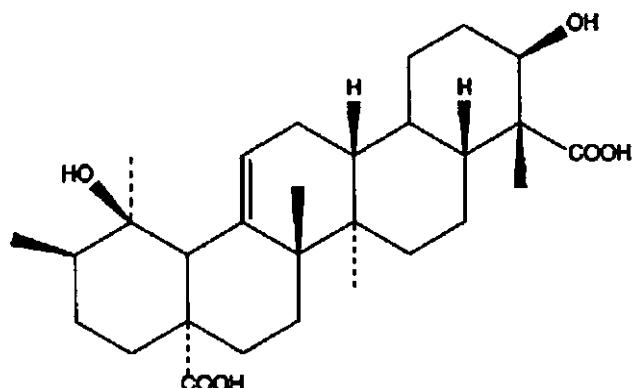
【化22】



2 - オキソシアジア酸

【0017】

【化23】

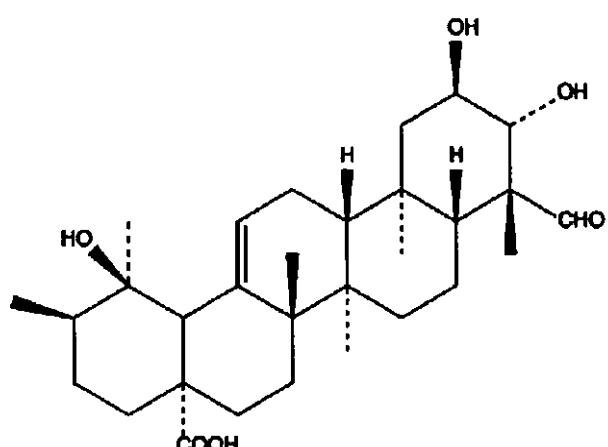


3 - エピイレックスグニンA

【0018】

【化24】

10

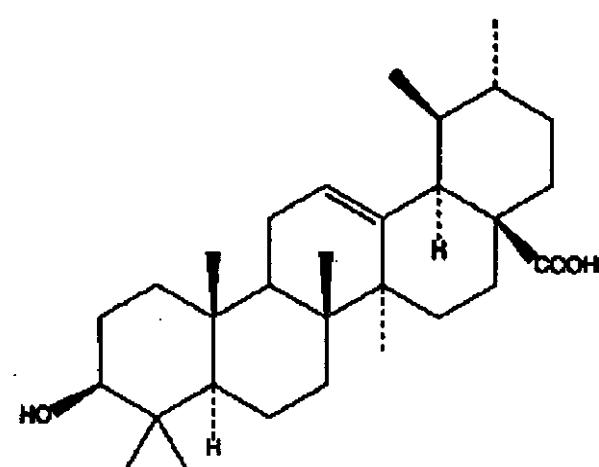


4 - エピ - ピンフェンス酸

【0019】

【化25】

20



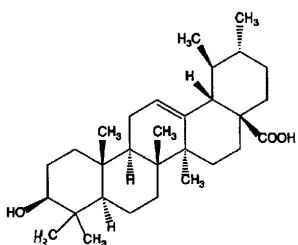
モリノウルソール酸B

【0020】

【化26】

30

40



ウルソール酸

【0021】

【発明の実施の形態】

(1) 本発明の経口投与組成物の必須成分である化合物1～13

本発明の経口投与組成物は、上記化合物1～13、それらの塩又は誘導体を必須成分とすることを特徴とする。具体的には、アクチニド酸(Actinidic acid; 化合物1)、アミリン酸(Amirinic acid; 化合物2)、3-エピミクロメーレ酸(3-epi-Micromeric acid; 化合物3)、イレクジノールB(Irekudinol B; 化合物4)、1-ヒドロキシ-2-オキソポモル酸(1-Hydroxy-2-oxopomolic acid; 化合物5)、エリプト酸(Elliptic acid; 化合物6)、カマルデュレンス酸(Camaldulensic acid; 化合物7)、カマルデュール酸(Camaldulic acid; 化合物8)、2-オキソアシア酸(2-Oxoasitic acid; 化合物9)、3-エピイレックスゲニンA(3-Epiilexgenin A; 化合物10)、4-エピ-ピンフェンス酸(4-epi-Pinfaensisacid; 化合物11)、モリノウルソール酸B(Morinoursolic acid B; 化合物12)又はウルソール酸(化合物13)が挙げられる。

【0022】

この様な化合物1～13は、多くの植物生薬より抽出、精製することができる。この様な植物生薬としては、例えはツツジ科ウワウルシ、モチノキ科クチョウチャ、モクセイ科ネズミモチ、オリーブ、クチョウチャ、バラ科リンゴ、ビワ、バラ、ワレモコウ、カリン、シソ科ローズマリー、ウツボグサ、シソ、イラクサ科イラクサ、ヤドリギ科ヤドリギ、フトモモ科ユーカリノキ、クロウメモドキ科ナツメ、グミ科ナワシログミ、クワ科ホップ等が好ましく例示できる。使用する部位としては、葉、花、果皮、全草、芽、茎などが好ましく例示できる。これらの植物生薬より、化合物1～13を得る方法としては、植物体乃至はその加工物に1～10倍量の極性溶剤を加え、室温であれば数日間、沸点付近の温度であれば数時間浸漬して抽出し、溶剤を減圧濃縮などによって溶剤を除去した後、アルカリ条件下、酢酸エチルと水で液液抽出し、含アルコール水溶液層を取り、酸を加えて液性を中性に戻した後、再度酢酸エチルを加えて液液抽出し、酢酸エチル層を取り、濃縮することによって分画することができる。これを更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤；クロロホルム：メタノール=100:0～90:10)で精製することもできる。この様な製造法によれば、化合物1～13のフリー体(カルボン酸体)を得ることができる。本発明の経口投与用の組成物に於いては、化合物1～13、その塩乃至はその誘導体が存在していれば、ストレス緩和の作用は得られるので、抽出物を分画、精製することなく、これが必要量含まれるような量だけ、生薬抽出物を組成物に含有させることもできる。更に、これらの化合物1～13には既に市販されているものも存在し、この様な市販品を購入して使用することもできる。

【0023】

前記化合物1～13の塩としては、生理的に許容されるものであれば特段の限定無く適用することができ、例えは、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエタノールアミン塩、トリエチルアミン塩等の有機アミン塩類、リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩等が好ましく例示できる。

【0024】

化合物1～13の誘導体としては、エステルが挙げられる。化合物1～13は、カルボキシル基と水酸基を有するため、水酸基をアシル化したエステルと化合物1～13のカル

10

20

30

40

50

ボキシル基とアルコールの水酸基との脱水縮合で生じたエステルとの二種類のエステルが可能であるが、本発明の組成物に於いては後者が選択される。かかる誘導体は、化合物1～13を常法に従って処理することにより誘導することができる。例えば、化合物1～13の水酸基をメトキシメトキシ基等で保護した後、塩化チオニルなどを用いてカルボキシル基をアシルクロリドに導き、対応するソジウムアルコラートと反応させることにより製造することができる。この様なエステルのアルコールの炭化水素部分としては、炭素数6～12の芳香族炭化水素基、炭素数1～30の直鎖、分岐又は環状構造を有するアルキル基乃至は炭素数12～30の直鎖アルケニル基が挙げられる。炭素数6～12の芳香族炭化水素基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等が好ましく例示でき、炭素数1～30の直鎖、分岐又は環状構造を有するアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、イソオクチル基、シクロヘキシルメチル基、セチル基、ステアリル基、ベヘニル基等が好ましく例示でき、炭素数12～30の直鎖アルケニル基としては、例えば、オレイル基が好ましく例示できる。

【0025】

かくして得られた、化合物1～13、それらの塩又は誘導体は、優れたストレス克服効果を有しているため、これを含有する経口投与組成物を経口投与することにより、過多に負荷されるストレスを緩和し、過剰ストレスに起因する、肌荒れ、アトピー性皮膚炎或いはアレルギーの発症を抑制したり、発症している反応を改善したりすることができる。これらの物質は、唯一種を含有させることもできるし、二種以上を組み合わせて含有させることもできる。前記のような効果を経口投与組成物が発揮するためには、化合物1～13、それらの塩、誘導体の1日の摂取量が、総量で、1～10000mg/Kg程度になるように製剤を設計することが好ましい。これは、少なすぎると効果を発揮しない場合があり、多すぎても効果が頭打ちになる場合があるからである。勿論、化合物1～13、それらの塩、誘導体がこの量範囲で含まれるように設計するのであれば、これらの化合物を抽出して取り出すことなく、生薬の抽出物又はその溶媒除去物の形態で含有することも可能である。

【0026】

(2) 本発明のストレス緩和用の経口投与組成物

本発明のストレス緩和用の経口投与組成物は、上記化合物1～13、それらの塩或いは誘導体を含有し、且つ、経口経路で投与されることを特徴とする。ストレス緩和用の経口投与組成物の剤形は、経口経路で投与される、食品や医薬品などの組成物で既に知られている剤形であれば特段の限定はなく、例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、クッキー・餅、飴などの様な加圧・加熱成形物等が好ましく例示できる。特に好ましい形態としては、前記化合物1～13を最良の形態で含有する錠剤であって、前記錠剤に於いては被膜形成剤、取り分け、腸溶性の被膜形成剤を被覆した形態のものが例示できる。この様な被膜形成剤としては、通常の被膜形成剤であれば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどが例示でき、腸溶性の被膜形成剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ゼイン、シェラック、ゼラチン、「オイドラギット」(レー・ム社製)等のアクリル樹脂ポリマー・エマルジョン、エチルセルロースなどが好ましく例示できる。これらの内、特に好ましいものは、シェラック及び/又はゼインである。かかる被膜形成剤は唯一種を被覆させることもできるし、二種以上を組み合わせて被覆させることもできる。被覆量は、被覆された錠剤全量に対して、10～50重量%である。この時、被膜形成剤の量の5～10重量%の量の可塑剤を添加することが更に好ましい。可塑剤としてはクエン酸トリエチルやカプリン酸(或いはカブリル酸)モノグリセライドが好ましく例示できる。かかる被覆は通常の方法に従って行うことが出来、例えば、糖衣パンなどで噴霧・乾燥させながら被覆させる方法や、フローコーターやニューマルメライザーなどの機器を用いて送風、噴霧、被覆させる方法が好ましく例示できる。又、本発明のストレス緩和用の経口投与組成物においては、通常の医薬品或いは食品で使用される製剤上の任意成分を含有することができる。かかる任意成分としては、例えば、ショ糖、乳糖、ブドウ糖、セルロースなどの賦形剤、デンプン等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチル

10

20

30

40

50

セルロースやアラビアゴムなどの結合剤、ステアリン酸亜鉛やステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、赤色102号、青色1号などの着色剤、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などの分散・乳化剤、メントールや香料などの矯臭剤等が好ましく例示できる。勿論前記の被覆剤も任意成分に属する。本発明のストレス緩和用の経口投与組成物は、これらの必須成分と任意成分とを常法に従って処理することにより、製造することができる。この様な製造方法の内、好ましいものを例示すれば、結合剤或いは被覆剤を除く成分をグラッド造粒装置或いはフローコーターやニューマルメライザーなどの機器で、結合剤の水溶液を噴霧しながら造粒し、乾燥後、打錠して、被覆剤の溶液を噴霧して、送風乾燥させることができ。勿論、結合剤含ませた形態で、加湿混練りし、押出造粒して、打錠の後、被覆剤を被覆させることもできる。かくして得られた経口投与組成物は、経口経路で投与されることにより、本発明の化合物1～13、それらの塩或いは誘導体の作用を発揮し、ストレスによって不全となっていた微小循環を改善し、肌荒れを改善し、美肌作用を発揮する。ストレスの程度は心理学的な尺度で測定しうることが知られており、この様な尺度としては、例えば、首尾一貫値(SOC:Score of coherence)等が例示でき、これによってストレス負荷度合いが鑑別でき、かかるストレス負荷が大きく、予後の良くない肌荒れに対して本発明のストレス緩和用の経口投与組成物を投与することにより、かかる肌荒れを改善できる。勿論、同時に化粧料などの対処療法を行うことも好ましい。本発明のストレス緩和用の経口投与組成物の好ましい種類は食品である。これは前記の作用がマイルドであると同時に安全性が極めて高いからである。

【0027】

10

< 製造例1 >

ジメトキシメタン100mlにウルソール酸1gを溶解し、攪拌下徐々に五酸化リン3gを加え、室温にて24時間攪拌を続けた。これに酢酸エチル100mlと飽和重炭酸ソーダ水100mlを加え、液液抽出して有機溶媒層を得た。これを減圧濃縮し、クロロホルムを30ml加え、更に塩化チオニル10mlを加えて、室温で20分攪拌し、減圧濃縮した後、クロロホルム50mlを加えて溶かし、氷冷下、これにクロロホルム50mlに溶解したナトリウムメトキシド1gを滴下し、徐々に温度を室温に戻し、室温で24時間攪拌し、減圧濃縮した。これに含水メタノールにトシリ酸を溶かしたものをお加え、液性が酸性であることを確認した後、24時間室温で攪拌した。これを減圧濃縮し、100mlの水と100mlの酢酸エチルで液液抽出し、酢酸エチル層を取り、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(クロロホルム：メタノール=100:0~90:10)てウルソール酸メチル(化合物14)を340mgを得た。

【0028】

30

< 製造例2 >

製造例1のナトリウムメトキシドを、シクロヘキサノールとソジュムハイドライドから誘導した、ナトリウムシクロヘキシルオキシドに代え、ウルソール酸シクロヘキシル(化合物15)157mgを得た。

【0029】

40

< 製造例3 >

製造例1のナトリウムメトキシドを、シイソクタノールとソジュムハイドライドから誘導した、ナトリウムイソオクチルオキシドに代え、ウルソール酸イソオクチル(化合物16)219mgを得た。

【0030】

< 製造例4 >

製造例1のナトリウムメトキシドを、ステアリルアルコールとソジュムハイドライドから誘導した、ナトリウムステアリルオキシドに代え、ウルソール酸ステアリル(化合物17)433mgを得た。

【0031】

< 製造例5 >

製造例1のナトリウムメトキシドを、ベンジルアルコールとソジュムハイドライドから誘

50

導した、ナトリウムベンジルオキシドに代え、ウルソール酸ベンジル（化合物18）671mgを得た。

【0032】

<製造例6>

製造例1のナトリウムメトキシドを、オレイルアルコールとソジュムハイドライドから誘導した、ナトリウムオレイルオキシドに代え、ウルソール酸オレイル（化合物19）228mgを得た。

【0033】

<製造例7>

ツツジ科ウワウルシの葉200gに11の50%エタノール水溶液を加え、2時間還溜し10、溶剤を減圧除去した後、酢酸エチル100mlと炭酸水素ナトリウム飽和溶液100mlとで液液抽出を行い、炭酸水素ナトリウム飽和溶液を取り、これに塩酸を加えて液性を弱酸性に戻し、酢酸エチル100mlを加えて再度液液抽出を行い、酢酸エチル層を取り、減圧濃縮して680mgのアモルファス1を得た。このものをHPLC(ODSカラム、移動相：30%アセトニトリルの0.1mMテトラブチルアンモニウムプロミド含有0.1mMリン酸緩衝液溶液(pH7.0)、カラム温度40℃、流速0.1ml/min、検知：RI)で分析したところ、46重量%のウルソール酸を含有していた。

【0034】

<製造例8>

ツツジ科ウワウルシをモクセイ科オリーブの葉に代え、製造例7と同様に処理し、540mgのアモルファス2を得た。このものをHPLC(ODSカラム、移動相：30%アセトニトリルの0.1mMテトラブチルアンモニウムプロミド含有0.1mMリン酸緩衝液溶液(pH7.0)、カラム温度40℃、流速0.1ml/min、検知：RI)で分析したところ、63重量%のウルソール酸を含有していた。

【0035】

<製造例9>

ツツジ科ウワウルシをモクセイ科ネズミモチの葉200gに代え、製造例7と同様に処理し317mgのアモルファス3を得た。このものをHPLC(ODSカラム、移動相：30%アセトニトリルの0.1mMテトラブチルアンモニウムプロミド含有0.1mMリン酸緩衝液溶液(pH7.0)、カラム温度40℃、流速0.1ml/min、検知：RI)で分析したところ、46重量%のウルソール酸を含有していた。

【0036】

<製造例10>

ツツジ科ウワウルシをバラ科ワレモコウの全草200gに代え、製造例7と同様に処理し429mgのアモルファス4を得た。このものをHPLC(ODSカラム、移動相：30%アセトニトリルの0.1mMテトラブチルアンモニウムプロミド含有0.1mMリン酸緩衝液溶液(pH7.0)、カラム温度40℃、流速0.1ml/min、検知：RI)で分析したところ、33重量%のウルソール酸を含有していた。

【0037】

<製造例11>

ツツジ科ウワウルシをクワ科ホップの花穂100gに代え、製造例7と同様に処理し317mgのアモルファス5を得た。このものをHPLC(ODSカラム、移動相：30%アセトニトリルの0.1mMテトラブチルアンモニウムプロミド含有0.1mMリン酸緩衝液溶液(pH7.0)、カラム温度40℃、流速0.1ml/min、検知：RI)で分析したところ、46重量%のウルソール酸を含有していた。

【0038】

<製造例12>

モクセイ科クチョウチャの葉2kgに101の50%エタノール水溶液を加え、2時間還溜し、溶剤を減圧除去した後、酢酸エチル1000mlと炭酸水素ナトリウム飽和溶液1000mlとで液液抽出を行い、炭酸水素ナトリウム飽和溶液を取り、これに塩酸を加え

10

20

30

40

50

て液性を弱酸性に戻し、酢酸エチル 1000 ml を加えて再度液液抽出を行い、酢酸エチル層を取り、減圧濃縮して 14.2 g のアモルファスを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(クロロホルム：メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10)て、化合物 2 を 10 mg、化合物 3 を 13 mg、化合物 4 を 273 mg、化合物 10 を 97 mg、化合物 12 を 26 mg、化合物 13 を 5143 mg 得た。

【0039】

< 製造例 13 >

シソ科ウツボグサの全草 2 Kg に 10 l の 50% エタノール水溶液を加え、2 時間還溜し、溶剤を減圧除去した後、酢酸エチル 1000 ml と炭酸水素ナトリウム飽和溶液 1000 ml とで液液抽出を行い、炭酸水素ナトリウム飽和溶液を取り、これに塩酸を加えて液性を弱酸性に戻し、酢酸エチル 1000 ml を加えて再度液液抽出を行い、酢酸エチル層を取り、減圧濃縮して 26.8 g のアモルファスを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(クロロホルム：メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10)て、化合物 1 を 5 mg、化合物 6 を 3 mg、化合物 9 を 21 mg、化合物 11 を 9 mg、化合物 13 を 14516 mg 得た。

【0040】

< 製造例 14 >

フトモモ科ユーカリノキの葉 2 Kg に 10 l の 50% エタノール水溶液を加え、2 時間還溜し、溶剤を減圧除去した後、酢酸エチル 1000 ml と炭酸水素ナトリウム飽和溶液 1000 ml とで液液抽出を行い、炭酸水素ナトリウム飽和溶液を取り、これに塩酸を加えて液性を弱酸性に戻し、酢酸エチル 1000 ml を加えて再度液液抽出を行い、酢酸エチル層を取り、減圧濃縮して 19.5 g のアモルファスを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(クロロホルム：メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10)て、化合物 5 を 6 mg、化合物 7 を 5 mg、化合物 11 を 24 mg、化合物 12 を 159 mg、化合物 13 を 6582 mg 得た。

【0041】

【実施例】

以下に、実施例を挙げて本発明について更に詳細に説明を加えるが、本発明がかかる実施例にのみ限定されることは言うまでもない。

【0042】

< 実施例 1 >

以下に示す方法に従って、本発明の化合物である、化合物 13 の作用をドーズを振って調べた。HOS : HR - 1 ヘアレスマウス(雌、12 w)を 1 ケージに 5、あるいは 20 匹入れた後、3、7 日目に背部の血流量をレーザードップラー計(PIMI I, Lissca 社)で測った。この期間中に、1 ケージ 20 匹飼いの 3 つの動物群に毎日化合物 13 を 1% CMC 水溶液に分散させて、ドーズを変えて経口投与した。ドーズは 1 mg / Kg、10 mg / Kg、100 mg / Kg の 3 種とした。その後、続いて、7 日目に各動物にテープストリッピングで背部の一部に障害を与えた後、その部位の経表皮水分蒸散量を経日に 5 日間測った。実験期間中、各動物の体重も測定した。20 匹飼いの動物に、ストレス的な兆候(摂餌量の低下、体重減少、副腎肥大、胸腺萎縮、Neopinephirine、Epinephirine、DA 量の上昇および皮膚再生能の低下)が認められた。また、皮膚血流量の低下も起きていた。化合物 13 の経口投与は過密負荷動物の皮膚血流量を上昇させる傾向を示した。また、皮膚の再生能を有意に改善させた。尚、対照は 5 匹飼いの動物として、これとの比較を行った。結果は表 1 に示す。1 mg / Kg より効果が見られることがわかる。

【0043】

【表 1】

| | 正常群 | 対照群 | 1 mg/Kg | 10 mg/Kg | 100 mg/Kg |
|------|-------|-------|---------|----------|-----------|
| 血流量 | | | | | |
| 7日前 | 3.75 | 3.76 | 3.74 | 3.71 | 3.70 |
| 4日前 | 3.83 | 3.41 | 3.62 | 3.72 | 3.73 |
| 0日 | 3.91 | 3.43 | 3.72 | 3.71 | 3.73 |
| TEWL | | | | | |
| 損傷前 | 13.6 | 13.4 | 16.2 | 15.3 | 16.7 |
| 損傷直後 | 105.4 | 108.1 | 103.1 | 102.6 | 102.2 |
| 1日 | 121.2 | 134.8 | 102.9 | 101.7 | 100.6 |
| 2日 | 65.3 | 86.2 | 71.9 | 73.8 | 67.2 |
| 3日 | 51.4 | 77.1 | 50.3 | 49.3 | 48.5 |

10

【0044】

<実施例2>

実施例1と同様の手技で、化合物1～12、化合物13の誘導体、化合物1～13を含む生薬抽出物の効果を調べた。観察ポイントは、血流量がストレス前の7日前と損傷直前の0日の2ポイント、TEWL（経皮的水分散逸量）が損傷直前、損傷直後、損傷後3日の3ポイントとした。又、経口投与する検体のドーズは10mg/Kgとした。結果を表2に示す。化合物1～12、化合物13の誘導体、化合物1～13を含む生薬抽出物は何れも化合物13と同様の効果を有することがわかる。

【0045】

【表2】

20

| 検体 | 血流量 | | T EWL | | |
|---------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | 7日前 | 0日 | 損傷直前 | 損傷直後 | 損傷後3日 |
| 化合物1 | 3. 72 | 3. 76 | 14. 5 | 104. 2 | 52. 4 |
| 化合物2 | 3. 81 | 3. 87 | 15. 2 | 110. 7 | 53. 8 |
| 化合物3 | 3. 76 | 3. 82 | 13. 8 | 106. 3 | 50. 7 |
| 化合物4 | 3. 82 | 3. 83 | 14. 8 | 102. 5 | 49. 4 |
| 化合物5 | 3. 67 | 3. 71 | 13. 9 | 101. 3 | 49. 3 |
| 化合物6 | 3. 84 | 3. 86 | 15. 2 | 102. 7 | 51. 8 |
| 化合物7 | 3. 78 | 3. 79 | 14. 6 | 103. 1 | 50. 9 |
| 化合物8 | 3. 70 | 3. 73 | 13. 6 | 100. 3 | 48. 8 |
| 化合物9 | 3. 72 | 3. 75 | 14. 1 | 101. 9 | 49. 3 |
| 化合物10 | 3. 74 | 3. 80 | 13. 7 | 100. 5 | 48. 6 |
| 化合物11 | 3. 84 | 3. 86 | 13. 1 | 99. 6 | 46. 8 |
| 化合物12 | 3. 71 | 3. 74 | 13. 4 | 101. 7 | 48. 1 |
| 化合物14 | 3. 83 | 3. 87 | 14. 3 | 104. 2 | 49. 8 |
| 化合物15 | 3. 85 | 3. 90 | 13. 9 | 102. 7 | 50. 6 |
| 化合物16 | 3. 77 | 3. 82 | 13. 3 | 98. 6 | 53. 1 |
| 化合物17 | 3. 82 | 3. 86 | 13. 8 | 101. 3 | 51. 8 |
| 化合物18 | 3. 71 | 3. 74 | 13. 3 | 102. 1 | 47. 6 |
| 化合物19 | 3. 79 | 3. 85 | 14. 4 | 106. 2 | 52. 3 |
| アモルファス1 | 3. 82 | 3. 86 | 14. 2 | 107. 2 | 52. 1 |
| アモルファス2 | 3. 76 | 3. 80 | 15. 3 | 106. 5 | 49. 6 |
| アモルファス3 | 3. 78 | 3. 87 | 15. 2 | 102. 9 | 53. 1 |
| アモルファス4 | 3. 80 | 3. 82 | 14. 6 | 104. 6 | 52. 7 |
| アモルファス5 | 3. 65 | 3. 76 | 13. 8 | 106. 8 | 49. 8 |

10

20

30

【0046】

<実施例3>

以下に示す处方に従って、本発明の経口投与組成物である、食品(100mg錠剤)を作成した。即ち、処方成分をグラッド造粒装置に仕込み、10重量部の水を噴霧しながら造粒し、100メッシュ・パス、200メッシュ・オンで篩過した後、100mg錠に打錠して錠剤を得た。

化合物又は誘導体*

60重量部

結晶セルロース

10重量部

乳糖 24重量部

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 5重量部

ステアリン酸マグネシウム 1重量部

40

【0047】

【表3】

| | |
|--------|----------|
| 実施例 | 化合物又は誘導体 |
| 実施例 3 | 化合物 1 |
| 実施例 4 | 化合物 2 |
| 実施例 5 | 化合物 3 |
| 実施例 6 | 化合物 4 |
| 実施例 7 | 化合物 5 |
| 実施例 8 | 化合物 6 |
| 実施例 9 | 化合物 7 |
| 実施例 10 | 化合物 8 |
| 実施例 11 | 化合物 9 |
| 実施例 12 | 化合物 10 |
| 実施例 13 | 化合物 11 |
| 実施例 14 | 化合物 12 |
| 実施例 15 | 化合物 13 |
| 実施例 16 | 化合物 14 |
| 実施例 17 | 化合物 15 |
| 実施例 18 | 化合物 16 |
| 実施例 19 | 化合物 17 |
| 実施例 20 | 化合物 18 |
| 実施例 21 | 化合物 19 |
| 実施例 22 | アモルファス 1 |
| 実施例 23 | アモルファス 2 |
| 実施例 24 | アモルファス 3 |
| 実施例 25 | アモルファス 4 |
| 実施例 26 | アモルファス 5 |

【0048】

40

<実施例 27>

実施例 15 の錠剤を用いて使用テストを行い、本発明の経口投与組成物の敏感肌に対する作用を確かめた。即ち、敏感肌を自認するパネラーであって、SOC スコアにおいて、ストレス過剰負荷状態であることが推定されたパネラー 36 名を偏りがないように 18 人ずつ 2 群に分けた。1 群には実施例 15 の食品を渡し、もう 1 群には実施例 15 の化合物 13 を結晶セルロースに置換した比較例 1 の食品を渡した。これを 1 日 10錠ずつ数回に分けて、1 ヶ月間服用してもらい、肌の状態がどの様に変わったかをアンケートで答えてもらった。即ち、アンケートの選択肢は（1）肌の状態が良くなかった、（2）肌の状態に変化はない、（3）肌の状態は悪くなったの 3 つであり、この内、1 者を選択してもらった。結果を表 3 に示す。これより、本発明の経口投与組成物である食品は、ストレス負荷に

50

よる悪影響を排除し、前記過負荷ストレスによって引き起こされていた肌の過敏性を改善できることがわかる。

【0049】

【表4】

| 群 | 良くなつた | 変化無し | 悪くなつた |
|-------|-------|------|-------|
| 実施例15 | 11 | 7 | |
| 比較例1 | 2 | 15 | 1 |

10

【0050】

<実施例28>

実施例27と同様に、敏感肌を自認していて、且つ、SOCスコアではストレスの過剰負荷が認められないパネラー6名に、実施例15の食品を1日10錠ずつ数回に分けて、1ヶ月間服用してもらい、(1)肌の状態が良くなつた、(2)肌の状態に変化はない、(3)肌の状態は悪くなつたの3者択一で評価してもらった。結果は全員の評価が(2)肌の状態に変化ないと評価した。これにより、本発明の経口投与組成物の作用はストレスの影響緩和によるものであることがわかった。

【0051】

20

【発明の効果】

本発明によれば、全身のシステムを通じてのストレス克服手段による、微小循環不全に起因する肌荒れの改善手段を提供することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 25/00 (2006.01) A 6 1 P 25/00
C 0 7 J 63/00 (2006.01) C 0 7 J 63/00

(72)発明者 石田 均司
静岡県静岡市瀬名5丁目7番23号
(72)発明者 辻 邦郎
静岡県静岡市池田1375-11
(72)発明者 福田 寿之
神奈川県横浜市戸塚区560番地 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
(72)発明者 松本 克夫
神奈川県横浜市戸塚区560番地 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内

審査官 斎藤 恵

(56)参考文献 特開2001-213778 (JP, A)
特表平10-509959 (JP, A)
国際公開第00/063148 (WO, A1)
特開2001-199996 (JP, A)
Pharmacological Studies of Panacis Japonici Rhizoma. II, Chemical & pharmaceutical bulletin, 1977年, Vol.25, No.6, p.1391-1398

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-567
C07J 63/00