

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5165894号
(P5165894)

(45) 発行日 平成25年3月21日(2013.3.21)

(24) 登録日 平成24年12月28日(2012.12.28)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 31/122 (2006.01)	A 6 1 K 31/122
A 6 1 K 36/02 (2006.01)	A 6 1 K 35/80 Z
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04

請求項の数 2 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2006-546657 (P2006-546657)	(73) 特許権者	390011877
(86) (22) 出願日	平成17年12月2日(2005.12.2)		富士化学工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2005/022218		富山県中新川郡上市町横法音寺5番地
(87) 国際公開番号	W02006/059730	(74) 代理人	100085109
(87) 国際公開日	平成18年6月8日(2006.6.8)		弁理士 田中 政浩
審査請求日	平成20年11月19日(2008.11.19)	(72) 発明者	高橋 二郎
前置審査			日本国富山県中新川郡上市町横法音寺5番地 富士化学工業株式会社 社内
		(72) 発明者	深間内 誠
			日本国三重県鈴鹿市国府町112番地1 鈴鹿回生病院内
		(72) 発明者	田中 公
			日本国三重県鈴鹿市国府町112番地1 鈴鹿回生病院内 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 体脂肪率減少薬剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヘマトコッカス藻を破碎し溶媒で抽出して得られるアスタキサンチン含有抽出物からなる体脂肪率減少薬剤。

【請求項2】

更に活性成分及び可溶剤のうち少なくとも1種を含有する請求項1記載の体脂肪率減少薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヘマトコッカス藻を破碎し溶媒で抽出して得られるアスタキサンチン含有抽出物からなる体脂肪率減少薬剤に関する。これを薬剤として投与して摂取することにより体脂肪減少や肥満やそれに伴う疾病の予防、改善及び治療に有効である。

【背景技術】

【0002】

近年、食事の高カロリー化や生活習慣の変化、運動不足、ストレスなどの原因によって生活習慣病が増加しており、大きな社会問題となっている。特に体脂肪率が増加する肥満や過体重は、日本人全体の2割以上を占める大きな問題である。肥満とは、消費エネルギーよりも摂取エネルギーの方が過剰となり、脂肪組織が通常以上に蓄積した身体状況のことをいい、日本人では体脂肪率が成人男性では25%以上、女性では30%以上を指す。

肥満になると、体脂肪が多く蓄積することにより高血圧症、心血管障害、高脂血症、動脈硬化、糖尿病等の種々の疾病を引き起こし、血管障害、視力障害、神経障害、抵抗力低下等の合併症を併発する。生活習慣病の大きな要因を占める肥満を解消する手段について多くの研究が行われており、食事療法、運動療法、薬物療法などさまざまな治療法が開発され実施されている。

【0003】

一般的には、肥満の治療として、食事療法や運動療法が行われているが、食事のエネルギー摂取の増大や労働環境の変化など現代社会においては継続的なカロリー摂取制限法（ダイエット）や適度な運動を行うための時間や空間をとる運動療法は、実際に行うのが困難である。

10

【0004】

肥満の薬物療法としては、脂肪組織での脂肪分解の亢進などによるエネルギー消費を促進する方法と、脂質、糖質などの消化管からの吸収阻害や摂食抑制などのエネルギー摂取を抑制する方法などが行われている。しかし、薬物療法は適切な投与が必要であり、過剰摂取により必要な栄養の摂取を妨げることや吸収される栄養のバランスを崩すこと等の副作用や医師の処方が必要であるため容易に使用できないという問題があった。

【0005】

天然由来で副作用がなく、食品として容易に摂取可能な体脂肪減少組成物が求められており、ガルシニアカンボジア種皮抽出物とダイダイの果実からなる体脂肪減少剤（特許文献1）、共役リノール酸を投与する方法（特許文献2）、ビタミンD3を投与する方法（特許文献3）が知られている。

20

【0006】

アスタキサンチンは -カロテンと同じカロテノイドの一種で、エビ、カニ等の甲殻類、サケ、タイ等の魚類、緑藻ヘマトコッカス等の藻類、赤色酵母ファフィア等の酵母類等、天然、特に海洋に広く分布する食経験豊かな赤色素であり、ビタミンEの約1000倍、 -カロテンの約40倍もの強力な抗酸化作用を有することが見いだされている。

【0007】

アスタキサンチンの有するその他の機能特性として、抗炎症作用、抗動脈硬化作用、糖尿病に対する作用、光傷害からの網膜保護作用、日周リズム調節作用、免疫賦活作用、抗ストレス作用、精子の質向上作用や膀胱がん誘発抑制等数多くの報告がなされている。また、運動に対する作用としては、筋肉持続力向上作用（特許文献4）、運動中での血中乳酸値上昇抑制効果（非特許文献1）、運動後の疲労回復効果（非特許文献2）が報告されている。

30

【0008】

しかし、ヘマトコッカス藻を破碎し溶媒で抽出したアスタキサンチン含有抽出物が体脂肪率を減少又は体脂肪率の増加を抑制し、この結果として肥満の治療や予防効果を有する旨の報告は未だなされていない。

【特許文献1】日本国特開第2001-321126号公報

【特許文献2】日本国特表平第10-508189号公報

【特許文献3】日本国特開平第3-3210156号公報

【特許文献4】日本国特表第2001-514215号公報

40

【非特許文献1】臨床医薬、18(9)、1085-1100、2002年

【非特許文献2】疲労と休養の科学、18(1)、35-46、2003年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、体脂肪率減少薬剤を提供することを課題とする。その結果、体脂肪の過剰による肥満によって生じる各種の疾病を治療、改善又は予防し、並びに痩身効果による美的体型の現出・維持を達成する。

【課題を解決するための手段】

50

【0010】

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究した結果、ヘマトコッカス藻を破碎し溶媒で抽出したアスタキサンチン含有抽出物による体脂肪率の減少、体脂肪率の増加抑制効果を示すことを見出し、本発明を完成させた。

【0011】

すなわち、本発明は、

- (1) ヘマトコッカス藻を破碎し溶媒で抽出して得られるアスタキサンチン含有抽出物からなる体脂肪率減少薬剤(以下、「体脂肪率減少剤」と記す。)であり、
- (2) 更に活性成分及び可溶剤のうち少なくとも1種を含有する請求項1記載の体脂肪率減少剤である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明のヘマトコッカス藻を破碎し溶媒で抽出して得られるアスタキサンチン含有抽出物からなる体脂肪率減少剤を、薬剤として投与又は摂取することにより、副作用がなく体脂肪率を減少又は体脂肪率の増加を抑制することができ、体脂肪の過多すなわち肥満が原因となっている疾病の治療、改善及び予防することができる。

【0014】

ヘマトコッカス藻として、培養や抽出のしやすさ、アスタキサンチンを最も高濃度で含有することや生産性の高さから緑藻ヘマトコッカスが好ましい。

ヘマトコッカス藻は、ボルボックス目クラミドモナス科に属する緑藻類である。通常は緑藻類であるためクロロフィル含量が高く緑色であり、2本の鞭毛によって水中を遊泳している。しかし、栄養源欠乏や温度変化等の飢餓条件では休眠胞子を形成し、アスタキサンチン含量が高くなり赤い球形となる。本発明においては、いづれの状態でのヘマトコッカスを用いることができるが、アスタキサンチンを多く含有した休眠胞子となったヘマトコッカスを用いるのが好ましい。また、ヘマトコッカス属に属する緑藻類では、例えば、ヘマトコッカス・プルビアリス(Haematococcus pluvialis)、ヘマトコッカス・ラクユストリス(Haematococcus lacustris)、ヘマトコッカス・カペンシス(Haematococcus capensis)、ヘマトコッカス・ドロエバケンシス(Haematococcus droebakensis)、ヘマトコッカス・ジンバビエンス(Haematococcus zimbabwiensis)などを用いることができ、ヘマトコッカス・プルビアリス(Haematococcus pluvialis)が最も好ましい。

【0015】

ヘマトコッカス藻類の培養方法としては、異種微生物の混入・繁殖がなく、その他の夾雑物の混入が少ない密閉型の培養方法が好ましく、例えば、一部解放型のドーム形状、円錐形状又は円筒形状の培養装置と装置内で移動自在のガス吐出装置を有する培養基を用いて培養する方法(国際公開第99/50384号公報)や、密閉型の培養槽内に光源を入れ内部から光を照射して培養する方法、密閉型で円筒形状や平板状又はチューブ型の培養層を用いる方法、ならびにピーク波長が約540nm以下の波長の光を照射することによって培養する方法(特開2004-147641号公報)が適している。

【0016】

本発明のアスタキサンチンを含有するヘマトコッカス藻からの抽出物を得る方法としては、(1)ヘマトコッカスを乾燥し破碎した後、二酸化炭素を抽出溶媒として超臨界抽出を行い、二酸化炭素を除去して抽出物を得る方法〔超臨界抽出法〕、(2)ヘマトコッカス藻を粉碎し溶媒で抽出し、溶媒を除去して抽出物を得る方法〔粉碎抽出法〕があげられる。

【0017】

超臨界抽出法を、以下に具体的に説明する。アスタキサンチンを含有したヘマトコッカス藻を乾燥し破碎したのち、抽出層に充填し、超臨界状態の二酸化炭素を抽出剤として抽出し、二酸化炭素を除去して抽出物を得る。超臨界状態の物質は、液体と同様の抽出能力

10

20

30

40

50

を有しながら、気体に近い拡散能力を有し、抽出効率が高く、さらには、抽出溶媒である抽出剤を残さず容易に完全に分離することができる。例えば、特開2004-41147号公報に記載の方法で超臨界抽出を行うことができる。

【0018】

抽出剤として二酸化炭素の場合の超臨界抽出の条件としては、通常、温度が31～80、好ましくは31～50、圧力が7.38～40MPa、好ましくは10～38MPaである。ここで、二酸化炭素の超臨界流体には、超臨界状態すなわち温度および圧力が臨界温度、臨界圧力を超過した状態の流体のみに限らず、温度、圧力の両者が臨界点の近傍にあるものなど、いわゆる亜臨界状態の流体も含む。

【0019】

抽出能力を向上させるため、二酸化炭素の超臨界流体に補助溶剤を加えて、抽出能力を向上させることができる。補助溶剤としては、グリセリン、エタノール、水などがあり、グリセリンが好ましい。補助溶剤は、抽出速度の変化により、増減させることができる。例えば、抽出時間が長くなると抽出速度が下がるため、超臨界流体への補助溶剤の添加量を多くするとよい。

【0020】

抽出に用いることができるヘマトコッカスは、常法に従って、粉碎・乾燥したものをを用いることができ、例えば、W02002/077105号パンフレットに記載の方法で粉碎・乾燥を行い粉末を得ることができる。粉末状のまま充填しても、あらかじめ湿式でペレット状、球状等の形状に形成してから充填してもよい。粉体および/または成形体に、あらかじめ、上述の補助溶剤や抽出促進剤を混合しておくことにより、抽出性を高めることができる。

【0021】

抽出促進剤とは、ヘマトコッカス藻類に含まれる油脂類であり、同様の物質をあらかじめ添加しておくことで、成形体の多孔質化を促進し超臨界流体との接触面積を多くすることにより、抽出性能を向上させるものと考えられる。油脂類とは、例えば、炭素数が8個ないし12個の中鎖脂肪酸トリグリセリド、菜種油、コーン油、オリーブ油等からなる1種以上であり、炭素数が8個ないし12個の中鎖脂肪酸トリグリセリドが好ましい。

【0022】

粉碎抽出法を以下に具体的に説明する。粉碎抽出法は、ヘマトコッカス藻を粉碎し、内容物を有機溶媒で抽出し、有機溶媒を除去して抽出物を得る方法である。ヘマトコッカス藻の破碎は、水又は有機溶媒中で行うことができる。ヘマトコッカス藻を水で粉碎する場合は、噴霧乾燥などの方法で乾燥を行い水を除去した後、有機溶媒で抽出する。特に、ヘマトコッカスを有機溶媒に懸濁した後、粉碎機に通して細胞を粉碎とともに抽出し、固形物除去して、有機溶媒を除去して抽出物を得る方法が好ましい。この方法は、ヘマトコッカス藻に余分な加熱を行わず、また抽出経路で空気に曝されないため、脂質やアスタキサンチンなど抽出物内物質の酸化が抑制され、製造途中で不純物の生成が極めて少ないという特徴がある。例えば、本願出願人が、先に出願(特願2004-253525)した方法をあげることができる。

【0023】

ここで用いるヘマトコッカスは、湿末または乾燥物を用いることができる。必要に応じて界面活性剤、抗酸化剤を添加することができる。界面活性剤としては、例えば、ポリグリセリン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステルがあげられる。抗酸化剤としてはビタミンE(トコフェロール)、ビタミンE誘導体、トコトリエノール、ローズマリー抽出物、ビタミンC、ビタミンC誘導体、グルタチオン、フィチン酸、カテキン類、フラボノイド類、-カロチン等が挙げられる。

【0024】

抽出に用いることができる有機溶媒は、例えばエタノール、メタノールなどのアルコール類、アセトン、エーテル、酢酸エチル、ヘキサン、ベンゼン、クロロホルム、塩化メチ

10

20

30

40

50

レンであり、好ましくはエタノール、メタノール、アセトン、ヘキサンであり、特に好ましくはアセトン、エタノール、ヘキサンである。

【0025】

ヘマトコッカス藻の破碎方法としては、これを有機溶媒中に懸濁させ、有機溶媒を使用可能な破碎機、例えば、高圧ホモジナイザー、超音波破碎機、ビーズミルなどを用いて湿式破碎することができ、好ましくはビーズミルで湿式破碎である。

【0026】

ビーズミルの破碎条件としては、抽出物の劣化を押さえるため短時間で行うのがよく、滞留時間としては1～30分、周速は2～30m/sec、用いられるビーズ径は0.2～5mm、破碎時の温度としては-10～50である。

【0027】

固形物除去処理方法としては、常法に従って、例えば、加圧濾過、減圧濾過、自然濾過などを行うことができる。

【0028】

溶媒の除去方法としては、常法に従って行えばよく、例えば減圧濃縮機などで濾液から有機溶媒を除去する。抽出物の劣化を押さえるため過剰な加温をしない方が良く、0～200、好ましくは20～80で行い、1回の処理時間は短い方が良く、0.5～20時間、好ましくは0.5～10時間で処理できる量で溶媒を除去する。有機溶媒を更に除去したい場合は、分子蒸留機や薄膜式遠心エバポレーターなどでさらに有機溶媒の濃度を減少させることができる。

【0031】

アスタキサンチンは突然変異原性が観察されず、安全性が高い化合物であることが知られて、食品添加物として広く用いられている（高橋二郎ほか：ヘマトコッカス藻アスタキサンチンの毒性試験 Ames試験、ラット単回投与毒性試験、ラット90日反復経口投与毒性試験，臨床医薬，20：867-881，2004.）。

【0037】

本発明のヘマトコッカス藻抽出物の体脂肪率減少効果を高めるために、ヘマトコッカス藻抽出物に、活性成分、吸着剤及び可溶剤のうち一種以上を配合することができる。活性成分としては、例えば、ビタミンA類、カロテノイド類、ビタミンB類、ビタミンC類、ビタミンD類、ビタミンE類、トコトリエノール、グルタチオン及びこれらの誘導体並びにこれらの塩； - リボ酸、デオキシリボ核酸、リボ核酸、アデノシン三リン酸、アデノシン一リン酸、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、グアニン、キサンチン、 - または - リノレイン酸、エイコサペンタエン酸、コハク酸、エストラジオール及びその誘導体並びにそれらの塩；アスパラゲン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、サリチル酸などの - ヒドロキシ酸及びそれらの誘導体並びにそれらの塩；血清除蛋白抽出物、脾臓抽出物、胎盤抽出物、鶏冠抽出物、ローヤルゼリー；酵母抽出物、乳酸菌抽出物、ピフィズ菌抽出物、霊芝抽出物；ニンジン抽出物、センブリ抽出物、ローズマリー抽出物、オウバク抽出物、ニンニク抽出物、ヒノキチオール、セファランチン、アロエ抽出物、サルビア抽出物、アルニカ抽出物、カミツレ抽出物、シラカバ抽出物、オトギリソウ抽出物、ユーカリ抽出物、ムクロジ抽出物、センブクカ抽出物、ケイケツウ抽出物、サンペンス抽出物、ソウハクヒ抽出物、トウキ抽出物、イブキトラノオ抽出物、クララ抽出物、サンザシ抽出物、シラユリ抽出物、ホップ抽出物、ノイバラ抽出物、ヨクイニン抽出物；D-フラクシオン、グリコーゲン、オクタコサノール、アリシン、コエンザイムQ10、カテキン；システイン及びその誘導体並びにその塩、ペプチド；リジン、硫化アリル、ピオチン、パントテン酸、コラーゲン、エラスチン、ケラチン及びこれらの誘導体並びにその塩類；ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸、ヘパリン、ケラタン硫酸；乳酸菌；鉄、モリブデン、カルシウム、亜鉛、セレン、マンガン、銅、ヨウ素などのミネラル類等があげられる。

トコフェロール、トコトリエノール、 - リボ酸、コエンザイムQ10、及びこれらの誘導体が好ましい。

10

20

30

40

50

【0039】

本発明の体脂肪率減少剤に配合できる可溶剤としては、中鎖脂肪酸トリグリセライド、食用油脂類、脂肪酸エステル、グリセリン、エチレングリコールなどがあげられる。本発明の体脂肪率減少剤は、ヘマトコッカス藻抽出物に活性剤及び/又は可溶剤を常法によって混合すればよい。これらの可溶剤は、アスタキサンチンが空気に接触する面積を減少させることによって、アスタキサンチンの酸化を防止することに有効である。また腸などの吸収部位まで保護するのに有効である。

【0040】

本発明の体脂肪率減少剤において、ヘマトコッカス藻抽出物をアスタキサンチン遊離体換算で0.01%~99.9%、好ましくは0.1%~80%、より好ましくは1%~50%含有することができる。

10

【0041】

アスタキサンチンを含むヘマトコッカス抽出物1重量部に対して、活性成分は0.01~1重量部、好ましくは0.02~0.5重量部であり、可溶剤は0.2~20重量部、好ましくは0.5~10重量部含まれる。

【0042】

本発明の体脂肪率減少剤の投与又は摂取量は、アスタキサンチン遊離体換算量を基準に成人では1日あたり、0.2mg~100mg、好ましくは0.5mg~20mgの服用量であり、経口投与または非経口投与で行う。投与量は、投与されるヒトの年齢、体重、状態の程度、投与形態によって異なる。

20

【0043】

本発明での体脂肪減少効果とは、体重の変化がないにもかかわらず、体脂肪を減少させ体脂肪率が減少する効果、並びに体脂肪の増加を抑制し体脂肪率の増加を抑制する効果である。本発明の体脂肪率減少剤を投与又は摂取している期間中に定期的に軽い運動を行うことによってさらに体脂肪の減少効果を高めることができる。本発明での体脂肪率減少剤を投与又は摂取することにより体脂肪の増加を抑止し、その結果肥満を防止する効果も有する。

【0044】

過剰な体脂肪を減少させることにより、肥満や過体重が原因であると言われている疾患、例えば、糖尿病、動脈硬化、高血圧、ガン、高脂血症、リュウマチ、高尿酸血症、変形性関節症、痛風、脳卒中、虚血性心疾患、呼吸障害、膵炎、腎炎、白内障、アルツハイマー病、アレルギー性疾患、老化、多汗症、虚血疾患、糖尿病の合併症である腎症や神経障害や網膜障害に関する疾病の治療・改善・予防効果も有している。神経障害においては、突発性の難聴、眼や顔面の異常（麻痺や痛み）、起立性低血圧、発汗の異常、下痢や便秘（消化器症状）、排尿障害、四肢の痛み、知覚の異常、筋肉の委縮、壊疽の治療・改善・予防に効果がある。眼の障害においては、白内障、単純網膜症、前増殖網膜症および増殖網膜症に効果がある。また、虚血性疾患においては脳梗塞・心筋梗塞の治療・改善・予防にも効果がある。

30

【0045】

本発明の体脂肪減少効果を高める運動としては、ウォーキング、バイクリング、クラミング、エアロビクス、マシントレーニング、水中エアロビクス、水中ウォーキングなどの有酸素運動が挙げられ、1週間に2~4回で、1回当たり30分~2時間の運動を行えばよい。

40

【0046】

本発明の体脂肪率減少剤は、これを医薬品に配合することができ、常法により、例えば、錠剤、舌下錠、丸剤、坐剤、散剤、粉剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、マイクロカプセル剤、注射剤、乳剤、貼付剤などの形態に製剤化することができる。例えば、錠剤は薬理的に受容しうる担体と均一に混合して打錠することにより、また、散剤、粉剤、顆粒剤は薬剤と担体とを乾式造粒または湿式造粒して製造することができ、湿式造粒としては、常法により、例えば、噴霧乾燥法、流動層造粒法、混練造粒法又は凍結乾燥法などにより

50

乾燥することにより製造できる。また、必要に応じて、常法によりチュアブル錠や口腔内速崩壊錠とすることができる。

【0047】

散剤、粉剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤はラクトース、グルコース、スクロース、マンニトール、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ハイドロタルサイト、無水リン水素酸カルシウムなどの賦形剤、でんぷん、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、マグネシウムステアレート、タルクなどの滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの表面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

【0048】

本発明の体脂肪率減少剤は、常法に従って、適宜なソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトールなどの糖アルコール、乳糖、ショ糖、マルチトールなどの糖類、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ハイドロタルサイト、マガルトレート、無水リン酸カルシウム、炭酸カルシウムなどの無機賦形剤、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、またはデンプン、寒天、クロスボピドン、結晶セルロースなどの崩壊剤、或いは二酸化珪素、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコールなどの滑剤、フレーバ剤、甘味料を配合し、各種製剤の形態にすることができる。例えば、錠剤、口腔内速崩壊錠、カプセル、顆粒、細粒などの固形投薬形態、エリキシル、シロップおよび懸濁液のような液体投薬形態で投与される。

【0049】

ヘマトコッカス藻抽出物中の遊離アスタキサンチンまたはそのエステルの分解や酸化を抑えるため、必要ならば、安定剤として抗酸化能を持つ物質を添加することができる。例えば、ビタミンA、ビタミンB、ビタミンC、ビタミンEまたはこれらのビタミン誘導体、トコトリエノール、システイン、グルタチオン、グルタチオンペルオキシターゼ、クエン酸類、リン酸類、ポリフェノール類、核酸類、漢方薬類、海草類、無機物などの既存の抗酸化剤から選ばれる一種または二種以上の混合物を添加することもできる。

【0050】

本発明の体脂肪率減少剤には必要ならばさらに他の抗酸化剤を添加してもよい。抗酸化剤は特に限定されるものでなく、抗酸化作用を有するものであれば適用可能である。例えば、レチノール、3,4-ジデヒドロレチノールなどのビタミンA類、ビタミンB、D-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸などのビタミンC類、トコフェロール、トコトリエノール、酢酸ビタミンE、コハク酸ビタミンEなどのビタミンE類、リン酸ビタミンE類、コエンザイムQ、フラボノイド、タンニン、エラグ酸、ポリフェノール類、ラジカル阻抑制剤、ヒドロペルオキシド分解剤、金属キレート剤、活性酸素除去剤、 α -カロチン、 β -カロチン、 γ -カロチン、及び δ -カロチンを含むカロチン類、トコキノン、及びこれらの薬学的に許容できる塩、並びにそれらの混合物からなる群から1種または2種以上選択することができる。

【0051】

注射剤は、有効成分を必要に応じてpH調製剤、緩衝剤、溶解剤、懸濁剤等、張化剤、安定化剤、防腐剤などの存在下、常法により製剤化することができる。

【0052】

懸濁剤としては、例えば、ポリソルベート80、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシルメチルセルロース、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、アラビアガム、粉末トラガントなどを挙げる事ができる。溶解剤としては、例えば、ポリソルベート80、水添ポリオキシエチレンヒマシ油、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げる事ができる。安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウムなどを挙げる事ができる。防腐剤としては、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール

10

20

30

40

50

ル、クロロクレゾールなどを挙げるができる。

【0053】

医薬品中の本発明の体脂肪率減少剤の配合量に関しては0.01~99.9重量%、好ましくは0.1~90重量%の量で含有させることができる。1日の投与量に応じて適宜、決めることができる。

【実施例1】

【0059】

本発明をさらに詳細に説明にするために以下に実施例をあげるが、本発明がこの実施例のみに限定されないことはいうまでもない。

【0060】

[ヘマトコッカス抽出物の製法]

乾燥未破碎ヘマトコッカス藻粉末80kg (AstaReal AB社製 アスタキサンチン含量3.7%)とミックスビタミンE (理研ビタミン、E700)2kgをアセトン120kgに分散させ、1mm径のガラスビーズを85%充填した防爆型のビーズミル試験機 [ダイノミルKDL-25BC、WAB製]を用いて、適時冷却しながら室温で、ディスク周速10m/s、流速100kg/hr.で破碎処理を2回行い、同時にカロテノイドを含む脂質画分を抽出した。破碎懸濁液全量を吸引濾過により抽出濾液を回収、さらに濾過残渣を40kgのアセトンでリンス3回行い、カロテノイドを含む脂質成分を完全に抽出した。得られた抽出濾液全量から減圧下(100torr、45℃)でアセトンを留去して、フリー体換算でアスタキサンチン5.0%を含有するヘマトコッカス抽出物を得た。ここで用いたヘマトコッカス藻を密閉系の培養装置で培養したものである。

このアヘマトコッカス濃縮物をフリー体換算でアスタキサンチンとして6mg含有するカプセル(実薬カプセル)に製剤し試験に供した。プラセボカプセル(対照カプセル)として同形のアスタキサンチン0mg含有カプセルを試験に供した。

【0061】

[被験者及び摂取法]

23~57歳の健常な女性である被験者32名を無作為に一群16名の二群に分け試験群と対照群とした。試験群と対照群への割付は二重盲検法で行い被験者及び試験実施者に試験終了まで各被験者がどちらの群に属するかわからないようにした。試験群は実薬カプセル、対照群はプラセボカプセルをそれぞれ1日2カプセル夕食後に服用させた。服用期間(試験期間)は6週間とした。全ての被験者について試験開始時(0週)、服用終了時(6週)に体脂肪率と体重を測定した。体脂肪率は体重計(TBF-511、(株)タニタ製)にて測定した。

【0062】

[試験期間中の運動負荷]

被験者に試験期間中に負荷する運動はウォーキングとし、運動量は試験開始前に最大心拍数法にて決定した。最大酸素摂取量40ml/kg体重/分以上の被験者に対しては最大心拍数の60~70%で、最大酸素摂取量40ml/kg体重/分未満の被験者に対しては最大心拍数の50~60%で連続40分間のウォーキングを行い、ウォーキングは1週間に3回実施した。

得られた測定値の比較は、各群の試験開始時と試験終了時是对応あるt検定にて、また群間の比較については対応のないt検定にて行った。

【0063】

[表1] 平均体脂肪率(%)の変化

10

20

30

40

	試験前 (%)	試験後 (%)	体脂肪変化率 (%)
試験群	27.6 ± 3.2	26.6 ± 2.9	-3.6
対照群	26.6 ± 3.1	26.8 ± 3.6	0.8

A : p < 0.05 (t - t e s t、対照群 v s 試験群)

【 0 0 6 4 】

[表 2] 平均体重 (k g) の変化

10

	試験前 (k g)	試験後 (k g)	体脂肪変化率 (%)
試験群	55.7 ± 5.4	55.5 ± 5.1	-0.4
対照群	54.1 ± 6.3	54.4 ± 6.3	0.68

A : p < 0.05 (t - t e s t、対照群 v s 試験群)

【 0 0 6 5 】

表 1 は平均体脂肪率の変化、表 2 は平均体重の変化を示す。試験群、対照群共に体重の有意な変化はみられなかった。体脂肪率において、試験群は 27.6% から 26.6% へと体脂肪の 3.6% の低下を示し、対照群は 26.6% から 26.8% へと変化したのみで有意な差は見られなかった。この結果より、アスタキサンチンを摂取することによって、体脂肪率が減少することは明かである。

20

【 0 0 6 6 】

[製剤例 1] 錠剤

下記成分を下記組成比 (重量%) で均一に乾式法で混合して粉末化したのち、1 粒 300 m g の錠剤とした。

ヘマトコッカス抽出物	30 m g
乳糖	70 m g
でんぷん	70 m g
カゼンナトリウム	6 m g
ゼラチン	6 m g
セルロース	109 m g
二酸化ケイ素	3 m g
シヨ糖脂肪酸エステル	6 m g

30

ヘマトコッカス抽出物はアスタキサンチンをフリー体換算で 5 重量% を含む。

【 0 0 6 7 】

[製剤例 2] 軟カプセル剤

ヘマトコッカス抽出物 (アスタキサンチンを 5 重量% 含有) と食用油脂を混合し、常法により下記成分からなるソフトカプセル剤皮の中に充填し、1 粒 300 m g のソフトカプセルを得た。

40

内容物

ヘマトコッカス抽出物	20 m g
食用油脂	150 m g

剤皮

ゼラチン	100 m g
グリセリン	30 m g

【 0 0 6 8 】

[製剤例 3] ドリンク剤

50

下記成分を配合し、常法に従って、水10kgを加えてドリンク剤を調製した。

ヘマトコッカス抽出物水溶液*	25g	
液糖	4000g	
DL-酒石酸ナトリウム	1g	
クエン酸	50g	
ビタミンC	50g	
ビタミンE	150g	
シクロデキストリン	25g	
塩化カリウム	5g	
硫酸マグネシウム	2g	10

*特開2001-316601の実施例の方法で調整したヘマトコッカス抽出物水溶液(アスタキサンチン1%含有)

【0069】

[製剤例4] スティック顆粒

下記成分を配合し、常法に従って造粒し、5g入りスティック顆粒を製造した。

アスタリールパウダー*	5%	
ビタミンBミックス	1%	
ニコチン酸	0.1%	
パントテン酸	0.1%	
タウリン	10%	20
グルタミン酸	1%	
GABA	0.01%	
アスパラギン酸	0.05%	
BCAA	0.5%	
クエン酸	10%	
ビタミンC	10%	
-オリザノール粉末	0.15%	
CMCNa	適宜	
デキストリン	適宜	

*アスタキサンチン1重量%含有ヘマトコッカス抽出物の粉末

30

フロントページの続き

審査官 三輪 繁

- (56)参考文献 特開2007-238441(JP,A)
特開2003-095930(JP,A)
特開2003-335668(JP,A)
特開2003-064360(JP,A)
特開2002-233331(JP,A)
特開平10-155459(JP,A)
国際公開第2004/011423(WO,A1)
特表2003-510353(JP,A)
国際公開第2005/074907(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/122
A61K 36/02
CAplus/REGISTRY/MEDLINE(STN)
JSTPlus(JDreamII)