

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 17 年 5 月 26 日 (2005.5.26)

【公開番号】特開 2003-321369 (P2003-321369A)

【公開日】平成 15 年 11 月 11 日 (2003.11.11)

【出願番号】特願 2002-132205 (P2002-132205)

【国際特許分類第 7 版】

A 6 1 K 31/56

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 25/00

C 0 7 J 63/00

【F I】

A 6 1 K 31/56

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 25/00

C 0 7 J 63/00

【手続補正書】

【提出日】平成 16 年 8 月 3 日 (2004.8.3)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

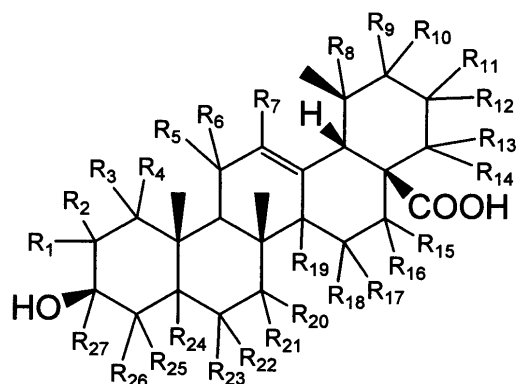
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次に示す一般式 (1) に表される化合物、その塩又は誘導体を含むことを特徴とする、ストレス緩和用の経口投与組成物。

【化 1】



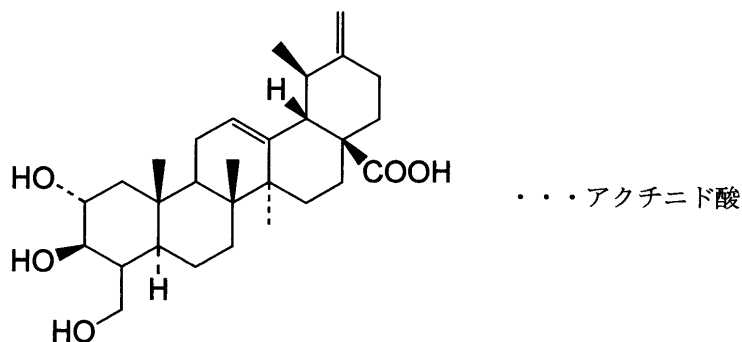
一般式 (1)

(但し、式中 $R_1 \sim R_{27}$ はそれぞれ独立に水素原子、酸素原子、水酸基を有していても良い炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、炭素数 1 ～ 4 のアルケニル基、炭素数 1 ～ 4 のアシル基でアシル化されていても良い水酸基、カルボキシル基又はホルミル基を表し、 R_1 と R_2 、 R_3 と R_4 、 R_5 と R_6 、 R_9 と R_{10} 、 R_{11} と R_{12} 、 R_{13} と R_{14} 、 R_{15} と R_{16} 、 R_{17} と R_{18} 、 R_{20} と R_{21} 、 R_{22} と R_{23} 、 R_{25} と R_{26} はそれぞれ同一の原子に結合することができる。)

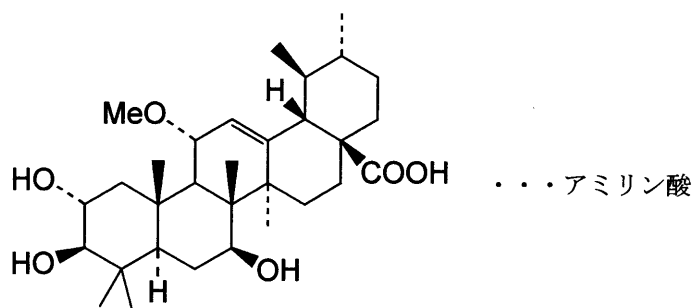
【請求項 2】

一般式(1)に表される化合物が、アクチニド酸(Actinidic acid; 化合物1)、アミリン酸(Amirinic acid; 化合物2)、3-エピマイクロメール酸(3-epi-Micromeric acid; 化合物3)、イレクジノールB(IrekudinolB; 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)、又はウルソール酸(化合物13)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。

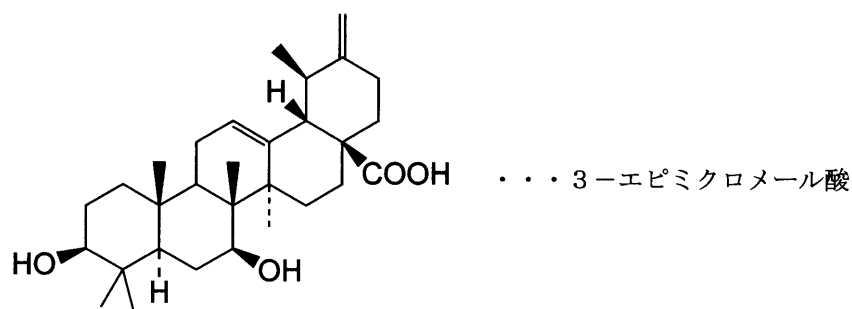
【化2】



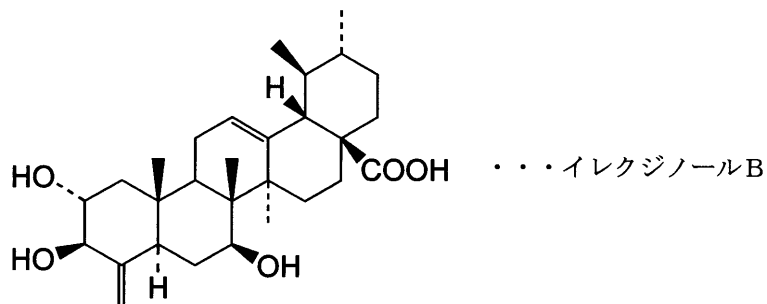
【化3】



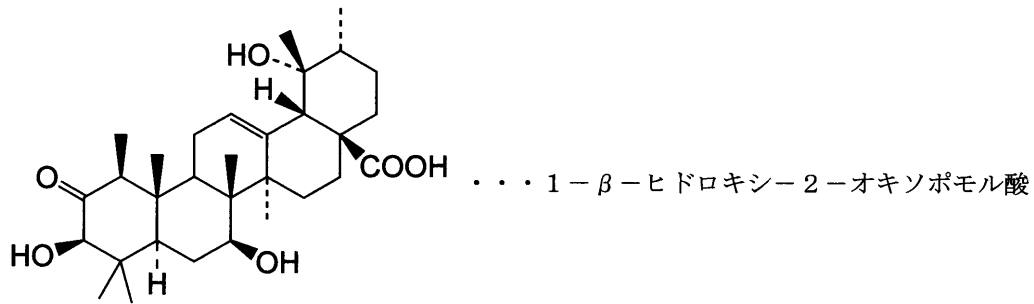
【化4】



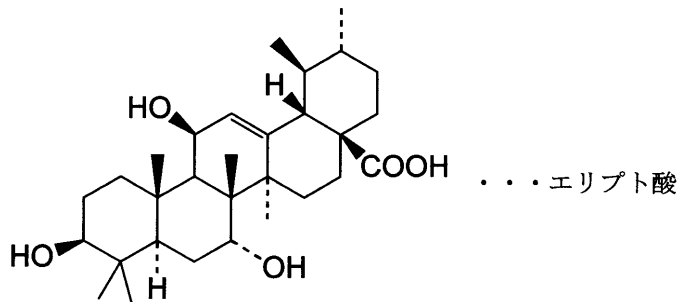
【化5】



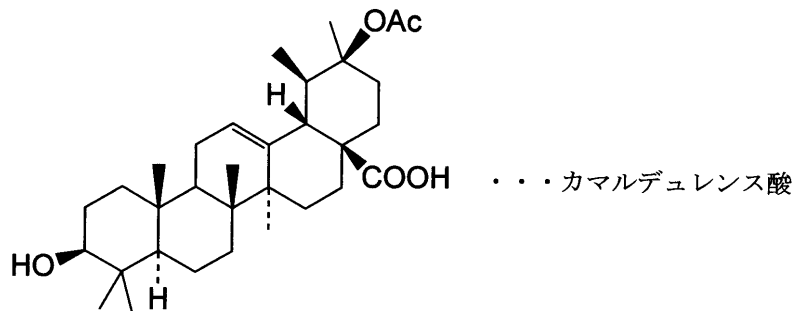
【化 6】



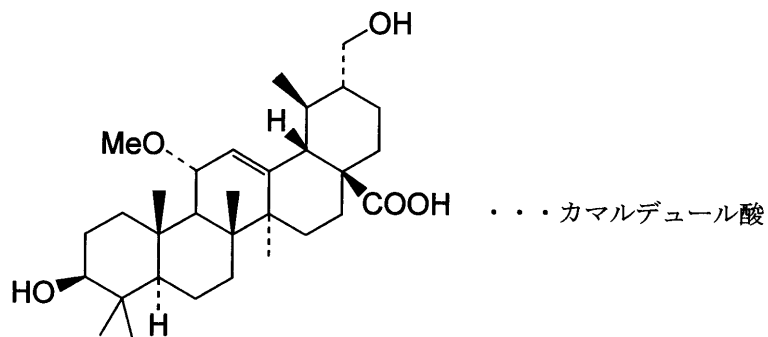
【化 7】



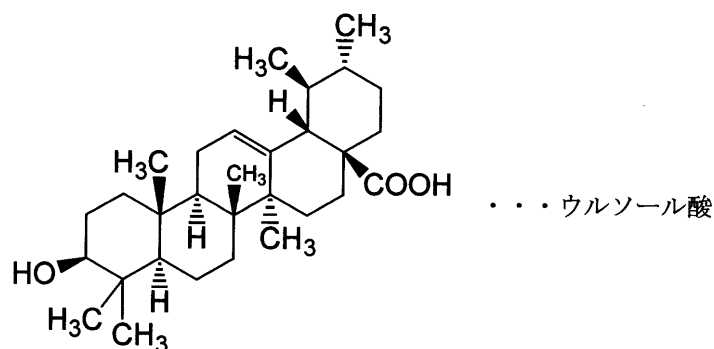
【化 8】



【化 9】



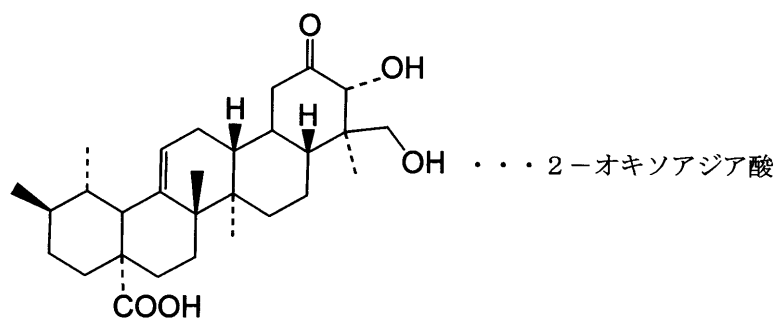
【化 1 0】



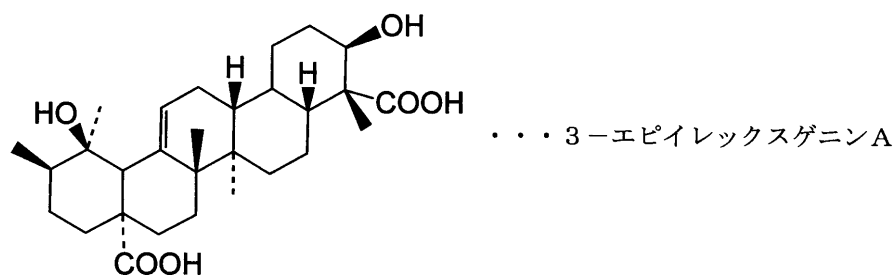
【請求項 3】

2 - オキシアジ酸 (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-Pinfaensic acid; 化合物 11) もしくはモリノウルソール酸 B (Morinoursolic acid B; 化合物 12)、それらの塩または誘導体を含むことを特徴とする、ストレス緩和用の経口投与組成物。

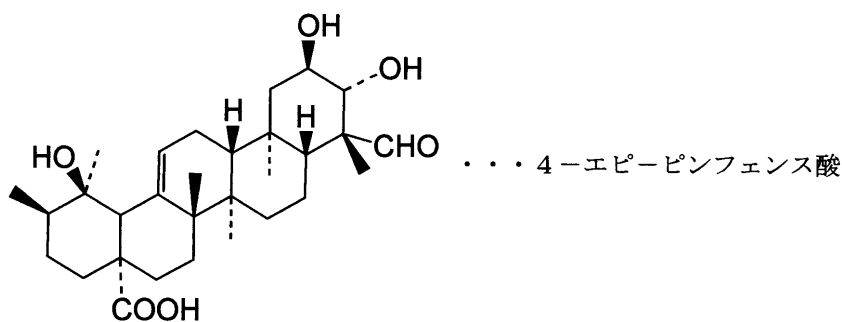
【化 1 1】



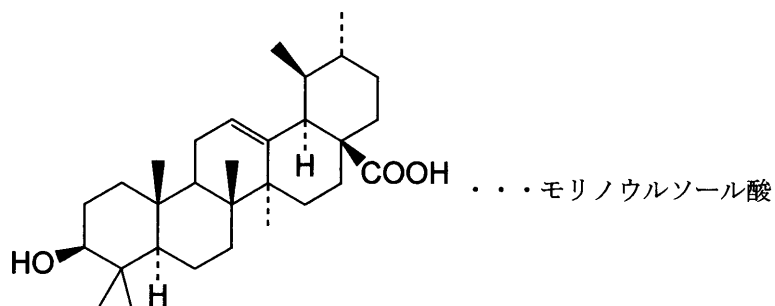
【化 1 2】



【化 1 3】



【化 1 4】



【請求項 4】

誘導体が、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であることを特徴とする、請求項 1 ～ 3 何れか 1 項に記載の経口投与組成物。

【請求項 5】

一般式 (1) に表される化合物、または化合物 9 ～ 12 の基源が植物生薬であることを特徴とする、請求項 1 ～ 4 何れか 1 項に記載の経口投与組成物。

【請求項 6】

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 ～ 5 何れか 1 項に記載の経口投与組成物。

【請求項 7】

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 6 に記載の経口投与組成物。

【請求項 8】

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 7 に記載の経口投与組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

【課題の解決手段】

このような状況に鑑みて、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、鋭意研究努力を重ねた結果、一般式 (1) に表される化合物もしくは化合物 9 ～ 12、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ができることを見出し、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) 上記に示す一般式 (1) に表される化合物、その塩又は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。

(2) 一般式 (1) に表される化合物が、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)、またはウルソール酸 (化合物 13) であることを特徴とする、(1) に記載の経口投与組成物。

(3) 2 - オキソアジ酸 (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-Pinfaensic acid; 化合物 11)、もしくはモリノウルソール酸B (Morinoursolic acidB; 化合物 12)、それらの塩または誘導体を含むことを特徴とする、ストレス緩和用の経口投与組成物。

(4) 誘導体が、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であることを特徴とする、(1) ~ (3) のいずれかに記載の経口投与組成物。

(5) 一般式 (1) に表される化合物、または化合物 9 ~ 12 の基源が植物生薬であることを特徴とする、(1) ~ (4) の何れかに記載の経口投与組成物。

(6) 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) ~ (5) の何れかに記載の経口投与組成物。

(7) 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、(6) に記載の経口投与組成物。

(8) 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、(7) 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。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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一般式 (1) に表される化合物または化合物 9 ~ 12

本発明の経口投与組成物は、上記一般式 (1) に示される化合物または化合物 9 ~ 12 を有することを特徴とする。一般式 (1) において、R1 ~ R27 はそれぞれ独立に水素原子、酸素原子、水酸基を有しても良い炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 4 のアシル基でアシル化されていても良い水酸基、カルボキシル基又はホルミル基を表し、R1 と R2、R3 と R4、R5 と R6、R9 と R10、R11 と R12、R13 と R14、R15 と R16、R17 と R18、R20 と R21、R22 と R23、R25 と R26 はそれぞれ同一の原子に結合することができることと定義される。水酸基を有しても良い炭素数 1 ~ 4 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、1 - メチルエチル基、ブチル基、1 - メチルプロピル基、2 - メチルプロピル基、1, 1 - ジメチルエチル基、ヒドロキシメチル基、2 - ヒドロキシエチル基、1 - ヒドロキシエチル基、3 - ヒドロキシプロピル基などが好ましく例示できる。炭素数 1 ~ 4 のアルケニル基としては、トリテルペン部分と二重結合を共有するメチレニル基、2 - エチレニル基、2 - プロピレニル基、2 - ブテニル基、3 - ブテニル基などが好ましく例示できる。炭素数 1 ~ 4 のアシル基でアシル化されていても良い水酸基の当該アシル基としては、アセチル基、プロピオニル基等が好ましく例示できる。又、R1 と R2、R3 と R4、R5 と R6、R9 と R10、R11 と R12、R13 と R14、R15 と R16、R17 と R18、R20 と R21、R22 と R23、R25 と R26 はそれぞれ同一の原子に結合することとは、前記メチレニル基のように同一炭素原子と結合した形態の基やカルボニル基のように同一酸素原子と結合した形態の基を取ることができるという意味のことである。この様な、一般式 (1) に表される化合物の具体例としては、例えば、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 (IrekudinolB; 化合物 4)、1 - - ヒドロキシ - 2 - オキソボモル酸 (1 - - Hydroxy-2-oxopomolic acid; 化合物 5)、エリプト酸 (Eliptic 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)、又はウルソール酸 (化合物 13) が好ま

しく例示できる。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

この様な一般式(1)に表される化合物または化合物9~12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、例えば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、一般式(1)に表される化合物または化合物9~12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、一般式(1)に表される化合物または化合物9~12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、前記一般式(1)に表される化合物もしくは化合物9~12、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、これらの一般式(1)に表される化合物または化合物9~12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。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

前記一般式(1)に表される化合物または化合物9~12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、例えば、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。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

一般式(1)に表される化合物または化合物9~12の誘導体としては、エステルが特に好ましく例示できる。一般式(1)に表される化合物または化合物9~12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一般式(1)に表される化合物または化合物9~12のカル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特に好ましい。かかる誘導体は、一般式(1)に表される化合物または化合物9~12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、水酸基のアシル化であれば、トリエチルアミンなどの塩基の存在下アシルクロリドを反応させることにより誘導することができるし、カルボキシル基とアルコールのエステルであれば、一般式(1)の化合物または化合物9~12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。このようなエステルの、アシル基の炭化水素部分或いは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好ましく例示できる。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。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

かくして得られた、一般式(1)に表される化合物もしくは化合物9~12、その塩又は誘導体は、優れたストレス克服効果を有しているため、これを含む経口投与組成物を経口投与することにより、過剰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、唯一種を含むこともできるし、二種以上を組み合わせることもできる。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、一般式(1)に表される化合物または化合物9~12、その塩、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、一般式(1)の化合物もしくは化合物9~12、その塩、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むことも可能である。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

(2) 本発明の美肌用の経口投与組成物

本発明の美肌用の経口投与組成物は、上記一般式(1)に表される化合物または化合物9~12、その塩或いは誘導体を含むし、且つ、経口経路で投与されることを特徴とする。美肌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、クッキーや餅、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、前記ストレス成微小循環不全改善剤を裁量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られ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(或いはカプリル酸)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、本発明の美肌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す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。本発明の美肌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例示できる。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、本発明の一般式(1)に表される化合物または化合物9～12、そ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美肌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、同時に化粧品などの対処療法を行うことも好ましい。本発明の美肌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。