(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3612729号
(P3612729)
(45)発行日　平成17年1月19日(2005.1.19)　(24)登録日　平成16年11月5日(2004.11.5)

(51)Int.Cl.[7]	F I		
A61K 35/78	A61K	35/78	W
A61K 31/12	A61K	31/12	
A61P 3/00	A61P	3/00	
A61P 43/00	A61P	43/00	107

請求項の数 1　(全 7 頁)

(21)出願番号　特願平6-73287
(22)出願日　平成6年4月12日(1994.4.12)
(65)公開番号　特開平7-278002
(43)公開日　平成7年10月24日(1995.10.24)
審査請求日　平成13年4月2日(2001.4.2)

(73)特許権者　000002819
大正製薬株式会社
東京都豊島区高田３丁目２４番１号
(74)代理人　100074114
弁理士　北川　富造
(72)発明者　北島　秀明
東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内
(72)発明者　塩本　秀己
東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内
(72)発明者　角田　健司
東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】滋養強壮剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
ユビキノンおよび地黄を有効成分として含有することを特徴とする滋養強壮剤。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】
【０００２】
本発明は、滋養強壮剤に関する。
【０００３】
【従来の技術】
ユビキノンは、虚血による心筋障害の改善作用、低下した心拍出量の改善作用、アルドステロンによるＮａ貯留の拮抗作用等がある。さらに、経口投与でミトコンドリアに取り込まれる。これらの薬理作用を基にして「軽度および中等度のうっ血性心不全の次の症状の改善：浮腫、肺うっ血、肝腫脹および狭心症状」に用いられている。
【０００４】
一方、地黄は、末梢血流・静脈血流の改善、強心作用、抗血栓作用（血液凝固抑制作用、抗トロンビン作用、血栓溶解作用）、抗疲労作用等を有している。
【０００５】
【発明が解決しようとする課題】
本発明の目的は、全身倦怠感をはじめ、肉体疲労、腰痛、肩こり、手足のしびれ感・冷感

および口渇、瀕尿に極めて有効な滋養強壮剤を提供することである。
【０００６】
【課題を解決するための手段】
本発明者らは、ユビキノンがミトコンドリア内のチトクロム電子伝達系におけるエネルギー代謝に重要な役割を果たすこと、酸化的リン酸化を促進する作用を有すること、低酸素条件下で酸素利用効率を改善しアデノシン三リン酸（ＡＴＰ）産生効率を高めること、さらに、地黄が血流改善作用、抗血栓作用、強心作用、抗疲労作用等を有することに着目し、これらの組み合わせによる、より有効且つ安全な疲労改善及び滋養強壮剤の開発を目的とした。
【０００７】
即ち、ユビキノンと地黄を組み合わせることは、体内におけるエネルギー産生を高め、また、血液の流れを円滑にすることを見いだし、その知見に基づき本発明を完成した。
【０００８】
本発明は、ユビキノンと地黄を有効成分として含有することを特徴とする滋養強壮剤である。
【０００９】
本発明において、ユビキノンの有効投与量は、健康成人で一日5mg～40mgであり、好ましくは20mg～40mgである。また、地黄の有効投与量は、健康成人で一日100mg～4000mgであり、好ましくは500mg～3000mgである。例えば、ユビキノン30mgに対して熟地黄では1500mgが好ましい。
【００１０】
本発明の有効成分であるユビキノン含有滋養強壮剤組成物は、そのままあるいは必要に応じて他の滋養強壮生薬および公知の添加剤、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、矯味矯臭剤、界面活性剤、可塑剤などを混合して常法により、顆粒剤、散剤、カプセル剤、錠剤、ドライシロップ剤、液剤などの経口製剤とすることができる。
【００１１】
滋養強壮生薬としては、ニンジン（ニンジンロ、ニンジンヨウを含む）、トウジン、タイシジン、オウギ、サンヤク、ビャクジュツ、タイソウ、カンゾウ、オウセイ、コウイ、ショウジン、ロクジョウ（ロッカク、ロッカクキョウ、ロッカクソウを含む）、ゴウカイ、トウチュウカソウ、ニクジュヨウ、サヨウ、インヨウカク、ハゲキテン、コロハ、コトウニク、ホコツシ、ヤクチニン、センボウ、トチュウ、クセキ、ゾクダン、コツサイホ、トシシ、トウシツリ、シカシャ、キュウシ、カイクジン（ヨウジン、クジンを含む）、ヨウキセキ、ガカンセキ、カンジオウ、カシュウ、トウキ、シャクヤク（ビャクシャクを含む）、アキョウ、クコシ、ソウジン、リュウガンニク、シャジン（ナンシャジンを含む）、セイヨウジン、テンモンドウ、バクモンドウ、セッコク、ギョクチク、ヒャクゴウ、ソウキセイ、カンレンソウ、ジョテイシ、ゴマ、コクズ（コクズイを含む）、キバン（キバンキョウを含む）、ベッコウ（ベッコウキョウを含む）等が挙げられる。
【００１２】
賦形剤としては、例えばマンニトール、キシリトール、ソルビトール、ブドウ糖、白等、乳糖、結晶セルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム、リン酸水素カルシウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルボキシルメチルスターチナトリウム、デキストリン、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、カルボキシビニルポリマー、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリドなどが挙げられる。
【００１３】
崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム・Ａ型（アクチゾル）、デンプン、結晶セルロース、ヒドロ

キシプロピルスターチ、部分アルファー化デンプン等が挙げられる。
【００１４】
結合剤としては、例えばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、プルラン、アルファー化デンプン、寒天、タラガント、アルギン酸ナトリウムアルギン酸プロピレングリコールエステルなどが挙げられる。
【００１５】
滑沢剤としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、セタノール、タルク、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン、マイクロクリスタリンワックス、ミツロウ、サラシミツロウ等が挙げられる。
【００１６】
抗酸化剤としては、例えばジブチルヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール（ＢＨＴ）、α－トコフェロール、クエン酸等が挙げられる。
【００１７】
コーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート（ＣＡＴ）、ポリビニルアセテートフタレート、セラック等が挙げられる。
【００１８】
着色剤としては、例えばタール色素、酸化チタン等が挙げられる。
【００１９】
矯味矯臭剤としては、例えばクエン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、メントール等が挙げられる。
【００２０】
界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール類、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。
【００２１】
可塑剤としては、クエン酸トリエチル、トリアセチレン、セタノール等が挙げられる。
ドリンク剤の場合、必要に応じて他の生理活性成分、ミネラル、ビタミン、アミノ酸、臓器抽出物、ホルモン、栄養成分、香料等を混合することにより、嗜好性をもたせることもできる。
【００２２】
これらの医薬品として、許容される添加物はいずれも、一般的に製剤に用いられるものが使用できる。
【００２３】
本発明のユビキノン＋地黄製剤は、全身倦怠感をはじめ、肉体疲労、腰痛、肩こり、手足のしびれ感・冷感、および口渇、瀕尿に対し予防的または治療的に用いられる。
【００２４】
【発明の効果】
ユビキノンと地黄の組み合わせは、体内におけるエネルギー代謝を改善し、また、酸化的リン酸化を促進する作用がある。さらに、血流を改善することにより、全身倦怠感をはじめ、肉体疲労、腰痛等の諸疾患の治療およびその発症を予防できる。

【００２５】
【実施例】
以下実施例および試験例を挙げ、本発明を具体的に説明する。

実施例１

（処方例）

ユビキノン		３０	ｍｇ
ムイラプアマ	（原生薬換算量： 300㎎）	１５	ｍｇ
肉ジュ蓉	（原生薬換算量： 500㎎）	１５１.６	ｍｇ
蛇床子	（原生薬換算量： 300㎎）	６００	ｍｇ
菟糸子	（原生薬換算量： 300㎎）	３３	ｍｇ
杜仲	（原生薬換算量： 300㎎）	０.３	ｍｌ
海狗腎	（原生薬換算量： 100㎎）	５００	ｍｇ
鹿茸	（原生薬換算量： 300㎎）	１.０８	ｍｌ
淫羊カク	（原生薬換算量：1000㎎）	１００	ｍｇ
人参	（原生薬換算量： 600㎎）	９０	ｍｇ
山薬	（原生薬換算量： 300㎎）	０.３	ｍｌ
地黄	（原生薬換算量： 300㎎）	１５０	ｍｇ
反鼻	（原生薬換算量： 250㎎）	１.２５	ｍｌ
山茱萸	（原生薬換算量： 500㎎）	０.５	ｍｌ
五味子	（原生薬換算量： 300㎎）	０.３	ｍｌ
茯苓	（原生薬換算量： 300㎎）	９.６	ｍｇ

【００２６】

実施例２

（処方例）

ユビキノン		３０　ｍｇ
ムイラプアマ	（原生薬換算量： 300mg）	１５　ｍｇ
地黄	（原生薬換算量： 300mg）	１５０　ｍｇ
枸杞子	（原生薬換算量： 300mg）	０．３　ｍｇ
当帰	（原生薬換算量： 50mg）	０．０５ｍｇ
人参	（原生薬換算量： 600mg）	９０　ｍｇ
黄耆	（原生薬換算量： 300mg）	０．３　ｍｌ
黄精	（原生薬換算量： 300mg）	０．３　ｍｌ
甘草	（原生薬換算量： 150mg）	３７．５　ｍｇ
鹿茸	（原生薬換算量： 300mg）	１．０８ｍｌ
淫羊カク	（原生薬換算量：1000mg）	１００　ｍｇ
反鼻	（原生薬換算量： 250mg）	１．２５ｍｌ
桂皮	（原生薬換算量： 150mg）	０．１５ｍｌ
茯苓	（原生薬換算量： 300mg）	９．６　ｍｇ

【００２７】

実施例３

（処方例）

ユビキノン		３０　ｍｇ
地黄	（原生薬換算量：2000mg）	
沢瀉	（原生薬換算量：1000mg）	
茯苓	（原生薬換算量：1000mg）	
牡丹皮	（原生薬換算量：1000mg）	
山茱萸	（原生薬換算量：1000mg）	（抽出物：８６６ｍｇ）
山薬	（原生薬換算量：1000mg）	
知母	（原生薬換算量：1000mg）	
黄柏	（原生薬換算量： 666mg）	
人参	（原生薬換算量：1000mg）	

【００２８】

試験例１

（実験材料）

実験材料には、熟地黄エキスを用いた。

（実験動物）

ＩＣＲ系雄性マウス（６週令、チャールズリバーから購入）

（試験方法）

エンドトキシン誘発致死試験
エンドトキシン誘発致死試験はＫ．Ｓｕｇｉｎｏ等の方法（Ｓｕｒｇｅｒｙ，１０１，７４６－７５２，１９８７）に準じて行った。マウスに被験薬（０．２％カルボキシルメチルセルロース・ナトリウムに懸濁，０．１ｍｌ／１０ｇ）を１日１回３日間連続経口投与を行い、最終経口投与１時間後に、９０％の致死量に相当するエンドトキシン（２４．３ｍｇ／ｋｇ；生理食塩水に溶解）を腹腔内投与した。

【００２９】
エンドトキシン投与時から、それらマウスがエンドトキシンショックにより死に至るまでの時間を測定し、さらに、４８時間後のマウスの生存率を算出し、薬物の有効性を評価した。

【００３０】
また、各群の平均生存時間の算出は、７２時間後においても生存しているマウスの生存時間を７２時間とした。

【００３１】
（実験結果）
１）ユビキノンと熟地黄との併用効果
対照群の生存率は１２．８％で、その平均生存時間は３９．２±３．４時間であった。
ユビキノン、熟地黄は生存率および平均生存時間を用量依存的に増加させた。

【００３２】
熟地黄エキス５０、２００ｍｇ／ｋｇとユビキノン６．０ｍｇ／ｋｇとを併用することにより、熟地黄エキス単独投与群に比して、その平均生存時間をそれぞれ２７．９％、１５．８％に延長した。

【００３３】
以上のことから、熟地黄はユビキノンの効果を増強する傾向を示した。

【００３４】
【表１】

ユビキノンと熟地黄との併用効果

被　験　薬	平均生存時間（h）
対照	39.2±3.4
ユビキノン　6.0mg/kg	41.9±3.8
ユビキノン　15.0mg/kg	45.0±4.6
熟地黄エキス　50mg/kg	38.4±3.7
熟地黄エキス 200mg/kg	44.3±5.1
熟地黄　＋　ユビキノン (50mg/kg)　(6.0mg/kg)	49.1±5.6
熟地黄　＋　ユビキノン (200mg/kg)　(6.0mg/kg)	51.3±4.9

フロントページの続き

審査官　鶴見　秀紀

(56)参考文献　特開昭６２－２６３１３０（ＪＰ，Ａ）
特開平０６－００９４１７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
A61K 35/78
A61K 31/12