

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-175679

(P2004-175679A)

(43) 公開日 平成16年6月24日(2004.6.24)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/045	A 6 1 K 31/045	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/047	A 6 1 K 31/047	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/06	A 6 1 P 31/06	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2002-340493 (P2002-340493)	(71) 出願人	899000057 学校法人日本大学 東京都千代田区九段南四丁目8番24号
(22) 出願日	平成14年11月25日 (2002.11.25)	(74) 代理人	100066692 弁理士 浅村 皓
		(74) 代理人	100072040 弁理士 浅村 肇
		(74) 代理人	100107146 弁理士 高松 武生
		(74) 代理人	100107504 弁理士 安藤 克則
		(72) 発明者	秋久 俊博 東京都千代田区九段南四丁目8番24号 学校法人 日本大学内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリテルペンアルコールを有効成分とする抗菌剤

(57) 【要約】

【課題】薬剤耐性感染菌の抑制に効果的で、耐性菌を含む細菌の感染症の予防及び治療に供することが可能な、抗菌剤、好ましくは抗抗酸菌剤、特に好ましくは抗結核菌剤を提供すること。

【解決手段】3 - エピルペオール、ファラジオール及び(24S) - 24, 25 - ジヒドロキシシクロアルタノールからなる群から選ばれた少なくとも1種のトリテルペンアルコールを有効成分とする抗菌剤。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

3 - エピルペオール、ファラジオール及び(24S) - 24, 25 - ジヒドロキシシクロアルタノールからなる群から選ばれた少なくとも1種のトリテルペンアルコールを有効成分とする抗菌剤。

【請求項 2】

3 - エピルペオールを有効成分とする抗菌剤。

【請求項 3】

ファラジオールを有効成分とする抗菌剤。

【請求項 4】

(24S) - 24, 25 - ジヒドロキシシクロアルタノールを有効成分とする抗菌剤。

【請求項 5】

抗抗酸菌剤である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の抗菌剤。

【請求項 6】

抗結核菌剤である請求項 5 に記載の抗抗酸菌剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、トリテルペンアルコールを有効成分とする、抗菌活性を有する抗菌剤、好ましくは抗抗酸菌剤、特に好ましくは抗結核菌剤に関する。

【0002】**【従来の技術】**

結核を含む細菌感染症の予防及び治療には、各種ベータラクタム抗生物質、アミノ配糖体、イソニアジド、リファンピシン等が使用されてきたが、最近これらの抗生物質に耐性を示す薬剤耐性感染菌、とりわけ抗抗酸菌、中でも結核菌の増加が注目され、対応を迫られている。

そして、栄養状態の改善とともに一時は沈静化の兆しがみられた結核は、高齢化時代を迎えたこととも相俟って、再び深刻な問題を投げかけている。とりわけ抗生物質の多用に伴う薬剤耐性結核菌は、対応が極めて困難で、薬剤耐性結核菌の抑制に効果的な抗結核菌剤の要望は極めて高い。

【0003】

ルペオールが抗菌活性を有することは知られている(特許文献1参照。)

特許文献1には、ルペオールを配合した化粧料が、細菌や真菌に対して抗菌性を有することが記載されている。しかし、ルペオールは、3 - エピルペオールとは異なる物質である。

【0004】**【特許文献 1】**

特開平 10 - 139601 号公報

【0005】**【発明が解決しようとする課題】**

そこで本発明の課題は、薬剤耐性感染菌の抑制に効果的で、耐性菌を含む細菌の感染症の予防及び治療に供することが可能な、抗菌剤、好ましくは抗抗酸菌剤、特に好ましくは抗結核菌剤を提供することである。

【0006】**【課題を解決するための手段】**

本発明者等は、薬剤耐性感染菌の抑制に効果的な抗菌剤、好ましくは抗抗酸菌剤、特に好ましくは抗結核菌剤を提供すべく種々研究を重ねた結果、3 - エピルペオール、ファラジオール及び(24S) - 24, 25 - ジヒドロキシシクロアルタノールからなる群から選ばれた少なくとも1種のトリテルペンアルコールが優れた働きを有することを見出し、本発明を完成するに至った。

10

20

30

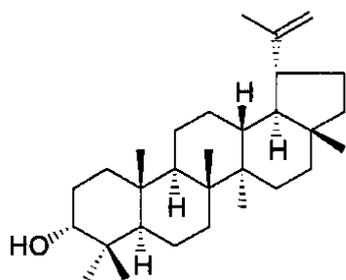
40

50

【 0 0 0 7 】

3 - エピルペオール、ファラジオール及び (2 4 S) - 2 4 , 2 5 - ジヒドロキシシクロアルタノールの化学式は下記のとおりである。

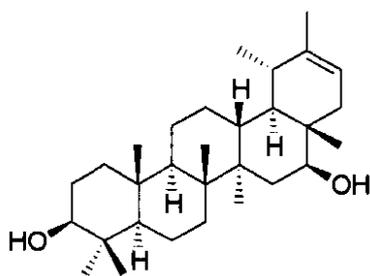
【 化 1 】



3-エピルペオール

10

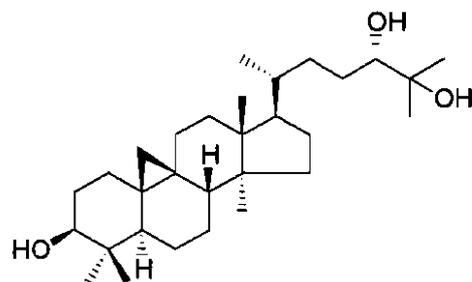
【 化 2 】



ファラジオール

20

【 化 3 】



(24S)-24,25-ジヒドロキシシクロアルタノール

30

【 0 0 0 8 】

前記トリテルペンアルコールは、その薬理上許容されるエステル誘導体、エーテル誘導体、カルバモイル基の N - アルキル誘導体等の、著しい毒性を有さず、医薬として使用され得る誘導体、又は、塩を包含する。薬理上許容される塩とは、著しい毒性を有さず、医薬として使用され得る塩をいう。

40

【 0 0 0 9 】

薬理上許容されるエステル誘導体、エーテル誘導体又は N - アルキル誘導体がアミノ基等の塩基性基を有する場合は、常法に従って酸と処理することにより、相当する薬理上許容し得る酸付加塩に変えることができる。このような酸付加塩の例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、酢酸、安息香酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸又はメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエン sulfonic acid 等の sulfonic acid による付加塩が挙げられる。

【 0 0 1 0 】

50

薬理上許容されるエステル誘導体、エーテル誘導体又はN-アルキル誘導体がカルボキシ基等の酸性基を有する場合は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；又は第4級アンモニウム塩を挙げることができる。

【0011】

【発明の実施の形態】

本剤を内服薬として用いる場合、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、散剤、液剤、シロップ剤等、任意の剤形を採用することができ、製剤化に当たっては、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味・矯臭剤等の助剤を、必要に応じて適宜配合することができる。

10

【0012】

経肺投与用に液剤及び懸濁剤として使用する場合、化合物の溶液及び懸濁液は水性であり、例えば、水のみ（例えば、無菌又は発熱物質非含有水）、あるいは水及び生理学的に許容される補助溶媒（例えば、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、例えばPEG 400）から一般に製造される。そのような溶液又は懸濁液は他の賦形剤、例えば防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム）、ポリソルベートのような可溶化剤/表面活性剤（例えば、Tween 80、Span 80、塩化ベンザルコニウム）、緩衝剤、等張性調節剤（例えば、塩化ナトリウム）、吸収促進剤及び増粘剤をさらに含有していてもよい。懸濁液は懸濁化剤（例えば、微結晶質セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム）をさらに含有していてもよい。液剤又は懸濁剤は一般的な手段、例えばスポイト、ピペット又は噴霧器で鼻腔又は口腔に直接施す。配合物は一回のみの投与量又は多数回投与量の形で提供し得る。後者の場合、投与量計量手段を設けるのが望ましい。スポイト又はピペットの場合、これは患者が適切な所定容量の液剤又は懸濁剤を投与することによってなし得る。噴霧器の場合、これは、例えば、計量噴霧スプレーポンプの手段によってなし得る。気道又は肺への投与は、化合物をクロロフルオロカーボン（CFC）、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン又はジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適当なガスのような適当な噴射剤と共に加圧パックの形にされたエアゾール配合物によってなし得る。エアゾールはまたレシチンのような表面活性剤を含有していると好都合である。薬剤の投与量は、計量バルブを備えることによって制御し得る。

20

30

【0013】

経肺投与用に散剤として使用する場合、化合物は、乾燥粉末、例えば、ラクトース、デンプン、デンプン誘導体（例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース）、及びポリビニルピロリジン（PVP）のような適当な粉末基剤に化合物を混合した粉末混合物の形で提供してもよい。粉末担体が鼻腔内でゲルを形成すると好都合である。粉末組成物は、例えばゼラチンでできた、カプセルもしくはカートリッジ、又はプリスターパック（粉末を吸入器によってこれらから投与し得る）のような単位投与量形態で提供し得る。鼻内配合物を含めた気道又は肺へ投与するための配合物では、化合物の粒子サイズは一般に小さく、例えば5ミクロン以下である。そのような粒子サイズは、超微粉化によるような当業界で公知の方法によって得られる。望ましいときには、活性成分を持続放出するようにしてある配合物を用いてもよい。

40

【0014】

外用薬として用いる場合は液剤もしくは軟膏剤とする。また、塗布剤で使用する場合は、通常使用されるそれ自体知られた分散液、乳液、ワックスなどに含有させて使用することができる。その他、注射剤、座薬等の形にして使用することができる。

【0015】

これらの製剤は、さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有せしめてもよい。

【0016】

前記医薬製剤に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択される

50

が、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは1～30重量%含まれる量とするのが適当である。

【0017】

前記医薬製剤の投与方法は特に限定は無く、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には経口投与される。また、注射剤の場合には単独であるいはグルコース、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸投与される。

【0018】

その使用量は症状、年齢、体重、投与方法及び剤形等によって異なるが、通常は成人に対して1日あたり、上限として2000 mg（好ましくは100 mg）であり、下限として0.1 mg（好ましくは1 mg、さらに好ましくは10 mg）を症状に応じて1回又は数回に分けて投与することができる。

10

【0019】

【実施例】

以下、本発明の実施例を示す。

【0020】

実施例1

3-エピルペオール〔化学名、ルプ-20(29)-エン-3-オール〕

シラカバ外樹皮120 gをメタノールで抽出し、抽出物16 gを得た。この抽出物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、1.7 gのトリテルペンモノオール画分を得た。次いでメタノールから再結晶を行うことにより、640 mgの結晶部を得た。この結晶部について、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いてオクタデシルシリカ(ODS)カラムクロマトグラフィーを行い、ルペオール260 mgを得た。

20

このルペオール210 mgをピリジン中で三酸化クロム処理することにより、ルペノン161 mgを得た。次にこのルペノンを乾燥テトラヒドロフラン中で水素化リチウムアルミニウムで処理した後、反応生成物のODS高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を行うことにより、ルペオール130 mgとともに3-エピルペオール10 mgを得た。

【0021】

実施例2

ファラジオール〔化学名、タラクサスト-20-エン-3、16-ジオール〕乾燥食用菊(もつてのほか)花卉100 gをメタノールで抽出し48 gの抽出物を得た。この抽出物をn-ヘキサン:メタノール:水(95:95:10)で溶剤分画を行い、7 gのn-ヘキサン画分を得た。次いで5%水酸化カリウム/メタノール溶液中で加熱還流することにより加水分解を行い、不けん化脂質2.2 gを得た。この不けん化脂質についてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、208 mgのトリテルペンジオール画分を得た。この画分につき、ODSカラムクロマトグラフィー、続いてODS HPLCを行うことにより、ファラジオール58 mgを得た。

30

【0022】

実施例3

(24S)-24,25-ジヒドロキシシクロアルタノール〔化学名、(24S)-シクロアルタン-3,24,25-トリオール〕

-オリザノール10 gを5%水酸化カリウム/メタノール溶液中で加熱還流することにより加水分解を行い、不けん化脂質5.7 gを得た。次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、トリテルペンモノオール画分2.5 gを得た。この画分につき硝酸銀含浸シリカゲル薄層クロマトグラフィーを行うことにより、1.2 gのシクロアルテノールを得た。

40

このシクロアルテノール100 mgを、文献(Della Greca, M., Fiorentino, A., Monaco, P., Previtera, L., Phytocchemistry, 35巻、1017-1022頁、1997年)記載の方法でメタクロロ

50

過安息香酸処理し、24, 25-エポキシドを調製した。このエポキシドにつき過塩素酸水溶液処理を行い、(24R)-および(24S)-24, 25-ジヒドロキシシクロアルタノールの混合物を得た。この混合物のシリカゲルHPLCを行って、(24S)-24, 25-ジヒドロキシシクロアルタノール(30mg)を単離した。

【0023】

実施例4

結核菌に対する成長抑制率

検体濃度6.25 μg/ml(ただし、ファラジオールは12.5 μg/ml)時の結核菌(*Mycobacterium tuberculosis* H37Rv)の成長抑制率(%)を、BACTEC 460システムにて文献(Collins, L., Franzblau, S.G., *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 41巻、1004-1009頁、1997年)記載の方法で測定した。

10

その結果を表1に示す。

参照化合物としては、抗結核菌薬であるリファンピンを用いた。3種のトリテルペンアルコールは何れも参照化合物と同程度の活性を示した。

【0024】

【表1】

化合物	成長抑制率 (%)
3-エピルペオール	98
ファラジオール	99
(24S)-24, 25-ジヒドロキシシクロアルタノール	96
リファンピン(参照化合物)	98

20

【0025】

実施例5

薬剤耐性結核菌に対する最小抑制濃度

前記文献記載のマイクロプレートアラマーブルーアッセイ法にて、無耐性結核菌及び4種の薬剤耐性結核菌(いずれも、H37Rv。)に対する最小抑制濃度(μg/ml)を測定した。

30

その結果を表2に示す(表中、「-」は、未測定であることを示す。)

全ての検体に無耐性結核菌に対して活性が認められた。

3-エピルペオールは4種の薬剤耐性結核菌に対して活性が認められ、特にリファンピン耐性結核菌に対して参照化合物よりも著しく高い活性を示した。

【0026】

【表2】

薬剤耐性結核菌	3-エピルペオール	ファラジオール	(24S)-24, 25-ジヒドロキシシクロアルタノール	リファンピン(参照化合物)
無耐性*	1.56	3.13	6.25	<3
イソニアジド*	3.13	-	-	-
カナマイシン*	6.25	-	-	-
エタンプトール*	1.56	-	-	-
リファンピン*	3.13	-	-	>8

40

*それぞれ、無耐性結核菌、イソニアジド耐性結核菌、カナマイシン耐性結核菌、エタンプトール耐性結核菌及びリファンピン耐性結核菌のことを指している。

50

フロントページの続き

(72)発明者 浮谷 基彦

東京都千代田区九段南四丁目 8 番 2 4 号 学校法人 日本大学内

(72)発明者 奥田 浩貴

東京都千代田区九段南四丁目 8 番 2 4 号 学校法人 日本大学内

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 CA14 MA03 MA04 NA14 ZB35