



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106459151 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201580028275.9

(22)申请日 2015.02.13

(30)优先权数据

PCT/JP2014/066425 2014.06.20 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.11.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2015/054015 2015.02.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/194205 JA 2015.12.23

(71)申请人 三得利控股株式会社

地址 日本大阪府

(72)发明人 铃木寿荣 富贵泽伸哉 别府佳纪

渡边齐志

(74)专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理有限公司 11290

代理人 张淑珍 王维玉

(51)Int.Cl.

C07K 5/12(2006.01)

A23G 1/00(2006.01)

A23G 1/30(2006.01)

A23L 33/18(2016.01)

A23L 2/00(2006.01)

C07D 241/08(2006.01)

C07K 5/06(2006.01)

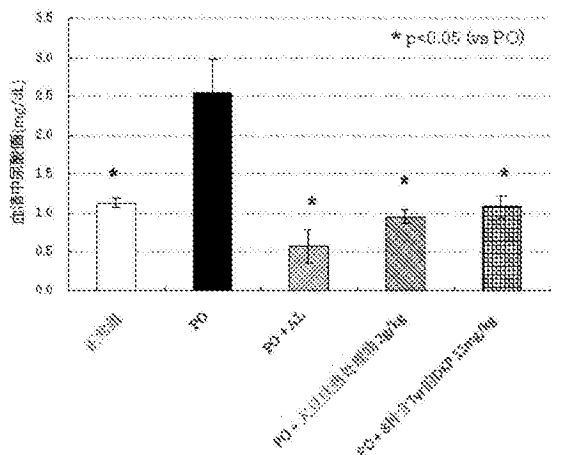
权利要求书2页 说明书25页 附图4页

(54)发明名称

含环状二肽的组合物

(57)摘要

本发明提供一种含环状二肽的组合物,该环状二肽分别特定量地含有含酪氨酸的环状二肽或其盐,含酪氨酸的环状二肽选自环色氨酸、环丝氨酸、环脯氨酸、环酪氨酸、环亮氨酸、环赖氨酸、环组氨酸、环丙氨酸、环谷氨酸、环缬氨酸、环异亮氨酸、环苏氨酸、环天冬氨酸、环天冬酰胺、环精氨酸以及环蛋氨酸。本发明的含环状二肽的组合物具有优异的尿酸值下降作用,例如对高尿酸血症、痛风等的预防或治疗有用。



1. 一种含环状二肽的组合物,其特征在于,以满足各自量的范围的量含有下述(1)~(8)的1个或2个以上的含酪氨酸的环状二肽或其盐,

- (1) 环赖氨酰酪氨酸或其盐的含量: $1.00 \times 10 \sim 1.50 \times 10^5$ ppm
- (2) 环异亮氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.80 \times 10 \sim 1.30 \times 10^5$ ppm
- (3) 环苏氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm
- (4) 环天冬氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm
- (5) 环天冬酰酪氨酸或其盐的含量: $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm
- (6) 环谷氨酰胺酰酪氨酸或其盐的含量: $0.30 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm
- (7) 环精氨酰酪氨酸或其盐的含量: $1.00 \times 10 \sim 1.60 \times 10^5$ ppm
- (8) 环蛋氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.10 \times 10 \sim 0.20 \times 10^5$ ppm。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,进一步以满足各自量的范围的量含有下述(9)~(19)的1个或2个以上的含酪氨酸的环状二肽或其盐,

- (9) 环色氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.08 \times 10 \sim 0.12 \times 10^5$ ppm
- (10) 环丝氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.80 \times 10 \sim 1.30 \times 10^5$ ppm
- (11) 环脯氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm
- (12) 环酪氨酰甘氨酸或其盐的含量: $0.30 \times 10 \sim 0.60 \times 10^5$ ppm
- (13) 环酪氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm
- (14) 环苯丙氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm
- (15) 环亮氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.70 \times 10 \sim 1.10 \times 10^5$ ppm
- (16) 环组氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.20 \times 10 \sim 0.40 \times 10^5$ ppm
- (17) 环丙氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm
- (18) 环谷氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm
- (19) 环缬氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm。

3. 根据权利要求1或2所述的组合物,其特征在于,含酪氨酸的环状二肽或其盐的总量为 $8.0 \times 10 \sim 1.0 \times 10^6$ ppm。

4. 一种含环状二肽的组合物,其特征在于,以满足各自量的范围的量含有下述(1)~(8)的1个或2个以上的含酪氨酸的环状二肽或其盐,

- (1) 环赖氨酰酪氨酸或其盐的含量: $5.0 \times 10^{-4} \sim 9.0 \times 10$ mg/100mL
- (2) 环异亮氨酰酪氨酸或其盐的含量: $4.0 \times 10^{-4} \sim 7.0 \times 10$ mg/100mL
- (3) 环苏氨酰酪氨酸或其盐的含量: $3.0 \times 10^{-4} \sim 5.0 \times 10$ mg/100mL
- (4) 环天冬氨酰酪氨酸或其盐的含量: $1.0 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10$ mg/100mL
- (5) 环天冬酰酪氨酸或其盐的含量: $3.0 \times 10^{-4} \sim 5.0 \times 10$ mg/100mL
- (6) 环谷氨酰胺酰酪氨酸或其盐的含量: $1.0 \times 10^{-4} \sim 3.0 \times 10$ mg/100mL
- (7) 环精氨酰酪氨酸或其盐的含量: $6.0 \times 10^{-4} \sim 1.0 \times 10^2$ mg/100mL
- (8) 环蛋氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.7 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10$ mg/100mL。

5. 根据权利要求4所述的组合物,其特征在于,进一步以满足各自量的范围的量含有下述(9)~(19)的1个或2个以上的含酪氨酸的环状二肽或其盐,

- (9) 环色氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.4 \times 10^{-4} \sim 0.7 \times 10$ mg/100mL
- (10) 环丝氨酰酪氨酸或其盐的含量: $4.0 \times 10^{-4} \sim 8.0 \times 10$ mg/100mL

- (11) 环脯氨酰酪氨酸或其盐的含量： $2.0 \times 10^{-4} \sim 4.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$
- (12) 环酪氨酰甘氨酸或其盐的含量： $2.0 \times 10^{-4} \sim 4.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$
- (13) 环酪氨酰酪氨酸或其盐的含量： $0.8 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$
- (14) 环苯丙氨酰酪氨酸或其盐的含量： $3.0 \times 10^{-4} \sim 5.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$
- (15) 环亮氨酰酪氨酸或其盐的含量： $4.0 \times 10^{-4} \sim 7.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$
- (16) 环组氨酰酪氨酸或其盐的含量： $1.0 \times 10^{-4} \sim 3.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$
- (17) 环丙氨酰酪氨酸或其盐的含量： $2.0 \times 10^{-4} \sim 4.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$
- (18) 环谷氨酰酪氨酸或其盐的含量： $1.0 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$
- (19) 环缬氨酰酪氨酸或其盐的含量： $1.0 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$ 。

6. 根据权利要求4或5所述的组合物,其特征在于,含酪氨酸的环状二肽或其盐的总量为 $5.0 \times 10^{-3} \sim 8.0 \times 10^2 \text{mg}/100 \text{mL}$ 。

7. 一种含环状二肽的组合物,其特征在于,以满足各自量的范围的量含有下述(1)~(8)的1个或2个以上的含酪氨酸的环状二肽或其盐,

- (1) 环赖氨酰酪氨酸或其盐的含量:0.01~15重量%
- (2) 环异亮氨酰酪氨酸或其盐的含量:0.008~13重量%
- (3) 环苏氨酰酪氨酸或其盐的含量:0.005~9重量%
- (4) 环天冬氨酰酪氨酸或其盐的含量:0.001~3重量%
- (5) 环天冬酰酪氨酸或其盐的含量:0.005~9重量%
- (6) 环谷氨酰胺酰酪氨酸或其盐的含量:0.003~5重量%
- (7) 环精氨酰酪氨酸或其盐的含量:0.01~16重量%
- (8) 环蛋氨酰酪氨酸或其盐的含量:0.001~2重量%。

8. 根据权利要求7所述的组合物,其特征在于,进一步以满足各自量的范围的量含有下述(9)~(19)的1个或2个以上的含酪氨酸的环状二肽或其盐,

- (9) 环色氨酰酪氨酸或其盐的含量:0.0008~1.2重量%
- (10) 环丝氨酰酪氨酸或其盐的含量:0.008~13重量%
- (11) 环脯氨酰酪氨酸或其盐的含量:0.004~7重量%
- (12) 环酪氨酰甘氨酸或其盐的含量:0.003~6重量%
- (13) 环酪氨酰酪氨酸或其盐的含量:0.001~3重量%
- (14) 环苯丙氨酰酪氨酸或其盐的含量:0.005~9重量%
- (15) 环亮氨酰酪氨酸或其盐的含量:0.007~11重量%
- (16) 环组氨酰酪氨酸或其盐的含量:0.002~4重量%
- (17) 环丙氨酰酪氨酸或其盐的含量:0.004~7重量%
- (18) 环谷氨酰酪氨酸或其盐的含量:0.001~3重量%
- (19) 环缬氨酰酪氨酸或其盐的含量:0.001~3重量%。

9. 根据权利要求7或8所述的组合物,其特征在于,含酪氨酸的环状二肽或其盐的总量为0.008~100重量%。

10. 根据权利要求1~9中任一项所述的组合物,其特征在于,含有含酪氨酸的环状二肽的组合物是将含大豆肽的溶液进行热处理而制得的处理物。

## 含环状二肽的组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及含环状二肽的组合物。

### 背景技术

[0002] 两个氨基酸键合的“二肽”作为功能性物质已被关注。二肽可附加单体氨基酸所没有的物理性质、新的功能,其作为具有超过氨基酸的应用范围的物质被期待。其中,已知作为环状二肽的二酮哌嗪具有各种生理活性,预计其在医疗·药理领域的需求将扩大。

[0003] 例如,专利文献1中已报导具有2,5-二酮哌嗪结构的环状二肽具有抗抑郁作用、学习意识改善作用等。此外,非专利文献1中已记载环状二肽Cyclo(His-Pro)显示了以下多种生理活性:使体温下降、抑制食欲等中枢神经系统作用,抑制催乳激素分泌、促进生长激素分泌等激素样作用等,也报导了环状二肽Cyclo(Leu-Gly)显示记忆功能改善作用,环状二肽Cyclo(Asp-Pro)显示脂肪嗜好性抑制作用。非专利文献2中已报导具有抗菌作用、抗氧化作用的环状二肽。

[0004] 此外,非专利文献3中已记载环状二肽Cyclo(Trp-Pro)具有抗癌作用,环状二肽Cyclo(His-Pro)、Cyclo(Gly-Pro)具有抗菌作用,环状二肽Cyclo(His-Pro)具有神经保护作用,环状二肽Cyclo(Gly-Pro)具有记忆功能改善作用,环状二肽Cyclo(Tyr-Pro)、Cyclo(Phe-Pro)具有作为生物性除草剂的作用。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1日本特表2012-517998号公报

[0008] 非专利文献

[0009] 非专利文献1Peptides,16(1),151-164(1995)

[0010] 非专利文献2Bioscience&industry(日语原名:バイオサイエンスとインダストリー),60(7),454-457(2002)

[0011] 非专利文献3Chemical Reviews,112,3641-3716(2012)

### 发明内容

[0012] 但是,关于环状二肽,不明确的功能还有很多。

[0013] 本发明的课题在于提供一种具有优异的尿酸值下降作用的含有环状二肽的组合物。

[0014] 本发明涉及下述[1]~[3]。

[0015] [1]一种含环状二肽的组合物,其特征在于,以满足各自量的范围的量含有下述(1)~(8)的1个或2个以上的含酪氨酸的环状二肽或其盐,

[0016] (1)环赖氨酰酪氨酸或其盐的含量: $1.00 \times 10 \sim 1.50 \times 10^5$ ppm

[0017] (2)环异亮氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.80 \times 10 \sim 1.30 \times 10^5$ ppm

[0018] (3)环苏氨酰酪氨酸或其盐的含量: $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm

- [0019] (4) 环天冬氨酰酪氨酸或其盐的含量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm
- [0020] (5) 环天冬酰酪氨酸或其盐的含量： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm
- [0021] (6) 环谷氨酰胺酰酪氨酸或其盐的含量： $0.30 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm
- [0022] (7) 环精氨酰酪氨酸或其盐的含量： $1.00 \times 10 \sim 1.60 \times 10^5$ ppm
- [0023] (8) 环蛋氨酰酪氨酸或其盐的含量： $0.10 \times 10 \sim 0.20 \times 10^5$ ppm。
- [0024] [2] 一种含环状二肽的组合物，其特征在于，以满足各自量的范围的量含有下述(1)～(8)的1个或2个以上的含酪氨酸的环状二肽或其盐，
- [0025] (1) 环赖氨酰酪氨酸或其盐的含量： $5.0 \times 10^{-4} \sim 9.0 \times 10$ mg/100mL
- [0026] (2) 环异亮氨酰酪氨酸或其盐的含量： $4.0 \times 10^{-4} \sim 7.0 \times 10$ mg/100mL
- [0027] (3) 环苏氨酰酪氨酸或其盐的含量： $3.0 \times 10^{-4} \sim 5.0 \times 10$ mg/100mL
- [0028] (4) 环天冬氨酰酪氨酸或其盐的含量： $1.0 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10$ mg/100mL
- [0029] (5) 环天冬酰酪氨酸或其盐的含量： $3.0 \times 10^{-4} \sim 5.0 \times 10$ mg/100mL
- [0030] (6) 环谷氨酰胺酰酪氨酸或其盐的含量： $1.0 \times 10^{-4} \sim 3.0 \times 10$ mg/100mL
- [0031] (7) 环精氨酰酪氨酸或其盐的含量： $6.0 \times 10^{-4} \sim 1.0 \times 10^2$ mg/100mL
- [0032] (8) 环蛋氨酰酪氨酸或其盐的含量： $0.7 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10$ mg/100mL。
- [0033] [3] 一种含环状二肽的组合物，其特征在于，以满足各自量的范围的量含有下述(1)～(8)的1个或2个以上的含酪氨酸的环状二肽或其盐，
- [0034] (1) 环赖氨酰酪氨酸或其盐的含量：0.01～15重量%
- [0035] (2) 环异亮氨酰酪氨酸或其盐的含量：0.008～13重量%
- [0036] (3) 环苏氨酰酪氨酸或其盐的含量：0.005～9重量%
- [0037] (4) 环天冬氨酰酪氨酸或其盐的含量：0.001～3重量%
- [0038] (5) 环天冬酰酪氨酸或其盐的含量：0.005～9重量%
- [0039] (6) 环谷氨酰胺酰酪氨酸或其盐的含量：0.003～5重量%
- [0040] (7) 环精氨酰酪氨酸或其盐的含量：0.01～16重量%
- [0041] (8) 环蛋氨酰酪氨酸或其盐的含量：0.001～2重量%
- [0042] 本发明的含环状二肽的组合物取得了具有优异的尿酸值下降作用的优异效果。

#### 附图说明

[0043] 图1是表示Cyclo (Tyr-Gly) 和直链二肽Tyr-Gly、Gly-Tyr、氨基酸Tyr的黄嘌呤氧化酶抑制率(%)的图。

[0044] 图2是表示针对高尿酸血症小鼠的含酪氨酸的环状二肽的血清尿酸值下降作用的研究结果的图。

[0045] 图3是表示针对高尿酸血症小鼠的含酪氨酸的环状二肽的黄嘌呤氧化酶(XO)活性抑制作用的研究结果的图。上图是表示肝脏中的XO活性的图，下图是表示血清中的XO活性的图。

[0046] 图4是表示针对高尿酸血症小鼠的大豆肽热处理物以及大豆肽热处理物中含有的8种含Tyr的环状二肽混合物的血清尿酸值下降作用的研究结果的图。

[0047] 图5是表示针对高尿酸血症小鼠的由大豆肽热处理物的用量而产生的血清尿酸值下降作用的研究结果的图。

### 具体实施方式

[0048] 本发明的含环状二肽的组合物具有如下特征：含有选自环色氨酸酪氨酸(Cyclo(Trp-Tyr))、环丝氨酸酪氨酸(Cyclo(Ser-Tyr))、环脯氨酸酪氨酸(Cyclo(Pro-Tyr))、环酪氨酸甘氨酸(Cyclo(Tyr-Gly))、环酪氨酸酪氨酸(Cyclo(Tyr-Tyr))、环苯丙氨酸酪氨酸(Cyclo(Phe-Tyr))、环亮氨酸酪氨酸(Cyclo(Leu-Tyr))、环赖氨酸酪氨酸(Cyclo(Lys-Tyr))、环组氨酸酪氨酸(Cyclo(His-Tyr))、环丙氨酸酪氨酸(Cyclo(Ala-Tyr))、环谷氨酸酪氨酸(Cyclo(Glu-Tyr))、环缬氨酸酪氨酸(Cyclo(Val-Tyr))、环异亮氨酸酪氨酸(Cyclo(Ile-Tyr))、环苏氨酸酪氨酸(Cyclo(Thr-Tyr))、环天冬氨酸酪氨酸(Cyclo(Asp-Tyr))、环天冬酰胺酪氨酸(Cyclo(Asn-Tyr))、环谷氨酰胺酪氨酸(Cyclo(Gln-Tyr))、环精氨酸酪氨酸(Cyclo(Arg-Tyr))以及环蛋氨酸酪氨酸(Cyclo(Met-Tyr))中的1个或2个以上的环状二肽或其盐，并且该环状二肽含有酪氨酸，此外，该环状二肽或其盐的含量为特定量。其中，从在水中的溶解性的观点考虑，优选含有选自环赖氨酸酪氨酸(Cyclo(Lys-Tyr))、环异亮氨酸酪氨酸(Cyclo(Ile-Tyr))、环苏氨酸酪氨酸(Cyclo(Thr-Tyr))、环天冬氨酸酪氨酸(Cyclo(Asp-Tyr))、环天冬酰胺酪氨酸(Cyclo(Asn-Tyr))、环谷氨酰胺酪氨酸(Cyclo(Gln-Tyr))、环精氨酸酪氨酸(Cyclo(Arg-Tyr))以及环蛋氨酸酪氨酸(Cyclo(Met-Tyr))中的1个或2个以上的环状二肽或其盐，且优选该环状二肽或其盐的含量为特定量。以下有时将上述含酪氨酸的环状二肽记载为本发明的环状二肽或本发明的二酮哌嗪。此外，在本说明书中，如果环状二肽中的氨基酸的构成相同，则它们的记载顺序哪个在前都没关系，例如Cyclo(Trp-Tyr)与Cyclo(Tyr-Trp)是同一个环状二肽。

[0049] 本发明的环状二肽只要构成氨基酸的至少一个为酪氨酸即可，例如，将构成的2个氨基酸表示为氨基酸A、氨基酸B时，则含有氨基酸A的羧基与氨基酸B的氨基脱水缩合且氨基酸A的氨基与氨基酸B的羧基脱水缩合的结构。如此，本发明的环状二肽作为其构成要素含有酪氨酸，虽然详细理由并不清楚，但是例如由后述表1及表3的对比，如果考虑到含有具有相同芳香环的苯丙氨酸的环状二肽未确认黄嘌呤氧化酶抑制作用，则可推定为由酪氨酸的酚羟基抑制了黄嘌呤氧化酶的活性。但是，这些推测并不限定本发明。

[0050] 本发明的含环状二肽的组合物，特定量地含有前述19个环状二肽中的1个或2个以上的环状二肽或其盐，其中，从在水中的溶解性优异的观点考虑，只要特定量地含有选自环赖氨酸酪氨酸、环异亮氨酸酪氨酸、环苏氨酸酪氨酸、环天冬氨酸酪氨酸、环天冬酰胺酪氨酸、环谷氨酰胺酪氨酸、环精氨酸酪氨酸以及环蛋氨酸酪氨酸中的至少1个环状二肽或其盐即可。虽然这些在水中的溶解性优异的环状二肽，例如在25℃的水中的溶解度为1mM以上，但环赖氨酸酪氨酸、环天冬氨酸酪氨酸、环精氨酸酪氨酸以及环蛋氨酸酪氨酸在25℃的水中的溶解度为5mM以上，所以更优选。此外，在本说明书中有时将环状二肽或其盐合起来简称为环状二肽。

[0051] 在本说明书中，环状二肽的盐是指前述环状二肽的药理学上允许的任意盐(包括无机盐及有机盐)，例如可列举前述环状二肽的钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐、盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、有机酸盐(醋酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、草酸盐、乳酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、丙酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、苦味酸盐、苯磺酸盐等)等。

[0052] 本发明的环状二肽可根据该领域中的公知方法制备。例如，可根据化学合成方法、

酶法、微生物发酵法制造,也可通过使直链肽进行脱水·环化反应而合成,还可以根据日本特开2003-252896号公报,以及J.Peptide Sci.,10,737-737(2004)中记载的方法制备。本发明中,可优选使用将含大豆肽的溶液进行热处理而制得的处理物。

[0053] 具体而言,将含大豆肽的溶液进行热处理而制得的处理物是指,例如可将大豆肽以20~500mg/mL的浓度溶解于水中,并在40~150℃条件下加热5分钟~120小时而制备。对于制得的处理物,也可根据要求进行过滤、离心分离、浓缩、超滤、冷冻干燥、粉末化等处理。

[0054] 环状二肽的盐,可由本领域技术人员通过该领域中公知的任意方法容易地制备。

[0055] 本发明的组合物,因为通过具有特定量地含有上述环状二肽或其盐的特征,而使该组合物可抑制黄嘌呤氧化酶的活性,进而抑制尿酸的生成,所以可优选用于有尿酸值下降需要的疾病。因此,作为本发明的组合物,将前述环状二肽或它们的盐用本发明中规定的量进行配合的组合物包含在本发明中。

[0056] 作为需要给予本发明的尿酸值下降剂的疾病,只要是通过使血中尿酸值下降可观察到治疗效果的疾病,则不做特别限定。例如可例示高尿酸血症、痛风、痛风结节、急性痛风性关节炎、慢性痛风性关节炎、痛风肾、尿路结石、肾功能障碍、关节功能障碍、血管障碍等。

[0057] 此外,本发明的组合物通过本发明的环状二肽或它们的盐所具有的黄嘌呤氧化酶抑制作用,在治疗或预防上对需要尿酸值下降的疾病的症状改善、预防极为有用。即本发明的组合物作为赋予了以上述疾病的预防或改善为目的的保健功能食品、健康食品,例如,可赋予以用于痛风/高尿酸血症的预防和/或改善为主旨的表述从而进行提供,而且对于血中尿酸值升高的人、在意血中尿酸值的人、尿酸值升高的人、在意尿酸值的人、在意嘌呤体的人、想要预防高尿酸血症的人、在意高尿酸血症的人、想要预防痛风的人、在意痛风的人等来说成为极为有用的组合物。

[0058] 虽然本发明的组合物特定量地含有上述环状二肽或其盐,但根据该组合物的用途,可列举以下3种方式。此外,各方式中环状二肽或其盐的含量可根据公知方法进行测定,例如,可通过供于LC-MS/MS进行测定。

[0059] <方式1>

[0060] 方式1是含有前述环状二肽或其盐的提取物组合物。提取物组合物是指,例如直接含有对包含前述环状二肽或该环状二肽的组成氨基酸的材料进行处理而制备的物质的组合物,或含有将该制备物根据公知方法进行稀释或浓缩、纯化的物质的组合物,并且可直接制剂化,也可用作医药品、医药保健品或饮食品(健康食品)等的原材料。

[0061] 方式1中的各环状二肽或其盐的含量如下。

[0062] (1) 环色氨酰酪氨酸或其盐

[0063] 在组合物中的含量优选为 $0.08 \times 10^6$ ppm以上,更优选为 $0.08 \times 10^2$ ppm以上,进一步优选为 $0.16 \times 10^2$ ppm以上,并且优选为 $0.12 \times 10^5$ ppm以下,更优选为 $0.12 \times 10^4$ ppm以下,进一步优选为 $0.06 \times 10^4$ ppm以下。

[0064] (2) 环丝氨酰酪氨酸或其盐

[0065] 在组合物中的含量优选为 $0.80 \times 10^6$ ppm以上,更优选为 $0.80 \times 10^2$ ppm以上,进一步优选为 $1.60 \times 10^2$ ppm以上,并且优选为 $1.30 \times 10^5$ ppm以下,更优选为 $1.30 \times 10^4$ ppm以下,进一步优选为 $0.65 \times 10^4$ ppm以下。

[0066] (3) 环脯氨酰酪氨酸或其盐

[0067] 在组合物中的含量优选为 $0.40 \times 10^2$ ppm以上,更优选为 $0.40 \times 10^2$ ppm以上,进一步优选为 $0.80 \times 10^2$ ppm以上,并且优选为 $0.70 \times 10^5$ ppm以下,更优选为 $0.70 \times 10^4$ ppm以下,进一步优选为 $0.35 \times 10^4$ ppm以下。

[0068] (4) 环酪氨酰甘氨酸或其盐

[0069] 在组合物中的含量优选为 $0.30 \times 10^2$ ppm以上,更优选为 $0.30 \times 10^2$ ppm以上,进一步优选为 $0.60 \times 10^2$ ppm以上,并且优选为 $0.60 \times 10^5$ ppm以下,更优选为 $0.60 \times 10^4$ ppm以下,进一步优选为 $0.30 \times 10^4$ ppm以下。

[0070] (5) 环酪氨酰酪氨酸或其盐

[0071] 在组合物中的含量优选为 $0.10 \times 10^2$ ppm以上,更优选为 $0.10 \times 10^2$ ppm以上,进一步优选为 $0.20 \times 10^2$ ppm以上,并且优选为 $0.30 \times 10^5$ ppm以下,更优选为 $0.30 \times 10^4$ ppm以下,进一步优选为 $0.15 \times 10^4$ ppm以下。

[0072] (6) 环苯丙氨酰酪氨酸或其盐

[0073] 在组合物中的含量优选为 $0.50 \times 10^2$ ppm以上,更优选为 $0.50 \times 10^2$ ppm以上,进一步优选为 $1.00 \times 10^2$ ppm以上,并且优选为 $0.90 \times 10^5$ ppm以下,更优选为 $0.90 \times 10^4$ ppm以下,进一步优选为 $0.45 \times 10^4$ ppm以下。

[0074] (7) 环亮氨酰酪氨酸或其盐

[0075] 在组合物中的含量优选为 $0.70 \times 10^2$ ppm以上,更优选为 $0.70 \times 10^2$ ppm以上,进一步优选为 $1.40 \times 10^2$ ppm以上,优选为 $1.10 \times 10^5$ ppm以下,更优选为 $1.10 \times 10^4$ ppm以下,进一步优选为 $0.55 \times 10^4$ ppm以下。

[0076] (8) 环赖氨酰酪氨酸或其盐

[0077] 在组合物中的含量优选为 $1.00 \times 10^2$ ppm以上,更优选为 $1.00 \times 10^2$ ppm以上,进一步优选为 $2.00 \times 10^2$ ppm以上,并且优选为 $1.50 \times 10^5$ ppm以下,更优选为 $1.50 \times 10^4$ ppm以下,进一步优选为 $0.75 \times 10^4$ ppm以下。

[0078] (9) 环组氨酰酪氨酸或其盐

[0079] 在组合物中的含量优选为 $0.20 \times 10^2$ ppm以上,更优选为 $0.20 \times 10^2$ ppm以上,进一步优选为 $0.40 \times 10^2$ ppm以上,并且优选为 $0.40 \times 10^5$ ppm以下,更优选为 $0.40 \times 10^4$ ppm以下,进一步优选为 $0.20 \times 10^4$ ppm以下。

[0080] (10) 环丙氨酰酪氨酸或其盐

[0081] 在组合物中的含量优选为 $0.40 \times 10^2$ ppm以上,更优选为 $0.40 \times 10^2$ ppm以上,进一步优选为 $0.80 \times 10^2$ ppm以上,并且优选为 $0.70 \times 10^5$ ppm以下,更优选为 $0.70 \times 10^4$ ppm以下,进一步优选为 $0.35 \times 10^4$ ppm以下。

[0082] (11) 环谷氨酰酪氨酸或其盐

[0083] 在组合物中的含量优选为 $0.10 \times 10^2$ ppm以上,更优选为 $0.10 \times 10^2$ ppm以上,进一步优选为 $0.20 \times 10^2$ ppm以上,并且优选为 $0.30 \times 10^5$ ppm以下,更优选为 $0.30 \times 10^4$ ppm以下,进一步优选为 $0.15 \times 10^4$ ppm以下。

[0084] (12) 环缬氨酰酪氨酸或其盐

[0085] 在组合物中的含量优选为 $0.10 \times 10^2$ ppm以上,更优选为 $0.10 \times 10^2$ ppm以上,进一步优选为 $0.20 \times 10^2$ ppm以上,并且优选为 $0.30 \times 10^5$ ppm以下,更优选为 $0.30 \times 10^4$ ppm以下,进一步优选为 $0.15 \times 10^4$ ppm以下。

[0086] (13) 环异亮氨酰酪氨酸或其盐

[0087] 在组合物中的含量优选为 $0.80 \times 10 \text{ppm}$ 以上,更优选为 $0.80 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上,进一步优选为 $1.60 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上,并且优选为 $1.30 \times 10^5 \text{ppm}$ 以下,更优选为 $1.30 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下,进一步优选为 $0.65 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下。

[0088] (14) 环苏氨酰酪氨酸或其盐

[0089] 在组合物中的含量优选为 $0.50 \times 10 \text{ppm}$ 以上,更优选为 $0.50 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上,进一步优选为 $1.00 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上,并且优选为 $0.90 \times 10^5 \text{ppm}$ 以下,更优选为 $0.90 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下,进一步优选为 $0.45 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下。

[0090] (15) 环天冬氨酰酪氨酸或其盐

[0091] 在组合物中的含量优选为 $0.10 \times 10 \text{ppm}$ 以上,更优选为 $0.10 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上,进一步优选为 $0.20 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上,并且优选为 $0.30 \times 10^5 \text{ppm}$ 以下,更优选为 $0.30 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下,进一步优选为 $0.15 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下。

[0092] (16) 环天冬酰酪氨酸或其盐

[0093] 在组合物中的含量优选为 $0.50 \times 10 \text{ppm}$ 以上,更优选为 $0.50 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上,进一步优选为 $1.00 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上,并且优选为 $0.90 \times 10^5 \text{ppm}$ 以下,更优选为 $0.90 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下,进一步优选为 $0.45 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下。

[0094] (17) 环谷氨酰胺酰酪氨酸或其盐

[0095] 在组合物中的含量优选为 $0.30 \times 10 \text{ppm}$ 以上,更优选为 $0.30 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上,进一步优选为 $0.60 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上,并且优选为 $0.50 \times 10^5 \text{ppm}$ 以下,更优选为 $0.50 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下,进一步优选为 $0.25 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下。

[0096] (18) 环精氨酰酪氨酸或其盐

[0097] 在组合物中的含量优选为 $1.00 \times 10 \text{ppm}$ 以上,更优选为 $1.00 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上,进一步优选为 $2.00 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上,并且优选为 $1.60 \times 10^5 \text{ppm}$ 以下,更优选为 $1.60 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下,进一步优选为 $0.80 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下。

[0098] (19) 环蛋氨酰酪氨酸或其盐

[0099] 在组合物中的含量优选为 $0.10 \times 10 \text{ppm}$ 以上,更优选为 $0.10 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上,进一步优选为 $0.20 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上,并且优选为 $0.20 \times 10^5 \text{ppm}$ 以下,更优选为 $0.20 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下,进一步优选为 $0.10 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下。

[0100] 其中,虽然方式1中的前述环状二肽或其盐只要至少1个成分的含量在前述范围内,则其可为任意成分,但是从黄嘌呤氧化酶抑制作用的观点考虑,期望以下环状二肽或其盐的含量在前述范围内:优选选自环丝氨酰酪氨酸、环酪氨酰甘氨酸、环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸、环缬氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环天冬氨酰酪氨酸、环天冬酰酪氨酸、环精氨酰酪氨酸以及环蛋氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;更优选选自环酪氨酰甘氨酸、环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸、环缬氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸以及环蛋氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;进一步优选选自环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸以及环亮氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;进一步优选环酪氨酰酪氨酸或其盐。

[0101] 此外,从在水中的溶解性的观点考虑,期望以下环状二肽或其盐的含量在前述范围内:优选选自环赖氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环苏氨酰酪氨酸、环天冬氨酰酪氨酸、

环天冬酰酪氨酸、环谷氨酰胺酰酪氨酸、环精氨酰酪氨酸以及环蛋氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐；更优选选自环赖氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环苏氨酰酪氨酸、环天冬氨酰酪氨酸、环谷氨酰胺酰酪氨酸以及环精氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐；更优选选自环赖氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环苏氨酰酪氨酸以及环精氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐。此外，虽然作为与前述成分组合的成分，可包含任意成分，但是从黄嘌呤氧化酶抑制作用的观点考虑，期望以下环状二肽或其盐的含量在所述范围内：优选选自环丝氨酰酪氨酸、环酪氨酰甘氨酸、环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸以及环缬氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐；更优选选自环酪氨酰甘氨酸、环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸以及环缬氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐；进一步优选选自酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸以及环亮氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐；进一步优选环酪氨酰酪氨酸或其盐。

[0102] 此外，作为满足前述所列举的各成分的含量成分数，期望优选为1个成分以上，更优选为3个成分以上，进一步优选为4个成分以上，进一步优选为6个成分以上，进一步优选为7个成分以上，进一步优选为8个成分以上，进一步优选为11个成分以上。具体而言，例如，从黄嘌呤氧化酶抑制作用的观点考虑，优选环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸以及环亮氨酰酪氨酸的含量在所述范围内；更优选环酪氨酰甘氨酸、环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸、环缬氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸以及环蛋氨酰酪氨酸的含量在所述范围内；进一步优选环丝氨酰酪氨酸、环酪氨酰甘氨酸、环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸、环缬氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环天冬氨酰酪氨酸、环天冬酰酪氨酸、环精氨酰酪氨酸以及环蛋氨酰酪氨酸的含量在所述范围内。此外，从在水中的溶解性的观点考虑，优选环赖氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环苏氨酰酪氨酸以及环精氨酰酪氨酸的含量在所述范围内；更优选环赖氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环苏氨酰酪氨酸、环天冬氨酰酪氨酸、环天冬酰酪氨酸、环谷氨酰胺酰酪氨酸、环精氨酰酪氨酸以及环蛋氨酰酪氨酸的含量在所述范围内。

[0103] 虽然方式1中的前述环状二肽或其盐的含量，对于各成分来说如前述所示，但作为环状二肽或其盐的总含量，优选为 $8.0 \times 10 \text{ ppm}$ 以上，更优选为 $8.0 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上，进一步优选为 $1.6 \times 10^3 \text{ ppm}$ 以上，并且优选为 $1.0 \times 10^6 \text{ ppm}$ 以下，更优选为 $1.4 \times 10^5 \text{ ppm}$ 以下，进一步优选为 $0.7 \times 10^5 \text{ ppm}$ 以下。

[0104] 此外，黄嘌呤氧化酶抑制作用强的环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸以及它们的盐在方式1中的总含量优选为 $1.3 \times 10 \text{ ppm}$ 以上，更优选为 $1.3 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上，进一步优选为 $2.6 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上，并且优选为 $2.3 \times 10^5 \text{ ppm}$ 以下，更优选为 $2.3 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下，进一步优选为 $1.15 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下。

[0105] 从黄嘌呤氧化酶抑制效果的观点考虑，在方式1中的环状二肽中黄嘌呤氧化酶抑制作用强的环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸以及它们的盐所占的合计量的比例优选5重量%以上，更优选10重量%以上，进一步优选为15重量%以上。另外，虽然上限没有特别限定，但从可溶化性能的观点考虑，优选90重量%以下，更优选60重量%以

下。

[0106] 另外,从黄嘌呤氧化酶抑制效果的观点考虑,环苯丙氨酰酪氨酸与环酪氨酰酪氨酸的重量比(Cyclo(Tyr-Phe)/Cyclo(Tyr-Tyr))优选95/5~35/65,更优选90/10~40/60,进一步优选90/10~50/50。

[0107] 另外,从黄嘌呤氧化酶抑制效果的观点考虑,环苯丙氨酰酪氨酸与环酪氨酰甘氨酸的重量比(Cyclo(Phe-Tyr)/Cyclo(Tyr-Gly))优选90/10~30/70,更优选90/10~40/60,进一步优选90/10~50/50。

[0108] 另外,在水中的溶解性高的环赖氨酰酪氨酸、环精氨酰酪氨酸以及它们的盐在方式1中的总含量优选为 $2.00 \times 10$ ppm以上,更优选为 $2.00 \times 10^2$ ppm以上,进一步优选为 $4.00 \times 10^2$ ppm以上,并且优选为 $3.10 \times 10^5$ ppm以下,更优选为 $3.10 \times 10^4$ ppm以下,进一步优选为 $1.55 \times 10^4$ ppm以下。

[0109] 在方式1中的环状二肽中,从制备组合物的观点考虑,在水中的溶解性高的环赖氨酰酪氨酸、环精氨酰酪氨酸以及它们的盐所占的合计量的比例优选5重量%以上,更优选10重量%以上,进一步优选15重量%以上。此外,虽然上限没有特别限定,但从可溶化性能的观点考虑,优选90重量%以下,更优选60重量%以下。

[0110] 方式1的组合物,例如可根据期望在含有前述环状二肽或其盐的原料中,加入溶剂、分散剂、乳化剂、缓冲剂、稳定剂、赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等,并可根据公知方法,制剂化为片剂、颗粒剂、散剂、粉剂、胶囊剂等固体剂,以及制剂化为一般液剂、悬浮剂、乳剂等液剂等。这些组合物可直接与水等一起服用。另外,制备成可容易地配合的形态(例如粉末形态、颗粒形态)后,例如可用作医药品、医药保健品或饮食品(健康食品)等的原材料。

[0111] 作为方式1的组合物的具体例,可列举片剂、颗粒剂、散剂、粉剂、胶囊剂等固体剂,以及液剂、悬浮剂、乳剂等液剂。

[0112] <方式2>

[0113] 方式2是含有前述环状二肽或其盐的饮料组合物。饮料组合物是指主要用于饮用用途的组合物,方式2中的各环状二肽或其盐的含量如下。

[0114] (1) 环色氨酰酪氨酸或其盐

[0115] 在组合物中的含量优选为 $0.4 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $0.4 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $0.8 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $0.7 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为 $0.7$ mg/100mL以下,进一步优选为 $3.5 \times 10^{-1}$ mg/100mL以下。

[0116] (2) 环丝氨酰酪氨酸或其盐

[0117] 在组合物中的含量优选为 $4.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $4.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $8.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $8.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为 $8.0$ mg/100mL以下,进一步优选为 $4.0$ mg/100mL以下。

[0118] (3) 环脯氨酰酪氨酸或其盐

[0119] 在组合物中的含量优选为 $2.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $2.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $4.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $4.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为 $4.0$ mg/100mL以下,进一步优选为 $2.0$ mg/100mL以下。

[0120] (4) 环酪氨酰甘氨酸或其盐

[0121] 在组合物中的含量优选为 $2.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $2.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $4.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $4.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为4.0mg/100mL以下,进一步优选为2.0mg/100mL以下。

[0122] (5) 环酪氨酰酪氨酸或其盐

[0123] 在组合物中的含量优选为 $0.8 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $0.8 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $1.6 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $2.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为2.0mg/100mL以下,进一步优选为1.0mg/100mL以下。

[0124] (6) 环苯丙氨酰酪氨酸或其盐

[0125] 在组合物中的含量优选为 $3.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $3.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $6.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $5.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为5.0mg/100mL以下,进一步优选为2.5mg/100mL以下。

[0126] (7) 环亮氨酰酪氨酸或其盐

[0127] 在组合物中的含量优选为 $4.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $4.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $8.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $7.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为7.0mg/100mL以下,进一步优选为3.5mg/100mL以下。

[0128] (8) 环赖氨酰酪氨酸或其盐

[0129] 在组合物中的含量优选为 $5.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $5.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $1.0 \times 10^{-2}$ mg/100mL以上,并且优选为 $9.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为9.0mg/100mL以下,进一步优选为4.5mg/100mL以下。

[0130] (9) 环组氨酰酪氨酸或其盐

[0131] 在组合物中的含量优选为 $1.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $1.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $2.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $3.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为3.0mg/100mL以下,进一步优选为1.5mg/100mL以下。

[0132] (10) 环丙氨酰酪氨酸或其盐

[0133] 在组合物中的含量优选为 $2.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $2.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $4.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $4.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为4.0mg/100mL以下,进一步优选为2.0mg/100mL以下。

[0134] (11) 环谷氨酰酪氨酸或其盐

[0135] 在组合物中的含量优选为 $1.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $1.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $2.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $2.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为2.0mg/100mL以下,进一步优选为1.0mg/100mL以下。

[0136] (12) 环缬氨酰酪氨酸或其盐

[0137] 在组合物中的含量优选为 $1.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $1.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $2.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $2.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为2.0mg/100mL以下,进一步优选为1.0mg/100mL以下。

[0138] (13) 环异亮氨酰酪氨酸或其盐

[0139] 在组合物中的含量优选为 $4.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $4.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $8.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $7.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为7.0mg/100mL以下,进一步优选为3.5mg/100mL以下。

[0140] (14) 环苏氨酰酪氨酸或其盐

[0141] 在组合物中的含量优选为 $3.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $3.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $6.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $5.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为 $5.0$ mg/100mL以下,进一步优选为 $2.5$ mg/100mL以下。

[0142] (15) 环天冬氨酰酪氨酸或其盐

[0143] 在组合物中的含量优选为 $1.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $1.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $2.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $2.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为 $2.0$ mg/100mL以下,进一步优选为 $1.0$ mg/100mL以下。

[0144] (16) 环天冬酰酪氨酸或其盐

[0145] 在组合物中的含量优选为 $3.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $3.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $6.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $5.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为 $5.0$ mg/100mL以下,进一步优选为 $2.5$ mg/100mL以下。

[0146] (17) 环谷氨酰胺酰酪氨酸或其盐

[0147] 在组合物中的含量优选为 $1.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $1.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $2.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $3.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为 $3.0$ mg/100mL以下,进一步优选为 $1.5$ mg/100mL以下。

[0148] (18) 环精氨酰酪氨酸或其盐

[0149] 在组合物中的含量优选为 $6.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $6.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $1.2 \times 10^{-2}$ mg/100mL以上,并且优选为 $1.0 \times 10^2$ mg/100mL以下,更优选为 $1.0 \times 10$ mg/100mL以下,进一步优选为 $5.0$ mg/100mL以下。

[0150] (19) 环蛋氨酰酪氨酸或其盐

[0151] 在组合物中的含量优选为 $0.7 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $0.7 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $1.4 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,并且优选为 $2.0 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为 $2.0$ mg/100mL以下,进一步优选为 $1.0$ mg/100mL以下。

[0152] 其中,虽然方式2中的前述环状二肽或其盐只要至少1个成分的含量在前述范围内,则其可为任意成分,但是从黄嘌呤氧化酶抑制作用的观点考虑,期望以下环状二肽或其盐的含量在前述范围内:优选选自环丝氨酰酪氨酸、环酪氨酰甘氨酸、环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸、环缬氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环天冬氨酰酪氨酸、环天冬酰酪氨酸、环精氨酰酪氨酸以及环蛋氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;更优选选自环酪氨酰甘氨酸、环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸、环缬氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸以及环蛋氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;进一步优选选自环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸以及环亮氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;进一步优选环酪氨酰酪氨酸或其盐。

[0153] 另外,从在水中的溶解性的观点考虑,期望以下环状二肽或其盐的含量在前述范围内:优选选自环赖氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环苏氨酰酪氨酸、环天冬氨酰酪氨酸、环天冬酰酪氨酸、环谷氨酰胺酰酪氨酸、环精氨酰酪氨酸以及环蛋氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;更优选选自环赖氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环苏氨酰酪氨酸、环天冬氨酰酪氨酸、环谷氨酰胺酰酪氨酸以及环精氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;进一步优选选自环赖氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环苏氨酰酪氨酸以及

环精氨酸酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐。另外,作为与前述成分组合的成分,虽然可包含任意成分,但从黄嘌呤氧化酶抑制作用的观点考虑,期望以下环状二肽或其盐的含量在前述范围内:优选选自环丝氨酸酪氨酸、环酪氨酸甘氨酸、环酪氨酸酪氨酸、环苯丙氨酸酪氨酸、环亮氨酸酪氨酸以及环缬氨酸酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;更优选选自环酪氨酸甘氨酸、环酪氨酸酪氨酸、环苯丙氨酸酪氨酸、环亮氨酸酪氨酸以及环缬氨酸酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;进一步优选选自环酪氨酸酪氨酸、环苯丙氨酸酪氨酸以及环亮氨酸酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;进一步优选环酪氨酸酪氨酸或其盐。

[0154] 另外,作为满足前述所列举的各成分的含量成分数,期望优选为1个成分以上,更优选为3个成分以上,进一步优选为4个成分以上,进一步优选为6个成分以上,进一步优选为7个成分以上,进一步优选为8个成分以上,进一步优选为11个成分以上。具体而言,例如,从黄嘌呤氧化酶抑制作用的观点考虑,优选环酪氨酸酪氨酸、环苯丙氨酸酪氨酸以及环亮氨酸酪氨酸的含量在前述范围内;更优选环酪氨酸甘氨酸、环酪氨酸酪氨酸、环苯丙氨酸酪氨酸、环亮氨酸酪氨酸、环缬氨酸酪氨酸、环异亮氨酸酪氨酸以及环蛋氨酸酪氨酸的含量在前述范围内;进一步优选环丝氨酸酪氨酸、环酪氨酸甘氨酸、环酪氨酸酪氨酸、环苯丙氨酸酪氨酸、环亮氨酸酪氨酸、环缬氨酸酪氨酸、环异亮氨酸酪氨酸、环天冬氨酸酪氨酸、环天冬氨酸酪氨酸、环精氨酸酪氨酸以及环蛋氨酸酪氨酸的含量在前述范围内。此外,从在水中的溶解性的观点考虑,优选环赖氨酸酪氨酸、环异亮氨酸酪氨酸、环苏氨酸酪氨酸以及环精氨酸酪氨酸的含量在前述范围内;更优选环赖氨酸酪氨酸、环异亮氨酸酪氨酸、环苏氨酸酪氨酸、环天冬氨酸酪氨酸、环谷氨酰胺酪氨酸以及环精氨酸酪氨酸的含量在前述范围内;进一步优选环赖氨酸酪氨酸、环异亮氨酸酪氨酸、环苏氨酸酪氨酸、环天冬氨酸酪氨酸、环天冬氨酸酪氨酸、环谷氨酰胺酪氨酸、环精氨酸酪氨酸以及环蛋氨酸酪氨酸的含量在前述范围内。

[0155] 虽然方式2中的前述环状二肽或其盐的含量,对于各成分来说如前述所示,但作为环状二肽或其盐的总含量,优选为 $5.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,更优选为 $5.0 \times 10^{-2}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $1.0 \times 10^{-1}$ mg/100mL以上,并且优选为 $8.0 \times 10^2$ mg/100mL以下,更优选为 $8.0 \times 10$ mg/100mL以下,进一步优选为 $4.0 \times 10$ mg/100mL以下。

[0156] 另外,黄嘌呤氧化酶抑制作用强的环酪氨酸酪氨酸、环苯丙氨酸酪氨酸、环亮氨酸酪氨酸以及它们的盐在方式2中的总含量优选为 $7.8 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $7.8 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $1.56 \times 10^{-2}$ mg/100mL以上,并且优选为 $1.4 \times 10$ mg/100mL以下,更优选为 $1.4$ mg/100mL以下,进一步优选为 $0.7$ mg/100mL以下。

[0157] 从黄嘌呤氧化酶抑制效果的观点考虑,在方式2中的环状二肽中黄嘌呤氧化酶抑制作用强的环酪氨酸酪氨酸、环苯丙氨酸酪氨酸、环亮氨酸酪氨酸以及它们的盐所占的合计量的比例优选5重量%以上,更优选10重量%以上,进一步优选15重量%以上。另外,虽然上限没有特别限定,但从可溶化性能的观点考虑,优选90重量%以下,更优选60重量%以下。

[0158] 另外,从黄嘌呤氧化酶抑制效果的观点考虑,环苯丙氨酸酪氨酸与环酪氨酸酪氨酸的重量比(Cyclo(Tyr-Phe)/Cyclo(Tyr-Tyr))优选95/5~35/65,更优选90/10~40/60,进一步优选90/10~50/50。

[0159] 另外,从黄嘌呤氧化酶抑制效果的观点考虑,环苯丙氨酰酪氨酸与环酪氨酰甘氨酸的重量比(Cyclo(Phe-Tyr)/Cyclo(Tyr-Gly))优选90/10~30/70,更优选90/10~40/60,进一步优选90/10~50/50。

[0160] 另外,在水中的溶解性高的环赖氨酰酪氨酸、环精氨酰酪氨酸以及它们的盐在方式2中的总含量优选为 $11.0 \times 10^{-4}$ mg/100mL以上,更优选为 $11.0 \times 10^{-3}$ mg/100mL以上,进一步优选为 $2.2 \times 10^{-2}$ mg/100mL以上,并且优选为19.0×10mg/100mL以下,更优选为19.0mg/100mL以下,进一步优选为9.5mg/100mL以下。

[0161] 从制备组合物的观点考虑,方式2中的环状二肽中在水中的溶解性高的环赖氨酰酪氨酸、环精氨酰酪氨酸以及它们的盐所占的合计量的比例优选5重量%以上,更优选10重量%以上,进一步优选15重量%以上。另外,虽然上限没有特别限定,但从可溶化性能的观点考虑,优选90重量%以下,更优选60重量%以下。

[0162] 方式2的组合物,例如,可在制备公知的饮料组合物时,在其原材料中规定量地混合前述环状二肽或其盐,并根据公知的饮料组合物的制造方法进行制备,另外,也可在制成的公知饮料组合物中添加前述环状二肽或其盐,以便成为前述规定量,并通过溶解和/或悬浮而制备。另外,公知的饮料组合物,可以是原来就含有前述环状二肽或其盐的组合物,只要本发明的环状二肽成为规定量,则可进行适当配合从而制备。

[0163] 作为方式2的组合物的具体例,可列举乌龙茶饮料、红茶饮料、绿茶饮料、果汁饮料、蔬菜汁、运动饮料、等渗饮料、强化水饮料(Enhance water)、矿泉水、近水饮料(Near water)、咖啡饮料、营养健康饮料、美容健康饮料、无酒精·啤酒味饮料等非酒精饮料;啤酒、葡萄酒、清酒、梅酒、发泡酒、威士忌、白兰地、烧酒、兰姆酒、杜松子酒、利口酒类等酒精饮料。另外,也可将以下物质单独或并用而配合于方式2的组合物中:抗氧化剂、香料、有机酸类、有机酸盐类、无机酸类、无机酸盐类、无机盐类、色素类、乳化剂、防腐剂、调味料、甜味料、酸味料、橡胶、油、维生素、氨基酸、果汁萃取物类、蔬菜萃取物类、pH调节剂、品质稳定剂等添加剂。

[0164] <方式3>

[0165] 方式3是含有前述环状二肽或其盐的食品组合物。食品组合物是指主要用于通过饮食、零食而摄取的组合物,方式3中的各环状二肽或其盐的含量如下所述。

[0166] (1) 环色氨酰酪氨酸或其盐

[0167] 在组合物中的含量优选为0.0008重量%以上,更优选为0.008重量%以上,进一步优选为0.016重量%以上,并且优选为1.2重量%以下,更优选为0.12重量%以下,进一步优选为0.06重量%以下。

[0168] (2) 环丝氨酰酪氨酸或其盐

[0169] 在组合物中的含量优选为0.008重量%以上,更优选为0.08重量%以上,进一步优选为0.16重量%以上,并且优选为13重量%以下,更优选为1.3重量%以下,进一步优选为0.65重量%以下。

[0170] (3) 环脯氨酰酪氨酸或其盐

[0171] 在组合物中的含量优选为0.004重量%以上,更优选为0.04重量%以上,进一步优选为0.08重量%以上,并且优选为7重量%以下,更优选为0.7重量%以下,进一步优选为0.35重量%以下。

[0172] (4) 环酪氨酰甘氨酸或其盐

[0173] 在组合物中的含量优选为0.003重量%以上,更优选为0.03重量%以上,进一步优选为0.06重量%以上,并且优选为6重量%以下,更优选为0.6重量%以下,进一步优选为0.3重量%以下。

[0174] (5) 环酪氨酰酪氨酸或其盐

[0175] 在组合物中的含量优选为0.001重量%以上,更优选为0.01重量%以上,进一步优选为0.02重量%以上,并且优选为3重量%以下,更优选为0.3重量%以下,进一步优选为0.15重量%以下。

[0176] (6) 环苯丙氨酰酪氨酸或其盐

[0177] 在组合物中的含量优选为0.005重量%以上,更优选为0.05重量%以上,进一步优选为0.10重量%以上,并且优选为9重量%以下,更优选为0.9重量%以下,进一步优选为0.45重量%以下。

[0178] (7) 环亮氨酰酪氨酸或其盐

[0179] 在组合物中的含量优选为0.007重量%以上,更优选为0.07重量%以上,进一步优选为0.14重量%以上,并且优选为11重量%以下,更优选为1.1重量%以下,进一步优选为0.55重量%以下。

[0180] (8) 环赖氨酰酪氨酸或其盐

[0181] 在组合物中的含量优选为0.01重量%以上,更优选为0.1重量%以上,进一步优选为0.2重量%以上,并且优选为15重量%以下,更优选为1.5重量%以下,进一步优选为0.75重量%以下。

[0182] (9) 环组氨酰酪氨酸或其盐

[0183] 在组合物中的含量优选为0.002重量%以上,更优选为0.02重量%以上,进一步优选为0.04重量%以上,并且优选为4重量%以下,更优选为0.4重量%以下,进一步优选为0.2重量%以下。

[0184] (10) 环丙氨酰酪氨酸或其盐

[0185] 在组合物中的含量优选为0.004重量%以上,更优选为0.04重量%以上,进一步优选为0.08重量%以上,并且优选为7重量%以下,更优选为0.7重量%以下,进一步优选为0.35重量%以下。

[0186] (11) 环谷氨酰酪氨酸或其盐

[0187] 在组合物中的含量优选为0.001重量%以上,更优选为0.01重量%以上,进一步优选为0.02重量%以上,并且优选为3重量%以下,更优选为0.3重量%以下,进一步优选为0.15重量%以下。

[0188] (12) 环缬氨酰酪氨酸或其盐

[0189] 在组合物中的含量优选为0.001重量%以上,更优选为0.01重量%以上,进一步优选为0.02重量%以上,并且优选为3重量%以下,更优选为0.3重量%以下,进一步优选为0.15重量%以下。

[0190] (13) 环异亮氨酰酪氨酸或其盐

[0191] 在组合物中的含量优选为0.008重量%以上,更优选为0.08重量%以上,进一步优选为0.16重量%以上,并且优选为13重量%以下,更优选为1.3重量%以下,进一步优选为

0.65重量%以下。

[0192] (14) 环苏氨酰酪氨酸或其盐

[0193] 在组合物中的含量优选为0.005重量%以上,更优选为0.05重量%以上,进一步优选为0.10重量%以上,并且优选为9重量%以下,更优选为0.9重量%以下,进一步优选为0.45重量%以下。

[0194] (15) 环天冬氨酰酪氨酸或其盐

[0195] 在组合物中的含量优选为0.001重量%以上,更优选为0.01重量%以上,进一步优选为0.02重量%以上,并且优选为3重量%以下,更优选为0.3重量%以下,进一步优选为0.15重量%以下。

[0196] (16) 环天冬酰酪氨酸或其盐

[0197] 在组合物中的含量优选为0.005重量%以上,更优选为0.05重量%以上,进一步优选为0.10重量%以上,并且优选为9重量%以下,更优选为0.9重量%以下,进一步优选为0.45重量%以下。

[0198] (17) 环谷氨酰胺酰酪氨酸或其盐

[0199] 在组合物中的含量优选为0.003重量%以上,更优选为0.03重量%以上,进一步优选为0.06重量%以上,并且优选为5重量%以下,更优选为0.5重量%以下,进一步优选为0.25重量%以下。

[0200] (18) 环精氨酰酪氨酸或其盐

[0201] 在组合物中的含量优选为0.01重量%以上,更优选为0.1重量%以上,进一步优选为0.2重量%以上,并且优选为16重量%以下,更优选为1.6重量%以下,进一步优选为0.8重量%以下。

[0202] (19) 环蛋氨酰酪氨酸或其盐

[0203] 在组合物中的含量优选为0.001重量%以上,更优选为0.01重量%以上,进一步优选为0.02重量%以上,并且优选为2重量%以下,更优选为0.2重量%以下,进一步优选为0.1重量%以下。

[0204] 其中,只要方式3中的前述环状二肽或其盐的至少1个成分的含量在前述范围内,则其可为任意成分,但从黄嘌呤氧化酶抑制作用的观点考虑,期望以下环状二肽或其盐的含量在前述范围内:优选选自环丝氨酰酪氨酸、环酪氨酰甘氨酸、环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸、环缬氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环天冬氨酰酪氨酸、环天冬酰酪氨酸、环精氨酰酪氨酸以及环蛋氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;更优选选自环酪氨酰甘氨酸、环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸、环缬氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸以及环蛋氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;进一步优选选自环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸以及环亮氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;进一步优选环酪氨酰酪氨酸或其盐。

[0205] 另外,从在水中的溶解性的观点考虑,期望以下环状二肽或其盐的含量在前述范围内:优选选自环赖氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环苏氨酰酪氨酸、环天冬氨酰酪氨酸、环天冬酰酪氨酸、环谷氨酰胺酰酪氨酸、环精氨酰酪氨酸以及环蛋氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;更优选选自环赖氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环苏氨酰酪氨酸、环天冬氨酰酪氨酸、环谷氨酰胺酰酪氨酸以及环精氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环

状二肽或其盐;进一步优选选自环赖氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环苏氨酰酪氨酸以及环精氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐。此外,作为与前述成分组合的成分,虽然可包含任意成分,但从黄嘌呤氧化酶抑制作用的观点考虑,期望以下环状二肽或其盐的含量在前述范围内:优选选自环丝氨酰酪氨酸、环酪氨酰甘氨酸、环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸以及环缬氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;更优选选自环酪氨酰甘氨酸、环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸以及环缬氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;进一步优选选自环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸以及环亮氨酰酪氨酸中的1个或2个以上的环状二肽或其盐;进一步优选环酪氨酰酪氨酸或其盐。

[0206] 此外,作为满足前述所列举的各成分的含量成分数,期望优选为1个成分以上,更优选为3个成分以上,进一步优选为4个成分以上,进一步优选为6个成分以上,进一步优选为7个成分以上,进一步优选为8个成分以上,进一步优选为11个成分以上。具体而言,例如,从黄嘌呤氧化酶抑制作用的观点考虑,优选环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸以及环亮氨酰酪氨酸的含量在前述范围内;更优选环酪氨酰甘氨酸、环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸、环缬氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸以及环蛋氨酰酪氨酸的含量在前述范围内;进一步优选环丝氨酰酪氨酸、环酪氨酰甘氨酸、环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸、环缬氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环天冬氨酰酪氨酸、环天冬酰酪氨酸、环精氨酰酪氨酸以及环蛋氨酰酪氨酸的含量在前述范围内。此外,从在水中的溶解性的观点考虑,优选环赖氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环苏氨酰酪氨酸以及环精氨酰酪氨酸的含量在前述范围内,更优选环赖氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环苏氨酰酪氨酸、环天冬氨酰酪氨酸、环谷氨酰胺酰酪氨酸以及环精氨酰酪氨酸的含量在前述范围内;进一步优选环赖氨酰酪氨酸、环异亮氨酰酪氨酸、环苏氨酰酪氨酸、环天冬氨酰酪氨酸、环天冬酰酪氨酸、环谷氨酰胺酰酪氨酸、环精氨酰酪氨酸以及环蛋氨酰酪氨酸的含量在前述范围内。

[0207] 虽然方式3中的前述环状二肽或其盐的含量,对于各成分来说如前述所示,但作为环状二肽或其盐的总含量优选为0.008重量%以上,更优选为0.08重量%以上,进一步优选为0.16重量%以上,并且优选为100重量%以下,更优选为80重量%以下,进一步优选为60重量%以下。

[0208] 另外,黄嘌呤氧化酶抑制作用强的环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸以及它们的盐在方式3中的总含量,优选为0.013重量%以上,更优选为0.13重量%以上,进一步优选为0.26重量%以上,并且优选为23重量%以下,更优选为17.3重量%以下,进一步优选为11.5重量%以下。

[0209] 从黄嘌呤氧化酶抑制效果的观点考虑,方式3中的环状二肽中黄嘌呤氧化酶抑制作用强的环酪氨酰酪氨酸、环苯丙氨酰酪氨酸、环亮氨酰酪氨酸以及它们的盐所占的合计量的比例,优选5重量%以上,更优选10重量%以上,进一步优选15重量%以上。另外,虽然上限没有特别限定,但从可溶化性能的观点考虑,优选90重量%以下,更优选60重量%以下。

[0210] 另外,从黄嘌呤氧化酶抑制效果的观点考虑,环苯丙氨酰酪氨酸与环酪氨酰酪氨酸的重量比(Cyclo(Tyr-Phe)/Cyclo(Tyr-Tyr))优选95/5~35/65,更优选90/10~40/60,

进一步优选90/10~50/50。

[0211] 另外,从黄嘌呤氧化酶抑制效果的观点考虑,环苯丙氨酰酪氨酸与环酪氨酰甘氨酸的重量比(Cyclo(Phe-Tyr)/Cyclo(Tyr-Gly)),优选90/10~30/70,更优选90/10~40/60,进一步优选90/10~50/50。

[0212] 另外,在水中的溶解性高的环赖氨酰酪氨酸、环精氨酰酪氨酸以及它们的盐在方式3中的总含量,优选为0.02重量%以上,更优选为0.2重量%以上,进一步优选为0.4重量%以上,并且优选为31重量%以下,更优选为3.1重量%以下,进一步优选为1.55重量%以下。

[0213] 从制备组合物的观点考虑,方式3中的环状二肽中在水中的溶解性高的环赖氨酰酪氨酸、环精氨酰酪氨酸以及它们的盐所占的合计量的比例,优选重量%以上,更优选重量%以上,进一步优选重量%以上。此外,虽然上限没有特别限定,但从可溶化性能的观点考虑,优选重量%以下,更优选重量%以下。

[0214] 方式3的组合物,例如,可在制备公知的食品组合物时,在该原材料中规定量地混合前述环状二肽或其盐,并根据公知的食品组合物的制造方法进行制备,另外,也可在制成的公知食品组合物中添加前述环状二肽或其盐以便成为前述规定量,从而进行制备。另外,公知的食品组合物可以是原来就含有前述环状二肽或其盐的组合物,只要本发明的环状二肽成为规定量,则可进行适当配合从而制备。

[0215] 作为方式3的组合物的具体例,可列举软罐头食品、调味品(例如调味汁、汤、色拉调料、蛋黄酱、奶油)、糕点(例如面包、蛋糕、曲奇饼干、饼干等烘焙糕点、口香糖、巧克力、糖果)、甜点(例如果冻、酸奶、冰淇淋)。此外,饮食品形态没有特别限定,只要是易摄取形态,则可为固体、粉末、液体、胶状、浆状等任意形态。也可在以下料理中配合使用:使用肝脏类,鱼白、虾、沙丁鱼、鲭鱼等鳞介(鱼虾贝)类等富含嘌呤体的食材的料理;饺子、土豆炖肉、红烧猪肉、汉堡等适合于啤酒味饮料的料理。

[0216] 本发明的组合物可采用适应其形态的适当方法进行摄取。该摄取方法只要使本发明的环状二肽或其盐在循环血中移动,则没有特别限定。此外,在本说明书中,摄取包括摄取、服用或饮用的所有方式来使用。

[0217] 本发明的组合物的摄取量,根据其形态、给药方法、使用目的以及该组合物的摄取对象即患者或患兽的年龄、体重、症状而进行适当设定,并不是固定的。例如,在本发明中作为本发明的环状二肽或其盐的有效人体摄取量,以体重50kg的人计,每天优选为0.2mg以上,更优选为2mg以上,进一步优选为20mg以上;并优选为10g以下,更优选为5g以下,进一步优选为2g以下。此外,在所期望的给药量范围内,在1天中可以单次给药,或者也可以分多次给药。给药期间也为任意。另外,在此,本发明的环状二肽或其盐的有效人体摄取量是指在人体中显示有效效果的环状二肽或其盐的合计摄取量,而环状二肽的种类没有特别限定。

[0218] 在本说明书中,本发明的组合物的摄取对象虽然优选需要血中尿酸值下降的人,但也可以是牛、马、山羊等家畜动物,狗、猫、兔等宠物动物,或者小鼠、大白鼠、豚鼠、猴等实验动物。

[0219] 实施例

[0220] 以下示出实施例具体说明本发明,但本发明并不受下述实施例的限制。

[0221] <试剂>

[0222] 环状二肽使用由日本神户天然物化学公司合成的环状二肽。分别使用以下试剂或制品：黄嘌呤、羧甲基纤维素钠盐(CMC-Na)、酪氨酸(Tyr)、甲酸(柱色谱用特制试剂)、甲醇(高效液相色谱用)为日本Nacalai Tesque公司制；别嘌呤醇、氧嗪酸钾(Potassium oxonate)盐为日本和光纯药公司制；黄嘌呤氧化酶为日本东洋纺公司制；黄嘌呤氧化酶检测试剂盒为美国Cayman Chemical Company公司制；L-Tyrosylglycine为美国Santa Cruz Biotechnology公司制；Glycyl-L-tyrosine为美国Sigma-Aldrich公司制；组织蛋白提取试剂(T-PER)、蛋白酶抑制剂混合物试剂盒、Pierce BCA蛋白定量试剂盒、聚苯乙烯制黑色96孔板为美国Thermo Scientific公司制；肝素钠盐为日本持田制药公司制；普伐他汀(pravastatin)钠盐为美国SIGMA公司制；大豆肽[HINUTE AM(商品名)]为日本不二制油公司制。

[0223] <统计分析>

[0224] 在以下试验例中，数据用平均值±标准误差表示。统计学上的检验，在试验例1中用Student's t-test，在其它试验例中用one-way ANOVA进行方差分析后再用Dunnet's test，从而实施多重比较检验。在结果中“\*”表示p<0.05的显著性差异、“#”表示p<0.1的显著性差异。此外，这些分析全部用SPSS for Windows(注册商标)release 17.0(SPSS公司制)实施。

[0225] 试验例1(体外XO抑制作用的研究)

[0226] 针对210种环状二肽、直链二肽Tyr-Gly、Gly-Tyr以及氨基酸Tyr进行体外黄嘌呤氧化酶(XO)抑制作用研究。

[0227] 具体而言，在96孔板的各孔中，加入75μL在pH7.5的磷酸缓冲液(PBS)中溶解的4U/L的黄嘌呤氧化酶(XO)，然后添加5μL样品溶液，以使相对于XO的最终浓度肽或氨基酸成为规定浓度，并混合5分钟(肽或氨基酸的最终浓度为50~500μM)。其后，添加20μL在PBS中溶解的250μM黄嘌呤溶液，用分光光度计(Synergy HT,美国Bio Tek公司制)测定30分钟后的吸光度。各浓度下的XO抑制率(%)通过下述计算式计算，并求得XO抑制活性(IC<sub>50</sub>值)。表1表示12种含Tyr的环状二肽的黄嘌呤氧化酶抑制活性(IC<sub>50</sub>值)，表2表示8种含Tyr的环状二肽在100μM下的黄嘌呤氧化酶抑制率(%)，表3表示20种含Phe的环状二肽的黄嘌呤氧化酶抑制活性(IC<sub>50</sub>值)。另外，利用公知的尿酸值下降剂即别嘌呤醇(IC<sub>50</sub>值:12.5μM)作为阳性对照。

[0228] [数1]

$$[0229] \text{抑制率 (\%)} = \left\{ \frac{(A-B) - (C-D)}{A-B} \right\} \times 100$$

[0230] A: 酶添加且样品非添加组的295nm处的吸光度

[0231] B: 酶非添加且样品非添加组的295nm处的吸光度

[0232] C: 酶添加且样品添加组的295nm处的吸光度

[0233] D: 酶非添加且样品添加组的295nm处的吸光度

[0234] [表1]

[0235]

含 Tyr (酪氨酸) 的环状二肽的 XO (黄嘌呤氧化酶) 抑制活性	
化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
Cyclo(Ser-Tyr)	188.9 ± 52.5
Cyclo(Tyr-Gly)	49.0 ± 3.0
Cyclo(Tyr-Tyr)	29.5 ± 2.9
Cyclo(Phe-Tyr)	22.2 ± 0.8
Cyclo(Leu-Tyr)	23.8 ± 5.3
Cyclo(Val-Tyr)	79.4 ± 16.1
Cyclo(Ile-Tyr)	86.7 ± 2.8
Cyclo(Asp-Tyr)	172 ± 13.5
Cyclo(Asn-Tyr)	113 ± 11.4
Cyclo(Arg-Tyr)	211 ± 36.2
Cyclo(Met-Tyr)	56.4 ± 2.9
Cyclo(Tyr-Cys)	77.2 ± 4.7

[0236]

[表2]

含 Tyr (酪氨酸) 的环状二肽的 XO (黄嘌呤氧化酶) 抑制活性	
化合物	100 μM 下的 抑制率 (%)
Cyclo(Trp-Tyr)	19.1
Cyclo(Pro-Tyr)	2.3
Cyclo(Lys-Tyr)	25.7
Cyclo(His-Tyr)	3.2
Cyclo(Ala-Tyr)	8.3
Cyclo(Glu-Tyr)	0.4
Cyclo(Thr-Tyr)	2.6
Cyclo(Gln-Tyr)	42.6

[0237]

[0238]

[表3]

含 Phe (苯丙氨酸) 的环状二肽的 XO (黄嘌呤氧化酶) 抑制活性	
化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
Cyclo (Trp-Phe)	>100
Cyclo (Ser-Phe)	>300
Cyclo (Pro-Phe)	>100
Cyclo (Phe-Gly)	>100
Cyclo (Phe-Tyr)	22.2 ± 0.8
Cyclo (Phe-Phe)	>100
Cyclo (Leu-Phe)	>100
Cyclo (Lys-Phe)	>300
[0239] Cyclo (His-Phe)	>100
Cyclo (Ala-Phe)	>100
Cyclo (Glu-Phe)	>100
Cyclo (Val-Phe)	60.5 ± 2.4
Cyclo (Ile-Phe)	>100
Cyclo (Thr-Phe)	>300
Cyclo (Asp-Phe)	>300
Cyclo (Asn-Phe)	>300
Cyclo (Gln-Phe)	>300
Cyclo (Arg-Phe)	>300
Cyclo (Met-Phe)	>100
Cyclo (Phe-Cys)	132.8 ± 25.2

[0240] 由表1、表2可知,含Tyr的环状二肽有XO抑制活性;由表3可知,当把Tyr换成Phe时,XO抑制活性减弱。

[0241] 此外,针对Cyclo (Tyr-Gly)、直链二肽Tyr-Gly、Gly-Tyr、氨基酸Tyr也同样进行XO抑制率(%)测定。结果如图1所示。

[0242] 由图1可知通过环状化可显现XO抑制活性,从而提示成为环状二肽是重要的。

[0243] 试验例2 (针对高尿酸血症小鼠的血清尿酸值下降作用的研究)

[0244] 研究在高尿酸血症模型动物中由环状二肽产生的血清尿酸值下降作用。

[0245] 使用动物为从日本Clea公司购买的雄性7周龄BALBc小鼠,经过1周的驯化期间后供于实验。动物在有空调设备的饲养室(温度23.5 ± 1.0°C、湿度55 ± 10RH%、换气次数12~

15次/小时、照明7:00~19:00/天)内饲养。驯化期间中自由摄取市售饲料(CE-2,日本Clea公司制)及蒸馏水。

[0246] 氧嗪酸是通过抑制作为尿酸的代谢酶的尿酸酶而使血中尿酸值上升的物质。因此,通过给予氧嗪酸钾盐(P0)来制作高尿酸血症模型动物(参照Planta Med 2009;75:302-306)。用以下6组进行研究。1)正常组(Normal组,没有氧嗪酸负荷);2)P0给药组(P0组,有氧嗪酸负荷);3)P0+别嘌呤醇1mg/kg给药组(P0+AL组);4)P0+Cyclo(Tyr-Gly)10mg/kg给药组(P0+CTG 10组);5)P0+Cyclo(Tyr-Gly)30mg/kg给药组(P0+CTG 30组);6)P0+Cyclo(Tyr-Gly)100mg/kg给药组(P0+CTG 100组)(各组n=6~8)。在有P0给药的所有组中,为250mg/kg悬浮于0.5%CMC-Na水溶液的P0,在Normal组中为0.5%CMC-Na水溶液,分别进行腹腔内给药。接下来1小时后,在P0+别嘌呤醇给药组中,为1mg/kg的别嘌呤醇,在P0+Cyclo(Tyr-Gly)给药组中,分别为10、30、100mg/kg的Cyclo(Tyr-Gly),在Normal组中为蒸馏水,分别进行口服给药。自P0给药2小时后在麻醉下从腹部大静脉进行采血,并在脱血后摘取肝脏。采集的血液在室温下静置45分钟后,以8000rpm进行10分钟离心,并回收血清。此外,血清及肝脏在实施测定前于-80℃下保存。

[0247] 血清中尿酸值用7180临床分析装置(日本日立Technologies公司制)进行测定。结果如图2所示。

[0248] 接下来,将小鼠的肝脏加到冰冷却的蛋白酶抑制剂混合物与含有EDTA的组织蛋白提取试剂(T-PER)的混合物中进行均质后,在15000rpm、4℃下进行15分钟离心,将回收的上清供于黄嘌呤氧化酶(XO)活性的测定。肝脏及血清中的XO活性用黄嘌呤氧化酶检测试剂盒、聚苯乙烯制黑色96孔板进行测定。具体而言,添加50μL XO标准样品、肝脏样品或血清样品后,再添加50μL由检测用缓冲液、Detector和HRP按98/1/1(质量比)混合的分析用混合物。在遮光下、37℃进行45分钟反应后,用分光光度计(Synergy HT,美国Bio Tek公司制)测定激发波长520-550nm、发射波长585-595nm下的荧光。血清中XO活性用mU/mL表示,肝脏中XO活性采用由Pierce BCA蛋白定量试剂盒测定的蛋白浓度的定量结果,并用mU/mg表示。结果如图3所示。

[0249] 由图2可知,Cyclo(Tyr-Gly)具有剂量依赖性的尿酸值下降作用,且Cyclo(Tyr-Gly)30、100mg/kg给药组与别嘌呤醇给药组同样显示了相对于P0组有显著性差异的效果。另外,由图3可知,就Cyclo(Tyr-Gly)100mg/kg给药组而言,与别嘌呤醇1mg/kg给药组同样抑制了肝脏及血清中的黄嘌呤氧化酶活性。

[0250] 试验例3(针对高尿酸血症小鼠的大豆肽热处理物的血清尿酸值下降作用的研究)

[0251] 与试验例2同样用高尿酸血症模型动物研究大豆肽热处理物的血清尿酸值下降作用。具体而言,使用动物与试验例2同样进行准备,用以下5组进行研究。1)正常组(Normal组,没有氧嗪酸负荷);2)P0给药组(P0组,有氧嗪酸负荷);3)P0+别嘌呤醇1mg/kg给药组(P0+AL群);4)P0+大豆肽热处理物2g/kg给药组;5)P0+8种含Tyr的环状二肽混合物11mg/kg给药组(各组n=6~7)。针对前述各组,与试验例2同样进行给药及采血,进而测定血清中的尿酸值。结果如图4所示。此外,8种环状二肽混合物为采用Cyclo(Ser-Tyr)、Cyclo(Tyr-Gly)、Cyclo(Tyr-Tyr)、Cyclo(Phe-Tyr)、Cyclo(Leu-Tyr)、Cyclo(Val-Tyr)、Cyclo(Ile-Tyr)以及Cyclo(Asn-Tyr)的合成成品并以成为大豆肽热处理物中所含的量进行制备的物质。

[0252] 此外,大豆肽的热处理物采用以下物质:将大豆肽[HINUTE AM(商品名),日本不二

制油公司制)以200mg/mL的浓度溶解于蒸馏水中,并在132℃下加热3小时后冷冻干燥而制得的物质。将上述物质供于LC-MS/MS根据下述条件测定大豆肽热处理物的环状二肽含量。但是,由于标准品在水溶液中不稳定,所以Cyclo (Tyr-Cys)不能测定。结果如表4所示。

[0253] [LC-MS/MS分析条件]

[0254] LC装置SHIMADZU UFLC XR

[0255] 色谱柱:Agilent technologies Zorbax SB-AQ 1.8 $\mu$ m 2.1 $\times$ 150mm

[0256] 柱温:40℃

[0257] 流动相:A:0.1%甲酸、B:甲醇的梯度分析

[0258] 流速:0.2mL/min

[0259] 进样量:2 $\mu$ L

[0260] 检测器:AB Sciex 4000Q TRAP-Turbo Spray (ESI) -Scheduled MRM(多反应监测)

[0261] [表4]

[0262]

环状二肽	含量( $\times 10^3$ ppm)
Cyclo (Trp-Tyr)	0.10
Cyclo (Ser-Tyr)	1.06
Cyclo (Pro-Tyr)	0.53
Cyclo (Tyr-Gly)	0.47
Cyclo (Tyr-Tyr)	0.18
Cyclo (Phe-Tyr)	0.74
Cyclo (Leu-Tyr)	0.92
Cyclo (Lys-Tyr)	1.25
Cyclo (His-Tyr)	0.32
Cyclo (Ala-Tyr)	0.52
Cyclo (Glu-Tyr)	0.22
Cyclo (Val-Tyr)	0.23
Cyclo (Ile-Tyr)	1.02
Cyclo (Thr-Tyr)	0.73
Cyclo (Asp-Tyr)	0.23
Cyclo (Asn-Tyr)	0.73
Cyclo (Gln-Tyr)	0.39
Cyclo (Arg-Tyr)	1.34
Cyclo (Met-Tyr)	0.17
Cyclo (Tyr-Cys)	不能测定

[0263] 由表4及图4可知,大豆肽热处理物是含有本发明的环状二肽且血中尿酸值下降作用优异的物质。

[0264] 试验例4(针对高尿酸血症小鼠的大豆肽热处理物的有效量的研究)

[0265] 与试验例3同样用高尿酸血症模型动物研究由大豆肽热处理物的用量而产生的血清尿酸值下降作用。具体而言,使用动物与试验例2同样进行准备,用以下6组进行研究。1)

正常组 (Normal组, 没有氧嗪酸负荷); 2) PO给药组 (PO组, 有氧嗪酸负荷); 3) PO+别嘌醇 1mg/kg给药组 (PO+AL组); 4) PO+大豆肽热处理物200mg/kg给药组; 5) PO+大豆肽热处理物 400mg/kg给药组; 6) PO+大豆肽热处理物800mg/kg给药组 (各组n=5~6)。针对上述各组与试验例2同样进行给药及采血, 进而测定血清中的尿酸值。结果如图5所示。

[0266] 由图5可知, 大豆肽热处理物通过以800mg/kg给药, 可看到对高尿酸血症模型小鼠的尿酸值具有显著性差异, 从而有效。

[0267] 本发明的环状二肽是由源自食品的材料也可制备的、能够无顾虑地服用的具有放心感的物质, 从这一点来讲, 具有与有副作用担心的别嘌醇所不同的优点。虽然本发明的环状二肽因使用量不同而产生的作用程度也不同, 但根据用量可看到与别嘌醇同等或缓和的尿酸值下降作用。由于尿酸值的下降需要经过长时间, 且与饮食疗法一起应对, 所以从日常服用的观点考虑, 可以说反而优选作用缓和的一方。

[0268] 试验例5 (对于水的溶解性的研究)

[0269] 针对表5所示的环状二肽测定对于水的溶解性。

[0270] 具体而言, 在常温 (25℃) 蒸馏水 (日本大塚制药公司制) 中添加各化合物, 以使最终浓度为5mM, 并在超声波下搅拌30分钟进行溶解。其结果, 对于通过目视完全溶解的化合物记为溶解度“5mM”。接下来, 对于在5mM浓度中没有溶解的化合物添加蒸馏水, 以使最终浓度为1mM, 并在超声波下搅拌30分钟进行溶解。其结果, 对于溶解的化合物标记为溶解度“1mM”。并且对于在1mM浓度中没有溶解的化合物添加蒸馏水, 以使最终浓度为0.1mM, 之后在超声波下搅拌30分钟, 确认了溶解性但没有溶解了的化合物, 即使再加入蒸馏水以使最终浓度为0.01mM, 之后在超声波下搅拌30分钟, 也没有溶解了的化合物。对于上述化合物记为溶解度“不溶”。结果如表5所示。

[0271] [表5]

[0272]

环状二肽	在水中的溶解度
Cyclo (Trp-Tyr)	不溶
Cyclo (Ser-Tyr)	不溶
Cyclo (Pro-Tyr)	1mM
Cyclo (Tyr-Gly)	1mM
Cyclo (Tyr-Tyr)	不溶
Cyclo (Phe-Tyr)	不溶
Cyclo (Leu-Tyr)	不溶
Cyclo (Lys-Tyr)	5mM
Cyclo (His-Tyr)	1mM
Cyclo (Ala-Tyr)	不溶
Cyclo (Glu-Tyr)	5mM
Cyclo (Val-Tyr)	不溶
Cyclo (Ile-Tyr)	1mM
Cyclo (Thr-Tyr)	1nM
Cyclo (Asp-Tyr)	5mM

Cyclo (Asn-Tyr)	1mM
Cyclo (Gln-Tyr)	1mM
Cyclo (Arg-Tyr)	5mM
Cyclo (Met-Tyr)	5mM

[0273] 由表5示意了Cyclo (Pro-Tyr)、Cyclo (Tyr-Gly)、Cyclo (Lys-Tyr)、Cyclo (His-Tyr)、Cyclo (Glu-Tyr)、Cyclo (Ile-Tyr)、Cyclo (Thr-Tyr)、Cyclo (Asp-Tyr)、Cyclo (Asn-Tyr)、Cyclo (Gln-Tyr)、Cyclo (Arg-Tyr)、Cyclo (Met-Tyr) 在水中的溶解性高,其中,Cyclo (Lys-Tyr)、Cyclo (Glu-Tyr)、Cyclo (Asp-Tyr)、Cyclo (Arg-Tyr)、Cyclo (Met-Tyr) 在水中的溶解度为5mM以上,可优选适用于组合物的制备。

[0274] 以下,例示配合了本发明的环状二肽或它们的盐的组合物的具体处方。这些组合物可根据公知方法制备。

[0275] (制造例) 碳酸饮料的制造

[0276] 使用由日本神户天然物化学公司合成的环状二肽,并将下述表6所示的配比的原料分别溶解于水后,用磷酸将pH调至3.8,再分别适量添加抗氧化剂、香料、酸味料、甜味料、焦糖色素,进而储存约24小时。其间,适量添加二氧化碳,其后经过过滤、装瓶、灭菌(在65°C以上加热10分钟)的工序,制得碳酸饮料。

[0277] [表6]

	制造例(1)	制造例(2)	制造例(3)	制造例(4)	制造例(5)	制造例(6)	制造例(7)
原材料名・制品名	添加量(重量%)						
环酪氨酰酪氨酸	$1.5 \times 10^{-7}$ ( $1.5 \times 10^{-4}$ mg/100mL)						
环苯丙氨酰酪氨酸	$4 \times 10^{-7}$ ( $4 \times 10^{-4}$ mg/100mL)						
环亮氨酰酪氨酸	$5 \times 10^{-7}$ ( $5 \times 10^{-4}$ mg/100mL)						
[0278] Soyafibe-S-LA200 (不二制油公司制)	0.8	-	-	0.4	0.4	0.4	0.2
PINE UP (松谷化学工业公司制)	0	0.8	-	0.4	0.4	-	0.2
SM900 (三荣源 F.F.I. 公司制)	0	-	0.8	-	-	0.4	0.2
HINUTE AM (不二制油公司制)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4

[0279] (制造例) 巧克力的制造例

[0280] 使用下述表7的配比的原料制造巧克力。将表7的原料投入到Hobart搅拌机中,用中速混合3分钟,并且经过辊磨、混合搅拌制得巧克力坯子。将该巧克力坯子进行调温(Tempering)处理后,灌入模子,并进行冷却,从而制得本发明的巧克力。

[0281] [表7]

[0282]

	制造例 (8)	制造例 (9)	制造例 (10)	制造例 (11)	制造例 (12)
原材料	配合 (重量%)				
环酪氨酰酪氨酸	0.10	-	-	0.05	0.05
环苯丙氨酰 酪氨酸	-	0.10	-	0.05	-
环亮氨酰酪氨酸	-	-	0.10	-	0.05
可可块	18.7				
可可脂	26.5				
砂糖	34.7				
全脂奶粉	19.5				
卵磷脂	0.5				

[0283] (制造例) 啤酒味碳酸饮料的制造例

[0284] 使用由日本神户天然物化学公司合成的环状二肽,将下述表8所示的配比的原料分别溶解于水后,用乳酸将pH调至3.7,并分别适量添加抗氧化剂、香料、酸味料、甜味料、苦味料、焦糖色素,然后储存约24小时。其间,适量添加二氧化碳,其后经过过滤、装瓶、灭菌(在65°C以上加热10分钟)的工序,制得啤酒味碳酸饮料。

[0285] [表8]

[0286]

	制造例 (13)	制造例 (14)	制造例 (15)	制造例 (16)	制造例 (17)	制造例 (18)	制造例 (19)
原材料名·产品名	添加量 (重量%)						
环赖氨酸酞氨酸	$7 \times 10^{-7}$ ( $7 \times 10^{-7}$ mg/100mL)						
环异亮氨酸酞氨酸	$5.5 \times 10^{-7}$ ( $5.5 \times 10^{-7}$ mg/100mL)						
环苏氨酸酞氨酸	$4 \times 10^{-7}$ ( $4 \times 10^{-7}$ mg/100mL)						
环天冬氨酸酞氨酸	$1.5 \times 10^{-7}$ ( $1.5 \times 10^{-7}$ mg/100mL)						
环天冬酰胺酞氨酸	$4 \times 10^{-7}$ ( $4 \times 10^{-7}$ mg/100mL)						
环谷氨酰胺酞氨酸	$2 \times 10^{-7}$ ( $2 \times 10^{-7}$ mg/100mL)						
环精氨酸酞氨酸	$3.5 \times 10^{-7}$ ( $3.5 \times 10^{-7}$ mg/100mL)						
环蛋氨酸酞氨酸	$1.3 \times 10^{-7}$ ( $1.3 \times 10^{-7}$ mg/100mL)						
Soy afibe-S-LA200 (不二制油公司制)	0.8	-	-	0.4	0.4	0.4	0.2
PINE UP (松谷化学工业公司制)	0	0.8	-	0.4	0.4	-	0.2
SM900 (三荣源 F. F. I. 公司制)	0	-	0.8	-	-	0.2	0.2
HINUTE AM (不二制油公司制)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4

[0287] 产业上的可利用性

[0288] 本发明的含环状二肽的组合物是具有优异的尿酸值下降作用的物质,例如对高尿酸血症、痛风等的预防或治疗有用。

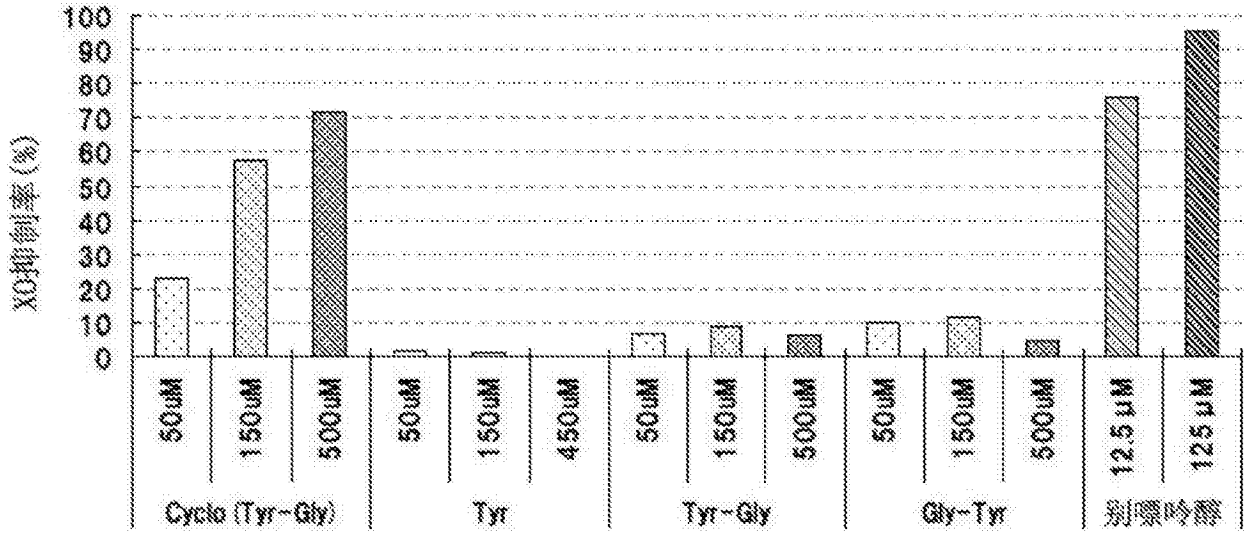
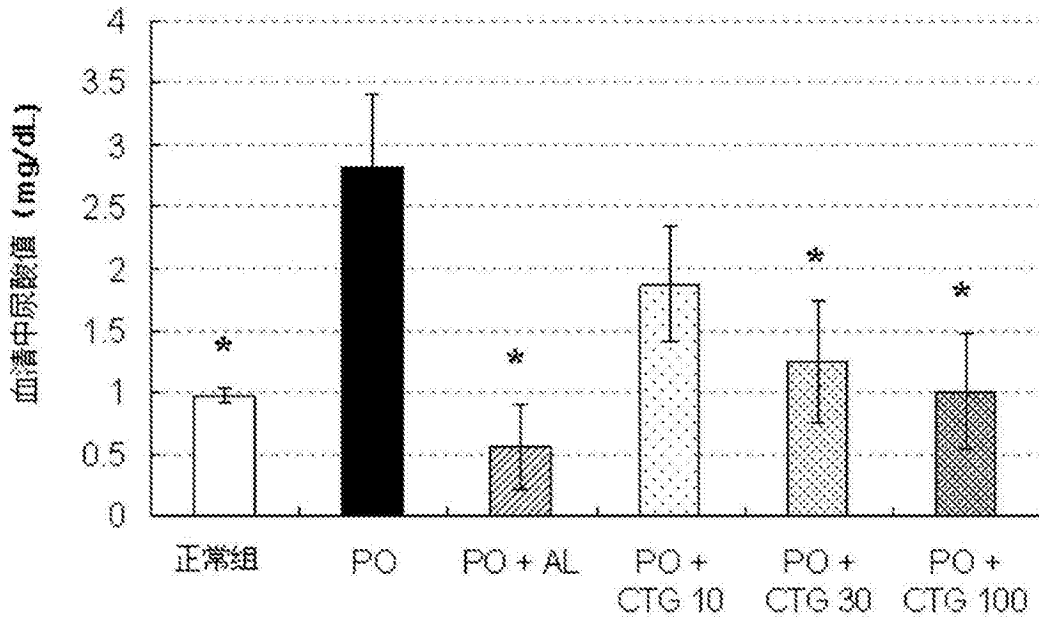


图1



\* p < 0.05 (vs PO).

图2

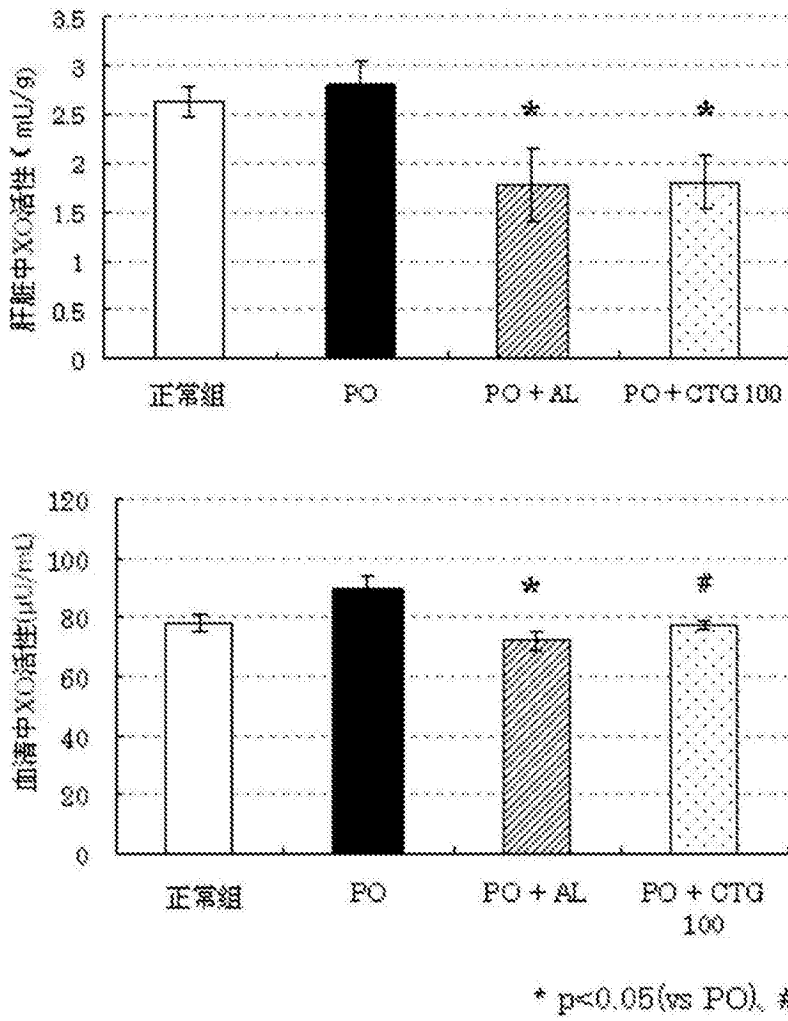


图3

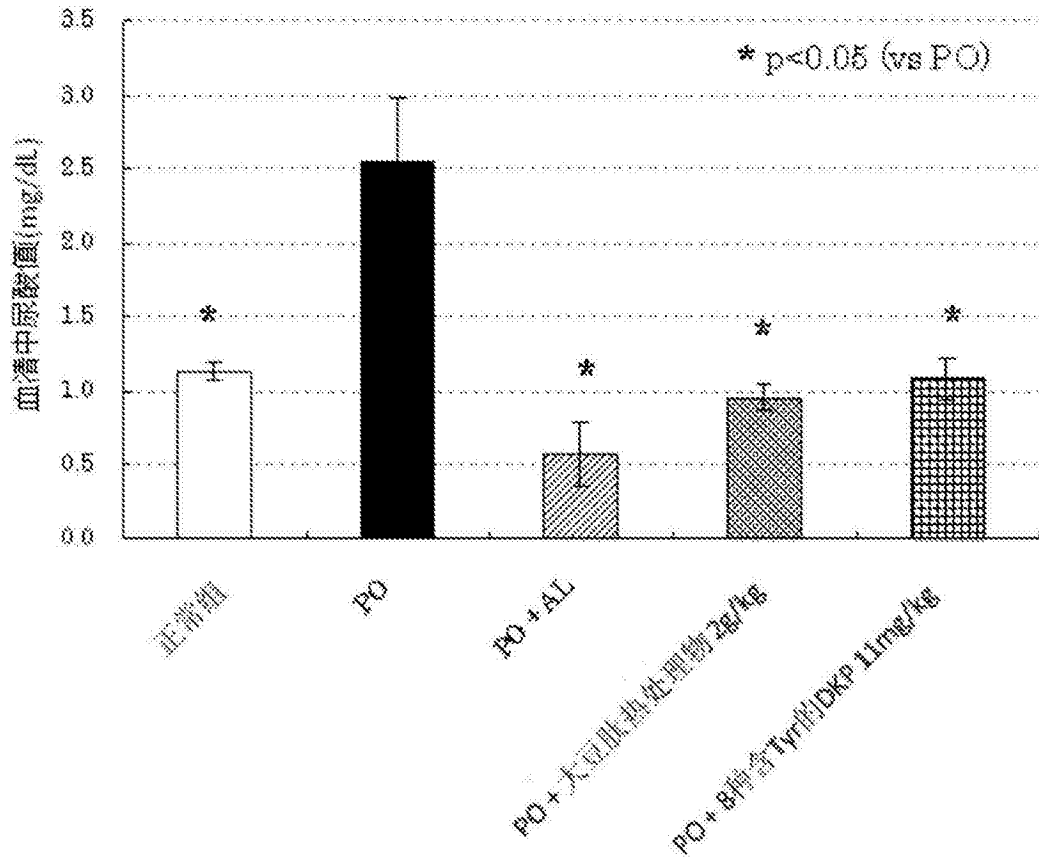


图4

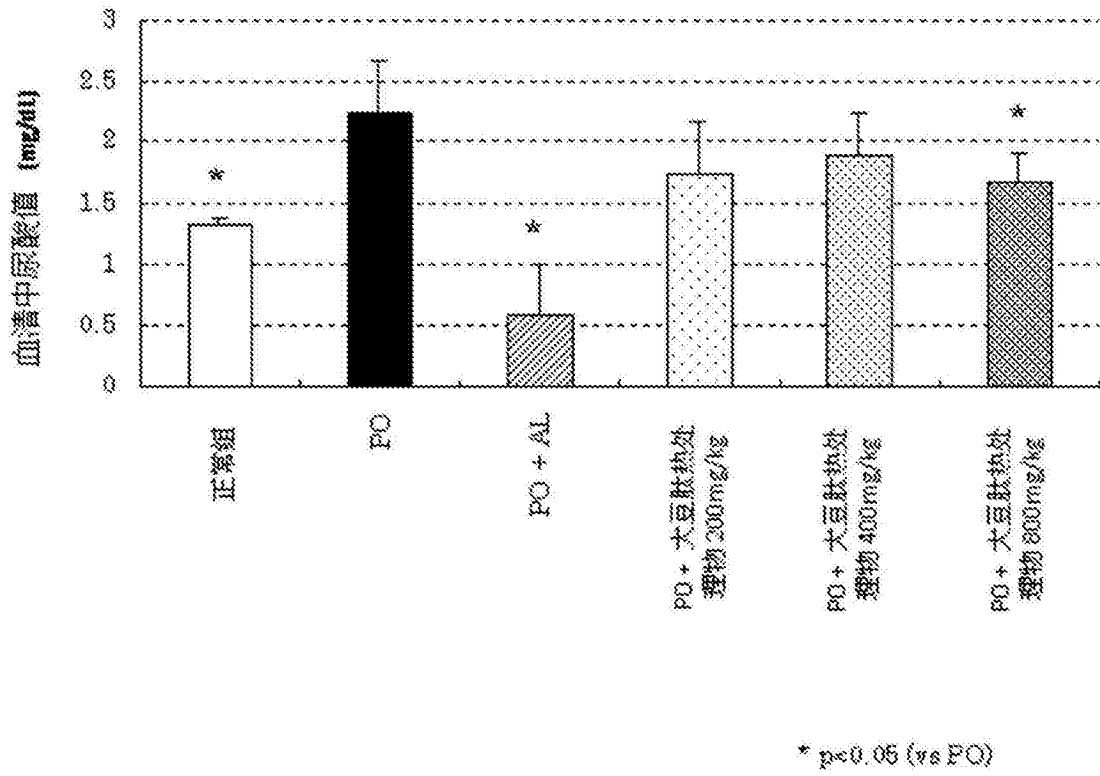


图5