

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4943023号
(P4943023)

(45) 発行日 平成24年5月30日 (2012. 5. 30)

(24) 登録日 平成24年3月9日 (2012. 3. 9)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 36/00 (2006. 01)

A 6 1 K 35/78

W

A 6 1 K 36/18 (2006. 01)

A 6 1 K 35/78

C

A 6 1 K 36/70 (2006. 01)

A 6 1 K 35/78

E

A 6 1 K 36/73 (2006. 01)

A 6 1 K 35/78

H

A 6 1 K 36/48 (2006. 01)

A 6 1 K 35/78

J

請求項の数 2 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-65013 (P2006-65013)
 (22) 出願日 平成18年3月10日 (2006. 3. 10)
 (65) 公開番号 特開2006-249088 (P2006-249088A)
 (43) 公開日 平成18年9月21日 (2006. 9. 21)
 審査請求日 平成18年8月3日 (2006. 8. 3)
 審判番号 不服2009-11884 (P2009-11884/J1)
 審判請求日 平成21年6月29日 (2009. 6. 29)
 (31) 優先権主張番号 10-2005-0020458
 (32) 優先日 平成17年3月11日 (2005. 3. 11)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 506083671
 朴 善 浩
 PARK, SUN HO
 大韓民國 釜山廣域市 沙下區 多大洞
 1552-19 (45/4) 盛源アパー
 ト 102棟 1901號
 102-1901, SungWon A
 pt., 1552-19 (45/4),
 Dadae-dong, Saha-g
 u, Busan, Republic
 of Korea

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】喫煙者および喫煙経験者のための抗酸化栄養素補充組成物およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

甘草 20 %、山査子 4 %、藁本 3 %、五加皮 3 %、何首烏 5 %、丁香 3 %、陳皮 9 %、
 蘿蔔子 6 %、桔梗 6 %、アロエ 23 % および牛蒡子 18 % を含む混合物から抽出された、
 ニコチン分解および抗酸化のための漢方薬材抽出物。

【請求項 2】

甘草 20 %、山査子 4 %、藁本 3 %、五加皮 3 %、何首烏 5 %、丁香 3 %、陳皮 9 %、
 蘿蔔子 6 %、桔梗 6 %、アロエ 23 % および牛蒡子 18 % を混合する段階と、

上記混合物に対して 80 % エタノールを加え、85 °C で 4 時間以上還流冷却しながら抽出して、抽出液を得る抽出段階と、

を備える、ニコチン分解および抗酸化のための漢方薬材抽出物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、喫煙者および喫煙経験者のための抗酸化栄養素補充組成物およびその製造方法に関するものであり、より詳しくは、喫煙により体内に溜まったニコチンを素早く除去し、且つ喫煙により体内に不足しやすい抗酸化栄養素を供給できるようにした喫煙者および喫煙経験者のための抗酸化栄養素補充組成物およびその製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

一般に抗酸化作用とは、人間の代謝過程や酸素の過剰摂取などで発生する過剰酸素、すなわち活性酸素種(reactive oxygen species)が強力な細胞毒性を有しているため、体内の抗酸化物質がこれを除去する作用を意味するものである。

【0003】

特に、前記活性酸素種は喫煙によって多く発生するが、前記喫煙によって発生した活性酸素種は、細胞の構成物質であるたんぱく質、脂質、核酸などを損傷させ、細胞と組織の損傷による疾病すなわち癌、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎など各種疾病を誘発させる。

【0004】

前記活性酸素種を分解する抗酸化物質は、有害酸素除去酵素(SOD: superoxide dismutase)、カタラーゼ(catalase)、グルタシオン・ペロキシターゼ(glutathione peroxidase)などの酵素系と、ビタミンC、ビタミンE、カロチノイドなどの抗酸化栄養素と、に大きく区分される。

【0005】

前記活性酸素種が体内に多くなると、多量の抗酸化栄養素が消耗され、特に喫煙者は、体内の抗酸化栄養素の中で、ビタミンC、 α -カロチン、 β -カロチン、クリプトキサンチンなどのカロチノイドが足りなくなると知られている。(Wei W et al., 2001)

【0006】

前記ビタミンCの場合、喫煙者は、非喫煙者に比べて平均27%程度、喫煙経験者に比べて6%程度、少ない量しか体内に保有していないと報告されており(Herbert JR et al., 1994)、 β -カロチンなどのカロチノイドの場合は、非喫煙者に比べて25%以上も少ない量しか体内に保有していないと報告された。(Alberg AJ et al., 2000, Marangon K et al., 1998)

【0007】

前記のような活性酸素種を除去するために、数多くの抗酸化組成物が報告されている。例えば、『抗酸化組成物』(特許文献1)には、ラクトフェリン銅、ラクトフェリン亜鉛及びラクトフェリンマンガンからなる群より選択されるラクトフェリン化合物の1種又は2種以上を有効成分として含有する抗酸化組成物が開示されている。しかし、喫煙により不足する抗酸化栄養素を補充するための抗酸化組成物は報告されていない。

【特許文献1】特開平10-236975号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

前記の問題点を解決するために、本発明は、抗酸化活性の優れた漢方薬材と、抗酸化栄養素のビタミンCとカロチノイドとを一定の比率で混合した組成物を服用することで、喫煙により体内に溜まったニコチンを除去し、且つ体内に不足しやすい抗酸化栄養素を補充することができる組成物およびその製造方法を提供することにその目的がある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

前記の目的を達成するための本発明は、甘草20~27%、山査子2~6%、藁本1~3%、五加皮2~4%、何首烏2~5%、丁香3~6%、陳皮8~10%、蘿蔔子3~6%、桔梗5~10%、アロエ21~26%、牛蒡子18~20%の漢方薬材抽出物と、ビタミンC30~200mg、 β -カロチン1500~20000IUとを混合して構成することを特徴とする。

【発明の効果】

【0010】

前記のように、本発明による抗酸化栄養素補充組成物によれば、喫煙により喫煙者および喫煙経験者の体内のニコチンを除去でき、且つ不足しやすい抗酸化栄養素を補充できる効果がある。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

10

20

30

40

50

以下、本発明を好適な実施例を通して詳細に説明すると次の通りである。
本発明は、漢方薬合編に登載されている処方箋に登場する各漢方薬材のうち、処方頻度数の高い薬材の中から、特に気管支および肺の機能に関連した薬材を選別し、これら漢方薬材文献上の抗酸化効能報告を参考にして、22種の漢方薬材を下記の表1のように選別した。

【0012】

【表1】

No.	試料名	No.	試料名	No.	試料名
1	甘草	9	山豆根	17	丁香
2	羌活	10	山査子	18	陳皮
3	乾姜	11	三白草	19	沢瀉
4	藁本	12	升麻	20	何首烏
5	桔梗	13	アロエ	21	黄耆
6	蘿蔔子	14	五加皮	22	牛蒡子
7	麦門冬	15	人參		
8	白止	16	前胡		

【0013】

前記選別された漢方薬材を使用して試料を作り、抗酸化活性とニコチン分解活性を測定するための実験を下記のように行った。

【0014】

前記試料は、選別された漢方薬材を細切し、これを10gずつ80%メタノール500mLで24時間振蕩抽出してから、濾過紙(Toyo No.1)を用いて濾過し、前記濾過液を回転真空濃縮器(Eyela NE1S, Japan)で濃縮して、各漢方薬材のメタノール抽出濃縮液を製造した。

【0015】

前記濃縮液は、80%メタノールに溶かして、最終体積を10mLにして冷凍保管し、使用前に解凍して、適切な濃度で希釈して使用した。

【0016】

実験1) 抗酸化活性測定

前記選別された漢方薬材の抗酸化活性の測定は、不飽和脂肪酸ラジカルのモデルとして安定した遊離ラジカルの α 、 α -diphenyl- β -picrylhydrazyl radical(DPPH $^{\circ}$)を用いて、一定量の試料溶液との反応によりDPPH-ラジカルが減少する程度を分光光度計で測定して、間接的に試料の抗酸化活性を測定する方法(Brand-Williams et al., 1995)を使用し、対照群として試料溶液の代わりに、同量の80%メタノール溶液を使用した。一方、抗酸化活性を517nmでDPPHの吸光度を50%まで減少させるために必要な漢方薬材の量をIC₅₀(μ g/mL)で表示した。

【0017】

【表 2】

漢方薬材	IC ₅₀ (μ g/mL)	NDA	漢方薬材	IC ₅₀ (μ g/mL)	NDA
甘草	69 ^{cd}	1.10 ^c	升麻	64 ^{bc}	1.39 ⁱ
羌活	86 ^e	1.60 ^k	アロエ	380 ^k	1.05 ^b
乾姜	84 ^{de}	1.50 ^j	五加皮	54 ^{bc}	1.23 ^{fg}
藁本	369 ^{jk}	1.04 ^b	人参	3270 ^p	1.30 ^h
桔梗	921 ^m	1.13 ^d	前胡	731 ^l	1.60 ^k
蘿蔔子	346 ⁱ	1.01 ^a	丁香	30 ^a	1.22 ^f
麦門冬	2880 ^o	1.12 ^d	陳皮	125 ^g	1.23 ^{fg}
白止	355 ^{ij}	1.20 ^e	沢瀉	104 ^f	1.10 ^c
山豆根	308 ^h	1.01 ^a	何首烏	2280 ⁿ	1.28 ^h
山査子	51 ^b	1.75 ^l	黄耆	744 ^l	1.81 ^m
三白草	54 ^{bc}	1.24 ^g	牛蒡子	32 ^a	1.79 ^m

【0018】

前記のような方法で全部で22種の選別された漢方薬材の抗酸化活性に対する結果を表2に示した。

【0019】

表2で、選別された漢方薬材のIC₅₀値が150 μ g/mLより少ない漢方薬材は、丁香(30 μ g/mL)、牛蒡子(32 μ g/mL)、山査子(51 μ g/mL)、五加皮(54 μ g/mL)、三白草(54 μ g/mL)、升麻(64 μ g/mL)、甘草(69 μ g/mL)、羌活(86 μ g/mL)、乾姜(84 μ g/mL)、沢瀉(104 μ g/mL)、および陳皮(125 μ g/mL)と示され、この中で丁香(30 μ g/mL)と牛蒡子(32 μ g/mL)は、非常に高い抗酸化活性で、少量でもDPPHをよく吸収した。各数値に表示された添え字は、5%有意水準での前記選別された漢方薬材間の有意的な差異を示す。

【0020】

実験2)ニコチン分解活性測定

前記ニコチン分解活性は、細胞培養を通して測定するが、漢方薬材がニコチン代謝に与える効果を測定するために、予備培養が完了したPLC/PRF5細胞をPBS(phosphate buffered saline)で洗浄してから、ニコチンストック(stock)溶液10 μ lを含有した培地3mlで24時間培養し、各漢方薬材を添加して1時間追加培養し、ニコチンから転換されたコチニンの含量を測定する。前記コチニン含量は、Barlowなど(1987)が提案したコチニンの定量法(1987)による方法を変形して490nmで測定した。

【0021】

前記表2でNDA(Nicotine degradation activity)は、PLC/PRF5細胞培養時にニコチンをコチニンに分解して排出することに関与する漢方薬材の抽出物の影響(1時間培養)である。

【0022】

すなわち、前記NDAは、漢方薬材抽出物を処理し測定した吸光度に対し、1時間培養後測定した吸光度の比率で測定する。

【0023】

10

20

30

40

50

前記実験2で選別された漢方薬材のニコチン分解に及ぶ効果は、漢方薬材抽出物を添加して、1時間の間PLC/PRF5細胞を培養した結果、ある漢方薬材($p < 0.05$)はニコチン分解活性に有意的な差異を示した。最高と最低のニコチン分解活性は、それぞれ1.81と1.01と示された。

【0024】

前記ニコチン分解活性の中で、1.2以上の高いニコチン分解活性を示す14種類の漢方薬材のうち9種類の漢方薬材は、 IC_{50} 値が $150 \mu g/mL$ より低い値で抗酸化活性を示した。

【0025】

しかし、黄耆、人参、前胡、藁本のような漢方薬材は高いニコチン分解活性値と低い抗酸化活性を示し、羌活、乾姜、藁本、桔梗、蘿蔔子、山豆根、山査子、牛蒡子、升麻、アロエ、陳皮は他の漢方薬材に比べて($R^2 = 0.27$)抗酸化活性とニコチン分解活性値との間で高い相関関係($R^2 = 0.86$)を示した。このような結果は、漢方薬材の抗酸化活性がニコチン分解機能と密接な関係を有していることを意味する結果であり、これら組成物が喫煙者および喫煙経験者のための抗酸化栄養素補充組成物の良い材料として活用できることを意味する。

10

【0026】

以下、前記実験1、2を通して、抗酸化活性がニコチン分解機能と密接な関係のある漢方薬材を用いて本発明の好適な実施例を開示する。

【0027】

20

前記抗酸化活性およびニコチンをコチニンに転換して排出する効果が優れた漢方薬材を、甘草20～27%、山査子2～6%、藁本1～3%、五加皮2～4%、何首烏2～5%、丁香3～6%、陳皮8～10%、蘿蔔子3～6%、桔梗5～10%、アロエ21～26%、牛蒡子18～20%の一定比率で混合したものに、80%エタノールを7倍入れて85℃で4時間以上還流冷却しながら抽出した後、抽出液を真空濃縮し、この抽出物を濃縮する過程で完全濃縮せず固形物濃度10～15ブリックス程度まで濃縮してから少量の賦形剤を添加し、最終濃度を15～20ブリックスにして漢方薬材抽出物を噴霧乾燥した粉末を製造し、これをビタミンC100mg、 β -カロチン3000IUと一定の比率で混合するが、表3のような比率で混合した。

【0028】

30

【表 3】

漢方素材	実施例 1	参考例 2	参考例 3	参考例 4	参考例 5	参考例 6	参考例 7	参考例 8	参考例 9
甘草	20	24	26	27	20	20	20	22	22
藁本	3	1	3	1	1	1	2	3	3
桔梗	6	7	5	5	10	7	6	6	6
蘿蔔子	6	4	4	3	3	5	3	5	4
山査子	4	3	6	5	2	6	5	3	3
アロエ	23	23	21	21	26	22	24	24	23
五加皮	3	3	2	2	4	4	3	2	2
丁香	3	3	5	5	6	6	4	4	3
陳皮	9	10	8	10	8	9	8	9	10
何首烏	5	3	2	2	2	2	5	4	5
牛蒡子	18	19	18	19	18	18	20	18	19
ビタミンC (mg)	100	100	100	100	100	100	100	100	100
β-カロチン (IU)	300	300	300	300	300	300	300	300	300
	0	0	0	0	0	0	0	0	0

【0029】

前記実施例の組成物に対する抗酸化活性とニコチン分解活性を測定した結果、表4のよう
に IC_{50} 値が $99 \sim 112 \mu g/mL$ 、 $NDA 1.28 \sim 1.38$ で、高い抗酸化活性と
ニコチン分解活性を示した。

【0030】

10

20

30

40

【表 4】

試験項目	実施例 1	参考例 2	参考例 3	参考例 4	参考例 5	参考例 6	参考例 7	参考例 8	参考例 9
IC ₅₀ μ g/mL	99	109	108	110	102	112	106	105	109
NDA	1.38	1.30	1.33	1.33	1.36	1.28	1.37	1.36	1.29

前記実施例の組成物のうち、抗酸化活性とニコチン分解活性が最も高い組成物を対象に、最も適合した抗酸化栄養素の配合比率を選定して、表5のように抗酸化栄養素補充組成物を形成した。

【0032】

【表5】

漢方薬材	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13
甘草	20	20	20	20
藁本	3	3	3	3
桔梗	6	6	6	6
蘿蔔子	6	6	6	6
山楂子	4	4	4	4
アロエ	23	23	23	23
五加皮	3	3	3	3
丁香	3	3	3	3
陳皮	9	9	9	9
何首烏	5	5	5	5
牛蒡子	18	18	18	18
ビタミンC(mg)	30	60	120	200
β-カロチン(IU)	1500	6000	12000	20000

【0033】

前記抗酸化栄養素補充組成物に対する抗酸化活性とニコチン分解活性を測定した結果、表6のように IC_{50} 値が91～123 μ g/mL、NDA1.32～1.41で、高い抗酸化活性とニコチン分解活性を示した。

【0034】

【表6】

試験項目	実施例1	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13
$IC_{50}\mu$ g/mL	99	123	106	96	91
NDA	1.38	1.32	1.33	1.41	1.36

【0035】

前記本発明の実施例で形成された抗酸化栄養素補充組成物の服用による効果を観察するために、8週間の動物実験を通して喫煙時に発生する活性酸素種により肺細胞の脂肪が過酸化することを防止する効果を測定した。

【0036】

前記動物実験は、五つの実施例処理群と一つの対照群に分けてICR系雄の白鼠10匹ずつを割り当て、一般固形飼料(三養社)を自由に食べさせるようにした。

【0037】

各処理群には、一日10本分のタバコの煙を吸入させ、前記抗酸化栄養素補充組成物(体重100g当たり一日10mg)を飲用水に溶かして飲用するようにする一方、対照群は一般飲用水を飲用するようにした。

【0038】

実験を始めてから8週後、それぞれの処理群から肺細胞を摘出し、細胞内に生成した脂質過酸化物の量を測定して、MDA当量(free malondialdehyde equivalent)で示した。この時のMDAの量は、試料1mL当たり2mLのTCA(trichloroacetate-HCl)溶液を加えて、沸いている水に15分間湯煎してから冷やし、これを遠心分離して上層液を取ってから535nmで吸光度を測定し、対照群での測定値に対する比率をパーセンテージで計算してMDA当量として定義した。

10

【0039】

【表7】

	実施例1	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13
MDA equivalent(%)	28.3±1.3	33.5±4.2	31.1±9.6	26.7±2.9	27.5±6.4

20

【0040】

前記表7は、抗酸化栄養素補充組成物に対する動物の生体内の抗酸化活性をMDA当量で示したものであって、前記組成物を服用することにより、脂質過酸化作用に対する予防効果および喫煙による損傷から細胞膜を保護することを意味する。

【0041】

従って、前記実施例12の組成比率で形成された抗酸化栄養素補充組成物が、抗酸化活性とニコチン分解活性が最も良い実施例である。

【0042】

以下、本発明の実施例12の組成比率で形成された抗酸化栄養素補充組成物の製造方法を説明する。

30

【0043】

前記実施例12の漢方薬材の比率に従って混合したものに、80%エタノールを7倍入れて、85℃で4時間以上還流冷却しながら抽出した後抽出液を真空濃縮し、この抽出物を濃縮する過程(抽出段階)で完全濃縮せず、固形物濃度10~15ブリックス程度まで濃縮した後、少量の賦形剤を添加し、最終の濃度を15~20ブリックスにして噴霧乾燥した粉末(以下、'NPL-X'と称する)を製造(粉末製造段階)し、これをビタミンC200mgとβ-カロチン20000IUと一定の比率で混合(混合段階)し打錠して、抗酸化栄養素補充組成物を形成することができる。

【0044】

40

なお、本発明は、前記NPL-X1.0~5.0%とビタミンC30mg、β-カロチン1500IUなどを一定の比率で混合し、これにガムベース、糖類および香料を添加してガム組成物を形成することができ、

前記NPL-X1.0~5.0%とビタミンC150mg、β-カロチン15000IUなどを一定の比率で混合し、これに甘味料、酸味料および香料を添加して、飲料組成物を製造することができ、

前記NPL-X1.0~5.0%とビタミンC200mg、β-カロチン1500IUなどを一定の比率で混合し、これに粉末性糖類および香料を添加して、キャンディ組成物を製造することができる。

【0045】

50

本発明の組成物は、前記実施例12の漢方薬材の比率に従って混合したものに、80%エタノールを7倍入れて、85℃で4時間以上還流冷却しながら抽出(抽出段階)した後、抽出液を真空濃縮し、最終濃度を55～65ブリックスにした(濃縮液製造段階)濃縮液(以下、‘NPL-C’と称する)1.0～5.0%とビタミンC150mg、β-カロチン15000IUを一定の比率で混合し、甘味料、酸味料および香料を添加(飲料製造段階)して抗酸化栄養素補充組成物を飲料として形成することができる。

【0046】

なお、本発明は、NPL-C1.0～5.0%とビタミンC200mg、β-カロチン20000IUなどを一定の比率で混合し、これを可食性皮膜材に注入して、抗酸化栄養素補充組成物を軟質カプセルとして形成することができ、NPL-C1.0～5.0%とビタミンC30mg、β-カロチン15000IUなどを一定の比率で混合し、これにガムベース、糖類および香料を添加してガム組成物を製造することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	36/75	(2006.01)	A 6 1 K	35/78	K
A 6 1 K	36/25	(2006.01)	A 6 1 K	35/78	M
A 6 1 K	36/23	(2006.01)	A 6 1 K	35/78	N
A 6 1 K	36/28	(2006.01)	A 6 1 K	35/78	T
A 6 1 K	36/896	(2006.01)	A 6 1 K	35/78	V
A 2 3 G	3/34	(2006.01)	A 6 1 K	35/78	Y
A 2 3 G	4/00	(2006.01)	A 2 3 G	3/00	1 0 1
A 2 3 L	1/30	(2006.01)	A 2 3 G	3/30	
A 2 3 L	2/52	(2006.01)	A 2 3 L	1/30	B
A 2 3 L	2/38	(2006.01)	A 2 3 L	2/00	F
A 6 1 P	39/02	(2006.01)	A 2 3 L	2/38	C
A 6 1 P	39/06	(2006.01)	A 6 1 P	39/02	
A 2 3 L	1/302	(2006.01)	A 6 1 P	39/06	
A 2 3 L	1/303	(2006.01)	A 2 3 L	1/302	
A 6 1 K	31/015	(2006.01)	A 2 3 L	1/303	
A 6 1 K	31/375	(2006.01)	A 6 1 K	31/015	
A 6 1 P	3/02	(2006.01)	A 6 1 K	31/375	
			A 6 1 P	3/02	1 0 2
			A 6 1 P	3/02	1 0 7

(73)特許権者 506083682

李 浩 宰

LEE, HO JAE

大韓民國 釜山廣域市 海雲臺區 佐洞 碧山アパート 109棟 1102號
109-1102, Byucksan Apt., Jwa-dong, Haeundae-gu, Busan, Republic of Korea

(74)代理人 100104156

弁理士 龍華 明裕

(72)発明者 朴 善 浩

大韓民國 釜山廣域市 沙下區 多大洞 1552-19(45/4) 盛源アパート 102棟
1901號

(72)発明者 李 浩 宰

大韓民國 釜山廣域市 海雲臺區 佐洞 碧山アパート 109棟 1102號

合議体

審判長 今村 玲英子

審判官 大久保 元浩

審判官 荒木 英則

(56)参考文献 韓国公開特許第10-2004-0047617 (KR, A)

中国特許出願公開第1366988 (CN, A)

Korean Journal of Pharmacognosy, (1997) 28(4)
p. 275-279

JAOCs, (1994) 71(6) p. 633-640

Food Sci. Technol. Res., (2001) 7(3) p. 250-257

British Journal of Nutrition, (1991) 65(3) p.
337-346

American Journal of Public Health, (1989) 79
(2) p. 158-162
American Journal of Clinical Nutrition, (2000) 72 (6) p. 1576-1582
American Journal of Clinical Nutrition, (1998) 67 (2) p. 231-239
臨床検査, (2001) 45 (10) p. 1071-1075
J. Nutr. Biochem., (2002) 13 (7) p. 427-434

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K36/18
A61K31/015
A61K31/375
A23L1/30
A23L2/38
A23G3/34
A23G4/00
CA (STN)
BIOSIS (STN)
MEDLINE (STN)
JSTPlus (JDreamII)
JMEDPlus (JDreamII)