

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5231244号
(P5231244)

(45) 発行日 平成25年7月10日(2013.7.10)

(24) 登録日 平成25年3月29日(2013.3.29)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 36/42	(2006.01)	A 61 K 35/78	S
A61P 1/04	(2006.01)	A 61 P 1/04	
A61K 31/704	(2006.01)	A 61 K 31/704	

請求項の数 2 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2008-547108 (P2008-547108)	(73) 特許権者	500116041 エスケー ケミカルズ カンパニー リミテッド 大韓民国 キョンギド ソンナムシ ブンダング サムピョンドン 686
(86) (22) 出願日	平成18年12月20日 (2006.12.20)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 穎男
(65) 公表番号	特表2009-520020 (P2009-520020A)	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(43) 公表日	平成21年5月21日 (2009.5.21)	(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤
(86) 國際出願番号	PCT/KR2006/005603	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 國際公開番号	W02007/073096	(74) 代理人	100114007 弁理士 平山 孝二
(87) 國際公開日	平成19年6月28日 (2007.6.28)		
審査請求日	平成21年12月21日 (2009.12.21)		
(31) 優先権主張番号	10-2005-0126302		
(32) 優先日	平成17年12月20日 (2005.12.20)		
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		
(31) 優先権主張番号	10-2006-0128138		
(32) 優先日	平成18年12月14日 (2006.12.14)		
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		

最終頁に続く

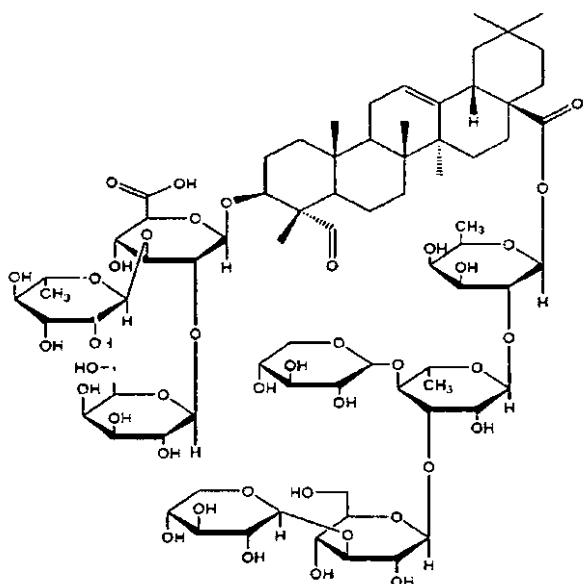
(54) 【発明の名称】 胃炎または胃潰瘍の予防及び治療に有用なモクベツン抽出物及びこれから分離されたモモルディカ・サポニン I

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式 1 に表されるモモルディカ・サポニン I (momordica saponin I) を有効成分として含有することを特徴とする胃炎または胃潰瘍の予防及び治療用薬剤。

【化1】



10

【請求項2】

20

前記薬剤は、体重1kg当り0.05~1mgのモモルディカ・サポニンIを含有することを特徴とする、請求項1記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は胃炎または胃潰瘍の予防及び治療に有用なモクベツシ(木鼈子、ナンバンカラスウリの種実)(*Momordicae semen*)抽出物、及びこれから分離されたモモルディカ・サポニンI(*momordica saponin I*)に関する。

【背景技術】

【0002】

胃を保護する胃粘膜層は様々な種類の因子により損傷を受け易い。代表的な因子として、胃酸、アルコール類、アスピリンなどの非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、ヘリコバクター・ピロリなどの細菌[Suzuki, M. 及び S. Miura, *Nippon Rinsho*, 15(12), 315-4-3158, 1993]、ストレスにより引き起こされた胃粘膜の微細循環障害と低血圧[Tadaoki Mizuno, *Yokohama Med. Bull.*, 38(3,4), 87-97, 1987]などがある。このような要因により粘膜層が損傷された時、発赤、出血、及び浮腫を同伴する炎症が発生する。損傷がひどい場合、粘膜下層及び筋肉層まで損傷された時、これを胃潰瘍と言う。更に、似た要因により、胃と直接連結されている十二指腸も炎症または潰瘍が発生し得る。

【0003】

一方、これらの因子により引き起こされた胃と十二指腸の炎症及び潰瘍を治療するためには、胃酸の分泌抑制、ヘリコバクター・ピロリの増殖抑制、粘液の分泌促進、上皮細胞の再生促進、抗炎症などの効能を有する薬物が必要である。現在最も代表的な胃炎及び胃潰瘍の治療剤としては、胃酸分泌抑制の効能を有するH2拮抗薬とプロトンポンプ阻害剤であり、これらの薬剤は臨床効果が優れていることが立証された[J. Int. Med. Res. 17(suppl.) 9A, 1989; Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. 11(suppl. 1) 87, 1989; N. Eng. J. Med. 323: 1672, 1990]。しかしながら、このような胃酸分泌抑制剤は薬剤の投与終了後、再発率が高いという短所を持っている[Drug Intell. Clin. Pharm. 21: 493, 1987, Gut 30: 449, 1989; Yale J. Biol. Med. 65: 649, 1992]。

【0004】

胃炎誘発因子の再攻撃に抵抗することができるように粘膜組織の再生を促進させる粘膜

30

40

50

保護剤は、胃炎治療剤の重要な要素である。胃粘膜保護剤として現在、レバミピド、ソファルコンなどの薬物が開発されているが、これらの薬剤は作用が比較的遅いため、長期間多量の薬剤を服用しなければならず、改善された薬物の開発が必要である。

【0005】

動物モデルを使用して胃炎治療の効能を評価するための代表的な方法として、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) またはエタノールの使用により胃粘膜を損傷させた後、その回復速度を観察する方法がある。このような実験モデル実験を通して様々な生薬抽出物が胃炎治療剤として開発可能性があると報告されている。特に、優れた胃炎治療効果を有するヨモギ (Artemisia Spp.) 抽出物について特許出願され [大韓民国第10-1995-0021957号]、東亜製薬 (韓国) がスティレン (登録商標) という医薬品名で開発した。 10

【0006】

本発明で使用する生薬であるモクベツシ (Momordicae Semen) は中国南部地方とベトナムに広く分布する多年生つる植物であるモクベツシの成熟した種子である。9~11月頃に果実を採取して半分に切り、片方を乾かした時に種子を取り出しか、または、果実をつぼに入れて、果皮が腐敗した時、種子を取り出す。モクベツシは消炎作用が良く、リウマチ痛、筋肉痙攣などに対して効果があることが知られている。現在、モクベツシ抽出物に含有される成分としては、ステロール、オレアノール酸、モモルディン酸 (momordic acid) などが知られている。 20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の発明者は、胃炎治療剤を開発するために研究した結果、ラットを使用して、モクベツシ抽出物とこれから分離されたモモルディカ・サポニン I を処理すると、ジクロフェナクとアルコールにより誘発される胃粘膜の損傷が減少することを発見し、更に、モクベツシ抽出物とモモルディカ・サポニンを投与すると、胃の酸度が低下することを発見し、本発明を完成するに至った。 30

【0008】

従って、本発明の目的はモクベツシ抽出物またはモモルディカ・サポニン I を有効成分として含有し、胃粘膜保護活性が優れ、胃酸抑制効能を有する、胃炎または胃潰瘍の予防及び治療用薬剤を提供することにある。 30

【課題を解決するための手段】

【0009】

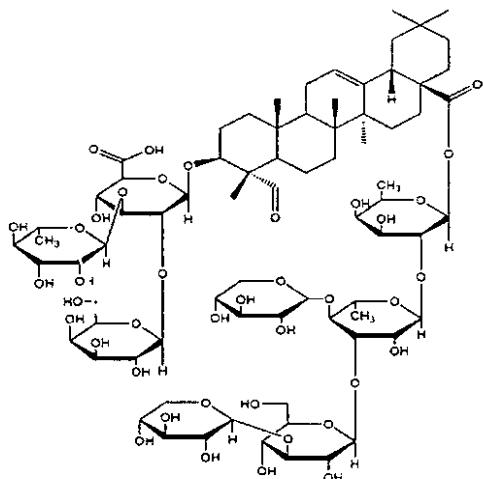
本発明は、モクベツシ抽出物を有効成分として含有する胃炎または胃潰瘍の予防及び治療用薬剤に関する。 30

【0010】

更に、本発明は下記化学式 1 に表されるモモルディカ・サポニン I を有効成分として含有する胃炎または胃潰瘍の予防及び治療用薬剤に関する。 30

【0011】

【化1】



10

【0012】

このような本発明を更に詳しく説明すると下記の通りである。

【0013】

本発明はアルコールと、ジクロフェナクなどの非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）により引き起こされる胃粘膜損傷の抑制活性、及び胃酸分泌の抑制活性が良い胃炎または胃潰瘍の予防及び治療に有用なモクベツシ抽出物及びこれから分離されたモモルディカ・サポニンⅠを含有する薬剤に関する。

20

【0014】

本発明によるモクベツシ抽出物は、モクベツシ生薬重量の3～10倍の水またはアルコール水溶液で抽出して得られ、生薬を抽出する通常の方法により得られる。この時、前記アルコールとしては炭素数1～6のアルコールが好ましく、更に好ましくは、メタノール、エタノール、ブタノールなどを使用する。

【0015】

前記モクベツシ抽出物を凍結乾燥させることで、粉末状の抽出物を得る。この抽出物はジクロフェナク及びアルコールにより誘発される胃粘膜損傷の抑制及び治療活性が優れているため、胃炎または胃潰瘍の予防及び治療剤として非常に有用であることが期待される。

30

【0016】

更に、本発明によるモモルディカ・サポニンⅠは、極性溶媒を使用する通常的な方法を用いてモクベツシから効率的に分離することができる。極性溶媒としては蒸留水またはアルコール水溶液を使用する。この時、アルコールとしては炭素数1～6のアルコールが好ましく、更に好ましくは、メタノール、エタノール、ブタノールなどを使用する。

【0017】

特に、より高い純度でモモルディカ・サポニンⅠを得るために、カラムクロマトグラフィを行なうことができる。具体的に、オクタデシルシリル化シリカ樹脂などを使用してカラムクロマトグラフィを準備した後、70%（v/v）のメタノール水溶液などの適切な溶媒で、選択的にサポニンの濃度が高い分画物を分離することができる。

40

【0018】

前記モモルディカ・サポニンⅠはアルコールまたはジクロフェナクにより誘発される胃粘膜損傷の抑制及び治療効果が優れ、胃酸の分泌を抑制するため、胃炎または胃潰瘍の予防及び治療剤として非常に有用である。

【0019】

本発明によるモクベツシ抽出物またはモモルディカ・サポニンⅠは、通常の製造方法にて、錠剤またはカプセル剤などに剤形化するが、錠剤を製造する時、ラクトース、微細結

50

晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムなどを含む基剤 (matrix) と、本発明の有効成分であるモクベツシ抽出物またはモモルディカ・サポニン I を、2~10:1 の比率で使用すれば、胃炎または胃潰瘍の予防及び治療において活性を有する錠剤を製造することができる。

【0020】

有効成分はそれ自体でも使用することができるが、薬学的に許容可能な担体、賦形剤、希釈剤などと混合した後、粉末、顆粒、カプセルに剤形化して得ることも可能である。更に、本発明によるモクベツシ抽出物またはモモルディカ・サポニン I の量は体内吸収度、体重、患者の年齢、性別、健康状態、食餌、投与時間、投与方法、疾患の重症度などにより異なる。一般的に、モクベツシ抽出物は体重 1 kg 当り 0.1~1.0 mg 程度が好ましく、モモルディカ・サポニン I は体重 1 kg 当り 0.05~1 mg 程度であることが好ましい。単位投与型製剤は、薬剤投与を観察する専門家の判断または個人の要求に応じて、専門化された投薬法、または一定間隔で数回投与することができる。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

以下、本発明は下記実施例に依拠して更に詳しく説明するが、本発明がこれに限定されるものではない。しかしながら、当業者がこの開示を考慮して、現在の発明の基本概念および範囲内で変更や改善をすることは、明らかである。

【0022】

製造例 1 : モクベツシ抽出物の製造

20

薬草市場で購入したモクベツシ 1 kg (乾燥重量) に 5 L の 50% エタノール水溶液を加え、4 時間、80° の温度を維持しながら抽出した。この過程を 2 度実施して生薬抽出物を獲得した。抽出液は濾過して、回転蒸発器を用いて 60° で減圧濃縮した後、真空オーブンで溶媒を完全に除去した後、粉末状のエタノール抽出物 21 g を獲得した。

【0023】

製造例 2 : モモルディカ・サポニン I 含有抽出物の製造

薬草市場で購入したモクベツシ 1 kg (乾燥重量) を破碎した後、5 L の 10% エタノール水溶液を加え、3 時間、80° を維持した水浴で抽出し、この過程を 2 度実施した。抽出液は濾過して、回転蒸発器を用いて 60° で減圧濃縮した後、真空オーブンで溶媒を完全に除去した後、粉末状のモモルディカ・サポニン I 含有抽出物 35~45 g を獲得した。

30

【0024】

製造例 3 : モモルディカ・サポニン I 分画物の製造

有機溶媒 (アセトン) を使用した沈殿法を通して、製造例 2 で製造された抽出物からモモルディカ・サポニン I を効率的に分離した。製造例 2 の抽出物 10 g を 100 mL の精製水に溶解した後、100 mL のアセトンを添加して、50% (v/v) アセトン水溶液を得た。沈殿物を濾過した後、更に 400 mL のアセトンを濾過液に添加し、80% (v/v) アセトン水溶液を得た。新たに形成した沈殿物を濾紙を利用して分離した後、乾燥させた。

40

【0025】

製造例 4 : モモルディカ・サポニン I 分画物の製造

前記製造例 2 で製造された抽出物または製造例 3 で製造された分画物に対して、オクタデシルシリル化したシリカ樹脂 (YMC*GEL ODS-A 12 nm, S-150 m) を用いてカラムクロマトグラフィを実施した。樹脂の量は 250 g、または抽出物または分画物の重量の 2.5 倍であり、10% (v/v) と 40% (v/v) メタノール水溶液を各々、樹脂体積の 2~3 倍の量を流した後、70% (v/v) のメタノール水溶液を樹脂体積の 2~3 倍の量を流し、その結果、溶出分画物を収得し、この分画物を減圧下で濃縮し、真空オーブンで溶媒を完全に除去した。

【0026】

製造例 5 : モモルディカ・サポニン I の分離

50

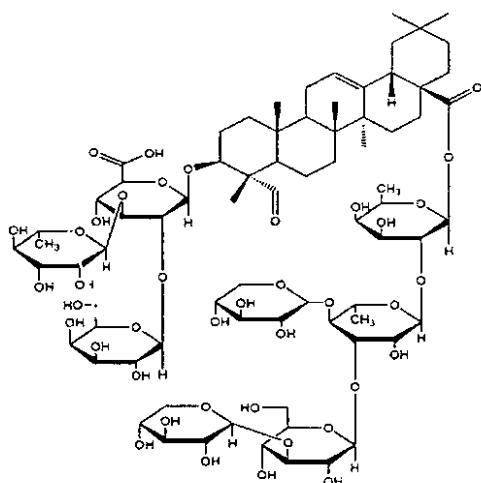
前記製造例4の70% (v/v) メタノール水溶液分画物からモモルディカ・サポニンIを分離した。アセトニトリルと水の混合溶媒 (29:71, 0.1% トリフルオロ酢酸) を使用して高速液体クロマトグラフィを実施した。9.5 mL/分の速度で溶出させ、約45分でのサポニンピークのみを取った。この分画物を減圧下で濃縮し、真空オーブンで溶媒を完全に除去した。YMC J'Sphere ODS-H80カラムを使用し、測定波長は210 nmであった。

【0027】

質量分析とNMR分光法データを既存文献 [Iwamoto, Okabe, Yamauchi, Tanaka, Tokutani, Hara, Mihashi, Higuchi. Studies on the constituents of *Momordica cochinchinensis* Spreng. I. Isolation and characterization of the seed saponins, Momordica saponin I and II. Chemical & pharmaceutical bulletin 1985, 33(2) : 464-478] のデータと比較した結果、モクベツシに存在すると報告されたモモルディカ・サポニンI ; 3-O-D-ガラクトピラノシリル (1->2) - [- L-ラムノピラノシリル (1->3)] - D-グルコピラノシド - 28-O-D-キシロピラノシリル (1->3) - D-グルコピラノシリル (1->3) - [- D-キシロピラノシリル (1->4)] - L-ラムノピラノシリル (1->2) - D-フコピラノシリルジブソゲニン) のデータと一致することを確認した。

【0028】

【化2】



10

20

30

分子量 : 1673.77

融点 : 241 - 244

旋光度 : []₁₉D = -14.8° (C 0.7, MeOH : H₂O = 1 : 2)

【0029】

前記製造例2～4の抽出物または分画物中のモモルディカ・サポニンIの含量は下記表1の通りである。

40

【0030】

【表1】

区分	製造例2	製造例3	製造例4
モモルディカ・サポニンIの含量 (%)	7～14	13～25	40～50

【0031】

実施例1 : モクベツシ抽出物のアルコールにより誘発された胃損傷の抑制効果

100% エタノールを胃損傷誘発因子として使用したラットモデル実験を行い、モクベツシ抽出物の胃粘膜の保護効能を評価した。製造例1のモクベツシ抽出物を0.5% カル

50

ボキシメチルセルロース水溶液に 10 mg / mL の濃度で溶かして試験薬物として使用した。10 mg / mL の濃度で 0.5 % カルボキシメチルセルロース水溶液に溶解されたスティレン(ヨモギ抽出物、東亜製薬(韓))とムコスタ(レバミピド、韓国大塚製薬)を対照薬物として使用した。

【0032】

特定病原体未感染(SPF)の7週齢雄 Sprague-Dawley ラットをチャーリーズ・リバーから購入し、1週間の順応期間を経た後、体重が 220 ~ 225 g である健康なラットを実験で使用した。各グループ当たり 5 匹ずつとなるように区分した後、水を自由に摂取することができる状態で 18 時間絶食させ、モクベツシ抽出物と、対照薬物であるスティレン及びムコスタを各々 100 mg / kg の量を投与した。試験薬物を投与してから 1 時間後に、100 % エタノール 1.5 mL を経口投与し、6 時間後に薬物の胃損傷予防効能を評価するために、ラットにエーテルで麻酔をかけ、胃を摘出した。胃を大弯部に沿って切開して開いた後、肉眼で観察した。胃の損傷を発赤、充血、出血、糜爛及び浮腫に細分した後、それぞれを 0 ~ 3 の範囲で損傷の重症度を評価した。

【0033】

【表2】

胃粘膜の損傷(胃粘膜損傷指数)

区分	発赤	充血	出血	潰瘍	浮腫	合計
水	1.8 ± 0.2	1.6 ± 0.2	2.4 ± 0.4	1.8 ± 0.4	1.8 ± 0.4	9.4 ± 1.3
スティレン	1.8 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.0 ± 0.5	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.4	7.7 ± 1.2
ムコスタ	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.4	1.5 ± 0.2	1.8 ± 0.2	1.3 ± 0.2	8.1 ± 0.8
ラカンカ 抽出物	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.8 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.0 ± 0.3	6.4 ± 1.3

【0034】

前記表2から分かるように、モクベツシ抽出物がアルコールにより誘発された胃粘膜損傷に対して優れた予防効能を持っていることが分かる。

【0035】

実施例2：モモルディカ・サポニンIのアルコールにより誘発された胃損傷の抑制効果

100 % エタノールを胃損傷誘発因子として使用したラットモデル実験を行い、モモルディカ・サポニンIの胃粘膜の保護効能を評価した。製造例5で分離されたモモルディカ・サポニンIを 0.5 % カルボキシメチルセルロース水溶液に 2 mg / mL の濃度で溶かして試験薬物として使用した。10 mg / mL の濃度で 0.5 % カルボキシメチルセルロース水溶液に溶解されたムコスタ(レバミピド、韓国大塚製薬)を対照薬物として使用した。

【0036】

特定病原体未感染(SPF)の7週齢雄 Sprague-Dawley ラットをチャーリーズ・リバーから購入し、1週間の順応期間を経た後、体重が 220 ~ 225 g である健康なラットを実験で使用した。各グループ当たり 5 匹ずつとなるように区分した後、水を自由に摂取することができる状態で 18 時間絶食させ、モモルディカ・サポニンIを 20 mg / kg の容量で投与し、対照薬物であるムコスタは 100 mg / kg の容量で投与した。試験薬物を投与してから 30 分後に、100 % エタノール 1.5 mL を経口投与し、3 時間後に、薬物の胃損傷予防効能を評価するために、ラットにエーテルで麻酔をかけた後、胃を摘出した。胃を大弯部に沿って切開して開いた後、肉眼で観察した。胃の損傷を発赤、充血、出血、糜爛及び浮腫に細分した後、それぞれを 0 ~ 3 の範囲(数値が高いほど損傷がひどい)で損傷の重症度を評価した。

【0037】

10

20

30

40

【表3】

胃粘膜の損傷（胃粘膜損傷指數±標準偏差）

区分	発赤	充血	出血	潰瘍	浮腫	合計
水	1.9±0.3	1.5±0.3	2.5±0.5	0.7±0.2	1.3±0.2	7.9±1.5
ムコスタ	1.2±0.2	1.4±0.2	1.4±0.2	0.9±0.3	1.2±0.3	6.1±1.2
モモルディカ・ サポニンI	1.1±0.2	0.9±0.3	0.9±0.2	0.5±0.1	1±0.3	4.4±1.1

【0038】

前記表3から分かるように、モモルディカ・サポニンIがアルコールにより誘発される胃粘膜損傷に対して優れた予防効能を持つことが分かる。 10

【0039】

実施例3：モクベツシ抽出物のジクロフェナクにより誘発された胃損傷の治療効果

胃損傷誘発因子として代表的な非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）であるジクロフェナクを使用してラットモデル実験を行い、製造例1のモクベツシ抽出物の胃炎治療効能を評価した。

【0040】

モクベツシ抽出物を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に10mg/mLの濃度で溶かし、試験薬物として使用した。0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に10mg/mLの濃度で溶解されたスティレン（ヨモギ抽出物、東亜製薬（韓））とムコスタ（レバミピド、韓国大塚製薬）を対照薬物として使用した。 20

【0041】

特定病原体未感染（SPF）の7週齢雄Sprague-Dawleyラットをチャールズ・リバーから購入し、1週間の順応期間を経た後、体重が220~225gである健康なラットを実験で使用した。各グループ当たり5匹ずつとなるように区分した後、水を自由に摂取することができる状態で18時間絶食させ、ジクロフェナクを40mg/kgの容量で経口投与した。胃損傷を誘発されてから6時間後、モクベツシ抽出物と、対照薬物であるスティレン及びムコスタを各々100mg/kgの容量を投与した。18時間後には、薬物の胃炎治療効能を評価するために、ラットにエーテルで麻酔をかけた後、胃を摘出した。胃を大弯部に沿って切開して開いた後、肉眼で観察した。胃の損傷を発赤、充血、出血、糜爛、浮腫に細分した後、それぞれを0~3の範囲で損傷の重症度を評価した。 30

【0042】

【表4】

胃粘膜の損傷（胃粘膜損傷指數）

区分	発赤	充血	出血	潰瘍	浮腫	合計
水	2.6±0.2	2.4±0.4	2.6±0.2	2.6±0.2	2.2±0.2	12.4±0.7
スティレン	1.0±0.4	1.8±0.2	1.4±0.2	3.0±0.0	2.6±0.2	9.8±0.5
ムコスタ	0.8±0.4	0.8±0.4	1.2±0.2	2.4±0.2	2.2±0.2	7.4±0.7
ラカンカ 抽出物	0.0±0.0	0.6±0.2	0.6±0.2	1.2±0.2	1.2±0.4	3.6±0.2

40

【0043】

前記表4から分かるように、製造例1のモクベツシ抽出物が損傷された胃粘膜に対して優れた治療効能を持つことが分かる。

【0044】

実施例4：モクベツシ抽出物のジクロフェナクにより誘発される胃損傷の抑制効果

実施例3とは異なり、ジクロフェナクと試験薬物を同時に投与し、6時間後に胃粘膜の損傷程度を観察した。この時、ジクロフェナクと試験薬物と直接的な相互作用を防ぐために、試験薬物は腹腔で投与した。前記実施例3と同様に、ジクロフェナクと試験薬物は0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に10mg/mLの濃度で溶解した。 50

【0045】

特定病原体未感染 (S P F) の 7 週齢雄 S p r a g u e - D a w l e y ラットをチャーレズ・リバーから購入し、1 週間の順応期間を経た後、体重が 220 ~ 225 g である健康なラットを実験で使用した。各グループ当り 5 匹ずつとなるように区分した後、水を自由に摂取することができる状態で 18 時間絶食させ、ジクロフェナクを 40 mg / kg の濃度で経口投与し、同時に、試験薬物であるモクベツシ抽出物と、対照薬物であるステイレンとムコスタを 100 mg / kg の容量で腹腔投与した。試験薬物を投与してから 6 時間後に、薬物の胃炎治療効能を評価するために、ラットにエーテルで麻酔をかけた後、胃を摘出した。胃を大弯部に沿って切開して開いた後、肉眼で観察した。胃の損傷を発赤、充血、出血、糜爛及び浮腫に細分した後、それぞれを 0 ~ 3 の範囲で損傷の重症度を評価した。

【0046】

【表 5】

胃粘膜の損傷 (胃粘膜損傷指数)

区分	発赤	充血	出血	潰瘍	浮腫	合計
水	2.2 ± 0.4	1.4 ± 0.2	2.4 ± 0.4	2.4 ± 0.4	2.0 ± 0.3	10.4 ± 1.4
ステイレン	1.8 ± 0.5	0.8 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.8 ± 0.2	1.6 ± 0.2	7.4 ± 1.2
ムコスタ	2.6 ± 0.2	2.2 ± 0.4	1.4 ± 0.5	2.4 ± 0.4	1.2 ± 0.2	9.8 ± 1.2
ラカンカ 抽出物	1.6 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4	1.2 ± 0.2	1.4 ± 0.2	5.8 ± 1.4

10

20

【0047】

前記表 5 から分かるように、モクベツシ抽出物が損傷された胃粘膜を治療する効能だけでなく、ジクロフェナクのような NSAID 薬物と共に投与する場合、NSAID 薬物により誘発される胃粘膜損傷を減少させることができる。

【0048】

実施例 5 : モモルディカ・サポニン I のジクロフェナクにより誘発される胃損傷の保護効果

ジクロフェナクと試験薬物を同時に投与し、4 時間後に胃粘膜の損傷程度を観察した。ジクロフェナクは 0.5 % カルボキシメチルセルロース水溶液に 40 mg / mL の濃度で溶解し、試験薬物は実施例 2 と同様に準備した。

30

【0049】

特定病原体未感染 (S P F) の 7 週齢雄 S p r a g u e - D a w l e y ラットをチャーレズ・リバーから購入し、1 週間の順応期間を経た後、体重が 220 ~ 225 g である健康なラットを実験で使用した。各グループ当り 5 匹ずつとなるように区分した後、水を自由に摂取することができる状態で 18 時間絶食させ、ジクロフェナクを 40 mg / kg の容量で経口投与し、同時に、試験薬物であるモモルディカ・サポニン I を 20 mg / kg の容量で投与し、対照薬物であるムコスタを 100 mg / kg の容量で経口投与した。試験薬物を投与してから 4 時間後に、薬物の胃損傷の治療効能を評価するために、ラットにエーテルで麻酔をかけた後、胃を摘出した。胃を大弯部に沿って切開して開いた後、肉眼で観察した。胃の損傷を発赤、充血、出血、糜爛及び浮腫に細分した後、それぞれを 0 ~ 3 の範囲 (数値が高いほど損傷がひどい) で損傷の重症度を評価した。

40

【0050】

【表6】

胃粘膜の損傷（胃粘膜損傷指數±標準偏差）

区分	発赤	充血	出血	潰瘍	浮腫	合計
水	2±0.3	1.5±0.3	2.6±0.3	2.8±0.5	1.4±0.2	10.3±1.6
ムコスタ	2.3±0.3	1.3±0.4	1.5±0.3	2.2±0.4	1.2±0.1	8.5±1.5
モモルディカ・ サポニンI	1.3±0.2	0.9±0.3	0.7±0.2	1.3±0.3	1±0.2	5.2±1.2

【0051】

前記表6から分かるように、モモルディカ・サポニンIがジクロフェナクのようなNSAID薬物により誘発される胃粘膜損傷を減少させることが分かる。 10

【0052】

実施例6：モモルディカ・サポニンIのラットにおいての胃酸分泌抑制実験

モモルディカ・サポニンIが胃酸分泌に及ぼす影響を評価するために、Sprague-Dawleyラットにモモルディカ・サポニンを経口投与した後、胃の酸度を測定した。製造例4で分離されたモモルディカ・サポニンIを0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に0.5、1.5及び4.5mg/mLの濃度で溶解した。特定病原体未感染(SPF)の7週齢雄Sprague-Dawleyラットをチャールズ・リバーから購入し、1週間の順応期間を経た後、体重が220~225gである健康なラットを実験で使用した。各グループ当り2匹ずつとなるように区分した後、水を自由に摂取することができる状態で18時間絶食させ、モモルディカ・サポニンIを5、15及び45mg/kgの容量で投与した。試験薬物を投与してから1時間後に、ラットにエーテルで麻酔をかけた。胃から取り出した胃液0.5mLを蒸留水で10倍に希釈して、5mLの試料を得た。希釈された胃液のpHをpHメーターで測定した。 20

【0053】

【表7】

ラットの胃の酸度(pH±標準偏差)

賦形剤	モモルディカ・サポニンI		
	5mg/kg	15mg/kg	45mg/kg
2.3±0.6	3.3±0.1	4.3±0.8	5.2±0.6

30

【0054】

前記表7から分かるように、モモルディカ・サポニンIが胃液の酸度を低減させるため、胃炎または胃潰瘍の治療に有用であることが分かる。 40

【0055】

実施例7：モクベツシ抽出物のラットに対する経口投与の急性毒性実験

6週齢の特定病原未感染(SPF)のSprague-Dawleyラットを使用して急性毒性実験を下記のように実施した。

【0056】

グループ当り2匹ずつの動物に製造例1で製造されたモクベツシ抽出物を1g/kgの容量で1回経口投与した。斃死可否、臨床症状及び体重変化を観察し、血液学的検査と血清生化学的検査を実施し、剖検して、腹腔臓器と胸腔臓器の異常を観察した。その結果、特記するほどの臨床症状や斃死した動物はなく、更に、体重変化、血液検査及び血清生化学検査、及び剖検でも毒性は発見されなかった。従って、本発明によるモクベツシ抽出物は全てのラットで2,000mg/kgの容量まで毒性を示さず、最小経口投与致死量(LD₅₀)は2,000mg/kg以上である安全な物質と判断された。

【0057】

実施例8：モモルディカ・サポニンIのラットに対する経口投与の急性毒性実験

6週齢の特定病原未感染(SPF)のSprague-Dawleyラットを使用して急性毒性実験を下記のように実施した。

50

【0058】

グループ当り 2 匹ずつの動物に製造例 5 で分離されたモモルディカ・サポニン I を 400 mg / kg の容量で 1 回経口投与した。斃死可否、臨床症状、体重変化を観察し、血液学的検査と血清生化学的検査を実施し、剖検して、腹腔臓器と胸腔臓器の異常を観察した。その結果、特記するほどの臨床症状や斃死した動物はなく、更に、体重変化、血液検査及び血清生化学検査、剖検でも毒性は発見されなかった。従って、本発明によるモモルディカ・サポニン I は全てのラットで 400 mg / kg の容量まで毒性を示さず、最小経口投与致死量 (LD₅₀) は 400 mg / kg 以上である安全な物質と判断された。

【0059】

製剤例 1 : モクベツシ抽出物含有錠剤の製造

本発明のモクベツシ抽出物にて湿式顆粒法及び乾式顆粒法を経口投与用錠剤に製造した。

[組成]

モクベツシ抽出物 (200 mg)、硬質無水ケイ酸 (10 mg)、ステアリン酸マグネシウム (2 mg)、微細結晶セルロース (50 mg)、デンプングリコール酸ナトリウム (25 mg)、コーンスター^チ (113 mg)、無水エタノール (適量)。

【0060】

製剤例 2 : モモルディカ・サポニン I 含有錠剤の製造

本発明のモモルディカ・サポニン I にて湿式顆粒法及び乾式顆粒法により経口投与用錠剤を製造した。

[組成]

モモルディカ・サポニン I (20 mg)、硬質無水ケイ酸 (10 mg)、ステアリン酸マグネシウム (2 mg)、微細結晶セルロース (50 mg)、デンプングリコール酸ナトリウム (25 mg)、コーンスター^チ (113 mg)、無水エタノール (適量)。

【0061】

製剤例 3 : モクベツシ抽出物含有軟膏剤の製造

本発明のモクベツシ抽出物にて軟膏剤を製造した。

[組成]

モクベツシ抽出物 (5 g)、パルミチン酸セチル (20 g)、セタノール (40 g)、ステアリル・アルコール (40 g)、ミリスチン酸イソプロピル (80 g)、モノステアリン酸ソルビタン (20 g)、ポリソルベート (60 g)、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル (1 g)、p-ヒドロキシ安息香酸メチル (1 g)、リン酸及び精製水 (適量)。

【0062】

製剤例 4 : モクベツシ抽出物含有注射剤の製造

本発明のモクベツシ抽出物にて注射剤を製造した。

[組成]

モクベツシ抽出物 (100 mg)、マンニトール (180 mg)、ニリン酸ナトリウム (25 mg)、注射用水 (2974 mg)。

【0063】

製剤例 5 : モクベツシ抽出物含有経皮剤の製造

本発明のモクベツシ抽出物にて経皮剤を製造した。

[組成 1]

モクベツシ抽出物 (0.4 g)、ポリアクリル酸ナトリウム (1.3 g)、グリセリン (3.6 g)、水酸化アルミニウム (0.04 g)、メチルパラベン (0.2 g)、水 (14 g)。

[組成 2]

モクベツシ抽出物 (0.8 g)、プロピレングリコール (1.6 g)、流動パラフィン (0.8 g)、ミリスチン酸イソプロピル (0.4 g)、ジェルバー (16.4 g)。

【0064】

製剤例 6 : モモルディカ・サポニン I 含有経皮剤の製造

10

20

40

50

本発明のモモルディカ・サポニンIにて経皮剤を製造した。

【組成1】

モモルディカ・サポニンI (20mg)、ポリアクリル酸ナトリウム (1.3g)、グリセリン (3.6g)、水酸化アルミニウム (0.04g)、メチルパラベン (0.2g)、水 (14g)。

【組成2】

モモルディカ・サポニンI (40mg)、プロピレングリコール (1.6g)、流動パラフィン (0.8g)、ミリスチン酸イソプロピル (0.4g)、ジェルバー1430 (16.4g)。

【産業上の利用可能性】

10

【0065】

前述したとおり、本発明に係るモクベツシ抽出物及びこれから分離されたモモルディカ・サポニンIは、アルコールと非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) により誘発される胃粘膜損傷を予防する効果と、胃酸分泌を抑制する効果が優れているため、胃炎または胃潰瘍の予防及び治療において非常に有用である。

フロントページの続き

- (72)発明者 キム ボン チヨル
大韓民国 427-730 ギヨンギ-ドー グワチョン-シ ビヨルヤン-ドン ジュゴン ア
パートメント 314-204
- (72)発明者 キム ジュ ヒヨン
大韓民国 461-200 ギヨンギ-ドー ソンナム-シ スジョン-グ ボクジョン-ドン
7009-ビ-01
- (72)発明者 ユン セ ジュン
大韓民国 135-836 ソウル ガンナム-グ デチ 1-ドン ソンヨン アパートメント
3-1404
- (72)発明者 ノ ユン ジュン
大韓民国 130-831 ソウル ドンデムン-グ イムン 2-ドン 348-12 バンド
- ハイツ ヴィラ 102
- (72)発明者 ジャン ギ ウク
大韓民国 138-853 ソウル ソンパ-グ ソンパ 2-ドン 163-4 インダン ヴ
ィレッジ 302
- (72)発明者 ハン チャン キュン
大韓民国 153-821 ソウル ギュムチョン-グ ドクサン 4(サ)-ドン 1019-
28
- (72)発明者 チョー ヨン バイク
大韓民国 431-070 ギヨンギ-ドー アンヤン-シ ドンガン-グ ピヨンチョン-ドン
932-6 ドリーム メウル アパートメント 101-1105
- (72)発明者 クワック ウィー ジヨン
大韓民国 137-044 ソウル ソーチョー-グ バンポー 4(サ)-ドン ハンシン ソ
レ アパートメント 3-803

審査官 石井 裕美子

(56)参考文献 特開平11-302180 (JP, A)

- IWAMOTO,M. et al, Studies on the constituents of *Momordica cochinchinensis* Spreng. I.
, Chem Pharm Bull, 1985年, Vol.33, No.2, p.464-478
関谷次郎, ラカンカ, Foods & Food Ingred J Jpn, 1994年, No.162, p.24-28
WANG,X. et al, The antioxidant and antistress activities of the extract of *Fructus momordica*, Proceedings of the International Symposium on Natural Antioxidants: Molecular Mechanisms and Health Effects, Beijing, June 20-24, 1995, 1996年, p.71-81

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

- A 61 K 36/00 - 36/9068
A 61 K 31/704
A 61 P 1/04
CA / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)
JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamII)