



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103083391 A

(43) 申请公布日 2013. 05. 08

(21) 申请号 201210428900. 7

(22) 申请日 2012. 10. 31

(30) 优先权数据

10-2011-0112394 2011. 10. 31 KR

(71) 申请人 韩国科学技术研究院

地址 韩国首尔市

(72) 发明人 梁贤玉 权学哲 金骏起 车珍旭

金荣周 咸政烨

(74) 专利代理机构 北京铭硕知识产权代理有限公司

公司 11286

代理人 王占杰

(51) Int. Cl.

A61K 36/489 (2006. 01)

A61P 39/02 (2006. 01)

A23L 1/30 (2006. 01)

A23L 2/52 (2006. 01)

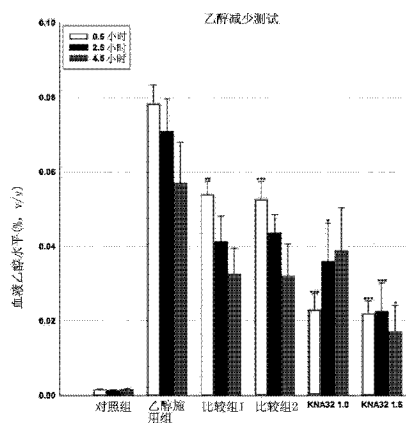
权利要求书2页 说明书12页 附图6页

(54) 发明名称

用于防止和 / 或减轻宿醉的包括苦参的提取物的组合物

(57) 摘要

本发明提供了一种用于防止或减轻酒精宿醉的药物组合物、用于减轻宿醉的食品组合物和用于制备苦参提取物的馏分的工艺,所述药物组合物包括作为活性成分的苦参提取物,所述食品组合物包括所述苦参提取物,所述苦参提取物在激活酒精代谢方面是优异的。



1. 从由苦参提取物、所述提取物的干燥产物和所述提取物的浓缩物组成的组中选择的一种或多种在制备用于防止或减轻酒精宿醉的药物组合物中的用途。

2. 根据权利要求 1 所述的用途,其中,所述苦参提取物是从由下述物质组成的组中选择的一种或多种:

苦参粗提取物,通过使用从由水、直链或支链 C_1-C_4 醇、二氯甲烷、乙酸乙酯和丙酮组成的组中选择的一种或多种提取溶剂对苦参进行提取获得;以及

苦参馏分,通过向所述苦参粗提取物中加入从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇和水组成的组中选择的一种或多种分馏溶剂经过溶剂分馏获得。

3. 根据权利要求 2 所述的用途,其中,所述苦参馏分是从由下述馏分组成的组中选择的一种或多种:

通过下述步骤获得的馏分:使所述苦参粗提取物悬浮在水中,以产生所述苦参粗提取物的悬浮液;以及以与水的体积相同的体积将从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯和丁醇组成的组中选择的一种或多种分馏溶剂加入到所述悬浮液中,以将所述悬浮液进行分馏;以及

通过下述步骤获得的馏分:将从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇和水组成的组中选择的一种或多种分馏溶剂加入到所述苦参粗提取物中,以将所述粗提取物进行分馏。

4. 从由苦参提取物、所述提取物的干燥产物和所述提取物的浓缩物组成的组中选择的一种或多种在制备用于防止或减轻酒精宿醉的食品组合物中的用途。

5. 根据权利要求 4 所述的用途,其中,所述苦参提取物是从由下述物质组成的组中选择的一种或多种:

苦参粗提取物,通过使用从由水、直链或支链 C_1-C_4 醇、二氯甲烷、乙酸乙酯和丙酮组成的组中选择的一种或多种提取溶剂对苦参进行提取获得;以及

苦参馏分,通过向所述苦参粗提取物中加入从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇和水组成的组中选择的一种或多种分馏溶剂经过溶剂分馏获得。

6. 根据权利要求 5 所述的用途,其中,所述苦参馏分是从由下述馏分组成的组中选择的一种或多种:

通过下述步骤获得的馏分:使所述苦参粗提取物悬浮在水中,以产生所述苦参粗提取物的悬浮液;以及以与水的体积相同的体积将从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯和丁醇组成的组中选择的一种或多种分馏溶剂加入到所述悬浮液中,以将所述悬浮液进行分馏;以及

通过下述步骤获得的馏分:将从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇和水组成的组中选择的一种或多种分馏溶剂加入到所述苦参粗提取物中,以将所述粗提取物进行分馏。

7. 根据权利要求 4 至 6 中的任一项权利要求所述的用途,其中,所述食品组合物是饮料。

8. 一种用于防止或减轻酒精宿醉的药物组合物,所述药物组合物包括作为活性成分从由苦参提取物、所述提取物的干燥产物和所述提取物的浓缩物组成的组中选择的一种或多种。

9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物,其中,所述苦参提取物是从由下述物质组成的组中选择的一种或多种:

苦参粗提取物,通过使用从由水、直链或支链 C_1-C_4 醇、二氯甲烷、乙酸乙酯和丙酮组成的组中选择的一种或多种提取溶剂对苦参进行提取获得;以及

苦参馏分,通过向所述苦参粗提取物中加入从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇和水组成的组中选择的一种或多种分馏溶剂经过溶剂分馏获得。

10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物,其中,所述苦参馏分是从由下述馏分组成的组中选择的一种或多种:

通过下述步骤获得的馏分:使所述苦参粗提取物悬浮在水中,以产生所述苦参粗提取物的悬浮液;以及以与水的体积相同的体积将从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯和丁醇组成的组中选择的一种或多种分馏溶剂加入到所述悬浮液中,以将所述悬浮液进行分馏;以及

通过下述步骤获得的馏分:将从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇和水组成的组中选择的一种或多种分馏溶剂加入到所述苦参粗提取物中,以将所述粗提取物进行分馏。

11. 一种用于防止或减轻酒精宿醉的食品组合物,所述食品组合物包括从由苦参提取物、所述提取物的干燥产物和所述提取物的浓缩物组成的组中选择的一种或多种。

12. 根据权利要求 11 所述的食品组合物,其中,所述苦参提取物是从由下述物质组成的组中选择的一种或多种:

苦参粗提取物,通过使用从由水、直链或支链 C_1-C_4 醇、二氯甲烷、乙酸乙酯和丙酮组成的组中选择的一种或多种提取溶剂对苦参进行提取获得;以及

苦参馏分,通过向所述苦参粗提取物中加入从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇和水组成的组中选择的一种或多种分馏溶剂经过溶剂分馏获得。

13. 根据权利要求 12 所述的食品组合物,其中,所述苦参馏分是从由下述馏分组成的组中选择的一种或多种:

通过下述步骤获得的馏分:使所述苦参粗提取物悬浮在水中,以产生所述苦参粗提取物的悬浮液;以及以与水的体积相同的体积将从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯和丁醇组成的组中选择的一种或多种分馏溶剂加入到所述悬浮液中,以将所述悬浮液进行分馏;以及

通过下述步骤获得的馏分:将从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇和水组成的组中选择的一种或多种分馏溶剂加入到所述苦参粗提取物中,以将所述粗提取物进行分馏。

14. 根据权利要求 8 至 13 中的任一项权利要求所述的食品组合物,其中,所述食品组合物是饮料。

用于防止和 / 或减轻宿醉的包括苦参的提取物的组合物

技术领域

[0001] 本发明提供了苦参 (*Sophora flavescens*) 提取物或从该提取物制备的馏分用于激活醇脱氢酶 (ADH) 和乙醛脱氢酶 (ALDH)、去除血液中的酒精和 / 或防止和 / 或减轻酒精宿醉的用途。

背景技术

[0002] 在我们国家的饮酒文化里,由于频繁和过度的饮酒,许多人对能够消除宿醉的药品或饮料非常感兴趣。宿醉包括在饮酒后显示出的诸如头痛、腹泻、厌食、恶心、呕吐、感冒、出冷汗等的症状,并且还作为客观症状的感知和运动能力变差、血液变化和荷尔蒙变化。已知的是,宿醉是由脱水、酒精中毒和酒精代谢物(乙醛、甲醛、丙酮等)、因消化不良导致的营养缺乏(缺乏血糖、维生素或矿物质)等引起的。根据由遗传和环境条件(营养状况、运动状况、脱水程度、健康状况)引起的个体差异,宿醉的程度是非常多样的。

[0003] 在饮酒后,酒精通过三种途径代谢。当乙醇浓度低时,酒精通过存在于胃肠道或肝脏中的醇脱氢酶和乙醛脱氢酶代谢为乙醛和乙酸,或者当乙醇浓度高时,酒精通过存在于内质网中的微粒体乙醇氧化体系(MEOS)代谢为乙醛和乙酸,然后最终通过存在于过氧化物酶体中的过氧化氢酶等的作用分解为二氧化碳(CO₂)和水(H₂O)。如果饮用了适量的酒精,则上述代谢系统适当地运作,以防止由酒精引起的各种症状。然而,如果饮用了大量的酒精,则代谢系统的平衡会被破坏,从而扰乱体内平衡,进而在短期内引起头痛或头部压力、注意力下降、胃灼热、消化不良等,并且在长期内引起肝功能障碍。

[0004] 为了减轻宿醉症状,目前存在若干种商业饮品,例如:CJ Corporation的由来自棘梨、岩黄芪、莲子、米胚芽、枳椇等的提取物制成的Condition;Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd. 的利用来自发酵的米胚胎和大豆提取物以及奶蓿提取粉的主要成分制成的Morning Care;Glami Co., Ltd. 的利用来自桉木树、花楸树的提取物制成的Dawn 808。

[0005] 苦参 (*Sophora flavescens* Aiton) (通常称作 light yellow sophora) 是属于双子叶植物族豆科的多年生植物。苦参生长在阳光充足的绿野。苦参是绿色的,且 80-100cm 高,并且当其处于初期时具有黑色色调。茎干是直的,并且其奇特的羽状叶子十字交叉地排列。有 15-40 个小叶。每个小叶为 2-4cm 长,7-15mm 宽,并且形状为长椭圆形或长蛋形。叶柄是长的,并且其边缘是平滑的。在六月和八月之间,花茎从分枝的端部萌芽生长 20cm 长,并生长出蝴蝶形状的总状花序淡黄色花。花的长度为 15-18mm。花萼为小桶形状,并具有多毛外表和五个薄分开的尖部。果实是珠状的豆荚。其具有短的茎杆,并且 7-8cm 长,并在九月和十月之间成熟。其干的根部在东方医学中称作苦参 (bitter ginseng)。在韩国药典中,其被描述为带有苦味的草药,出于其人参效应,将其开处方用于消化不良、神经痛、肝炎、黄疸、痔疮等。另外,在民间医学中,将茎和叶熬煎,并用作杀虫剂。*Sophora sudprostrata* Chun et T. Chen 是属于相同属的植物,并且看起来非常像苦参。其生长在韩国、日本、中国、西伯利亚等。

[0006] 苦参的主要成分是类黄酮和生物碱。调查研究已经报道了其神经保护性行

为 (Park, S.-J. 等人, *Phytomedicine* (2009), 16 (11), 1042-1051) 和 葡萄糖苷酶抑制作用 (Kim, J.-H. 等人, *Biological & Pharmaceutical bulletin* (2006), 29 (2), 302-5)。另外, 对苦参的类黄酮馏分的研究报道了抗发炎和关节炎的作用 (Jin 等, *Journal of ethnopharmacology*, 2010, 123, 589)、抗菌作用 (郑等人, *武汉大学学报, 理学版*, 2008, 54, 439) 以及类雌激素和抗癌行为 (De Naeyer 等人, *Journal of natural products*, 2004, 67, 1829)。

[0007] 通过上述研究, 已经报道了苦参提取物和从其分离的化合物的各种生理行为。然而, 与用于酒精代谢和宿醉减轻的酶有关的苦参或其提取物的生理行为尚未报道。

发明内容

[0008] 发明人已经发现苦参提取物降低血液酒精含量, 并且已经发现从苦参提取物制备的馏分 (例如乙酸乙酯馏分和二氯甲烷馏分) 还提高了醇脱氢酶和乙醛脱氢酶的活性, 从而有助于酒精代谢并减轻宿醉, 由此完成了本发明。

[0009] 因此, 实施例提供了用于防止和 / 或减轻宿醉的药物组合物, 所述药物组合物包括作为活性成分从由苦参提取物、所述提取物的干燥产物和所述提取物的浓缩物组成的组中选择的一种或多种活性成分。

[0010] 另一实施例提供了一种防止和 / 或减轻宿醉的方法, 所述方法包括: 给需要防止和 / 或减轻宿醉的受体施用从由苦参提取物、所述提取物的干燥产物和所述提取物的浓缩物组成的组中选择的一种或多种活性成分。

[0011] 另一实施例提供了从由苦参提取物、所述提取物的干燥产物和所述提取物的浓缩物组成的组中选择的一种或多个活性成分用于防止和 / 或减轻宿醉或者在制备防止和 / 或减轻宿醉的组合物中的用途。

附图说明

[0012] 图 1 表示示出了对预先口服了酒精的大鼠施用不同剂量的根据一个示例的苦参粗提取物 (KNA32) 之后血液酒精浓度的时程变化的曲线图。

[0013] 图 2 表示示出了对预先口服了酒精的大鼠施用不同剂量的根据一个示例的苦参粗提取物 (KNA32) 之后血液 GOT 浓度变化的曲线图。

[0014] 图 3 表示示出了依据加入的根据一个示例的苦参粗提取物 (KNA32) 的浓度的醇脱氢酶的活性变化的曲线图。

[0015] 图 4 表示示出了依据加入的根据一个示例的苦参粗提取物 (KNA32) 的浓度的乙醛脱氢酶的活性变化的曲线图。

[0016] 图 5 表示示出了在口服粗提取物之后, 对于因腹腔给药的酒精诱发的运动能力下降根据一个示例的苦参粗提取物 (KNA32) 的剂量依赖效率的曲线图。

[0017] 图 6 表示示出了在口服粗提取物之后, 对于因腹腔给药的酒精诱发的睡眠 - 觉醒根据一个示例的苦参粗提取物 (KNA32) 的剂量依赖效率的曲线图。

具体实施方式

[0018] 发明人已经确认在韩国药典中登记的且传统上作为药用食品使用的草药苦参的

提取物具有有助于降低注射了酒精的大鼠的血液酒精浓度的作用,并具有降低谷氨酸草酰乙酸转氨酶 (GOT) (其是由于酒精而导致肝脏受损的测量因子) 的作用。他们也已经证实,源自苦参提取物的乙酸乙酯馏分和二氯甲烷馏分显示出提高醇脱氢酶 (ADH) 和乙醛脱氢酶 (ALDH) 的活性的优异效果,醇脱氢酶 (ADH) 和乙醛脱氢酶 (ALDH) 两者对于体内的醇代谢起到重要作用,因此有助于体内的醇代谢,从而减低通过摄入醇液而提高的血液中的酒精和乙醛浓度。因此,本发明建议苦参提取物或从该提取物制备的馏分可以有效地用于防止和 / 或减轻酒精宿醉。

[0019] 本发明的实施例提供了防止和 / 或减轻酒精宿醉的药物组合物,所述药物组合物包括从由苦参提取物、所述提取物的干燥产物和所述提取物的浓缩物组成的组中选择的一种或多种活性成分。

[0020] 另一实施例提供了一种防止或减轻酒精宿醉的方法,所述方法包括:给需要防止或减轻酒精宿醉的受体施用药学上有效量的从由苦参提取物、该提取物的干燥产物和该提取物的浓缩物组成的组中选择的一种或多种。所述方法还可以包括下述步骤:在施用步骤之前诊断需要防止或减轻酒精宿醉的受体。受体可以是哺乳动物,例如人。

[0021] 又一实施例提供了从由苦参提取物、该提取物的干燥产物和该提取物的浓缩物组成的组中选择的一种或多种在用于制备防止或减轻酒精宿醉的药物组合物中的用途。

[0022] 如这里使用的,术语“苦参提取物”包括通过提取物的溶剂分馏获得的所有粗提取物 and 馏分。苦参的提取部分可以是整株植物、根、叶或茎,优选地为根 (例如,干根)。

[0023] 如这里使用的,术语“药学上有效量”可以指从由苦参提取物、该提取物的干燥产物和该提取物的浓缩物组成的组中选择的一种或多种可以展现出防止或减轻酒精宿醉的活性的量。

[0024] 因此,作为根据本发明的药物组合物的活性成分的苦参提取物可以是下物质组成的组中选择的一种或多种:

[0025] 苦参粗提取物,其通过使用从由水、直链或支链 C_1 - C_4 醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮等组成的组中选择的一种或多种提取溶剂对苦参进行提取而获得;以及

[0026] 用于实现减轻宿醉的更优异效果的苦参馏分,其通过向苦参粗提取物中加入从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇、水等组成的组中选择的一种或多种分馏溶剂经过溶剂分馏而获得。

[0027] 苦参可以是野生或栽培生长的苦参。优选地,苦参是指其根。然而,在经过干燥或未经过干燥的情况下,可以使用包括根的整株植物以及仅使用根来制备苦参提取物。

[0028] 相对于苦参的重量,用于获取苦参粗提取物的、用于充分地且有效地提取活性成分的提取溶剂的量可以为 1 倍至 30 倍体积 (例如,1mL 至 30mL 的溶剂用于 1g 的苦参),优选地为 2 倍至 10 倍体积。

[0029] 为了充分地提取活性成分,提取时间可以为 1 小时至 12h 的范围,优选地 3 小时至 6 小时的范围,但不限于此。用于充分地提取活性成分的提取温度可以为室温至提取溶剂的沸点的范围,但不限于此。

[0030] 用于获得本发明的提取物的提取可以根据在本发明所属的领域中通常已知的提取方法执行。具体地讲,可以使用任何典型的提取方法,例如冷吸、热提取、超声波提取、过滤、压力提取、回流提取、超临界流体提取、电提取等。

[0031] 苦参馏分是指通过分馏获得的馏分,其中,分馏溶剂加入到苦参粗提取物中。例如,苦参馏分可以通过这样的方法获得,即,使如上获得的苦参粗提取物悬浮在水中,并通过以与水的体积相同的体积向其中加入从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇等组成的组中选择的一种或多种分馏溶剂使得到的悬浮液进行分馏;和/或通过加入从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇和水组成的组中选择的一种或多种分馏溶剂来分馏如上获得的苦参粗提取物。

[0032] 更具体地讲,可以如下获得苦参馏分:通过相对于粗提取物的固体含量(干重)在5倍体积至40倍体积、优选地10倍体积至30倍体积的水中使如上获得的苦参粗提取物悬浮,并通过以与水的体积相同的体积向如此获得的悬浮液中加入从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇等组成的组中选择的一个或多个分馏溶剂,以分馏悬浮液。在另一实施例中,可以通过向如上获得的苦参粗提取物中加入相对于粗提取物的固体含量(干重)的1倍体积至30倍体积、优选地2倍体积至10倍体积的从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇、水等组成的组中选择的一种或多种分馏溶剂以使其分馏来获得馏分。

[0033] 当使用两种或更多种溶剂作为分馏溶剂时,苦参馏分可以是通过使用两种或更多种分馏溶剂根据上述顺序执行溶剂分馏所获得的相应的溶剂馏分。

[0034] 另外,如果需要,则在上述提取和/或分馏之后,可以另外地应用在本领域中已知的过滤和/或浓缩和/或冻干方法。在本发明中使用的提取物(粗提取物和/或馏分)的干燥产物或浓缩物是指根据如上描述的已知方法干燥或浓缩的干燥产物或浓缩物。

[0035] 在具体的示例中,从体积比为8:2的醇和水的溶剂混合物中提取苦参,将如此制备的提取物口服给大鼠,然后将醇口服给同样的大鼠。因此,已经确认出,降低了血液中的酒精浓度(参见实验1)和GOT(谷氨酸草酰乙酸转氨酶)值(参见实验2)。在另一实验中,评估从苦参提取物制备的二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇和水馏分对醇脱氢酶和乙醛脱氢酶的作用。结果,已经确定出,乙酸乙酯馏分在提高醇脱氢酶(参见实验3)和乙醛脱氢酶(参见实验4)的活性方面显示出最优异的效果。在另一实验中,将在实验1中使用的苦参提取物口服给大鼠,然后将酒精口服给同样的大鼠。结果,已经确认出,该提取物减轻了由于酒精摄入而导致基于转棒的运动能力的劣化(参见实验5),并且已经确认出该提取物具有睡眠-觉醒(sleep-wake)的作用(参见实验6)。

[0036] 可以相对于固体含量以根据使用形式和对象、患者状况、症状的类型和严重性等适当地调节的量包含在根据本发明的组合物中作为活性成分的苦参提取物(粗提取物和/或馏分),即,0.001重量%至99.9重量%,优选地0.1重量%至50重量%,但不限于此。“固体含量”是指在从粗提取物或馏分中去除溶剂后的成分的重量。

[0037] 本发明的药物组合物可以经由各种途径施用给包括人在内的哺乳动物。其可以通过在本领域中通常使用的任何方式进行施用,包括口服或直肠给药、或静脉注射、肌肉注射、皮下注射、子宫内的硬膜下注射或脑室内注射。本发明的药物组合物可以通过传统的方法制成诸如粉末、颗粒、片、胶囊、悬浮液、乳状液、糖浆、气雾剂等口服制剂、采用透皮剂、栓剂、灭菌注射液等形式的肠胃外制剂。

[0038] 除了苦参提取物(粗提取物和/或馏分)之外,用于减轻酒精宿醉的本组合物还可以包括药学上适当的且生理上可接受的辅助剂,例如载体、赋形剂、稀释剂等。作为可包含在本发明的药物组合物中的载体、赋形剂、稀释剂等,可以涉及乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨

糖醇、甘露醇、木糖醇、赤藻糖醇、麦芽糖醇、淀粉、阿拉伯胶、藻酸盐、明胶、磷酸钙、硅酸钙、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、水、羟基苯甲酸甲酯、羟基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸镁和矿物油。在制剂的情况下,可以使用通常使用的稀释剂或赋形剂,例如填料、补充剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、表面活性剂等。用于口服的固体制剂可以包括片、药丸、粉末、颗粒、胶囊等,并可以通过将苦参提取物或从其制备的馏分与从淀粉、碳酸钙、蔗糖、乳糖、明胶等中选择的至少一种赋形剂混合来配制这样的固体制剂。除了简单的赋形剂之外,还使用诸如硬脂酸镁、滑石等的滑润剂。用于口服使用的液体制剂包括悬浮液、用于内服的液体、乳状液、糖浆等,除了作为常用的简单稀释剂的水和液体石蜡之外,用于口服使用的液体制剂还可以包括各种赋形剂,例如湿润剂、增甜剂、芳香基、防腐剂等。肠胃外制剂包括灭菌水溶液、非水溶液、悬浮液、乳状液、冻干制剂、栓剂和透皮制剂等。作为非水溶剂或悬浮剂,可以使用丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如,橄榄油)、可注射的酯(例如,油酸乙酯)等。作为栓剂的基质,可以使用 Witepsol、聚乙二醇(macrogol)、吐温 61(tween 61)、可可脂、月桂精黄油(laurin butter)、甘油胶冻等。

[0039] 可以将本发明的药物组合物单独地施用给人。然而,考虑到施用和标准药学实践的传统方式,可以将其与选择的药物载体混合之后进行施用。例如,本发明的药物组合物可以以包含淀粉或乳糖的片的形式、以单独的组合物或包含一些赋形剂的组合物的胶囊形式或者以包含提供味感或颜色的一些化学品的酞剂或悬浮液的形式口服给药、口腔给药或舌下给药。可以将这样的液体制剂与诸如悬浮剂的药学上可接受的添加剂(例如,甘油酯混合物,例如包括甲基纤维素或 Witepsol 的半合成甘油酯、或具有 PEG-6 酯的杏仁油、或具有辛酸/癸酸甘油酯的 PEG-8)一起配制。

[0040] 在另一方面,本发明提供了用于防止和/或减轻宿醉的食品组合物,所述食品组合物包括从由苦参提取物、所述提取物的干燥产物和所述提取物的浓缩物组成的组中选择的一种或多种。如上所述,苦参提取物是从由苦参粗提取物和从粗提取物通过分馏获得的馏分组成的组中选择的一种或多种。苦参粗提取物和源自其的馏分如上所述。

[0041] 如这里使用的食品是指包含一种或多种营养素的天然或加工产品。在传统的含义下,其包括各种类型的食品、保健品、饮料、食品添加剂和饮料添加剂。并且,食品组合物是指用于制备食品的材料组合。作为食品的示例,可以提及每种类型的食品、饮料、口香糖、茶、功能食品等。另外,如这里使用的食品包括特种食谱食品(例如,奶配方、婴儿配方等)、加工肉产品、鱼产品、豆腐、果冻、面条(例如,拉面、面等)、保健品、糖食(例如,快餐)、其它加工产品、饮料、健康功能饮料(例如,用于减轻宿醉的饮料等)和其它保健品,但是不限于此。所述保健品、饮料、食品添加剂或饮料添加剂可以根据传统的方法来制备。

[0042] 可以根据食品使用的形式、对象等适当地调节苦参提取物或馏分在上述食品组合物中的含量,即,相对于固体含量,为 0.00001 重量%至 99.9 重量%,优选地为 0.001 重量%至 50 重量%,但不限于此。

[0043] 在另一方面,提供了一种用于制备苦参提取物的工艺,所述苦参提取物在激活酒精代谢和/或减轻宿醉方面是优异的。此工艺可以包括下述步骤:

[0044] (1) 利用从由水、直链或支链 C_1 - C_4 醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮等组成的组中选择的一种或多种溶剂对苦参进行提取,以得到苦参粗提取物;以及

[0045] (2) 通过从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇、水等组成的组中选择的一

种或多种溶剂对如上获得的苦参粗提取物进行分馏,从而得到苦参馏分。

[0046] 可以通过将体积混合比为 1 : 9 至 5 : 5 (例如,大约 2 : 8) 的水和直链或支链 C_1 - C_4 醇 (例如,乙醇) 的溶剂混合物或者直链或支链 C_1 - C_4 醇 (例如,乙醇) 加入到苦参中来执行上面的提取步骤 (1)。

[0047] 另外,可以执行提取步骤一次,或者重复两次或更多次,例如两次或三次,并组合在每个提取步骤中获得的滤液,从而得到苦参粗提取物。

[0048] 例如,提取步骤 (1) 可以包括下述步骤:

[0049] (1-1) 利用体积混合比为 1 : 9 至 5 : 5 的水和直链或支链 C_1 - C_4 醇 (例如,乙醇) 的溶剂混合物或利用直链或支链 C_1 - C_4 醇 (例如,乙醇) 对干燥的苦参进行提取,并过滤,从而得到滤液;以及

[0050] (1-2) 对在步骤 (1-1) 中获得的滤液进行浓缩,以制备粗提取物的浓缩物或干燥产物。

[0051] 可通过使用在本领域中已知的和常规使用的任何方法例如冷吸、热提取、超声波提取、过滤、压力提取、回流提取、超临界流体提取、电提取等来执行提取。

[0052] 在另一示例中,分馏步骤 (2) 可以包括下述步骤:

[0053] (2-1) 使在步骤 (1) 中获得的苦参提取物悬浮在相对于提取物的固体含量 (干重) 的 5 倍体积至 40 倍体积、优选地 10 倍体积至 30 倍体积的水中;

[0054] (2-2) 以与水的体积相同的体积将从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇等组成的组中选择的一种或多种溶剂加入到在步骤 (2-1) 中获得的苦参提取物的水悬浮液,并将它们混合来分馏悬浮液;以及

[0055] (2-3) 将在步骤 (2-2) 中获得的馏分进行浓缩和 / 或干燥,以制备馏分的浓缩物或干燥产物。

[0056] 在另一示例中,分馏步骤 (2) 可以包括下述步骤:

[0057] (2-1') 相对于粗提取物的固体含量 (干重) 以 1 倍体积至 30 倍体积、优选地 5 倍体积至 10 倍体积的量将从由己烷、氯仿、醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、丁醇、水等组成的组中选择的一种或多种溶剂加入到在步骤 (1) 中获得的苦参粗提取物;以及

[0058] (2-2') 对在步骤 (2-1') 中获得的馏分进行浓缩和 / 或干燥,以制备馏分的浓缩物或干燥产物。

[0059] 可以将 (2-1) 或 (2-1') 的分馏步骤执行为使用溶剂的单个步骤。还可以将其执行为根据上述次序顺序地使用两种或多种溶剂的多个步骤,其中,第一溶剂用于组成溶解部分,接下来的溶剂加入到剩余部分中。分馏溶剂可以使用一次,或重复使用两次或更多次,例如两次或三次,并可以组合在每个分馏步骤中获得的馏分。当连续使用两种或更多种溶剂作为分馏溶剂时,可以对在分馏步骤期间顺序取得的滤液进行浓缩和 / 或干燥步骤 (2-2) 或 (2-2')。

[0060] 如上所述,本发明中的苦参是在韩国药典中描述的常规的草药,并且已经被证实是安全的。苦参提取物具有有助于降低施用了酒精的大鼠的血液酒精浓度的作用,并具有降低 GOT 值的作用。从苦参提取物制得的馏分提高了醇脱氢酶和乙醛脱氢酶的活性。因此,本发明的包括苦参提取物或从苦参提取物制备的馏分作为活性成分的组合物能够有效地用于激活体内的酒精代谢和 / 或减轻宿醉。

[0061] 示例

[0062] 在下文中,将通过示例更详细地解释本发明。然而,下面的示例仅是对本发明的举例说明,并不意图通过这些示例以任何方式来限制本发明的范围。

[0063] <示例 1> 制备苦参提取物

[0064] 切取 0.5kg 苦参干根(在 GyeongBuk 的 Yeong-cheon 采集)并引入到提取瓶中。将该根浸泡在 1.25L(相对于样品的重量按体积计为 2.5 倍)80% (v/v) 的 EtOH 水溶液中,其中,以 8 : 2 的体积比混合乙醇和水,并且回流提取 3h 并通过滤纸进行过滤。利用浓缩器以减压的方式在 30℃ 下浓缩提取物(滤液),直到溶剂完全挥发,得到 75g 苦参粗提取物(下面称作“KNA32”)。

[0065] <示例 2> 从苦参提取物制备馏分

[0066] 将在<示例 1>中制备的 75g 苦参粗提取物 KNA32 悬浮在 1.5L 的水中。然后,出于溶剂分馏的目的,分别两次顺序地加入均为 1.5L 的二氯甲烷、乙酸乙酯和丁醇。利用浓缩器以减压的方式在 30℃ 下使馏分中的溶剂完全蒸发,从而得到已经溶解在二氯甲烷中的 6.4g 二氯甲烷馏分(下面称作“KNA32MC”)、已经溶解在乙酸乙酯中的 10.4g 乙酸乙酯馏分(下面称作“KNA32EA”)、已经溶解在丁醇中的 11.5g 丁醇馏分(下面称作“KNA32 BuOH”)和剩余的 46.3g 水馏分(下面称作“KNA32 Water”)。

[0067] <实验 1> 测量施用了乙醇的大鼠中的血液酒精浓度下降的效力

[0068] 为了测量在<示例 1>中获得的苦参粗提取物对血液酒精浓度下降的效力,使用五至六周大(重量为 140g 至 160g)的雄性 SD(Sprague Dawley)大鼠(Orientbio Inc., Seongnam, 韩国)作为测试动物。用固体饲料和自来水随意喂养大鼠 1 周,在这种预喂养之后对这些大鼠进行测试。

[0069] 在 18 小时的断食之后,使对照组口服生理盐水,使测试组分别口服浓度为 0.5g/kg/5mL、1.0g/kg/5mL 和 1.5g/kg/5mL 的<示例 1>的苦参粗提取物(KNA32)在生理盐水中的悬浮液。对于比较组 1 和比较组 2,选择两种商业可得的饮料来减轻宿醉(比较组 1:Heot-gae Condition Power, CJCheiljedang;比较组 2:Morning Care, Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd)。使比较组的大鼠口服在生理盐水中稀释之后的选择剂量的这些饮料,基于对成人的标准体重(70kg)的推荐剂量来计算选择的剂量(剂量浓度:对于 Heot-gae Condition Power 和 Morning Care 采用 1.5mL/kg)。

[0070] 在 30 分钟后,使对照组、测试组(施用了 0.5g/kg/5mL、1.0g/kg/5mL 和 1.5g/kg/5mL 的苦参粗提取物)以及比较组 1 和比较组 2 的大鼠口服浓度为 3g/kg/10mL 的酒精。在口服之后的 0.5h、2.5h 和 4.5h,从眼窝和心脏采集血液。在 4℃ 下以 10000rpm 对采集的血液离心 10 分钟,以分离出血清。使分离出的血清与相同量的高氯酸混合,并在 4℃ 下离心 10 分钟,700g。将上清液与按体积为 0.5 倍的缓冲溶液 I(0.4M KOH, 0.13M K₂CO₃, 0.5M Tris)混合,然后在 4℃ 下静置 30 分钟。将 700g 该溶液在 4℃ 下离心 10 分钟,以去除蛋白质。利用乙醇检测试剂盒(Roche, USA)测量乙醇的浓度,结果呈现在图 1 和表 1 中。

[0071] [表 1]

[0072]

组		血液乙醇浓度 (%，v/v)		
		0.5 h	2.5 h	4.5 h
对照组		0.0016	0.0015	0.0017
乙醇施用组		0.0784	0.0709	0.0571
比较组 1		0.0540	0.0414	0.0327
比较组 2		0.0527	0.0437	0.0321
KNA32	1.0 g/kg	0.0231	0.0360	0.0390
	1.5 g/kg	0.0220	0.0226	0.0172

[0073] 注：对照组是施用了生理盐水的组，施用乙醇组是首先施用生理盐水然后施用乙醇的组。

[0074] 如从图 1 和表 1 所可以看出的，与用来减轻宿醉的商业可得的饮料相比，根据本发明的苦参粗提取物 (KNA32) 表现出降低血液酒精浓度的同等或更高的效力。

[0075] < 实验 2> 检测谷氨酸草酰乙酸转氨酶 (GOT) 的活性

[0076] 为了测量在< 示例 1> 中获得的苦参粗提取物对血液 GOT 下降的效力，使用五至六周大 (重量为 140g 至 160g) 的雄性 SD (Sprague Dawley) 大鼠 (Orientbio Inc., Seongnam, 韩国) 作为测试动物。用固体饲料和自来水随意喂养大鼠 1 周，在这种预喂养之后对这些大鼠进行测试。

[0077] 在 18 小时的断食之后，使对照组口服生理盐水，使测试组分别口服浓度为 0.5g/kg/5mL、1.0g/kg/5mL 和 1.5g/kg/5mL 的< 示例 1> 的苦参粗提取物 (KNA32) 在生理盐水中的悬浮液。对于比较组 1 和比较组 2，选择两种商业可得的饮料来减轻宿醉 (比较组 1: Heot-gae Condition Power, CJ Cheiljedang; 比较组 2: Morning Care, Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd)。使比较组的大鼠口服在生理盐水中稀释之后的选择剂量的这些饮料，基于对成人的标准体重 (70kg) 的推荐剂量来计算选择的剂量 (剂量浓度：对于 Heot-gae Condition Power 和 Morning Care 采用 1.5mL/kg)。

[0078] 在 30 分钟后，使对照组、测试组 (施用了 0.5g/kg/5mL、1.0g/kg/5mL 和 1.5g/kg/5mL 的苦参粗提取物) 以及比较组 1 和比较组 2 的大鼠口服浓度为 3g/kg/10mL 的酒精。在口服之后的 0.5h、2.5h 和 4.5h，从眼窝和心脏采集血液。在 4℃ 下以 10000rpm 对采集的血液离心 10 分钟，以分离出血清 (样品血清)。在预实验中，对 4.5h 时的测试组血清 (此时，血清值最高)，利用 GOT 检测试剂盒 (YD diagnostics, Yongin, 韩国) 测量 GOT 活性。在该测量中，利用通过在 340nm 处的吸光度测量的 NADH 的降低速率作为指标。将检测试剂盒 (NADH 0.22mM, LDH 800U/L, MDH 600U/L, 天门冬氨酸 (L-Aspartic acid) 200mM) 中的均为 1mL 的反应溶液和均为 0.1mL 的样本血清引入到试管中，并且作为整体在 37℃ 下反应 1 分钟。测量 340nm 处的吸光度变化达 1 分钟。以 U/L 为单位获得每个样本血清中的 GOT 的量，所述量呈现在图 2 和表 2 中。

[0079] [表 2]

[0080]

组		血液 GOT 浓度 (U/L)
		4.5 h
对照组		57.1653
乙醇施用组		191.7017
比较组 1		172.7589
比较组 2		127.5486
KNA32	1.0 g/kg	136.6411
	1.5 g/kg	117.9509

[0081] 注：对照组是施用了生理盐水的组，乙醇施用组是首先施用生理盐水然后施用乙醇的组。

[0082] 如从图 2 和表 2 所可以看出的，与用来减轻宿醉的商业可得的饮料相比，根据本发明的苦参粗提取物 (KNA32) 表现出在施用的所有浓度中抑制血液 GOT 增加的同等或更高的效力。

[0083] < 实验 3> 检测醇脱氢酶 (ADH) 的活性

[0084] 为了评估在< 示例 2> 中获得的苦参馏分对醇脱氢酶的活性的效果，将 26.4mg 的冻干的 S9 大鼠肝匀浆 (MOLTOX Co., USA) 溶解在 8mL 的 0.1% (w/v) BSA (牛血清白蛋白) 溶液中以使最终浓度为 3.3mg/mL，然后通过 0.45 μm 的注射器滤器进行过滤，从而制备出酶源。

[0085] 利用通过在 340nm 处的吸光度测量的 NADH 的生产速率作为指标来检测醇脱氢酶的活性。将 2.1mL 的蒸馏水、0.3mL 1.0M 的 Tris-HCl 缓冲液 (pH8.0)、0.1mL 20mM 的 NAD⁺、0.1mL 1.0M 的乙醛、0.1mL 3.0M 的 KCl、0.1mL 0.33M 的 2-巯基乙醇、0.1mL 50 μg/mL 或 100 μg/mL 的苦参馏分 (示例 2) 或 10 μl 的比较样品 (Morning Care, Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd) 以及 0.1mL 的酶源的混合物作为反应溶液引入到试管中。将体积调整到总量为 3mL，并且使反应溶液作为整体在 30℃ 下反应 5 分钟。测量 340nm 处的吸光度的变化达 5 分钟。

[0086] 对照组是没有施用苦参馏分的组，比较组是施用了用于减轻宿醉的商业可得的饮料 (Morning Care, Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd) 的组。将比较组和苦参馏分的醇脱氢活性确定为相对于对照组的相对活性 (%)。测量结果呈现在图 3 和表 3 中。

[0087] [表 3]

[0088]

组	醇脱氢酶的活性 (%)
对照组	100.0
比较组 (Morning Care)	156.7

KNA32 MC 50 μ g/mL	296.0
KNA32 MC 100 μ g/mL	546.4
KNA32 EA 50 μ g/mL	400.5
KNA32 EA 100 μ g/mL	875.8
KNA32 BuOH 50 μ g/mL	124.9
KNA32 BuOH 100 μ g/mL	162.6
KNA32 Water 50 μ g/mL	111.2
KNA32 Water 100 μ g/mL	118.4

[0089] 如从图 3 和表 3 所可以看出的,在从根据本发明的苦参提取物制备的馏分中,乙醇乙酯馏分(KNA32EA)在提高醇脱氢酶的活性方面表现出最优异的效果。二氯甲烷馏分(KNA32MC)也表现出了激活醇脱氢酶的活性的优异效果。

[0090] <实验 4> 检测乙醛脱氢酶(ALDH) 的活性

[0091] 为了测量在<示例 2>中获得的苦参馏分对乙醛脱氢酶的活性的效力,将 26.4mg 的冻干的 S9 大鼠肝匀浆(MOLTOX Co.,USA)溶解在 8mL 的 0.1% (w/v)BSA(牛血清白蛋白)溶液中以使最终浓度为 3.3mg/mL,然后通过 0.45 μ m 的注射器滤器进行过滤,从而制备出酶源。

[0092] 利用通过在 340nm 处的吸光度测量的 NADH 的降低速率作为指标来检测醇脱氢酶的活性。将 2.1mL 的蒸馏水、0.3mL 1.0M 的 Tris-HCl 缓冲液 (pH8.0)、0.1mL 20mM 的 NAD^+ 、0.1mL 1.0M 的乙醛、0.1mL 3.0M 的 KCl、0.1mL 0.33M 的 2- 巯基乙醇、0.1mL 50 μ g/mL 和 100 μ g/mL 的苦参馏分(示例 2)或 10 μ l/mL 的比较样品(Morning Care, Dong-A Pharmaceutical Co.,Ltd)以及 0.1mL 的酶源的混合物作为反应溶液引入到试管中。将体积调整到总量为 3mL,并且使反应溶液作为整体在 30°C 下反应 5 分钟。测量 340nm 处的吸光度的变化达 5 分钟。这里,对照组是没有施用样品的组,比较组是施用了用于减轻宿醉的商业可得的饮料(Morning Care, Dong-A Pharmaceutical Co.,Ltd)的组。将样品的乙醛脱氢酶活性确定为相对于对照组的相对活性(%)。测量结果呈现在图 4 和表 4 中。

[0093] [表 4]

[0094]

组	乙醛脱氢酶的活性(%)
对照组	100.0
比较组(Morning Care)	109.7
KNA32 MC 50 μ g/mL	327.4

KNA32 MC 100 μ g/mL	310.2
KNA32 EA 50 μ g/mL	266.7
KNA32 EA 100 μ g/mL	478.4
KNA32 BuOH 50 μ g/mL	125.3
KNA32 BuOH 100 μ g/mL	153.5
KNA32 Water 50 μ g/mL	113.6
KNA32 Water 100 μ g/mL	116.5

[0095] 如从图 4 和表 4 可以看出的,在从苦参提取物制备的馏分中,乙醇乙酯馏分(KNA32EA)在激活乙醛脱氢酶方面表现出最优异的效果。二氯甲烷馏分(KNA32MC)也有效地激活了乙醛脱氢酶的活性。

[0096] <实验 5> 测量施用了乙醇的小鼠的运动能力下降的抑制效力

[0097] 为了测量在<示例 1>中获得的苦参粗提取物对运动能力下降的抑制效力,使用 11 周大的雄性 C57BL/6 小鼠(Japan SLC Inc.,Shizuoka,日本)作为测试动物。用固体饲料和自来水随意喂养小鼠 1 周,在这种预喂养之后对这些大鼠进行测试。

[0098] 在 18 小时的断食之后,使正常组 and 对照组口服 1% (w/v)CMC-Na(羧甲基纤维素钠, Sigma, USA) 溶液,使测试组分别口服浓度为 150mg/kg/10mL 和 300mg/kg/10mL 的<示例 1>的苦参粗提取物(KNA32)在 1% (w/v)CMC-Na 溶液中的悬浮液。对于比较组,选择用来减轻宿醉的商业可得的饮料(Morning Care,Dong-A Pharmaceutical Co.,Ltd),将其在 1% (w/v)CMC-Na 溶液中进行稀释,并且基于对成人的标准体重(70kg)的推荐剂量计算施用的剂量(剂量浓度:Morning Care 1.5mL/kg)。

[0099] 在 1 小时之后,对对照组、比较组和测试组(施用了 150mg/kg/10mL 和 300mg/kg/10mL 的苦参粗提取物)的小鼠腹腔施用浓度为 2g/kg/10mL 的酒精。在 30 分钟之后,将小鼠放置在可以测量运动能力的旋转仪器(16rpm,固定)中,以获得补充运动能力的损失所需的时间。结果示出在图 5 中。如从图 5 所可以看出的,苦参粗提取物(KNA32)明显地抑制了因酒精摄取引起的运动能力的下降。

[0100] <实验 6> 测量施用了乙醇的小鼠的睡眠-觉醒效力

[0101] 为了测量在<示例 1>中获得的苦参粗提取物对睡眠-觉醒的效力,使用 11 周大的雄性 C57BL/6 小鼠(Japan SLC Inc.,Shizuoka,日本)作为测试动物。用固体饲料和自来水随意喂养小鼠 1 周,在这种预喂养之后对这些小鼠进行测试。

[0102] 在 18 小时的断食之后,使对照组口服 1% (w/v)CMC-Na(羧甲基纤维素钠, Sigma, USA) 溶液,使测试组分别口服浓度为 150mg/kg/10mL 和 300mg/kg/10mL 的<示例 1>的苦参粗提取物(KNA32)在 1% (w/v)CMC-Na 溶液中的悬浮液。对于比较组,选择用来减轻宿醉的商业可得的饮料(Morning Care,Dong-A Pharmaceutical Co.,Ltd),将其在 1% (w/v)CMC-Na 溶液中进行稀释,并且基于对成人的标准体重(70kg)的推荐剂量计算施用的剂量(剂量浓度:Morning Care 1.5mL/kg)。

[0103] 在 1 小时之后,对对照组、比较组和测试组(施用了 150mg/kg/10mL 和 300mg/kg/10mL 的苦参粗提取物)的小鼠腹腔施用浓度为 4g/kg/10mL 的酒精。为了确定因施用酒精而进入睡眠的小鼠的睡眠-觉醒,使用了 LORR 方法(翻正反射损失测试)。使睡眠中的小鼠躺在底部用稻草覆盖的饲养笼中且使小鼠的四肢向上,对小鼠从睡眠到觉醒之后小鼠具有其四肢向下的正确姿势所需的时间进行测量。结果示出在图 6 中。如从图 6 所可以确认的是,根据本发明的苦参粗提取物(KNA32)表现出对从因酒精吸收引起的睡眠而觉醒方面的明显效果,具体地讲,施用了 300mg/kg 的测试组表示出比施用商业可用饮料的组有更为改善的效力。

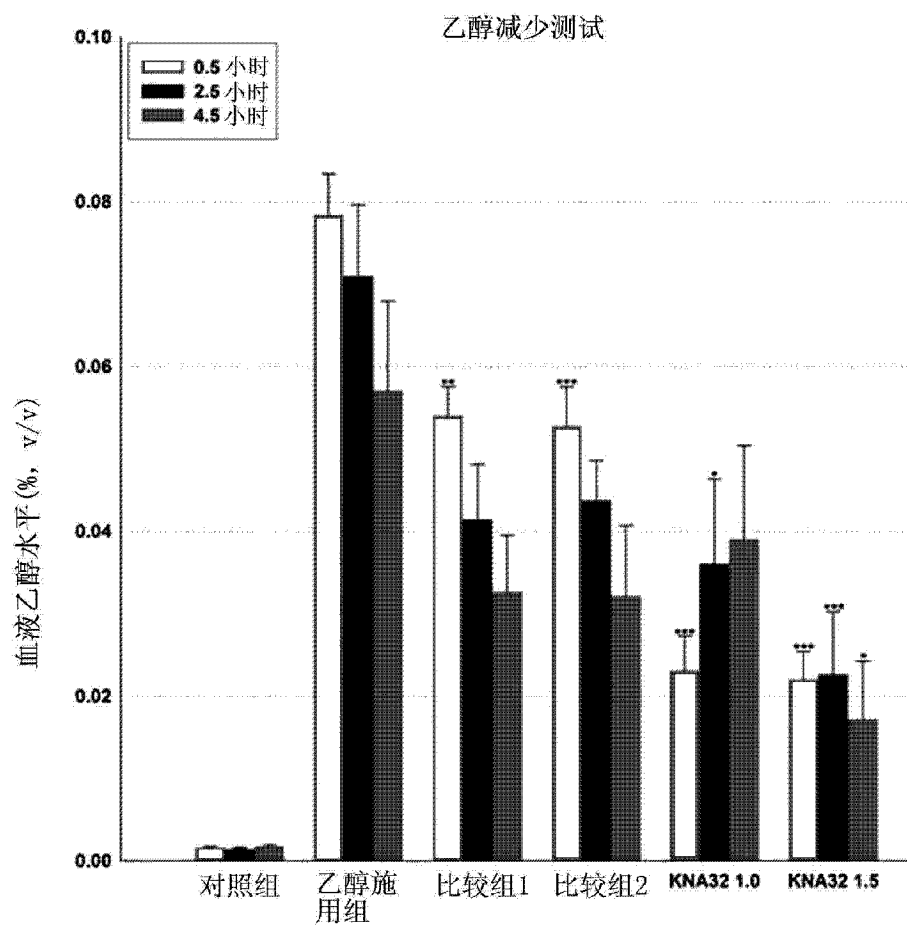


图 1

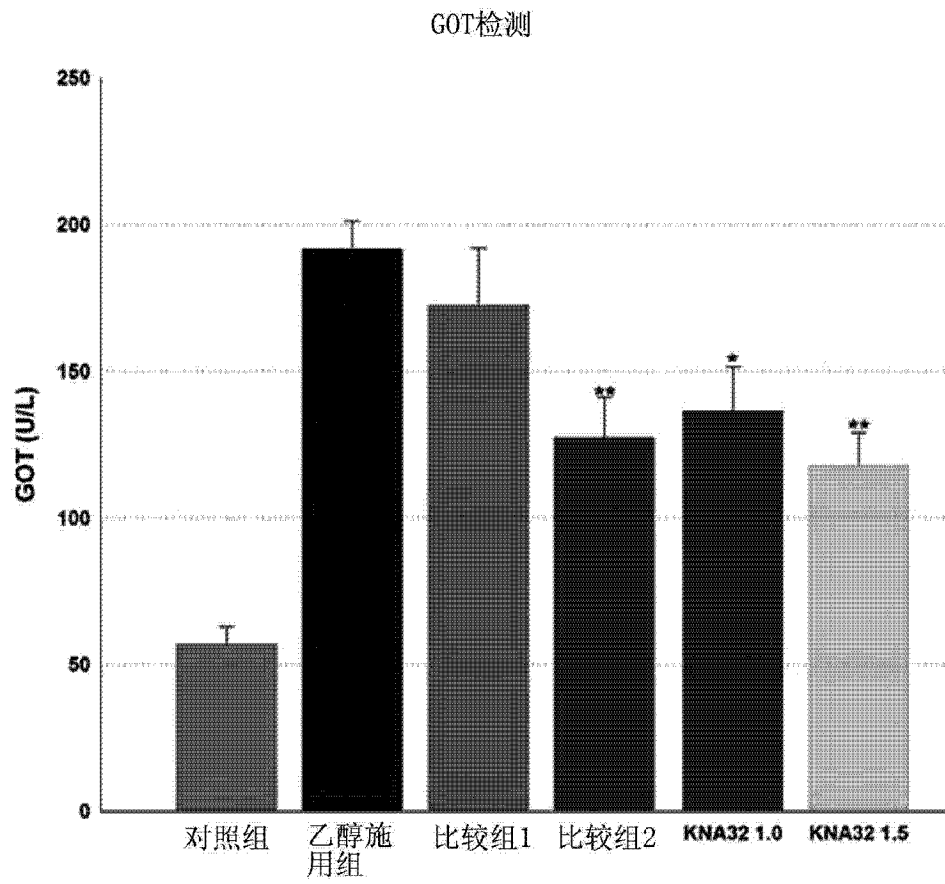


图 2

KNA32提取物的ADH活性

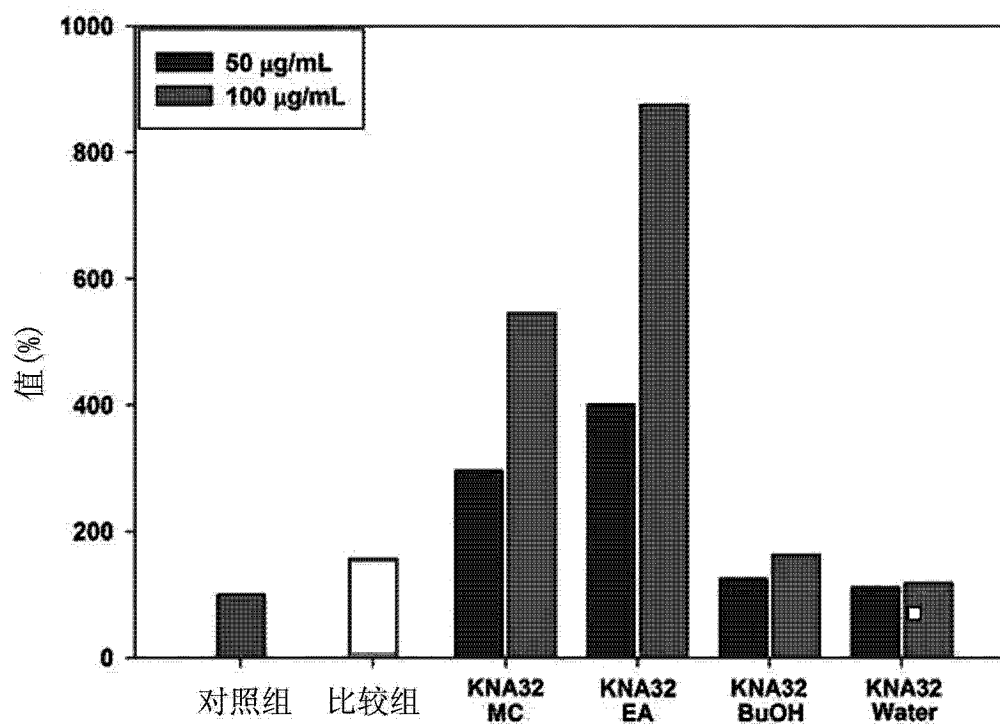


图 3

KNA32提取物的ALDH活性

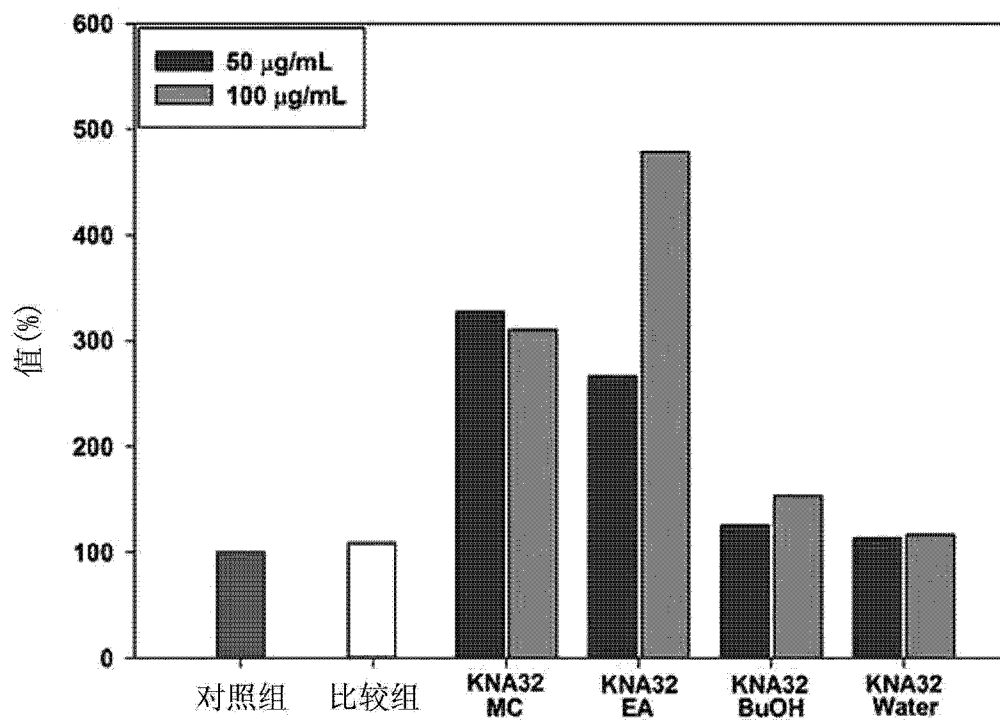


图 4

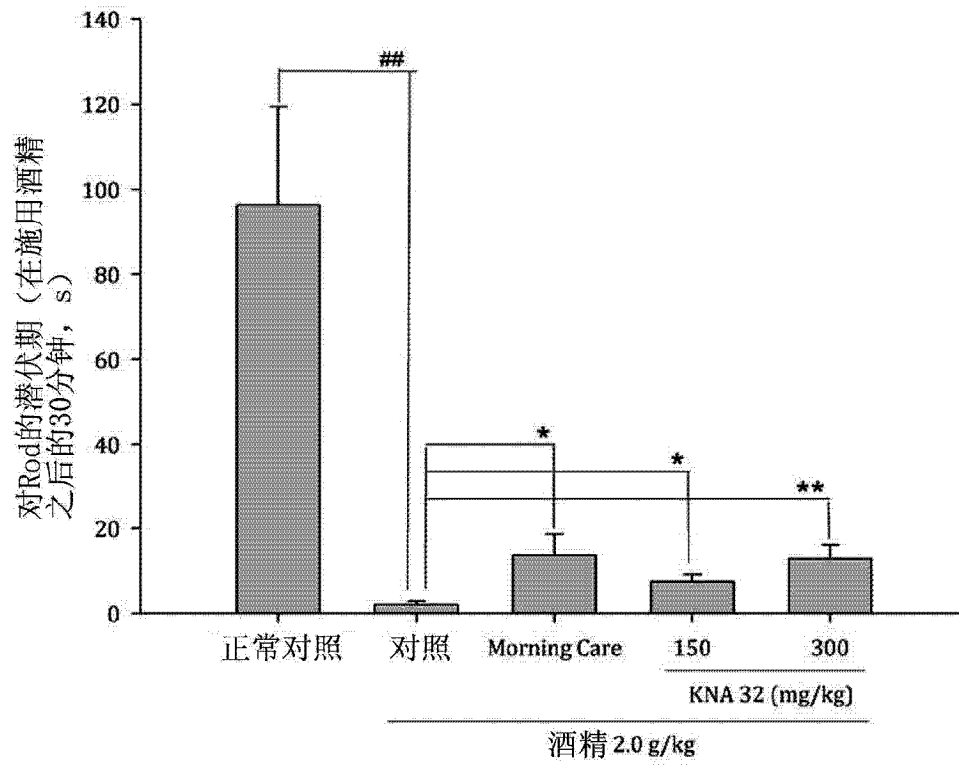


图 5

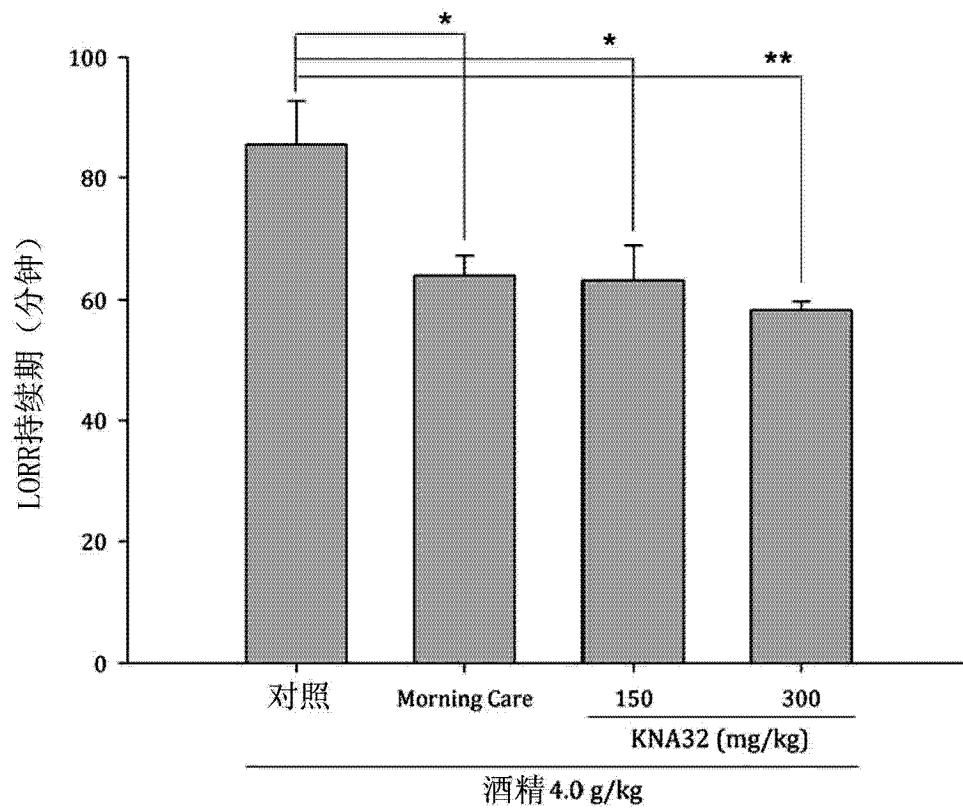


图 6