

公告本

發明專利說明書

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92105229※IPC分類：A23L1/9
(2306-01)※申請日期：92年03月11日

壹、發明名稱：

(中文) S D G 之製法及摻合其之飲食品(英文) S D G の製法およびその配合飲食物

貳、發明人 (共 4 人)

發明人 1

姓 名：(中文) 阿部圭一(英文) 阿部圭一住居所地址：(中文) 日本國大阪府池田市井口堂三-三-一-六
〇五

(英文)

參、申請人 (共 1 人)

申請人 1

姓名或名稱：(中文) 三得利股份有限公司(英文) サントリー株式会社住居所地址：(中文) 日本國大阪府大阪市北區堂島浜二丁目一番
四〇號

(或營業所) (英文)

國 籍：(中文) 日本 (英文) JAPAN代 表 人：(中文) 1. 佐治信忠

(英文)

發明人 2

姓 名：(中文) 飯野妙子

(英文) 飯野妙子

住居所地址：(中文) 日本國滋賀縣大津市坂本一－二四－一二

(英文)

發明人 3

姓 名：(中文) 藤居 互

(英文) 藤居 互

住居所地址：(中文) 日本國大阪府茨木市西中条町四－五－二〇

二

(英文)

發明人 4

姓 名：(中文) 諏訪芳秀

(英文) 諏訪芳秀

住居所地址：(中文) 日本國大阪府茨木市山手台六－七－一六

(英文)

捌、聲明事項**■主張專利法第二十四條第一項優先權：****【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】**1.日本 ; 2002/03/11 ; 2002-1126872.日本 ; 2002/10/24 ; 2002-309152

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於為製造已知為具有女性激素般活性之木質素 (enterolactone) 及腸二醇 (enterodiol) 等之先驅物，木酚素化合物 (lignans) 之一之 SDG (secoisolariciresinol diglycoside) 之方法，以及摻合 SDG 而可製造對於女性激素失調所引起之各症狀，例如更年期障礙、骨質疏鬆症、高脂血症、肥胖及憂鬱等有效之食品及飲料者。

【先前技術】

認為更年期障礙係迎接停經期之雌激素 (estrogens) 降低造成激素平衡失調為原因所造成之各症狀，至閉經期之數年間持續之症狀。更年期之症狀特徵，已知為憂鬱及熱潮紅等。另外，過了更年期，停經之後，所伴隨之症狀，可舉例如骨質疏鬆症、高脂血症、高血壓症、肥胖及憂鬱等。

任何一種對於維持健康均有大的影響，希望能有適當地對應處理法。治療法之對症療法，對於骨質疏鬆症、高脂血症、高血壓症、肥胖及憂鬱，雖然可選擇各自之治療法，對於這些有效的是 HRT 法 (Hormone Replacement Therapy, 簡稱為 HRT)，亦即激素療法。即使症狀為複數個時，因為可取得女性激素，大多可獲得明顯地改善。

然而，該 HRT 會有產生乳癌、子宮癌等致癌性之風

(2)

險以及假生理般出血等問題。關於致癌性，雖然併用黃體激素（progesterone）時大致上可以解除，但是致癌性之印象深刻，而且合併有出血之問題，僅以 HRT 解決時，可說是不如所期待效果之大。

若得到效能能與 HRT 相匹敵之食品，可容易想像出會產生多大利益。因此，近年，由日本甚至美國，備受矚目的是植物雌激素。

植物雌激素之代表為大豆異黃酮素（Soy Isoflavones），最近受到注目之食品材料。因為大豆異黃酮素係已知具有女性激素般作用之成份，所以得到許多對於女性激素失調而出現之各種症狀，例如更年期障礙、骨質疏鬆症、高脂血症、肥胖及憂鬱等有效之見解。黃豆胚芽萃取物中所含之大豆異黃酮素係金雀異黃酮素（Genistein）、木質素異黃酮素（Daidzein）及大豆黃素（Glycitin）等之總稱，幾乎以配糖體存在，認為係因腸內微生物所糖甘配基（aglycone）化，所吸收者。

大豆異黃酮素於構造上具有與雌激素共通的性質，所以預測其可與雌激素受體相結合，但實際上，報告指出雌激素受體 $ER\beta$ 具有選擇性結合（Endocrinology 139, 4252（1998））。

關於植物性雌激素，自古就已知道其存在，除了可以使牛的出奶良好等之效能外，亦已知大量攝取時會造成不孕。因此，使用時必須十分注意。重視關於人類之安全性，認為最重要的是基於飲食經驗之安全性。

(3)

已知日本人與美國人相比較，子宮癌、乳癌及男性前列腺癌之發病率極低，而且同時更年期症狀亦較輕（J/Nutrition 125, 757S（1995））。血中之異黃酮素濃度係說明其之最大根據，日本人與美國人相比較，確認約具有10倍以上。另外，可得到使用大豆異黃酮素於培養細胞或動物之試驗，可抑制乳癌、子宮癌之增殖，使用停經模式之摘出卵巢小鼠，可抑制骨質吸收過程而改善骨質疏鬆症，改善停經所伴隨之高脂血症以及抑制肥胖等許多關於有效性之見解。

依據這些見解可判斷作如此之結論，可期待大豆異黃酮素，對於改善更年期開始時許多症狀之效果，而且為安全性高之植物雌激素。

認為日本人之異黃酮素之平均攝取量，每日約為20mg。推廣積極地攝取異黃酮素，關於以攝取異黃酮素為目的之食品，（財）日本健康營養食品協會建議關於稱為異黃酮素含有食品之含有異黃酮素之食品之攝取標準量為10至90mg。另外，作為特定保健用食品，基於抑制骨質吸收作用，已獲得厚生勞動省之作為安全且效能之素材之許可。

除此異黃酮素以外，已知許多稱為植物雌激素之成份。例如，啤酒花（HOP）中所含之 *prenylnaringenin*，苜蓿芽菜（Alfalfa）中所含之 *coumestrol*，其次，最近受注目者係亞麻中所含之木酚素。

依區域別分析植物雌激素之攝取時，明白相對於以攝

(4)

取異黃酮素爲主之亞洲，北歐係以攝取木酚素爲主。由統計上顯示，兩區域均爲乳癌發病率及更年期症狀之重症度低者，與其他區域相比，係拜攝取植物雌激素之賜。

對於尤其具有如激素作用之活性成份，攝取時必須充份注意當中，對於異黃酮素及木酚素，由於存在著顯示免疫學上有效性之見解，研究者將異黃酮素及木酚素列爲世界上之 2 大植物雌激素。

顯示亞麻中所含之木酚素化合物（亞麻木酚素），由腸內細菌轉變成顯示具有木質素及腸二醇等之女性激素般作用之活性成份（*Nature* 298,659（1982））。在此應注意之要點爲含有木酚素之植物素材中，尤其是亞麻種子中所含有之 SDG 等之木酚素，變換成活性成份效率高，此由 Thompson 等人之研究所揭示（*Flaxseed in Human Nutrition, Chapter 5*（p82-98）,academic press, AOCS Press（1995））。

亞麻木酚素如此地受到重視，亞麻本身自新石器時代就已被食用，自古代希臘、羅馬或埃及時代至現代，一直被食用。然而，關於直接攝取亞麻種子時，因爲殼硬，即使攝取亦難以利用其有效成份，含油率高爲高熱量食品，含有氰基配糖體，以及存在維生素 B 之拮抗劑（antagonist）等問題。另外，因爲亞麻種子油之不飽和脂肪酸含量多，所以容易劣化，於日本幾乎完全作爲工業用油使用，至今於食用上未受到注目。

於日本，由通常飲食生活中攝取大豆製品判斷，可判

(5)

斷異黃酮素之攝取保持某程度高值，相對於此，關於木酚素型之植物雌激素，可指出其攝取量低。然而，含有高含量亞麻木酚素之食品幾乎不存在，希望能開發解決這些問題之食品素材。

另一方面，有報告指出亞麻中所含之木酚素化合物，作為食品添加物使用。特開平 11-221048 中記載，使用異黃酮素、木酚素、皂素（Saponin）、兒茶素（catechin）及酚酸，減輕或預防頭暈、骨質疏鬆症、睡眠障礙、脛乾燥及月經前症候群之方法，所記載之木酚素類係以亞麻木酚素為例。另外，特許第 30625 號中揭示作為褪色防止劑之木酚素化合物，所記載之木酚素化合物係以 SDG 為例。然而，至今仍未解開關於亞麻木酚素之生理作用。

另外，關於木酚素之製造方法，有關於由亞麻種子萃取木酚素方法之美國特許第 5,705,618 號。該特許中揭示，以醇類萃取濃縮後，再經鹼處理之方法。另外，日本特許第 3065925 揭示將亞麻種子之醇類萃取物或粗木酚素配糖體濃縮物，以酵素處理或酸處理之方法。然而，這些製法仍留有步驟複雜而且成本方面須改善的空間。另外，已知亞麻種子含有許多蛋白質，以這些方法，只能得到低胺基酸含量者。

【發明內容】

發明之揭示

本發明的目的係開發已知為具有女性激素般活性之木

(6)

質素及腸二醇等之先驅物之 SDG (secoisolariciresinol diglycoside) 之有效率的製造法，實用性地供給含有 SDG 之嶄新食品素材。

本發明進一步目的係提供摻合本發明之嶄新食品素材，包含對於女性激素（尤其是雌激素）失調所引起之各種症狀，例如更年期障礙、骨質疏鬆症、高脂血症、高血壓症、肥胖、憂鬱及熱潮紅等之預防及減輕症狀有效之健康食品，不論其型態或種類之食品及飲料。

本發明者等人，著眼於植物雌激素，進行對於亞麻木酚素之生理作用努力檢討結果，另外驚訝的是，發現亞麻木酚素所含之 SDG 對於女性激素失調所引起之各種症狀，例如更年期障礙、骨質疏鬆症、高脂血症、肥胖症、憂鬱及熱潮紅等有效。

另外，本發明者等開發對於亞麻種子等所含之木酚素化合物 SDG，更有效率地且高收成率之製造方法。本發明中，將含有 SDG 之植物材料，例如亞麻種子或其脫脂殘渣，以鹼性醇類萃取。依據本發明，令人驚訝的是，即使同時以鹼性醇類進行萃取及水解時，可以高收成率回收木酚素化合物 SDG，並且明白，收集來自原料之胺基酸而可一併回收。

以往之分別進行萃取及水解之方法，兩步驟間必須進行濃縮步驟，實際上為 3 個步驟。相對於此，本發明之方法，可以 1 個步驟萃取木酚素化合物，非常效率化地製造 SDG。

(7)

用以實施發明之最佳型態

作為本發明中有效成份 SDG 之製造原料為木酚素，尤其是只要含有 SDG 之天然物即可使用。例如木酚素，係含於燕麥、玉米、裸麥、蕎麥及小麥等之全粒穀物中，為 2 至 8mg/kg。報告指出亞麻種子中，含有相當於全粒穀物 100 倍之 800mg/kg 之木酚素，作為 SDG 之製造原料尤其適宜。

另外，作為 SDG 之製造原料，雖然可使用將亞麻種子粉碎後，以己烷等可使用於食品製造之溶劑萃取脫脂者，更希望的是以工業上由亞麻種子，經己烷萃取油後所剩餘之脫脂亞麻粕為適合。該脫脂亞麻粕，通常是廢棄或是作為家畜飼料使用，未能有效地利用於食品上。

關於由脫脂亞麻粕至 SDG 之製法，需注意兩點。一點是亞麻種子所含粘多醣（Mucopolysaccharide）的存在，另一點是因木酚素化合物之糖鏈而高分子化。考慮這些後所開發之 SDG 之有效率的製造方法，係於分解時同時進行萃取者。

首先，關於溶媒，通常於萃取植物原料所使用者即可利用，但是以可作為食品原料使用之溶媒為宜。最適當的是食品用之醇類，例如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇及丁醇。萃取時所使用之醇類，必須為不能萃取出粘多醣之濃度，以 30 至 100%（v/v）之濃度為宜，例如可以 50%（v/v）之醇類萃取。

進而，將上述之濃度所不能萃取之 SDG，於鹼性條件

(8)

下萃取時，可水解糖鏈，萃取出未萃取之 SDG，而可提高萃取效率。

由此可知，作為於鹼性條件下併行水解及萃取之方法之本發明之鹼性醇類萃取法，因為可提高目的成份之回收量，並且同時可簡化步驟，所以為具有工業上極大利益之方法。另外，以鹼性醇類萃取法，就其亞麻種子所含之蛋白質為胺基酸型式，與先前法相比較，由更有效率地萃取之觀點而言，本發明之製法係有效的。

對於亞麻粕所使用之萃取液係相對於亞麻粕，以 1 至 20 倍量為適當的，相對於批式處理之循環型萃取裝置，可以使用較少量之萃取液量即可。

鹼性醇類萃取步驟所使用的鹼，只要為可使用於食品製造者，並不選擇其種類，例如可使用 NaOH。

所添加之 NaOH 濃度，雖依亞麻粕之處理量而異，為 0.05 至 2N 之 NaOH，以 0.1 至 0.2N 為宜。

關於以鹼性醇類進行萃取，進行時間可比通常之醇類萃取短，於室溫下進行時為 30 分至 3 小時，典型上約以 1 小時萃取完畢。萃取溫度，於通常之萃取裝置時，係以醇類之沸點以下為宜，例如以室溫至 70℃ 之溫度為宜。若使用可加壓之萃取裝置時，可以更高溫處理。

萃取物必須於最後進行中和。使用酸於該中和時，以食品製造時可使用之酸，例如醋酸及鹽酸等為宜。酸之添加量必須可中和萃取物之量。

以鹼性醇類萃取階段之本發明之 SDG 高含有物係由

(9)

原料回收 1 至 2% 之 SDG。另外，所回收之胺基酸中，期待可消除疲勞及增強體力等之麩氨酸、由肌肉吸收，直接作為能量來源之纈胺酸、異白氨酸及白氨酸等，與以先前方法所萃取之 SDG 高含有物相比較，約含有 8 至 10 倍之多。因此，將本 SDG 含有組成物，直接或加工成飲食型態，或添加於飲食品中攝取時，加上 SDG 之效果，亦可得到消除疲勞及增強體力等之效果。於該 SDG 高含有物中，因為幾乎不含有氰基配糖體，所以脫鹽後，可直接作為食品素材使用。另外，以提升純度為目的時，以精製步驟而可製造高含量之食品素材。精製方法係只要適合於食品製造之方法，不選擇其手段，例如可使用活性碳或矽膠、逆相系樹脂（ODS）以苯乙烯二乙烯基苯系吸附樹脂（Diaion HP20，三菱化學製），或不使用樹脂之方法，如 CPC 法（離心液相分離法）、結晶法或利用對於溶媒之溶解性差異之分液法等。

因應目的，依據所使用之條件，SDG 之含量可提高至每固形份之 10% 至 90% 以上。尤其是調製高純度之試樣時，使用 ODS 分離用高效能液相層析儀（HPLC），重覆使用而可得之。

亞麻種子含有粘性物質，所以難以摻合於食品及飲料，依據本發明之製法，分解此粘性物質，可將對於維持健康有效的木酚素化合物之 SDG 摻合於食品及飲料。

所得之 SDG 高含有物，可以通常之減壓濃縮法或噴霧乾燥法、冷凍乾燥法等乾燥，可製成適宜之粉末物。

(10)

因此，本發明係提供以本發明之方法所萃取之嶄新 SDG 高含有食品素材。依本發明所得之 SDG 高含量食品素材係 SDG 可至 40 重量%，無色、無臭及無味，對水溶解性大，所以可單獨作為粉末食品，或混入黃豆粉等之粉末食品食用，或作為食品素材添加者，亦可使用於各種食品或飲料之製造用。

本發明更提供摻合 SDG，可容易地攝取 SDG 應攝取量之經口攝取用組成物。

發現摻合 SDG 之本發明之食品、飲料，為預防、減輕對於女性激素，尤其是雌激素失調所引起之各種症狀，特別地適合。本發明之 SDG 含有食品，可設定摻合於食品，使 SDG 之每日攝取為 1mg 至 1000mg，以 5mg 至 500mg 為宜，以 10 至 250mg 尤佳。SDG 摻含量係依據食品之利用目的而選擇，使用每日可持續攝取型態之食品時，例如以 10mg 至 90mg 為宜。另一方面，希望更加保健之用途時，例如可至 500mg 之摻合。

粉末食品或錠劑等之水份含量低之食品型態，或其攝取量少時，SDG 之摻合比率可設定較高。考慮因用途之攝取量不同，可開發調整為每重量含有 SDG 例如 0.1% 至 90% 者之食品。

另外，飲料、利樂包食品等水份含量多，其自身攝取量多時，SDG 含量可因應之而減少，希望每重量摻合為例如 0.001% 至 10%。

本發明之 SDG 高含有物，除了一般食品之外，亦可

(11)

作為機能性食品及營養補助食品等原材料使用。可舉例如麵包、餅乾及燕麥棒等之固形狀食品或果汁及湯等之液狀食品。機能性食品時，可舉例如粉末、顆粒、錠劑、軟式膠囊、硬式膠囊、內服液及糖漿等之加工型態。這些係以通常所使用之方法可以製造的。

另外，製造錠劑時，作為賦形劑之纖維素、乳糖、糊精、粉糖、玉米澱粉、還原麥芽糖及蔗糖脂肪酸酯等任何一般所使用者均可使用，但不以這些為限。亦可使用防濕用之蟲膠、椰子蠟及砂糖等，只要可適當地被覆，並無特別的制限。其他，亦可摻合具有其他機能性成份之抗氧化作用之素材，例如維生素 E、多酚及鈣等礦物質。

另外，對水溶解性高，其味道及香味於摻合時並不造成大的影響，所以可利用作為具有保健目的的飲料。其調味上可採用茶或清涼飲料及口服液劑（包含粉末口服液）等各種型態。通常的飲料型態，可設定為 0.01mg/ml 至 10mg/ml 之建議摻合量。另外，濃縮型態飲料時，摻合量之上限係因應濃縮度愈高愈佳。

至今有關 SDG 及異黃酮素之有效性比較，並未有充份的數據存在。實施其活性比較試驗，顯示 SDG 具有與異黃酮素同等或以其以上之效能，以及組合兩者時可得到更大的效果。組合 SDG 及異黃酮素之食品，係依據本發明所首先提出者，可提供對於女性激素失調所引起之各種症狀，例如更年期障礙、骨質疏鬆症、高脂血症、高血壓症、肥胖、憂鬱及熱潮紅等非常有效的食品及飲料。

(12)

異黃酮素之摻合量係摻合每日可攝取如 10 至 90mg。

【實施方式】

實施例

以下係以實施例表示，更加說明本發明。

實施例 1

萃取法

以市販之亞麻粕為原料，將 1kg 之亞麻粕懸濁於 10L 之 50% 乙醇後，添加 400ml 之 4N 之 NaOH。邊攪拌，邊提升溫度至 50℃，進行萃取 1 小時。使用醋酸中和後，過濾，於減壓下濃縮而得 242g 之鹼性醇類萃取物（組成物 1）。

作為比較用，調製不添加 NaOH 而萃取者，亦即，將 100g 之亞麻粕，以 10L 之 50% 乙醇，於 50℃ 下，進行萃取 4 小時後，將萃取物濾過，添加 40ml 之 4N 之 NaOH 後，於 50℃ 下，分解處理 4 小時。將其中和後，減壓下濃縮，而得 11.1g 之萃取物（組成物 2）。

實施例 2

SDG 分析法、結果

有關上述組成物 1 及 2 之 SDG 萃取量，以 HPLC 分析比較。

分析方法係以使用 ODS 管柱（Deverosil 5HG-3，4.6

(13)

× 50mm，野村化學社製），於 0.1% TFE（三氟乙酸）存在下，流速為 1ml/min，於 8 分鐘內，乙腈濃度由 10% 增加至 80% 之梯度條件下，進行分析。監視器係以 UV 檢測器，280nm 之波長進行，以峰高為根據進行定量分析。

試樣以水溶解進行測定。

結果如表 1 所示。

於本分析條件下，SDG 係以於 3.8 分鐘之保留時間所出現之高峰而可檢出。

與醇類所萃取之組成物 2 相比，確認鹼性醇類所萃取之組成物 1，其回收率約高出 2 成。

表 1 以鹼性醇類萃取法提升回收率

	原料	回收固形物	SDG 含量
鹼性醇類萃取法	1 Kg	242 g	15 g
醇類萃取法	100 g	11.1 g	1.3 g

實施例 3

胺基酸分析法、結果

已知亞麻種子中含有多量的蛋白質，提高醇類濃度時，可預知其難以萃取。因此，為檢討以鹼性醇類處理可否提高胺基酸含量，所以進行胺基酸分析。分析係依據日立胺基酸分析系統 L8800 型高速胺基酸分析器，使用胺基酸（鄰苯二甲醛（OPA）法）分析系統進行。

其結果如表 2 所示。依據鹼性醇類萃取之嶄新製法，

(14)

因為相對於以先前方法僅能萃取少量之胺基酸，尤其可消除疲勞及增強體力之麩氨酸之萃取率，可提升 8.1 倍，以及由肌肉吸收，直接作為能量來源之纈胺酸、白氨酸及異白氨酸等胺基酸含量約可提升 8 至 11 倍，所以依據本發明之製法，確認可如此有效率地回收有效成份，確認本發明之製法之有效性。

表 2 以鹼性醇類萃取法提升胺基酸回收率

	每 g 亞麻粕之胺基酸萃取量 (mg)			
	麩氨酸	纈胺酸	異白氨酸	白氨酸
鹼性醇類萃取法	22	38	33	47
醇類萃取法	2.7	3.6	4.2	4.3
比較 (倍率)	8.1	10.6	7.9	10.9

實施例 4

HP20 精製

將 242g 之實施例 1 所得之組成物 1 (含有 15g 之 SDG) 溶解於 2L 的水中，供給於 DiaionHP20 (8cm ϕ $\times$ 60cm 管柱)。以 8L 的水洗淨後，再以 5L 之 40% 乙醇 (v/v) 溶出。溶出係以流速 1v/vm 實施。所得分離物 (組成物 3) 為 39g，以及 14.3g 之 SDG 含量。

與組成物 3 同樣地，重覆實施例 1 及上述作業，將所得之 95g (含有 36.6g 之 SDG)，溶解於 500ml 之水中，供給於 DiaionHP20 (8cm ϕ $\times$ 40cm 管柱)。以水洗淨後

(15)

，以 5L 之 10%、15%、20% 及 40% 之乙醇 (v/v) 逐級溶出。溶出係以流速 1vvm 實施。

分離結果如表 3 所示。SDG 於 10% 乙醇時，幾乎未被溶出。接著以 15% 及 20% 乙醇溶出的結果，回收 14.1g 及 16.6g 之 SDG。純度分別為 74.2 及 91.0%。另外，以 40% 乙醇溶出的結果，回收 2.9g 之 SDG，純度為 11.8%。另外，即使再提升濃度於其上，亦未能溶出 SDG。

由結果可知，使用 HP20，可調製純度高之 SDG。例如，以醇類濃度 15% 以上溶出為宜。

另外，以此次之 20% 乙醇溶出部份（組成物 4），供予效能試驗。

表 3 以 HP20 分離之總結

溶出醇類濃度	固形物 (g)	SDG (g)	SDG 含有率 (%)
10% 乙醇	18	1.1	6.1
15% 乙醇	19	14.1	74.2
20% 乙醇	18.25	16.6	91.0
40% 乙醇	24.5	2.9	11.8
合計	79.75	34.7	43.5

實施例 5

效能 1；對於脂質、骨質之效果以及併用異黃酮素之效果

關於使用更年期模式動物之雌激素般作用之試驗

(16)

已知停經後，隨著雌激素降低，蝕骨細胞（*Osteoclast*）之活性化，使骨量降低，而引起骨質疏鬆症般症狀。另外，隨著雌激素降低，脂質代謝之平衡失調，容易產生高脂血症或高膽固醇血症等症狀。將雌鼠之卵巢摘出，為使其雌激素值降低，呈現如上述之症狀，作為更年期模式動物，廣為使用。為確認 SDG 可補充降低之雌激素，抑制這些更年期障礙之效果，而使用卵巢摘出雌鼠，進行實驗。

製作卵巢摘出之骨質疏鬆症模式小鼠：

Wistar 系小鼠（日本 Charles River），♀，34 隻 6 週大，進行卵巢摘出手術（OVX），同週大之 9 隻，施以假手術（Placebo）（Sham），以小鼠用一般飼料 CE-2（日本 CLEA）飼育。2 週後，將卵巢摘出小鼠，分為 4 組（ $n=8$ 至 9），為 I 至 IV 組。作為陽性對象則設有施以假手術之卵巢未摘出組（V 組， $n=9$ ）。

卵巢摘出小鼠之飼育：

飼料係以 AIN-93M 摻合鈣之無添加精製飼料（ORIENTAL 酵母工業製）為基本飼料，使 I 組及 V 組自由攝取 4 週。II 組為大豆異黃酮素、III 組為組成物 4（含有 91% 之 SDG）及 IV 組為大豆異黃酮素（含有 80%）及組成物 4，分別添加 0.1% 於基本飼料，使其攝取飼料。飼育終了日，測定小鼠體重後，進行解剖採血及摘出右腳大

(17)

腿骨。

抑制骨量降低效果之判定：

將小鼠右腳所摘出之大腿骨，除去附著之組織碎片後，以 100°C ，乾燥 24 小時後，測定重量。其結果發現 I 組小鼠之每 100g 體重之大腿骨重量，與 V 組相比較，明顯地降低，而 II 組、III 組及 IV 組與 I 組相比較，發現有抑制骨重量降低之傾向（表 4）。

表 4 卵巢摘出小鼠之骨重量

	大腿骨乾燥重量 (mg)	
	(每 100g 體重)	
I 組	87.9 ± 1.3	
II 組	89.5 ± 1.8	
III 組	90.9 ± 2.7	
IV 組	93.1 ± 2.6	
V 組	112.8 ± 1.4	

改善脂肪代謝效果之判定：

由小鼠血液分離出血漿，以自動分析裝置（日立），測定三酸甘油酯。發現相對於 I 組之三酸甘油酯值之顯著上升，於 II 組則有抑制傾向，於 III 組及 IV 組則見有意義之抑制效果（表 5）。

(18)

表 5 卵巢摘出小鼠之血中三酸甘油酯值

	血中三酸甘油酯
	(mg/dl)
I 組	50.3 ± 7.5
II 組	38.6 ± 3.5
III 組	32.0 ± 3.2*
IV 組	28.9 ± 3.1**
V 組	24.7 ± 1.9

(* : $P < 0.05$,** : $P < 0.01$ vs I 組)

由上述之試驗例，SDG 對於脂質及骨質具有效果，另外，組合異黃酮素時，顯示可增加其作用，顯示併用二者使用時為有效。

實施例 6

效能 2；抗肥胖效果

將 7 週大之雌性 Wister 系小鼠摘出卵巢，每日一次將試樣，使用金屬製胃探棒強制經口投予。投予期間為術後 14 天。各群之 n 數為 8 隻。

測定體重，調查對於停經後因食欲增進而肥胖之效果。試樣係陽性對照為 17 β 腸二醇，另外，作為比較試樣則使用大豆異黃酮素之主要化合物之金雀異黃酮素。另外，SDG 係使用組成物 4。

(19)

其結果如圖 2 所示。體重之變化係於攝取 50mg/Kg 之 SDG、0.02 mg/Kg 之 17β 腸二醇及 100 mg/Kg 之金雀異黃酮素時，抑制體重的增加。

實施例 7

效能 3：熱潮紅之改善及與異黃酮素之相乘效果

使用更年期模式動物之試驗

停經後雌激素急速降低，使激素平衡失調，使自主神經發生失調，而出現熱潮紅等之血管運動障礙般症狀。關於實驗動物中，雌鼠卵巢摘出，觀察出尾部皮膚溫度上升，相當於更年期障礙之熱潮紅之症狀。使卵巢摘出雌鼠，攝取 SDG 及大豆異黃酮素，測定尾部皮膚溫度。

製作卵巢摘出之骨質疏鬆症模式小鼠：

Wistar 系小鼠（日本 Charles River），♀，41 隻 6 週大，進行卵巢摘出手術，同週大之 9 隻，施以假手術（Placebo），以小鼠用一般飼料 CE-2（日本 CLEA）飼育。1 週後，將卵巢摘出小鼠，分為 5 組（n=7 至 9），為 I 至 V 組。陽性對象則設有施以假手術之卵巢未摘出組（n=9）。

卵巢摘出小鼠之飼育：

飼料係以 AIN-93M 摻合鈣之無添加精製飼料（

(20)

ORIENTAL 酵母工業製) 為基本飼料，使 I 組、V 組及卵巢未摘出組自由攝取 4 週。II 組為大豆異黃酮素、III 組為 SDG (組成物 4) 及 IV 組為大豆異黃酮素及 SDG，分別添加 0.1% 於基本飼料使其攝取。V 組係於試驗飼料攝取期間中，皮下投予 $1 \mu\text{g/day}$ 之 17β 腸二醇。飼育期間，以微小精密溫度計 BAT-12R (Rhysitemp 製) 測定小鼠尾部皮膚溫度。因卵巢摘出而使小鼠尾部皮膚溫度上升，但是攝取異黃酮素及 SDG 可抑制上升，該作用於併用二者時更為顯著，顯示併用二者利用時為有效。

效能 4：SDG 及異黃酮素對於子宮重量之影響

實施例中，解剖試驗終了時之小鼠，測定其子宮重量。因卵巢摘出，使子宮萎縮，重量降低，但投予 17β 腸二醇之 V 組，則未見子宮萎縮，其重量與卵巢未摘出組相同程度。相對於此，II 組至 IV 組與 I 組為相同程度，未見抑制子宮萎縮之作用。

(21)

表 6 卵巢摘出小鼠之子宮重量

	子宮重量 (mg)
I 組	93.7± 3.9
II 組	95.1± 6.4
III 組	105.5± 6.8
IV 組	100.7± 4.3
V 組	443.9± 28.8***
卵巢非摘出組	524.3± 71.4***

***P < 0.001 vs I 組

實施例 8

效能 5：更年期女性之未定困擾投訴之改善效果

依規定法製造含有 3.3 重量 % 之組成物 4、6.7 重量 % 之大豆異黃酮素及 0.5 重量 % 之維生素 E 之錠劑，作為試驗用錠劑。隨著停經之更年期特有之未定困擾投訴之 33 名女性，其使攝取錠劑，每日 3 粒（約 600mg），進行四週，依據 Kupperman 更年期指數，問卷調查各症狀之變化。統計問卷結果，暈眩、頭痛、憂鬱感、疲勞感、關節痛及肌肉痛有意義地改善，發現熱潮紅及四肢冰冷等之血管運動神經障礙般症狀有改善的傾向。另外，各監視器之簡易更年期指數（SMI）與攝取前期間相比較為有意義降低（圖 4）。

(22)

實施例 9

調製含有 SDG 之錠劑

以表 7 所表示之組成，將各粉體以攪拌器混合均勻，使用打錠機，打錠成 1 粒 200mg 之錠劑。其次，於被覆盆上，噴霧蟲膠，使之乾燥，而製成錠劑。

表 7

	組成 1	組成 2	組成 3
成分	摻含量 (%)	摻含量 (%)	合配量 (%)
抽出物 3	30	8	15
大豆異黃酮素 (含有 30%)		22	15
維生素 E	9		5
乳糖	18	25	25
纖維素	5	34	29
還原麥芽糖	15		
鈣	14	8	8
玉米澱粉	5		
蔗糖脂酸酯	4	3	3
合計	100	100	100

實施例 10

調製含有 SDG 之麵包

將 1g 之本發明之含有 40% SDG 之萃取物，與 3g 之

(23)

乾燥酵母粉、500g 之小麥粉、50g 之砂糖、1 顆蛋、2g 鹽及 300ml 之水，一起放入調理深碗，混合揉麵。醱酵 15 分鐘後，趕出空氣，再醱酵 15 分鐘。趕出空氣，分成 20 等份，整型成圓狀。排列於已薄薄塗抹沙拉油之烤盤上，經 1 小時之二次醱酵後，以預熱 180℃ 之烤箱燒烤 20 分鐘，而製成麵包。

實施例 11

飲料

於 20L 之飲料水中，添加 1g 之檸檬酸鈉、200g 之葡萄糖及 11g 之含有 80% SDG 之萃取物，使之溶解後，以檸檬酸調整為 pH4.0 之後，添加柑橘類香料，封入 120ml 之褐色瓶中，製成飲料。

產業上利用性

依據本發明，將已知為具有女性激素般活性之木質素及腸二醇等之先驅物之 SDG (secoisolariciresinol diglycoside) 製造成高含量之嶄新食品素材及摻合其之各種型態之飲食品。

如此之含有 SDG 飲食品，尤其是含有 SDG 及異黃酮素之飲食品係可改善女性激素失調所引起之各種症狀，例如更年期障礙、骨質疏鬆症、高脂血症、高血壓症、肥胖、憂鬱及熱潮紅等各種症狀，或是就可期待美容效果之觀點，對於其開發，可期待其帶給健康莫大的益處。

(24)

【圖式簡單說明】

圖 1 係表示 SDG 之構造式。

圖 2 係表示抗肥胖效果試驗之體重變化。

圖 3 係表示對於熱潮紅之改善及併用異黃酮素之效果

。

圖 4 係表示對於更年期障礙女性之未定困擾投訴之改善效果。

肆、中文發明摘要

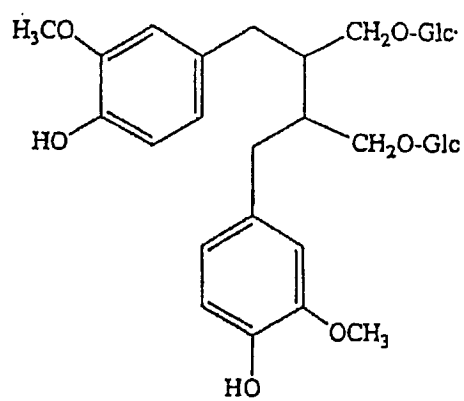
發明名稱：SDG 之製法及摻合其之飲食品

本發明係關於為製造已知為具有女性激素般活性之木質素及腸二醇等之先驅物之 SDG (secoisolariciresinol diglycoside) 之方法，以及摻合 SDG 而可製造對於女性激素失調所引起之各種症狀，例如更年期障礙、骨質疏鬆症、高脂血症、高血壓症、肥胖、憂鬱及熱潮紅等有效之食品及飲料者。

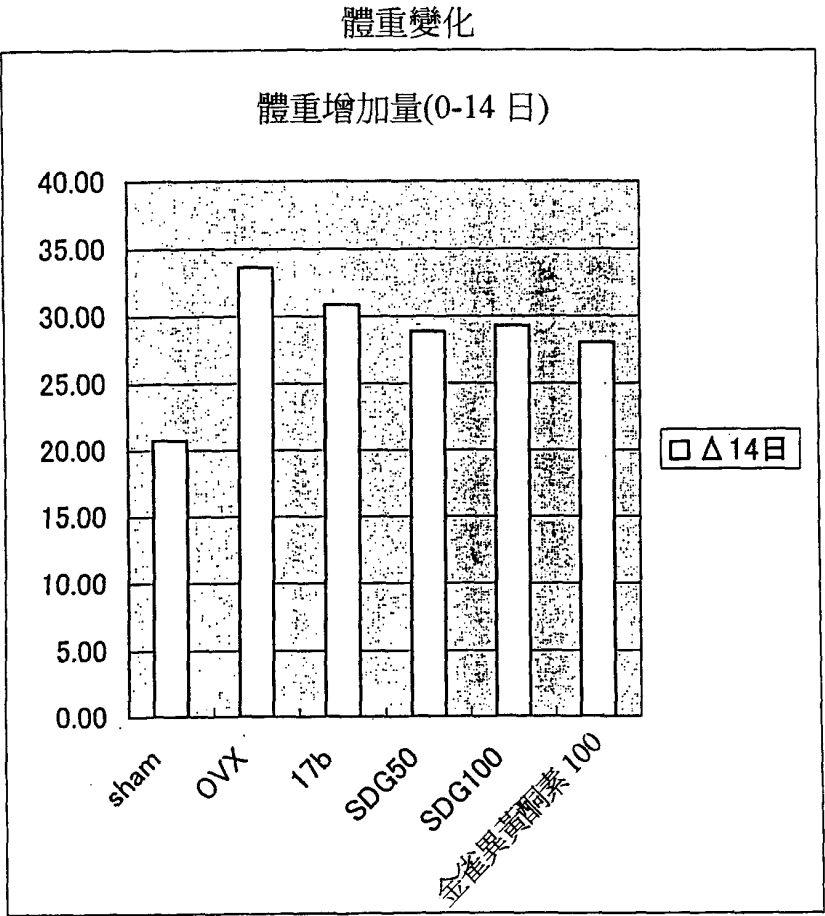
伍、英文發明摘要

發明名稱：

第 1 圖

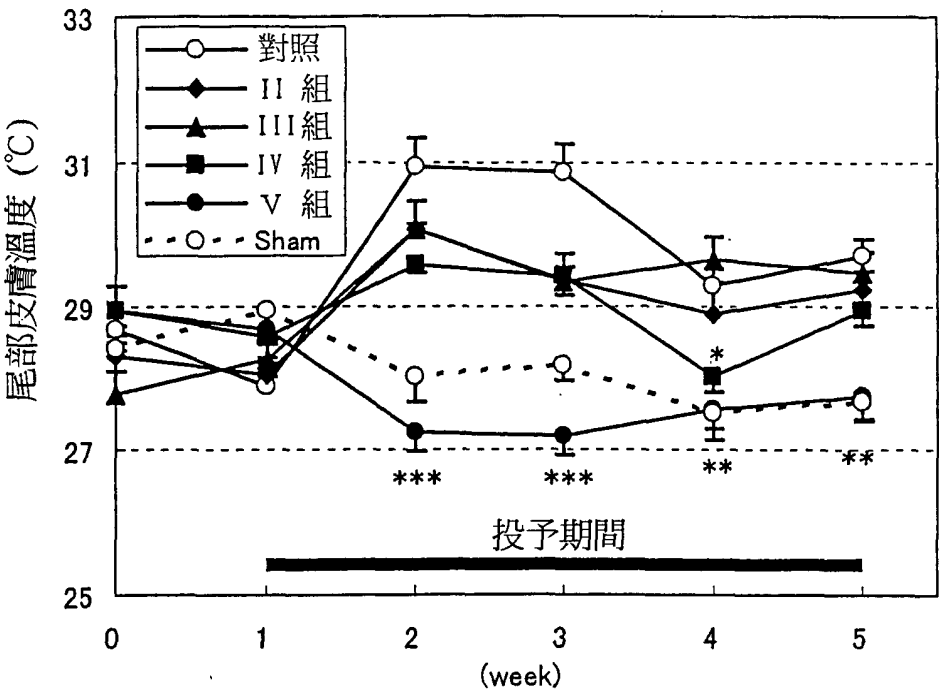


第 2 圖



第 3 圖

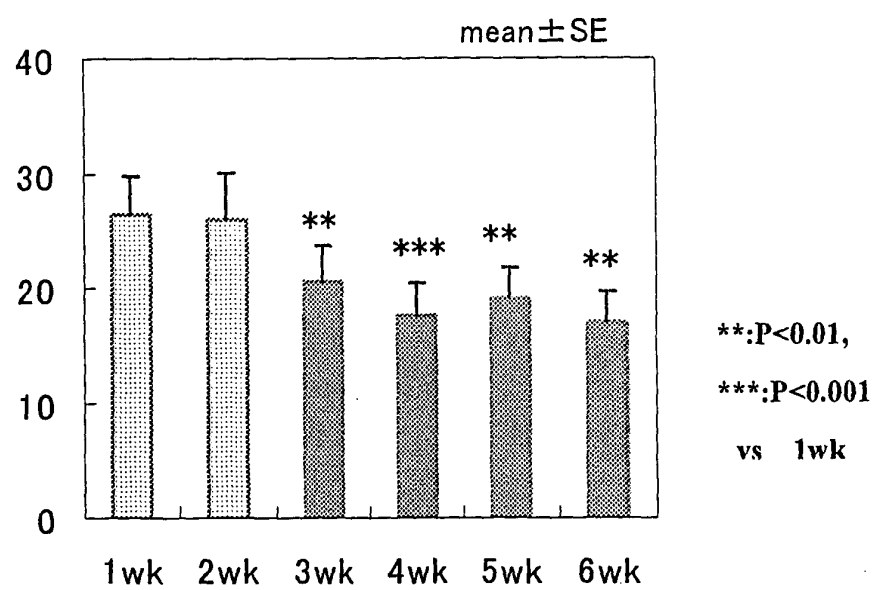
更年期模式小鼠之尾部皮膚溫度之變化



*:P<0.05 vs control, **:P<0.01vs control, ***:P<0.001vs control

第 4 圖

簡易更年期指數(SMI)之變化



陸、（一）、本案指定代表圖為：第 1 圖

（二）、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

拾、申請專利範圍

第 92105229 號 專 利 申 請 案

中文申請專利範圍修正本

民國 97 年 10 月 23 日修正

1. 一種 SDG 高含有物之製造法，其特徵為將含有 secoisolariciresinol diglycoside (SDG) 之植物素材，以鹼性醇類萃取。

2. 如申請專利範圍第 1 項之 SDG 高含有物之製造法，其中含有 SDG 之植物素材為亞麻種子。

3. 如申請專利範圍第 2 項之 SDG 高含有物之製造法，其中亞麻種子為脫脂亞麻粕。

4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之 SDG 含有組成物之製造法，其中醇類濃度為 30 至 100% (v/v)。

5. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之 SDG 含有組成物之製造法，其中鹼性醇類為含有 0.05 至 2N 的鹼之醇類。

6. 一種 SDG 高含有物的製造方法，其特徵為含有

a) 將含有 SDG 之植物素材以鹼性醇類萃取、

b) 將所得之萃取物賦予苯乙烯二乙烯基苯係吸附樹脂管柱、

c) 以 0~10% 醇類 (v/v) 洗淨管柱、以及

d) 於 15~40% 醇類 (v/v) 溶出管柱等

步驟。

7. 如申請專利範圍第 6 項之製造方法，其中含有 SDG 之植物素材為亞麻種子。

8. 如申請專利範圍第 7 項之製造方法，其中亞麻種子為脫脂亞麻粕。

9. 如申請專利範圍第 6 項至第 8 項中任一項之製造方法，其中鹼性醇類之醇類濃度為 30 至 100%(v/v)。

10. 如申請專利範圍第 6 項至第 8 項中任一項之製造方法，其中鹼性醇類為含有 0.05 至 2N 之鹼的醇類。