

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5242165号
(P5242165)

(45) 発行日 平成25年7月24日 (2013. 7. 24)

(24) 登録日 平成25年4月12日 (2013. 4. 12)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 49/743 (2006. 01)

C O 7 C 49/743 A

C O 7 C 45/86 (2006. 01)

C O 7 C 45/86

A 6 1 K 31/122 (2006. 01)

A 6 1 K 31/122

A 6 1 K 47/40 (2006. 01)

A 6 1 K 47/40

A 6 1 K 9/28 (2006. 01)

A 6 1 K 9/28

請求項の数 34 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-549198 (P2007-549198)
 (86) (22) 出願日 平成18年12月8日 (2006. 12. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2006/324591
 (87) 国際公開番号 W02007/066773
 (87) 国際公開日 平成19年6月14日 (2007. 6. 14)
 審査請求日 平成21年8月24日 (2009. 8. 24)
 (31) 優先権主張番号 特願2005-355268 (P2005-355268)
 (32) 優先日 平成17年12月8日 (2005. 12. 8)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000253503
 キリンホールディングス株式会社
 東京都中央区新川二丁目10番1号
 (74) 代理人 100075812
 弁理士 吉武 賢次
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
 (74) 代理人 100094640
 弁理士 紺野 昭男
 (74) 代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝
 (72) 発明者 立 脇 久 寛
 群馬県高崎市宮原町3番地 キリンウェル
 フーズ株式会社 商品開発研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イソフムロン類包接体およびそれを含有する組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

イソフムロン類1分子と γ サイクロデキストリン (γ C D) 2分子とから構成されてなるイソフムロン類包接体であって、イソフムロン類が、イソフムロン、イソアドフムロンおよびイソコフムロンからなる群から選択される、イソフムロン類包接体。

【請求項2】

イソフムロン類と γ サイクロデキストリン (γ C D) と水性溶媒とを、イソフムロン類： γ C D：水性溶媒 = 1：5 ~ 25：20 ~ 112.5 (但し、 γ C D：水性溶媒 = 1：4 ~ 9である) の重量比で混合することにより得られる、請求項1に記載のイソフムロン類包接体を含んでなる組成物であって、イソフムロン類が、イソフムロン、イソアドフムロン、イソコフムロン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され、かつ、 γ C Dに包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して70重量%以上含んでなることを特徴とする、組成物。

【請求項3】

イソフムロン類と γ サイクロデキストリン (γ C D) と水性溶媒とを、イソフムロン類： γ C D：水性溶媒 = 1：6 ~ 12.5：54 ~ 112.5 (但し、 γ C D：水性溶媒 = 1：4 ~ 9である) の重量比で混合することにより得られる、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

イソフムロン類と γ サイクロデキストリン (γ C D) と水性溶媒とを、pH 4.0以下で、イソフムロン類： γ C D：水性溶媒 = 1：5 ~ 33：20 ~ 627 (但し、 γ C D：

10

20

水性溶媒 = 1 : 4 ~ 19 である) の重量比で混合することにより得られる、イソフムロン類包接体を含んでなる組成物であって、イソフムロン類が、イソフムロン、イソアドフムロン、イソコフムロン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され、かつ、γCD に包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して 70 重量% 以上含んでなることを特徴とする、組成物。

【請求項 5】

水性溶媒に溶解させた場合の膜電位変化が、イソフムロン類単独溶液の膜電位変化に対して、15% 以下であることを特徴とする、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

イソフムロン類と γ サイクロデキストリン (γCD) と水性溶媒とを、pH 4.5 以下で、イソフムロン類 : γCD : 水性溶媒 = 1 : 5 ~ 272 : 20 ~ 1088 (但し、γCD : 水性溶媒 = 1 : 4 ~ 9) の重量比で混合することにより得られる、請求項 1 に記載のイソフムロン類包接体を含んでなる組成物であって、イソフムロン類が、イソフムロン、イソアドフムロン、イソコフムロン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され、かつ、γCD に包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して 70 重量% 以上含んでなることを特徴とする、組成物。

【請求項 7】

水性溶媒に溶解させた場合の膜電位変化が、イソフムロン類単独溶液の膜電位変化に対して、15% 以下であることを特徴とする、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物を、pH 4.5 以下で、かつイソフムロン類 : γCD : 水性溶媒 = 1 : 5 ~ 272 : 4000 ~ 20000 の重量比となるように水性溶媒により希釈することにより得られる、イソフムロン類包接体を含んでなる組成物であって、イソフムロン類が、イソフムロン、イソアドフムロン、イソコフムロン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、組成物。

【請求項 9】

請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物を、pH 3.5 以下で、かつイソフムロン類 : γCD : 水性溶媒 = 1 : 5 ~ 272 : 4000 ~ 20000 の重量比となるように水性溶媒により希釈することにより得られる、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

請求項 6 または 7 に記載の組成物を、pH 4.5 以下で、かつイソフムロン類 : γCD : 水性溶媒 = 1 : 5 ~ 272 : 4000 ~ 20000 の重量比となるように水性溶媒により希釈することにより得られる、イソフムロン類包接体を含んでなる組成物であって、イソフムロン類が、イソフムロン、イソアドフムロン、イソコフムロン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、組成物。

【請求項 11】

請求項 6 または 7 に記載の組成物を、pH 3.5 以下で、かつイソフムロン類 : γCD : 水性溶媒 = 1 : 5 ~ 272 : 4000 ~ 20000 の重量比となるように水性溶媒により希釈することにより得られる、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

希釈後の pH 値 X が、 $(6.5 - X)^2 \times (\gamma\text{CD 量} / \text{イソフムロン量}) > 50$ (ここで、X 4.5 である) を満たすことを特徴とする、請求項 10 または 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

水性溶媒が水である、請求項 2 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

イソフムロン類と γ サイクロデキストリン (γCD) と水性溶媒とを、イソフムロン類 : γCD : 水性溶媒 = 1 : 5 ~ 25 : 20 ~ 112.5 (但し、γCD : 水性溶媒 = 1 : 4 ~ 9 である) の重量比で混合する工程を含んでなる、請求項 1 に記載のイソフムロン類

10

20

30

40

50

包接体を含んでなる組成物の製造法であって、イソフムロン類が、イソフムロン、イソアドフムロン、イソコフムロン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され、かつ、該組成物が、 γ CDに包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して70重量%以上含んでなることを特徴とする、製造法。

【請求項15】

イソフムロン類と γ サイクロデキストリン(γ CD)と水性溶媒とを、イソフムロン類： γ CD：水性溶媒 = 1：6～12.5：54～112.5（但し、 γ CD：水性溶媒 = 1：4～9である）の重量比で混合する工程を含んでなる、請求項14に記載の製造法。

【請求項16】

イソフムロン類と γ サイクロデキストリン(γ CD)と水性溶媒とを、pH4.0以下で、イソフムロン類： γ CD：水性溶媒 = 1：5～33：20～627（但し、 γ CD：水性溶媒 = 1：4～19である）の重量比で混合する工程を含んでなる、請求項1に記載のイソフムロン類包接体を含んでなる組成物の製造法であって、イソフムロン類が、イソフムロン、イソアドフムロン、イソコフムロン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され、かつ、該組成物が、 γ CDに包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して70重量%以上含んでなることを特徴とする、製造法。

【請求項17】

その組成物を、水性溶媒に溶解させた場合の膜電位変化が、イソフムロン類単独溶液の膜電位変化に対して、15%以下であることを特徴とする、請求項14～16のいずれか一項に記載の製造法。

【請求項18】

イソフムロン類と γ サイクロデキストリン(γ CD)と水性溶媒とを、pH4.5以下で、イソフムロン類： γ CD：水性溶媒 = 1：5～272：20～1088（但し、 γ CD：水性溶媒 = 1：4～9）の重量比で混合する工程を含んでなる、請求項1に記載のイソフムロン類包接体を含んでなる組成物の製造法であって、イソフムロン類が、イソフムロン、イソアドフムロン、イソコフムロン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され、かつ、該組成物が、 γ CDに包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して70重量%以上含んでなることを特徴とする、製造法。

【請求項19】

その組成物を、水性溶媒に溶解させた場合の膜電位変化が、イソフムロン類単独溶液の膜電位変化に対して、15%以下であることを特徴とする、請求項18に記載の製造法。

【請求項20】

(a) イソフムロン類（イソフムロン類は、イソフムロン、イソアドフムロン、イソコフムロン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される）と γ CDと水性溶媒とを、イソフムロン類： γ CD：水性溶媒 = 1：5～25：20～112.5（但し、 γ CD：水性溶媒 = 1：4～9）の重量比で混合する工程、および

(b) 得られた組成物（該組成物は、 γ CDに包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して70重量%以上含む）を、pH4.5以下で、かつイソフムロン類： γ CD：水性溶媒 = 1：5～272：4000～20000の重量比となるように水性溶媒により希釈する工程

を含んでなる、請求項1に記載のイソフムロン類包接体を含んでなる組成物の製造法。

【請求項21】

(a) イソフムロン類と γ CDと水性溶媒とを、イソフムロン類： γ CD：水性溶媒 = 1：6～12.5：54～112.5（但し、 γ CD：水性溶媒 = 1：4～9である）の重量比で混合する工程、および

(b) 得られた組成物（該組成物は、 γ CDに包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して70重量%以上含む）を、pH4.5以下で、かつイソフムロン類： γ CD：水性溶媒 = 1：5～272：4000～20000の重量比となるように水性溶媒により希釈する工程を含んでなる、請求項20に記載の製造法。

【請求項22】

10

20

30

40

50

(a) イソフムロン類 (イソフムロン類は、イソフムロン、イソアドフムロン、イソコフムロン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される) と γCD と水性溶媒 とを、pH 4.0 以下で、イソフムロン類：γCD：水性溶媒 = 1：5～33：20～627 (但し、γCD：水性溶媒 = 1：4～19 である) の 重量比 で混合する工程、および
(b) 得られた組成物 (該組成物は、γCD に包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して 70 重量% 以上含む) を、pH 4.5 以下で、かつイソフムロン類：γCD：水性溶媒 = 1：5～272：4000～20000 の重量比 となるように水性溶媒により希釈する工程を含んでなる、請求項 1 に記載のイソフムロン類包接体 を含んでなる組成物の製造法。

【請求項 23】

10

(c) イソフムロン類 (イソフムロン類は、イソフムロン、イソアドフムロン、イソコフムロン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される) と γCD と水性溶媒 とを、pH 4.5 以下で、イソフムロン類：γCD：水性溶媒 = 1：5～272：20～1088 (但し、γCD：水性溶媒 = 1：4～9) の 重量比 で混合する工程、および
(d) 得られた組成物 (該組成物は、γCD に包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して 70 重量% 以上含む) を、pH 4.5 以下で、かつイソフムロン類：γCD：水性溶媒 = 1：5～272：4000～20000 の重量比 となるように水性溶媒により希釈する工程
を含んでなる、請求項 1 に記載のイソフムロン類包接体 を含んでなる組成物の製造法。

【請求項 24】

20

希釈後の pH 値 X が、 $(6.5 - X)^2 \times (\gamma CD \text{ 量} / \text{イソフムロン量}) > 50$ (ここで、 $X = 4.5$ である) を満たすことを特徴とする、請求項 23 に記載の製造法。

【請求項 25】

希釈後のイソフムロン類およびイソフムロン類包接体の濃度が $20 \sim 200 \text{ ppm}$ である、請求項 23 または 24 に記載の製造法。

【請求項 26】

食品の形態である、請求項 2～13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

食品が飲料である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

30

請求項 2～13 のいずれか一項に記載の組成物を乾燥させて得られる、イソフムロン類包接体の乾燥体。

【請求項 29】

乾燥が、噴霧乾燥法または凍結乾燥法により行われる、請求項 28 に記載のイソフムロン類包接体の乾燥体。

【請求項 30】

水分含量が 10% 以下であることを特徴とする、請求項 28 または 29 に記載のイソフムロン類包接体の乾燥体。

【請求項 31】

請求項 1 に記載のイソフムロン類包接体、請求項 2～13 に記載の組成物、または請求項 28～30 のいずれか一項に記載のイソフムロン類包接体の乾燥体を含有してなる、食品。

40

【請求項 32】

請求項 1 に記載のイソフムロン類包接体または請求項 28～30 のいずれか一項に記載のイソフムロン類包接体の乾燥体を、水性溶媒に溶解させることにより製造される、イソフムロン類包接体を含んでなる組成物。

【請求項 33】

請求項 1 に記載のイソフムロン類包接体または請求項 28～30 のいずれか一項に記載のイソフムロン類包接体の乾燥体を含有してなるカプセル。

【請求項 34】

50

請求項 1 に記載のイソフムロン類包接体または請求項 2 8 ~ 3 0 のいずれか一項に記載のイソフムロン類包接体の乾燥体を含む含有してなる錠剤。

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0001】

本発明は、イソフムロン類が γ サイクロデキストリン (CD) により包接されてなるイソフムロン類包接体およびそれを含有する組成物並びにイソフムロン類と γ CD とを一定比率で混合してなる組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

イソフムロン、イソコフムロン、イソアドフムロンのようなイソフムロン類は、ホップの毬花に含まれるフムロン、コフムロン、アドフムロンのようなフムロン類を異性化したものであり、ビール、発泡酒等の苦味の主体成分として知られている。ホップは、ビール、発泡酒の醸造において、苦味のみならず独特の芳香の付与、腐敗防止、清澄化、泡持ち性の向上など多様な役割を演じている。ホップ (*Humulus lupulus* L.) はアサ科に属する雌雄異株、宿根多年生の蔓性植物であり、原産地は西アジアから中央ヨーロッパにかけてとされている。比較的寒冷な地域に自生し、また商品作物としてドイツ、アメリカ、チェコ、中国等において実用栽培されている。多くの栽培種があり、Hersbrucker、Tettnanger、Saaz、Hallertau、Northern Brewer、Brewers Gold、Fuggle、Cluster、などが代表的である。

【0003】

イソフムロン類は、ビール、発泡酒の醸造における役割に加えて、様々な有用生理作用を有することが確認されている。例えば、抗う蝕作用 (特開昭 63 - 211219 号公報)、抗骨粗鬆症作用 (特開平 7 - 330594 号公報)、ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) 増殖抑制作用 (特開平 10 - 25247 号公報)、アルドースリダクターゼ阻害作用 (特開 2003 - 226640 号公報)、血糖値改善作用 (特開 2004 - 224795 号公報) などが挙げられる。これらを背景に、イソフムロン類をいわゆる健康食品、機能性食品などの健康志向の飲料・食品へ応用することが期待されている。

【0004】

しかしながらイソフムロン類は前述の通り、独特の苦味を有する。ビール、発泡酒における含有量は 20 ppm 前後、乃至はそれ以下であり、個人差はあるものの、30 ppm を超えると軽度の不快感を伴い、50 ppm を超えると強い不快感がある。ところが前述の有用生理作用を期待して飲用もしくは食用に供する場合、不快感を伴う量が必要とされる。加えてイソフムロン類は、保存時に分解しやすい、元来油様の性状であるため食品加工に適さない、などの欠点も有している。以上の点から、イソフムロン類を高含有する飲料・食品の具現化は困難であった。

【0005】

ところで、植物に起原する低分子の生理活性物質は、総じて苦味や渋味を有することが多いため、これまでにこれらを軽減するための技術が幾つか提唱されている。サイクロデキストリン (CD) を利用した技術も報告されている。

【0006】

CD はデンプン類にサイクロデキストリン生成酵素 (Cyclodextrin glucanotransferase, CGTase) を作用させて得られる環状オリゴ糖の総称であり、グルコース分子が α - 1, 4 結合で環状に連なる構造を形成している。19 世紀後半から自然界において存在することが知られていたが、20 世紀初頭になって Shardingier により分離精製法や環状構造が明らかにされた。1970 年代になると細菌由来の CGTase が発見され、結晶性 CD の生産技術開発が加速した。現在、グルコースの重合度が 6、7、8 のものが実用上入手可能であり、それぞれ α CD、 β CD、 γ CD と呼称されている。

【0007】

10

20

30

40

50

ＣＤは立体的に見れば、いわば底のないバケツ様の構造であり、空洞外部が親水性であるのに対し、空洞内部が疎水性を示すことが特徴的である。このような特性のため、ＣＤは空洞内部に特定の有機分子(いわばゲスト分子)を包み込むように取り込む現象を示すことが知られており、該現象を包接と呼んでいる。包接作用を利用することにより、ゲスト分子の味、溶解性などを変化させることができると言われている。しかしながら、包接作用のメカニズムに関しては、ＣＤとゲスト分子との一致性については具体的な研究例はほとんど存在しない。ゲスト分子足り得る分子量について概ね 120 ~ 350 (Spec Chem vol.7 No.6 p374 (1987)) との主張が見出される程度であった。

【 0 0 0 8 】

ＣＤの用途に関しては、特開昭 58 - 146271 号公報 (特許文献 1) において、市販生ピールに γ ＣＤを 10% 含有する ＣＤ製剤を 0.3% 添加して苦味を緩和する実施例が示されている。しかしながら、イソフムロン類の包接化は確認されておらず、苦み低減効果が実感されるとは言い難い。

【 0 0 0 9 】

また、特開 2004 - 305116 号公報 (特許文献 2) には薬用植物を ＣＤで包接した飲食品が開示され、薬用植物の中にホップが例示されている。しかし、異性化ホップ抽出物に対する効果はもちろんのこと、ホップ抽出物に対する効果も示されていない。

【 0 0 1 0 】

更に、ＣＤを利用する技術以外には、苦味を低減する技術として、フォスファチジン酸 (商品名「ベネコートＢＭＩ」花王株式会社)、Ｌ-オルニチン (食の科学 No.317 p56 2004) などが挙げられるが、いずれもイソフムロン類の苦味軽減に対しては満足な効果が認められなかった。

【特許文献 1】特開昭 58 - 146271 号公報

【特許文献 2】特開 2004 - 305116 号公報

【発明の概要】

【 0 0 1 1 】

本発明は、 γ ＣＤにより包接化されたイソフムロン類およびそれを含有する組成物並びにイソフムロン類特有の苦みが実質的に軽減されたイソフムロン類含有組成物を提供することをその目的とする。

【 0 0 1 2 】

第一の態様

本発明者らは、イソフムロン類と γ ＣＤと水とを、イソフムロン類 : γ ＣＤ : 水 = 1 : 5 ~ 25 : 20 ~ 112.5 (但し、 γ ＣＤ : 水 = 1 : 4 ~ 9) の比で混合すると、イソフムロン類包接体が極めて効率的に調製できることを見出した (実施例 2 (1))。

【 0 0 1 3 】

従って、本発明の第一の態様によれば、イソフムロン類と γ ＣＤと水性溶媒とを、イソフムロン類 : γ ＣＤ : 水性溶媒 = 1 : 5 ~ 25 : 20 ~ 112.5 (但し、 γ ＣＤ : 水性溶媒 = 1 : 4 ~ 9 である) の比で混合することにより得ることができる、イソフムロン類包接体が提供される。

【 0 0 1 4 】

本発明の第一の態様によればまた、イソフムロン類と γ ＣＤと水性溶媒とを、イソフムロン類 : γ ＣＤ : 水性溶媒 = 1 : 5 ~ 25 : 20 ~ 112.5 (但し、 γ ＣＤ : 水性溶媒 = 1 : 4 ~ 9 である) の比で混合することにより得ることができる、イソフムロン類包接体を含んでなる組成物が提供される。

【 0 0 1 5 】

本発明の第一の態様によれば更に、イソフムロン類と γ ＣＤと水性溶媒とを、イソフムロン類 : γ ＣＤ : 水性溶媒 = 1 : 5 ~ 25 : 20 ~ 112.5 (但し、 γ ＣＤ : 水性溶媒 = 1 : 4 ~ 9 である) の比で混合することにより得ることができる、イソフムロン類含有組成物が提供される。

【 0 0 1 6 】

第二の態様

本発明者らは、 $\text{pH} 4.0$ 以下であれば、イソフムロン類と γCD と水とを、イソフムロン類： γCD ：水 = $1:5 \sim 33:20 \sim 627$ （但し、 γCD ：水 = $1:4 \sim 19$ ）の比で混合しても、イソフムロン類包接体が効率的に調製できることを見出した（実施例 2（2））。

【0017】

従って、本発明の第二の態様によれば、イソフムロン類と γCD と水性溶媒とを、 $\text{pH} 4.0$ 以下で、イソフムロン類： γCD ：水性溶媒 = $1:5 \sim 33:20 \sim 627$ （但し、 γCD ：水性溶媒 = $1:4 \sim 19$ である）の比で混合することにより得ることができる、イソフムロン類包接体が提供される。

10

【0018】

本発明の第二の態様によればまた、イソフムロン類と γCD と水性溶媒とを、 $\text{pH} 4.0$ 以下で、イソフムロン類： γCD ：水性溶媒 = $1:5 \sim 33:20 \sim 627$ （但し、 γCD ：水性溶媒 = $1:4 \sim 19$ である）の比で混合することにより得ることができる、イソフムロン類包接体を含んでなる組成物が提供される。

【0019】

本発明の第二の態様によれば更に、イソフムロン類と γCD と水性溶媒とを、 $\text{pH} 4.0$ 以下で、イソフムロン類： γCD ：水性溶媒 = $1:5 \sim 33:20 \sim 627$ （但し、 γCD ：水性溶媒 = $1:4 \sim 19$ である）の比で混合することにより得ることができる、イソフムロン類含有組成物が提供される。

20

【0020】

第三の態様

本発明者らはまた、 $\text{pH} 4.5$ 以下であれば、イソフムロン類と γCD と水性溶媒とを、イソフムロン類： γCD ：水 = $1:5 \sim 272:20 \sim 1088$ の比で混合しても、イソフムロン類包接体を調製できることを見出した（実施例 2 および 5）。

【0021】

従って、本発明の第三の態様によれば、イソフムロン類と γCD と水性溶媒とを、 $\text{pH} 4.5$ 以下で、イソフムロン類： γCD ：水性溶媒 = $1:5 \sim 272:20 \sim 1088$ （但し、 γCD ：水性溶媒 = $1:4 \sim 9$ ）の比で混合することにより得ることができる、イソフムロン類包接体が提供される。

30

【0022】

本発明の第三の態様によればまた、イソフムロン類と γCD と水性溶媒とを、 $\text{pH} 4.5$ 以下で、イソフムロン類： γCD ：水性溶媒 = $1:5 \sim 272:20 \sim 1088$ （但し、 γCD ：水性溶媒 = $1:4 \sim 9$ ）の比で混合することにより得ることができる、イソフムロン類包接体を含んでなる組成物が提供される。

【0023】

本発明の第三の態様によれば更に、イソフムロン類と γCD と水性溶媒とを、 $\text{pH} 4.5$ 以下で、イソフムロン類： γCD ：水性溶媒 = $1:5 \sim 272:20 \sim 1088$ （但し、 γCD ：水性溶媒 = $1:4 \sim 9$ ）の比で混合することにより得ることができる、イソフムロン類含有組成物が提供される。

40

【0024】

第四の態様

本発明者らは更に、包接化されるイソフムロン類の最終濃度が低い組成物を調製する場合には、直接目的とする濃度のイソフムロン類包接体を調製するのではなく、第一の態様、第二の態様、あるいは第三の態様に従って調製した組成物を酸性条件下で希釈することにより目的の濃度のイソフムロン類包接体を含む組成物を調製することを見出した（実施例 5 および 6）。

【0025】

従って、本発明の第四の態様によれば、第一の態様の組成物を、 $\text{pH} 4.5$ 以下で、かつイソフムロン類： γCD ：水性溶媒 = $1:5 \sim 272:4000 \sim 20000$ の比とな

50

るように水性溶媒により希釈することにより得られる、イソフムロン類包接体を含んでなる組成物が提供される。

【0026】

本発明の第四の態様によれば、第一の態様の組成物を、pH 4.5以下で、かつイソフムロン類：yCD：水性溶媒 = 1：5～272：4000～20000の比となるように水性溶媒により希釈することにより得られる、イソフムロン類含有組成物が提供される。

【0027】

本発明の第四の態様によればまた、第二の態様の組成物を、pH 4.5以下で、かつイソフムロン類：yCD：水性溶媒 = 1：5～272：4000～20000の比となるように水性溶媒により希釈することにより得られる、イソフムロン類包接体を含んでなる組成物が提供される。

10

【0028】

本発明の第四の態様によればまた、第二の態様の組成物を、pH 4.5以下で、かつイソフムロン類：yCD：水性溶媒 = 1：5～272：4000～20000の比となるように水性溶媒により希釈することにより得られる、イソフムロン類含有組成物が提供される。

【0029】

本発明の第四の態様によれば更に、第三の態様の組成物を、pH 4.5以下で、かつイソフムロン類：yCD：水性溶媒 = 1：5～272：4000～20000の比となるように水性溶媒により希釈することにより得られる、イソフムロン類包接体を含んでなる組成物が提供される。

20

【0030】

本発明の第四の態様によれば更に、第三の態様の組成物を、pH 4.5以下で、かつイソフムロン類：yCD：水性溶媒 = 1：5～272：4000～20000の比となるように水性溶媒により希釈することにより得られる、イソフムロン類含有組成物が提供される。

【0031】

産業上の利用可能性

本発明によれば、イソフムロン類特有の苦みが実質的に軽減されたイソフムロン類包接体およびそれを含んでなる組成物並びにイソフムロン類特有の苦みが実質的に軽減されたイソフムロン類含有組成物が提供される。イソフムロン類の生理学的な機能は報告されてきたが、これまでにイソフムロン類の苦みを効果的に軽減あるいはマスクする技術は知られていなかった。従って、本発明は、生体機能を期待しうる程度の量のイソフムロン類を含有しつつ、イソフムロン類の苦みが実質的に緩和された医薬品および食品の提供に新たな途を拓くものと言える。

30

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】各サンプルの吸光度を分光光度計を用いて測定した結果を示した図である。

【図2】各サンプルの白濁化イソフムロン類比率を測定した結果を示した図である。

【図3】各混合比で混合したサンプルについて、白濁化イソフムロン類比率を測定した結果を示した図である（pH 9）。

40

【図4】各混合比で混合したサンプルについて、白濁化イソフムロン類比率を測定した結果を示した図である（pH 4）。

【図5】サンプルAおよびサンプルBの外観を観察した結果を示した図である。

【図6】サンプルAおよびサンプルBについて、イソフムロン類残存率を測定した結果を示した図である。

【図7】サンプルAを電子顕微鏡（3000倍）で観察した結果を示した図である。

【図8】サンプルAを電子顕微鏡（8000倍）で観察した結果を示した図である。

【図9】yCDを電子顕微鏡（3000倍）で観察した結果を示した図である。

【図10】イソフムロン類の包接体への利用率とyCDの包接体への利用率を示した図で

50

ある。

【図 1 1】各サンプルの初期電位および一次洗浄後電位を、味覚認識装置を用いて測定した結果を示した図である。

【図 1 2】イソフムロン類包接体の乾燥粉末品の保存安定性について示した図である。

【図 1 3】イソフムロン類包接体のスプレードライ品の保存安定性について示した図である。スプレードライの温度による影響を調べた。A：スプレードライ直後密閉した場合。B：25 60%（相対湿度）で1週間放置後密閉。

【図 1 4】イソフムロン類包接体のスプレードライ品の保存安定性について示した図である。γCD溶液のpHによる影響を調べた。A：スプレードライ直後密閉した場合。B：25 60%（相対湿度）で1週間放置後密閉。

【図 1 5】打錠品、打錠コート品の保存安定性について示した図である。

【発明の具体的説明】

【0033】

第一の態様

本発明の第一の態様によれば、イソフムロン類とγCDと水性溶媒とを一定の比率で混合すれば、効率的にイソフムロン類包接体およびそれを含んでなる組成物並びにイソフムロン類の苦みが実質的に軽減されたイソフムロン類含有組成物を調製することができる。混合する際のpH値は、好ましくは、pH9以下とすることができる。

【0034】

本発明の第一の態様における組成物は、γCDに包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して70%以上含んでなることができる。

【0035】

本発明の第一の態様における組成物はまた、水性溶媒に溶解させた場合の膜電位変化が、イソフムロン類単独溶液の膜電位変化に対して、15%以下であることができる。

【0036】

本発明の第一の態様の好ましい態様によれば、イソフムロン類とγサイクロデキストリン（γCD）と水性溶媒とを、イソフムロン類：γCD：水性溶媒＝1：6～12.5：54～112.5（但し、γCD：水性溶媒＝1：4～9である）の比で混合することにより得ることができる、イソフムロン類包接体およびそれを含んでなる組成物並びにイソフムロン類含有組成物が提供される。

【0037】

第一の態様による組成物は、第四の態様として開示された条件に従って希釈することにより、イソフムロン類包接体を維持したまま、あるいはイソフムロン類の苦みが実質的に軽減されたまま、イソフムロン類およびイソフムロン類包接体が低い濃度の組成物を作製することができる。

【0038】

本発明の第一の態様によれば更に、イソフムロン類とγCDと水性溶媒とを、イソフムロン類：γCD：水性溶媒＝1：5～25：20～112.5（但し、γCD：水性溶媒＝1：4～9である）の比で混合する工程を含んでなる、イソフムロン類包接体またはイソフムロン類包接体を含んでなる組成物の製造法が提供される。

【0039】

上記製造法においては、製造された組成物が、γCDに包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して70%以上含んでなることができる。

【0040】

また上記製造法においては、製造された組成物を、水性溶媒に溶解させた場合の膜電位変化が、イソフムロン類単独溶液の膜電位変化に対して、15%以下であることができる。

【0041】

上記製造法においては、好ましくは、イソフムロン類とγCDと水性溶媒とをpH9以下で混合することができる。

【 0 0 4 2 】

本発明の第一の態様の好ましい態様によれば、イソフムロン類と γ サイクロデキストリン(γ CD)と水性溶媒とを、イソフムロン類： γ CD：水性溶媒＝1：6～12.5：54～112.5(但し、 γ CD：水性溶媒＝1：4～9である)の比で混合する工程を含んでなる、イソフムロン類包接体またはイソフムロン類包接体を含んでなる組成物の製造法が提供される。

【 0 0 4 3 】

上記製造法において得られた組成物からのイソフムロン類包接体の濃縮・単離は、公知の方法に従って実施できる。例えば、上記製造法により得られた組成物から遠心分離などの固液分離法により固形分を回収し、必要に応じて加水洗浄、再固液分離を行い、イソフムロン類包接体をペースト状物質として得ることができる。また、上記製造法により得られた組成物およびペースト状物質を、噴霧乾燥、凍結乾燥などに付し、イソフムロン類包接体を固形物質として得ることができる。

10

【 0 0 4 4 】

第二の態様

本発明の第二の態様によれば、イソフムロン類と γ CDと水性溶媒とをpH4.0以下で一定の比率で混合すれば、効率的にイソフムロン類包接体およびそれを含んでなる組成物並びにイソフムロン類の苦みが実質的に軽減されたイソフムロン類含有組成物を調製することができる。

【 0 0 4 5 】

本発明の第二の態様における組成物は、 γ CDに包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して70%以上含んでなることができる。

20

【 0 0 4 6 】

本発明の第二の態様における組成物はまた、水性溶媒に溶解させた場合の膜電位変化が、イソフムロン類単独溶液の膜電位変化に対して、15%以下であることができる。

【 0 0 4 7 】

第二の態様による組成物は、第四の態様として開示された条件に従って希釈することにより、イソフムロン類包接体を維持したまま、あるいはイソフムロン類の苦みが実質的に軽減されたまま、イソフムロン類およびイソフムロン類包接体が低い濃度の組成物を作製することができる。

30

【 0 0 4 8 】

本発明の第二の態様によれば更に、イソフムロン類と γ CDと水性溶媒とを、pH4.0以下でイソフムロン類： γ CD：水性溶媒＝1：5～33：20～627(但し、 γ CD：水性溶媒＝1：4～19である)の比で混合する工程を含んでなる、イソフムロン類包接体またはイソフムロン類包接体を含んでなる組成物の製造法が提供される。

【 0 0 4 9 】

上記製造法においては、製造された組成物が、 γ CDに包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して70%以上含んでなることができる。

【 0 0 5 0 】

また上記製造法においては、製造された組成物を、水性溶媒に溶解させた場合の膜電位変化が、イソフムロン類単独溶液の膜電位変化に対して、15%以下であることができる。

40

【 0 0 5 1 】

上記製造法において得られた組成物からのイソフムロン類包接体の濃縮・単離は、公知の方法に従って実施できる。例えば、上記製造法により得られた組成物から遠心分離などの固液分離法により固形分を回収し、必要に応じて加水洗浄、再固液分離を行い、イソフムロン類包接体をペースト状物質として得ることができる。また、上記製造法により得られた組成物およびペースト状物質を、噴霧乾燥、凍結乾燥などに付し、イソフムロン類包接体を固形物質として得ることができる。

【 0 0 5 2 】

50

第三の態様

本発明の第三の態様によれば、酸性条件で、イソフムロン類と γ CDと水性溶媒とを一定の比率で混合すれば、水性溶媒の割合が増加しても効率的にイソフムロン類包接体およびイソフムロン類の苦みが実質的に軽減されたイソフムロン類含有組成物を調製することができる。混合する際のpH値は、好ましくは、pH3.5以下とすることができる。混合する際のpH値は、pH2.0~4.5、より好ましくは、pH2.0~3.5とすることができる。

【0053】

本発明の第三の態様における組成物は、 γ CDに包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して70%以上含んでなることができる。

10

【0054】

本発明の第三の態様における組成物はまた、水性溶媒に溶解させた場合の膜電位変化が、イソフムロン類単独溶液の膜電位変化に対して、15%以下であることができる。

【0055】

第三の態様による組成物は、第四の態様として開示された条件に従って希釈することにより、イソフムロン類包接体を維持したまま、あるいはイソフムロン類の苦みが実質的に軽減されたまま、イソフムロン類およびイソフムロン類包接体が低い濃度の組成物を作製することができる。

【0056】

本発明の第三の態様によれば更に、イソフムロン類と γ CDと水性溶媒とを、pH4.5以下で、イソフムロン類： γ CD：水性溶媒=1：5~272：20~1088（但し、 γ CD：水性溶媒=1：4~9）の比で混合する工程を含んでなる、イソフムロン類包接体またはイソフムロン類包接体を含んでなる組成物の製造法が提供される。

20

【0057】

上記製造法においては、製造された組成物が、 γ CDに包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して70%以上含んでなることができる。

【0058】

また上記製造法においては、製造された組成物を、水性溶媒に溶解させた場合の膜電位変化が、イソフムロン類単独溶液の膜電位変化に対して、15%以下であることができる。

30

【0059】

上記製造法においては、イソフムロン類と γ CDと水性溶媒とをpH3.5以下で混合することが好ましい。混合する際のpH値は、好ましくは、pH2.0~4.5、より好ましくは、pH2.0~3.5とすることができる。

【0060】

上記製造法において得られた組成物からのイソフムロン類包接体の濃縮・単離は、公知の方法に従って実施できる。例えば、上記製造法により得られた組成物から遠心分離などの固液分離法により固形分を回収し、必要に応じて加水洗浄、再固液分離を行い、イソフムロン類包接体をペースト状物質として得ることができる。また、上記製造法により得られた組成物およびペースト状物質を、噴霧乾燥、凍結乾燥などに付し、イソフムロン類包接体を固形物質として得ることができる。

40

【0061】

第四の態様

本発明の第四の態様によれば、本発明の第一の態様の組成物、第二の態様の組成物、あるいは第三の態様の組成物を、酸性条件で、イソフムロン類と γ CDと水性溶媒とが一定比率となるよう希釈すれば、水性溶媒の割合が増加しても、効率的にイソフムロン類包接体を調製することができる。

【0062】

すなわち、イソフムロン類の濃度が低く、第一の態様、第二の態様、あるいは第三の態様の組成比の範囲に含まれないイソフムロン類含有組成物を得たい場合には、第一の態様

50

の組成比、第二の態様の組成比、あるいは第三の態様の組成比の範囲に含まれる濃度で組成物を調製した後、イソフムロン類： γ CD：水性溶媒 = 1：5～272：4000～20000の範囲になるように、水その他の水性溶媒で希釈することにより、目的の濃度のイソフムロン類包接体を含んでなる組成物を効率よく製造することができる。以下、第一の態様の組成物および第二の態様の組成物を希釈する場合と、第三の態様の組成物を希釈する場合とに分けて説明する。

【0063】

< 第一の態様の組成物および第二の態様の組成物を希釈する場合 >

実施例6によれば、第一の態様の組成物または第二の態様の組成物を酸性条件下で水性溶媒に希釈することにより、イソフムロン類包接体を維持したまま、あるいはイソフムロン類の苦みが実質的に軽減されたまま、イソフムロン類およびイソフムロン類包接体が高い濃度の組成物を作製することができる。この場合、溶解後のイソフムロン類の包接化を維持するためには、あるいはイソフムロン類の苦みの軽減を維持するためには、 pH 4.5以下、好ましくは、 pH 3.5以下、の水性溶媒（例えば、水や各種飲料）に溶解させることができる。希釈後の pH はまた、2.0～4.5、好ましくは、2.0～3.5の範囲とすることができる。溶解後のイソフムロン類およびイソフムロン類包接体の濃度は、好ましくは、20～200ppmとすることができる。

【0064】

< 第三の態様の組成物を希釈する場合 >

実施例5によれば、特定の範囲では、一旦高濃度でイソフムロン類包接体を形成した後、目的の濃度に希釈することにより、直接目的の濃度でイソフムロン類包接体を形成させるよりも効率よくイソフムロン類包接体を得ることができることが確認された。具体的には、希釈の際に pH 条件をより酸性側にすることにより包接体が形成されやすくなること、イソフムロン類に対する γ CDの割合が大きくなるほど包接体が形成されやすくなることが確認された。従って、一旦高濃度でイソフムロン類含有組成物を調製し、形成されたイソフムロン類包接体を維持したまま、目的の濃度に希釈する際には、 pH が重要な因子となり、微妙な変化で包接化に大きな影響を与えられられる。また、 γ CD量/イソフムロン量の比率に関しては、イソフムロン類に対する γ CDの割合が大きくなると接触効率が高くなり、包接化に大きな影響を与えられられる。これらのことを考慮すると、 pH 値と γ CD比の一定のバランスによって包接体の形成効率が決定されることとなる。そこで、希釈後の pH を X とし、 $(6.5 - X)^2$ と $(\gamma\text{CD量}/\text{イソフムロン量})$ との積について実施例5の結果を当てはめると、包接体を効率よく形成し得るためには、 $(6.5 - X)^2 \times (\gamma\text{CD量}/\text{イソフムロン量}) > 50$ の関係が成立することが確認された。なお、 $(6.5 - X)$ は、 pH 6.5の条件においては包接体がほとんど形成されないこと、酸性側になるほど形成効率が向上することなどの理由から導き出した。また、水素イオン濃度は常用対数であることから $(6.5 - X)$ を二乗とした。また、 pH 値と γ CD比でバランスをとることができることから、 $(6.5 - X)^2$ と $(\gamma\text{CD量}/\text{イソフムロン量})$ は積の形とした。

【0065】

従って、第三の態様で得られた組成物を、 pH 4.5以下で、イソフムロン類： γ CD：水性溶媒 = 1：5～272：4000～20000の比となるように希釈する場合に、希釈後の pH が、 $(6.5 - X)^2 \times (\gamma\text{CD量}/\text{イソフムロン量}) > 50$ （ここで、 X 4.5である）を満たすように希釈することが好ましい。

【0066】

pH 値が低いほど、すなわち $(6.5 - X)^2$ が大きいほど γ CD包接体生成率が高い。また、 γ CD濃度が高いほど、すなわち $(\gamma\text{CD}/\text{イソフムロン量})$ が高いほど γ CD包接体生成率が高い。従って、 γ CD包接体生成率はこの両因子によって決定されており、ある濃度のイソフムロンを含む γ CD包接体溶液の γ CD包接体生成率上昇させるためには、 pH 値を下げるか、 γ CD濃度を上げるか、あるいは pH 値を下げかつ γ CD濃度を上げることで目的が達せられる。例えば、「イソフムロン類： γ CD：水 = 1：12、

5 : 1 1 2 . 5、pH 9 (γ C D 1 0 %)」の組成物の γ C D 包接体生成率は約 7 0 % であるが、この組成物の γ C D 包接体生成率を 9 0 % 以上に上昇させるには、(1) pH 値を下げる、すなわち例えば「イソフムロン類 : γ C D : 水 = 1 : 1 2 . 5 : 1 1 2 . 5、pH 4 (γ C D 1 0 %)」の組成物にする、(2) γ C D 濃度を上げる、すなわち例えば「イソフムロン類 : γ C D : 水 = 1 : 1 2 . 5 : 5 6 . 3、pH 9 (γ C D 2 0 %)」の組成物にする、あるいは(3) pH 値を下げかつ γ C D 濃度を上げる、すなわち例えば「イソフムロン類 : γ C D : 水 = 1 : 1 2 . 5 : 8 4 . 4、pH 5 (γ C D 1 5 %)」の組成物にすることによって達せられる。(1) については、図 4 においてイソフムロン類 : γ C D : 水 = 1 : 1 2 . 5 : 1 1 2 . 5、pH 4 (γ C D 5 %) で γ C D 包接体生成率が 9 0 % 以上であり、 γ C D 1 0 % でも γ C D 包接体生成率が 9 0 % 以上であることは自明である。(2) については、図 3 においてイソフムロン類 : γ C D : 水 = 1 : 1 2 . 5 : 1 1 2 . 5 である交点 B と同じイソフムロン類 : γ C D 比率の γ C D 2 0 % の曲線との交点は、 γ C D 包接体生成率が 9 0 % 以上である。

10

【 0 0 6 7 】

希釈後の pH は、好ましくは、3 . 5 以下の範囲とすることができる。希釈後の pH はまた、2 . 0 ~ 4 . 5、好ましくは、2 . 0 ~ 3 . 5 の範囲とすることができる。

【 0 0 6 8 】

また、希釈後の組成物におけるイソフムロン類およびイソフムロン類包接体の濃度は、好ましくは、2 0 ~ 2 0 0 p p m の範囲内とすることができる。

20

【 0 0 6 9 】

本発明の第四の態様においては、第三の態様の組成物を飲料で希釈することにより、イソフムロン類包接体を含有する飲料を製造することができる。この場合、溶解後のイソフムロンの包接化を維持するためには、希釈後のイソフムロン類 : γ C D : 水性溶媒の比率や pH 値については上述の条件に従って設定することができる。好ましくは、pH 4 . 5 以下の各種飲料に、イソフムロン類 : γ C D : 水性溶媒 = 1 : 5 ~ 2 7 2 : 4 0 0 0 ~ 2 0 0 0 0 の範囲になるように、希釈することができる。また、希釈後の飲料におけるイソフムロン類およびイソフムロン類包接体の濃度は、好ましくは、2 0 ~ 2 0 0 p p m の範囲内とすることができる。

【 0 0 7 0 】

本発明による第四の態様によれば更に、
(a) イソフムロン類と γ C D と水性溶媒とを、イソフムロン類 : γ C D : 水性溶媒 = 1 : 5 ~ 2 5 : 2 0 ~ 1 1 2 . 5 (但し、 γ C D : 水性溶媒 = 1 : 4 ~ 9) の比で混合する工程、および

30

(b) 得られた組成物を、pH 4 . 5 以下で、かつイソフムロン類 : γ C D : 水性溶媒 = 1 : 5 ~ 2 7 2 : 4 0 0 0 ~ 2 0 0 0 0 の比となるように水性溶媒により希釈する工程を含んでなる、イソフムロン類包接体を含んでなる組成物の製造法が提供される。

【 0 0 7 1 】

本発明による第四の態様によれば更に、
(a) イソフムロン類と γ C D と水性溶媒とを、pH 4 . 0 以下で、イソフムロン類 : γ C D : 水性溶媒 = 1 : 5 ~ 3 3 : 2 0 ~ 6 2 7 (但し、 γ C D : 水性溶媒 = 1 : 4 ~ 1 9 である) の比で混合する工程、および

40

(b) 得られた組成物を、pH 4 . 5 以下で、かつイソフムロン類 : γ C D : 水性溶媒 = 1 : 5 ~ 2 7 2 : 4 0 0 0 ~ 2 0 0 0 0 の比となるように水性溶媒により希釈する工程を含んでなる、イソフムロン類包接体を含んでなる組成物の製造法が提供される。

【 0 0 7 2 】

工程 (a) では、得られた組成物が、 γ C D に包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して 7 0 % 以上含んでなることができる。

【 0 0 7 3 】

工程 (a) では更に、イソフムロン類と γ C D と水性溶媒とを pH 9 以下で混合することができる。

50

【 0 0 7 4 】

工程 (b) では、イソフムロン類と γ C D と水性溶媒とを p H 4 . 5 以下、好ましくは p H 3 . 5 以下で混合することができる。希釈後の p H はまた、2 . 0 ~ 4 . 5、好ましくは、2 . 0 ~ 3 . 5 の範囲とすることができる。

【 0 0 7 5 】

工程 (b) ではまた、工程 (a) で得られた組成物を水性溶媒に溶解させた場合の膜電位変化が、イソフムロン類単独溶液の膜電位変化に対して、1 5 % 以下であることができる。

【 0 0 7 6 】

工程 (b) ではまた、希釈後のイソフムロン類およびイソフムロン類包接体の濃度を、2 0 ~ 2 0 0 p p m とすることができる。

10

【 0 0 7 7 】

本発明の第四の態様によれば更に、

(c) イソフムロン類と γ C D と水性溶媒とを、p H 4 . 5 以下で、イソフムロン類 : γ C D : 水性溶媒 = 1 : 5 ~ 2 7 2 : 2 0 ~ 1 0 8 8 (但し、 γ C D : 水性溶媒 = 1 : 4 ~ 9) の比で混合する工程、および

(d) 得られた組成物を、p H 4 . 5 以下で、かつイソフムロン類 : γ C D : 水性溶媒 = 1 : 5 ~ 2 7 2 : 4 0 0 0 ~ 2 0 0 0 0 の比となるように水性溶媒により希釈する工程を含んでなる、イソフムロン類包接体を含んでなる組成物の製造法が提供される。

【 0 0 7 8 】

20

工程 (c) では、得られた組成物が、 γ C D に包接化されたイソフムロン類を総イソフムロン量に対して 7 0 % 以上含んでなることができる。

【 0 0 7 9 】

工程 (c) ではまた、イソフムロン類と γ C D と水性溶媒とを p H 3 . 5 以下で混合することが好ましい。混合する際の p H 値は、2 . 0 ~ 4 . 5、好ましくは、p H 2 . 0 ~ 3 . 5 とすることができる。

【 0 0 8 0 】

上記製造法においては、工程 (d) における希釈後の p H 値 X が、 $(6 . 5 - X) ^ 2 \times (\gamma \text{ C D 量} / \text{イソフムロン量}) > 5 0$ (ここで、X 4 . 5 である) を満たすように希釈することができる。

30

【 0 0 8 1 】

工程 (d) では、希釈後の p H は、p H 4 . 5 以下、好ましくは、p H 3 . 5 以下の範囲とすることができる。希釈後の p H はまた、2 . 0 ~ 4 . 5、好ましくは、2 . 0 ~ 3 . 5 の範囲とすることができる。

【 0 0 8 2 】

工程 (d) ではまた、工程 (c) で得られた組成物を水性溶媒に溶解させた場合の膜電位変化が、イソフムロン類単独溶液の膜電位変化に対して、1 5 % 以下であることができる。

【 0 0 8 3 】

工程 (d) ではまた、希釈後の組成物におけるイソフムロン類およびイソフムロン類包接体の濃度は、好ましくは、2 0 ~ 2 0 0 p p m の範囲内とすることができる。

40

【 0 0 8 4 】

イソフムロン類

本発明において、イソフムロン類は、イソフムロン、イソアドフムロン、イソコフムロン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択することができる。

【 0 0 8 5 】

ここでイソフムロン類は、市販されている異性化ホップエキスを好ましくは用いることができる。イソフムロン類はまた、公知の方法に従って製造することができ、例えば、Developments in Food Science 27, CHEMISTRY AND ANALYSIS OF HOP AND BEER BITTER ACIDS, M. Verzele, ELSEVIER に記載の方法に従って合成することができる。イソフムロン類

50

は、後述する方法により得られたホップエキスまたは異性化ホップエキスから単離、精製することにより得ることができる。

【 0 0 8 6 】

異性化ホップエキスは、ホップのルプリン部に由来する抽出物（ホップエキス）を異性化することにより得ることができる。ホップはアサ科に属する多年生植物であり、その毬花（未受精の雌花が熟成したもの）である。ホップのルプリン部は、ビール醸造原料であり、ビールに苦味、芳香を付与する為に用いる。ビール中の醸造過程においてホップ中のフムロン類（フムロン、コフムロン、アドフムロン、ポストフムロン、プレフムロン等）は、イソフムロン類（イソフムロン、イソコフムロン、イソアドフムロン、イソポストフムロン、イソプレフムロン等）に異性化され、ビールに特有の味と香りを付与する。

10

【 0 0 8 7 】

ホップの抽出物は、例えば、毬花やその圧縮物をそのままもしくは粉碎後、抽出操作に供することによって調製することができる。抽出方法としては、例えば、ビール醸造に用いられるホップエキスの調製法として用いられるエタノール溶媒による抽出法や超臨界二酸化炭素抽出法などがある。このうち超臨界二酸化炭素抽出はポリフェノール成分が少なく、苦味質と精油成分がより高く濃縮されるなどの特徴を有する。また、ホップ抽出法として、その他一般に用いられる方法を採用することができ、例えば、溶媒中にホップの毬花、その粉碎物などを冷浸、温浸等によって浸漬する方法；加温し攪拌しながら抽出を行い、濾過して抽出液を得る方法；またはパーコレーション法等を挙げられる。得られた抽出液は、必要に応じて過剰または遠心分離によって固形物を除去した後、使用の態様により、そのまま用いるか、または溶媒を留去して一部濃縮若しくは乾燥して用いてもよい。また濃縮または乾燥後、さらに非溶解性溶媒で洗浄して精製して用いても、またこれを更に適当な溶剤に溶解もしくは懸濁して用いることもできる。更に、本発明においては、例えば、上記のようにして得られた溶媒抽出液を、減圧乾燥、凍結乾燥等の通常の手段によりホップ抽出エキス乾燥物として使用することもできる。

20

【 0 0 8 8 】

前記抽出に用いられる溶媒としては、例えば、水；メタノール，エタノール，プロパノールおよびブタノール等の炭素数 1 ～ 4 の低級アルコール；酢酸エチルエステル等の低級アルキルエステル；エチレングリコール、ブチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリンなどのグリコール類；その他エチルエーテル、アセトン、酢酸等の極性溶媒；ベンゼンやヘキサン等の炭化水素；エチルエーテルや石油エーテルなどのエーテル類等の非極性溶媒の公知の有機溶媒を挙げることができる。これら溶媒は、二種以上を組み合わせてもよい。

30

【 0 0 8 9 】

その後必要に応じて不溶物をろ過により除去し、抽出物を減圧等により濃縮し、溶媒を乾固させてもよい。また毬花を粉碎したものを超臨界二酸化炭素抽出、あるいは液化炭酸ガス抽出することも好ましい。

【 0 0 9 0 】

これら抽出した粗エキスには、フムロン類に加えその異性化物であるイソフムロン類が含有される。本発明において使用し得るイソフムロン類は、この粗エキスから、慣用的方法を適用して分離精製してもよい。また単離精製したイソフムロン類はほとんど市販されていないため、異性化ホップエキスをそのまま使用してもよい。

40

【 0 0 9 1 】

イソフムロン類をより高含量含むものを得る場合にはこの粗エキスをアルカリ存在下または酸化マグネシウム存在下で加熱化し更に異性化することが好ましい。異性化によりホップ抽出物中のフムロン類はイソフムロン類に完全に変換される。

【 0 0 9 2 】

ここで異性化処理をさらに具体例を挙げて説明すると、ホップエキスを、エタノール等のアルコール性溶媒に溶解した後、ここに弱アルカリ性の水を加えて、その存在下において加熱（例えば、92 ～ 93 程度）して還流することによってホップエキスを熱異性化

50

し、異性化ホップエキスを得ることができる。得られた異性化ホップエキスは、必要に応じて、公知の方法（例えば、ろ過、減圧濃縮、凍結乾燥等）により濃縮したり、精製したりしてもよい。なお、前記異性化処理において使用する弱アルカリ性（例えば、 pH 8.5 ~ 9.5）の水として、例えば、飲料用アルカリイオン水などのような市販の水（例えば、ボトルドウォーター）を使用することが、安全性の観点からは望ましい。市販の飲料の水であれば、摂取されてきた経験が充分にあるなど、安全性が高い。また、ビール醸造の麦汁煮沸過程で熱異性化されて生成する反応様式と前記異性化処理は本質的に同等であるので、飲食品を提供する観点からは安全性が高い。

【0093】

本発明においては、前述したようにして得られた異性化ホップエキスを組成物および食品等の製造に直接使用してもよいが、さらに有効成分を高濃度に含有する分画物を使用することが好ましい。

【0094】

また、種々の方法で抽出されたホップエキスおよび異性化されたエキスはビール添加物として市販されている。このため、本発明においては、これら市販のホップエキスまたは異性化ホップエキスを、そのまままたは必要に応じてさらに異性化処理に付した後、使用してもよい。市販の異性化ホップエキスとしては、例えば、ホップ毬花粉砕物から主にフムロン類とルプロン類を超臨界二酸化炭素抽出したホップエキス（例えば、CO₂ Pure Resin Extract（Hopsteiner社））、ホップ毬花粉砕物の炭酸ガス抽出物を異性化したエキス（例えば、Isomerized Kettle Extract（SS. Steiner社）、イソフムロン類とルプロン類が主成分）、ホップ毬花粉砕物の炭酸ガス抽出物を異性化した後、さらにカリウム塩化して粘性の低い液体とした水溶性エキス（例えば、ISOHOPCO₂N（English Hop Products社）、ISOHOP R（Botanix社）、イソフムロン類が主成分）などを用いることができる。

またこれらのエキスよりもさらにイソフムロン類を高濃度に含有する分画物を、前記等の方法も含め濃縮できることは言うまでもない。

【0095】

また、有機合成的手法により製造され、ホップの代替品、補完品として一部の地域で使用されているテトラヒドロ・イソフムロンや ρ -イソフムロンも本発明の対象と成り得る。

【0096】

γ CDおよび溶媒

本発明において、 γ CDは、市販されているものを入手して用いることができる。 γ CDの形態は、粉末、顆粒、シロップなどいずれであってもよい。

【0097】

γ CDの純度は高い方が好ましいが、 α CDや β CD、あるいはグルコースやマルトースなど環状糖以外の糖類は本発明の効果を妨げるものではないので、これらとの混合物であってもよい。また、 γ CDは、分岐 γ CD、修飾 γ CD等の、 γ CDの類縁化合物であってもよい。

【0098】

本発明において、イソフムロン類と γ CDの接触を促す媒体である溶媒としては、水性媒体、特に水、が好ましいが、イソフムロン類と γ CDを均一に溶解もしくは分散することができるのであれば特に限定されない。水以外の水性媒体としては、例えば、 pH 緩衝液、極性有機溶媒と水との混合溶媒等が挙げられる。

【0099】

イソフムロン類包接体の乾燥体

本発明によれば、本発明によるイソフムロン含有組成物を乾燥させて得ることができる、イソフムロン類包接体の乾燥体が提供される。

【0100】

乾燥体は、本発明による組成物およびそれから得られたペースト状物質を、噴霧乾燥、凍結乾燥などに付すことにより得ることができる。

10

20

30

40

50

【0101】

乾燥体における水分含量は10%以下、好ましくは、8%以下とすることができる。

【0102】

好ましくは、凍結乾燥法によりイソフムロン類包接体の凍結乾燥体とし、より好ましくは、凍結乾燥粉末とすることができる。

【0103】

このようにして得られたイソフムロン類包接体の乾燥体は、水などの水性媒体に溶解させることにより、イソフムロン類包接体を含んでなる組成物とすることができる。この場合、溶解後のイソフムロンの包接化を維持するためには、pH 5.5以下、より好ましくは4.5以下の水性溶媒（例えば、水や各種飲料）に溶解させることができる。希釈後のpHは、3.5～5.5、好ましくは4.5～5.5の範囲とすることができる。溶解後のイソフムロン類およびイソフムロン類包接体の濃度は、好ましくは、20～200 ppmとすることができる。

10

【0104】

イソフムロン類包接体の乾燥体は、公知の方法に従って、カプセルや錠剤等に加工することができる。イソフムロン類包接体の乾燥体は、安定性に優れている（実施例3）。従って、得られたカプセルや錠剤は高い安定性が期待できる。

【0105】

食品

本発明によるイソフムロン類包接体は、適量のブタ膵臓由来の α アミラーゼ（Sigma-Aldrich, Inc.）で処理することにより、 γ CDが分解されイソフムロン類が遊離する。この現象は、比較的低濃度の白濁状態のイソフムロン類が該処理によって透明化し、該透明液を分析するとグルコース、マルトースおよびマルトトリオースが確認される。このことは、包接体を構成している γ CDが α アミラーゼによりグルコース、マルトースおよびマルトトリオースに分解され、その結果イソフムロン類が遊離することを強く示唆している。これらのことから、本発明によるイソフムロン類包接体を利用した飲食物をヒトが摂取した場合、小腸上部でイソフムロン類は γ CDと解離し、すみやかに腸管吸収され、イソフムロン類に認められている前記有用生理作用を何ら阻害しないと考えられる。

20

【0106】

本発明による食品は、イソフムロン類を有効量含有した食品であって、該イソフムロン類が包接体を形成しているものである。ここで「有効量含有した」とは、個々の食品において通常喫食される量を摂取した場合に、後述するような範囲で有効成分が摂取されるような含有量をいう。本発明による食品には、本発明によるイソフムロン類包接体を、組成物または乾燥体の形態で、食品に配合することができる。より具体的には、本発明による食品は、本発明による組成物および乾燥体をそのまま、食品として調製したもの、各種タンパク質、糖類、脂肪、微量元素、ビタミン類等を更に配合したもの、液状、半液体状若しくは固体状にしたもの、ペースト状のもの、一般の食品へ添加したものであってもよい。本発明において「食品」は、哺乳動物が摂取可能なものであればその形態に特に制限はない。

30

【0107】

本発明において「食品」とは、健康食品（例えば、特定保健用食品、栄養機能食品、栄養補助食品）、機能性食品、病者用食品を含む意味で用いられる。

40

【0108】

上記健康食品はまた、通常の食品の形状であっても、栄養補助食品の形状（例えば、サプリメント）であってもよい。

【0109】

ここで栄養補助食品の形状とは、錠剤、カプセル（軟カプセル、硬カプセル）、粉末、スティック、ゼリーなどが挙げられる。

【0110】

また「食品」の形態は特に限定されるものではなく、例えば、飲料であってもよい。

50

【 0 1 1 1 】

本発明による食品は、イソフムロン類の脂質代謝改善機能（WO 0 3 / 0 6 8 2 0 5 号公報）、血圧降下機能および血管柔軟性改善機能（WO 2 0 0 4 / 0 6 4 8 1 8 号公報）などを期待する消費者に適した食品、すなわち、特定保健用食品、として提供することができる。ここでいう「特定保健用食品」とは、上記機能等を表示して食品の製造または販売等を行う場合に、保健上の観点から法上の何らかの制限を受けることがある食品をいう。

【 0 1 1 2 】

本発明によれば、本発明のイソフムロン類包接体を有効量含んでなる食品であって、上記機能が表示された食品が提供される。ここで、上記の各種機能は、食品の本体、容器、包装、説明書、添付文書、または宣伝物のいずれかに表示することができる。

10

【 0 1 1 3 】

本発明によるイソフムロン類包接体の添加・配合の対象である日常摂取する食品としては、具体的には、飯類、麺類、パン類およびパスタ類等炭水化物含有飲食品；クッキーやケーキなどの洋菓子類、饅頭や羊羹等の和菓子類、キャンディー類、ガム類、ヨーグルトやプリンなどの冷菓や氷菓などの各種菓子類；ウイスキー、バーボン、スピリッツ、リキュール、ワイン、果実酒、日本酒、中国酒、焼酎、ビール、アルコール度数 1 % 以下のノンアルコールビール、発泡酒、酎ハイなどのアルコール飲料；果汁入り飲料、野菜汁入り飲料、果汁および野菜汁入り飲料、清涼飲料水、牛乳、豆乳、乳飲料、ドリンクタイプのヨーグルト、コーヒー、ココア、茶飲料、栄養ドリンク、スポーツ飲料、ミネラルウォーターなどの非アルコール飲料；卵を用いた加工品、魚介類（イカ、タコ、貝、ウナギなど）や畜肉（レバー等の臓物を含む）の加工品（珍味を含む）などを例示することができるが、これらに限定されるものではない。

20

【 0 1 1 4 】

本発明のより好ましい態様によれば、添加・配合の対象である食品としては、アルコール飲料（ビール、発泡酒等）や非アルコール飲料（例えば、清涼飲料、果汁入り飲料、野菜汁入り飲料、果汁および野菜汁入り飲料、茶飲料、乳飲料等）が挙げられる。

【 0 1 1 5 】

果汁入り飲料や果汁および野菜汁入り飲料に用いられる果物としては、例えば、リンゴ、ミカン、ブドウ、バナナ、ナシ、およびウメが挙げられる。また、野菜汁入り飲料や果汁および野菜汁入り飲料に用いられる野菜としては、例えば、トマト、ニンジン、セロリ、キュウリ、およびスイカが挙げられる。

30

【 0 1 1 6 】

茶飲料とは、ツバキ科の常緑樹である茶樹の葉（茶葉）、または茶樹以外の植物の葉もしくは穀類等を煎じて飲むための飲料をいい、発酵茶、半発酵茶および不発酵茶のいずれも包含される。茶飲料の具体例としては、日本茶（例えば、緑茶、麦茶）、紅茶、ハーブ茶（例えば、ジャスミン茶）、中国茶（例えば、中国緑茶、烏龍茶）、ほうじ茶等が挙げられる。

【 0 1 1 7 】

乳飲料とは、生乳、牛乳等またはこれらを原料として製造した食品を主原料とした飲料をいい、牛乳等そのもの材料とするものの他に、例えば、栄養素強化乳、フレーバー添加乳、加糖分解乳等の加工乳を原料とするものも包含される。

40

【 0 1 1 8 】

本発明において提供される飲料（飲料形態の健康食品や機能性食品を含む）の製造に当たっては、通常の飲料の処方設計に用いられている糖類、香料、果汁、食品添加剤などを適宜添加することができる。飲料の製造に当たってはまた、当業界に公知の製造技術を参照することができ、例えば、「改訂新版ソフトドリンクス」（株式会社光琳）を参考とすることができる。

【 0 1 1 9 】

本発明による組成物の有効成分であるイソフムロン類は、人類が食品として長年摂取し

50

てきたホップ抽出成分に含まれるものであることから、毒性も低く、哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対し安全に用いられる。本発明による有効成分の摂取量は、受容者、受容者の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等に依存して決定できる。例えば、本発明のイソフムロン包接体を食品として摂取する場合には、成人1人1日当たり20mg～150mg、好ましくは35mg～55mg程度の摂取量となるように配合することができる。

【実施例】

【0120】

以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、下記実施例は本発明の範囲を限定するものではない。

【0121】

実施例中、イソフムロン類の原料として異性化ホップエキス（「Iso-Extract 30%」S. S. Steiner, Inc. New York, USA）を用い、含有するイソフムロン類あたりの重量を表記した。また、γCDは「デキシーパールγ-100」（γCD含量98%以上）、塩水港精糖株式会社）を用いた。イソフムロン類およびγCDは実質的な絶乾重量、水はそのままの重量として表記した。

【0122】

〔実施例1〕イソフムロン類包接体の測定方法の構築

pH2～7の範囲でpHを段階的に設定したクエン酸緩衝液（1mM）を用意し、γCD（「デキシーパールγ-100」1%溶液）を調製した。各γCD溶液にイソフムロン類が100ppmになるように異性化ホップエキスを添加し、測定用サンプルとした。

【0123】

その結果、各サンプルはpH依存的に白濁が生じ、分光光度計（ベックマン社製、波長600nmおよび720nm）で測定すると、各サンプルの吸光度はpH依存的に減少していくことが確認された（図1）。また、pH2とpH7のサンプルについて、パネラー5人で比較官能評価したところ、pH7のサンプルの苦味に対しpH2のサンプルの苦味は5～20%程度であるという結果となり、白濁の生成（濁度）と苦味低減度が密接に関連していることが示唆された。

【0124】

次に各サンプルを遠心分離し（3000g×10分間）、上清中のイソフムロン類の濃度をHPLC（日本分光社製）分析により求め、総イソフムロン類量から減じた量を便宜上白濁化イソフムロン類量とみなし、総イソフムロン類量に対する比率をプロットしたところ、図1とほぼ同様のラインを示した（図2）。

【0125】

以上の結果から、直接濁度を測定することが困難な場合においては、白濁に関与しているイソフムロン類量は、遠心分離により沈澱しないイソフムロン類量を測定することで把握でき、この白濁化イソフムロン類量をγCDの作用により苦味が低減されたイソフムロン類（イソフムロン類包接体）とみなすことができることが確認された。

【0126】

〔実施例2〕イソフムロン類、γCD、および水の混合比を確認する実験

（1）pH9水溶液における実験

pH9のγCDの5、10、および20%水溶液を調製し、イソフムロン類、γCD、および水が以下の重量比になるように、異性化ホップエキスを直接添加し、混合した。

10

20

30

40

【表 1】

	γ CD=5%		γ CD= 10%		γ CD=20%
	イソフムロン類： γ CD：水		イソフムロン類： γ CD：水		イソフムロン類： γ CD：水
①	1 : 20 : 380	⑤	1 : 67 : 600	⑨	1 : 67 : 266
②	1 : 12 : 228	⑥	1 : 20 : 180	⑩	1 : 20 : 80
③	1 : 8 : 152	⑦	1 : 8 : 72	⑪	1 : 8 : 32
④	1 : 5 : 95	⑧	1 : 5 : 45	⑫	1 : 5 : 20

【0127】

10

これらの組成物は、凡そ著しく白濁を生成しスラリー化した、白濁化が殆ど生じないものもあった。実施例1から、白濁は「 γ CDの作用により苦味が低減されたイソフムロン類」とみなすことができるため、これらをそれぞれ遠心分離し（3000g×10分間）、上清中のイソフムロン類を測定することにより白濁化イソフムロン類比率を算出した。イソフムロン類の γ CDに対する重量比を横軸に、白濁化イソフムロン類比率を縦軸にして実験結果をプロットすると図3の通りであった。

【0128】

効率的にイソフムロン包接体を得るという観点からは、白濁化イソフムロン類比率が70%以上であることが好ましい。そこで、図3に記載のように70%に補助線を挿入すると、A、B、C、およびDの4つの交点が生じる。この4つの交点におけるイソフムロン類、 γ CD、および水の重量比を示すと表2の通りであった。

20

【表 2】

	イソフムロン類	γ CD	水
交点A	1	25	100
交点B	1	12.5	112.5
交点C	1	6	54
交点D	1	5	20

【0129】

30

10%の γ CD水溶液については、白濁化イソフムロン類比率、すなわち包接体を形成するイソフムロン類比率が70%以上となるのは交点Bから交点Cの範囲である。また、20%の γ CD水溶液については、イソフムロン類比率が70%以上となるのは交点Aから交点Dの範囲である。

【0130】

以上の結果から、効率的にイソフムロン包接体が得られる範囲は、イソフムロン類： γ CD：水=1：5～25：20～112.5（但し、 γ CD：水=1：4～9）の場合である。さらに好ましい態様として、白濁化イソフムロン類比率が70%以上となるのは、イソフムロン類： γ CD：水=1：6～12.5：54～112.5（但し、 γ CD：水=1：4～9）の場合である。

40

【0131】

実施例1に示されるとおり、包接体の形成は酸性条件で有利に行われるものであるから、pH9以下で上記の比率で包接体が形成されることは当業者に自明である。

【0132】

また、同様に γ CD20%の曲線と縦軸80%との交点をE、Hとし、縦軸90%との交点をF、Gとすると、白濁化イソフムロン類比率が80%以上となるのは、イソフムロン類： γ CD：水=1：6～20：24～80（但し、 γ CD：水=1：4）の場合であり、90%以上となるのは、イソフムロン類： γ CD：水=1：7～14：28～56（但し、 γ CD：水=1：4）の場合である。

【0133】

50

(2) pH 4 水溶液における実験

pH 4 の γ CD の 5 % 水溶液を調製し、イソフムロン類、 γ CD、および水が以下の重量比になるように、異性化ホップエキスを直接添加し、混合した。

【表 3】

	イソフムロン類： γ CD：水		
①	1	68	1292
②	1	36	684
③	1	20	380
④	1	12	228
⑤	1	8	152
⑥	1	6	114
⑦	1	5	95

10

【0134】

これらの組成物は、凡そ著しく白濁を生成しスラリー化した。実施例 2 (1) と同様にそれぞれ遠心分離し (3000 g × 10 分間)、上清中のイソフムロン類を測定することにより白濁化イソフムロン類比率を算出した。イソフムロン類の γ CD に対する重量比を横軸に、白濁化イソフムロン類比率を縦軸にして実験結果をプロットすると図 4 の通りであった。

【0135】

20

実施例 2 (1) と同様に、図 4 に記載のように 70 % に補助線を挿入すると I、J の 2 つの交点が生じ、この 2 つの交点におけるイソフムロン類、 γ CD、および水の重量比を示すと表 4 の通りであった。

【表 4】

	イソフムロン類	γ CD	水
交点 I	1	33	627
交点 J	1	5	95

【0136】

30

以上の結果から、白濁化イソフムロン類比率が 70 % 以上となるのは、イソフムロン類： γ CD：水 = 1：5 ~ 33：20 ~ 627 (但し、 γ CD：水 = 1：4 ~ 19) の場合である。実施例 2 (1) に示されるとおり、包接体の形成は γ CD 濃度が高い方が有利に行われるものであるから、 γ CD が 5 % 以上で上記の比率で包接体が形成されることは当業者に自明である。

【0137】

[実施例 3] イソフムロン類包接体の安定性試験

γ CD 20 % 溶液 (pH 3.5) に対し、イソフムロン類が 2.6 % となるように異性化ホップエキスを添加、混合することにより、高濃度スラリーを得られた (この場合、イソフムロン類： γ CD：水 = 1：7.7：30.7)。高濃度スラリーを遠心分離し (3000 g × 10 分間)、固形分を回収し、pH 3.5 のクエン酸緩衝液 (1 mM) でこれを洗浄した後、再度の遠心分離により得られたペースト状のイソフムロン類包接体を凍結乾燥に供した (サンプル A)。一方、イソフムロン類のソースである異性化ホップエキスをそのまま凍結乾燥に供し固形化し、粉碎したものを γ CD 粉末と混合し、これを対照サンプルとした (サンプル B)。凍結乾燥は、サンプルを凍結して減圧条件下で緩やかに加温することにより実施した。

40

【0138】

サンプル A および B を、気温 40 °C、湿度 75 % の非密閉状態で 1 週間保存したところ、サンプル A は外観的には白色を保ち、その他の観点からも全く変化が観察されなかった (図 5 左)。一方、サンプル B は外観的には黄色化し、官能的にも納豆様の臭気を感じら

50

れ、明らかに元の状態とは異なる様相を呈した（図5右）。また、両サンプル中のイソフムロン類含量を測定したところ、サンプルAではほとんど変化しなかったのに対し、サンプルBでは急激な減少が観察された（図6）。

【0139】

更に、サンプルAとサンプルBの外観上の差異を組織学的に明らかにすることを目的に、電子顕微鏡観察を試みた。しかしながらサンプルBは短時間で吸湿が生じ粉末状から樹脂状に変化するため観察は不可能であった。この点からも、両サンプルは、構成成分は等しいが性質は明らかに異なることが認められた。参考のために γ CD粉末と比較すると、粗い不規則な粒子である γ CDに対してサンプルAは明らかに異なる微小な柱状結晶を形成していることが確認された（図7、図8、および図9）。

10

【0140】

以上の結果より、サンプルAは、イソフムロン類と γ CDとの単なる混合物とは明らかに異なる特性、外観を有しており、いわゆる包接体を形成していることが強く示唆された。

【0141】

[実施例4] イソフムロン類包接体の構造解析

実施例3の方法に従ってイソフムロン類包接体を3回調製し、イソフムロン類をHPLC（日本分光社製）にて測定し含量を含めたところ、11.9%、12.2%、11.9%となった。イソフムロン類1分子と γ CD2分子が包接体を構成していると仮定すると、理論上イソフムロン類含量は12.2%となり、本結果からイソフムロン類包接体は当該分子比で構成されていることが示唆された。また、実施例3の方法を基準として、 γ CD2モルに対するイソフムロン類の使用量を0.25モルから1モルまで段階的に設定してイソフムロン類包接体の粉末を調製した。得られた粉末のイソフムロン類含量をHPLC（HPLC）にて測定したところ、図10のような結果となり、イソフムロン類1モルに対して γ CD2モルを使用した場合に、イソフムロン類、 γ CDいずれもほぼ100%包接体形成に関わることが判った。このことから、イソフムロン類包接体がイソフムロン類1分子と γ CD2分子から構成されていることが示唆された。

20

【0142】

[実施例5] イソフムロン類包接体の形成における希釈法と直接法の比較

(1) γ CD20%溶液における実験

30

γ CD20%溶液（pH3.5またはpH4.5）に、イソフムロン類、 γ CD、および水の混合比が表5（水については矢印の左側）に示す値となるように、異性化ホップエキスを直接添加し、混合した。その後、pH3.5、4.5、5.5、6.5となるように酸性水（1mMクエン酸緩衝液）を加え、最終的に水の混合比が表5の矢印の右側の値となるように調整した（希釈法）。この場合の白濁化イソフムロン類の比率を希釈法白濁化率（A）とし、最終混合比を希釈によらず直接調整した場合（直接法）の比率を直接法白濁化率（B）とした。両者の比率の差異が大きいということは、直接、目的の包接体溶液を調製するよりも、一旦高濃度の包接体溶液を調整した後、酸性条件下で希釈する方が有意に苦味を低減する包接体溶液が得られることを意味する。比率の差異については、50%以上＝、20%以上50%未満＝○、20%未満＝×と評価した（表5）。

40

【表 5】

		A : 希釈法白濁化率(%)			C : (6.5-pH値) ²		
		B : 直接法白濁化率(%)			D : C×γCD組成比		
[pH3.5] (希釈後)	イソフムロン類 : γCD : 水	A	B	A-B	評価	C	D
	1 : 136 : 544⇒8160	89.1	30.2	58.9	◎	9	1224
	1 : 272 : 1088⇒8190	88.8	44.3	44.5	○	9	2448
		希釈前 : pH3.5					
[pH4.5] (希釈後)	イソフムロン類 : γCD : 水	A	B	A-B	評価	C	D
	1 : 34 : 136⇒8160	32.9	0	32.9	○	4	136
	1 : 68 : 272⇒8160	64.7	0	64.7	◎	4	272
	1 : 136 : 544⇒8190	61.1	0	61.1	◎	4	544
	1 : 272 : 1088⇒8190	57.7	0	57.7	◎	4	1088
		希釈前 : pH4.5					
[pH5.5] (希釈後)	イソフムロン類 : γCD : 水	A	B	A-B	評価	C	D
	1 : 34 : 136⇒8160	3.7	0	3.7	×	1	34
	1 : 68 : 272⇒8160	38.7	0	38.7	○	1	68
	1 : 136 : 544⇒8190	43.2	0	43.2	○	1	136
	1 : 272 : 1088⇒8190	43.2	0	43.2	○	1	272
		希釈前 : pH4.5					
[pH6.5] (希釈後)	イソフムロン類 : γCD : 水	A	B	A-B	評価	C	D
	1 : 68 : 272⇒8160	0	0	0	×	0	0
	1 : 136 : 544⇒8190	0.3	0	0.3	×	0	0
	1 : 272 : 1088⇒8190	13.5	0	13.5	×	0	0
		希釈前 : pH4.5					

【0143】

○または の評価結果が得られる混合比から、イソフムロン類 : γCD : 水 = 1 : 5 ~ 272 : 20 ~ 1088 である組成物を調製し、pH6.5未満で、かつイソフムロン類 : γCD : 水 = 1 : 5 ~ 272 : 4000 ~ 20000 の比となるように希釈することがイソフムロン類包接体を調製することに有利であると結論された。この場合、(6.5 - pH値)² × γCD組成比 > 50 かつ X < 6.5 であることを満たす pHX の条件で希釈することが好ましい。

【0144】

(2) γCD 10% 溶液における実験

γCD 10% 溶液 (pH3.5 または pH4.5) に、イソフムロン類、γCD、および水の混合比が表6 (水については矢印の左側) に示す値となるように、異性化ホップエキスを直接添加し、混合した。その後、pH3.5、4.5、5.5 となるように酸性水 (1mM クエン酸緩衝液) を加え、最終的に水の混合比が表6の矢印の右側の値となるように調整した (希釈法)。実施例5 (1) と同様に、この場合の白濁化イソフムロン類の比率を希釈法白濁化率 (A) とし、最終混合比を希釈によらず直接調整した場合 (直接法) の比率を直接法白濁化率 (B) とした。

【表 6】

	A：希釈法白濁化率(%)				C：(6.5－pH値) ²			
	B：直接法白濁化率(%)				D：C×γCD組成比			
[pH3.5] (希釈後)	イソムロン類：γCD：水	希釈前 白濁率	A	B	A－B	評価	C	D
	1: 34: 306⇒8190	99.3	73.4	11.7	61.7	◎	9	306
	1: 68: 612⇒8190	97.8	79.4	21.3	58.1	◎	9	612
	1: 136: 1224⇒8190	98.8	85.1	28.4	56.7	◎	9	1224

希釈前: pH3.5

10

[pH4.5] (希釈後)	イソフムロン類: γ CD: 水	希釈前 白濁率	A	B	A-B	評価	C	D
	1: 34: 306⇒8190	95.3	20.3	0	20.3	○	4	136
	1: 68: 612⇒8190	90.8	40.8	0	40.8	○	4	272
	1: 136: 1224⇒8190	77.9	43.1	0	43.1	○	4	544

希釈前: pH4.5

[pH5.5] (希釈後)	イソフムロン類: γ CD: 水	希釈前 白濁率	A	B	A-B	評価	C	D
	1: 34: 306⇒8190	95.3	9.3	0	9.3	×	1	34
	1: 68: 612⇒8190	90.8	24.7	0	24.7	○	1	68
	1: 136: 1224⇒8190	77.9	20.1	0	20.1	○	1	136

希釈前: pH4.5

20

実施例5(1)および実施例5(2)の結果において、効率的にイソフムロン包接体を得るという観点からは、白濁化イソフムロン類比率が70%以上であることが特に好ましい。したがって、イソフムロン類と γ CDと水性溶媒とをpH3.5以下で、イソフムロン類: γ CD: 水 = 1: 5 ~ 272: 4000 ~ 20000の比となるように希釈することが特に好ましい。

【0145】

30

[実施例6] イソフムロン類包接体の苦味軽減評価試験

イソフムロン類包接体の苦味軽減度について、官能評価により確認した。実施例2で得られたイソフムロン類包接体および異性化ホップエキスを、各製品(pH3.6~4.3)に対してイソフムロン類が50ppmとなるようにそれぞれ添加したものをサンプルとし、官能評価を行なった。評価方法は、予め10、20、30、40、50、60ppmのように段階的に濃度を設定したイソフムロン類標準液を用意し、サンプルがいずれの標準液の濃度(苦み)に相当するかを、6~7名の社内パネラーが選定するという方法で行った。

【0146】

その結果、イソフムロン類包接体に明らかな苦味の抑制効果が認められた(表7)。

40

【表 7】

銘柄	評価結果 ave± σ (ppm)		t検定結果 (危険率%)	製品pH	パネラー 数
	組成物	ホップエキス			
サントリー	7.2±3.7	34.7±5.2	<0.001%	3.6	6名
アサヒ	14.0±6.6	36.1±8.1	<0.1%	3.8	7名
サントリー	4.2±4.1	29.0±2.4	<0.001%	3.9	6名
サントリー	8.2±8.3	41.3±4.5	<0.01%	4.0	6名
サントリー	38.1±4.7	55.7±7.3	<0.1%	4.3	7名

50

【 0 1 4 7 】

[実施例 7] 膜電位変化によるイソフムロン類包接体の苦味軽減確認試験

イソフムロン類包接体を含んでなる組成物の苦味軽減度について、膜電位変化率を測定することにより確認した。100 ppmのイソフムロン類標準液に、表8に示すように各種CDを直接法または希釈法（実施例5参照）を用いて添加してサンプルとし、同等の濃度およびpHのイソフムロン類単独溶液を対照とした。味覚認識装置（株式会社インテリジェントセンサー製、SA402B型、使用プローブ：SB2C00）で膜電位変化を測定し、対照の膜電位変化量に対する比率を求めた（膜電位変化率）。併せて、同等の濃度およびpHのイソフムロン類単独溶液を対照とした各イソフムロン類/γCD組成物の苦味軽減について、実施例6と同様の官能評価を行なった。官能評価にあたっては、精度を高めるためにサンプルを2倍希釈し、さらにイソフムロン類標準液にはCD2.5%の甘味に相当するグルコース1%を添加した。

10

【表 8】

サンプル	初期電位	電位変化率	希釈液官能評価	対標準液
	(mV)	(%)	ave±σ (ppm)	t検定結果
イソフムロン類標準液	-93.02	100%	45.0±6.4	
+αCD: 2.5%希釈法	-69.69	74.9	38.1±9.2	<5%
+βCD: 2.5%希釈法	-39.93	42.9		
+γCD: 2.5%直接法	-49.30	53.0	25.6±4.8	<1%
+γCD: 2.5%希釈法	-9.95	10.5		

20

イソフムロン類: 100 ppm (1mMクエン酸緩衝液)

【 0 1 4 8 】

その結果、膜電位変化率と苦味軽減効果とに相関関係があることが認められた（表8）。希釈法を用いて、目的の濃度のイソフムロン類/γCD組成物を調整すると、膜電位変化率は10.5%にまで低下することが確認された。また、前苦味に相当する初期電位（mV）と後苦味に相当する一次洗浄後電位（mV）においても、希釈法により得られたイソフムロン類/γCD組成物は対照と比較して、大きく低下していることが確認された。（図11）。

30

【 0 1 4 9 】

[実施例 8] イソフムロン類包接体の保存安定性試験

(1) 凍結乾燥粉末品の保存安定性試験

実施例3で得られた粉末化イソフムロン包接体の保存安定性について確認した。保存安定性は、残存イソフムロン類の割合を経時的に測定することにより行った。残存イソフムロン類の割合は、HPLC（日本分光社製）を用いて測定した。その結果、イソフムロン類包接体粉末は、異性化ホップエキス粉末に比べ、残存イソフムロン類の割合が維持されることが確認された（図12）。

【 0 1 5 0 】

40

(2) スプレードライ品の長期加速保存安定性試験

実施例3と同様にγCD20%溶液（pH4.0）に対し、イソフムロン類が2.6%になるように異性化ホップエキスを添加、混合することにより得た高濃度スラリーを各種温度条件でスプレードライ（噴霧乾燥）処理し、凍結乾燥処理と同様な粉末化イソフムロン包接体を得た。スプレードライの温度条件（給気温度 - 排気温度）は(1)150 - 80、(2)180 - 80、(3)150 - 70、(4)150 - 60とした。得られた粉末を処理A：スプレードライ直後密閉、処理B：25 - 60%（相対湿度）で1週間放置後密閉、の2つの処理を行い、粉末の水分含量を変化させて粉末化イソフムロン包接体の保存安定性を確認した。

【 0 1 5 1 】

50

保存安定性は、残存イソフムロン類の割合を経時的に測定することにより行った。残存イソフムロン類の割合は、HPLC（日本分光社製）を用いて測定した。その結果、噴霧温度条件や粉末の水分含量に関わらずスプレードライ処理で得たイソフムロン類包接体粉末は、凍結乾燥で得たイソフムロン類包接体粉末と同様に、長期保存後の残存イソフムロン類の割合が維持されていることが確認された（図13AおよびB）。

【0152】

次に、γCD20%溶液のpHを3.5、4.0、4.5に調整し、イソフムロン類が2.6%になるように異性化ホップエキスを添加、混合することにより得た高濃度スラリーをスプレードライ（噴霧乾燥）処理し、凍結乾燥処理と同様な粉末化イソフムロン包接体を得た。スプレードライの温度条件（給気温度 - 排気温度）は150 - 60とした。得られた粉末を処理A：スプレードライ直後密閉、処理B：25 - 60%（相対湿度）で1週間放置後密閉、の2つの処理を行い、粉末の水分含量を変化させて粉末化イソフムロン包接体の保存安定性を確認した。その結果、高濃度スラリーのpHや粉末の水分含量に関わらずスプレードライ処理で得たイソフムロン類包接体粉末は、凍結乾燥で得たイソフムロン類包接体粉末と同様に、長期保存後の残存イソフムロン類の割合が維持されていることが確認された（図14AおよびB）。

【0153】

（3）打錠品、打錠コート品の長期加速保存安定性試験

実施例8（2）で得られた粉末化イソフムロン包接体を用いて打錠品を作製した。錠剤設計は以下の通りである。

【0154】

(1)形状：8φ丸型

(2)1粒重量：素錠 250mg、コーティング50mgの300mg錠剤

(3)コーティング剤：イーストラップを上掛け量として約20%使用

原料名	配合量（%）	配合量（g）
γCD包接体粉末	50.70	152.1
賦形剤（トル乳糖、直打のみ顆粒乳糖）	45.10	135.3
二酸化ケイ素	0.20	0.6
ショ糖エステル	2.00	6.0
植物油脂	2.00	6.0

【0155】

上記組成を直接打錠したサンプル（直打品）と粉末化イソフムロン包接体を水造粒した後に打錠したサンプル（水造粒品）を作製した。包接体粉末に乳糖を添加することで粉末化イソフムロン包接体の分散が抑制されハンドリングがよくなった。直接品、水造粒品ともに打錠適正は極めてよく、錠剤中のイソフムロン含量を測定したところ造粒・打錠工程中のイソフムロンの減少はみられなかった。そこで直接品、水造粒品中の粉末化イソフムロン包接体の安定性を確認した。その結果、長期保存後の錠剤中における残存イソフムロンの割合が維持されていることがわかった（図15）。

【0156】

以上の結果より、イソフムロン類の保存安定性は包接体を形成することにより、著しく高まっていることが示された。

【0157】

[実施例9] イソフムロン類包接体の処方例

イソフムロン類包接体（実施例3）を含有する軟カプセル、ゼリー食品、ビスケット、および炭酸飲料を下記の配合例に従って調製した。なお、以下の配合は、イソα酸を1日36mg摂取することを前提として、イソフムロン類包接体として1日に324mg摂取することを目的とするものである。

【0158】

軟カプセル（1錠）

包接体粉末 8 1 m g (2 7 重量部)
 サフラワー油 1 9 0 m g (6 3 重量部)
 ミツロウ 2 9 m g (1 0 重量部)
 (1 日に 4 錠摂取するものとする)

ゼリー食品 (ゼラチン)

包接体粉末 3 2 4 m g (0 . 5 重量部)
 ゼラチン 3 g (2 . 5 重量部)
 水 9 7 g (8 0 重量部)
 砂糖 2 0 g (1 7 重量部)

ゼリー食品 (寒天)

包接体粉末 3 2 4 m g (0 . 3 重量部)
 寒天 1 g (0 . 9 重量部)
 水 9 9 g (9 0 重量部)
 砂糖 1 0 g (8 . 8 重量部)

ビスケット

包接体粉末 3 2 4 m g (0 . 4 重量部)
 薄力粉 3 0 g (3 1 . 1 重量部)
 コーンスターチ 9 g (9 . 3 重量部)
 全卵 1 5 g (1 5 . 6 重量部)
 砂糖 1 4 g (1 4 . 5 重量部)
 バター 2 2 g (2 2 . 9 重量部)
 ベーキングパウダー 0 . 2 g (0 . 2 重量部)
 水 5 . 8 g (6 重量部)

炭酸飲料

包接体粉末 3 2 4 m g (0 . 3 重量部)
 炭酸水 1 0 0 g (9 9 . 7 重量部)

【 0 1 5 9 】

[実施例 1 0] イソフムロン類包

接体の処方例 (2)

所定量の脱脂乳およびショ糖の混合液にラクトバチラス・パラカゼイを接種し、30 ~ 33 の温度を保ちながら12 ~ 24時間発酵させた。次いで発酵液を水で希釈し、イソフムロン包接体粉末 (実施例 3) を加え、ドリンクヨーグルトタイプの乳酸菌飲料を得た (乳酸菌飲料 1)。また、発酵液を水およびオレンジ果汁で希釈し、イソフムロン包接体粉末 (実施例 3) を加え、ジュースタイプの乳酸菌飲料を得た (乳酸菌飲料 2)。これらの組成を表 9 に示す。

	乳酸菌飲料 1	乳酸菌飲料 2
包接体粉末	3 2 4 m g	3 2 4 m g
脱脂乳	4 0 g	5 g
ショ糖	1 4 g	1 4 g
水	4 5 g	4 5 g
果汁	0 g	3 5 g

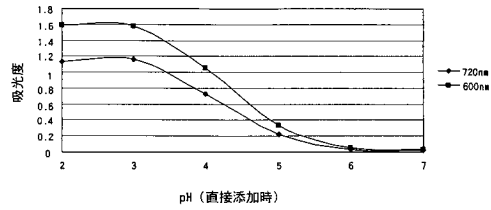
10

20

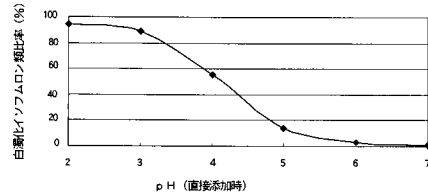
30

40

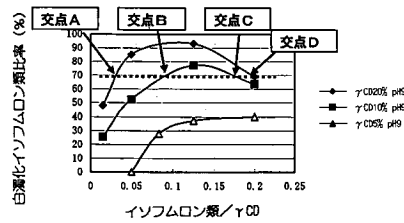
【図 1】



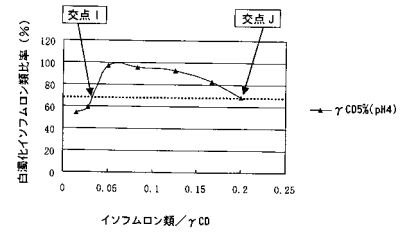
【図 2】



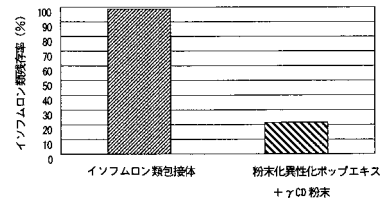
【図 3】



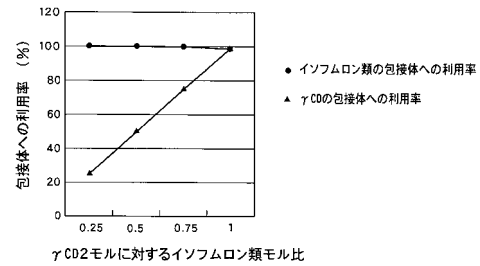
【図 4】



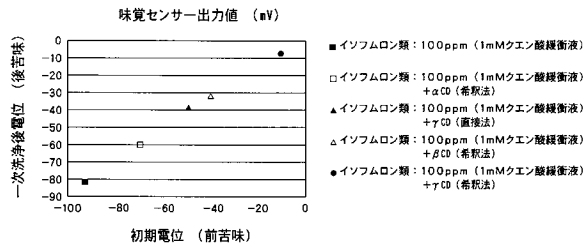
【図 6】



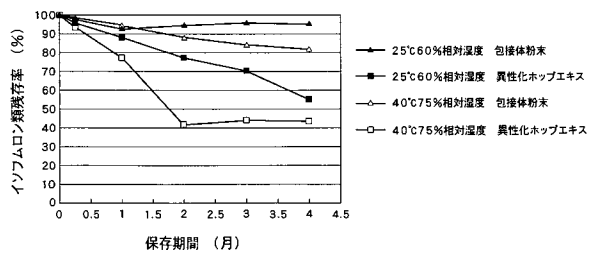
【図 10】



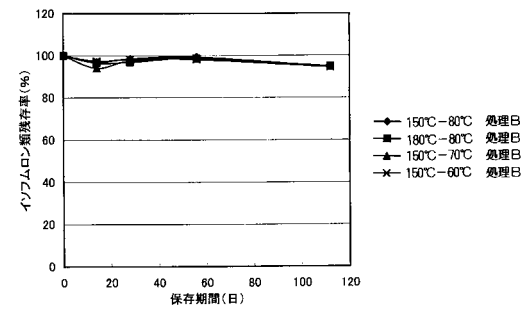
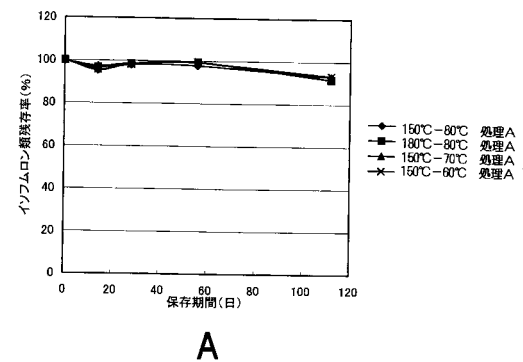
【図 11】



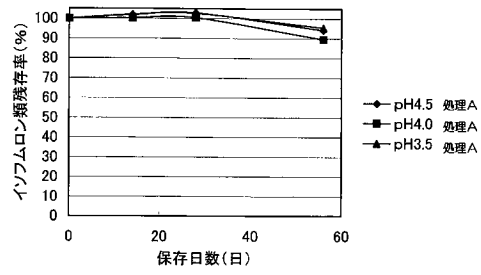
【図 12】



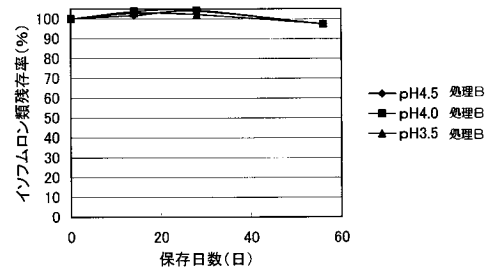
【図 13】



【図 14】

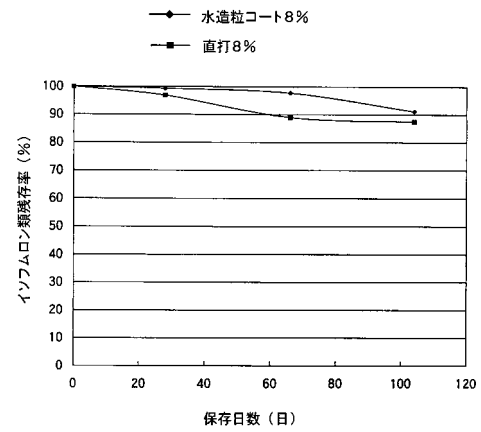


A

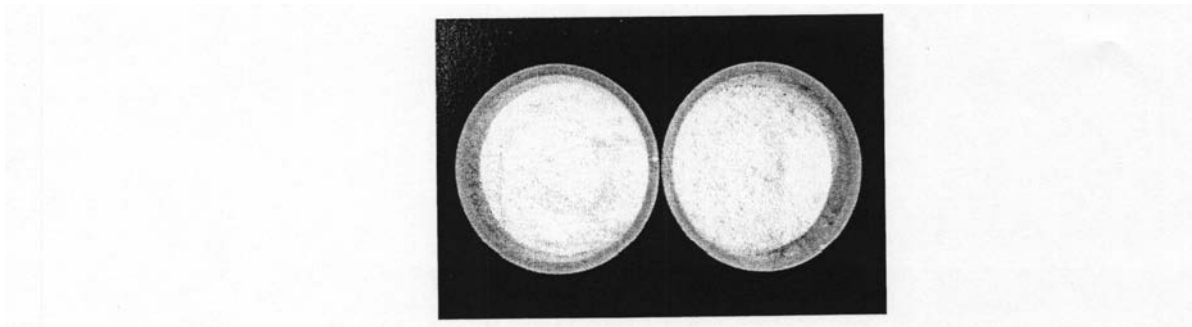


B

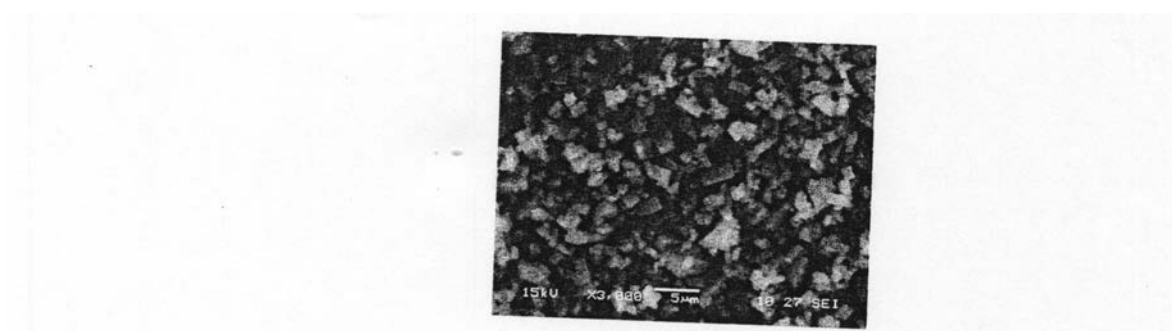
【図 15】



【図 5】



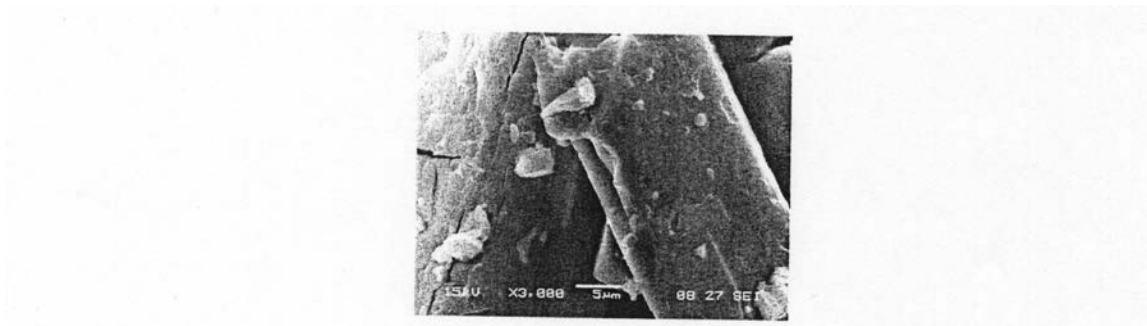
【図 7】



【図 8】



【図 9】



 フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 9/48 (2006.01) A 6 1 K 9/48
A 2 3 L 1/30 (2006.01) A 2 3 L 1/30 B

(72)発明者 石 脇 尚 武
 群馬県高崎市宮原町 3 番地 キリンビール株式会社 フロンティア技術研究所内
 (72)発明者 粟 山 仁
 群馬県高崎市宮原町 3 番地 キリンエンジニアリング株式会社内

審査官 松本 直子

(56)参考文献 特開昭 5 0 - 1 2 3 8 5 4 (J P , A)
 特開昭 6 1 - 2 3 8 7 5 4 (J P , A)
 特開平 0 6 - 2 3 7 7 5 0 (J P , A)
 特開昭 5 8 - 1 4 6 2 7 1 (J P , A)
 国際公開第 2 0 0 6 / 0 6 5 1 3 1 (WO , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 C 0 7 C 4 9 / 7 4 3
 C 0 7 C 4 5 / 8 5 - 4 3 / 8 6
 A 2 3 L 1 / 3 0
 C 0 8 B 3 7 / 1 6
 A 6 1 K 9 / 2 0 - 9 / 6 6
 A 6 1 K 3 1 / 1 2 2
 A 6 1 K 3 6 / 6 0
 A 6 1 K 4 7 / 4 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)
 W P I