

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-121973

(P2020-121973A)

(43) 公開日 令和2年8月13日(2020.8.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/287 (2006.01)	A 6 1 K 36/287	4 B 0 1 8
A 6 1 K 36/28 (2006.01)	A 6 1 K 36/28	4 C 0 8 6
A 6 1 K 36/45 (2006.01)	A 6 1 K 36/45	4 C 0 8 8
A 6 1 K 36/63 (2006.01)	A 6 1 K 36/63	
A 6 1 K 36/67 (2006.01)	A 6 1 K 36/67	

審査請求 有 請求項の数 20 O L (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-41359 (P2020-41359)	(71) 出願人	517056446
(22) 出願日	令和2年3月10日 (2020.3.10)		ヴァルビオティス
(62) 分割の表示	特願2017-510671 (P2017-510671) の分割		フランス国 エフ-17000 ラ ロシ エル, リュ シェフ ドゥ ベ 40
原出願日	平成27年10月20日 (2015.10.20)	(71) 出願人	517054936
(31) 優先権主張番号	1460064		ユニベルシテ ブレーズ パスカル クレ ルモン フェラン ドゥ
(32) 優先日	平成26年10月20日 (2014.10.20)		フランス国 エフ-63006 クレルモ ン-フェラン セデ 1, アヴェニュー カルノー 34
(33) 優先権主張国・地域又は機関	フランス (FR)	(71) 出願人	517054947
(特許庁注: 以下のものは登録商標)			ユニベルシテ ドゥ ラ ロシエル フランス国 エフ-17071 ラ ロシ エル セデ 9, アヴェニュー アルベル ト アインシュタイン 23
1. T W E E N			最終頁に続く
2. N o n i d e t			

(54) 【発明の名称】 植物抽出物の混合物、またはこの植物中に含まれる分子の混合物を含有する組成物、ならびに糖質代謝及び／または脂質代謝を制御するための使用

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】人または動物における糖質及び／または脂肪の代謝障害を予防するため、及び／またはそれらと戦うための栄養製品または健康製品として特に医薬としての組成物の提供。

【解決手段】少なくとも以下: *Chrysanthellum indicum*、及び *Cynara scolymus*、及び *Vaccinium myrtillus*、及び *Olea europaea*、から得られる分子の混合物を少なくとも含み、分子の上記混合物はまたピペリンも含む、組成物。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

組成物であって、少なくとも以下：

－*Chrysanthellum indicum*、*Cynara scolymus*、*Vaccinium myrtillus*、*Olea europaea*、及び*Piper*から選択される少なくとも2つの植物の混合物から得られた単一の抽出物からなる分子の混合物を少なくとも含み、

前記組成物はさらに少なくとも一つの以下；

－*Chrysanthellum indicum*の抽出物（前記単一の抽出物の植物の混合物が*Chrysanthellum indicum*を含まない場合）、

－*Cynara scolymus*の抽出物（前記単一の抽出物の植物の混合物が*Cynara scolymus*を含まない場合）、

－*Vaccinium myrtillus*の抽出物（前記単一の抽出物の植物の混合物が*Vaccinium myrtillus*を含まない場合）、

－ピペリンまたは*Piper*の抽出物（前記単一の抽出物の植物の混合物が*Piper*を含まない場合）

－*Olea europaea*の抽出物（前記単一の抽出物の植物の混合物が*Olea europaea*を含まない場合）

の抽出物を含み、

前記組成物は、前記分子の混合物が：

－アピゲニン7- O -グルクロニド、クリサンテリンA、クリサンテリンB、カフェ酸、ルテオリン、マリチメチン、エリオジクチオール、イソオカニン、アピゲニン、ルテオリン7- O -グルコシド、マリチメイン、マレイン、エリオジクチオール7- O -グルコシド、フラボマレイン、アピゲニン8- $\text{C}-\alpha$ - L -アラビノシド-6- $\text{C}-\beta$ - D -グルコシド（シャフトサイド）、アピゲニン6, 8- C - β - D -グルコピラノシド（ピセニン-2）、またはそれらのアナログから選択される少なくとも1つの分子、及び

－ジカフェオイルキナ酸、スルホーモノカフェオイルキナ酸、ルテオリン、ルテオリン7- O -グルコシド、ルテオリン7- O -グルクロニド、アピゲニン7- O -グルコシド、シナロピクリン、またはそのアナログから選択される少なくとも1つの分子、及び

－モノカフェオイルキナ酸、デルフィニジン3-ガラクトシド、デルフィニジン3-グルコシド、シアニジン3-ガラクトシド、デルフィニジン3-アラビノシド、シアニジン3-グルコシド、ペツニジン3-ガラクトシド、シアニジン3-アラビノシド、ペツニジン3-グルコシド、ペオニジン3-ガラクトシド、ペツニジン3-アラビノシド、ペオニジン3-グルコシド、マルビジン3-ガラクトシド、マルビジン3-グルコシド、マルビジン3-アラビノシド、またはそのアナログから選択される少なくとも1つの分子、及び

－少なくともピペリン、及び
オレウロペイン、ヒドロキシチオスオール、またはそのアナログ、
を少なくとも含むという点で特徴付けられる、組成物。

【請求項2】

前記*Piper*が、*Piper nigrum*、*Piper aduncum*及び／または*Piper longum*から選択されるという点で特徴付けられる、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記*Chrysanthellum indicum*の抽出物または単一の抽出物が、*Chrysanthellum indicum*の植物全体及び／または地上部から得られるという点で特徴付けられる、請求項1または2のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項4】

前記*Cynara scolymus*の抽出物または単一の抽出物が、*Cynara scolymus*の植物全体及び／または地上部から得られるという点で特徴付けられる、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記 *Vaccinium myrtillus* の抽出物または単一の抽出物が、*Vaccinium myrtillus* の植物全体及び／または地上部から得られるという点で特徴付けられる、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

ある組成物であって、少なくとも 4 つの分子：

－アピゲニン 7- O -グルクロニド、クリサンテリン A、クリサンテリン B、カフェ酸、ルテオリン、マリチメチン、エリオジクチオール、イソオカニン、アピゲニン、ルテオリン 7- O -グルコシド、マリチメイン、マレイン、エリオジクチオール 7- O -グルコシド、フラボマレイン、アピゲニン 8- $\text{C}-\alpha$ - L -アラビノシド-6- $\text{C}-\beta$ - D -グルコシド（シャフトサイド）、アピゲニン 6, 8- C - β - D -グルコピラノシド（ビセニン-2）、またはそれらのアナログから選択される少なくとも 1 つの分子、及び

－ジカフェオイルキナ酸、スルホーモノカフェオイルキナ酸、ルテオリン、ルテオリン 7- O -グルコシド、ルテオリン 7- O -グルクロニド、アピゲニン 7- O -グルコシド、シナロピクリン、またはそのアナログから選択される少なくとも 1 つの分子、及び

－モノカフェオイルキナ酸、デルフィニジン 3-ガラクトシド、デルフィニジン 3-グルコシド、シアニジン 3-ガラクトシド、デルフィニジン 3-アラビノシド、シアニジン 3-グルコシド、ペツニジン 3-ガラクトシド、シアニジン 3-アラビノシド、ペツニジン 3-グルコシド、ペオニジン 3-ガラクトシド、ペツニジン 3-アラビノシド、ペオニジン 3-グルコシド、マルビジン 3-ガラクトシド、マルビジン 3-グルコシド、マルビジン 3-アラビノシド、またはそのアナログから選択される少なくとも 1 つの分子、及び

－少なくともピペリン、

の少なくとも混合物を含み、

前記第一の 3 つの分子のうちの少なくとも 1 つが合成分子である、組成物。

【請求項 7】

前記混合物が、少なくとも 1 つのジカフェオイルキナ酸、アピゲニン 7- O -グルクロニド、モノカフェオイルキナ酸、ピペリン及びオレウロペイン、またはそのアナログを含むという点で特徴付けられる、請求項 1～6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

前記分子の混合物に加えて、添加された少なくとも 1 つの追加の要素を含むという点で特徴付けられ、前記追加の要素が：

－以下のビタミン：B 1、B 2、B 3、B 5、B 6、B 8、B 9、B 12 C、A、D、E、K 1 及び K 2；

－以下の化合物：オベチコール酸、コロソリン酸、 ω 6 及び／または ω 3 ファミリーの多価不飽和脂肪酸オロチン酸、パンガミン酸、パラアミノ安息香酸、アミグダリン、 β グルカン類、カルニチン、ジメチルグリシン、イメグリミン、イソフラボン類、 L -アルギニン、オキシトシン、ペクチン、ピリドキサミン、レスベラトロール、ビニフェリン、 L -シトルリン；

－以下の微量元素及び鉱物：ヒ素、ホウ素、カルシウム、銅、鉄、フッ素、ヨウ素、リチウム、マンガン、マグネシウム、モリブデン、ニッケル、リン、セレン、バナジウム、亜鉛；

－以下の非必須性質の微視的成分：コンジュゲートされたリノレン酸、リポ酸、カロチノイド類、カルニチン、コリン、コエンザイム Q 10、植物ステロール類、タンニン及びリグナンファミリーのポリフェノール類、タウリン；

－フルクトーオリゴ糖類、ガラクトーオリゴ糖類；

－乳酸－発酵性細菌；

－酵母類、例えば、赤米酵母 (*Monascus purpureus*)；

－真菌、例えば、マイタケ；

－食物及び医薬品部門と適合している昆虫由来の生成物；

－マリファナ及びハッシッシ；

10

20

30

40

50

- ーコーティング剤、例えば、ヒプロメロース、微結晶性セルロース、ステアリン酸、滑石、スクロース、セラック、ポビドン、蜜ろう；
- ー香味、例えば、ブルーベリーの天然の香味料またはイチゴの天然の香味料；
- ー酸性化剤、例えば、リンゴ酸；
- ー抗凝集剤、例えば、二酸化ケイ素またはステアリン酸マグネシウム；
- ー増粘剤、例えば、キサンタンガム、コロイド状シリカ、脂肪酸のモノグリセリド及びジグリセリド；
- ー安定化剤、例えば、リン酸カルシウム；
- ー乳化剤、例えば、大豆レシチン；
- ー充填剤、例えば、コーンスターチ；
- ー賦形剤、例えば、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウムまたはリン酸二カルシウム

から選択される、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

粉末型、ゲル型、エマルジョン型、または液体型であるという点で特徴付けられる、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

錠剤型、ウェハーカプセル、ゲルカプセル、スティック、小袋、バイアル、点滴器の形態であるか、または注射型であるという点で特徴付けられる、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

医薬としてのその使用のための、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

ヒトまたは動物における糖質代謝及び／または脂肪代謝の病理学的障害を予防及び／または処置するのににおける医薬または栄養製品としてのその使用のための、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

1 型糖尿病及び 2 型糖尿病、及び／または非アルコール性脂肪肝疾患、及び／または心血管系の病理及び／またはインスリン耐性に関連する病理を予防するか、及び／またはそれらと戦うために用いられる、請求項 11 または 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

非アルコール性脂肪肝疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎であるという点で特徴付けられる、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記心血管系病理が、冠動脈心疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患、深部静脈血栓であるという点で特徴付けられる、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記インスリン耐性に関連する病理がアルツハイマー病であるという点で特徴付けられる、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 17】

メトホルミン、ジペプチジルペプチダーゼー I V (DPP-IV) 阻害剤、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) アナログ、チアゾリジンジオン (TZD)、スルホニル尿素、短時間作用性及び長時間作用性インスリン、ナトリウムグルコース共輸送体-2 (SGLT2) 阻害剤、グリコシダーゼ阻害剤 (アカルボース、ミグリトール、ボグリボース、アラニン-プロリンまたはプロリン-アラニン配列を含むペプチド)、フィブラノール (fibranor) ファミリー、例えば、エラフィブラノール (ela fibranor) の分子、または、核受容体及び特に ROR (α 、 β 、 γ) 受容体及び Rev-Erb (α 、 β) 受容体を標的する分子を含むビグアニドから選択される少なくとも 1 つの抗糖尿病治療剤と組み合わせて用いられるという点で特徴付けられる、請求項 11～16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

脂質異常症を予防するか、及び／またはそれらと戦うために用いられる、請求項 11 または 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

スタチン類、フィブラート類、ニコチン酸、鉄交換樹脂、コレステロール吸収阻害剤、 ω 3 多価不飽和脂肪酸、チアデノール、FXR（ファルネソイド X 受容体）核受容体アゴニストから選択される低脂質治療剤と組み合わせて用いられるという点で特徴付けられる、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

肥満、及び過剰体重、及び／またはメタボリックシンドローム、及び／または動脈緊張の病理学的問題を予防するか、及び／またはそれらと戦うために用いられる、請求項 11 または 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、人または動物における糖質及び／または脂肪の代謝障害の予防及び処置に関する。

【背景技術】

【0002】

糖尿病の最も一般的な型である 2 型糖尿病は、慢性の進行性代謝疾患である。これは、慢性の高血糖症、すなわち、血中で異常に高い濃度の糖、及び糖質に対する不耐性によって特徴付け

られる。この慢性の高血糖性の状態の主な原因は、インスリンに対する耐性、及び所定の代謝状態に応答した不十分なインスリン分泌であるが、他の要因も関与し得る（非特許文献 1）。2 型糖尿病と戦うための主なアプローチは、血糖のレベルを低下すること、糖化ヘモグロビン（HbA_{1c}）を、6.5% 以下のレベルまで低下すること、及びインスリンに対する感度を改善することであるべきである。

【0003】

2 型糖尿病の処置は、まず、ライフスタイルまたは衛生－栄養指標（HDM：食事、喫煙、身体的活動性及びスポーツ活動）の変化から構成される。もし HDM が不十分である場合、抗糖尿病剤、一般にはメトホルミンを利用すべきである。しかし、メトホルミンには、多くの医学的禁忌、例えば、慢性腎不全、アシドーシス、低酸素症、脱水症などがある。従って、メトホルミンには実質的なパラドックスがある。なぜなら、腎不全を呈している 2 型糖尿病患者の場合にはメトホルミンを処方することができないが、腎不全は、2 型糖尿病の最も一般的な結果の 1 つであるからである。他の治療剤、例えば、ジペプチジルペプチダーゼ－IV（DPP－IV）阻害剤、グルカゴン様ペプチド－1（GLP－1）アナログ、チアゾリジンジオン（TZD）、スルホニル尿素、グリコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ミグリトール、ボグリボース）、またはナトリウムグルコース共輸送体－2（SGLT2）阻害剤が開発されている。しかし、現在の治療剤の組み合わせは、患者のクオリティーオブライフ、従って彼らの医学的処置に対する順守に影響する、禁忌及び有害効果のような多数の要因を考慮する必要があるために、複雑である。さらに、メトホルミンとスルホニル尿素の組み合わせなどの特定の治療剤の組み合わせは、全死因死亡率を増大する（非特許文献 2）。

【0004】

HDM は、患者によってほとんど順守されることがないので、これらの分子に関連する有害効果及び禁忌の全てを伴う治療処置を極めて迅速に確立することが必要であり、HDM と治療処置の確立との間で 2 型糖尿病患者のケアマネジメントに適合した解決法は現在のところない。

【0005】

さらに、2 型糖尿病患者は、高リスクの心血管系罹患率－死亡率を有する。従って、ま

10

20

30

40

50

た、ケアマネジメントには、特に循環中の脂肪、体重及び動脈圧の制御などの従来の心血管系のリスクファクターを含むことも必要である。この必要性には現在、異なる治療分類のいくつかの医薬を同時に摂取することを必要とする。しかし、薬物の組み合わせ、例えば、筋傷害のリスクを増大するフィブラート類及びスタチン類の同時投与は、時には、重篤な副作用を生じる場合がある（非特許文献3）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Ismail-Beigi F New England Journal of Medicine 2012; 366: 1319-27

10

【非特許文献2】Prescrire International 2015; 24: 130-5

【非特許文献3】Denke MA Journal of Managed Care Pharmacy 2003; 9: 17-9

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

従って、特定のリスクファクター（糖質障害、脂肪障害、過剰体重、炎症、酸化ストレス、動脈性高血圧）の増大によって特徴付けられる、心臓代謝病理の確立が十分でない間、及びこれらの病理、特に2型糖尿病の発症の間に、その両方ともに用いることができる生成物が現実的に必要である。

20

【0008】

さらに、作用の「マルチターゲット (multi-target)」機構が、コンプライアンス、耐性及び有効性に関して利点を有する、防御的解決法及び医薬の必要性は緊急である。このような生成物によって、心臓代謝疾患の全体的リスクを低下すること、ならびに独立して生じる各々の機能不全及び／またはその結果を予防及び処置することが可能になる。

【0009】

本発明の目的は、心臓代謝疾患及びその合併症を予防及び処置するために有利である予防手段及び治療手段の両方に相当する、いくつかの糖質及び脂肪機能不全に対して同時に作用し得る組成物を提案することによって、これらの種々の必要性を満たすことである。

30

【課題を解決するための手段】

【0010】

その目的を満たすために、本発明は、組成物であって、少なくとも以下：

－Chrysanthellum indicum、及び

－Cynara scolymus、及び

－Vaccinium myrtillus、

から得られる分子の混合物を少なくとも含み、

分子の上記混合物はまたピペリンも含む、組成物に関する。

【0011】

これは、混合物中に存在する分子が相乗作用として作用するので、相乗作用的混合物である。

40

【0012】

Chrysanthellum indicumの抽出物、Cynara scolymusの抽出物、Vaccinium myrtillusの抽出物、及びピペリンは既に、記載されており、そのうちのいくつかは、栄養製品で用いられているが、予期せぬことに、Chrysanthellum indicumの少なくとも1つの抽出物と、Cynara scolymusの少なくとも1つの抽出物、Vaccinium myrtillusの抽出物、及びPiperの組み合わせは、ヒトまたは動物において、糖質代謝に、及び脂肪代謝にその両方に対して驚くべき結果をもたらす。

50

【0013】

その目的を満たすために、本発明はまた、少なくともピペリン、ならびに *Chrysanthellum indicum*、*Cynara scolymus* 及び *Vaccinium myrtillus* に含まれる特別な特異的分子（これらの分子は、天然であるか、及び／または合成である）からなる組成物、具体的には、少なくとも4つの分子の混合物を含む組成物に関し、この少なくとも1つの分子は、ピペリンであり、少なくとも1つの分子は、アピゲニン7- O -グルクロニド、クリサンテリンA、クリサンテリンB、カフェ酸、ルテオリン、マリチメチン、エリオジクチオール、イソオカニン、アピゲニン、ルテオリン7- O -グルコシド、マリチメイン、マレイン、エリオジクチオール7- O -グルコシド、フラボマレイン、アピゲニン8-C- α -L-アラビノシド-6-C- β -D-グルコシド（シャフトサイド）、アピゲニン6, 8-C- β -D-グルコピラノシド（ピセニン-2）、またはそれらのアナログから選択され、かつ少なくとも1つの分子は、ジカフェオイルキナ酸、スルホーモノカフェオイルキナ酸、ルテオリン、ルテオリン7- O -グルコシド、ルテオリン7- O -グルクロニド、アピゲニン7- O -グルコシド、シナロピクリン、またはそのアナログから選択され、少なくとも1つの分子は、モノカフェオイルキナ酸、デルフィニジン3-ガラクトシド、デルフィニジン3-グルコシド、シアニジン3-ガラクトシド、デルフィニジン3-アラビノシド、シアニジン3-グルコシド、ペツニジン3-ガラクトシド、シアニジン3-アラビノシド、ペツニジン3-グルコシド、ペオニジン3-ガラクトシド、ペツニジン3-アラビノシド、ペオニジン3-グルコシド、マルビジン3-ガラクトシド、マルビジン3-グルコシド、マルビジン3-アラビノシド、またはそのアナログから選択される。

【0014】

本出願では、本発明による組成物を表示するには単数形または複数形を優先することなく用いる。

【0015】

有利なことに、本発明による組成物は、慢性の高血糖症の確立を防ぎ、かつ血糖を下げ、糖化されたヘモグロビンを減少し、摂取した糖質に対する耐性の改善を可能にし、インスリンに対する感度を改善するが、脂質異常症、過剰体重及び肥満、ならびに動脈の緊張などの他の心血管系のリスクファクターにも作用し得る。さらに、既存の処置及び開発中の処置で観察されるものに関して副作用は少ないか、全くない。

【0016】

従って、本発明はまた、ヒトまたは動物において、具体的には、糖質代謝及び脂肪代謝の障害を予防するか、及び／またはそれらと戦うための、栄養製品または健康製品として特に医薬としての組成物の使用に関する。

【0017】

本発明を添付の図面に関してここで詳細に記載する。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】表9の結果に相当するインスリンに対する感度の経口試験の4つの組成物の結果（ポイントII. 1）である。

【図2】本発明による組成物によって得られる相乗効果を示す結果であって、これらの結果は、空腹時血糖についての表13の結果（ポイントII. 1）に相当する。

【図3】本発明による組成物によって得られる相乗効果を示す結果であって、これらの結果は、炭水化物耐性についての表13の結果（ポイントII. 1）に相当する。

【図4】本発明による組成物によって得られる相乗効果を示す結果であって、これらの結果は、空腹時血糖についての表14の結果（ポイントII. 1）に相当する。

【図5】本発明による組成物によって得られる相乗効果を示す結果であって、これらの結果は、炭水化物耐性についての表14の結果（ポイントII. 1）に相当する。

【図6】本発明による組成物によって得られる相乗効果を示す結果であって、これらの結果は、インスリン感度についての表14の結果（ポイントII. 1）に相当する。

【図7】インスリン感度に対する本発明による組成物及びメトホルミンによって得られる効果についての結果であって、これらの結果は、表15の結果（ポイントII. 2）に相当する。

【図8】体重における変化に対する、本発明による組成物の効果についての結果であって、これらの結果は、表15の結果（ポイントII. 2）に相当する。

【図9】空腹時血糖における変化に対する、本発明による組成物の効果についての結果であって、これらの結果は、表15の結果（ポイントII. 2）に相当する。

【図10】ウェスタンブロットの結果であって、本発明による組成物によるマウス肝臓のAMPKの量の増大を示している（ポイントII. 2）；

【図11】本発明による組成物が、急性低血糖効果がないことを示している試験の結果である（ポイントII. 3）；

【図12】体重増大における変化に対する、本発明による組成物の効果を示している試験の結果である（ポイントII. 4）。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明の主題は、組成物であって、少なくとも以下：

－*Chrysanthellum indicum*、及び

－*Cynara scolymus*、及び

－*Vaccinium myrtillus*、

から得られる分子の混合物を少なくとも含み、

分子の上記混合物はまたピペリンも含む、組成物である。

【0020】

従って、本発明は、少なくともピペリン、*Chrysanthellum indicum*由来の少なくとも1つの分子、*Cynara scolymus*由来の少なくとも1つの分子、及び*Vaccinium myrtillus*由来の少なくとも1つの分子を含む組成物に関する。

【0021】

Chrysanthellum indicum、*Cynara scolymus*及び*Vaccinium myrtillus*及びピペリンに加えて、本発明による組成物はまた、他の化合物、具体的には、*Olea europea*の抽出物も含み得る。この場合、本発明による組成物は、*Chrysanthellum indicum*由来の少なくとも1つの分子、*Cynara scolymus*由来の少なくとも1つの分子、*Vaccinium myrtillus*由来の少なくとも1つの分子、及び*Olea europea*由来の少なくとも1つの分子、ならびにピペリンを含む。

【0022】

第一の実施形態によれば、本発明による組成物は、少なくとも：

－*Chrysanthellum indicum*の抽出物、及び

－*Cynara scolymus*の抽出物、及び

－*Vaccinium myrtillus*の抽出物、及び

－合成のピペリン及び／またはピペリンを含有する*Piper*の抽出物を含む。

【0023】

本発明の目的のためには、「植物「X」の抽出物または植物「X」原料の抽出物」という用語は、任意の適切なプロセスを通じて植物「X」から得られる、少なくとも1つの分子、優先的には1セットの分子を意味する。具体的には水性の抽出物（水性溶媒を用いて得られる）、アルコール抽出物（アルコール溶媒を用いて得られる）、または有機溶媒を用いて、または天然の脂肪物質もしくは天然の脂肪物質の混合物、特に植物油もしくは植物油の混合物を用いる、抽出物を指してもよい。「水性溶媒」という用語は、完全にまたは部分的に水からなる任意の溶媒を意味する。従って、水自体、任意の割合の水性アルコール溶媒、または水、及びグリセロールもしくはプロピレングリコールなどの化合物の任意の割合からなる溶媒を指す場合がある。アルコール溶媒の中でも、特にエタノールを指

す場合がある。

【0024】

本発明の目的のために、「植物または植物原材料 (plant or plant raw material)」という用語は、植物全体または植物の一部を意味し、これには、特定の処理をまだ受けておらず、植物調製物の製造にふくまれることを意図している細胞培養物を含む。

【0025】

この植物抽出物は、任意の適切なプロセスを介して、例えば、以下のステップを含むプロセスを介して得てもよい：

- 固体／液体抽出
- 分離／加圧
- 濾過
- エバポレーション
- 乾燥
- 必要に応じて添加物の組み込み
- ホモジナイゼーション
- コンディショニング。

【0026】

Chrysanthellum indicum の抽出物は、好ましくは、植物全体の抽出物であるか、または地上部の抽出物である。

【0027】

これは、具体的には、水性－アルコール性もしくは水性もしくは亜臨界の CO_2 もしくは亜臨界の H_2O 抽出物であってもよく、あるいは標準的な加熱によって、またはマイクロ波周波数もしくは超音波のもとで行われる熱処理と組み合わせてもよい。

【0028】

植物／抽出物の比は優先的には、1／1 及び 100／1、具体的には 1／1 及び 25／1 である。

【0029】

本発明による組成物は、ヒトへ用いることを意図した場合、優先的には、その組成物が投与されるヒトの体重 1 kg あたり、かつ 1 日あたり、少なくとも 0.00001 g、具体的には 0.00001 g ～ 0.60 g の *Chrysanthellum indicum* の抽出物の投与を可能にする量の *Chrysanthellum indicum* の抽出物を含む。

【0030】

好ましくは、*Chrysanthellum indicum* の抽出物は、アピゲニン 7- O -グルクロニド、クリサンテリン A、クリサンテリン B、カフェ酸、ルテオリン、マリチメチン、エリオジクチオール、イソオカニン、アピゲニン、ルテオリン 7- O -グルコシド、マリチメイン、マレイン、エリオジクチオール 7- O -グルコシド、フラボマレイン、アピゲニン 8-C- α -L-アラビノシド-6-C- β -D-グルコシド (シャフトサイド)、アピゲニン 6, 8-C- β -D-グルコピラノシド (ピセニン-2)、またはそのアナログから選択される少なくとも 1 つの分子を含む。好ましくは、この抽出物は、少なくともアピゲニン 7- O -グルクロニドを含む。

【0031】

本発明の目的のためには、「アナログ (analog)」という用語は、別の化合物と同様の化学構造を有するが、特定の構成要素によってそれとは異なっている全ての化合物を意味する。これは、他の原子、官能基、または小構造で置き換えられる 1 つ以上の原子、官能基、小構造によって異なる場合がある。言及され得る例としては、アピゲニン 7- O -グルクロニドアナログ、例えば、アピゲニン 7-アピオグルコシド、アピゲニン 8-C-グルコシド (ピテキシン)、アピゲニン 6-C-グルコシド (イソピテキシン)、アピゲニン 7- O -ネオヘスペリドシド、アピゲニン 7-グルコシド、アピゲニン 7-アピ

オグルコシドが挙げられる。

【0032】

Cynara scolymus の抽出は好ましくは、葉または根の抽出物である。これは具体的には、水-アルコール性もしくは水性または臨界未満 CO_2 もしくは臨界未満 H_2O 抽出であってもよく、あるいは標準的な加熱によってまたはマイクロ波周波数下もしくは超音波下で行われる熱処理と組み合わせられてもよい。

【0033】

植物／抽出物比は優先的には、 $1/1 \sim 100/1$ 、具体的には $1/1 \sim 30/1$ である。

【0034】

本発明による組成物は、ヒトについて意図した場合、優先的には、その組成物が投与される人の体重 1 kg あたり、かつ1日あたり少なくとも 0.00001 g 、具体的には $0.00001\text{ g} \sim 0.60\text{ g}$ の *Cynara scolymus* の抽出物の投与を可能にする量の *Cynara scolymus* の抽出物を含む。好ましくは、*Cynara scolymus* の抽出物は、ジカフェオイルキナ酸、スルホーモノカフェオイルキナ酸、ルテオリン、ルテオリン7- O -グルコシド、ルテオリン7- O -グルクロニド、アピゲニン7- O -グルコシド、シナロピクリン、またはそのアナログから選択される少なくとも1つの分子を含む。

【0035】

優先的には、この抽出物は、少なくとも1つのジカフェオイルキナ酸を含む。

【0036】

Vaccinium myrtillus の抽出物は、優先的には果実または葉の抽出物である。

【0037】

これは具体的には、水-アルコール性もしくは水性または臨界未満 CO_2 もしくは臨界未満 H_2O 抽出であってもよく、あるいは標準的な加熱によってまたはマイクロ波周波数下もしくは超音波下で行われる熱処理と組み合わせられてもよい。

【0038】

植物／抽出物比は、優先的には $1/1 \sim 200/1$ 、具体的には $1/1 \sim 60/1$ である。

【0039】

これがヒトについて意図している場合、本発明による組成物は、優先的にはその組成物が投与される人の体重 1 kg あたり、かつ1日あたり少なくとも 0.00001 g 、具体的には $0.00001\text{ g} \sim 0.60\text{ g}$ の *Vaccinium myrtillus* の抽出物の投与を可能にする *Vaccinium myrtillus* の抽出物の量を含む。好ましくは、*Vaccinium myrtillus* の抽出物は、モノカフェオイルキナ酸、デルフィニジン3-ガラクトシド、デルフィニジン3-グルコシド、シアニジン3-ガラクトシド、デルフィニジン3-アラビノシド、シアニジン3-グルコシド、ペツニジン3-ガラクトシド、シアニジン3-アラビノシド、ペツニジン3-グルコシド、ペオニジン3-ガラクトシド、ペツニジン3-アラビノシド、ペオニジン3-グルコシド、マルビジン3-ガラクトシド、マルビジン3-グルコシド、マルビジン3-アラビノシド、またはそのアナログから選択される少なくとも1つの分子を含む。優先的には、この抽出物は、少なくとも1つのモノカフェオイルキナ酸を含む。

【0040】

本発明による組成物に存在するピペリンは、*Piper* の抽出物に含まれてもよいし、または合成のピペリンであってもよい。

【0041】

ピペリンの位相幾何学式は以下のとおりである。

【0042】

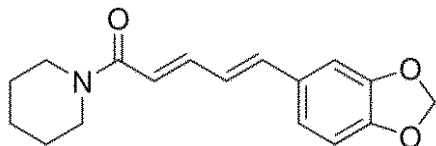
10

20

30

40

【化 1】



【0043】

本発明による組成物は、ヒトについて意図した場合、優先的にはその組成物が投与される人の体重1kgあたり、かつ1日あたり少なくとも0.001mg、具体的には0.001g~166mgのペペリンの投与を可能にする量のペペリンを含む。

10

【0044】

ペペリンがPiperの抽出物に含まれる場合、本発明による組成物の混合物は、このような抽出物を含む。Piperの抽出物は優先的には、Piper nigrumの抽出物、Piper aduncumの抽出物及び／またはPiper longumの抽出物である。

【0045】

Piperの抽出物は好ましくは、果実または葉の抽出物である。

【0046】

これは、具体的には、水-アルコール性もしくは水性または臨界未満CO₂もしくは臨界未満H₂O抽出であってもよく、あるいは標準的な加熱によってまたはマイクロ波周波数下もしくは超音波下で行われる熱処理と組み合わせられてもよい。

20

【0047】

植物／抽出物比は、優先的には1／1~10000／1、具体的には1／1~200／1である。

【0048】

この抽出物は、優先的には、その抽出物の総重量に対して重量として少なくとも1%のペペリンを含む。

【0049】

従って、本発明による組成物の混合物は、優先的には：

—少なくともペペリン、及び

30

—アピゲニン7-O-グルクロニド、クリサンテリンA、クリサンテリンB、カフェ酸、ルテオリン、マリチメチン、エリオジクチオール、イソオカニン、アピゲニン、ルテオリン7-O-グルコシド、マリチメイン、マレイン、エリオジクチオール7-O-グルコシド、フラボマレイン、アピゲニン8-C- α -L-アラビノシド-6-C- β -D-グルコシド（シャフトサイド）、アピゲニン6,8-C- β -D-グルコピラノシド（ピセニン-2）、またはそのアナログ、優先的にはアピゲニン7-O-グルクロニドから選択される少なくとも1つの分子、及び

—ジカフェオイルキナ酸、スルホモノカフェオイルキナ酸、ルテオリン、ルテオリン7-O-グルコシド、ルテオリン7-O-グルクロニド、アピゲニン7-O-グルコシド、シナロピクリン、またはそのアナログ、優先的にはジカフェオイルキナ酸から選択される少なくとも1つの分子、及び

40

—モノカフェオイルキナ酸、デルフィニジン3-ガラクトシド、デルフィニジン3-グルコシド、シアニジン3-ガラクトシド、デルフィニジン3-アラビノシド、シアニジン3-グルコシド、ペツニジン3-ガラクトシド、シアニジン3-アラビノシド、ペツニジン3-グルコシド、ペオニジン3-ガラクトシド、ペツニジン3-アラビノシド、ペオニジン3-グルコシド、マルビジン3-ガラクトシド、マルビジン3-グルコシド、マルビジン3-アラビノシド、またはそのアナログ、優先的には少なくとも1つのモノカフェオイルキナ酸から選択される少なくとも1つの分子、を含む。

【0050】

50

Chrysanthellum indicum、*Cynara scolymus* 及び *Vaccinium myrtillus* の抽出物、ならびにピペリンに加えて、本発明による混合物はまた、他の化合物、具体的には *Olea europaea* の抽出物も含んでもよい。

【0051】

Olea europaea の抽出物は、優先的には葉または果実の抽出物である。

【0052】

これは、具体的には、水-アルコール性もしくは水性または臨界未満 CO_2 もしくは臨界未満 H_2O 抽出であってもよく、あるいは標準的な加熱によってまたはマイクロ波周波数下もしくは超音波下で行われる熱処理と組み合わせられてもよい。

10

【0053】

植物／抽出物比は、優先的には $1/1 \sim 200/1$ 、具体的には $1/1 \sim 60/1$ である。

【0054】

本発明による組成物は、ヒトについて意図した場合、優先的にはその組成物が投与される人の体重 1 kg あたり、かつ1日あたり少なくとも 0.00001 g 、具体的には $0.00001\text{ g} \sim 0.60\text{ g}$ の *Olea europaea* の抽出物の投与を可能にする量の *Olea europaea* の抽出物を含む。

【0055】

好ましくは、*Olea europaea* の抽出物は、オレウロペイン及びヒドロキシチオスオール、またはそのアナログから選択される少なくとも1つの分子を含む。

20

【0056】

本発明の目的のためには、「混合物」という用語は、化学的に相互作用する場合もあるし、または相互作用しない場合もある、固体、液体またはガスの形態の物質（抽出物及び／または分子）の組み合わせを意味する。

【0057】

本発明による抽出物の混合物は、当業者に公知の任意のプロセスを介して得られる。これは、構成要素の単純な混合によって得てもよい。

【0058】

優先的には、混合物中の *Chrysanthellum indicum* の抽出物／*Cynara scolymus* の抽出物／*Vaccinium myrtillus* の抽出物／ピペリンの比は、 $0.01/0.01/0.01/0.0001$ 及び $10/10/10/10$ である。

30

【0059】

1つの変化型によれば、いくつかの植物抽出物からなる混合物に加えて、またはいくつかの植物抽出物からなる混合物の代わりに、本発明による組成物の分子の混合物は、少なくとも以下を含んでもよい：

— *Chrysanthellum indicum*、*Cynara scolymus* 及び *Vaccinium myrtillus* 及び *Piper* から選択される少なくとも2つの植物の混合物から得られた単一の抽出物、ならびに必要に応じて、

40

— *Chrysanthellum indicum* 抽出物（単一抽出物の植物の混合物が *Chrysanthellum indicum* を含まない場合）、

— *Cynara scolymus* 抽出物（単一抽出物の植物の混合物が *Cynara scolymus* を含まない場合）、

— *Vaccinium myrtillus* 抽出物（単一抽出物の植物の混合物が *Vaccinium myrtillus* を含まない場合）、

— ピペリンまたは *Piper* の抽出物（単一抽出物の植物の混合物が *Piper* を含まない場合）。

【0060】

優先的には、組成物が単一抽出物を含む場合、これは：

50

—少なくとも *Chrysanthellum indicum*、*Cynara scolymus* 及び *Vaccinium myrtillus* 及び *Piper* から得られる単一抽出物、ならびに／または

—ペペリンならびに少なくとも *Chrysanthellum indicum*、*Cynara scolymus* 及び *Vaccinium myrtillus* から得られる単一抽出物を含む。

【0061】

本発明の目的のためには、「いくつかの植物「X」または植物「X」原料から得られる単一抽出物」という用語は、任意の適切なプロセスを介して少なくとも2つの植物「X」の混合物から得られるあるセットの分子を意味する。特に、水性抽出物（水性溶媒を用いて得た）、アルコール性抽出物（アルコール性溶媒を用いて得た）、または有機溶媒を用いて、または天然の脂肪物質もしくは天然の脂肪物質の混合物、特に植物油または植物油の混合物を用いて得た抽出物、を指す場合もある。「水性溶媒」という用語は、全体としてまたは部分的に水からなる任意の溶媒を意味する。従って、水自体、任意の割合の水性—アルコール性溶媒、または水、及び任意の割合のグリセロールもしくはプロピレングリコールなどの化合物からなる溶媒を指す場合もある。アルコール性溶媒の中でも、特にエタノールを指してもよい。

10

【0062】

本発明の目的のために、「植物または植物原料」という用語は、植物全体または植物の一部を意味し、これにはまだ特定の処理を受けておらず、かつ植物調製物の製造に含まれることを意図する細胞培養物を含む。

20

【0063】

植物「X」の混合物の単一抽出物は、任意の適切なプロセスを介して、例えば、以下のステップを包含するプロセスを介して得てもよい：

- 固体／液体抽出
- 分離／加圧
- 濾過
- エバポレーション
- 乾燥
- 添加物の必要に応じた取り込み
- ホモジナイゼーション
- コンディショニング。

30

【0064】

優先的には、単一抽出物を得るための植物原料として *Chrysanthellum indicum* の植物全体または地上部を利用する。単一抽出物は、優先的には単一抽出物を調製するために用いられる植物の混合物の総重量に対して、少なくとも0.1重量%の *Chrysanthellum indicum* の植物全体または地上部から調製される。

【0065】

優先的には、単一抽出物を得るための植物原料として *Cynara scolymus* の葉または根を利用する。単一抽出物は、優先的には単一抽出物を調製するために用いられる植物の混合物の総重量に対して、少なくとも0.1重量%の *Cynara scolymus* の葉または根から調製される。

40

【0066】

優先的には、単一抽出物を得るための植物原料として *Vaccinium myrtillus* の果実または葉を利用する。単一抽出物は、優先的には単一抽出物を調製するために用いられる植物の混合物の総重量に対して、少なくとも0.1重量%の *Vaccinium myrtillus* の果実または葉から調製される。

【0067】

単一抽出物が、*Piper* を含む植物の混合物から得られる場合、*Piper Pipe*

50

*Piper nigrum*の、*Piper aduncum*の及び／または*Piper longum*の果実または葉を、優先的には、単一抽出物を得るための植物原料として用いる。単一抽出物は優先的には、単一抽出物を調製するために用いられる植物の混合物の総重量に対して、少なくとも0.0001重量%の*Piper nigrum*の、*Piper aduncum*の及び／または*Piper longum*の果実または葉から調製される。

【0068】

従って、単一抽出物は、他の分子に加えて、少なくともオレウロペイン、ヒドロキシチオスオール、及び／または少なくともピペリンを含んでもよい。

【0069】

好ましくは、単一抽出物は、以下を含む：

ーアピゲニン7- O -グルクロニド、クリサンテリンA、クリサンテリンB、カフェ酸、ルテオリン、マリチメチン、エリオジクチオール、イソオカニン、アピゲニン、ルテオリン7- O -グルコシド、マリチメイン、マレイン、エリオジクチオール 7- O -グルコシド、フラボマレイン、アピゲニン8-C- α -L-アラビノシド-6-C- β -D-グルコシド（シャフトサイド）、アピゲニン6, 8-C- β -D-グルコピラノシド（ビセニン-2）、またはそのアナログ、優先的にはアピゲニン7- O -グルクロニドから選択される少なくとも1つの分子、及び

ージカフェオイルキナ酸、スルホーモノカフェオイルキナ酸、ルテオリン、ルテオリン7- O -グルコシド、ルテオリン7- O -グルクロニド、アピゲニン7- O -グルコシド、シナロピクリン、またはそのアナログ、優先的にはジカフェオイルキナ酸から選択される少なくとも1つの分子、及び

ーモノカフェオイルキナ酸、デルフィニジン3-ガラクトシド、デルフィニジン3-グルコシド、シアニジン3-ガラクトシド、デルフィニジン3-アラビノシド、シアニジン3-グルコシド、ペツニジン3-ガラクトシド、シアニジン3-アラビノシド、ペツニジン3-グルコシド、ペオニジン3-ガラクトシド、ペツニジン3-アラビノシド、ペオニジン3-グルコシド、マルビジン3-ガラクトシド、マルビジン3-グルコシド、マルビジン3-アラビノシド、またはそのアナログ、優先的には少なくとも1つのモノカフェオイルキナ酸から選択される少なくとも1つの分子、及び

ーピペリン。

【0070】

Chrysanthellum indicum、*Cynara scolymus*及び*Vaccinium myrtillus*に加えて、本発明による組成物の単一抽出物はまた、優先的には*Olea europaea*から得てもよい。優先的には、単一抽出物を得るための植物原料として、*Olea europaea*の葉または果実を利用する。単一抽出物は、優先的には単一抽出物を調製するために用いられる植物の混合物の総重量に対して少なくとも0.1重量%の*Olea europaea*の葉または果実から調製される。

【0071】

特に適切な実施形態は、*Chrysanthellum indicum*、*Cynara scolymus*、*Vaccinium myrtillus*、*Piper*及び*Olea europaea*から得られる単一抽出物を含む組成物である。

【0072】

単一抽出物を含む本発明による組成物は、ヒトについて意図した場合、優先的にはこの組成物が投与される人の体重1kgあたり、かつ1日あたり少なくとも0.00001g、体的には0.00001g~0.60gの単一抽出物の投与に相当する量の単一抽出物を含む。

【0073】

従って、植物抽出物及び／または1つ以上の単一抽出物を含む本発明による組成物は以下を含む：

10

20

30

40

50

ーアピゲニン7- O -グルクロニド、クリサンテリンA、クリサンテリンB、カフェ酸、ルテオリン、マリチメチン、エリオジクチオール、イソオカニン、アピゲニン、ルテオリン7- O -グルコシド、マリチメイン、マレイン、エリオジクチオール 7- O -グルコシド、フラボマレイン、アピゲニン8-C- α -L-アラビノシド-6-C- β -D-グルコシド（シャフトサイド）、アピゲニン6, 8-C- β -D-グルコピラノシド（ピセニン-2）、またはアナログ、優先的にはアピゲニン7- O -グルクロニドから選択される少なくとも1つの分子、及び

ージカフェオイルキナ酸、スルホーモノカフェオイルキナ酸、ルテオリン、ルテオリン7- O -グルコシド、ルテオリン7- O -グルクロニド、アピゲニン7- O -グルコシド、シナロピクリン、またはそのアナログ、優先的にはジカフェオイルキナ酸から選択される少なくとも1つの分子、及び、

ーモノカフェオイルキナ酸、デルフィニジン3-ガラクトシド、デルフィニジン3-グルコシド、シアニジン3-ガラクトシド、デルフィニジン3-アラビノシド、シアニジン3-グルコシド、ペツニジン3-ガラクトシド、シアニジン3-アラビノシド、ペツニジン3-グルコシド、ペオニジン3-ガラクトシド、ペツニジン3-アラビノシド、ペオニジン3-グルコシド、マルビジン3-ガラクトシド、マルビジン3-グルコシド、マルビジン3-アラビノシド、またはそのアナログ、優先的には少なくとも1つのモノカフェオイルキナ酸から選択される少なくとも1つの分子、及び

ー少なくともピペリン、

ー及び必要に応じて、優先的にはオレウロペイン、ヒドロキシチオスオール、またはそのアナログから選択される少なくとも1つの分子。

【0074】

別の態様によれば、本発明はまた、以下の少なくとも4つの分子の混合物を含む組成物に関し、これらの分子は可能性としては、合成分子及び／または天然分子であり、特に植物原料由来である：

ーアピゲニン7- O -グルクロニド、クリサンテリンA、クリサンテリンB、カフェ酸、ルテオリン、マリチメチン、エリオジクチオール、イソオカニン、アピゲニン、ルテオリン7- O -グルコシド、マリチメイン、マレイン、エリオジクチオール 7- O -グルコシド、フラボマレイン、アピゲニン8-C- α -L-アラビノシド-6-C- β -D-グルコシド（シャフトサイド）、アピゲニン6, 8-C- β -D-グルコピラノシド（ピセニン-2）、またはそのアナログから選択される少なくとも1つの分子、及び

ージカフェオイルキナ酸、スルホーモノカフェオイルキナ酸、ルテオリン、ルテオリン7- O -グルコシド、ルテオリン7- O -グルクロニド、アピゲニン7- O -グルコシド、シナロピクリン、またはそのアナログから選択される少なくとも1つの分子、及び

ーモノカフェオイルキナ酸、デルフィニジン3-ガラクトシド、デルフィニジン3-グルコシド、シアニジン3-ガラクトシド、デルフィニジン3-アラビノシド、シアニジン3-グルコシド、ペツニジン3-ガラクトシド、シアニジン3-アラビノシド、ペツニジン3-グルコシド、ペオニジン3-ガラクトシド、ペツニジン3-アラビノシド、ペオニジン3-グルコシド、マルビジン3-ガラクトシド、マルビジン3-グルコシド、マルビジン3-アラビノシド、またはそのアナログから選択される少なくとも1つの分子、及び

ー少なくともピペリン。

【0075】

第一の3つの分子のうちの少なくとも1つは、合成の分子である。実際は、合成であっても天然であってもよいピペリンとは独立して、他の分子のうちの少なくとも1つは合成の分子である。

【0076】

これらの少なくとも4つの分子に加えて、この混合物はまた、オレウロペイン、ヒドロキシチオスオール、またはそのアナログ（これらの分子は可能性としては、合成または天然の分子である）から選択される少なくとも1つの分子も含んでもよい。

【0077】

特に適切な変化型によれば、この混合物は、少なくとも1つのジカフェオイルキナ酸、アピゲニン7-O-グルクロニド、モノカフェオイルキナ酸、ピペリン及びオレウロペインを含む。本発明による組成物の分子の混合物は、排他的に、ジカフェオイルキナ酸、アピゲニン7-O-グルクロニド、モノカフェオイルキナ酸、ピペリン及びオレウロペインから構成されてもよい。

【0078】

他の変化型によれば、本発明による組成物は、本出願で示される目的の抽出物（単数または複数）及び分子の混合物を含んでもよい（例えば、*Chrysanthellum indicum*の抽出物、及びジカフェオイルキナ酸、スルホーモノカフェオイルキナ酸、ルテオリン、ルテオリン7-O-グルコシド、ルテオリン7-O-グルクロニド、アピゲニン7-O-グルコシド、シナロピクリン、またはそのアナログから選択される少なくとも1つの分子、及びモノカフェオイルキナ酸、デルフィニジン3-ガラクトシド、デルフィニジン3-グルコシド、シアニジン3-ガラクトシド、デルフィニジン3-アラビノシド、シアニジン3-グルコシド、ペツニジン3-ガラクトシド、シアニジン3-アラビノシド、ペツニジン3-グルコシド、ペオニジン3-ガラクトシド、ペツニジン3-アラビノシド、ペオニジン3-グルコシド、マルビジン3-ガラクトシド、マルビジン3-グルコシド、マルビジン3-アラビノシド、またはそのアナログ、及び少なくとも1つの分子、など）。

【0079】

本発明による組成物は、それらの異なる変化型では、排他的に、記載される要素（植物抽出物及び／または単一の抽出物（単数または複数）及び／または少なくとも4つの分子の混合物）から構成されてもよいし、そうでなければまた、植物抽出物及び／または単一の抽出物（単数または複数）に加えて少なくとも1つの追加された要素（生成物、分子、抽出物、活性成分、賦形剤など）を含んでもよく、または少なくとも4つの分子の混合物からなってもよく、この追加の要素は潜在的には以下から選択される：

－以下のビタミン：B1、B2、B3、B5、B6、B8、B9、B12、C、A、D、E、K1及びK2；

－以下の化合物：オベチコール酸、コロソリン酸、 ω 6及び／または ω 3ファミリーの多価不飽和脂肪酸、オロチン酸、パンガミン酸、パラ-アミノ安息香酸、アミグダリン、 β グルカン、カルニチン、ジメチルグリシン、イメグリミン、イソフラボン、L-アルギニン、オキシトシン、ペクチン、ピリドキサミン、レスベラトロール、ビニフェリン、L-シトルリン；

－以下の微量元素及び鉱物：ヒ素、ホウ素、カルシウム、銅、鉄、フッ素、ヨウ素、リチウム、マンガン、マグネシウム、モリブデン、ニッケル、リン、セレン、バナジウム、亜鉛；

－以下の非必須の性質の微視的成分：コンジュゲートされたリノレン酸、リボ酸、カロチノイド、カルニチン、コリン、コエンザイムQ10、植物ステロール類、タンニン及びリグナンファミリーのポリフェノール類、タウリン；

－フルクトーオリゴサッカライド類、ガラクトーオリゴサッカライド類；

－乳酸－発酵性細菌；

－酵母、例えば、赤米酵母（*Monascus purpureus*）；

－真菌、例えば、マイタケ；

－食品及び医薬品部門に適合する昆虫由来の生成物；

－マリファナ及びハッシシ；

－コーティング剤：例えば、ヒプロメロース、微結晶性セルロース、ステアリン酸、滑石、スクロース、セラック、ポビドン、蜜ろう；

－香料：例えば、ブルーベリーの天然の香料またはイチゴの天然の香料；

－酸性化剤、例えば、リンゴ酸；

－抗凝集剤：例えば、二酸化ケイ素またはステアリン酸マグネシウム；

－増粘剤、例えば、キサンタンガム、コロイド状シリカ、脂肪酸のモノグリセリド及び

10

20

30

40

50

ジグリセリド；

－安定化剤、例えば、リン酸カルシウム；

－乳化剤、例えば、大豆レシチン；

－充填剤、例えば、コーンスターチ；

－賦形剤：例えば、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウムまたはリン酸二カルシウム。

【0080】

本発明による組成物はまた、以下の植物原料のうちの少なくとも1つの1つ以上の抽出物、及び／もしくは以下の植物材料のうちの少なくとも1つに含まれる1つ以上の分子を含んでもよく、ならびに／または単一抽出物はまた、以下の植物原料のうちの少なくとも1つから得てもよい：Abelmoschus esculentus、Abies Alba、Abies balsamea、Abies sibirica、Acacia nilotica、Acacia senegal、Achillea millefolium、Achyranthes bidentata、Acmella oleacea、Actaea racemosa、Actinidia chinensis、Actinidia deliciosa、Adansonia digitata、Adiantum capillus-veneris、Aesculus hippocastanum、Afromomum melegueta、Agathosma betulina、Agathosma crenulata、Agathosma erratifolia、Agrimonia eupatoria、Ajuga reptans、Albizia julibrissin、Alchemilla vulgaris、Alliaria petiolata、Allium ampeloprasum、Allium cepa、Allium sativum、Allium schoenoprasum、Allium ursinum、Alnus glutinosa、Aloe ferox、Aloe vera、Aloysia citriodora、Alpinia galanga、Alpinia hainanensis、Alpinia officinarum、Alpinia oxyphylla、Althaea officinalis、Ammi visnaga、Amorphophallus konjac、Ananas comosus、Andographis paniculata、Anemarrhena asphodeloides、Anethum graveolens、Angelica archangelica、Angelica dahurica、Angelica pubescens、Angelica sinensis、Antennaria dioica、Anthriscus cerefolium、Anthyllis vulneraria、Aphanizomenon flos-aquae Ral fs、Apium graveolens、Arachis hypogaea、Aralia elata、Arctium lappa、Arctium minus、Argania spinosa、Armorica rustanica、Artemisia dracunculus、Artemisia vulgaris、Ascophyllum nodosum、Aspalathus linearis、Asparagus officinalis、Astragalus membranaceus、Atractylodes lancea、Atractylodes macrocephala、Auracaria columnaris、Avena sativa、Ayahuasca、Baccharis genistelloides、Bacopa monnieri、Ballota nigra、Bambusa bambos、Bellis perennis、Berberis vulgaris、Beta vulgaris、Betula alleghaniensis、Betula pendula、Betula pubescens、Bixa orellana、Borago officinalis、Boswellia serrata、Brassica napus、Brassica nigra、Brassica oleracea、Brassica rapa、Bupl

10

20

30

40

50

eum chinense, Calendula officinalis, Cal-
 luna vulgaris, Camellia sinensis, Capsella
 bursa-pastoris, Capsicum annuum, Carex a-
 renaria, Carica papaya, Carlina acaulis, Ca-
 rphephorus odoratissimus, Carpinus betulus
 , Carthamus tinctorius, Carum carvi, Cassia
 fistula, Castanea sativa, Centaurea centa-
 urium, Centaurea cyanus, Centaurium erythr-
 aea, Centella asiatica, Cerasus vulgaris, C-
 eratonia siliqua, Chaenomelum nobile, Chl- 10
 orella vulgaris, Chondrus crispus, Chrysan-
 thellum indicum, Cichorium intybus, Cincho-
 na officinalis, cinchona pubescens, Cinnam-
 omum camphora, Cinnamomum cassia, Cinnamom-
 um verum, Cistanche salsa, Cistus incanus,
 Citrus aurantium, Citrus limon, Citrus max-
 ima, Citrus medica, Citrus myrtifolia, Citr-
 us reticulata blanco, Citrus sinensis, Ci-
 trus paradisi, Clinopodium vulgare, Cnicus
 benedictus, Cochlearia officinalis, Cocos 20
 nucifera, Codonopsis pilosula, Coffea can-
 ephora, Coix lacryma-jobi var. mayyuen St-
 apf, Cola acuminata, Cola ballayi cornu, Co-
 la nitida, Combretum micranthum, Commiphor-
 a mukul, Conyza canadensis, Coriandrum sat-
 ivum, Cornus officinalis, Corylus avellana
 , Corymbia citriodora, Crataegus laevigata
 , Craetegus monogyna, Crithmum maritimum, C-
 rocus sativus, Cucumis melo, Cucurbita pep-
 o, Cuminum cyminum, Cupressus sempervirens 30
 , Cuscuta chinensis, Cyamopsis tetragonolo-
 ba, Cyathula officinalis, Cyclanthera peda-
 ta, Cydonia oblonga, Cymbopogon martini, Cy-
 mbopogon nardus, Cymbopogon winterianus, C-
 ynara cardunculus, Cyperus rotundus, Daucu-
 s carota, Dendranthema grandiflorum, Desmo-
 dium adscendens, Dimocarpus longan, Diosco-
 rea oppositifolia, Dioscorea villosa, Diosp-
 yros kaki Thunb., Dunaliella salina, Echi- 40
 nacea augustifolia, Echinacea pallida, Ech-
 inacea purpurea, Elaegnus rhamnoides, Alet-
 taria cardamomum, Eleutherococcus sentico-
 sus, Elymus repens, Epiobium augustifolium
 , Epilobium parviflorum, Equisetum arvense
 , Erica cinerea, Erica tetralix, Eriobotrya
 japonica, Eriodictyon californicum, Erodi-
 um cicutarium, Eryngium campestre, Eschsch-
 olzia californica, Eucalyptus dives Schau-
 er, Eucalyptus globulus, Eucalyptus radiat-
 a, Eucalyptus smithii F. Muell, Eucommia ul 50

moides, *Eugenia uniflora*, *Eugenia jambolana*, *Euphrasia stricta* D. Wolff, *Euterpe oleracea*, *Fagopyrum esculentum* Moench, *Follopia japonica*, *Ferula assa-foetida*, *Ficus carica*, *Filipendula ulmaria*, *Foeniculum vulgare* Mill., *Forsythia suspensa*, *Fragaria dodonei* Ard., *Frangula purshiana* Cooper, *Fraxinus excelsior*, *Fraxinus ortus*, *Fucus serratus*, *Fucus vesiculosus*, *Fumaria officinalis*, *Galeopsis segetum* Neck., *Galium odotarium*, *Galium verum*, *Gardenia jasminoides* J. Ellis, *Gastrodia elata* Blume, *Gelidium cornutum* J. V. Lamouroux, *Gentiana lutea*, *Geranium robertianum*, *Geum urbanum*, *Ginkgo biloba*, *Glycine max*, *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Gracilaria gracilis*, *Grindelia camporum* Greene, *Grindelia robusta* Nutt., *Grindelia squarrosa* Dunal, *Gymnema sylvestris*, *Haematococcus pluvialis*, *Hamamelis virginiana*, *Harpagophytum procumbens*, *Harpagophytum zeyheri* Decne., *Hedeoma plegioides* Pers., *Helianthus annuus*, *Helianthus tuberosus*, *Helichrysum arenarium*, *Helichrysum stoechas*, *Herniaria glabra*, *Hibiscus sabdariffa*, *Hieracium pilosella*, *Himantalia elongata*, *Hordeum vulgare*, *Houttuynia cordata* Thunb., *Huperzia serrata*, *Hyssopus officinalis*, *Ilex paraguariensis* A. St. - Hill, *Illicium verum*, *Impatiens balsamina*, *Inula britannica*, *Inula helenium*, *Jasminum grandiflorum*, *Jasminum officinale*, *Juniperus communis*, *Justicia adhatoda*, *Kavalama ursens*, *Krameria lappacea*, *Lagerstroemia speciosa*, *Laminaria digitata*, *Laminaria hyperborea*, *Lamium album*, *Larix decidua*, *Larix occidentalis*, *Laurus nobilis*, *Lavandula angustifolia*, *Lavandula latifolia*, *Ledum palustre*, *Leonurus cardiaca*, *Lepidium meyenii* Walp., *Lepidium sativum*, *Lespedeza capitata*, *Levisticum officinale*, *Lindera aggregata*, *Linus usitatissimum*, *Liquidambar styraciflua*, *Lotus corniculatus*, *Lycium chinense*, *Lycium barbarum*, *Lycopersicon esculentum*, *Lycopodium clavatum*, *Lycopus europaeus*, *Lyttrum salicaria*, *Macadamia ternifolia* F. muell, *Macrocytis pyrifera*, *Magnolia officinalis*, *Malpighia glabra*, *Malus pumila*, *Malus domestica*, *Malus sylvestris*, *Malva sylvestris*, *Mangifera indica*, *Maranta arundinacea*

ea, Marrubium vulgare, Marsdenia cundurango, Marsdenia sylvestris, Mastocarpus stellatus, Matricaria chamomilla, Medicago sativa, Melaleuca alternifolia, Melaleuca cajuputi Powell, Melaleuca leucadendra, Melaleuca quinquerivaria, Melaleuca viridiflora, Melilotus altissimus Thuill., Melilotus officinalis, Mentha arvensis, Mentha x piperita, Menyanthes trifoliata, Mesembryanthemum crystallinum, Monarda didyma, Morinda citrifolia, Morinda officinalis, Morus alba, Morus nigra, Murraya koenigii, Musa x paradisiaca, Myrciaria dubia, Myristica fragrans Houtt., Myroxylon balsamum, Myrtus communis, Nardostachys jatamansi, Nasturtium officinale R. Br., Nelumbo nucifera Gaertn., Nepeta cataria, Nepeta tenuifolia Benth., Nigella sativa, Ocimum basilicum, Oenothera biennis, Ononis spinosa, ophiopogon japonicus, Opuntia ficus-indica, Origanum compactum Benth., Origanum majorana, Origanum vulgare, Orthosiphon aristatus, Oryza sativa, Paeonia lactiflora, Paeonia x suffruticosa Andrews, Palmaria palmata, Panax ginseng, Panax quinquefolius, Panicum miliacium, Papaver rhoeas, Parietaria officinalis, Passiflora edulis Sims, Pastinaca sativa, Paullinia cupana Kunth, Pelargonium graveolens, Perilla frutescens, Persea americana, Persicaria bistorta, Persicaria maculosa Gray, Petroselinum crispum, Peucedanum ostruthium, Peumus boldus Molina, Phaseolus vulgaris, Phellodendron amurense, Photinia melancarpa, Phyllanthus emblica, Physalis alkekengi, Phymatolithon calcareum, Picea abies, Pimenta dioica, Pimenta racemosa, Pimpinella anisum, Pimpinella major, Pimpinella saxifraga, Pinus mugo Turra, Pinus pinaster Aiton, Pinus sylvestris, Pistacia lentiscus, Plantago arenaria, Plantago lanceolata, Plantago major, Plantago ovata, Platycodon grandiflorus, Plectranthus barbatus Andrews, Pogostemon cablin, Polygala senega, Polygala sibirica, Polygala tenuifolia Willd., Polygonum aviculare, Populus nigra, Populus tremula, Populus tremuloides, Porphyrumbilicalis, Portulaca oleracea, Potentilla erecta, Primula veris, Prunella vulgaris, Prunus africana, Prunus armenica, Ribes nigrum, Ribes uva-crispa, Rosa c

anina, Rosa gallica, Rosa moschata, Rosa ru-
 biginosa, Rosmarinus officinalis, Rubus ca-
 esius, Rubus fruticosus, Rubus idaeus, Rume-
 x acetosa, Rumex acetosella, Rumex crispu-
 s, Rumex patienta, Ruscus aculeatus, Sachha-
 rina japonica, Saccharina latissima, Salix
 alba, Salix fragilis, Salix ペンタンドラ, Salix
 purpurea, Salvia officinalis L., Salvia o-
 fficinalis subsp. lavandulifolia Gams, Sal-
 via sclarea, Sambucus nigra, Sanguisorba o-
 fficinalis, Sanicula elata Buch. – Ham. Ex D.
 Don, Santalum album, Santolina chamaecypa-
 rissus, Saposchnikovia divaricata, Sargassu-
 m fusiforme, Satureja hortensis, Satureja
 montana, Saussurea costus, Scrophularia ni-
 ngpoensis Helmsl., Scutellaria baicalensi-
 s Georgi, Secale cereale, Sedum acre, Sedum
 roseum, Senna alexandrina Mill., Senna ob-
 ustifolia, Smilax cordifolia Humb. & Bonpl.
 ., Smilax glabra Roxb., Smilax officinalis
 Kunth, Smilax purhampuy Ruiz, Smilax purh-
 ampuy Ruiz, Smilax regelli Killip and C. V.
 . Morton, Smilax vanillidora Apt, Solanum m-
 elongena, Solanum tuberosum, Solidago virg-
 aurea, Sorbus aucuparia, Spatholobus suber-
 ctus Dunn., Spinacia oleracea, Spirulina m-
 ajor Kutzing, Spirulina maxima Geitler, Sp-
 irulina platensis Geitler, Stavhys offici-
 nalis, Stemmakantha carthamoides Dittrich
 , Stypholobium japonicum, Syzgium aromatic-
 um, Tagetes erecta, Tamarindus indica, Tana-
 cetum parthemium, Terminalia chebula Retz-
 ., Theobroma cacao, Thymus saturejoides Co-
 ss., Thymus serpyllum, Thymus vulgaris, Thy-
 mus zygis, Tilia cordata Mill., Tilia plat-
 yphylllos Scop., Tilia tomentosa Moench, Ti-
 lia euopaea, Tribulus terrestris, Trichosa-
 nthes kirilowii Maxim., Trifolium arvense
 , Trifolium campestre Schreb., Trifolium p-
 ratense, Trifolium repens, Trigonella caer-
 ulea, Trigonella foenum-graecum, Tricium
 aestivum, Tricium durum Desf., Tricium s-
 pelta L., Tricium turgidum, Tropaeolum ma-
 jus, Turnera diffusa Willd., Ulmus glabra
 Huds., Ulmus glabra Huds., Ulmus pumila, Ul-
 mus rubra Muhl., Ulva lactuca, Uncaria gam-
 bir Roxb., Uncaria rhynchophylla Miq., Unc-
 aria tomentosa DC., Undaria pinnatifida S-
 uringar, Urtica dioica, Urtica urens, Vaccin-
 ium macrocarpon, Vaccinium oxycoccos, Vacc

inimum vitis-idae, Valeriana jatamansi Jones, Valeriana officinalis, Vanilla planifolia Jacks, Verbascum densiflorum Bertol., Verbascum thapsus, Verbena officinalis, Veronica officinalis, Viburnum opulus, Vigna angularis Ohwi & H. Ohashi, Vinca major, Vinca minor, Viola palustris, Viola tricolor, Vitex agnus-castus, Vitex trifolia, Vitis vinifera, Zea mays, Zingiber officinale Roscoe, Ziziphus jujuba Mill.

10

【0081】

本発明による組成物は、任意の形態で、特に、粉末、ゲル、エマルジョンの形態で、または液体型で、具体的には、錠剤、ウエハーカプセル、ゲルカプセル、スティック、小袋、バイアル、点滴器の形態であってもまたは注射型であってもよい。

【0082】

本発明による組成物は、栄養製品または健康製品として、具体的には医薬として用いられてもよい。

【0083】

「栄養製品 (nutrition product)」という用語は、栄養効果及び／または生理学的効果を有する任意の製品を意味し、これは特に、食品栄養補助食品、食品、食事療法製品などを含む。これらの製品は、具体的には、経口、胃または静脈の経路を介して投与されてもよい。

20

【0084】

「健康製品 (health product)」という用語は、予防または処置において、健康に有益な効果（この効果は生理学的であっても薬理的であっても）を有する任意の製品、特に医薬、医薬品を意味する。これらの生成物は、具体的には、経口、胃、静脈または皮膚の経路を介して投与されてもよい。

【0085】

本発明による組成物は、ヒトまたは動物における糖質代謝及び／または脂肪代謝の障害を予防するか、及び／またはそれと戦うために用いてもよい。

30

【0086】

本発明による組成物は、ヒトまたは動物における2型糖尿病を予防するか、及び／またはそれらと戦うために特に適切である。具体的には、それらによって、慢性の高血糖症の確立を予防すること、空腹時血糖及び糖化されたヘモグロビン、循環中及び肝臓のトリグリセリド、体重及び体脂肪量を低下すること、HDLコレステロール（「善玉コレステロール」）を増大すること、ならびに摂取された炭水化物及びインスリン感受性に対する耐性を改善することが可能になる。それらを、2型糖尿病の処置において、及び第一選択の処置として、HDMの確立の間に予防的に用いてもよく、これによって、有用な経口の抗糖尿病分子の実施を引き延ばすことが可能になる。それらはまた、2型糖尿病及びその合併症、非アルコール性脂肪性肝炎 (NA SH) を処置するために、特に、単独で、または他の薬理的処置と組み合わせて特に適切である。

40

【0087】

本発明による組成物はまた、1型糖尿病及び／または非アルコール性脂肪肝疾患、具体的には非アルコール性脂肪性肝炎 (NA SH)、及び／または心血管系病理、具体的には冠動脈心疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患、深部静脈血栓症、及び／またはインスリン耐性に関連する病理、例えば、アルツハイマー病を予防及び／またはそれらと戦うために用いてもよい (Bedse G et al. Front Neurosci 2015; 9: 204)。

【0088】

このような用途のために、本発明による組成物は、メトホルミンを含むビグアナイド類

50

、ジペプチジルペプチダーゼ－I V（D P P－I V）阻害剤、グルカゴン様ペプチド－1（G L P－1）アナログ、チアゾリジンジオン（T Z D）、スルホニル尿素、短時間作用性及び長時間作用性インスリン、グリコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ミグリトール、ボグリボース）、ナトリウムグルコース共輸送体－2（S G L T 2）阻害剤、フィブラノール（f i b r a n o r）ファミリー、例えば、エラフィブラノール（e l a f i b r a n o r）の分子、または、核受容体及び特にR O R（ α 、 β 、 γ ）受容体及びR e v－E r r b（ α 、 β ）受容体を標的する分子から選択される少なくとも1つの抗糖尿病治療剤と組み合わせて用いられ得る。

【0089】

本発明による組成物はまた、他の心血管系のリスクファクターまたはメタボリックシンドロームに対する作用のために用いてもよい。

【0090】

具体的には、本発明による組成物は、脂質異常症を予防するか、及び／またはそれらと戦うために用いてもよい。それらによって特に、低コレステロール血症性の効果を有し、かつコレステロールの総レベル、L D Lコレステロールのレベル、循環中のトリグリセリド類及び肝臓のトリグリセリド類を低下することが可能になる。それらはまた、H M G－C o Aレダクターゼに対して阻害性活性を有する。

【0091】

このような用途のために、本発明による組成物は、スタチン類、フィブラート類、ニコチン酸、鉄交換樹脂、コレステロール吸収阻害剤、 ω 3多価不飽和脂肪酸、チアデノール、及びF X R（ファルネソイドX受容体）核受容体アゴニストから選択される低脂質治療剤と組み合わせて用いられ得る。

【0092】

最終的に、本発明による組成物は、肥満、及び過剰体重、及び／またはメタボリックシンドローム、及び／または病理学的な動脈緊張の問題を予防するか、及び／またはそれらと戦うために特に用いられ得る。

【0093】

本発明はここで、抽出物の及び組成物の例によって図示されており、また本発明による組成物の有効性を実証する試験の結果によっても図示されており、これらの実施例及び試験は限定されるものではない。

【実施例】

【0094】

I．実施例

実施例1：C h r y s a n t h e l l u m i n d i c u mの乾燥抽出物の実施例

新鮮な植物または乾燥植物の地上部を、粗粉末が得られるまで機械的粉碎に供する。次いで、この粉末を、70／10の水／エタノール混合物の中で、室温で10～24時間、浸軟工程に供し、次いで、得られた混合物を、70／10の水／エタノール混合物を用いるパーコレーター中で、50℃での連続浸出に供する（植物／抽出物比は3／1である）。次いで、得られた抽出物を、ジクロロメタンまたはトリクロロメタンのような非極性の有機溶媒を用いる液体／液体洗浄に供する。35℃の低圧でのエバポレーションによる濃縮後、液体を得て、これを、24時間凍結乾燥して、水／アルコールの混合物中に溶解可能であるベージュ色の粉末を得る。この粉末（乾燥抽出物）は直接用いてもよいし、または使用前に適切な溶媒中に混合してもよい。

【0095】

実施例2：V a c c i n i u m m y r t i l l u sの乾燥抽出物の例

V a c c i n i u m m y r t i l l u sの果実から得た粉末型のブルーベリーを、30／50の水／エタノール混合物の中で、室温で10～24時間、浸軟工程に供し、次いで、得られた混合物を、30／50の水／エタノール混合物を用いるパーコレーター中で、50℃で連続浸出に供する（植物／抽出物比は10／1である）。次いで、得られた抽出物を、ジクロロメタンまたはトリクロロメタンのような非極性の有機溶媒を用いる液体

10

20

30

40

50

／液体洗浄に供する。35℃の低圧でのエバポレーションによる濃縮後、液体を得て、これを、24時間凍結乾燥した場合、水／アルコールの混合物中に溶解可能である紫色の粉末が得られる。

【0096】

実施例3：Cynara scolymusの乾燥抽出物の例

Cynara scolymusの葉から得た粉末型のアーティチョークを、水の中で、室温で10～24時間、浸軟の工程に供し、次いで、得られた混合物を、水を用いるパーコレーター中で、50℃で連続浸出に供する（植物／抽出物比は2／1である）。次いで、得られた抽出物を、ジクロロメタンまたはトリクロロメタンのような非極性の有機溶媒を用いる液体／液体洗浄に供する。35℃の低圧でのエバポレーションによる濃縮後、液体を得て、これを、24時間凍結乾燥した場合、水に溶解可能であるベージュ色の粉末が得られる。

10

【0097】

実施例4：Olea europaea乾燥抽出物の例

風乾したまるごとのオリーブの木の葉を、ナイフミルを用いて-80℃で粉砕して、微細及び均一な粉末を得る。次いで、得られた粉末を、70／30の水／エタノール混合物の中で、10～24時間、浸軟工程に供する。この工程は、室温で窒素散布を用いる閉鎖系で、または800ワットのマイクロ波パワーのもとで、もしくは20kHzの超音波周波数のもとで2×3分間行う。次いで、得られた混合物を、70／30の水／エタノール混合物を用いるパーコレーター中で、50℃で連続浸出に供する（植物／抽出物比は10／1である）。次いで、得られた抽出物を、ジクロロメタンまたはトリクロロメタンのような非極性の有機溶媒を用いる液体／液体洗浄に供する。35℃の低圧でのエバポレーションによる濃縮後、液体を得て、これを、24時間凍結乾燥した場合、水／アルコールの混合物中に緑色の粉末が得られる。

20

【0098】

実施例5：単一抽出物の例

Chrysanthellum indicumの地上部から得られた粉末型のChrysanthellum、及びCynara scolymusの葉から得られた粉末型のアーティチョーク、及びVaccinium myrtillusの果実から得られた粉末型のブルーベリー、及びPiper nigrumの果実粉末、ならびにOlea europaeaの葉から得られた粉末型のオリーブの木を、40／60の水／エタノール混合物の中で、室温で10～24時間、浸軟工程に供し、次いで、得られた混合物を、40／60の水／エタノール混合物を用いるパーコレーター中で、50℃で連続浸出に供する（植物の混合物／単一抽出物の比は4～6／1である）。次いで、得られた抽出物を、ジクロロメタンまたはトリクロロメタンのような非極性の有機溶媒を用いる液体／液体洗浄に供する。35℃の低圧でのエバポレーションによる濃縮後、液体を得て、これを、24時間凍結乾燥した場合、水／アルコールの混合物中に溶解可能である紫色の粉末が得られる。

30

【0099】

実施例6：4つの植物抽出物を含む錠剤型の本発明による組成物の例

40

実施例6の組成物は、経口的に投与され得る錠剤型である。これは、組成物の総重量に対して重量パーセンテージで表した場合、30.1%のChrysanthellum indicumの地上部の乾燥抽出物、30.1%のCynara scolymusの葉の乾燥抽出物、3.0%のVaccinium myrtillusの果実の乾燥抽出物及び0.3%のPiper nigrumの果実の乾燥抽出物を含む。これはまた、賦形剤、具体的には微結晶性セルロース及びステアリン酸マグネシウムも含む。

3つの錠剤に関する組成を下の表1に示す。

表1. 錠剤型の組成物の例

【0100】

【表 1】

成分の列举	3つの錠剤について
<i>Chrysanthellum indicum</i> の地上部の乾燥抽出物	600mg
<i>Cynara scolymus</i> の葉の乾燥抽出物	600mg
<i>Vaccinium myrtillus</i> の果実の乾燥抽出物	60mg
<i>Piper nigrum</i> の果実の乾燥抽出物	6mg
微結晶性セルロース	700mg
ステアリン酸マグネシウム	26mg

10

【0101】

実施例7：5つの植物抽出物を含む、ゲルカプセルの形態の、本発明による組成物の例
 実施例7の組成物は、経口的に投与され得るゲルカプセルの形態である。これは、組成物の総重量に対して重量パーセンテージで表した場合、37.0%の*Chrysanthellum indicum*の地上部の乾燥抽出物、37.0%の*Cynara scolymus*の葉の乾燥抽出物、3.7%の*Vaccinium myrtillus*の果実の乾燥抽出物、0.004%の*Piper nigrum*の果実の乾燥抽出物、及び22.2%の*Olea europaea*の葉の乾燥抽出物を含む。

20

【0102】

3つのゲルカプセルに関する組成を下の表2に示す。

表2. ゲルカプセルの形態の組成物の例

【0103】

【表 2】

成分の列举	3つのゲルカプセルについて
<i>Chrysanthellum indicum</i> の地上部の乾燥抽出物	200mg
<i>Cynara scolymus</i> の葉の乾燥抽出物	200mg
<i>Vaccinium myrtillus</i> の果実の乾燥抽出物	20mg
<i>Piper nigrum</i> の果実の乾燥抽出物	0.02mg
<i>Olea europaea</i> の葉の乾燥抽出物	120mg

30

40

【0104】

実施例8：5つの植物抽出物を含む、錠剤型の、本発明による組成物の例

実施例8の組成物は、経口的に投与され得る錠剤の形態である。これは、組成物の総重量に対する重量パーセンテージで表した場合、22.0%の*Chrysanthellum indicum*の地上部の乾燥抽出物、22.0%の*Cynara scolymu*

50

sの葉の乾燥抽出物、2.2%の*Vaccinium myrtillus*の果実の乾燥抽出物、13.2%の*Olea europaea*の葉の乾燥抽出物、及び0.2%の*Piper nigrum*の果実の乾燥抽出物を含む。この組成物はまた、混合物に加えて、亜鉛、ビタミンB9、PP、B5、H、B12、D、B6、B2、B2及びクロムを含む。これはまた、賦形剤、具体的にはリン酸二カルシウム、微結晶性セルロース及びステアリン酸マグネシウムも含む。

【0105】

1つの錠剤の組成を下の表3に示す。

表3. 錠剤型の組成物の例

【0106】

【表3】

成分の列挙	1つの錠剤についての mg	1つの錠剤についての 参照栄養値
<i>Chrysanthellum indicum</i> の地上部の乾燥抽出物	220.0	—
<i>Cynara scolymus</i> の葉の乾燥抽出物	220.0	—
<i>Vaccinium myrtillus</i> の果実の乾燥抽出物	22.0	—
<i>Olea europaea</i> の葉の乾燥抽出物	132.0	—
<i>Piper nigrum</i> の果実の乾燥抽出物	2.0	—
リン酸二カルシウム	198.0	—
微結晶性セルロース	153.44	—
ステアリン酸マグネシウム	20.0	—
亜鉛ビスグリシネート(<i>Zinc bisglycinate</i>)	12.99	33%
ビタミンB9—葉酸	7.30	33%
ビタミンPP—ニコチンアミド	5.30	33.1%
ビタミンB5—パントテン酸カルシウム	2.24	33.3
ビタミンH—ビオチン	1.66	33.2%
ビタミンB12	0.83	33.2%
ビタミンD3	0.64	32%
ビタミンB6—ピリドキシン塩酸塩	0.56	32.9%
ビタミンB1—チアミン塩酸塩	0.48	32.7%
ビタミンB2—リボフラビン	0.45	32.1%
クロミウムピコリネート	0.11	32.5%

【0107】

実施例9：4つの植物抽出物を含む、錠剤型の、本発明による組成物の例

実施例9の組成物は、経口的に投与され得る錠剤の形態である。これは、組成物の総重量に対する重量パーセンテージで表した場合、23.9%の*Chrysanthellu*

m i n d i c u m の植物全体の乾燥抽出物、23.9%のC y n a r a s c o l y m u s の葉の乾燥抽出物、23.9%のV a c c i n i u m m y r t i l l u s の果実の乾燥抽出物、及び0.2%のP i p e r n i g r u m の果実の乾燥抽出物を含む。この組成物はまた、ビタミンB1、ビタミンB3、パントテン酸（ビタミンB5）、亜鉛及びクロムも含む。賦形剤として、これは、微結晶性セルロース及びリン酸二カルシウムを含む。コーティング剤として、これは、滑石、糖、セラック、ポビドン及び蜜ろうを含む。

【0108】

3つの錠剤の組成を下の表4に示す。

表4. 錠剤型の組成物の例

【0109】

【表4】

成分の列挙	3つの錠剤について	3つの錠剤についての 参照栄養値
V a c c i n i u m m y r t i l l u s の果実の乾燥抽出物	600mg	—
C h r y s a n t h e l l u m i n d i c u m の植物全体の乾燥抽出物	600mg	—
C y n a r a s c o l y m u s の葉の乾燥抽出物	600mg	—
P i p e r n i g r u m の果実の乾燥抽出物	5mg	—
ビタミンB1	1.1mg	100%
ビタミンB3（ヘキサニコチン酸イノシトール）	16mg（ニコチン酸）	100%
パントテン酸（ビタミンB5）	6mg	100%
亜鉛（亜鉛ビスグリシネート）	5mg	50%
クロム（クロミウムピコリネート）	40μg	100%
微結晶性セルロース	600mg	—
リン酸二カルシウム	75mg	—

【0110】

実施例10：4つの植物抽出物を含む、スティック型に調整された、水に再構成するための粉末型の、本発明による組成物の例

実施例10の組成物は、経口的に投与され得るスティックの形態で調整された、水に再構成するための粉末型である。これは、組成物の総重量に対する重量パーセンテージで表した場合、36.3%のC h r y s a n t h e l l u m i n d i c u m の植物全体の乾燥抽出物、24.2%のC y n a r a s c o l y m u s の根の乾燥抽出物、36.3%のV a c c i n i u m m y r t i l l u s の果実の乾燥抽出物、及び2.4%のP i p e r l o n g u m の果実の乾燥抽出物を含む。この組成物はまた、ビタミンB1、ビタミンB3、パントテン酸（ビタミンB5）、亜鉛及びクロムも含む。香味料として、これは、天然のブルーベリー香味料を含む。酸性化剤として、これは、リンゴ酸を含む。抗凝集剤として、これは、二酸化ケイ素、増粘剤として、キサンタンガム、及び、安定化剤としてリン酸カルシウムを含む。

【0111】

その組成物は、下の表5に示す。

表 5. 水に再構成するような、及びスティックの形態で調整された粉末の形態の組成物の例

【0112】

【表 5】

成分の列挙	3つのスティックについて	3つのスティックについての参照栄養値
<i>Vaccinium myrtillus</i> の果実の乾燥抽出物	1500mg	—
<i>Chrysanthellum indicum</i> の植物全体の乾燥抽出物	1500mg	—
<i>Cynara scolymus</i> の根の乾燥抽出物	1000mg	—
<i>Piper longum</i> の果実の乾燥抽出物	100mg	—
ビタミンB1	1.1mg	100%
ビタミンB3 (ヘキサニコチン酸イノシトール)	16mg (ニコチン酸)	100%
パントテン酸 (ビタミンB5)	6mg	100%
亜鉛 (亜鉛ビスグリシネート)	5mg	50%
クロム (クロミウムピコリネート)	40μg	100%

10

20

【0113】

実施例 11：スティック型に調整された、水に再構成するための粉末型の、本発明による組成物の例

実施例 11 の組成物は、経口的に投与され得るスティックの形態で調整された、水に再構成するための粉末型である。これは、組成物の総重量に対する重量パーセンテージで表した場合、37.0%の *Chrysanthellum indicum* の地上部の乾燥抽出物、37.0%の *Cynara scolymus* の葉の乾燥抽出物、3.7%の *Vaccinium myrtillus* の果実の乾燥抽出物、0.2%の *Piper nigrum* の果実の乾燥抽出物、及び22.2%の *Olea europaea* の葉の乾燥抽出物を含む。この組成物はまた、ビタミンB12、及びクロムも含む。香味料として、これは、天然のブルーベリー香味料を含む。抗凝集剤として、これは、二酸化ケイ素を含む。この組成物は、なんら抗凝集剤及び増粘剤を含まない。

30

【0114】

このような生成物の組成は、下の表 6 に示す。

40

表 6. 水に再構成するような、及びスティックの形態で調整された粉末の形態の組成物の例

【0115】

【表 6】

成分の列挙	3つのスティックについて	3つのスティックについての参照栄養値
Vaccinium myrtillus の果実の乾燥抽出物	120mg	—
Chrysanthellum indicum の地上部の乾燥抽出物	1200mg	—
Cynara scolymus の葉の乾燥抽出物	1200mg	—
Piper nigrum の果実の乾燥抽出物	6mg	—
Olea europaea の葉の乾燥抽出物	720mg	—
ビタミンB3 (ヘキサニコチン酸イノシトール)	2.5 μ g	100%
クロム (クロミウムピコリネート)	20 μ g	50%

10

20

【0116】

実施例12：ゲルカプセルの形態の本発明による組成物の例

実施例12の組成物は、経口的に投与され得るゲルカプセルの形態である。これは、組成物の総重量に対する重量パーセンテージで表した場合、31.6%のChrysanthellum indicumの地上部の乾燥抽出物、47.4%のCynara scolymusの根の乾燥抽出物、15.8%のVaccinium myrtillusの果実の乾燥抽出物、及び2.6%のピペリンを含む。この組成物はまた、ビタミンB3、及び亜鉛も含む。乳化剤として、これは、非GMO生成物由来の大豆レシチン、増粘剤として、コロイド状シリカ、ならびに脂肪酸のモノグリセリド及びジグリセリドを含む。カプセルは、魚のゼラチンであって、グリセロール及び着色料、弁柄を含む。

30

【0117】

このような生成物の組成は、下の表7に示す。

表7. ゲルカプセルの形態の組成物の例

【0118】

【表 7】

成分の列挙	2つのゲルカプセルについて	2つのゲルカプセルについての参照栄養の値
Vaccinium myrtillus の果実の乾燥抽出物	100mg	—
Chrysanthellum indicum の地上部の乾燥抽出物	200mg	—
Cynara scolymus の根の乾燥抽出物	300mg	—
ピペリン	15mg	—
ビタミンB3	8mg (ニコチン酸)	50%
亜鉛 (グルコン酸亜鉛)	10mg	100%

40

50

【0119】

実施例13：ゲルカプセルの形態の本発明による組成物の例

実施例13の組成物は、経口的に投与され得るゲルカプセルの形態である。これは、組成物の総重量に対する重量パーセンテージで表した場合、10.4%のChrysanthellum indicumの植物全体の乾燥抽出物、20.7%のCynara scolymusの葉の乾燥抽出物、62.1%のVaccinium myrtillusの葉の乾燥抽出物、及び2.6%のピペリンを含む。増量剤として、これは、コーンスターチを含む。抗凝集剤として、これは、二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムを含む。このゲルカプセルは、植物由来である。

【0120】

このような生成物の組成は、下の表8に示す。

表8. ゲルカプセルの形態の組成物の例

【0121】

【表8】

成分の列挙	1つのゲルカプセルあたり	1つのゲルカプセルについての参照栄養値
Vaccinium myrtillusの葉の乾燥抽出物	300mg	—
Chrysanthellum indicumの植物全体の乾燥抽出物	50mg	—
Cynara scolymusの葉の乾燥抽出物	100mg	—
ピペリン	15mg	—

【0122】

実施例14：単一抽出物を含むゲルカプセルの形態の本発明による組成物の例

実施例14の組成物は、経口的に投与され得るゲルカプセルの形態である。これは、Chrysanthellum indicumの地上部から、Cynara scolymusの葉から、Vaccinium myrtillusの果実から、Piper nigrumの果実から、及びOlea europaeaの葉から得られる粉末混合物の単一の水性アルコール性抽出物を含む。3つの植物の間の比は、1/1/0.1/0.0001/0.6である。植物の混合物の単一の抽出物は、以下の工程を含むプロセスを介して得る：

- 固体／液体抽出
- 分離／加圧
- 濾過
- エバポレーション
- 乾燥
- 必要に応じて添加物の組み込み
- ホモジナイゼーション
- コンディショニング。

【0123】

実施例15：合成分子または植物原料から得られる分子を含む錠剤の形態の本発明による組成物の例

実施例15の組成物は、経口的に投与され得るフィルムコーティング錠剤の形態である。これは、1つの錠剤あたり活性物質として以下を含む：50mgのアピゲニン7-オーグルクロニド、50mgのジカフェオイルキナ酸、100mgのモノカフェオイルキナ酸

、10mgのピペリン及び250mgのオレウロペイン。賦形剤として用いられる他の成分は以下：アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム（A型）、ステアリン酸、ポビドンK90、無水コロイド状シリカである。

【0124】

活性物質は、合成であってもよいし、または植物原料由来であってもよいし、または高速液体クロマトグラフィーによる精製による植物抽出物由来であってもよい。

【0125】

II. 組成物の有効性のインビボ評価

マウスに対するインビボ実験を行って、具体的には、空腹時血糖、糖化されたヘモグロビン、炭水化物耐性、インスリン感受性、体重及び体脂肪量に対する、ならびに循環中の脂肪及び肝脂肪に対する、本発明による組成物の効果を実証した。同様に、分子生物学的評価を行った。最終的に、組成物を、既に市場にあるかまたは開発中の参照の薬理学的処置と比較した。

【0126】

実験は、db/dbマウスで行った。db/dbマウスは、レプチン受容体の変異を有し、これが、この細胞シグナル伝達の機能不全を誘発する。レプチン受容体は、視床下部で高度に発現される。これらの受容体の変異を有するマウスは、そのエネルギー貯蔵を効率的に調節できない。これによって、生涯の初めの方の日（10～14日）から高インスリン血症、及び血糖の増大を伴い3～4週で肥満が生じる。これらのマウスはインスリン抵抗性、高トリグリセリド血症及びグルコース不耐症である。それらは、特にインスリン感受性、トリグリセリド血症、2型糖尿病及びその合併症の1つである非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）を研究するために適切かつ予測的なモデルを構成する（Aileen JF King Br J Pharmacol 2012;166(3):877-894; Sanches SC et al. Biomed Res Int 2015）。

【0127】

II. 1 試験A

実験時間は、9週であって、1週の「ランイン（run-in）」があり、続いて、8週の植物抽出物及び組成物Xの補充があった。雄性マウスは、処置開始の時点で10週齢であった。

【0128】

9つの組成物Xを試験した。これらの組成物は、静脈内注射または動脈内注射では、その投与方式を与えられた少数の人に限定されているので、直接、げっ歯類の餌に入れ込み、これによって、その「マルチターゲット（multi-target）」の有効性及びその大規模使用を保証することを可能にした。これによって、また、種々の生理学的プロセスを変更する毎日の強制的な給餌を回避する。

【0129】

試験した組成物は以下のとおりであった：

■C1：Chrysanthellum indicum（植物全体）+ピペリン（それぞれ1%及び0.1%の餌）；

■C2：Cynara scolymus（葉）+ピペリン（それぞれ、餌の1%及び0.1%）；

■C3：Vaccinium myrtillus（果実）+ピペリン（それぞれ、餌の1%及び0.1%）；

■C4：Chrysanthellum indicum（植物全体）+Cynara scolymus（葉）+Vaccinium myrtillus（果実）+ピペリン（それぞれ、餌の1%、1%、1%及び0.1%）；

■C5：ピペリン（それぞれ、餌の0.1%）；

■C6：Chrysanthellum indicum（植物全体）+Cynara scolymus（葉）+Vaccinium myrtillus（果実）（それぞ

れ、餌の1%、1%及び1%）；

■C7：Chrysanthellum indicum（植物全体）+Cynara scolymus（葉）+Vaccinium myrtillus（果実）+ピペリン（それぞれ、餌の1%、1%、1%、0.001%）；

■C8：Olea europaea（葉）（それぞれ、餌の0.6%）；

■C9：Chrysanthellum indicum（植物全体）+Cynara scolymus（葉）+Vaccinium myrtillus（果実）+ピペリン+Olea europaea（葉）（それぞれ、餌の1%、1%、1%、0.001%、0.6%）。

【0130】

「ピペリン」という用語は、合成のピペリンまたは95%ピペリンを含有する標準的なPiper抽出物のいずれかを意味する。他の植物に関しては、それらは、植物原料から得られた乾燥抽出物である。

【0131】

この実験はいくつかの段階で行った。結果として、いくつかの「自由な管理（ad libitum control）」の群を作成した。これらの群から得られた結果をプールした。組成物C1、C2、C3、C4、C5、C8及びC9は、食物摂取において同様の低下を誘導した。結果として、「給餌ごとの管理（Per Fed control）」群、すなわち、群C1、C2、C3、C4、C5、C8及びC9として食物の同じ一日量を消費する群を作成して、等価な餌の摂取についての結果を比較できるようにした。

【0132】

実験的評価は特に以下に集中した：

- －体重の測定；
- －空腹時血糖の測定；
- －炭水化物耐性の経口試験の間の血糖の変化。絶食状態におけるデンプン（3g/kg）の強制給餌後、デンプンに応答した血糖の変化を、この強制給餌の直前（t0）、及びその後、30、60、90及び120分後に生検によって尾で測定した。曲線下面積（AUC）を計算した。AUCの増大は、炭水化物不耐性を反映しており、低下は、炭水化物耐性の改善を反映している。

【0133】

組成物C7～C9については、インスリン感受性試験も行った。この試験は、絶食状態におけるインスリン（2U/kg）の腹腔内注射から構成された。インスリン注射に応答する血糖の変化を、この注射の直前（t0）、及びその後、30、60、90及び120分後に生検によって尾で測定した。曲線下面積（AUC）を計算した。AUCの低下は、インスリン注射に対する応答がよいこと、従って、インスリン感受性の改善を反映している。逆に、AUCの増大は、インスリン感受性が劣ること、従ってインスリン耐性を反映している。

【0134】

示した評価は、補充の直前（t=0）及び補充の終わり（t=8週）で行った。

【0135】

得られた結果を表に示す：

- －表9は、処置の8週後、インスリン感受性に対する効果について、
- －表10は、処置の8週後、空腹時血糖に対する効果について、
- －表11は、処置の8週後、炭水化物耐性に対する効果について、
- －表12は、処置の8週後、体重に対する効果について。

【0136】

インスリン感受性

表9. 処置の8週後、インスリン感受性に対する組成物の効果

【0137】

10

20

30

40

【表 9】

組成物	AUC (8週-0週 (mg×分 /dL)) (平均±SEM)
自由管理 (ad libitum control)	19 186±3460
C 7	2082±2082 **
C 8	8970±2959
C 9	-6520±4685 **

平均値±SEM。自由管理、n=20；C 7、n=11；C 8、n=10；C 9、n=9。対照に対する組成物、対応のないデータについてのスチューデントの t 検定，**p<0.01

【0138】

表 9 に示す結果はまた、図 1 にも図示される。これらの結果によって、インスリン感受性に対する組成物 C 7 及び C 9 の極めて有意でかつ大きな効果が示される。本発明による組成物 C 7 及び C 9 によるインスリン感受性の改善は、2 型糖尿病及びその合併症の予防及び処置において特に有利である。具体的には、インスリン耐性は、2 型糖尿病の進行の主な機序の 1 つである (Samuel VT et al. Cell 2012; 148: 852-71)。さらに、このパラメーターに対する作用によって、本発明による組成物 C 7 及び C 9 は、主な原因の 1 つがインスリン耐性である他の病理において特に適切である。これは特に、2 型糖尿病の合併症の 1 つである非アルコール性脂肪性肝炎 (NA SH; Samuel VT et al. Cell 2012; 148: 852-71)、及びアルツハイマー病 (Bedse G et al. Front Neurosci 2015; 9: 204) についてあてはまる。

【0139】

空腹時血糖

表 10. 処置の 8 週後、空腹時血糖に対する組成物の効果

【0140】

【表 10】

組成物	空腹時血糖 (mg/dL)
自由管理	534±10
給餌ごとの管理	518.2±38
C 1	410.4±33 *
C 2	448±34
C 3	384±40 *
C 4	335±38 **
C 5	449±11
C 6	536±15
C 7	571±14 *
C 8	400±61
C 9	220±78 **

平均値±SEM。自由管理、n=32；給餌ごとの管理、n=10；C1、n=9；C2、n=9；C3、n=9；C4、n=8；C5、n=9；C6、n=14；C7、n=12；C8、n=12；C9、n=9。対照に対する組成物、対応のないデータについてのスチューデントのt検定、* p<0.05、** p<0.01。

【0141】

組成物C1、C2、C3、C4、C5、C8及びC9は、餌の摂取の低下をもたらした。結果として、同じ量の食物を摂取する給餌ごとの群を作成した。その結果、動物に課したカロリー制限は、空腹時血糖には影響がなかったことが示される（給餌ごとの管理に対する自由管理の比較）。組成物C1、C3、C4及びC9は、空腹時血糖の有意な低下を誘導し、最も顕著な効果は、組成物C4（1%のChrysanthellum indicum、1%のCynara scolymus、1%のVaccinium myrtillus、0.1%のピペリン）及び組成物C9（1%のChrysanthellum indicum、1%のCynara scolymus、1%のVaccinium myrtillus、0.001%のピペリン、0.6%のOlea europaea）で観察された。

【0142】

組成物C6（1%のChrysanthellum indicum、1%のCynara scolymus、1%のVaccinium myrtillus）は、空腹時血糖には影響がなかった。ピペリン（0.1%）の追加、ただし、これ（C5）は、C6組み合わせに対して空腹時血糖に有意な低下を誘導せず、C4組み合わせを得て、これによって、驚くべきことに空腹時血糖を有意にかつ強力に低下することが可能になった。同様に、組成物C9を得るためのC7の組み合わせ（1%のChrysanthellum indicum、1%のCynara scolymus、1%のVaccinium myrtillus、0.001%ピペリン）に対するOlea europaea（0.6%；C8）の追加によって、また、非糖尿病マウスのものと実質上同様のレベルまで血糖を強力に低下することが可能になった。

【0143】

炭水化物耐性

表11. 処置の8週後、炭水化物耐性に対する組成物の効果

【0144】

【表11】

組成物	AUC(8週-0週(mg×分/dL)) (平均±SEM)
自由管理	10 954±2000
給餌ごとの管理	20 355±6554
C1	3367±3039 *
C2	1901±3949 *
C3	-2418±3260 **
C4	-11 537±4168 **
C5	3610±2086 *
C6	13 068±3064
C7	8639±2844
C8	-8889±5436 **
C9	-24 568±10 440 **

平均値±SEM。自由管理、n=22；給餌ごとの管理、n=10；C1、n=9；C2

、 $n = 8$; C 3、 $n = 10$; C 4、 $n = 8$; C 5、 $n = 9$; C 6、 $n = 14$; C 7、 $n = 12$; C 8、 $n = 10$; C 9、 $n = 9$ 。AUC : 「曲線下面積」。対照に対する組成物、対応のないデータについてのスチューデントの t 検定、 $* p < 0.05$ 、 $** p < 0.01$ 。

【0145】

組成物 C 1、C 2、C 3、C 4、C 5、C 8 及び C 9 は、餌の摂取を低下させた。その結果として、同じ量の食物を消費する給餌ごとの群を作成した。その結果、動物に課したカロリー制限は、炭水化物耐性には影響がなかったことが示される（給餌ごとの管理に対する自由管理の比較）。組成物 C 1、C 2、C 3、C 4、C 5、C 8 及び C 9 は、炭水化物耐性の改善を反映する、AUC の有意な低下を誘導した。最も顕著な効果は、C 4 及び C 9 の組み合わせで得られる。

【0146】

体重

表 12 は、8 週後の体重に対する組成物の効果

【0147】

【表 12】

組成物	体重 ((g) 、平均 $\pm$ SEM)
自由管理	36.9 ± 1.2
給餌ごとの管理	30.6 ± 1.2
C 1	33.9 ± 2.4
C 2	$37.4 \pm 2.2^*$
C 3	$37.0 \pm 2.7^*$
C 4	$36.3 \pm 1.7^*$
C 5	32.7 ± 1.5
C 6	$29.3 \pm 1.8^{***}$
C 7	34.5 ± 1.6
C 8	26.9 ± 2.0
C 9	$25.0 \pm 2.1^*$

平均値 $\pm$ SEM。自由管理、 $n = 34$; 給餌ごとの管理、 $n = 10$; C 1、 $n = 9$; C 2、 $n = 9$; C 3、 $n = 9$; C 4、 $n = 8$; C 5、 $n = 9$; C 6、 $n = 14$; C 7、 $n = 12$; C 8、 $n = 10$; C 9、 $n = 9$ 。対照に対する組成物、対応のないデータについてのスチューデントの t 検定、 $* p < 0.05$ 、 $** p < 0.01$ 、 $*** p < 0.0001$ 。

【0148】

組成物 C 1、C 2、C 3、C 4、C 5、C 8 及び C 9 は、餌の摂取の低下をもたらした。結果として、同じ量の餌を消費する給餌ごとの群を作成した。その結果、動物に課したカロリー制限は、体重の有意な低下を誘発したことが示される（給餌ごとの管理に対する自由管理の比較、 $p < 0.05$ ）。組成物 C 1、C 2、C 3、C 4、C 6、及び C 9 はまた、体重の有意な低下を誘導した。組み合わせの C 6 は、空腹時血糖に影響を有さなかったが、これは、体重の大きくかつ有意な低下を誘導し、肥満の予防及び処置に有利な特性をもたらす。C 9 の組み合わせは、最も顕著な効果を有した。

【0149】

相乗効果

さらに、相乗効果を「Calculation of the synergisti

c and antagonistic responses of herbicide combinations」Weeds, 1967, 15:20-22に記載のColby SRの方法によって評価した。この方法は特に、欧州特許第03812880号に用いられた。各々の組み合わせについて、相乗効果係数(synergistic factor)を算出した。係数>1は、相乗効果の存在を示す。係数<1は、アンタゴニストの存在を示す。行った計算は以下である：

期待される有効性の程度 = $A + B - (A * B / 100)$

相乗効果係数(SF) = $(1 * \text{観察された有効性の程度}(\%)) / \text{期待される有効性の程度}(\%)$

【0150】

この計算は以下の組み合わせに関連した：

－1%のChrysanthellum indicum/1%のCynara scolymus/1%のVaccinium myrtillus/0.1%のピペリンの組み合わせ(組成物C4)についてのSFの算出、ここでA=1%のChrysanthellum indicum/1%のCynara scolymus/1%のVaccinium myrtillus(C6)及びB=ピペリン(C5)；

－1%のChrysanthellum indicum/1%のCynara scolymus/1%のVaccinium myrtillus/0.001%ピペリン/0.6%のOlea europaeaの組み合わせ(組成物C9)についてのSFの算出、ここでA=1%のChrysanthellum indicum/1%のCynara scolymus/1%のVaccinium myrtillus/0.001%ピペリン(組成物C7)及びB=0.6%のOlea europaea(組成物C8)。

【0151】

下の表13は、組み合わせC6+C5=C4の結果を示す。

組み合わせC6+C5=C4の相乗効果係数

【0152】

【表13】

	観察された有効性の程度 (対照群の%)			C4での期待される有効性の程度	相乗効果係数
	C6	C5	C4		
処置の8週後の空腹時血糖	+2.6%	-13.3%	-35.3%	-11.0%	3.20
炭水化物耐性の経口試験、AUC(8週-0週)	+9.5%	-82.3%	-156.7%	-82.3%	1.94

【0153】

表13に提示される結果を図2及び図3に図示する。本発明による組成物C4での大きい相乗効果は、空腹時血糖及び炭水化物耐性の両方に対して実証される(AUC)。

【0154】

下の表14は、組み合わせC7+C8=C9の結果を示す。

表14. 組み合わせC7+C8=C9についての相乗効果係数

【0155】

【表 1 4】

	観察された有効性の程度 (対照群の%)			C 9 での期待される有効性の程度	相乗効果 係数
	C 7	C 8	C 9		
処置の 8 週後の空腹時血糖	+5.7%	-26.1%	-59.4%	-21.9%	2.71
炭水化物耐性の経口試験、 AUC (週 8～週 0)	+4.6%	-204.5%	-388.7%	-209.3%	1.86
インスリン感受性の経口 試験、AUC (週 8～週 0)	-89.1%	-53.2%	-129.3%	-94.9%	1.36

10

【0156】

表 1 4 に示される結果を、図 4、図 5 及び図 6 に図示する。本発明による組成物 C 9 での大きい相乗効果は、空腹時血糖及び炭水化物耐性 (AUC) に対して、及びまたインスリン感受性 (AUC) に対しても実証される。これは、組成物 C 7 が既に、インスリン感受性の改善に対して大きくかつ有意な効果を有する場合でさえあてはまる。

【0157】

I I . 2 試験 B

別の組成物 C 10 を開発して、インビボで試験した：Chrysanthellum indicum (地上部、乾燥抽出物) + Cynara scolymus (葉、乾燥抽出物) + Vaccinium myrtillus (果実、乾燥抽出物) + Piper nigrum (果実、乾燥抽出物) + Olea europaea (葉、乾燥抽出物)。

20

【0158】

さらに正確には、組成物 C 10 を、試験 A と同じモデルで (db/db マウス)、2 型糖尿病の処置における参照治療分子であるメトホルミンと比較してインビボで試験した。糖尿病モデルのこの予測モデルを用い、かつ組成物 C 10 を、げっ歯類の餌に直接組み込んで (1% の Chrysanthellum indicum、1% の Cynara scolymus、0.1% の Vaccinium myrtillus、0.001% の Piper nigrum 及び 0.6% の Olea europaea の餌)、静脈内注射または動脈内注射では、その投与方式を与えられた少数の人に限定されているので、これによって、その「マルチターゲット (multi-target)」の効率及びその大規模使用を確実にすることが可能になる。

30

【0159】

実験時間は、7 週であって、1 週の「ランイン (run-in)」があり、続いて、6 週の組成物 10 の補充があった。雄性マウスは、処置開始の時点で 6 週齢であった。評価は、補充の直前 (t = 0) で、特定のパラメーターについて毎週、及び補充の終わりに (t = 6 週) 行った。

【0160】

実験的な評価は特に以下に関する：

40

- 餌の摂取の測定 (t 1、t 2、t 3、t 4 及び t 5 週)；
- 体重の測定 (t 0、t 1、t 2、t 3、t 4、t 5、t 6 週)；
- MRI による体脂肪量及び筋肉の重さ (非脂肪量：lean mass) の測定 (磁気共鳴画像；t 0 及び t 6 週)；
- 空腹時血糖の測定 (t 0、t 1、t 2、t 3、t 4、t 5、t 6 週)；
- 糖化されたヘモグロビンの測定 (HbA1c；t 6 週)；
- インスリン感受性 (試験 A で行ったのと同じの試験；t 0 及び t 6 週)；
- 炭水化物耐性 (試験 A で行ったのと同じの試験；t 0 及び t 6 週)；
- 肝臓及び血清トリグリセリドの測定 (t 6 週)；
- 血清 HDL コレステロールの測定 (t 6 週)。

50

【0161】

これらの評価は全体として、当業者には周知である。

【0162】

これらの結果を、下の表15に示す。マウスによって1日に摂取されるメトホルミンの量は、本発明による組成物C10に存在する分子の総量よりも約26%大きかったことを考慮することが重要である。言い換えれば、投与されるメトホルミンの用量は、組成物C10中に存在する分子全体の用量よりも大きかった。

【0163】

【表15】

パラメーター	対照	メトホルミン	C10
餌の摂取 (g/日)	9.6±0.5	10.0±0.6	10.7±0.8
体重 (g)	44.7±2.0	40.8±2.1	36.3±1.7 ^a
体脂肪量 (%)	26.1±1.5	23.2±1.7	19.1±1.1 ^a
筋肉の重さ (非脂肪量) (%)	17.0±0.5	16.5±0.5	16.5±0.6
空腹時血糖 (mg/dL)	437±26	474±24	160±20 ^{a,b}
HbA1c (%)	8.33±0.53	7.59±0.24	4.25±0.20 ^{a,b}
インスリン感受性の経口試験の間に測定した曲線下面積 (AUC, mg・分/dL)	50940±2968	32778±3166	14109±1856 ^{a,b}
炭水化物耐性の経口試験の間に測定した曲線下面積 (AUC, mg・分/dL)	61050±2757	65614±1577	28823±5333 ^{a,b}
血清トリグリセリド (mg/dL)	231.23±18.29	256.23±28.19	177.80±19.60 ^b
肝臓トリグリセリド (μmol/組織のmg)	41.10±1.80	38.39±4.84	21.39±2.21 ^{a,b}
HDLコレステロール (mg/dL)	74.34±4.10	99.21±6.03	111.72±8.39 ^a

平均値±SEM。対照、n=10；メトホルミン、n=11；C10、n=10。対のないデータについてのスチューデントのt検定。^a：対照に対するC10、p<0.05。^b：メトホルミンに対するC10、p<0.05。

【0164】

図7は、インスリン感受性に対する、メトホルミン及び本発明による組成物C12の効果をもさらに具体的に図示する。

【0165】

表15に図示される結果は、メタボリックシンドローム、過剰体重、肥満、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝炎 (NAFLD) 及び心血管系疾患のリスクファクターのあるセットに対する、本発明による組成物C10の極端な大きさ及び驚くべき効果、すなわち以下を示す：

- 筋肉の重さ (非脂肪量) に影響することのない、体脂肪量の低下による体重の低下；
- 空腹時血糖及び糖化されたヘモグロビンの低下；
- 炭水化物耐性の改善；
- インスリン感受性の改善；
- 肝臓及び血清のトリグリセリドの低下；
- HDLコレステロール (「善玉コレステロール」) の増大。

【0166】

本発明による組成物はリスクファクターの全体の設定を低下するだけでなく、上記の全てを、非糖尿病性マウス (健康なマウス) のものと実質的に等価なレベルまでそれらを改善する。言い換えれば、本発明は、2型糖尿病の導入及び進行を予防する。

【0167】

図8及び図9は、対照群と比較した、体重の変化及び空腹時血糖の変化に対する本発明による組成物C10の効果を図示する。本発明による組成物C10は実質的に、体重の増大を制限し、かつ血糖の上昇を防ぐ。

【0168】

さらに、その効果は、主な抗糖尿病医薬である、メトホルミンの効果より極めて優れており（Ferrannini E et al. Eur Heart J 2015; Jun 10; example: GLUCOPHAGE（登録商標））、かつ循環中のHDLコレステロール（「善玉コレステロール」）を劇的に低下する（ -0.2 g/L 、 $p < 0.01$ ）、INTERCEPT社が開発したOCA（オベチコール酸、2型糖尿病及びNASH（非アルコール性脂肪性肝炎）を処置することを意図したFXRアゴニスト）とは対照的に、循環中の脂肪に対する副作用は示さない。それとはまったく反対に、本発明による組成物は、HDLコレステロールのレベルを50.3%まで上昇させる。

10

【0169】

さらに、本発明による組成物の効果は、2型糖尿病及びその病的な合併症の主な診断指標である、糖化されたヘモグロビン（HbA1c）に対して、GENFIT社が開発した候補医薬であるGFT505（Ela fibrano r）のものよりも大きい：組成物C10、HbA1c = GFT 505に対して4%、HbA1c = 最高用量について6%（db/dbマウス及び同様の実験デザインの同じモデル；Hanf R et al. Diab Vasc Dis Res 2014; 11: 440-7）。HbA1cがさらに1%低下されれば、梗塞のリスクが14%まで低下し、心血管系疾患のリスクが37%まで低下し、切断のリスクが43%まで低下する。

20

【0170】

さらに、本発明による組成物は、血糖の増大に応答したインスリン分泌を担う細胞である、膵臓β細胞の悪化を遅らせるか、または停止さえする。具体的には、2型糖尿病は、慢性の高血糖症と部分的に関連する膵臓β細胞の悪化を徐々に誘導する。これは、血糖を低下するための疾患の第一段階におけるインスリン分泌の増大（インスリン血症の増大）、その後の、β細胞の徐々の破壊に起因してその分泌が徐々に低下すること（循環中のインスリン血症の低下）によって反映される（Leahy JL et al. J Clin Invest 1985; 77: 908-915）。この得られた結果によって、膵臓β細胞に対する組成物C10の効果が強力に支持される。具体的には、補充の6週間後、インスリン血症は、対照に対して、本発明による組成物C10群では高く（それぞれ、 27.40 ± 4.11 、対 $9.64 \pm 2.53\text{ ng/mL}$ 、 $p < 0.01$ ）、これは、糖尿病の進行の極めて異なる段階を反映している：β細胞の破壊を伴う対照群における進行性の糖尿病（低いインスリン血症、高い空腹時血糖、高いHbA1c）及び機能的なβ細胞を有する本発明による組成物C10の群における進行しにくい糖尿病またはさらには糖尿病がない場合さえある（高インスリン血症、低血糖、低いHbA1c）。

30

【0171】

従って、本発明は、心臓代謝障害の多因子的な性質を考慮して、新規な予防的解決法及び治療的解決法の必要性を完全に満たす。本発明は、代謝性疾患及びそれらの病的な性質の発達をかなり損なうための大きな進歩に相当する。

40

【0172】

肝臓で分子生物学的測定も行った。これらの評価は、処置の6週間後及び動物の屠殺後に行った。具体的には、肝臓AMPK（AMP活性化プロテインキナーゼ）タンパク質の量を、ウェスタンブロッティングによって決定した。AMPKは、代謝のセンサーであるとみなされる。遍在性の酵素であるAMPKは、エネルギー代謝、食物摂取、ならびに多数の代謝シグナル及びホルモンシグナルに応答する、組織の感度の協調的な調節に関与する。従って、これらの特性によって、AMPKは、代謝の適用（糖尿病、インスリン耐性、肥満）及び心臓病学的な適用（心臓虚血、糖尿病関連合併症）による主な薬理学的標的としての役割が与えられる（Coughlan KA et al. Diabetes M

50

etab Syndr Obes 2014; 7: 241~53)。AMPKの量を増大することは、2型糖尿病及びその合併症（特に非アルコール性脂肪性肝炎）、ならびにさらに全体的には、代謝障害に関連する病理の処置の特定及び確証における基本的な目的の戦略を構成する。

【0173】

この結果、本発明による組成物C10は、AMPKの量の顕著な増大を誘発することが肝臓で示される（対照n=9、 0.0 ± 0.22 、対C10 n=9、 1.96 ± 0.73 、 $p < 0.001$ 、マン・ホイットニー検定U）。その結果を、ウェスタンブロッティングによって図10に図示する。

【0174】

当業者によって行われ得る実験的プロトコールは、下のラインに示す。

【0175】

→AMPK

タンパク質抽出

50mgの凍結組織（肝臓）を、1 μ Lのプロテアーゼ阻害剤カクテル（P8340、Sigma-Aldrich）及びホスファターゼ阻害性錠剤（#88667 Thermo Fisher Scientific, USA）の存在下で、20容積のNP-40緩衝液（50mMのTris HCl、pH: 7.4、150mMのNaCl、1mMのNaF、1mMのNa3VO4、1%のNonidet P-40、0.25%のデオキシコール酸ナトリウム）に入れた。その組織を、ガラスのPotterグラインダーを用いて水中でホモジネートし、次いで14000gで、10分間4℃で遠心分離した後、上清を回収した。上清のタンパク質含量を、Bio-Rad DCキット（Bio-Rad, USA）を用いてアッセイし、次いで全てのサンプルを同じ標準濃度にした後、2回目にLaemmliの2×緩衝液中に希釈し、次いで90℃で3分間加熱した。

【0176】

ブロッティング

各々の試験のために、分子量スケール及び内部対照を、ポリアクリルアミド勾配ゲル上に各サンプルの15 μ gの次に配置した（4~15%のMini-PROTEAN（登録商標）TGX Stain-Free（商標）Gel, BioRad, USA）。次いで、ゲルを電気泳動緩衝液（25mMのTris、192mMのグリシン、0.1%のSDS）の中で18~20分の間、300Vの電流に供し、その後タンパク質を、25Vで2.5Aの直流電流で7分間、半液体移動システム（Transblot, Bio-Rad, USA）によってPVDF膜に転写する。次いで、膜を、5%のBSAで富化した、Tween-Tris生理食塩水緩衝液（TTBS: 50mMのTris base pH: 7.5、150mMのNaCl、及び0.01%のTween20）中で、室温で1時間インキュベートした。次いで、この膜をTTBSでリンスし、次いで、抗AMPK α 抗体（D63G4, Cell Signaling, USA）とともに4℃で一晩インキュベートした。インキュベーション後、膜を再度TTBSで洗浄し、次いで、西洋ワサビペルオキシダーゼにコンジュゲートした抗ウサギ二次抗体に対して、1:3000の濃度で、室温で1時間曝した。次いで、膜をTTBS中で3回洗浄した後に、化学発光溶液（Clarity Western ECL; Bio-Rad, USA）に1分間曝した。次いで、この膜を、Bio-Rad Chemidocシステムでスキャンして、バンドの強度を、提供された画像解析ソフトウェア（ImageLab V4.1, Bio-Rad, USA）を用いて測定した。

【0177】

II. 3 試験C

現在市場にある多くの治療分子の主な欠点の1つは、高リスクの低血糖症を伴う、それらの急性の低血糖症の影響である。本発明による組成物C10の急性の低血糖症の効果を試験するためには、この組成物は、6匹の健康なC57BL/6Nマウスに対して強制給餌（400mg/kg）によって投与した。血糖は、強制給餌の前後（t0、t15分、

10

20

30

40

50

t 30 分) に尾での生検によって測定した。さらに、交差プロトコールによって、同じマウスに、強制給餌によって、生理食塩水を与えて、血糖を測定した (t 0、t 15 分間、t 30 分間)。図 11 に図示される結果によって、本発明による組成物 C 10 の急性の低血糖症の影響がないことが実証される。

【0178】

II. 4 試験 D

Chrysanthellum indicum の地上部、*Cynara scolymus* の葉、*Vaccinium myrtillus* の果実、*Piper nigrum* の果実及び *Olea europaea* の葉の粉末から得られた単一抽出物 (水-アルコール性の乾燥抽出物) の組成物 C 11 (比は、1/1/0.1/0.0001/0.6) を、試験 A 及び試験 B で用いた同じモデルの糖尿病マウスで試験した。

10

【0179】

実験時間は、6 週であって、1 週の「ランイン (run-in)」があり、続いて、6 週の組成物 11 の補充があった。雄性マウスは、処置開始の時点で 6 週齢であった。評価は、主に体重の変化に集中した。測定は、補充の直前 (t = 0) で、特定のパラメーターについて毎週、及び補充の終わりに (t = 5 週) 行った。組成物は、げっ歯類の餌の中に、食物の 2.7% の割合で組み込んだ (組成物 C 10 と同じ量)。

【0180】

図 12 は、対照群と比較して、体重の変化に対する、本発明による組成物 C 11 の効果を図示する。本発明による組成物 C 11 は、体重の増加を大きく制限する。

20

【0181】

III. 組成物の有効性のインビトロ評価

インビトロ実験も行って、本発明による組成物 C 10 及び C 11 の効果を実証する。本発明による分子の組み合わせの組成物 C 12 も試験した：ジカフェオイルキナ酸 + アピゲニン 7-O-グルクロニド + モノカフェオイルキナ酸 + オレウロペイン + ピペリン (比 1/1/1/1/0.001)。

【0182】

種々の酵素活性試験を行って、本発明による組成物が、糖質代謝及び脂質代謝の戦略的酵素を阻害するか否かを決定した：α グルコシダーゼ、DDP-IV 及び HMG-CoA レダクターゼ。これらの戦略的標的の全てに対する作用によって、2 型糖尿病及びその合併症 (糖尿病足、網膜症、視力低下、腎障害、心血管系事象、非アルコール性脂肪性肝炎または NASH) の全体的なケアマネージメントが可能になる。

30

【0183】

→ HMG-CoA レダクターゼ

循環中の脂肪を管理するために、目的は、コレステロール生合成の阻害を主に標的することによって、血清コレステロールの濃度を低下することである (3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリル-補酵素 A または HMG-CoA レダクターゼの阻害)。プラバスタチンは、LDL コレステロール及び総コレステロールを低下するための参照分子の 1 つである。これは、特に、ELISOR (登録商標)、PRAVASTATINE MYLAN、VASTEN (登録商標)、PRAVASTATINE TEVA の名称で販売されている。

40

【0184】

→ α グルコシダーゼ

α グルコシダーゼは、糖質の消化のプロセスにおける最終段階を触媒する酵素である。α グルコシダーゼ阻害剤 (この範疇に含まれる医薬の例：GLUCOR (登録商標)、DIABATABOL (登録商標)) を、糖尿病において大血管合併症とは独立したリスクファクターとみなされる、食後の血糖を低下するために用いる (Kim JS et al. Biosci Biotechnol Biochem 2000; 64: 2458-61)。

【0185】

50

→DPP-IV（ジペプチジルペプチダーゼ-IV）

DPP-IV阻害剤は、2型糖尿病のケアマネージメントの最も見込みのある戦略の1つとみなされる（von Geldern TW et al. Drug Development Research 2006；67：627-42）。DPP-IVは、ホルモンGLP-1（グルカゴン様ペプチド1）及びインクレチンとしても公知のGIP（グルコース-依存性インスリン分泌性ポリペプチド）を急速に不活性化する。DPP-IVの阻害によって、特にGLP-1及びGIPの作用を増大することが可能になり、これによって、インスリン分泌の生理学的な刺激及び膵臓によるグルカゴン分泌の阻害、結果として、血糖の低下が可能になる。さらに、DPP-IVの阻害は、胃内容排出を促進し、かつ中枢性の食欲減退の効果をもたらす。従って、DPP-IVの阻害によって、糖尿病の個体の場合、糖質のより良好な調節が可能になる。臨床研究によってさらに、DPP-IV阻害剤が良好な有効性を有し、2型糖尿病に罹患している個体の場合、体重の増加及び低血糖症事象がなく、高血糖症のケアマネージメントの耐容性が優れていることが示される（Green BD et al. Diabetes Vasc Dis Res 2006；3：159-65）。参照阻害剤のうちの1つは、ディプロチン（diprotin）Aである。

10

【0186】

組成物C10、C11及びC12の阻害能力を評価するための実験的プロトコールは以下のとおりであった：

抽出物、抽出物の混合物及び純粋な合成の分子の混合物の調製

20

HMG-CoAレダクターゼ及びグルコシダーゼの阻害の試験のために、植物抽出物を、超純水／エタノール混合物中で希釈し、その割合は、抽出物の種類に応じて、均一な溶液を得るように変えた。

【0187】

ホモジナイゼーション後、サンプルを4000rpmで10分間遠心分離し、その上清を回収した（1-15 Fisher Bioblock Scientific centrifuge, Sigma-Aldrich（登録商標））。その分子を、90／10（v／v）の超純水／DMSO、または50／50（v／v）超純水／エタノールのいずれかに希釈した。

【0188】

30

いくつかの植物抽出物の混合物を、50／50（v／v）の水／エタノールに希釈し、次いで、15分間、超音波処理して、培地をホモジネートした（UP50H Hielscher（登録商標）超音波プローブを最大パワーで使用）。最終的に、それらを、4000rpmで10分間遠心分離し、その上清を回収した（1-15 Fisher Bioblock Scientific centrifuge, Sigma Aldrich（登録商標））。

【0189】

DPP-IV試験の場合、サンプルを、Trisma-HCl緩衝液（pH8.0；100mM）または90／10（v／v）超純水／DMSOのいずれかに希釈した。

（HMG-CoAレダクターゼの阻害の試験）

40

この試験によって、酵素活性の阻害の有効性である、 $\lambda = 340\text{ nm}$ での、経時的な吸収の低下によって、測定することが可能になる。この反応機構は以下のとおりである：

$\text{HMG-CoA} + 2\text{NADPH} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{メバロン酸塩} + 2\text{NADP}^+ + \text{CoA-SH}$

【0190】

従って、基質NADPH（ 340 nm での吸収）の消失を経時的にモニターする。阻害剤なしの対照の反応（100％活性）に対する経時的な 340 nm での吸収の変動の低下は、酵素の阻害の証拠である。

【0191】

第一段階では、溶液は、Sigma（登録商標）キットから調製する必要がある：

－供給された5×緩衝液は、超純水中で1×の濃度まで希釈しなければならない；

50

—NADPHは、1×緩衝液を添加することによって希釈し、次いで100 μLのチューブに分配する；

—出発の酵素溶液を、25 μLのアリコートに分配する。

【0192】

緩衝液及びNADPHを、-20℃で保管して、酵素アリコートを使用時点まで-80℃で保管した。

【0193】

操作は、直接96ウェルマイクロプレート（NUNC96またはSARSTEDT96）中で行った。緩衝液、基質、阻害剤及び酵素を、特定の順序で添加した（下を参照のこと）。各々のマイクロプレートについて、ブランク、対照及び種々の試験を準備することが必要であった。各々の要素を、二連で調製した（または三連でさえ）：

—ブランクの準備：サンプルに用いた24 μLの溶媒、12 μLのHMG-CoA、158 μLの1×緩衝液、4 μLのNADPH；37℃で、3～5分間インキュベーション；

—陰性対照の準備：サンプルに用いた24 μLの溶媒、12 μLのHMG-CoA、158 μLの1×緩衝液、4 μLのNADPH；37℃、3～5分のインキュベーション；2 μLの酵素の添加；

—試験の準備：24 μLの潜在的に阻害性のサンプル、12 μLのHMG-CoA、158 μLの1×緩衝液、4 μLのNADPH；37℃、3～5分のインキュベーション；2 μLの酵素の添加。

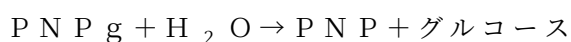
【0194】

プレートを準備した後、動力学的モニタリングを、16分、25秒にわたって、マイクロプレートリーダー（BMGLabtech）で行い、値は、 $\lambda = 340 \text{ nm}$ 、で25秒ごとに、すなわち、全体で40サイクルとった。これから、阻害のパーセンテージを算出してもよい。

【0195】

α-グルコシダーゼの阻害の試験

α-グルコシダーゼ阻害試験は、合成基質からの黄色生成物パラ-ニトロフェノール（PNP）の形成を、 $\lambda = 405 \text{ nm}$ で、分光光度法によってモニタリングすることによって行った：α-グルコシダーゼによって触媒される、以下の加水分解反応による、パラ-ニトロフェニル-α-D-グルコピラノシド（PNPg）：



【0196】

阻害剤なしの対照の反応（100%活性）に対する経時的な $\lambda = 405 \text{ nm}$ での吸収のバリエーションの低下は、酵素の阻害の証拠である。Saccharomyces cerevisiae（マルターゼ）（Sigma-Aldrich（登録商標）、G0660）で生じた組み換えヒト酵素を、リン酸緩衝液（0.1 M、pH 6.8）に希釈して、理論上120 U/mLのストック溶液から、試験に用いる1.6 U/mLの活性の溶液まで通した。

【0197】

α-グルコシダーゼ阻害試験の間、96ウェルマイクロプレート（NUNC96またはSARSTEDT96）で直接、操作を行った。緩衝液、基質、阻害剤及び酵素を、特定の順序で添加した（下を参照のこと）。準備した各々のマイクロプレートについて、ブランク、対照及び種々の試験を準備する。各々の要素を、二連で（または三連でさえ）調製する：

—ブランクの準備：100 μLのリン酸緩衝液（0.1 M、pH 6.8）、サンプルに用いた20 μLの溶媒、37℃で10～15分のインキュベーション、続いて、20 μLのPNPgの2.5 mMでの添加（リン酸塩緩衝液に溶解）；

—陰性対照の準備：100 μLのリン酸塩緩衝液（0.1 M、pH 6.8）、サンプルに用いた20 μLの溶媒、1.6 U/mLの20 μLの酵素、37℃で10～15分のイ

10

20

30

40

50

ンキュベーション、続いて、20 μ LのPNP gの2.5 mMでの添加（リン酸塩緩衝液に溶解）；

－試験の準備：100 μ Lのリン酸緩衝液（0.1 M、pH 6.8）、20 μ Lの潜在的に阻害性のサンプル、1.6 U/mLの20 μ Lの酵素、37 $^{\circ}$ Cで10～15分のインキュベーション、続いて、20 μ LのPNP gの2.5 mMでの添加（リン酸塩緩衝液に溶解）。

【0198】

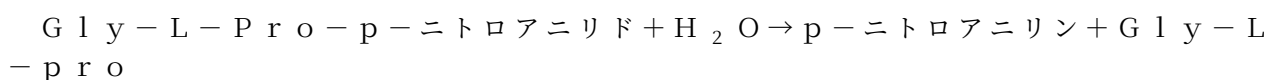
プレートを準備した後、動力学的モニタリングを、30分にわたって、マイクロプレートリーダー（BMG Labtech）で行い、値は、 $\lambda = 405$ nm、で2分ごとに、すなわち、全体で16サイクルとった。これから、阻害のパーセンテージを算出してもよい。

10

【0199】

（DPP-I Vの阻害の試験）

DPP-I V阻害試験は、合成基質からの生成物p-ニトロアニリンの形成を、 $\lambda = 385$ nmでの、分光光度法によるモニタリングすることによって行った：DPP-I Vによって触媒される以下の加水分解反応による、Gly-L-Pro-p-ニトロアニリド：



20

【0200】

阻害剤なしの対照の反応（100%活性）に対する経時的な385 nmでの吸収のバリエーションの低下は、酵素の阻害の証拠である。用いられる酵素は、0.045 U/mLの濃度であり（U = μ mol / 分を用いる）、従って、希釈する必要があった。希釈は大きいので、2連続希釈を行う必要があった。

【0201】

第一希釈（ 5.10^{-4} U/mLでの溶液の生成）：

【0202】

【数1】

30

$$D1 = \frac{5.10^{-4} * 450}{0,045} = 5 \mu L$$

（V final : 450 μ L ; V（酵素のストック溶液）= 5 μ L）

【0203】

第二希釈（ 5.10^{-6} U/mLでの溶液の精製）

【0204】

【数2】

40

$$D2 = \frac{5.10^{-6} * 1000}{5.10^{-4}} = 10 \mu L$$

（V final : 1000 μ L ; V（D1）= 10 μ L）→溶液D2は有効な溶液であった。

【0205】

96ウェルマイクロプレート（NUNC 96またはSARSTEDT 96）で直接、操作を行った。緩衝液、基質、阻害剤及び酵素を、特定の順序で添加した（下を参照のこと

50

）。準備した各々のマイクロプレートについて、ブランク、対照及び種々の試験を準備する。各々の要素を、二連で（または三連でさえ）調製する：

－ブランクの準備：25 μ Lのサンプル、25 μ Lの基質（Tris-HCl緩衝液（100 mM、pH 8.0）に1.6 mMの濃度で溶解したGly-L-pro-p-ニトロアニリド）；

－陰性対照の準備：サンプルに用いる25 μ Lの希釈液、25 μ Lの基質、37℃で10分のインキュベーション、50 μ Lの酵素を510⁻⁶ U/mLで（100 mMのTris-HCl緩衝液、pH 8.0に調製）；

－試験の準備：25 μ Lの潜在的に阻害性のサンプル、25 μ Lの基質、37℃で10分のインキュベーション、50 μ Lの酵素を510⁻⁶ U/mLで。

【0206】

プレートを準備した後、動力学的モニタリングを、30分にわたって、マイクロプレートリーダー（BMG Labtech）で行い、値は、 $\lambda = 385$ nmで1分ごとに、すなわち、全体で31サイクルとった。これから、阻害のパーセンテージを算出してもよい。

【0207】

（阻害パーセンテージの計算）

一般に、試験にかかわらず、所定の濃度の阻害剤について、等式の曲線：吸収 = f（時間）（分数）を作成した。同様に、対照（阻害剤なし）及びブランク（酵素なし）を体系的に準備した。

【0208】

得られた種々の曲線では、動力学的開始時の直線部のみが、最初の率を決定するための条件に相当したので、保持された。従って、1分あたりの吸収の勾配は、生成物（グルコシダーゼ及びDPP-IV）の出現の速度、または基質の消失の速度（HMG-CoAレダクターゼ、負の勾配）に比例した。

【0209】

試験の種類次第で、種々の酵素の阻害のパーセンテージを、種々の方法を介して算出した：

－HMG-CoAレダクターゼの阻害及び α -グルコシダーゼの阻害についての試験のためには、計算式は以下である：

【0210】

【数3】

$$\text{阻害\%} = \frac{\text{対照の勾配} - \text{サンプルの勾配}}{\text{対照の勾配}} * 100$$

－DPP4の阻害の試験のためには、式は、ブランクが考慮されるのでわずかに異なる：

【0211】

【数4】

$$\text{阻害\%} = \frac{(\text{対照の勾配} - \text{ブランクの勾配}) - (\text{サンプルの勾配} - \text{ブランクの勾配})}{(\text{対照の勾配} - \text{ブランクの勾配})} * 100$$

【0212】

最終的に、阻害パーセンテージの平均値は、各濃度の阻害剤について算出し、かつまた、各々の値の標準偏差も算出した。標準偏差の値が10%より大きい場合、10%未満の値が得られるまで、新しい試験を2連で行った。

【0213】

本発明による組成物C10及びC11の3つの酵素で得た結果を下の表16にまとめる。

10

20

30

40

50

【0214】

【表16】

生成物	IC ₅₀ ^a (ウェル中の μg /mL)	阻害%	
	α -グルコシダーゼ (ヒト組み換え Saccharomyces Cerevisiae)	DPP-IV ^b (SF9細胞で 発現されたDPP- IVヒト組み換 え体)	HMG-CoA レダクターゼ ^c (E. coliで発現さ れるヒト酵素組 み換えGST融合 タンパク質の触 媒性ドメイン)
アカルボース	86.3	阻害なし	阻害なし
ディプロチンA	阻害なし	100%	阻害なし
プラバスタチン	阻害なし	阻害なし	100%
組成物C10	4.3	15.3%	48.5%
組成物C11	4.9	29.3%	32.5%

10

20

^a IC₅₀：酵素がその活性の50%しか有さない阻害性の濃度。^b 1.25 mg/mLで設定されたサンプルの濃度。^c 60 μg /mLで設定されたサンプルの濃度。

【0215】

分子の組み合わせについて3つの酵素（本発明による組成物C12）で得られた結果を、下の表17にまとめる。

【0216】

【表17】

生成物	IC ₅₀ ^a (ウェル 中の μg /mL)	阻害%	
	α -グルコシダーゼ (ヒト組み換えS accharom yces Cer evisiae)	DPP-IV ^b (SF9細胞で 発現されたDPP- IVヒト組み換 え体)	HMG-CoAレ ダクターゼ ^c (E. coliで発現さ れるヒト酵素組 み換えGST融合 タンパク質の触 媒性ドメイン)
アカルボース	86.3	阻害なし	阻害なし
ディプロチンA	阻害なし	89.3%	阻害なし
プラバスタチン	阻害なし	阻害なし	100%
組成物C12	19.7	10.3%	30.1%

30

40

50

^a IC₅₀：酵素がその活性の50%しか有さない阻害性の濃度。^b 250 μg/mLで設定されたサンプルの濃度。^c 60 μg/mLで設定されたサンプルの濃度。

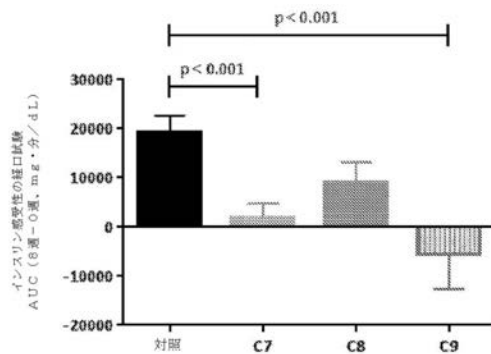
【0217】

各々の酵素〔それぞれ、アカルボース（医薬）、ディプロチンA（参照阻害剤）、プラバスタチン（医薬）〕についての参照の阻害性分子と対照的に、本発明による組成物C10、C11及びC12は驚くべきことに、3つの酵素を阻害する唯一のものであることが見出される。

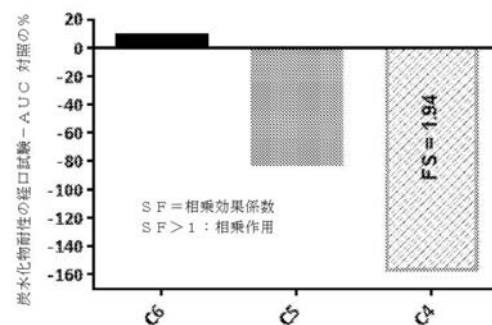
【0218】

いくつかの調節プロセスで同時に作用することによって、本発明による組成物は、糖尿病、脂質異常症、及びその合併症を予防及び処置するための有利な予防手段及び治療手段である。現在の治療戦略は、種々のリスクファクターを個々に低下するために、いくつかの医薬を組み合わせることから構成される。それにもかかわらず、薬物の組み合わせは、時に重篤な副作用を生じる場合があり、例えば、フィブレート類及びスタチン類の同時投与は、ミオパシー（筋障害）のリスクを増大する（Denke MA J Manag Care Pharm 2003；9：17-9）。従って、現在、その作用の「マルチターゲット」機構がコンプライアンス、耐性及び有効性に関して利点がある、予防的な解決法及び医薬の実際の必要性が存在する。従って、本発明による組成物によって、心血管系の疾患のリスクを低下し、かつ独立して生じる各々の機能障害及び／またはその結果を予防及び処置することが可能になる。

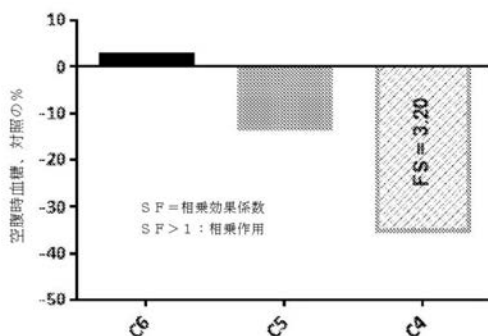
【図1】



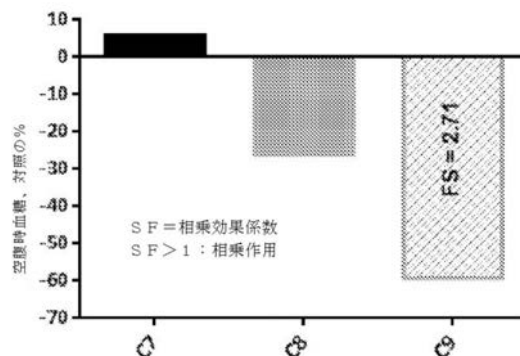
【図3】



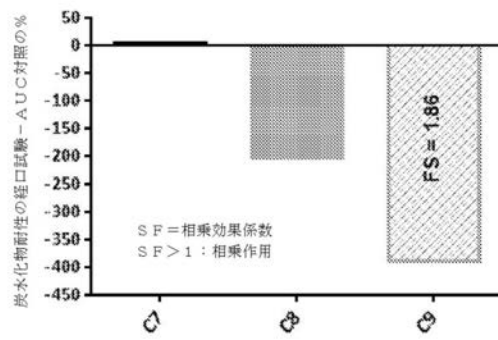
【図2】



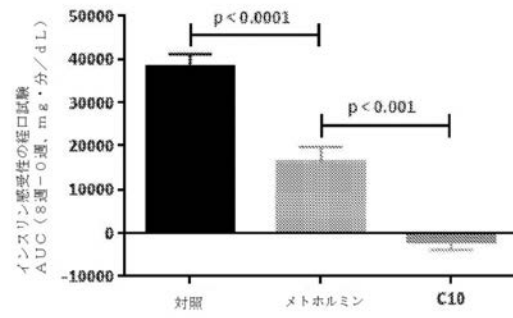
【図4】



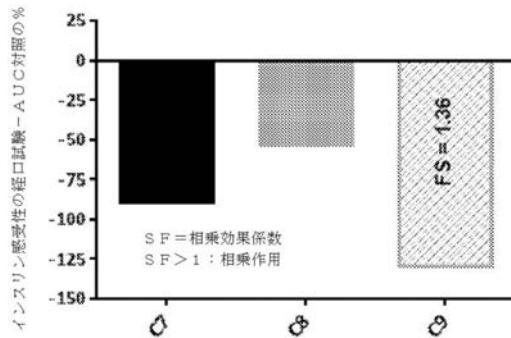
【図 5】



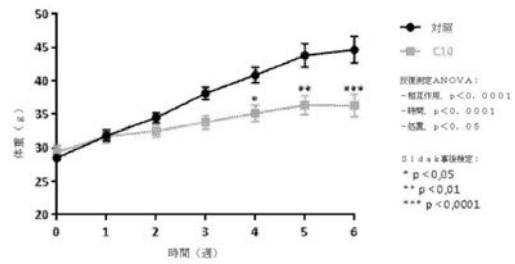
【図 7】



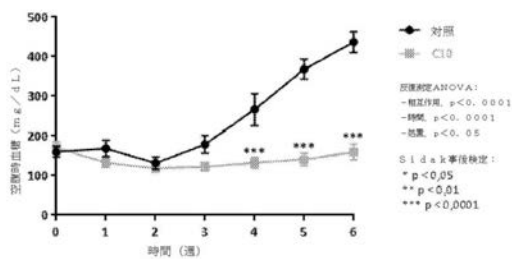
【図 6】



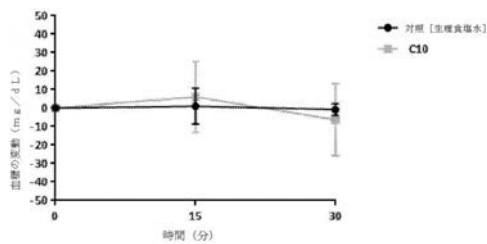
【図 8】



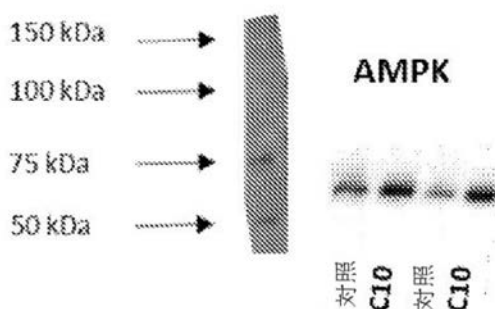
【図 9】



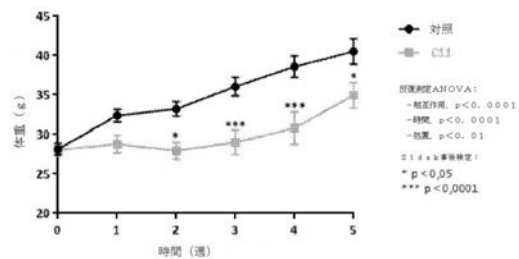
【図 11】



【図 10】



【図 12】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4525 (2006.01)	A 6 1 K 31/4525	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 2 3 L 33/105 (2016.01)	A 2 3 L 33/105	

(71)出願人 508157749

シーエヌアールエス

フランス国、パリ セデックス 1 6、7 5 7 9 4 ルー ミケル アンジ 3

(74)代理人 100091683

弁理士 ▲吉▼川 俊雄

(72)発明者 ベルティエ, セバスチャン

フランス国 エフー1 7 4 5 0 フォーラス, アンパス ヘレーネ ブーシェ 3

(72)発明者 シルベント, パスカル

フランス国 エフー6 3 1 2 2 セラ, アヴェニュー デ ラ リベレイション 5 9シー

(72)発明者 マウガード, チェリ

フランス国 エフー1 7 2 2 0 ラ ヤルネ, リュ デ ブルーエ 6

F ターム(参考) 4B018 LB08 LB10 LE01 LE02 LE03 LE06 MD05 MD06 MD08 MD09

MD10 MD13 MD18 MD19 MD23 MD31 MD33 MD34 MD35 MD37

MD46 MD52 MD61 MD76 MD80 MD81 MD82 ME01 ME03 ME14

MF01 MF02

4C086 AA01 AA02 BC21 GA02 GA12 MA02 MA03 MA04 MA16 MA22

MA35 MA37 MA43 MA52 MA66 NA05 NA14 ZA16 ZA36 ZA70

ZA75 ZC33 ZC35 ZC75

4C088 AB26 AB36 AB44 AB64 AC01 AC02 BA08 BA13 BA21 CA03

MA07 MA08 MA09 MA16 MA22 MA35 MA37 MA43 MA52 MA66

NA14 ZA16 ZA36 ZA70 ZA75 ZC33 ZC35 ZC75