發明專利說明書 200401615

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號： 92108473

※ 申請日期： 92.04.11 **※IPC 分類：** A61K35/78

壹、發明名稱：（中文/英文）

含有植物萃取物之腸溶性脂肪吸收抑制劑及含有該脂肪吸收抑制劑之食品

貳、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

日商．森下仁丹股份有限公司

MORISHITA JINTAN CO., LTD.

代表人：（中文/英文）

岡崎康雄/Yasuo OKAZAKI

住居所或營業所地址：（中文/英文）

日本國大阪府大阪市中央區玉造1丁目1番30號

1-30, Tamatsukuri 1-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japan

國　籍：（中文/英文）

日本/JAPAN

參、發明人：（共 3 人）

姓　名：（中文/英文）

1.下田博司/Hiroshi SHIMODA

2.吉野智惠/Chie YOSHINO

3.笠島直樹/Naoki KASAJIMA

住居所地址：（中文/英文）

1~3.日本國大阪府大阪市中央區玉造1丁目1番30號

1-30, Tamatsukuri 1-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japan

國　籍：（中文/英文）

日本/JAPAN

001

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 V 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本； 2002.4.12； 特願2002-110434
2. 日本； 2002.7.9； 特願2002-199815
3.
4.
5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.
2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明是有關一種有效於治療或預防肥胖、高血脂症之脂肪吸收抑制劑，其不需預先抑制對象之胃液分泌，就可在奏效部位的十二指腸發揮胰腺脂酶抑制作用及脂肪吸收抑制作用。

【先前技術】

發明背景

肥胖被認為是由於運動不足或攝食過量等不正常的生活習慣，遺傳素因，引起基礎代謝的降低所致；再者，近年來亦開始了解到脂肪細胞所分泌的萊普亭(Leptine)的食慾控制機能與肥胖有密切關係。由於過度肥胖會成為引起糖尿病或心血管症(動脈硬化、腦中風)等生活習慣病的要因，故需於早期迅速治療。

解除肥胖或治療對策可舉述如1.抑制食慾，2.抑制營養素(特別是脂肪)的吸收，3.增加熱能的產生，4.改善脂質或蛋白質的代謝，及5.調節中樞的體重控制機構等，而上述各項正分別廣泛地進行研究中。其中，分類於1與2的肥胖治療藥，雖僅適用於臨床上，不過由於副作用多，安全性尚未確立，故在世界上可長期間使用的藥物很少。在日本，目前僅承認分類於1的食慾抑制劑氯苯咪吲哚(Mazindol)。

相對於此，在治療藥以外顯現具有前述2的機能者已開發出來了，例如，食材中具含有前述2的機能之成分者，最

近隨着肥胖者的增加或減肥意識的提高而備受關注。其不同於治療藥可不需處方的關係，對於副作用要求儘可能少，不過由於易於入手，故具有在日常生活可攝取的優點。

具有前述2的機能之成分者，可舉述如最近風行的來自蟹殼之甲殼素・殼聚糖，或來自魚類軟骨之硫酸軟骨素等健康食品。此等均具有胰腺脂酶抑制活性能，故被攝取的脂肪不被酵素加水分解，結果可抑制從腸管吸收的脂肪。

本發明欲解決的課題

由於此等成分之脂肪吸收抑制能力弱，故有必須於日常生活中大量攝取之缺點。

【發明內容】

解決課題的方法

本發明人等對於來自攝取少量就可抑制胰腺脂酶的作用，且可表現脂肪吸收抑制作用植物且具安全性之脂肪吸收抑制劑，經重複研究的結果，獲知從鼠尾草或迷迭香的葉採取之萃取物，在活體外顯示有優異的胰腺脂酶抑制作用。

基於此知識，將投與橄欖油的小鼠以活體內試驗前述萃取物的脂肪吸收抑制作用之結果，經口投與時雖幾乎未表現脂肪吸收抑制作用，不過直接投與於小鼠的十二指腸，或使用胃液分泌抑制劑事先抑制小鼠的胃液分泌後投與時，則可明確地表現有脂肪吸收抑制作用。

但是，在日常生活上直接投與於十二指腸，並不容易實施。另一方面，併用胃液分泌抑制劑或制酸劑與酸中和

劑等時，其對於消化脂肪以外的營養素亦有影響，且有副作用發生之虞，故在日常的飲食生活上不宜於經常使用。

相對於此，本發明人等確認藉由對配有鼠尾草或迷迭香的萃取物之脂肪吸收抑制劑施以腸溶化處理，則對象的胃液既無發生變化，又可使萃取物到達十二指腸。

因而，本發明提供了含有鼠尾草及/或迷迭香的萃取物之腸溶性脂肪吸收抑制劑。本發明的腸溶性脂肪吸收抑制劑，可為錠劑、顆粒劑、散劑或膠囊的形態。

再者，本發明亦提供了含有前述腸溶性脂肪吸收抑制劑的食品。

【實施方式】

發明之實施形態

萃取物

本發明的腸溶性脂肪吸收抑制劑含有鼠尾草及/或迷迭香的萃取物。

本發明中所用的鼠尾草的萃取物，係將鼠尾草即紫蘇科植物迷迭香(Salvia officinalis)的鮮葉或乾燥葉，以水或適當的有機溶劑、或其組合溶液萃取後濃縮而得者。鼠尾草係以作為肉類料理的香辛料而廣為人知，並且在歐洲民間被用來止瀉、治療胃炎、腸炎等。另，由於現在亦調配於胃腸藥(Enterosanol^{R})中，故可認為對於消化器官的安全性很高。

用以萃取之萃取溶劑可舉述如乙醇、甲醇等低級醇、乙酸乙酯等低級酯、以及其等與水的混合物。其中，由於

是供人的攝取，故以單獨使用乙醇或與水之混合物(所謂含水乙醇)為佳。特別是以使用乙醇與水的比率為30%以上之乙醇/水混合物，或100%乙醇為最有效。

因此，後述的實施例中，從鼠尾草及/或迷迭香的葉萃取時，雖使用100%甲醇，當然亦可用30%以上之乙醇/水混合物或100%乙醇替代。實際上，在使用含有30%或高於30%以上的乙醇之乙醇/水混合物之萃取物及從其分離出之有效成分的活體外及活體內之試驗中，確認其與100%甲醇萃取物同樣顯示有優良之脂肪吸收抑制效果及胰腺脂酶抑制活性。

鼠尾草於常溫(15~30℃)實施浸漬萃取時，含於鼠尾草中的揮發油(側柏酮(Thyjone))或精油(α－派烯(α-penene)、間桉樹腦(m-cineole)、龍腦(Borneol))，大量混入於萃取物中，且會刺激腸粘膜而對於活體有不良影響之虞。因此，於70~100℃加熱萃取者為佳。

溶劑量或萃取時間則由於植物體為葉的緣故，對於1gm植物加入溶劑5~20ml，且在上述溫度萃取1~3小時為佳。

再者，萃取方法另可採用超臨界二氧化碳萃取，且與前述溶劑萃取比較，可製造之有效成分含量多且安全性高之萃取物。萃取方法根據文献(例如Bauman D.等，Acta.Alimentaria：28卷，1號，第15~28頁，1999年)所記載的方法即可。詳而言之，係先將鼠尾草的葉置入萃取槽，在壓力10~25MPa(以25MPa為佳)，溫度40~100℃(以100℃

為佳)的條件下，實施萃取20~100分鐘(以20~60分鐘為佳)。在此條件下含有有害成分側柏酮的精油分餾物，幾乎被萃取去除。其次，關於殘渣，在壓力35MPa以上(以47.5MPa為佳)，溫度40~100℃(以100℃為佳)的條件下，實施萃取20~100分鐘(以20~60分鐘為佳)，含有有效成分鼠尾草酸之雙萜(Diterpene)分餾物，可獲得高含量的萃取物。此時，為提高萃取率，亦可依需要使用乙醇等共沸劑(Entrainer)。

本發明中，亦可使用從迷迭香即紫蘇科植物(Rosmarinus officinalis Linne(Labiatae))的鮮葉或乾燥葉所得之萃取物。迷迭香與鼠尾草同樣地供為料理用香辛料之外，由於含有一種精油之迷迭香葉鹼(Rosemarinine)，亦供作驅風劑或健胃劑。另有供作保存劑或抗氧化劑等傳統用途。

萃取可根據前述有關鼠尾草的說明同樣的步驟進行。即對於1gm迷迭香的鮮葉或乾燥葉加入溶劑5~20ml，而在上述溫度萃取1~3小時為佳。

從本發明中所使用之鼠尾草或迷迭香萃取的萃取物，包含根據上述步驟所得之水或溶劑萃取物與超臨界二氧化碳萃取物、將前述萃取物以該領域中習知之減壓乾燥或噴霧乾燥等方法去除萃取溶劑所得之固形分、及再將其分離精製所得之分餾物。

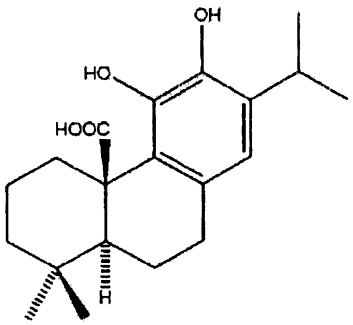
本發明中有關於良好的分離精製步驟及條件，係詳細說明在後述的第1及第3實施例中，例如組合矽膠管柱層析法、反相ODS管柱層析法與分取HPLC等，在適當條件下，

009

雖亦可使用溶析液(Eluant)(例如水、或己烷、乙酸乙酯、氯仿、乙醇以及正丁醇等各種有機溶劑、或其混合物)進行，但並不特別限定於此等物質。

藉由對從前述鼠尾草或迷迭香的萃取物分離精製所分離出的分餾物中，包含有數種的雙萜類與三萜類。其中以下式表示的雙萜類之鼠尾草酸為對本發明之脂肪吸收抑制之目的最有效之成分，且以下將予以說明。

【化2】



鼠尾草酸若為，例如，鼠尾草時，由在後述的第1及第3實施例所詳細說明可知，係可從鼠尾草調製甲醇萃取物，以矽膠層析法分離由此得來之乙酸乙酯分餾物，然後經ODS管柱層析法與分取HPLC分離精製來製得。

(脂肪吸收抑制劑)

本發明係具抑制胰腺脂酶之功能且表現脂肪吸收抑制作用的鼠尾草或迷迭香之萃取物，特別是具含有鼠尾草酸的萃取物之脂肪吸收抑制劑，並且係經施以腸溶化處理之膠囊、顆粒劑或錠劑(亦包含持續性藥效錠(Repetab))。

膠囊劑的製造方法，除了於其內容物中使用前述萃取物外，亦可根據傳統的軟膠囊製造方法。此種製造方法可

舉例如使用膠囊皮膜片，再以轉動式充填機封入內容物之膠囊製劑成型方法，或利用滴下法製造無縫膠囊之方法等。

再者，顆粒劑適用於傳統的各種濕式、乾式等造粒法，且可與適當的粘合劑、賦形劑一同成型。而錠劑則是在含有以前述方法製成的鼠尾草萃取物之顆粒，或鼠尾草萃取物本身，添加適當的粘合劑、賦形劑、分解劑並依需要之潤滑劑，利用傳統的打錠法來製造。

為了使本發明的脂肪吸收抑制劑具有腸溶性，在其脂肪吸收抑制劑的表面，以腸溶性包覆劑包裹。或者，可以在脂肪吸收抑制劑為膠囊劑或打錠劑時，於脂肪吸收抑制劑的組成中配合腸溶化劑，或於明膠或澱粉等皮膜材料中使用摻合有腸溶化劑者，再將脂肪吸收抑制劑組成填入於膠囊。

腸溶性包覆劑可舉出甲基丙烯酸共聚物，羥丙基甲基酞酸纖維素酯，羥丙基甲基醋酸琥珀酸纖維素酯，羧甲基纖維素，乙酸酞酸纖維素酯等纖維素類、虫膠等。但並不限於此等類物。此類腸溶性包覆劑根據傳統方法，可包裹於脂肪吸收抑制劑表面。

另一方面，前述腸溶化劑可舉例如果膠、褐藻酸、纖維素類(例如羧甲基纖維素、乙酸酞酸纖維素酯等)、甲基丙烯酸共聚物等。

本發明的脂肪吸收抑制劑的攝食，以飯前或飯中服用為佳。本發明的脂肪吸收抑制劑所含的萃取物，如使用鼠尾草或迷迭香之水及/或溶劑萃取物時，通常成人1次

10~500mg，而以20~200mg，1天3次於飯中服用為佳。

本發明中之萃取物，亦可使用前述水及/或溶劑萃取物分離精製分餾物。此時的攝取量通常成人1次1~100mg，而以5~20mg，1天3次於飯中服用為佳。

前述攝取量當然須視年齡或脂肪成分的攝取量等而適當增減。

本發明的脂肪吸收抑制劑之攝取量，與傳統的天然物質例如甲殼素・殼聚素比較時，得使用約1/20~1/40之量。

(含有腸溶性脂肪吸收抑制劑之食品)

本發明的腸溶性脂肪吸收抑制劑，在日常生活中可添加於一般食物中攝取，特別是摻合於含有加工食肉或油脂等脂肪成分之食品中為佳。因此，本發明亦提供此種含有腸溶性脂肪吸收抑制劑之食品。

本發明的食品由於可日常攝取，其脂肪吸收抑制之效果可期，故可作為有用的保健用食品。

在此種飲食物中，前述萃取物的添加量，因應對象食品的種類，在不損及食品原味的範圍添加即可，對於一般食品而言，在0.1~10重量%的範圍內添加即可。

【實施例】

其次，本發明舉述實施例詳為說明，不過本發明並不侷限於該等實施例。

第1實施例鼠尾草甲醇萃取物及各種溶劑分餾物之調製

亞爾巴尼亞產乾燥鼠尾草之葉(420g)細切後添加10L甲醇於70℃萃取30分鐘。過濾後，殘渣再添加甲醇10L，再

萃取3小時後，彙集2次萃取所得之濾液，減壓濃縮，乾燥獲得甲醇萃取物，其產率為30.4%。

將所得甲醇萃取物的一部分(91g)分散於水1.8L中以乙酸乙酯(1.8L)實施3次分配操作。所得乙酸乙酯分餾物予以減壓濃縮、乾燥而獲得乙酸乙酯分餾物(48.4g、產率：15.8%)。

其次，在被分離的水層添加正丁醇(1.8L)，實施獲得乙酸乙酯層時相同之操作，獲得正丁醇分餾物(10.3g、產率：3.4%)。殘存的水層實施減壓濃縮、冷凍乾燥操作，獲得水分餾物(33.4g、產率：11.0%)。

第2實施例鼠尾草甲醇萃取物及各種溶劑分餾物之胰腺脂酶抑制試驗

脂酶抑制試驗以使用來自猪胰臟脂酶(Sigma公司)及脂酶套組(大日本製藥)實施。首先，在第1實施例獲得的鼠尾草甲醇萃取物及各種溶劑分餾物(以下總為稱萃取物)，以二甲亞碸各調製成為最終濃度的20倍濃度之稀釋系列。準備對於各萃取物，在試驗管中添加有發色液(390μL)、前述稀釋系列(各25μL)、以套組所附之稀釋液調製成40μg/mL之脂酶液(25μL)與酯酶抑制劑(10μL)者，並將此分別於30℃下反應30分鐘。在添加反應停止液(1mL)後，測定405nm之吸光度，根據下式算出酵素抑制率。

【數1】

$$抑制率(\%) = 1 - \frac{(O.D._{sample} - O.D._{sample\ blank})}{(O.D._{control} - O.D._{control\ blank})} \times 100$$

上式中分別表示$O.D._{sample}$為各種濃度的萃取物而經酵素處理後的吸光度；$O.D._{sample\ blank}$為各種濃度的萃取物而未添加酵素時的吸光度；$O.D._{control}$為未添加萃取物而經酵素處理時的吸光度；$O.D._{control\ blank}$為未添加萃取物及酵素時的吸光度。

萃取物的50%胰腺脂酶活性抑制濃度(IG_{50})以在圖表橫軸作為前述萃取物濃度，標繪縱軸求得抑制率。實驗結果如第1圖所示。

根據第1圖的結果，可知鼠尾草甲醇萃取物具有脂酶抑制活性(IG_{50}：94 μg/mL)。另，在鼠尾草甲醇萃取物之脂酶抑制活性的有效成分，推定為以含在由其分離的乙酸乙酯分餾物(IG_{50}：64 μg/mL)者為主。

第3實施例鼠尾草甲醇萃取物之分離精製

在第2實施例對於顯示有脂酶抑制活性彙集的乙酸乙酯分餾物，實施有效成分的分離精製。

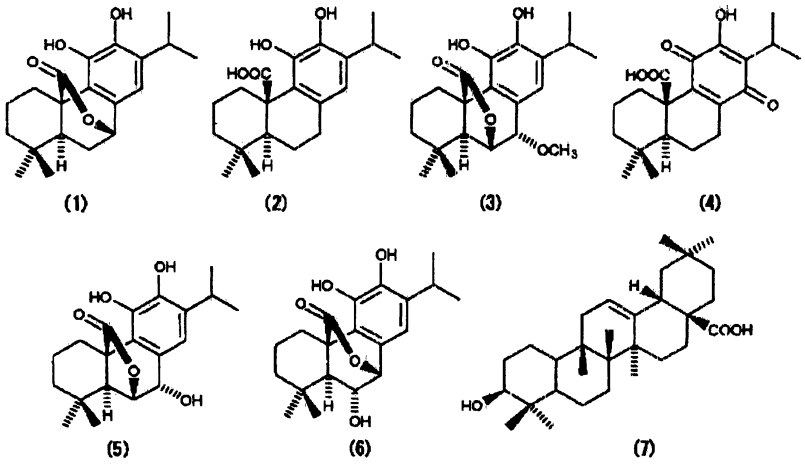
前述乙酸乙酯分餾物(20.1g)根據矽膠管柱層析法(600g)實施，依已烷：乙酸乙酯(10：1)→(3：1)→(1：1)→氯仿：甲醇(10：1)→甲醇的順序溶出，獲得分餾物1(4.22g)、分餾物2(4.25g)、分餾物3(3.3g)及分餾物4(7.86g)。關於此等分餾物，以第2實施例的方法，測定在100 μg/mL之胰腺脂酶抑制率，則分別為43.4，96.0，92.6及67.7%。

胰腺脂酶抑制率高的分餾物2及3，分別依反相OD管柱層析法[220g，水：甲醇(4：6)→(3：7)→(2：8)→(1：9)→氯仿：甲醇：水(6：4：1)]及分取HPLC[ODS，溶劑75%甲

醇]的順序實施精製。

被分離的成分，經以^{1}H及^{13}C NMR分析法，質量分光法，紅外線分光光度法及紫外線－可見分光光度法確認為是鼠尾草醇(Carnosol)(下列式中(1)所表示者，從植物體的產率：0.24%)，鼠尾草酸(下列式中(2)所表示者，從植物體的產率：0.29%)，7－甲氧基迷迭香醇(7－methoxy rosemarnol)(下列式中(3)所表示者，從植物體的產率：0.081%)，Royleanonic酸(下列式中(4)所表示者，從植物體的產率：0.011%)，迷迭香醇(Rosemarnol)(下列式中(5)所表示者，從植物體的產率：0.006%)，異迷迭香醇(Isorosemarnol)(下列式中(6)所表示者，從植物體的產率：0.027%)及齊墩果醇酸(Olennolic acid)(下列式中(7)所表示者，從植物體的產率：0.47%)。

[化3]



第4實施例鼠尾草甲醇萃取物之各分離成分之脂酶抑制作用

第3實施例獲得的各分離成分，以第2實施例的方法檢討其脂酶抑制活性，結果如第2圖所示。

如第2圖所示，雙萜的鼠尾草醇(1)顯示最強的脂酶抑制活性(IG_{50}：4 μg/mL)；鼠尾草酸(2)，7－甲氧基迷迭香醇(3)，Royleanonic酸(4)亦認定各有抑制活性(IG_{50}：14，33及50 μg/mL)。另，亦可知三萜的齊墩果醇酸(7)亦有微弱的脂酶抑制活性。

再者，迷迭香醇(5)，異迷迭香醇(6)可能是由於氧化而過度分解，無法測定脂酶抑制活性。

第5實施例鼠尾草甲醇萃取物及各分離成分之脂酶吸收抑制作用

第1實施例所得的鼠尾草甲醇萃取物與第3實施例所得的成分(此處係關於鼠尾草醇(1)，鼠尾草酸(2)，7－甲氧基迷迭香醇(3)及齊墩果醇酸(7)四種)之脂肪吸收抑制作用，各分別經口投與於橄欖油負荷小鼠或十二指腸投與，測定血中三酸甘油酯濃度之變化並予以評價。

(經口投與)甲醇萃取物或各分離成分，與5%阿拉伯膠懸浮於水調製成懸浮液。對於絕食20~24小時的ddY系雄性小鼠，以約1kg體重對水懸浮液5ml的比例經口投與。30分鐘後，以約1kg體重對橄欖油5ml的比例經口投與，2小時後從眼窩靜脈採血並測定血中三酸甘油酯濃度。

(十二指腸投與)使用有別與前述經口投與實驗系之小鼠，調查十二指腸內直接投與時之脂肪吸收抑制作用。小鼠在乙醚麻醉下開腹，以約1kg體重對前述水懸浮液5ml的比例，直接投與於十二指腸內。切開部縫合後，在十二指腸內投與30分鐘後，以約1kg體重對橄欖油5ml的比例經口

投與。測定2小時後之血中三酸甘油酯濃度。

關於鼠尾草甲醇萃取物(投與量：250或500mg/kg)，實施經口投與及十二指腸內投與實驗系的結果，彙總如第1表，而第3實施例所得的4種成分(此處係關於鼠尾草醇(1)，鼠尾草酸(2)，7－甲氧基迷迭香醇(3)及齊墩果醇酸(7)四種)之各種結果，分別表示如第2及第3表。

【第1表】

第1~3表 投與鼠尾草的甲醇萃取液及各分離成分，對於橄欖油負荷小鼠之血中三酸甘油酯上昇抑制效果

	血中三酸甘油酯(mg/dL)	
	經口投與時	十二指腸內投與
未處置群	150±17**	117±23
橄欖油投與群	409±75	204±25
鼠尾草甲醇萃取物(250mg/kg)＋橄欖油投與群	383±25	134±15
鼠尾草甲醇萃取物(500mg/kg)＋橄欖油投與群	395±35	118±15

【第2表】

	血中三酸甘油酯(mg/dL)	
	經口投與時	十二指腸內投與
未處置群	181±18**	128±17
橄欖油投與群	587±43	193±25
鼠尾草醇(100mg/kg)＋橄欖油投與群	473±58	169±23
鼠尾草醇(200mg/kg)＋橄欖油投與群	514±36	175±23
鼠尾草酸(50mg/kg)＋橄欖油投與群	292±41	143±14
鼠尾草酸(100mg/kg)＋橄欖油投與群	265±30**	97±21**
鼠尾草酸(200mg/kg)＋橄欖油投與群	234±25**	20±3**

【第3表】

	血中三酸甘油酯(mg/dL)	
	經口投與時	十二指腸內投與
未處置群	1844±28	131±11
橄欖油投與群	488±77	177±17
7-甲氧基迷迭香醇(200mg/kg)＋橄欖油投與群	438±51	245±38
齊墩果醇酸(200mg/kg)＋橄欖油投與群	528±76	178±27

各值以7隻的平均值及標準誤差表示。**為與橄欖油投與群之偏差值：以$p<0.01$表示。

從第1表的結果，知道經口投與鼠尾草甲醇萃取物時，血中三酸甘油酯上昇抑制作用雖完全無法認定，不過可顯現血中三酸甘油酯上昇抑制作用。即表示鼠尾草甲醇萃取物在胃內其胰腺脂酶活性消失。

從第2表的結果，知道第4實施例顯示最強胰腺脂酶抑制活性的鼠尾草醇(1)，經口投與及十二指腸內投與兩者均未顯現三酸甘油酯上昇抑制作用(即脂肪吸收抑制作用)，以及鼠尾草酸(2)，在經口投與時顯示依用量而有三酸甘油酯上昇抑制作用，然而該項作用於十二指腸內投與時顯示更為增強。因此從第3表可知7－甲氧基迷迭香醇(3)或齊墩果酸酯(7)，經口投與及十二指腸內投與兩者均未顯現三酸甘油酯上昇抑制作用。

從以上結果，可知第2實施例所確認的鼠尾草甲醇萃取物的脂酶抑制作用，與鼠尾草酸(2)的脂肪吸收抑制作用有很大的關係，該作用是在胃內被不活性化。

第6實施例對於先投與胃液分泌抑制藥的橄欖油負荷小鼠，投與鼠尾草酸引起之血中三酸甘油酯上昇抑制作用

從第5實施例的結果，有關對於脂酶抑制作用有效的分離成分之鼠尾草酸(第3實施例之式中，(2)所表示者；以下簡化為(2))之脂肪吸收抑制作用在胃內被不活性化事，對於胃液影響脂肪吸收抑制作用，再詳細調查，其步驟如下。

(i)對於絕食24小時的ddY系雄性小鼠，將5%阿拉伯膠與胃液分泌抑制劑・希美得定(Cimetidine)(150mg/kg)懸浮於水所成之水懸浮液，以約1kg體重對5ml的比例經口投與。

(ii)30分鐘後，將5%阿拉伯膠與鼠尾草酸((2)，100mg/kg)懸浮於水所成之水懸浮液，以約1kg體重對5ml的比例經口投與。

(iii)再30分鐘後，以1kg體重對橄欖油5ml的比例經口投與。

(iv)自(iii)後2小時，從眼窩靜脈採血而測定血中三酸甘油酯。其結果示如第3圖。

第3圖中分別顯示：

管柱(Column)1為未處置群「僅實施方法(iv)的系統」，

管柱2為橄欖油投與群「即僅實施方法(iii)~(iv)的系統」，

管柱3為鼠尾草酸(2)、100mg/kg」＋橄欖油投與群「方法(i)以外，即(ii)~(iv)的系統」，

管柱4為希美得定＋橄欖油投與群(方法(ii)以外，(i)及(iii)所實施的系統)，以及

管柱5為希美得定＋鼠尾草酸「(2)、100mg/kg」＋橄欖油投與群「(i)~(iv)全部方法」。各管柱以小鼠7隻的平均值與標準誤差表示。

第3圖中，分別以**表示與橄欖油投與群(管柱2)的偏差值：$p<0.05$；而**表示偏差值：$p<0.01$。

先以希美得定抑制胃液分泌後，投與鼠尾草酸(2)之小鼠(管柱5)之血中三酸甘油酯濃度，低於未添加胃液分泌抑制劑，而僅單獨投與鼠尾草酸(2)之小鼠(管柱3)。由此可了解具有脂肪吸收抑制作用的鼠尾草酸(2)，其活性受胃液作用而消失。

為確認起見，第1實施例所得的鼠尾草甲醇萃取液進行同樣的評價。結果示如第4圖。

第4圖中分別顯示：

管柱1為未處置群「僅實施方法(iv)的系統」，

管柱2為橄欖油投與群「即僅實施方法(iii)~(iv)的系統」，

管柱3為鼠尾草甲醇萃取液(500mg/kg)＋橄欖油投與群「方法(i)以外，即(ii)~(iv)的系統」，

管柱4為希美得定＋橄欖油投與群(方法(ii)以外，(i)及(iii)所實施的系統)，以及

管柱5為希美得定＋鼠尾草甲醇萃取液(500mg/kg)＋橄欖油投與群「(i)~(iv)全部方法」。各管柱以小鼠7隻的平均值與標準誤差表示。

另，第4圖中，**表示與橄欖油投與群(管柱2)的偏差

021

值：$p < 0.01$。

由第4圖的管柱3與5的比較可知，含有鼠尾草酸(2)的小鼠尾草萃取物，由於希美得定預先抑制胃液分泌，脂肪吸收抑制作用增強。

第7實施例鼠尾草超臨界二氧化碳萃取物之製作

將鼠尾草的乾燥葉置於萃取槽，在壓力25MPa、供給100℃的臨界二氧化碳，萃取60分鐘。然後，殘渣在壓力47.5MPa、100℃條件下，萃取60分鐘，獲得鼠尾草超臨界二氧化碳萃取物(7g)。

第8實施例鼠尾草超臨界二氧化碳萃取物之脂肪吸收抑制作用

第7實施例所得之鼠尾草臨界二氧化碳萃取物的脂肪吸收抑制作用，根據第5實施例同樣的手法調查。結果如第4表所示。

【第4表】

第4表 鼠尾草超臨界二氧化碳萃取物投與於橄欖油負荷小鼠引起血中三酸甘油酯上昇抑制作用

	血中三酸甘油酯(mg/dL)	
	經口投與時	十二指腸內投與
未處置群	144.5±88	131.2±10.9
橄欖油投與群	619.8±74.1	176.9±17.2
鼠尾草超臨界二氧化碳萃取物(50mg/kg)＋橄欖油投與群	403.8±73.4**	140.9±20.1
鼠尾草超臨界二氧化碳素萃取物(100mg/kg)＋橄欖油投與群	230.2±38.0**	125.5±10.4

各值是以7隻的平均值與標準誤差表示。**表示與橄欖

油投與群之偏差值：$p < 0.01$。

從此種結果，知道鼠尾草超臨界二氧化碳萃取物，具有非常強的脂肪吸收抑制劇作用。

第1製劑例（含有鼠尾草甲醇萃取物之腸溶性膠囊製劑的製造）

以下列第5表所示的組成及重量比，根據下列的步驟製造含有鼠尾草甲醇萃取物(粉末)之腸溶性膠囊製劑。鼠尾草甲醇萃取物(粉末)，係第1實施例所得的乾燥固形物，以磨碎器或攪拌器粉碎者。

【第5表】

膠囊部位	組成	對膠囊全體之配合重量比(%)
膠囊內容物	鼠尾草甲醇萃取物	32%
	粉末硬化油脂	8%
膠囊皮內膜	硬化油脂	20%
膠囊外皮膜	明膠	28%
	甘油	8%
	果膠	4%
合計		100%

首先，在40℃條件下，將鼠尾草甲醇萃取物懸浮於硬化油脂(棕櫚硬化油脂)中，調製成膠囊內容物。另，將明膠，甘油，及果膠混合而調製成膠囊外皮膜液。然後，在膠囊製造機中，從同心三重噴嘴的最內側噴嘴將膠囊內容物，從中間噴嘴將膠囊內皮膜形成物質之硬化油脂，而從最外側噴嘴將膠囊外皮膜液，分別同時吐出於流下就被冷却之液狀油中，連續製造三重構造之無縫膠囊。所得的無縫膠囊的粒徑可自由調整為1mm~8mm。

所得的無縫膠囊之可否具腸溶性係根據日本藥局方記載的崩潰試驗法來試驗，結果，前述無縫膠囊在第1液(pH1.2)中2小時以內未崩潰，其次在第2液(pH6.8)中60分鐘以內未崩潰，因此可確認其具有腸溶性。

第2製劑例 (含有迷迭香甲醇萃取物之腸溶性膠囊製劑的製造)

除了以迷迭香取代鼠尾草使用外，係依據第1實施例的步驟調製迷迭香甲醇萃取物，所得的甲醇萃取物之乾燥固形物，以磨碎器或攪拌器粉碎，以此取代上述第5表中的鼠尾草甲醇萃取物粉末並同量使用，根據第1製造例相同的步驟，製造含有迷迭香甲醇萃取物(粉末)之腸溶性膠囊製劑。

所得膠囊如同第1製劑例，根據日本藥局方的崩潰試驗試驗，確認其具有腸溶性。

發明的效果

根據本發明對於含有來自植物(鼠尾草及迷迭香)萃取物的製劑，由於適用於腸溶化技術，故少量攝取就可顯現有效的胰腺脂酶抑制活性。

本發明的腸溶性脂肪吸收抑制劑，由於在飯前或飯間服用，使被攝取的脂肪不易受到胰腺脂酶之酵素加水分解作用，結果腸管吸收的脂肪量得以減少。因此，雖攝食脂肪成分多的食物，亦可抑制脂肪成分被吸收至體內，對於肥胖、動脈硬化、心肌梗塞、腦梗塞、糖尿病等生活習慣病等預防或治療是有用的。

【圖式簡單說明】

【第1圖】係顯示在本發明第2實施例中進行之試驗，有關鼠尾草甲醇萃取物的50%胰腺脂酶活性抑制濃度(IC_{50})之圖。

【第2圖】係顯示在本發明第4實施例中進行之試驗，有關從鼠尾草甲醇萃取物之各分離成分的胰腺脂酶活性抑制作用之圖。

【第3圖】係顯示在本發明第6實施例中進行之試驗，對於先投與胃液分泌抑制劑之橄欖油負荷小鼠，投與鼠尾草酸(2)引起血中三酸甘油酯上昇抑制作用之圖。

【第4圖】係顯示在本發明第6實施例中進行之試驗，對於先投與胃液分泌抑制劑之橄欖油負荷小鼠，投與第1實施例所得之鼠尾草甲醇萃取物引起的血中三酸甘油酯上昇抑制作用之圖。

伍、中文發明摘要：

本發明的課題係提供一種來自植物而具安全性的脂肪吸收抑制劑及含有該製劑之食品，其在日常生活中容易地且少量地攝取，就能抑制脂肪成分吸收於體內。本發明的解決方法係提供含有鼠尾草(Sage)及/或迷迭香(Rosemary)的萃取物之腸溶性脂肪吸收抑制劑。

陸、英文發明摘要：

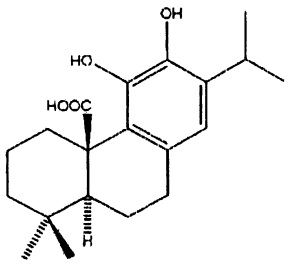
拾、申請專利範圍：

1. 一種腸溶性脂肪吸收抑制劑，含有鼠尾草及/或迷迭香之萃取物。

2. 如申請專利範圍第1項所述之腸溶性脂肪吸收抑制劑，其為錠劑、顆粒劑或膠囊劑之形態。

3. 如申請專利範圍第1或2項所述之腸溶性脂肪吸收抑制劑，其中該萃取物含有下式所表示的鼠尾草酸

【化1】



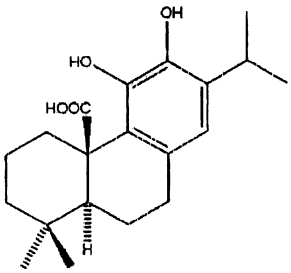
。

4. 一種含有腸溶性脂肪吸收抑制劑之食品，含有鼠尾草及/或迷迭香之萃取物。

5. 如申請專利範圍第4項所述之腸溶性脂肪吸收抑制劑之食品，其中該腸溶性脂肪吸收抑制劑為錠劑、顆粒劑或膠囊劑之形態。

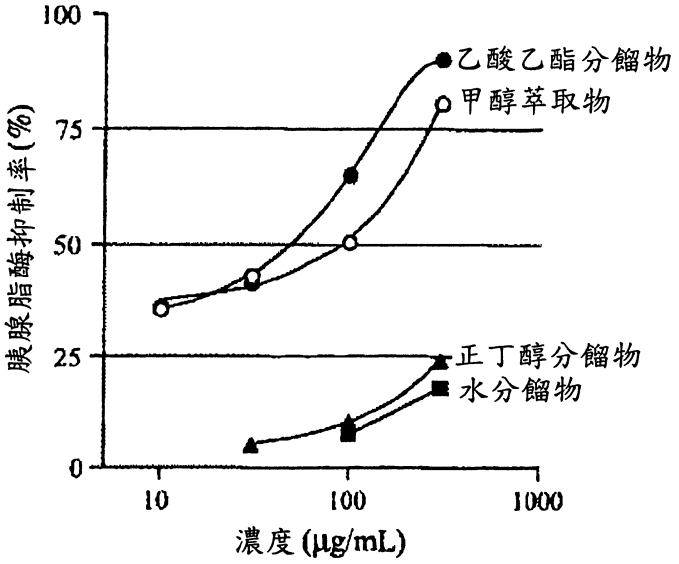
6. 如申請專利範圍第4或5項所述之腸溶性脂肪吸收抑制劑之食品，其中該萃取物含有下式所表示的鼠尾草酸

【化1】

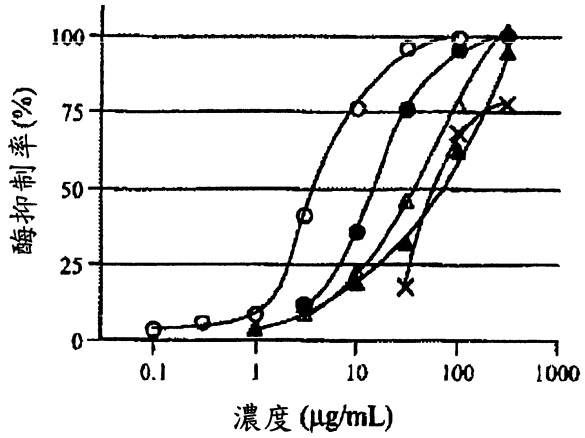


。

第 1 圖



第 2 圖



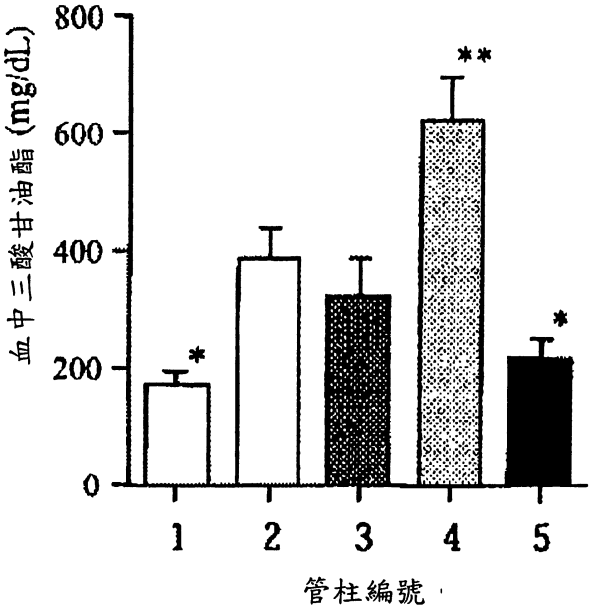
o 鼠尾草醇（1）　● 鼠尾草醇酸（2）

Δ 齊墩果醇酸（7）　▲ Royleanonic 酸（4）

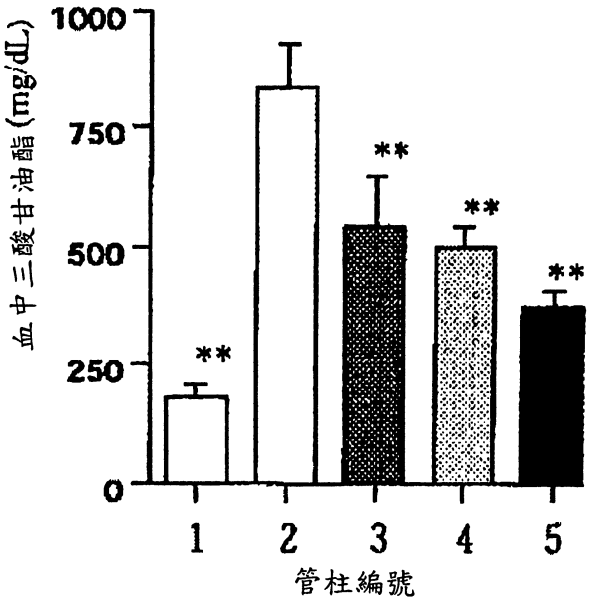
× 7-甲氧基迷迭香醇（3）

上述（）內的數字相當於第 3 實施例所示各構造式之數字

第 3 圖


血中三酸甘油酯 (mg/dL)
800
600
400
200
0
*
**
*
1
2
3
4
5
管柱編號

第 4 圖


血中三酸甘油酯 (mg/dL)
1000
750
500
250
0
**
**
**
**
1
2
3
4
5
管柱編號

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：