

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6821163号
(P6821163)

(45) 発行日 令和3年1月27日(2021.1.27)

(24) 登録日 令和3年1月8日(2021.1.8)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12

請求項の数 3 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-550534 (P2019-550534)
(86) (22) 出願日	平成29年12月1日 (2017.12.1)
(65) 公表番号	特表2020-504169 (P2020-504169A)
(43) 公表日	令和2年2月6日 (2020.2.6)
(86) 国際出願番号	PCT/KR2017/014021
(87) 国際公開番号	W02018/105960
(87) 国際公開日	平成30年6月14日 (2018.6.14)
審査請求日	令和1年6月4日 (2019.6.4)
(31) 優先権主張番号	10-2016-0165353
(32) 優先日	平成28年12月6日 (2016.12.6)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	韓国 (KR)

(73) 特許権者	519200964 エスジー コーポレーション SG CORPORATION 大韓民国 07788 ソウル、カンソ グ、マコクソーロ、152、トゥサン ザ ランド タワー ビードン、ルーム 605、606
(73) 特許権者	514293260 リサーチ アンド ビジネス ファウン デーション ソンギョクアン ユニバーシ ティ 大韓民国、キョンギード 440-746 、スウォンシ、チャンアンク、ソブ ロ、2066

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ゴシユ抽出物又はエボジアミンを有効成分として含むカフェイン中毒による疾患の予防又は治療用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

エボジアミンを有効成分として含むカフェイン中毒による疾患の予防又は治療用薬学組成物。

【請求項2】

前記疾患は、カフェインの投与による不眠症、下痢、興奮症状、頭痛、集中力低下、めまい、吐き気、憂鬱感、不安感、本態性振戦症及び筋肉痛からなる群より選択される疾患であることを特徴とする、請求項1に記載の薬学組成物。

【請求項3】

エボジアミンを有効成分として含むカフェイン中毒による疾患の予防又は改善用健康機能食品組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ゴシユ抽出物又はエボジアミンを含むカフェイン中毒による疾患の予防又は治療用組成物に関し、より詳しくは、カフェインによる睡眠障害及び中枢神経の興奮を予防又は改善する効果を有する薬学的組成物に関する。また、本発明は、エボジアミンを含むカフェイン中毒による疾患の治療方法及び健康機能食品組成物に関する。

【背景技術】

20

【0002】

西欧化された食生活習慣と忙しい生活方式によって現代人は多様な種類の飲料水を摂取しており、食品の選択基準においても西欧化の傾向が大きくなって、特にカフェインがたくさん含有された嗜好飲料の消費がますます増加している。これによって、多様なカフェイン含有の加工食品が開発されており、コーヒー店やファーストフード店の利用が増加しながら全ての年齢帯のカフェイン含有食品の摂取が増加している。コーヒー市場の消費実態に関する研究によると、大韓民国の国民1人当たり毎日0.8杯のコーヒーを摂取し、年間飲む杯数は、300杯であると報告されている。また、多数の青少年がカフェインが入っているコーヒーを飲んでおり、カフェインが過量に含有された飲料水及びチョコレートまで考慮すると、カフェインの過多摂取に対する危険性について考えてみるべきである。嗜好食品であるカフェインは、社会的に大きく愛用されており、また、コーヒーや茶だけでなく子供や青少年が多く求めるコーラ、チョコレートなどにもカフェインが含有されており、食品と飲料水の外に頭痛薬、風邪薬、利尿剤及び食欲抑制剤をはじめとした非処方医薬品にもカフェインが含有されている。

10

【0003】

カフェインは、コーヒー、茶、飲料、医薬品などに幅広く混合されており、主成分は1,3,7-トリメチルキサンチン(1,3,7-trimethylxanthine)であり、窒素を含んでいる苦い味のアルカロイド(alkaloid)化合物であって、プリン(purine)と尿酸(uric acid)から誘導される成分である。このようなカフェインは、無臭の白色針状結晶として176で昇華され、湯によくとけて特有の固有の苦みを有する。また、現在、約60余種の植物の葉と実に存在することが知られており、主にコーヒーの木(coffee arabica)の種子から抽出される。その外に茶の木(Camellia sinensis(L)O.Kuntze)の葉、カカオ(Theobroma cacao)の木の葉、コーラの木(Cola acuminata)の葉、マテの木(Ilex paraguayensis)の葉からも抽出される。

20

【0004】

カフェインは、中枢神経系と交感神経系を刺激する一種の中枢神経刺激剤として人体器官に効果を示し、外膜、骨髄、脊髄に影響を与える。カフェインの身体的影響に対する実験的研究を通じて体内吸収による効果を明かしたが、主にアドレナリン(adrenaline)、ノルアドレナリン(noradrenaline)、コルチゾールのようなストレスホルモンの血中濃度を増加させて血圧を高めることが知られている。カフェインは、中枢神経の興奮作用があるので、眠気を覚ますための覚醒剤として広く用いられており、このような睡眠障害及び覚醒効果が一般人に知られて高カフェインの飲料が普遍化されて広く用いられている。しかし、長期的な摂取が正常睡眠と覚醒状態に深刻な影響を与えるようになり、カフェインを摂り過ぎる場合、消化不良、心悸亢進、興奮、頭痛、不眠症、胃酸過多症、利尿作用、無機質欠乏などの危険をもたらすと報告されている。

30

【0005】

特に、青少年の間で最近流行している高カフェイン飲料は、「試験勉強のための薬」と誤認されて試験期間になると多くの青少年が飲用している。しかし、高カフェイン飲料は、中枢神経を刺激して一時的に眠気を覚ます効果があるだけで、成績が向上し得るという根拠は一切明らかにされたことがない。このように高カフェイン飲料に対する正しい理解が不足している実情であるが、まだ、大韓民国では青少年、児童の過多飲用の保護のための特別な法的制約がなく、有害な内容を根拠とした法的販売制限措置がないという問題を有している。さらに、現在までこのようなカフェイン中毒を改善するための具体的な予防及び治療剤は提示されていない実情である。

40

【0006】

一方、エボジアミン(evodiamine)は、分子式 $C_{19}H_{17}N_3O$ 、分子量303.36を有するインドールアルカロイドの一種であって、ゴシユクのようなミカン科植物の果実中に含まれている化合物である。トリプトファンとアントラニル酸から生合

50

成され、黄色板状の結晶を有し、アセトンによくとける。エボジアミンは、植物から分離した天然産物で生体内に細胞毒性をほとんど示さず、皮膚老化に対する予防（韓国公開特許10-2016-0085581）及び肥満から誘導された炎症を治療できると報告されたことがある（大韓民国公開特許10-2014-0086213）。

【0007】

この外にも、体の熱の生産を増加させ、カテコールアミンの数値に対する影響によって食欲抑制効果にも効果的であることが公知となったことがあるが、前記エボジアミンのカフェイン中毒による疾患に対する効果は明らかにされたことがない。

【0008】

このような背景から、本発明者らは、エボジアミンを用いてマウスでカフェイン誘導による睡眠障害及び中枢神経興奮の予防又は改善に対する効果を確認することで、本発明を完成するに至った。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、エボジアミン又はゴシュユ抽出物を有効成分として含むカフェイン中毒による疾患の予防又は治療用薬学組成物を提供することである。

【0010】

また、本発明の他の目的は、前記組成物を個体に投与することを含むカフェイン中毒による疾患の予防又は治療方法を提供することである。

【0011】

また、本発明のまた他の目的は、前記組成物のカフェイン中毒による疾患の予防又は治療用途を提供することである。

【0012】

本発明のまた他の目的は、エボジアミン又はゴシュユ抽出物を有効成分として含むカフェイン中毒による疾患改善用健康機能食品組成物を提供することである。

【0013】

しかし、本発明が達成しようとする技術的課題は、以上で言及した課題に制限されず、言及しなかったまた他の課題は、下の記載から当業者に明確に理解されるべきである。

【課題を解決するための手段】

【0014】

上記のような本発明の目的を達成するために、本発明は、エボジアミン又はゴシュユ抽出物を有効成分として含むカフェイン中毒による疾患の予防又は治療用薬学組成物を提供する。

【0015】

また、前記組成物を個体に投与することを含むカフェイン中毒による疾患の予防又は治療方法を提供する。

【0016】

また、前記組成物のカフェイン中毒による疾患の予防又は治療用途を提供する。

【0017】

また、エボジアミン又はゴシュユ抽出物を有効成分として含むカフェイン中毒による疾患の改善用健康機能食品組成物を提供する。

【発明の効果】

【0018】

本発明のエボジアミン、ゴシュユ抽出物又はその分画物を有効成分として含む組成物は、カフェイン中毒による中枢神経の興奮の抑制及び睡眠障害を改善する効果を示すので、カフェイン中毒による疾患の予防又は治療用薬学組成物、又は健康機能食品組成物に適用して用いることができる。

【図面の簡単な説明】

【0019】

10

20

30

40

50

【図1】図1は、本発明の一実施例によるカフェイン中毒によって増加された興奮性運動活性の回数%に対するエボジアミンの効果を示すグラフである（*** $p < 0.001$ vs 溶媒対照群、## $P < 0.01$ vs caffeine対照群）。

【0020】

【図2】図2は、本発明の一実施例によるカフェイン中毒によって増加された興奮性運動活性の時間%に対するエボジアミンの効果を示すグラフである（*** $p < 0.001$ vs 溶媒対照群、# $P < 0.05$ vs caffeine対照群）。

【0021】

【図3】図3は、本発明の一実施例によるカフェイン中毒によって増加された興奮性運動活性で総移動距離に対するエボジアミンの効果を示すグラフである（*** $p < 0.001$ vs 溶媒対照群、# $P < 0.05$ vs caffeine対照群）。

10

【0022】

【図4】図4は、本発明の一実施例によるカフェイン中毒の睡眠障害モデルで睡眠に到達する時間に対するゴシユコ抽出物の効果を示すグラフである（*Evodia officinalis* DODE、ゴシユコ抽出物；pentobarbital、40エンバル；** $p < 0.01$ vs 溶媒対照群、# $p < 0.05$ vs caffeine対照群、以下同一）。

【0023】

【図5】図5は、カフェイン中毒の睡眠障害モデルで睡眠時間に対するゴシユコ抽出物の効果を示すグラフである。

20

【発明を実施するための形態】

【0024】

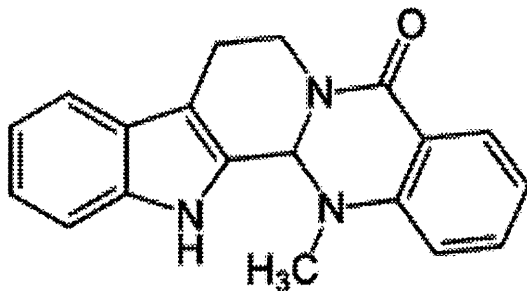
前記目的を達成するための一つの様態として、本発明は、エボジアミン又はゴシユコ抽出物を有効成分として含むカフェイン中毒による疾患の予防又は治療用薬学組成物を提供する。

【0025】

本発明の用語「エボジアミン（evodiamine）」とは、分子式 $C_{19}H_{17}N_3O$ 、分子量303.36を有するインドールアルカロイドの一種であって、ゴシユコに含まれている成分であり、下記の化学式1で表示される。

【化1】

30



【0026】

前記エボジアミンは、商業的に販売されたものを用いるか、合成又はゴシユコから抽出したものを用いることができるが、これに制限されない。

40

【0027】

本発明で用語「カフェイン中毒（caffeine poisoning）」とは、カフェインに起因した中毒を意味し、コーヒー、高カフェインエネルギー飲料、コーラ、緑茶、紅茶、ココアなどカフェインが入っている食品に中毒するかそれに依存する場合を意味する。前記カフェイン中毒による疾患は、カフェインの投与容量及び投与回数に関係なく多様な原因、例えば、不眠症、下痢、興奮症状、頭痛、集中力低下、めまい、吐き気、憂鬱感、不安感、本態性振戦症、筋肉痛及び禁断症状からなる群より選択される一つ以上の疾患を意味し得る。

【0028】

50

本発明の具体的な一実施例では、カフェイン中毒による中枢神経の興奮によって増加された運動活性を有するマウスモデルに本発明のエボジアミンを投与した結果、中枢神経の興奮を抑制する効果（図1～図3）を確認した。これは、前記エボジアミンがカフェイン中毒による疾患に対する予防、治療又は改善に有用に用いられることを示唆する。

【0029】

本発明で前記薬学組成物は、ゴシュユ抽出物又はその分画物を含むものであってもよい。

【0030】

本発明で用語「ゴシュユ」とは、ミカン科に属する落葉小高木として、中国が原産地であり、大韓民国では、慶尚北道慶州地方に生息している。揮発性の精油を含有し、主成分として前記エボジアミン（*evodiamine*）を含み得る。ゴシュユは、商業的に販売されるものを購入するか栽培又は採取して用いることができる。

10

【0031】

本発明で用語「抽出物」とは、ゴシュユを抽出処理して得られる抽出液、前記抽出液の希釈液や濃縮液、前記抽出液を乾燥して得られる乾燥物、前記抽出液の粗精製物や精製物又はこれらの混合物など、抽出液自体及び抽出液を用いて形成可能な全ての剤形の抽出物を含む。本発明の前記抽出物は、具体的に抽出後に凍結乾燥して粉末形態に製造されて用いられ得る。

【0032】

本発明の前記ゴシュユ抽出物において、前記ゴシュユを抽出する方法は特に制限されず、当該技術分野において通常的に用いる方法によって抽出することができる。前記抽出溶媒の非制限的な例としては、水、アルコール、ヘキサン又はこれらの混合溶媒などを挙げることができ、アルコールを溶媒で用いる場合には、一例として、C1～C4のアルコールを用いることができる。他の例として、本発明のゴシュユ抽出物は、具体的には熱水抽出物であってもよい。

20

【0033】

また、前記抽出物は、抽出又は分画過程を行った以後、減圧濾過過程を行うか、追加で濃縮及び/又は凍結乾燥を行って濃縮するか、溶媒を除去し得、前記収得したゴシュユ抽出物は、使用時まで急速冷凍の冷蔵庫に保管し得る。

【0034】

本発明で用語「分画物」とは、多様な構成成分を含む混合物から特定成分又は特定成分グループを分離するために分画を行って得られた結果物を意味する。

30

【0035】

本発明で前記分画物を得る分画方法は特に制限されず、当該技術分野において通常的に用いる方法によって行うことができる。前記分画方法の非制限な例としては、ゴシュユを抽出して得た抽出物に所定の溶媒を処理して前記抽出物から分画物を得る方法が挙げられる。

【0036】

本発明で前記分画物を得るために用いられる分画溶媒の種類は特に制限されず、当該技術分野で公知にされた任意の溶媒を用いることができる。前記分画溶媒の非制限な例としては、水、アルコールなどの極性溶媒；ヘキサン（*Hexane*）、酢酸エチル（*Ethyl acetate*）、クロロホルム（*Chloroform*）、ジクロロメタン（*Dichloromethane*）などの非極性溶媒などが挙げられる。これらは単独で用いるか、2種以上混合して用いられ得る。前記分画溶媒のうちアルコールを用いる場合には、具体的にC1～C4のアルコールを用いることができる。

40

【0037】

前記組成物は、ルテカルピン（*rutaecarpine*）を含まないものであってもよい。

【0038】

本発明の具体的な一実施例では、カフェイン中毒による睡眠障害を有するマウスモデル

50

に本発明のゴシユコ抽出物を投与した結果、カフェイン投与による睡眠障害の改善効果を確認した（図4及び図5）。これは、前記ゴシユコ抽出物はカフェイン中毒による疾患の予防、治療又は改善に有用に用いられ得ることを示唆する。

【0039】

本発明で用語「予防」とは、本発明のエボジアミン、ゴシユコ抽出物又はその分画物を含む薬学組成物の投与によってカフェイン中毒による疾患を抑制するか又は遅延させる全ての行為を意味する。

【0040】

本発明で用語「治療」とは、前記薬学組成物の投与によってカフェイン中毒による疾患が好転するか有利に変更される全ての行為を意味する。

10

【0041】

本発明の薬学組成物は、総組成物の重量に対してエボジアミン、ゴシユコ抽出物又はその分画物を0.001~30重量%で含み得、具体的に、0.1重量%~20重量%で含み得るが、これに制限されない。

【0042】

本発明によるカフェイン中毒による疾患の予防又は治療用薬学組成物は、薬学的に許容可能な担体を追加で含み得、前記担体とともに製剤化されて食品、医薬品及び飲用水添加剤などで提供され得る。

【0043】

本発明で用語「薬学的に許容可能な」とは、前記組成物に露出される細胞やヒトに対して毒性のない特性を示すことを意味し、このとき、前記担体は、非自然的な担体（non-naturally occurring carrier）を含み得る。薬学的に許容可能な担体を含む組成物は、経口又は非経口の多様な剤形であってもよい。製剤化する場合には、普通用いる充填剤、増量剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、界面活性剤などの希釈剤又は賦形剤を用いて調剤され得る。前記担体、賦形剤及び希釈剤としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリトリトール、マルチトール、澱粉、アカシアゴム、アルジネート、ゼラチン、カルシウムホスフェート、カルシウムシリケート、セルロース、メチルセルロース、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、生理食塩水、メチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、マグネシウムステアレート及び鉱物油、デキストリン、カルシウムカーボネート、プロピレングリコール及びリキッドパラフィンからなる群より選択された一つ以上であってもよいが、これに限定されるものではなく、通常の担体、賦形剤又は希釈剤を全て使用可能である。前記成分は、前記有効成分であるエボジアミン、ゴシユコ抽出物又はその分画物に独立的に又は組み合わせて加えられ得る。

20

30

【0044】

経口投与のための固形製剤には、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤などが含まれ得、このような固形製剤は、一つ以上の化合物に少なくとも一つ以上の賦形剤、例えば、澱粉、炭酸カルシウム、スクロース又はラクトース、ゼラチンなどを混合して調剤され得る。また、単なる賦形剤以外に、マグネシウムステアレート、タルクのような潤滑剤も用いることができる。経口投与のための液状製剤としては、懸濁剤、内用液剤、乳剤、シロップ剤などが該当するが、よく用いられる単純希釈剤である水、リキッドパラフィン以外に様々な賦形剤、例えば、湿潤剤、甘味剤、芳香剤、保存剤などが含まれ得る。非経口投与のための製剤には、滅菌された水溶液、非水性溶剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥製剤、座剤が含まれ得る。非水性溶剤、懸濁溶剤としては、プロピレングリコール（propylene glycol）、ポリエチレングリコール、オリーブオイルのような植物性油、エチルオレートのような注射可能なエステルなどを用いることができる。坐剤の基剤としては、ウイテプゾール（witepsol）、マクロゴール、ツイン（tween）61、カカオ脂、ラウリン脂、グリセロゼラチンなどを用いることができる。

40

【0045】

また、本発明の薬学的組成物は、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、懸濁剤、内

50

容液剤、油剤、シロップ剤、滅菌された水溶液、非水性溶剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥製剤及び坐剤からなる群より選択されるいずれか一つの剤形を有し得る。

【0046】

本発明の薬学組成物は、薬学的に有効な量で投与することができる。その投与容量に特別な制約はなく、体内吸収度、体重、患者の年齢、性別、健康状態、食餌、投与時間、投与方法、排泄率及び疾患の程度などによって変化され得る。本発明の薬学的組成物は、有効量の範囲を考慮して製造し、このように剤形化された単位投与型製剤は、必要に応じて、薬剤の投与を監視するか観察する専門家の判断と個人の要求によって専門化された投薬法を用いるか、一定時間の間隔で数回投与することができる。具体的に、本発明の薬学組成物は、エボジアミンの量を基準として1日0.1~50mg/kg、より具体的には、10~30mg/kgで投与することができ、前記投与は、一日に一回投与してもよく、数回に分けて投与してもよい。また、本発明の薬学組成物は、ゴシュユ抽出物又はその分画物の量を基準として1日0.1~500mg/kg、より具体的には、1~400mg/kg、さらに具体的には、50~350mg/kg、さらに具体的には、100~300mg/kgで投与することができ、前記投与は、一日に一回投与してもよく、数回に分けて投与してもよい。

10

【0047】

また他の一つの様態として、本発明は、エボジアミン、ゴシュユ抽出物又はその分画物を有効成分として含む薬学組成物を個体に投与するステップを含むカフェイン中毒による疾患の予防又は治療方法を提供することができる。

20

【0048】

このとき、前記エボジアミン、ゴシュユ、抽出物、分画物、予防及び治療の定義は、上記で説明した通りである。

【0049】

本発明で用語「投与」とは、適切な方法で個体に所定の物質を導入することを意味し、前記組成物の投与経路は、目的組織に到達できる限り、ある一般的な経路を通じて投与され得る。腹腔内投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、皮内投与、経口投与、局所投与、鼻内投与、肺内投与、直腸内投与され得るが、これに制限されない。

【0050】

本発明で用語「個体」とは、カフェイン中毒による疾患が発病したか発病し得るヒトを含んだ全ての動物を意味する。具体的な例として、ヒトを含んだ哺乳動物であってもよい。本発明では、カフェインが投与された個体であってもよく、エボジアミン、ゴシュユ抽出物又はその分画物が投与された個体であってもよい。

30

【0051】

また他の一つの様態として、本発明は、エボジアミン、ゴシュユ抽出物又はその分画物を含むカフェイン中毒による疾患改善用の健康機能食品組成物を提供する。

【0052】

このとき、前記エボジアミン、ゴシュユ、抽出物、分画物及び予防の定義は、上記で説明した通りである。

【0053】

本発明で用語「改善」とは、本発明のゴシュユ抽出物又はエボジアミンを含む組成物の投与により治療される状態と関連されたパラメータ、例えば、症状の程度を少なくとも減少させる全ての行為を意味する。

40

【0054】

本発明の組成物を健康機能食品の添加物として用いる場合、前記エボジアミン、ゴシュユ抽出物又はその分画物をそのまま添加するか他の食品又は食品成分とともに用いることができ、通常の方法によって適切に用いることができる。有効成分の混合量は、使用目的（予防、健康又は治療的処置）によって適合に決定され得、本発明の組成物は、環境に優しく、安定性の面で問題がないので混合量に大きい制限はない。

【0055】

50

本発明の健康機能食品組成物は、日常的に摂取することが可能なので、カフェイン中毒による疾患の改善効果を期待することができるため、健康増進を目的として非常に有用に用いられ得る。

【0056】

本発明で用語「健康機能食品」とは、特定保健用食品 (food for special health use、FOSHU) と同一な用語であって、栄養供給外にも生体調節機能が効率的に行われるように加工された医学、医療効果が高い食品を意味する。ここで「機能」とは、人体の構造及び機能に対して栄養素を調節するか生理学的作用などのような保健用途に有用な効果を得ることを意味する。本発明の健康機能食品は、当業界で通常的に用いられる方法によって製造可能であり、前記製造のときには、当業界で通常的に添加する原料及び成分を添加して製造できる。また、前記健康機能食品の剤形も食品と認められる剤形であれば、制限なしに製造され得る。本発明の健康機能食品用組成物は、多様な形態の剤形で製造され得、一般薬品とは異なり食品を原料とすることで薬品の長期服用時に発生し得る副作用などがないという長所があり、携帯性に優れるため、本発明の健康機能食品は、カフェイン中毒の改善効果を増進させるための補助剤として摂取が可能である。

10

【0057】

前記健康機能食品は、一般食品に比べて積極的な健康維持や増進効果を有する食品を意味し、健康補助食品 (health supplement food) は、健康補助を目的とする食品を意味する。場合によって、健康機能食品、健康食品、健康補助食品の用語は混用される。

20

【0058】

具体的に、前記健康機能食品は、本発明の化合物を飲料、茶類、香辛料、ガム、菓子類などの食品素材に添加するか、カプセル化、粉末化、懸濁液などで製造した食品であって、これを摂取する場合、健康上特定の効果をもたらすことを意味するが、一般薬品とは異なり食品を原料とすることで薬品の長期服用時に発生し得る副作用がないという長所がある。

【0059】

前記健康機能食品組成物は、生理学的に許容可能な担体をさらに含み得るが、担体の種類は特に制限されず、当該技術分野において通常的に用いられる担体であれば、いずれも用いることができる。

30

【0060】

また、前記健康機能食品組成物は、食品組成物に通常用いられて臭い、味、視覚などを向上させ得る追加成分を含むことができる。例えば、ビタミンA、C、D、E、B1、B2、B6、B12、ナイアシン (niacin)、ビオチン (biotin)、葉酸 (folate)、パントテン酸 (panthotenic acid) などを含むことができる。また、亜鉛 (Zn)、鉄 (Fe)、カルシウム (Ca)、クロム (Cr)、マグネシウム (Mg)、マンガン (Mn)、銅 (Cu) などのミネラル；及びリシン、トリプトファン、システイン、バリンなどのアミノ酸を含むことができる。

【0061】

また、前記健康機能食品組成物は、防腐剤 (ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、サリチル酸、デヒドロ酢酸ナトリウムなど)、殺菌剤 (さらし粉と高度さらし粉、次亜塩素酸ナトリウムなど)、酸化防止剤 (ブチルヒドロキシアニゾール (BHA)、ブチルヒドロキシトルエン (BHT) など)、着色剤 (タール色素など)、発色剤 (亜窒素酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウムなど)、漂白剤 (亜硫酸ナトリウム)、調味料 (MSG、グルタミン酸ナトリウムなど)、甘味料 (ズルチン、サイクラミン酸、サッカリン、ナトリウムなど)、香料 (バニリン、ラクトン類など)、膨張剤 (ミョウバン、D-酒石酸水素カリウムなど)、強化剤、乳化剤、増粘剤 (糊料)、被膜剤、ガム基礎剤、泡抑制剤、溶剤、改良剤などの食品添加物 (food additives) を含むことができる。前記添加物は、食品の種類によって選別されて適切な量で用いられ得る。

40

50

【0062】

本発明の健康機能食品組成物は、一例で、健康飲料組成物として用いられ得、この場合、通常の飲料のように多様な香味剤又は天然炭水化物などを追加成分として含有することができる。上述した天然炭水化物は、葡萄糖、果糖のようなモノサッカライド；マルトース、スクロースのようなジサッカライド；デキストリン、シクロデキストリンのようなポリサッカライド；キシリトール、ソルビトール、エリスリトールなどの糖アルコールであってもよい。甘味剤は、タウマチン、ステビア抽出物のような天然甘味剤；サッカリン、アスパルテームのような合成甘味剤などを用いることができる。前記天然炭水化物の割合は、本発明の健康飲料組成物100mL当たり一般に約0.01~0.04g、具体的に、約0.02~0.03gになり得る。

10

【0063】

前記外に健康飲料組成物は、様々な栄養剤、ビタミン、電解質、風味剤、着色剤、ペクチン酸、ペクチン酸の塩、アルギン酸、アルギン酸の塩、有機酸、保護性コロイド増粘剤、pH調節剤、安定化剤、防腐剤、グリセリン、アルコール又は炭酸化剤などを含有することができる。それ以外に、天然果実ジュース、果実ジュース飲料又は野菜飲料の製造のための果肉を含有することができる。このような成分は、独立的に又は混合して用いることができる。このような添加剤の割合は、大きく重要ではないが、本発明の健康飲料組成物100重量部当たり0.01~20重量部の範囲で選択されることが一般的である。

【0064】

さらに、本発明は、エボジアミン又はゴシユコ抽出物を有効成分として含む組成物のカフェイン中毒による疾患の予防又は治療用途を提供することができる。

20

【実施例】

【0065】

以下、本発明を実施例を通じてより詳細に説明する。しかし、これら実施例は本発明を例示的に説明するものに過ぎず、本発明の範囲がこれら実施例によって限定されるものではない。

【0066】

実施例1. 薬物及び試薬

エボジアミン、カフェイン、DMSO(dimethyl sulfoxide)及びTween-20は、シグマ社(Sigma-Aldrich Chemistry Co.)から購入して用いた。エントバルは、Hanlim Pharmacy Co. Ltd.から購入して用いた。

30

【0067】

実施例2. 実験動物の準備

4週齢のICR系雄マウス(20~22g)をコアテック(平沢、大韓民国)から供給を受け、成均館大学薬学大学の動物飼育室で1週以上飼育し、適応させて用いた。水と飼料は自由に摂取するようにし、温度(23±2)、湿度(55±10%)及び明暗周期(12時間)は自動的に調節されるようにした。

【0068】

実施例3. ゴシユコ抽出物の製造

ゴシユコは、京東市場(ソウル、大韓民国)で中国産を購入して用いた。乾燥されたゴシユコ193gを完全に乾燥した後に粉碎し、70~80の水で沸かした後、40で冷やし、これを濾過紙(Whatman社、アメリカ)で濾過した後、減圧濃縮器(EYELA社、N-1000、日本)で減圧濃縮した。凍結乾燥してゴシユコ粗抽出物を31g収得した。

40

【0069】

実験例1. エボジアミンのカフェイン誘導中枢神経の興奮の改善又は抑制効果

カフェイン誘導による中枢神経の興奮に対するエボジアミンの抑制効果を測定するために、実施例2で準備したマウスを各群当たり12匹ずつ4群に分けてエボジアミン及びカフェインをそれぞれ異にして投与して準備した。第1群は、10%のDMSOを含んだ蒸

50

溜水投与群とし(対照群)、第2群は、10%のDMSOを含んだ蒸溜水及びカフェイン10mg/kg、第3群は、エボジアミン10mg/kg及びカフェイン10mg/kg投与群、第4群は、エボジアミン20mg/kg及びカフェイン10mg/kg投与群とした。

【0070】

エボジアミンを10%のDMSOを含んだ蒸溜水に溶解させ、0、10及び20mg/kgの容でマウスに経口投与し、30分後にカフェイン10mg/kgを腹腔注射した。その後、30分後にマウスを運動能力測定ボックス(直径:30X30X30cm)に入れ、ビデオ測定分析システム(Neurovision、釜山、大韓民国)を用いて60分間測定し、増加された興奮性運動活性回数(center count)、興奮性運動活性時間(center time)及び興奮性運動活性総移動距離(total movement)の改善又は抑制程度を%で換算した。

10

【0071】

図1に示したように、各群の運動活性回数を比較した結果、カフェインを投与しない第1群(対照群)が運動能力測定ボックスの中央に移動した%が16%であることに比べて、カフェインを投与した第2群では、23%を示したことによって、カフェインにより興奮性運動回数の%が著しく増加した。これを通じて、カフェインにより中枢神経の興奮が有意的に誘導されたことを確認した。一方、第3群であるエボジアミン10mg/kg投与群及び第4群であるエボジアミン20mg/kg投与群のカフェインによる興奮性運動回数の%は、それぞれ20%及び19%に減少した。これを通じて、カフェイン投与による中枢神経の興奮がエボジアミンより有意的に減少したことを確認した。

20

【0072】

また、図2に示したように、各群の運動活性時間を比較した結果、カフェインを投与しない第1群(対照群)が運動能力測定ボックスの中央で過ごした時間%が3%であることに比べて、カフェインを投与した第2群では、9%を示して、カフェインにより興奮性運動時間の%が著しく増加した。これを通じて、カフェインにより中枢神経の興奮が有意的に誘導されたことを確認した。一方、第3群であるエボジアミン10mg/kg投与群及び第4群であるエボジアミン20mg/kg投与群のボックス中央での運動活性時間の%は、それぞれ7%及び5%を示した。これを通じて、カフェインの投与による中枢神経の興奮がエボジアミンにより有意的に減少したことを確認した。

30

【0073】

各群の総移動距離を比較した結果は、図3に示した。カフェインを投与しない第1群(対照群)の運動能力測定ボックスでの総移動距離が7107cmであることに比べて、カフェインを投与した第2群は、15078cmを示して、カフェインによりマウスの総移動距離が著しく増加したことを確認した。一方、第3群であるエボジアミン10mg/kg投与群及び第4群であるエボジアミン20mg/kg投与群は、それぞれ12734cm及び10910cmで総移動距離が減少した。これを通じて、カフェインの投与による中枢神経の興奮がエボジアミンにより有意的に減少したことを確認した。

【0074】

前記図1~図3の結果から、エボジアミンは、カフェインによる中枢神経の興奮の改善又は抑制に効果的であることを確認した。

40

【0075】

実験例2. ゴシユコ抽出物のカフェインによる睡眠障害の改善効果

ゴシユコ抽出物のカフェインによる睡眠障害の改善を確認するために、実施例2で準備したマウスを各群当たり12匹ずつ4群(第1群~第4群)に分け、実施例3で製造したゴシユコ抽出物、エントバル及びカフェインを各群別に異にして投与して準備した。具体的に、第1群は、10%のDMSOを含んだ蒸溜水及びエントバル40mg/kg投与群で対照群とし、第2群は、10%のDMSOを含んだ蒸溜水、カフェイン50mg/kg及びエントバル40mg/kg投与群、第3群は、ゴシユコ抽出物200mg/kg、カフェイン50mg/kg及びエントバル40mg/kg投与群、第4群は、ゴシユコ抽出

50

物 400 mg / kg、カフェイン 50 mg / kg 及び エントバル 40 mg / kg 投与群とした。

【0076】

投与方法の場合、ゴシュユ抽出物を 10% の DMSO を含んだ蒸留水に溶解させ、0、200 及び 400 mg / kg の容量で 1 日 1 回 3 日間マウスに経口投与し、最終投与してから 30 分後にカフェイン 50 mg / kg を腹腔注射する方法を用いた。カフェインを注射してから 30 分以後にエントバル 40 mg / kg を腹腔注射して睡眠を誘導した。エントバルを注射した直後にマウスをそれぞれのケージに入れ、睡眠に到達する時間 (sleep onset) と睡眠時間 (sleep duration) を測定した。

【0077】

図 4 に示したように、各群の睡眠に到達するまでの時間を比較した結果、カフェインを投与しない第 1 群 (対照群) が睡眠に到達する時間は 219 秒であることに比べて、カフェインを投与した第 2 群は、371 秒を示した。これによって、カフェインにより睡眠に到達する時間が著しく増加することで、カフェイン中毒による睡眠障害が有意的に誘導されたことを確認した。一方、第 3 群であるゴシュユ抽出物 200 mg / kg 投与群及び第 4 群であるゴシュユ抽出物 400 mg / kg 投与群は、それぞれ 222 秒及び 303 秒を示すことで、睡眠に到達する時間がはやくなったことを確認した。これを通じて、カフェインの投与による睡眠障害がゴシュユ抽出物の投与により有意的に改善されたことを確認した。

【0078】

また、図 5 に示したように、各群の総睡眠時間を比較した結果、カフェインを投与しない第 1 群 (対照群) の睡眠時間が 2940 秒であることに比べて、カフェインを投与した第 2 群は、1812 秒を示した。これによって、カフェインにより睡眠時間が著しく減少することで、カフェイン中毒による睡眠障害が有意的に誘導されたことを確認した。一方、第 3 群であるゴシュユ抽出物 200 mg / kg 投与群及び第 4 群であるゴシュユ抽出物 400 mg / kg 投与群では、それぞれ 2558 秒及び 1940 秒の睡眠時間を示すことで、総睡眠時間が増加したことを確認した。これを通じて、カフェインの投与による睡眠障害がゴシュユ抽出物の投与により有意的に改善されたことを確認した。

【0079】

前記結果から、ゴシュユ抽出物は、カフェインによる睡眠障害の改善に効果的であることを確認した。

【0080】

実験例 3 . ゴシュユ抽出物とエボジアミンの睡眠障害の改善効果の比較

ゴシュユ抽出物とエボジアミンのカフェインによる睡眠障害の改善効果を比較するために、実施例 3 で製造したゴシュユの熱水抽出物、エタノール抽出物及びエボジアミンを、実施例 2 で準備したマウスに 1 日 1 回 3 日間経口投与し、最終投与してから 30 分後にカフェイン 50 mg / kg を腹腔注射した。その後、30 分後にエントバル 40 mg / kg を腹腔注射して睡眠を誘導し、以後睡眠に到達する (Sleep onset) までの時間及び総睡眠時間 (Sleep duration) を測定した。

【0081】

前記用いたエタノール抽出物は、ゴシュユ 600 g の粉碎乾燥物を 50% のエタノールを用いて室温で 3 回抽出して実施例 3 の方法と同一に製造した (収得率 55.5 g)。

【0082】

表 1 に示したように、ゴシュユ抽出物とエボジアミンを投与したときの睡眠到達時間と総睡眠時間が有意に増加したことが確認できる。

【0083】

一方、ゴシュユの熱水抽出物を 200 mg / kg 投与又はエボジアミンを 10 mg / kg 投与した結果、睡眠に到達する時間が類似なレベルを示した。これは、投与量を 1 / 20 に減少させたことにもかかわらずエボジアミンがゴシュユの熱水抽出物と類似なレベルの睡眠障害の改善効果を示した驚くべき結果である。

10

20

30

40

50

【0084】

また、エボジアミンを5mg/kg投与した結果、カフェインを処理しない正常群(Vehicle)に至る程度に総睡眠時間が増加したが、ゴシュユ抽出物の場合、エボジアミンに比べて投与量が40倍に増加された場合にも(200mg/kg)、エボジアミンの効果がやはりさらに優れていることが示された。

【0085】

これを通じて、エボジアミンは、ゴシュユ抽出物に比べて顕著に低い濃度でもカフェインによる睡眠障害の改善に効果があることを確認した。

【0086】

一方、ゴシュユの熱水抽出物は、ゴシュユのエタノール抽出物と比較するとき、カフェインによる睡眠到達時間の障害改善において11%以上効果が増加した。特に総睡眠時間に対する改善効果は、エタノール抽出物は、有意な効果がなかったが、熱水抽出物は、著しい改善効果を示した。

10

【0087】

【表1】

	睡眠到達時間の変化 (% of Control)	総睡眠時間の変化 (% of Control)
Vehicle 対照群	100	100
Caffeine	166.8***	57.4**
Caffeine + DW 200mg/kg	101.0#	88.9#
Caffeine + EtOH 200mg/kg	112.5#	69.7
Caffeine + Evo 5mg/kg	138.7	100.5#
Caffeine + Evo 10mg/kg	108.2#	94.0

20

30

(Vehicle 対照群: 10%のDMSOを含んだ蒸留水、DW; ゴシュユの熱水抽出物、EtOH; ゴシュユのエタノール抽出物、Evo; エボジアミンをそれぞれ投与したグループ、***P<0.001、**P<0.01 vs Vehicle group、#P<0.05 vs caffeine group)

【0088】

実験例4. 統計処理

全ての実験結果は、ANOVA(one way analysis of variance)を用いて統計処理し、有意性が検証される場合、LSD testを用いてp<0.05レベル以下で有意性検定を実施した。

40

【0089】

以上の説明から、本発明が属する技術分野の当業者は、本発明がその技術的思想や必須特徴を変更しなくても他の具体的な形態で実施できることを理解すべきである。これに関して、以上で記述した実施例は、全ての面で例示的なものに過ぎず、限定的なものではないことを理解しなければならない。本発明の範囲は、前記詳細な説明よりは後述する特許請求の範囲の意味及び範囲、そしてその等価概念から導出される全ての変更又は変形された形態が本発明の範囲に含まれるものとして解釈すべきである。

【産業上の利用可能性】

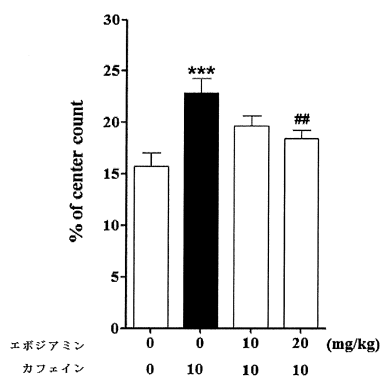
【0090】

本発明のエボジアミン、ゴシュユ抽出物又はその分画物を有効成分として含む組成物は

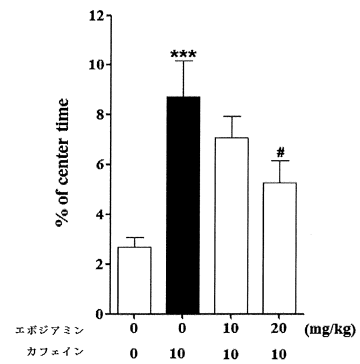
50

、カフェイン中毒による中枢神経の興奮の抑制及び睡眠障害を改善する効果を示すので、フェイン中毒による疾患の予防、治療又は改善と睡眠障害の改善用途で有用に用いられ得る。

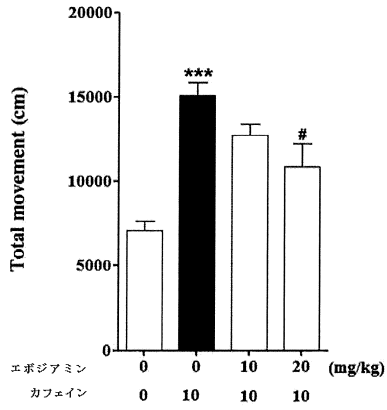
【 図 1 】



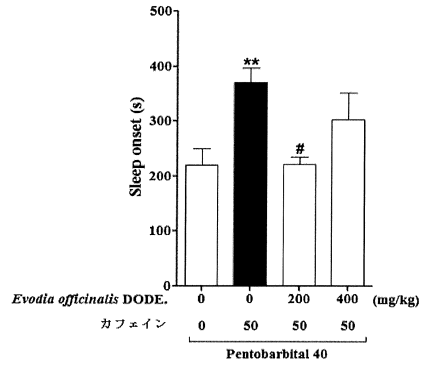
【 図 2 】



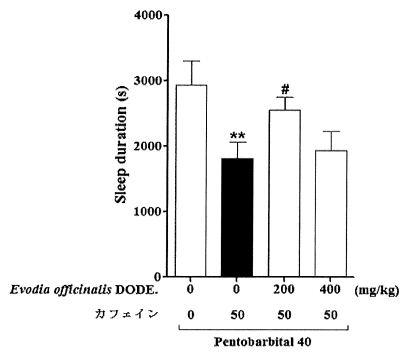
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P 1/08	(2006.01)	A 6 1 P	1/08
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00 1 0 1
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 2 3 L 33/105	(2016.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 K 36/754	(2006.01)	A 2 3 L	33/105
A 2 3 L 33/10	(2016.01)	A 6 1 K	36/754
		A 2 3 L	33/10

(74)代理人 110000729

特許業務法人 ユニアス国際特許事務所

(72)発明者 チャン、チュン コン

大韓民国 1 6 5 0 5 キョンギ - ド、スウォン - シ、ヨントン - グ、セントラル タウン - ロ、
7 6、6 1 1 2 - 3 8 0 3

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 中国特許出願公開第1 0 5 6 3 9 3 6 3 (C N , A)
 米国特許出願公開第2 0 1 1 / 0 2 7 5 8 0 7 (U S , A 1)
 Planta Medica , 2 0 0 5 年 , Vol.71 , No.7 , p.640-645
 東京福祉大学・大学院紀要 , 2 0 1 6 年 3 月 , Vol.6 , No.2 , p.109-125
 日本救急医学会雑誌 , 2 0 0 9 年 , Vol.20 , No.12 , p.941-947
 日本救急医学会雑誌 , 2 0 1 3 年 , Vol.24 , No.9 , p.787-792
 Zhongguo Zhongyao Zazhi , 2 0 0 9 年 , Vol.34 , No.2 , p.177-179

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
 A 2 3 L 3 3 / 0 0 - 3 3 / 2 9
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
 A 6 1 K 3 6 / 0 0 - 3 6 / 9 0 6 8
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)