

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5432122号
(P5432122)

(45) 発行日 平成26年3月5日 (2014.3.5)

(24) 登録日 平成25年12月13日 (2013.12.13)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 36/18 (2006.01)

A 6 1 K 35/78

C

A 6 1 K 31/353 (2006.01)

A 6 1 K 31/353

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 P 25/20

請求項の数 15 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-504545 (P2010-504545)
 (86) (22) 出願日 平成20年4月24日 (2008.4.24)
 (65) 公表番号 特表2010-526036 (P2010-526036A)
 (43) 公表日 平成22年7月29日 (2010.7.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/003323
 (87) 国際公開番号 W02008/131911
 (87) 国際公開日 平成20年11月6日 (2008.11.6)
 審査請求日 平成23年4月20日 (2011.4.20)
 (31) 優先権主張番号 60/926,328
 (32) 優先日 平成19年4月26日 (2007.4.26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 0719544.9
 (32) 優先日 平成19年10月8日 (2007.10.8)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 508157299
 バリー カレボー アーゲー
 スイス, シーエイチー 8021 チュー
 リッヒ, ポストファッチ (番地なし)
 (74) 代理人 100090033
 弁理士 荒船 博司
 (74) 代理人 100093045
 弁理士 荒船 良男
 (72) 発明者 バーナート, ハーウィグ
 ベルギー, ビー-9280 レブペーケ
 -ウィーゼ, アールステルセストラート
 122, バリー カレボー ベルギー
 エヌ, ヴィー.

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カカオ抽出物の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

情動不安の治療又は予防に使用するための医薬組成物の製造におけるカカオ抽出物の使用であって、前記カカオ抽出物は25重量%超のポリフェノール含量を有する、発酵させていないか又は3日以内発酵させた未脱脂カカオ豆から得られる未脱脂カカオニブの抽出によって得られる、カカオ抽出物の使用。

【請求項 2】

前記カカオ抽出物が、少なくとも30重量%のポリフェノール含量を有する、請求項1に記載の抽出物の使用。

【請求項 3】

前記カカオ抽出物が、30から70重量%のポリフェノール含量を有する、請求項1に記載の抽出物の使用。

【請求項 4】

前記カカオ抽出物が、少なくとも5重量%のテオブロミン含量を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の抽出物の使用。

【請求項 5】

前記カカオ抽出物が、5重量%未満のテオブロミン含量を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の抽出物の使用。

【請求項 6】

前記カカオ抽出物が、カカオ豆から得られる未脱脂カカオニブの溶媒抽出によって得ら

れる、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の抽出物の使用。

【請求項 7】

前記カカオ抽出物を抽出する溶媒が、炭素数が 1 ~ 6 のアルコール又はケトン、及びそれらの混合物、またはそれらと水との混合物から選択される、請求項 6 に記載の抽出物の使用。

【請求項 8】

前記カカオ抽出物を抽出する溶媒が、エタノール、アセトン、2 - ブタノール、2 - プロパノール、及びそれらの混合物、またはそれらと水との混合物から選択される、請求項 6 に記載の抽出物の使用。

【請求項 9】

前記カカオ抽出物が、2 重量%未満のフェニルエチルアミンを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の抽出物の使用。

【請求項 10】

前記カカオ抽出物が、0.1 から 10 重量%のカカオ脂を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の抽出物の使用。

【請求項 11】

前記カカオ抽出物が、0.2 から 5 重量%のカカオ脂を含む、請求項 10 に記載の抽出物の使用。

【請求項 12】

カカオ脂が非トリグリセリド脂質である、請求項 10 又は 11 に記載の抽出物の使用。

【請求項 13】

前記カカオ抽出物が、

(i) 35 から 70 重量%のカカオポリフェノール、

(i i) 1 から 10 重量%のキサンチン、

(i i i) 2 重量%未満のフェニルエチルアミン、及び

(i v) 0.1 から 10 重量%のカカオ脂を含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の抽出物の使用。

【請求項 14】

前記カカオ抽出物が、15 から 40 重量%のタンパク質を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の抽出物の使用。

【請求項 15】

前記カカオ抽出物が、2 から 12 重量%の糖を含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抽出物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カカオ抽出物及びその使用に関する。具体的には、本発明は例えば鬱病、不安神経症又は依存症の治療又は予防のための、並びに気分高揚のためのカカオ抽出物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

チョコレートとカカオは、刺激、弛緩、多幸、催淫、強壮、及び抗うつ特性を含む多くの好ましい作用を有すると広く主張されている。しかしながら、これらの主張に対する科学的根拠は定めにくいままである。確かに、一部の個人はうつによって甘い食物をひどく欲しがることもあり、人々はチョコレートを消費する快楽から、又はチョコレート中の糖の消費による低血糖の軽減から、一時的な気分の高揚を得ることがある。しかしながら、潜在的に精神活性作用又は気分を変える作用を有することが示唆されているチョコレート中の種々の化学物質（糖以外）は、一般に薬理学的に有効なレベルでは存在していない。

【0003】

チョコレートを製造するためのカカオは、乾燥し部分的に発酵させたカカオの木の種子

10

20

30

40

50

から作られる。収穫したカカオポッドを開け、パルプとカカオ豆を取り出し、外皮を捨てる。次いでパルプと豆を通常6～7日間、山積みにするか、箱に入れるか、又は格子に広げ、この間に濃厚なパルプは発酵するにつれて液化する。発酵したパルプは流出し、残されたカカオ豆を集め、乾燥し、さらに加工して、カカオバターやカカオパウダーを作る。場合によって、この製品をアルカリで処理して、粉末の酸性度を下げる。本来は強い苦味を有する豆の品質や風味にとって発酵は重要である。発酵させていないか、又は発酵の不十分なカカオ豆は生のジャガイモに似た風味を持ち、白カビや真菌の生育に非常に影響を受けるため、食物として消費されるチョコレートの製造には用いられていない。殻を除いたカカオ豆は「カカオニブ(cocoa nib)」として知られている。

【0004】

10

カカオは、ポリフェノール、並びにテオブロミン及びカフェインを含む、キサンチンなどの他の生物活性化合物を含有することが知られている。

【0005】

ポリフェノールを含有するカカオ抽出物はいくつかの用途が提案されている。例えば、WO96/010404は、抗腫瘍性であると言われているプロアントシアニジンを含むカカオ抽出物を記載している。US7,122,574は、高血圧の治療に用いることのできるポリフェノール含有カカオ抽出物を開示している。WO03/079998は、ポリフェノールを含有するカカオ抽出物をギャップ結合連絡の欠陥に關与する疾患の治療に使用できることを述べている。

【0006】

20

US2004/0005347は、カカオの使用、又はドパミンD2受容体アゴニストと共にその活性成分の1つを使用することを含む、心的状態その他の疾患を治療する組成物又は方法に關する。

【0007】

ポリフェノール以外のカカオ抽出物の活性成分も生理的作用を得るために用いられている。例えば、US6,927,280は、カカオアルブミンとその使用を開示している。US7,115,285は、エネルギーを高め、気分を高揚させながら、同時にニコチン、コーヒー、甘い食物、又はチョコレートなどの物質に対する欲望及び渴望を抑えるためのテオブロミン又はその塩を含む組成物に關する。WO2007/042745はテオブロミンで強化されているチョコレートを含む組成物を開示し、チョコレート中の活性成分を概説しており、カカオは覚醒感及び満足感と關連する可能性のある、感情の高揚をもたらして気分を変動させることのできる、神経伝達物質として作用するフェニルエチルアミン及びチラミンを含む、ヒト及び/又は動物の生理に対する影響が十分にはわかっていない多くの化学物質を含有すると述べている。

30

【0008】

US6,174,542は、女性の月経前症候群(PMS)に關連する症状を治療し、予防し、軽減し又は対処するための健康補助食品を含むチョコレートについて記載している。

【0009】

WO98/09533は、カカオポリフェノールレベルを高くしたカカオ成分を記載している。US2004/0096566は、カカオ豆ポリフェノール抽出物を得る方法に關する。

40

【0010】

WO02/14251は、生のカカオ豆の溶媒抽出によってカカオ豆ポリフェノール抽出物を得る方法を記載している。この抽出物は、化粧品、食物、及び治療用途を有するが、高レベルの - シトステロールを含有する可能性がある。

【0011】

WO2007/082703は、WO02/14251に記載の方法によって製造することのできる、カカオポリフェノールのピール生産における使用に關する。

【先行技術文献】

50

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】WO 96 / 010404

【特許文献2】US 7, 122, 574

【特許文献3】WO 03 / 079998

【特許文献4】US 2004 / 0005347

【特許文献5】US 6, 927, 280

【特許文献6】US 7, 115, 285

【特許文献7】WO 2007 / 042745

【特許文献8】US 6, 174, 542

【特許文献9】WO 98 / 09533

【特許文献10】US 2004 / 0096566

【特許文献11】WO 02 / 14251

【特許文献12】WO 2007 / 082703

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

鬱病、不安神経症又は依存症等の疾患に有効に作用すると共に、気分高揚に有用な化合物、特に、天然物由来の化合物の必要性が残されている。また、これらの利点を有する化合物であって、経口摂取のための製剤に容易に組み込まれる化合物の必要性が残されている。例えば、食品又は飲料に組み込まれる化合物は、望ましくは、易分散性であって、製品に色及び／又は質感の観点から優れた外観を付与する。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明によれば、情動不安、鬱病、不安神経症、睡眠障害、胃運動障害、性機能障害、脳損傷、記憶障害、食欲障害、過食症、薬物乱用、アルコール依存症、たばこ中毒、強迫神経症、パニック障害、月経前症候群及び片頭痛から選択される疾患の治療又は予防に使用するための、25重量%超のポリフェノール含量を有する、発酵させていないか又は3日以内発酵させた未脱脂カカオ豆の抽出によって得られるカカオ抽出物が提供される。

【0015】

他の側面では、本発明は、情動不安、鬱病、不安神経症、睡眠障害、胃運動障害、性機能障害、脳損傷、記憶障害、食欲障害、過食症、薬物乱用、アルコール依存症、たばこ中毒、強迫神経症、パニック障害、月経前症候群及び片頭痛から選択される疾患の治療又は予防に使用するための薬剤の製造における、25重量%超のポリフェノール含量を有する、発酵させていないか又は3日以内発酵させた未脱脂カカオ豆の抽出によって得られるカカオ抽出物の使用を提供する。

【0016】

さらなる側面において、本発明は、情動不安、鬱病、不安神経症、睡眠障害、胃運動障害、性機能障害、脳損傷、記憶障害、食欲障害、過食症、薬物乱用、アルコール依存症、たばこ中毒、強迫神経症、パニック障害、月経前症候群及び片頭痛から選択される疾患を治療又は予防する方法であって、25重量%超のポリフェノール含量を有する、発酵させていないか又は3日以内発酵させた未脱脂カカオ豆の抽出によって得られる有効量のカカオ抽出物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0017】

本発明の好ましい態様は、診断された臨床的鬱病又は不安神経症を患っていない人の気分高揚も含んでいる。

【0018】

発酵させていないか、又は短期間、例えば3日未満発酵させた未脱脂カカオ豆から調製された本発明による抽出物は、所定の疾患の治療におけるそれらの作用に関して利点を有することが見出された。これは驚くべきことであった。生理的作用を有すると主張されて

10

20

30

40

50

いる既知のカカオ抽出物のほとんどは脱脂及び／又は発酵された豆であって、多くの場合焙煎もされている豆から得られたものである。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】図1は、強制水泳試験の結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本発明の抽出物は典型的に、褐色の流動性粉末である。通常、この抽出物は顕著な臭気を有さない。

【0021】

本発明の抽出物は、好ましくは少なくとも27重量%、より好ましくは少なくとも30重量%、さらに好ましくは少なくとも40重量%、例えば少なくとも45重量%のポリフェノール含量を有する。ポリフェノール含量の上限は、典型的に約70重量%である。従って、好ましいポリフェノールの量には、30から70%、35%から70%、40%から70%、45%から65%、及び45%から60%が含まれ、これらの百分率は抽出物の重量による。ポリフェノールの百分率は、好ましくはFolin-Ciocalteu法（例えば、Singleton VL、Orthofer R、Lamuela-Raventos RM、Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent、Meth Enzymol 1999; 99: 152~178に記載されている）に従って、没食子酸当量として表わす。

【0022】

本発明の抽出物中のポリフェノールは、典型的にモノマー及びオリゴマーを含む。好ましくは、本発明の抽出物は、それぞれ10重量%までのモノマー、ダイマー、トリマー、テトラマー、ペンタマー、ヘキサマー、ヘプタマー、オクタマー、ノナマー、及びデカマー、並びに15重量%までのより大きいオリゴマーを含む。より好ましくは、本発明の抽出物は、抽出物の重量の5~10%のモノマー（好ましくは少なくとも5%のエピカテキンを含む）、5~10%のダイマー、5~10%のトリマー、2~8%のテトラマー、2~8%のペンタマー、2~8%のヘキサマー、0.5~5%のヘプタマー、0.1~4%のオクタマー、0.1~3%のノナマー、及び0.05~2%のデカマー、並びに5~12%のより大きいオリゴマーを含む。

【0023】

本発明の抽出物は、カフェイン及びテオブロミンなどのキサンチン（好ましくは、メチルキサンチン）を含有することができる。カフェインは、典型的には20:1から5:1の範囲のテオブロミンとカフェインの重量比で、テオブロミンと共に存在することができる。本発明の一実施形態において、テオブロミン含量は、少なくとも5重量%、及び好ましくは5~11重量%である。この実施形態において、組成物は、好ましくは7:1から12:1のポリフェノール:テオブロミン重量比を有する。別の実施形態において、抽出物は、例えば超臨界二酸化炭素で処理して、テオブロミン含量及び存在する可能性のある他のキサンチンの含量を低減することができる。この種の抽出物中のテオブロミン含量を低減する方法は、その内容を参照により本明細書に組み込むWO2007/082703の実施例2.3に記載されている。この別の実施形態において、抽出物は、5重量%未満、例えば4.5重量%未満、例えば0.1から4重量%のテオブロミン含量を有する。

【0024】

本発明の抽出物及び化合物は、好ましくは、カカオ抽出物に加えられたドパミンD2受容体アゴニストを含有しない（例えば、カカオ抽出物以外の植物抽出物由来）。

【0025】

本発明の抽出物は、未脱脂であり、発酵させていないか、又は3日以内発酵させたカカオ豆から調製される。これらのカカオ豆は、典型的に焙煎されていない。このように、本

10

20

30

40

50

発明の抽出物を製造するために出発材料として用いられるカカオ豆は、カカオパウダー及びチョコレートを製造するために用いられるカカオ豆と大きく異なる。典型的に、抽出物は未発酵かつ未焙煎の殻を除去したカカオ豆であるカカオニブから調製される。

【 0 0 2 6 】

本発明に用いられる未脱脂カカオ豆又はカカオニブの脂肪含量は、典型的に 3 0 重量%超、より好ましくは 3 5 重量%超、さらに好ましくは 4 0 重量%超、例えば 4 5 重量%超、例えば 5 0 重量%超である。

【 0 0 2 7 】

カカオ豆は、好ましくは以下を含む方法によって得られる。カカオ豆を収穫し、殻を取る；豆の発酵を妨げるか、又は 3 日以内（より好ましくは 2 日未満、さらに好ましくは 1 日未満）豆を発酵させ、その後、乾燥によって発酵工程を止める。

【 0 0 2 8 】

本発明の抽出物は、好ましくはカカオ豆の溶媒抽出によって得られる。溶媒は、好ましくは場合によって水との混合物である、C 1 から C 6 アルコール、又は C 1 から C 6 ケトン、及びそれらの混合物から選択され、例えば場合によって水との混合物である、エタノール、アセトン、2 - ブタノール、2 - プロパノール、及びそれらの混合物などである。特に好ましい溶媒は、水：アセトンの重量比 1 : 1 から 1 : 9 である水とアセトンの混合物を含む。好ましくは、溶媒抽出は、所望の抽出度を達成する時間及び温度、典型的には 2 0 から 6 0 ° で 1 時間から 2 日間、向流法を用いて実行される。抽出後、液体溶媒抽出物を蒸発させて溶媒の一部を除去し、次いで噴霧乾燥する。溶解性を改善するために、抽出物粉末は、好ましくは流動層で凝集させる。抽出物のキサンチン（及びテオブロミン）含量は、溶媒を除去した後、超臨界二酸化炭素で抽出することによって低減することができる。

【 0 0 2 9 】

本発明の抽出物を製造するために用いることのできる方法は、WO 2 0 0 7 / 0 8 2 7 0 3 及び WO 0 2 / 1 4 2 5 1 に記載されており、それらの内容は参照により本明細書の組み込まれる。

【 0 0 3 0 】

本発明の抽出物は、好ましくは 2 重量%未満のフェニルエチルアミンを含む。

【 0 0 3 1 】

本発明の抽出物は、タンパク質及び糖などのカカオ豆に由来する他の成分を含むことができる。典型的に、抽出物は 1 5 から 4 0 重量%のタンパク質、例えば 2 0 から 3 0 重量%のタンパク質を含む。抽出物は 2 から 1 2 重量%の糖、例えば 4 から 1 0 重量%の糖を含むことができる。

【 0 0 3 2 】

本発明の抽出物はカカオ脂を含む。この文脈で用いられる「脂」という用語には、ステロール、脂質、及びリン脂質、並びにモノグリセリド及びジグリセリドなどのカカオ豆中の脂質材料が含まれる。理論に拘束されることを望むものではないが、これらの 1 種以上のカカオ脂の成分は、本発明の抽出物の有益な生理的作用に寄与すると考えられる。脱脂していないか、又は相当な時間発酵させていないカカオ豆から本発明の抽出物を調製することによって、脱脂豆又は発酵させた豆の抽出物と比較して、これらの脂肪成分の量が増大する。

【 0 0 3 3 】

好ましくは、本発明の抽出物は、0 . 1 から 1 0 重量%のカカオ脂、例えば 0 . 2 から 8 重量%、又は 0 . 3 から 7 重量%、又は 0 . 5 から 5 重量%、又は 0 . 7 から 3 重量%のカカオ脂を含む。好ましくは、カカオ脂は非トリグリセリド脂質である。

【 0 0 3 4 】

本発明の好ましい抽出物の例は、

(i) 3 5 から 7 0 重量%のカカオポリフェノール、

- (i i) 1 から 1 0 重量 % のキサンチン、
(i i i) 2 重量 % 未満のフェニルエチルアミン、及び
(i v) 0 . 1 から 1 0 重量 % のカカオ脂を含む。

【 0 0 3 5 】

本発明の別の抽出物は、50 ~ 60 % のポリフェノール、7 ~ 10 % のテオブロミン、及び2 % 未満のフェニルエチルアミンを含む。例えば、この抽出物は、54 ~ 58 重量 % のポリフェノール、8 ~ 9 重量 % のテオブロミン、及び0 . 5 ~ 1 . 5 重量 % のフェニルエチルアミンを含むことができる。これらの組成物において、脂肪含量は、好ましくは1 % 以下であり、かつ / 又は糖含量は3 % 以下である。

【 0 0 3 6 】

本発明の1種以上の抽出物を混合して、混合抽出組成物を形成することができる。

【 0 0 3 7 】

本発明の抽出物は、特に情動不安の治療又は予防に有用である。好ましくは、前記疾患は、いかなる診断された臨床的鬱病又は神経性不安にも関係しない。

【 0 0 3 8 】

本発明の抽出物は、好ましくは経口消費用に製剤化される。例えば、抽出物は、食品 (f o o d s t u f f) 又は菓子製品の一部として提供することができる。典型的に、抽出物は0 . 1 重量 % から50 重量 % 、例えば0 . 5 重量 % から10 重量 % の量で食品又は菓子製品に含まれる。

【 0 0 3 9 】

食品及び菓子製品には、例えば脂肪連続相を有するもの、並びに水連続相を有するものが含まれる。食品は食物及び飲料を含む。

【 0 0 4 0 】

飲料には、熱くして又は冷やして消費するように適合されたものが含まれる。飲料は、甘味料、香味剤、着色剤、安定剤、及び保存剤から選択された1種以上の添加剤を含む。飲料は、典型的に50 % から99 % の水を含む。飲料は、典型的にその中に分散及び / 又は懸濁された本発明の抽出物を含む。本発明の抽出物は、水を添加し混合すると飲料に変換できる粉末として製剤化することもできる。

【 0 0 4 1 】

食品は、典型的にタンパク質、脂肪、及び炭水化物の1種以上を含む。食品には乳製品及び菓子製品が含まれる。好ましい食品は、植物脂及び / 又はカカオ脂を含む。特に好ましい食品には、カカオ固体及び糖を含むチョコレート及びチョコレート様製品が含まれる。例えば、本発明の抽出物は0 . 1 重量 % から50 重量 % 、例えば0 . 5 重量 % から25 重量 % の量で従来のチョコレート又はチョコレート様製品に含まれることができる。

【 0 0 4 2 】

チョコレート又はチョコレート様製品は、好ましくはカカオ材料、糖、糖代替物、粉乳、脂肪、乳化剤、香味剤、及びそれらの混合物からなる群から選択された1種以上の成分を含む。好ましくは、カカオ材料は、カカオパウダー、カカオマス、カカオリカー、カカオバター、及びそれらの混合物から選択される。粉乳には、例えば、脱脂粉乳、ホエー粉末及びその誘導体、全乳粉乳、及びそれらの混合物が含まれる。適切な糖には、スクロース、フルクトース、グルコース、及びデキストロース、並びにそれらの混合物が含まれる (スクロースが好ましい)。糖代替物には、好ましくはイヌリン、デキストリン、イソマルツロース、ポリデキストロース、及びマルチトール、並びにそれらの混合物が含まれる。脂肪には、バター脂肪又はその分別物、パーム油又はその分別物、ココナツ又はその分別物、パーム核油又はその分別物、液状油 (例えば、ヒマワリ油及び / 又はナタネ油)、上記の脂肪あるいはそれらの分別物又は硬化成分のエステル交換混合物、あるいはそれらの混合物が含まれる。乳化剤には、レシチン、分別レシチン、及びP G P R、又はそれらの混合物が含まれる。香味剤には、バニラ及びカラメル、又はそれらの混合物が含まれる。

【 0 0 4 3 】

チョコレート及びチョコレート様製品はビスケット、ナッツ類（全体又は小片）、クリスピー、スポンジ、ウエハース、又は果実、例えばチェリー、ショウガ、及びレーズン、又は他の乾燥果実などの１種以上の食物添加物を含むことができる。これらの添加物は、通常は製品に埋め込まれる。

【 0 0 4 4 】

あるいは、抽出物は医薬組成物又はサプリメントとして提供することもできる。

【 0 0 4 5 】

医薬組成物は、好ましくは、錠剤、丸剤、カプセル剤、カプレット剤、多粒子剤（顆粒、ビーズ、ペレット、及びマイクロカプセル化粒子を含む）、粉剤、エリキシル剤、シロップ剤、懸濁剤、及び液剤の形態である。医薬組成物は、医薬的に許容される希釈剤又は担体を含む。医薬組成物は、好ましくは経口（例えば、経口）投与用に適合されている。経口投与可能な組成物は、固体又は液体形態であることができ、錠剤、粉剤、懸濁剤、及びシロップ剤の形態をとることができる。場合によって、組成物は１種以上の香味剤及び／又は着色剤を含む。そのような組成物で用いるのに適した医薬的に許容される担体は、薬学分野で周知である。本発明の医薬組成物は、０．１～９９重量％の抽出物を含有することができる。

10

【 0 0 4 6 】

サプリメントは、例えば液体形態（例えば、溶液、分散液、又は懸濁液）及び／又はカプセルに封入された抽出物を含むことができる。サプリメント（この用語にはダイエタリー製品及び栄養製品が含まれる）は、好ましくはゼラチン、グリセロール、デンプン、加工デンプン、デンプン誘導体、例えばグルコース、スクロース、ラクトース、及びフルクトースなどからなる群から選択された、封入材料を含む軟質ゲル又は硬カプセルの形態をとることができる。封入材料は、場合によって架橋剤又は重合剤、安定剤、抗酸化剤、感光性充填物を保護するための光吸収剤、保存剤などを含有することができる。好ましくは、食物サプリメント中の抽出物の量は１ｍｇから１０００ｍｇ（例えば、５０から５００ｍｇ）である。

20

【 0 0 4 7 】

本発明の抽出物は、情動不安、鬱病（大鬱病性障害、気分変調、抑鬱気分の適応障害及び双極性障害に関連する鬱病を含む）、不安神経症、睡眠障害、胃運動障害、性機能障害、脳損傷、記憶障害、食欲障害、過食症、薬物乱用、アルコール依存症、たばこ中毒、強迫神経症、パニック障害、月経前症候群及び片頭痛の治療において有用である。更に、前記抽出物は、臨床的鬱病又は他の疾患を患っていない人の気分高揚に有用である。特に、治療されるべき症状が鬱病である場合：鬱病の治療において、本発明は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ）等の有効量の抗鬱剤を患者（特に人間）に投与する工程を更に有しうる。

30

【 0 0 4 8 】

本明細書で用いられる「患者」という用語は、犬、猫、モルモット、ネズミ、ラット、猿又は人間を含む哺乳類を指す。人間が好ましい患者であることは当然である。

【 0 0 4 9 】

本明細書で用いられる「治療すること」又は「治療」という用語は、一時的に又は永続的に症状を和らげ、原因を取り除くこと、又は指定された疾患の症状の出現を防止し又は遅らせることを意味する。

40

【 0 0 5 0 】

本明細書で用いられる「有効量」という用語は、指定の疾患を患った患者の治療において、患者に単回又は複数回投与されたときに有効である抽出物又は組成物の量を指す。本発明の抽出物の有効量は、一般に、約０．１から２０ｇ／日、例えばヒト成人の場合１～１０ｇ／日、例えば約１０～１００ｍｇ／ｋｇ／日、もっとも好ましくは０．５から５ｇ／日である。この１日用量を１日１回、又は分割量で投与することができる。抽出物は、経口、経皮、又は直腸的に、好ましくは経口的に投与できる。有効量は、既知の技法を用いて、類似の環境下で得られた結果を観察することにより、当業者としての担当診断医が

50

容易に決定することができる。有効量又は用量の決定において、いくつかの要因が担当診断医によって検討され、それにはこれに限定されるものではないが、哺乳動物の種、その大きさ、年齢、及び全身の健康状態、関与する特定の疾患又は障害、疾患又は障害の程度、又は関与の程度、又は重篤度、個々の患者の応答、投与される特定の化合物、投与様式、投与される調剤のバイオアベイラビリティ特性、選択される投与計画、併用薬剤の使用、及び他の関連する状況が含まれる。

【0051】

前記抽出物と共に投与されうる薬剤の用量は、前記薬剤の知識、臨床試験で決定された組合せにおける薬剤の性質、及び医師がその患者について治療する疾患以外の疾患を含む患者の特徴を用いて、その事例を担当する医師によって決定されうる。用量の一般的な概要、及びいくつかの好ましい人間への用量が、本明細書において提供される。まず、いくつかの薬剤のための用量のガイドラインが独立して与えられる；任意の望ましい組合せのための概要を作成するために、各々の構成要素である薬剤のためのガイドラインが選択される：フルオキセチン：約1から約80mg，1回/日；好ましくは、約10から約40mg，1回/日；過食症及び強迫神経症に対しては、好ましくは、約20から約80mg，1回/日；デュロキセチン：約1から約30mg，1回/日；好ましくは、約5から約20mg，1回/日；ベンラファクシン：約10から約150mg，1回 3回/日；好ましくは、約25から約125mg，3回/日；ミルナシプラン：約10から約100mg，1回 2回/日；好ましくは、約25から約50mg，2回/日；シタロプラム：約5から約50mg，1回/日；好ましくは、約10から約30mg，1回/日；フルボキサミン：約20から約500mg，1回/日；好ましくは、約50から約300mg，1回/日；パロキセチン：約5から約100mg，1回/日；好ましくは、約50から約300mg，1回/日である。より一般的な条件では、本発明の組合せは、上記ガイドラインの趣旨に従ってSRIの用量を選択すると共に、上記に教示された範囲の前記抽出物の用量を選択することにより生成される。本発明の補助療法は、SRIを前記抽出物と共に、体内において同時に2つの化合物の有効レベルを提供する任意の方法で投与することにより実施される。関与するすべての化合物は、経口投与が可能であって通常は経口投与され、したがって補助的な組合せも経口投与が望ましい。それらは1つの剤形として共に投与されてもよく、別々に投与されてもよい。補助療法の利点は、SSRI化合物によって引き起こされるセロトニン、ノルエピネフリン及びドーパミンの効能の増大を増補し、上述した種々の症状の治療において活性を向上させることである。セロトニンの効能の増大は特に重要であり、本発明の好ましい態様である。更に、本発明は、SSRIを単独で使用する治療が通常提供する作用と比較して、より迅速な作用の発現を提供することができる。

【0052】

本明細書における先に公開されたと考えられる文献の列挙又は議論は、その文献が最新技術の一部であるか、又は共通の一般的知識であることを認めているものとして必ずしも解釈されるべきではない。

【0053】

以下の非限定的な実施例は本発明を例示するものであり、いずれの形でも本発明の範囲を制限するものではない。実施例及び本明細書を通じて、すべての百分率、部、及び比は、別段の指示のないかぎり重量による。

【実施例1】

【0054】

鬱病に対するラットモデルにおけるカカオポリフェノール抽出物(CPE)の効果

【0055】

220から225gの重さがある雄のWistar Unileverラット(Hsd Cpb:WU)(Harlan, Horst, The Netherlands)の体重を量り、無作為に4つの群にわけ(n=12)。重量で54~58%のポリフェノール、8~9%のテオブロミン及び0.5~1.5%のフェニルエチルアミンを含有する本発

10

20

30

40

50

明のカカオ抽出物が、天然水に溶解され、24及び48mg/kgBW, POの用量、10ml/kgBWの投与容量で投与される直前に均質化するまで攪拌される。

【0056】

ラットは、以下の群に分けられる：

対照：賦形剤 (vehicle)；

IMI：イミプラミン 15mg/kgBW, PO (1×15mg/kg)；

CPE24：24mg/kgBW, PO (2×12mg/kg)；

CPE48：48mg/kgBW, PO (2×24mg/kg)。

【0057】

検定製品は、午前と午後の1日2回 (2×12及び2×24mg/kgBW)、14日間経口投与される。イミプラミン (シグマ, フランス) は室温で保存され、検定の前に新しく準備された。それは天然水に溶解され、15mg/kgBW, POの用量、10ml/kgの投与容量で投与される直前に均質化するまで攪拌される。イミプラミンは1日1回投与される。

【0058】

9つのエリア (8つの等しい四角及び中心領域) に分けられたオープンフィールド (高さ40cm×直径60cm) を、自発運動及び習性による活動の測定に用いることにより、移動の問題が不動状態の原因となる可能性を除外する。強制水泳試験のための実験装置は、25の水を30cmの深さまで入れたプレキシグラスシリンダ (高さ50cm×直径20cm) である。少しだけ明かりのある試験室で、CCD TVカメラがラットを観察し、隣室からVHSビデオテープに撮影する。試験期間において週3回、すなわち月曜、水曜、金曜にラットの体重を量る。各々のラットは、13回目の治療の5時間後であって、強制水泳試験の予備試験期間の15分前に、オープンフィールド装置の中心に3分間置かれる。この試験は、動物の自発運動に対する使用された前記製品の効果を試験し、自発運動に相反する動物の精神状態に関連する強制水泳における実験を確認するために行われる。不動状態は、ラットの頭を水の上に保つのに必要な活動以外の水泳活動が存在しないこと定義される。イミプラミン (15mg/kgBW, PO) が抗鬱基準物質として用いられる。

【0059】

検定製品及び賦形剤は、午前と午後の1日2回、14日間経口投与される。D13において、前記製品は、15分続いた予備試験期間の直後に投与される。D14において、前記製品は、強制水泳試験の5時間前と1時間前に投与される。試験期間は5分間続く。不動状態の期間を記録するために、最初の15分間水泳予備試験の初めの5分間と、5分間の水泳試験期間とが録画される。イミプラミン (15mg/kgBW, PO) が抗鬱基準物質として用いられる。

【0060】

このような実験の結果は下記の通りであった。

【0061】

a. 実験期間を通して、対照CPE24及びCPE48治療群の体重において、有意差は観察されなかった。IMI群の体重は、D5からD14の他の治療群の体重より、著しく低かった。

【0062】

b. イミプラミン又はCPEの投与のいずれも、オープンフィールド試験の顕在的行動の変化又は運動機能障害において有意差を示さなかった。

【0063】

c. イミプラミン及びCPEは、試験された2つの用量において、強制水泳試験において賦形剤と比較して不動状態の期間を著しく低減した。ANOVAは、4つの治療群の予備試験期間における不動状態の期間の中で、有意差を示した [$F(3, 44) = 3.45$; $P = 0.007$]。予備試験の期間において、イミプラミンだけが、13日間の治療の後に、賦形剤と比較して不動状態の期間を著しく低減した (Dunnett検定: $t = 3$

10

20

30

40

50

. 00 ; $p = 0.007$)。試験期間において、ANOVAは4つの治療群の不動状態の期間の中で有意差を示した[$F(3, 44) = 13.73$; $P < 0.0001$]。24及び48 mg / kg の用量のイミプラミン及びCPEは、賦形剤と比較して不動状態の期間を著しく低減した(Dunnett t 検定 : それぞれ $t = 4.32$; $P = 0.0003$, $t = 3.48$; $P = 0.002$ 及び $t = 3.53$; $P = 0.002$)。更に、イミプラミン、CPE24及びCPE48治療群において不動状態の期間が著しく低減したのに対し、対照群においては不動状態の期間が著しく増加した。

【0064】

【表1】

鬱病におけるイミプラミン及びCPEの効果 (Mean \pm SEM)

製品	対照 - (n=12)	CPE24 24 mg/kg (n=12)	CPE48 48 mg/kg (n=12)	IMI 15 mg/kg (n=12)
予備試験	39.54 \pm 4.86	42.96 \pm 5.84	42.29 \pm 7.15	21.25 \pm 3.70
試験	124.42 \pm 26.33	30.29 \pm 6.24	29.29 \pm 5.85	10.33 \pm 1.79
対応のある t - 検定 (両側) 有意性	t=3.22 P=0.008	t=5.16 P=0.0003	t=2.66 P=0.02	t=2.75 P=0.02

【0065】

これらの結果は、前記抽出物が、我々の実験条件において、いかなる副作用も観察されることなく、抗鬱剤のような統計データを示すことを示唆している。

【実施例2】

【0066】

本発明のカカオポリフェノール抽出物と脱脂カカオ豆からのカカオポリフェノール抽出物との比較

【0067】

脱脂カカオ豆から取得したカカオポリフェノール抽出物の効果と比較した本発明のカカオポリフェノール抽出物の効果について研究を行った。

【0068】

脱脂ポリフェノール抽出物を以下のとおり調製した。

【0069】

脱脂カカオケーキをホモジナイザ(Waring ブレンダー)で粉碎し、ヘキサンの一部を添加した。混合物を室温及び約400 rpmで30分間攪拌した。30分後、この混合

10

20

30

40

50

物をガラスフィルタ3型で濾過した。残留物を回収し、オイルポンプを用いて高真空下で乾燥した。この残留物を同じ抽出条件を用い、別量のヘキサンで抽出した。残留物を回収し、アセトン/水を用いるさらなる抽出のために高真空下で乾燥した。2度のヘキサン抽出及び高真空下での乾燥後にフィルタに回収したカカオパウダーを、0.5%酢酸を添加した(pH=3)アセトン/水(1/1、v/v)混合物を用いて抽出した。この混合物を室温及び約400rpmで30分間攪拌した。30分後、この混合物をガラスフィルタ3型で濾過した。残留物を回収し、同じ抽出条件を用い、0.5%酢酸を添加した(pH=3)別量のアセトン/水(1/1、v/v)混合物で抽出した。濾液を合わせ、真空下、エバポレータで溶媒を除去した。残存する水画分を48時間凍結乾燥した。抽出物はポリフェノール含量(Folin)31.75%を有した。

10

【0070】

本発明のカカオポリフェノール抽出物は、全体としてWO02/14251に記載のとおりであって、脱脂豆の抽出物と比較可能なポリフェノール含量を有するように未脱脂カカオ豆から調製した。

【0071】

本発明の抽出物及び脱脂カカオ豆からの抽出物の抗鬱剤のような効果が、強制水泳試験において、雄のWistar Unileverラットに14日間、24mg/kgBWの用量で抽出物を投与することによって比較された。検定製品及び賦形剤(天然水)は、午前と午後の1日2回、12日間にわたって、半分の用量で経口投与された。D13において、前記製品は、15分間続く予備試験の直後に、全用量投与された。D14において、前記製品は、5分間続く強制水泳試験期間の5時間前及び1時間前に全用量投与された。不動状態の期間を記録するために、最初の15分間水泳予備試験の初めの5分間と、5分間の水泳試験期間とが録画された。イミプラミン(15mg/kgBW, PO)が抗鬱基準物質として用いられた。

20

【0072】

結果は、下記の表に示されると共に、図1に描かれる。

【0073】

【表 2】

強制水泳試験における不動状態に対するカカオ抽出物及びイミブラミン (IMI)
の効果 (Mean \pm SEM)

製品	対照 - (n=12)	本発明の抽出物 24 mg/kg (n=12)	脱脂抽出物 24 mg/kg (n=12)	IMI 15 mg/kg (n=12)
予備試験	29.71 \pm 4.31	41.83 \pm 9.31	29.38 \pm 5.04	12.92*** \pm 3.07
試験	99.38 \pm 12.09	38.50*** \pm 5.45	43.96*** \pm 5.03	18.25*** \pm 3.07
対応のある t - 検定 (両側) 有意性	t=5.41 P=0.0002	t=0.53 NS	t=2.86 P=0.016	t=1.82 NS

10

20

【0074】

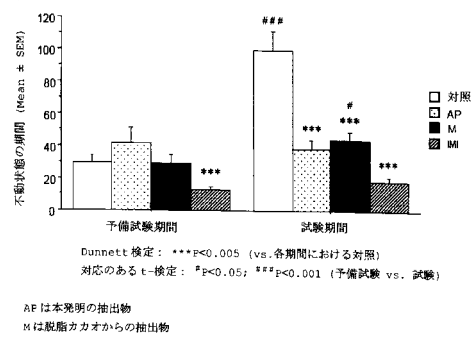
Dunnett 検定 (vs. 対照) : *** $P < 0.001$

30

【0075】

これらの結果は、本発明の抽出物が、イミブラミンと同様の鬱剤のような統計データを示すことを示唆すると共に、本発明の抽出物が脱脂抽出物よりも効果的な鬱剤のような効果を示すことを示唆している。

【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 2 3 L 1/30	(2006.01)	A 2 3 L 1/30	B

(72)発明者 アレガート, リーン
 ベルギー, ビー - 9 2 8 0 レブペーケ - ウィーゼ, アールステルセストラート 1 2 2 ,
 バリー カレボー ベルギー エヌ . ヴィー .

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 特表 2 0 0 5 - 5 0 6 9 4 8 (J P , A)
 特表 2 0 0 1 - 5 0 0 0 1 6 (J P , A)
 特開 2 0 0 2 - 2 7 2 3 7 6 (J P , A)
 国際公開第 2 0 0 7 / 0 0 2 8 5 1 (W O , A 1)
 米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 0 0 5 3 4 7 (U S , A 1)
 国際公開第 0 2 / 0 1 4 2 5 1 (W O , A 1)
 武田弘志, チョコレート・ココアの効用 カカオマスポリフェノールの抗ストレス効果 更年期不定
 愁訴モデルでの評価, 食の科学, 1 9 9 9 年, No.252, Page.50-52
 渡辺茂 他, チョコレート・ココアの効用 チョコレートの観かた・感じかた, 食の科学, 1 9 9
 9 年, No.252, Page.22-29
 武田弘志, カカオマスポリフェノールの薬理学的特徴 抗ストレス効果, 食の科学, 1 9 9 8 年
 , No.240, Page.63-65
 武田弘志, カカオ豆成分の抗ストレス効果, 食の科学, 1 9 9 7 年, No.228, Page.52-56
 大沼宏 他, カカオの成分N lignoseroltryptamine関連化合物の抗うつ作用, 日本薬理学雑誌,
 2 0 0 4 年, Vol.123, No.1, Page.14P

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 6 / 1 8
 A 6 1 K 3 1 / 3 5 3
 A 6 1 P 1 5 / 1 0
 A 6 1 P 2 5 / 0 0
 A 6 1 P 2 5 / 0 6
 A 6 1 P 2 5 / 2 0
 A 6 1 P 2 5 / 2 2
 A 6 1 P 2 5 / 2 4
 A 6 1 P 2 5 / 2 8
 A 6 1 P 2 5 / 3 2
 A 6 1 P 2 5 / 3 4
 A 6 1 P 2 5 / 3 6
 A 2 3 L 1 / 3 0
 C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
 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)