

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-522255
(P2016-522255A)

(43) 公表日 平成28年7月28日(2016.7.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/23 (2006.01)	A 6 1 K 36/23	4 C 0 7 6
A 6 1 K 36/38 (2006.01)	A 6 1 K 36/38	4 C 0 8 4
A 6 1 K 36/185 (2006.01)	A 6 1 K 36/185	4 C 0 8 6
A 6 1 K 36/539 (2006.01)	A 6 1 K 36/539	4 C 0 8 8
A 6 1 K 36/44 (2006.01)	A 6 1 K 36/44	4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-521484 (P2016-521484)
 (86) (22) 出願日 平成26年6月16日 (2014. 6. 16)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年2月8日 (2016. 2. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/042534
 (87) 国際公開番号 W02014/204853
 (87) 国際公開日 平成26年12月24日 (2014. 12. 24)
 (31) 優先権主張番号 61/836, 843
 (32) 優先日 平成25年6月19日 (2013. 6. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 505416588
 アクセス ビジネス グループ インター
 ナショナル エルエルシー
 ACCESS BUSINESS GRO
 UP INTERNATIONAL LL
 C
 アメリカ合衆国 49355 ミシガン州
 , アダ, フルトン ストリート イースト
 7575

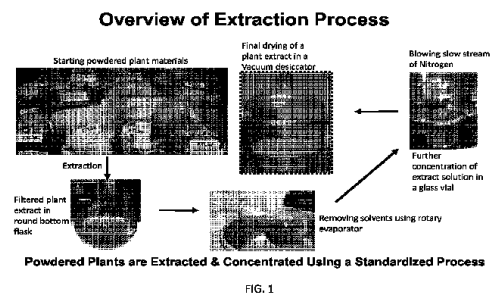
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 体重管理を支援するための植物をベースとしたケトヘキソキナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

ケトヘキソキナーゼ、例えばケトヘキソキナーゼ-C (HK-C) 活性を阻害するための組成物は、少なくとも IC50 (すなわち、約 0.1 μg/mL ~ 約 1000 μg/mL の範囲の濃度で 50% の KHK-C 阻害) を示す植物抽出物を含むことができる。この組成物は、経口摂取に適した形態であってよい。対象における KHK-C 活性を阻害する方法は、約 0.1 μg/mL ~ 約 1000 μg/mL の濃度で少なくとも 50% の KHK-C 阻害を示す植物抽出物を投与するステップを含むことができる。この投与は、糖への依存症、肥満又はメタボリックシンドロームの少なくとも 1 つを治療又は予防するために行うことができる。この投与は、糖、フルクトース、フルクトース含有糖類、炭水化物及びその組合せの欲求からなる群から選択される少なくとも 1 つのメンバーに対する、対象の欲求の低下をもたらすために行うことができる。この対象は、前糖尿病、糖尿病及び/又はインスリン耐性であってよい。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくともIC50を示す植物抽出物を含む、ケトヘキソキナーゼ-C(KHK-C)活性を阻害するための組成物であって、少なくとも50%のKHK-C阻害が約0.1 µg/mL ~ 約1000 µg/mLの濃度で起こる組成物。

【請求項2】

植物抽出物が、アンジェリカ、クラトキシラム、ミリカ、ソラレア、スクテラリア、カキノキ、アンドログラフィス、スイレン、クロロキシロン、オランダゼリ、クワ、プテリス、フクギ及びリンゴからなる群から選択される属の植物から得られる、請求項1に記載の組成物。

10

【請求項3】

植物抽出物が、セイヨウトウキ、クラトキシラム・ブルニフォリウム、シロヤマモモ、オランダビユ、コガネバナ及びディオスピロス・アテヌアータ、センシンレン、ヨザキスイレン、インドシュスポク、パセリ、トウグワ、ナチシダ、ガルシニア・マンゴスターナ並びにセイヨウリンゴからなる群から選択される植物から得られる、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項4】

植物抽出物が、アンジェリカ、クラトキシラム、ミリカ、ソラレア、スクテラリア及びカキノキからなる群から選択される属の植物から得られる、請求項1~3のいずれかに記載の組成物。

20

【請求項5】

植物抽出物が、セイヨウトウキ、クラトキシラム・ブルニフォリウム、シロヤマモモ、オランダビユ、コガネバナ及びディオスピロス・アテヌアータからなる群から選択される植物から得られる、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

植物抽出物が、オストール、クラトキシアルボレノンE、ガンマ-マンゴスチン、オステノール、ポリケチド型分子、4-ヒドロキシ-デリシン、イソババカルコン、メトキシイソババカルコン、オロキシリンA、5,7-ジメトキシ-8-プレニルクマリン、アピゲニン7-グルクロニド、3',4',5,7-トメトキシ3'-O-β-D-キシロピラノシド、スウィエテノクマリンB、アピイン、ムルベリン、フラバスピド酸AB、マンゴスチン、フロレチン及びその組合せからなる群から選択される化合物を含む、請求項1~5のいずれかに記載の組成物。

30

【請求項7】

植物抽出物が、プレニル側鎖を有する化合物を含む、請求項1~6のいずれかに記載の組成物。

【請求項8】

組成物中の植物抽出物の量が、約0.005重量パーセント~約50重量パーセントである、請求項1~7のいずれかに記載の組成物。

【請求項9】

経口摂取に適した形態である、請求項1~8のいずれかに記載の組成物。

【請求項10】

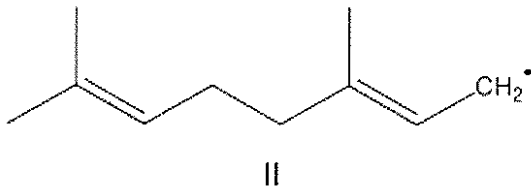
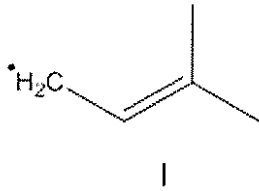
前記形態が、丸剤、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、糖衣錠、散剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤及び懸濁剤からなる群から選択される、請求項9に記載の組成物。

40

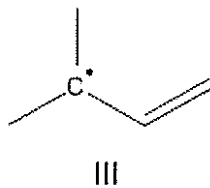
【請求項11】

植物抽出物が、以下の官能基I、II又はIII

【化 1】



10



20

の少なくとも1つを含む、請求項1～10のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 2】

対象におけるKHK-C活性を阻害する方法であって、約0.1 μg/mL～約1000 μg/mLの濃度で少なくとも50%のKHK-C阻害を示す植物抽出物を投与するステップを含む方法。

【請求項 1 3】

糖への依存症、肥満又はメタボリックシンドロームの少なくとも1つを治療又は予防するために投与を行う、請求項12に記載の方法。

【請求項 1 4】

糖、フルクトース、フルクトース含有糖類、炭水化物及びその組合せからなる群から選択される少なくとも1つのメンバーに対する対象の欲求の低下をもたらすために投与を行う、請求項12又は13に記載の方法。

30

【請求項 1 5】

対象が前糖尿病である、請求項12～14のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 6】

対象が糖尿病である、請求項12～14のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 7】

対象がインスリン耐性である、請求項12～14のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本開示は、一般に、ケトヘキソキナーゼの阻害剤、より特別には、植物をベースとしたケトヘキソキナーゼの阻害剤、及び体重管理を支援するためのそうした植物をベースとした阻害剤の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

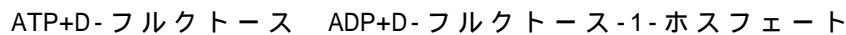
添加された糖類、特にスクロース及び高フルクトースコーンシロップ(HFCS)の摂取は、世界中の先進国において前世紀にわたって著しく増大した。疫学的試験によれば、食生活での糖の消費はメタボリックシンドロームや肥満の発生率と大いに関連している。実験的

50

には、ラットへのフルクトースの投与は、メタボリックシンドローム、体重増加及び体脂肪の増加のすべての特徴を誘発することを示している。

【0003】

ケトヘキソキナーゼ(KHK)は、体内でのフルクトースの代謝に関与する、肝臓、腎皮質及び小腸において見られる酵素である。KHKは、以下の反応



に従って、アデノシン三リン酸(ATP)によるフルクトースのリン酸化を触媒して、フルクトース-1-ホスフェート及びアデノシン二リン酸(ADP)を生成させる。次いで、フルクトース-1-ホスフェートは、アルドラーゼBによって代謝されて様々な基質を産生する。フルクトースのリン酸化はATPを消費し、ADPを生成する。

10

【0004】

フルクトースは、エネルギーを発生する前に、それが、肝臓において一時的な細胞内ATP枯渇を引き起こすという点で、他の糖類とはっきりと異なっている。これは、ヒトにおいても、普通に摂取される経口量のフルクトースで起こる。この機序は、KHKによるフルクトースの急速なリン酸化に起因している可能性がある。KHKが、ヘキソース(例えば、グルコース)のリン酸化を触媒するヘキソキナーゼ(例えば、グルコキナーゼ)のような負のフィードバックシステムを有していないために、そうしたフルクトースの急速なリン酸化が可能であると考えられる。KHKはATPを迅速に消費し、アデノシン二リン酸(AMP)デアミナーゼの活性化及び尿酸の生成をもたらす。これは肝細胞と、一時的な血液循環の両方を増大させる。KHKによるATPの枯渇は、脂肪肝形成に極めて重要である。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

一例では、ケトヘキソキナーゼを阻害するための、例えばケトヘキソキナーゼ-C(KHK-C)活性を阻害するための組成物は、少なくともIC50(すなわち、約0.1 µg/mL ~ 約1000 µg/mLの濃度で少なくとも50%のKHK-C阻害)を示す植物抽出物を含むことができる。その植物抽出物は、アンジェリカ(*Angelica*)、クラトキシラム(*Cratogeomys*)、ミリカ(*Myrica*)、ソラレア(*Psoralea*)、スクテラリア(*Scutellaria*)、カキノキ(*Diospyros*)、アンドログラフィス(*Andrographis*)、スイレン(*Nymphaea*)、クロロキシロン(*Chloroxylon*)、オランダゼリ(*Petroselinum*)、クワ(*Morus*)、プテリス(*Pteris*)、フクギ(*Garcinia*)及びリンゴ(*Malus*)からなる群から選択される属の植物から得ることができる。その植物抽出物は、セイヨウトウキ(*Angelica archangelica*)、クラトキシラム・プルニフォリウム(*Cratogeomys prunifolium*)、シロヤマモモ(*Myrica cerifera*)、オランダビユ(*Psoralea corylifolia*)、コガネバナ(*Scutellaria baicalensis*)及びディオスピロス・アテヌアータ(*Diospyros attenuata*)、センシンレン(*Andrographis paniculata*)、ヨザキスイレン(*Nymphaea lotus*)、インドシュスポク(*Chloroxylon swietenia*)、パセリ(*Petroselinum crispum*)、トウグワ(*Morus alba*)、ナチシダ(*Pteris wallichiana*)、ガルシニア・マンゴスターナ(*Garcinia mangostana*)並びにセイヨウリンゴ(*Malus domestica*)からなる群から選択される植物から得ることができる。植物抽出物は、オストール、クラトキシアルボレノンE、ガンマ-マンゴスチン、オステノール、ポリケチド型分子、4-ヒドロキシ-デリシン、イソババカルコン、メトキシ-イソババカルコン、オロキシリンA、5,7-ジメトキシ-8-プレニルクマリン、アピゲニン7-グルクロニド、3',4',5,7-トメトキシ(THMethoxy)3'-O--D-キシロピラノシド、スウィエテノクマリン(*Swietenocoumarin*)B、アピイン、ムルベリン、フラバスピド酸(*Flavaspidic acid*)AB、マンゴスチン、フロレチン及びその組合せからなる群から選択される化合物を含むことができる。この組成物は、経口摂取に適した形態であってよい。

30

40

【0006】

別の例では、対象におけるKHK-C活性を阻害する方法は、少なくともIC50(すなわち、約0.1 µg/mL ~ 約1000 µg/mLの濃度で50%のKHK-C阻害)を示す植物抽出物を投与するステップを含むことができる。投与は、糖への依存症、肥満又はメタボリックシンドロームの少な

50

くとも1つを治療又は予防するために行うことができる。投与は、糖、フルクトース、フルクトース含有糖類、炭水化物及びその組合せからなる群から選択される少なくとも1つのメンバーに対する、対象の欲求の低下をもたらすために行うことができる。この対象は、前糖尿病、糖尿病及び/又はインスリン耐性であってよい。

【0007】

本発明のこれら及び他の特徴及び利点は、添付の図面と合わせて参照して、本発明の好ましい実施形態の以下の詳細な説明を考慮すれば明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】本明細書に記載される抽出プロセスの概略を示す図である。

10

【図2】セイヨウトウキ(野生セロリ)のHPLCフィンガープリントプロファイルを示す図である。

【図3】シロヤマモモ(ヤマモモ(Bayberry))のHPLCフィンガープリントプロファイルを示す図である。

【図4】コガネバナ(タツナミソウ)のHPLCフィンガープリントプロファイルを示す図である。

【図5】パセリ(*Petroselinum crispum*)(ガーデンパセリ(Garden Parsley))のHPLCフィンガープリントプロファイルを示す図である。

【図6】ガルシニア・マンゴスターナ(マンゴスチン)のHPLCフィンガープリントプロファイルを示す図である。

20

【図7】オランダビユ(マレー茶)のHPLCフィンガープリントプロファイルを示す図である。

【図8】トウゲワ(クワ)のHPLCフィンガープリントプロファイルを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本明細書を通して、「ケトヘキソキナーゼ」(KHK)及び「フルクトキナーゼ」という用語は、互換的に使用することができ、これらは、ケトヘキソキナーゼ-C(KHK-C)、ケトヘキソキナーゼ-A(KHK-A)又はその組合せを指すことができる。

【0010】

本明細書で使用する、化合物の「投与」という用語は、化合物を対象に導入又は送達してその目的とする機能を行うことを指す。投与は、経口、鼻腔内、非経口(静脈内、筋肉内、腹腔内又は皮下)、経直腸又は局所などの適切な任意の経路で実施することができる。

30

【0011】

本明細書で使用する「有効量」又は「治療有効量」という用語は、所望の結果を達成するのに十分な投薬量及び期間での有効な量を指す。

【0012】

本明細書で使用する「対象」という用語は、これらに限定されないが、ヒト、非ヒト霊長類、齧歯動物などを含む、化合物を投与することができる任意の動物(例えば、哺乳動物)を指す。

40

【0013】

本明細書で使用する「担体」という用語は、可溶性で均質な状態の1種以上の植物抽出物を投与するのに適した形態に維持するのを助ける、非毒性であり有害な形で他の成分と相互作用しない組成物を指す。

【0014】

別段の指定のない限り、本明細書を通して挙げられるすべての割合及び百分率は重量によるものとする。

【0015】

KHK-C阻害剤は、対象に、体内でのKHK-C活性を阻害するために投与することができる。KHK-C活性のそうした阻害は、体内でのフルクトースの代謝又は吸収を効果的に低下させ

50

ることができる。体内に存在するフルクトースは、フルクトース含有糖類(例えば、フルクトース、スクロース又は高フルクトースコーンシロップ)、体内でフルクトースに転換させることができる糖類(例えば、ソルビトール)、グルコース、炭水化物(例えば、デンプン)、又は他の任意の供給源から誘導され得る。フルクトースの吸収及び高いKHK-C活性は、様々な状態(例えば、肥満、メタボリックシンドローム、腎疾患、前糖尿病、糖尿病、アデノシン三リン酸(ATP)枯渇、単球走化性タンパク質-1(MCP-1)産生、インスリン耐性又は腎内尿酸産生)に関与している可能性がある。KHK-C活性の阻害は、体重管理(例えば、フルクトースの吸収及び付随するカロリー摂取量の低減によって)を支援するのに有益であり得る。

【0016】

KHK-C活性の阻害は、任意の供給源からのフルクトースに対する欲求を効果的に低下させることができる。フルクトースに対する欲求は繰り返される糖の摂取をもたらす可能性があり、これは、肥満、メタボリックシンドローム又は他の状態に関与する可能性がある。フルクトースに対する欲求を低下させることは、体重管理を支援するのに有益である可能性がある(例えば、フルクトースの消費及び付随するカロリー摂取量の低減によって)。

【0017】

一例では、KHK-C活性を阻害するための組成物は、植物抽出物を含むことができる。この植物抽出物は、少なくともIC50(すなわち、約0.1 µg/mL ~ 約1000 µg/mLの濃度で少なくとも50%のKHK-C阻害)を示すことができる。別の例では、植物抽出物は、約50 µg/mL未満の濃度で少なくとも50%のKHK-C阻害を示すことができる。或いは、植物抽出物は、約30 µg/mL未満、約10 µg/mL未満又は約2 µg/mL未満の濃度で少なくとも50%のKHK-C阻害を示すことができる。植物抽出物は、KHK-C遺伝子の発現又はKHK-Cポリペプチドの活性を、植物抽出物の存在しない場合に対して、少なくとも約10%、好ましくは少なくとも約50%、より好ましくは少なくとも約75%、少なくとも約90%又は少なくとも約100%低下させることができることが好ましい。この組成物は、体重管理を支援するために対象に投与するのに適している可能性がある。一例では、この組成物を、糖への依存症、肥満、糖尿病、インスリン耐性及びメタボリックシンドロームの少なくとも1つを治療又は予防するために対象に投与することができる。一例では、この組成物を、糖、フルクトース、フルクトース含有糖類、炭水化物及びその組合せの少なくとも1つに対する、対象の欲求の低下をもたらすために投与することができる。一例では、その対象は糖尿病であってよい。

【0018】

植物抽出物は、KHK-C活性を阻害できる適切な任意の植物抽出物を含むことができる。植物抽出物は、対象においてKHK-C活性を阻害するのに適した量で組成物中に存在することができる。一例では、植物抽出物は、アンジェリカ、クラトキシラム、ミリカ、ソラレア、スクテラリア、カキノキ、アンドログラフィス、スイレン、クロロキシロン、オランダゼリ、クワ、プテリス、フクギ及びリンゴからなる群から選択される属の植物から得ることができる。植物抽出物は、アンジェリカ、クラトキシラム、ミリカ、ソラレア、スクテラリア及びカキノキからなる群から選択される属の植物から得ることができる。

【0019】

一例では、植物抽出物は、セイヨウトウキ、クラトキシラム・ブルニフォルム、シロヤマモモ、オランダビユ、コガネバナ及びディオスピロス・アテナータ、センシンレン、ヨザキスイレン、インドシュスポク、パセリ、トウゲワ、ナチシダ、ガルシニア・マンゴスターナ並びにセイヨウリンゴからなる群から選択される植物から得ることができる。植物抽出物は、セイヨウトウキ、クラトキシラム・ブルニフォルム、シロヤマモモ、オランダビユ、コガネバナ及びディオスピロス・アテナータからなる群から選択される植物から得ることができる。

【0020】

一例では、植物抽出物は、アンジェリカ、クラトキシラム、ミリカ、ソラレア、スクテラリア、カキノキ、アンドログラフィス、スイレン、クロロキシロン、オランダゼリ、クワ、プテリス、フクギ及びリンゴからなる群から選択される属の植物からそれぞれ独立に

10

20

30

40

50

得られる2つ以上の植物抽出物を含むことができる。この2つ以上の植物抽出物は、それぞれ独立に、セイヨウトウキ、クラトキシラム・プルニフォリウム、シロヤマモモ、オランダビユ、コガネバナ及びディオスピロス・アテナータ、センシンレン、ヨザキスイレン、インドシユスボク、パセリ、トウグワ、ナチシダ、ガルシニア・マンゴスターナ並びにセイヨウリンゴからなる群から選択される植物から得ることができる。

【0021】

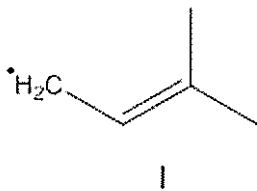
KHK-C活性を阻害するための組成物は、活性成分として機能できる1つ以上の化合物を含むことができる。この化合物は、植物抽出物の成分であってよい。例えば、この化合物は、それから植物抽出物を得る植物中に存在する植物化学物質を含むことができる。この化合物は、植物抽出物によって示されるKHK-C活性の阻害に、少なくとも部分的に参与することができる。この化合物は、KHK-C活性を阻害できる任意の化合物を含むことができる。一例では、この化合物は、オストール、クラトキシアルボレノンE、ガンマ-マンゴスチン、オステノール、ポリケチド型分子、4-ヒドロキシ-デリシン、イソババカルコン、メトキシ-イソババカルコン、オロキシリンA、5,7-ジメトキシ-8-プレニルクマリン、アピゲニン7-グルクロニド、3',4',5,7-トメトキシ3'-O-β-D-キシロピラノシド、スウィエテノクマリンB、アピイン、ムルベリン、フラバスピド酸AB、マンゴスチン、フロレチン及びその組合せからなる群から選択することができる。この化合物は、オストール、クラトキシアルボレノンE、ガンマ-マンゴスチン、オステノール、ポリケチド型分子、4-ヒドロキシ-デリシン、イソババカルコン、メトキシ-イソババカルコン、オロキシリンA、5,7-ジメトキシ-8-プレニルクマリン及びその組合せからなる群から選択することができる。一例では、この化合物は、フラボノイド、ポリフェノール又はその組合せを含むことができる。このフラボノイドは、フェニル-ベンゾピロン化合物の誘導体(例えば、2-フェニル-1,4-ベンゾピロン、3-フェニル-1,4-ベンゾピロン又は4-フェニル-1,2-ベンゾピロン)であってよい。一例では、この化合物は、プレニル側鎖を含むことができる。一例では、この化合物は、以下に示す官能基I、II又はIII

10

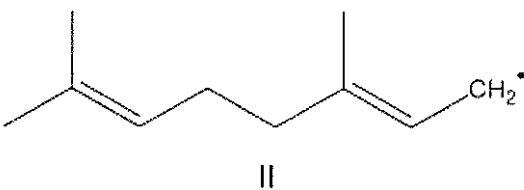
20

【0022】

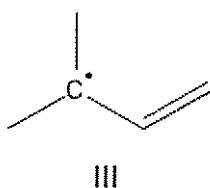
【化1】



30



40



の少なくとも1つを含むことができる。

【0023】

植物抽出物は様々な供給源から商業的に入手することができる。植物抽出物は、適切な任意の抽出技術を使用して得ることができる。一般に、これらに限定されないが、根、茎

50

、葉、花、果実及び実莢(fruit pod)を含む植物の任意の部分を使用して植物抽出物をもたらすことができる。植物の1つ以上の部分を抽出して植物抽出物を得ることができる。この関連で、植物の1つ以上の部分を収集し、粉碎することができる。続いて、この粉碎された材料を、適切な溶媒で抽出することができる。溶媒は濃縮段階で除去することができる。例えば、抽出された材料を、スクリーンにかけるか又は濾過して上澄み及びケーキを得ることができる。ケーキを圧搾して液体の大部分を除去し、これを上澄みに加えることができる。次いでこのケーキを脱水し、繊維源として使用することができる。上澄みを蒸留して溶媒又はその一部を除去して、植物抽出物の液体濃縮物を生成させることができる。除去された溶媒は再利用することができる。濃縮物を乾燥して(例えば、噴霧乾燥により)、乾燥植物抽出物を提供することができる。乾燥植物抽出物は本明細書で説明するようにしてアッセイ及び/又は標準化することができる。

10

【0024】

溶媒は、アルコール、水又はその組合せを含むことができる。例示的なアルコール系溶媒は、これらに限定されないが、C1~C7アルコール(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール及びブタノール)、水性アルコール、又はアルコールと水の混合物(例えば、水性エタノール)、多価アルコール(例えば、プロピレングリコール及びブチレングリコール)、及び脂肪アルコールを含むことができる。これらのアルコール系溶媒のいずれも混合物の形態で使用することができる。一例では、植物抽出物は、エタノール、水又はその組合せ(例えば、約95%エタノールと約5%水の混合液)を使用して抽出される。

20

【0025】

一例では、有機溶媒抽出技術を使用して植物抽出物を得ることができる。別の例では、溶媒逐次分画法を用いて植物抽出物を得ることができる。植物抽出物を得るために、全水性エタノール系抽出技術を使用することもできる。一般に、これは一括抽出法(lump-sum extraction)と称される。このプロセスで得られた植物抽出物は、その抽出材料中に存在する多様な植物化学物質を含む可能性がある。植物化学物質は脂溶性又は水溶性であってよい。抽出溶液の収集に続いて、溶媒を蒸発させ、抽出物を得ることができる。

【0026】

全エタノール抽出法も使用することができる。この技術は溶媒としてエタノールを使用する。この抽出技術は、水溶性化合物に加えて脂溶性及び/又は親油性化合物を含む植物抽出物をもたらすことができる。

30

【0027】

植物抽出物を得るために使用できる抽出技術の別の例は、超臨界流体二酸化炭素抽出法(SFE)である。この抽出手順では、抽出される材料は、いずれの有機溶媒にも曝露されなくてよい。むしろ、二酸化炭素を、超臨界条件(>31.3 及び>73.8バール)で、調整剤を用いるか用いないで抽出溶媒として使用することができる。当業者は、温度及び圧力条件を変動させて、最大の抽出物収量を得ることができることを理解する。この技術は、全ヘキサン及び酢酸エチル抽出技術と同様に、脂溶性及び/又は親油性化合物の抽出物を生成させることができる。

【0028】

植物抽出物を特定の化合物の特定の量に標準化することができる。例えば、植物抽出物を、活性成分又は植物化学物質の特定の量に標準化することができる。

40

【0029】

KHK-C阻害組成物中に存在する植物抽出物の量は、KHK-C阻害の所望レベル、特定の植物抽出物又はその成分のKHK-C阻害レベル及び他の因子を含むいくつかの因子に依存する可能性がある。植物抽出物は、全組成物の重量に対して約0.005重量パーセント~約50重量パーセントの量で存在し得ることが好ましい。

【0030】

KHK-C阻害組成物は1つ以上の許容される担体を含むことができる。担体は、植物抽出物を、対象へ投与するために適切な形態を有するKHK-C阻害組成物中に取り込むのを助ける

50

ことができる。多数の許容される担体が当業界で公知であり、その担体は適切な任意の担体であってよい。担体は、ヒトを含む動物に投与するのに適してよく、これは、植物抽出物及び/又は任意の活性成分の所望活性に実質的に影響を及ぼすことなく、担体として作用することができる。担体は、その組成物の所望の投与経路及び剤形をもとにして選択することができる。例えば、組成物は、液体形態及び固体形態などの様々な剤形で使用するのに適してよい。一例では、組成物は、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤又は懸濁剤として提供することができる。一例では、組成物は、ドリンクショット(drink shot)又は液体濃縮物などの液体剤形で提供することができる。一例では、組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、糖衣錠又は散剤などの固体剤形で提供することができる。液体又は固体剤形での組成物は、送達するために食物中に混ぜ込むのに適した食物送達形態であってよい。固体形態(特に錠剤及びカプセル剤形態)で使用するのに適した担体の例は、これらに限定されないが、例えばゼラチン、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゴム、二酸化ケイ素、ステアリン酸、セルロースなどの有機及び無機の不活性担体材料を含むことができる。担体は実質的に不活性であってよい。

10

20

30

40

50

【0031】

一例では、ケイ化微結晶性セルロースを担体として使用することができる。ケイ化微結晶性セルロースは、微結晶性セルロースとコロイド状二酸化ケイ素の物理的混合物である。ケイ化微結晶性セルロースの1つの適切な形態は、Penwest of Patterson、N.J.から入手できるProsolve90を含むことができる。ケイ化微結晶性セルロースによって提供されるものに加えて、加工助剤として、二酸化ケイ素を組成物に添加することができる。例えば、二酸化ケイ素を、錠剤などの固体投薬単位の製造における圧縮の間の粉末の流動を改善するための流動促進剤として含むことができる。

【0032】

KHK-C阻害組成物は、滑沢剤及び/又は流動促進剤などの他の不活性成分を含むことができる。滑沢剤は、ダイからの排出の間などの製造中の錠剤の取り扱いを容易にすることができる。流動促進剤は、錠剤圧縮の間の粉末の流動を改善することができる。ステアリン酸を、許容される滑沢剤/流動促進剤として使用することができる。

【0033】

KHK-C阻害組成物は、錠剤やカプセル剤などの固体剤形で作製することができる。この形態は、レストランなどの食事をとる場所に、個人で容易に持ち運ぶことができ、食料を消費する前に摂取できる製品を提供することができる。この組成物は、適切な量の植物抽出物及び/又は活性成分を含む投薬単位の製剤化して、体重、食料サイズ又は炭水化物(例えば、糖)含量などの適切なパラメーターをもとにして摂取する適切な単位数を個人が決定できる。

【0034】

一例では、KHK-C阻害組成物は、個々に約50mg~約2gの植物抽出物を含む固体剤形(例えば、錠剤又はカプレット剤)で提供することができる。化合物は、植物抽出物の投薬量が1日当たり約150mg~1日当たり約2gとなるように投与することができる。化合物は、単一用量又は複数用量として投与することができる。一例では、化合物は、1日当たり3用量まで投与することができる。例えば、化合物は、食前に投与することができる。

【0035】

投薬量は、ある個体及び/又はある食料に効果的であり得る単一の単位で、あるレベルの阻害効果を提供し、同時にまた、他の個体及び/又は他の食料に効果的であり得る他のレベルの阻害効果を提供するために比較的簡単に投薬量の増大も可能にするように選択することができる。

【0036】

一例では、KHK-C阻害組成物は、経口摂取に適合された形態であってよい。この形態は、特定の用量の植物抽出物を提供することを目的として、単一の剤形として構成することができる。例えば、単一剤形は、丸剤、錠剤、カプセル剤又はドリンクショットであってよい。単一剤形は、約50mg~約2gの植物抽出物を含むことができる。

【0037】

一例では、担体は、生理食塩水、緩衝食塩水、ブドウ糖又は水を含むことができる。担体は、対象へ投与するのに適した調製物への活性化化合物の加工を容易にするための、適切な賦形剤又は助剤を含むことができる。組成物は、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、髄腔内、脳室内、経皮、皮下、腹腔内、鼻腔内、非経口、局所、舌下又は経直腸の手段を含む適切な任意の経路で投与することができる。経口剤形は、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などを含むことができる。

【0038】

特定の実施形態は、対象におけるKHK-C活性を阻害するための方法であって、約0.1 µg/mL ~ 約1000 µg/mLの濃度で少なくとも50%のKHK-C阻害を示す植物抽出物を投与するステップを含む方法に関する。この投与は、糖への依存症、肥満又はメタボリックシンドロームの少なくとも1つを治療又は予防するために行われる。この投与は、また、糖、フルクトース、フルクトース含有糖類、炭水化物及びその組合せの欲求からなる群から選択される少なくとも1つのメンバーに対する、対象の欲求の低下をもたらすためにも行われる。その対象は、前糖尿病、糖尿病及び/又はインスリン耐性であってよい。

10

【実施例】

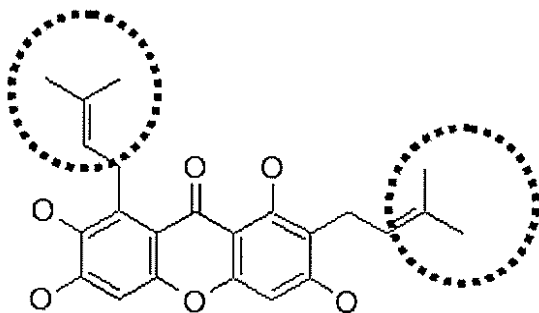
【0039】

表1を参照して、以下に特定される植物抽出物を、無細胞KHK-Cモデルアッセイシステムで阻害特性について評価する。各植物抽出物は、KHK-Cに対する有意の阻害活性(すなわち、低ミリグラム用量の経口消費に続いて体内で実現可能な濃度である、低いµM範囲の50%阻害活性濃度)を実証している。興味深いことに、多くの植物抽出物は、それらの天然分子骨格の一部としてプレニル側鎖(例えば、イソプレニル、ゲラニル又は1,1-ジメチルアリル部分)を有している。以下の構造は、そうしたプレニル側鎖を有する化合物の一例を示す。

20

【0040】

【化2】



30

【0041】

植物抽出物を、組み換えタンパク質を利用する、96ウェルのハイスループット酵素KHKアッセイを使用してスクリーニングする。ヒトKHK-C及びKHK-Aの組み換えタンパク質を、Bio-Rad Laboratories, Hercules, CAから入手できるProfinity eXact融合タグシステムを使用して作製する。KHK-C及びKHK-A活性を、3段階の反応を使用してアッセイする。フルクトースを、フルクトキナーゼでフルクトース-1-ホスフェートに分解させる。生成したADPをp-エノールピルベートとカップリングさせてピルベートを生成させる。次いでピルベートをNADHとカップリングさせ、乳酸デヒドロゲナーゼで分解してNAD⁺及びラクテートにする。BioTek Instruments, Inc., Winooski, VTから入手できるSynergy 2マルチモードプレートリーダーを使用して、340nm(A_{340nm})の吸光度を用いてNADHの減少を測定する。

40

【0042】

植物抽出物のスクリーニングのため、KHK-C酵素アッセイを37 °Cで実施し、200 µlの全反応体積で、50mMのピペラジン-N,N'-ビス(2-エタンスルホン酸)(PIPES)、6mMのMgCl₂、100mMのKCl、5mMのATP、2mMのホスホエノールピルベート、0.3mMのNADH、10Uのピルビン酸

50

キナーゼ、10Uの乳酸デヒドロゲナーゼ、75ngのKHK-C及び1mMのフルクトースを使用する。KHK-A酵素アッセイは、30mMフルクトース及び50ng/μlのKHK-Aを使用すること以外は、同じ反応条件を使用する。マスターミックス(フルクトースを含まず)を、37℃で5分間インキュベートする。次いで、混合物を10μlの植物抽出物を含む96ウェルプレートに加え、次いで37℃で15分間インキュベートする。陰性対照を除いて、フルクトースを反応物に加え、 A_{340nm} データを、1時間にわたって1分ごとに収集する。最初の30分間の吸光度の変化を、各試料について計算する。吸光度の変化を、以下の式

$$A_{340nm} = A_{340nm}(0分) - A_{340nm}(30分)$$

に従って、0分での A_{340nm} と30分での A_{340nm} の差として計算する。次いで、試料を、以下の式

$$Adj. A_{340nm} = A_{340nm} \text{ 試料} - A_{340nm} \text{ 陰性対照}$$

に従って、それぞれの試料の A_{340nm} と陰性対照の A_{340nm} の差を計算することによって、陰性対照に対して調整する。KHK-Cの阻害率パーセントは、以下の式

【0043】

【数1】

$$\frac{\text{調整}\Delta A_{340nm} \text{陽性対照} - \text{調整}\Delta A_{340nm} \text{試料}}{\text{調整}\Delta A_{340nm} \text{陽性対照}} \times 100$$

を使用して計算する。4-(ヒドロキシ水銀)安息香酸ナトリウム塩を、KHK-CとKHK-Aの両方の陽性阻害対照として使用する。この手順を使用して、50%のKHK阻害活性濃度(IC_{50})を、各植物抽出物について計算する。

【0044】

表1に示す試料1~16を、上記の手順を使用してスクリーニングする。各試料は、列挙した属及び種の植物からの抽出物であり、50%のKHK阻害活性濃度(IC_{50})を表1に挙げて示す。

【0045】

【表 1】

表1

試料 番号	プレート ID	ウェル ID	属	種	説明	IC ₅₀ (μ M)
1	UCO-02	G10	アンジェリカ	セイヨウトウキ	ヨーロッパの薬用植物	0.53
2	UCO-02	C08	クラトキシラム	クラトキシラム・ プルニフォリウム	東南アジアからの木	1.40
3	UCO-04	F02	クラトキシラム	クラトキシラム・ プルニフォリウム	東南アジアからの木	1.97
4	UCO-05	G10	アンジェリカ	セイヨウトウキ	ヨーロッパの薬用植物	5.97
5	UCO-02	B08	ミリカ	シロヤマモモ	北アメリカ南東部 からの薬用植物	6.20
6	UCO-10	B11	ソラレア	オランダビユ	アーユルベータの 薬用植物	6.20
7	UCO-03	E01	スクテラリア	コガネバナ	中国の薬用植物	7.70
8	UCO-01	G07	カキノキ	ディオスピロス・ アテナータ	東アフリカからの木	9.40
9	UCO-04	F03	アンドログラフィス	センシンレン	中国の薬用植物	24.10
10	UCO-01	D10	スイレン	ヨザキスイレン	東南アジア及び 東アフリカからの植物	26.00
11	UCO-13	G6	クロロキシロン	インドシュスボク	絶滅の恐れのある種	26.00
12	UCO-06	E01	オランダゼリ	パセリ	食用	40.60
13	UCO-03	D07	クワ	トウグワ	食用	44.20
14	UCO-02	F08	プテリス	ナチンダ	東南アジアからのシダ	44.90
15	FTL plate 8	B09	フクギ	ガルシニア・ マンゴスターナ	東南アジアからの木	30ug/mL
16	FTL plate 9	E10	リンゴ	セイヨウリンゴ	リンゴの木	9ug/mL

10

20

30

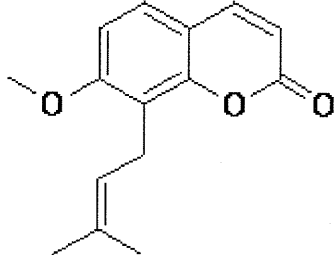
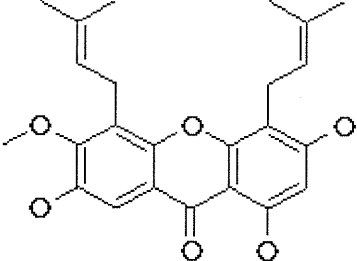
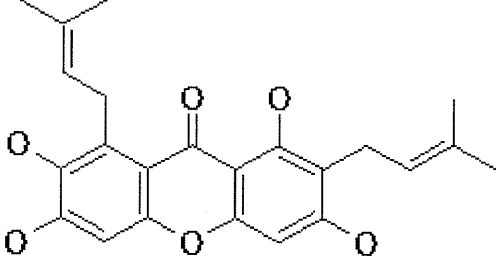
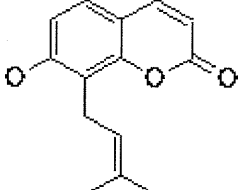
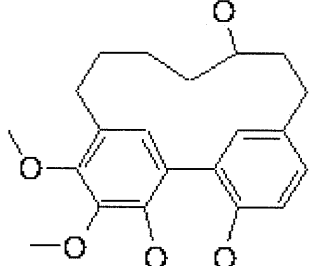
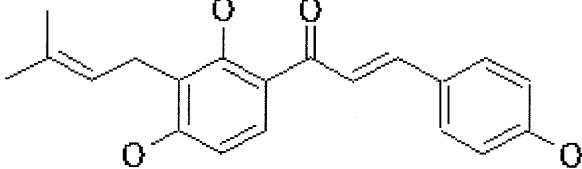
【 0 0 4 6 】

表2は、試料1～17のそれぞれに存在する植物化学物質を示す(各植物化学物質の構造を含む)。

【 0 0 4 7 】

【表 2】

表2

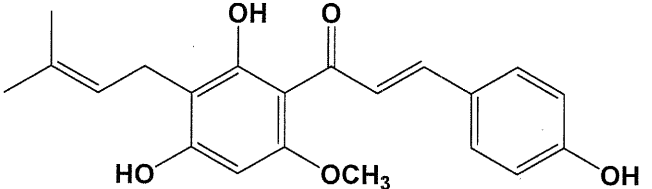
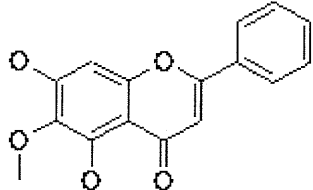
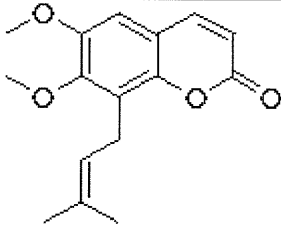
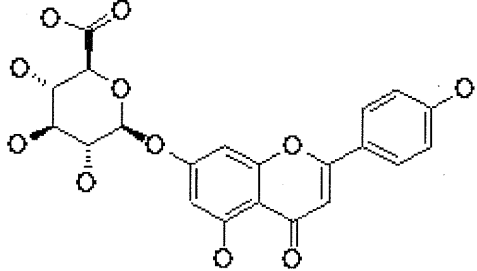
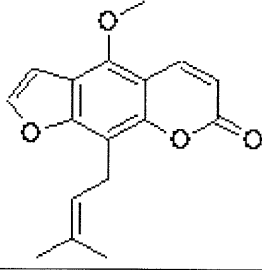
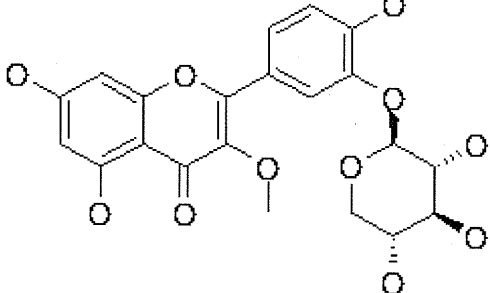
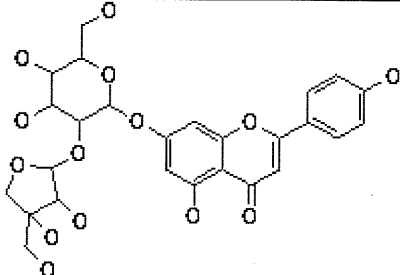
試料 番号	植物化学物質	CAS	構造
1	オストール	484-12-8	
2	クラトキシアルポレノンE		
3	ガンマ-マンゴスチン	31271-07-5	
4	オステノール	484-14-0	
5	ポリケチド型分子		
6	4-ヒドロキシ-デリシン、 イソババカルコン	20784-50-3	

10

20

30

40

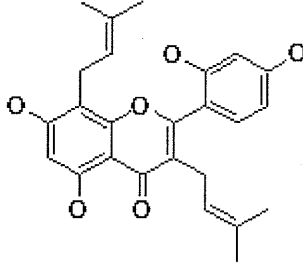
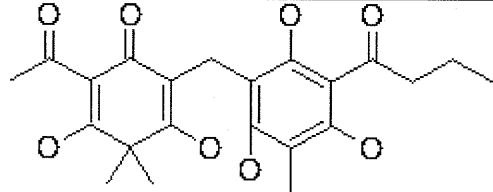
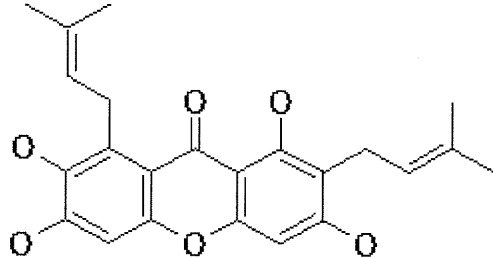
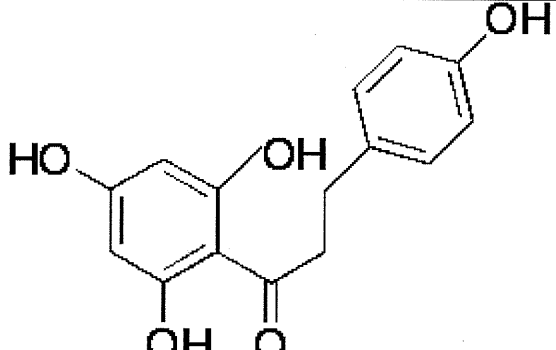
7	メトキシ- イソババカルコン		
8	オロキシリンA	480-11-5	
9	5,7-ジメトキシ-8- プレニルクマリン	17245-25-9	
10	アピゲニン7- グルクロニド	29741-09-1	
11	3',4',5,7-トメトキシ (THMethoxy)3'-O-β-D- キシロピラノシド	93373-16-1	
12	スウィエテノクマリンB	64652-23-9	
13	アピイン	26544-34-3	

10

20

30

40

14	ムルベリン	62949-79-5	
15	フラバスピド酸AB	3761-64-6	
16	マンゴスチン		
17	フロレチン		

10

20

30

40

50

【 0 0 4 8 】

実施例1

抽出方法:生物学的インビトロ高スループットスクリーニングのための3つの画分の、親水性、親油性及び混合/組合せ画分の調製

試薬/溶液

一般的な化学実験室消耗品及び標準的設備

脱イオン水(DI) HPLCグレード又は同等品

クロロホルム(トリクロロメタン)、ACSグレード Fisher Scientific #C298-4又は同等品

メタノール、Optimaグレード、Fisher Scientific #A456-4又は同等品。

【 0 0 4 9 】

植物材料:

本試験で使用したすべての植物材料は、出願人の農場から乾燥粉末の形態で得た。

【 0 0 5 0 】

図1は、以下で説明する抽出手順の一般的な概略図を示す。

【 0 0 5 1 】

A. 親水性画分の調製

約50gの粉末植物を0.01gまで読み取り、500mL広口三角フラスコに量り入れた。攪拌子を加え、300mLのメタノールをフラスコに注加した。フラスコをアルミホイルで軽くカバ

ーした。フラスコを磁気攪拌プレート上に置き、低/中程度の攪拌速度で12時間(最小限)にわたって攪拌した。試料に直射日光があたらないようにした。次いで、フラスコを攪拌プレートから取り出し、時々巡回させながら、室温で1時間にわたって超音波処理した。次いで、試料溶液をGF/A濾紙で濾過し、500mL丸形の平底沸騰フラスコに直接入れた。濾紙を掻きとり、植物残渣を濾紙からアルミニウム計量ボート(又はホイル)上に収集した。試料をフード中、室温で少なくとも12時間にわたって乾燥し、残渣を適切な容器に保存した。次いで、メスシリンダーを使用して100mLの分量のこの試料溶液をピペットで三角フラスコ中に取り、アルミホイルでキャップをし、冷蔵庫に保存した。次いで試料を適切に特定した。次いでこの溶液を、本手順の以下の「節C」における組合せ画分の調製のために使用した。

10

【0052】

ロータリーエバポレーターを使用して残りの溶媒を丸底沸騰フラスコ中で蒸発させた。溶媒の体積は10mL未満まで減少した。次いで、ガラスピペットを使用して、濃縮抽出物(依然として液体の形態)を予め計量(キャップなしで計量)したシンチレーションバイアルに移した。必要に応じて、メタノールを移送のためにさらに希釈するのに使用した。

【0053】

次いで、バイアルを窒素蒸発器のもとに置いて、体積をできるだけ最小限になるように減少させた(遅い窒素流を使用して)。推奨される水浴温度はおよそ40 とすべきである。次いでバイアルを窒素蒸発器から取り出し、乾燥するまで(約12時間)真空デシケーター中に置いた。シンチレーションバイアル中のその画分の最終乾燥重量(キャップなしで)(恒量であるかチェックする)を記録し、その画分の重量(差により)も記録した。

20

【0054】**B. 親油性画分の調製**

約50gの粉末植物を0.01gまで読み取り、500mL広口三角フラスコに量り入れた。攪拌子を加え、300mLのクロロホルムをフラスコに注加した。フラスコ開口部をアルミホイルでカバーした。次いでフラスコを磁気攪拌プレート上に置き、低/中程度の攪拌速度で12時間(最小限)にわたって攪拌した。試料に直射日光があたらないようにした。次いで、フラスコを攪拌プレートから取り出し、時々巡回させながら試料を室温で1時間にわたって超音波処理した。次いで、試料溶液をGF/A濾紙で濾過し、500mL丸形の平底沸騰フラスコに直接入れた。メスシリンダーを使用して、100mLの分量のこの溶液を取り出し、さらなるステップのために、ホイルをかぶせた三角フラスコに入れて冷蔵庫に保存した。次いで、この溶液を、この手順の「節C」における組合せ画分の調製のために使用した。

30

【0055】

ロータリーエバポレーターを使用して、丸底沸騰フラスコ中で残りの溶媒を蒸発させた。溶媒の体積は10mL未満まで減少した。次いで、ガラスピペットを使用して、濃縮抽出物(依然として液体の形態)を予め計量したシンチレーションバイアル(キャップなしでバイアルを計量)に移した。必要に応じて、クロロホルムをさらなる希釈及び移送のために使用した。

【0056】

次いで、親油性画分を調製するために、バイアルを窒素蒸発器のもとに置いて、体積をできるだけ最小限になるように減少させた(遅い窒素流を使用して)。推奨される水浴温度はおよそ40 とすべきである。次いでバイアルを窒素蒸発器から取り出し、乾燥するまで(約12時間)真空デシケーター中に置いた。シンチレーションバイアル中のその画分の最終乾燥重量(キャップなしで)(恒量であるかチェックする)を記録し、その画分の重量(差により)も記録した。

40

【0057】**C. 混合/組合せ画分の調製**

調製A及びBの間に保存しておいた2つの100mLの分量の親水性溶液と親油性溶液と一緒にした。具体的には、上記「節A」からの100mLの分量の試料溶液と「節B」からの100mLの分量の溶液を500mL丸底沸騰フラスコ中で一緒にし、よく攪拌した。ロータリーエバポレー

50

ターを使用して、試料濃縮物中の溶媒を蒸発させた。溶媒の体積は10mL未満まで減少した。ガラスピペットを使用して、濃縮抽出物(依然として液体の形態)を予め計量したシンチレーションバイアル(キャップなしで計量)に移した。必要に応じて、クロロホルム/メタノール(1/1v/v)を移送のためにさらに希釈するのに使用した。

【0058】

次いで、バイアルを窒素蒸発器のもとに置いて、体積をできるだけ最小限になるように減少させた(遅い窒素流を使用して)。推奨される水浴温度はおよそ40 とすべきである。次いでバイアルを窒素蒸発器から取り出し、乾燥するまで(約12時間)デシケーター中に置き、室温に冷却した。シンチレーションバイアル中のその画分の最終乾燥重量(キャップなしで)(恒量であるかチェックする)(差により)を記録した。

10

【0059】

次いで試料を適切に特定した。

【0060】

バイアルを後の使用のために冷蔵庫に保存した。

【0061】

D.HPLC方法

材料及び器具類

すべての溶媒はHPLCグレードであり、Fisher Scientificから購入した。HPLC分離は、Waters C 18 4um NovaPakカラム(250 x 4.6mm)Part No 0528401を用いて、フォトダイオードアレイ検出及びChemstationソフトウェアを備えたAgilent Technologies、Santa Clara、CA、HP1100 Systemを使用して実施した。植物試料を、表1に概要を示したように、脱イオン(DI)水での0.2%オルト-リン酸(OPA)v/v及びアセトニトリル(ACN)溶出勾配でフィンガープリントした。

20

【0062】

【表3】

表1(HPLC条件):

HPLC勾配:		
時間	DI水中の0.2%o-リン酸(OPA)	ACN(アセトニトリル)
0.0	92	8
12	90	10
14	88	12
26	76	24
34	60	40
37	60	40
40	92	8
42	92	8

30

流量:	1.0mL/分
カラム温度:	周囲
注入量:	10μL
検出波長:	210-370nm
積分:	ピーク面積
実行時間:	42分間

40

【0063】

試料調製

50

植物抽出物の約300mgの乾燥粉末試料を0.1mgまで読み取り計量し、50mLメスフラスコに量り入れた。約40mLのDI水(希釈液)中の80/20メタノールを加え、混合物を十分振とうして溶解させた。次いでフラスコを音波浴に入れ、10分間超音波処理した。次いで混合物を室温に冷却し、希釈液で(所定)容量まで希釈し、十分混合した。次いで試料溶液を、使い捨てシリンジを用いて0.45ミクロンPVDFフィルターで濾過して、HPLCオートサンプラーバイアルに入れた。

【0064】

結果

試験した植物の典型的なHPLCフィンガープリントプロフィールを図2~8に示す。

【0065】

具体的には、セイヨウトウキ(*Angelica archangelica*)(野生セロリ)のHPLCフィンガープリントプロフィールを図2に示し;シロヤマモモ(*Myrica cerifera*)(ヤマモモ)のHPLCフィンガープリントプロフィールを図3に示し;コガネバナ(*Scutellaria baicalensis*)(タツナミソウ)のHPLCフィンガープリントプロフィールを図4に示し;パセリ(*Petroselinum crispum*)(ガーデンパセリ)のHPLCフィンガープリントプロフィールを図5に示し;ガルシニア・マンゴスターナ(*Garcinia mangostana*)(マンゴスチン)のHPLCフィンガープリントプロフィールを図6に示し;オランダビユ(*Psoralea corylifolia*)(マレー茶)のHPLCフィンガープリントプロフィールを図7に示し;トウグワ(*Morus alba*)(クワ)のHPLCフィンガープリントプロフィールを図8に示す。

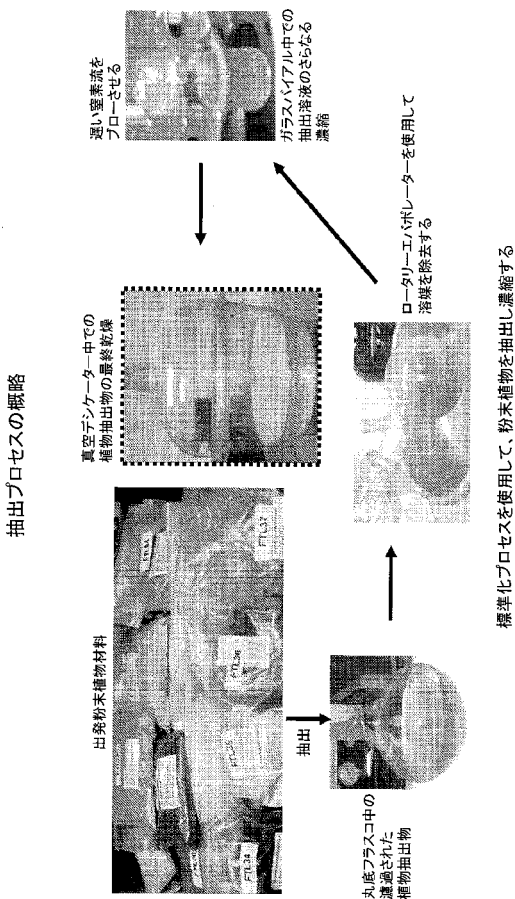
10

【0066】

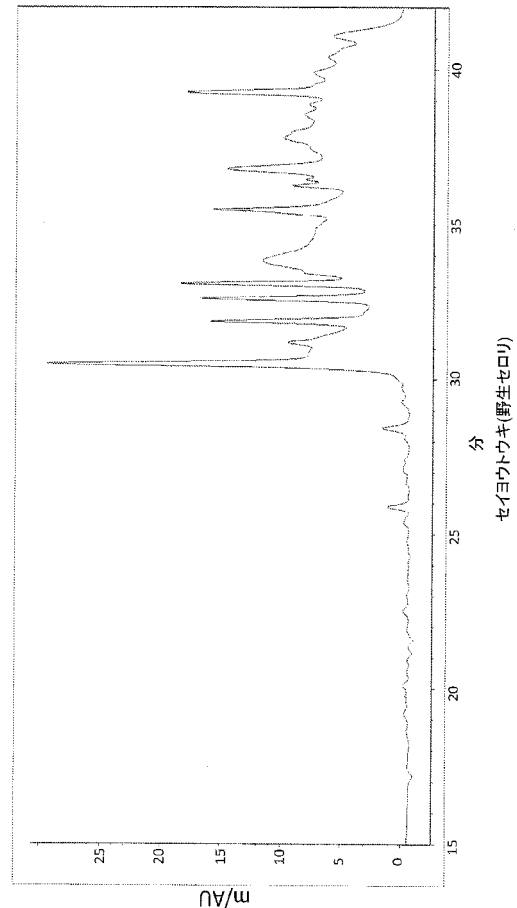
本発明を、特定の例示的实施形態を参照して説明してきたが、本発明の範囲及び趣旨を逸脱することなく、様々な改変及び変更をこれらの実施形態に加えることができることは明らかであろう。本発明の範囲及び趣旨を定義しようとするものは、すべての均等物を含む以下の特許請求の範囲である。

20

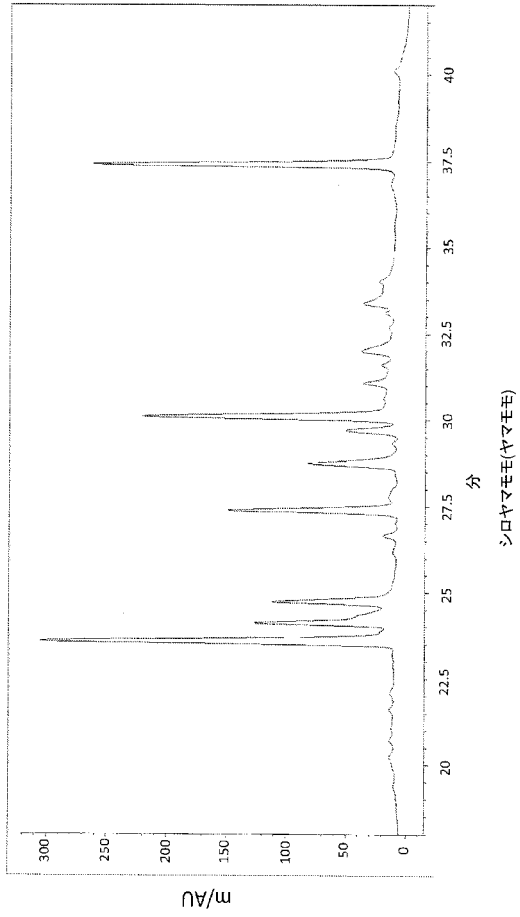
【図1】



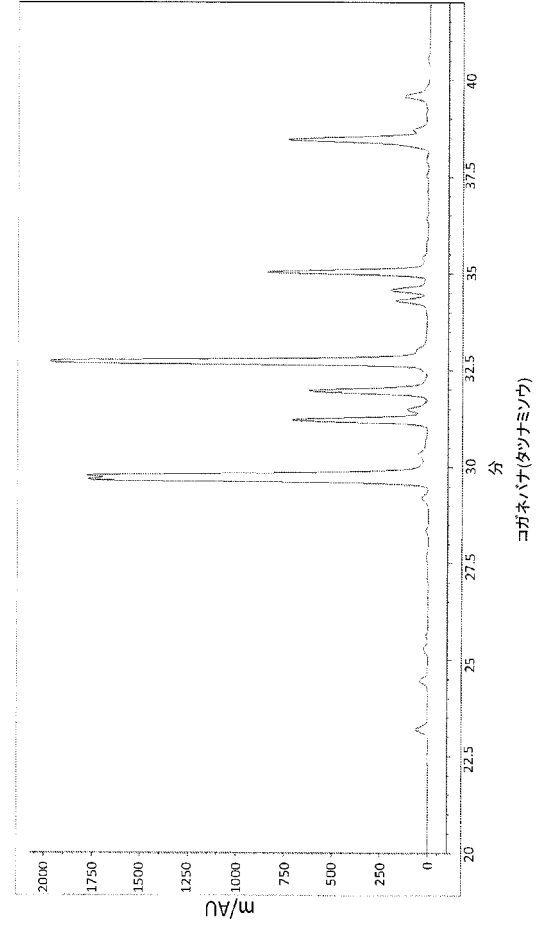
【図2】



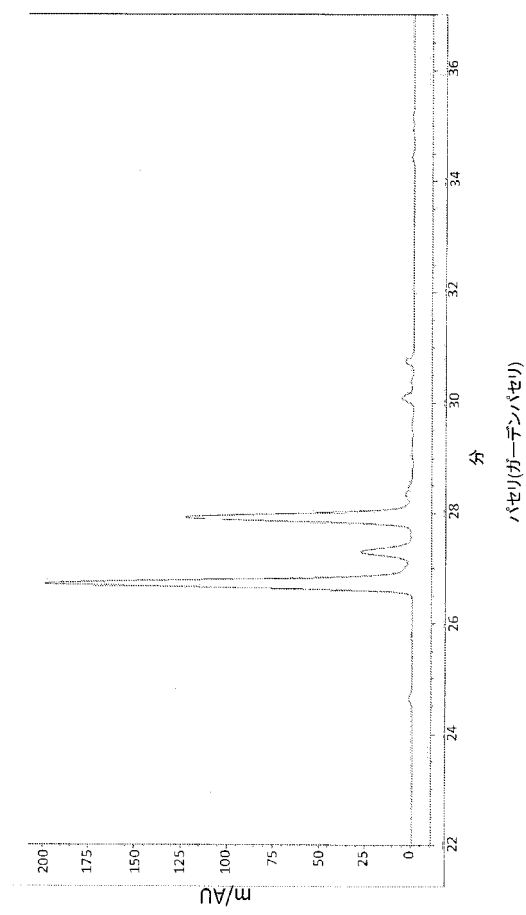
【 図 3 】



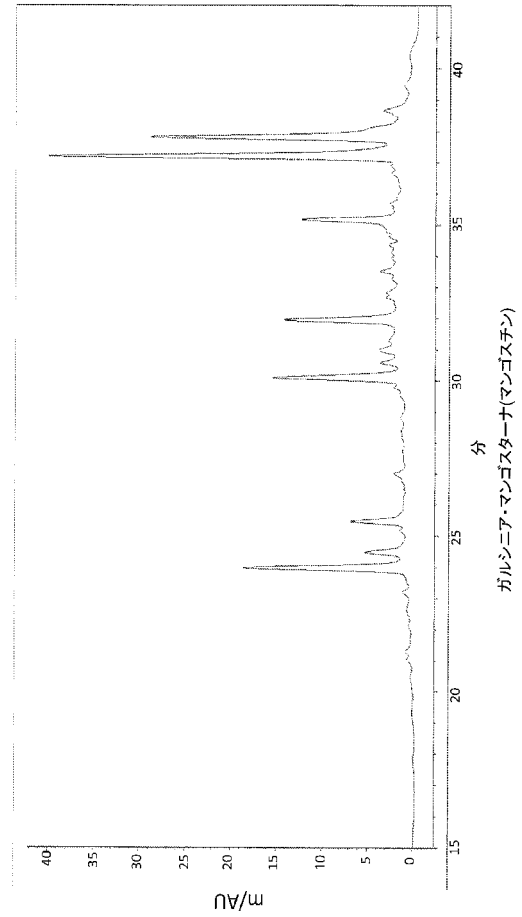
【 図 4 】



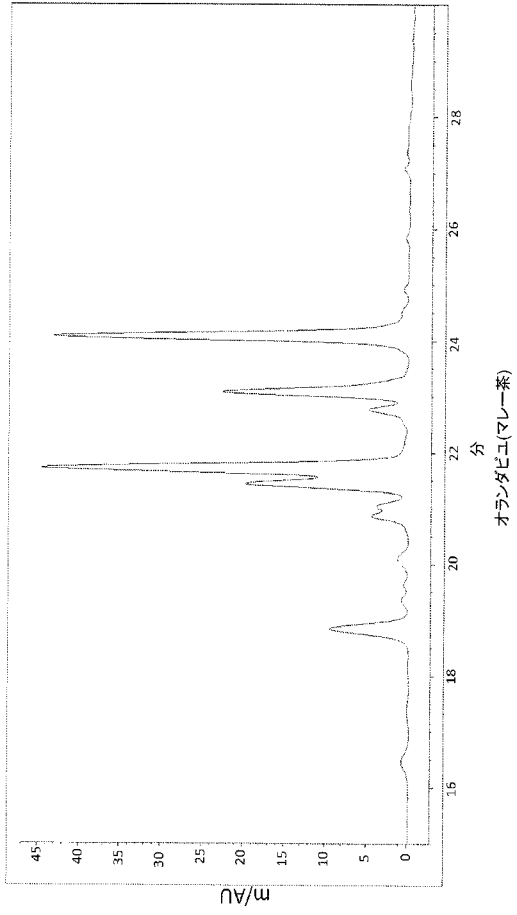
【 図 5 】



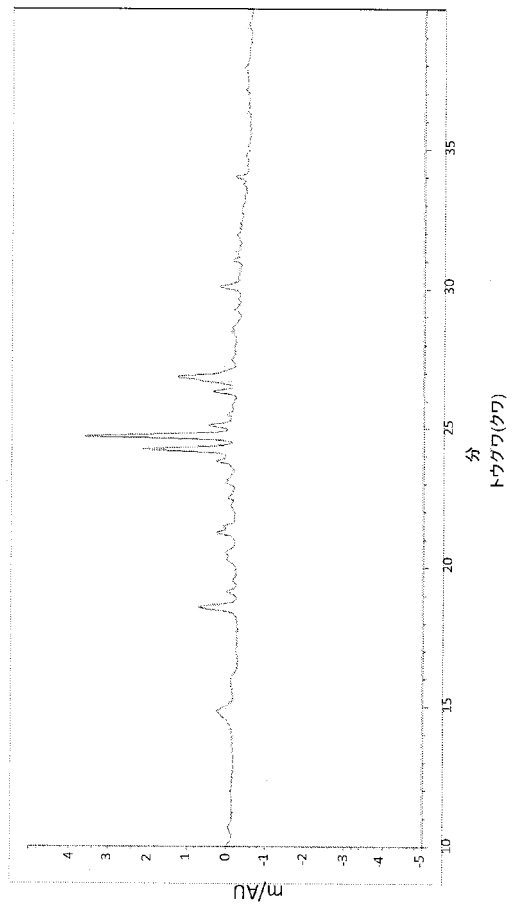
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/042534

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	A61K36/75	A61K36/12	A61K36/185	A61K36/19	A61K36/23
	A61K36/232	A61K36/38	A61K36/44	A61K36/487	A61K36/539
	A61K36/605	A61K36/62	A61K36/73	A61P3/04	A61P3/10
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
A61K A61P					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)					
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.	
X, P	EP 2 679 229 A1 (BIOACTIVE FOOD GMBH [DE]) 1 January 2014 (2014-01-01) claims; examples			1-3, 6-17	
X	WO 2010/100653 A2 (LAILA NUTRACEUTICALS [IN]; GOKARAJU GANGA RAJU [IN]; GOKARAJU RAMA RAJ) 10 September 2010 (2010-09-10) claims; examples			1-3, 6-17	
X	US 2006/251749 A1 (JIA QI [US] ET AL) 9 November 2006 (2006-11-09) claims; examples			1-17	
	----- -/--				
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box O. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.					
* Special categories of cited documents :					
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed			*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
13 August 2014			26/08/2014		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Friederich, Martin		

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/042534

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Week 201263 Thomson Scientific, London, GB; AN 2012-E65777 XP002728441, & KR 2012 0031800 A (CHOI S W) 4 April 2012 (2012-04-04) abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3,6-17
X	<p>DATABASE WPI Week 200940 Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-K16841 XP002728442, & JP 2009 125030 A (SHIROTA Y) 11 June 2009 (2009-06-11) abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3,6-17
X	<p>RAMMOHAN SUBRAMANIAN ET AL: "A bitter plant with a sweet future? A comprehensive review of an oriental medicinal plant:", PHYTOCHEMISTRY REVIEWS, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DO, vol. 11, no. 1, 2 October 2011 (2011-10-02), pages 39-75, XP035015554, ISSN: 1572-980X, DOI: 10.1007/S11101-011-9219-Z the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3,6-17
X	<p>Bandna Devi ET AL: "MORUS ALBA LINN: A PHYTOPHARMACOLOGICAL REVIEW", 1 January 2013 (2013-01-01), XP055134293, Retrieved from the Internet: URL:http://www.ijppsjournal.com/Vol5Suppl2 /6747.pdf [retrieved on 2014-08-12] the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3,6-17
X,P	<p>CHOPRA BHAWNA ET AL: "Psoralea corylifoliaL. (Buguchi) - Folklore to modern evidence: Re", FITOTERAPIA, vol. 90, 4 July 2013 (2013-07-04), pages 44-56, XP028739851, ISSN: 0367-326X, DOI: 10.1016/J.FITOTE.2013.06.016 the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: right;">-/--</p>	1-17

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/042534

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TAO X ET AL: "Using Chinese natural products for diabetes mellitus drug discovery and development", EXPERT OPINION ON DRUG DISCOVERY, INFORMA HEALTHCARE, LONDON, GB, vol. 2, no. 7, 1 July 2007 (2007-07-01), pages 977-986, XP009140069, ISSN: 1746-0441, DOI: 10.1517/17460441.2.7.977 table 5 -----	1-17
X	EVA KEMPS ET AL: "Non-food odorants reduce chocolate cravings", APPETITE, ACADEMIC PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 58, no. 3, 2 March 2012 (2012-03-02), pages 1087-1090, XP028419563, ISSN: 0195-6663, DOI: 10.1016/J.APPET.2012.03.002 [retrieved on 2012-03-09] table 1 -----	1-3,6-17
X	BLUM ET AL: "Genotrim(TM), a DNA-customized nutrigenomic product, targets genetic factors of obesity: Hypothesizing a dopamine-glucose correlation demonstrating reward deficiency syndrome (RDS)", MEDICAL HYPOTHESES, EDEN PRESS, PENRITH, US, vol. 68, no. 4, 25 January 2007 (2007-01-25), pages 844-852, XP005744405, ISSN: 0306-9877, DOI: 10.1016/J.MEHY.2006.08.041 page 849, column 1, last paragraph -----	1,2,6-17

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/042534

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2679229	A1	01-01-2014	NONE

WO 2010100653	A2	10-09-2010	AU 2010220058 A1 21-07-2011 CA 2751227 A1 10-09-2010 CN 102292093 A 21-12-2011 EP 2391374 A2 07-12-2011 JP 2012516842 A 26-07-2012 KR 20110122158 A 09-11-2011 US 2011280951 A1 17-11-2011 WO 2010100653 A2 10-09-2010

US 2006251749	A1	09-11-2006	BR PI0608796 A2 26-01-2010 CN 101217968 A 09-07-2008 EP 1881839 A2 30-01-2008 JP 5443754 B2 19-03-2014 JP 2008540551 A 20-11-2008 KR 20080016609 A 21-02-2008 KR 20130125411 A 18-11-2013 US 2006251749 A1 09-11-2006 US 2011223267 A1 15-09-2011 WO 2006122160 A2 16-11-2006

KR 20120031800	A	04-04-2012	NONE

JP 2009125030	A	11-06-2009	JP 5450952 B2 26-03-2014 JP 2009125030 A 11-06-2009

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	36/19 (2006.01)	A 6 1 K	36/19	
A 6 1 K	36/62 (2006.01)	A 6 1 K	36/62	
A 6 1 K	36/605 (2006.01)	A 6 1 K	36/605	
A 6 1 K	36/11 (2006.01)	A 6 1 K	36/11	
A 6 1 K	36/73 (2006.01)	A 6 1 K	36/73	
A 6 1 K	36/232 (2006.01)	A 6 1 K	36/232	
A 6 1 K	36/487 (2006.01)	A 6 1 K	36/487	
A 6 1 K	36/758 (2006.01)	A 6 1 K	36/758	
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	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/37 (2006.01)	A 6 1 K	31/37	
A 6 1 K	31/352 (2006.01)	A 6 1 K	31/352	
A 6 1 K	31/7004 (2006.01)	A 6 1 K	31/7004	
A 6 1 K	31/09 (2006.01)	A 6 1 K	31/09	
A 6 1 K	31/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/12	
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/28 (2006.01)	A 6 1 K	9/28	
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/06 (2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, H R, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG , NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(71)出願人 509297026

ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァーシティ オブ コロラド, ア ボディ コーポレート
アメリカ合衆国 8 0 2 0 3 コロラド州 デンバー, 8 ティーエイチ フロア, グラント スト
リート 1 8 0 0

(74)代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74)代理人 100122389

弁理士 新井 栄一

(74)代理人 100111741

弁理士 田中 夏夫

(74)代理人 100169971

- 弁理士 菊田 尚子
 (74)代理人 100176197
 弁理士 平松 千春
 (72)発明者 ラナ, ジャティンダー
 アメリカ合衆国 49546 ミシガン州, グランド ラピッズ, トール テンバー ストリート
 エスイー 5708
 (72)発明者 ランドルフ, ラッセル, キース
 アメリカ合衆国 92807 カリフォルニア州, アナハイム, イー・ショアクレスト ドライブ
 6909
 (72)発明者 スコルテン, ジェフリー
 アメリカ合衆国 49525 ミシガン州, グランド ラピッズ, クラエン アベニュー エスイ
 ー 476
 (72)発明者 レ, マイフォン, シ
 アメリカ合衆国 80239 コロラド州, デンバー, ラレード ストリート 5353
 (72)発明者 ジョンソン, リチャード, ジェイ.
 アメリカ合衆国 80016 コロラド州, センテナリアル, イー アバディーン アベニュー 1
 5857
 (72)発明者 ラナスパ ガルシア, ミゲル, エンジェル
 アメリカ合衆国 80238 コロラド州, デンバー, アイロントン ストリート 2908
 Fターム(参考) 4C076 AA09 AA11 AA22 AA30 AA36 AA53 BB01 CC21
 4C084 AA16 MA16 MA21 MA23 MA27 MA28 MA34 MA35 MA36 MA37
 MA41 MA43 MA52 NA14 ZA70 ZC20 ZC21 ZC35 ZC41
 4C086 BA08 BA19 EA08 EA11 MA04 MA16 MA21 MA23 MA27 MA28
 MA34 MA35 MA36 MA37 MA41 MA43 MA52 NA14 ZA70 ZC20
 ZC21 ZC35 ZC41
 4C088 AA18 AB12 AB24 AB34 AB38 AB39 AB40 AB41 AB51 AB59
 AB62 BA08 BA14 BA23 BA32 CA03 CA05 CA06 CA08 MA07
 MA16 MA21 MA23 MA27 MA28 MA34 MA35 MA36 MA37 MA41
 MA43 MA52 NA14 ZA70 ZC20 ZC21 ZC35
 4C206 CA34 CB19 CB23 KA01 MA04 MA36 MA41 MA43 MA47 MA48
 MA54 MA55 MA56 MA57 MA61 MA63 MA72 NA14 ZA70 ZC20
 ZC21 ZC35 ZC41