

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6261677号
(P6261677)

(45) 発行日 平成30年1月17日 (2018. 1. 17)

(24) 登録日 平成29年12月22日 (2017. 12. 22)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/7048 (2006. 01)	A 6 1 K 31/7048
A 6 1 P 25/28 (2006. 01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 K 36/72 (2006. 01)	A 6 1 K 36/72
A 6 1 K 36/185 (2006. 01)	A 6 1 K 36/185
A 6 1 K 36/48 (2006. 01)	A 6 1 K 36/48

請求項の数 4 外国語出願 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-149360 (P2016-149360)	(73) 特許権者	514136451
(22) 出願日	平成28年7月29日 (2016. 7. 29)		ミニストリー オヴ フード アンド ド
(62) 分割の表示	特願2014-544675 (P2014-544675)		ラッグ セーフティー
原出願日	平成24年11月30日 (2012. 11. 30)		大韓民国、チャンチョンブクド 363
(65) 公開番号	特開2017-14242 (P2017-14242A)		-700、チョンウォン-グン、カンゴエ
(43) 公開日	平成29年1月19日 (2017. 1. 19)		-ミョン、オソンサエンミョン2 (イ) -
審査請求日	平成28年8月29日 (2016. 8. 29)		ロ、187
(31) 優先権主張番号	10-2011-0127108	(73) 特許権者	514218263
(32) 優先日	平成23年11月30日 (2011. 11. 30)		テ ファ ファーマシューティカル カン
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		パニー リミテッド
			大韓民国、カンウォン-ド 225-80
			4、フェンソン-グン、フェンソン-ウッ
			プ、ハヌ-ロ、495
		(74) 代理人	100080791
			弁理士 高島 一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スピノシンを含む認知機能障害疾患の予防または治療用薬学組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

認知症の予防または治療用薬学組成物の製造のための、スピノシン (spinosin) またはその薬剤学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 2】

スピノシンは、*Zizyphus jujuba* Mill var. *inermis*、*Zizyphus jujuba* Mill var. *hoonensis*、*Zizyphus jujuba* Mill var. *spinosa*、*Passiflora edulis* *flavicarpa*、*Cayaponia tayuya*、*Desmodium tortuosum*、*Wilbrandia ebracteata*、*Strophio* 10
blachia fimbriicalyx、*Clutia abyssinica* 及び *Saccharopolyspora spinosa* からなる群より選択された少なくとも一つの抽出物から得られるものであることを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

認知症の予防または治療用薬学組成物の製造のためのスピノシンの使用であって、前記薬学組成物がさらに少なくとも一つの抽出物を含み、前記抽出物が、*Zizyphus jujuba* Mill var. *inermis*、*Zizyphus jujuba* Mill var. *hoonensis*、*Zizyphus jujuba* Mill var. *spinosa*、*Passiflora edulis* *flavicarpa*、*Cayaponia tayuya*、*Desmodium tortuosum*、*Wilbrand* 20

ia ebracteata、*Strophoblachia fimbriicalyx*、*Clutia abyssinica*及び*Saccharopolyspora spinosa*からなる群より選択された少なくとも一つから得られるものであることを特徴とする、使用。

【請求項4】

前記抽出物が、*Zizyphus jujuba* Mill var. *spinosa*のシードから得られるものであることを特徴とする、請求項3に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、スピノシンを含む認知機能障害疾患の予防及び治療用薬学組成物に関する。より具体的には、本発明は、記憶力及び学習能力を向上させて認知症または健忘症のような疾患を効果的に予防及び治療することができる薬学組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

医学技術の発達による生活水準の向上に従って、人間の平均寿命は去る半世紀の間二倍近く延長されて、これによって、全体人口に対する老年の割合が急速に増加した。社会が徐々に高令化されるに従い、老人性認知症は21世紀人類が解決しなければならない最大の保健問題として登場している。これによって、認知症を含めた認知機能障害の予防及び治療が可能な機能性物質及び食品などの開発に対する要求が大きくなっているのが実情である。

【0003】

認知機能障害の代表的な疾患である認知症は、正常な老化とは区分しなければならない病的な現象であり、その原因によって、アルツハイマー型認知症(*Alzheimer's disease*)、血管性認知症(*vascular dementia*)、その他アルコール中毒、外傷、パーキンソン病の後遺症による認知症に区別される。

【0004】

アルツハイマー型認知症は、記憶の損失、不明な意識、視空間認識の混乱、思考力、計算力、判断力、常識などの高位大脳機能の障害を示す一種の晩成精神退行疾患として報告されている。アルツハイマー型認知症は、比較的若年層でも発病する事例が報告されたことがあり、65歳～85歳の範囲内では、年齢が5歳増加する度に発病率が2倍ずつ高くなるなど、老年人口の認知症類型の中で一番一般的な形態として知られている。アルツハイマー型認知症の発病機序は明確には知られていないが、中枢神経系のアセチルコリン機能の減少が一番共通して現われるので、その治療のためには、アセチルコリン前駆体を投与するかアセチルコリンの分解を阻害する薬物を投与して、脳のアセチルコリン濃度を高める治療方法が使われて来た。したがって、アセチルコリンエステラーゼ(以下、「*AchE*」と言う)抑制剤単独でまたは既存のコリンエステラーゼ抑制剤と併用した薬物がその治療剤で使用されており、代表的な薬物では、タクリン(*tacrine*)、ドネペジル(*donepezil*)、リバスティグミン(*rivastigmine*)、ガランタミン(*galantamine*)などがある。これらは全てアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるが、病気の進行を遅延させるだけで直接的な治療には別に効果がなくて、また治療範囲は発病初期に制限されているので、アルツハイマー型認知症の根本的な原因を治療する薬を開発しようとする努力が進められて来た(Terry and Buccafusco, 2003; Kar et al., 2004; Akhondzadeh et al., 2008; Cummings et al., 2008; Voss et al., 2008)。

【0005】

血管性認知症は、大部分が脳血管の動脈硬化により、脳の多くの箇所への血液供給が不足となり、脳細胞が損傷を被ることにより発生する。血管性認知症と前記アルツハイマー型認知症は、発生原因は異なるが、結果的に、記憶力及び学習能力に損傷が発生するという点においては同一である。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 6 】

さて、本発明者らは、認知症のような認知機能障害疾患を予防または治療するための効果的な治療剤を開発するために研究するうち、記憶力及び学習能力を効果的に増進させることができる生薬抽出物及びその有効成分を見つけて、本発明を完成した。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 7 】

【 特許文献 1 】 大韓民国特許出願第 1 0 - 2 0 1 0 - 0 0 3 4 7 7 9

【 特許文献 2 】 大韓民国特許出願第 1 0 - 2 0 0 4 - 0 0 8 3 4 1 4

【 特許文献 3 】 大韓民国特許出願第 1 0 - 2 0 0 3 - 0 0 6 2 9 6 3

10

【 非特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 非特許文献 1 】 2009 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* (2009). 5(3): p. 234-70

【 非特許文献 2 】 Whitehouse, P. J., Price, D. L., Struble, R. G., Clark, A. W., Coyle, J. T., and Delong, M. R. (1982) Alzheimer's disease and senile dementia : loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 215, 1237-12392

【 非特許文献 3 】 Hyman, B. T., Van Hoesen, G. W., Damasio, A. R., and Barnes, C. L. (1984) Alzheimer's disease : cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 225, 1168-11703

20

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

したがって、本発明の目的は、スピノシンを含む認知機能障害疾患の予防または治療用薬学組成物を提供することにある。

本発明の他の目的は、スピノシン含有生薬抽出物を含む認知機能障害疾患の予防または治療用薬学組成物を提供することにある。

本発明のまた他の目的は、スピノシンを含む認知機能障害疾患の予防または改善用食品組成物を提供することにある。

本発明のまた他の目的は、スピノシン含有生薬抽出物を含む認知機能障害疾患の予防または改善用食品組成物を提供することにある。

30

本発明のまた他の目的は、スピノシンを含む退行性脳疾患の予防または治療用薬学組成物を提供することにある。

本発明のまた他の目的は、スピノシン含有生薬抽出物を含む退行性脳疾患の予防または治療用薬学組成物を提供することにある。

本発明のまた他の目的は、スピノシンを含む組成物を投与して認知機能障害疾患または退行性脳疾患を予防または治療する方法を提供することにある。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

本発明は、スピノシン (spinosin) を含む認知機能障害疾患の予防または治療用薬学組成物に関するものである。

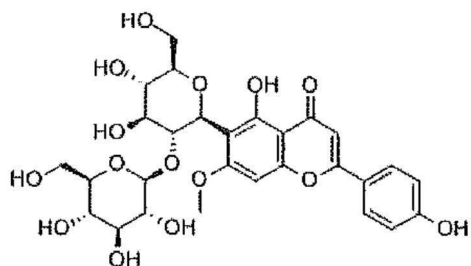
40

【 0 0 1 1 】

スピノシン (spinosin、6 - (2 - O - beta - D - Glucopyranosyl - beta - D - glucopyranosyl) - 5 - hydroxy - 2 - (4 - hydroxyphenyl) - 7 - methoxy - 4H - 1 - benzopyran - 4 - one) は、下記化学式 1 で表示される化合物である。

【 0 0 1 2 】

【化 1】



……化学式(1)

【 0 0 1 3 】

10

前記化学式 1 で表示されるスピノシンは、認知機能障害疾患を予防または治療することができる。より具体的には、前記化学式 1 で表示されるスピノシンは、記憶力及び学習能力を向上させて認知機能障害疾患を予防または治療することができる。

【 0 0 1 4 】

本発明のスピノシンを含む薬学組成物は、スコポラミン (scopolamine) により誘導された記憶力損傷動物モデルで、学習増進、空間知覚能力及び記憶力を高い水準に向上させる著しい効果を示した。したがって、認知機能障害疾患の予防または治療に優れた活性を示し、特に、認知症及び健忘症改善に有用である。

【 0 0 1 5 】

前記化学式 1 で表示されるスピノシンは、多様な種類の生薬から得ることができる。例えば、前記化学式 1 で表示されるスピノシンは、*Zizyphus jujuba* Mill var. *inermis*、*Zizyphus jujuba* Mill var. *hooensis*、*Zizyphus jujuba* Mill var. *spinosa*、*Passiflora edulis* *flavicarpa*、*Cayaponia taya*、*Desmodium tortuosum*、*Wilbrandia ebracteata*、*Strophoblachia fimbriicalyx*、*Clutia abyssinica*、*Saccharopolyspora spinosa* またはこれらの混合物から得ることができ、好ましくは、*Zizyphus jujuba* Mill var. *spinosa* のシード (seed) である酸棗仁から得ることができる。

20

【 0 0 1 6 】

30

上述の生薬またはこれら混合物の抽出物から前記化学式 1 で表示されるスピノシンを得ることができ、好ましくは、前記生薬またはこれら混合物の水、メタノール、エタノール、ブタノールまたはヘキサンの抽出物から化学式 1 で表示されるスピノシンを得ることができる。例えば、化学式 1 で表示されるスピノシンは、*Zizyphus jujuba* Mill var. *spinosa* のシード (seed) である酸棗仁の抽出物から得ることができる。

【 0 0 1 7 】

好ましくは、化学式 1 で表示されるスピノシンは、*Zizyphus jujuba* Mill var. *spinosa* のシード (seed) である酸棗仁のエタノール抽出物から得ることができる。

40

または、前記化学式 1 で表示されるスピノシンは、市中で販売されるものを購入して得ることができる。

【 0 0 1 8 】

本発明において、前記認知機能障害疾患は、記憶力、空間知覚力、判断力、実行機能、言語能力などの機能低下から発生する疾患を意味し、例えば、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease)、血管性認知症 (vascular dementia)、その他アルコール中毒、外傷、パーキンソン病の後遺症による認知症のような多様な原因に起因した認知症であるかまたは健忘症であり得、好ましくは、アルツハイマー型認知症である。

【 0 0 1 9 】

50

本発明のスピノシンを含む薬学組成物は、スコポラミンを投与したマウスの記憶力減退を少ない量でも効果的に抑制することができる。

前記スピノシンは、上述の生薬に含まれる成分として、副作用なしに認知機能障害疾患を効果的に予防または治療することができる。

【0020】

本発明のスピノシンを含む認知機能疾患の予防または治療用薬学組成物において、前記スピノシンは、大人に1日約1mg～120mgの用量で、一回～数回投与が可能であり、好ましくは、30mg～120mgの用量で、一回～数回投与が可能である。しかし、前記スピノシンの投与量は、患者の重症度、年齢、性別、体重などの患者の状態と薬物の剤型、投与経路及び投与期間によって適切に調節することができる。

10

【0021】

本発明は、前記化学式1で表示されるスピノシンを含み、*Zizyphus jujuba* Mill var. *inermis*、*Zizyphus jujuba* Mill var. *hoonensis*、*Zizyphus jujuba* Mill var. *spinosa*、*Passiflora edulis* *flavicarpa*、*Cayaponia tayuya*、*Desmodium tortuosum*、*Wilbrandia ebracteata*、*Strophoblachia fimbriicalyx*、*Clutia abyssinica*、*Saccharopolyspora spinosa*またはこれらの混合物の抽出物を含む認知機能障害疾患の予防または治療用薬学組成物に関するものである。

20

【0022】

前記 *Zizyphus jujuba* Mill var. *inermis*、*Zizyphus jujuba* Mill var. *hoonensis*、*Zizyphus jujuba* Mill var. *spinosa*、*Passiflora edulis* *flavicarpa*、*Cayaponia tayuya*、*Desmodium tortuosum*、*Wilbrandia ebracteata*、*Strophoblachia fimbriicalyx*、*Clutia abyssinica*及び*Saccharopolyspora spinosa*は、前記化学式1で表示されるスピノシン(*spinosin*)を含む。したがって、上述した生薬の抽出物を含む組成物は、スピノシン(*spinosin*)のように認知機能障害疾患を予防または治療することができ、生薬抽出物であるので副作用がない。

30

【0023】

本発明の薬学組成物は、*Zizyphus jujuba* Mill var. *spinosa*の抽出物を含むことができ、好ましくは、*Zizyphus jujuba* Mill var. *spinosa*のシード(*Seed*)の水、ヘキサン、エタノール、メタノール、ブタノールまたはこれらの混合物の抽出物を含むことができ、好ましくは、エタノール抽出物を含むことができる。

【0024】

前記スピノシン含有生薬抽出物は、副作用なしに認知機能障害疾患を効果的に予防または治療することができる。

40

【0025】

本発明の前記生薬抽出物は、スピノシンを含んでいるので、スコポラミン(*scopolamine*)により誘導された記憶力損傷動物モデルで、学習増進、空間知覚能力及び記憶力を高い水準に向上させる著しい効果を示した。したがって、認知機能障害疾患の予防または治療に優れた活性を示し、特に、認知症及び健忘症の改善に有用である。

【0026】

本発明の薬学組成物は、前記生薬抽出物を組成物総重量に対して、0.1～50重量%含むことができる。しかし、前記含有量は、必ずしもこれに限定されるものではなくて、患者の状態及び疾患の種類及び進行程度によって変えることができる。

【0027】

50

本発明の生薬抽出物を含む認知機能障害疾患の予防または治療用薬学組成物において、前記生薬抽出物は、大人に対して、1日約10mg～1200mgの用量で一回～数回投与が可能であり、好ましくは、300mg～1200mgの用量で、一回～数回投与が可能である。しかし、前記生薬抽出物の投与量は、患者の重症度、年齢、性別、体重などの患者の状態と薬物の剤型、投与経路及び投与期間によって適切に調節することができる。

【0028】

本発明の前記化学式1で表示されるスピノシン(spinosin)またはスピノシン含有生薬抽出物を含む薬学組成物は、毒性及び副作用がないので、予防または治療目的で長期間服用時にも安心して使用することができる。

【0029】

本発明は、スピノシンの薬剤学的に許容可能な塩を含む認知機能障害疾患または退行性脳疾患の予防または治療用薬学組成物に関するものである。前記薬剤学的に許容可能な塩とは、医薬業界で通常使用される塩を意味し、例えば、カリウム、ナトリウム及びマグネシウムなどにより製造された無機イオン塩、塩酸、硝酸、リン酸、臭素酸、ヨード酸、過塩素酸、酒石酸及び硫酸などで製造された無機酸塩、アセト酸、トリフルオロアセト酸、クエン酸、マレイン酸、コハク酸、シュウ酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸、マンデル酸、プロピオン酸、クエン酸、乳酸、グリコール酸、グルコン酸、ガラクトロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グルクロン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、炭素酸、バニリン酸、ヨウ化水素酸などにより製造された有機酸塩、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸及びナフタリンスルホン酸などにより製造されたスルホン酸塩、グリシン、アルギニン、リシンなどにより製造されたアミノ酸塩及びトリメチルアミン、トリエチルアミン、アンモニア、ピリジン、ピコリンなどにより製造されたアミン塩などがあるが、列挙されたこれら塩により本発明で意味する塩の種類が限定されるものではない。

【0030】

前記認知機能障害疾患は、認知症または健忘症であり得、前記退行性脳疾患は、パーキンソン病、脳卒中、中風またはハンチントン疾患であり得る。

【0031】

本発明の薬学的組成物は、本発明の効果を阻害しない範囲で薬学的に許容可能な希釈剤、結合剤、崩壊剤、滑剤、pH調節剤、酸化防止剤、溶解補助剤などの添加剤を含むことができる。

【0032】

希釈剤としては、糖類、澱粉、非結晶セルロース、乳糖(乳糖水和物)、葡萄糖、D-マンニトール、アルギネート、アルカリ土類金属塩、クレイ、ポリエチレングリコール、無水リン酸水素カルシウムまたはこれらの混合物などを使用することができ、結合剤としては、澱粉、非結晶セルロース、高分散性シリカ、マンニトール、D-マンニトール、蔗糖、乳糖水和物、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、ポリビニルピロリドン共重合体(コポビドン)、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、天然ガム、合成ガム、コポビドン、ゼラチンまたはこれらの混合物などを使用することができる。

【0033】

崩壊剤としては、澱粉グリコール酸ナトリウム、コーンスターチ、ジャガイモ澱粉またはα化澱粉などの澱粉または変性澱粉；ベントナイト、モンモリロナイト、またはビーグム(veegum)などのクレイ；非結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースなどのセルロース類；アルギン酸ナトリウムまたはアルギン酸などのアルギン類；クロスカルメロース(crosscarmellose)ナトリウムなどの架橋セルロース類；グァーガム、キサンタンガムなどのガム類；架橋ポリビニルピロリドン(crosspovidone)などの架橋重合体；重炭酸ナトリウム、クエン酸などの沸騰性製剤またはこれらの混合物を使用することができる。

【0034】

滑剤としては、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、水素化植物性オイル、安息香酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ベヘン酸グリセリル、グリセリルモノラウレート、モノステアリン酸グリセリル、パルミチン酸ステアリン酸エステル、コロイド状二酸化ケイ素またはこれらの混合物などを使用することができる。

【0035】

pH調節剤としては、酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エーテル酸ナトリウム、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、クエン酸(クエン酸)のような酸性化剤と沈降炭酸カルシウム、アンモニア水、メグルミン、炭酸ナトリウム、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、クエン酸ナトリウム、第三リン酸カルシウムのよ

10

【0036】

酸化防止剤としては、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、酢酸トコフェロール、トコフェロール、没食子酸プロピル、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウムなどを使用することができる。本発明の先放出性区画では、溶解補助剤として、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベートなどのポリオキシエチレンルピタン脂肪酸エステル、ドキュセートナトリウム、ポロキサマー (poloxamer) などを使用することができる。

【0037】

本発明のスピノシンまたはスピノシン含有生薬抽出物を含む薬学的組成物は、経口投与のために錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤などの固形製剤として製剤化することができ、このような固形製剤は、前記スピノシンまたはスピノシン含有生薬抽出物と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 (calcium carbonate)、スクロース (sucrose) またはラクトース (lactose)、ゼラチンなどを混ぜて製造することができる。また、単純な賦形剤以外に、ステアリン酸マグネシウム、タルクのような滑剤も一緒に使用することができる。また、前記薬学組成物は、経口投与のための懸濁剤、内用液剤、乳剤、シロップ剤などの液状製剤として製剤化することができ、水、リキッドパラフィン以外にさまざまな賦形剤、例えば、湿潤剤、甘味剤、芳香剤、保存剤などを使用して、液状製剤として製剤化することができる。

20

【0038】

本発明のスピノシンまたはスピノシン含有生薬抽出物を含む薬学的組成物は、非経口投与のための製剤化のために滅菌された水溶液、非水性溶剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥製剤、坐剤を含むことができる。非水性溶剤、懸濁剤では、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油、オレイン酸エチルのような注射可能なエステルなどを使用することができる。坐剤の基材では、ウィテップゾール (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使用することができる。

30

【0039】

本発明で用語「投与」は、適切な方法で患者に本発明の認知機能障害疾患の予防及び治療用組成物を導入することを意味し、本発明の認知機能障害疾患の予防及び治療用組成物の投与経路は、目的組織に到達することができる限り、全ての一般的な経路を通じて投与することができる。経口投与、腹腔内投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、皮内投与、鼻内投与、肺内投与、直腸内投与、腔内投与、腹腔内投与、硬膜内投与とすることができるが、これに限定されない。例えば、経口、直腸または静脈、筋肉、皮下、子宮内硬膜または脳血管内 (intracerebroventricular) 注射により投与することができる。

40

【0040】

本発明による薬学組成物は、一回投与するか、または一定の時間間隔を置いて数回に分けて投与することができる。

【0041】

50

本発明による薬学組成物は、認知機能障害疾患の治療効果を有する他の活性成分を追加的に含むことができる。

【0042】

本発明による薬学組成物は、認知機能障害疾患を予防または治療するために、単独またはホルモン治療、薬物治療などの多様な方法と併用して使用することができる。

【0043】

本発明は、前記化学式1で表示されるスピノシン(spinosin)、その薬剤学的に許容可能な塩または前記スピノシンを含む生薬抽出物を含む、認知機能障害疾患の予防または改善用食品組成物に関するものである。

【0044】

本発明による前記食品組成物は、食品組成物、健康機能食品または飲料の通常の添加剤などをさらに含むことができる。

【0045】

例えば、本発明の食品組成物は、白糖、結晶果糖、葡萄糖、D-ソルビトール、マンニトール、イソマルトオリゴ糖、ステビオシド、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、スクラロースなどの甘味剤、無水クエン酸、DL-リンゴ酸、コハク酸及びその塩などの酸味剤、安息香酸及びその誘導体などの保存剤、さまざまな栄養剤、ビタミン、鉱物(電解質)、合成風味剤及び天然風味剤などの風味剤、着色剤及び増進剤(チーズ、チョコレートなど)、ペクチン酸及びその塩、アルギン酸及びその塩、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、炭酸飲料に使用される炭酸化剤などを含むことができる。また、本発明の食品組成物は、天然果物ジュース及び野菜飲料の製造のための果肉を含むことができる。このような添加剤の割合は、本発明の食品組成物100重量部当たり約20重量部以下の範囲とすることができる。

【0046】

本発明の食品組成物が飲料である場合、飲料に通常含まれる香味剤または天然炭水化物をさらに含むことができる。前記天然炭水化物は、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またはキシリトール、ソルビトール、エリスリトールのような糖アルコールであり得る。また、前記香味剤は、タウマチン、ステビア抽出物(レバウジオシドA、グリシルリジンなど)の天然香味剤またはサッカリン、アスパルテームなどの合成香味剤であり得る。前記食品組成物が飲料である場合、天然炭水化物は、組成物100ml当たり一般的に約1~20g、好ましくは、5~12g含まれ得る。

【0047】

本発明のスピノシンまたはスピノシン含有生薬抽出物を含む食品組成物は、粉末、顆粒、錠剤、カプセルまたは飲料の形態で製造され、食品類、飲料、ガム、茶、ビタミン複合剤、健康補助食品類として利用することができる。

【0048】

本発明のスピノシンまたはスピノシン含有生薬抽出物を含む組成物は、認知機能障害を予防または改善するための薬剤、食品及び飲料などに添加することができる。例えば、本発明のスピノシンまたはスピノシン含有生薬抽出物を含む組成物は、食品、飲料、ガム、茶、ビタミン複合剤、健康補助食品類などに添加することができる。

【0049】

本発明の組成物は、認知機能障害疾患の予防または改善のために、食品または飲料に添加することができる。本発明の組成物は、食品全体重量の1~5重量%添加することができる、飲料100mlに0.02g~10g、好ましくは、0.3g~1gの割合で添加することができる。

【0050】

本発明は、スピノシン(spinosin)またはその薬剤学的に許容可能な塩を含む退行性脳疾患を予防または治療する薬学組成物を提供する。前記化学式1で表示されるスピノシンは、脳卒中、中風、パーキンソン病またはハンチントン疾患を効果的に予防または

10

20

30

40

50

治療することができる。

【0051】

本発明は、スピノシン(*spinosin*)を含む生薬抽出物を含む退行性脳疾患の予防または治療用薬学組成物を提供する。前記化学式1で表示されるスピノシン含有生薬抽出物は、脳卒中、中風、パーキンソン病またはハンチントン疾患を効果的に予防または治療することができる。前記生薬抽出物は、*Zizyphus jujuba* Mill var. *inermis*、*Zizyphus jujuba* Mill var. *hoonensis*、*Zizyphus jujuba* Mill var. *spinosa*、*Passiflora edulis flavicarpa*、*Cayaponia tayuya*、*Desmodium tortuosum*、*Wilbrandia ebracteata*、*Strophoblachia fimbriicalyx*、*Clutia abyssinica*、*Saccharopolyspora spinosa*またはこれらの混合物から得ることができ、好ましくは、*Zizyphus jujuba* Mill var. *spinosa*のシード(*seed*)から得ることができる。

10

【0052】

本発明は、スピノシン(*spinosin*)またはその薬剤学的に許容可能な塩を含む組成物を投与して、認知機能障害疾患または退行性脳疾患を予防または治療する方法を提供する。前記認知機能障害疾患は、認知症または健忘症であり得、前記退行性脳疾患は、脳卒中、中風、パーキンソン病またはハンチントン疾患であり得る。

【0053】

20

本発明は、スピノシン(*spinosin*)を含有する生薬抽出物を含む組成物を投与して、認知機能障害疾患または退行性脳疾患を予防または治療する方法を提供する。前記生薬抽出物は、*Zizyphus jujuba* Mill var. *inermis*、*Zizyphus jujuba* Mill var. *hoonensis*、*Zizyphus jujuba* Mill var. *spinosa*、*Passiflora edulis flavicarpa*、*Cayaponia tayuya*、*Desmodium tortuosum*、*Wilbrandia ebracteata*、*Strophoblachia fimbriicalyx*、*Clutia abyssinica*、*Saccharopolyspora spinosa*またはこれらの混合物から得ることができ、好ましくは、*Zizyphus jujuba* Mill var. *spinosa*のシード(*seed*)から得ることができる。

30

【発明の効果】

【0054】

本発明によるスピノシンまたはスピノシン含有生薬抽出物を含む薬学組成物は、認知機能障害疾患を効果的に予防及び治療することができる。具体的には、本発明によるスピノシンまたはスピノシン含有生薬抽出物を含む薬学的組成物は、記憶力及び学習能力を顕著に向上させて認知症を効果的に予防または治療することができる。

【図面の簡単な説明】

【0055】

【図1】図1は、本発明によるスピノシンを含む薬学組成物の記憶及び学習能力の向上効果を示した図である。

40

【図2】図2は、本発明によるスピノシン含有酸棗仁抽出物を含む薬学組成物の記憶及び学習能力の向上効果を示した図である。

【図3】図3は、本発明によるスピノシン含有酸棗仁抽出物を含む薬学組成物の記憶及び学習能力の向上効果を示した図である。

【図4】図4は、本発明によるスピノシン含有酸棗仁抽出物を含む薬学組成物の記憶及び学習能力の向上効果を示した図である。

【図5】図5は、本発明によるスピノシン含有酸棗仁抽出物を含む薬学組成物の記憶及び学習能力の向上効果を示した図である。

【発明を実施するための形態】

50

【0056】

以下、実施例及び実験例を通じて本発明をより詳しく説明する。しかし、下記実施例及び実験例は本発明を例示するに過ぎず、本発明の内容が下記実施例及び実験例により限定されるものではない。

【0057】

また、下記試薬及び溶媒は、特定しない限り、Sigma社から購入したものであり、旋光度は、JASCO P-1020 polarimeterを使用して測定した。UVは、Hitachi JP/U3010、IRは、JASCO FT/IR-5300装置で測定した。また、NMRは、Bruker社のAvance 400(400MHz)で測定し、FAB Mass spectrumは、JEOL JMS-700 mass spectrometerを使用して測定した。

10

【0058】

実施例1．スピノシン含有酸棗仁抽出物の製造

酸棗仁(Zizyphus jujuba Mill var. spinosa Hu ex H.F. Chou) 12kgを粉碎機で粉碎した後、抽出ボトルに分け入れて、n-ヘキサンを粉碎された酸棗仁の表面以上になるまで加えて、室温で3日間放置した後濾過した。同一の方法で、4回繰り返してヘキサン溶液がほとんど透明になった時、ヘキサン抽出液を合わせて濃縮した。

【0059】

ヘキサン抽出液の除去後に残った酸棗仁の表面以上になるまで70%エタノールを加えて、室温で3日間放置した後、濾過して減圧濃縮した。更に、残渣に70%(v/v)のエタノールを加えて水浴上で抽出して濾過した。残渣に再度70%(v/v)のエタノールを加えて水浴上で抽出し、濾過する方法で、6回抽出して抽出液を全て合わせて減圧濃縮して、酸棗仁の70%(v/v)のエタノール軟エキスを得た。

20

【0060】

実施例2．スピノシンの分離及び錠剤

前記実施例1で製造された酸棗仁のエタノール軟エキスをn-ヘキサン：メタノール：水を10：9：1の体積比で加えて振蕩した後、一晚放置してn-ヘキサン可溶部を除去し、90%のメタノール分画を減圧濃縮した。濃縮された90%(v/v)メタノール分画に蒸留水を加えて、前記蒸留水と同量の酢酸エチルを加えた後、酢酸エチル分画を除去した。前記水層に同量のn-ブタノールを加えた後、n-ブタノール分画を減圧濃縮した。

30

【0061】

前記減圧濃縮して得たn-ブタノール分画をシリカゲルカラムにローディングした後、塩化メチレン/メタノール/水の体積比が7：1：0.5、7：1.5：0.5及び7：2：0.5である溶液及びメタノールを溶出溶媒としてクロマトグラフィーを実施し(7：1：0.5 → 7：1.5：0.5 → 7：2：0.5 → MeOH)、30個の小分画を得て、前記30個の小分画に対して、TLCでスピノシン(spinosin)が含まれた25番目の小分画を得た。

【0062】

前記25番目の小分画をシリカゲルカラムにローディングした後、酢酸エチル/メタノール/水の体積比が100：8：6、100：10：7.5、100：12：9である溶液を溶出溶媒としてクロマトグラフィーを実施し(100：8：6 → 100：10：7.5 → 100：12：9)、小分画を得て、各小分画に対してTLCでスピノシン(spinosin)が含まれた3番目の小分画を更に得た。

40

前記3番目の小分画をメタノールで再結晶して、未黄色無定形粉末であるスピノシン(3.2g)を得た(収率0.027%)。

【0063】

前記スピノシンの物理化学的性状は、下記の通りであった。

TLC Rf：0.27(吸着剤：シリカゲルGF₂₅₄、展開溶媒：クロロホルム/メ

50

タノール/水 (= 520 : 280 : 80)、発色試薬 : 20% 硫酸水溶液

融点 : 237 - 240

$[\alpha]_D^{24} = -47.5^\circ$ ($c = 0.01$, MeOH)

UV、 λ_{max} ($\log \epsilon$) (MeOH) 216 (sh, 4.74)、272 (4.46)、334 (4.52) nm

IR、 ν_{max} 3141 (OH)、1649、1603、1484、1453、1347、1196、1054、1020、841 cm^{-1}

^1H -NMR (400 MHz、DMSO- d_6 + D_2O) δ : 2.56 (1H, dt, $J = 9.0$ Hz, H-5'''), 2.74 (1H, dt, $J = 9.4$ Hz, H-5'''), 2.83 (2H, t, $J = 8.3$, H-2'''), 2.93 (2H, br d, 9.4 Hz, H-6'''), 2.94、2.99 (1H each, t, $J = 8.5$ Hz, H-4'''), 3.39 (2H, br d, $J = 12.1$ Hz, H-6'), 3.70 (2H, t, $J = 9.0$ Hz, H-3'''), 3.88 (6H, s, OCH_3), 4.15 (2H, d, $J = 7.8$, H-1'''), 4.28、4.45 (1H each, t, $J = 9.3$ Hz, H-2'), 4.68 (2H, d, $J = 9.8$ Hz, H-1'), 6.77、6.79 (1H each, s, H-8), 6.80 (2H, s, H-3), 6.94 (4H, d, $J = 8.6$ Hz, H-3', 5'), 7.95 (4H, d, $J = 8.6$ Hz, H-2', 6'), 13.5、13.6 (1H each, s, 5-OH)

^{13}C -NMR (100 MHz、DMSO- d_6 + D_2O) δ : 56.5、56.9 (OCH_3), 60.2、60.8 (C-6'''), 61.6 (C-6'), 69.3、69.6 (C-4'''), 70.6 (C-4'), 71.1、71.4 (C-1'''), 74.7、74.8 (C-2'''), 76.4 (C-3'''), 76.6、76.8 (C-5'''), 78.4、78.7 (C-3'), 80.9、81.3 (C-2'), 81.7、82.0 (C-5'), 90.8、91.3 (C-8), 103.4、103.5 (C-3), 104.5、104.7 (C-10), 105.4、105.6 (C-1'''), 108.8 (C-6), 116.4 (C-3', 5'), 121.4、121.5 (C-1'), 128.9 (C-2', 6'), 157.4、157.5 (C-9), 159.6、160.5 (C-5), 161.4 (C-4'), 164.2 (C-2), 164.3、165.4 (C-7), 182.3、182.6 (C-4)

Positive FAB-MS m/z 609 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【0064】

実験例：認知症治療効能の確認

実施例1及び実施例2で製造されたスピノシンまたはスピノシンを有効成分として含む酸棗仁抽出物の認知症治療効能を確認するために、スコポラミンにより誘導された記憶力減退モデルを利用した実験を実行した。具体的な実験方法は次の通りである。

【0065】

1) 実験動物の準備

約26g ~ 28gの6週齢ICRマウス((株)オリエント、韓国)を水と飼料を自由に取らせながら、温度約 23 ± 2 、湿度約 $55 \pm 10\%$ 及び明暗周期が12時間の環境下で、5日間順化飼育(慶熙大学校薬学大学の動物実験室)した後に実験に使用した。

【0066】

2) 統計処理

全ての実験結果は、ANOVA (one-way analysis of variance) を利用して統計処理し、有意性が認められる場合、Student-Newman-Keuls Testを使用して、 $p < 0.05$ 水準以下で有意性検定を実施した。

【0067】

3) 実験例1：受動回避実験 (passive avoidance test) 1

実験のために受動回避反応測定装置を準備した。前記受動回避反応測定装置は、第1の空間及び第2の空間の二つの空間に分画され、二つの空間の間にギロチン形態の出入口が形成されており、前記出入口を通じて前記第1の空間及び第2の空間が連結される。前記第1の空間は、照明を使用して明るく維持され、前記第2の空間は、暗く維持された。暗

10

20

30

40

50

く維持される第2の空間の底には、格子が設置されており、実験動物が暗い空間に移動する場合、底の格子を通じて0.5 mAの電気衝撃が3秒間流れるようにした。

【0068】

前記1)で準備したマウスを、スピノシンが投与される薬物投与群1～4及び対照群1～3の7個の群（一群当たり10匹）について準備した。実施例2のスピノシンを10% ツイン80 (Polyoxyethylene sorbitan monooleate: Sigma, U.S.A.) に溶解させた後、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg 及び20 mg/kgの用量で薬物投与群1、2、3、4に各々投与した。一方、対照群1には、ドネペジル (Sigma-Aldrich Chemistry Co.) を5 mg/kgの用量で投与し、対照群2及び3には、10% ツイン80を各々0.15 ml 投与した。

10

【0069】

約30分経過後、蒸留水に溶解させたスコポラミン (Sigma-Aldrich Chemistry Co.) を、1 mg/kgの用量で、前記薬物投与群1～4、対照群1及び対照群2に腹腔内投与 (Ebert, U. et al., Eur. J. Clin. Invest., 28, pp 944-949, 1998) し、対照群3には0.9%の生理食塩水 (saline 溶液) を腹腔内投与した。その後、30分経過後、前記薬物投与群1～4及び対照群1～3のマウス各々に対して受動回避反応測定装置に対する学習を実行した。具体的には、前記マウスを明るく維持される第1の空間に置き、約20秒の探索時間が経過した後、ギロチン形態の出入口を開放して前記マウスが暗く維持される第2の空間に移動する時間 (latency time、遅延時間) を測定した。

20

【0070】

ギロチン形態の出入口の開放後、60秒が経過するまでに暗く維持される第2の空間に移動しないマウスは、実験から除外した。

【0071】

学習が終了してから24時間後に、前記薬物投与群1～4及び対照群1～3各々に対して本実験を施行した。前記各群のマウスが10秒の探索時間の後、ギロチンドアが開かれてから、暗い方へ4足が全て入るまでにかかる時間 (latency time: 遅延時間) を300秒まで測定した。その時間が長いほど受動回避の学習と記憶が好いことを示す。

30

【0072】

学習時及び本実験で、各群のマウスの平均遅延時間を、下記表1及び図1に示した。

【0073】

【表1】

実験群	学習(秒)	本実験(秒)
薬物投与群1 (2.5 mg/kg)	25.88 ± 13.72	59.13 ± 46.88
薬物投与群2 (5 mg/kg)	29.38 ± 18.17	107.1 ± 91.70
薬物投与群3 (10 mg/kg)	20.50 ± 9.196	131.3 ± 69.94
薬物投与群4 (20 mg/kg)	36.00 ± 16.45	146.0 ± 83.53
対照群1 (ドネペジル)	25.13 ± 13.68	151.9 ± 37.24
対照群2	26.50 ± 18.16	41.33 ± 18.92
対照群3	29.17 ± 18.15	300

40

【0074】

前記表1及び図1を参照すれば、実施例2で製造されたスピノシン (spinosin) を投与した薬物投与群1～4は、スコポラミンのみを投与した対照群2に比べて、第2の空間に移動する時間である遅延時間が著しく増加した。具体的には、スピノシンを2.5 mg/kgの用量で投与した薬物投与群1は、対照群2に比べて約20秒程度遅延時間

50

が増加し、スピノシンを 5 m g / k g の用量で投与した薬物投与群 2 は、対照群 2 に比べて約 2.5 倍程度遅延時間が増加した。また、スピノシンを 10 m g / k g の用量で投与した薬物投与群 3 は、対照群 2 に比べて約 3 倍程度遅延時間が増加し、スピノシンを 20 m g / k g の用量で投与した薬物投与群 4 は、対照群 2 に比べて約 3.5 倍程度遅延時間が増加した。特に、前記薬物対照群 3 及び 4 は、ドネペジルを投与した対照群 1 とほとんど類似する程度に、スコポラミン投与により記憶力が減退したマウスの記憶力と学習能力を向上させたことが分かった。

【0075】

これによって、実施例 2 で製造されたスピノシン (spinosin) が認知症のような認知機能障害疾患を効果的に予防または治療することができることが分かった。

10

【0076】

4) 実験例 2 : 受動回避実験 (passive avoidance test) 2

実施例 1 で製造された 70 % のエタノールで抽出された酸棗仁抽出物を、10 % のツイン 80 に溶解させて、25 m g / k g、50 m g / k g、100 m g / k g 及び 200 m g / k g の用量で、薬物投与群 1 ~ 4 に投与したこと以外は、実験例 1 と同一の方法で薬物投与群 1 ~ 4 及び対照群 1 ~ 3 に対して受動回避実験を実行した。

【0077】

前記実験の結果は、下記表 2 及び図 2 に示した。

【0078】

【表 2】

20

実験群	学習(秒)	本実験(秒)
薬物投与群 1 (25 mg/kg)	25.75 ± 15.92	49.50 ± 46.26
薬物投与群 2 (50 mg/kg)	23.25 ± 18.17	40.00 ± 17.51
薬物投与群 3 (100 mg/kg)	32.13 ± 18.92	173.9 ± 77.84
薬物投与群 4 (200 mg/kg)	27.75 ± 19.00	112.8 ± 89.67
対照群 1 (ドネペジル)	17.25 ± 5.365	140.5 ± 25.47
対照群 2	32.80 ± 21.26	26.10 ± 25.27
対照群 3	21.00 ± 8.380	228.7.00 ± 50.65

30

【0079】

前記表 2 及び図 2 を参照すれば、実施例 1 で製造されたスピノシン (spinosin) 含有酸棗仁抽出物を投与した薬物投与群 1 ~ 4 は、スコポラミンのみを投与した対照群 2 に比べて第 2 の空間に移動する時間である遅延時間が著しく増加した。具体的には、スピノシンを 25 m g / k g 及び 50 m g / k g の用量で投与した薬物投与群 1 及び 2 は、対照群 2 に比べて約 2 倍程度遅延時間が増加した。またスピノシンを 100 m g / k g の用量で投与した薬物投与群 3 は、対照群 2 に比べて約 6 倍程度遅延時間が増加し、スピノシンを 200 m g / k g の用量で投与した薬物投与群 4 は、対照群 2 に比べて約 4.3 倍程度遅延時間が増加した。特に、前記薬物対照群 3 及び 4 は、ドネペジルを投与した対照群 1 とほとんど類似する程度に、スコポラミン投与により記憶力が減退したマウスの記憶力及び学習能力を向上させたことが分かった。

40

【0080】

これによって、実施例 1 で製造されたスピノシン (spinosin) 含有酸棗仁抽出物は、認知症のような認知機能障害疾患を効果的に予防または治療することができることが分かった。

【0081】

5) 実験例 3 : Y 迷路実験

実験のために Y - 迷路を準備した。Y - 迷路は、3 個の通路を有しており、各通路は、長さ 42 c m、幅 3 c m、高さ 12 c m で、三つの通路がなす角度は、120 度であり、

50

黒色のポリビニール樹脂で製造された。

前記 1) で準備したマウスを、実施例 1 で製造された酸棗仁抽出物が投与される薬物投与群 1 及び 2 と対照群 1 ~ 3 の 5 個の群 (一群当たり 10 匹) について準備した。

【 0082 】

実施例 1 の酸棗仁抽出物 160mg を 10% ツイン 80 (Polyoxyethylene sorbitan monooleate : Sigma, U.S.A.) 4ml に溶解させた後、前記薬物投与群 1 及び 2 に 100mg/kg 及び 200mg/kg の用量で各々投与した。一方、対照群 1 には、ドネペジル (Sigma - Aldrich Chemistry Co.) を 5mg/kg の用量で投与し、対照群 2 及び 3 には、10% ツイン 80 を各々 0.15ml 投与した。

10

【 0083 】

約 30 分経過後、蒸留水に溶解させたスコポラミン (Sigma - Aldrich Chemistry Co.) を、1mg/kg の用量で前記薬物投与群 1、2、対照群 1 及び 2 に腹腔内投与 (Ebert, U. et al., Eur. J. Clin. Invest., 28, pp 944 - 949, 1998) し、対照群 3 には、0.9% の生理食塩水 (saline 溶液) を腹腔内投与した。

【 0084 】

30 分経過後、前記薬物投与群 1、2、対照群 1、2 または 3 のマウスについて、各々 A、B、C に区分された Y - 迷路 3 個の中の一方の通路にマウスを置き、8 分間自由に動けるようにした後、マウスが入った通路を記録した。この時、しつばまで完全に入った場合に限り実験動物が入った通路として記録し、入った通路に再度入った場合にも記録した。

20

【 0085 】

三つの異なる通路に順番に入った場合、1 点 (実際変更、actual alternation) ずつ付与した。変更行動力 (alternation behavior) は、3 つの通路に順番に入ったことにより定義され、下記数学式 1 により % で換算した (Sarter, M. et al., Psychopharmacology., 94, pp 491 - 495, 1998)。

【 0086 】

【数 1】

30

$$\text{変更行動力} = \frac{\text{実際変更(actual alternation)}}{\text{最高変更(maximum alternation)}} \times 100$$

(最高変更 : 総入場回数 - 2)

【 0087 】

前記数学式 1 により換算された変更行動力を下記図 3 及び表 3 で示し、各区域に入る総回数を示す総入場回数 (total entry) を図 4 及び表 4 に示した。

【 0088 】

【表 3】

40

実験群	変更行動力(%)
薬物投与群 1 (100mg/kg)	63.32 ± 9.005
薬物投与群 2 (200mg/kg)	60.91 ± 6.369
対照群 1 (ドネペジル)	65.71 ± 10.19
対照群 2	50.92 ± 14.59
対照群 3	76.53 ± 8.379

【 0089 】

50

【表 4】

実験群	総入場回数
薬物投与群 1 (100 mg/kg)	37.00 ± 14.30
薬物投与群 2 (200 mg/kg)	32.30 ± 7.675
対照群 1 (ドネペジル)	34.75 ± 7.265
対照群 2	24.75 ± 6.519
対照群 3	26.88 ± 13.78

10

【0090】

前記表 3 及び図 3 を参照すれば、実施例 1 で製造されたスピノシン (spinosin) 含有酸棗仁抽出物を投与した薬物投与群 1 及び 2 は、スコポラミンのみを投与した対照群 2 に比べて変更行動力が増加し、ドネペジルを投与した対照群 1 と類似する程度の変更行動力を示した。また、表 4 及び図 4 を参照すれば、薬物投与群 1、2 及び対照群 1 ~ 3 の総入場回数は、全て類似する数値を示した。これは、変更行動力の増加がマウスの活動性変化によるものではないことを意味する。また、薬物投与群 1 及び 2 のマウスの学習能力及び記憶力が、実施例 1 で製造されたスピノシン含有酸棗仁抽出物により顕著に向上したことが分かった。

【0091】

20

これによって、実施例 1 で製造されたスピノシン (spinosin) 含有酸棗仁抽出物は、認知症のような認知機能障害疾患を効果的に予防または治療できることが分かった。

【0092】

6) 実験例 4 : モリス水迷路実験

実験のためにモリス水迷路実験装置を準備した。直径 90 cm、高さ 45 cm である円状水槽に各々星、四角、三角、円の四種類の標識を同一間隔で付けて、その中で、星の下に、29 cm 高さのプラットフォーム (platform) を位置付けた。プラットフォームより 0.5 cm 上部まで水を満たして (水温 21 ± 1)、色素を利用して水を濁ろすようにし、水面からプラットフォームが見えないようにした。

30

【0093】

前記 1) で準備したマウスを、実施例 1 で製造された酸棗仁抽出物が投与される薬物投与群 1、2 及び対照群 1 ~ 3 の 5 個の群 (一群当たり 10 匹) について準備した。

【0094】

実施例 1 の酸棗仁抽出物 160 mg を 10 % ツイン 80 (Polyoxyethylene sorbitan monooleate: Sigma, U.S.A.) 4 ml に溶解させた後、前記薬物投与群 1 及び 2 に、100 mg/kg 及び 200 mg/kg の用量で各々投与した。一方、対照群 1 には、ドネペジル (Sigma-Aldrich Chemistry Co.) を 5 mg/kg の用量で投与し、対照群 2 及び 3 には、10 % ツイン 80 を各々 0.15 ml 投与した。

40

【0095】

約 30 分経過後、蒸留水に溶解させたスコポラミン (Sigma-Aldrich Chemistry Co.) を、1 mg/kg の用量で、前記薬物投与群 1、2、対照群 1 及び対照群 2 に腹腔内投与 (Ebert, U. et al., Eur. J. Clin. Invest., 28, pp 944 - 949, 1998) し、対照群 3 には、0.9 % の生理食塩水 (saline 溶液) を腹腔内投与した。

【0096】

30 分経過後、前記薬物投与群 1、2、対照群 1、2 または 3 のマウス各々について、前記水槽の一区画に置いた後、プラットフォームまで探索して行く時間を 60 秒間測定した。30 秒後に、マウスを初めに置いた位置に再度置いた後、プラットフォームまで探して行

50

く時間を60秒間測定した。上記の過程を4回繰り返してその平均値を求めた。同一の方法で初めに置く位置のみを変更して、4日間最初の日と同様に薬物を投与しながら同様に実験を実行した。

【0097】

前記実験結果は、表5及び図5に示した。

【表5】

実験群	時間(秒)			
	1日	2日	3日	4日
薬物投与群1 (100mg/kg)	56.10±9.088	59.85±0.4743	49.85±16.64	46.70±15.96
薬物投与群2 (200mg/kg)	52.75±12.17	46.20±12.52	43.45±18.19	30.55±20.45
対照群1 (ドネペジル)	59.34±2.055	48.75±14.98	42.80±15.16	34.35±13.80
対照群2	57.75±7.115	57.05±6.693	53.95±11.13	57.30±6.701
対照群3	57.10±6.736	40.35±14.98	27.65±16.27	25.60±13.70

10

20

【0098】

前記表5及び図5を参照すれば、実施例1で製造されたスピノシン(spinosin)含有酸棗仁抽出物を投与した薬物投与群1及び2は、スコポラミンを投与した対照群2に比べて、3日目及び4日目に、プラットホームを探索して行くまでにかかる時間が各々10秒及び25秒以上減少した。特に、薬物投与群2の場合、ドネペジルを投与した対照群1よりプラットホームを探索して行く時間が減少した。これによって、ドネペジルより優秀な記憶力及び学習能力向上効果を示すことが分かった。

【0099】

製剤及び食品組成物の製造

散剤の製造

実施例1で製造したスピノシン含有酸棗仁抽出物20mg、乳糖100mg及びタルク10mgを混合して気密布に充填して散剤を製造した。

30

【0100】

錠剤の製造

実施例1で製造したスピノシン含有酸棗仁抽出物及び下記表6に記載した成分を使用して錠剤を製造した。

【0101】

【表6】

成分	含量(mg)
酸棗仁抽出物(実施例1)	10
コーンスターチ	100
乳糖	100
ステアリン酸マグネシウム	2

40

【0102】

前記の成分を混合して通常の錠剤の製造方法により打錠し、錠剤を製造した。

【0103】

カプセルの製造

50

【 0 1 0 4 】

【表 7】

成分	含量(mg)
酸棗仁抽出物(実施例 1)	1 0
結晶性セルロース	1 0 0
ラクトース	1 0 0
ステアリン酸マグネシウム	0. 2

10

【 0 1 0 5 】

通常のカプセル剤の製造方法により前記の成分を混合し、ゼラチンカプセルに充填してカプセル剤を製造した。

【 0 1 0 6 】

注射剤の製造

【 0 1 0 7 】

【表 8】

成分	含量(mg)
酸棗仁抽出物(実施例 1)	1 0
マンニトール	1 8 0
注射用滅菌蒸留水	2 9 7 4
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	2 6

20

【 0 1 0 8 】

前記成分を混合し、通常の方法で溶液を製造した後、2 m l 容量のアンプルに充填して滅菌し、注射剤を製造した。

【 0 1 0 9 】

液剤の製造

【 0 1 1 0 】

【表 9】

成分	含量
酸棗仁抽出物(実施例 1)	2 0 mg
異性化糖	1 0 g
マンニトール	5 g
精製水	8 5 mℓ

30

40

【 0 1 1 1 】

通常液剤製造方法により、精製水に前記表 9 の各成分を加えて溶解させてレモン香を適量加えた後、精製水を更に追加して 1 0 0 m l の溶液を製造した後、茶色ボトルに充填して滅菌し、液剤を製造した。

【 0 1 1 2 】

健康食品の製造

【 0 1 1 3 】

【表 1 0】

成分	含量
酸棗仁抽出物(実施例 1)	1 0 0 0 mg
ニコチン酸アミド	1 . 7 mg
葉酸	5 0 μ g
パントテン酸カルシウム	0 . 5 mg
硫酸第一鉄	1 . 7 5 mg
酸化亜鉛	0 . 8 2 mg
炭酸マグネシウム	2 5 . 3 mg
第一リン酸カルシウム	1 5 mg
第二リン酸カルシウム	5 5 mg
クエン酸カルシウム	9 0 mg
炭酸カルシウム	1 0 0 mg
塩化マグネシウム	2 4 . 8 mg
ビタミン混合物	適量
無機質混合物	適量

10

20

【 0 1 1 4 】

通常の健康食品製造方法により前記の成分を混合した後、顆粒を製造し、通常の方法によって健康食品組成物を製造した。

【 0 1 1 5 】

健康飲料の製造

【 0 1 1 6 】

【表 1 1】

成分	含量
酸棗仁抽出物(実施例 1)	1 0 0 0 mg
クエン酸	1 0 0 0 mg
オリゴ糖	1 0 0 g
梅肉エキス	2 g
タウリン	1 g
精製水	全体 9 0 0 mℓ

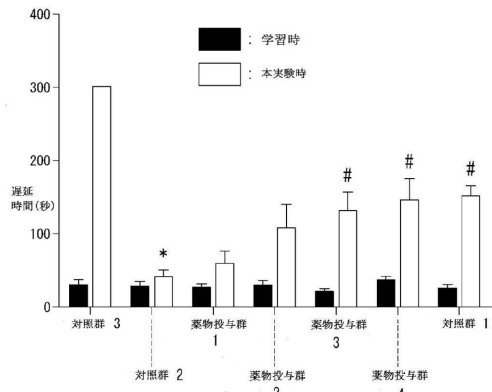
30

【 0 1 1 7 】

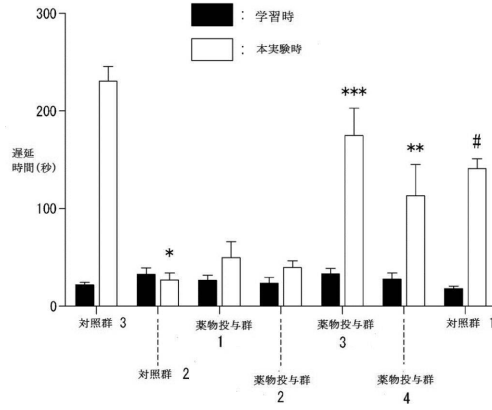
通常の健康飲料製造方法により、前記表 1 1 の成分を精製水に溶解させて計 9 0 0 m l の溶液を製造した後、約 1 時間の間 8 5 で攪拌加熱した。その後、前記溶液を濾過して、滅菌された 2 L 容器に収容して密封滅菌した後、冷蔵保管して健康飲料を製造した。

40

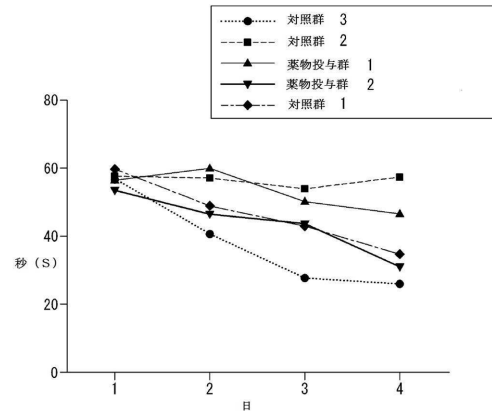
【図 1】



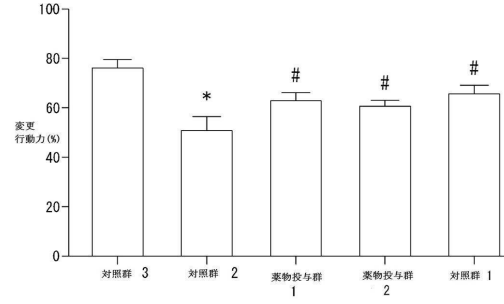
【図 2】



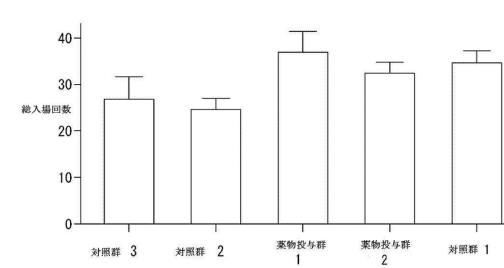
【図 5】



【図 3】



【図 4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 36/42	(2006.01)	A 6 1 K 36/42	
A 6 1 K 36/47	(2006.01)	A 6 1 K 36/47	
A 6 1 K 35/74	(2015.01)	A 6 1 K 35/74	G
A 2 3 L 33/105	(2016.01)	A 2 3 L 33/105	

(74)代理人 100125070

弁理士 土井 京子

(74)代理人 100136629

弁理士 鎌田 光宜

(74)代理人 100121212

弁理士 田村 弥栄子

(74)代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 リュ、ジョン フーン

大韓民国、ソウル 1 3 5 - 7 7 5、カンナム - グ、ダエチ ドン、ミド アpartment、1 0 6 - 6 0 9

(72)発明者 リー、ヒュン エウン

大韓民国、ソウル 1 3 5 - 1 1 0、カンナム - グ、アプグジョン - ドン、ヒュンダイ アpartment、7 5 - 6 0 2

(72)発明者 カン、サム シク

大韓民国、ソウル 1 3 5 - 1 1 0、カンナム - グ、アプグジョン - ドン、ヒュンダイ アpartment、3 1 - 2 0 2

(72)発明者 キム、ジュ スン

大韓民国、キョンギ - ド 4 6 3 - 0 5 0、セオンナム - シ、ブンダン - グ、セオヒョン - ドン、9 2、ヒュンダイ アpartment、4 1 6 - 1 4 0 1

(72)発明者 リー、ソ ヨウン

大韓民国、ソウル 1 4 0 - 8 6 3、ヨンサン - グ、イタエウォン 1 - ドン、7 8 - 2 2

(72)発明者 キム、ド フーン

大韓民国、ソウル 1 3 7 - 9 0 7、セオチョ - グ、ジャムウォン - ドン、5 8 - 2 4、1 1 チャ、ハンシン アpartment、3 2 1 - 1 0 4

(72)発明者 キム、ドン スブ

大韓民国、ソウル 1 5 8 - 0 5 0、ヤンチョン - グ、モクドン、トラパレス ウェスタン アヴェニュー、ビー - 1 5 0 1

(72)発明者 キム、セウン ヒー

大韓民国、ソウル 1 5 8 - 0 5 0、ヤンチョン - グ、モク - ドン、9 1 3、1 6 / 4、モクドン シンシガジ アpartment、5 2 5 - 3 0 3

審査官 横山 敏志

(56)参考文献 特表 2 0 0 8 - 5 3 1 0 1 4 (J P , A)

Talanta, 2 0 0 7 年, 71, p.668-675

メディカル朝日, 2 0 0 8 年, 37(3), p.85-87

Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 2 0 0 8 年, Vol.90, pp.399-403

(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 6 1 K 3 5 / 0 0 - 3 6 / 9 0 6 8

A 6 1 P 2 5 / 2 8

A 2 3 L 3 3 / 1 0 5

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)

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)

S c i e n c e D i r e c t