(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-516064
(P2025-516064A)
(43)公表日　令和7年5月26日(2025.5.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ２３Ｌ	*33/105 (2016.01)*	Ａ２３Ｌ	33/105		４Ｂ０１８
Ａ６１Ｋ	*31/352 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/352		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*3/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０７	
Ａ６１Ｐ	*1/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全24頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-565373(P2024-565373)
(86)(22)出願日　令和5年5月16日(2023.5.16)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月6日(2024.11.6)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/063140
(87)国際公開番号　WO2023/222705
(87)国際公開日　令和5年11月23日(2023.11.23)
(31)優先権主張番号　22173765.3
(32)優先日　令和4年5月17日(2022.5.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　590002013
ソシエテ・デ・プロデュイ・ネスレ・エス・アー
スイス， １８００ ヴヴェイ， アヴェニュー ネスレ ５５
(74)代理人　100088155
弁理士　長谷川 芳樹
(74)代理人　100140453
弁理士　戸津 洋介
(74)代理人　100140888
弁理士　渡辺 欣乃
(72)発明者　デ マルキ， ウンベルト
スイス連邦， １７２０ コルマンブフ， シャン‐ド‐ラ‐クロワ ４３
(72)発明者　ファイギ， ジェローム
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　細胞エネルギーのためのフィセチンとケルセチンとの組み合わせを使用する組成物及び方法

(57)【要約】
フィセチン又はその誘導体とケルセチン又はその誘導体との組み合わせを含む、組成物が提供される。組成物は、経口栄養組成物、例えば栄養補助食品、経口栄養補助食品、食品製品、特別医療目的用食品（ＦＳＭＰ）であり得る。組成物を、（ｉ）１つ以上の細胞における代謝疲労に関連する生理学的状態の改善、（ｉｉ）１つ以上の細胞におけるミトコンドリアエネルギー及びミトコンドリアカルシウム取り込みの増加、並びに（ｉｉｉ）抗酸化能の増大、酸化ストレスの低減及び／又はミトコンドリア機能の増強、（ｉｖ）個体におけるカルシウム欠乏／枯渇障害の治療又は予防のために、それを必要とする個体に投与することができる。追加的に又は代替的に、本方法により、ミトコンドリア関連疾患又はミトコンドリア機能の変化に関連する状態を、それらの処置を必要としている個体において又はそれらのリスクがある個体において、治療又は予防することができる。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ｉ）１つ以上の細胞における代謝疲労に関連付けられる生理学的状態の改善、（ｉｉ）１つ以上の細胞におけるミトコンドリアエネルギー及びミトコンドリアカルシウム取り込みの増加、並びに（ｉｉｉ）抗酸化能の増大、酸化ストレスの低減及び／又はミトコンドリア機能の増強、（ｉｖ）個体におけるカルシウム欠乏／枯渇障害の治療又は予防における使用のための、治療有効量でフィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせを含む、組成物。
【請求項２】
前記１つ以上の細胞のうちの少なくとも一部分が、肝臓、腎臓、脳、及び骨格筋からなる群から選択される少なくとも１つの身体部分の一部である、請求項１に記載の使用のための組成物。
【請求項３】
前記代謝疲労に関連する生理学的状態が、筋疲労若しくは筋力低下、エネルギーの欠如、身体エネルギーの欠如、活力の欠如又は筋力低下を含む、請求項１又は２に記載の使用のための組成物。
【請求項４】
運動による筋疲労を予防又は治療するための、請求項１～３のいずれか一項に記載の使用のための組成物。
【請求項５】
前記有効量のフィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせを、少なくとも１週間毎日経口投与する、請求項１～４のいずれか一項に記載の使用のための組成物。
【請求項６】
前記フィセチンの誘導体が、これらのグルクロン酸抱合形態、これらのサルフェート形態、これらの誘導体及び混合物からなる群から選択され、好ましくはゲラルドールである、請求項１～５のいずれか一項に記載の使用のための組成物。
【請求項７】
前記ケルセチンの誘導体が、ケルセチン３－Ｏ－ガラクトシド、ケルセチン３－Ｏ－グルコシド（イソケルセチン）、ケルセチン３－Ｏ－キシロシド、ケルセチン３－Ｏ－ラムノシド（クエルシトリン）、ケルセチン３－Ｏ－グルクロニド、ケルセチン７－Ｏ－グルコシド、ケルセチン３－Ｏ－ジグルコシド、ケルセチン３，４’－ジグルコシド、ケルセチン３－Ｏ－ラムノシド－７Ｏ－グルコシド、ケルセチン３－Ｏ－ルチノシド（ルチン）、ケルセチン３－Ｏ－６’’－アセチルグルコシド、ケルセチン３－メチルエーテル、ケルセチン３，３’－ジメチルエーテル、イソラムネチン、及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項１～６のいずれか一項に記載の使用のための組成物。
【請求項８】
抗酸化剤、抗炎症化合物、グリコサミノグリカン、プレバイオティクス、繊維、プロバイオティクス、脂肪酸、酵素、ミネラル、微量元素及び／又はビタミンからなる群から選択される少なくとも１つの化合物を更に含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の使用のための組成物。
【請求項９】
食品組成物、栄養補助食品、栄養組成物、経口栄養補助食品、医療食、ニュートラシューティカル、飲料、摂取前に水又はミルクで再構成される粉末栄養製品、食品添加物、特別医療目的用食品（ＦＳＭＰ）、医薬品、ドリンク、ペットフード、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項１～８のいずれか一項に記載の使用のための組成物。
【請求項１０】
固体粉末、粉末スティック、カプセル、又は溶液の形態である、請求項１～９のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項１１】
前記有効量のフィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせを、タンパク質、炭水化物、脂肪、及びこれらの混合物からなる群から選択される成分を更に含む食品製品で投与する、請求項１～１０のいずれか一項に記載の使用のための組成物。
【請求項１２】
治療有効量でフィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせを含み、それを必要とする又はそのリスクがある個体におけるミトコンドリア関連疾患又はミトコンドリア機能の変化に関連する状態を治療する、その発生率を低下させる、及び／又はその重症度を低下させるための組成物であって、前記方法が、それを必要とする又はそのリスクがある個体にその有効量を経口投与することを含む、組成物。
【請求項１３】
前記ミトコンドリア関連疾患又は状態が、ストレス、生理学的加齢、肥満、代謝速度の低下、メタボリックシンドローム、真性糖尿病、糖尿病による合併症、高脂血症、神経変性疾患、認知障害、ストレス誘発性又はストレス関連認知機能障害、気分障害、不安障害、加齢性神経細胞死又は機能不全、筋骨格障害、フレイル、プレフレイル、慢性腎疾患、腎不全、外傷、感染症、がん、難聴、黄斑変性、ミオパチー及びジストロフィー、並びにこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項１２に記載の使用のための組成物。
【請求項１４】
健康な成人又は中高年者において、代謝低下の開始を遅延させる、筋肉量及び／又は筋機能を維持する、酸化ストレスを減少させる、免疫機能を維持する、及び／又は認知機能を維持するための、治療有効量でフィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせを含む、組成物。
【請求項１５】
個体における精神パフォーマンス又は筋パフォーマンスの少なくとも１つを増強するための、治療有効量でフィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせを含む、組成物。
【請求項１６】
個体における認知機能の改善又は維持のための、治療有効量でフィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせを含む、組成物。
【請求項１７】
前記認知機能が、知覚、記憶、注意、音声理解、音声生成、読解、イメージの作成、学習、推論、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項１５に記載の使用のための組成物。
【請求項１８】
前記有効量のフィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせを、カルシウムを更に含む組成物で投与する、請求項１～１７のいずれか一項に記載の使用のための組成物。
【請求項１９】
前記個体が、成人、中高年者、高齢者、又はＩＣＵの患者である、請求項１～１８のいずれか一項に記載の使用のための組成物。
【請求項２０】
ｉ）ミトコンドリア関連疾患又は変化したミトコンドリア機能に関連する状態の治療、その発生率の低減、又はその重症度の低減、（ｉｉ）１つ以上の細胞における代謝疲労に関連付けられる生理学的状態の改善、（ｉｉｉ）１つ以上の細胞におけるミトコンドリアエネルギー及びミトコンドリアカルシウム取り込みの増加、並びに（ｉｖ）カルシウム欠乏／枯渇障害の治療又は予防、（ｖ）代謝速度の増加、（ｖｉ）認知機能の改善又は維持、（ｖｉｉ）ミトコンドリア機能の向上又は維持のうちの少なくとも１つのための、有効量でフィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせの組

み合わせを含む、単位剤形。
【請求項２１】
前記代謝疲労に関連する生理学的状態が、筋疲労若しくは筋力低下、エネルギーの欠如、身体エネルギーの欠如、活力の欠如又は低下を含む、請求項２０に記載の単位剤形。
【請求項２２】
フィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせから本質的になる、請求項２０又は２１に記載の単位剤形。
【請求項２３】
１つ以上の容器内に、フィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせを含む、キット。
【請求項２４】
前記１つ以上の容器が、少なくとも１つの第１の容器であって、前記フィセチン及び／又は誘導体を、少なくとも１つの第２の容器内に収容された前記ケルセチン及び／又は誘導体とは別に収容する、第１の容器を含み、前記キットは、前記フィセチンを前記ケルセチンと単位剤形に混合するための指示書を更に含む、請求項２３に記載のキット。
【請求項２５】
前記１つ以上の容器のそれぞれが、前記フィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせの単位剤形を含む、請求項２３又は２４に記載のキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
[0001]本開示は、全般的に、フィセチン又はその誘導体とケルセチン又は代謝産物との組み合わせを使用して、細胞レベルでエネルギーを管理する、組成物及び方法に関する。いくつかの実施形態では、組成物及び方法により、成人又は高齢者において、ミトコンドリア機能を増強し、ミトコンドリアのカルシウムユニポーターの活性化によってバイオエナジェティクスを増加させ、ひいては細胞の活性化を促進することができる。
【背景技術】
【０００２】
[0002]人口の高齢化は人口動態の面で特筆すべき事象である。寿命の延長により、高齢者人口の増加が総人口の増加を上回るにつれて、高齢者人口の他の人口に対する割合は、出生率の低下もあって大幅に増加している。例えば、１９５０年代には６０歳以上の高齢者は１２人に１人であったのが、２０００年代の終わりには６０歳以上の高齢者は１０人に１人となった。２０５０年代の終わりまでには、世界的に５人に１人が６０歳以上の高齢者になると予測されている。
【０００３】
[0003]中高年では、加齢に伴い進行する身体機能の低下及び／又は認知機能の低下を含むある程度の認知障害になることが多く、脳形態及び脳血管機能の加齢による変化が一般に観察される。認知機能の低下は、一貫して、処理速度、注意、エピソード記憶、空間能力及び実行機能などを含む広範な認知領域の老化と併せて報告されている。脳の画像解析により、これらの通常の加齢に伴う認知機能の低下は、脳の灰白質及び白質の両方の容積の減少と関連しており、加齢に伴って最も重く損傷を受けるのは前頭線条体系であることが判明している。このような皮質容積の減少は、例えば、酸化的損傷をもたらすフリーラジカルによる長期にわたる損傷の蓄積、慢性的な軽度の炎症、ホモシステインの蓄積（蓄積が増加した場合は、認知障害及び認知症のリスク因子となる）、及びミトコンドリア機能の低下などの、通常の加齢に伴う多くの有害な細胞プロセスに起因する可能性がある。直接的な細胞の損傷に加え、脳は、微小血管構造の傷害からも間接的な損傷を受ける。老化、更には認知症の病理が、互いに関連し合うこれらの因子間の複雑な相互作用を内包することは明らかである。例えば、ミトコンドリアの機能不全は結果として酸化ストレスを増加させ、酸化ストレスは炎症及び血管損傷のトリガーとなり得る。

【０００４】
[0004]ミトコンドリアは、哺乳動物細胞における有酸素エネルギー生成の主要な源であり、また、内膜を隔てて大きなＣａ２＋勾配を維持し、当該分子のシグナル伝達電位を提供する。更に、ミトコンドリアのＣａ２＋は、ミトコンドリアにおいてＡＴＰ生成の調節に働き、細胞の代謝恒常性のオーケストレーションに寄与している可能性がある。（Ｇｌａｎｃｙ，Ｂ．ｅｔ ａｌ．（２０１２）．「Ｒｏｌｅ ｏｆ ｍｉｔｏｃｈｏｎｄｒｉａｌ Ｃａ2＋ ｉｎ ｔｈｅ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｃｅｌｌｕｌａｒ ｅｎｅｒｇｅｔｉｃｓ．」Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ５１（１４）：２９５９－２９７３）。ミトコンドリアＣａ２＋の恒常性の変化は、様々な病理学的状態に関連付けられており、いくつかのヒト疾患の病因において重要である（Ａｒｄｕｉｎｏ ｅｔ ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ．２０１８ Ｊｕｌ；５９６（１４）：２７１７－２７３３）。

【０００５】
[0005]近年、栄養摂取、教育、運動及び認知エクササイズは、加齢による身体機能及び認知機能の低下を予防し得る介入方法として実証されている。豊富な臨床的、疫学的及び個別的なエビデンスにより、個々の栄養因子が、認知症リスク及び加齢性の神経変性を低減することが裏付けられている。しかしながら、栄養学的介入についての公式な試験で得られた結果は錯綜している（Ｓｃｈｍｉｔｔ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｔｒｉｔｉｏｎ Ｒｅｖｉｅｗｓ ６８：Ｓ２－Ｓ５（２０１０）。また、治療的介入のためにミトコンドリアのＣａ２＋輸送機序を利用するための取り組みがなされてきたが、ミトコンドリアのＣａ２＋恒常性を誘導及び選択的に調節する薬理化合物は現在無い。

【発明の概要】
【０００６】
[0006]本明細書で後に開示される実験データを考慮し、本発明者らは、フィセチンとケルセチンとの組み合わせが、ミトコンドリアのエネルギー産生効率を向上させると考える。

【０００７】
[0007]したがって、全般的な実施形態では、本開示は、１つ以上の細胞における代謝疲労に関連付けられる生理学的
状態の改善、（ｉｉ）１つ以上の細胞におけるミトコンドリアエネルギー及びミトコンドリアカルシウム取り込みの増加、並びに（ｉｉｉ）抗酸化能の増大、酸化ストレスの低減及び／又はミトコンドリア機能の増強、（ｉｖ）個体におけるカルシウム欠乏／枯渇障害の治療又は予防における使用のための、治療有効量でフィセチン及び／又は誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせを含む、組成物を提供する。

【０００８】
[0008]別の実施形態では、本開示は、健康な成人又は中高年者において、代謝低下の開始を遅延させる、筋肉量及び／又は筋機能を維持する、酸化ストレスを減少させる、免疫機能を維持する、及び／又は認知機能を維持するための、治療有効量でフィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせを含む、組成物を提供する。

【０００９】
[0009]更なる実施形態では、本開示はまた、
ｉ）個体における精神パフォーマンス若しくは筋パフォーマンスのうちの少なくとも１つの増強、又は
ｉｉ）個体における認知機能の改善若しくは維持のための、治療有効量でフィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせを含む、組成物を提供する。

【００１０】
[0010]別の実施形態では、本発明は、ｉ）ミトコンドリア関連疾患又は変化したミトコンドリア機能に関連する状態の治療、その発生率の低減、又はその重症度の低減、（ｉｉ）１つ以上の細胞における代謝疲労に関連付けられる生理学的状態の改善、（ｉｉｉ）

１つ以上の細胞におけるミトコンドリアエネルギー及びミトコンドリアカルシウム取り込みの増加、並びに（ｉｖ）カルシウム欠乏／枯渇障害の治療又は予防、（ｖ）代謝速度の増加、（ｖｉ）認知機能の改善又は維持、（ｖｉｉ）ミトコンドリア機能の向上又は維持のうちの少なくとも１つのための、有効量でフィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせの組み合わせを含む、単位剤形を提供する。

【００１１】

[0011]別の実施形態では、本発明は、１つ以上の容器内に、フィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせの組み合わせを含む、キットを提供する。

【発明の効果】

【００１２】

[0012]利点及び追加の特徴は、以下の図面及び詳細な説明から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００１３】

【図１】[0013] フィセチン（Ａ）及びケルセチン（Ｂ）の化学構造を表す。

【図２】[0014] フィセチンとケルセチンとの組み合わせの効果が、ＨｅＬａ細胞におけるミトコンドリアＣａ２＋の上昇によるミトコンドリアの活性化に対するフィセチン又はケルセチン単独の効果よりも大きいことを示すグラフである。棒グラフは、１００μＭのヒスタミンにより惹起された、統合されたミトコンドリアカルシウムの上昇（ｉｎｔｅｇｒａｔｅｄ ｍｉｔｏｃｈｏｎｄｒｉａｌ ｃａｌｃｉｕｍ ｒｉｓｅ）に対するフィセチン（３μＭ、黒色）、ケルセチン（３μＭ、灰色）、及び３μＭのフィセチン＋３μＭのケルセチンの組み合わせの効果を示す。結果は、ｎ＝６の実験の平均±ＳＥＭとして表す。＊は、ミトコンドリアカルシウムにおける測定値と理論値との差異に関しＰ＜０．０５（一元配置ＡＮＯＶＡ検定）での統計的有意差を示す。

【図３】[0015] ＨｅＬａ細胞において、フィセチンがケルセチンと相乗作用して、ミトコンドリアＣａ２＋の上昇によりミトコンドリアを活性化することを示すグラフである。ミトコンドリアの活性化に対するケルセチンとフィセチンとの組み合わせの相乗効果を定量するために、予想される理論上の効果（フィセチン効果とケルセチン効果との合計、図２のデータから抽出）と、組み合わせの実際に測定された効果（フィセチン＋ケルセチン、図２のデータから抽出）とを比較した。結果は、ｎ＝６の実験の平均±ＳＥＭとして表す。＊は、ミトコンドリアカルシウムにおける測定値と理論値との差異に関しＰ＜０．０５（スチューデントｔ検定）での統計的有意差を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

[0016]定義

[0017]以下、いくつかの定義を示す。しかしながら定義が以下の「実施形態」の項にある場合もあり、上記の見出し「定義」は、「実施形態」の項におけるそのような開示が定義ではないことを意味するものではない。

【００１５】

[0018]本明細書に記載する全ての百分率は、別途記載のない限り、組成物の総重量によるものである。本明細書で使用するとき、「約」、「およそ」、及び「実質的に」は、数値のある範囲内、例えば、参照数字の－１０％から＋１０％の範囲内、好ましくは参照数字の－５％から＋５％の範囲内、より好ましくは、参照数字の－１％から＋１％の範囲内、最も好ましくは参照数字の－０．１％から＋０．１％の範囲内の数を指すものと理解される。本明細書における全ての数値範囲は、その範囲内の全ての整数又は分数を含むと理解されるべきである。更に、これらの数値範囲は、この範囲内の任意の数又は数の部分集合を対象とする請求項をサポートすると解釈されたい。例えば、１～１０という開示は、１～８、３～７、１～９、３．６～４．６、３．５～９．９などの範囲に対応するものと解釈されたい。

【００１６】
[0019]本開示及び添付の特許請求の範囲において使用されるとき、単数形「ａ」、「ａｎ」及び「ｔｈｅ」には、文脈上別段の指示がない限り、複数の指示対象も含まれる。したがって、例えば、「（ａ）代謝産物」又は「（ｔｈｅ）代謝産物」への言及は、１つの代謝産物を含むが、２つ以上の代謝産物も含む。
【００１７】
[0020]用語「含む／備える（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む／備える（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、及び「含んでいる／備えている（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、排他的なものではなく、他を包含し得るものとして解釈されるべきである。同様にして、用語「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」及び「又は（ｏｒ）」は全て、このような解釈が文脈から明確に妨げられない限りは他を包含し得るものであると解釈されるべきである。しかしながら、本明細書に開示されている組成物は、本明細書において具体的に開示されていない要素を含まない場合がある。したがって、「含む／備える（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語を用いた実施形態の開示は、特定されている構成要素「を本質的に含む／から本質的に構成される（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」実施形態、及び特定されている構成要素「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」実施形態の開示を含む。
【００１８】
[0021]本明細書で使用するとき、「少なくとも１つのフィセチン又はその誘導体から本質的になる組成物」及び「カルシウムと、少なくとも１つのフィセチン又はその誘導体とから本質的になる組成物」は、少なくとも１つのフィセチン又はその誘導体及び任意選択のカルシウム以外に、ミトコンドリアカルシウム輸送に影響するいかなる追加の化合物も含むものではない。特定の非限定的な実施形態では、組成物は、賦形剤と、少なくとも１つのフィセチン又はその誘導体と、任意選択的にカルシウムとからなる。
【００１９】
[0022]「Ｘ及び／又はＹ」という文脈で使用される用語「及び／又は」は、「Ｘ」又は「Ｙ」又は「Ｘ及びＹ」と解釈されるべきである。同様に、「少なくとも１つのＸ又はＹ」は、「Ｘ」又は「Ｙ」又は「Ｘ及びＹの両方」と解釈されるべきである。例えば、「少なくとも１つのフィセチン又はその誘導体」は、「フィセチン」又は「フィセチンの誘導体」又は「フィセチン及びその誘導体の両方」を意味する。
【００２０】
[0023]本明細書において使用する場合、用語「例」及び「例えば～など（ｓｕｃｈ　ａｓ）」は、その後に用語の列挙が続くときは特に、単に例示的かつ説明的なものにすぎず、排他的又は包括的なものとみなされるべきではない。本明細書で使用するとき、「関連する（ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ　ｗｉｔｈ）」及び「関係する（ｌｉｎｋｅｄ　ｗｉｔｈ）」は、同時に発生することを意味し、好ましくは、同じ基礎状態によって引き起こされることを意味し、最も好ましくは、特定された状態のうちの１つが、他の特定された状態によって引き起こされることを意味する。
【００２１】
[0024]用語「食品」、「食品製品」、及び「食品組成物」は、ヒトなどの個体による摂取が意図され、かかる個体に対して少なくとも１種類の栄養素を提供する、製品又は組成物を意味する。本明細書に記載されている多くの実施形態を含む本開示の組成物は、本明細書に開示されている要素、並びに本明細書に記載されている又は記載されていなくとも食生活において有用である任意の追加の又は任意選択の原材料、構成成分又は要素を含んでよい、それらから構成されてよい、又は本質的に含んでもよい。
【００２２】
[0025]本明細書で使用するとき、用語「処置／治療する」及び「処置／治療」とは、ある状態を有する対象に対して、その状態に関連する少なくとも１つの症状を減弱、低減若しくは改善することを目的として、並びに／又はその状態の進行を遅延、低下若しくは阻止することを目的として、本明細書に開示される組成物を投与することを意味する。用

語「処置／治療」及び「処置／治療する」には、抑止的又は予防的治療（標的とする病的状態又は障害を予防する及び／又は発症若しくは進行を遅らせる治療）と、治癒的、治療的、又は疾患修飾的治療との両方が含まれ、例えば、診断された病的状態又は障害の治癒、遅延、症状の軽減、及び／又は進行の停止のための治療的手段、並びに、罹患する危険性がある患者、又は罹患した疑いのある患者、及び体調不良の患者、又は疾患若しくは医学的状態に罹患していると診断された患者の治療が含まれる。用語「処置／治療」及び「処置／治療する」は、対象が全快するまで治療することを必ずしも意味するものではない。「処置／治療」及び「処置／治療する」という用語はまた、疾患に罹患してはいないが不健康な状態を招きやすい可能性のある個体の健康を維持及び／又は増進することも指す。用語「処置／治療」及び「処置／治療する」はまた、１つ以上の主たる予防手段又は治療手段の相乗作用、又はそうでない場合強化を含むことも目的としている。非限定的な例として、処置／治療は、患者、介護者、医師、看護師、又は別の医療専門家が行うことができる。

【００２３】

[0026]ヒトと動物の両方の治療が本開示の範囲内にある。好ましくは、少なくとも１つのフィセチン又はその誘導体を、治療有効量又は予防有効量を提供するサービング又は単位剤形で投与する。

【００２４】

[0027]用語「予防する」及び「予防」とは、その状態の症状を何ら示していない対象に対して、その状態に関連する少なくとも１つの症状の発生を抑える又は予防するために本明細書に開示される組成物を投与することを意味する。更に、「予防」には、状態又は障害の危険性、発生率、及び／又は重症度の低減が含まれる。

【００２５】

[0028]本明細書で使用するとき、「有効量」とは、個体における、欠乏を治療若しくは予防する、疾患若しくは医学的状態を治療若しくは予防する、又は、更に一般的には、症状を低減する、疾患の進行を管理する、若しくは個体に対して栄養学的、生理学的若しくは医学的利益を提供する量である。

【００２６】

[0029]相対的用語「改善された」、「増加／向上／増大した／高めた」、「増強／強化された」などは、本明細書に開示される有効量の組成物、すなわち、少なくとも１つのフィセチン又はその誘導体を含む組成物の、フィセチン及びフィセチン誘導体を欠くこと以外同一の組成物の同じ期間にわたる投与と比較した効果を指す。

【００２７】

[0030]本明細書で使用するとき、「投与する」は、個体が組成物を摂取することができるように、別の個体が、言及された組成物を個体に提供することを含み、また単に、言及された組成物を摂取する個体自体の動作も含む。

【００２８】

[0031]「動物」としては、限定されるものではないが、齧歯類；水棲哺乳動物；家庭内動物、例えば、イヌ、ネコ、及び他のペットなど；家畜、例えば、ヒツジ、ブタ、ウシ及びウマなど；並びにヒトを含むがこれらに限定されない、哺乳動物が挙げられる。「動物」、「哺乳動物」、又はこれらの複数形が使用される場合、これらの用語はまた、その文脈の状況により、例えば、ミトコンドリアカルシウム輸送の改善からの動物の受益により、示される又は意図する効果が示されることが可能な任意の動物にも適用される。用語「個体」又は「対象」は、本明細書において多くの場合にヒトを指すのに用いられるが、本開示はそのように限定されない。したがって、用語「個体」又は「対象」は、本明細書に開示される方法及び組成物から利益を得ることができる任意の動物、哺乳動物又はヒトを指す。

【００２９】

[0032]用語「ペット」とは、本開示により提供される組成物から恩恵を得られる、又はかかる組成物を堪能することのできる、任意の動物を意味する。例えば、ペットは、鳥

類、ウシ科動物、イヌ科動物、ウマ科動物、ネコ科動物、ヤギ、オオカミ科動物、ネズミ、ヒツジ又はブタといった動物であってもよいが、ペットは任意の好適な動物であり得る。用語「コンパニオンアニマル」とは、イヌ又はネコを意味する。

【００３０】

[0033]「対象」又は「個体」は、哺乳動物、好ましくはヒトである。用語「高齢」は、ヒトに関連して、少なくとも６０歳、好ましくは６３歳超、より好ましくは６５歳超、最も好ましくは７０歳超の年齢を意味する。ヒトの文脈での「中高年者（ｏｌｄｅｒ　ａｄｕｌｔ）」という用語は、４５歳以上、好ましくは５０歳超、より好ましくは５５歳超の出生後年齢を意味し、高齢者を含む。ヒトの文脈での「中高年者（ｏｌｄｅｒ　ａｄｕｌｔ）」という用語は、４５歳以上、好ましくは５０歳超、より好ましくは５５歳超の出生後年齢を意味し、高齢者を含む。

【００３１】

[0034]本明細書で使用するとき、「フレイル」は、加齢に伴い複数の生体システムにわたって予備能及び機能が低下することに起因して、脆弱性が高まった結果、日常的ストレッサー又は急性のストレッサーに対処する能力が損なわれる、臨床的に識別可能な状態として定義される。これらの基準のうちの１つ又は２つが存在するプレフレイル段階は、フレイルに進行するリスクが高いものとして特定される。

【００３２】

[0035]本明細書で使用するとき、用語「サービング」又は「単位剤形」は、互換可能であり、ヒト対象及び動物対象のための一体型用量として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、本明細書に開示されるように、少なくとも１つのフィセチン又はその誘導体を含む、所定量の組成物を、好ましくは製薬上許容できる希釈剤、担体、又はビヒクルを伴い、所望の効果をもたらすのに十分な量で含有する。単位剤形の仕様は、使用される具体的な化合物、達成しようとする効果、及び宿主体内の各化合物に関連する薬力学によって決まる。一実施形態では、単位剤形は、ボトルなどの容器内に収容された所定量の液体であり得る。

【００３３】

[0036]「経口栄養補助食品」すなわち「ＯＮＳ」は、少なくとも１つの主要栄養素及び／又は少なくとも１つの微量栄養素を含む組成物であり、例えば、無菌（ｓｔｅｒｉｌｅ）の液体、半固体又は粉末の形態であり、食品からの栄養摂取などの他の栄養摂取を補うことを意図している。市販のＯＮＳ製品の非限定例としては、ＭＥＲＩＴＥＮＥ（登録商標）、ＢＯＯＳＴ（登録商標）、ＮＵＴＲＥＮ（登録商標）、及びＳＵＳＴＡＧＥＮ（登録商標）が挙げられる。いくつかの実施形態では、ＯＮＳは、液体を更に添加せずとも摂取され得る、例えば、液量が組成物の１サービング分である、液体形態の飲料とすることができる。

【００３４】

[0037]本明細書で使用するとき、「不完全栄養（ｉｎｃｏｍｐｌｅｔｅ　ｎｕｔｒｉｔｉｏｎ）」とは、好ましくは、栄養製品が含有している主要栄養素（タンパク質、脂肪及び炭水化物）又は微量栄養素が、この栄養製品を投与される動物のための唯一の栄養源とするのに十分なレベルのものではない、栄養製品を指す。用語「完全栄養」は、対象の唯一の栄養源となることが可能な製品を指す。個体は、その栄養必要量を、完全栄養素組成物から１００％摂取することができる。

【００３５】

[0038]「キット」は、１つ以上の容器中で又は１つ以上の容器を伴って、キットの構成要素が、物理的に関連付けられ、そして、製造、配送、販売、又は使用のための１つのユニットとみなされることを意味している。入れ物としては、袋、箱、カートン、ボトル、任意の種類若しくは設計若しくは材料のパッケージ、上包装、シュリンク包装、添付された構成要素（例えば、ステープルで留められたもの、又は接着されたものなど）、又はこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３６】

[0039]「代謝疲労」とは、１つ以上の細胞内の基質不足及び／又は筋線維内の代謝産物の蓄積による、１つ以上の細胞（例えば、肝臓、腎臓、脳、骨格筋のうちの１つ以上）におけるミトコンドリア機能の低下を意味し、これは、カルシウムの放出、又はカルシウムのミトコンドリア機能刺激能のいずれかを阻害する。代謝疲労に関連する生理学的状態には、筋疲労又は筋力低下、エネルギーの欠如、特に身体エネルギーの欠如、活力の欠如又は筋力低下が含まれることがある。

【００３７】

[0040]実施形態

[0041]本開示は、（ｉ）１つ以上の細胞における代謝疲労に関連付けられる生理学的状態の改善、（ｉｉ）１つ以上の細胞におけるミトコンドリアエネルギー及びミトコンドリアカルシウム取り込みの増加、並びに（ｉｉｉ）抗酸化能の増大、酸化ストレスの低減及び／又はミトコンドリア機能の増強、（ｉｖ）個体におけるカルシウム欠乏／枯渇障害の治療又は予防における使用のための、治療有効量でフィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせを含む、組成物を提供する。

【００３８】

[0042]フィセチン（７，３’，４’－フラボン－３－オール）（図１を参照）は、多くの植物に見られるポリフェノールであり、黄色／黄土色の着色剤として機能する。フィセチンはまた、イチゴ、リンゴ、カキ、ブドウ、タマネギ、及びキュウリのような多くの果物及び野菜にも見出される。

【００３９】

[0043]一実施形態では、フィセチンのうちの少なくとも一部分は、公知の手段によって、例えばフィセチンの植物／野菜／果物原料からの抽出によって得られる。追加的に又は代替的に、フィセチン及び／又は誘導体のうちの少なくとも一部分は、化学合成によって得ることができる。

【００４０】

[0044]フィセチンの好適な誘導体の非限定的な例としては、これらのグルクロン酸抱合形態、これらのサルフェート形態、これらの誘導体及び混合物が挙げられる。好ましい実施形態では、誘導体はゲラルドール（ｇｅｒａｒｄｏｌ）である。

【００４１】

[0045]ケルセチンは、柑橘類果実、ソバ及びタマネギに見られるルチン及びクエルシトリンなどの多くのその他のフラボノイドグリコシドのアグリコン形態である。ケルセチンは、ラムノース及びルチノースと共にそれぞれグリコシドのクエルシトリン及びルチンを形成する。

【００４２】

[0046]同様に、グアイジャベリンは３－Ｏ－アラビノシドであり、ヒペロシドは３－Ｏ－ガラクトシドであり、イソケルシチンは３－Ｏ－グルコシドであり、スピレオシドは４’－Ｏ－グルコシドである。ミケリアニン（Ｍｉｑｕｅｌｉａｎｉｎ）はケルセチン３－Ｏ－β－Ｄ－グルクロノピラノシドである。

【００４３】

[0047]好ましい実施形態では、ケルセチンの誘導体は、ケルセチン３－Ｏ－ガラクトシド、ケルセチン３－Ｏ－グルコシド（イソケルセチン（ｉｚｏｑｕｅｒｃｅｔｉｎ））、ケルセチン３－Ｏ－キシロシド、ケルセチン３－Ｏ－ラムノシド（クエルシトリン）、ケルセチン３－Ｏ－グルクロニド、ケルセチン７－Ｏ－グルコシド、ケルセチン３－Ｏ－ジグルコシド、ケルセチン３，４’－ジグルコシド、ケルセチン３－Ｏ－ラムノシド－７Ｏ－グルコシド、ケルセチン３－Ｏ－ルチノシド（ルチン）、ケルセチン３－Ｏ－６’’－アセチルグルコシド、ケルセチン３－メチルエーテル、ケルセチン３，３’－ジメチルエーテル、イソラムネチン、及びこれらの混合物からなる群から選択することができる。

【００４４】

[0048]ケルセチンは任意の好適な原料由来のものであってよく、及び／又は化学的に合成されてもよい。

【００４５】
[0049]好ましい実施形態では、フィセチン及びケルセチン並びに誘導体は、植物性原料から得られる。例えば、フィセチンは、イチゴ、リンゴ、カキ、ブドウ、タマネギ、及びキュウリなどから得ることができる。ケルセチンは、タマネギ、緑茶、リンゴ、ベリー、イチョウ（Ｇｉｎｋｇｏ　ｂｉｌｏｂａ）、セイヨウオトギリソウ、アメリカニワトコ、及びソバ茶などから得ることができる。
【００４６】
[0050]本組成物はまた、１つ以上の追加の生物活性化合物、例えば、抗酸化剤、抗炎症化合物、グリコサミノグリカン、プレバイオティクス、繊維、プロバイオティクス、脂肪酸、酵素、ミネラル、微量元素、及びビタミンからなる群から選択される、１つ以上の化合物を含んでいてもよい。「生物活性化合物」とは、基礎栄養必要量を満足することを超えて、個体の健康に貢献するか、又はヒトの身体に効果をもたらす、任意の化合物である。１つ又はそれより多くの追加の生物活性化合物は、天然の供給源に由来するものであってよい。つまり、化合物は植物、動物、魚、菌類、藻類、又は微生物発酵物の抽出物から得られてもよい。ミネラルは天然の供給源に由来するものと考えられる。好ましい実施形態では、酵素は、例えば、トリプシンなどのプロテアーゼ、又はブロメラインなどの酵素抽出物であってもよい。
【００４７】
[0051]フィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又はその誘導体のそれぞれの有効量は、具体的な組成、服用者の年齢及び状態、並びに治療される具体的な障害又は疾患によって様々である。しかしながら、全般的な実施形態では、０．００１ｍｇ～１．０ｇ／日、好ましくは０．０１ｍｇ～０．９ｇ／日、より好ましくは０．１ｍｇ～７５０ｍｇ／日、より好ましくは０．５ｍｇ～５００ｍｇ／日、最も好ましくは１．０ｍｇ～２００ｍｇ／日を個体に投与することができる。更に、本発明者らは、組み合わせにおけるフィセチン又は誘導体の活性用量を、同等の有効性のために低減することができることを見出した。
【００４８】
[0052]いくつかの実施形態では、フィセチン又は誘導体とケルセチン又は誘導体との組み合わせを、カルシウムを更に含む組成物で投与する。カルシウムの少なくとも一部分は、酢酸カルシウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、又はこれらの混合物など、１つ以上のカルシウム塩であってもよい。全般的な実施形態では、１日当たり０．１ｇ～１．０ｇのカルシウム、好ましくは１日当たり１２５ｍｇ～９５０ｇのカルシウム、より好ましくは１日当たり１５０ｍｇ～９００ｍｇのカルシウム、より好ましくは１日当たり１７５ｍｇ～８５０ｍｇのカルシウム、最も好ましくは１日当たり２００ｍｇ～８００ｍｇのカルシウムを、個体に投与する。
【００４９】
[0053]代替的な実施形態では、フィセチンとケルセチンとの組み合わせを、カルシウムと別個の組成物で連続的に投与することができる。用語「連続的に」とは、第１の時間に、少なくとも１つのフィセチン又はその誘導体を、カルシウムはなしで投与し、第２の時間（第１の時間の前又は後）に、カルシウムを、フィセチンとケルセチンとの組み合わせはなしで投与するよう、カルシウムと、少なくとも１つのフィセチン又はその誘導体とを逐次的に投与することを意味する。連続投与間の時間は、例えば、同じ日に１秒若しくは数秒、数分、若しくは数時間；同じ月に１日若しくは数日、若しくは数週間；又は同じ年に１か月若しくは数か月であってもよい。
【００５０】
[0054]フィセチン又は誘導体とケルセチン又は誘導体は、特定の比で製剤化され得る。いくつかの実施形態では、製剤は、以下の例示的な比：１：１、１：２、１：３、１：４、１：５、１：６、１：７、１：８、１：９、１：１０、１：２０でこれらの成分を含んでもよく、これらの比のそれぞれは、いくつかの実施形態ではフィセチン：ケルセチン

であり得、他の実施形態ではケルセチン：フィセチンであり得る。好ましくは、比は１：１～１：１０である。

【００５１】

[0055]いくつかの実施形態では、フィセチン又はその誘導体とケルセチン又はその誘導体は、組成物中の唯一のポリフェノール及び／又は個体に投与される唯一のポリフェノールである。

【００５２】

[0056]組成物は、有効量の少なくとも１つのフィセチン又はその誘導体を含んでもよい。例えば、組成物の１回分の供給又は投与には有効量を含むことができ、パッケージは１回分以上の供給又は投与量を含むことができる。任意選択的に、組成物は、カルシウムを更に含んでもよい。

【００５３】

[0057]組成物は、酸味料、増粘剤、ｐＨ調整用緩衝剤又はｐＨ調整剤、キレート剤、着色剤、乳化剤、賦形剤、香味料、ミネラル、浸透剤、製薬上許容できる担体、防腐剤、安定化剤、糖、甘味料、調質剤、ビタミン、ミネラル、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される食品添加物を含むことができる。

【００５４】

[0058]フィセチン又は誘導体とケルセチン又は誘導体との組み合わせを、ヒト及び／又は動物の摂取に好適な任意の組成物で投与することができる。好ましい実施形態では、かかる組み合わせは個体に経口投与又は経腸投与（例えば経管栄養法）される。例えば、かかる組み合わせは飲料、食品製品、カプセル、錠剤、散剤又は懸濁物として個体に投与することができる。

【００５５】

[0059]好適な組成物の非限定的な例としては、食品組成物、ダイエタリー・サプリメント、ダイエタリー・サプリメント（例えば、液体ＯＮＳ）、完全栄養組成物、飲料、医薬（ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、経口栄養サプリメント、医療食、ニュートラシューティカル、特別医療目的用食品（ＦＳＭＰ）、摂取前に水又はミルクで再構成される粉末栄養製品、食品添加物、医薬品（ｍｅｄｉｃａｍｅｎｔ）、ドリンク、ペットフード、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【００５６】

[0060]本発明による食品製品としては、乳製品、例えばヨーグルト、バターミルクなどの発酵乳製品；アイスクリーム；コンデンスミルク；ミルク、乳製品クリーム；フレーバードミルクドリンク；ホエイベースのドリンク；トッピング；コーヒークリーマー；チョコレート；チーズベースの製品；スープ；ソース；ピューレ；ドレッシング；プリン；カスタード；乳児用食品；栄養処方物、例えば、幼児、小児、ティーンエイジャー、成人、高齢者、又は重病の者のための完全栄養処方物；シリアル及びシリアルバー；を例として挙げることができる。

【００５７】

[0061]ドリンクとしては、例えば、ミルク又はヨーグルトベースのドリンク、発酵乳、タンパク質ドリンク、コーヒー、茶、エネルギードリンク、大豆ドリンク、果物ドリンク及び／又は野菜ドリンク、果物ジュース及び／又は野菜ジュースを挙げることができる。

【００５８】

[0062]フィセチン又は誘導体とケルセチン又は誘導体との組み合わせを、タンパク質、炭水化物、脂肪、及びこれらの混合物からなる群から選択される成分を更に含む食品製品で投与することができる。

【００５９】

[0063]一実施形態では、タンパク質源は、好ましくは精製タンパク質（すなわち、そのタンパク質が生成された天然の食品原材料から単離されたもの）である。組成物のタンパク質含量は、好ましくは組成物の２０～９９重量％、例えば、組成物の２０～９０重量

％、例えば、組成物の３０～８０重量％、例えば、組成物の４０～８０重量％、例えば５０～８０重量％、例えば、組成物の４０～７０重量％である。

【００６０】

[0064]組成物に使用するのに好適なタンパク質又はその供給源の非限定的な例としては、加水分解された、部分的に加水分解された、又は加水分解されていない、タンパク質又はタンパク質源が挙げられる。これらは、乳（例えば、カゼイン、ホエイ）、動物（例えば、肉、魚）、穀物（例えば、米、トウモロコシ）、又は野菜（例えば、大豆、エンドウ豆）などの任意の既知の又は他の好適な供給源に由来してもよい。供給源又は複数種のタンパク質の組み合わせを使用してもよい。タンパク質又はその供給源の非限定的な例としては、未加工のエンドウ豆タンパク質、未加工のエンドウ豆タンパク質単離物、未加工のエンドウ豆タンパク質濃縮物、乳タンパク質単離物、乳タンパク質濃縮物、カゼインタンパク質単離物、カゼインタンパク質濃縮物、ホエイタンパク質濃縮物、ホエイタンパク質単離物、カゼインナトリウム又はカゼインカルシウム、全乳、部分的又は完全に脱脂された乳、ヨーグルト、大豆タンパク質単離物、及び大豆タンパク質濃縮物、並びにこれらの組み合わせが挙げられる。供給源又は複数種のタンパク質の組み合わせを使用してもよい。好ましいタンパク質としては、エンドウ豆タンパク質、ホエイタンパク質、大豆タンパク質、及びカゼインが挙げられる。カゼインタンパク質は、例えば、カゼインナトリウム及びカゼインカルシウムを含み得る。

【００６１】

[0065]タンパク質源は、各アミノ酸、アミノ酸を含むポリペプチド、又はこれらの混合物によって提供され得る。筋成長、筋肉維持、及び／又は筋肉増強の処置の多くでは、有益な特定のアミノ酸は、例えば、Ｌ－アルギニン、Ｌ－グルタミン、リジン、及び分枝鎖アミノ酸（すなわち、ロイシン、イソロイシン、及びバリン；特にロイシン及びイソロイシン）である。これらの特定のアミノ酸は、タンパク質源として提供されてもよく、又はタンパク質の主要な供給源に追加されてもよい。したがって、組成物中のタンパク質源は、１種以上の分岐鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン、及びバリン）、Ｌ－アルギニン及びＬ－グルタミンの一方又は両方、並びにリジンを含んでもよい。好ましい実施形態では、組成物は、１種以上各のアミノ酸、例えば、ロイシン、イソロイシン、及びＬ－アルギニンのうちの１種以上（又は全て）と一緒に、ホエイタンパク質及び／又はカゼインタンパク質を含む。

【００６２】

[0066]一実施形態では、組成物は、中鎖トリグリセリド、例えば、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、及びラウリン酸のうちの１つ以上を更に含む。一実施形態では、組成物は、リン脂質、例えばホスファチジルコリンを更に含む。

【００６３】

[0067]組成物は、炭水化物源及び／又は脂肪源も含有し得る。好適な脂肪の非限定的な例としては、キャノーラ油、コーン油、及び高オレイン酸ヒマワリ油が挙げられる。好適な炭水化物の非限定的な例としては、スクロース、ラクトース、グルコース、フルクトース、コーンシロップ固形物、マルトデキストリン、及びこれらの混合物が挙げられる。更に又は代替的に、食物繊維を添加してもよい。食物繊維は、酵素によって消化されずに小腸を通過し、天然の膨張性下剤及び緩下剤として機能する。食物繊維は、可溶性又は不溶性のものであってよく、概して２種類のブレンドが好ましい。好適な食物繊維の非限定的な例としては、大豆、エンドウ豆、オーツ麦、ペクチン、グアーガム、部分加水分解されたグアーガム、アラビアガム、フラクトオリゴ糖、酸性オリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、シアリルラクトース、及び動物乳に由来するオリゴ糖が挙げられる。好ましい繊維ブレンドは、イヌリンと比較的短鎖のフルクトオリゴ糖との混合物である。一実施形態において、繊維含量は組成物の２～４０ｇ／Ｌであり、例えば４～１０ｇ／Ｌである。

【００６４】

[0068]何らかのカルシウムに加え、１種以上のその他のミネラルを組成物に使用することができる。好適なミネラルの非限定的な例としては、ホウ素、クロム、銅、ヨウ素、

鉄、マグネシウム、マンガン、モリブデン、ニッケル、リン、カリウム、セレン、ケイ素、スズ、バナジウム、亜鉛、又はこれらの組み合わせが挙げられる。

【００６５】

[0069]１種以上のその他のビタミンを組成物に使用することができる。好適なビタミンの非限定的な例としては、ビタミンＡ、ビタミンＢ１（チアミン）、ビタミンＢ２（リボフラビン）、ビタミンＢ３（ナイアシン又はナイアシンアミド）、ビタミンＢ５（パントテン酸）、ビタミンＢ６（ピリドキシン、ピリドキサール、又はピリドキサミン、又は塩酸ピリドキシン）、ビタミンＢ７（ビオチン）、ビタミンＢ９（葉酸）、及びビタミンＢ１２（様々なコバラミン；一般的には、ビタミンサプリメント中のシアノコバラミン）、ビタミンＣ、ビタミンＤ、ビタミンＥ、ビタミンＫ、葉酸及びビオチン）、並びにこれらの組み合わせが挙げられる。「ビタミン」は、植物性食品及び動物性食品から天然に得られる又は合成される、プロビタミン、これらの誘導体、及びこれらの類似体などの化合物を含む。

【００６６】

[0070]１種以上の食品用乳化剤、例えば、モノグリセリド及びジグリセリドのジアセチル酒石酸エステル、レシチン、並びに／又はモノグリセリド及びジグリセリドなどを、組成物に組み込んでもよい。好適な塩類及び安定化剤を含めてもよい。

【００６７】

[0071]本明細書に開示される組成物には、治療目的での投与のための様々な製剤のいずれかを使用することができる。より詳細には、医薬組成物は、適切な製薬上許容できる担体又は希釈剤を含むことができ、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏剤、液剤、坐剤、注射剤、吸入剤、ゲル剤、マイクロスフェア、及びエアゾール剤などの固体形態、半固体形態、液体形態又は気体形態の製剤として処方され得る。したがって、組成物の投与は、経口、バッカル、直腸内、非経口、腹腔内、皮内、経皮、及び気管内での投与を含む様々な方法で達成することができる。活性成分は、投与後に全身性のものであってもよく、又は局所投与の使用、壁内（ｉｎｔｒａｍｕｒａｌ）投与の使用、若しくは埋め込み部位において有効用量を保持するように作用する埋入物（インプラント）の使用によって局在化させてもよい。

【００６８】

[0072]医薬の投与剤形では、化合物は、製薬上許容できる塩として投与されてもよい。これらはまた、別の薬理上活性な化合物と適切に関連させて使用してもよい。次の方法及び添加物は、単なる例示であり、決して限定するものではない。

【００６９】

[0073]経口製剤では、化合物は、単独で使用することができ、又は、錠剤、散剤、顆粒剤若しくはカプセル剤を製造するための適切な添加剤との組み合わせ、例えば、乳糖、マンニトール、トウモロコシデンプン、若しくはジャガイモデンプンなどの従来の添加剤との組み合わせ、結晶セルロース、セルロース機能性誘導体、アラビアガム、トウモロコシデンプン又はゼラチンなどのバインダーとの組み合わせ、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、又はカルボキシメチルセルロースナトリウムなどの崩壊剤との組み合わせ、タルク又はステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤との組み合わせ；並びに所望であれば、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤及び香味剤との組み合わせで、使用できる。

【００７０】

[0074]組成物は、１週間に少なくとも１日、好ましくは１週間に少なくとも２日、より好ましくは１週間に少なくとも３日若しくは４日（例えば、１日おき）、最も好ましくは１週間に少なくとも５日、１週間に６日、又は１週間に７日、投与してよい。投与期間は、少なくとも１週間、好ましくは少なくとも１カ月間、より好ましくは少なくとも２カ月間、最も好ましくは少なくとも３カ月間、例えば、少なくとも４カ月間であり得る。一実施形態では、投与は少なくとも毎日であり、例えば、対象は１日に１回以上投与を受けてもよい。いくつかの実施形態では、投与は、個体の残りの寿命にわたって継続される。他の実施形態では、投与は、医学的状態について検出可能な症状がなくなるまで行われる

。具体的な実施形態では、投与は、少なくとも１つの症状について検出可能な改善が生じるまで行われ、更なる場合においては、寛解を維持するために継続される。

【００７１】

治療方法

[0075]本明細書に開示される組成物は、（ｉ）１つ以上の細胞における代謝疲労に関連付けられる生理学的状態の改善、（ｉｉ）１つ以上の細胞におけるミトコンドリアエネルギー及びミトコンドリアカルシウム取り込みの増加、並びに（ｉｉｉ）抗酸化能の増大、酸化ストレスの低減及び／又はミトコンドリア機能の増強、（ｉｖ）個体におけるカルシウム欠乏／枯渇障害の治療又は予防に、有効であり得る。

【００７２】

[0076]一実施形態では、１つ以上の細胞のうちの少なくとも一部分は、肝臓、腎臓、脳、及び骨格筋からなる群から選択される少なくとも１つの身体部分の一部である。

【００７３】

[0077]別の実施形態では、代謝疲労には、エネルギー、特に身体エネルギーの欠如、活力の欠如又は筋力低下が含まれる。

【００７４】

[0078]一実施形態では、本発明は、１）レジスタンス運動、２）無酸素運動若しくは反復スプリント型運動、又は３）持久運動のうちの少なくとも１つを含む運動に参加する個体において、運動による筋疲労を予防（例えば、発症率、頻度、及び／又は重症度を低減する）又は治療する、特に筋疲労を低減する方法であって、フィセチンと少なくとも１つのケルセチン又はその代謝産物との組み合わせの有効量を個体に経口投与することを含む方法に関する。いくつかの実施形態において、本方法は、投与前に、状態を有するものとして又は状態のリスクがあるものとして個体を識別することを含む。

【００７５】

[0079]一実施形態では、組成物は、（ｉ）運動開始の１時間前と運動開始の１秒前との間、例えば運動開始の３０分前と運動開始の１分前との間の運動前時間、（ｉｉ）運動開始から運動終了までの運動時間、及び（ｉ）運動終了の１秒後と運動終了の１時間後との間、例えば運動終了の１分後と運動終了の３０分後との間の運動後時間からなる群から選択される少なくとも１つの期間中に少なくとも１回の用量で投与される。

【００７６】

[0080]別の実施形態では、本開示は、治療又は予防を必要とする個体又はリスクがある個体において、ミトコンドリア関連疾患又は変化したミトコンドリア機能に関連する状態を治療又は予防する（例えば、発症率及び／又は重症度を低減する）ための、フィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせを提供する。本方法は、有効量の少なくとも１つのフィセチン又はその誘導体を、必要としている個体に、又は上記リスクがある個体に経口投与することを含む。

【００７７】

[0081]理論に束縛されるものではないが、様々な種類のストレスがミトコンドリアのストレス損傷をもたらすことで、ミトコンドリアが細胞機能全般に不可欠な数多くの役割を果たす能力が低下すると考えられる。本明細書に開示される方法は、ミトコンドリアへのストレス損傷を伴う状態を治療するのに有用であり得る。この損傷は、ミトコンドリア疾患を含むがこれらに限定されない多くの経路のいずれかで顕在化され得る。

【００７８】

[0082]ミトコンドリア疾患は、ミトコンドリアＤＮＡ又は核ＤＮＡにおける遺伝性変異又は自然突然変異のいずれかの結果によるものであり、ミトコンドリア内に通常存在するタンパク質又はＲＮＡ分子の機能が変化することで生じる。しかしながら、ミトコンドリアの機能の問題は、まだ完全には解明されていない発達及び発育中に生じる因子により、特定の組織にのみ影響を及ぼし得る。ミトコンドリアタンパク質の組織特異的アイソフォームを考慮したとしても、臨床で見られるミトコンドリア疾患症候群に罹患する臓器系のパターンが多様であること（ｖａｒｉａｂｌｅ　ｐａｔｔｅｒｎｓ）を説明することは

難しい。

【００７９】

[0083]ミトコンドリア疾患は、赤血球を除く身体の全ての細胞に存在する専門区画であるミトコンドリアの損傷に起因する。ミトコンドリアは、身体が生命の維持及び発育の支援に必要とするエネルギーの９０％超の産生に関与する。ミトコンドリアが機能しなくなると、細胞において産生されるエネルギーが減少する。細胞は損傷を受け、更には細胞死に至る。このプロセスが全身で繰り返されると、システム全体が破綻し始め、この破綻によりその人の生命が重度に脅かされることになる。ミトコンドリア疾患は主に子供が罹患するが、成人の発症も認められるようになってきている。

【００８０】

[0084]ミトコンドリアの疾患は、脳、心臓、肝臓、骨格筋、腎臓、並びに内分泌系及び呼吸器系の細胞に対し最も損傷を引き起こすようである。

【００８１】

[0085]ミトコンドリア異常における多くの症状は、非特異的なものである。症状はまた、周期的な悪化を伴う一時的な経過を示す場合もある。ミトコンドリア医学のレビュー論文では、ミトコンドリア病の様々な顕在化の中でも、一過性の片頭痛状態、並びに筋肉痛、胃腸症状、耳鳴り、うつ病、慢性疲労、及び糖尿病が言及されている。ミトコンドリア異常を有する患者では、臨床症状は、典型的には、病気、空腹、過度の運動、及び極端な環境温度などの生理学的ストレッサーに関連してエネルギー需要が高いときに生じる。更に、恐らく、患者が十分なＡＴＰ産生を行うことができないほど多量の脳のエネルギー要求量に起因して、心理的ストレッサーが症状を引き起こすことも多い。

【００８２】

[0086]どの細胞が影響を受けるかに応じて、症状は、運動制御の喪失、筋力低下及び筋肉の痛み、胃腸障害及び嚥下困難、不十分な成長、心疾患、肝疾患、糖尿病、呼吸器合併症、発作、視覚的／聴覚的問題、乳酸アシドーシス、発達遅延、並びに感染症への感受性増大、を含み得る。

【００８３】

[0087]ミトコンドリア疾患としては、限定するものではないが、アルパーズ症候群、バース症候群、β酸化異常、カルニチン欠乏症、カルニチン－アシル－カルニチン欠損症、慢性進行性外眼筋麻痺症候群、コエンザイムＱ１０欠損症、複合体Ｉ欠損症、複合体ＩＩ欠損症、複合体ＩＩＩ欠損症、複合体ＩＶ欠損症、複合体Ｖ欠損症、ＣＰＴ　Ｉ欠損症、ＣＰＴ　ＩＩ欠損症、クレアチン欠乏症候群、チトクロムｃ酸化酵素欠損症、グルタル酸尿症２型、カーンズ・セイヤー症候群、乳酸アシドーシス、ＬＣＨＡＤ（長鎖アシルＣｏＡ脱水素酵素欠損症）、レーベル遺伝性視神経症、リー症候群（Ｌｅｉｇｈ　ｄｉｓｅａｓｅ）、致死性乳児心筋症（ｌｅｔｈａｌ　ｉｎｆａｎｔｉｌｅ　ｃａｒｄｉｏｍｙｏｐａｔｈｙ）、ルフト病、ＭＡＤ（中鎖アシルＣｏＡ脱水素酵素欠損症）、ミトコンドリア細胞症、ミトコンドリアＤＮＡ枯渇、ミトコンドリア脳筋症、乳酸アシドーシス、及び脳卒中様症状、ミトコンドリア脳症、ミトコンドリアミオパチー、ミトコンドリア劣性運動失調症候群（ｍｉｔｏｃｈｏｎｄｒｉａｌ　ｒｅｃｅｓｓｉｖｅ　ａｔａｘｉａ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、筋ジストロフィー、ミオクローヌスてんかん及び赤色ぼろ線維疾患（ｒａｇｇｅｄ－ｒｅｄ　ｆｉｂｅｒ　ｄｉｓｅａｓｅ）、筋神経原性腸脳相関症状（ｍｙｏｎｅｕｒｏｇｅｎｉｃ　ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ　ｅｎｃｅｐｈａｌｏｐａｔｈｙ）、ニューロパチー、運動失調、網膜色素変性症、及び下垂症、ピアソン症候群、ＰＯＬＧ変異、ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ピルビン酸脱水素酵素欠損症、ＳＣＨＡＤ（短鎖アシルＣｏＡ脱水素酵素欠損症）、並びに極長鎖アシルＣｏＡ脱水素酵素欠損症が挙げられる。

【００８４】

[0088]したがって、本開示の一態様は、ストレス（例えば、幼少期ストレス及び／又はその影響）、肥満、代謝速度の低下、メタボリックシンドローム、真性糖尿病、高脂血症、神経変性疾患、認知障害、ストレス誘発性又はストレス関連認知機能不全、気分障害

（例えば、ストレス誘発性又はストレス関連気分障害）、不安障害（例えば、ストレス誘発性又はストレス関連不安障害）、及び加齢性神経細胞死又は機能不全（例えば、特定の神経変性疾患に起因しない加齢性神経細胞死又は機能不全）、外傷、感染症（例えば、ＩＣＵ）、又はがんからなる群から選択される少なくとも症状の治療又は予防のための、有効量でフィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせを含む、単位剤形の組成物である。

【００８５】

[0089]本開示の別の態様は、ストレス、肥満、代謝速度の低下、メタボリックシンドローム、真性糖尿病、心血管疾患、高脂血症、神経変性疾患、認知障害、ストレス誘発性又はストレス関連認知機能障害、気分障害（例えば、ストレス誘発性又はストレス関連気分障害）、不安障害（例えば、ストレス誘発性又はストレス関連不安障害）、及び加齢性神経細胞死又は機能不全（例えば、特定の神経変性疾患に起因しない加齢性神経細胞死又は機能不全）、外傷、感染症（例えば、ＩＣＵ）、又はがんからなる群から選択される少なくとも症状を、少なくとも１つの症状を有する個体において治療する方法である。

【００８６】

[0090]これらの方法の一実施形態では、治療又は予防される高脂血症は、高トリグリセリド血症を含む。これらの方法の一実施形態では、治療又は予防される高脂血症は、遊離脂肪酸の増加を含む。これらの方法の一実施形態では、治療又は予防される加齢性神経細胞死又は機能不全は、高齢者などの中高年者への組成物の投与による。

【００８７】

[0091]治療又は予防されるストレスは、幼少期ストレス、すなわち、生後５歳までの期間の間に経験されるストレスであり得る。幼少期ストレスは、うつ病、不安、及び異常なリスクテイキング行動の発症率又はそれに対する感受性の増加などの心理的パラメータを含む、認知能力に重大な悪影響を与えることが報告されている。幼少期ストレスを経験した個体において、注意欠陥／多動性障害（ＡＤＨＤ）、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）、及び大うつ病の発症率が高いことが報告されている。

【００８８】

[0092]本開示の別の態様は、健康な成人又は中高年者において、代謝低下の開始を遅らせる、筋肉量を維持する、酸化ストレスを減少させる、免疫機能を維持する、及び／又は認知機能を維持する方法である。

【００８９】

[0093]本明細書に開示される組成物はまた、ミトコンドリア活性の欠陥若しくは低下が疾患若しくは状態の病態生理に関与している、又はミトコンドリア機能の増加が所望の有益な効果をもたらす、様々な追加の疾患及び状態のいずれかの治療にも使用することができる。そのような状態の非限定的な例としては、精子の運動能低下に関連する男性不妊症、黄斑変性、並びに他の加齢性及び遺伝性眼障害及び聴覚消失（例えば、加齢性聴覚消失）が挙げられる。

【００９０】

[0094]本開示の更に別の態様は、ｉ）ミトコンドリア関連疾患又は変化したミトコンドリア機能に関連する状態の治療、その発生率の低減、又はその重症度の低減、（ｉｉ）１つ以上の細胞における代謝疲労に関連付けられる生理学的状態の改善、（ｉｉｉ）１つ以上の細胞におけるミトコンドリアエネルギー及びミトコンドリアカルシウム取り込みの増加、並びに（ｉｖ）カルシウム欠乏／枯渇障害の治療又は予防、（ｖ）代謝速度の増加、（ｖｉ）認知機能の改善又は維持、（ｖｉｉ）ミトコンドリア機能の向上又は維持のうちの少なくとも１つのための、有効量でフィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせを含む、単位剤形である。

【００９１】

[0095]一実施形態では、代謝疲労に関連する生理学的状態には、筋疲労又は筋力低下、エネルギーの欠如、身体エネルギーの欠如、活力の欠如又は活力低下が含まれる。

【００９２】

[0096]更なる実施形態では、単位剤形は、フィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせから本質的になる。いくつかの実施形態では、これらの化合物のうちの１つ以上は、単離された化合物であってもよい。

【００９３】

[0097]本開示はまた、１つ以上の容器内に、フィセチン及び／又はその誘導体とケルセチン及び／又は誘導体との組み合わせの組み合わせを含む、キットを提供する。キットの一実施形態では、１つ以上の容器は、少なくとも１つの第１の容器であって、フィセチン及び／又は誘導体を、少なくとも１つの第２の容器内に収容されたケルセチン及び／又は誘導体とは別に収容する、第１の容器を含み、キットは、フィセチンをケルセチンと単位剤形に混合するための指示書を更に含む。

【００９４】

[0098]キットの一実施形態では、その組み合わせは、１つ以上の予めパッケージ化された単位剤形として一緒に提供されてもよく、例えば、各容器が予めパッケージ化された単位剤形を１つ含有するように、それぞれが乾燥粉末を含有する別個の容器として提供されてもよい。

【００９５】

[0099]別の実施形態では、キットは、一緒に混合して本明細書に開示される組成物の１つ以上を形成するための、複数の組成物を含むことができる。例えば、キットは、互いに関係のある別々の容器中に２つ以上の乾燥粉末を収容することができ、この別々の粉末はそれぞれ、最終的な単位剤形の一部を含有する。このような実施形態の非限定的な例として、キットは、フィセチンを収容する１つ以上の第１の容器を含むことができ、ケルセチンを収容する１つ以上の第２の容器も含むことができる。第１の容器のうちの１つの内容物を第２の容器のうちの１つと混和して、組成物の単位剤形の少なくとも一部を形成することができる。

【００９６】

[0100]上記の投与例は、間断のない連日投与を必要とするものではない。それよりむしろ、投与期間中の２～４日間の中断など、投与には何回かの短期間の中断があってもよい。本発明の組成物の理想的な投与継続期間は当業者により決定され得る。

【実施例】

【００９７】

[0102]以下の非限定的な例は、本明細書に開示される組成物及び方法を裏付ける、実験データを示すものである。

【００９８】

[0103]実施例１

[0104]生細胞におけるフィセチン、ケルセチン及びこれらの組み合わせの効果を試験するために、本発明者らは、ＨｅＬａ細胞におけるミトコンドリアカルシウム上昇を測定した。ＨｅＬａ細胞は、ＡＴＣＣから購入した。ＨｅＬａ細胞を、最小必須培地（ＤＭＥＭ、Ｇｉｂｃｏ）、高グルコース、＋１０％ウシ胎児血清中、５００００個／ウェルの密度で９６ウェルプレートに播種した。ミトコンドリアカルシウム測定は、ミトコンドリアにおいて標的とされるカルシウムセンサーのミトコンドリア変性エクオリンを発現するアデノウイルスに感染させたＨｅＬａ細胞（Ｓｉｒｉｏｎ ｂｉｏｔｅｃｈ製）を使用して行った（Ｍｏｎｔｅｒｏ ｅｔ ａｌ．，２００４）。エクオリン再構成のために、感染の２４時間後、１μＭの野生型のコエレンテラジンを添加した標準培地（１４５ｍＭのＮａＣｌ、５ｍＭのＫＣｌ、１ｍＭの$MgCl_2$、１ｍＭの$CaCl_2$、１０ｍＭのグルコース、及び１０ｍＭのＨｅｐｅｓ、ｐＨ７．４）中で、細胞を室温（２２±℃）で２時間インキュベートした。処理のため、測定の２時間前に細胞培養物又は筋管培養物に、化合物を直接添加した。発光をＦＬＩＰＲ Ｔｅｔｒａ Ａｅｑｕｏｒｉｎ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ）で測定した。細胞を１００μＭのヒスタミンで刺激することによって、ミトコンドリアにおけるカルシウム上昇を得た。前述のようなアルゴリズムを使用して、発光データのカルシウム濃度への変換（Ｃａｌｉｂｒａｔｉｏｎ）を行った（Ａｌ

ｖａｒｅｚ＆Ｍｏｎｔｅｒｏ、２００２）。定量にはＥｘｃｅｌ（Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ）及びＧｈａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ７．０２（ＧｒｈａｐｈＰａｄ）ソフトウェアに基づくカスタムモジュール分析を用いた。

【００９９】

[0105]図２に示されるように、フィセチンとケルセチンとの組み合わせの効果は、ＨｅＬａ細胞におけるミトコンドリアＣａ２＋の上昇によるミトコンドリアの活性化に対するフィセチン又はケルセチン単独の効果よりも大きい。図３に示されるように、フィセチンは、ケルセチンと相乗作用して、ＨｅＬａ細胞におけるミトコンドリアＣａ２＋の上昇によりミトコンドリアを活性化する。

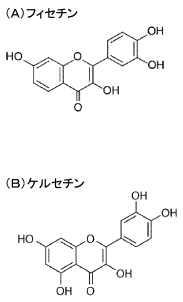
【０１００】

[0106]本明細書で述べる現在の好ましい実施形態に対する様々な変更及び修正が、当業者には明らかとなる点を理解されたい。そのような変更及び修正は、本主題の趣旨及び範囲から逸脱することなく、かつ意図される利点を損なわずに、なされ得る。したがって、このような変更及び修正は、添付の特許請求の範囲によって包含されることが意図されている。

【図面】

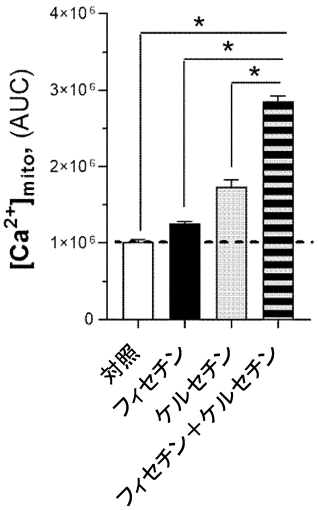
【図１】

FIG 1



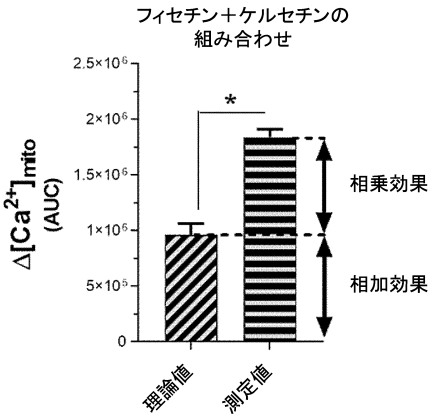
【図２】

FIG.2



【図３】

FIG.3


フィセチン＋ケルセチンの
組み合わせ
2.5×10⁶
2×10⁶
1.5×10⁶
1×10⁶
5×10⁵
0
Δ[Ca²⁺]mito
(AUC)
*
相乗効果
相加効果
理論値
測定値

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/063140

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/366 A61P3/14 A61P21/04 A61P25/28 A61K31/7004
ADD.

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, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/120221 A1 (SMIPHACON RES PVT LTD [IN]; RAMARAO CHANDRASHEKAR [IN] ET AL.) 9 October 2008 (2008-10-09) page 6, paragraph 3 - paragraph 4 -----	1-4, 9-23,25
X	TW 201 004 637 A (POTOMAC INTERNAT CORP [TW]) 1 February 2010 (2010-02-01) claims 3,4 examples 1,2 -----	1-4, 9-23,25
X	US 2019/223486 A1 (CHUNG JIN OH [KR] ET AL) 25 July 2019 (2019-07-25) paragraph [0049] - paragraph [0050] ----- -/--	12-23,25

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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
20 July 2023	31/07/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bonzano, Camilla

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/063140

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KASHYAP DHARAMBIR ET AL: "Fisetin and Quercetin: Promising Flavonoids with Chemopreventive Potential", BIOMOLECULES , vol. 9, no. 5 6 May 2019 (2019-05-06), page 174, XP055816104, DOI: 10.3390/biom9050174 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6572624/pdf/biomolecules-09-00174.pdf	1-25
Y	US 2015/132440 A1 (OWOC JOHN H [US]) 14 May 2015 (2015-05-14) paragraph [0013] - paragraph [0017]	1-25
Y	WO 2006/076681 A2 (SIRTRIS PHARMACEUTICALS INC [US]; MILBURN MICHAEL [US] ET AL.) 20 July 2006 (2006-07-20) claims 1,3,7-9	1-25
T	WU MIN ET AL: "The inhibition mechanism of polyphenols from Phyllanthus emblica Linn. fruit on acetylcholinesterase: A interaction, kinetic, spectroscopic, and molecular simulation study", FOOD RESEARCH INTERNATIONAL, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 158, 10 June 2022 (2022-06-10), XP087116842, ISSN: 0963-9969, DOI: 10.1016/J.FOODRES.2022.111497 [retrieved on 2022-06-10]	
X	US 2016/000852 A1 (ZHAO-WILSON XI [US]) 7 January 2016 (2016-01-07) claims 1-7	1-3,9, 12,20, 22,23

2

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/063140

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008120221 A1	09-10-2008	NONE	
TW 201004637 A	01-02-2010	NONE	
US 2019223486 A1	25-07-2019	CN 109982694 A	05-07-2019
		KR 20180034030 A	04-04-2018
		US 2019223486 A1	25-07-2019
		WO 2018062752 A1	05-04-2018
US 2015132440 A1	14-05-2015	NONE	
WO 2006076681 A2	20-07-2006	AU 2006204699 A1	20-07-2006
		CA 2595159 A1	20-07-2006
		EP 1850840 A2	07-11-2007
		JP 2008527002 A	24-07-2008
		JP 2013082723 A	09-05-2013
		US 2006276393 A1	07-12-2006
		WO 2006076681 A2	20-07-2006
US 2016000852 A1	07-01-2016	EP 3057603 A1	24-08-2016
		US 2015104393 A1	16-04-2015
		US 2016000852 A1	07-01-2016
		WO 2015057726 A1	23-04-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*21/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00	
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｋ	*31/7048(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7048	
Ａ６１Ｋ	*9/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08	
Ａ６１Ｋ	*9/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/14	
Ａ６１Ｋ	*9/48 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48	
Ａ６１Ｐ	*3/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/02	１０１
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

スイス連邦，１０２３ クリシエ，シュマン ド ラ ボーム １０

Ｆターム（参考） 4B018 LB01 LB07 LB08 LB09 LB10 MD01 MD08 MD10 MD20 MD42 MD49 MD52 MD53 MD90 ME14 MF01

4C076 AA11 AA29 AA51 AA53 BB01 CC01 CC09 CC16 CC17 CC22

4C086 AA01 AA02 BA08 EA11 MA02 MA04 MA17 MA36 MA37 MA43 NA05 NA14 ZA02 ZA15 ZA75 ZA81 ZA94 ZB22 ZC21 ZC22