



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117241815 A

(43) 申请公布日 2023.12.15

(21) 申请号 202280031372.3

R·纳瓦尔罗 Y·赫伯特

(22) 申请日 2022.04.28

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038

(30) 优先权数据

63/182,551 2021.04.30 US

专利代理师 王贵杰

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.10.27

(51) Int.Cl.

A61K 36/73 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/061342 2022.04.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/229320 EN 2022.11.03

(71) 申请人 奇华顿股份有限公司

地址 瑞士韦尔涅

(72) 发明人 P·E·R·方卡-贝尔东

S·卡拉法特 C·M·兰兹尼

G·安托尼 R·莱克赞奈特

权利要求书3页 说明书34页 附图5页

(54) 发明名称

组合物

(57) 摘要

本发明涉及组合物,其包含:姜类物质或姜油树脂;特别是高水溶性且具有增加的生物利用率的包含姜类物质或姜油树脂的组合物。本发明还涉及提供这种组合物的方法和这种组合物的用途。

1. 组合物,其包含:
  - (i) 姜类物质;
  - (ii) 阿拉伯树胶;和
  - (iii) 至少一种皂苷。
2. 缓释组合物,其包含:
  - (i) 姜类物质;
  - (ii) 阿拉伯树胶;和
  - (iii) 至少一种皂苷。
3. 组合物,其包含:
  - (i) 姜类物质;
  - (ii) 阿拉伯树胶,瓜耳胶,黄原胶,槐豆胶,黄芪胶或其混合物;和
  - (iii) 至少一种皂苷。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述姜类物质包括6-姜酚,8-姜酚,10-姜酚,6-姜烯酚,8-姜烯酚,10-姜烯酚或其混合物。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中组分(i)是姜油树脂,其任选地通过CO<sub>2</sub>提取获得。
6. 根据权利要求5所述的组合物,其中所述姜油树脂包含至少约10%的姜酚。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述姜类物质获自姜(*Zingiber officinale*)。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含按组合物重量计至少约5%的姜类物质,例如至少约7.5%,或至少约10%,或至少约20%的姜类物质。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述皂苷选自皂树皂苷,丝兰皂苷,茶叶皂苷,甘草皂苷,人参皂苷或其混合物,其任选地为固体形式。
10. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述皂苷是从皂树获得或可从皂树获得的提取物,所述提取物任选地包含大于50%w/w的皂苷。
11. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述树胶(例如阿拉伯树胶)在本发明的组合物中的存在量为所述组合物重量的约20%至约80%,例如所述组合物重量的约50%至约70%,或所述组合物重量的约68%。
12. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述至少一种皂苷的存在量为所述组合物重量的约0.1%至约5%(w/w),例如所述组合物重量的约0.5%至约3%,或约2%,例如1.3至约1.5%。
13. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物为干燥形式,并且颗粒具有的平均直径为约5微米至约1000微米,例如10,20,30,40,50,60,70,80,90,100,150,200,250,300,400,450,500,600,700,800,900微米至约800,700,600,550,500,450,400,350,300,250,200,150,100,90,80,70,60,50,40,30,20,10微米,例如900至800微米,500至600微米,100至500微米,例如200至500微米,例如100至300微米,例如100至250微米,例如140至250微米,例如150至250微米。
14. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,还包含载体,所述载体选自:碳酸钙,二氧化硅,硬脂酸镁,铝的硅酸盐和/或镁的硅酸盐,麦芽糖糊精,抗性麦芽糖糊精,淀粉和其

他可溶性纤维或其混合物。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的组合物作为营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂的用途。

16. 根据权利要求1至14中任一项所述的组合物在制备营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂中的用途。

17. 根据权利要求15或16所述的用途,其中所述营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒制剂或化妆品制剂进一步包含药物/兽医成分,例如赋形剂或载体或(功能性)食品可接受的成分及其适当的混合物。

18. 营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂,其由权利要求1至14中任一项所定义的组合物组成,基本由所述组合物组成或包含所述组合物。

19. 根据权利要求18所述的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒制剂或化妆品制剂,还包含药物/兽医成分,例如赋形剂或载体或(功能性)食品可接受的成分及其适当的混合物。

20. 用于制备权利要求1至14中任一项所定义的组合物的方法,其中所述方法包括以下步骤:

(i) 制备姜类物质(例如姜油树脂)的水溶液;

(ii) 将来自(i)的水溶液与树胶(例如阿拉伯树胶)的水溶液和至少一种皂苷(例如获自或可获自皂树的提取物)以及任选的植物油和/或蔬菜油混合以提供乳液;且任选地

(iii) 干燥(ii)的产物以提供所述组合物。

21. 用于改善哺乳动物中姜类物质的生物可及性,生物利用率,生物功效和/或生物活性的方法,包括以权利要求1至14中任一项所定义的组合物的形式或根据权利要求18或19所述的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,药物或兽医制剂的形式施用所述姜类物质。

22. 权利要求1至14中任一项所定义的组合物或根据权利要求18或19所述的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,药物或兽医制剂用于改善哺乳动物中姜类物质的生物可及性,生物利用率,生物功效和/或生物活性的用途。

23. 提供姜类物质在哺乳动物的肠道中的缓释的方法,包括以权利要求1至14中任一项所定义的组合物的形式或根据权利要求19或20所述的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,药物或兽医制剂的形式使用所述姜类物质。

24. 权利要求1至14中任一项所定义的组合物或根据权利要求18或19所述的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,药物或兽医制剂用于提供姜类物质在哺乳动物的肠道中的缓释的用途。

25. 根据权利要求1至14中任一项所述的组合物或根据权利要求18或19所述的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,药物或兽医制剂,用于预防或治疗胃肠道疾病,原发性痛经,月经大量出血,代谢紊乱,睡眠疾病(例如失眠症),神经精神障碍(例如抑郁和焦虑),神经系统变性疾病(例如精神分裂症,阿尔茨海默病,帕金森病)和/或衰老引起的认知性注意力、警觉性和/或心境下降。

26. 预防或治疗胃肠道疾病,原发性痛经,月经大量出血,代谢紊乱,睡眠疾病(例如失眠症),神经精神障碍(例如抑郁和焦虑),神经系统变性疾病(例如精神分裂症,阿尔茨海默病,帕金森病)和/或衰老引起的认知性注意力、警觉性和/或心境下降的方法,其中所述方法包括向有需要的患者施用根据权利要求1至14中任一项所述的组合物或根据权利要求18或19所述的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,药物或兽医制剂。

27. 根据权利要求1至14中任一项所述的组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗胃肠道疾病,原发性痛经,月经大量出血,代谢紊乱,睡眠疾病(例如失眠症),神经精神障碍(例如抑郁和焦虑),神经系统变性疾病(例如精神分裂症,阿尔茨海默病,帕金森病)和/或衰老引起的认知性注意力、警觉性和/或心境下降。

28. 根据权利要求21至27中任一项所述的方法或用途,其中所述姜类物质包括6-姜酚,8-姜酚,10-姜酚,6-姜烯酚,8-姜烯酚,10-姜烯酚或其混合物。

29. 根据权利要求21至28中任一项所述的方法或用途,其中所述哺乳动物是人。

30. 根据权利要求21至29中任一项所述的方法或用途,其中所述姜类物质以如下的量提供:每kg体重约0.08mg的姜类物质至每kg体重约6.5mg,例如每kg体重1.5mg的姜类物质,每kg体重1.6mg的姜类物质,每kg体重0.2mg的姜类物质,每kg体重0.5mg的姜类物质,每kg体重1mg的姜类物质,每kg体重2mg的姜类物质,每kg体重3mg的姜类物质,每kg体重3.4mg的姜类物质或每kg体重5mg的姜类物质。

## 组合物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及包含姜的组合物,或特别地涉及包含高度水不溶性的姜油树脂的组合物。姜类物质(Gingeroids)定义为姜酚(gingerols)(包括但不限于6-姜酚,8-姜酚和10-姜酚)和姜烯酚(shogaols)(包括但不限于6-姜烯酚,8-姜烯酚和10-姜烯酚)的总和。本发明还涉及提供这种组合物的方法和这种组合物的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 在本说明书中对明显在先公开的文献的列举或讨论不应当必然地被视为承认该文献是现有技术的一部分或者是公知常识。

[0004] 姜(Ginger),姜(Zingiber officinale)的根茎,属于姜科(Zingiberaceae)植物,多年来一直被用作辛香料。姜含有多种不同浓度的挥发性和非挥发性化合物,这取决于植物的种植地点以及收获和加工植物的方法。姜中的主要成分包括碳水化合物,脂类,萜烯和酚类化合物。酚类化合物包括姜酚,姜酮酚(paradol)和姜烯酚。

[0005] 自古以来,根茎就被用于各种传统医学体系中,以治疗感冒,发烧,喉咙痛,传染病,关节炎,风湿病,扭伤,肌肉疼痛,疼痛,痉挛,高血压,痴呆,偏头痛,神经疾病,龋炎,牙痛,哮喘,中风和糖尿病并且还用作治疗各种胃病如便秘,腹泻,消化不良,嗝气,腹胀,胃炎,上腹不适,胃溃疡,积滞,恶心和呕吐的家庭疗法(Giacosa,A.,et al.(2015).Eur Rev Med Pharmacol Sci,19(7),1291-6.;Haniadka,R.,et al.(2013).Food&function,4(6),845-855.;Lete,I.,&Allué,J.(2016).The Effectiveness Of Ginger In The Prevention Of Nausea And Vomiting During Pregnancy And Chemotherapy(jurnal).Spain:Clinical Management Unit of Obstetrics and Gynecology,Hospital Universitario Araba,Vitoria,Spain.Plant Physiology Laboratory,Faculty of Biosciences,Universitat Autónoma de Barcelona,Bellatera,Spain.)。

[0006] 姜在人类中的医学应用的这一长期和确定的历史,加上对自然疗法的兴趣增加,已经刺激了临床试验,以科学地评价姜在许多疾病,特别是胃肠道疾病中作为辅助疗法或作为补充和替代药物的有效性(Lete,I.,&Allué,J.(2016).The Effectiveness of Ginger In The Prevention of Nausea And Vomiting During Pregnancy And Chemotherapy(jurnal).Spain:Clinical Management Unit of Obstetrics and Gynecology,Hospital Universitario Araba,Vitoria,Spain.Plant Physiology Laboratory,Faculty of Biosciences,Universitat Autónoma de Barcelona,Bellatera,Spain.Lete&Allué,2016)。

[0007] 然而,尽管姜已显示出对许多人类疾病的功效,但也已知由于姜的吸收,快速代谢和快速全身消除,其生物利用率有限。研究发现,高度富含姜类物质例如油树脂的姜提取物难溶于水。

[0008] 快速代谢,姜的水溶性和姜的组织吸收极大地限制了姜的潜在用途,包括姜类物质(如本文所用,指姜酚和姜烯酚,特别是6,8和10姜酚和6,8和10姜烯酚)在治疗病症例如胃肠道疾病中的潜在用途。

[0009] 本发明试图解决上述与姜在水中溶解性差有关的问题,并提供一种包含姜/姜类物质的组合物,所述组合物在生理pH下在水中是高度可溶性和稳定的。

[0010] 发明公开

[0011] 本发明人惊奇地发现,包含姜油树脂或姜类物质,树胶(例如阿拉伯树胶)和至少一种皂苷(例如获自或可获自皂树(*quillaja*)的提取物)的组合物提供了姜类物质的缓释,在生理pH下是高度水溶性和稳定的,并且具有增加的所述姜类物质的生物可及性,生物利用率,生物功效和/或生物活性。

[0012] 根据本发明,提供了一种组合物,其包含:

[0013] (i) 姜类物质;

[0014] (ii) 阿拉伯树胶,瓜耳胶,黄原胶(*xanthan gum*),槐豆胶,黄芪胶或其混合物;和

[0015] (iii) 至少一种皂苷。

[0016] 此外,根据本发明,提供了一种缓释组合物,其包含:

[0017] (i) 姜类物质;

[0018] (ii) 阿拉伯树胶,瓜耳胶,黄原胶,槐豆胶,黄芪胶或其混合物;和

[0019] (iii) 至少一种皂苷。

[0020] 这类组合物在下文中可称为“本发明的组合物”。

[0021] 根据本发明,术语“缓释”是指延迟释放和延长释放。这意味着活性成分(姜类物质)在至少30分钟后释放,然后在至少1,4或至少8小时的延长时间内释放。

[0022] 本发明的发明人已经表明,在本发明的组合物中,活性物质(姜类物质)的释放比对照姜提取物慢得多。缓释效果如表11和13所示,其中在制剂之间相似的 $T_{max}$ 下,血液中最最大姜类物质水平相似,而与姜粉和姜5%相比,本发明的组合物在任何时间点(30min,1,2,4和8小时)提供了较慢的血液中姜类物质浓度降低。这导致本发明的组合物与姜粉相比半衰期增加2,84倍,并且本发明的组合物与姜5%相比半衰期增加1,8倍。

[0023] 本发明的组合物中使用的姜类物质可以从任何来源获得。然而,优选的是姜类物质从天然来源获得,即姜类物质不是合成的,而是基于植物的。

[0024] 在本发明中,姜类物质定义为姜酚(包括但不限于6-姜酚,8-姜酚和10-姜酚)和姜烯酚(包括但不限于6-姜烯酚,8-姜烯酚和10-姜烯酚)的总和。其他姜酚和姜烯酚也可存在于本发明的组合物中,例如12-姜酚。

[0025] 所述组合物可以包含按组合物重量计至少约5%的姜类物质,例如至少约7.5%,或至少约10%,或至少约20%的姜类物质。

[0026] 例如,姜类物质可以以组合物重量的约5%至约60%,例如约7.5%至约50%,或约10%至约40%的量存在。

[0027] 姜类物质可以从姜(*Zingiber officinale*)的根(根茎)获得或可从其获得。可以通过从姜(*Zingiber officinale*)的根(根茎)中提取和任选地纯化来提供姜类物质。本发明中的那些姜提取物包括但不限于姜油树脂,脱脂姜油树脂及其混合物。因此,姜类物质可以是姜(*Zingiber officinale*)的根(根茎)的提取物或纯化提取物(例如姜油树脂,脱脂姜油树脂及其混合物)的形式,其中所述提取物包含约10%至约100%的姜类物质,例如约10%,15%,20%,25%,30%,35%,40%,45%,50%,55%,60%,65%,70%,75%,80%,85%或90%至约95%,90%,85%,80%,75%,70%,65%,60%,55%,50%或45%的姜类物

质。

[0028] 当姜类物质以姜 (*Zingiber officinale*) 的根 (根茎) 提取物 (例如姜油树脂, 脱脂姜油树脂及其混合物) 的形式提供时, 可以使用有机溶剂或非有机溶剂或其混合物提取姜 (*Zingiber officinale*) 的根 (根茎), 姜油树脂, 脱脂姜油树脂及其混合物。

[0029] 例如, 取决于所用的溶剂, 姜 (*Zingiber officinale*) 的根 (根茎) 可以在0至150°C的一个或多个温度下用有机溶剂进行提取。有机溶剂提取物可以通过本领域已知的任何方法从剩余的姜根 (根茎) 中分离。有机提取物可以任选地使用本领域已知的任何合适的方法进行浓缩。

[0030] 合适的有机溶剂的实例包括但不限于烃类, 例如戊烷, 石油醚, 己烷, 庚烷或环己烷; 醇类, 例如甲醇, 2-甲氧基乙醇, 乙醇, 正丙醇, 异丙醇, 丁醇的所有异构体, 苄醇, 1,2,6-三羟基己烷, 乙二醇, 1,2-丙二醇, 一缩二丙二醇, 1,3-丁二醇, 2-丁氧基乙醇, 1,3-丁二醇, 甘油; 酯类, 例如乙酸乙酯, 乙酸异丙酯, 乙酸2-丁氧基乙酯, 甘油酯类, 例如二乙酸甘油酯, 三乙酸甘油酯, 三丁酸甘油酯; 醚类, 例如乙醚, 2-乙氧基乙醇; 酮类, 例如丙酮, 2-丁酮; 甜菜碱, 甲苯, 氯化或氟化烃, 例如二氯甲烷; 及其混合物, 任选地与水混合, 包括低共熔混合物。在优选的实施方案中, 所述有机溶剂是乙酸乙酯。

[0031] 例如, 这取决于所用的溶剂, 姜 (*Zingiber officinale*) 的根 (根茎) 可以在0至150°C的一个或多个温度下用醇溶剂或水-醇溶剂进行提取。例如, 基于醇的提取溶剂可以是水/甲醇 (即, 水和甲醇的混合物) 或水/乙醇 (即水和乙醇的混合物) 或甲醇或乙醇。有机溶剂提取物可以通过本领域已知的任何方法从姜渣 (ginger grounds) 的剩余根 (根茎) 中分离。醇提取物或水-醇提取物可以任选地使用本领域已知的任何合适的方法进行浓缩。

[0032] 当提取溶剂包括水/醇混合物时, 水与醇的比例可以为约25:75至约1:99, 例如约20:80至约5:95, 或约10:90。例如, 提取溶剂可以是水/乙醇, 其比例为约25:75至约1:99, 例如约20:80至约5:95, 或约10:90。

[0033] 或者, 姜 (*Zingiber officinale*) 的根 (根茎) 可以使用CO<sub>2</sub>提取来提取。

[0034] 然后将提取物 (例如有机提取物或CO<sub>2</sub>提取物) 进一步纯化以提供纯化的姜类物质提取物, 其按提取物的重量计包含约10%至约100%的姜类物质, 例如约10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%或90%至约95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%或45%的姜类物质。

[0035] 提取物的纯化可以使用本领域已知的技术进行。通常, 使用基于醇的溶剂例如100%甲醇或100%乙醇纯化提取物。

[0036] 可以任选地干燥提取物以除去任何过量的溶剂。

[0037] 姜类物质可以以液体或粉末 (例如粉末) 的形式提供。例如粉末状的姜提取物。在优选的实施方案中, 姜类物质以油树脂的形式提供。

[0038] 如上所述, 本文所用的术语“姜类物质”包括但不限于6,8和10姜酚和6,8和10姜烯酚。

[0039] 当姜类物质以如前所定义的姜 (*Zingiber officinale*) 的根 (根茎) 提取物 (例如姜油树脂, 脱脂姜油树脂及其混合物) 的形式提供时, 所述组合物可以包含的提取物的量为组合物重量的至少10%, 例如至少15%, 至少20%, 至少30%, 或至少40%, 或至少50%。

[0040] 例如, 所述组合物可以包含前述的姜 (*Zingiber officinale*) 的根 (根茎) 提取物

(例如姜油树脂,脱脂姜油树脂及其混合物),其量为组合物重量的约10%至约40%,例如组合物重量的约15%至约30%。

[0041] 例如,所述组合物可以包含约25%(即,30%)至约35%的姜(*Zingiber officinale*)的根(根茎)提取物(例如姜油树脂,脱脂姜油树脂及其混合物),其中姜(*Zingiber officinale*)的根(根茎)提取物(例如姜油树脂,脱脂姜油树脂及其混合物)包含按姜(*Zingiber officinale*)的根(根茎)提取物的重量计约5%,10%,20%,30%,40%至约50%,60%,70%,80%或约99%,例如约10%至20%,例如11%的姜类物质(例如姜油树脂,脱脂姜油树脂及其混合物),从而提供包含按组合物重量计约5%至30%的姜类物质的组合物。

[0042] 可以优选以姜油树脂的形式提供姜类物质。

[0043] 因此,本发明还提供了一种组合物,其包含:

[0044] (i) 姜油树脂;

[0045] (ii) 阿拉伯树胶,瓜耳胶,黄原胶,槐豆胶,黄芪胶或其混合物;和

[0046] (iii) 至少一种皂苷。在优选的实施方案中,树胶是阿拉伯树胶。

[0047] 姜油树脂可通过姜根的超临界CO<sub>2</sub>提取获得。

[0048] 在某些实施方案中,当组合物包含姜油树脂时,所述姜油树脂在组合物中的存在量可以为组合物重量的至少10%,例如组合物重量的至少15%,至少20%,至少30%,或至少40%,或至少50%。例如,组合物可以包含按组合物重量计10%至约40%的姜油树脂,例如按组合物重量计15%至约30%的姜油树脂。

[0049] 在某些实施方案中,最终组合物包含按组合物重量计至少5%的姜类物质,例如按组合物重量计至少10%,至少15%,至少20%,至少30%,或至少40%,或至少50%的姜类物质。

[0050] 例如,组合物可以包含按组合物重量计约25%(即30%)至约35%的姜油树脂,其中所述姜油树脂包含按姜油树脂重量计约11%的姜类物质,从而提供包含按组合物重量计约5%至约30%的姜类物质的组合物。

[0051] 实际上商业化的姜油树脂是液体产品,其具有高含量的酯类和脂肪酸。在从姜中提取姜类物质的过程中,由于姜类物质的化学特性,富含姜类物质的提取物也富含酯类。其他天然成分,如来自富含姜黄素类物质的姜黄的姜黄素提取物,以粉末形式存在,其具有低或非常低的脂肪含量。这些姜黄素类物质通常以晶体形式存在。

[0052] 在某些实施方案中,所述姜油树脂,脱脂油树脂及其混合物具有的酯类含量为至少40%,例如至少50%,例如至少70%。

[0053] 在某些实施方案中,所述姜油树脂具有的酯类含量为至少40%,例如至少50%,例如至少70%。

[0054] 在某些实施方案中,所述姜类物质以提取物例如油树脂的形式提供,并且不形成晶体。

[0055] 因此,本发明还提供了一种组合物,其包含:

[0056] (i) 姜油树脂;

[0057] (ii) 阿拉伯树胶,瓜耳胶,黄原胶,槐豆胶,黄芪胶或其混合物,优选阿拉伯树胶;和

[0058] (iii) 至少一种皂苷,其中所述姜油树脂包含至少30%的姜类物质和至少50%的酯类,例如至少70%的酯类。

[0059] 因此,本发明还提供了一种组合物,其包含:

[0060] (i) 姜油树脂;

[0061] (ii) 阿拉伯树胶,瓜耳胶,黄原胶,槐豆胶,黄芪胶或其混合物,优选阿拉伯树胶;和

[0062] (iii) 至少一种皂苷,其中所述姜油树脂包含至少30%的姜类物质和至少50%的酯类,例如至少70%的酯类,并且任选地,其中所述组合物是包含平均直径为150至300且D90为280至500的颗粒的干燥组合物。

[0063] 因此,本发明还提供了一种组合物,其包含:

[0064] (i) 姜油树脂;

[0065] (ii) 阿拉伯树胶,瓜耳胶,黄原胶,槐豆胶,黄芪胶或其混合物,优选阿拉伯树胶;和

[0066] (iii) 至少一种皂苷,其中最终组合物包含按组合物重量计至少5%的姜类物质,例如按组合物重量计至少10%,至少15%,至少20%,至少30%,或至少40%,或至少50%的姜类物质,和

[0067] 任选地,其中所述组合物是包含平均直径为150至300且D90为280至500的颗粒的干燥组合物。

[0068] 所述树胶,例如阿拉伯树胶,瓜耳胶,黄原胶,槐豆胶,黄芪胶或其混合物,可以以组合物重量的约20%至约80%,例如组合物重量的约50%至约70%或组合物重量的68%的量存在于本发明的组合物中。在某些优选的实施方案中,所述树胶(例如阿拉伯树胶)在本发明的组合物中的存在量可以为组合物重量的约20%至约80%,例如组合物重量的约50%至约70%或组合物重量的68%。

[0069] 如前所定义天然树胶通常是市售的并且是高度纯化的。在某些实施方案中,所述树胶(例如阿拉伯树胶,瓜耳胶,黄原胶,槐豆胶,黄芪胶或其混合物)是食品级的。

[0070] 在优选的实施方案中,所述树胶是阿拉伯树胶。

[0071] 根据本发明,提供了一种组合物,其包含:

[0072] (i) 姜类物质;

[0073] (ii) 阿拉伯树胶,瓜耳胶,黄原胶,槐豆胶,黄芪胶或其混合物;和

[0074] (iii) 至少一种皂苷,其中所述组合物包含按组合物重量计至少5%的姜类物质,例如按组合物重量计至少10%,至少15%,至少20%,至少30%,或至少40%,或至少50%的姜类物质,

[0075] 其中所述树胶(例如阿拉伯树胶)的存在量为组合物重量的约20%至约80%,例如组合物重量的约50%至约70%,或约68%,

[0076] 并且任选地,其中所述组合物是包含平均直径为150至300且D90为280至500的颗粒的干燥组合物。

[0077] 因此,本发明还提供了一种组合物,其包含:

[0078] (i) 姜油树脂,其包含姜类物质;

[0079] (ii) 阿拉伯树胶,瓜耳胶,黄原胶,槐豆胶,黄芪胶或其混合物,优选阿拉伯树胶;

和

[0080] (iii) 至少一种皂苷,

[0081] 其中所述组合物包含按组合物重量计至少5%的姜类物质,例如按组合物重量计至少10%,至少15%,至少20%,至少30%,或至少40%,或至少50%的姜类物质,

[0082] 其中所述树胶(例如阿拉伯树胶)的存在量为组合物重量的约20%至约80%,例如组合物重量的约50%至约70%,或约68%,

[0083] 并且任选地,其中所述组合物是包含平均直径为150至300且D90为280至500的颗粒的干燥组合物。

[0084] 皂苷是一组天然存在的糖苷,主要在植物界中发现。它们包含与糖链单元偶联的非碳水化合物苷元。皂苷分为两组:甾体皂苷和三萜皂苷。到目前为止,已经鉴定了超过100种甾体皂苷和甚至更高数量的三萜皂苷。(K.Hostettmann,&A.Marston,Saponins (Cambridge University Press 1995)。本发明的皂苷可以是天然来源的或合成来源的,它可以是一种或多种来自相同或不同来源的皂苷。

[0085] 例如,皂苷可以获自或可获自植物,例如大豆,菜豆,豌豆,燕麦,茄属(*Solanum*)和葱属(*Allium*)物种,番茄,芦笋,茶,花生,菠菜,甜菜,山药,黑莓,甘草根,报春花根,美远志,茶,甘草,人参,皂树属(*Quillaja*) (例如皂树(*Quillaja saponaria*)),丝兰属(例如宽叶丝兰(*Yucca shidigera*))和/或丝石竹属(*Gyposphila*)。在一个实施方案中,所述皂苷是皂树皂苷。在优选的实施方案中,所述皂苷不是姜皂苷。

[0086] 本发明中使用的所述一种或多种皂苷可以是高度纯化的或可以是天然提取物。

[0087] 如本文所用,术语“皂树皂苷”,“丝兰皂苷”,“燕麦皂苷”等是指可以从皂树科(*quillaja family*)或丝兰科(*yucca family*)的任何成员或含有皂苷(例如前述皂苷)的任何植物获得或可获得的一种或多种皂苷。皂树皂苷或皂树皂苷的混合物(或丝兰皂苷或丝兰皂苷的混合物)可以是合成或天然来源的。

[0088] 如本领域技术人员将理解的,如本文所用,术语“可从.....获得”是指皂苷可以从植物获得,或者可以从植物分离,或者可以从替代来源获得,例如通过化学合成或酶促生产。然而,如本文所用的术语“获得的”意指皂苷直接来源于植物。例如,在一个实施方案中,皂苷可以是“包含皂苷的天然提取物”。

[0089] 所述至少一种皂苷可以是天然或合成来源的。

[0090] “纯化的皂苷”是指天然或合成来源的一种或多种皂苷,其具有至少约80%,至少约90%,至少约95%,至少约99%,至少约99.9%的浓度的一种或多种如前所述的皂苷(例如皂树皂苷和/或丝兰皂苷)。

[0091] “包含皂苷的提取物”是指包含至少一种类型的如前所述的皂苷的任何天然提取物,其可以源自例如但不限于大豆,菜豆,豌豆,燕麦,茄属和葱属物种,番茄,芦笋,茶,花生,菠菜,甜菜,山药,黑莓,甘草,报春花根,美远志,皂树属(例如皂树),丝兰属(例如宽叶丝兰)和/或丝石竹属。

[0092] 根据本发明,所述至少一种皂苷可以源自单一来源或源自多种来源。

[0093] 根据本发明,所述至少一种包含皂苷的提取物可以源自单一来源或源自多种来源。

[0094] 丝兰的实例包括但不限于千手丝兰(*Yucca aloifolia*),极狭丝兰(*Yucca*

angustissima), 阿肯色丝兰 (*Yucca arkansana*), 香蕉丝兰 (*Yucca baccata*), 纳瓦霍丝兰 (*Yucca baileyi*), 短叶丝兰 (*Yucca brevifolia*), 平原丝兰 (*Yucca campestris*), 楞次丝兰 (*Yucca capensis*), 大丝兰 (*Yucca carnerosana*), *Yucca cernua*, 科阿韦拉丝兰 (*Yucca coahuilensis*), 巴克尔丝兰 (*Yucca constricta*), 线丝兰 (*Yucca decipiens*), 索诺拉州丝兰 (*Yucca declinata*), 德斯丝兰 (*Yucca de-smetiana*), *Yucca data*, 安氏丝兰 (*Yucca endlichiana*), 法克森丝兰 (*Yucca faxoniana*), 柔软丝兰 (*Yucca filamentosa*), 树丝兰 (*Yucca filifera*), 软叶丝兰 (*Yucca flaccida*), 巨丝兰 (*Yucca gigantean*), 小丝兰 (*Yucca glauca*), 凤尾丝兰 (*Yucca gloriosa*), 大花丝兰 (*Yucca grandiflora*), 哈里曼丝兰 (*Yucca harrimaniae*), *Yucca intermedia*, 哈利斯科州丝兰 (*Yucca jaliscensis*), 热带丝兰 (*Yucca lacandonica*), 线叶丝兰 (*Yucca linearifolia*), *Yucca luminosa*, 马德里丝兰 (*Yucca madrensis*), 米斯泰克丝兰 (*Yucca mixteca*), *Yucca necopina*, 新墨西哥丝兰 (*Yucca neomexicana*), 苍白丝兰 (*Yucca pallida*), 佩里科丝兰 (*Yucca periculosa*), 巴雷特丝兰 (*Yucca potosina*), 克雷塔罗丝兰 (*Yucca queretaroensis*), 圣安吉洛丝兰 (*Yucca reverchonii*), 鸟喙丝兰 (*Yucca rostrata*), 变叶丝兰 (*Yucca rupicola*), 宽叶丝兰 (*Yucca schidigera*), 肖特丝兰 (*Yucca schottii*), *Yucca sterilis*, *Yucca tenuistyla*, 窄叶丝兰 (*Yucca thompsoniana*), 特莱氏丝兰 (*Yucca treculeana*), 犹他丝兰 (*Yucca utahensis*) 或达提里罗丝兰 (*Yucca valida*)。在某些优选的实施方案中, 丝兰是宽叶丝兰。

[0095] 最丰富的宽叶丝兰茎/树皮皂苷是甾体皂苷。它们在其苷元的结构上不同, 根据该结构, 它们被分类为螺甾烷-或呋喃甾烷-型衍生物。初级皂苷是皂苷配基的三个C-25差向异构对的糖苷: 菝葜皂苷元 (*sarsapogenin*) 和异菝葜皂苷元 (*smilagenin*), 马尔可皂苷元 (*markogenin*) 和沙漠皂苷元 (*samogenin*), 吉托皂苷元 (*gitogenin*) 和新替告皂苷元 (*neogotogenin*)。在螺甾烷或呋喃甾烷衍生物中, C-3碳水化合物链典型地为具有五吡喃糖基和/或六吡喃糖基单元的支链低聚糖。就呋喃甾烷双糖链配糖体 (*bidesmosides*) 而言, C-26连接的碳水化合物通常相当于己吡喃糖。应当注意, 其他皂苷配基的衍生物作为少量化合物存在于宽叶丝兰茎/树皮中。

[0096] 皂树属的实例包括但不限于柳叶皂树 (*Quillaja brasiliensis*), *Quillaja lanceolata*, *Quillaja lancifolia*, *Quillaja molinae*, *Quillaja petiolaris*, *Quillaja poeppigii*, 皂树 (*Quillaja saponaria*), *Quillaja sellowiana* 或 *Quillaja smegmadermos*。在某些优选的实施方案中, 皂树属是皂树。

[0097] 目前用于测量甾体皂苷的经典方法包括分光光度测量, 泡沫高度测量或重量测量法。HPLC/ELSD技术是一种准确且可靠的方法, 其产生适当的可重复性和再现性的结果。

[0098] 本领域技术人员将理解, 如本文所用, 植物名称可以指作为整体的植物, 或指植物的任何部分, 例如根, 茎或树干, 树皮, 叶, 花, 花茎或种子或其组合。这些植物部分可以新鲜使用或干燥使用, 并且可以是完整的, 粉碎的, 捣碎的, 研细或磨碎的。还考虑了来自植物的任何一个或多个部分的提取物。

[0099] 皂苷提取物可以使用与前述用于姜提取物类似的提取方法获得。在优选的实施方案中, 溶剂是甲醇/水 (例如70:30v/v), 并且温育时间为在环境温度下24小时。另一种提取溶剂可以仅是水。在一个具体实施方案中, 将包含皂树属的材料与温度为50至100°C (例如50至60°C或100°C) 的水一起温育。提取可以使用索氏装置或通过浸渍和过滤进行。温育时

间可以是几小时(如10小时)至24小时或更长时间。

[0100] 包含皂苷的提取物可以包括不是皂苷的其他化合物,例如天然存在的糖成分(glicocomponents),多酚,盐和糖。

[0101] 在某些实施方案中,纯化的皂苷或“包含皂苷的天然提取物”来自宽叶丝兰和/或皂树。此外,所述至少一种皂苷或包含皂苷的提取物可以选自甾体皂苷和三萜皂苷及其混合物。。

[0102] 在优选的实施方案中,所述至少一种皂苷(例如纯化的皂苷或皂苷提取物)获自或可获自皂树属(例如皂树)。

[0103] 在另一个优选的实施方案中,所述至少一种皂苷(例如纯化的皂苷或皂苷提取物)获自或可获自丝兰属(例如宽叶丝兰)。

[0104] 在另一个优选的实施方案中,所述至少一种皂苷(例如纯化的皂苷或皂苷提取物)获自或可获自皂树属(例如皂树)和丝兰属(例如宽叶丝兰)。

[0105] 本申请涉及丝兰属或皂树属提取物,汁液或包含皂苷的任何其他产品,更确切地说,皂苷相当于任何丝兰或皂树皂苷结构。在本申请中可以使用在转化糖或本领域公知的任何其他干燥载体存在下的宽叶丝兰或皂树提取物或喷雾干燥的提取物。

[0106] 在本发明的某些实施方案中,所述至少一种皂苷是天然提取物,例如皂树提取物,茶叶提取物,甘草提取物,甜菜根提取物,甜菜提取物,人参提取物,燕麦提取物,丝兰提取物或其混合物,其包含至少5%w/w,或至少10%w/w,或至少15%w/w,或至少20%w/w,或至少25%w/w,或至少30%w/w,或至少35%w/w,或至少40%w/w,或至少50%w/w,或至少60%w/w,或至少70%w/w,或至少80%w/w,或至少95%w/w的皂苷(或基本由其组成/由其组成)。在一个实施方案中,皂苷组分可以是含有至少60%皂苷,例如至少80%w/w的如前所定义的皂苷(例如三萜皂苷和甾体皂苷)的皂树提取物。

[0107] 所述至少一种皂苷(例如皂树皂苷)可以以组合物重量的约0.1%至约5%(w/w),例如组合物重量的约0.5%至约3%,或约2%,例如1.3至约1.5%的量存在于本发明的组合物中。

[0108] 正如本领域技术人员所理解的,本文所用的术语“可获自”是指提取物(例如皂树提取物)可以获自皂树属植物(例如皂树(*Quillaja Saponaria* Molina)),或者可以从皂树属植物中分离,或者可以获自可替代来源,例如通过化学合成或酶促生产。而本文所用的术语“获得”是指提取物直接来源于植物,例如皂树属植物。

[0109] 在一个实施方案中,所述皂苷是获自或可获自皂树的提取物,在组合物中可以包含至少50%的皂苷,例如至少60%的皂苷或至少65%的皂苷,按皂树提取物的重量计。例如,组合物中使用的皂树可以包含按皂树提取物的重量计约50%至约80%,或约60%至约75%的皂苷。

[0110] 本发明的方法中使用的皂苷(例如获自或可获自皂树的提取物)可以是任何形式,例如液体或固体。例如,所述皂苷(例如皂树提取物)可以以固体例如粉末的形式使用。

[0111] 当存在于组合物中时,可以将水和/或其他溶剂例如醇加入到固体或液体皂树中。例如,皂树可以作为水溶液存在于组合物中。

[0112] 根据本发明,提供了一种组合物,其包含:

[0113] (i) 姜类物质;

[0114] (ii) 阿拉伯树胶, 瓜耳胶, 黄原胶, 槐豆胶, 黄芪胶或其混合物; 和

[0115] (iii) 至少一种皂苷, 其中最终组合物包含按组合物重量计至少5%的姜类物质, 例如按组合物重量计至少10%, 至少15%, 至少20%, 至少30%, 或至少40%, 或至少50%的姜类物质,

[0116] 其中所述皂苷(例如皂树皂苷)在组合物中的存在量为组合物重量的约0.1%至约5% (w/w), 例如组合物重量的约0.5%至约3%, 或约2%, 例如1.3至约1.5%,

[0117] 并且任选地, 其中所述组合物是包含平均直径为150至300且D90为280至500的颗粒的干燥组合物。

[0118] 因此, 本发明还提供了一种组合物, 其包含:

[0119] (i) 姜油树脂, 其包含姜类物质;

[0120] (ii) 阿拉伯树胶, 瓜耳胶, 黄原胶, 槐豆胶, 黄芪胶或其混合物, 优选阿拉伯树胶; 和

[0121] (iii) 至少一种皂苷,

[0122] 其中最终组合物包含按组合物重量计至少5%的姜类物质, 例如按组合物重量计至少10%, 至少15%, 至少20%, 至少30%, 或至少40%, 或至少50%的姜类物质,

[0123] 其中所述皂苷(例如皂树皂苷)在组合物中的存在量为组合物重量的约0.1%至约5% (w/w), 例如组合物重量的约0.5%至约3%, 或约2%, 例如1.3至约1.5%,

[0124] 并且任选地, 其中所述组合物是包含平均直径为150至300且D90为280至500的颗粒的干燥组合物。

[0125] 因此, 本发明还提供了一种组合物, 其包含:

[0126] (i) 姜油树脂, 其包含姜类物质;

[0127] (ii) 阿拉伯树胶, 瓜耳胶, 黄原胶, 槐豆胶, 黄芪胶或其混合物, 优选阿拉伯树胶; 和

[0128] (iii) 至少一种皂苷,

[0129] 其中最终组合物包含按组合物重量计至少5%的姜类物质, 例如按组合物重量计至少10%, 至少15%, 至少20%, 至少30%, 或至少40%, 或至少50%的姜类物质,

[0130] 其中所述树胶(例如阿拉伯树胶)的存在量为组合物重量的约20%至约80%, 例如组合物重量的约50%至约70%, 或约68%,

[0131] 其中所述皂苷(例如皂树皂苷)以组合物重量的约0.1%至约5% (w/w), 例如组合物重量的约0.5%至约3%, 或约2%, 例如1.3至约1.5%的量存在, 并且任选地, 其中所述组合物是包含平均直径为150至300的和D90为280至500的颗粒的干燥组合物。

[0132] 所述组合物可以任选地包含食品可接受的碱金属碳酸盐或碱土金属碳酸盐, 例如碳酸钙。所述碱金属碳酸盐或碱土金属碳酸盐在组合物中的存在量可以为组合物重量的约%至约20%碱金属碳酸盐或碱土金属碳酸盐, 例如约2.5%至约10%, 或约5%。

[0133] 除非本文另有说明, 否则所列出的重量百分比是基于所获得的(干燥/液体)组合物的总重量(w/w)。

[0134] 本发明还提供了一种制备如前所定义的组合物的工艺或方法(或本发明的制备工艺或制备方法), 其中所述方法包括以下步骤:

[0135] (i) 制备树胶(例如阿拉伯树胶)和至少一种皂苷的水溶液;

[0136] (ii) 将来自 (i) 的水溶液与姜类物质(gingenoids)和任选的碳酸钙混合,以提供乳液。在优选的实施方案中,所述姜类物质以姜油树脂的形式提供。在仍然更优选的实施方案中,所述姜油树脂具有的酯类含量为至少40%,例如至少50%,例如至少70%。

[0137] 在某些实施方案中,可以使用前述的天然树胶(阿拉伯树胶,瓜耳胶,黄原胶,槐豆胶,黄芪胶或其混合物)。因此,在某些实施方案中,本发明提供了一种制备如前所定义的组合物的方法,其中所述方法包括以下步骤:

[0138] (i) 制备阿拉伯树胶,瓜耳胶,黄原胶,槐豆胶,黄芪胶或其混合物和至少一种皂苷的水溶液;

[0139] (ii) 将来自 (i) 的水溶液与姜类物质和任选的碳酸钙混合,以提供乳液。

[0140] 在优选的实施方案中,所述姜类物质以液体形式的姜油树脂的形式提供。在仍然更优选的实施方案中,所述姜油树脂具有的酯类含量为至少40%,例如至少50%,例如至少70%。

[0141] 在优选的实施方案中,将混合物均化。

[0142] 使用本发明的方法获得的乳液可以具有平均直径为0.05至100微米,例如0.1至100,例如0.1至90,0.1至50,例如0.1至10,例如0.05至10,0.05至9,0.05至8,0.05至6,0.05至5,0.05至3,0.05至2,例如0.1至10,0.1至9,0.1至8,0.1至6,0.1至5,0.1至3,0.1至2,0.1至1,例如0.1至0.2,0.1至0.3,0.1至0.4,0.1至0.5,0.1至0.7,0.1至0.9,0.2至0.6,0.2至0.5,0.2至0.8,0.2至0.9,0.3至0.9,0.3至1,例如0.9至10,例如10至80,例如10至70,例如10至50,例如20至50,例如20至30,0.5至30微米,例如0.9至10微米的液滴。

[0143] 在某些实施方案中,所述液滴可以具有约0.05,0.1,0.2,0.3,0.4,0.5,0.6,0.7,0.8,0.9,1,1.2,1.3,1.4,1.5,1.6,1.7,1.8,1.9,2,3,4,5,6,7,8,9,10,15,20,25,30,35,40或45微米的平均直径。

[0144] 步骤(ii)形成的乳液的液滴大小也可以表示为D90。D90描述了这样的直径,其中90%的分布具有较小的液滴尺寸,10%具有较大的液滴尺寸。

[0145] 使用本发明的方法获得的乳液可以具有粒度D90为0.05至500微米,例如0.1至100,例如0.1至90,0.1至50,例如0.1至10,例如0.05至10,0.05至9,0.05至8,0.05至6,0.05至5,0.05至3,0.05至2,例如0.1至10,0.1至9,0.1至8,0.1至6,0.1至5,0.1至3,0.1至2,0.1至1,例如0.1至0.2,0.1至0.3,0.1至0.4,0.1至0.5,0.1至0.7,0.1至0.9,0.2至0.6,0.2至0.8,0.2至0.9,0.3至0.9,0.3至1,例如0.5至1,例如0.9至10,例如10至80,例如10至70,例如10至50,例如20至50,例如20至30,0.5至30微米,例如0.9至10微米的液滴。

[0146] 在某些实施方案中,所述D90为约0.05,0.1,0.2,0.3,0.4,0.5,0.6,0.7,0.8,0.9,1,1.2,1.3,1.4,1.5,1.6,1.7,1.8,1.9,2,3,4,5,6,7,8,9,10,15,20,25,30,35,40或45微米。

[0147] 所述方法可以任选地包括干燥(ii)的产物的步骤,以提供包含平均直径为约5微米至约1000微米,例如100至500微米,例如200至450微米的颗粒的组合物。

[0148] 产品的干燥可以使用本领域技术人员已知的标准技术进行,

[0149] 在某些实施方案中,干燥产品不含纳米颗粒或其含有小于10%的至少一个尺寸小于500nm的颗粒(基于数量)。

[0150] 在某些实施方案中,干燥产品的颗粒的平均直径可以为约5微米至约1000微米,例

如10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900微米至约800, 700, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10微米(该措辞包括从每一个递增的数字到任何一个递减的数字的所有组合), 例如900至800微米, 500至600微米, 100至500微米, 例如200至500微米, 例如100至300微米, 例如100至250微米, 例如140至250微米, 例如150至250微米。

[0151] 粒度也可以表示为D90。在某些实施方案中,干燥产品的颗粒的D90可以为约5微米至约1000微米,例如10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900微米至约800, 700, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10微米(该措辞包括从每一个递增的数字到任何一个递减的数字的所有组合), 例如900至800微米, 500至600微米, 100至500微米, 例如200至500微米, 例如250至500微米, 例如250至450微米, 例如280至500微米。

[0152] 在本发明的方法的优选实施方案中,所述姜类物质以姜油树脂的形式提供。在仍然更优选的实施方案中,所述姜油树脂具有的酯类含量为至少40%,例如至少50%,例如至少70%,并且所述姜类物质的含量为至少10%,例如至少17%,例如至少30%w/w的姜类物质。

[0153] 例如,本发明可以提供一种制备如前所定义的组合物的方法,其中所述方法包括以下步骤:

[0154] (i) 制备阿拉伯树胶和至少一种皂苷的水溶液;

[0155] (ii) 将来自(i)的水溶液与姜类物质(例如姜油树脂)和任选的碳酸钙混合,以提供乳液;和

[0156] (iii) 干燥(ii)的产物以提供包含平均直径为150至300和D90为280至500的颗粒的组合物。

[0157] 在干燥(例如喷雾干燥)之后,可以将颗粒混合,研磨,碾磨和/或压实以提供更均匀的尺寸。

[0158] 典型地,在本发明的方法中,所述姜类物质的纯度可以为姜类物质来源重量的约5%至约100%,即姜提取物可以包含约5%至约100%的姜类物质,例如约5%w/w, 10%w/w, 20%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%或90%至约95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%或45%w/w的姜类物质,基于提取物总重量的百分比。在优选的实施方案中,所述姜类物质的纯度可以为20%至40%,例如约30%w/w。在某些实施方案中,所述姜提取物可以具有至少5%w/w的姜类物质,例如至少10%,例如至少20%,例如至少30%w/w的姜类物质。

[0159] 典型地,在本发明的方法中,水溶液中姜类物质或姜油树脂的重量浓度可以为约1%至约95%,例如约5%至约80%,或约7%至约40%w/w。

[0160] 在本发明的方法中,树胶水溶液(例如阿拉伯树胶溶液)可以通过将树胶(例如阿拉伯树胶)与水混合来制备。

[0161] 树胶(例如阿拉伯树胶)水溶液中树胶(例如阿拉伯树胶)的重量浓度可以为约20%至约80%,例如约40%至约60%w/w。

[0162] 典型地,使用搅拌将含水的姜类物质或姜油树脂溶液与含水的阿拉伯树胶溶液混合。

[0163] 在本发明的方法中,皂苷(例如获自或可获自皂树的提取物)可以如前面关于组合物所定义。

[0164] 本发明的方法中使用的皂苷(例如获自或可获自皂树的提取物)可以是任何形式,例如液体或固体。例如,皂苷(例如获自或可获自皂树的提取物)可以以固体例如粉末的形式使用。

[0165] 典型地,在本发明的方法中,所述至少一种皂苷(例如皂树皂苷)可以以组合物重量的约0.1%至约5%,例如组合物重量的约0.5%至约3%,或约2%,例如1.3至约1.5%的量存在于本发明的最终组合物中。

[0166] 在本发明的方法中,可以使用搅拌来混合所述皂苷(其可以以皂树提取物的形式提供)。

[0167] 将包含阿拉伯树胶和皂苷(例如皂树)的水溶液与如上定义的姜类物质(例如姜油树脂)混合,以提供乳液。

[0168] 本发明的方法可以任选地包括根据需要除去额外溶剂的步骤,以提供基本上干燥的产物,即其中至少90%,例如至少95%,或99%的存在的的水已被除去的产物。另外,可以进行巴氏灭菌步骤。

[0169] 如前所述,本发明的组合物可以是乳液形式,或者所述组合物可以是固体形式,例如粉末形式。

[0170] 如本文所用,术语“乳液”是指通过合并两种通常不混合的液体而形成的一类酯类分散体。典型地,一种液体将含有另一种液体的分散体。

[0171] 有时术语“胶体”和“乳液”可互换使用,但如本文所用,当混合物的两相都是液体(姜油树脂作为第一液体,皂苷和树胶的水溶液作为第二液体)时,术语乳液适用。

[0172] 胶体溶液,有时被称为胶体悬浮液,是一种混合物,其中固体颗粒有规律地悬浮在流体中。在优选的实施方案中,步骤(ii)的产物不是胶体溶液而是乳液。

[0173] 在其中组合物为乳液形式的本发明的组合物的某些实施方案中,液滴的平均直径可以为0.05至100微米,例如0.1至100,例如0.1至90,0.1至50,例如0.1至10,例如0.05至10,0.05至9,0.05至8,0.05至6,0.05至5,0.05至3,0.05至2,例如0.1至10,0.1至9,0.1至8,0.1至6,0.1至5,0.1至3,0.1至2,0.1至1,例如0.1至0.2,0.1至0.3,0.1至0.4,0.1至0.5,0.1至0.7,0.1至0.9,0.2至0.6,0.2至0.5,0.2至0.8,0.2至0.9,0.3至0.9,0.3至1,例如0.9至10,例如10至80,例如10至70,例如10至50,例如20至50,例如20至30,0.5至30微米,例如0.9至10微米。

[0174] 在某些实施方案中,液滴的平均直径可以为约0.05,0.1,0.2,0.3,0.4,0.5,0.6,0.7,0.8,0.9,1,1.2,1.3,1.4,1.5,1.6,1.7,1.8,1.9,2,3,4,5,6,7,8,9,10,15,20,25,30,35,40或45微米。

[0175] 乳液具有的液滴的D90可以为0.05至500微米,例如0.1至100,例如0.1至90,0.1至50,例如0.1至10,例如0.05至10,0.05至9,0.05至8,0.05至6,0.05至5,0.05至3,0.05至2,例如0.1至10,0.1至9,0.1至8,0.1至6,0.1至5,0.1至3,0.1至2,0.1至1,例如0.1至0.2,0.1至0.3,0.1至0.4,0.1至0.5,0.1至0.7,0.1至0.9,0.2至0.6,0.2至0.8,0.2至0.9,0.3至0.9,0.3至1,例如0.5至1,例如0.9至10,例如10至80,例如10至70,例如10至50,例如20至50,例如20至30,0.5至30微米,例如0.9至10微米。

[0176] 在某些实施方案中,D90为约0.05,0.1,0.2,0.3,0.4,0.5,0.6,0.7,0.8,0.9,1,1.2,1.3,1.4,1.5,1.6,1.7,1.8,1.9,2,3,4,5,6,7,8,9,10,15,20,25,30,35,40或45微米。

[0177] 如前所述,随后可以将乳液干燥以获得固体。

[0178] 当组合物为固体例如粉末形式时,所述组合物可以例如包含平均直径为约5微米至约1000微米,例如10,20,30,40,50,60,70,80,90,100,150,200,250,300,400,450,500,600,700,800,900微米至约800,700,600,550,500,450,400,350,300,250,200,150,100,90,80,70,60,50,40,30,20,10微米(该措辞包括从每个递增数字到任一递减数字的所有组合),例如900至800微米,500至600微米,100至500微米,例如200至500微米,例如100至300微米,例如100至250微米,例如140至250微米,例如150至250微米的颗粒。

[0179] 粒度也可以表示为D90。在某些实施方案中,干燥产品的颗粒的D90可以为约5微米至约1000微米,例如10,20,30,40,50,60,70,80,90,100,150,200,250,300,400,450,500,600,700,800,900微米至约800,700,600,550,500,450,400,350,300,250,200,150,100,90,80,70,60,50,40,30,20,10微米(该措辞包括从每一个递增的数字到任何一个递减的数字的所有组合),例如900至800微米,500至600微米,100至500微米,例如200至500微米,例如250至500微米,例如250至450微米,例如280至500微米。

[0180] 组合物中的颗粒可以为胶束的形式。

[0181] 在颗粒形成之后(例如,在干燥例如喷雾干燥之后),可以将颗粒研磨和/或碾磨(如球磨)以提供更均匀的尺寸。

[0182] 颗粒的尺寸可以通过方法CQ-M0-304(使用Mastersizer Malvern仪器)测量。可以使用Mastersizer测量液滴尺寸。

[0183] 组合物可以以固体或液体形式提供,优选固体形式,例如粉末。就固体形式而言,包括所述化合物可以以无定形固体或结晶或部分结晶固体的形式提供。

[0184] 所述组合物通常在4或更高的pH,例如约4至约7的pH下是高度水溶性的和/或稳定的。

[0185] 术语“水溶性”是指至少约50%,例如至少约60%,70%,80%,90%,或95%的组合物在室温即约25°C的温度下将溶于水中。

[0186] 为了避免疑问,对于本发明的给定方面,特征或参数所指示的优选项,选项,特定特征等,除非上下文另有指示,否则应当被视为已经结合任何和所有其他优选项而公开,如本发明的相同或其他方面,特征和参数所示的选项,特定特征等。

[0187] 本文所用的术语“约”,例如当涉及可测量的值(例如反应混合物中特定组分的量或重量)时,是指相对于指定量的 $\pm 20\%$ , $\pm 10\%$ , $\pm 5\%$ , $\pm 1\%$ , $\pm 0.5\%$ 或特别是 $\pm 0.1\%$ 的变化。例如,关于组合物中组分的百分比的 $\pm 0.5\%$ 的变化意味着相对于给定百分比的0.5%的变化,即10%的 $\pm 0.5\%$ 表示9.5%至10.5%之间的变化。

[0188] 根据本发明,所述组合物可以以营养保健制剂(nutraceutical formulation),用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),除草剂,营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂的形式提供,或者可以形成营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂的一部分。

[0189] 因此,本发明还涉及营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂,其包含如前所定义的本发明的组合物。

[0190] 例如,本发明提供了营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂,其包含本发明的组合物,由其组成或基本由其组成(即至少90%w/w的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂是所述组合物,例如至少95%,或99%,或99.5%是本发明的组合物)。

[0191] 本发明还提供了本发明的组合物在营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂中的用途。

[0192] 当所述组合物为营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂的形式,或者可以形成营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂的一部分时,所述营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂可以任选地进一步包含药物/兽医成分,例如赋形剂或载体或(功能性)食品可接受的成分及其适当的混合物。

[0193] 如本文所用,提及药学上可接受的赋形剂可指本领域技术人员已知的药学上可接受的助剂,稀释剂和/或载体。

[0194] 食品可接受的成分包括本领域已知的那些(包括本文也称为药学可接受的赋形剂的那些),并且可以是天然的或非天然的,即它们的结构可以在自然界中存在或不存在。在某些情况下,它们可以源自天然化合物,然后进行修饰(例如麦芽糖糊精)。

[0195] “药学上/营养保健上可接受的”是指组合物的额外组分是无菌的和无热原的。在与组合物相容并且对其接受者无害的意义上,这些组分也必须是“可接受的”。因此,“药学上可接受的”包括用于形成制剂的一部分的任何化合物,其仅用作赋形剂,即本身不具有生物活性。因此,药学上可接受的赋形剂通常是安全的,无毒的,并且既不是生物学上也不是其他方面上不期望的。

[0196] 当所述组合物形成营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂的一部分时,所述组合物在所述营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂中的存在量可以为所述营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂重量的约1至约99%,例如所述营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,

酿酒或化妆品制剂重量的约0.01%, 0.1%, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%或90%至约90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%或20%。

[0197] 本领域技术人员将理解, 组合物, 或者是其中所述组合物为营养保健制剂, 用于人或动物的膳食或食品 (例如功能性食品制剂, 即食品, 饮料, 饲料或宠物食品或者食品, 饮料, 饲料或宠物食品补充剂), 营养补充剂, 香料或调味料, 药物或兽医制剂, 酿酒或化妆品制剂的形式, 或者是其中所述营养保健制剂, 用于人或动物的膳食或食品 (例如功能性食品制剂, 即食品, 饮料, 饲料或宠物食品或者食品, 饮料, 饲料或宠物食品补充剂), 营养补充剂, 香料或调味料, 药物或兽医制剂, 酿酒或化妆品制剂包含所述组合物时, 所述营养保健制剂, 用于人或动物的膳食或食品 (例如功能性食品制剂, 即食品, 饮料, 饲料或宠物食品或者食品, 饮料, 饲料或宠物食品补充剂), 营养补充剂, 香料或调味料, 药物或兽医制剂, 酿酒或化妆品制剂可以通过任何合适的途径施用于患者或受试者 (例如人或动物患者或受试者), 例如通过口腔、直肠、鼻、肺、颊、舌下、经皮、脑池内、腹膜内和胃肠外 (包括皮下, 肌内, 鞘内, 静脉内和皮内) 途径。

[0198] 特别地, 本发明的组合物和包含所述组合物的营养保健制剂, 用于人或动物的膳食或食品 (例如功能性食品制剂, 即食品, 饮料, 饲料或宠物食品或者食品, 饮料, 饲料或宠物食品补充剂), 营养补充剂, 香料或调味料, 药物或兽医制剂, 酿酒或化妆品制剂可以口服施用。在这种情况下, 本发明的药物组合物可以特别配制或制成通过口服途径施用。

[0199] 用于口服施用的药物或营养保健制剂包括固体剂型, 例如硬或软胶囊, 片剂, 药片, 糖衣丸, 丸剂, 锭剂, 散剂和颗粒剂。在适当的情况下, 它们可以与包衣如肠溶包衣一起制备, 或者它们可以根据本领域公知的方法进行配制, 以提供活性成分的控制释放, 如缓释 (sustained release) 或延长释放 (prolonged release)。

[0200] 用于口服施用的液体剂型包括溶液, 乳液, 水性或油性/油基混悬液, 糖浆和酏剂。

[0201] 本文所述的营养保健制剂, 用于人或动物的膳食或食品 (例如功能性食品制剂, 即食品, 饮料, 饲料或宠物食品或者食品, 饮料, 饲料或宠物食品补充剂), 营养补充剂, 香料或调味料, 药物或兽医制剂, 酿酒或化妆品制剂, 例如用于口服施用的那些, 可以根据本领域技术人员已知的方法来制备, 例如通过将组合物的组分混合来制备。

[0202] 本文所述的此类营养保健制剂, 用于人或动物的膳食或食品 (例如功能性食品制剂, 即食品, 饮料, 饲料或宠物食品或者食品, 饮料, 饲料或宠物食品补充剂), 营养补充剂, 香料或调味料, 药物或兽医制剂, 酿酒或化妆品制剂可以含有一种或多种额外组分, 所述额外组分选自食品成分, 例如甜味剂, 调味剂, 着色剂和防腐剂。片剂可以含有与无毒的药学上可接受的赋形剂 (或成分) 混合的活性成分, 所述赋形剂 (或成分) 适用于片剂的制备。这些赋形剂 (或成分) 可以例如是: 惰性稀释剂, 例如碳酸钙, 碳酸钠, 乳糖, 磷酸钙或磷酸钠; 制粒剂和崩解剂, 例如玉米淀粉, 麦芽糖糊精或藻酸; 粘合剂, 例如淀粉, 明胶或阿拉伯树胶; 和润滑剂, 例如硬脂酸镁, 硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的, 或者它们可以通过已知技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收, 从而在较长时间内提供持续的作用。例如, 可以使用延时材料, 例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0203] 合适的药物载体包括惰性固体稀释剂或填充剂, 无菌水溶液和各种有机溶剂。固体载体的实例是乳糖, 石膏粉, 蔗糖, 环糊精, 麦芽糖糊精, 滑石, 明胶, 琼脂, 果胶, 阿拉伯树胶, 硬脂酸镁, 硬脂酸, 阿拉伯树胶, 改性淀粉和纤维素的低级烷基醚。液体载体的实例是糖

浆,花生油,橄榄油,磷脂,脂肪酸,脂肪酸胺,聚乙烯和水。此外,载体或稀释剂可以包括本领域已知的任何缓释材料,例如单独的或与蜡混合的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0204] 根据待治疗的疾病和患者以及施用途径,本发明的组合物可以以不同的剂量施用(即治疗有效剂量,如施用于需要的患者)。在这方面,本领域技术人员将理解,在本发明的上下文中,施用于哺乳动物,特别是人的剂量应足以在合理的时间范围内在哺乳动物中产生治疗反应。本领域技术人员将认识到,确切剂量和制剂的选择以及最合适的递送方案还将受到制剂的药理学性质,所治疗病症的性质和严重程度以及接受者的身体状况和精神敏锐度的影响,以及特定化合物的效力,待治疗患者的年龄,状况,体重,性别和反应以及疾病的阶段/严重程度。

[0205] 典型地,施用如前所定义的组合物或营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂,以提供姜类物质,其量为约10mg的姜类物质,约15mg,约20mg,约30mg,约40mg,约50mg,约70mg,约100mg,约200mg或约300mg的姜类物质。在一个实施方案中,施用如前所定义的组合物或营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂以提供姜类物质,其量为约5mg/日的姜类物质至约400mg/日的姜类物质,例如约5mg/日的姜类物质,约10mg/日的姜类物质,约15mg/日,约20mg/日,约30mg/日,约40mg/日,约50mg/日,约70mg/日,约100mg/日,约200mg/日或约300mg/日的姜类物质。

[0206] 例如,所述组合物或营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品(例如功能性食品制剂,即食品,饮料,饲料或宠物食品或者食品,饮料,饲料或宠物食品补充剂),营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂可以提供的姜类物质的量为每kg体重约0.08mg的姜类物质至每kg体重约6.5mg的姜类物质,例如每kg体重1.5mg的姜类物质,每kg体重0.2mg的姜类物质,每kg体重0.5mg的姜类物质,每kg体重1mg的姜类物质,每kg体重含2mg的姜类物质,每kg体重含3mg的姜类物质,每kg体重含5mg的姜类物质。在某些实施方案中,所述组合物可以提供的姜类物质的量为每kg体重1.6mg的姜类物质至每kg体重3.4mg的姜类物质。

[0207] 在某些实施方案中,每kg体重的姜类物质是以日剂量为基础的。

[0208] 在任何情况下,医疗从业者或其他技术人员将能够常规地确定最适合于个体患者的实际剂量。上述剂量是平均情况的示例;当然,可以有个别情况,其中更高或更低的剂量范围是值得的,并且这些都在本发明的范围内。

[0209] 所述组合物的高水溶性和稳定性意味着所述组合物可用于改善哺乳动物中姜类物质或姜油树脂的生物可及性,生物利用率,生物功效和/或生物活性。

[0210] 姜类物质或姜油树脂的改善的生物可及性,生物利用率,生物功效和/或生物活性使得所述组合物可用于预防和/或治疗疾病,而在过去,所述姜类物质或姜油树脂的水溶性和稳定性差一直是个问题。

[0211] 因此,本发明提供了一种改善哺乳动物中姜类物质或姜油树脂的生物可及性,生物利用率,生物功效和/或生物活性的方法,所述方法包括以如前所定义的组合物的形式施

用所述姜类物质或姜油树脂。

[0212] 所述方法在下文中可称为“本发明的方法”。

[0213] 本发明还提供了如前所定义的组合物在改善哺乳动物中姜类物质或姜油树脂的生物可及性,生物利用率,生物功效和/或生物活性中的用途。

[0214] 所述用途在下文中可称为“本发明的用途”。

[0215] 在本文所述的方法或用途中,哺乳动物中姜类物质或姜油树脂的生物可及性,生物利用率,生物功效和/或生物活性的改善可能是由于所述组合物提供了改善的姜类物质或姜油树脂的胃肠道抗性和/或改善的肠细胞对姜类物质或姜油树脂的吸收和/或改善的血液循环。

[0216] 在本文所述的方法或用途中,哺乳动物中姜类物质或姜油树脂的生物可及性,生物利用率,生物功效和/或生物活性的改善可能是由于所述组合物在约4至约7的pH下提供了改善的水溶性和/或改善的稳定性。

[0217] 因此,本发明提供了一种改善姜类物质或姜油树脂的水溶性和/或pH稳定性的方法,其中所述方法包括以如前所定义的组合物的形式施用所述姜类物质或姜油树脂。

[0218] 本发明还提供了如前所定义的组合物用于改善姜类物质或姜油树脂的水溶性和/或pH稳定性的用途。

[0219] 本发明还提供了一种在哺乳动物的肠道中缓释姜类物质的方法,所述方法包括以本发明的组合物或包含本发明的组合物的营养保健制剂、用于人或动物的膳食或食品、营养补充剂、药物或兽医制剂的形式施用所述姜类物质或姜油树脂。

[0220] 本发明还提供了本发明的组合物或本发明的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,药物或兽医制剂用于在哺乳动物的肠道中缓释姜类物质的用途。

[0221] 在本文所述的方法或用途中,所述姜类物质可以选自6-姜酚,8-姜酚,10-姜酚,6-姜烯酚,8-姜烯酚,10-姜烯酚或其混合物。

[0222] 如上所述,所述姜类物质或姜油树脂的缓释和改善的生物可及性,生物利用率,生物功效和/或生物活性使得所述组合物可用于预防和/或治疗疾病,而在过去,所述姜类物质或姜油树脂的水溶性和稳定性差一直是个问题。

[0223] 可以使用姜提取物和油树脂预防或治疗的所有不同的病情和疾病(Nguyen Hoang Anh et al.Nutrients 2020,12,157)可以使用本发明的组合物进行治疗或预防。本文列出了一些疾病和病情的例子,但没有任何限制。

[0224] 因此,本发明提供了如前所定义的组合物或如前所定义的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂,其用于预防或治疗胃肠道疾病,代谢紊乱,原发性痛经,月经大量出血,代谢紊乱,睡眠疾病(例如失眠症),神经精神障碍(例如抑郁和焦虑),神经系统变性疾病(例如精神分裂症,阿尔茨海默病,帕金森病),和/或衰老引起的认知性注意力、警觉性和/或心境下降。

[0225] 本发明还提供了预防或治疗胃肠道疾病,原发性痛经,月经大量出血,代谢紊乱,睡眠疾病(例如失眠症),神经精神障碍(例如抑郁和焦虑),神经系统变性疾病(例如精神分裂症,阿尔茨海默病,帕金森病),和/或衰老引起的认知性注意力、警觉性和/或心境下降的方法,其中所述方法包括施用如前所定义的组合物或如前所定义的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂。

[0226] 本发明还提供了如前所定义的组合在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防胃肠道疾病,原发性痛经,月经大量出血,代谢紊乱,睡眠疾病(例如失眠症),神经精神障碍(例如抑郁和焦虑),神经系统变性疾病(例如精神分裂症,阿尔茨海默病,帕金森病)和/或衰老引起的认知性注意力、警觉性和/或心境下降。

[0227] 本发明还提供了一种支持有此需要的人或动物的胃肠道健康的方法,所述方法包括对人或动物施用有效量的如前所定义的组合或如前所定义的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂。

[0228] 本发明提供了如前所定义的组合,如前所定义的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂,其用于支持胃肠道健康。

[0229] 所述胃肠道疾病包括但不限于消化不良和其他与胃排空和节律障碍有关的问题,肠易激综合征(IBS),便秘,痔疮,肛裂,肛周脓肿,肛痿,肛周感染,憩室病,结肠炎,结肠息肉,腹泻,结直肠癌,癌症患者中的CINV,恶心或呕吐(例如化疗引起的恶心和呕吐,由妊娠引起的恶心和呕吐,术后恶心和呕吐,妊娠剧吐或晕动病)。

[0230] 在本文所述的用途和方法的优选实施方案中,所述胃肠道疾病选自消化不良,肠易激综合征(IBS),结直肠癌,恶心或呕吐(例如化疗引起的恶心和呕吐,由妊娠引起的恶心和呕吐,术后恶心和呕吐,妊娠剧吐或晕动病)。

[0231] 其他疾病和病情可以使用姜来治疗。

[0232] 因此,本发明提供了如前所定义的组合,如前所定义的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂,其用于支持肌肉健康(例如减少由运动或肌肉损伤迟发性肌肉酸痛引起的肌肉疼痛,炎症和功能障碍)。

[0233] 因此,本发明提供了如前所定义的组合或如前所定义的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂,其用于预防或治疗由运动或肌肉损伤迟发性肌肉酸痛引起的肌肉疼痛,炎症和功能障碍。

[0234] 本发明还提供了一种预防或治疗由运动或肌肉损伤迟发性肌肉酸痛引起的肌肉疼痛,炎症和功能障碍的方法,其中所述方法包括施用如前所定义的组合或如前所定义的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂。

[0235] 本发明还提供了如前所定义的组合在制备用于预防或治疗由运动或肌肉损伤迟发性肌肉酸痛引起的肌肉疼痛,炎症和功能障碍的药物中的用途。

[0236] 本发明还提供了一种在有需要的人或动物中支持肌肉健康的方法,所述方法包括对人或动物施用有效量的如前所定义的组合或如前所定义的营养保健制剂,用于人或动物的膳食或食品,营养补充剂,香料或调味料,药物或兽医制剂,酿酒或化妆品制剂。

[0237] 在本文所述的方法和用途中,哺乳动物可以是人。

[0238] 如本文所用,术语“生物利用率”可定义为在作用部位可用于正常生理功能的摄入成分的分,并通过体内试验测定(Guerra A, Etienne-Mesmin L, Livrelli V et al (2012) Relevance and challenges in modeling human gastric and small intestinal digestion. Trends Biotechnol 30:591-600)。生物利用率是三个主要步骤的结果:元素在

胃肠道中的消化率和溶解度;元素被肠细胞吸收并转运到循环中;以及从循环到功能实体或靶标的结合(Wienk KJH,Marx JJM,Beynen AC(1999)The concept of iron bioavailability and its assessment.Eur J Nutr 38:51-75;Etcheverry P,Grusak MA,Fleige LE(2012)Application of in vitro bioaccessibility and bioavailability methods for calcium,carotenoids,folate,iron,magnesium,polyphenols,zinc,and vitamins B6,B12,D,and E.Front Physiol 3:1-21)。

[0239] 如本文所用,术语“生物可及性”可定义为化合物在胃肠道内从其食物基质释放并因此变得可用于肠道吸收的分数(通常由体外方法确定)。它包括在食物消化过程中发生以转化为潜在生物可及物质的一系列事件,但不包括通过上皮组织和前-全身代谢(肠道和肝脏)的吸收/同化。(Alegría A.,Garcia-Llatas G.,Cilla A. (2015)Static Digestion Models:General Introduction.In:Verhoeckx K.et al. (eds)The Impact of Food Bioactives on Health.Springer,Cham)。

[0240] 如本文所用,术语“生物活性”可定义为营养物或生物活性化合物如何被转运并到达靶标组织,它如何与生物分子相互作用,它可能经历的代谢或生物转化,以及生物标志物和诱导的生理反应的产生(Alegría A.,Garcia-Llatas G.,Cilla A. (2015)Static Digestion Models:General Introduction.In:Verhoeckx K.et al. (eds)The Impact of Food Bioactives on Health.Springer,Cham)。

[0241] 胃肠道疾病包括但不限于,消化不良和其他与胃排空和节律障碍有关的问题,肠易激综合征(IBS),结直肠癌,癌症患者中的CINV,恶心或呕吐(例如化疗引起的恶心和呕吐,由妊娠引起的恶心和呕吐,术后恶心呕吐,妊娠剧吐或晕动病)。

[0242] 可以用本发明的组合物治疗的代谢紊乱包括但不限于:葡萄糖控制,胰岛素敏感性,2型糖尿病,胰岛素抵抗,肥胖相关的代谢紊乱减少(例如糖尿病)等。

[0243] 为了避免疑问,在本说明书中,当我们使用术语“包含(comprising)”或“包含(comprises)”时,我们是指所描述的提取物或组合物必须含有所列出的成分,但可以任选地含有额外的成分。当我们使用术语“基本上由……组成(consisting essentially of)”或“基本上由……组成(consists essentially of)”时,我们是指所描述的提取物或组合物必须含有所列出的成分并且还可以含有少量(例如至多5%重量,或至多1%或0.1%重量)的其他成分,条件是任何额外的成分不影响所述提取物或组合物的基本性质。当我们使用术语“由……组成(consisting of)”或“由……组成(consists of)”时,我们是指所描述的提取物或组合物必须仅含有所列成分。

[0244] 在整个申请中,术语“包含(comprise)”或“包含(comprises)”或“包含(comprising)”可以根据需要用“由……组成(consist)”或“由……组成(consisting)”或“基本上由……组成(consisting essentially of)”代替。

[0245] 术语“一”和“一个”被定义为一个或多个,除非另有明确说明或受本文中其他语言的限制。由“一”和“一个”开头的元素或特征可被解释为所述元素或特征中的一个或多于一个。例如,树胶可以解释为一种树胶或多种树胶(例如阿拉伯树胶和瓜耳胶)。

[0246] 术语“约”,“大约”,“主要”,“基本上”及其任何其他形式,或任何其他类似的相对术语,或近似的类似术语,被定义为与本领域技术人员所理解的接近。通过非限制性的说明性实施方案,这些术语被定义为在所列举值的20%以内,或被定义为在所列举值的10%以

内,或被定义为在所列举值的5%以内,或被定义为在所列举值的4%以内,或被定义为在所列举值的3%以内,或被定义为在所列举值的2%以内,或被定义为在所列举值的1%以内,或被定义为在所列举值的0.5%以内,或被定义为在所列举值的0.25%以内,或被定义为在所列举值的0.1%以内。

[0247] 应当理解,当在本公开内容中描述以重量百分比表示的量时,其意图是该范围内的任何和每个量,包括端点,都被认为是已经明确公开了。例如,“约1到约10的范围”的公开应被理解为表示沿着约1和约10之间的连续体的每一个可能的数字。应当理解,本发明人意识到并理解,在该范围内的任何和所有数据点都被认为是已被指定的,并且本发明人拥有整个范围和该范围内的所有点。

[0248] 为了避免疑问,对于本发明的给定方面,特征或参数所指示的优选项,选项,特定特征等应当被认为是结合本发明的任何和所有其他优选项,选项,特定特征等,如本发明的相同或其他方面,特征和参数所示。

[0249] 下文阐述了对本公开的许多不同实施方案的广泛描述。由于描述每个可能的实施方案即使不是不可能的,也是不切实际的,因此该描述仅被解释为示例性的,而不是描述每个可能的实施方案。应当理解,本文所述的任何特征,特性,组分,组合物,成分,产品,步骤或方法可以全部或部分地删除,组合或替代本文所述的任何其他特征,特性,组分,组合物,成分,产品,步骤或方法。可以使用当前技术或在本专利的申请日之后开发的技术来实现许多可替代的实施方案,这仍将落在权利要求的范围内。

[0250] 现在将阐述本发明的优选和/或任选的特征。本发明的任何方面可以与本发明的任何其他方面组合,除非上下文另有要求。任何方面的任何优选或任选特征可单独或组合地与本发明的任何方面以及任何其他优选或任选特征组合,除非上下文另有要求。

[0251] 附图简述

[0252] 图1:样品的目视检查结果。

[0253] 图2:实验室\*演变(Lab\*evolution)

[0254] 图3:用于研究益生菌在胃肠道中存活的经过调整的SHIME系统的总体方案。该系统由1个反应器组成,该反应器用于在禁食或进食条件下首先模拟胃,然后模拟小肠环境。在该实验中,该系统与Caco-2转运测定相结合。

[0255] 图4:通过上胃肠道(GIT)后总姜类物质的生物可及性。%生物可及性是根据开始时顶室中20或10 $\mu\text{g}$ 姜类物质/mL的理论终浓度计算的(即 $([\text{AP } 0\text{h}]/20\text{或}10)*100$ )。条形表示平均值 $\pm$ SEM( $n=3$ )。

[0256] 图5:姜类物质生物利用率计算为%转运 $\times$ %生物可及性,其中%转运定义为 $([\text{BL } 4\text{h}]/20\text{或}10)*100$ ,其中20或10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 是在时间点0h时向顶室添加的总姜类物质的理论浓度。

[0257] 图6:姜类物质生物利用率计算为%吸收 $\times$ %生物可及性,其中%吸收定义为 $(([\text{BL } 4\text{h}]+[\text{细胞}4\text{h}])/20\text{或}10)*100$ ,其中20或10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 是在时间点0h时向顶室添加的总姜类物质的理论浓度。

[0258] 图7:干燥的组合物A的显微镜视图。

## 实施例

[0259] 本发明将通过参考以下非限制性实施例来进一步描述。

[0260] 实施例1-本发明的组合物的制备

[0261] 所述组合物A的制备如下:

[0262] 首先,制备阿拉伯树胶和皂树提取物(具有>65%的皂苷)的水溶液。

[0263] 然后将所述阿拉伯树胶和皂树的水溶液与姜油树脂(总姜类物质>30%,酯类含量大于70%w/w)混合。各组分的%w/w列于表1中。

[0264] 将成分混合以产生乳液,然后使用喷雾干燥设备干燥(组合物A)。

[0265] 实施例2.本发明的组合物的表征

[0266] 表1:实施例中使用的不同组合物

名称	组成	%姜类物质
[0267] 姜 5%	姜油树脂 37,5% 麦芽糊精 14,8% 玉米淀粉 45% 二氧化硅 2.7%	5,00
组合物 A	姜油树脂 30% 皂树 2% 阿拉伯树胶 68%	11,09

[0268] 表2:干粉的粒度测量。

	组合物A (批次1)	组合物A (批次2)
D(4:3) $\mu\text{m}$	224	186
D(90) $\mu\text{m}$	447	387
D(50) $\mu\text{m}$	155	139
D(10) $\mu\text{m}$	51	47

[0270] 用Keyence VHX-700数字显微镜测量干燥的产物颗粒。Mastersizer设备通过激光衍射(激光散射)(CQ-MO-304方法)测量粒度和粒度分布。

[0271] 从图7中可以看出,组合物A颗粒显示出由干燥的乳液产生的小球形结构。

[0272] 2.1.材料和方法

[0273] 表3:饮料基本配方:

成分	数量(%)	适用于60mL(g)
姜提取物	参见表3	参见表3
水	Qsp 100%	Qsp 60mL
蔗糖	10,000	6,000
柠檬酸(50%,在蒸馏水中)	0,376	0,226
山梨酸钾	0,025	0,015
苯甲酸钠	0,015	0,009

[0275] 推荐剂量:每60mL饮料中10和20mg的姜类物质。

[0276] 工艺步骤:

[0277] 在玻璃桶中称量所有成分,加入水,并搅拌至完全均化。

[0278] 表4:RTD中的姜提取物组成

[0279]	60mL RTD 的提取物剂量(mg)	60mL RTD 的提取物剂量(mg)
	姜 5%	组合物 A
10mg 的姜类物质	200	90,17
20mg 的姜类物质	400	180,34

[0280] 表5:稳定性研究参数:

[0281]	T0	+1 周	+2 周
	稳定性研究: 40°C		
实验室*	实验室*	实验室*	实验室*
目视检查	目视检查	目视检查	目视检查

[0282] 表征:图片(眼睛概览,沉降观察),pH控制(制剂中提取物的影响), $\Delta$  Lab\*(评价颜色+沉降变化),浊度测量(评价浑浊度)

[0283] 一周后,在参考样品瓶(姜5%)的顶部观察到黄色环。我们可以看到参考瓶中悬浮着大量颗粒(粉末)(图1)。在两周内,从视觉上讲,我们没有观察到组合物A制剂的任何样品有任何显著的颜色变化,除了参考制剂(姜5%)。这种现象在组合物A制剂中在相当的姜类物质剂量下不会出现(参见图1)。

[0284] 两周后,参考样品(姜5%)具有的 $\Delta E > 10$ ,而组合物A具有的 $\Delta E < 3$ 。在本发明的制剂(组合物A)中,我们在一周和两周之间没有看到任何实验室\*演变(图2)。

[0285] 实施例3-人类肠道微生物生态系统模拟器(**SHIME®**)

[0286] 本研究的目的是评价在禁食条件下通过人体上GIT后,组合物A在相同的20mg和10mg的姜类物质水平下来自4种测试制剂的姜类物质的吸收。为此目的,将人类肠道微生物生态系统模拟器(**SHIME®**)与Caco-2转运试验结合使用(图3)。

[0287] 3.1材料与amp;方法

[0288] 如Molly et al. (1993) 1所述,反应器装置由SHIME进行调整,代表成人的胃肠道(GIT)。SHIME由一系列模拟人类胃肠道不同部位的五个反应器组成。前两个反应器具有填充和抽取原理,以模拟食物摄取和消化的不同步骤,其中蠕动泵分别向胃和小肠室添加规定量的SHIME进料以及胰液和胆汁液,并在规定的时间间隔后排空相应的反应器。后三个隔室—具有恒定体积和pH控制的连续搅拌反应器—模拟升结肠,横结肠和降结肠。选择不同容器的保留时间和pH,以模拟胃肠道不同部位的体内条件。

[0289] 3.2上GIT实验

[0290] ProDigest为评价活性物质的生物可及性而进行的典型实验利用一个经过调整的**SHIME®**系统,该系统代表了相同反应器内胃和小肠随时间变化的生理条件(图3)。为了模拟进食或禁食条件,向反应器中加入特定的胃悬浮液。在此之后,加入标准化的酶和胆

汁液以模拟小肠条件。优化培养条件 (pH曲线, 培养时间), 以类似于禁食或进食条件下胃肠道不同区域的体内条件。

[0291] 为了确保在最具代表性的条件下进行禁食和进食条件下成人上GIT的模拟, ProDigest最近更新了其基于InfoGest共识方法 (consensus method) 的内部开发方案-以及最近的体内数据。

[0292] 在COST Action InfoGest中,最近 (2015年) 开发了一种共识消化方法 (consensus digestion method) (实际上是模拟进食条件), 目的是加强研究团队之间消化实验的比较。

[0293] 然而,更新的ProDigest方案确实包含这样的动态pH曲线,因为这更接近地模拟了体内条件。应用的条件总结如下:

[0294] 胃期 (禁食状态)

[0295] ●在37°C下培养45分钟,同时通过搅拌混合, pH=2.0。

[0296] ●添加降低4倍的胃蛋白酶和磷脂酰胆碱水平4。

[0297] ●作为背景介质,仅供应盐和黏蛋白。

[0298] 3.3. 小肠期 (禁食状态)

[0299] 最近一份关于人类十二指肠液在禁食和进食条件下的差异的出版物进一步要求更新内部开发的方案,以模拟人类上GIT条件。基于Riethorst et al. (2015), 与进食方案相比,对以下参数进行调整:

[0300] ●当通过搅拌混合时, pH最初在5分钟内自动从2.0增加到5.5,之后在37°C下培养3h期间,通过软件 (标准方案) 自动控制从5.5逐渐增加到7.0的pH。

[0301] ●关于胰酶,使用含有特定比例的所有相关酶的粗制动物胰提取物 (胰酶)。

[0302] ●关于胆汁盐,通常补充3mM牛胆汁提取物 (牛胆汁在牛磺胆酸盐和甘胆酸盐方面比猪更接近人类)。

[0303] ●在t=3h (SI结束) 时取样,用于与Caco-2转运测定相结合。

[0304] 3.4. Caco-2细胞中的转运试验

[0305] Caco-2细胞 (HTB-37; American Type Culture Collection) 接种在包被有鼠尾胶原 (I型) 的12孔半透膜 (0.4 $\mu$ m孔径大小) 上,并在补充有20%热灭活胎牛血清,10mM HEPES和1X抗生素-抗真菌药的完全培养基 (Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM)) 中生长21天,每周更换3次培养基。21天后,测量跨上皮电阻 (TEER) 以评价屏障完整性 (=时间点0h)。然后,洗涤单层并在转运介质 (HBSS+10mM HEPES) 中预平衡。用在转运介质中浓度为20%的上GIT介质处理细胞顶端。4h后,再次测量TEER (=时间点4h),并收集顶端和基底外侧部分以确定姜类物质的生物利用率。此外,在含有20%EtOH和0.1% Tween-20的PBS中裂解细胞。还包括时间点0h的顶端部分,以确定生物利用率。最后,收集培养4h的100 $\mu$ l顶端介质用于LDH测定。

[0306] 3.5. 测试产品

[0307] 在该项目的这一阶段研究的测试制剂及其测试剂量如表1所示。在胃期开始时加入制剂。考虑到生物变异性,所有实验均以生物方式重复进行三次。

[0308] 表6: 测试的制剂

[0309]

制剂名称	%姜类物质	剂量姜类物质 (mg)
------	-------	-------------

姜粉	1,65	20
姜5%	5,06	20
油树脂	37,30	20
组合物A(剂量1)	11,83	20
组合物A(剂量2)	11,09	10

[0310] 表7:制剂的组成

	%油	%皂树	%树胶	%麦芽糖	%玉米淀粉	%二氧化硅
姜粉	0%	0%	0%	0%	0%	0%
姜5%	27%	0%	0%	15%	55%	3%
油树脂	100%	0%	0%	0%	0%	0%
组合物A	30%	2%	68%	0%	0%	0%

[0312] 3.6. 统计数据

[0313] 使用Graphpad Prism软件版本8.3.0(San Diego,USA)进行所有统计检验。在禁食条件下,治疗之间显示出统计学上的显著差异。

[0314] 在禁食条件下,组合物A的姜类物质浓度之间表现出统计学上的显著差异。使用具有Dunnett多重比较检验的普通单ANOVA将处理与组合物A(20mg) (\*) 或组合物A(10mg) (\$) 进行比较。(\*) 或 (\$) =  $p < 0.05$ ; (\*\*) 或 (\$\$) =  $p < 0.01$ ; (\*\*\*) 或 (\$\$\$) =  $p < 0.001$ 和(\*\*\*\*) 或 (\$\$\$\$) =  $p < 0.0001$ 。

[0315] 3.7. 结果总结。

[0316] 与姜粉和姜油树脂相比,姜5%和组合物A的生物可及性(定义为肠道降解后可利用的姜类物质)最高(图4)。与任何其他制剂相比,组合物A的生物利用率(定义为当考虑总姜类物质的转运和吸收时的生物可及性)最高(图5和6)。

[0317] 3.7.1结果1:生物可及性

[0318] 通过上GIT后的产品的生物可及性基于在时间点0h时在顶室中测量的浓度和总姜类物质的理论添加浓度(即,  $([AP\ 0h]/20\text{或}10) \times 100$ ) (图4)。

[0319] 由此可以得出结论,与其他制剂相比,组合物A中总姜类物质的生物可及性最高(图4)。此外,与所有制剂相比,来自20mg剂量的组合物A的总姜类物质的生物可及性显著更高。相反,10mg较低剂量的组合物A的生物可及性与20mg的油树脂和姜粉制剂没有显著差异。组合物A10mg显著低于姜5%20mg,但与组合物A 20mg相比显著较低。

[0320] 图4显示了通过上胃肠道(GIT)后总姜类物质的生物可及性。在时间点0h时测量存在于顶端样品中的总姜类物质浓度。产品在禁食上胃肠道(GIT)条件下培养,浓度相当于20mg或10mg的姜类物质的有效剂量。根据开始时顶室中20或10 $\mu\text{g}$ 姜类物质/mL的理论终浓度计算%生物可及性(即  $([AP\ 0h]/20\text{或}10) \times 100$ )。条形表示平均值 $\pm$ SEM(n=3)。

[0321] (\*)代表组合物A 20mg和其他处理之间的统计学显著差异。(\$)代表组合物A10mg和其他处理之间的统计学显著差异。(\$) =  $p < 0.05$ ; (\*\*) 或 (\$\$) =  $p < 0.01$ ; (\*\*\*) =  $p < 0.001$ 。

[0322] 3.7.2. 结果2a和b:生物利用率

[0323] 然后,考虑到生物可及性,以两种不同的方式计算Caco-2转运试验中总姜类物质的生物利用率:

[0324] 结果2a,首先,姜类物质生物利用率计算为%转运x%生物可及性。%转运定义为

([BL 4h]/20或10)\*100,其中20或10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 是在0h时间点时向顶室添加的总姜类物质的理论浓度。来自20mg剂量的组合物A的总姜类物质的生物利用率显著高于其他制剂(包括10mg的姜类物质的组合物A)(图5)。另一方面,与任何制剂相比,10mg低剂量的组合物A在统计学上并不显著,其生物利用率百分比与开始时具有两倍低的姜类物质浓度的三种其他制剂相似。

[0325] 图5显示了与GIT结合的Caco-2转运试验中总姜类物质的生物利用率。生物利用率表示为4h培养后,总姜类物质转运至基底外侧室的%转运x%生物可及性(即%转运=( [BL 4h]/[20或10])\*100和%生物可及性([AP 0h]/20或10)\*100)。产品在禁食上胃肠道(GIT)条件下培养,浓度相当于20mg或10mg的姜类物质的有效剂量。条形代表平均值 $\pm$ SEM(n=3)。(\*)代表组合物A 20mg和其他处理之间的统计学显著差异。(\$)代表组合物A10mg和其他处理之间的统计学显著差异。(\*)或(\$)= $p<0.05$ ;(\*\*)= $p<0.01$ 。

[0326] 结果2b,其次,姜类物质生物利用率计算为%吸收x%生物可及性。%吸收定义为(( [BL 4h]+[细胞4h])/[20或10])\*100,其中20或10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 是在时间点0h时向顶室添加的总姜类物质的理论浓度。20mg剂量的组合物A的总姜类物质的生物利用率显著高于其他制剂(包括10mg的姜类物质的组合物A)(图6)。另一方面,与任何制剂相比,10mg低剂量的组合物A在统计学上并不显著,其生物利用率百分比与开始时具有两倍低的姜类物质浓度的三种其他制剂相似。

[0327] 图6显示了与GIT结合的Caco-2转运试验中总姜类物质的生物利用率。生物利用率表示为4h培养后,总姜类物质对基底外侧室和在细胞中的%吸收x%生物可及性(即%吸收=( [BL 4h]+[细胞4h])/[20或10])\*100和%生物可及性([AP 0h]/20或10)\*100)。产品在禁食上胃肠道(GIT)条件下培养,浓度相当于20mg或10mg的姜类物质的有效剂量。条形表示平均值 $\pm$ SEM(n=3)。(\*)代表组合物A 20mg与其他处理之间的统计学显著差异。(\$)代表组合物A10mg与其他处理之间的统计学显著差异。(\*)或(\$)= $p<0.05$ ;(\*\*)= $p<0.01$ 。

[0328] 总之,在相似的姜类物质浓度水平下,与姜5%,姜粉和油树脂相比,组合物A制剂的总姜类物质的生物可及性和生物利用率最高。此外,以10mg的较低剂量使用的组合物A与20mg的其他制剂相比,生物可及性和生物利用率均没有差异。该结果表明,通过将组合物A的剂量降低2倍,生物利用率和生物可及性相当于姜5%,姜粉和姜油树脂中的姜类物质的两倍高浓度。

[0329] 实施例4. 体内研究。

[0330] 本研究的目的是评价来自3种制剂(干燥姜粉,姜5%和组合物A(制剂见下表))的6,8,10姜酚和6,8,10姜烯酚的姜类物质代谢物(包括游离,葡萄糖苷酸和硫酸盐代谢物)的吸收。

[0331] 表8:测试的制剂的组成

[0332]

	%油	%皂树	%树胶	%麦芽糖	%玉米淀粉	%二氧化硅
姜粉	0%	0%	0%	0%	0%	0%
姜5%	27%	0%	0%	15%	55%	3%
组合物A	30%	2%	68%	0%	0%	0%

[0333] 4.1. 材料和方法

[0334] 使用包括小鼠口服给药的体内模型对姜样品进行药代动力学研究。所有动物均由

Cell for Cell Laboratory Animal Center根据动物护理方案N°E-005-20提供。在雄性BALB/c (7-9周, 20-25g体重) 中进行药代动力学研究, 随机分为3组 (n=5), 维持在22°C下12h光照和黑暗循环的受控环境中。实验前, 随意提供食物和水, 所有小鼠在测试前适应环境1周。在研究之前, 小鼠禁食1.5小时, 并在尾巴上做标记。将姜粉悬浮于水中以在灌胃溶液中获得2.5mg/mL的浓度。使用刚性给药套管以6.3mg/kg体重的单剂量对小鼠进行胃内给药, 并皮下注射曲马多 (20mg/kg 0.5mg/mL的盐酸曲马多- Drag Pharma) 以避免给药期间的痛苦。在灌胃后不同固定时间 (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8h) 采集血样。在每个时间, 使用氯胺酮/甲苯噻嗪麻醉作为安乐死的程序, 然后从腹腔动脉提取血样。将全血收集在含有EDTA的试管中, 并通过在4°C下以7500rpm离心15min获得血浆。然后将样品以等分试样储存并在-80°C下冷冻直至分析。

[0335] 4.2. 样品制备:

[0336] 对于每6个姜类物质 (Phytolab, Vestenbergsgreuth, Germany), 在2-2500ng/mL的范围内制备校准曲线, 加入25ng/mL的PAV (壬酸香草基酰胺, Merck, Darmstadt, Germany) 作为内标以控制保留时间稳定性并校正系统偏差。甲醇用作每种储备标准溶液的稀释剂。对于游离姜类物质测定, 将精确的200 $\mu$ L内标溶液 (31.25ng/mL甲醇溶液) 加载到50 $\mu$ L血浆样品上, 装入Captiva ND 96孔板 (Agilent#A5969002)。在混合 (30s) 和过滤 (在真空下) 后, 洗脱液准备注入LC/MS系统。为了测定总结合姜类物质代谢物 (葡萄糖苷酸和硫酸盐代谢物), 将40 $\mu$ L血浆样品与40 $\mu$ L酶溶液 (葡萄糖醛酸糖苷酶1000单位/mL, Sigma#G7017; 或硫酸酯酶, Sigma#S9626, 100单位/mL, 均在pH 5.0的乙酸盐缓冲液中) 在37°C下处理1小时。在该水解步骤之后, 将50 $\mu$ L溶液与200 $\mu$ L甲醇 (含有内标) 混合到Captiva ND 96孔板中。在混合 (30s) 和过滤 (在真空下) 后, 洗脱液准备注入LC/MS系统。

[0337] 4.3. LC/MS条件:

[0338] 使用的液相色谱系统是与电喷雾电离模式的Agilent 6420三重四极杆质谱仪结合的Agilent Infinity 1290系统。自动进样器保持在15°C。代谢物从Poroshell 120EC-C8柱 (50x3mm, 1.9 $\mu$ m; Agilent) 在25°C下使用由0.1%甲酸水溶液 (LC-MS级, 溶剂A) 和0.1%甲酸的乙腈溶液 (LC-MS级, 溶剂B) 组成的流动相洗脱, 流速为0.8mL/min。洗脱剂为: 0-1min, 45-45%B; 1-2min, 50%B; 2-4min, 55%B; 4-8min, 90%B。标准品和样品的进样体积均为5 $\mu$ L。对于每个化合物, 确定前体到产物离子的相关转变。使用直接输注 (direct infusion) 和Optimizer B.08.00工作站软件解决方案 (Agilent technologies, Santa Clara, CA, USA) 优化MRM转换。选择两个限定物 (qualifiers) 来验证检测到的峰的特异性 (见表1)。质谱仪参数设置如下: ESI源, 正模式; 干燥气体 (N<sub>2</sub>), 流速, 10L/min; 气体温度, 300°C; 雾化器, 40psi; 和毛细管, 4.0kV。MS系统在运行前根据制造商的指南进行全面校准。使用Agilent MassHunter定量/定性分析B.07.00 (Agilent technologies, Santa Clara, CA, USA) 对数据分析进行后处理。

[0339] 表9: 6种姜类物质和内标的保留时间 (Tr), 多反应监测 (MRM) 转换和优化的串联质谱 (MS/MS) 检测参数。

化合物名称	ISTD ?	前体离子	产物离子	碎片 (V)	CE (V)	电池 Acc (V)	保留时间 (min)	保留窗口	极性
6-姜酚	不是	277.18	177.1	90	8	7	1,16	0.5	正
6-姜酚	不是	277.18	145	90	24	7	1,16	0.5	正
6-姜酚	不是	277.18	117.1	90	52	7	1,16	0.5	正
8-姜酚	不是	305.21	177	130	8	7	2,5	0.5	正
8-姜酚	不是	305.21	137	130	24	7	2,5	0.5	正
8-姜酚	不是	305.21	115	130	68	7	2,5	0.5	正
[0340] 6-姜烯酚	不是	277.18	137	75	12	7	2,86	0.5	正
6-姜烯酚	不是	277.18	122	75	40	7	2,86	0.5	正
6-姜烯酚	不是	277.18	94	75	56	7	2,86	0.5	正
10-姜酚	不是	333.25	177.1	125	8	7	4,32	0.5	正
10-姜酚	不是	333.25	145	125	28	7	4,32	0.5	正
10-姜酚	不是	333.25	115	125	68	7	4,32	0.5	正
8-姜烯酚	不是	305.21	137	70	8	7	4,82	0.5	正
8-姜烯酚	不是	305.21	122	70	44	7	4,82	0.5	正
8-姜烯酚	不是	305.21	94	70	60	7	4,82	0.5	正
10-姜烯酚	不是	333.25	137	85	12	7	6,21	0.5	正
10-姜烯酚	不是	333.25	122	85	64	7	6,21	0.5	正
[0341] 10-姜烯酚	不是	333.25	94	85	48	7	6,21	0.5	正
PAV	是	294.21	137	90	12	7	1,67	0.5	正
PAV	是	294.21	94	90	56	7	1,67	0.5	正

[0342] 4.5. 用于注射前血浆处理的Captiva ND方案。

[0343] a) 向Capitiva ND中加入50 $\mu$ L血浆\*

[0344] b) 加入200 $\mu$ L甲醇和内标

[0345] c) 混合

[0346] d) 抽真空,直到所有体积都通过分析柱,以完成洗脱

[0347] 4.6. 附件

[0348] 标准和试剂

[0349] 6-姜酚测定 (HPLC)  $\geq 95\%$  (Phytolab, Ref. 89201) ,

[0350] 8-姜酚测定 (HPLC)  $\geq 95\%$  (Phytolab, Ref. 89202) ,

[0351] 10-姜酚测定 (HPLC)  $\geq 95\%$  (Phytolab, Ref. 89203) ,

- [0352] 6-姜烯酚测定 (HPLC)  $\geq 90\%$  (Phytolab, Ref. 89792) ,
- [0353] 8-姜烯酚测定 (HPLC)  $\geq 90\%$  (Phytolab, Ref. 83910) ,
- [0354] 10-姜烯酚测定 (HPLC)  $\geq 90\%$  (Phytolab, Ref. 83911) ,
- [0355] 壬酸香草基酰胺PAV(内标) (Sigma, Ref V9130)
- [0356] 来自*Helix pomatia*的 $\beta$ -葡萄糖醛酸糖苷酶HP-2型 (Sigma, Ref. G7017)
- [0357] 来自*Helix pomatia*的硫酸酯酶H-1型 (Sigma, Ref. S9626)
- [0358] 材料:
- [0359] Captiva ND 96孔过滤板, 0.2 $\mu$ m孔径大小, 聚丙烯过滤器 (Agilent A5969002)
- [0360] 4.7. 结果
- [0361] 如表10和12所报告, 数据表明, 与姜粉或与姜5%相比, 组合物A具有显著更高的曲线下面积 (AUC)。增加的AUC分别为+53, 08%和+26, 26%。
- [0362] 表14中的相对生物利用率数据证实了与缓释结合的较高生物利用率, 其中一种组合物A的姜类物质的生物利用率比一种姜粉的姜类物质高1.96倍, 比一种姜5%的姜类物质高1, 38倍。
- [0363] 此外, 各组之间的C<sub>max</sub> (表10和12) 无统计学差异 (表11和12, 30min时的数据,  $p > 0, 05$ )。该结果表明, 任何组的最高姜类物质水平血液浓度在统计学上均无显著差异。
- [0364] 另一方面, 组合物A引起半衰期 (表9和11中报告的 $t_{1/2}$  (h)) 的统计学上显著的变化, 与姜粉相比增加了2, 84倍, 与姜5%相比增加了1, 80倍。这种变化是由于在摄入组合物A后30min, 1h, 4h和8h, 与摄入姜粉相比, 以及在30min和1h, 与摄入姜5%相比, 在统计学上显著较高的姜类物质血浆水平 (表10和11报告的粗体值 $p < 0.05$ )。
- [0365] 这些结果突出了组合物A的缓释作用, 其由从30min持续到8h的较高姜类物质血液水平所证明, 显示了更加延长时间的姜类物质释放, 换句话说, 组合物A提供了姜类物质缓释作用, 其特征在于更长的半衰期和摄入后时间延长到8h的释放。
- [0366] 表10: 姜粉和组合物A的总代谢物的药代动力学参数。

	PK 参数 - 总姜类物质代谢物	
	姜粉	组合物 A
灌胃溶液(mg/mL)	314.1	278.9
平均灌胃体积(mL)	0.39	0.479
C0(ppb)	23992	3135
<i>t</i> 1/2(h)	<b>0.07162</b>	<b>0.2038</b>
Tmax(h)	0.25	0.25
Cmax(ppb)	2184	1417
K(1/h)	9,678	3.4
R2	0.885	0.785
AUC 0-8(ng/mL*h)	<b>666.6</b>	<b>1421</b>
ΔAUC	<b>53.08%</b>	
[0368] 组合物 A 相对于姜粉的增加	<b>+113%</b>	

[0369] 表11:姜粉和组合物A之间在任何时间点的总姜类物质代谢物血浆水平的药代动力学比较(平均值±SEM)。

时间(h)	总姜类物质代谢物血浆水平 - 平均值±SEM		<i>p</i> -值
	姜粉	组合物 A	
0.25	2184±396.2	1417±234.4	0.106
0.5	243.7±35.86	670.1±48.07	<b>&lt;0,05</b>
1	68.84±14.11	240.5±34.56	<b>&lt;0,05</b>
2	118±33.41	137.4±24.44	0.606
4	16.54±3.47	112.94±3.24	<b>&lt;0,05</b>
8	11.98±7.34	133.5±27.39	<b>&lt;0,05</b>

[0371] 表12:姜5%和组合物A的总代谢物的药代动力学参数

	PK 参数 - 总姜类物质代谢物	
	姜 5%	组合物 A
灌胃溶液(mg/mL)	257.3	278.9
平均灌胃体积(mL)	0.53	0.479
C0(ppb)	7548	3135
<i>t</i> 1/2(h)	<b>0.113</b>	<b>0.2038</b>
[0372] Tmax(h)	0.25	0.25
Cmax(ppb)	1670	1417
K(1/h)	6,228	3.4
R2	0.954	0.785
AUC 0-8(ng/mL*h)	<b>1048</b>	<b>1421</b>
ΔAUC	<b>26.25%</b>	
组合物 A 相对于姜 5% 的增加	<b>+36%</b>	

[0373] 表13: 姜5%和组合物A之间在任何时间点的总姜类物质代谢物血浆水平的药代动力学比较(平均值+/-SEM)。

时间(h)	总姜类物质代谢物血浆水平-平均值±SEM		p-值
	姜 5%	组合物 A	
0.25	1767±169.6	1417±234.4	0.329
0.5	428.1±39.3	670.1±48.07	<b>&lt;0,05</b>
1	128±9.63	240.5±34.56	<b>&lt;0,05</b>
2	106.1±19.08	137.4±24.44	0.319
4	104.60±24.1	112.94±3.24	0.670
8	54.92±19.64	133.5±27.39	0.082

[0375] 表14: 与姜粉或姜5%相比, 组合物A的总姜类物质的剂量标准化AUC0-8h和相对生物利用率

名称	总姜类物质的剂量 标准化 AUC 0-8h (ng*h/mL/mg)	相对生物利用率 (对姜粉)	相对生物利用率 (对姜 5%)
姜 5%	7.68		
姜粉	5.43		
[0376] 组合物 A	10.64	1.96	1.38

- [0377] 通过GraphPad软件使用平均值,SEM,n获得该值
- [0378] 5.人体药代动力学研究实例
- [0379] 实施例5:通过对比药代动力学研究测试组合物A在健康志愿者中提高姜类物质生物利用率的作用
- [0380] 本研究的目的是比较组合物A与标准姜根粉和标准姜提取物5%在人体中的功效。本研究的假设是,与提供相同量的活性物质(姜类物质)的姜根粉相比,组合物A在血浆中的生物利用率方面更优越,如通过剂量标准化的曲线下面积(AUC)所测量的。
- [0381] 本研究的主要目的是评估在服用单剂量100mg(16.7mg/kg体重,假设60kg人)组合物A后8小时内总姜类物质(6-,8-,10-姜酚和6-,8-,10-姜烯酚以及它们的葡萄糖苷酸和硫酸盐代谢物)的血浆浓度曲线,与服用单剂量释放相同量姜类物质的姜根粉进行对比。
- [0382] 本研究的次要目的是评价每种测试产品单剂量服用后以下参数的血浆浓度曲线:
- [0383] -总姜类物质;
- [0384] -母体化合物:6-,8-,10-姜酚和6-,8-,10-姜烯酚;
- [0385] -代谢物:6-,8-或10-姜酚葡萄糖苷酸(10-gingerol glucuronide),6-,8-或10-姜酚硫酸盐(10-gingerol sulfate),6-,8-或10-姜烯酚葡萄糖苷酸,6-,8-或10-姜烯酚硫酸盐。
- [0386] 本研究的次要目的包括评价组合物A和标准姜提取物之间的对比。
- [0387] 药代动力学研究是一项单中心,随机,交叉,试验性和开放的临床试验。有一个筛选/纳入访视(V0),然后是三个实验阶段(V1至V3),在此期间,受试者服用研究产品(每个随机受试者在每个阶段服用一种不同的产品)。V1访视,最多在V0后3周进行,也可构成随机访视。每个实验阶段(V1至V3)最少间隔1周,最多间隔2周。在每次实验阶段期间,受试者在8小时内进行血液样本动力学。最后一次动力学血样是在每次实验阶段后,动力学开始后8h获得的。在这些访视期间,还进行了尿液收集,以建立生物库。受试者必须在每次实验访视的早晨收集他们的第一次排尿(该第一次排尿的总量),以及在现场动力学期间的0至8小时排尿。研究的结束可以是最后实验阶段V3之后的一天。
- [0388] 在本研究中,招募了健康的男性和女性(例如18-35岁)参与本研究。如果满足所有纳入标准且不存在任何排除标准,则参与者加入到本研究中。获得伦理委员会的伦理批准。
- [0389] 参与者被纳入研究,如果符合以下条件:
- [0390] -是健康的男性和女性,
- [0391] -年龄在18至45岁之间(包括限值),
- [0392] -体重指数(BMI)在19和25kg/m<sup>2</sup>之间(包括限值),
- [0393] -最近三个月体重稳定在±3kg以内,
- [0394] -常规血液化学值在正常范围内,
- [0395] -对于女性:在研究开始前至少3个周期内处于非绝经期,使用相同的可靠避孕措施,并同意在整个研究期间保持(接受使用杀精凝胶和雌激素/孕激素联合避孕的避孕套),或者在未接受或接受激素替代疗法(开始雌激素替代治疗少于3个月除外)的情况下处于绝经期,
- [0396] -不吸烟或烟草消费≤5支香烟/日,并同意在所有实验阶段(V1至V3)期间不吸烟,
- [0397] -同意在研究前1周及整个研究过程中不服用含有姜,姜粉或姜提取物的食物,饮

料和调味品。

[0398] 这项研究是交叉进行的,每个受试者在每个实验阶段(V1到V3)期间以随机顺序服用三种测试产品。随机化后,受试者(30名参与者)在每个实验阶段(V1至V3)期间服用每种测试产品一次,并喝一杯水(严格240mL)。测试的产品在动力学的T0时间点被消耗。在实验阶段(V1至V3)期间,根据产品属性序列的随机列表,将研究产品直接施用于受试者。

[0399] 作为本研究的一部分,测试了三种胶囊形式的膳食补充剂产品:

[0400] -组合物A 100mg,最少10%的姜类物质以胶囊形式服用(1粒胶囊;每粒胶囊100mg),

[0401] -标准姜根粉700-800mg,释放相同量的姜类物质,以胶囊形式服用(2粒胶囊;每粒胶囊350-400mg),

[0402] -标准姜根提取物200mg,最少5%的姜类物质以胶囊形式服用(1粒胶囊;每粒胶囊200mg)。

[0403] -为了确保受试者的健康状况并检查合格标准,在V0访视期间采集血样,用于对照记录分析和非绝经女性的妊娠试验( $\beta$ hCG剂量)。受试者必须在12小时禁食状态下到达临床研究中心。在实现体检并验证合格标准后,实现血液采样。只需要刺一次,最多收集10mL。血清和血浆中分析参数,因此使用EDTA,fluor和干管。每次访视时测量血压。在体检过程中使用电子血压计进行检查。评价心率(HR,单位bpm),收缩压(SBP,单位mmHg)和舒张压(DBP,单位mmHg)。要求受试者在12小时禁食状态下到达临床研究现场。

[0404] -动力学可在现场持续8小时。在所有动力学期间,受试者留在临床研究中心。根据以下时间表进行十(10)次血液采样:

[0405] -T-5(基线),

[0406] -T15>T30>T45>T60>T75>T90>T105>T120>T150>T180>T240>T300>T360>T480,

[0407] -T15允许 $\pm 30$ s的范围,T30和T45允许 $\pm 1$ min的范围,T60,T75,T90,T105允许 $\pm 2$ min的范围,T120至T480允许 $\pm 5$ min的范围。

[0408] T0时间点对应研究产品服用。允许志愿者在服用研究产品后约4小时(就在T240时间点之后)服用他/她的标准午餐,并在服用研究产品后约8小时服用标准下午点心。午餐必须在最多30分钟内吃完。产品给予前1h和给予后1h不允许饮用水。

[0409] 用这些样品评价的生物参数在血浆中进行分析,因此仅使用EDTA管(每个样品5mL)。

[0410] 使用实施例4中所述的LC/MS方法分析6-,8-,10-姜酚和6-,8-,10-姜烯酚及其代谢物。

[0411] 计算服用姜产品后0至8小时(AUC0-8h/剂量)(以ng.h/mL/mg表示)的总姜类物质(6-,8-,10-姜酚和6-,8-,10-姜烯酚及其代谢物的总和)血浆浓度的剂量标准化曲线下面积(AUC)。剂量标准化AUC是通过将观察到的AUC除以每次施用的相应姜类物质剂量而根据姜类物质摄入量标准化的AUC。考虑以下时间点:T15,T30,T45,T60,T75,T90,T105,T120,T150,T180,T240,T300,T360和T480。T-5可视为AUC计算的基线值(T0)。主要对比是组合物A 100mg相对于标准姜根粉700-800mg。

[0412] 在本研究中,对服用不同制剂后的次要终点进行了评价:

[0413] -0至8小时的总姜类物质血浆浓度的AUC(AUC0-8h)(以ng.h/mL表示);

- [0414] -0至8小时的单独姜类物质(6-,8-,10-姜酚和6-,8-,10-姜烯酚)及其代谢物的血浆浓度的AUC(AUC0-8h)(以ng.h/mL表示);
- [0415] -0至无穷大的总姜类物质血浆浓度的AUC(AUC0-∞/剂量),根据姜类物质摄入量进行标准化(以ng.h/mL/mg表示);
- [0416] -0至无穷大的总姜类物质血浆浓度的AUC(AUC0-∞)(以ng.h/mL表示);
- [0417] -0至无穷大的单独姜类物质及其代谢物血浆浓度的AUC(AUC0-∞)(以ng/mL.h表示);
- [0418] -总姜类物质血浆浓度的峰值(Cmax/剂量),根据姜类物质摄入量标准化(以ng/mL/mg表示);
- [0419] -总姜类物质血浆浓度的峰值(Cmax)(以ng/mL表示);
- [0420] -单独姜类物质及其代谢物血浆浓度的峰值(Cmax)(以ng/mL表示);
- [0421] -总姜类物质血浆浓度的半衰期(t1/2,以分钟表示);
- [0422] -单独姜类物质及其代谢物的半衰期(t1/2,以分钟表示);
- [0423] -血浆中总姜类物质的终末消除速率常数( $\lambda_z$ );
- [0424] -血浆中单独姜类物质及其代谢物的终末消除速率常数( $\lambda_z$ );
- [0425] -总姜类物质血浆浓度的达峰时间(Tmax,以分钟表示);
- [0426] -单独姜类物质及其代谢物的达峰时间(Tmax,以分钟表示);
- [0427] -相对生物利用率,定义为不同测试制剂的总姜类物质的剂量标准化AUC0-8h与参考产品(标准姜根粉)获得的剂量标准化AUC0-8h的比值。
- [0428] 对于AUC,考虑以下时间点:T0,T15,T30,T45,T60,T90,T120,T240,T360,T480和T24H.T-5可视为AUC计算的基线值(T0)。
- [0429] 姜类物质被定义为6-,8-,10-姜酚和6-,8-,10-姜烯酚,且代谢物被定义为6-姜酚葡萄糖苷酸,6-姜酚硫酸盐,8-姜酚葡萄糖苷酸,8-姜酚硫酸盐,10-姜酚葡萄糖苷酸,10-姜酚硫酸盐,6-姜烯酚葡萄糖苷酸,6-姜烯酚硫酸盐,8-姜烯酚葡萄糖苷酸,8-姜烯酚硫酸盐,10-姜烯酚葡萄糖苷酸,10-姜烯酚硫酸盐。总姜类物质可相当于血浆中6-,8-,10-姜酚和6-,8-,10-姜烯酚及其代谢物的总和。
- [0430] 对意向性治疗(ITT)和符合方案(PP)人群进行统计分析。
- [0431] 生物利用率的主要分析是0至8小时之间的剂量标准化AUC。使用重复测量的混合模型进行分析(**SAS®** PROC MIXED,统计模型n°1):
- [0432]  $Y = \text{产品} + \text{访视} + \text{基线} + \text{受试者}_{\text{随机}}$
- [0433] 其中:
- [0434] -Y:0至8小时分析物血浆浓度的剂量标准化AUC
- [0435] -产品:标准姜根粉或标准姜根提取物5%或组合物A 100mg,
- [0436] -访视:访视V1至V3
- [0437] -基线:在T-5时间点的参数值(AUC计算为T0);
- [0438] -受试者<sub>随机</sub>:随机因素
- [0439] 相同的统计模型用于评价生物利用率评价的所有次要终点。
- [0440] 结果显示,与标准姜根粉相比,当以组合物A的形式服用时,姜类物质的生物利用率增加。

[0441] 结果显示,与标准姜根提取物5%相比,当以组合物A的形式服用时,姜类物质的生物利用率增加。

目视结果:













模式	姜 5%	姜 5%	组合物 A	组合物 A
姜类物质的剂量 /60mL 次	10mg	20mg	10mg	20mg
图片 t0				
图片+1 周	 黄色环+ 顶部沉积物	 黄色环+ 顶部沉积物		
图片+2 周	 黄色环+ 顶部沉积物	 黄色环+ 顶部沉积物		

图1

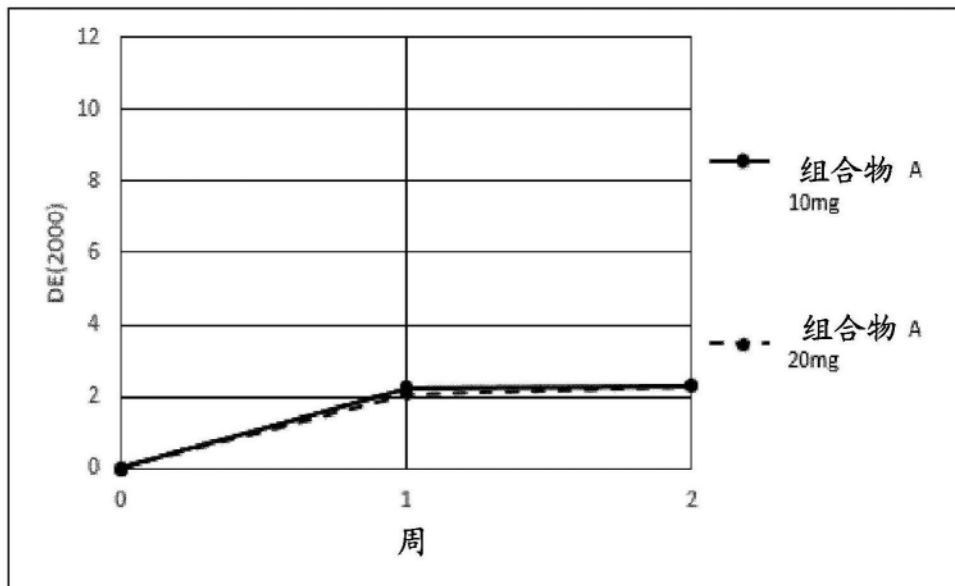
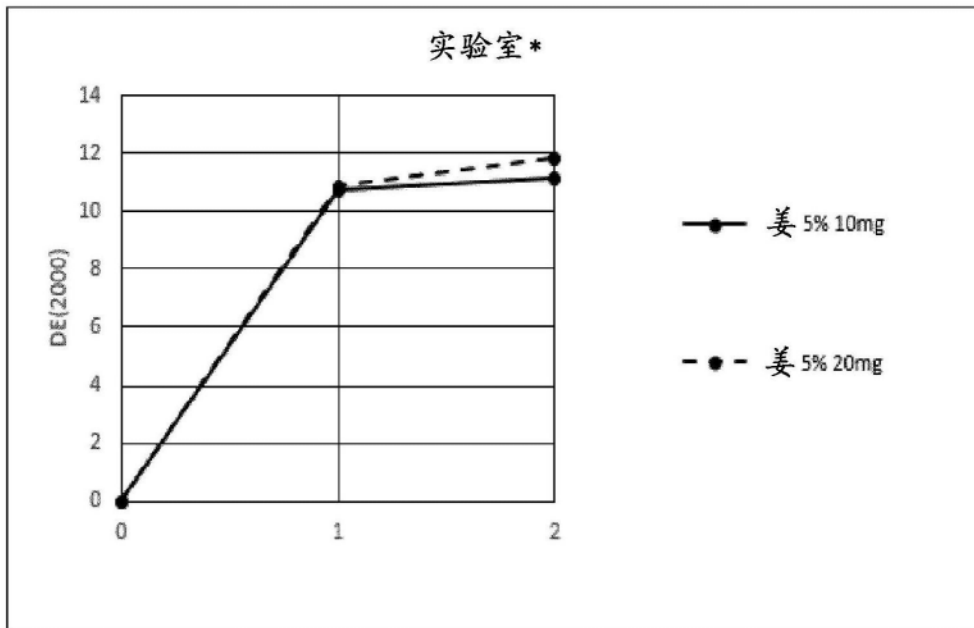


图2

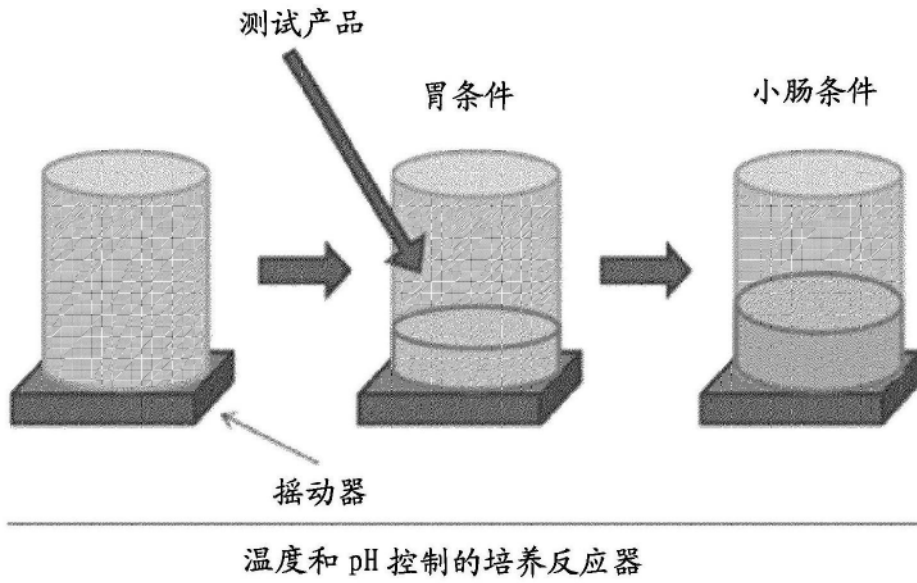


图3

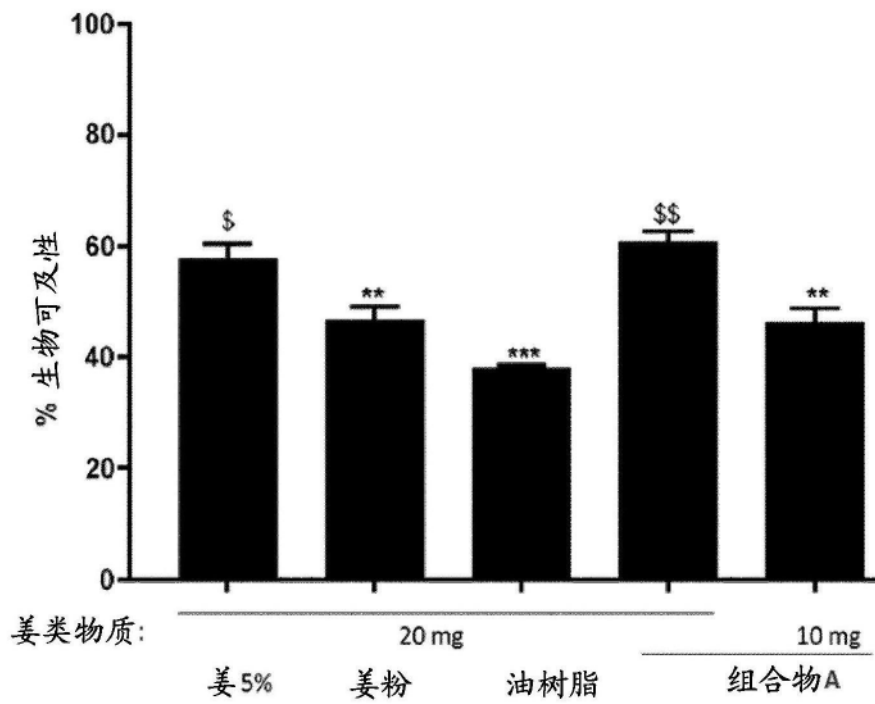


图4

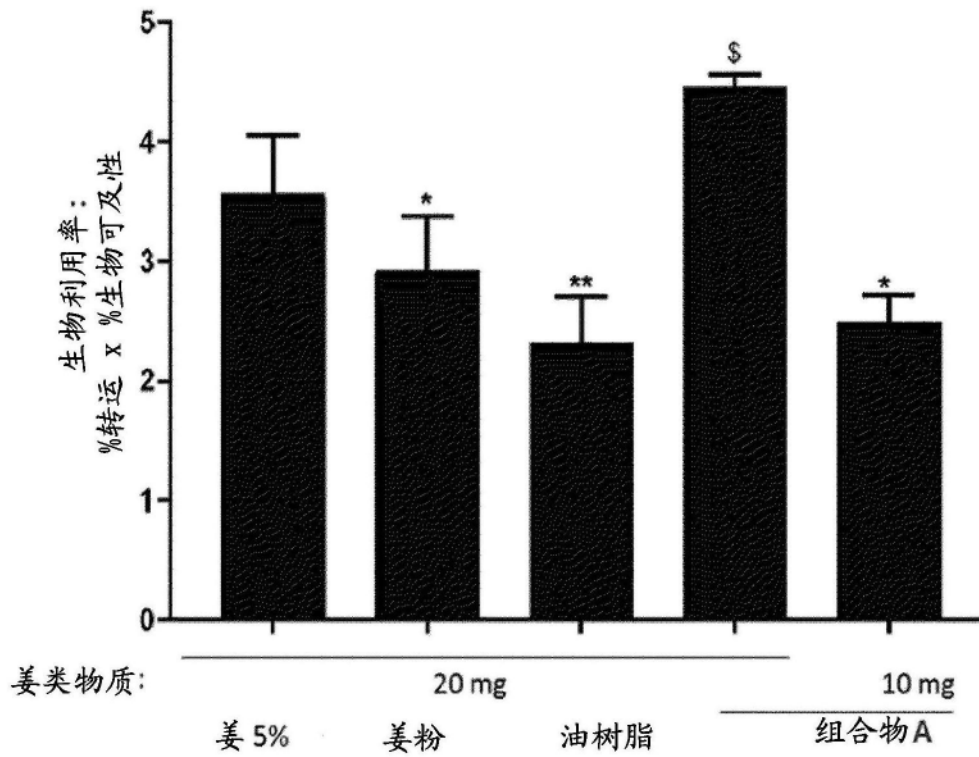


图5

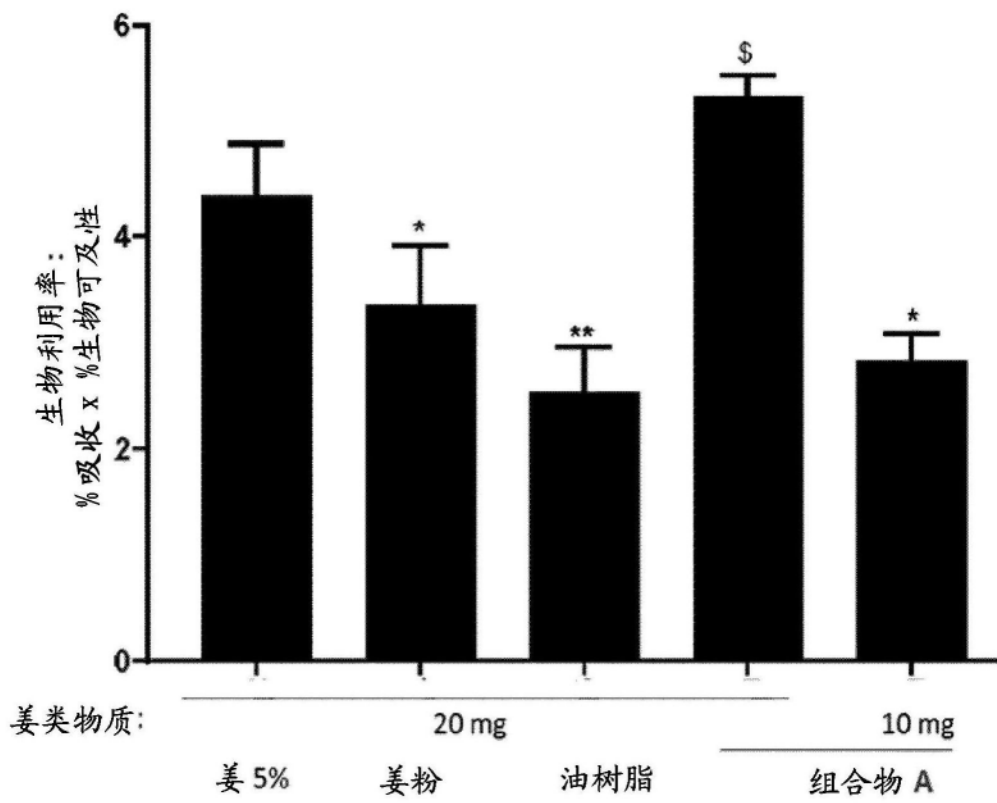


图6

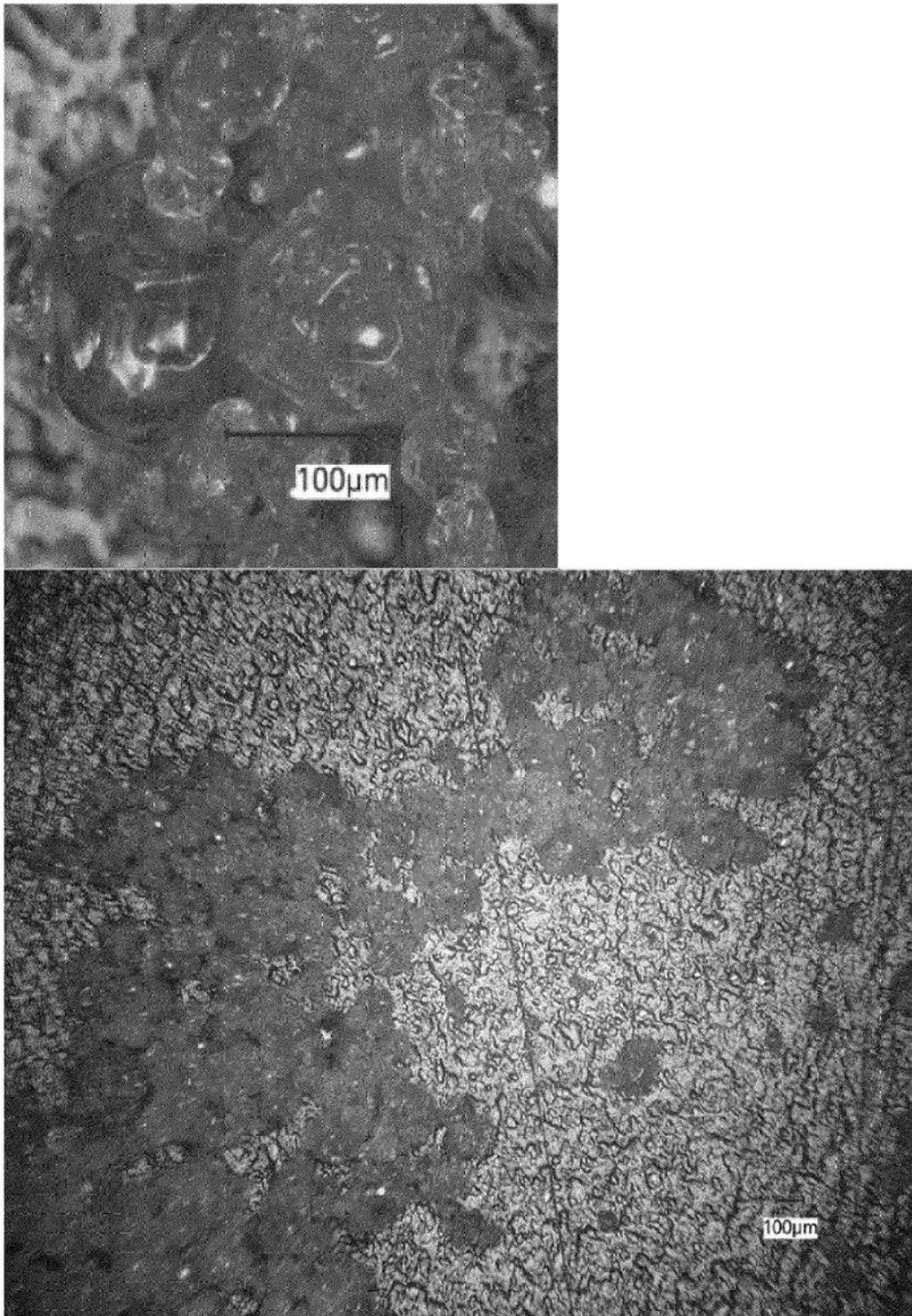


图7