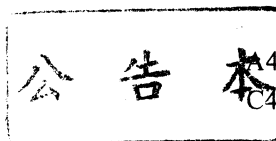


申請日期	87.4.4
案 號	87105130
類 別	A61K ^{35/18} , A23L ^{1/28, 1/29}



(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 I225403		
一、發明 名稱	中 文	用來治療增強的骨內吸收之植物萃取物
	英 文	<u>Plant Extracts for the Treatment of Increased Bone Resorption</u>
二、發明 創作人	姓 名	羅曼 孔拉得 謬鮑爾
	國 籍	瑞 士
	住、居所	瑞士,3255 拉波斯威爾,施托勒 85A
三、申請人	姓 名 (名稱)	羅曼 孔拉得 謬鮑爾
	國 籍	瑞 士
	住、居所 (事務所)	瑞士,3255 拉波斯威爾,施托勒 85A
	代 表 人 姓 名	

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

英 國 (地 區) 申請專利，申請日期：1997.5.6 案號：9709082.3 ☐有 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (I)

本發明係關於包括一些植物之萃取物或濃縮物之營養的或醫藥的組成物及其作為骨內吸收之抑制劑之用途。

最常見的代謝之骨骼病症為骨質疏鬆症。骨骼疏鬆症一般可被定義為骨組織量減少，其原因為來自骨生成減少或骨內吸收增加二者之一，無論前者或後者，其結果為骨骼組織量之減少。破骨細胞（骨吸收細胞）會於吸收過程期間引起部份骨組織之陷凹。於吸收後，骨母細胞（骨生成細胞）出現，其然後以新的骨組織再充填於被吸收部份。

在年輕健康的成年人中，破骨細胞及骨母細胞其形成的速率及運作係能在骨內吸收及骨生成間維持平衡。然而，當於正常之衰老結果時，於此之不平衡的重組織過程產生，造成骨組織之損失。當不平衡持續一段時間時，在骨組織量的減少且因而該骨骼強度致使骨折。

許多組成物及方法被描述於骨質疏鬆症之治療的醫學文獻上。例如，動情激素，抑鈣素及二膦酸鹽（bisphosphonates）為已知可作為骨內吸收之有效的抑制劑。

其目前已很驚訝地發現衍生自一些屬於例如，百合科（Liliaceae），傘形科（Umbelliferae）及十字花科（Cruciferae）之植物科之植物或蔬菜的產物，其在骨內吸收上具有有效的抑制效果。

由上所述，本發明係關於使用一種蔬菜萃取物或濃縮物，其為除了衍生自豆科（leguminosae）及蛇麻草之萃取

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(2)

物或濃縮物外，用於作為治療或預防其特徵為增強骨內吸收，例如，潘吉德氏骨病（Paget's disease），腫瘤誘導骨病或特別是骨質疏鬆症之疾病或狀況之醫藥或營養配方的製備。其在骨內吸收上具有抑制效果。

名詞“豆科（leguminosae）”其意思為植物豆科（豌豆科）其包括，例如，大豆，豆類，山藜豆或扁豆。蛇麻草其意思為植物種蛇麻草（Humulus lupulus）。

於此所提之骨骼疏鬆症包括由激素缺乏（例如，斷經後）及老年所誘導之骨骼疏鬆症，同樣地如繼發性骨質疏鬆症，例如，繼發於類固醇治療或繼發於由神經性厭食症所導致之營養不良之骨質疏鬆症。

本發明進一步提供一種治療或預防其特徵為增強的骨內吸收，例如，潘吉德氏骨病（Paget's disease），腫瘤誘導骨病或特別是骨質疏鬆症之疾病或狀況之方法，其包括施用一種醫藥或營養配方至人類或其他哺乳動物，該醫藥或營養配方包括除了衍生自豆科（leguminosae）及蛇麻草之萃取物或濃縮物外之一種蔬菜萃取物或濃縮物，係以一抑制骨內吸收之有效量。

本發明亦預見選擇自蔥屬（Allium），香芹菜屬（Petroselinum），蕓苔屬（Brassica）及箭生菜屬（Eruca）萃取物及濃縮物所組成之族群中之植物萃取物或濃縮物之用途，係用於作為治療或預防其特徵為增強骨內吸收，例如，潘吉德氏骨病，腫瘤誘導骨病或特別是骨質疏鬆症之疾病或狀況之醫藥或營養配方的製備。

五、發明說明(3)

本發明亦提供一種治療或預防其特徵為增強的骨內吸收，例如，潘吉德氏骨病，腫瘤誘導骨病或特別是骨質疏鬆症之疾病或狀況之方法，其包括施用一種醫藥或營養配方至人類或其他哺乳動物，該醫藥或營養配方包括選擇自蔥屬（*Allium*），香芹菜屬（*Petroselinum*），蕓苔屬（*Brassica*）及箭生菜屬（*Eruca*）萃取物及濃縮物所組成之族群中之植物萃取物或濃縮物，，係以一抑制骨內吸收之有效量。

較佳來自蔥屬（*Allium*），香芹菜屬（*Petroselinum*），蕓苔屬（*Brassica*）及／或箭生菜屬（*Eruca*）的萃取物及濃縮物係蔬菜萃取物或濃縮物。

如同此處所提，名詞“蔬菜”表示具有以生的或煮過的形式被人類消費之可食部份的草本植物。該可食部份可為根部，例如，油菜，甜菜，胡蘿蔔及甘薯；塊莖或貯藏莖，例如，馬鈴薯及芋頭；莖部，如蘆筍及球莖甘藍；芽部，例如，芽甘藍；鱗莖，例如，洋蔥及大蒜；葉柄（*petiole*）或葉柄（*leafstalk*），例如，芹菜及大黃；葉部，例如，甘藍，沙拉菜，香菜及菠菜；未成熟花，例如，花椰菜，硬花甘藍及朝鮮薊；種子；未成熟果，例如，茄子，胡瓜及甜玉米（玉蜀黍）；或成熟果，例如，番茄及胡椒。

如同此處所提，名詞 *Allium* 表示蔥屬（拉丁語的大蒜，洋蔥科之成員）及包括例如，植物種洋蔥（*Allium cepa*）（洋蔥），冬洋蔥（*Allium ascalonicum*）（冬蔥），安

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (4)

培蔥 (*Allium ampeloprasum*) (韭菜／大頭大蒜)，薄魯蔥 (*Allium porrum*) (韭菜)，香腦蔥 (*Allium schoenoprasum*) (蝦夷蔥)，熊蒜 (*Allium ursinum*) (熊蒜 (bear's garlic))，蒜 (*Allium sativum*) (大蒜) 或蔥 (*Allium fistulosum*) (bunching onion) 之任何成員。較佳之種類為冬洋蔥 (*Allium ascalonicum*) (冬蔥)，薄魯蔥 (*Allium porrum*) (韭菜)，洋蔥 (*Allium cepa*) (洋蔥)，及熊蒜 (*Allium ursinum*) (熊蒜 (bear's garlic)) 亦為已知之熊蒜 (bear paw garlic))，特別是後二者，其中洋蔥 (*Allium cepa*) 為特別較佳。洋蔥 (*Allium cepa*) 種之成員的實施例為常見的洋蔥 (具有紅或白或黃皮) 或冬蔥，其中紅或白之常見洋蔥為較佳。

該洋蔥萃取物及濃縮物為製備自，例如，來自蔬菜之全部可食部份。合適的蝦夷蔥萃取物及濃縮物為獲得自，例如，來自蝦夷蔥草。合適的熊蒜萃取物及濃縮物為獲得自，例如，來自熊蒜鱗莖，新鮮的草或來自完全開花植物，其較佳地為獲得自新鮮的草。

如同此處所提，名詞 *Petroselinum* 表示香芹菜屬 (常見的名稱為香菜) 及包括例如，植物種香芹菜 (*Petroselinum crispum*) 之任何成員。實施例為 *Petroselinum crispum crispum*，其為常見之具有捲葉之香菜，根香芹 (*Petroselinum crispum radiosum*) 或那地香芹 (*Petroselinum crispum var. neapolitanum*) 亦為已知之具有扁平葉之義大利香菜。

五、發明說明 (5)

合適的香芹菜屬萃取物或濃縮物可被生產自，例如，來自根部，果實或種子，或特別是來自草。

如同此處所提，名詞 *Brassica* 表示蕓苔屬（拉丁語的甘藍）及包括例如，植物種甘藍（*Brassica oleracea*），蔓菁（*Brassica napus*），蕪菁（*Brassica rapa*），芥藍（*Brassica alboglabra*），芥（*Brassica juncea*），濃綠蕓苔（*Brassica perviridis*），短毛蕓苔（*Brassica alba*）及黑芥（*Brassica nigra*）之任何成員。

甘藍（*Brassica oleracea*）為較佳之種類，此種特佳為義大利蔬蕓苔（*Brassica oleracea* var. *italica*），即硬花甘藍，或芽珠蔬蕓苔（*Brassica oleracea* var. *gemmifera*），即芽甘藍。硬花甘藍萃取物及濃縮物為特佳的蕓苔屬萃取物或濃縮物。合適的甘藍（*Brassica oleracea*）種之萃取物及濃縮物為有利地生產自蔬菜之全部可食部份或自新鮮的萌芽或苗。

如同此處所提，名詞 *Eruca* 表示箭生菜屬及包括特別是植物種箭生菜（*Eruca sativa*）（野生型）或箭生菜（*Eruca vesicaria* subsp. *sativa*）（栽培型）其常見之名稱為 *arrugula* 或 *roquette* 之任何成員。

本發明之植物／蔬菜萃取物及濃縮物較佳為獲得自植物或蔬果之可食部份。可食部份其意思為該部份係以生的或煮過的形式被人類消費。

本發明植物／蔬菜萃取物及濃縮物之較佳族群包括來自植物種洋蔥（*Allium cepa*），冬洋蔥（*Allium*

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (6)

ascalonium) , 熊蒜 (*Allium ursinum*) , 香芹菜 (*Petroselinum crispum*) , 甘藍 (*Brassica oleracea*) 或箭生菜 (*Eruca sativa*) 之萃取物及濃縮物。本發明植物／蔬菜萃取物及濃縮物之更佳族群包括來自植物種洋蔥 (*Allium cepa*) , 香芹菜 (*Petroselinum crispum*) (特別是 *Petroselinum crispum crispum* 及那地香芹 (*Petroselinum crispum var. neapolitanum*) , 及甘藍 (*Brassica oleracea*) (特別是義大利蔬薹苔 (*Brassica oleracea var. italica*)) 之萃取物及濃縮物, 洋蔥 (*Allium cepa*) , 義大利香菜 (那地香芹 (*Petroselinum crispum var. neapolitanum*)) 或硬花甘藍 (義大利蔬薹苔 (*Brassica oleracea var. italica*)) 之特別的萃取物及濃縮物。使用洋蔥萃取物 (特別是白洋蔥萃取物) 為特佳。

前述植物或蔬菜之萃取物及濃縮物可為液體形式或固體形式如粒狀或粉狀形式。

合適的植物或蔬菜濃縮物為獲得自, 例如, 經由乾燥或冷凍乾燥該剛切割的植物或蔬菜或其個別的根部, 果實或種子及然後選擇性地將該乾燥物質碾碎或製成粒狀; 或經由壓榨該剛切割的植物或蔬菜或其個別的根部, 果實或種子及採集液體部份且選擇性地將其乾燥。前述植物或蔬菜之濃縮物為以固體形式使用且特別是以粉狀形式為較佳。

合適之獲得前述植物或蔬菜的方法為此技藝中已知。該植物或蔬菜萃取物可獲得自, 例如, 經由萃取剛切割或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (7)

乾燥的植物或蔬菜或其個別的根部，果實或種子，例如，其係以水或以一種或多種食品等級溶劑或以水及一種或多種食品等級溶劑之混合物進行萃取。合適的食品等級溶劑包括丙烷，丁烷，醋酸丁酯，醋酸乙酯，乙酸，二氧化碳，丙酮，一氧化二氮，甲醇及丙-2-醇，其中乙醇及二氧化碳為較佳；乙醇為特佳之食品等級溶劑。在萃取步驟後，該液相可選擇地經由蒸發或冷凍乾燥而被濃縮或乾燥。該剛切割或乾燥的植物或蔬菜物質可被導入冷的或較佳地為熱水及／或溶劑，較佳地為水或水與一種或多種溶劑之混合物，經過一段特定時間，該時間可在很廣的範圍內有所不同，其視植物或蔬菜物質或所使用溶劑的種類而定，但一般近於，例如，針對水萃取而言，為1至30分鐘，較佳地為2至15分鐘及特佳為5至10分鐘及例如，針對乙醇／水萃取而言，為30至90分鐘，較佳地為60分鐘。針對水萃取而言，溫度較佳為在85至95℃的範圍內及針對醇／水萃取而言，溫度較佳為55至65℃的範圍內。針對二氧化碳萃取而言，萃取較佳是在0至40℃及超臨界壓力（例如，80-200巴）中進行。在萃取後，將液相分離及根據已知方法便利地濃縮或蒸發至乾燥。為獲得濃縮萃取物，則可合併前述之二種或多種萃取步驟。此外，植物或蔬菜萃取物可經由導入剛切割或乾燥的植物或蔬菜至水中及使該混合物進行汽餾而獲得。收集該餾出物且然後被便利地濃縮或蒸發至乾燥。

萃取物可以液體形式，特別是水性形式使用，或固體

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(8)

形式，特別是粒狀或粉狀形式。若該萃取物為液體形式，則其具有固體含量，例如，自 1 至 25 重量%，較佳為自 2 至 20 重量%及最佳為自 2 至 15 重量%。

被供給之本發明植物／蔬菜萃取物或濃縮物的量可在很廣的範圍內有所不同，視，即該所需治療，被治療的患者及其需要而定。因此，當被治療的患者為成人（代表性地約為體重 60 至 75 公斤）時，在骨內吸收上之滿意的抑制效果，就大體而論所獲得的製成配方之組成物為允許每日施用 0.1 至 20 克，較佳為 0.2 至 15 克及最佳為 0.4 至 10 克之蔥屬，香芹菜屬，蕁苔屬及／或箭生菜屬濃縮物或萃取物（以無溶劑為基礎）。

合適之包括前述植物／蔬菜萃取物或濃縮物之營養組成物說明本發明之另外的目的。其特徵為其包括

（a）至少一種選擇自蔥屬，香芹菜屬，蕁苔屬及箭生菜屬萃取物及濃縮物所組成之族群中之植物萃取物或濃縮物，

（b）一種鈣源，及

（c）至少一種選擇自碳水化合物，脂質及氮源所組成之族群中之能量來源，及可選擇地

（d）維生素 D。

關於成分（a），為應用前面對於蔥屬，香芹菜屬，蕁苔屬及箭生菜屬所給定之定義，偏好及量。其亦可能具有二種或多種該植物／蔬菜萃取物及濃縮物之混合物作為成分（a）。本發明之營養組成物合宜地包括（以重量%

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (9)

表示)，例如，自大概 0.1 至 40%，較佳為自大概 3 至 25% 及最佳為自 5 至 15% 之植物／蔬菜萃取物或濃縮物成分 (a)。

鈣源 (b) 可包括任何生理上可接受之包含鈣的無機或有機化合物。無機鈣鹽的實施例為，例如，氯化鈣，磷酸鈣，硫酸鈣，氧化鈣，氫氧化鈣或碳酸鈣，或有機鈣成分像是全脂或脫脂奶粉，酪蛋白酸鈣或有機酸之鈣鹽，例如，檸檬酸鈣，順丁烯二酸鈣，或其混合物。使用有機鈣化合物，特別是脫脂奶粉，酪蛋白酸鈣或其混合物，作為鈣源 (b) 為較佳。被供給之鈣成分的量可在很廣的範圍內有所不同，一般而言，本發明組成物包括單一劑量自約 100 毫克至 1000 毫克，較佳為 200 毫克至 700 毫克及最佳為 300 毫克至 600 毫克之鈣（以元素為基礎）。

本發明之營養組成物合宜地包括（以重量%為基礎），例如，自大概 1 至 60%，較佳地為自大概 5 至 50% 及最佳為自 10 至 40% 之鈣成分 (b)。

合適的碳水化合物源包括，例如，麥芽糖糊精，澱粉，乳糖，葡萄糖，蔗糖，果糖，木糖及／或山梨糖。在這些形式中，碳水化合物為能量供應者及甘味料。本發明組成物可包含一種或多種不同的碳水化合物源。

合適的脂質包括 $\omega-6$ 多種不飽和的脂肪酸源， $\omega-3$ 多種不飽和的脂肪酸源，單一不飽和的脂肪酸源，中鏈脂肪酸源（即 C_6-C_{12} 脂肪酸）；或其混合物。前述脂

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (10)

肪酸可在每例中以游離酸的形式，單一，雙或特別是三甘油脂之形式，或以醫藥或營養可接受的天然來源的形式使用。

合適的 $\omega-6$ 多種不飽和的脂肪酸之天然來源包括蔬菜油，例如，紅花油，葵花油，豆油，棉油及玉米油。合適的 $\omega-3$ 多種不飽和的脂肪酸之天然來源包括亞麻子油及魚油，例如，鯊油，鮭魚油，鯖魚油，鮪魚油，鱈魚肝油及鱈魚油。

合適的單一不飽和的脂肪酸源之天然來源為特別是 $\omega-9$ — 單一不飽和脂肪酸，例如，橄欖，canola，紅花（雜種）及向日葵（雜種）。

較佳之脂質源包括三甘油脂，其供應所需量之 $\omega-6$ 多種不飽和的脂肪酸及 $\omega-3$ 多種不飽和的脂肪酸且其富含中鏈脂肪酸殘基（即 C_6-C_{12} 脂肪酸殘基）及／或單一不飽和脂肪酸殘基。本發明組成物可包含一種或多種不同的脂質源。

本發明營養組成物之合適氮源的實施例包括其來源包含營養可接受蛋白質，例如，大豆衍生蛋白質；蛋白乳，例如，乳清蛋白或酪蛋白酸鹽；及／或蛋白質水解產物；及／或游離胺基酸形式或鹽類形式之必需胺基酸混合物；及／或與聚胺之合成結合的化合物，例如，游離酸形式或鹽形式之精胺酸，精胺酸先質，鳥胺酸及其類似物。

該營養組成物之較佳氮源為

(i) 大豆衍生蛋白質，其應用係為以大豆的形式或

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (II)

以任何合適的大豆萃取物或濃縮物的形式，例如，大豆粉，乾燥大豆芽苗，大豆乳，或來自大豆之乾燥水性萃取物的形式；或

(i i) 蛋白乳，例如，乳清衍生蛋白質或酪蛋白酸鹽，其應用係以，例如，乳清粉末，酪蛋白酸鹽，例如，酪蛋白酸鈣及／或全脂或較佳為脫脂奶粉的形式及／或

(i i i) 必需胺基酸之混合物及／或

(i v) 精胺酸作為氮源。

蛋白乳，例如，乳清粉末，酪蛋白酸鹽，特別是酪蛋白酸鈣，及／或脫脂奶粉為所請營養組成物之另外特別較佳之氮源。本發明組成物可包含一種或多種不同的氮源。

營養組成物包括（以重量％表示），例如，自大概 0.1％至 98.9％，較佳為自大概 1 至大概 95％，及最佳為自 10 至 90％之能量源成分（c）。

氮源，碳水化合物源及脂質源對本發明營養組成物之卡路里的貢獻可在很廣的範圍內有所不同。例如，碳水化合物源提供 30 至 70％之總能量供應，氮源為 5 至 45％及脂質源為 0.1 至 15％之組成物的總能量供應。在本發明之較佳組成物中，碳水化合物源提供 40 至 60％之總能量供應，氮源為 20 至 35％及脂質為 3 至 12％之組成物的總能量供應。

本發明組成物之較佳能量源（c）包括

30 至 70％總能量供應之一種或多種係選擇自麥芽糖糊精，澱粉，乳糖，葡萄糖，蔗糖，果糖，木糖及山梨

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (12)

糖所組成之族群中之碳水化合物；

5 至 45 % 總能量供應之一種或多種係選擇自大豆衍生蛋白質，蛋白乳，，必需胺基酸及精胺酸之混合物所組成之族群中之氮源及

0.1 至 15 % 總能量供應之一種或多種包括 $\omega-3$ 及 $\omega-6$ 多種不飽和脂肪酸之脂質源。

本發明組成物之特佳能量源 (c) 包括

40 至 60 % 總能量供應之一種或多種係選擇自麥芽糖糊精，澱粉，乳糖，葡萄糖，蔗糖，果糖，木糖及山梨糖所組成之族群中之碳水化合物；

20 至 35 % 總能量供應之一種或多種係選擇自大豆衍生蛋白質，脫脂奶粉及酪蛋白酸鹽所組成之族群中之氮源；及

3 至 12 % 總能量供應之一種或多種包括 $\omega-3$ 及 $\omega-6$ 多種不飽和脂肪酸之脂質源。

維生素 D (可選擇性地成分 (d)) 被供應的量可在很廣的範圍內有所不同。一般而言，本發明組成物包括單一劑量自約 400 IU 至 1000 IU，較佳地為約 500 IU。

本發明之營養配方可包括其他營養可接受成分，例如，維生素，礦物質，微量元素，纖維 (較佳為可溶性纖維)，調味劑，防腐劑，著色劑，甘味料及乳化劑及其類似物。

合適加入本發明組成物之維生素的實施例包括以醫藥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (13)

或營養可接受形式之維生素 A，維生素 D，維生素 E，維生素 K，維生素 C，葉酸，硫胺素，核黃素，維生素 B₆，維生素 B₁₂，菸鹼酸，生物素及泛酸 (panthotenic acid)

合適加入本發明組成物之礦物質及微量元素之實施例包括以醫藥或營養可接受形式之鈉，鉀，磷，鎂，銅，鋅，鐵，硒，鉻及鉬。

如此處所提之名詞“可溶性纖維”表示在大腸內能夠幾乎進行醱酵而生產短鏈脂肪酸之纖維。合適之可溶性纖維之實施例包括瓊脂，藻酸鹽，carubin，鹿角菜膠，阿拉伯膠，瓜耳膠，卡拉牙膠，槐樹豆膠，果膠，西黃蓍膠，或黃原膠。它們可被水解或不被水解。

合適之調味劑包括天然或人工調味劑，例如，水果調味劑如香蕉，橘子，桃子，鳳梨或 raspberry；蔬菜調味劑；或香草，可可，巧克力，咖啡及其類似物。

本發明之營養組成物除了成分 (a)，(b)，(c) 及 (d) 外之較佳成分包括以醫藥或營養可接受形式之 β -胡蘿蔔素 (維生素 A)，維生素 E，維生素 C，硫胺素，維生素 B₁，B₆ 及 / 或 B₁₂，鉀，鎂，硒，鋅，磷及可溶性纖維。

營養組成物可包括 (以重量 % 表示)，例如，自大概 0.1 至 15 %，較佳地為自大概 0.2 至大概 10 %，及最佳為自 0.5 至 5 % 之除了成分 (a)，(b)，(c) 及可選擇地 (d) 外之這些額外成分。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (14)

本發明營養配方可被製成配方及以任何適合腸內施用之形式施用，例如，口服施用或管餵養，例如，鼻內施用。該配方以水性液體的形式被便利地施用。合適作為腸內應用之配方為前述較佳地以水性形式或粉末或顆粒形式，其中該粉末或顆粒在使用前被便利地加入水中。針對管餵養之使用，被添加的水量將視患者的液體需求及狀況而定。

本發明營養組成物可為完整配方食物（以液體或粉末形式）的形式，如此，當使用作為唯一營養源時，所有必需每日卡路里，氮，脂肪酸，維生素，礦物質及微量元素需求可被滿足。一般而言，供應成年人之每日量將在750至3500千卡／日的範圍內，特別是1000至2000千卡／日。然而，本發明營養組成物較佳地為意欲使用作為食物供給。經由供給之供應的能量將不會太過量，以為了不多餘地抑制患者的食慾。該供給便利地包括供應的能量為自50至1500千卡／日，較佳地為100至900千卡／日及最佳地為150至700千卡／日。

本發明之營養組成物係為液體形式，例如，飲料形式，或較佳地為固體形式，例如，粒狀或粉狀形式，可用其本質已知方法，例如，經由混合成分及可選擇地添加水而獲得。

本發明進一步關於一種單一劑量單位形式之醫藥組成物，其包括

(a) 至少一種選擇自蔥屬，香芹菜屬，蕁苔屬及箭

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)

生菜屬萃取物及濃縮物所組成之族群中之植物／蔬菜萃取物或濃縮物，及

(b) 一種醫藥可接受載體。

這些醫藥組成物為作為腸內施用，例如，口內，鼻內或直腸施用之組成物。合適的醫藥組成物可為液體形式或較佳地為固體形式且包括（以重量％表示），例如，自大概 0.001％至 100％，較佳為自大概 0.1 至大概 50％之活性成分（a）。

該活性成分（a）為應用前述給定之定義及偏好之選擇自蔥屬，香芹菜屬，蕁苔屬及箭生菜屬萃取物及濃縮物所組成之族群中之植物／蔬菜萃取物或濃縮物。其亦可能具有二種或多種該植物／蔬菜萃取物或濃縮物（a）之混合物。

作為腸內施用之醫藥組成物為，例如，以單一劑量單位形式，如糖衣丸，錠劑，膠囊或香囊。它們可用其本質已知之方法而被製備，例如，藉由傳統的混合，製粒，成型，溶解或凍乾方法。

例如，作為口服施用之醫藥組成物其獲得係經由將活性成分與固體載劑混合，可選擇地將該結果混合物製粒及加工該混合物或顆粒，若需要或為必須，於添加合適的賦形劑後，形成錠劑或糖衣丸心。

合適的載劑為特別是填充物，如糖類，例如，乳糖，蔗糖，甘露糖醇或山梨糖醇，纖維素製劑及／或磷酸鈣，例如，磷酸三鈣或磷酸氫鈣，及亦可是黏合劑，如使用漿

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(16)

糊，例如，玉蜀黍，小麥，稻米或馬鈴薯澱粉，明膠，西黃蓍膠，甲基纖維素及／或聚乙烯吡咯烷酮，且，若需要，崩解劑，例如，前述之澱粉，及亦可以是羧甲基澱粉，交聯聚乙烯吡咯烷酮，瓊脂，或藻酸或其鹽類，例如，藻酸鈉。賦形劑為特別是流動調節劑及潤滑劑，例如，矽酸，滑石，硬脂酸或其鹽類，例如，硬脂酸鎂或硬脂酸鈣，及／或聚乙二醇。糖衣丸心為以合適的，可選擇地腸的包衣供應，其使用濃縮之包含阿拉伯膠，滑石，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙二醇及／或二氧化鈦的糖溶液，或於合適的有機溶劑或溶劑混合物內之包衣溶液或，作為腸包衣，合適纖維素製劑，例如，酞酸乙烯纖維素或酞酸羥基丙基甲基纖維素之溶液之製備。染料或色素可被加入至錠劑或糖衣丸包衣，例如，作為鑑別目的或指示活性成分之不同劑量。

其他口服施用之醫藥組成物為硬明膠膠囊及亦可以是軟明膠膠囊，由明膠及成型劑，例如，甘油或山梨糖醇所組成之密封膠囊。該硬明膠膠囊可包括粒狀形式之活性成分，例如，與填充物如乳糖，黏合劑如澱粉，及／或 glidant 如滑石或硬脂酸鎂，且，若需要，與穩定劑混合。在軟膠囊中，該活性成分較佳為溶解或懸浮在合適的液體，例如，脂肪油，石蠟油或液體聚乙二醇，其同樣地可加入穩定劑。

合適的直腸施用之醫藥組成物為，例如，栓劑，其由活性成分與栓劑基質物質混合所組成。合適的栓劑基質物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (17)

質爲，例如，天然或合成之三甘油脂，烷屬烴，聚乙二醇或高級烷烴醇 (alkanol)。其亦可使用包括活性成分與基質物質混合之明膠直腸膠囊。合適的基質物質爲，例如，液體三甘油脂，聚乙二醇或烷屬烴。

本發明之植物或蔬菜萃取物及濃縮物於骨內吸收之抑制效果可經由如 R.C. Mühlbauer 及 H. Fleisch, Am J Physiol 258, R 679 - R 689 (1990) 中所描述，測量自慢性地預先標記之鼠中 [^3H] - 四環素之尿排泄物而被評估。該方法爲基於特徵 (i) ^3H - 標記之四環素在其形成期間，爲沉澱在硬組織中；及 (i i) 當骨組織被吸收時， [^3H] - 四環素被釋放，循環於血液中，且被排泄成爲尿，其可經由計算 ^3H 而被評估。其可能由於來自骨組織之 [^3H] - 四環素以很少地結合至羥磷灰石的形式循環且，因此， [^3H] - 四環素一旦自骨組織釋出，在骨組織更新期間僅很少地被再使用，及因爲有效地腎排泄。該方法可以如下方式進行：鼠在出生後不久開始被皮下注射一週兩次之愈益增加體積之包含 [^3H] - 四環素溶液直到約六週大。在約 50 天大時，將這些動物轉移至個別代謝之籠中且每隻鼠被餵養相同量之標準食物約三週。在這之後，一組鼠被餵養精製食物，且另一組被餵養精製食物包含額外特定量之本發明之植物或蔬菜濃縮物或萃取物。在此實驗期間，這些動物能自由使用去除礦物質之水。

當鼠約 60 天大時，開始收集每日 24 小時尿液，且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (18)

經由液體閃爍計數器測定於尿液中之³H含量。然後繪製圖式，其中兩組鼠之於尿液中之〔³H〕－四環素含量以時間函數（日）製圖。

合適的實驗顯示本發明之植物或蔬菜萃取物及濃縮物能相當地減少完整雄性及閹割雌性鼠於尿液中之累積的〔³H〕－四環素排泄，其指示於骨內吸收上之高抑制效果。由上所述，本發明所請之營養及醫藥組成物能有效用來治療或預防所有其特徵為增強骨內吸收，例如，潘吉德氏骨病，腫瘤誘導骨病或特別是骨質疏鬆症之疾病或狀況。

植物或蔬菜萃取物及濃縮物於骨內吸收上之抑制效果亦可經由象牙質切片之活體外分析（如實施例3所描述）而評估，新鮮分離的破骨細胞已被安置於其上，與包含欲被試驗之萃取物或濃縮物之培養基一起培養。經由計算在象牙質切片上之破骨細胞吸收凹陷評估在破骨細胞上之抑制效果。

在下面實施例中，其列舉說明本發明，除非由其他敘述，%表示重量百分比，及溫度以℃表示。

實施例 1：

下面為以粉狀形式供給之本發明合適組成物之實施例。

以粉狀形式供給（1份）

含量	65.0	克
本發明萃取物／濃縮物 ¹⁾	14.5	克

五、發明說明 (17)

包括碳水化合物、蛋白質及纖維

蛋白質	20.0	克
包括－酪蛋白酸鈣蛋白質	8.7	克
－脫脂奶粉	11.0	克
脂質	2.8	克
包括－ ω -6多種不飽和的脂肪酸	1.3	克
－ ω -3多種不飽和的脂肪酸	0.03	克
碳水化合物（包括本發明萃取物）	31.0	克
包括－乳糖	16.5	克
－麥芽糖糊精	3.5	克
纖維（可溶的）	5.0	克
另外成分	3.0	克
包括－鈉	230	毫克
－鉀	500	毫克
－鈣	600	毫克
－鎂	90	毫克
－磷	430	毫克
－氯	350	毫克
－鋅	150	毫克
－視黃醇（維生素A）	0.3	毫克
－骨化醇（維生素D）	5.0	微克
－生育酚（維生素E）	3.0	毫克
－葉綠醌（維生素K1）	30.0	微克
－硫胺素（維生素B1）	0.4	毫克
－核黃素（維生素B2）	0.5	毫克
－吡哆醇（維生素B6）	0.8	毫克
－氰鈷素（維生素B12）	0.8	微克
－抗壞血酸（維生素C）	20.0	毫克
－生物素	50.0	微克
－葉酸	120.0	微克
－菸鹼胺	5.0	毫克
－泛酸	2.0	毫克

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(ㄅ)

能量值

229

仟卡

1)

a) 萃取物 1 係經由在 $89 \pm 3^\circ\text{C}$ 以 483 毫升蒸餾水萃取 48.3 克乾燥硬花甘藍十分鐘及然後蒸發該萃取物至乾燥而獲得。

b) 萃取物 2 係經由在 $89 \pm 3^\circ\text{C}$ 以 483 毫升蒸餾水萃取 48.3 克乾燥義大利香菜十分鐘及然後蒸發該萃取物至乾燥而獲得。

c) 萃取物 3 係經由在 $89 \pm 3^\circ\text{C}$ 以 264 毫升蒸餾水萃取 26.4 克乾燥洋蔥十分鐘及然後蒸發該萃取物至乾燥而獲得。

d) 萃取物 4 係經由在 $89 \pm 3^\circ\text{C}$ 以 589 毫升蒸餾水萃取 58.9 克乾燥洋蔥十分鐘及然後蒸發該萃取物至乾燥，接著經由在 60°C 以 324 毫升之 85% 乙醇 / 15% 水二次萃取該乾燥水萃取物一小時，冷卻至室溫及保持在 -20°C 過夜，傾倒該上清液，蒸發乙醇及將該萃取物冷凍乾燥而獲得。

e) 萃取物 5 係經由在 60°C 以 453 毫升之 85% 乙醇 / 15% 水萃取 45.3 克乾燥洋蔥一小時，過濾，蒸發乙醇及將該萃取物冷凍乾燥而獲得。

f) 濃縮物 6 係經由乾燥新鮮的熊蒜及將其磨碎至精細粉末而獲得。

前述供給可在餐與餐之間與水混合及採取適當的濃度

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (7)

實施例 2：硬花甘藍，香菜及洋蔥之水萃取物在骨內吸收上之效果

本發明之植物或蔬菜萃取物及濃縮物在骨內吸收之效果為基於一種如 R.C. Muhlbauer 及 H. Fleisch, Am J Physiol 259, R 679-R 689 (1990) 所描述之方法。骨內吸收係經由如前述文獻所描述而監測自出生六週以 [^3H] - 四環素預先標記之 Wistar 鼠中 ^3H 之尿液排泄物。該鼠然後被置於個別代謝的籠中且被餵養包含 1.0 克鈣，0.7 克磷，及 80 I U 之維生素 D_3 / 100 克食物之標準實驗室食物 (Kilba 331, Klingentalmühle, Kaiseraugst, 瑞士) 十天。在此適應期後，所有鼠接受包含 1.0 克鈣，1.2 克磷，及 80 I U 之維生素 D_3 / 100 克乾重之食物。此可於另外十天經由添加適當量粉狀形式之葡萄糖酸鈣及中性磷酸鹽至鹼性低鈣，低磷酸鹽食物 (Sodi 2134, Klingentalmühle, Kaiseraugst, 瑞士) 而達到，在此期間收集尿液。然後鼠為“配對-餵養”每日接受 28 克溼式食物。一組 ($n=6$) 被轉換為精製食物 (“食物 P”，Sodi 2160, Klingentalmühle, Kaiseraugst, 瑞士，給予具有包含 1.0 克鈣，1.2 克磷，及 80 I U 之維生素 D_3 / 100 克乾重之 $45 \pm 2\%$ 水含量之溼式食物)，第二組 ($n=5$) 被每日餵養包含額外之 300 毫克來自硬花甘藍之萃取物 (相當於在 $89 \pm 3^\circ\text{C}$ 以 10 毫升蒸餾水萃取 1.0 克之乾硬花甘藍十分鐘) 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (23)

洋蔥萃取物在活體外吸收之效果係調查間接破骨細胞吸收 (如於 Arnett TR, Spowage M, 1996, Modulation of the resorptive activity of rat osteoclasts by small changes in extracellular pH near the physiological range. Bone 18: 277-279 中所描述) 其具有下列修飾：代替骨片之使用，象牙質切片被使用作為礦物質基質以評估破骨細胞凹陷其係在加金點後 (gold spottering) 於切向照明下計算 (Vitté C, Fleisch H, Guenther HL, 1996, Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption, Endocrinology 137: 2324-2333)。在此分析中，4×4毫米象牙質切片，新鮮分離的破骨細胞已被安置於其上，其在二十四小時期間，37℃，5%二氧化碳／空氣氣壓下，被培養於250微升包含欲被試驗萃取物之培養基之48孔培養盤之每孔中。每個劑量使用八個切片。破骨細胞為獲得自新生鼠之股骨，其為，在去除軟骨的末端後，分開成兩半及橫切。此方法達到富含其他細胞如骨母細胞之細胞懸浮液。此允許在廣泛狀況下之試驗效果，即，針對二者，直接在破骨細胞上之效果及由其他細胞如骨母細胞調和之破骨細胞之間接效果。

該洋蔥萃取物係經由在90℃以蒸餾水 (100克／升) 萃取洋蔥之精細粉末十分鐘，過濾及冷凍乾燥該濾出物，接著經由在60℃以85%乙醇／15%水二次萃取該乾燥水萃取物一小時，冷卻至室溫及保持在-20℃過

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (24)

夜以使不欲物質沉澱，傾倒該上清液，蒸發乙醇及將此獲得之殘餘物冷凍乾燥而獲得，其中每克乾燥之整個洋蔥可獲得 250 毫克之冷凍乾燥洋蔥萃取物。

該洋蔥萃取物 (0.017, 0.17, 1.7 毫克洋蔥萃取物 / 毫升培養基) 以依賴劑量方式抑制牙質之間接破骨細胞吸收，然而許多 tartrate-resistant alkaline phosphatase positive (TRAP⁺) 多核細胞 (MNC) 並沒有明顯減少。因此，凹陷 / TRAP⁺ MNC 之比率明顯地降低 ($p < 0.001$)。從此結果，其結論為不管洋蔥萃取物的添加，於這些培養物中仍存在大量之 TRAP⁺ MNC，其顯示洋蔥萃取物並不會對這些細胞有毒但能抑制破骨細胞的活性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要（發明之名稱：

)

用來治療增強的骨內吸收之植物萃取物

本發明係關於包括選擇自蔥屬（Allium），箭生菜屬（Eruca），香芹菜屬（Petroselinum）及蕓苔屬（Brassica）萃取物及濃縮物或其混合物所組成之族群中之植物萃取物或濃縮物之營養的或醫藥的組成物。本發明之組成物對於作為治療或預防其特徵為增強骨內吸收，例如，潘吉德氏骨病（Paget's disease），腫瘤誘導骨病或特別是骨質疏鬆症之疾病或狀況有效。

英文發明摘要（發明之名稱：

)

Plant Extracts for the Treatment of Increased Bone Resorption

The present invention is concerned with nutritional or pharmaceutical compositions containing a plant extract or concentrate selected from the group consisting of allium, eruca, petroselinum and brassica extracts and concentrates or mixtures thereof. The compositions of the invention are useful for the treatment or prophylaxis of diseases or conditions which are characterized by increased bone resorption, such as Paget's disease, tumor-induced bone disease or particularly osteoporosis.

六、申請專利範圍

，冬洋蔥 (*Allium ascalonium*)，熊蒜 (*Allium ursinum*)，香芹菜 (*Petroselinum crispum*)，甘藍 (*Brassica oleracea*) 及箭生菜 (*Eruca sativa*) 之萃取物及濃縮物所組成之族群中。

6、根據申請專利範圍第 4 或 5 項之營養組成物，其中該植物萃取物或濃縮物係選擇自植物種洋蔥 (*Allium cepa*)，香芹菜 (*Petroselinum crispum*) (特別是 (*Petroselinum crispum crispum*) 及那地香芹 (*Petroselinum crispum* var. *neapolitanum*))，及甘藍 (*Brassica oleracea*) (特別是義大利疏蕓苔 (*Brassica oleracea* var. *italica*)) 之萃取物及濃縮物所組成之族群中。

7、根據申請專利範圍第 4 或 5 項之營養組成物，其中該植物萃取物或濃縮物係選擇自洋蔥，義大利香菜 (*Italian Parsley*) 及硬花甘藍之萃取物及濃縮物所組成之族群中。

8、根據申請專利範圍第 4 或 5 項之營養組成物，其中該鈣源 (b) 為有機鈣鹽。

9、根據申請專利範圍第 4 或 5 項之營養組成物，其中於成分 (c) 中之碳水化合物為選擇自麥芽糖糊精，澱粉，乳糖，葡萄糖，蔗糖，果糖，木糖及山梨糖所組成之族群中。

10、根據申請專利範圍第 4 或 5 項之營養組成物，其中於成分 (c) 中之脂質來源為選擇自 $\omega-6$ 多不飽和脂肪酸源， $\omega-3$ 多不飽和脂肪酸源，單一不飽和脂肪酸

六、申請專利範圍

源，C₆—C₁₂脂肪酸源，及其混合物所組成之族群中。

1 1、根據申請專利範圍第 4 或 5 項之營養組成物，其中於成分（c）中之氮源為一種或多種選擇自大豆衍生蛋白質，蛋白乳，蛋白質水解產物，必需胺基酸及精胺酸之混合物所組成之族群中。

1 2、根據申請專利範圍第 4 或 5 項之營養組成物，其中該碳水化合物源提供 30 至 70 % 之組成物之總能量供應，該氮源提供 5 至 40 % 之組成物之總能量供應及該脂質來源提供 0.01 至 5 % 之組成物之總能量供應。

1 3、根據申請專利範圍第 4 或 5 項之營養組成物，其包括（以重量 % 表示）自 3 至 25 % 之成分（a），自 5 至 50 % 之成分（b）及自 1 至 95 % 之成分（c）。

1 4、根據申請專利範圍第 4 或 5 項之營養組成物，其包括另外（以重量 % 表示）0.2 至 10 % 之其他選擇自維生素，礦物質，微量元素，纖維，調味劑，防腐劑，著色劑，甘味料及乳化劑所組成之族群中之營養上可接受成分。

1 5、根據申請專利範圍第 4 或 5 項之營養組成物，其為具有自 50 至 1500 仟卡／日之食物供給的形式。

1 6、根據申請專利範圍第 4 或 5 項之營養組成物，其為液體形式。

1 7、根據申請專利範圍第 4 或 5 項之營養組成物，其為固體形式，特別是粒狀或粉狀形式。

1 8、根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其係

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

六、申請專利範圍

為單一劑量單位形式，其包括

(a) 至少一種選擇自蔥屬，香芹菜屬，藝苔屬及箭生菜屬萃取物及濃縮物所組成之族群中之植物萃取物或濃縮物，及

(b) 一種醫藥上可接受載體。

19、根據申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其係腸內施用，其為糖衣丸，錠劑，膠囊，香囊或栓劑之形式。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (57)

f1 5 11)

之精製食物，第三組（ $n = 5$ ）被每日餵養包含額外之 300 毫克來自義大利香菜之萃取物（相當於在 $89 \pm 3^\circ\text{C}$ 以 10 毫升蒸餾水萃取 1.0 克之乾義大利香菜十分鐘）之精製食物，及第四組被每日餵養包含額外之 550 毫克來自洋蔥之萃取物（相當於在 $89 \pm 3^\circ\text{C}$ 以 10 毫升蒸餾水萃取 1.0 克之乾洋蔥十分鐘）之精製食物。

在十天沒有收集尿液之適應期後及另外之十天收集尿液，該鼠被分配至不同的治療組。使用 24 小時 [^3H] - 四環素排泄基線作為選擇標準，採取特別小心以獲得每組類似的平均初值。其後，該鼠被轉換為含有或無本發明萃取物之精製食物且收集每日 24 小時尿液進行十四天，且經由液體閃爍計數器測定於尿液中之累積 [^3H] - 四環素排泄物。

在十四天之治療後，其分別在鼠內每日餵養硬花甘藍，義大利香菜及洋蔥萃取物之累積的骨內吸收與控制組相比為較低於 9.2%，9.5% 及 17.5%（ $p < 0.05$ ）。

實施例 3：熊蒜濃縮物在骨內吸收上之效果

除了治療僅持續六天及試驗組（ $n = 5$ ）被餵養包含額外之 1 克來自熊蒜濃縮物（經由乾燥及磨碎新鮮的熊蒜而獲得）之精製食物外，使用如實施例 2 所描述之相同方法。其發現該熊蒜抑制於雄鼠之骨內吸收為 13.5%（ $p < 0.05$ ）。

實施例 4：洋蔥萃取物在活體外吸收之效果

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂線

修正本 93-1 87

六、申請專利範圍

1、一種治療或預防其特徵為增強骨內吸收如潘吉德氏骨病（Paget's disease）、腫瘤誘導骨病或特別是骨質疏鬆症之疾病或狀況之醫藥組成物，其包括一種選擇自蔥屬（Allium），香芹菜屬（Petroselinum），蕓苔屬（Brassica）及箭生菜屬（Eruca）萃取物及濃縮物或其混合物所組成之族群中之植物萃取物或濃縮物，其中該萃取物為以水或水／乙醇萃取之萃取物。

2、根據申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中蔥屬，香芹菜屬，蕓苔屬及／或箭生菜屬萃取物或濃縮物為以固體形式使用。

3、根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組成物，其係被製成為允許0.1至20克蔥屬，香芹菜屬，蕓苔屬及／或箭生菜屬萃取物或濃縮物之每日施藥，每一個皆以無溶劑為基礎。

4、一種營養組成物，其包括

（a）至少一種選擇自蔥屬，香芹菜屬，蕓苔屬及箭生菜屬萃取物及濃縮物所組成之族群中之植物萃取物或濃縮物，其中該萃取物為以水或水／乙醇萃取之萃取物，

（b）一種鈣源，及

（c）至少一種選擇自碳水化合物，脂質及氮源所組成之族群中之能量來源，及可選擇地

（d）維生素D。

5、根據申請專利範圍第4項之營養組成物，其中該植物萃取物或濃縮物係選擇自植物種洋蔥（Allium cepa）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線