

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580025406.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/353 (2006.01)

A23L 1/03 (2006.01)

A23L 2/52 (2006.01)

A23C 9/12 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 6 月 27 日

[11] 公开号 CN 1988902A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.5.24

[21] 申请号 200580025406.4

[30] 优先权

[32] 2004.5.26 [33] US [31] 60/574,655

[86] 国际申请 PCT/IB2005/001424 2005.5.24

[87] 国际公布 WO2005/115377 英 2005.12.8

[85] 进入国家阶段日期 2007.1.26

[71] 申请人 KGK 协同公司

地址 加拿大安大略

[72] 发明人 纳杰拉·格思里

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 8 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

含有类黄酮和生育三烯酚的功能性食品及其方法

[57] 摘要

本发明的某些具体实施方案中公开了一种含有包含类黄酮和生育三烯酚的活性物质组合的功能性食品。类黄酮可以包含柚皮素、橙皮素、川陈皮素或红橘素。生育三烯酚可以包含 α -生育三烯酚、 γ -生育三烯酚或 δ -生育三烯酚。所述制剂可以通过如降低总胆固醇、三酰基甘油、LDL 胆固醇或 Apo B 用于治疗心血管疾病。它们可以为可咀嚼或可食用的棒状食品、甜食、果汁饮料、酱状物、焙烤或仿焙烤的商品、饼干或口香糖的形式。

1、一种包含可食用的固体或液体以及含有多甲氧基化的类黄酮和生育三烯酚的活性物质组合的功能性食品。

2、如权利要求 1 的功能性食品，其中所述活性物质组合包含约 75:25 到约 95:5 比例的类黄酮和生育三烯酚。

3、如权利要求 1 的功能性食品，其中所述活性物质组合包含约 90:10 比例的类黄酮和生育三烯酚。

4、如权利要求 1 的药物成分，其中所述活性物质组合包含约 80:20 比例的类黄酮和生育三烯酚。

5、如权利要求 1 的功能性食品，其中所述类黄酮包括选自以下组中的成员：柚皮素、橙皮素、川陈皮素、以及红橘素。

6、如权利要求 1 的功能性食品，其中所述生育三烯酚选自以下组中： α -生育三烯酚、 γ -生育三烯酚、以及 δ -生育三烯酚。

7、如权利要求 1 的功能性食品，其中所述活性物质组合来源于选自以下组中的成员：从柑橘类水果中分离得到的精油、从柑橘类水果中分离得到的果皮油、从柑橘类水果中分离得到的果皮、改质化的柑橘类水果、以及其组合。

8、如权利要求 1 的功能性食品，其中所述组合是以治疗具有患心血管疾病的风险或患有心血管疾病的人类对象有效的量存在。

9、如权利要求 10 的功能性食品，其中所述心血管疾病是高胆固醇血症或动脉粥样硬化。

10、如权利要求 1 的功能性食品，其为可咀嚼的或可食用的棒状食品、甜食、曲奇、果汁饮料、酱状物（puree）、焙烤或仿焙烤的商品、饼干、锭剂、或口香糖的形式。

11、如权利要求 1 的功能性食品，其为布朗尼或巧克力棒的形式。

12、如权利要求 1 的功能性食品，其为黄油、人造黄油、面包、蛋糕、奶昔冰淇淋、冰淇淋、酸奶酪和其他发酵的牛奶产品的形式。

13、如权利要求 1 的功能性食品，其为粉末或谷类的形式。

14、如权利要求 1 的功能性食品，其每份包含约 10 mg 到约 80 mg 的生育三烯酚和约 150 mg 到约 750 mg 的类黄酮。

15、如权利要求 1 的功能性食品，其每份包含约 30 mg 的生育三烯酚和约 270 mg 的类黄酮。

16、如权利要求 1 的功能性食品，其每份包含约 60 mg 的生育三烯酚和约 560 mg 的类黄酮。

17、如权利要求 1 的功能性食品，其中所述功能性食品使总胆固醇降低至少 10%。

18、如权利要求 17 的功能性食品，其中所述功能性食品在单个患者中使总胆固醇降低至少 10%。

19、如权利要求 17 的功能性食品，其中所述功能性食品在患者群中使总胆固醇降低至少 10%。

20、如权利要求 17—19 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品在单剂量给药后使总胆固醇降低至少 10%。

21、如权利要求 17—19 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品在多剂量给药后使总胆固醇降低至少 10%。

22、如权利要求 17—19 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品在稳态给药后使总胆固醇降低至少 10%。

23、如权利要求 21 的功能性食品，其中所述功能性食品在给药 4 周后使总胆固醇降低至少 10%。

24、如权利要求 17—23 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品使总胆固醇降低至少 20%。

25、如权利要求 17—23 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品使总胆固醇降低至少 30%。

26、如权利要求 1 的功能性食品，其中所述功能性食品使三酰基甘油降低至少 15%。

27、如权利要求 26 的功能性食品，其中所述功能性食品在单个患者中使三酰基甘油降低至少 15%。

28、如权利要求 26 的功能性食品，其中所述功能性食品在患者群中使三酰基甘油降低至少 15%。

29、如权利要求 26—28 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品在单剂量给药后使三酰基甘油降低至少 15%。

30、如权利要求 26—28 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品在多剂量给药后使三酰基甘油降低至少 15%。

31、如权利要求 26—28 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品在稳态给药后使三酰基甘油降低至少 15%。

32、如权利要求 30 的功能性食品，其中所述功能性食品在给药 4 周后使三酰基甘油降低至少 15%。

33、如权利要求 26—32 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品使三酰基甘油降低至少 25%。

34、如权利要求 26—32 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品使三酰基甘油降低至少 35%。

35、如权利要求 1 的功能性食品，其中所述功能性食品使 LDL 胆固醇降低至少 10%。

36、如权利要求 35 的功能性食品，其中所述功能性食品在单个患者中使 LDL 胆固醇降低至少 10%。

37、如权利要求 35 的功能性食品，其中所述功能性食品在患者群中使 LDL 胆固醇降低至少 10%。

38、如权利要求 35—37 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品在单剂量给药后使 LDL 胆固醇降低至少 10%。

39、如权利要求 35—37 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品在多剂量给药后使 LDL 胆固醇降低至少 10%。

40、如权利要求 35—37 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品在稳态给药后使 LDL 胆固醇降低至少 10%。

41、如权利要求 39 的功能性食品，其中所述功能性食品在给药 4 周后使 LDL 胆固醇降低至少 10%。

42、如权利要求 35—41 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品使 LDL 胆固醇降低至少 20%。

43、如权利要求 35—41 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品使 LDL 胆固醇降低至少 30%。

44、如权利要求 1 的功能性食品，其中所述功能性食品使 Apo B 降低至少 10%。

45、如权利要求 44 的功能性食品，其中所述功能性食品在单个患者中使 Apo B 降低至少 10%。

46、如权利要求 44 的功能性食品，其中所述功能性食品在患者群中使 Apo B 降低至少 10%。

47、如权利要求 44—46 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品在单剂量给药后使 Apo B 降低至少 10%。

48、如权利要求 44—46 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品在多剂量给药后使 Apo B 降低至少 10%。

49、如权利要求 44—46 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品在稳态给药后使 Apo B 降低至少 10%。

50、如权利要求 44 的功能性食品，其中所述功能性食品在给药 4 周后使 Apo B 降低至少 10%。

51、如权利要求 44—50 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品使 Apo B 降低至少 20%。

52、如权利要求 44—50 任意一项的功能性食品，其中所述功能性食品使 Apo B 降低至少 30%。

53、如权利要求 1 的功能性食品，其还包含选自以下组中的另外的活性物质：大豆蛋白、大豆异黄酮、葡萄籽提取物、松树皮提取物、补

骨脂、甘蔗原素、pantesine、烟酸、 α 硫辛酸、茶黄素、辅酶 q 10、叶黄素、他汀类及其组合。

54、一种治疗具有患心血管疾病的风险或患有心血管疾病的人类对象的方法，其包括给药有效量的如权利要求 1—53 中任意一项的功能性食品。

55、如权利要求 54 的方法，其中所述心血管疾病是高胆固醇血症或动脉粥样硬化。

56、一种降低患者的总胆固醇的方法，其包括对有此需要的患者给药权利要求 17—25 的功能性食品。

57、一种降低患者的三酰基甘油的方法，其包括对有此需要的患者给药权利要求 26—34 的功能性食品。

58、一种降低患者的 LDL 胆固醇的方法，其包括对有此需要的患者给药权利要求 35—43 的功能性食品。

59、一种降低患者的 Apo B 的方法，其包括对有此需要的患者给药权利要求 44—52 的功能性食品。

60、如权利要求 54—59 的方法，其中所述组合是以约 10 mg/天到约 80 mg/天生育三烯酚和约 150 mg/天到约 750 mg/天类黄酮的每日剂量给药。

61、如权利要求 54—59 的方法，其中所述组合是以约 30 mg/天生育三烯酚和约 270 mg/天生类黄酮的每日剂量给药。

62、如权利要求 54—59 的方法，其中所述组合是以约 60 mg/天生育三烯酚和约 560 mg/天生类黄酮的每日剂量给药。

63、如权利要求 56—59 的方法，其中所述给药是单剂量给药。

64、如权利要求 56—59 的方法，其中所述给药是多剂量给药。

65、如权利要求 56—59 的方法，其中所述给药达到稳态。

66、如权利要求 64 的方法，其中所述给药维持至少 4 周。

67、如权利要求 7 的功能性食品，其中所述柑橘类水果是酸橙。

68、前述权利要求中任意一项的功能性食品，其含有低于约 1% 的脱氧肾上腺素、低于约 0.5% 的脱氧肾上腺素、或低于 0.1% 的脱氧肾上腺素。

含有类黄酮和生育三烯酚的功能性食品及其方法

相关申请

本申请要求于2004年5月26日提交的美国临时申请No. 60/574,655的优先权，其并入此处作为参考。

背景技术

高脂血是哺乳动物的一种存在浓度异常高的血清循环脂质的病理状态。循环中脂质库组分主要是由甘油三酯（脂肪酸甘油酯）、胆固醇、和胆固醇的脂肪酸酯组成。据发现，这种分子通常都以用作转运机制的复合物的形式与特定的蛋白结合。高脂血是通常与哺乳动物血清中胆固醇、磷脂、和/或甘油三酯水平升高相关的疾病。

高脂血包括六种可遗传的高脂蛋白血症；这些类型通常称作脂蛋白表型。大多数血浆脂质，包括胆固醇和甘油三酯，不能游离地在血浆溶液中循环，而是与蛋白结合，并且作为被称作脂蛋白的大分子复合物被转运。根据表型对遗传性高脂蛋白血症进行分类很重要，因为饮食控制和药物治疗在很大程度上依赖于此信息。（The Merck Manual, 16th edition, Robert Berkow and Andrew J. Fletcher, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ. 1992）。在当前治疗高脂血的实践中，目的是通过体重控制和饮食控制来降低脂质水平。作为饮食控制和体重控制的辅助物，还可以给药降血脂剂包括如处方药。

血浆脂蛋白是将脂质从合成部位和吸收部位运送到贮存和/或利用部位的载体。脂蛋白是内核具有甘油三酯和胆固醇酯，并且表面具有一层磷脂、非酯化的胆固醇和载脂蛋白的球状颗粒。根据水合密度(hydrated density)，将脂蛋白分为五大类，称作乳糜微粒的非常大的富含甘油三酯的颗粒、极低密度脂蛋白(VLDL)、中密度脂蛋白(IDL)、低密度脂蛋

白 (LDL) 以及高密度脂蛋白 (HDL)。

载脂蛋白是脂蛋白中的蛋白成分，其具有三种主要功能：(1) 保持脂蛋白颗粒的稳定性，(2) 充当作用于脂蛋白的酶的辅因子，以及 (3) 通过受体介导的机制从循环中清除脂蛋白。四组载脂蛋白为：载脂蛋白 A (Apo A)、B (Apo B)、C (Apo C)、以及 E (Apo E)。

LDL 是由含胆固醇酯和甘油三酯的疏水性脂质内核组成。LDL 颗粒的脂质内核被含有磷脂、非酯化的胆固醇和 Apo B 的两性外壳包围。

若干研究表明，血液中 Apo B 水平升高是冠状动脉粥样硬化的可靠的标志 (Sniderman, A. 等., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:604-608 (1980); Kwiterovich, P. O. 等., Am. J. Cardiol., 71:631-639 (1993); McGill 等. Coron. Artery Dis., 4:261-270 (1993); Tornvall, P. 等., Circulation, 88:2180-2189 (1993))。

在美国，动脉粥样硬化并发症占所有死者的大约一半，并且占年龄在 35 岁到 65 岁之间的死者的约三分之一。动脉粥样硬化，或大动脉及中等大小的动脉中粥样斑块的形成是动脉硬化最常见的形式。与潜在的原始病理变化无关，例如年龄、血浆胆固醇水平升高、高动脉血压、吸烟、高密度脂蛋白 (HDL) 胆固醇水平降低、或过早的冠心病家族史的许多因素都与动脉粥样硬化的加速有关。

冠心病导致死亡的风险与大于 180 mg/dl 的血清总胆固醇水平具有持续并分级的 (graded) 关系 (Stamler, J. 等., (1986) JAMA 256:2823)。在美国约三分之一的成年人的水平超过了 240 mg/dl，因此，患冠心病的风险是胆固醇水平低于 180 mg/dl 的人的两倍。动脉粥样硬化的加速主要和 LDL 的升高相关，或 β 片段 (β fraction)，与动脉粥样硬化成负相关 (Castelli, W. P. 等. (1986) JAMA 256:2835)。HDL 发挥保护作用，并且总胆固醇与 HDL 胆固醇的比例比各自单独的水平能够更好地预示冠心病。总胆固醇水平被分为适宜 (<200mg/dl)，临界高 (borderline high, 200-239 mg/dl)，或高 (>240 mg/dl) (Report of the National Education

Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (1988) Arch Intern Med 148:36)。

胆固醇代谢和冠心病的研究进展开创了更加强调预防性治疗的时代。检测和治疗成年人高血液胆固醇的新指导方针建议胆固醇水平高的患者或临界高水平并伴有两种或更多种其他危险因素的患者应该测定 LDL。LDL 胆固醇水平又被分为临界高危 (130-159 mg/dl) 或高危 (>160 mg/dl)。对于那些 LDL 处于高危水平的患者以及那些具有两种或者更多种其他危险因素的处于临界高危水平的患者而言，推荐采用饮食疗法。LDL 水平高于 189 mg/dl 的所有患者以及具有两种或者更多种其他危险因素的 LDL 胆固醇水平在 159 到 189 mg/dl 之间的患者推荐采用药物疗法。

考虑到上述情况，发现大量化合物已被建议用于治疗哺乳动物高脂血就不足为奇了。例如，盐酸考来替泊（美国专利 No. 3,692,895 和 3,803,237）是一种碱性阴离子交换树脂，其在摄入以后，与肠中的胆酸多价螯合（sequester）。这样就促进了胆酸的产生，从而利用并消耗了体内贮存的胆固醇。从而又降低了 LDL 水平。美国专利 No. 3,674,836 中所述的吉非贝齐也用于这种治疗。也以约 1.5 到 6 g/天的剂量口服给药烟酸（3-吡啶羧酸）用于治疗高胆固醇血症。其它偶尔用于治疗高脂血的药物包括新霉素、醋酸炔诺酮、氧雄龙、右旋甲状腺素（Remington's Pharmaceutical Sciences, (第 17 版., Mack Pub. Co., 1985), pp. 863- 865）。美国专利 No. 4,499,303 记载了使用一类 N-苯甲酰基氨基磺酸盐和苯甲酰基磺酰胺用作有效的降血脂药物。美国专利 No. 4,395,417 提出使用环亚胺、二酮类、还原的二酮类及类似物作为有效的药物。

本发明涉及采用类黄酮和生育三烯酚的组合预防和治疗心血管疾病（如高胆固醇血症和动脉粥样硬化）的组合物和方法。类黄酮是主要（unbiquitiously）存在于植物性食品尤其是橙、葡萄柚、和柑橘中的多酚类化合物。生育三烯酚存在于棕榈油中并且是具有不饱和侧链的一种

形式的维生素 E。在预防和 / 或治疗动脉粥样硬化和 / 或高胆固醇血症的实践中，类黄酮和生育三烯酚用于抑制胆固醇、低密度脂蛋白 (LDL) 及 Apo B 蛋白的生成。含有柑橘类类黄酮和生育三烯酚的组合物用于预防和 / 或抑制血清总胆固醇、LDL 及 Apo B 的生成。

类黄酮

流行病学研究显示，存在于地中海式饮食 (Mediterranean diet) 中的类黄酮可以减少冠心病的死亡风险 (Hertog, M.G. 等, 1993, Lancet: 342, 1007-1011)。大豆异黄酮，例如作为大豆蛋白制品中的微量成分的染料木黄酮具有降低胆固醇的作用 (Kurowska, E.M. 等, 1990, J. Nutr. 120:831-836)。存在于柑橘类果汁如橙汁和葡萄柚汁中的类黄酮分别包括但不限于橙皮素 (hesperetin) 和柚皮素 (naringenin)。柑橘中存在的类黄酮包括但不限于红橘素或川陈皮素。

生育三烯酚存在于棕榈油中并且是具有不饱和侧链的一种形式的维生素 E。它们包括但不限于 α -生育三烯酚、 γ -生育三烯酚或 δ -生育三烯酚。

本领域仍需要用于预防及治疗心血管疾病的包括类黄酮和生育三烯酚的化合物。

本申请通篇提及了许多专利和出版物。这些出版物和专利中所公开的内容全部并入本申请作为参考。

发明内容

本发明的目的是提供一种含有类黄酮和生育三烯酚的用于治疗和 / 或预防心血管疾病的功能性食品。

本发明的另一个目的是提供通过给药含有类黄酮和生育三烯酚的功能性食品来治疗心血管疾病的方法。

本发明的另一个目的是提供利用类黄酮和生育三烯酚来降低总胆固醇从而治疗动脉粥样硬化或高胆固醇血症的功能性食品和方法。

本发明的另一个目的是提供利用类黄酮和生育三烯酚来降低三酰基甘油从而治疗动脉粥样硬化或高胆固醇血症的功能性食品和方法。

本发明的另一个目的是提供利用类黄酮和生育三烯酚来降低 LDL 胆固醇从而治疗动脉粥样硬化或高胆固醇血症的功能性食品和方法。

本发明的另一个目的是提供利用类黄酮和生育三烯酚来降低 Apo B 从而治疗动脉粥样硬化或高胆固醇血症的功能性食品和方法。

本发明的另一个目的是提供利用类黄酮和生育三烯酚来治疗动脉粥样硬化或高胆固醇血症的功能性食品和方法，其中该功能性食品具有低水平的脱氧肾上腺素。

本发明某些上述目的可以通过本发明来实现，其中在某些具体实施方案中涉及包含含有甲氧基化的类黄酮和生育三烯酚的活性物质组合的功能性食品。

在某些具体实施方案中，本发明涉及包含含有约 75: 25 到约 95 比例的类黄酮和生育三烯酚的活性物质组合的功能性食品。

在某些具体实施方案中，本发明涉及包含含有类黄酮和生育三烯酚的活性物质组合的功能性食品，该功能性食品给药后使总胆固醇降低至少 10%。

在某些具体实施方案中，本发明涉及含有类黄酮和生育三烯酚的功能性食品，该功能性食品给药后使三酰基甘油降低至少 15%。

在某些具体实施方案中，本发明涉及含有类黄酮和生育三烯酚的功能性食品，该功能性食品给药后使 LDL 胆固醇降低至少 10%。

在某些具体实施方案中，本发明涉及包含含有类黄酮和生育三烯酚的活性物质组合的功能性食品，该功能性食品给药后使 Apo B 降低至少 10%。

在某些具体实施方案中，本发明涉及通过给药本文所公开的功能性食品来治疗心血管疾病的方法。

术语“精油”是指果汁蒸发之后残留的油溶性成分（如，级分(fraction)）。

术语“果皮油”是指从柑橘类水果(citrus fruit)的果皮中分离得到的油。

术语“果皮”是指柑橘类水果的果皮，为了本发明目的，它可以经过例如干燥、切碎或粒化。

术语“柑橘类水果”是指来自柑橘属的水果，包括橙、柠檬、甜柠檬(lime)、柑橘、葡萄柚(如粉红葡萄柚(pink grapefruit)、红皮柚(red peel grapefruit))以及特别是酸橙(Citrus aurantium)。

术语“改质化的水果”是指已经被榨取果汁的水果。改质化的水果可以为如浆状物或压榨饼的形式。术语“Tomah 压榨饼”是指美国专利No. 5,320,861 和 5,320,861 中记载的特别优选的压榨饼，它比通过常规方法制备的压榨饼含有更高水平的所需的植物化学成分。具体而言，“Tomah 压榨饼”形式的改质化的蔓越橘果实比通过常规方法制备的压榨饼含有更高水平的花色素苷(anthocyanin)、酚酸和原花色素(proanthocyanidin)。例如，花色素苷含量通常占原产蔓越橘果实中含量的30%或更高，酚酸含量通常占原产蔓越橘果实的8%或更高，而原花色素含量通常占原产蔓越橘果实的60%或更高。

术语“分离”是指从其天然环境中去除或改变组分或化合物。

术语“类黄酮”包括但不限于多甲氧基化的类黄酮，是指本发明的衍生物中存在的芳香性、含氧、杂环的色素的组中的任何成员，而且包括例如以下化学亚组中的成员：1) 儿茶素，2) 白花色素和黄烷酮，3) flavanin、黄酮、和花色素苷，以及4) 黄酮醇。在优选的具体实施方案中，类黄酮包括如原花色素、黄烷-3-醇、花色素苷、或黄烷醇。类黄酮可以包括如柚皮素、橙皮素、川陈皮素、和 / 或红橘素。

术语“生育三烯酚”是指以可检测水平存在于本发明水果衍生物中的任何生育酚 (T) 或生育三烯酚 (T3) 化合物，例如， α -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚、 α -生育三烯酚、 γ -生育三烯酚、 δ -生育三烯酚、或其组合。

出于本发明的目的，术语“功能性食品”是用本文公开的类黄酮和生育三烯酚增强或强化的任何可食用的或可饮用的食品或饮食成分（例如果汁、焙烤食品、苹果酱等）。该功能性食品可以是如固体、液体、半固体、或其组合。术语“功能性食品”还涵盖可食用和可饮用的营养补充剂。

具体实施方式

在某些具体实施方案中，本发明涉及包含含有多甲氧基化的类黄酮和生育三烯酚的活性物质组合的功能性食品。

在某些具体实施方案中，该功能性食品是可食用或可饮用的组合物的形式，例如食品如可咀嚼的或可食用的棒状食品（chewable or edible bars）、甜食（如巧克力棒）、曲奇、果汁饮料、焙烤或仿焙烤的商品（如布朗尼（brownies））、饼干、锭剂、或口香糖。优选的可咀嚼或可饮用的棒状食品（bar）包括巧克力棒和布朗尼。这种食品因提供了如上所述的类黄酮和生育三烯酚的好处并且还提供了缓解饥饿或疲劳的好处从而是有益的。这种功能性食品对参与运动或其他形式的锻炼的人特别有益。

该功能性食品还可为如黄油、人造黄油、面包、蛋糕、奶昔冰淇淋（milk shakes）、冰淇淋、酸奶酪和其他发酵的牛奶产品的形式。

该功能性食品还可以为用于撒在肉类、色拉或其它食物上的粉末的形式。它们可以并入固体食物如块状糖（candy bars）、谷类、健康棒状食品（health bar）和其他食物中。

其他形式的功能性食品可以是早餐谷类如谷片（grain flake）或穆兹利（muesli）。

在某些具体实施方案中，本发明涉及包含药物成分的功能性食品，该药物成分包含含有多甲氧基化的类黄酮和生育三烯酚的活性物质组合，该药物成分选自以下组中：从柑橘类水果中分离得到的精油、从柑橘类水果中分离得到的果皮油、从柑橘类水果中分离得到的果皮、改质化的柑橘类水果、以及其组合。

在某些具体实施方案中，该活性物质组合含有约 75: 25 比例到约 95: 5 比例、约 90: 10 比例、约 80: 20 比例或约 95: 5 比例的类黄酮和生育三烯酚。

在某些具体实施方案中，本发明的功能性食品的药物成分含有约 50% 到约 90% 的类黄酮和生育三烯酚、约 60% 到约 80% 的该活性物质组合、或约 70% 的该活性物质组合。

本发明的类黄酮可以是多甲氧基化的类黄酮。在某些具体实施方案中，该类黄酮包含选自以下组中的成员：柚皮素、橙皮素、川陈皮素、红橘素及其组合。

本发明的生育三烯酚可以例如选自以下组中： α -生育三烯酚、 γ -生育三烯酚、 δ -生育三烯酚及其组合。

在某些具体实施方案中，本发明的功能性食品的活性组合来源于选自以下组中的成员：从柑橘类水果中分离得到的精油、从柑橘类水果中分离得到的果皮油、从柑橘类水果中分离得到的果皮、改质化的柑橘类水果、以及其组合。

在某些具体实施方案中，本发明的功能性食品含有治疗具有患心血管疾病的风险或患有心血管疾病如高胆固醇血症或动脉粥样硬化的人类对象有效的量的类黄酮和生育三烯酚。

在某些具体实施方案中，本发明的功能性食品每份包含约 60 mg 的生育三烯酚和约 560 mg 的类黄酮；每份约 10 mg 到约 80 mg 的生育三烯酚和约 150 mg 到约 750 mg 的类黄酮；或者每份约 30 mg 的生育三烯酚和约 270 mg 的类黄酮。

在本发明的方法中，活性物质的每日剂量可以是如约 60 mg 的生育三烯酚和约 560 mg 的类黄酮、约 10 mg 到约 80 mg 的生育三烯酚和约 150 mg 到约 750 mg 的类黄酮、或约 30 mg 的生育三烯酚和约 270 mg 的类黄酮。

在本发明的方法中，类黄酮和生育三烯酚可以相同的功能性食品或不同的功能性食品给药。

在某些具体实施方案中，该功能性食品含有低于约 1% 的脱氧肾上腺素、低于约 0.5% 的脱氧肾上腺素、或低于 0.1% 的脱氧肾上腺素。

在某些具体实施方案中，该功能性食品的药物成分含有低于约 1% 的脱氧肾上腺素、低于约 0.5% 的脱氧肾上腺素、或低于 0.1% 的脱氧肾上腺素。

在某些具体实施方案中，本发明的功能性食品使总胆固醇降低至少 10%、20% 或 30%。

在某些具体实施方案中，本发明的功能性食品在单个患者或患者群中、在单剂量给药、多剂量给药（如四星期后）或稳态给药后使总胆固醇降低至少 10%、20% 或 30%。

在某些具体实施方案中，本发明的功能性食品使三酰基甘油降低至少 15%、25% 或 35%。

在某些具体实施方案中，本发明的功能性食品在单个患者或患者群中、在单剂量给药、多剂量给药（如四星期后）或稳态给药后使三酰基甘油降低至少 15%、25% 或 35%。

在某些具体实施方案中，本发明的功能性食品使 LDL 胆固醇降低至少 10%、20% 或 30%。

在某些具体实施方案中，本发明的功能性食品在单个患者或患者群中、在单剂量给药、多剂量给药（如四星期后）或稳态给药后使 LDL 胆固醇降低至少 10%、20% 或 30%。

在某些具体实施方案中，本发明的功能性食品使 Apo B 降低至少 10%、20% 或 30%。

在某些具体实施方案中，本发明的功能性食品在单个患者或患者群中、在单剂量给药、多剂量给药（如四星期后）或稳态给药后使总胆固醇降低至少 10%、20% 或 30%。

在某些具体实施方案中，本发明的功能性食品包含含有类黄酮和生育三烯酚及选自以下组中的另外的活性物质的活性物质组合：大豆蛋白、大豆异黄酮、葡萄籽提取物、松树皮提取物、补骨脂（gugulipids）、甘蔗原素（Policosinols）、pantesine、烟酸、 α 硫辛酸、茶黄素（tea flavins）、辅酶 q 10、叶黄素（lutein）、他汀类（statins）及其组合。

在某些具体实施方案中，他汀类药物选自以下组中：普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀及其组合。

实施例

实施例 1

研究了黄酮和生育三烯酚的组合对降低人类对象的胆固醇的作用。

研究设计：

对十名血清总胆固醇 $> 5.9 \text{ mmol/L}$ 、LDL 胆固醇 4.0 mmol/L 且血清三酰基甘油 $< 3.5 \text{ mmol/L}$ （分别 $> 230 \text{ mg/dl}$ 、 $> 155 \text{ mg/dl}$ 以及 $< 307 \text{ mg/dl}$ ）的高胆固醇血症对象每天给予由 270 mg 多甲氧基黄酮和 30 mg 生育三烯酚组成的补充剂四周。参与本研究的对象必须无甲状腺失调、肾脏失调和糖尿病。同时，要求服用降胆固醇药物的对象在研究之前四周停止该治疗。

为了确定该治疗是否改善了与心脏病的高风险有关的参数，在研究开始时以及 4 周结束时抽取禁食血样用于分析血浆总胆固醇和脂蛋白胆固醇、血浆载脂蛋白 B（与 LDL 有关）和 A 1（与 HDL 有关）、总三酰基甘油。该草案获得西安大略大学（University of Western Ontario）人类

伦理委员会 (Human Ethics Committee) 的批准并且从各对象处获得知情同意。

通过使用 CHOL 试剂或三酰基甘油 GPO 试剂用酶定时终点法 (enzymatic timed- endpoint) 测定胆固醇和三酰基甘油。Apo B 和 Apo A1 的血浆浓度使用 BNII 系统进行 immunoephelometrically 分析。

指示对象在研究期间维持热量摄取。在治疗之前和之后通过测量体重指数 (Body Mass Index, BMI) 对其进行测定。

利用重复测量方差分析 (ANOVA) 之后通过 Dunnet 氏 t 检验来分析四周之后相对基线的变化。

结果:

使用 90% 类黄酮和 10% 生育三烯酚的组合治疗与许多有利的效果有关。与这种组合相关的治疗与总胆固醇、LDL 胆固醇和血清三酰基甘油的显著降低有关。参见表 1。结果显示类黄酮和生育三烯酚的组合使人的胆固醇降低。

表 1

变量	0 周	第 4 周
体重指数 (kg/m^2)	28.8 \pm 4.6	28. 28.6 \pm 4.5
总胆固醇 (mg/dl)	266.82 \pm 34.80	201.08 \pm 27.07
VLDL 胆固醇 (mg/dl)	30.94 \pm 11.6	34.80 \pm 15.47
LDL 胆固醇 (mg/dl)	181.75 \pm 30.94	146.95 \pm 27.07
HDL 胆固醇 (mg/dl)	42.54 \pm 11.60	42.54 \pm 11.60

实施例 2

临床试验 2: 多甲氧基化的黄酮和生育三烯酚的组合的降低人类对象的胆固醇的性质

该项研究的目的是评价黄酮和生育三烯酚的组合在人类对象中的心脏保护能力。

研究设计:

对十名高胆固醇血症对象每天给予由 270 mg 多甲氧基化的黄酮和 30 mg 生育三烯酚组成的补充剂四周。参与本研究的对象必须无甲状腺失调、肾脏失调及糖尿病。同时，要求服用降胆固醇药物的对象在研究之前四周停止该治疗。

在开始之前（基线）及 4 周期间结束时从前臂静脉取血样。使用标准方法分析血脂谱（plasm lipids profile）及其他代谢参数。使用常规的水银压力计通过计算两次读数的平均值来记录坐姿血压。

结果:

使用 90% 类黄酮和 10% 生育三烯酚的组合治疗与许多有利的效果有关。与这种组合相关的治疗与总胆固醇（19.7%）、LDL 胆固醇（22.01%）、血清三酰基甘油（28.4%）、Apo B（20.9%）及心脏收缩压的降低有关。参见表 2。该结果显示类黄酮和生育三烯酚的组合对患有中度高胆固醇血症的对象具有心脏保护能力。

表 2

变量	0 周	第 4 周
心脏收缩压 mmHg	123.0 ± 22.4	116.0 ± 12.7
心脏舒张压 mmHg	79.0 ± 13.0	76.0 ± 9.2
体重, kg	80.8 ± 10.9	81.1 ± 11.7
体重指数 (BMI), kg/m ²	27.4 ± 1.8	27.5 ± 1.9
总胆固醇, mmol/L	255.61 ± 35.96	205.34 ± 18.95
三酰基甘油, mmol/L	77.34 ± 29.78	55.41 ± 13.64
HDL 胆固醇, mmol/L	42.92 ± 9.67	44.08 ± 8.51
LDL 胆固醇, mmol/L	197.60 ± 34.03	154.29 ± 16.63

实施例 3

选自从柑橘类水果中分离得到的精油、从柑橘类水果中分离得到的果皮油、从柑橘类水果中分离得到的果皮、改质化的柑橘类水果及其组

合的含有多种甲氧基化的类黄酮和生育三烯酚的成分可以并入一种或多种下列食品以制备功能性食品。

- a) 布朗尼
- b) 奶昔冰淇淋
- c) 果汁
- d) 苹果酱
- e) 能量棒 (energy bar)
- f) 运动饮料
- g) 巧克力棒
- h) 早餐谷类
- i) 酸奶酪
- j) 人造黄油