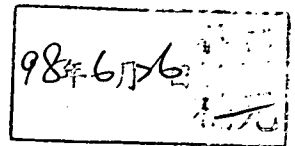


(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

770709

公告本**發明專利說明書**

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)



頁

※申請案號：97120272

※申請日期：97年05月30日

※IPC分類：

A61K 31/365

A61K 36/19

一、發明名稱：

(中) 以穿心蓮內酯 (andrographolide) 作為有效成份之抗疲勞
劑及口服組成物

(英)

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 三得利控股股份有限公司

(英) SUNTORY HOLDINGS LIMITED

代表人：(中) 1. 佐治 信忠

(英) 1. SAJI, NOBUTADA

地 址：(中) 日本國大阪府大阪市北區堂島濱二丁目一番四〇號

(英) 1-40, Dojimahama 2-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka
5308203, Japan

國籍：(中英) 日本 JAPAN

三、發明人：(共 4 人)

1. 姓名：(中) 淺見純生

(英) ASAMI, SUMIO

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

2. 姓名：(中) 齋藤佳世

(英) SAITO, KAYO

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

3. 姓名：(中) 前田哲史

(英) MAEDA, AKIFUMI

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

4.姓 名：(中) 立石法史
(英) TATEISHI, NORIFUMI
國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2007/05/31 ; 2007-144623 ☒ 有主張優先權

五、中文發明摘要

發明之名稱：以穿心蓮內酯（andrographolide）作為有效成分之抗疲勞劑及口服組成物

本發明目的為提供一種對人類或動物等為安全，而且可日常性的持續攝取，具有抗疲勞作用，對於疲勞相關之疾病或狀態之預防或處置為有效之組成物。本發明提供一種含有穿心蓮內酯，並依照需要與 α -類脂酸一起作為有效成分之抗疲勞劑，以及含穿心蓮內酯及 α -類脂酸之一種新口服組成物。

本發明在用於預防或處置慢性疲勞症候群、過勞、肉體性疲勞、精神性疲勞及臟器疲勞之方面為有用的。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種以穿心蓮內酯作為有效成分之抗疲勞劑。較具體而言，本發明係關於一種醫藥組成物或飲食物，以穿心蓮內酯作為有效成分，用於預防或處置疲勞相關之疾病或狀態。本發明進一步關於一種新的口服組成物，係以穿心蓮內酯及 α -類脂酸作為有效成分，以及一種抗疲勞劑，係用於預防或處置疲勞相關之疾病或狀態。

【先前技術】

疲勞一般而言為以疲勞感、倦怠感為主症狀，其他還伴隨睡眠障礙或意欲降低等多種症狀之狀態，生活在現代社會的多數人日常面對之現象。疲勞感或倦怠感，係通知身體異常重要的警報信號之一，正常健康時又或者進行激烈運動、長時間勞動之情況或受到過度之壓力狀況之情況等時，能自己察覺。如此之生理學上的疲勞，通常藉由使身體休息，會回復到原本正常之狀態，而不會長期持續。但由於現代人大多身處於長時間勞動或過度壓力狀況，而且還難以取得充分之休息，因此疲勞感或倦怠感時常為難以回復。最近 14 年來，亦有苦惱於慢性疲勞的人增加，疲勞之質逐漸變化之報告（非專利文獻 1）。

另一方面，在現代日本之中，定義為長時間過度密集的工作過度造成突然死亡之「過勞死」亦逐漸成為大的社會問題。雖然過勞死被認為在醫學的、經濟的、社會的方

面亦為非常重要，關於其發病機制，幾乎並未解明，然而認為精神性疲勞、肉體性疲勞之累積為其較主要之原因。

另外，所謂慢性疲勞症候群（Chronic Fatigue Syndrome；CFS）之疾病為難治病症之一種而逐漸成為話題。係於1988年由美國疾病對策中心（CDC）發表的疾病，為一種至今健康地生活的人，原因不明之激烈全身疲勞感，同時引起輕微發熱、頭痛、淋巴節腫脹、肌肉痛、關節痛、思考力降低、集中力降低、睡眠障礙等精神性症狀、肉體性症狀，長期間持續此狀態，而變成無法過著健全的社會生活之疾病。日本終於在1991年時開始厚生省專門研究小組開始從事實態調查之階段，而其原因不明，診斷基準亦並未充分確立。在過勞死變成社會問題的今日，對慢性疲勞症候群亦希望能進行早期之原因查明，而在現狀上如上所述，其診斷基準還沒確立。

另外，對於疲勞而言，有精神性主要原因所造成者與肉體性主要原因所造成者，而該等多為有密切關聯之情況，一般而言可說是難以區分。若肉體性疲勞持續發生，則全身之倦怠感、無力感等導致精神性方面會變成感覺到疲倦，同時引起集中力降低或意欲喪失、睡意誘發等。亦有由肉體性、精神性疲勞造成內臟機能降低，所謂誘發臟器疲勞之情形。睡眠障礙與疲勞之關連亦受到注目，熬夜導致引起伴隨不舒服之疲勞，對於日常生活產生不良影響之情形很多。

如此之背景之中，以疲勞之減輕、由疲勞回復至正常

之狀態為目的，所謂「抗疲勞物質」被提案出來。例如報告出某種胺基酸組成物之體力增強作用（專利文獻 1）、L-肉鹼及組胺酸所關連之二肽之體力增強作用（專利文獻 2）、山渣萃取物之持久力提升、肌肉組織強化、促進肌肉疲勞回復作用（專利文獻 3）等。另外，專利文獻 4 揭示了目的為運動等造成體力之消耗或疲勞時等之營養補給，含有具有胰島素分泌亢進胺基酸及抗氧化作用之食品素材（含抗壞血酸）之營養補給組成物。抗壞血酸有在處置慢性疲勞症候群之對症治療方面亦為有效之報告（非專利文獻 2）。另外，專利文獻 5 記載了對於慢性疲勞症候群患者而言，血清中之醯基肉鹼減少，在處置醯基肉鹼代謝異常方面，乙醯-L-肉鹼之投予為有效的（專利文獻 5）。

另一方面，關於穿心蓮內酯，據說藉由 1 天攝取 200mg 已知含有穿心蓮內酯之植物之穿心蓮，具有寒冷期之預防感冒效果，而藉由 1 天攝取 1200mg 以上，能緩和感冒之各種症狀。進一步有報告指出，穿心蓮內酯及其衍生物可使用作為抗癌劑、抗病毒藥、抗瘡疾藥、抗菌藥、保肝藥、免疫調節藥等（專利文獻 6），穿心蓮內酯調整血小板活性化因子乙醯水解酶機能之作用（專利文獻 7），穿心蓮內酯提昇氧化壓力造成肝臟麩胺基硫活性降低之作用（非專利文獻 3），然而關於對疲勞負荷之作用、抗疲勞作用，則完全沒有報告。

[專利文獻 1] 特開平 9-124473 號公報

[專利文獻 2] 特開 2001-046021 號公報

[專利文獻 3] 特開平 8-47381 號公報

[專利文獻 4] 特開平 6-327435 號公報

[專利文獻 5] 特開平 8-26987 號公報

[專利文獻 6] 特表 2003-522166 號公報

[專利文獻 7] 特開 2007-176934 號公報

[非專利文獻 1]疲勞的科學、井上正康、倉恆弘彦、渡邊恭良編，講談社，222～228 頁，2001

[非專利文獻 2]In Vivo (1996) Nov-Dec; 10 (6) : 585-96

[非專利文獻 3]Biochemical Pharmacology (1993) Vol.46, No.1, pp.182-185

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

不僅爲了如運動選手般過著特殊生活的人，爲了過著普通生活的人日常地過著健全生活，還有動物之中，爲了從賽馬等之比賽用的動物至家畜、被飼養於動物園等設施之動物、包含寵物之動物，抗疲勞作用之某種組成物正被需求著。不僅特別是對於肉體性的疲勞，對於精神性的疲勞、臟器之疲勞及該等之複合的疲勞，有效果的組成物被需求著。然而，以往之抗疲勞物質係主要以運動造成肌肉之疲勞爲對象，另外，含有咖啡因或乙醇，伴隨興奮失眠等情形也很多。另外，自覺疲勞的多數人們反應出即使獲

得一晚休息而疲勞並沒有回復，若放置不理，則認為有陷入如過勞狀態或慢性疲勞症候群般疾病的疲勞狀態之可能性。但是，勉強可度過日常生活之情況下，大多為忙於日常生活的煩雜事務，不想耽擱時間去醫院而放置不理之情形，因此，期望有能夠日常性地持續攝取之組成物。

本發明目的為提供一種組成物，係對人類或動物等為安全，可日常性地持續攝取，具有抗疲勞作用，對於疲勞相關之疾病或狀態之預防或處置為有效。

[用於解決課題之方法]

本發明人等，為了解決上述課題，努力探索各種之食品成分之結果，發現穿心蓮內酯具有抗疲勞作用，具體而言，具有精神性疲勞、臟器疲勞之負荷減輕作用、促進回復作用；肉體疲勞之預防作用、負荷減輕作用、促進回復作用，及伴隨該等之持久力之提升、體力增強等之作用，而且發現，即使疲勞負荷前、疲勞負荷中、疲勞負荷後之任一時期投予，皆可發揮抗疲勞作用，進一步還發現此抗疲勞作用，係以將穿心蓮內酯與 α -類脂酸組合所得到之抗疲勞作用與單獨以穿心蓮內酯或單獨以 α -類脂酸所得到者相比為增強，而使得本發明完成。

亦即，本發明係提供一種以穿心蓮內酯作為有效成分之抗疲勞劑。

本發明還提供上述之抗疲勞劑，係用於預防或處置疲勞相關之疾病或狀態之醫藥組成物或飲食物。

本發明還提供上述之抗疲勞劑，上述疲勞相關之疾病或狀態係選自慢性疲勞症候群、過勞死、過勞、肉體性疲勞（例如肌肉疲勞）、精神性疲勞（例如起因於睡眠不足之疲勞）及臟器（內臟，特別是肝臟及/或脾臟）疲勞所構成之群，宜為該等之2個以上之組合。

本發明還提供上述之抗疲勞劑，含人類之動物之每1天之攝取量，含有穿心蓮內酯 0.01~500mg/kg 體重（宜為 0.1~50mg/kg 體重、較佳為 0.1~10mg/kg 體重、特佳為 0.25~10mg/kg 體重）。

本發明還提供上述之抗疲勞劑，人類（成人）每1天之攝取量，含有穿心蓮內酯 0.1~100mg（宜為 0.1~50mg、較佳為 0.1~10mg、特佳為 0.25~10mg）。

1天之攝取可分成單次或多次（例如2或3次）實施。亦即本發明還提供上述之抗疲勞劑，人類（成人）每1次之攝取量，含有穿心蓮內酯 0.03~50mg（宜為 0.05~25mg、較佳為 0.03~5mg、特佳為 0.13~5mg）。

本發明還提供一種口服組成物，含有穿心蓮內酯與 α -類脂酸作為抗疲勞有效成分，相較於單獨以穿心蓮內酯或 α -類脂酸作為有效成分之情況，發揮更優異之抗疲勞作用。本發明之口服組成物可使用作為抗疲勞劑。

再者，本發明提供上述之抗疲勞劑，其中，上述之疲勞相關之疾病或狀態，係精神性疲勞或睡眠不足造成之疲勞相關疾病或狀態。

再者，本發明提供上述之抗疲勞劑係口服用。

再者，本發明關於穿心蓮內酯或穿心蓮內酯與 α -類脂酸之使用，係用於預防或處置疲勞相關之疾病或狀態之醫藥組成物或飲食物之製造。

再者，本發明關於一種疲勞相關之疾病或狀態之預防或處置方法，係包含投予穿心蓮內酯或穿心蓮內酯與 α -類脂酸。

再者，本發明提供一種醫藥組成物或飲食物，係含有穿心蓮內酯或穿心蓮內酯與 α -類脂酸作為有效成分，具有抗疲勞作用。

再者，本發明提供一種醫藥組成物或飲食物，其特徵為：含有上述之抗疲勞劑，用於預防或處置疲勞相關之疾病或狀態。

再者，本發明提供上述之抗疲勞劑，係膠囊劑或補充食品或飲料之形態。

再者，本發明關於一種減輕精神性疲勞、肉體性疲勞及/或臟器疲勞之負荷之方法，係包含在疲勞負荷中至少投予 1 次穿心蓮內酯或穿心蓮內酯與 α -類脂酸。

再者，本發明關於一種促進精神性疲勞及/或肉體性疲勞（特別是肉體性疲勞）回復之方法，係包含在疲勞負荷後至少投予 1 次穿心蓮內酯或穿心蓮內酯與 α -類脂酸。

再者，本發明關於一種預防或減輕肉體性疲勞（肌肉疲勞）之負荷之方法，係包含在疲勞負荷前至少投予 1 次穿心蓮內酯或穿心蓮內酯與 α -類脂酸。

[發明之效果]

本發明之抗疲勞劑，具體而言，用於預防或處置疲勞相關之疾病或狀態之醫藥組成物或飲食物，係具有優異之抗疲勞作用，而且，即使以少量投予至人類或動物等亦可得到效果並且安全，因此，可日常性地持續攝取。本發明之抗疲勞劑，不須選擇投予時期，於感到疲勞時服用，以期望疲勞之早期回復，藉由預先服用之後再進行勞動、運動等可預防疲勞。另外，藉由在進行運動之前或途中攝取，可期待持久力提升。上述之效果亦可期待即效性。再者，藉由日常性地攝取，可預防肉體性疲勞、精神性疲勞、臟器疲勞相關之疾病或狀態。另外，本抗疲勞劑可預防由疲勞導致之皺紋或皮膚粗糙。

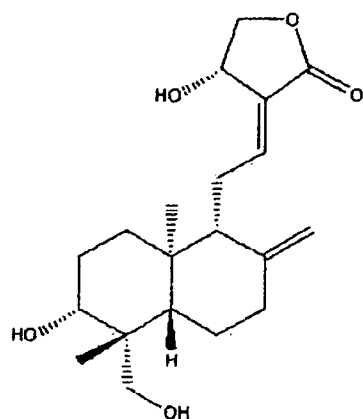
在本發明中，若藉由將穿心蓮內酯與 α -類脂酸一起使用作為有效成分之態樣，則可使上述之抗疲勞效果，與單獨使用穿心蓮內酯或 α -類脂酸所得到之效果相比會相乘地提升。此處，抗疲勞效果之相乘地提升，係意指可得到各自單獨使用之情況下無法認定的效果（相乘效果）。例如，在本說明書之實施例5中，將通常飼養群之游泳時間減去水飼飼養對象群之游泳時間之時間定為100%時，各藥劑投予群之游泳時間增加率，相對於穿心蓮內酯單獨投予群為增加5%，以及 α -類脂酸單獨投予群為增加13%而言，將穿心蓮內酯與 α -類脂酸組合而投予之群為增加51%，因此可稱藉由2成分之併用得到相乘的效果提升。

【實施方式】

(穿心蓮內酯)

本發明之抗疲勞劑、醫藥組成物或飲食物（以下，亦有簡稱為「本發明之組成物」之情形。）作為有效成分所含有之穿心蓮內酯（3-[2-decahydro-6-hydroxy-5-(hydroxyl-methyl)-5,8a-dimethyl-2-methylenenaphthyl]ethylidene) dihydro-4-hydrofuran-2(3H)-one），係以下述式（1）所表示之已知化合物。

【化 1】



在本說明書中，提到「含穿心蓮內酯作為有效成分」時，只要為發揮所希望之效果，可單獨含上述穿心蓮內酯、穿心蓮內酯衍生物、其立體異構物、多形體（以下，亦有稱為「穿心蓮內酯類」之情形）或混合 2 種以上。

穿心蓮內酯，係可藉由從例如爵床科植物之穿心蓮（穿心蓮，*Andrographis paniculata*）萃取、精製，或購入市售品而容易地得到。就用於得到穿心蓮內酯之具體的萃取、精製方法而言，可例示將乾燥之穿心蓮粉碎，依序以甲醇、己烷等萃取得到萃取物，將此進一步以管柱層析等

進行精製之方法。另外，就市售品之具體例而言，可例示由和光純藥、ALDRICH 公司、SIGMA 公司、CALBIOCHEM 公司所供給之「穿心蓮內酯」。

對於在本發明所使用之穿心蓮內酯類而言，使用上述之萃取、精製品、合成品及市售品之任一者或使用含有穿心蓮內酯類之植物之萃取物等皆可。已知於例如上述之穿心蓮，於葉片含穿心蓮內酯、去氧穿心蓮內酯、新穿心蓮內酯、高穿心蓮內酯、穿心蓮烷、穿心蓮酮、穿心蓮固醇等，而於根部含穿心蓮內酯、穿心蓮黃酮等，於全株含 14-去氧-11-氧化穿心蓮內酯、14-去氧-11,12-二去氫穿心蓮內酯（中藥大辭典 第三卷 昭和 60 年 12 月 10 日初版第 1 刷發行）。

本發明之組成物所含之穿心蓮內酯類，係以藥學上容許之鹽類之形式使用，或以在體內變為穿心蓮內酯之形態（藥物前體）使用皆可。就形成如此鹽類之酸而言，可列舉例如鹽酸、溴化氫酸、硫酸、硝酸、磷酸、硼酸等無機酸；蟻酸、醋酸、丙酸、三氟醋酸、草酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、柳酸、沒食子酸、天門冬胺酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、P-甲苯磺酸等有機酸，可使用其一種或二種以上。

（ α -類脂酸）

可含於本發明之組成物作為有效成分之 α -類脂酸（硫辛酸、1,2-二硫戊環-3-戊酸），只要為能以醫藥或飲食

物之形式服用或食用者，在與穿心蓮內酯組合之情況下，能發揮抗疲勞作用增強效果者，則其由來及製造方法並未受到任何限定。另外，亦可為 D 型、L 型及消旋體之任一者，可使用可簡便地獲得之市售消旋體等。

α -類脂酸係於體內生合成之物質，存在於身體中幾乎全部之細胞，在能量代謝中，作為催化丙酮酸、 α -酮戊二酸等氧化的脫碳反應之輔酶，發揮重要的功用。另外，已知具有抗氧化能力，對於維生素 C、維生素 E、CoQ10、麩胺基硫等內因性抗氧化劑之再生方面有幫助。

本發明之組成物所含之 α -類脂酸以藥學上所容許之鹽之形式使用，或以在體內變為 α -類脂酸之形態（藥物前體）使用皆可。另外，以各種衍生物之形式使用亦可。就如此之 α -類脂酸之鹽而言，除了鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽之外，可列舉胺鹽、銨鹽等。另外，就 α -類脂酸之衍生物而言，可列舉烷基或烯基酯類、醯胺類、還原體之二氫類脂酸或其烷基或烯基酯及醯胺等。在本發明中，可選擇上述之一種或二種以上使用。

本發明人等發現，若攝取上述之穿心蓮內酯，則可得到顯著的抗疲勞作用，另外，其抗疲勞作用，藉著進一步將既定量之 α -類脂酸組合而攝取，會相乘地增強。具有抗疲勞作用之組成物，係對於疲勞相關之疾病或狀態之預防或處置為有用的。

在本發明中，「疲勞」係指連續地施予肉體性及/或精神性負荷時，所觀察到一時之間肉體性、精神性及/或

臟器之效能降低現象，此效能之降低，係意指肉體性、精神性及/或臟器之工作能力在質方面的或量方面的降低。伴隨肉體性疲勞之精神性疲勞（例如全身之倦怠感、無力感、集中力降低、意欲喪失、睡意的誘發等）、伴隨精神性疲勞之臟器疲勞等，該等複合所產生之上述效能降低現象亦包含於上述疲勞。

依照本發明所提供之「抗疲勞劑」，係具有「抗疲勞作用」之組成物。在本說明書中，「抗疲勞作用」係指預防、減輕、回復上述疲勞之作用，具體而言，包含延長運動或作用之部位（作用之部位係意指包含為了發揮機能而工作之腦、內臟之身體部位）之工作持續時間（防止持續時間縮短）、抑制相同運動量或作用量之疲勞物質變動（持久力提升、體力增強、疲勞減輕）、改善雖然運動或作用之部位不會疲勞，而腦或神經、內臟等成為疲勞感知狀態，以及促進運動或作用部位之疲勞狀態回復到通常狀態。此處，持久力係意指包含肉體性持久力、精神性持久力還有臟器之持久力任一者，可繼續進行某一定之運動狀態之能力。藉由抗疲勞作用，使例如「可長時間持續地游泳」「長時間工作亦不會疲倦」「每天的生活中不會殘留疲倦」等成為可能。

在本說明書中，「疲勞相關之疾病或狀態」係指上述疲勞相關之疾病或狀態，包含肉體性疲勞、精神性疲勞及臟器疲勞相關者，可列舉例如慢性疲勞症候群、過勞、肌肉疲勞、起因於睡眠不足之疲勞、起因於壓力之疲勞、肝

臟疲勞等，該等 2 個以上之組合亦包含在內。此處，慢性疲勞症候群，係指到達對日常生活造成障礙程度之長期全身疲勞感、倦怠感、輕微發熱、淋巴節腫脹、肌肉痛、關節痛、精神神經症狀等為基本的症狀，美國疾病對策中心（CDC）之慢性疲勞症候群（CFS）診斷基準之中，認為：疾病性的慢性疲勞之特徵為：伴隨輕微發熱以至於惡寒；喉嚨痛；脖子或腋下之淋巴節腫脹；原因不明之無力感；肌肉疼痛或不舒服；輕微運動其後 24 小時以上持續之全身倦怠感；頭痛；關節痛；精神神經症狀（差明、短暫性暗點、健忘、易刺激性、錯亂、思考力降低、集中力之降低、抑鬱）；睡眠障礙（失眠或過眠）；等之肉體性症狀、精神性症狀。因此，該等症狀亦包含於本發明中之「疲勞相關之狀態或疾病」。

在本說明書中，預防或處置疾病或狀態係指包含防止該疾病或狀態之惡化、改善或緩和該疾病或狀態、轉移至正常狀態，以及預防該疾病或狀態。

被驗物質對疲勞之效果，可藉由與被驗物質之投予組合，測定持久力，對於感覺的疲勞回復進行問診等業界人士所知之各式各樣的方法作確認，而本發明人等，對於本發明之組成物對疲勞之效果藉由如以下之測試進行確認。

第一係詳述於後述實施例 1，為水浸睡眠中斷測試中之游泳時間測定。使用以水浸飼養之方式，使無法得到充分之睡眠或休息姿勢，肉體上及精神上皆無法休息之環境下所飼養之小鼠，在負荷重錘之狀態下游泳，藉由測定 10

秒以上鼻子被水淹沒之時間（重錘負荷強制游泳測試），確認其疲勞度。

有報告指出對於各式各樣輕微疲勞之負荷，動物表現出相當高度的適應，在連日輕微複合疲勞之負荷之下，會變成疲勞耐性動物，非常難以形成疲勞模型動物，而對於水浸飼養之大鼠，觀察到侷限於前頭葉等腦部位之葡萄糖消費降低、腦之單胺濃度之變化（腦 21（2004）Vol.7, No.1, pp.41-45）、於腦或肝臟之疲勞相關基因之變動等，已確立為疲勞模型（Journal of Neurochemistry（2005）95, 1156-1166）（Biochemical and Biophysical Research Communications（2007）353, 1068-1073）。另外，使此水浸飼養大鼠返回通常飼養，調查其回復過程，結果確認了與水浸飼養大鼠休息時間（通常飼養時間）之延長成比例，重錘負荷強制游泳測試之游泳時間會延長，亦確認對應於此之腦分化分離之單胺量之變動。

亦即，由於此動物模型係肉體性及精神性疲勞模型，以及以下所說明之臟器疲勞模型，因此只要藉由投予被驗物質會使游泳時間延長，則可確認對肉體性及/或精神性疲勞之抗疲勞作用。認如此之抗疲勞作用亦相關於減輕疲勞之負荷、維持疲勞狀態之資本之肉體的活力（體力增強）、提升持久力等。

第二係詳細記載於後述實施例 2，為肝臟疲勞測定。認為以水浸飼養之方式，在無法得到充分之睡眠或休息姿勢之環境飼養之上述之模型，全身有疲勞症狀。此模型之

肝臟中，與通常飼養群比較則血中之 GOT 及 GPT 量增加。可知若肝細胞受損傷，則肝臟細胞中存在之酵素 GOT (glutamic oxalacetic transaminase) 、 GPT (glutamic oxalacetic transaminase) 脫離至血液中。因此，藉著測定血中之 GOT、GPT，即可知道肝臟之損傷度。另外，可明白此模型中肝臟之過氧化脂質增加（藉由 TBARS：Thiobarbituric acid reactive substances 量進行測定）。推測因長期間全身性疲勞狀態，導致肝臟機能之變調，氧化還原系平衡之破綻等造成過氧化脂質累積，而認為能支持本模型為臟器疲勞模型。

亦即，此動物模型亦為臟器疲勞模型，因此只要確認藉由投予被驗物質會使例如上述之 GOT、GPT、TBARS 等、臟器疲勞標識之變動回到正常值、能抑制臟器標識之變動，即可確認對臟器疲勞之抗疲勞作用。認為如此之抗疲勞作用，亦相關於使內臟全般之活動成為正常，調整代謝，藉此，減輕肉體性、精神性疲勞之負荷、維持活力、提升持久力等。

第三係詳細記載於後述實施例 3，為強制運動測試中之自發運動量測定。使用大鼠進行跑步機式進行強制運動，其後投予被驗物質，測定動物之自發運動量。由於此動物模型係運動疲勞（肉體疲勞）模型，因此只要藉由投予被驗物質，自發運動量增加，即可確認對肉體疲勞之抗疲勞作用。認為如此之抗疲勞作用亦相關於持久力提升、運動效能提升。

第四係詳細記載於後述實施例 4，為疲勞物質量之測定。亦即，確認投予被驗物質對於施予肉體性或精神性負荷時之疲勞物質量之影響。關於疲勞物質，由於會依照所負荷之疲勞之種類、強度、持續時間等變動，因此並沒有明確地定出指標，而作為候補物質之一，可列舉血中之肌酸激酶。肌酸激酶係催化高能量磷酸基由磷酸肌酸轉移至 ADP 之反應之酵素，認為在生物體內能量系統中，負責在進行瞬發性的短時間運動時骨骼肌之收縮運動等能量大量消費時，消費磷酸肌酸而供給 ATP 之生理機能。已知存在於生物體內各組織，而尤其大量地含於肌肉，在肌肉疲勞時，物理的及化學的（另外，例如活性氧）負荷會造成肌肉細胞受損傷，使得肌酸激酶由肌肉細胞脫離至血液中。因此，意即藉著測定血中肌酸激酶活性，能知道肌肉之損傷度。亦即，只要藉由投予被驗物質，確認血中肌酸激酶活性上昇之抑制，即可確認對肉體性疲勞、特別是肌肉疲勞之抗疲勞作用。認為藉由如此之抗疲勞作用，肌肉之損傷減輕，因此亦與體力增強、肌力增強有關聯。

另外，在任一測試中，藉著適宜設定投予時期與疲勞負荷時期，可由各式各樣之觀點確認被驗物質之抗疲勞作用。亦即：（i）藉著在疲勞負荷中投予被驗物質，可確認被驗物質是否減輕疲勞負荷；（ii）藉著在疲勞負荷後投予被驗物質，可確認被驗物質是否促進疲勞回復；（iii）投予被驗物質後，藉著施予疲勞負荷，可確認被驗物質是否能預防、減輕疲勞。

若攝取穿心蓮內酯，則上述之測試亦即水浸睡眠中斷測試、臟器疲勞之測定、強制運動測試、疲勞物質量之測定之任一者中，皆可確認抗疲勞作用。進一步而言，確認了若將穿心蓮內酯與既定之量之 α -類脂酸組合攝取，則水浸睡眠中斷測試中相乘地提升抗疲勞作用。此現象係意指，穿心蓮內酯及穿心蓮內酯與 α -類脂酸之組合具有抗疲勞作用，亦即理所當然地具有預防疲勞作用、減輕疲勞作用及回復疲勞作用，對於例如慢性疲勞症候群之預防或治療等，疲勞相關之疾病或狀態之預防或處置亦為有用的。

本發明之組成物由後述之實施例看來明顯地，於疲勞負荷中攝取可減輕疲勞之負荷、於疲勞後攝取可促進疲勞回復、於疲勞負荷前攝取可預防、減輕疲勞之負荷。因此，因應本發明之組成物之投予時期可適當地由希望得到的效果決定，亦可在希望發揮效果之情況進行攝取，日常性的攝取使其發揮效果亦可。亦即，當然地可在進行運動等肌肉運動感到肉體疲勞時、在進行計算工作等連續工作感到精神疲勞時服用，以期疲勞回復之促進，而亦可藉著預先服用之後再進行勞動、運動等以預防疲勞。另外，藉由在進行運動之前或途中攝取，可期待持久力提升。進一步，藉由日常性的攝取，亦可預防疲勞或伴隨其產生之疾病。

含有穿心蓮內酯之穿心蓮自古以來為口服攝取，認為其安全性高，也確認了即使每天使小鼠內服穿心蓮

0.5 g/kg 持續 10 天，成長、食慾、排便、精神狀態、紅血球及白血球之數量、血紅素及白血球之分類數值之任一者皆沒有觀察到異常。但是也有報告指出將穿心蓮之煎劑（0.5 g/隻）或水萃取物（生藥 1 g/隻）注射於 2 隻小鼠之腹腔內，在 24 小時以內死亡之情形（中藥大辭典初版第三卷）。對於穿心蓮內酯，本發明人等，確認了即使對小鼠投予 1000 mg/kg 體重亦沒有觀察到異常。因此，本發明之組成物中之穿心蓮內酯為安全性高之有效成分，因此，只要為發揮所希望之作用，並且不呈現出毒性之量，其配合量並未特別受到限制，依照對象、病態或其進行狀況、對呈現之味道之影響（有若干苦味）其他之條件適當選擇即可。

本發明人等使用小鼠或大鼠之疲勞動物模型進行檢討之結果，在預先服用穿心蓮內酯，或在疲勞負荷中服用，以期能夠預防、減輕精神性、肉體性及臟器疲勞之情況下，藉著服用 0.25 ~ 200 mg/kg 體重，能發揮所希望之抗疲勞作用。另外，對於發生之肉體性疲勞，在為了促進疲勞回復而服用穿心蓮內酯之情況下，以 0.5 ~ 8 mg/kg 體重即能發揮所希望之抗疲勞作用。因此，本發明之組成物中穿心蓮內酯之含量，係含人類之動物每 1 天之攝取量，相對於對象之體重成為 0.01 ~ 500 mg/kg 體重（宜為 0.1 ~ 50 mg/kg 體重、較佳為 0.1 ~ 10 mg/kg 體重、特佳為 0.25 ~ 10 mg/kg 體重）。特別是以人類（成人）為對象，目的為得到抗疲勞作用而口服投予穿心蓮內酯之情況下，一般而

言，以每 1 天之攝取量成爲 $0.1 \sim 100\text{mg}$ （宜爲 $0.1 \sim 50$ 、較佳爲 $0.1 \sim 10\text{mg}$ 、特佳爲 $0.25 \sim 10\text{mg}$ ）之方式投予即可。

另外，將穿心蓮內酯以其衍生物或該等之鹽等之形式配合之情況下，藉由換算爲對應之穿心蓮內酯量，並參照上述之量，可決定其配合量。

α -類脂酸係存在於體內之物質，作爲醫藥品適用於硫辛酸之需要增加時之補給（激烈肉體疲勞時）、亞急性壞死性腦脊髓炎、中毒性（鏈黴素、康黴素所造成）及噪音性（職業性）之內耳性重聽，認爲其安全性高，只要爲發揮所希望之作用並且不呈現毒性之量，其配合量可依照對象、病態或其進行狀況、對呈現之味道之影響、以及其他條件適當地選擇。

本發明人等使用小鼠之疲勞動物模型進行檢討之結果，單獨以 α -類脂酸或與穿心蓮內酯組合，於疲勞負荷中服用，以期望預防及/或減輕精神性及肉體性疲勞之情況下，以服用 50mg/kg 體重，可發揮單獨之抗疲勞效果，及與穿心蓮內酯（ 0.25mg/kg 體重）之相乘的抗疲勞效果。

由以上之現象可知，本發明之組成物中之 α -類脂酸含量，應當爲每 1 天攝取量相對於對象之體重，爲投予 $1 \sim 200\text{mg/kg}$ 體重（宜爲 $1 \sim 100\text{mg/kg}$ 體重）。特別是以人類（成人）爲對象，目的爲得到抗疲勞作用而口服投予 α -類脂酸之情況下，一般而言，以每 1 天攝取量成爲 $10 \sim 400\text{mg}$ （宜爲 $10 \sim 200\text{mg}$ 、較佳爲 $10 \sim 100\text{mg}$ ）程度之

方式投予即可。

亦即，本發明之組成物，含人類之動物之每 1 天之攝取量，係含有穿心蓮內酯 0.01~500mg/kg 體重（宜為 0.1~50mg/kg 體重、較佳為 0.1~10mg/kg 體重、特佳為 0.25~10mg/kg 體重），進一步在各個情況下，含有 α -類脂酸 1~200mg/kg 體重（宜為 1~100mg/kg 體重）。或者人類（成人）每 1 天之攝取量，係含有穿心蓮內酯 0.1~100mg（宜為 0.1~50mg、較佳為 0.1~10mg、特佳為 0.25~10mg），進一步在各個情況下，係含有 α -類脂酸 10~400mg（宜為 10~200mg、較佳為 10~100mg）。

1 天之攝取可分為單次或多次（例如 2 或 3 次）實施。亦即本發明之組成物，係人類（成人）每 1 次之攝取量，含有穿心蓮內酯 0.03~50mg（宜為 0.05~25mg、較佳為 0.03~5mg、特佳為 0.13~5mg），進一步在各個情況下，含有 α -類脂酸 3~200mg（宜為 3~100mg、較佳為 3~50mg）。

另外，將 α -類脂酸以其衍生物、其鹽等形式配合之情況下，藉由換算為對應之 α -類脂酸量並參照上述之量，可決定其配合量。

另外，本發明之組成物不僅對人類，對工作用家畜、獵犬、賽馬、寵物、其他動物亦具有抗疲勞作用。

穿心蓮內酯對於 pH、水分、氧化、光、熱等之安定性夠高。因此，直接將穿心蓮內酯使用於本發明之組成物中，或因應目的使用業界人士所周知之手法製成飲食品、

調味料、酒精飲料、機能食品、醫藥品等各種形態皆可。特別是本發明之組成物，可製成口服投予用醫藥品、食品（機能性食品、健康補助食品、營養機能食品、特別用途食品、特定保健用食品、營養補助食品、健康食品、食療法用食品、綜合健康食品、補充食品等）。

就該等之具體的形態而言，可列舉固體狀、半流動狀、流動狀等。就固體狀食品而言，可列舉糖果、水果糖球、糖錠、口香糖、餅乾狀、薄片狀、錠劑或膠囊等錠劑、顆粒粉末等形態之一般食品及健康食品。就半流動狀食品而言，可列舉糊劑狀、果凍狀、膠體狀等，另外，就流動狀食品而言，為果汁、清涼飲料、茶、飲料（例如運動飲料）、酒類等形態之一般食品及健康食品。

另外，本發明之組成物進一步含 α -類脂酸之情況下，使 α -類脂酸與穿心蓮內酯含於相同投予單位中，或使該等有效成分含於各別的投予單位中皆可。

本發明之組成物，因應必要，除了上述穿心蓮內酯類及 α -類脂酸之外，可含有任意之添加劑、通常之醫藥組成物或飲食物所使用之任意成分。就該等之添加劑及/或成分之例而言，可列舉維生素E、維生素C等之維生素類、糖類、賦形劑、崩解劑、乳化劑、緊張化劑（等張化劑）、緩衝劑、助溶劑、防腐劑、安定化劑、抗氧化劑、著色劑、香料、凝固劑、pH調整劑、增黏劑、精華粉末、生藥、無機鹽等。

另外，對於本發明之組成物，可將有效成分之種類、

其具體用途（例如用於提升持久力，增強體力、減輕疲勞、促進回復疲勞、緩和慢性疲勞、緩和臟器疲勞、維持健康等）及/或其具體的使用方法（例如攝取量、攝取次數、攝取方法）表示於包裝、容器或說明書。

後述之實施例看來明顯地，本發明人等確認了穿心蓮內酯及穿心蓮內酯與 α -類脂酸之組合不僅對於肉體性疲勞有效，對於精神性疲勞、臟器疲勞亦具有效果。因此，藉由將穿心蓮內酯或穿心蓮內酯與 α -類脂酸之組合，與例如專利文獻 1～5 所記載以往之具有體力增強作用或疲勞回復促進作用之組成物、與目的為疲勞時等之營養補給之組成物同時或各別地組合而口服攝取，可期待相加或相乘地發揮各種體力增強作用、持久力提升作用、抗疲勞作用。

就可包含於本發明之組成物之其他有效成分而言，可列舉例如：維生素 B1、維生素 B2、維生素 B6、維生素 B12、菸鹼酸、維生素 C、維生素 D、維生素 E、泛酸等維生素類；纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、酪胺酸、色胺酸、丙胺酸、麩醯胺、精胺酸等必需胺基酸類；鈣、鎂、鐵、鋅、銅等礦物質類； α -蘇子油酸、EPA、DHA、花生油酸、二十八烷醇、牛磺酸、葡萄糖醛酸、茶胺酸、 γ -胺基酪酸、CoQ10、L-肉鹼、多酚類、兒茶素類、黃嘌呤衍生物、胜肽類、蛋白質類等，而並未受到該等所限定。

本發明之組成物亦可使用於以疲勞為原因所引起之皺紋或皮膚粗糙等之美容。已知疲勞之累積導致新陳代謝之

降低，其結果引起皺紋或皮膚粗糙等。

[實施例]

以下，依據實施例對本發明作說明，而本發明並非受到該等實施例所限定者。

實施例 1 水浸睡眠中斷測試（游泳時間之測定）

使用將 Tanaka 等之方法（Neuroscience Let. 352, 159-162, 2003）一部份作改變之方法，調查穿心蓮內酯對水浸睡眠中斷疲勞之效果。亦即，使用 8 週齡之雄性 Balb/c 小鼠作為被驗動物，平均體重成為均等之方式將小鼠分成 5 群（1 群 5~10 隻）。其中，4 群為水浸飼養群，藉由以水溫 23℃ 之自來水代替襯墊，使水深成為 7mm 之方式置入飼養籠進行飼養，使小鼠水浸睡眠中斷。2 天之水浸飼養中，1 天 1 次以 0.5、2、8mg/kg 體重之量強制口服投予穿心蓮內酯（ALDRICH 公司，純度 98%）（水浸飼養穿心蓮內酯投予群）。2 天之水浸飼養中，以 1 天 1 次強制口服投予蒸餾水者為對照群（水浸飼養對照群）。殘餘之 1 群為通常飼養群，以鋪設通常之襯墊之飼養籠進行飼養，2 天之飼養中，1 天 1 次強制口服投予蒸餾水（通常飼養對照群）。2 天後，於小鼠尾巴掛上相當於體重之 8% 之重錘，於直徑 18cm、水深 30cm 之水槽使其強制游泳，測定小鼠 10 秒以上被水淹沒之時間（游泳時間）（重錘負荷強制游泳測試）。

水浸飼養群之小鼠，由於起因於水浸睡眠中斷之疲勞，與通常飼養群之小鼠相比游泳時間縮短。在投予穿心蓮內酯之情況下，藉由調查水浸飼養群小鼠游泳時間縮短之回復量多寡，判定穿心蓮內酯對水浸睡眠中斷疲勞之效果。將結果表示於圖 1 (A)。圖中，*係藉由學生 t 檢定 (student's t-test) 危險率為 0.05%，另外，**係危險率 0.01%，表現出顯著之差。

圖 1 (A) 之結果看來明顯地，水浸飼養對照群之游泳時間，與通常飼養對照群相比顯著地縮短。另一方面，水浸飼養穿心蓮內酯投予群中，游泳時間之縮短會隨著用量受到抑制。由此可知，認為若於水浸睡眠中斷負荷中投予穿心蓮內酯，則水浸睡眠中斷負荷造成之疲勞顯著地減輕。

另外，除了將穿心蓮內酯之量定為 1 天 1 次、0.25 mg/kg 體重以外，與上述同樣之方式測試，將其結果表示於圖 1 (B)。確認了即使是在 0.25 mg/kg 體重之量，游泳時間之縮短亦會受到抑制。進一步除了將穿心蓮內酯之量定為 1 天 1 次、200 mg/kg 體重以外，與上述同樣之方式進行測試，將其結果表示於圖 1 (C)。確認了即使是在 200 mg/kg 體重之量，游泳時間之縮短亦會受到抑制，並未觀察到對小鼠之毒性。

實施例 2 肝臟疲勞之測定

使用將 Tanaka 等之方法 (Neuroscience Let.352,159-

162,2003) 一部份作改變之方法，調查穿心蓮內酯對水浸睡眠中斷疲勞之效果。亦即，使用 8 週齡之雄性 Balb/c 小鼠作為被驗動物，平均體重成為均等之方式將小鼠分成 3 群（1 群 5~10 隻）。其中，2 群為水浸飼養群，藉由以水溫 23℃ 之自來水代替襯墊，使水深成為 7mm 之方式，置入飼養籠進行飼養，使小鼠水浸睡眠中斷。2 天之水浸飼養中，以 1 天 1 次、8mg/kg 體重之量強制口服投予穿心蓮內酯（ALDRICH 公司，純度 98%）（水浸飼養穿心蓮內酯投予群）。2 天之水浸飼養中，以 1 天 1 次強制口服投予蒸餾水者為對照群（水浸飼養對照群）。殘餘之 1 群為通常飼養群，以鋪設普通襯墊之飼養籠進行飼養，2 天之飼養中、1 天 1 次強制口服投予蒸餾水（通常飼養對照群）。2 天後，從小鼠採取血液及肝臟。由血液分取血清，以小型生化學自動分析裝置（日立製作所股份有限公司 7070 型）測定血清中之 GOT (glutamic oxalacetic transaminase) 及 GPT (glutamic oxalacetic transaminase)。另外，由肝臟藉由 TBARS (Thiobarbituric acid reactive substances) 量對過氧化脂質進行測定。TBARS 係添加每肝臟重量 4 (w/v) 倍量之 1.15%KCl 溶液，使用 PHYSCOTRON 均質器（日音醫理科器械製作所製），調製試料均質物，根據 Ohkawa et al. Anal. Biochem. 95. 351-358, 1979 之方法算出 TBARS 值。將結果表示於圖 2 (A) ~ (C)。圖中，*係藉由學生 t 檢定危險率為 0.05%，另外，**係危險率 0.01%，表現出顯著之差。

圖 2 之結果看來明顯地，水浸飼養對照群之血清中 GOT 量（圖 2（A））、血清中 GPT 量（圖 2（B））及肝臟 TBARS 量（圖 2（C）），與通常飼養對照群相比顯著增加。另一方面，在水浸飼養穿心蓮內酯投予群中，該等之標識之增加受到抑制。由此現象看來，認為若於水浸睡眠中斷負荷中投予穿心蓮內酯，則水浸睡眠中斷負荷造成之肝臟疲勞顯著地減輕。

實施例 3 強制運動測試

使用 6 週齡之雄性 Sprague Dawley 系大鼠作為被驗動物。測試開始的前一天將大鼠以每 8 隻構成一群分成 5 群，自測試當天早上使全部的大鼠成為絕食狀態。其中 4 群為運動負荷群，藉由跑步機式強制步行裝置（MK-680，室町機械製）施予運動負荷（傳動帶速度 10m/分、傾斜角 5%爬坡、3 小時）。運動負荷結束後，強制口服投予穿心蓮內酯（ALDRICH 公司，純度 98%）0.5、2、8mg/kg 體重之量（運動負荷穿心蓮內酯投予群）。運動負荷結束後，強制口服投予蒸餾水者為對照群（運動負荷對照群）。殘餘 1 群不施予運動負荷，強制口服投予蒸餾水（運動無負荷對照群）。其後，將大鼠移至使用紅外線偵測器進行之自發運動測定裝置（Supermex，室町機械製），測定 0～2 小時（探索行動）、2～14 小時（暗期）之自發運動量。

運動負荷群之大鼠相較於運動無負荷群之大鼠探索行

動（對新環境之探索行動）及暗期（暗期活動期之自發行動）之自發運動量減少。認為此之情形係表示此大鼠模型反映出運動負荷疲勞狀態之模型。藉由在投予穿心蓮內酯之情況下調查運動負荷群大鼠之自發運動量減少之回復量多寡，判定對於運動負荷疲勞穿心蓮內酯之效果。將結果表示於圖 3。圖中，**係藉由學生 *t* 檢定危險率為 0.01%，表現出顯著之差。圖 3（A）係表示 0～2 小時（探索行動）之自發運動量，圖 3（B）係表示 2～14 小時（暗期）之自發運動量。認為在測定開始至 2 小時之間，與探索行動一起投予之材料之興奮作用亦會影響測定，因此區別為 2 小時後～14 小時後之測定。

圖 3 之結果看來明顯地，運動負荷對照群之自發運動量，在任一期間與運動無負荷對照群相比皆顯著地減少。另一方面，確認在運動負荷穿心蓮內酯投予群中，投予 2mg/kg 穿心蓮內酯時自發運動量之增加。由此現象看來，認為若在運動負荷後投予穿心蓮內酯，則會促進回復運動負荷所造成之疲勞。

實施例 4 血中疲勞物質之測定

對生物體之肌肉疲勞以血中肌酸激酶量之變動作為指標進行檢討。使用 6 週齡之雄性 Sprague Dawley 系大鼠作為被驗動物，若干改變實施例 3 作為強制運動負荷動物。於強制運動負荷開始 2 天前將大鼠以每 8 隻構成一群分成 5 群。對於其中 3 群，在強制運動負荷開始前以 0.5、2、

8 mg/kg 體重之量，1 天 2 次，強制運動負荷當天亦包含在內合計 5 次，強制口服投予穿心蓮內酯（ALDRICH 公司，純度 98%）（運動負荷穿心蓮內酯投予群）。殘餘之 2 群為對照群，同樣地強制口服投予蒸餾水。強制運動負荷當天，在被驗試樣投予至全部的動物之後，成為絕食狀態，對照群之中 1 群不施予運動負荷，強制口服投予蒸餾水（運動無負荷對照群）。對其他 4 群動物，藉由跑步機式強制步行裝置（MK-680，室町機械製）施予運動負荷（傳動帶速度由 15m/分以 1m/分漸增後，以 25m/分、傾斜角 10%爬坡 20 分鐘）。在剛進行完運動負荷之後由尾巴的靜脈進行抽血，藉由酵素法以生化學自動分析裝置（日立製作所股份有限公司，7070 型）對血漿中之肌酸激酶活性進行測定。

運動負荷群之大鼠相較於運動無負荷群之大鼠，肌酸激酶活性上昇。認為此現象，即表示此大鼠模型由於運動負荷產生肌肉疲勞。藉由調查在投予穿心蓮內酯之情況下運動負荷群大鼠肌酸激酶活性上昇受到抑制之多寡，判定對肌肉疲勞之穿心蓮內酯投予效果。將結果表示於圖 4。

由圖 4 之結果看來明顯地，運動負荷對照群之肌酸激酶活性，與運動無負荷對照群相比大幅上昇。另一方面，確認了在運動負荷穿心蓮內酯投予群中，投予 2mg/kg 穿心蓮內酯時，肌酸激酶活性之降低。由此現象看來，認為若在運動負荷前投予穿心蓮內酯，則會抑制運動負荷造成之肌肉疲勞。

實施例 5 穿心蓮內酯及 / 或 α - 類脂酸投予下之水浸睡眠中斷測試

依據實施例 1 所記載之手法，調查將穿心蓮內酯及 α - 類脂酸以各自單獨之方式，或將其組合而投予至小鼠時，對水浸睡眠中斷疲勞之效果。使用 8 週齡之雄性 Balb/c 小鼠作為被驗動物，平均體重成為均等之方式，將小鼠分成 5 群（1 群 5 ~ 6 隻）。其中，4 群為水浸飼養群，藉由以水溫 23℃ 之自來水代替襯墊，使水深成為 7mm 之方式置入飼養籠飼養，使小鼠水浸睡眠中斷。2 天之水浸飼養中，1 天 1 次、2 天強制口服投予穿心蓮內酯（ALDRICH 公司，純度 98%）及 / 或 α - 類脂酸。1 天 1 次強制口服投予蒸餾水者為對照群（水浸飼養對照群）。殘餘之 1 群為通常飼養群，以鋪設普通襯墊之飼養籠飼養，2 天之飼養中，1 天 1 次強制口服投予蒸餾水（通常飼養對照群）。2 天後，使用與實施例 1 同樣之手法，實施重錘負荷強制游泳測試。

實施例 5：（5a）穿心蓮內酯 0.25mg/kg 體重、（5b） α - 類脂酸 50mg/kg 體重、（5c）穿心蓮內酯 0.25mg/kg 體重 + α - 類脂酸 50mg/kg 體重

將實施例 5 之結果表示於圖 5。水浸飼養對照群之游泳時間，與通常飼養對照群相比顯著地縮短，另一方面，分別於水浸飼養穿心蓮內酯 0.25mg/kg 體重之單獨投予群

(5a)，或 α -類脂酸 50mg/kg 體重 (5b) 之單獨投予群，游泳時間之縮短受到抑制。再者，以穿心蓮內酯及 α -類脂酸組合之投予群而言，穿心蓮內酯 (0.25mg/kg 體重) 與 α -類脂酸 (50mg/kg 體重) 之組合 (5c) 中，游泳時間之縮短相乘地受到抑制。亦即，將通常飼養對象群之游泳時間減去水飼飼養對象群之游泳時間之時間定為 100% 時，各藥劑投予群之增加率，係相對於穿心蓮內酯單獨投予群為增加 5%，以及 α -類脂酸單獨投予群為增加 13% 而言，將穿心蓮內酯與 α -類脂酸組合而投予之群為相乘地增加 51%。

實施例 6 配方例

(製劑例 1) 膠囊劑 (人類成人每 1 天攝取 1 粒)

分別量取下述成分 (1) ~ (3)，將合計 200mg 充填至膠囊。

(成分)	(mg)
(1)穿心蓮內酯(ALDRICH 公司製，純度 98%)	50
(2)糊精	145
(3)二氧化矽	5

(製劑例 2) 飲料 (人類成人每 1 天攝取 1 罐)

將下述成分 (1) ~ (5) 溶解於成分 (6)，以 120mL 分注至各褐色瓶之後，進行蒸餾器殺菌 (121℃，15 分)，得到含有穿心蓮內酯之飲料。

(成分)	(%)
(1)穿心蓮內酯(ALDRICH公司製,純度98%)	0.25
(2)乳清胜肽(DVM JAPAN公司製 WE80B)	1.77
(3)抗壞血酸鈉	0.12
(4)蔗糖	2.65
(5)檸檬酸	0.21
(6)精製水	95.0

(製劑例3)動物用飼料

將下述成分(1)至(8)配合,得到含有穿心蓮內酯之動物用飼料。

(成分)	(重量%)
(1)玉蜀黍	10~50
(2)高粱	5~30
(3)大麥	0~20
(4)大豆油粕	0~40
(5)麥麩	0~20
(6)礦物質	0~5
(7)維生素	0~3
(8)穿心蓮內酯(ALDRICH公司製,純度98%)	0.001~0.05

【圖式簡單說明】

圖1係表示在實施例1中,穿心蓮內酯之投予(圖1

(A) : 0.5 , 2.0 , 8.0mg/kg 體重 / 天 , 圖 1 (B) : 0.25mg/kg 體重 / 天 , 圖 1 (C) : 200mg/kg 體重 / 天) 與水浸飼養後之重錘負荷強制游泳測試之游泳時間之關係之圖形。

圖 2 係表示實施例 2 中，穿心蓮內酯之投予，與水浸飼養後之血清中 GOT 量 (A)、血清中 GPT 量 (B) 及肝臟 TBARS 量 (C) 之關係之圖形。

圖 3 係表示在實施例 3 中，穿心蓮內酯之投予與強制運動後之自發運動量 (0 ~ 2 小時之測定值：探索行動 (A))，2 ~ 14 小時之測定值：暗期自發運動 (B)) 之關係之圖形。

圖 4 係表示在實施例 4 中，穿心蓮內酯之投予與強制運動後之血中肌酸激酶活性之關係之圖形。

圖 5 係表示在實施例 5 中，穿心蓮內酯及 / 或 α -類脂酸之投予與水浸飼養後之重錘負荷強制游泳測試之游泳時間之關係之圖形。

十、申請專利範圍

103年4月30日修正
補充

1. 一種使用，其係穿心蓮內酯與 α -類脂酸之作為用於預防或處置疲勞相關之疾病或狀態之醫藥組成物之製造的使用，其中，疲勞相關之疾病或狀態係選自過勞、精神性疲勞及臟器疲勞所構成之群，其特徵為前述醫藥組成物含人類之動物每 1 天之攝取量，含有穿心蓮內酯 0.25 ~ 500mg/kg 體重及 α -類脂酸 1 ~ 200mg/kg 體重。

2. 一種使用，其係穿心蓮內酯與 α -類脂酸之作為用於預防或處置疲勞相關之疾病或狀態之醫藥組成物之製造的使用，其中，疲勞相關之疾病或狀態係選自過勞、精神性疲勞及臟器疲勞所構成之群，其特徵為前述醫藥組成物係成人每 1 天之攝取量，含有穿心蓮內酯 0.25 ~ 100mg 及 α -類脂酸 10 ~ 400mg。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之使用，其中，前述醫藥組成物係用於單次攝取、多次攝取或日常性攝取。

4. 如申請專利範圍第 1 項之使用，其中，前述醫藥組成物係動物用醫藥，前述動物係排除人類的動物。

5. 一種使用，其係穿心蓮內酯與 α -類脂酸之作為用於預防或處置疲勞相關之狀態之飲食物的使用，其中，疲勞相關之狀態係選自過勞、精神性疲勞及臟器疲勞所構成之群，其特徵為前述飲食物含人類之動物每 1 天之攝取量，含有穿心蓮內酯 0.25 ~ 500mg/kg 體重及 α -類脂酸 1 ~ 200mg/kg 體重。

6. 一種使用，其係穿心蓮內酯與 α -類脂酸之作為用

於預防或處置疲勞相關之狀態之飲食物的使用，其中，疲勞相關之狀態係選自過勞、精神性疲勞及臟器疲勞所構成之群，其特徵為前述飲食物係成人每 1 天之攝取量，含有穿心蓮內酯 0.25～100mg 及 α -類脂酸 10～400mg。

7. 如申請專利範圍第 5 或 6 項之使用，其中，前述飲食物係用於單次攝取、多次攝取或日常性攝取。

8. 如申請專利範圍第 5 項之使用，其中，前述飲食物係動物用醫藥、動物用飼料或動物用飲料之添加物、動物用飼料或動物用飲料，前述動物係排除人類之動物。

圖 1

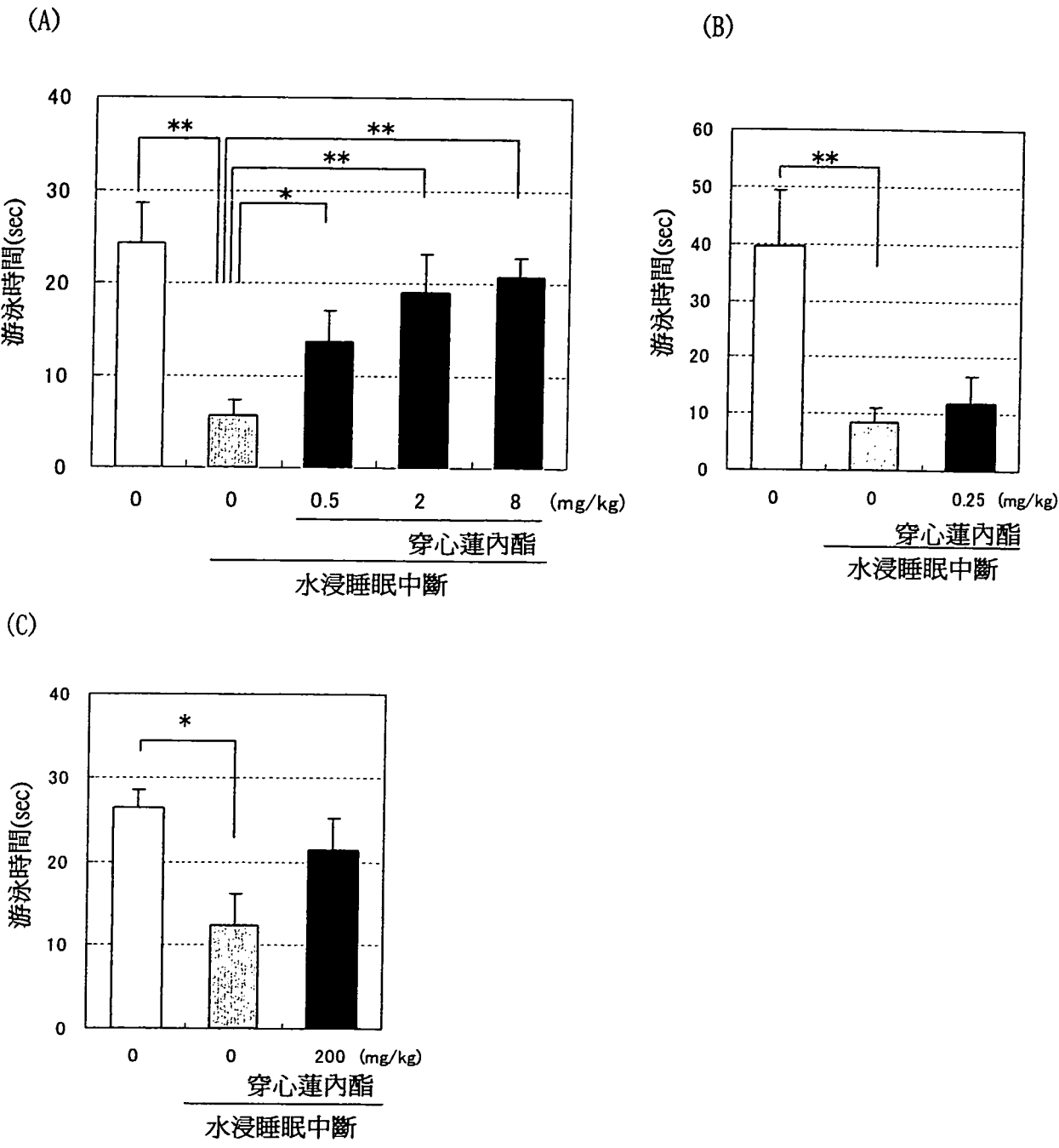


圖2

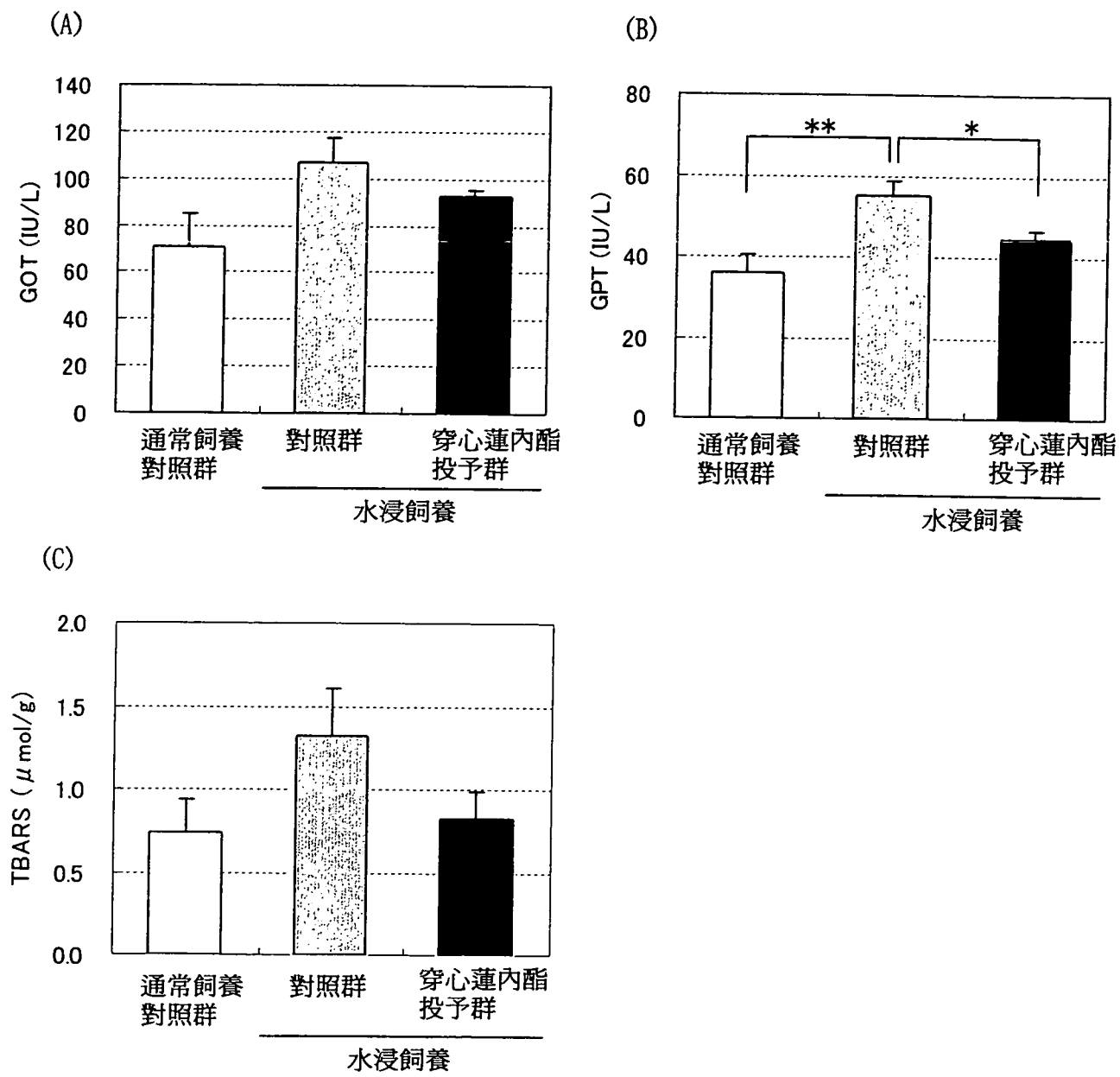


圖3

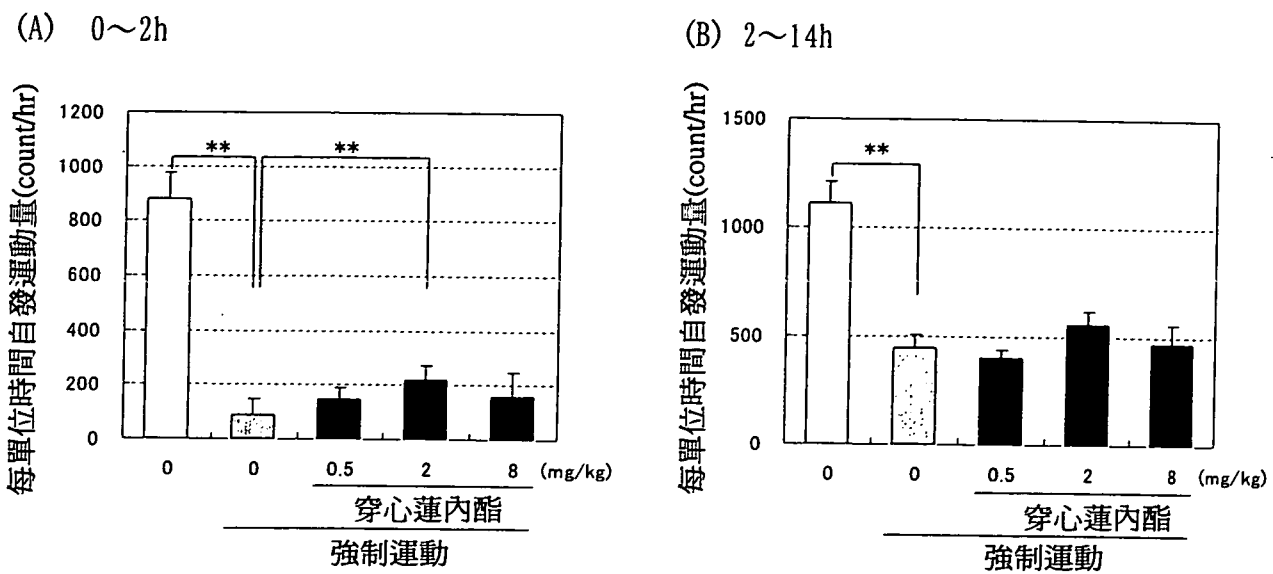


圖4

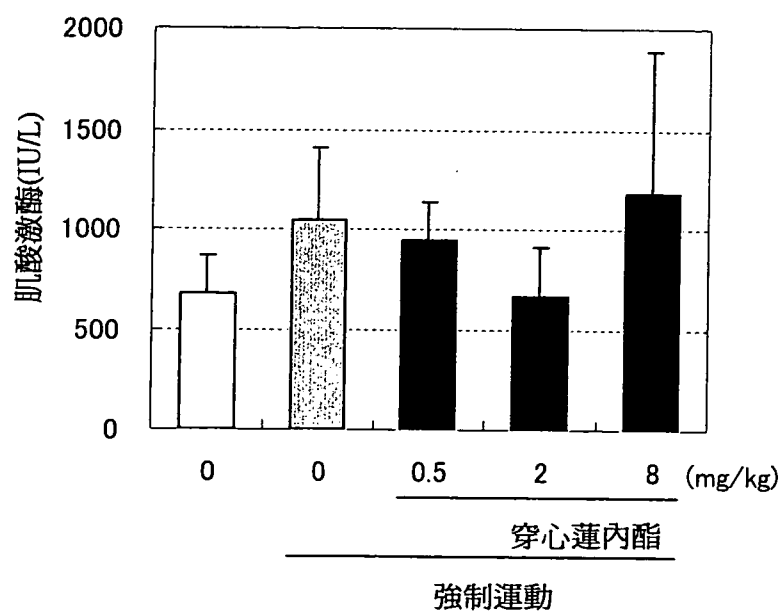


圖5

