



(21) 申請案號：103121028

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 18 日

(51) Int. Cl. :

*A61K36/232 (2006.01)**A61K36/38 (2006.01)**A61K36/185 (2006.01)**A61K36/487 (2006.01)**A61K36/539 (2006.01)**A61K36/44 (2006.01)**A61K36/19 (2006.01)**A61K36/62 (2006.01)**A61K36/75 (2006.01)**A61K36/23 (2006.01)**A61K36/605 (2006.01)**A61K36/12 (2006.01)**A61K36/73 (2006.01)**A61P3/04 (2006.01)**A61P3/10 (2006.01)*

(30) 優先權：2013/06/19

美國

61/836,843

(71) 申請人：阿爾塞斯商業集團國際有限公司 (美國) ACCESS BUSINESS GROUP

INTERNATIONAL LLC (US)

美國

科羅拉多大學董事會 (美國) THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF COLORADO

(US)

美國

(72) 發明人：拉那 賈提達爾 RANA, JATINDER (US)；蘭道夫 魯塞爾 K RANDOLPH,

RUSSELL KEITH (US)；蕭爾頓 傑佛瑞 SCHOLTEN, JEFFREY (US)；黎 美芳

T LE, MYPHUONG THI (US)；強森 理察 J JOHNSON, RICHARD J. (US)；拉

那史巴 嘉西亞 米蓋爾 A LANASPA GARCIA, MIGUEL ANGEL (ES)

(74) 代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：8 共 37 頁

(54) 名稱

用於支援體重管理之植物性己酮糖激酶抑制劑

PLANT-BASED INHIBITORS OF KETOHEXOKINASE FOR THE SUPPORT OF WEIGHT
MANAGEMENT

(57) 摘要

一種用於抑制己酮糖激酶之組成物，舉例而言，己酮糖激酶-C(KHK-C)活性，該組成物可能包括一植物萃取物其展現至少 IC₅₀(意即至少 50%KHK-C 抑制在從約 0.1μg/mL 至約 1000μg/mL 之一濃度)。該組成物可能是呈適於口服攝入的形式。一種在個體中抑制 KHK-C 活性的方法，該方法可能包括投藥一植物萃取物，其在 0.1μg/mL 至約 1000μg/mL 之一濃度下展現至少 50%KHK-C 抑制。該投藥可能執行以治療或預防糖成癮、肥胖或代謝症候群中至少一種。該投藥可能執行以在該個體提供一減少的渴求，該渴求是針對選自由糖、果糖、含果糖的糖類、碳水化合物、及其等之組合所組成之群組中之至少一者。個體可能處於糖尿病前期、患糖尿病的及/或具胰島素抗性的。

A composition for inhibiting ketohexokinase, for example, ketohexokinase-C (KHK-C) activity, may include a plant extract exhibiting at least IC₅₀ (i.e., 50% KHK-C inhibition at a concentration in the range

of from about 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ to about 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The composition may be in a form suitable for oral ingestion. A method for inhibiting KHK-C activity in a subject may include administering a plant extract that exhibits at least 50% KHK-C inhibition at a concentration from about 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ to about 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The administering may be done to treat or prevent at least one of sugar addiction, obesity, or metabolic syndrome. The administering may be done to provide a diminished craving in the subject from at least one member selected from the group consisting of craving of sugar, fructose, fructose-containing sugars, carbohydrates, and combinations thereof. The subject may be pre-diabetic, diabetic and or insulin resistant.

萃取方法總覽

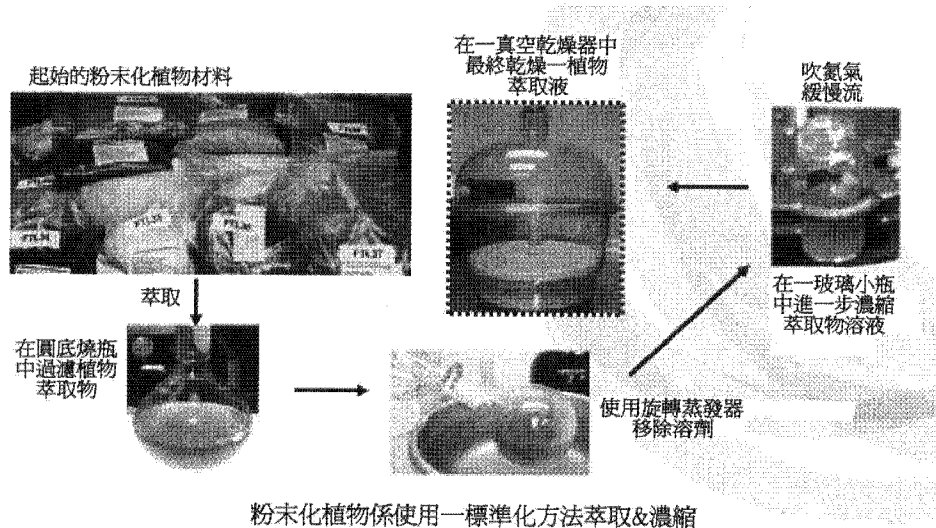


圖1

發明摘要

※ 申請案號：1071028

※ 申請日：107.6.18 ※IPC 分類：

A61K 36/232 (2006.01)
A61K 36/38 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61K 36/487 (2006.01)
A61K 36/539 (2006.01)
A61K 36/44 (2006.01)
A61K 36/19 (2006.01)
A61K 36/62 (2006.01)
A61K 36/75 (2006.01)
A61K 36/23 (2006.01)
A61K 36/605 (2006.01)
A61K 36/12 (2006.01)
A61K 36/73 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於支援體重管理之植物性己酮糖激酶抑制劑
PLANT-BASED INHIBITORS OF KETOHEXOKINASE FOR THE
SUPPORT OF WEIGHT MANAGEMENT

【中文】

一種用於抑制己酮糖激酶之組成物，舉例而言，己酮糖激酶-C(KHK-C)活性，該組成物可能包括一植物萃取物其展現至少IC50(意即至少50%KHK-C抑制在從約0.1 µg/mL至約1000 µg/mL之一濃度)。該組成物可能是呈適於口服攝入的形式。一種在個體中抑制KHK-C活性的方法，該方法可能包括投藥一植物萃取物，其在0.1 µg/mL至約1000 µg/mL之一濃度下展現至少50%KHK-C抑制。該投藥可能執行以治療或預防糖成癮、肥胖或代謝症候群中至少一種。該投藥可能執行以在該個體提供一減少的渴求，該渴求是針對選自由糖、果糖、含果糖的糖類、碳水化合物、及其等之組合所組成之群組中之至少一者。個體可能處於糖尿病前期、患糖尿病的及/或具胰島素抗性的。

【英文】

A composition for inhibiting ketohexokinase, for example, ketohexokinase-C (KHK-C) activity, may include a plant extract exhibiting at least IC50 (i.e., 50% KHK-C inhibition at a concentration in the range of from about 0.1 µg/mL to about 1000 µg/mL. The composition may be in a form suitable for oral ingestion. A method for inhibiting KHK-C activity in a subject may include administering a plant extract that exhibits at least 50% KHK-C inhibition at a concentration from about 0.1 µg/mL to about 1000 µg/mL. The administering may be done to treat or prevent at least one of sugar addiction, obesity, or metabolic syndrome. The administering may be done to provide a diminished craving in the subject from at least one member selected from the group consisting of craving of sugar, fructose, fructose-containing sugars, carbohydrates, and combinations thereof. The subject may be pre-diabetic, diabetic and or insulin resistant.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於支援體重管理之植物性己酮糖激酶抑制劑
PLANT-BASED INHIBITORS OF KETOHEXOKINASE FOR
THE SUPPORT OF WEIGHT MANAGEMENT

【技術領域】

[0001]本揭露內容一般地有關己酮糖激酶之抑制劑，且更特定地，有關己酮糖激酶的植物性抑制劑，及使用此種植物性抑制劑用於支援體重管理。

【先前技術】

發明背景

[0002]糖的攝取，尤其是蔗糖與高果糖玉米糖漿(HFCS)，在上個世紀於世界各地的已開發國家中已經顯著的提高。流行病學研究將膳食糖的消耗與代謝症侯群之發病率及肥胖強烈地關聯起來。實驗上，投藥果糖到大鼠已經顯示誘導代謝症侯群的所有特徵、體重增加並提高身體脂肪。

[0003]己酮糖激酶(KHK)係為在肝、腎皮質與小腸中發現之一酵素，其涉及果糖在體內的代謝。根據下面的反應，KHK藉由三磷酸腺苷(ATP)催化果糖的磷酸化，以產生果糖-1-磷酸及二磷酸腺苷(ADP)：



果糖-1-磷酸然後藉由醛醇酶B代謝以產生各種受質。果糖之磷酸化消耗ATP並生成ADP。

[0004] 果糖異於其它糖，因為其在產生能量之前造成肝臟中細胞內ATP暫時的耗竭。這伴隨著定期攝入口服劑量的果糖而發生，即使在人類中。該機制可能歸因於藉由KHK的果糖快速磷酸化。係為相信的是，果糖此種快速磷酸化係為可能的，因為KHK沒有像己糖激酶(例如，葡萄糖激酶)的負回饋系統，後者催化己糖(例如葡萄糖)的磷酸化。KHK快速地消耗ATP，引致單磷酸腺苷(AMP)脫胺酶的活化及尿酸的生成，後者在肝細胞並短暫地在循環中兩者都提高。藉由KHK之ATP耗竭對脂肪肝形成為關鍵的。

【發明內容】

發明概要

[0005] 在一例子中，一用於抑制己酮糖激酶的組成物，舉例而言，用於抑制己酮糖激酶-C(KHK-C)活性，可能包括一植物萃取物其展現至少IC₅₀(意即至少50%KHK-C抑制在從約0.1 μg/mL至約1000 μg/mL之一濃度)。該植物萃取物可能從選自由下列所組成之該群組之一屬的植物獲得的：當歸屬(Angelica)、黃牛木屬(Cratoxylum)、楊梅屬(Myrica)、補骨脂屬(Psoralea)、黃芩屬(Scutellaria)、柿屬(Diospyros)、穿心蓮屬(Andrographis)、睡蓮屬(Nymphaea)、緞木屬(Chloroxylon)、歐芹屬(Petroselinum)、桑屬(Morus)、鳳尾蕨屬(Pteris)、福木屬(Garcinia)及蘋果屬(Malus)。該植物萃取物係從選自由下列所組成之該群組之一植物獲得的：弓角當歸(Angelica archangelica)、毛葉黃牛木(Cratoxylum prunifolium)、臘楊梅(Myrica cerifera)、補骨脂(Psoralea

corylifolia)、黃芩 (*Scutellaria baicalensis*) 及 *Diospyros attenuata*、穿心蓮 (*Andrographis paniculata*)、齒葉夜睡蓮 (*Nymphaea lotus*)、東印度緞木 (*Chloroxylon swietenia*)、洋芫荽 (*Petroselinum crispum*)、桑 (*Morus alba*)、瓦氏鳳尾蕨 (*Pteris wallichiana*)、莽吉柿 (*Garcinia mangostana*)、及蘋果 (*Malus domestica*)。該植物萃取物可能包括選自由下列所組成之該群組中的一化合物：王草腦 (*Osthol*)、奎拉多希阿勃雷納E (*Cratoxyarborenone E*)、 γ -棟子素 (*gamma-Mangostin*)、王草酚 (*Osthenol*)、聚酮類分子、4-羥基-魚藤精 (*4-hydroxy derricin*)、異破故紙酮 (*Isobavachalcone*)、甲氧異破故紙酮、木蝴蝶素A (*Oroxilin A*)、5,7-二甲氧基-8-異戊二烯基香豆素、芹菜素 7-葡萄糖苷酸 (*Apigenin 7-glucuronide*)、3',4',5,7-TH 甲氧基 3'-O- β -D-吡喃木糖甙 (*3',4',5,7-THMethoxy3'-O- β -D-Xylopyranoside*)、施威滕諾香豆素B (*Swietenocoumarin B*)、芹菜苷、桑素 (*Mulberrin*)、黃綿馬酸AB、棟子素、根皮素及其等之組合。該組成物可能呈一適於口服攝入的形式。

[0006] 在另一例子中，一種在個體中抑制KHK-C活性的方法，該方法可能包括投藥一植物萃取物其展現至少IC50(意即在從約0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 至約1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之一濃度下50%KHK-C抑制)。該投藥可能執行以治療或預防糖成癮、肥胖或代謝症候群中至少一種。該投藥可能執行以在個體中提供一減少的渴求，該渴求是針對選自由糖、果糖、含果糖的糖類、碳水化合物、及其等之組合所組成之該群組

中的至少一者。該個體可能處於糖尿病前期、患糖尿病的及/或具胰島素抗性的。

[0007]本發明之這些與其它特徵及優勢在考慮下列目前較佳實施例的詳細說明，結合附圖一起看，將變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

[0008]圖1描繪在本申請案中描述之該萃取方法之總覽；

[0009]圖2描繪弓角當歸(野芹)之HPLC指紋圖譜；

[0010]圖3描述蠟楊梅(楊梅)之HPLC指紋圖譜；

[0011]圖4描繪黃芩(黃芩(Skullcap))之HPLC指紋圖譜；

[0012]圖5示描繪洋芫荽(花園巴西利)之HPLC指紋圖譜；

[0013]圖6描繪莽吉柿(山竹)之HPLC指紋圖譜；

[0014]圖7描繪了補骨脂(馬來茶)之HPLC指紋圖譜；而

[0015]圖8描繪桑(桑椹)之HPLC指紋圖譜。

【實施方式】

詳細說明

[0016]貫穿本揭露內容，該術語“己酮糖激酶”(KHK)與“果糖激酶”可能互換使用，且可能意指己酮糖激酶-C(KHK-C)、己酮糖激酶A(KHK-A)，或其等之組合。

[0017]如於此所用，該術語“投藥”一化合物意指引進或投遞該化合物至一個體，以執行其意欲的功能。該投藥

可能藉由任何適合的途徑實行，諸如口服、鼻內、非腸道(靜脈內、肌內、腹膜內或皮下)、直腸或局部。

[0018]如於此所用，該術語“有效量”或“醫療有效量”意指在劑量及時間段係有效的足以實現一所欲結果之量。

[0019]如於此所用，該術語“個體”意指一化合物可能投藥至其上的任何動物(例如，哺乳類)，包括但不限於人類、非人類靈長類、嚙齒類、及之類。

[0020]如於此所用，該術語“載體”意指一種組成物，其協助維持一或多種植物萃取物在適於投藥形式的可溶性與均勻狀態中，該載體為無毒的且與其它組份不在一有害方式中交互作用。

[0021]除非另有說明，貫穿本揭露內容，所有列出的比例與百分比為重量份。

[0022]—KHK-C抑制劑可能投藥至個體以在體內抑制KHK-C活性。KHK-C活性之此種抑制可能有效地減少果糖在體內的代謝或吸收。在體內存在的果糖可能衍自於含果糖的糖(例如，果糖、蔗糖或高果糖玉米糖漿)、可以在體內轉變為果糖的糖(例如山梨醇)、葡萄糖、碳水化合物(例如澱粉)，或任何其它來源。果糖的吸收及提高的KHK-C活性可能促成各種症狀(例如肥胖症、代謝症候群、腎臟疾病、糖尿病前期、糖尿病、三磷酸腺苷(ATP)耗竭、單核細胞趨化蛋白-1(MCP-1)產生、胰島素抗性或腎內尿酸產生)。抑制KHK-C活性對支援體重管理可能為有益的(例如，藉由降低果糖的吸收與相關聯的熱量攝取)。

[0023]抑制KHK-C活性可能有效地降低對源自任何來源的果糖的渴求。對果糖的渴求可能引致重複的糖攝取，其可能促成肥胖、代謝症候群或其它症狀。降低對果糖的渴求對支援體重管理可能為有益的(例如，藉由降低果糖的消耗及相關聯的熱量攝取)。

[0024]在一例子中，用於抑制KHK-C活性之組成物可能包括一植物萃取物。該植物萃取物可能展現至少IC₅₀(意即，至少50%KHK-C抑制，在從約0.1 μg/mL至約1000 μg/mL之一濃度下)。在另一例子中，該植物萃取物可能在小於約50 μg/mL之一濃度下展現至少50%的KHK-C抑制。或者，該植物萃取物可能在小於約30 μg/mL、小於約10 μg/mL、或小於約2 μg/mL之一濃度下展現至少50%的KHK-C抑制。較佳地，該植物萃取物可能降低KHK-C基因的表現或KHK-C多肽之活性至少約10%，較佳地至少約50%，更佳地至少約75%、至少約90%、或至少約100%，相對於缺乏該植物萃取物者而言。該組成物可能適合投藥至一個體，以支援體重管理。在一例子中，該組成物可能投藥至一個體，以治療或預防糖成癮、肥胖、糖尿病、胰島素抗性及其代謝症候群中至少一種。在一例子中，該組成物可能被投藥，以在個體中對糖、果糖、含果糖的糖類、碳水化合物、及其等之組合之至少一者提供一減少的渴求。在一例子中，該個體可能為糖尿病。

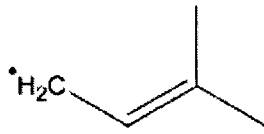
[0025]該植物萃取物可能包括任何能夠抑制KHK-C活性的適合植物萃取物。該植物萃取物可能在適於於一個體

中抑制KHK-C活性的量存在於該組成物中。在一例子中，該植物萃取物可能從選自由下列所組成之該群組之一屬的植物獲得的：當歸屬、黃牛木屬、楊梅屬、補骨脂屬、黃芩屬、柿屬、穿心蓮屬、睡蓮屬、緞木屬、歐芹屬、桑屬、鳳尾蕨屬、福木屬及蘋果屬。該植物萃取物可能從選自由下列所組成之該群組之一屬的植物獲得的：當歸屬、黃牛木屬、楊梅屬、補骨脂屬、黃芩屬及柿屬。

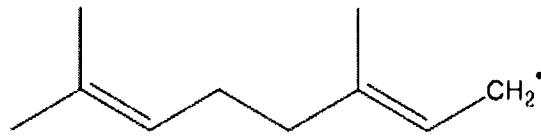
[0026]在一例子中，該植物萃取物可能從選自由下列所組成之該群組之一植物獲得的：弓角當歸、毛葉黃牛木、臘楊梅、補骨脂、黃芩及*Diospyros attenuata*、穿心蓮、齒葉夜睡蓮、東印度緞木、洋芫荽、小葉桑、瓦氏鳳尾蕨、莽吉柿、及蘋果。該植物萃取物係從選自由下列所組成之該群組之一植物獲得的：弓角當歸、毛葉黃牛木、臘楊梅、補骨脂、黃芩及*Diospyros attenuata*。

[0027]在一例子中，該植物萃取物可能包括二或多種植物萃取物，該等植物萃取物每一者獨立地從選自由下列所組成之該群組之一屬的植物獲得的：當歸屬、黃牛木屬、楊梅屬、補骨脂屬、黃芩屬、柿屬、穿心蓮屬、睡蓮屬、緞木屬、歐芹屬、桑屬、鳳尾蕨屬、福木屬及蘋果屬。該二或多種植物萃取物每一者獨立地可能從選自由下列所組成之該群組的植物獲得的：弓角當歸、毛葉黃牛木、臘楊梅、補骨脂、黃芩及*Diospyros attenuata*、穿心蓮、齒葉夜睡蓮、東印度緞木、洋芫荽、小葉桑、瓦氏鳳尾蕨、莽吉柿、及蘋果。

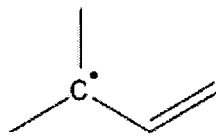
[0028]該用於抑制KHK-C活性的組成物可能包括一或多種可以用作活性成分的化合物。該化合物可能為該植物萃取物之一組份。舉例而言，該化合物可能包括存在於從中獲得該植物萃取物的植物中之一植物化學物質。該化合物對由該植物萃取物展現的KHK-C活性抑制可能至少負部分責任的。該化合物可能包括能夠抑制KHK-C活性的任何化合物。在一例子中，該化合物可能選自由下列所組成之該群組中：王草腦、奎拉多希阿勃雷納E、 γ -棟子素、王草酚、聚酮類分子、4-羥基-魚藤精、異破故紙酮、甲氧異破故紙酮、木蝴蝶素A、5,7-二甲氧基-8-異戊二烯基香豆素、芹菜素7-葡萄糖苷酸、3',4',5,7-TH甲氧基3'-O- β -D-吡喃木糖甙、施威滕諾香豆素B、芹菜苷、桑素(Mulberrin)、黃綿馬酸AB、棟子素、根皮素及其等之組合。該化合物可能選自由下列所組成之該群組中：王草腦、奎拉多希阿勃雷納E、 γ -棟子素、王草酚、聚酮類分子、4-羥基-魚藤精、異破故紙酮、甲氧異破故紙酮、木蝴蝶素A、5,7-二甲氧基-8-異戊二烯基香豆素、及其等之組合。在一例子中，該化合物可能包括黃酮類、多酚或其等之組合。該黃酮可能為苯基-苯並吡喃酮化合物之一衍生物(例如，2-苯基-1,4-苯並吡喃酮、3-苯基-1,4-苯並吡喃酮或4-苯基-1,2-苯並吡喃酮)。在一例子中，該化合物可包括一異戊二烯化(prenylated)側鏈。在一例子中，該化合物可能包括下列顯示之官能團I、II或III中至少一者：



I



II



III

[0029] 該植物萃取物可能購自各種來源。該植物萃取物可能使用任何適合的萃取技術獲得。一般地，植物的任何部位可能使用以產生該植物萃取物，包括但不限於根、莖、葉、花、果實及果實莢。該植物之一或多個部位可能被萃取以生產該植物萃取物。在這方面，該植物之一或多個部位可能被收集並研磨。其後，該經研磨的材料可能以一適合的溶劑萃取。該溶劑可能在一濃縮步驟中移除。舉例而言，該萃取材料可能過篩或過濾，以創建一上清液與一濾餅。該濾餅可能被壓制以除去很大部分的液體，該液體可能被加入到上清液中。濾餅然後可能脫水並用作纖維來源。該上清液可能被蒸餾以移除溶劑，或其之一部分，以形成一植物萃取物的液體濃縮液。該移除的溶劑可能回收。該濃縮液可能乾燥(例如藉由噴霧乾燥)，以提供一乾燥的植物萃取物。該乾燥的植物萃取物可能如於此所述般檢測及/或

標準化。

[0030]該溶劑可能包括醇類、水、或其等之組合。示例性的醇類溶劑可能包括，但不限於，C1-C7醇類(例如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇及丁醇)、水-醇或醇與水之混合物(例如，水醇)、多元醇(例如，丙二醇與丁二醇)及脂肪醇。這些醇溶劑中任一者可能呈混合物形式使用。在一例子中，該植物萃取物係使用乙醇、水、或其等之組合(例如，約95%的乙醇與約5%水之一混合物)萃取。

[0031]在一例子中，該植物萃取物可能使用一有機溶劑萃取技術獲得。在另一例子中，溶劑連續分餾可能使用以獲得該植物萃取物。總水-乙醇性萃取技術亦可能使用以獲得該植物萃取物。一般地，此係稱為一次性(lump-sum)萃取。在該製程中生成的植物萃取物可能包括存在於該被萃取材料中的一廣泛的各式各樣植物化學物質的。該植物化學物質可能為脂溶性或水溶性。繼之收集該萃取溶液，該溶劑可能被蒸發，引致該萃取物。

[0032]總乙醇萃取亦可能使用的。這種技術使用乙醇作為溶劑。此萃取技術可能生成一植物萃取物，其除了水溶性化合物之外，包括脂溶性及/或親脂性化合物。

[0033]可能用於獲得該植物萃取物的萃取技術之另一例子為超臨界流體二氧化碳萃取(SFE)。在此萃取過程中，該被萃取的材料可能不暴露於任何有機溶劑。相反的，二氧化碳在超臨界條件下(>31.3°C 及 >73.8巴)可能使用作為該萃取溶劑，伴隨或不伴隨一改質劑。熟習該項技藝者將

體會的是，溫度及壓力條件可以變化，以獲得萃取物的最佳產率。這種技術可能會生成脂溶性及/或親脂性化合物的萃取物，類似於總己烷與乙酸乙酯萃取技術。

[0034]該植物萃取物可能被標準化至特定化合物的一具體量。舉例而言，該植物萃取物可能標準化至一活性成分或植物化學物質的具體量。

[0035]存在於該KHK-C抑制組成物中的植物萃取物的量可取能決於數個因素，包括所欲的KHK-C抑制水平、特定植物萃取物或其之組份的KHK-C抑制水平、及其它因素。較佳地，以該總組成物之重量為基準，該植物萃取物可能在從約0.005重量百分比至約50重量百分比之一量中存在。

[0036]該KHK-C抑制組成物可能包括一或多種可接受的載體。該載體可能有助於該植物萃取物併入具有適合投藥至個體之形式的一KHK-C抑制組成物中。在該技藝中，一廣泛數量可接受的載體為已知的，且該載體可能為任何適合的載體。該載體可能適合投藥至動物，包括人類，且可能能夠作為載體而基本上不影響該植物萃取物及/或任何活性成分之所欲活性。該載體可基於該組成物所欲的投藥途徑及劑型而選擇。舉例而言，該組成物可能適合在各種劑型中使用，諸如液體形式及固體形式。在一例子中，該組成物可能以凝膠劑、糖漿劑、漿劑或懸浮液提供。在一例子中，該組成物可能在液體劑型中提供，諸如注射飲料(drink shot)或液體濃縮物。在一例子中，該組成物可能

在固體劑型中提供，諸如一片劑、丸劑、膠囊、糖衣片(*dragée*)或粉劑。該組成物，在液體或固體劑型中，可能呈適合併入食物用於遞送之一食物遞送形式。適合在固體形式(特別是片劑及膠囊形式)中使用之載體的例子可能包括，但不限於，有機及無機惰性載體材料，諸如明膠、澱粉、硬脂酸鎂、滑石、膠、二氧化矽、硬脂酸、纖維素及之類。該載體基本上可能為惰性的。

[0037]在一例子中，矽化微晶纖維素可能使用作為一載體。矽化微晶纖維素係為微晶纖維素與膠態二氧化矽之一物理混合物。矽化微晶纖維素之一適合形式可能包括可從紐約帕特森Penwest購得的Prosolve 90。二氧化矽，除了由矽化微晶纖維素所提供者之外，可能以加工助劑加入至該組成物。舉例而言，二氧化矽可能以助流劑含括的，以改良在製造諸如片劑之固體劑量單位中的壓製過程中粉末的流動。

[0038]該KHK-C抑制組成物可能包括其它惰性成分，諸如潤滑劑及/或助流劑。潤滑劑可能使製造期間片劑的掌控變得容易，諸如從模具推出時。助流劑可能改良片劑在壓製過程中的粉末流動。硬脂酸可能使用作為一可接受的潤滑劑/助流劑。

[0039]該KHK-C抑制組成物可能在一固體劑型中製成，諸如片劑與膠囊。此形式可能提供一產物，該產物可以隨人輕易地運送到一飲食地方，諸如餐廳，並先於消費食品之前服用。該組成物可能配製成含有適合量之植物萃取物

及/或活性成分的劑量單位，以允許個體根據適當的參數，諸如體重、食品大小或碳水化合物(例如，糖)含量，來決定適當的服用單位數目。

[0040]在一例子中，該KHK-C抑制組成物可能在分別包括從約50 mg至約2 g該植物萃取物的一固體劑型(諸如片劑或糖衣錠(caplet))中提供。該化合物可能投藥，使得該植物萃取物的劑量從每天約150 mg至每天約2 g。該化合物可能以單劑量或在多劑量中投藥。在一例子中，該化合物可能投藥高達每天3次劑量。舉例而言，該化合物可能先於膳食前投藥。

[0041]該劑量可能被選擇以在一單一單位中提供對某些個體及/或某些食品可能有效的一抑制效果水平，而同時亦允許相對簡單的劑量提高，以對其它個體及/或其它食品提供可能有效的其它抑制效果水平。

[0042]在一例子中，該KHK-C抑制組成物可能呈適於口服攝入的形式。該形式可能配置為意欲提供該植物萃取物之特定劑量的單一劑型。舉例而言，該單一劑型可能為一九劑、片劑、膠囊或注射飲料。該單一劑型可能包括從約50 mg至約2 g的植物萃取物。

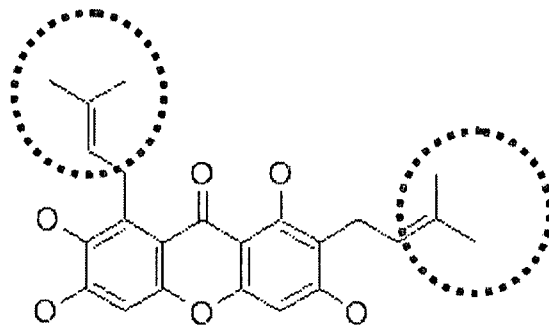
[0043]在一例子中，該載體可能包括生理食鹽水、緩衝生理食鹽水、右旋糖或水。該載體可能包括適合的賦形劑或助劑，以促進該活性化合物加工成適於投藥至個體的製品。該組成物可能藉由任何適合的途徑投藥，包括口服、靜脈內、肌內、動脈內、髓內、鞘內、心室內、經皮、皮

下、腹膜內、鼻內、腸胃外、局部、舌下或直腸途徑。口服劑型可能包括片劑、丸劑、糖衣片、膠囊、液體、凝膠劑、糖漿劑、膏劑、懸浮液及之類。

[0044] 某些實施例有關在一個體中抑制KHK-C活性的方法，該方法包含投藥一植物萃取物其於從約0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 至約1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度下展現至少50%KHK-C抑制。該投藥係執行以治療或預防糖成癮、肥胖或代謝症侯群中至少一者。該投藥亦執行以在個體中提供減小的渴求，該渴求是針對選自由糖、果糖、含果糖的糖、碳水化合物及其等之組合所組成該群組中的至少一者。該個體可能處於糖尿病前期、患糖尿病的及(或)具胰島素抗性的。

例子

[0045] 藉由參照至表1於下方界定的該等植物萃取物係於一無細胞KHK-C模型檢測系統中評估抑制性質。每一植物萃取物證明對KHK-C有意義的抑制活性(意即，在低 μM 範圍內一50%的抑制活性濃度，濃度其繼之口服消費低毫克劑量後在體內為可行者)。有趣的是，許多植物萃取物擁有一異戊二烯化側鏈(例如，異戊二烯基、香葉基或1,1-二甲基烯丙基部分)作為其天然分子骨架的一部分。下列結構列示具有此種異戊二烯化側鏈的化合物之一例子。



[0046] 該等植物萃取物係使用利用重組蛋白的96孔高通量酵素性KHK檢測篩選的。人類KHK-C與KHK-A重組蛋白係使用可從Bio-Rad實驗室(加州赫拉克勒斯)獲得的Profinity eXact融合標籤系統產生的。KHK-C與KHK-A活性係使用一3步反應檢測。果糖被果糖激酶分解為果糖-1-磷酸。所生成的ADP係偶合至p-烯醇丙酮酸以生成丙酮酸。丙酮酸然後係與NADH偶合並被乳酸去氫酶分解成NAD⁺及乳酸。購自BioTek儀器公司(佛蒙特州威努斯基)的Synergy 2多模式微盤讀取器係使用來測量NADH中的減少，使用340 nm處的吸光度(A_{340nm})。

[0047] 爲了篩選該等植物萃取物，KHK-C酵素檢測係於37°C下測量，並使用在200 μl總反應體積中的50 mM哌嗪-N,N'-双(2-乙磺酸)(PIPES)、6 mM MgCl₂、100 mM KCl、5 mM ATP、2 mM磷酸烯醇丙酮酸、0.3 mM NADH、10 U丙酮酸激酶、10 U乳酸去氫酶、75 ng KHK-C及1mM果糖。該KHK-A酵素性檢測使用相同的反應條件，除了30 mM果糖與50 ng/μL KHK-A係使用之外。該預混物(無果糖)係於37°C下培養達5分鐘。然後該混合物係加入到含有10 μl植物萃取物的96孔板中，且然後在37°C下培養達15分鐘。果糖係加入到該反應中，除了陰性對照組之外，且A_{340nm}數據每分鐘收集達1小時。在前30分鐘期間吸光度中的變化係針對每一樣品計算。吸光度中的變化係根據下面方程式計算爲0分鐘之A_{340nm}與30分鐘之A_{340nm}之間的差值：

$$\Delta A_{340nm} = A_{340nm}(0 \text{ min}) - A_{340nm}(30 \text{ min})$$

該等樣品然後係針對陰性對照組調整，藉由根據下面方程式計算各別樣品之 $\Delta A_{340\text{nm}}$ 與陰性對照組之 $\Delta A_{340\text{nm}}$ 之間的差值：

$$\text{調整之 } \Delta A_{340\text{nm}} = \Delta A_{340\text{nm}} \text{ 樣品} - \Delta A_{340\text{nm}} \text{ 陰性對照組}$$

KHK-C 之抑制百分比係使用下列公式計算：

$$\frac{\text{經調整 } \Delta A_{340} \text{ 陽性對照組} - \text{經調整 } \Delta A_{340} \text{ 樣品}}{\text{經調整 } \Delta A_{340} \text{ 陽性對照組}} \times 100$$

4-(α -羟基)苯甲酸鈉鹽係用作為 KHK-C 與 KHK-A 兩者的陽性抑制對照。使用此程序，對於每一植物萃取物，50%KHK 抑制活性濃度(IC_{50})係計算的。

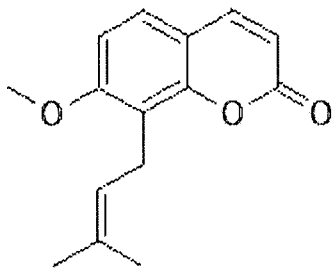
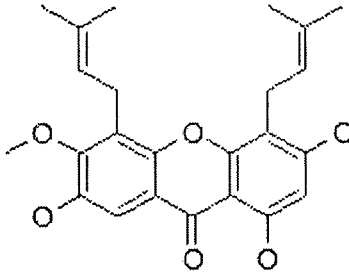
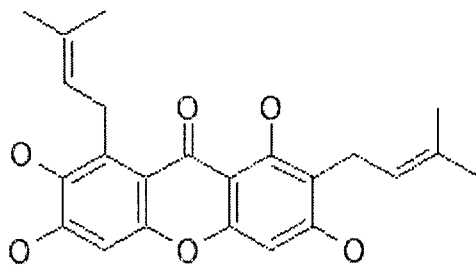
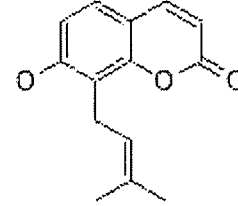
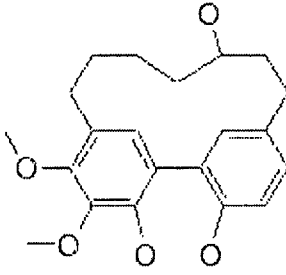
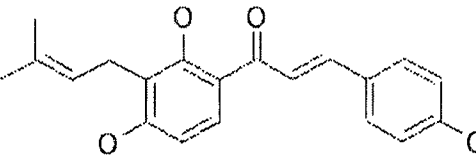
[0048] 表1所示的樣品1-16係使用上述程序篩選。每一樣本係為源自該列出屬及種之植物的萃取物並展現表1中所列舉的50%KHK的抑制活性濃度(IC_{50})。

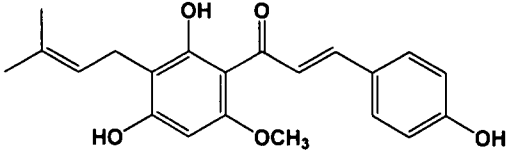
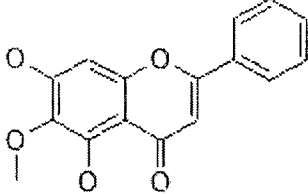
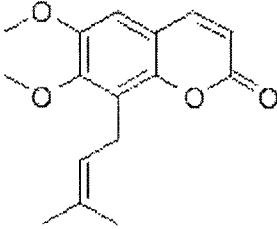
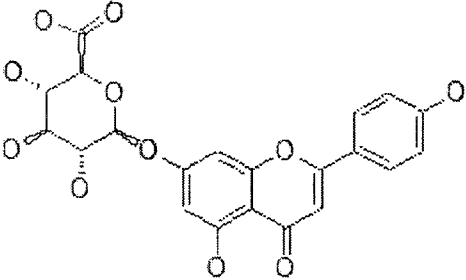
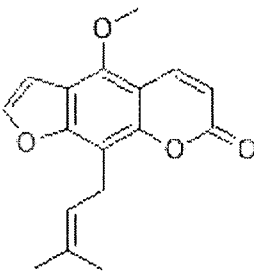
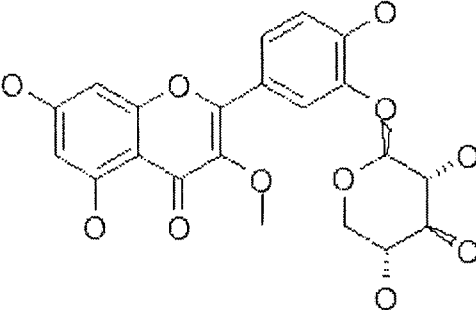
表1

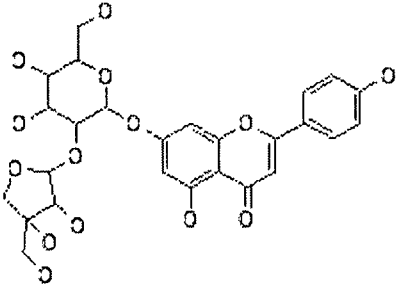
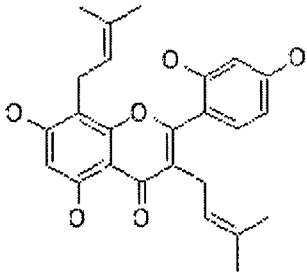
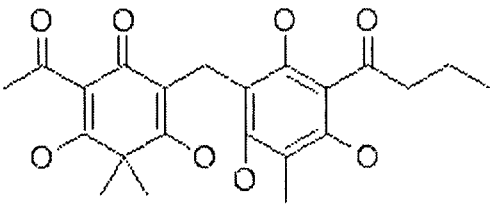
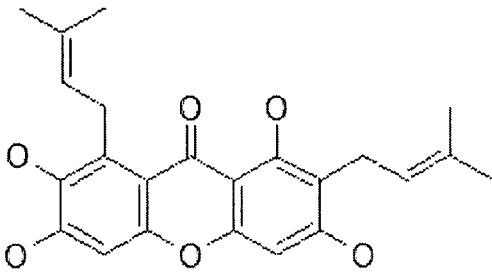
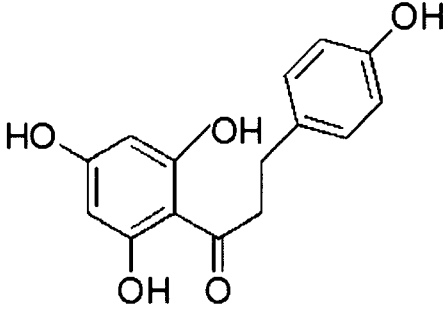
樣品編號	盤 ID	孔 ID	屬名	種小名	描述	IC ₅₀ (μM)
1	UCO-02	G10	<i>Angelica</i>	<i>archangelica</i>	歐洲藥用植物	0.53
2	UCO-02	C08	<i>Cratoxylum</i>	<i>prunifolium</i>	源自東南亞的樹木	1.40
3	UCO-04	F02	<i>Cratoxylum</i>	<i>prunifolium</i>	源自東南亞的樹木	1.97
4	UCO-05	G10	<i>Angelica</i>	<i>archangelica</i>	歐洲藥用植物	5.97
5	UCO-02	B08	<i>Myrica</i>	<i>cerifera</i>	來自北美東南的藥用植物	6.20
6	UCO-10	B11	<i>Psoralea</i>	<i>corylifolia</i>	阿育吠陀藥用植物	6.20
7	UCO-03	E01	<i>Scutellaria</i>	<i>baicalensis</i>	中國藥用植物	7.70
8	UCO-01	G07	<i>Diospyros</i>	<i>attenuata</i>	來自東非的樹	9.40
9	UCO-04	F03	<i>Andrographis</i>	<i>paniculata</i>	中國藥用植物	24.10
10	UCO-01	D10	<i>Nymphaea</i>	<i>lotus</i>	來自東南亞與東非之植物	26.00
11	UCO-13	G6	<i>Chloroxylon</i>	<i>swietenia</i>	受威脅物種	26.00
12	UCO-06	E01	<i>Petroselinum</i>	<i>crispum</i>	食用	40.60
13	UCO-03	D07	<i>Morus</i>	<i>alba</i>	食用	44.20
14	UCO-02	F08	<i>Pteris</i>	<i>wallichiana</i>	源自東南亞的蕨類	44.90
15	FTL 盤 8	B09	<i>Garcinia</i>	<i>mangostana</i>	源自東南亞的樹木	30ug/mL
16	FTL 盤 9	E10	<i>Malus</i>	<i>domestica</i>	蘋果樹	9ug/mL

[0049]表2顯示存在於樣品1-17每一者中的植物化學物質，包括每一植物化學物質的結構。

表2

樣品 編號	植物化學物質	CAS	結構
1	王草腦	484-12 -8	
2	奎拉多希阿勃雷納E		
3	γ-棟子素	31271- 07-5	
4	王草酚	484- 14-0	
5	聚酮類分子		
6	4-羥基-魚藤精、 異破故紙酮	20784- 50-3	

7	甲氧異破故紙酮		
8	木蝴蝶素A	480-11 -5	
9	5,7-二甲氧基-8-異戊二烯基香豆素	17245- 25-9	
10	芹菜素7-葡萄糖苷酸	29741- 09-1	
11	3',4',5,7-TH甲氧基 3'-O-β-D-吡喃木糖甙	93373- 16-1	
12	施威滕諾香豆素B	64652- 23-9	

13	芹菜苷	26544-34-3	
14	桑素	62949-79-5	
15	黃綿馬酸AB	3761-64-6	
16	棟子素		
17	根皮素		

例子

[0050]例子1：萃取方法：製備三種餾份，親水性、親脂性及混合/組合餾份，用於生物體外高通量篩選。

[0051] 試劑/溶液

[0052] 普通化學實驗室供應及標準設備。

[0053] 去離子水(DI)。HPLC等級或同等物。

[0054] 氯仿(三氯甲烷)，ACS等級。Fisher Scientific公司#C298-4或同等物。

[0055] 甲醇，最優等級，Fisher Scientific公司#A456-4或同等物。

[0056] 植物材料：在本研究中使用的所有植物材料係以乾燥粉末形式從申請人的農場中獲得。

[0057] 圖1顯示下方描述該萃取程序的一般示意圖。

[0058] A. 親水性餾份之製備：

[0059] 大約50 g，精確到0.01 g，的粉末狀植物係秤入廣口的500mL錐形燒瓶中。攪拌棒係加入的，且300 mL的甲醇係倒入該燒瓶內。使用鋁箔將燒瓶鬆散地覆蓋。將燒瓶放置在一磁力攪拌板上並使用一緩慢/中等攪拌速率攪拌達12小時(最少)。該等樣品係避開直接光。接著，將燒瓶從攪拌板上移出並於室溫下超音波震盪達一小時，伴隨偶爾的旋渦。該樣品溶液然後係穿經由GF/A濾紙直接過濾到一500 mL圓平底長頸燒瓶。該濾紙係刮下而植物殘留物係從濾紙收集到一鋁秤量船(或膜)。樣品係於通風櫥中在室溫下乾燥至少12小時，且該殘留物係儲存在一適當容器中。接著，使用帶刻度的量筒，此樣品溶液的100 mL等分試樣係移液至一錐形瓶中，並以鋁箔蓋著且保存在冰箱中。該樣品然後正確識別。此溶液然後係用於製備此程序下面在

“C部”中的一組合餾份。

[0060]使用一旋轉式蒸發器，剩餘溶劑係於該圓底長頸燒瓶中蒸發。該溶劑之體積係降低至小於10 mL。該經濃縮萃取物(仍為液體形式)然後使用一玻璃移液管轉移至一預先稱重的閃爍小瓶(scintillation vial)(無蓋下稱量)。為了達到轉移的目的，當需要時，甲醇係使用於進一步稀釋。

[0061]該小瓶然後係置於氮氣蒸發器下，以儘可能降低體積至最小(使用氮氣緩慢流)。推薦的水浴溫度應在40°C左右。該小瓶然後係從氮氣蒸發器移出，並置於一真空乾燥器中直至乾燥(大約12小時)。該餾份的最終乾重(無蓋)(針對恆重檢查)係於該閃爍小瓶中記錄，且該餾份之重量(藉由差值)亦記錄的。

[0062]B.親脂性餾份之製備：

[0063]大約50 g，精確到0.01 g，的粉末狀植物係秤入廣口的500mL錐形燒瓶中。攪拌棒係加入的，且300 mL的氯仿係倒入該燒瓶內。使用鋁箔將燒瓶開口覆蓋。該燒瓶然後係放置在一磁力攪拌板上並使用一緩慢/中等攪拌速率攪拌達12小時(最少)。該等樣品係避開直接光。然後，將燒瓶從攪拌板上移出，且該樣品係於室溫下超音波震盪達一小時，伴隨偶爾的旋渦。接著，該樣品溶液係穿經由GF/A濾紙直接過濾到一500 mL圓平底長頸燒瓶。使用帶刻度的量筒，此溶液的100 mL等分試樣係移出並儲存在冰箱中一蓋鋁箔的錐形瓶中，用於進一步步驟。此溶液然後係用於製備此程序“C部”中的一組合餾份。

[0064] 使用一旋轉式蒸發器，於該圓底長頸燒瓶中的剩餘溶劑係蒸發。該溶劑之體積係降低至小於10 mL。該經濃縮萃取物(仍為液體形式)然後使用一玻璃移液管轉移至一預先秤重的閃爍小瓶(無蓋下秤量)。當需要時，氯仿係使用於進一步稀釋及轉移目的。

[0065] 接著，為了製備親脂性餾份，該小瓶係置於氮氣蒸發器下，以儘可能降低體積至最小(使用氮氣緩慢流)。推薦的水浴溫度應在40°C左右。該小瓶然後係從氮氣蒸發器移出，並置於一真空乾燥器中直至乾燥(大約12小時)。該餾份的最終乾重(無蓋)(針對恆重檢查)係於該閃爍小瓶中記錄，且該餾份之重量(藉由差值)亦記錄的。

[0066] C.混合/組合餾份之製備：

[0067] 以上在製備A及B期間保存該兩個100 mL等分試樣的親水性與親脂性溶液係組合的。具體而言，源自上文“A部”樣品溶液的100 mL等分試樣及源自“B部”溶液的100mL等分試樣係合併到一500 mL的圓底長頸燒瓶中並充分混合。使用一旋轉蒸發器，在該樣品濃縮液中的溶劑係蒸發的。該溶劑之體積係降低至小於10 mL。該濃縮萃取物(仍呈液體形式)係使用一玻璃移液管轉移至一預先秤重的閃爍小瓶(無蓋下秤量)。當需要時，氯仿/甲醇之混合物(1/1 v/v)係使用於進一步稀釋及轉移目的。

[0068] 接著，將小瓶放置在一氮氣蒸發器下且該體積係儘可能降低到最小(使用氮氣緩慢流)。推薦水浴溫度應在40°C左右。然後將小瓶從氮氣蒸發器移出，並放置在乾燥

器中，直至乾燥(大約12小時)，並冷卻至室溫。在該閃爍小瓶中該餾份的最終乾重(無蓋)(針對恆定重量檢查)(藉由差值)係記錄。

[0069]該等樣品然後係正確地識別。

[0070]將小瓶貯存在冰箱中以備將來使用。

[0071]D. HPLC方法：

[0072]材料與儀器：

[0073]所有溶劑均為HPLC等級並購自Fisher Scientific公司。HPLC分離係使用配有光電二極管陣列偵測及化學工作站軟體的安捷倫科技公司(加州聖克拉拉)HP1100系統實現，使用Waters C 18 4um NovaPak管柱(250 X 4.6mm)，部件編號0528401。植物樣品係以如表1中概述在去離子(DI)水中的0.2%正磷酸(OPA)v/v及乙腈(ACN)洗提梯度做指紋圖譜。

[0074]表1(HPLC條件)：

HPLC梯度：		
時間	0.2% o-磷酸(OPA)於DI水中	ACN (乙腈)
0.0	92	8
12	90	10
14	88	12
26	76	24
34	60	40
37	60	40
40	92	8
42	92	8

流速：	1.0 mL/min
管柱溫度：	環境
注入體積：	10 μ L
偵測波長：	210-370nm
積分：	波鋒面積
運行時間：	42分鐘

[0075] 樣品製備：

[0076] 大約300 mg植物萃取物之乾燥粉狀樣品係秤重，精確到0.1 mg，到一50 mL量瓶中。約40 mL的80/20甲醇在去離子水(稀釋劑)中係加入的，且該混合物係充分震盪使其溶解。然後將該燒瓶置於超音波浴中並超音波處理達10分鐘。該混合物然後係冷卻至室溫，以稀釋劑稀釋至一定體積並充分混合。該樣品溶液然後以拋棄型注射器穿過一0.45微米的PVDF過濾器過濾到一HPLC自動進樣器小瓶中。

[0077] 結果：

[0078] 該試驗植物之典型HPLC指紋圖譜係顯示於圖2-8中。

[0079] 具體而言，對於弓角當歸(野芹)之HPLC指紋圖譜係顯示於圖2中；對蠟楊梅(楊梅)之HPLC指紋圖譜係顯示於圖3中；對於黃芩(黃芩Skullcap)之HPLC指紋圖譜係顯示於圖4中；對於洋芫荽(花園巴西利)之HPLC指紋圖譜係於圖5中顯示；對於莽吉柿(山竹)之HPLC指紋圖譜係於圖6中顯示；對於補骨脂(馬來茶)之HPLC指紋圖譜係於圖7中顯示；而對於桑(桑椹)之HPLC指紋圖譜係於圖8中顯示。

[0080]雖然本發明已藉由參照至具體的示例性實施例而說明，其將是明顯的是，可以對這些實施例做出各種修飾與變化而不悖離本發明之精神及發明範圍。意欲界定本發明之精神與發明範圍的為下列該等請求項，包括所有的等同物。

【符號說明】

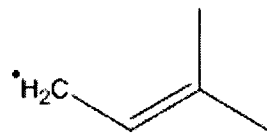
(無)

申請專利範圍

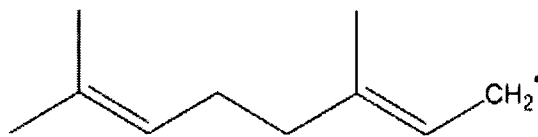
1. 一種用於抑制己酮糖激酶-C(KHK-C)活性的組成物，其包含一植物萃取物，其展現至少IC50，其中至少50%KHK-C抑制發生在從約0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 至約1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之一濃度。
2. 如請求項1之組成物，其中該植物萃取物係從選自由下列所組成之該群組之一屬的植物獲得的：當歸屬(Angelica)、黃牛木屬(Cratoxylum)、楊梅屬(Myrica)、補骨脂屬(Psoralea)、黃芩屬(Scutellaria)、柿屬(Diospyros)、穿心蓮屬(Andrographis)、睡蓮屬(Nymphaea)、緞木屬(Chloroxylon)、歐芹屬(Petroselinum)、桑屬(Morus)、鳳尾蕨屬(Pteris)、福木屬(Garcinia)及蘋果屬(Malus)。
3. 如請求項1-2中任一項之組成物，其中該植物萃取物係從選自由下列所組成之該群組之一植物獲得的：弓角當歸(Angelica archangelica)、毛葉黃牛木(Cratoxylum prunifolium)、臘楊梅(Myrica cerifera)、補骨脂(Psoralea corylifolia)、黃芩(Scutellaria baicalensis)及Diospyros attenuata、穿心蓮(Andrographis paniculata)、齒葉夜睡蓮(Nymphaea lotus)、東印度緞木(Chloroxylon swietenia)、洋芫荽(Petroselinum crispum)、桑(Morus alba)、瓦氏鳳尾蕨(Pteris wallichiana)、莽吉柿(Garcinia mangostana)、及蘋果(Malus domestica)。

4. 如請求項1-3中任一項之組成物，其中該植物萃取物係從選自由下列所組成之該群組之一屬的植物獲得的：當歸屬(*Angelica*)、黃牛木屬(*Cratoxylum*)、楊梅屬(*Myrica*)、補骨脂屬(*Psoralea*)、黃芩屬(*Scutellaria*)及柿屬(*Diospyros*)。
5. 如請求項4之組成物，其中該植物萃取物係從選自由下列所組成之該群組之一植物獲得的：弓角當歸(*Angelica archangelica*)、毛葉黃牛木(*Cratoxylum prunifolium*)、臘楊梅(*Myrica cerifera*)、補骨脂(*Psoralea corylifolia*)、黃芩(*Scutellaria baicalensis*)及*Diospyros attenuata*。
6. 如請求項1-5中任一項之組成物，其中該植物萃取物包含一化合物其選自由下列所組成之該群組：王草腦(*Osthol*)、奎拉多希阿勃雷納E(*Cratoxyarborenone E*)、 γ -棟子素(*gamma-Mangostin*)、王草酚(*Osthenol*)、聚酮類分子、4-羥基-魚藤精(*4-hydroxy derricin*)、異破故紙酮(*Isobavachalcone*)、甲氧異破故紙酮、木蝴蝶素A(*Oroxilin A*)、5,7-二甲氧基-8-異戊二烯基香豆素、芹菜素7-葡萄糖苷酸(*Apigenin 7-glucuronide*)、3',4',5,7-TH甲氧基 3'-O- β -D-吡喃木糖甙(*3',4',5,7-THMethoxy3'-O- β -D-Xylopyranoside*)、施威滕諾香豆素B(*Swietenocoumarin B*)、芹菜苷、桑素(*Mulberrin*)、黃綿馬酸AB、棟子素、根皮素及其等之組合。
7. 如請求項1-6中任一項之組成物，其中該植物萃取物包

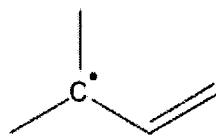
- 含具有一異戊二烯化側鏈的化合物。
8. 如請求項1-7中任一項之組成物，其中該植物萃取物在該組成物中之量係介於約0.005重量百分比與約50重量百分比之間。
 9. 如請求項1-8中任一項之組成物，其中該組成物係呈一適於口服攝入的形式。
 10. 如請求項9之組成物，其中該形式係選自由下列所組成之該群組中：丸劑、片劑、膠囊、糖衣錠(caplet)、糖衣片(dragée)、粉劑、液體、凝膠、糖漿劑、漿劑及懸浮液。
 11. 如請求項1-10中任一項之組成物，其中該植物萃取物包含下列官能基團I、II或III中至少一者：



I



II



III

12. 一種用於在個體中抑制KHK-C活性的方法，該方法包含投藥一植物萃取物，其在約0.1 $\mu\text{g/mL}$ 至約1000 $\mu\text{g/mL}$

之一濃度下展現至少50%KHK-C抑制。

13. 如請求項12之方法，其中該投藥係執行以治療或預防糖成癮、肥胖或代謝症候群中至少一種。
14. 如請求項12-13中任一項之方法，其中該投藥係執行以在該個體中提供一減少的渴求，該渴求是針對一選自由糖、果糖、含果糖的糖類、碳水化合物、及其等之組合所組成之群組中的至少一者。
15. 如請求項12-14中任一項之方法，其中該個體係處於糖尿病前期的。
16. 如請求項12-14中任一項之方法，其中該個體係患糖尿病的。
17. 如請求項12-14中任一項之方法，其中該個體係具胰島素抗性的。

圖式 1/5

萃取方法總覽

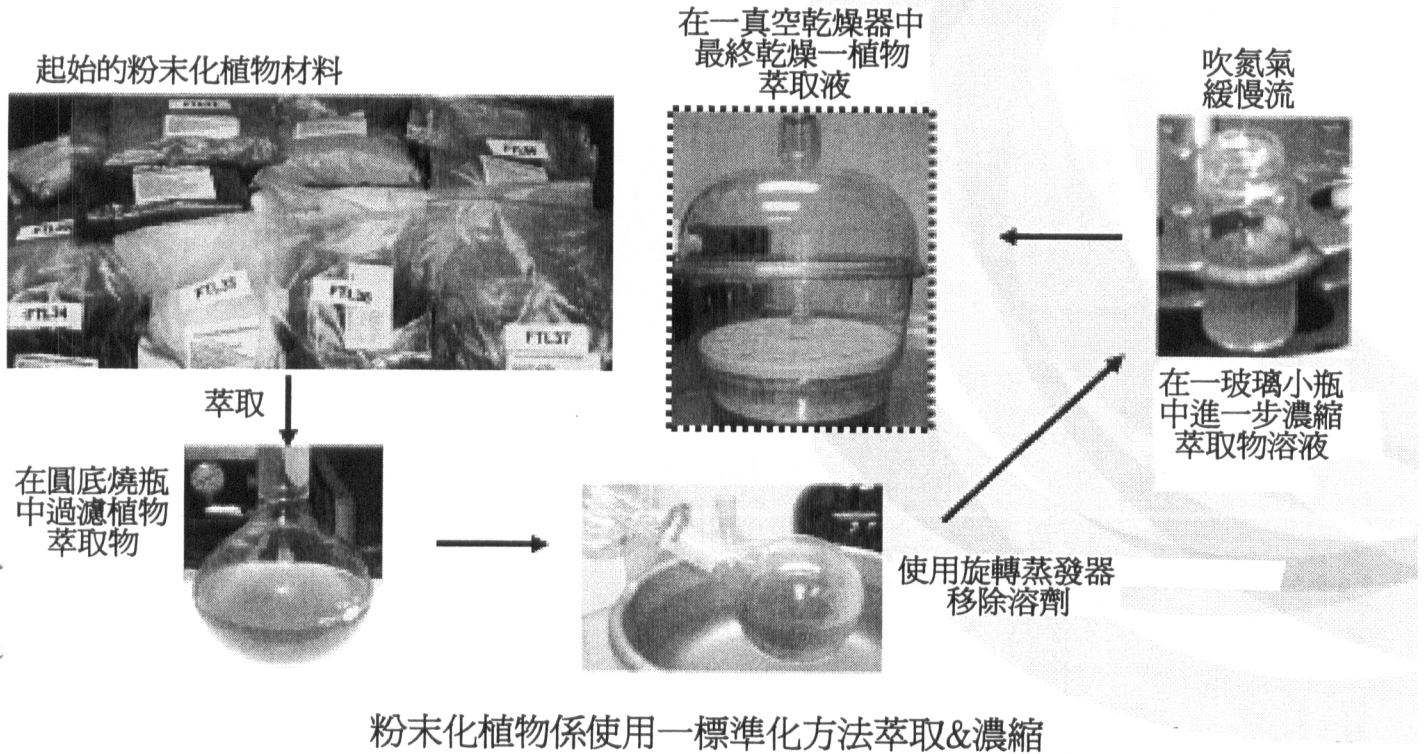
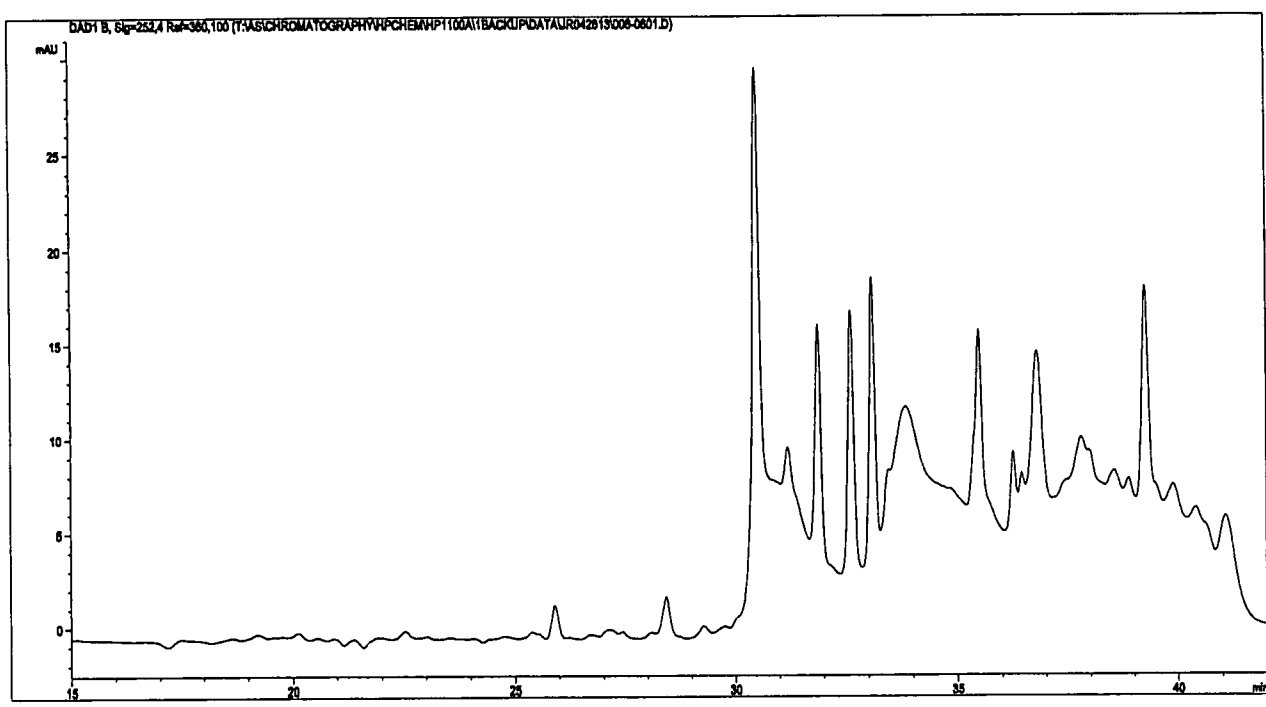
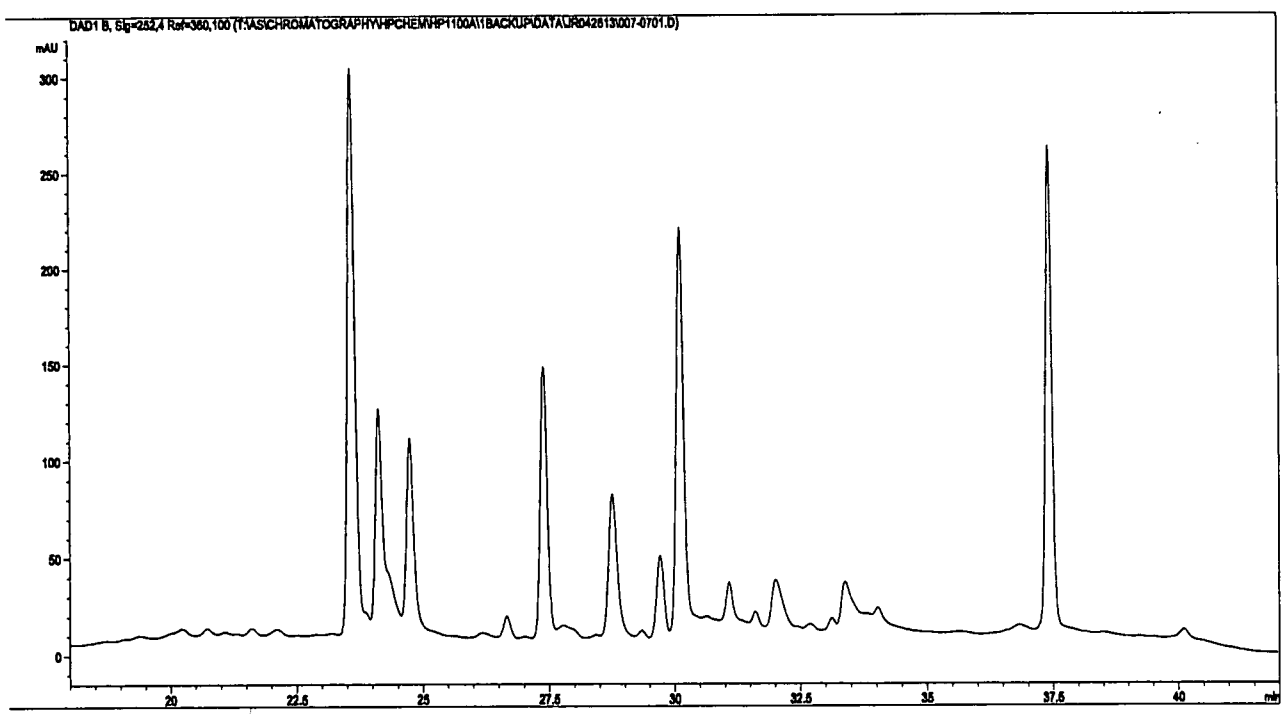


圖1



弓角當歸(野芹)

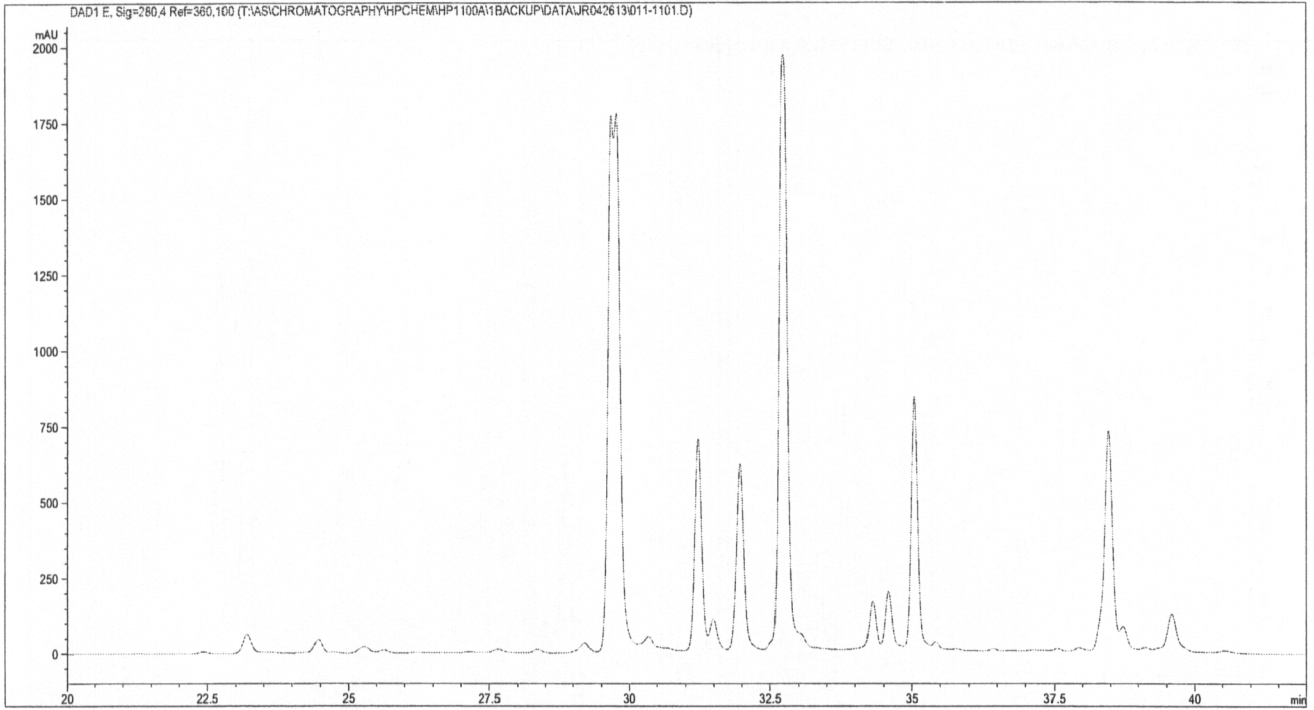
圖2



蠟楊梅(楊梅)

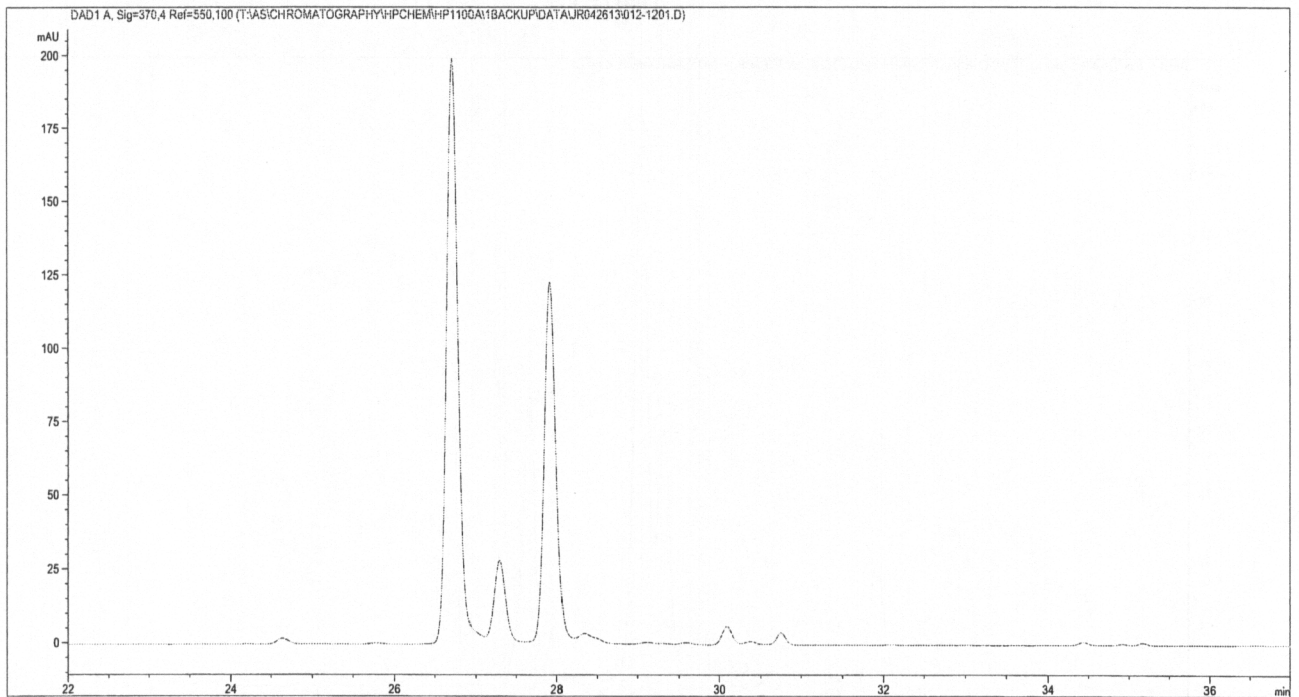
圖3

3/5



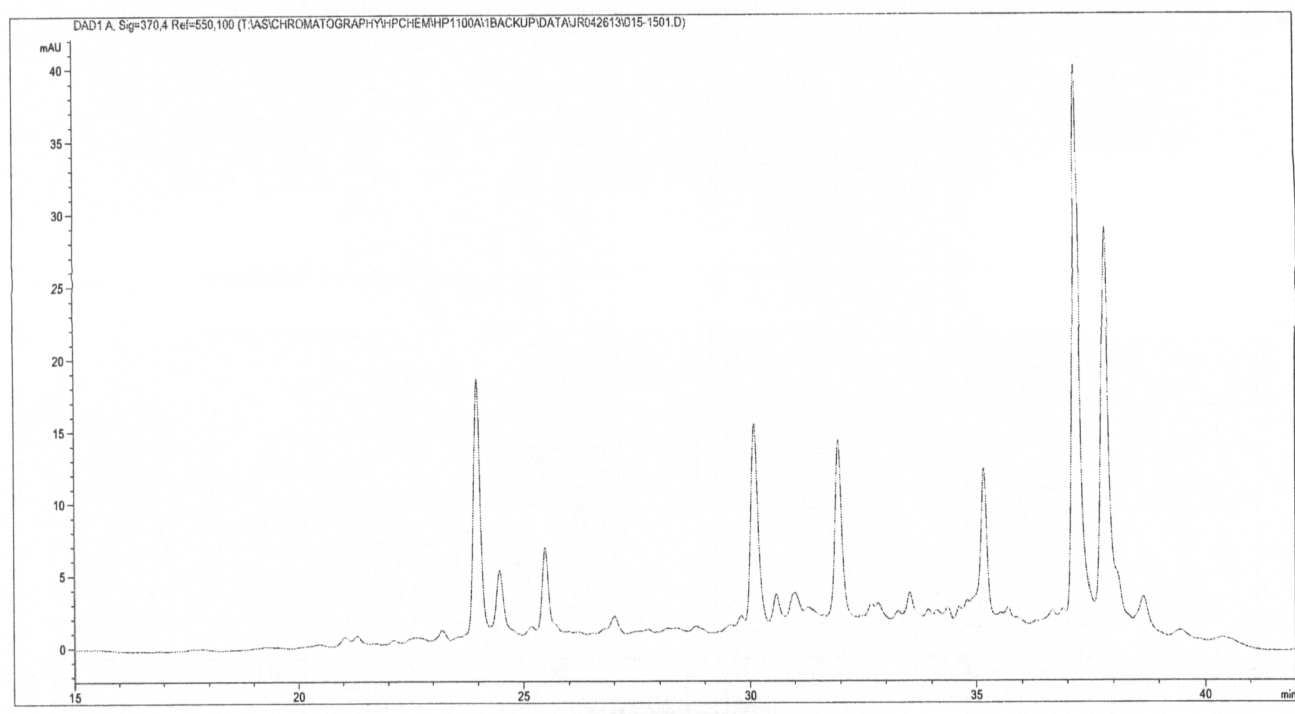
黃芩(黃芩)

圖4



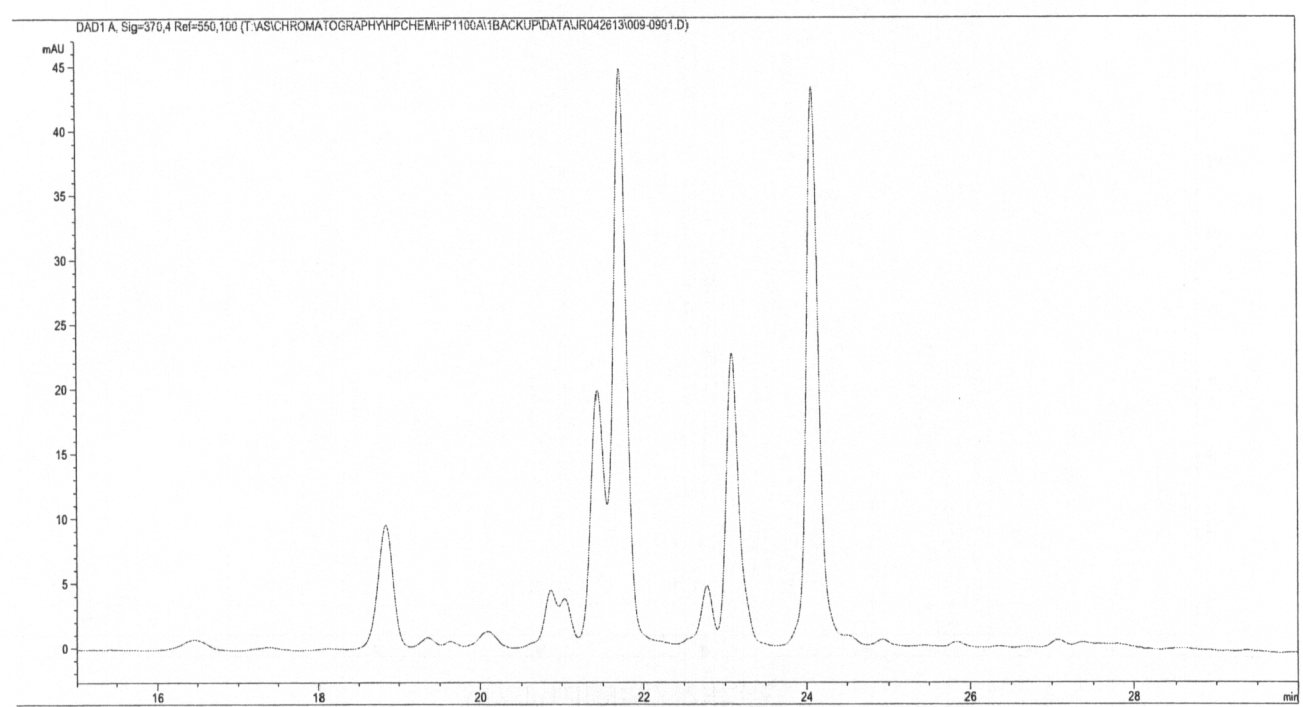
洋芫荽(花園巴西利)

圖5



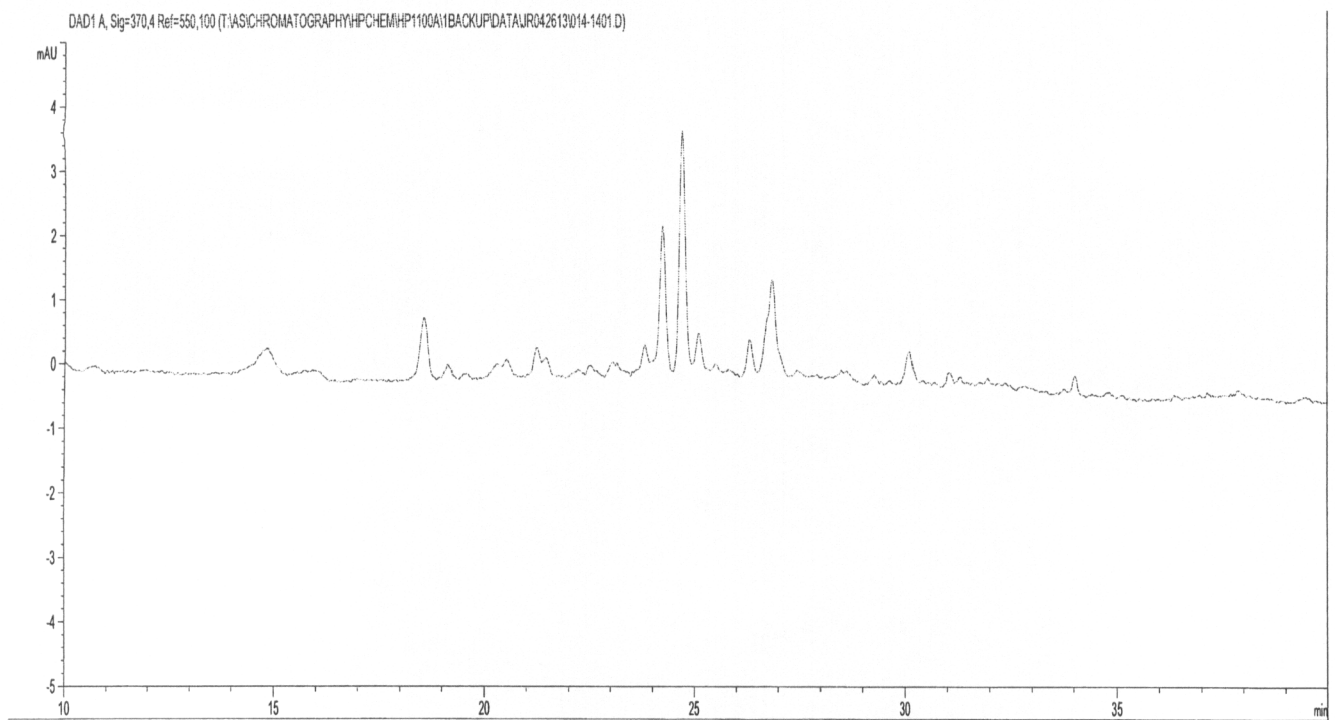
莽吉柿(山竹)

圖6



補骨脂(馬來茶)

圖7



桑(桑椹)

圖8