



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201733619 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 01 日

(21) 申請案號：105141630

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 12 月 15 日

(51) Int. Cl. : A61K45/06 (2006.01)

A61K45/08 (2006.01)

A61P39/00 (2006.01)

(30) 優先權：2015/12/16 日本

2015-245446

2015/12/16 日本

2015-245449

(71) 申請人：三得利控股股份有限公司 (日本) SUNTORY HOLDINGS LIMITED (JP)

日本

(72) 發明人：富貴澤伸哉 FUKIZAWA, SHINYA (JP)；渡辺 齊志 WATANABE, HIROSHI (JP)；

阿部圭一 ABE, KEIICHI (JP)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 54 頁

(54) 名稱

肌肽二肽酶阻礙用組成物

(57) 摘要

本發明之課題，係以提供一種肌肽二肽酶阻礙用組成物、用以阻礙肌肽二肽酶之該組成物的使用、以及阻礙肌肽二肽酶之方法者為目的。此外，本發明係以提供一種生物安全性高，可應用肌肽二肽酶阻礙作用來增強肌肽的作用效果之組成物者為目的。本發明之解決手段如下：係發現到多酚等之特定的化合物具有肌肽二肽酶阻礙作用。本發明係提供一種有助於血糖值上升抑制等之有效且嶄新的手段。

發明摘要

※申請案號：105141630

※申請日：105年12月15日

※IPC分類：*A61K 45/06* (2006.01)
A61K 45/08 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

肌肽二肽酶阻礙用組成物

【中文】

本發明之課題，係以提供一種肌肽二肽酶阻礙用組成物、用以阻礙肌肽二肽酶之該組成物的使用、以及阻礙肌肽二肽酶之方法者為目的。此外，本發明係以提供一種生物安全性高，可應用肌肽二肽酶阻礙作用來增強肌肽的作用效果之組成物者為目的。

本發明之解決手段如下：係發現到多酚等之特定的化合物具有肌肽二肽酶阻礙作用。本發明係提供一種有助於血糖值上升抑制等之有效且嶄新的手段。

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【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)

肌肽二肽酶阻礙用組成物

【技術領域】

[0001] 本發明係關於肌肽二肽酶阻礙用組成物。詳細而言，本發明係關於含有多酚等之特定的化合物之肌肽二肽酶阻礙用組成物、用以阻礙肌肽二肽酶之多酚等之使用、以及阻礙肌肽二肽酶之方法。此外，本發明係關於含有肌肽之組成物。詳細而言，本發明係關於含有肌肽與特定的多酚之組成物。

【先前技術】

[0002] 肌肽，是由 β -丙胺酸與組胺酸所構成之二肽，於人類等之哺乳動物中，高濃度地存在於肌肉和神經組織中。肌肽的作用，為人所知者有(1)質子緩衝活性、(2)鈣分泌與鈣感受性控制、(3)抗氧化作用、(4)金屬離子螯合作用、(5)組胺酸/組織胺的細胞外供體、(6)高血糖改善作用、(7)抗發炎作用、(8)肌膚的皺紋形成抑制作用、(9)疲勞回復促進作用等。此外，關於肌肽的作用，亦有人提出醱化終產物的生成抑制，或是腦缺血所造成之細胞死亡的抑制、阿茲海默症(AD)模型小鼠之類澱粉蛋白 β 的累積抑制作用、免疫

調節作用等之報告。此肌肽，於生物體內發揮各種機能，但肌肽會被存在於血清或組織中之肌肽二肽酶所分解，而阻礙肌肽的機能發揮。

[0003] 肌肽二肽酶，為人所知者係存在有血清肌肽酶 (carnosine dipeptidase 1 ; CNDP1) 與組織肌肽酶 (carnosine dipeptidase 2 ; CNDP2) 2 種。 carnosine dipeptidase 1 及 carnosine dipeptidase 2，為人所知者均相對於在羧基末端具有組胺酸殘餘基之二肽 (表示為 X-His (X 為天然胺基酸)) 表示出分解活性 (非專利文獻 1)，肌肽為該被分解之二肽之一。此等 carnosine dipeptidase 1 及 carnosine dipeptidase 2，該組織分布或酵素特性各有不同，但互為相同性高之蛋白質。當中， carnosine dipeptidase 1，係表示出於血清中僅於高等靈長類 (人類及大型猿猴) 中觀察到活性，於其他多數哺乳類中未觀察到活性之特性 (非專利文獻 2)。

[0004] 關於 carnosine dipeptidase 1 的活性阻礙，係有人提出例如菲羅林作為該分解酵素的阻礙劑之報告 (非專利文獻 1)。此外，上述菲羅林，為人所知者係即使具有酵素阻礙活性，該副作用亦表示出經口毒性。此外，關於除此之外的阻礙劑之報告幾乎不存在，著眼於 carnosine dipeptidase 1 的活性阻礙之肌肽分解抑制劑，目前仍未為人所知。另一方面，關於 carnosine dipeptidase 2，為人所知者例如 Bestatin 作為該阻礙劑 (非專利文獻 3)，除此之外，係有人提出 β -丙胺酸或該衍生物等，對

於 carnosine dipeptidase 2 的阻礙亦有效之報告（專利文獻 1）。

[0005] 肌肽二肽酶中，關於 carnosine dipeptidase 1，於將人類 carnosine dipeptidase 1 基因導入於 db/db 小鼠之模型中，係觀察到從青年期開始之空腹時血糖值與 HbA1c 的上升，或是顯現出表示體重減少等之糖尿病症狀者（非專利文獻 4）。亦即，由 carnosine dipeptidase 1 所造成之肌肽分解亢進，被視為可能成為疾患發症原因。因此，carnosine dipeptidase 1 的阻礙劑，可從用以將 L-肌肽有效率地送達血漿、標的器官或其他器官，且相對於由糖尿病或氧化壓力、糖化終產物地產生所起因之各種疾患提高預防效果之層面來考量。

[0006] 此外，於非專利文獻 5 等之複數篇文獻中，係提出一種於 carnosine dipeptidase 1 基因中之特定的基因多型（（CTG））_n 與糖尿病性腎障礙之發病之間觀察到相關性之報告。與此相關，於非專利文獻 6 中，係有一種於同質接合型（CTG）₅ 保持者中，糖尿病性腎障礙的發病風險低，carnosine dipeptidase 1 活性低之報告。因此，抑制 carnosine dipeptidase 1 活性者，對於肌肽濃度的維持者乃為重要，可考量可能對於相關疾患的預防或治療為有效。

[0007] 此外，作為人類中之肌肽經口攝取後之體內動態試驗的例子，可列舉出非專利文獻 7。根據該文獻，於肌肽 60mg/kg 攝取後的各時間中之肌肽血中濃度的個人

差較大，與攝取前相比，亦存在有血中肌肽濃度未觀察到顯著上升之試驗者（25 位中的 17 位）。於觀察到上升之群組中，與非此之群組相比，carnosine dipeptidase 1 的活性或蛋白質量顯著地低。從該內容來看，可考量為抑制 carnosine dipeptidase 1 的作用者，可有效地維持血中肌肽濃度。

〔先前技術文獻〕

〔專利文獻〕

[0008]

[專利文獻 1]日本國際公開 WO2004/064866 號

〔非專利文獻〕

[0009]

[非專利文獻 1]Molecules, 2014, 19, 2299-2329

[非專利文獻 2]Clin. Chim. Acta, 1991, 196, 193-205

[非專利文獻 3]Biol. Chem. Hoppe Seyler, 1988, 369,

1281-1286

[非專利文獻 4]Diabetes, 2007, 56, 2425-2432. Epub
2007 Jun 29.

[非專利文獻 5]Diabetes, 2007, 56, 2410-2413.

[非專利文獻 6]Diabetes, 2005, 54, 2320-2327.

[非專利文獻 7]Am. J. Physiol. Renal. Physiol., 2012,
302 (12) , F1537-F1544.

【發明內容】

〔發明所欲解決之課題〕

[0010] 如至目前為止所示般，肌肽二肽酶，對於哺乳動物，尤其是人類的體內帶來各種影響，所以可有效地阻礙此活性之技術的開發乃極為重要。此外，上述所示之菲羅林，為人所知者係即使具有酵素阻礙活性，該副作用亦表示出經口毒性。因此，對於阻礙肌肽二肽酶之組成物，不僅是有效地阻礙該活性，亦同時強烈要求高安全性。此外，藉由將具有此肌肽二肽酶阻礙效果之組成物調配於肌肽，可抑制組成物中之肌肽的分解，故可令人期待進一步提高該肌肽的作用效果。

[0011] 本發明之課題在於提供一種生物安全性高，且有益於維持肌肽的體內濃度之肌肽二肽酶阻礙用組成物，以及提供一種生物安全性高，且可應用肌肽二肽酶阻礙作用來增強肌肽的藥理作用之組成物。此外，本發明之課題在於提供一種用以阻礙肌肽二肽酶之該組成物的使用、以及阻礙肌肽二肽酶之方法等。

〔用以解決課題之手段〕

[0012] 本發明者們係對於上述課題進行精心探討，結果首先發現到多酚具有肌肽二肽酶的阻礙活性。此外，本發明者們係發現到含有具有前述活性之特定的多酚與肌肽之組成物，為新穎的組成物。根據此等發現，本發明者們係完成本發明。

[0013] 亦即，本發明係關於以下內容，但並不限定

於此。

(1) 一種肌肽二肽酶阻礙用組成物，其係含有多酚。

(2) 如(1)之組成物，其中多酚係選自由類黃酮(Flavonoid)、類薑黃素(Curcuminoid)、類芪(Stilbenoid)、苯乙烷(Phenylethanoid)、及苯丙烷(Phenylpropanoid)所組成之群組者。

(3) 如(2)之組成物，其中類黃酮係選自由槲黃酮、楊梅黃酮、番鬱金黃素、葉黃酮、兒茶素類、及洋芫荽黃所組成之群組者。

(4) 如(2)之組成物，其中類薑黃素為薑黃素。

(5) 如(2)之組成物，其中類芪為白藜蘆醇或雲杉醇。

(6) 如(2)之組成物，其中苯乙烷為羥基酪醇。

(7) 如(2)之組成物，其中苯丙烷為咖啡酸或阿魏酸。

(8) 如(1)~(7)中任一項之組成物，其中使用在預防或改善疲勞、肌膚的皺紋形成、認知機能降低、糖尿病、免疫機能降低、血管或組織的發炎、由氧化壓力或醱化終產物的產生所起因之各種疾患、阿茲海默症、或是自閉症。

(9) 如(1)~(8)中任一項之組成物，其中前述組成物為劑。

(10) 如(1)~(9)中任一項之組成物，其中附加

有藉由肌肽二肽酶阻礙所發揮之機能的表示。

(11) 一種組成物，其係含有多酚及肌肽之組成物，前述多酚為雲杉醇或羥基酪醇。

(12) 如(11)之組成物，其中以肌肽二肽酶活性阻礙為目的而使用。

(13) 如(11)或(12)之組成物，其中以肌肽的藥理作用增強為目的而使用。

(14) 如(13)之組成物，其中肌肽的藥理作用，為抗疲勞作用、肌膚的皺紋預防或改善作用、認知機能維持作用、糖尿病預防或改善作用、免疫機能降低抑制作用、血管或組織的發炎之預防或改善作用、由氧化壓力或醱化終產物的產生所起因之各種疾患改善作用、阿茲海默症的預防或改善作用、或是自閉症的預防或改善作用。

(15) 如(11)~(14)中任一項之組成物，其中附加有藉由肌肽的藥理作用所發揮之機能的表示。

~~(16) 如(10)或(15)之組成物，其中機能的表示，係選自由「身體不易疲勞」、「促進身體疲勞的恢復」、「預防肌膚的皺紋形成」、「改善肌膚的皺紋或鬆弛」、「有助於美容」、「抑制認知機能的降低」、「可期待認知機能的維持」、「抑制血糖值的上升」、「提高免疫機能」、「可期待抗氧化作用」、「降低氧化壓力」、「可期待抗醱化作用」、「降低醱化壓力」、「抑制血管的發炎」、「可期待阿茲海默症的預防或改善」、以及「可期待自閉症的預防或改善」所組成之群組者。~~

(17) 如 (1) ~ (16) 中任一項之組成物，其中組成物的形態為固體或液體。

(18) 如 (1) ~ (17) 中任一項之組成物，其中組成物為飲食品組成物。

(19) 一種多酚的使用，其係用以阻礙肌肽二肽酶。

(20) 一種阻礙肌肽二肽酶之方法，其係使用多酚。

[發明之效果]

[0014] 藉由本發明，可提供一種具有優異的肌肽二肽酶阻礙作用之組成物。此外，藉由本發明，可提供一種應用肌肽二肽酶阻礙效果來增強肌肽的作用效果之組成物。不論於何種組成物中，皆可得到伴隨著肌肽二肽酶的機能抑制之肌肽的分解延遲效果，所以可更有效率地將高濃度的肌肽送達血漿、標的器官或其他器官。此外，本發明之含肌肽組成物，不僅組成物中所含有之肌肽，已存在於體內之肌肽亦可延遲其分解。

[0015] 如此，本發明之組成物，皆可增強肌肽的作用效果，所以對於原先肌肽為人所知之各種藥理學作用（相對於伴隨著統合失調症等之認知機能的降低、糖尿病、免疫機能降低、血管或組織的發炎、由氧化壓力所起因之各種疾患產生、阿茲海默症、或是自閉症之預防、改善效果）的提升乃為有效。此外，本發明之組成物，由於具有肌肽二肽酶阻礙活性，故不僅是肌肽，對於抑制在羧基末端具有組胺酸殘餘基之所有二肽（表示為 X-His (X

為天然胺基酸)) 的分解之目的，亦可使用。再者，本發明之組成物所含有之多酚，為存在於植物等之天然化合物，可用作為食品成分之材料亦多，所以本發明之組成物的安全性高，該副作用與以往的醫藥品相比，可視為極少。

【實施方式】

[0016]

1. 肌肽二肽酶阻礙用組成物

本發明之一樣態為肌肽二肽酶阻礙用組成物。

[0017]

1-1. 多酚

本說明書中所謂「多酚」，意指具有複數個酚性羥基（鍵結於苯環、萘環等之芳香族烴之羥基）之化合物。此外，該化合物的醣苷亦包含於「多酚」。

[0018] 本發明中所含有之多酚並無特別限定，例如可列舉出類黃酮、類薑黃素、類芪、苯乙烷、苯丙烷、或此等之醣苷。

[0019] 類黃酮，係含有黃酮醇、黃烷醇、黃酮、黃烷酮、異黃酮、花青素等。本發明中，此等當中，較佳為黃酮醇、黃烷醇、及黃酮。黃酮醇的具體例，可列舉出槲黃酮、楊梅黃酮、杜鵑黃素、黃蘆素、番鬱金黃素、甲基鼠李素、鼠李素等。黃烷醇的具體例，可列舉出兒茶素類（兒茶素、表兒茶素、表倍兒茶素、表兒茶素沒食子酸

酯、表倍兒茶素沒食子酸酯（沒食子酸表倍兒茶素酯）等）、茶黃素等。黃酮的具體例，可列舉出洋芫荽黃、葉黃酮、紅橘黃酮、洋芫荽苷、黃酮呱酯等。黃烷酮的具體例，可列舉出聖草酚、橙皮素、高聖草酚、柚苷素等。異黃酮的具體例，可列舉出擬雌內脂、大豆黃酮、大豆異黃酮苷、金雀異黃酮等。花青素的具體例，可列舉出矢車菊素、飛燕草素、錦葵色素、花葵素、芍藥素等。

[0020] 類薑黃素的具體例，可列舉出薑黃素、二甲氧基薑黃素、雙二甲氧基薑黃素等，類芪的具體例，可列舉出白藜蘆醇、雲杉醇、赤松素、紫檀芪等。

[0021] 苯乙烷的具體例，可列舉出酪醇、羥基酪醇等。

[0022] 苯丙烷的具體例，可列舉出咖啡酸、阿魏酸、香豆酸、肉桂酸、木質素、木聚糖等。

[0023] 如上述般，本發明中，亦可使用各種化合物的糖苷。本說明書中所為「糖苷」，意指糖的羥基可與非糖質化合物鍵結之化合物。糖苷中的糖，可為單糖或雙糖或以上之複數糖。糖的種類亦無特別限定，可列舉出葡萄糖、甘露糖、半乳糖、海藻糖、鼠李糖、阿拉伯糖、木糖等之醛糖；果糖等之酮糖；葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、甘露糖醛酸等之糖醛酸；洋芹糖、芸香糖等。此外，所使用之糖可為 D 體或 L 體。多酚中之糖苷的具體例，可列舉出芸香苷、槲皮素、異槲皮素、金絲桃苷、繡線菊苷、楊梅苷、杜鵑黃苷、紫雲英苷、山柰苷、刺槐苷、脫氫黃柏

苷、芹苷、大豆異黃酮苷、橙皮苷、柚苷等，但不限定於此。

[0024] 上述例示之多酚中，本發明中，較佳係使用槲黃酮。槲黃酮 (quercetin) 亦稱為槲皮素、槲黃酮，係含有於柑橘類或洋蔥、蕎麥等多量的植物之黃酮醇的一種。槲黃酮的別名為 2- (3,4-Dihydroxyphenyl) -3,5,7-trihydroxy-4H-1-benzopyran-4-one，該 CAS 登錄號碼為 117-39-5。槲黃酮的糖苷，可列舉出芸香苷、槲皮素、異槲皮素、金絲桃苷、繡線菊苷等。

[0025] 此外，本發明之其他較佳的成分為楊梅黃酮。楊梅黃酮 (myricetin)，係含有於葡萄、莓果等水果，或是蔬菜、香草等之黃酮醇的一種。楊梅黃酮的別名為 3,3',4',5,5',7-Hexahydroxyflavone，該 CAS 登錄號碼為 529-44-2。楊梅黃酮的糖苷，可列舉出楊梅苷、楊梅黃酮 3-O-芸香糖苷等。

[0026] 此外，本發明之其他較佳的成分為番鬱金黃素。番鬱金黃素 (kaempferol)，係含有於茶、花椰菜、高麗菜、羽衣甘藍等植物之黃酮醇的一種。番鬱金黃素的別名為 3,5,7-Trihydroxy-2- (4-hydroxyphenyl) -4H-chromen-4-one，該 CAS 登錄號碼為 520-18-3。

[0027] 此外，本發明之其他較佳的成分為葉黃酮。葉黃酮 (luteolin)，係含有於芹菜、青椒、紫蘇等植物之黃酮的一種。葉黃酮的別名為 2- (3,4-Dihydroxyphenyl) -5,7-dihydroxy-4-chromenone，該 CAS

登錄號碼為 491-70-3。

[0028] 此外，本發明之其他較佳的成分為兒茶素類。兒茶素類，係多量地含有於綠茶或烏龍茶等茶葉之黃烷醇的一種。兒茶素類，具體的種類係包含有兒茶素（CAS 登錄號碼：7295-85-4、18829-70-4、154-23-4）、表兒茶素（CAS 登錄號碼：490-46-0、35323-91-2）、倍兒茶素（CAS 登錄號碼：3371-27-5、970-73-0）、表倍兒茶素（CAS 登錄號碼：970-74-1）、兒茶素沒食子酸酯（CAS 登錄號碼：130405-40-2）、表兒茶素沒食子酸酯（CAS 登錄號碼：1257-08-5）、倍兒茶素沒食子酸酯（CAS 登錄號碼：4233-96-9）及表倍兒茶素沒食子酸酯（CAS 登錄號碼：989-51-5）等，特佳為表倍兒茶素沒食子酸酯。

[0029] 此外，本發明之其他較佳的成分為洋芫荽黃。洋芫荽黃（apigenin），係含有於芹菜或洋芹等蔬菜之黃酮的一種。洋芫荽黃的別名為 5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-benzopyrone，該 CAS 登錄號碼為 520-36-5。洋芫荽黃的糖苷，可列舉出芹苷、葡萄糖糖苷、牡荊素、異牡荊素、野漆樹苷等。

[0030] 此外，本發明之其他較佳的成分為薑黃素。薑黃素（curcumin），如上所述，為類薑黃素的一種，係含有於薑黃。薑黃素的別名為 (E,E)-1,7-Bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione，該 CAS 登錄號碼為 458-37-7。

[0031] 此外，本發明之其他較佳的成分為白藜蘆醇。白藜蘆醇 (resveratrol)，如上所述，為類芪的一種，係含有於葡萄果皮等。白藜蘆醇的別名為 (E)-5-(p-Hydroxystyryl) resorcinol 或 (E)-5-(4-hydroxystyryl) benzene-1,3-diol，該 CAS 登錄號碼為 501-36-0。

[0032] 雲杉醇 (piceatannol)，為於多酚中被稱為類芪之化合物群中的一種，係含有於挪威雲杉 (Picea abies) 或刺孔雀椰子 (Aiphanes horrida) 等植物。雲杉醇的別名為 3',4',3,5-Tetrahydroxy-trans-stilbene Astringinin，該 CAS 登錄號碼為 10083-24-6。雲杉醇的糖苷，例如可列舉出 piceatannol-3'-O- β -D-glucopyranoside 或 piceatannol-4'-O- β -D-glucopyranoside 等。

[0033] 此外，本發明之其他較佳的成分為阿魏酸。阿魏酸 (ferulic acid) 為肉桂酸衍生物的一種，係廣泛地含有於米、小麥、大麥等植物。阿魏酸的別名為 (E)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl) prop-2-enoic acid，該 CAS 登錄號碼為 1135-24-6。含有於米糠的脂質之 γ -穀醇 (γ -oryzanol)，為阿魏酸與固醇縮合之酯類的總稱，於 γ -穀醇的經口攝取後，可觀察到分解物之阿魏酸的血中濃度上升。

[0034] 此外，本發明之其他較佳的成分為咖啡酸。咖啡酸 (caffeic acid) 為肉桂酸衍生物的一種，係廣泛地含有於植物。咖啡酸的別名為 (E)-3-(3,4-

dihydroxyphenyl) -2-propenoic acid，該 CAS 登錄號碼為 331-39-51。多量地含有於咖啡豆之綠原酸，為具有咖啡酸的羧基與金雞納酸 3 位的羥基脫水縮合之結構之化合物，於綠原酸的經口攝取後，可觀察到分解物之咖啡酸的血中濃度上升。

[0035] 此外，本發明之其他較佳的成分為羥基酪醇。羥基酪醇 (hydroxytyrosol) 為苯乙烷的一種，係含有於橄欖葉等植物。羥基酪醇的別名為 4- (2-Hydroxyethyl) -1,2-benzenediol，該 CAS 登錄號碼為 10597-60-1。關於含有於橄欖葉等植物之橄欖苦苷，可得知藉由該水解或代謝而產生羥基酪醇。

[0036] 包含上述例示之化合物，本發明中，多酚可單獨使用 1 種或組合 2 種以上而使用。各種多酚，可為使用水（包含熱水）或有機溶劑等從植物或水果等之天然物所萃取者，或是經化學合成者。多酚的萃取（包含單離、精製等）或合成，可因應化合物的種類等並使用該業者一般所知的方法來進行。各種多酚，可使用自己所調製者或是市售品。本發明中，雖無特別限制，但較佳為使用市售品。此外，亦可利用含有上述各種多酚之植物萃取物。所使用之多酚的形態並無特別限定，可為游離體（游離型）、水合物或乙醇合物等之溶劑合物的形態。若是有效成分會被暴露於血液中時，則可如綠原酸、 γ -穀醇、橄欖苦苷般之用作為有效成分與其他成分之酯體。此外，可較佳地使用含有多酚之萃取物。

[0037]

1-2. 其他有效成分

1-2-1. 5 環性三萜酸

此外，本發明中，可於肌肽二肽酶阻礙用組成物含有 5 環性三萜酸。5 環性三萜酸並無特別限定，例如可列舉出熊果酸、山楂酸、科羅索酸、樺酸、丁香油素等。本發明中，較佳係使用熊果酸。

[0038] 熊果酸 (ursolic acid))，亦稱為熊果酸，係存在於包含蘋果、羅勒、山桑子、蔓越莓、接骨木花、薄荷、迷迭香、薰衣草、牛至草、百里香、野山楂、乾果李之多種植物中。尤其於蘋果皮中含有大量的熊果酸。熊果酸的別名為 3 β -Hydroxy-12-ursen-28-oic Acid，該 CAS 登錄號碼為 77-52-1。

[0039] 本發明中，5 環性三萜酸可單獨使用 1 種或組合 2 種以上而使用。各種 5 環性三萜酸，可為使用水（包含熱水）或有機溶劑等從植物或水果等之天然物所萃取者，或是經化學合成者。5 環性三萜酸的萃取（包含單離、精製等）或合成，可因應化合物的種類等並使用該業者一般所知的方法來進行。各種 5 環性三萜酸，可使用自己所調製者或是市售品。本發明中，較佳為使用市售品。所使用之 5 環性三萜酸的形態並無特別限定，可為游離體（游離型）、水合物或乙醇合物等之溶劑合物的形態。

[0040]

1-2-2. 甲肌肽

此外，本發明中，可於肌肽二肽酶阻礙用組成物中含有甲肌肽。甲肌肽（anserine），為存在於哺乳動物的骨骼肌肉及腦、以及鳥類之二肽。甲肌肽，由於是藉由 β -丙胺酸與1-甲基-L-組胺酸之肽鍵結所形成之二肽，所以另稱為 β -丙胺醯基-N-甲基組胺酸、 β -丙胺醯基-1-N-甲基組胺酸。此外，甲肌肽的CAS登錄號碼為584-85-0。

[0041] 甲肌肽，可從動物組織中單離，或是經化學合成者。該單離或合成，可使用該業者一般所知的方法來進行。甲肌肽，可使用自己所調製者或是市售品。本發明中，較佳為使用市售品。此外，甲肌肽的形態並無特別限定，可為鹽的形態。甲肌肽的鹽，例如可列舉出鹽酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽等，但並不限定於此等。

[0042]

1-3. 肌肽二肽酶及肌肽二肽酶阻礙

本說明書中所謂「肌肽二肽酶」，意指可將肌肽（L-肌肽）分解為 β -丙胺酸與組胺酸之肌肽分解酵素。肌肽二肽酶（肌肽分解酵素），可省略表示為CNDP（（carnosine dipeptidase），此外，亦稱為肌肽酶或肌肽酶。肌肽二肽酶，係包含血清（型）肌肽分解酵素之carnosine dipeptidase 1（CNDP1）與組織（型）肌肽分解酵素之carnosine dipeptidase 2（CNDP2）。此等當中，本發明中成為對象之肌肽二肽酶，較佳為carnosine dipeptidase 1。carnosine dipeptidase 1及carnosine dipeptidase 2，為人所知者，不僅肌肽，相對於在羧基末

端具有組胺酸殘餘基之所有二肽（表示為 X-His（X 為天然胺基酸）），亦表示出分解活性。

[0043] 本說明書中所謂「肌肽二肽酶阻礙」，意指阻礙肌肽二肽酶的肌肽分解活性。肌肽二肽酶的阻礙作用，可依循一般所知的方法來評估。例如，當使肌肽與肌肽二肽酶接觸時，從肌肽生成組胺酸，此時由於組胺酸的存在，可測定組胺酸特有的螢光，並可藉由調查該螢光強度的降低，來評估肌肽二肽酶的阻礙作用。

[0044]

1-4. 作用

如上所述，藉由阻礙肌肽二肽酶，維持由肌肽二肽酶所分解之肌肽於人類等之哺乳動物中的體內濃度，或抑制該濃度的降低。肌肽的作用，可列舉出質子緩衝活性、鈣分泌與鈣感受性控制、抗氧化作用、金屬離子螯合作用、組胺酸/組織胺的細胞外供體、高血糖改善作用、抗發炎作用、疲勞回復促進作用、肌膚的皺紋形成抑制作用、醣化終產物的生成抑制、腦缺血所造成之細胞死亡的抑制、阿茲海默症（AD）模型小鼠之類澱粉蛋白 β 的累積抑制作用、免疫調節作用等。因此，藉由將肌肽的體內濃度保持地較高，可令人期待預防或改善伴隨著統合失調症狀等之認知機能降低或阿茲海默症、自閉症之效果，以及根據高血糖改善作用，而預防或改善由糖尿病或氧化壓力或醣化終產物的產生所起因之各種疾患發症之效果，以及根據抗發炎作用，而預防或改善血管或組織的發炎之效果，以

及根據免疫調節作用，而預防或改善免疫機能降低之效果。

[0045] 本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物中之多酚等成分的含量，考量到該投予形態、投予方法等，只要可得到本發明的期望效果之量即可，並無特別限定。本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物中之多酚的含量，可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。此外，該含量的上限值，例如可設為 50 重量%以下，70 重量%以下，或 90 重量%以下。本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物的形態，例如可列舉出固體（錠劑等）及液體（寶特瓶飲料等），尤其當本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物為固體時，組成物中之多酚的含量，例如可設為 0.1 重量%以上，較佳為 0.3 重量%以上，尤佳為 1.0 重量%以上。此外，當本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物為液體時，組成物中之多酚的含量，例如可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。

[0046] 當使用槲黃酮、楊梅黃酮、番鬱金黃素、葉黃酮、洋芫荽黃、兒茶素、表兒茶素、表倍兒茶素、表倍兒茶素沒食子酸酯、薑黃素、白藜蘆醇、雲杉醇、羥基酪醇、阿魏酸、或咖啡酸作為多酚時，本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物中之此等化合物的含量，分別例如可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。此外，槲黃酮、楊梅黃酮、番鬱金黃素、葉

黃酮、洋芫荽黃、兒茶素、表兒茶素、表倍兒茶素、表倍兒茶素沒食子酸酯、薑黃素、白藜蘆醇、雲杉醇、羥基酪醇、阿魏酸、或咖啡酸於組成物中之含量的上限值，分別例如可設為 50 重量%以下，70 重量%以下，或 90 重量%以下。尤其當本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物為固體時，槲黃酮、楊梅黃酮、番鬱金黃素、葉黃酮、洋芫荽黃、兒茶素、表兒茶素、表倍兒茶素、表倍兒茶素沒食子酸酯、薑黃素、白藜蘆醇、雲杉醇、羥基酪醇、阿魏酸、或咖啡酸於組成物中的含量，分別例如可設為 0.1 重量%以上，較佳為 0.3 重量%以上，尤佳為 1.0 重量%以上。此外，當本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物為液體時，槲黃酮、楊梅黃酮、番鬱金黃素、葉黃酮、洋芫荽黃、兒茶素、表兒茶素、表倍兒茶素、表倍兒茶素沒食子酸酯、薑黃素、白藜蘆醇、雲杉醇、羥基酪醇、阿魏酸、或咖啡酸於組成物中的含量，分別例如可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。

[0047] 使用 5 環性三萜酸時，本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物中的該含量，例如可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。此外，該含量的上限值，例如可設為 50 重量%以下，70 重量%以下，或 90 重量%以下。尤其當本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物為固體時，組成物中之 5 環性三萜酸的含量，例如可設為 0.1 重量%以上，較佳為 0.3 重量%以上，尤佳為 1.0 重量%以上。此外，當本發明之肌肽二肽酶阻

礙用組成物為液體時，組成物中之 5 環性三萜酸的含量，例如可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。

[0048] 當使用熊果酸作為 5 環性三萜酸時，本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物中之熊果酸的含量，例如可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。此外，熊果酸於組成物中之含量的上限值，例如可設為 50 重量%以下，70 重量%以下，或 90 重量%以下。尤其當本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物為固體時，熊果酸於組成物中的含量，例如可設為 0.1 重量%以上，較佳為 0.3 重量%以上，尤佳為 1.0 重量%以上。此外，當本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物為液體時，熊果酸於組成物中的含量，例如可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。

[0049] 使用甲肌肽時，本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物中的該含量，例如可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。此外，該含量例如可設為 50 重量%以下，70 重量%以下，或 90 重量%以下。尤其當本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物為固體時，組成物中之甲肌肽的含量，例如可設為 0.1 重量%以上，較佳為 0.3 重量%以上，尤佳為 1.0 重量%以上。此外，當本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物為液體時，組成物中之甲肌肽的含量，例如可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。

[0050] 本說明書中所使用之「重量%」，在無特別言明時，意指重量/重量 (w/w) 的重量%。此外，當各種成分處於鹽或水合物等形態時，係在將此換算為游離體 (自由體) 後再算出上述含量。

[0051] 多酚等成分的含量，可依循該業者一般所知的的方法來測定。例如可使用 LC-MS/MS、HPLC 等，因應成分的種類等，設定適當條件來測定。

[0052]

1-5. 其他成分

本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物，因應該形態，除了上述成分之外，可含有任意的添加劑或通常所使用之任意的成分。此等添加劑及/或成分的例子，除了維生素 E、維生素 C 等之維生素類、礦物質類、營養成分、香料等之生理活性成分之外，亦可列舉出於製劑化時所調配之定形劑、黏合劑、乳化劑、張緊化劑 (等張化劑)、緩衝劑、溶解輔助劑、防腐劑、穩定化劑、抗氧化劑、著色劑、凝固劑、或塗布劑等，但並不限定於此等。

[0053]

1-6. 用途

本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物，其特徵係含有前述多酚等，該成分可令人期待阻礙肌肽二肽酶的活性，維持由肌肽二肽酶所分解之肌肽於體內的濃度或抑制該濃度的降低。藉由在體內以高濃度保持肌肽，可有效地預防或改善認知機能降低、糖尿病、疲勞、肌膚的皺紋形成、免

疫機能降低、血管或組織的發炎、由氧化壓力或醱化終產物的產生所起因之各種疾患、阿茲海默症、或是自閉症。因此，本發明之組成物，為認知機能降低、糖尿病、疲勞、肌膚的皺紋形成、免疫機能降低、血管或組織的發炎、由氧化壓力或醱化終產物的產生所起因之各種疾患、阿茲海默症、或是自閉症之預防或改善用的肌肽二肽酶阻礙用組成物。根據此等用途，本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物，亦可成為認知機能降低、糖尿病、疲勞、肌膚的皺紋形成、免疫機能降低、血管或組織的發炎、由氧化壓力或醱化終產物的產生所起因之各種疾患、阿茲海默症、或是自閉症之預防或改善用的組成物。本說明書中所謂「預防或改善」中，係包含使現在的狀態成為更良好的狀態，以及防止成為較現在的狀態更差之狀態之兩者的概念，所以亦包含治療、回復、減輕、緩和等用語。

[0054] 此外，本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物，由於具有 carnosine dipeptidase 1 及 / 或 carnosine dipeptidase 2 的阻礙活性，故不僅是肌肽，對於抑制在羧基末端具有組胺酸殘餘基之所有二肽（表示為 X-His（X 為天然胺基酸））的分解之目的，亦可使用。

[0055] 本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物的形態，並無特別限定，例如為固體或液體。固體的組成物，例如可列舉出錠劑（包含被覆錠劑）、顆粒劑、散劑、粉末劑、及膠囊劑等，本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物，可依循一般所知的方法，製劑化為此固形劑而提供。液體的

組成物，例如可列舉出經口液劑、懸浮劑、乳劑、糖漿劑、及飲料劑等，本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物，可依循一般所知的方法，製劑化為此液劑而提供。此外，本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物，亦可構成為飲料（包含寶特瓶飲料、清涼飲料、及茶飲料等）、優格或乳酸菌飲料等之乳製品、調味料、加工食品、甜點類、甜品（例如口香糖、糖果、果凍）等。此等組成物可直接食用或與水等一同服用。此外，在調製為可容易調配之形態（例如粉末形態或顆粒形態）後，例如可用作為醫藥品或飲食品的原材料，但並不限定於本形態。

[0056] 本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物，作為例子之一，係能夠以劑的形態來提供，但並不限定於本形態。可將該劑直接用作為組成物，或是作為含有該劑之組成物來提供。本發明之組成物，可列舉出醫藥品（醫藥組成物）、飲食品（包含食品、飲料、飲食品組成物、食品組成物、飲料組成物）、化妝品（化妝用組成物）等，但並不限定於此。食品組成物之非限定性的例子，可列舉出機能性食品、健康輔助食品、營養機能食品、特別用途食品、特定保健用食品、營養輔助食品、食療法食品、健康食品、補給品、食品添加劑等。

[0057] 本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物，皆可適用在治療用途（醫療用途）及非治療用途（非醫療用途）中之任一種。具體可列舉出作為醫藥品、醫藥外用品及化妝材料等之使用，此外，藥事法上雖不屬於此等，但亦可

列舉出作為明示或暗示地以認知機能降低、糖尿病、疲勞、肌膚的皺紋形成、免疫機能降低、血管或組織的發炎、由氧化壓力或醱化終產物的產生所起因之各種疾患、阿茲海默症、或是自閉症之預防或改善效果等為訴求之組成物的使用。

[0058] 本發明，在其他層面上，係關於附加有藉由肌肽二肽酶阻礙所發揮之機能的表示之前述肌肽二肽酶阻礙用組成物。該表示或機能表示並無特別限定，例如可列舉出「身體不易疲勞」、「促進身體疲勞的恢復」、「預防肌膚的皺紋形成」、「改善肌膚的皺紋或鬆弛」、「有助於美容」、「抑制認知機能的降低」、「可期待認知機能的維持」、「抑制血糖值的上升」、「提高免疫機能」、「可期待抗氧化作用」、「降低氧化壓力」、「可期待抗醱化作用」、「降低醱化壓力」、「抑制血管的發炎」、「可期待阿茲海默症的預防或改善」、以及「可期待自閉症的預防或改善」等，或可視為與此等同等之表示或機能性表示。本說明書中，該表示或機能表示般之表示，可附加於組成物本身或附加於組成物的容器或包裝。

[0059] 本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物，可藉由因應該形態之適當的方法來攝取。攝取方法，只要是可使本發明之有效成分於循環血液中移動者即可，並無特別限定。例如可為經口用固形製劑、內服液劑或糖漿劑等之經口用液體製劑，或是注射劑、外用劑、坐劑或經皮吸收劑等之非經口用製劑等之形態，但並不限定於此等。本說明

書中所謂「攝取」，係用作為包含攝取、服用、或飲用等全部樣態者。

[0060] 本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物的適用量，可因應該形態、投予方法、使用目的及投予對象之患者或患獸的年齡、體重、症狀等來適當地設定，並非一定。本發明之組成物的有效人類攝取量亦非一定，並無特別限定。本發明之組成物的有效人類攝取量，當含有成分為多酚時，以多酚的重量計，例如體重 50kg 的人類每天為 10mg 以上，較佳為 30mg 以上。當含有成分為 5 環性三萜酸時，本發明之組成物的有效人類攝取量，以 5 環性三萜酸的重量計，例如體重 50kg 的人類每天為 10mg 以上，較佳為 30mg 以上。當含有成分為甲肌肽時，本發明之組成物的有效人類攝取量，以甲肌肽的重量計，例如體重 50kg 的人類每天為 10mg 以上，較佳為 30mg 以上。此外，投予，可在期望的投予量範圍內，於 1 日內單次或分成數次來進行。投予期間亦為任意。所謂本發明之組成物的有效人類攝取量，為於人類中表示出有效的效果之本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物的攝取量，該組成物所含有之有效成分之種類並無特別限定。

[0061] 本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物的適用對象，較佳為人類，但亦可為牛、馬、羊等之家畜動物，狗、貓、兔等之寵物，或是小鼠、老鼠、天竺鼠、猿猴等之實驗動物。以人類以外的動物為對象來投予時，相對於每 1 隻小鼠的個體約 20g，每 1 日的用量，因組成物中之

有效成分的含量、適用對象者的狀態、體重、性別及年齡等條件而有所不同。

[0062]

1-7. 與肌肽之組合（併用）

上述多酚等成分，可與肌肽併用。因此，本發明可提供一種組合上述多酚等成分與肌肽而成之組成物（以下亦稱為「本發明之併用組成物」）。

[0063] 藉由組合上述成分與肌肽而使用，可令人期待該成分的肌肽二肽酶阻礙作用延遲來自肌肽二肽酶之肌肽的分解，並將該肌肽有效地送達標的之組織或器官。不僅原先存在於體內之肌肽，藉由併用本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物與肌肽，可令人期待將體內的肌肽濃度維持地更高，以及有效地增強肌肽的作用。

[0064] 本發明之併用組成物，由於含有上述多酚等成分，所以可成為肌肽二肽酶阻礙用組成物。此外，本發明之併用組成物，從增強肌肽作用效果之觀點來看，較佳係使用在上述所說明之用途。亦即，本發明之併用組成物，較佳為認知機能降低、糖尿病、疲勞、肌膚的皺紋形成、免疫機能降低、血管或組織的發炎、由氧化壓力或醱化終產物的產生所起因之各種疾患、阿茲海默症、或是自閉症之預防或改善用組成物。

[0065] 本發明之併用組成物並無特別限定，與上述肌肽二肽酶阻礙用組成物相同，作為例子之一，亦能夠以劑（合劑）的形態來提供。本發明之併用組成物，可以醫

藥品（醫藥組成物）或飲食品（包含食品、飲料、飲食品組成物、食品組成物、飲料組成物）等形態來提供，但並不限定於本形態。食品組成物之非限定性的例子，可列舉出機能性食品、健康輔助食品、營養機能食品、特別用途食品、特定保健用食品、營養輔助食品、食療法食品、健康食品、補給品、食品添加劑等。

[0066] 本發明之肌肽，是由 β -丙胺酸與組胺酸所構成之二肽，亦稱為 β -丙胺醯基組胺酸。肌肽，含有 D 體（D-肌肽）、L 體（L-肌肽）及 DL 體（DL-肌肽）中任一種，但在本發明中，較佳為 L 體（L-肌肽）及 DL 體（DL-肌肽），尤佳為 L 體（L-肌肽）。D 體（D-肌肽）的 CAS 登錄號碼為 5853-00-9，L 體（L-肌肽）的 CAS 登錄號碼為 305-84-0。

[0067] 本發明之併用組成物中之多酚、5 環性三萜酸、或甲肌肽的含量，係如上所述。本發明之併用組成物中之肌肽的含量，例如可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。此外，該含量的上限值，例如可設為 50 重量%以下，70 重量%以下，或 90 重量%以下。尤其當本發明之併用組成物為固體時，組成物中之肌肽的含量，例如可設為 0.1 重量%以上，較佳為 0.3 重量%以上，尤佳為 1.0 重量%以上。此外，當本發明之併用組成物為液體時，組成物中之肌肽的含量，例如可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。

[0068] 本發明中所使用之肌肽，該取得方法並無特別限定，可為來自動物之天然者，或是藉由化學合成法等所得到者之任一種。本發明中，較佳可使用市售之肌肽。此外，本發明之併用組成物之肌肽的含量，可考量該投予形態、投予方法等，設為可得到本發明的期望效果的量即可，並無特別限定。

[0069]

2. 用以阻礙肌肽二肽酶之多酚的使用

本發明之一樣態，為用以阻礙肌肽二肽酶之多酚的使用。

[0070] 本發明中所使用之多酚，較佳為類黃酮、類薑黃素、類芪、苯乙烷、及苯丙烷。類黃酮中，較佳為槲黃酮、楊梅黃酮、番鬱金黃素、葉黃酮、洋芫荽黃、及兒茶素類，特佳為表倍兒茶素沒食子酸酯。類薑黃素中，較佳為薑黃素，類芪中，較佳為白藜蘆醇或雲杉醇，苯乙烷中，較佳為羥基酪醇，苯丙烷中，較佳為咖啡酸或阿魏酸。

[0071] 此外，本發明之其他樣態，為用以阻礙肌肽二肽酶之5環性三萜酸的使用。5環性三萜酸中，較佳為熊果酸。此外，本發明之另外的樣態，為用以阻礙肌肽二肽酶之甲肌肽的使用。

[0072] 本發明之使用中，例如包含有用在認知機能降低、糖尿病、疲勞、肌膚的皺紋形成、免疫機能降低、血管或組織的發炎、由氧化壓力或醱化終產物的產生所起

因之各種疾患、阿茲海默症、或是自閉症之預防或改善之多酚、5 環性三萜酸、或甲肌肽等的使用。此外，該使用為人類或非人動物之使用，可為治療性使用或非治療性使用。在此，所謂「非治療性」，為不含醫療行為，亦即不含藉由治療對人體進行處理行為之概念。

[0073]

3. 阻礙肌肽二肽酶之方法

本發明之一樣態，為使用多酚之阻礙肌肽二肽酶之方法。

[0074] 本發明中所使用之多酚，較佳為類黃酮、類薑黃素、類芪、苯丙烷。類黃酮中，較佳為槲黃酮、楊梅黃酮、番鬱金黃素、葉黃酮、洋芫荽黃、及兒茶素類，特佳為表倍兒茶素沒食子酸酯。類薑黃素中，較佳為薑黃素，類芪中，較佳為白藜蘆醇或雲杉醇，苯乙烷中，較佳為羥基酪醇，苯丙烷中，較佳為咖啡酸或阿魏酸。

[0075] 此外，本發明之其他樣態，為使用 5 環性三萜酸之阻礙肌肽二肽酶之方法。5 環性三萜酸中，較佳為熊果酸。此外，本發明之另外的樣態，為使用甲肌肽之阻礙肌肽二肽酶之方法。

[0076] 與上述方法相關之其他樣態，係包含以多酚、5 環性三萜酸、或甲肌肽作為有效成分，將治療有效量投予至以肌肽二肽酶的阻礙為必要之對象之阻礙肌肽二肽酶之方法。多酚中，較佳為類黃酮、類薑黃素、類芪、苯乙烷、及苯丙烷。類黃酮中，較佳為槲黃酮、楊梅黃

酮、番鬱金黃素、葉黃酮、洋芫荽黃、及兒茶素類，特佳為表倍兒茶素沒食子酸酯。類薑黃素中，較佳為薑黃素，類芪中，較佳為白藜蘆醇或雲杉醇，苯乙烷中，較佳為羥基酪醇，苯丙烷中，較佳為咖啡酸或阿魏酸。5 環性三萜酸中，較佳為熊果酸。

[0077] 上述方法中，以肌肽二肽酶的阻礙為必要之對象，例如為人類，但並不限定於此。本說明書中所為治療有效量，在將本發明之肌肽二肽酶阻礙用組成物投予至個體時，與未投予之個體相比，為阻礙肌肽二肽酶的肌肽分解活性之量。具體的有效量，可因應投予形態、投予方法、使用目的及對象的年齡、體重、症狀等來適當地設定，並非一定。

[0078] 本發明之方法中，以成為前述治療有效量之方式，可直接投予前述多酚、5 環性三萜酸、或甲肌肽，或是作為含有多酚、5 環性三萜酸、或甲肌肽之組成物來投予。

[0079] 根據本發明之方法，可在不產生副作用下阻礙肌肽二肽酶。此外，本發明之方法，透過肌肽二肽酶的阻礙，可成為預防或改善例如疲勞、肌膚的皺紋形成、認知機能降低、糖尿病、免疫機能降低、血管或組織的發炎、由氧化壓力或醱化終產物的產生所起因之各種疾患、阿茲海默症、或是自閉症之方法。

[0080]

4. 含有多酚及肌肽之組成物

本發明之一樣態，為含有多酚及肌肽之組成物，前述組成物，該多酚為雲杉醇及/或羥基酪醇。

[0081]

4-1. 肌肽

關於本發明之組成物所含有之肌肽，係如上述所說明者。本發明之組成物中之肌肽的含量，例如可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。此外，該含量的上限值，例如可設為 50 重量%以下，70 重量%以下，80 重量%以下，或 90 重量%以下。本發明之組成物的形態，例如可列舉出固體（錠劑等）及液體（寶特瓶飲料等），尤其當本發明之組成物為固體時，組成物中之肌肽的含量，例如可設為 0.1 重量%以上，較佳為 0.3 重量%以上，尤佳為 1.0 重量%以上。此外，當本發明之組成物為液體時，組成物中之肌肽的含量，例如可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。

[0082] 本發明之組成物中之雲杉醇與肌肽之含有比率（雲杉醇：肌肽），以重量比計例如為 1：1000~100：1，較佳為 1：100~50：1，尤佳為 1：10~10：1。此外，本發明之組成物中之羥基酪醇與肌肽之含有比率（羥基酪醇：肌肽），以重量比計例如為 1：1000~100：1，較佳為 1：100~50：1，尤佳為 1：10~10：1。

[0083]

4-2. 雲杉醇與羥基酪醇

本發明之組成物所含有之多酚，為雲杉醇及/或羥基酪醇。關於雲杉醇（piceatannol），係如以上所說明者。雲杉醇的生理作用，係有人提出人類中之血管老化抑制作用或疲勞改善作用、實驗動物水準之 eNOS（endothelial nitric oxide synthase）顯現促進作用或血管擴張作用等、細胞水準之肌膚的雀斑形成抑制作用、皺紋形成抑制作用、及紫外線防禦作用等報告，含雲杉醇之材料被活用作為健康食品的原料。

[0084] 關於本發明之組成物所含有之羥基酪醇（hydroxytyrosol），係如以上所說明者。羥基酪醇的生理作用，係表示出實驗動物水準之美白效果、動脈硬化預防效果、及抗氧化作用等，細胞水準之血液平滑筋細胞增殖抑制作用、相對於血管內皮細胞之創傷治癒效果、及相對於氧化壓力之細胞保護效果等，羥基酪醇被廣泛地活用作為健康食品或化妝品中的有效成分。

[0085] 雲杉醇與羥基酪醇，皆可為糖苷。糖苷中的糖，可為單糖或雙糖或以上之複數糖，並無特別限定。糖的種類亦無特別限定，可列舉出葡萄糖、甘露糖、半乳糖、海藻糖、鼠李糖、阿拉伯糖、木糖等之醛糖；果糖等之酮糖；葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、甘露糖醛酸等之糖醛酸；洋芹糖、芸香糖等。此外，所使用之糖可為 D 體或 L 體。雲杉醇的糖苷，例如可列舉出 piceatannol-3'-O- β -D-glucopyranoside 或 piceatannol-4'-O- β -D-glucopyranoside 等，但並不限定於此等。

[0086] 此外，雲杉醇與羥基酪醇，亦可為使用水（包含熱水）或有機溶劑等從植物或水果等之天然物所萃取者，或是經化學合成者。此等化合物的萃取（包含單離、精製等）或合成，可因應該種類並使用該業者一般所知的方法來進行。

[0087] 雲杉醇與羥基酪醇，可使用自己所調製者或是市售品，並無特別限制。本發明中，雖無特別限制，但較佳為使用市售品。此外，亦可利用含有雲杉醇之植物萃取物或含有羥基酪醇之植物萃取物。雲杉醇與羥基酪醇的形態並無特別限定，可為游離體（游離型）、水合物或乙醇合物等之溶劑合物的形態。若是有效成分會被暴露於血液中時，則可如橄欖苦苷般之用作為有效成分與其他成分之酯體。

[0088] 本發明之組成物中之雲杉醇的含量，例如可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。此外，該含量，例如可設為 50 重量%以下，70 重量%以下，80 重量%以下，或 90 重量%以下。尤其當本發明之組成物為固體時，組成物中之雲杉醇的含量，例如可設為 0.1 重量%以上，較佳為 0.3 重量%以上，尤佳為 1.0 重量%以上。此外，當本發明之組成物為液體時，組成物中之雲杉醇的含量，例如可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。

[0089] 本發明之組成物中之羥基酪醇的含量，例如

可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。此外，該含量，例如可設為 50 重量%以下，70 重量%以下，80 重量%以下，或 90 重量%以下。尤其當本發明之組成物為固體時，組成物中之羥基酪醇的含量，例如可設為 0.1 重量%以上，較佳為 0.3 重量%以上，尤佳為 1.0 重量%以上。此外，當本發明之組成物為液體時，組成物中之羥基酪醇的含量，例如可設為 0.001 重量%以上，較佳為 0.003 重量%以上，尤佳為 0.01 重量%以上。

[0090] 本發明之組成物中，當各種化合物處於鹽、水合物或醣苷等形態時，係在將此換算為游離體（自由體）後再算出上述含量。此外，本發明中之各種成分的含量，係如以上所說明者，可依循該業者一般所知的方法來測定。

[0091] 使用雲杉醇與羥基酪醇兩者時，兩者的含有比率（雲杉醇：羥基酪醇），以重量比計例如可設為 1：100~100：1、1：10~10：1、或 1：5~5：1。

[0092]

4-3.其他成分

本發明之組成物，因應該形態，除了上述 2 種多酚及肌肽之外，可含有任意的添加劑或成分。此等添加劑及/或成分的例子，除了維生素 E、維生素 C 等之維生素類、礦物質類、營養成分、香料等之生理活性成分之外，亦可列舉出於製劑化時所調配之定形劑、黏合劑、乳化劑、張

緊化劑（等張化劑）、緩衝劑、溶解輔助劑、防腐劑、穩定化劑、抗氧化劑、著色劑、凝固劑、或塗布劑等，但並不限定於此等。

[0093]

4-4.組成物

本發明之組成物，雖無特別限定，但例如為含有肌肽與上述 2 種多酚（亦即雲杉醇及/或經基酪醇）之醫藥品或飲食品，較佳為飲料或食品。該醫藥品或飲食品中之肌肽與上述 2 種多酚的含量如前述般。

[0094] 當本發明之組成物為醫藥品時，投予路徑並無特別限定，較佳為經口投予。適合於經口投予之醫藥組成物的形態，包含錠劑（包含被覆錠劑）、顆粒劑、散劑、粉末劑、或膠囊劑等之固形劑，或是經口液劑、懸浮劑、乳劑、糖漿劑、及飲料劑等之液劑等。

[0095] 當本發明之組成物為飲食品時，該形態可構成為錠劑（包含被覆錠劑）、膠囊劑、粉末劑、顆粒劑、或飲料劑等之健康食品的形態，亦可構成為飲料（包含寶特瓶飲料、清涼飲料、及茶飲料等）、優格或乳酸菌飲料等之乳製品、調味料、加工食品、甜點類、甜品（例如口香糖、糖果、果凍）等之形態。

[0096] 本發明之組成物的形態，並無特別限定，例如為固體或液體，該具體例如上所述。本發明之組成物，可直接食用或與水等一同服用。此外，在調製為可容易調配之形態（例如粉末形態或顆粒形態）後，例如可用作為

醫藥品或飲食品的原材料。

[0097] 本發明之組成物，例如當調製一般所知的醫藥品或飲食品時，可將特定量的肌肽與上述 2 種多酚（亦即雲杉醇及/或羥基酪醇）混合於該原材料，並依循一般所知的製造方法來調製，此外，亦可將上述 2 種多酚與肌肽以成為前述特定量之方式添加於已製造之一般所知的醫藥品或飲食品，並進行溶解及/或懸浮而調製。一般所知的醫藥品或飲食品，可為原先已含有肌肽與上述 2 種多酚者，只要是使本發明之肌肽及 2 種多酚成為特定量者即可，可適當地調配而調製。

[0098] 本發明之組成物，皆可適用在治療用途（醫療用途）及非治療用途（非醫療用途）中之任一種。具體可列舉出作為醫藥品、醫藥外用品及化妝材料等之使用，此外，藥事法上雖不屬於此等，但亦可列舉出作為明示或暗示地以認知機能降低、糖尿病、疲勞、肌膚的皺紋形成、免疫機能降低、血管或組織的發炎、由氧化壓力或醱化終產物的產生所起因之各種疾患、阿茲海默症、或是自閉症之預防或改善效果等為訴求之組成物的使用。

[0099] 本發明之組成物的適用對象，較佳為人類，但亦可為牛、馬、羊等之家畜動物，狗、貓、兔等之寵物，或是小鼠、老鼠、天竺鼠、猿猴等之實驗動物。以人類以外的動物為對象來投予時，該用量，因組成物中之有效成分的含量、適用對象者的狀態、體重、性別及年齡等條件而有所不同。

[0100]

4-5. 作用與用途

本發明之組成物，其特徵係含有肌肽與雲杉醇及/或羥基酪醇，雲杉醇及羥基酪醇具有肌肽二肽酶阻礙作用。

[0101] 關於「肌肽二肽酶」，係如以上所說明者，本發明中成為對象之肌肽二肽酶，較佳為血清（型）肌肽分解酵素之 *carnosine dipeptidase 1*（CNDP1）。

[0102] 關於「肌肽二肽酶阻礙」，係如以上所說明者，本發明之組成物，由於含有雲杉醇及/或羥基酪醇，所以可藉由該肌肽二肽酶阻礙作用來延遲肌肽於體內之分解，並將肌肽有效地送達標的之組織或器官。藉此，本發明之組成物，關於組成物中所含有之肌肽或原先存在於體內之肌肽，可有效地增強此等肌肽的藥理作用。

[0103] 關於肌肽的藥理作用，作為肌肽的作用，係如以上所說明者。根據此肌肽二肽酶阻礙作用，本發明之組成物，可構成為肌肽藥理作用增強用的組成物（以肌肽藥理作用增強為目的所使用之組成物）。此外，本發明之組成物，根據肌肽藥理作用的增強，亦可構成為認知機能降低、糖尿病、疲勞、肌膚的皺紋形成、免疫機能降低、血管或組織的發炎、由氧化壓力或醱化終產物的產生所起因之各種疾患、阿茲海默症、或是自閉症之預防或改善用的組成物。

[0104] 此外，本發明之組成物，由於具有 *carnosine dipeptidase 1* 及/或 *carnosine dipeptidase 2* 的阻礙活性，

故不僅是肌肽，對於抑制在羧基末端具有組胺酸殘餘基之所有二肽（表示為 X-His（X 為天然胺基酸））的分解之目的，亦可使用。

[0105] 本發明，在其他層面上，係關於附加有藉由肌肽的藥理作用所發揮之機能的表示之組成物。該表示或機能表示並無特別限定，例如可列舉出「身體不易疲勞」、「促進身體疲勞的恢復」、「預防肌膚的皺紋形成」、「改善肌膚的皺紋或鬆弛」、「有助於美容」、「抑制認知機能的降低」、「可期待認知機能的維持」、「抑制血糖值的上升」、「提高免疫機能」、「可期待抗氧化作用」、「降低氧化壓力」、「可期待抗醣化作用」、「降低醣化壓力」、「抑制血管的發炎」、「可期待阿茲海默症的預防或改善」、以及「可期待自閉症的預防或改善」等，或可視為與此等同等之表示或機能性表示。本說明書中，該表示或機能表示般之表示，可附加於組成物本身或附加於組成物的容器或包裝。

[0106] 本發明之組成物，可藉由因應該形態之適當的方法來攝取。攝取方法，只要是可使組成物中所含有之有效成分於循環血液中移動者即可，並無特別限定。例如可為經口用固形製劑、內服液劑或糖漿劑等之經口用液體製劑，或是注射劑、外用劑、坐劑或經皮吸收劑等之非經口用製劑等之形態，但並不限定於此等。

〔實施例〕

[0107] 以下係藉由實施例來更詳細說明本發明，但本發明之範圍並非藉此所限定。該業者可對本發明之方法進行各種變更、修飾而使用，且此等亦包含於本發明之範圍。

[0108]

實施例 1. carnosine dipeptidase 1 活性阻礙效果之探討

評估化合物，係使用槲黃酮、楊梅黃酮、番鬱金黃素、葉黃酮、洋芫荽黃（以上為 Extrasynthese 公司（法國）製）、兒茶素（Nagara Science 公司製）、表倍兒茶素（栗田工業公司製）、表兒茶素、表倍兒茶素沒食子酸酯、薑黃素、阿魏酸、咖啡酸（以上為 Nacalai Tesque 公司製）、白藜蘆醇、熊果酸（以上為 Sigma 公司製）、雲杉醇、羥基酪醇（以上為東京化成工業公司製）、及甲肌肽（和光純藥公司製）。此外，人類 carnosine dipeptidase 1，係使用 recombinant Human Carnosine Dipeptidase1/CNDP1（R&D systems），為了調查酵素反應，係使用肌肽（東京化成工業公司製）。依照以下步驟，於室溫下探討 carnosine dipeptidase 1 活性阻礙效果。

[0109] 將溶解於緩衝液（50mM Tris, pH7.5）之 2ng/ μ L carnosine dipeptidase 1 溶液 50 μ L 及含有評估化合物之水溶液 25 μ L，添加於 1.5mL 小離心管（Eppendorf Tube），並添加溶解於同樣的緩衝液之 4mM 肌肽溶液 25 μ L，藉此開始反應。於室溫下將反應溶液培養 60 分鐘

後，添加以脫離子水所溶解之 1%三氯乙酸（TCA；trichloroacetic acid）（Sigma）水溶液 50 μ L，藉由渦流進行摻合以結束反應。將含有 5mg/mL 鄰苯二甲醛（OPA；o-Phthaldialdehyde）（Sigma）之 1.8M 氫氧化鈉水溶液（含有 10%DMSO）添加於反應結束後的樣本，摻合後，於室溫下進一步培養 30 分鐘。使用緩衝液，於 15.625~250 μ M 的範圍內製作 L-組胺酸稀釋系列，同樣地添加 TCA 及 OPA 後，將經培養 30 分鐘後之溶液用作為檢量線溶液。將添加含有同一含有率的 DMSO 之水來取代含有評估化合物之水溶液者，用作為控制組。將樣本及檢量線溶液全量添加於 96 well black plate，使用螢光光度計，來測定激發波長 360nm、螢光波長 460nm 時之組胺酸的螢光強度。對於各群，以 n=2 來實施探討。

[0110] 關於結果，係藉由將添加緩衝液來取代酵素（carnosine dipeptidase 1）之樣本中的螢光強度扣除，來算出修正值，並將以控制組之螢光強度的修正值為 100% 時之評估化合物群中之螢光強度的修正值，設為 carnosine dipeptidase 1 殘存活性（%）。該結果如第 1 表~第 4 表所示。

[0111]

【第1表】

類黃酮

	濃度(μM)	殘存活性(%)	標準差
槲黃酮	2	85.8	4.4
	6	75.5	2.8
	20	60.6	5.0
	60	29.0	4.7
楊梅黃酮	2	80.8	0.8
	6	57.0	1.7
	20	24.6	2.1
番鬱金黃素	2	96.6	8.9
	6	95.2	2.4
	20	90.5	6.7
葉黃酮	2	101.8	3.5
	6	88.7	0.7
	20	77.1	0.5
洋芫荽黃	2	86.1	10.9
	6	69.5	2.6
	20	11.3	4.0
兒茶素	2	102.6	4.2
	6	105.4	1.4
	20	96.9	1.4
	60	74.4	0.0
表兒茶素	2	100.5	3.9
	6	97.2	2.9
	20	86.7	0.2
	60	68.3	1.7
表倍兒茶素	2	84.8	12.8
	6	85.8	4.1
	20	83.5	0.2
	60	68.0	0.1
表倍兒茶素 沒食子酸酯	2	24.8	0.4
	6	6.7	1.2
	20	4.9	1.3
	60	2.5	0.7

[0112]

【第2表】

類薑黃素

	濃度(μM)	殘存活性(%)	標準差
薑黃素	2	101.7	3.2
	6	84.7	5.8
	20	29.7	3.4
	60	4.5	1.8

[0113]

【第3表】

類芪

	濃度(μM)	殘存活性(%)	標準差
白藜蘆醇	2	96.9	4.2
	6	89.9	1.4
	20	82.5	0.8
	60	62.0	1.8
雲杉醇	2	87.3	1.0
	6	95.9	1.7
	20	109.2	5.7
	60	54.5	4.2

苯乙烷、苯丙烷

	濃度(μM)	殘存活性(%)	標準差
羥基酪醇	2	79.8	0.9
	6	80.3	0.5
	20	65.6	3.8
	60	59.8	2.4
阿魏酸	2	102.1	2.5
	6	83.8	0.4
	20	69.2	3.7
	60	64.5	6.2
咖啡酸	2	79.7	2.3
	6	75.5	2.8
	20	69.5	0.2
	60	46.5	0.5

[0114]

【第4表】

多酚以外

	濃度(μM)	殘存活性(%)	標準差
熊果酸	2	95.7	1.6
	6	91.2	2.7
	20	50.6	0.6
	60	4.6	0.1
甲肌肽	2	64.2	4.1
	6	76.0	0.5
	20	40.5	1.1

[0115] 從上述結果中，可得知第 1 表~第 4 表所示之化合物，皆具有 carnosine dipeptidase 1 活性的阻礙作用。此等化合物，由於具有肌肽二肽酶阻礙作用，所以組合此等化合物與肌肽而含有之組成物，係表示出可增強組成物中之肌肽與原先存在於體內之肌肽的作用效果之可能性。

[0116] 本發明之組成物的製造例，如以下所示。

(製造例 1) 錠劑

表倍兒茶素沒食子酸酯	10g
維生素 E	60g
澱粉	223g
蔗糖脂肪酸酯	9g
氧化矽	9g

將此等混合並藉由單發式打錠機進行打錠，而製造直徑 9mm、質量 300mg 的錠劑。

[0117]

(製造例 2) 顆粒劑

薑黃素	10g
-----	-----

肌肽	10 g
乙酸生育酚	10 g
無水矽酸	20 g
玉米澱粉	110 g

將以上的粉體均一地混合後，加入 10%之羥丙基纖維素的乙醇溶液 100ml，並藉由常用方法進行混練、擠壓並乾燥而得到顆粒劑。

[0118]

(製造例 3) 飲料劑

DL-酒石酸鈉	0.1 g
琥珀酸	0.009 g
液糖	800 g
檸檬酸	12 g
維生素 C	10 g
白藜蘆醇	20 g
維生素 E	20 g
環糊精	5 g
乳化劑	5 g
香料	15 g
氯化鉀	1 g
硫酸鎂	0.5 g

調配上述成分並加入水而成為 1 公升。此飲料劑，每 1 次飲用 100ml 以上。

[0119]

(製造例 4) 錠劑

雲杉醇	10g
肌肽	10g
維生素 E	60g
澱粉	223g
蔗糖脂肪酸酯	9g
氧化矽	9g

將此等混合並藉由單發式打錠機進行打錠，而製造直徑 9mm、質量 300mg 的錠劑。

[0120]

(製造例 5) 顆粒劑

羥基酪醇	10g
肌肽	10g
乙酸生育酚	10g
無水矽酸	20g
玉米澱粉	110g

將以上的粉體均一地混合後，加入 10%之羥丙基纖維素的乙醇溶液 100ml，並藉由常用方法進行混練、擠壓並乾燥而得到顆粒劑。

[0121]

(製造例 6) 飲料劑

DL-酒石酸鈉	0.1g
琥珀酸	0.009g
液糖	800g

檸檬酸	12g
維生素 C	10g
羥基酪醇	10g
肌肽	10g
維生素 E	20g
環糊精	5g
乳化劑	5g
香料	15g
氯化鉀	1g
硫酸鎂	0.5g

調配上述成分並加入水而成為 1 公升。此飲料劑，每 1 次飲用 100ml 以上。

[0122]

(製造例 7) 果汁

冷凍濃縮溫州柑橘果汁	5 重量份
果糖葡萄糖液糖	11 重量份
檸檬酸	0.2 重量份
L-抗壞血酸	0.02 重量份
雲杉醇	0.06 重量份
L-肌肽	1 重量份
香料	0.2 重量份
色素	0.1 重量份
水	82.42 重量份

[0123]

(製造例 8) 優格

生乳 (3.4%脂肪)	80 重量份
鮮乳油 (50%脂肪)	8 重量份
脫脂粉乳	1.5 重量份
檸檬酸	0.08 重量份
水	6.36 重量份
菌元	3 重量份
雲杉醇	0.06 重量份
L-肌肽	1 重量份

[0124]

(製造例 9) 乳酸菌飲料

乳固形份 21%發酵乳	14.76 重量份
果糖葡萄糖液糖	13.31 重量份
果膠	0.5 重量份
檸檬酸	0.08 重量份
香料	0.15 重量份
水	70.18 重量份
羥基酪醇	0.02 重量份
L-肌肽	1 重量份

[0125]

(製造例 10) 乳酸菌飲料

鮮乳油 (45%脂肪)	33.8 重量份
脫脂粉乳	11 重量份
砂糖	14.8 重量份

加糖蛋黃	0.3 重量份
香草精	0.1 重量份
水	38.94 重量份
羥基酪醇	0.06 重量份
L-肌肽	1 重量份

[0126]

(製造例 11) 咖啡飲料

砂糖	8 重量份
脫脂粉乳	5 重量份
焦糖	0.2 重量份
咖啡萃取物	2 重量份
香料	0.1 重量份
聚甘油脂肪酸酯	0.05 重量份
食鹽	0.05 重量份
水	83.54 重量份
雲杉醇	0.06 重量份
L-肌肽	1 重量份

[0127]

(製造例 12) 酒精飲料

50%容量%乙醇	8 重量份
砂糖	5 重量份
果汁	0.2 重量份
羥基酪醇	0.06 重量份
L-肌肽	1 重量份

精製水

85.74 重量份

〔產業上之可應用性〕

[0128] 本發明係提供一種含有多酚等之肌肽二肽酶阻礙用組成物。此外，本發明係提供一種含有肌肽與具有肌肽二肽酶阻礙作用之特定的多酚之組成物。本發明，由於提供一種有助於血糖值上升抑制等之新穎的手段，所以產業上的應用性高。

申請專利範圍

1. 一種肌肽二肽酶阻礙用組成物，其係含有多酚。
2. 如請求項 1 之組成物，其中多酚係選自由類黃酮 (Flavonoid)、類薑黃素 (Curcuminoid)、類芪 (Stilbenoid)、苯乙烷 (Phenylethanoid)、及苯丙烷 (Phenylpropanoid) 所組成之群組者。
3. 如請求項 2 之組成物，其中類黃酮係選自由槲黃酮、楊梅黃酮、番鬱金黃素、葉黃酮、兒茶素類、及洋芫荽黃所組成之群組者。
4. 如請求項 2 之組成物，其中類薑黃素為薑黃素。
5. 如請求項 2 之組成物，其中類芪為白藜蘆醇或雲杉醇。
6. 如請求項 2 之組成物，其中苯乙烷為羥基酪醇。
7. 如請求項 2 之組成物，其中苯丙烷為咖啡酸或阿魏酸。
8. 如請求項 1~7 中任一項之組成物，其中使用在預防或改善疲勞、肌膚的皺紋形成、認知機能降低、糖尿病、免疫機能降低、血管或組織的發炎、由氧化壓力或醱化終產物的產生所起因之各種疾患、阿茲海默症、或是自閉症。
9. 如請求項 1~8 中任一項之組成物，其中前述組成物為劑。
10. 如請求項 1~9 中任一項之組成物，其中附加有藉由肌肽二肽酶阻礙所發揮之機能的表示。

11. 一種組成物，其係含有多酚及肌肽之組成物，前述多酚為雲杉醇或羥基酪醇。

12. 如請求項 11 之組成物，其中以肌肽二肽酶活性阻礙為目的而使用。

13. 如請求項 11 或 12 之組成物，其中以肌肽的藥理作用增強為目的而使用。

14. 如請求項 13 之組成物，其中肌肽的藥理作用，為抗疲勞作用、肌膚的皺紋預防或改善作用、認知機能維持作用、糖尿病預防或改善作用、免疫機能降低抑制作用、血管或組織的發炎之預防或改善作用、由氧化壓力或醱化終產物的產生所起因之各種疾患改善作用、阿茲海默症的預防或改善作用、或是自閉症的預防或改善作用。

15. 如請求項 11~14 中任一項之組成物，其中附加有藉由肌肽的藥理作用所發揮之機能的表示。

16. 如請求項 10 或 15 之組成物，其中機能的表示，係選自由「身體不易疲勞」、「促進身體疲勞的恢復」、「預防肌膚的皺紋形成」、「改善肌膚的皺紋或鬆弛」、「有助於美容」、「抑制認知機能的降低」、「可期待認知機能的維持」、「抑制血糖值的上升」、「提高免疫機能」、「可期待抗氧化作用」、「降低氧化壓力」、「可期待抗醱化作用」、「降低醱化壓力」、「抑制血管的發炎」、「可期待阿茲海默症的預防或改善」、以及「可期待自閉症的預防或改善」所組成之群組者。

17. 如請求項 1~16 中任一項之組成物，其中組成物

的形態為固體或液體。

18. 如請求項 1~17 中任一項之組成物，其中組成物為飲食品組成物。

19. 一種多酚的使用，其係用以阻礙肌肽二肽酶。

20. 一種阻礙肌肽二肽酶之方法，其係使用多酚。