



(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 201206455 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100127907

(22)申請日：中華民國 93 (2004) 年 09 月 13 日

(51)Int. Cl. : *A61K36/02 (2006.01)*

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2003/09/12 美國

60/502,755

(71)申請人：通路實業集團國際公司 (美國) ACCESS BUSINESS GROUP INTERNATIONAL LLC
(US)

美國

(72)發明人：藍道夫 羅素 K RANDOLPH, RUSSELL K. (US)；羅 史基默德 海瑞 ROH-SCHMIDT, HAERI (KR)；慕瑞 瑪莉 A MURRAY, MARY A. (US)；克勞弗 亞倫 W CRAWFORD, AARON W. (US)；蓋倫貝克 凱文 W GELLENBECK, KEVIN W. (US)；普沙提里 唐納德 J PUSATERI, DONALD J. (US)

(74)代理人：黃靜嘉

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：3 共 33 頁

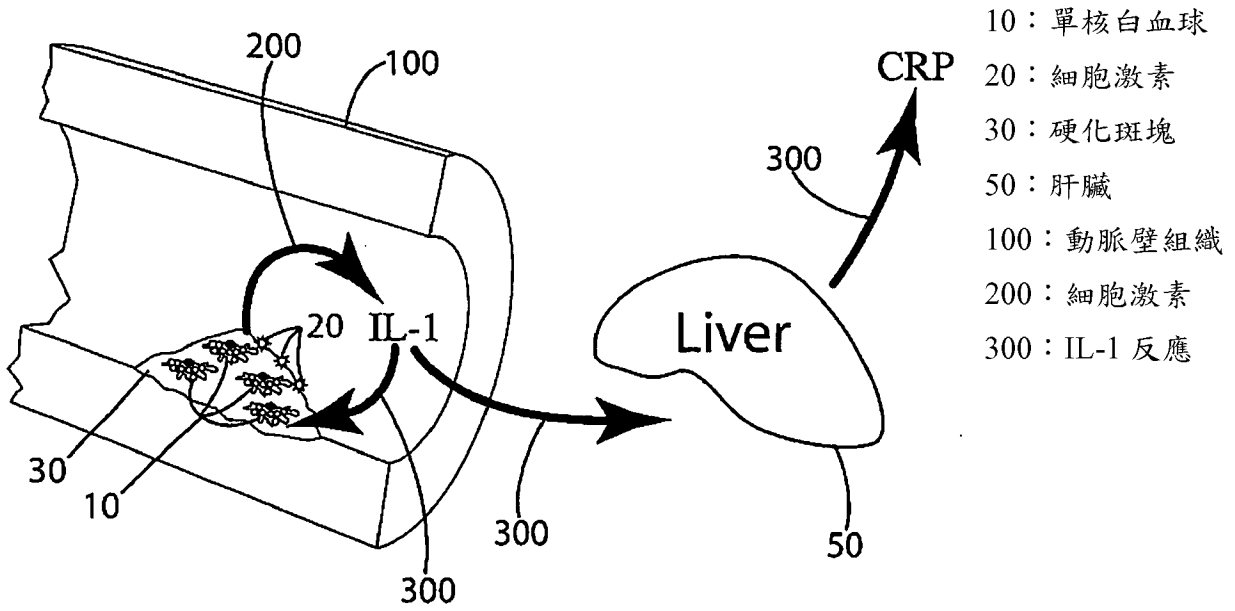
(54)名稱

細胞激素調節劑及相關使用方法與組合物

CYTOKINE MODULATORS AND RELATED METHOD OF USE

(57)摘要

一種調節細胞激素的組合物，以調節發炎或免疫調節反應。此組合物可包括至少其中一玫瑰實、藍莓、黑莓、接骨木莓、蔓越橘、迷迭香、丁香、柑橘、蕁麻根莖、朝鮮薊、靈芝、橄欖萃取物、綠茶萃取物、葡萄子萃取物、白藜蘆醇、非洲豆蔻、印度乳香萃取物、boswellia forte、異丙黃酮、生育三烯醇、月見草油、INM-176、琉璃苣油、磷蝦油、至少一種葉黃素(例如蝦紅素)、綠咖啡萃取物(綠原酸)及阿魏酸。換句話說，此發明的組合物可包括：玫瑰實及至少其中一黑莓、藍莓、接骨木莓及任意磷蝦油；或玫瑰實、白藜蘆醇及至少其中一非洲豆蔻及蝦紅素。根據此組合物的細胞激素調節及細胞激素反應抑制，此可使用於調節免疫調節與/或者發炎反應，且之後處理與發炎反應有關的疾病與/或者畸形狀況，舉例來說，心與血管的狀況、關節炎、骨質疏鬆及阿茲海默氏病。





(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 201206455 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100127907

(22)申請日：中華民國 93 (2004) 年 09 月 13 日

(51)Int. Cl. : *A61K36/02 (2006.01)*

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2003/09/12 美國

60/502,755

(71)申請人：通路實業集團國際公司 (美國) ACCESS BUSINESS GROUP INTERNATIONAL LLC
(US)

美國

(72)發明人：藍道夫 羅素 K RANDOLPH, RUSSELL K. (US)；羅 史基默德 海瑞 ROH-SCHMIDT, HAERI (KR)；慕瑞 瑪莉 A MURRAY, MARY A. (US)；克勞弗 亞倫 W CRAWFORD, AARON W. (US)；蓋倫貝克 凱文 W GELLENBECK, KEVIN W. (US)；普沙提里 唐納德 J PUSATERI, DONALD J. (US)

(74)代理人：黃靜嘉

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：3 共 33 頁

(54)名稱

細胞激素調節劑及相關使用方法與組合物

CYTOKINE MODULATORS AND RELATED METHOD OF USE

(57)摘要

一種調節細胞激素的組合物，以調節發炎或免疫調節反應。此組合物可包括至少其中一玫瑰實、藍莓、黑莓、接骨木莓、蔓越橘、迷迭香、丁香、柑橘、蕁麻根莖、朝鮮薊、靈芝、橄欖萃取物、綠茶萃取物、葡萄子萃取物、白藜蘆醇、非洲豆蔻、印度乳香萃取物、boswellia forte、異丙黃酮、生育三烯醇、月見草油、INM-176、琉璃苣油、磷蝦油、至少一種葉黃素(例如蝦紅素)、綠咖啡萃取物(綠原酸)及阿魏酸。換句話說，此發明的組合物可包括：玫瑰實及至少其中一黑莓、藍莓、接骨木莓及任意磷蝦油；或玫瑰實、白藜蘆醇及至少其中一非洲豆蔻及蝦紅素。根據此組合物的細胞激素調節及細胞激素反應抑制，此可使用於調節免疫調節與/或者發炎反應，且之後處理與發炎反應有關的疾病與/或者畸形狀況，舉例來說，心與血管的狀況、關節炎、骨質疏鬆及阿茲海默氏病。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

此案申請有益申請於 2003 年 9 月 12 日的美國臨時案 60/502,755，此藉以合併於此作為參考。

本發明為關於身體發炎，尤其是管制發炎，以處理身體狀況及相關疾病。

發炎已結合影響身體的各種狀況及疾病。舉例來說，關節內的發炎已知為惡化症狀與由關節炎及風濕性疾病(比如黏液囊炎、肌腱炎、肌炎及骨關節炎)和骨及關節損害疾病(比如骨質疏鬆)引起的結構變形。

發炎也已知可促成各種心與血管及代謝疾病作用，比如肥胖相關的動脈硬化、栓塞及胰島素抵抗力。動脈硬化可增加脈搏及心肌梗塞的機會，且胰島素抵抗力可導致糖尿病。

發炎也視為助成神經語言學失調的發展，舉例來說，阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)。

的確，絕大部分目前研究的發炎將與各種廣泛的慢性退化疾病結合。此研究視為某細胞--巨噬細胞--此產生前發炎組織化學製品，此引起信號落下，此供給發炎反應。這些細胞激素扮演在外用及感染藥劑、外傷或慢性損傷及病態化學製品或身體壓力反應中的發炎反應。

【先前技術】

因此，已發展出管制發炎細胞激素分離或發炎細胞激素信號(尤其是來自巨噬細胞的介白素(IL-2)細胞激素)的處理方式。舉例來說，美國專利編號第 5,635,478 號至 Vignery 揭發使用抑鈣激素基因相關縮氨酸(CGRP)，以管制 IL-1 分離，並藉以處理風濕性關節炎。雖然高明確的 CGRP 對管制 IL-1 有效，本身使用價格非常高，且目前未確定，不論此化合物在延長使用下是否具有毒。

【發明內容】

本發明克服了上述問題，此提供管制介白素細胞激素與/或者

管制由介白素細胞激素引起生理反應的組合物。此規定有效控制免疫反應與/或者發炎狀況。在一方面，此組合物可包含玫瑰實及至少其中一黑莓、藍莓及接骨木莓。在另一方面，此化合物可包含玫瑰實及磷蝦油。又在另一方面，此化合物可包含玫瑰實、黑莓、藍莓、接骨木莓及磷蝦油。在進一步方面，此化合物可包含玫瑰實、白藜蘆醇(resveratrol)及非洲豆蔻(*Aframomum melegueta*)。更進一步方面，此化合物可包含玫瑰實、白藜蘆醇及蝦紅素。

在第四方面，此化合物可包含至少一成分，此成分選自玫瑰實、藍莓、黑莓、接骨木莓、蔓越橘、迷迭香、丁香、甘菊、蕁麻根莖、朝鮮薊、靈芝、橄欖萃取物、綠茶萃取物(兒茶素 EGCG)、葡萄子萃取物、白藜蘆醇、非洲豆蔻、印度乳香(*boswellia serrata*)萃取物、*boswellia forte*、異丙黃酮、生育三烯醇(tocotrienol)、月見草油、INM-176、琉璃苣油、磷蝦油、至少一種葉黃素(例如蝦紅素)、綠咖啡萃取物(綠原酸)及阿魏酸(ferulic acid)。在更具體方面，此化合物可包含玫瑰實、蕁麻根莖、橄欖萃取物及朝鮮薊。又在另一方面，此化合物可包含玫瑰實、白藜蘆醇及蝦紅素。

在第五方面，此發明可在一患者中提供控制免疫反應與/或者發炎狀態，此方法包含供給患者本發明有效數量的組合物，以控制免疫反應與/或者發炎狀況。在具體方面，此組合物可抑制免疫調節劑或前發炎反應細胞(舉例來說，巨噬細胞與/或者白血球)的作用。在更具體方面，舉例來說，此組合物可藉阻止那些基因遺傳轉錄來抑制產生介白素細胞激素的基因。甚至在更具體方面，此組合物可抑制介白素細胞激素發炎反應機構。在這些方面，此組合物可降低與/或者除去在骨骼質量、接縫處、肌肉、組織、動脈、靜脈、微血管及其他器官、系統與/或者細胞中反應的免疫調節劑與/或者發炎。

在第六方面，此發明可提供管制與/或者控制免疫細胞(比如巨噬細胞、白血球及淋巴球)功能的方法，此藉由管理患者中的有效數量組合物。

在另一方面，此發明可提供管制細胞激素自患者中細胞分離

的方法，也稱為分泌，此藉由管理患者，細胞激素抑制此組合物的數量。

又在另一方面，此發明可提供抑制細胞反應介白素細胞激素，此可藉供給患者有效數量的此發明組合物。在具體方面，此管理可調整發炎生物標記產生，舉例來說，C 反應蛋白，此由肝臟產生的生物標記表示在身體有過多發炎。

在第九角度，此發明可提供處理由發炎引起的疾病或病態狀況，此藉由供給有療效數量的組合物。在具體方面，疾病或病態狀況包括至少其中一心與血管疾病或狀況、栓塞、與胰島素抵抗力及肥胖有關的代謝狀況、外傷性損傷、關節炎、骨質疏鬆及阿茲海默氏病。在更具體方面，此方法可包括供給組合物至具有發炎狀況的患者，以減輕或除去疼痛、柔嫩、感染與/或者隨著外傷性損害、外科治療或可引起發炎的其他不舒服。

本發明提供處理各種免疫調節劑及發炎狀況、徵候及疾病的組合物及相關方法。因為使用成分可輕易取得，且較便宜，本發明提供簡單且成本效率溶液來處理各種發炎引起的營養品及狀況。再者，因為成分較安定，許多可與其他材料混合，並提供多用途追加或食物製品。

此發明的這些及其他目的、優點及特性將由參照此發明圖示及詳述而更輕易了解及明白。

【實施方式】

I. 組合物

此發明的組合物可包括一或更多成分，此成分選自玫瑰實、藍莓、黑莓、接骨木莓、蔓越橘、迷迭香、丁香、甘菊、蕁麻根莖、朝鮮薊、靈芝、橄欖萃取物、綠茶萃取物(兒茶素 EGCG)、葡萄子萃取物、白藜蘆醇、非洲豆蔻、印度乳香萃取物、*boswellia forte*、異丙黃酮、生育三烯醇、月見草油、INM-176、琉璃苣油、磷蝦油、至少一種葉黃素(例如蝦紅素)、綠咖啡萃取物(綠原酸)及阿魏酸。換句話說，此發明的組合物可包括玫瑰實及至少其中一黑莓、藍莓、接骨木

莓及磷蝦油。組合物也可包括玫瑰實、白藜蘆醇及非洲豆蔻。另一組合物可包括玫瑰實、白藜蘆醇及蝦紅素。可在此處列舉的任何劑量中提供此組合物，以抑制細胞激素表示、生產、接受、分泌與/或者分離，以及抑制細胞激素反應，藉以減少或除去免疫調節劑與/或者發炎反應。

下面表 I 為對調整細胞激素有效(舉例來說，調節示範細胞激素(比如 IL-1 與/或者 IL-6)的生產、接受、分泌與/或者分離)的成分之可接受劑量。表 I 中的每個劑量以毫克估計每日劑量。再者，表 I 中的所有劑量範圍約為列舉最低限度至最高限度。舉例來說，蕁麻劑量 A 列舉“250-2500”，此表示每天約有 250 至 2500 毫克的蕁麻劑量。

表 I：調整細胞激素成分的可接受劑量

成分	劑量 A	劑量 B
蕁麻萃取物	250-2500	500-1250
朝鮮薊	150-1500	300-750
甘菊	50-500	100-250
靈芝	300-3000	600-1500
橄欖萃取物	300-3000	600-1500
綠茶萃取物	150-1500	300-750
葡萄子萃取物	100-1000	200-500
非洲豆蔻萃取物	150-1500	300-750
印度乳香萃取物	350-3500	700-1750
異丙黃酮	100-1000	200-500
生育三烯醇	50-500	100-250
月見草油	500-5000	1000-2500
INM-176	100-1000	200-500
琉璃苣油	500-5000	1000-2500
磷蝦油	300-3000	600-1500

綠咖啡萃取物 (chlorogenic acid)	100-1000	200-500
阿魏酸	100-1000	200-500
玫瑰實	50-500	500-5000
黑莓粉末	100-1000	200-500
藍莓粉末	200-2000	300-1500
蔓越橘萃取物	100-1000	200-500
迷迭香萃取物	100-1000	200-500
丁香萃取物	100-1000	200-500
白藜蘆醇	100-1000	200-500
接骨木莓	400-4000	700-2500

上面表 I 證明的成分商業上可輕易取得。依照用途與/或者供應者，此成分可為特效、純成分、與賦形劑混合的成分以及各種物質形式(例如液態或粉末)的萃取物。證明的成分為 INM-176，此為獲自韓國漢城 Scigenic 有限公司的未知合成的化合物。

更特別的是，此組合物可包括一或更多玫瑰實成分。玫瑰實成分的範例包括(不受限)乾燥的玫瑰實、玫瑰實油及玫瑰實萃取物。玫瑰實成分可獲自適合 Rosa 家族的任何多種植物，舉例來說，玫瑰果籽(*Rosa canina*)。再者，玫瑰實可包括水果、花瓣與/或者 Rosa 植物的種子。

任何方法可使用於製備玫瑰實成分。例如，傳統採收及乾燥方法可使用於製備乾燥的玫瑰實。可用標準方法製造玫瑰實油，並以纖維素處理以形成藥片或粉末狀組合物。另外，玫瑰實商業上可獲自加利福尼亞州托倫斯的 MB 北美。

此發明的組合物可含有一或更多玫瑰實成分。舉例來說，飲食追加可含有乾燥的玫瑰實及玫瑰實萃取物。另外，組合物可含有任何數量的玫瑰實構成要素。舉例來說，至少約 1%(例如至少約 2、3、

4、5、10、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80 或 90%)的飲食追加可為玫瑰實成分。一般組合物含有約 500 毫克及 5000 毫克之間的玫瑰實成分。

甚至更特別的是，此組合物可包括一或更多黑莓成分。黑莓成分的範例包括(不受限)乾燥的黑莓、黑莓粉末及黑莓萃取物。黑莓成分可獲自適合 *Rubus* 家族的任何多種植物，舉例來說，*Rubus fruticosus* (黑莓的拉丁文)。

任何方法可使用於製備黑莓成分。例如，傳統採收、乾燥及粉末方法可使用於製備黑莓粉末。另外，黑莓商業上可獲自加利福尼亞州 Santa Rosa 的 Van Drunen Farms Futureceuticals。

此發明的組合物可含有一或更多黑莓成分。舉例來說，飲食追加可含有黑莓粉末以及黑莓萃取物。另外，組合物可含有任何數量的黑莓構成要素。舉例來說，至少約 1%(例如至少約 2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80 或 90%)的飲食追加可為黑莓成分。一般組合物含有約 100 毫克及 1000 毫克之間的黑莓成分。

更特別的是，此組合物可包括一或更多藍莓成分。藍莓成分的範例包括(不受限)乾燥的藍莓、藍莓粉末及藍莓萃取物。藍莓成分可獲自 *Vaccinium* 家族的任何多種植物，舉例來說，*Vaccinium corymbosum*。

可使用任何方法製備藍莓成分。例如，傳統採收、乾燥及粉末方法可使用於製備藍莓粉末。另外，藍莓商業上可獲自加利福尼亞州 Santa Rosa 的 Van Drunen Farms Futureceuticals。

此發明的組合物可含有一或更多藍莓成分。舉例來說，飲食追加可含有藍莓粉末以及藍莓萃取物。另外，組合物可含有任何數量的藍莓構成要素。舉例來說，至少約 1%(例如至少約 2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80 或 90%)的飲食追加可為藍莓成分。一般組合物含有約 200 毫克及 2000 毫克之間的藍莓成分。

甚至更特別的是，此組合物可包括一或更多接骨木莓成分。接骨木莓成分的範例包括(不受限)乾燥的接骨木莓萃取物、乾燥的接

骨木莓及接骨木莓粉末。接骨木莓成分可獲自 *Sambucus* 家族的任何多種植物，舉例來說，*Sambucus canadensis*。

任何方法可使用於製備接骨木莓成分。例如，傳統採收、乾燥及粉末方法可使用於製備接骨木莓萃取物。另外，接骨木莓商業上可獲自印地安那州韋恩堡的 Artemis International。

此發明的組合物可含有一或更多接骨木莓成分。舉例來說，飲食追加可含有接骨木莓粉末以及接骨木莓萃取物。另外，組合物可含有任何數量的接骨木莓構成要素。舉例來說，至少約 1%(例如至少約 2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80 或 90%)的飲食追加可為接骨木莓成分。一般組合物含有約 400 毫克及 4000 毫克之間的藍莓成分。

再者，此組合物可包括非洲豆蔻。非洲豆蔻成分的範例包括(不受限)乾燥的粉狀的非洲豆蔻種子、非洲豆蔻粉末及非洲豆蔻萃取物。

任何方法可使用於製備非洲豆蔻成分。例如，傳統採收、乾燥及粉末方法可使用於製備非洲豆蔻萃取物。另外，非洲豆蔻商業上可獲自愛荷華州 Norway 的天然製品。

此發明的組合物可含有一或更多非洲豆蔻成分。舉例來說，飲食追加可含有非洲豆蔻粉末以及非洲豆蔻萃取物。另外，組合物可含有任何數量的非洲豆蔻構成要素。舉例來說，至少約 1%(例如至少約 2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80 或 90%)的飲食追加可為非洲豆蔻成分。一般組合物含有約 500 毫克及 1500 毫克之間的非非洲豆蔻成分。

此發明的組合物可包括磷蝦油。磷蝦油可獲自任何 *Euphausia* 家族，舉例來說，磷蝦(*Euphausia superba*)。傳統油製造技術可使用於獲得磷蝦油。另外，磷蝦油商業上可獲自加拿大魁北克的 Neptune Technologies 及 Bioresources。

組合物可含有任何數量的磷蝦油。舉例來說，至少約 1%(例如至少約 2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、50、60、70、

80 或 90%)的飲食追加可為磷蝦油。一般組合物含有約 300 毫克及 3000 毫克之間的磷蝦油成分。

此處組合物包括白藜蘆醇，此白藜蘆醇可獲自葡萄皮或其他僕構成要素的萃取物。白藜蘆醇可存於不同形式的組合物，舉例來說，萃取物形式及粉末形式。白藜蘆醇商業上可獲自密西根州 Holland 的 Charles Bowman & 公司。

組合物可含有任何數量的白藜蘆醇構成要素。舉例來說，至少約 1%(例如至少約 2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80 或 90%)的飲食追加可為白藜蘆醇。一般組合物含有約 100 毫克及 1000 毫克之間的白藜蘆醇成分。

此處此組合物包括至少一種葉黃素，此葉黃素可為蝦紅素。蝦紅素可獲自天然來源或合成製造。舉例來說，蝦紅素可獲自海藻、菌類與/或者甲殼綱動物。一種蝦紅素商業上可獲自夏威夷州 Kailua-Kona 的 Cyanotech Corporation。

組合物可含有任何數量的蝦紅素成分。舉例來說，至少約 1%(例如至少約 2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80 或 90%)的飲食追加可為蝦紅素。一般組合物含有約 0.5 毫克及 50 毫克之間的蝦紅素成分。

此組合物可包括一或更多藥物可接受的賦形劑，舉例來說，交聯甲基纖維素鈉 (croscarmellose sodium)、麥芽糖糊精 (maltodextrin)、矽化微晶纖維素、二氧化矽、硬酸、丙基甲基纖維素(HPMC)、乳糖、葡萄糖、蔗糖、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、纖維素醋酸鹽、乙基纖維素等等。稀釋劑及其他添加物(比如一或更多藥物可接受結合劑、填料、支援物、濃化劑、味覺改良劑、著色劑、防腐劑、蛋白質、抗菌劑、螯合劑、鈍氣、安定劑、調節劑、乳化劑或其混合物)可依照組合物使用形式來使用。

此組合物的成分可處理成具有改變分送系統的形式。舉例來說，可處理此成分，並包括膠囊、錠劑、凝膠片、添加甘味的錠劑、片狀、細粒、粉末、濃縮液、溶液、洗劑、膏藥或懸浮液。此成分也

可藉吸入器、薄霧及噴霧劑供至呼吸道(例如氣喘、過敏及其他急性休克狀況)。可個別調配此組合物的成分，或與其他食物結合，以提供預先適度營養追加、追加食物，舉例來說，單一供應條。在一範例中，此組合物可包括以藥片形式提供的成分以及以膠囊形是提供的另一組合物。更概言之，此組合物可配成各種給藥路徑，舉例來說，靜脈注射、肌肉內、皮下、鼻子、舌下、內膜、局部或皮膚內。

可在疾病或處理狀況所增加的測量中供給此組合物的劑量。舉例來說，在關節炎的處理方式中，此組合物可供給多數連續劑量，間隔經常相隔約為 6 至 12 小時，以及相隔約為 2 星期。可供給每天劑量一段時期，以自發炎觸痛、膨脹及疼痛獲得症候減輕。可調整劑量來維持減輕症候。處理方式可為星期或月份，或任意無期限的慢性疾病或狀況。

II. 製造組合物的方法

根據下面作用，此發明的示範組合物包括玫瑰實、黑莓粉末、藍莓粉末及接骨木莓萃取物可以藥片形式製造。可根據聞名於製藥業的製造技術調配及製備其他給藥手段(比如膠片、膠囊、液體及承受分離配方等等)。

將列舉於上面表 II 中劑量 1 數量的玫瑰實、黑莓粉末及藍莓粉末加入二氧化矽，並置放於多個袋子並混合，直到一律及同種類混合。此結果產生的混合物置放於 Patterson Kelly(P.K.)100 攪拌器，此獲自賓夕凡尼亞州 East Stroudsburg 的 Patterson-Kelley 公司。然後將下面照順序列出的成分通過 Sweco 分離器[此裝有 20 個網孔隔板(獲自肯塔基州佛羅倫斯的 Sweco 有限公司)]直接至 P.K.攪拌器：葡萄糖、交聯甲基纖維素鈉及矽化微晶纖維素。結果產生的組合物混合物於 P.K. 100 攪拌器中 15 分鐘。

然後主要成份為蔬菜的十八酸粉末通過 Sweco 分離器而直接至 P.K.攪拌器。結果產生的混合物混合追加 5 分鐘。結果混合物流至提袋或超厚紙袋，在藥片中以傳統裝置壓縮並打孔。每個個別藥片的可接受範圍重量約為 250 毫克至 500 毫克。在每個藥片中的玫瑰實數

量約為 1200 毫克，黑莓的數量約為 165 毫克，且藍莓的數量約為 330 毫克。根據此作用製造的藥片可使用於描述於此的活體內試驗。

此組合物的柔軟凝膠膠囊可製造包括磷蝦油。可使用傳統膠囊製造技術製造此膠囊。每個膠囊的磷蝦油數量約為 300 毫克。隨描述於此的部分活體內試驗，這些膠囊可單獨供給或與其他組合物成分的藥片一起供給。

此發明包括玫瑰實及黑莓粉末或玫瑰實及藍莓粉末的其他組合物可根據上面所述的藥片作用而以藥片形式製造。在玫瑰實/黑莓藥片中的玫瑰實數量約為 300 毫克，且黑莓的數量約為 80 毫克。在玫瑰實/藍莓藥片中的玫瑰實數量約為 300 毫克，且藍莓的數量約為 40 毫克。根據此作用製造的藥片可使用於上面所述的活體內試驗。

包括玫瑰實及非洲豆蔻的另一組合物可根據上面所述的藥片作用以約 300 毫克的玫瑰實、10 毫克的白藜蘆醇及 75 毫克的非洲豆蔻萃取物用藥片形式製造。

包括玫瑰實、白藜蘆醇及蝦紅素的另一組合物可根據上面所述的藥片作用以約 300 毫克的玫瑰實、10 毫克的白藜蘆醇及 1 毫克的白藜蘆醇用藥片形式製造。

此發明包括橄欖萃取物、朝鮮薊、蕁麻根莖及玫瑰實的又另一組合物可根據下面作用以藥片形式製造。將列舉於上面表 II 劑量中束亮的橄欖萃取物、朝鮮薊、蕁麻根莖及玫瑰實加入二氧化矽，並置放於多個袋子並混合，直到一律及同種類混合。此結果產生的混合物置放於 Patterson Kelly(P.K.)100 攪拌器，此獲自賓夕凡尼亞州 East Stroudsburg 的 Patterson-Kelley 公司。然後將下面照順序列出的成分通過 Sweco 分離器[此裝有 20 個網孔隔板(獲自肯塔基州佛羅倫斯的 Sweco 有限公司)]直接至 P.K.攪拌器：葡萄糖、交聯甲基纖維素鈉及矽化微晶纖維素。結果產生的組合物混合物於 P.K. 100 攪拌器中 15 分鐘。

然後主要成份為蔬菜的十八酸粉末通過 Sweco 分離器而直接至 P.K.攪拌器。結果產生的混合物混合追加 5 分鐘。結果混合物流至提袋或超厚紙袋，在藥片中以傳統裝置壓縮並打孔。每個個別藥片的

可接受範圍重量約為 250 毫克至 500 毫克。

III. 組合物的成分選擇

本發明可包括成分篩選作用，以選擇特殊健康狀況及可如理想使用於此組合物的成分。舉例來說，在調整 IL-1 的營養物追加情形中，可藉特有篩選作用來挑選此有效成分。各種不同因素包括生物、商業、管制及描述鑑別器。一些較佳鑑別器及本身加重的數值略述於表 2。此鑑別器最好依據職業或消費者經營目的來指定重量。在表 2 中，重量 3 意謂鑑別器運送大量重量或相當選擇作用(“因素 3 鑑別器”);2 意謂鑑別器運送相當重量，但小於在選擇作用中的 3 重量因素(“因素 2 鑑別器”);以及依鑑別器(“因素 1 鑑別器”),1 運送至少重量。

表 II： 選擇細胞激素調節成分的鑑別器

鑑別器	重量
在 IL-1 篩選化驗中的履行(EC<50 μ g/公撮)	3
供給可用	3
每公斤材料的費用	3
未加工材料的名稱	1
植物本質/根源萃取物	1
任意及次要材料與供應者	2
獨佔潛力	2
垂直調整可能性	2
水與疏水相容性的對比	2
已知有效成分/活動機構	2
少量生物利用度	2
根據試管內 EC 50 毫克的有效每日服用量	2
根據文獻的有效每日服用量(毫克)	2
根據生物鑑定 EC50 及生物利用度估計未加工材料費用(每月的費用)	2

根據文獻供校估計位加工材料費用(每月的費用)	2
安全/毒性情形	3
在購物國家中的技術/管制接受度	3
在原始公司產品及一般市場中的代表	2
智產風險	2

*少量生物利用度為有效化合物吸入身體而在口服攝取成分的百分比(表示微量)，且一般可藉循環而利用於身體組織。舉例來說，0.10 的少量利用度表示 10%自腸道吸收的口服攝取成分有效度，並循環運輸(對一些時期而言)。

在上面的範例中，最初目的為發現有效及商業上人類成功使用的 IL-1 調節劑。最佳候補者的選擇概括為每個候補者及比較整個重量得分的鑑別器重量。因此，依費用而在調整 IL-1 中有效成分的履行為有關聯的，以獲得特別成分及成分可用度。與商業上成功的其他因素為成分有毒性及安全性，以及在市場中的學術上及管制採納，此處將出售此組合物。情形為一些成分沒有遭遇因素 3 鑑別器，且因素 3 鑑別器的每個成分不同。在這些情形中，因素 3 鑑別器為分配重量，並也考慮在選擇作用中有因素 2 及因素 1 鑑別器。

除了上面成分篩選作用外，治療組合物或成分最好加入體外(ex vivo)臨床評價，以確認生物特性及效果。尤其，患者耗盡治療組合物或成分。當成分的有效構成要素適合被吸收及在身體循環系統內運送時(此對大部分化學製品而言約為 6 小時)，一系列血液樣本獲自超時之前及之後消費的患者。這些血液樣本加入試管內生物鑑定系統，此具有對感興趣系統之生理學靈敏度高的變化。結果稱為體外試驗的試驗與試管內臨床結果做比較。較接近的試管內及體外核定結果較大可能性為在身體內的治療將有理想效果。

III. 細胞激素抑制潛在核定

此組合物的成分可藉至少二個不同生物機構調節細胞激素。

在第一機構中，此成分可抑制生產，即介白素細胞激素的合成。在此機構中，相信這些成分防止基因密碼的 mRNA 轉譯，以製造介白素細胞激素。因此，基因轉譯封閉，細胞激素無法在身體中合成。在第二機構中，成分可抑制化學製品及細胞在身體中對介白素細胞激素的梯形反應。更特別的是，此成分可防止其他化合物和急症蛋白族群 (acute phase protein) 之中的製造，舉例來說，C 反應蛋白(CRP)。CRP 在人類肝臟中合成製造，此在外傷性與/或者發炎情形下，藉肝臟脫出與介白素細胞激素(例如 IL-1 及 IL-6)反應。這些成分可影響細胞(舉例來說，肝臟細胞)對介白素細胞激素的反應機構，因此那些細胞減少或停止 CRP 製造。

在下面的範例中，測量各種不同列舉成分的介白素細胞激素(二者抑制細胞激素的合成及抑制由細胞激素引起的反應)，且計錄並評估每個揭發的結果。

對此評定而言，白色血液細胞添加變化濃度的成分。然後發炎刺激物、脂多醣 (lipopolysaccharide，簡稱為 LPS) 加入成分加細胞培養菌以及白色細胞的未處理控制樣本。比較成分處理細胞及未處理細胞之 IL-1 細胞激素的製造，以推測在 IL-1 濃度中由細胞引起 50% 變化的成分濃度。

這些範例的目的為進一步說明及解釋本發明，且了解在任何顧慮中的限制。除非不同表示，所有溫度測量為攝氏度數。

範例 1

欲履行此範例抑制介白素細胞激素的核定，人類白色血液細胞(尤其為獲自維吉尼亞州麥納薩斯的 ATCC)在濕潤 37°C 細菌培養器中於 ATCC 推薦的情況下生長，此供給 5% 的二氧化碳。欲試驗 IL-1 抑制各種不同化合物的可能性，多種 THP-1 細胞置放於 96 個孔盤中。換句話說， 5×10^5 THP-1 細胞裝盤於補充有 10% 胎牛血清及抗生素(比如盤尼西林吉鏈黴素)的 RPMI 1640。將這些細胞樣本裝盤，然後分配之。

在分配中，每個成分在改變劑量中(尤其為 $100\ \mu\text{g}/\text{公撮}$ 、 $10\ \mu\text{g}/\text{公撮}$ 、 $1\ \mu\text{g}/\text{公撮}$ 及 $0\ \mu\text{g}/\text{公撮}$)供給裝盤的 THP-1 細胞。舉例來說，在一細胞盤中，每公撮蕁麻根莖萃取物供給 100 微克(micrograms)，另外每公撮供給 10 微克，另外每公撮供給 1 微克，且又另外不供給蕁麻根莖。關於裝盤細胞以個別成分處理，THP-1 細胞(目前將添加此成分)回到細菌培養器，並在相同情形下培養 4 小時。

之後，已知發炎刺激物 LPS 加入每個孔盤，最後濃度為 100 毫微克/公撮 (nanograms/ml)。額外 16 小時，LPS 處理的培養菌回到細菌培養器。然後培養菌在 1000 Gs 離心分離 5 分鐘，以獲得上清液。然後分類並組織上清液作為 IL-1 偵檢。

欲查出不同劑量分配上清液中分泌的 IL-1，且因此估計每個成分之每個劑量的 IL-1 分泌抑制可能性，根據由試驗供應者(加利福尼亞州 Camarillo 的 Biosource 國際性組織)提供的傳統 IL-1 測試協定，試驗 IL-1 的每個上清液。此特定協定在參考文獻 *Protocol Booklet, Human IL-1*(2001)中，其獲自 Biosource 國際性組織，藉由合併於此作為參考。

一般而言，依照協定，將 50 微升的每個上清液樣本加入抗-IL-1 塗盤的井孔中，此在室溫中培養 2 小時。同樣地，設計刻度標準，以確定 IL-1 加入抗-IL-1 抗體塗盤之指定井孔的已知數量，並在室溫下培養 2 小時。

之後，除去每個井孔的液體，並將塗盤在洗滌緩衝液中清洗 3 次。第三次清洗後，將 100 微升的酵素(山葵過氧化酶/horseradish peroxidase)複合的抗-IL-1 抗體加入塗盤的每個井孔，並在室溫下培養 30 分鐘。之前再次清洗盤子，且 100 微升的酵化物基質溶液(substrate solution)(TMB)加入每個井孔，以表示 IL-1 製造的數量，結果為在有無提及成分中加入 LPS 發炎刺激劑。之後，將 100 微升的停止液(比如鹽酸或硫酸)加入以終止此反應。酵化物基質溶液(TMB)的反應及結合至抗-IL-1 抗體的山葵過氧化酶在波長 450 nm 中製造具有特定光譜吸收的有色產物。因此 IL-1 的數量以在 450 nm 中測量吸收數量來測定，

此依照 IL 的數量而由連結酵素數量結合至抗-IL-1 抗體引起。

刻度標準樣本加入與上清液樣本有相同協定，以測定在這些刻度樣本中的 IL-1。試驗刻度標準樣本的光學密度，以確定 IL-1 的已知吸收，舉例來說，此在刻度稀釋劑中每微升的變化程度為 1500~50、62.5、31.2 及 0 兆分之一克。然後標出標準刻度樣本的光學密度，以測定標準化 IL-1 吸收刻度曲線。

對每個樣本上清液試驗及光學測量而言，標出吸收，將此與標準 IL-1 吸收刻度曲線對照，以測定樣本上清液中的 IL-1 數量。

根據樣本上輕易中的 IL-1 數量，下面表 III 記錄各種不同成分的 IL-1 抑制可能性結果。如指出，結果記錄 EC50 值，此一般為採用的有效劑量測量。一般而言，當與控制樣本比較時，EC50 為成分在 IL-1 濃度中需引起 50% 變化。

表 III：在範例 1 中的 IL-1 試驗

成分	EC 50 在 $\mu\text{g}/\text{毫升}$ (試管內 50% 有效服用量)
表沒食子兒茶素沒食子酸酯	<1
葡萄子萃取物	<1
葡萄子萃取物	<1
異丙黃酮	<1
蕁麻根莖萃取物	<1
玫瑰實	<1
生育三烯醇	1-10
琉璃苣油	1-10
月見草油	1-10
綠咖啡萃取物	1-10
INM-176	1-10
<i>Boswellia serreta</i>	<1-10

<i>Boswellia forte</i>	1-10
蕁麻根莖萃取物	1-10
橄欖萃取物	1-10
磷蝦油	1-10
靈芝	1-10
非洲豆蔻萃取物	1-10
甘菊	1-10
朝鮮薊	1-10
阿魏酸	10

表 III 中的試驗結果說明在減少與/或者抑制分泌物或細胞激素(舉例來說, IL-1)製造的效力。

範例 2

在此範例中, 試驗在此發明組合物中所包括的其他成分, 以 (a)估計這些成分在減少與/或者抑制分泌物或細胞激素(舉例來說, IL-1)產生的效力;(b)估計其他成分與任意主要成分(玫瑰實、朝鮮薊萃取物、橄欖萃取物及蕁麻根莖)的交互作用;以及(c)藉肝細胞測量 C 反應蛋白(CRP)分泌物來估計其他成分在介白素細胞激素(例如 IL-1)對肝細胞反應的效果。

換句話說, 在暴露於脂多醣(LPS)後以變化服用量的其他成分或結合其他成分與任意主要成分的預先處理方式後, 測量自 THP-1 細胞分離的 IL-1 β , 以估計對單核白血球 IL-1 β 的其他成分影響。在暴露於 IL-1 及 IL-6 後以變化服用量的其他成分做預先處理或不做, 藉由測量 CRP 在培養上清液中來估計肝細胞對 IL-1 的反應。

其他成分試驗為: 黑莓萃取物、藍莓萃取物、蔓越橘萃取物、迷迭香萃取物、丁香萃取物及白藜蘆醇。表 IV 說明藉 LPS 在額外 4 個主要成分於低服用量或無, 而根據活性化而服用量特定抑制的這些其他成分結果。使用於試驗 IL- β 分泌物的方法論與範例 1 中試驗於此的

成分相同。試驗於此範例 2 中的成分，玫瑰實萃取物、藍莓萃取物、接骨木莓萃取物、蔓越橘萃取物在較低服用量(範圍為 20~70 μ g/公撮)中具有 IL-1 調節劑效果。

藉由比較任意成分 IL-1 分泌物抑制效果(舉例來說，列於表 III)與結合列於表 IV 中其他成分結合之主要成分的 IL-1 分泌物效果，來試驗其他成分對列舉任意主要成分的 IL-1 調節效果之干涉。舉例來說，黑莓存在無法改變玫瑰實的調整效果，此依缺乏特有抑制活動來說明。沒有任何其他成分顯示會與該主要成分產生干擾作用，但一些顯示具協同加成效果(藍莓萃取物，此表現與玫瑰實及蕁麻根莖有協同加成效果，且接骨木莓萃取物與朝鮮薊及蕁麻根莖有協同加成效果)。在表 IV 中，“-”表示無干涉或無協力，且“+”表示干涉或協力，此個別表示。

IL-1 反應效果估計肝細胞，此藉由當肝細胞暴露於 IL-1 β 及 IL-6 與其他成分的變化服用量有預先處理時來測量 CRP 分泌物。如上記錄，挑選 CRP 分泌物，因為 CRP 在人類中為顯著急性蛋白；在嚴重外傷與/或者發炎期間，本身淋巴液濃度增加超過 1000 倍；例如，CRP 在發炎狀況下對 IL-1 及 IL-6 反應表示為合成或分泌。CRP 充當介白素細胞激素的基因標的，且有效測量此基因標的，而不是本身細胞激素，因為在血液中的細胞激素程度常常無法準確反應身體中細胞激素的實際數量。因此，藉由測量由肝細胞分泌的 CRP，可測定細胞反應 IL-1 與/或者 IL-6 的程度。

欲執行此範例的評價，在濕潤 37°C 細菌培養器中以 Vitro 科技恢復人類主要分離肝細胞(此獲自馬里蘭州巴爾的摩的 Vitro 科技)，此供給 5%的二氧化碳。欲試驗 CRP 反應各種不同化合物的可能性，多種肝細胞裝於 96 個井孔板中。換句話說， 1×10^4 個細胞裝於有 10% 胎牛血漿的肝細胞培養基，然後受到變化性的服用量，具體為 100 μ g/公撮、10 μ g/公撮、1 μ g/公撮及 0 μ g/公撮的試驗成分。舉例來說，在每一細胞板中，每公撮施加 100 微克(micrograms)的黑莓萃取物；另外每公撮施加 10 微克；在另外每公撮施加 1 微克；且又另外則不施加蕁麻根。上述板細胞以各別添加成分處理，則此時該肝細胞將添加有

該成分，將此肝細胞放置回培養器中，並在相同狀態下培養 4 小時。

其後，將一已知的 CRP 誘發劑如 IL-1 與 IL-6 添加至每一井板中，使其最終濃度為 1 毫微克/公撮 (nanograms/ml)。將該 LPS 處理的培養菌放置回培養器中，再繼續培養 16 小時。於培養後，將其上清液標記並編組作為 CRP 偵測。

欲偵測於不同添加劑量之上清液中分泌的 CRP，並藉此評估每一成分之每一劑量的 CRP 分泌抑制潛能，每一上清液將根據測試供應者-賓夕凡尼亞州西切斯特(West Chester)的 Life Diagnostic 公司所提供的傳統 CRP 測試協定，測試其中存在的 CRP。此一特定協定被提供於參考文獻 *High Sensitivity C-Reactive Protein Enzyme Immunoassay Test Kit*, (2003)中，其獲自 Life Diagnostic 公司，合併於此以供參考。

一般依照協定，將 10 微升的每一上清液樣本，連同結合於山葵過氧化酶之 10 微升(μ l)抗 CRP 的第二抗體，加入抗-CRP 抗體塗盤的井孔中，於室溫下培養 45 分鐘。同樣地，設計刻度標準，以確定 CRP 加入抗-CRP 抗體塗盤與結合至 HRP 之第二抗-CRP 抗體之指定井孔的已知總量，並在室溫下培養 45 分鐘。

繼之，除去每個井孔的液體，並將塗盤在洗滌緩衝液中清洗 3 次。第三次清洗後，將 100 微升的基質溶液(TMB)加入每個井孔中，以顯示 CRP 因加入 IL-1 與 IL-6 所產生的數量，CRP 反應器可存在或不存在於所提及的成分中。之後，加入 100 微升的停止液(比如鹽酸或硫酸)，以終止此反應。此醱化物基質溶液(TMB)與山葵過氧化酶結合至抗-CRP 抗體的反應在波長為 450 nm 中產生有特定光譜吸收性的有色產物。因此，依照 CRP 存在的數量，CRP 存在的數量由測量吸收性在 450 nm 數量下來測定，此由連結酵素結合抗-CRP 抗體的數量所引起。

將刻度標準樣本加入與上清液樣本相同的協定，以測定在那些刻度樣本中的 CRP。試驗刻度標準樣本的光學密度，以查明在變化成度中的 CRP 吸收性，舉例來說，在刻度稀釋劑中有 0、0.005、0.01、0.025、0.05 及 0.1 微克/公撮。然後飭出此標準刻度樣本的光學密度，

以測定標準化 CRP 吸收性刻度曲線。

對每個樣本上清液試驗及光學測量而言，吸收性標出緊靠 CRP 吸收性刻度曲線，以測定在樣本上清液中的 CRP 數量。

根據樣本上清液中的 CRP 數量，如下表Ⅲ記錄，記錄各種不同成分的 CRP 抑制可能性結果。如此處所示，結果以 EC50 數值記錄，此一般採用有效劑量的測量。一般而言，EC50 為所需成分的濃度，以在與控制樣本比較時能引起在 CRP 濃度(例如降低 CRP 或 CRP 合成抑制)中的 50%變化。

當在肝細胞中以 CRP 分泌物形式估計 IL-1 反應效果時，黑莓萃取物、蔓越橘萃取物及白藜蘆醇具有有效活性 1-10 μ g/公撮的 EC50。因此，這些成分有效調節 IL-1/IL-6 反應，此具體由減少基因標的的合成，舉例來說，CRP。藍莓粉末、玫瑰實萃取物及接骨木莓粉末在調節 IL-1/IL-6 反應中也具有一些活性。另外，為了分泌物的少量特定抑制，藉由 IL-1 及 IL-6(每個 1 ng/公撮)根據活性化來試驗挑選成分。對於額外成分試驗，10%的天然蝦紅素、非洲豆蔻萃取物(w/o 媒介)及 Reveravine (白藜蘆醇)顯示有效 CRP 較低的 EC50 活性，此個別約為 0.3、0.6 及 0.8 μ g/公撮。蝦紅素 beadlet 顯示稍微超過 1 μ g/公撮的活性。

表IV： 包括 EC50 其他成分在抑制 LPS 刺激 IL-1 分泌物、IL-1/IL-6 刺激 CRP 分泌物及具有任何主要成分之配合作用或對立效果的範例 2 結果

<u>成分</u>	<u>IL-1</u> <u>EC50 μ</u> <u>g/公撮</u> <u>(50%在試</u> <u>管內的有</u> <u>效服用</u> <u>量)</u>	<u>CRP</u> <u>EC50 μ</u> <u>g/公撮</u> <u>(50%在試</u> <u>管內的有</u> <u>效服用</u> <u>量)</u>	<u>合力</u>	<u>+/-</u>	<u>干涉</u>	<u>+/-</u>
黑莓粉末	N/A	1-10	玫瑰實	-	玫瑰實	-

			朝鮮薊	-	朝鮮薊	-
			蓴麻根莖	-	蓴麻根莖	-
			橄欖萃取 物	-	橄欖萃取 物	-
藍莓粉末	30-40	10-20	玫瑰實	+	玫瑰實	-
			朝鮮薊	-	朝鮮薊	-
			蓴麻根莖	+	蓴麻根莖	-
			橄欖萃取 物	-	橄欖萃取 物	-
蔓越橘	>100	1-10	玫瑰實	-	玫瑰實	-
			朝鮮薊	-	朝鮮薊	-
			蓴麻根莖	-	蓴麻根莖	-
			橄欖萃取 物	-	橄欖萃取 物	-
迷迭香萃 取物	20-30	30-40	玫瑰實	-	玫瑰實	-
			朝鮮薊	-	朝鮮薊	-
			蓴麻根莖	-	蓴麻根莖	-
			橄欖萃取 物	-	橄欖萃取 物	-
丁香萃取 物	N/A	N/A	玫瑰實	-	玫瑰實	-
			朝鮮薊	-	朝鮮薊	-
			蓴麻根莖	-	蓴麻根莖	-
			橄欖萃取 物	-	橄欖萃取 物	-
白藜蘆醇	N/A	1-10	玫瑰實	-	玫瑰實	-
			朝鮮薊	-	朝鮮薊	-

			蕁麻根莖	--	蕁麻根莖	-
			橄欖萃取物	-	橄欖萃取物	-
接骨木莓	60-70	30-40	玫瑰實	-	玫瑰實	-
			朝鮮薊	+	朝鮮薊	-
			蕁麻根莖	+	蕁麻根莖	-
			橄欖萃取物	-	橄欖萃取物	-

範例 3

將大約 150-200 位人類，藉由執行此發明組合物在每天劑量超過 20 星期來處理活體內試驗。更換句話說，將試驗此組合物，以估計(a)IL-1 合成於圖案 1 個體中的抑制力，以及(b)依由圖案 2 個體(具有高於 3 毫克 CRP/L 血液的 CRP 程度)中的 CRP 程度測量來估計 IL-1 反應的抑制力。

對此範例的目的而言，圖案 1 個體為具有 IL-1 遺傳型的人類，此已知具有“標準”或“誇大”的 IL-1 基因表現反應。誇大的基因表現遺傳型定義為至少一複製的在+3954 位置 IL-1 β 基因中的對偶基因 2，或二個複製的在+4845 位置 IL-1 α 基因中的對偶基因 2。在此範例中，圖案 2 個體為具有發炎基因標的之高血液程度的人，舉例來說，約 3 至 10 毫克/公升或更多的 CRP 程度。關於此 CRP 範圍，顯得較大機會來觀察顯著改善，即 CRP 程度的降低。換句話說，大概有可能查出適度減少圖案 2 個體中的 CRP。

在每日藥片形式中供給 50 個試驗患者的此發明組合物將包括玫瑰實、黑莓及藍莓，每日數量為：1200 毫克的玫瑰實、165 毫克的黑莓及 330 毫克的藍莓。

供給 50 個試驗患者的此發明另一組合物將包括玫瑰實、黑莓、藍莓及非洲豆蔻，每日數量為：1200 毫克的玫瑰實、165 毫克的

黑莓、330 毫克的藍莓及 300 毫克的非洲豆蔻。這些成分將為藥片形式。

供給 50 個試驗患者的此發明進一步組合物將包括玫瑰實、非洲豆蔻及白藜蘆醇(例如 Resveravine、商業上獲自法國 Bram 之 Bio Serae 的白藜蘆醇產物)，每日數量為：1200 毫克的玫瑰實、150 毫克的非洲豆蔻及 40 毫克的白藜蘆醇。這些成分將為藥片形式。

偽藥(包括無此組合物的成分)將每日以藥片形式供給 50 個患者。

第一個 12 個星期供給上面組合物及偽藥至個別患者將為雙盲相試驗(double blind phase of the testing)。在此相期間，上面劑量將為裝填服用量。在第 12 個星期之後，將開始單盲相試驗。在此相期間，可變更劑量，以保持劑量，此將自裝填相資料推測。

在此試驗的活體內試驗中，血液樣本將引自患者，以測量 IL-1 及 CRP。無論如何，將控制此血液抽樣的數量，並使內部個體變化性減至最低。舉例來說，多數測量發炎基因標的(比如 CRP)及基因表示結果(比如 IL-1 的轉譯及隨後合成)，快速血液樣本;以及在與患者每月月經周期相同星期期間，將獲得女性樣本。已發現高肥胖飲食及月經周期的原因為劇烈增加發炎基因標的。進一步，此 CRP 監視協定建議在不同近日取用多數抽樣。

執行後，藉由活體外 IL-1 製造抑制(視上面的方法)、活體內 IL-1 基因表示及發炎基因標的血液程度(例如 IL-6、TNF、IL-10、IL-12、血漿澱粉體 A、纖維蛋白原、ICAM-1、C 反應蛋白等等)將估計偽藥、第一及第二組合物的功效。藉由測量 IL-1 mRNA 在 rtPCR 患者白血球的數量來估計活體內基因表示。管制發炎作用的有效干涉跡象包括活體外 IL-1 製造的抑制、活體內 IL-1 基因表示的抑制以及上面列出一或更多發炎基因標的之減少程度。

此範例的活體內試驗結果預期此組合物藉由抑制介白素細胞激素及抑制由患者中的介白素細胞激素引起之串聯反應而具有介白素細胞激素的效果。目前將描述關於第一圖至第三圖提及由發炎惡化的

動脈粥樣硬化斑塊(atherosclerotic plaque)發展的特殊範例益處。

第一圖說明發炎及介白素細胞激素如何促成動脈粥樣硬化斑塊發展。換句話說，單核白血球(10)進入動脈壁組織(100)、吸入氧化油、以介白素細胞激素恢復額外白血球(14)(例如藉生長因素刺激硬化斑塊(30))，此結果為變狹窄。細胞激素(20)以硬化斑塊內的白血球分離，此導致硬化斑塊不穩定，並可最後引起破裂及栓塞。

在第二圖中，顯示 IL-1 200 及 IL-1 反應(300)的合成。換句話說，白血球(10)合成製造此細胞激素(20)，此依序刺激急症蛋白族群的肝臟(50)製造，例如 CRP。

關於第三圖，此發明的組合物藉白血球(10)抑制細胞激素(200)的製造。可將特定成分(500)(例如玫瑰實、藍莓及接骨木莓)定做目標，以執行此功能。此發明的組合物也可藉由減少 CRP 的合成而抑制 300 個細胞與/或者肝臟(50)至細胞激素。可將特定成分(600)(例如黑莓、白藜蘆醇、非洲豆蔻與/或者蝦紅素)定做目標，以執行此功能。

V. 使用方法

根據包含於上面範例 1 至 3 的此發明組合物之成分試驗結果，顯然包括這些成分的組合物可執行於這些患者中，以調節介白素細胞激素，且明確抑制介白素細胞激素合成、減少 C 反應蛋白合成與/或者抑制對大部分患者中的介白素細胞激素反應。

給予細胞激素(比如 IL-1 及 IL-6)為身體中發炎反應的基本物質，此發明的組合物可使用於調節與疾病與/或者畸形狀況有關的發炎反應。舉例來說，此組合物可使用於處理關節炎、心與血管的狀況、骨質疏鬆、阿茲海默氏病及對外傷性損傷的發炎反應或其他畸形狀況或與發炎或免疫調節劑反應(比如與發炎有關的疼痛及僵硬)有關的疾病。

更具體的是，骨質疏鬆已連結至畸形高 IL-1 分離程度。因此，此發明內考慮藉由調節 IL-1 來處理骨質疏鬆的方法，此透過治療此發明組合物的有效數量來執行。

此發明內也考慮給予發炎及心與血管疾病之間(比如動脈硬

化及栓塞)的關聯，此關聯為藉由供給有療效數量的組合物(包括至少在上面列舉的劑量中的一成分)之心與血管的處理方式。此外，由於牽涉肌膚、肺臟、眼睛、耳朵、鼻子、喉嚨、消化管、神經系統等等的的外傷及過敏反應，相信此發明的 IL-1 調節組合物可使用於限制或控制發炎反應。

再者，已發覺神經系統細胞及 IL-1 的組織分泌顯著數量以及發炎下的壓力，且因此，此組合物可使用於處理精神問題、頭痛及耳痛以及使神經語言疾病(比如阿茲海默氏病)衰退。

上面描述為此發明的較佳實施例。依附加申請專利範圍所定義，無須違背此發明的精神及較寬廣觀點可做各種不同變更及變化，此依照包括相同理論的專利法法則說明。舉例來說，任何言及在單數中使用冠詞“a”、“an”、“the”或“said”申請部分解釋成將此部分限制成單數。

【圖式簡單說明】

第一圖為在以本發明於範例 3 中的組合物處理之前所具有動脈粥樣硬化斑塊發展的血管部分圖示；

第二圖為說明介白素細胞激素於範例 3 中之動脈粥樣硬化斑塊發展效果的血管及肝臟的第二部分圖示；以及

第三圖為說明介白素細胞激素於範例 3 中之動脈粥樣硬化斑塊發展效果的血管及肝臟的第三部分圖示。

【主要元件符號說明】

10	mononuclear leukocyte	單核白血球
10	mononuclear leukocyte	單核白血球
14	additional leukocyte	額外白血球
20	cytokine	細胞激素
30	plaque growth	硬化斑塊
50	liver	肝臟
100	artery wall tissue	動脈壁組織

200	cytokine	細胞激素
300	IL-1 response	IL-1 反應
500	ingredient	成分

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫)

※申請案號：100127907

※申請日期：93.9.13

※IPC 分類：

原申請案號：093127616

A61K36/02

(2006.01)

A61P37/00

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

細胞激素調節劑及相關使用方法與組合物/CYTOKINE

MODULATORS AND RELATED METHOD OF USE

二、中文發明摘要：

一種調節細胞激素的組合物，以調節發炎或免疫調節反應。此組合物可包括至少其中一玫瑰實、藍莓、黑莓、接骨木莓、蔓越橘、迷迭香、丁香、甘橘、蕁麻根莖、朝鮮薊、靈芝、橄欖萃取物、綠茶萃取物、葡萄子萃取物、白藜蘆醇、非洲豆蔻、印度乳香萃取物、*boswellia forte*、異丙黃酮、生育三烯醇、月見草油、INM-176、琉璃苣油、磷蝦油、至少一種葉黃素(例如蝦紅素)、綠咖啡萃取物(綠原酸)及阿魏酸。換句話說，此發明的組合物可包括：玫瑰實及至少其中一黑莓、藍莓、接骨木莓及任意磷蝦油；或玫瑰實、白藜蘆醇及至少其中一非洲豆蔻及蝦紅素。根據此組合物的細胞激素調節及細胞激素反應抑制，此可使用於調節免疫調節與/或者發炎反應，且之後處理與發炎反應有關的疾病與/或者畸形狀況，舉例來說，心與血管的狀況、關節炎、骨質疏鬆及阿茲海默氏病。

三、英文發明摘要：

A composition for modulating cytokines to regulate an inflammatory or immunomodulatory response. The composition can include at least one of rosehips, blueberry, blackberry, elderberry, cranberry, rosemary, clove, feverfew, nettle root, artichoke, reishi mushroom, olive extract, green tea extract, grape seed extract, resveratrol, *Aframomum melegueta*, *boswellia serrata* extract, *boswellia forte*, ipriflavone, tocotrienols, evening primrose oil, INM-176, borage oil, krill oil, at least one type of xanthophylls (e.g., astaxanthin), green coffee extract and

ferulic acid. Specifically, a composition of the invention can include: rosehips and at least one of blackberry, blueberry, elderberry, and optionally krill oil; or rosehips, resveratrol and at least one of *Aframomum melegueta* and astaxanthin. Based on the cytokine modulation and cytokine response inhibition of the composition, it can be used to regulate an immunomodulatory and/or inflammatory response, and subsequently treat diseases and/or abnormal conditions associated with inflammatory response, for example, cardiovascular conditions, arthritis, osteoporosis and Alzheimer's disease.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（二）圖。

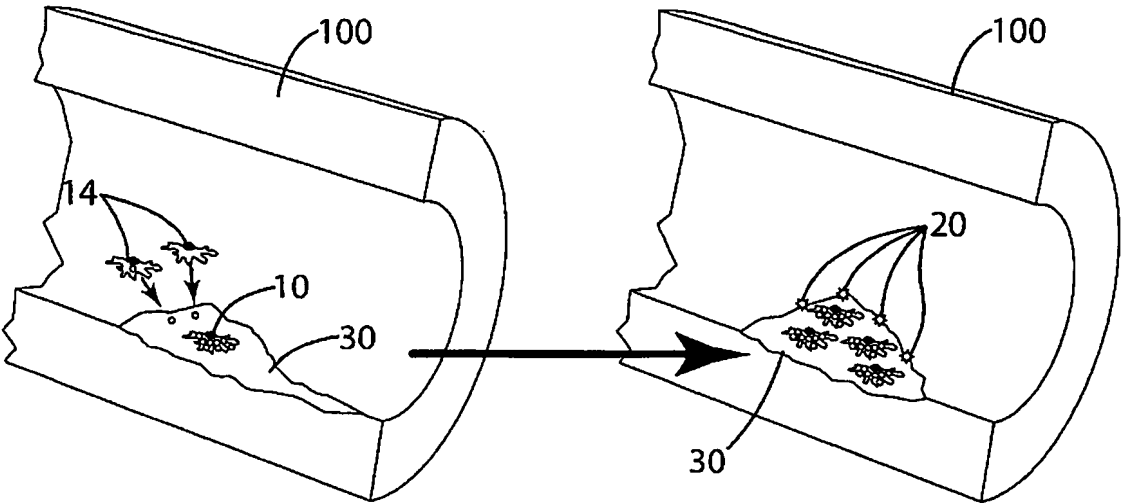
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

10	mononuclear leukocyte	單核白血球
20	cytokine	細胞激素
30	plaque growth	硬化斑塊
50	liver	肝臟
100	artery wall tissue	動脈壁組織
200	cytokine	細胞激素
300	IL-1 response	IL-1 反應

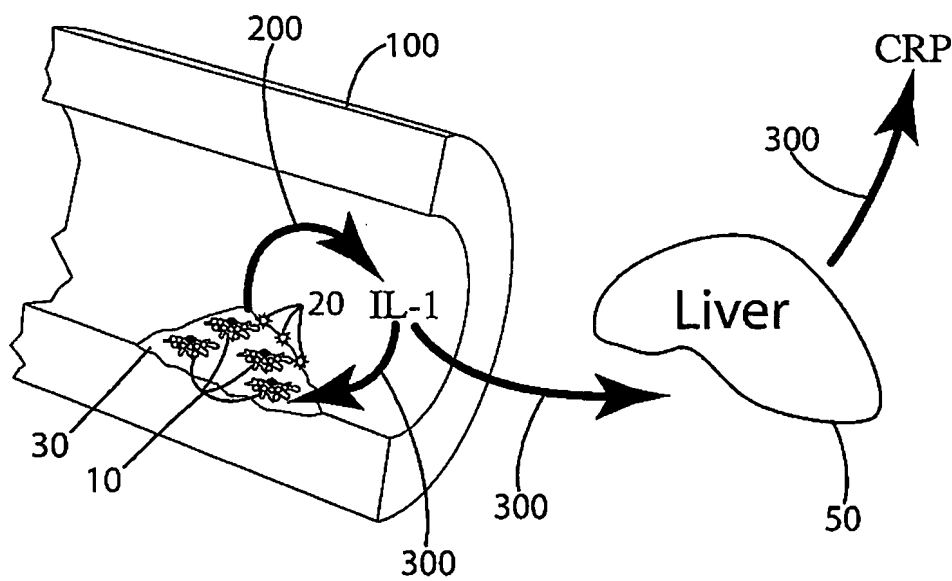
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

七、申請專利範圍：

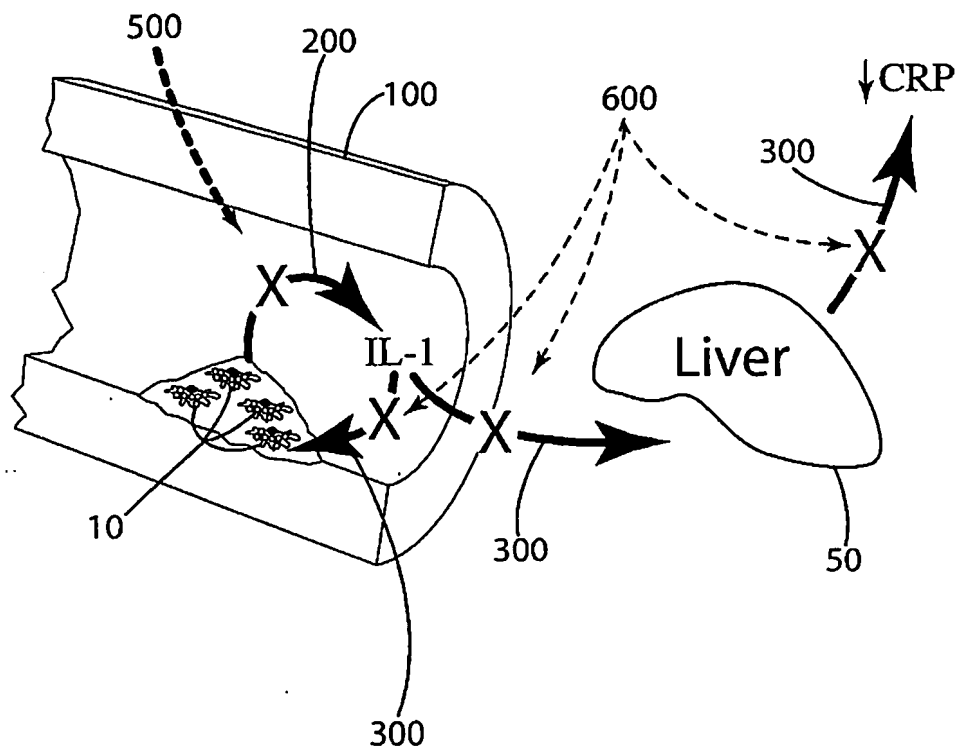
1. 一種處理個體發炎反應的組合物，其包含：玫瑰實與白藜蘆醇，
 其中該玫瑰實具療效的含量，提供每日 50 至 5000 毫克劑量，
 用以抑制個體中至少一介白素細胞激素的合成，且
 其中該白藜蘆醇具療效的含量，提供每日 100 至 500 毫克劑
 量，用以抑制個體中至少一 IL-1 的反應。
2. 如申請專利範圍第 2 項的組合物，其中該組合物可用來對至少其中
 一發炎狀況、疾病及症狀起作用。
3. 如申請專利範圍第 1 項的組合物，其中該玫瑰實係用以提供每日 500
 至 5000 毫克劑量。
4. 如申請專利範圍第 1 或第 3 項的組合物，其中該白藜蘆醇係用以提
 供每日 200 至 500 毫克劑量。
5. 如申請專利範圍第 1 項的組合物，其中該白藜蘆醇抑制發炎生物標
 的的合成，且該發炎基因標的為 C 反應蛋白。
6. 如申請專利範圍第 1 項的組合物，其中該組合物減少個體發炎、疼
 痛及僵硬至少其中之一者。
7. 如申請專利範圍第 1 項的組合物，其進一步包含黑莓、藍莓、接骨
 木莓、蝦紅素及非洲豆蔻(*Aframomum melegueta*)至少其中之一者，
 其存在係用以提供每日 100 至 1000 毫克劑量的黑莓、40 至 2000 毫
 克劑量的藍莓、200 至 1000 毫克劑量的接骨木莓、0.5 至 50 毫克劑
 量的蝦紅素，以及 150 至 1500 毫克劑量的非洲豆蔻。



第一圖



第二圖



第三圖

ferulic acid. Specifically, a composition of the invention can include: rosehips and at least one of blackberry, blueberry, elderberry, and optionally krill oil; or rosehips, resveratrol and at least one of *Aframomum melegueta* and astaxanthin. Based on the cytokine modulation and cytokine response inhibition of the composition, it can be used to regulate an immunomodulatory and/or inflammatory response, and subsequently treat diseases and/or abnormal conditions associated with inflammatory response, for example, cardiovascular conditions, arthritis, osteoporosis and Alzheimer's disease.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（二）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

10	mononuclear leukocyte	單核白血球
20	cytokine	細胞激素
30	plaque growth	硬化斑塊
50	liver	肝臟
100	artery wall tissue	動脈壁組織
200	cytokine	細胞激素
300	IL-1 response	IL-1 反應

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：