



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I845480 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：107130348

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl. : A61K31/352 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/08/30 世界智慧財產權組織 PCT/JP2017/031214

(71)申請人：日商大塚製藥股份有限公司(日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：池田泰隆 IKEDA, YASUTAKA (JP)；溝上翼 MIZOKAMI, TSUBASA (JP)；阿比留康弘 ABIRU, YASUHIRO (JP)；秋山稔 AKIYAMA, MINORU (JP)；小山亜由子 OYAMA, AYUKO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

JP 2008-13525A

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：14 共 50 頁

(54)名稱

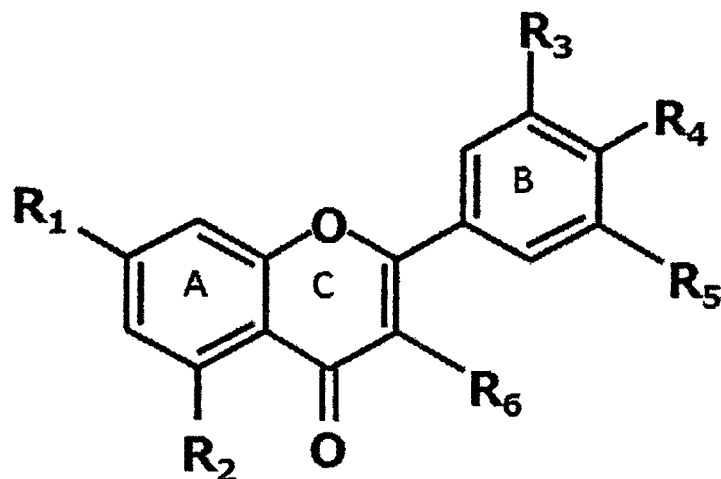
含有山奈酚類似物之組成物

(57)摘要

本發明提供以含有山奈酚類似物為特徵的運動效率提高組成物、疲勞減輕組成物、及動態視力改善組成物。

The present invention provides a kinematic efficiency improving composition, a fatigue reducing composition, and a dynamic vision improving composition characterized by containing a kaempferol analog.

特徵化學式：



I845480

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

含有山奈酚類似物之組成物

KAEMPFEROL ANALOG-CONTAINING
COMPOSITION

【中文】

本發明提供以含有山奈酚類似物為特徵的運動效率提高組成物、疲勞減輕組成物、及動態視力改善組成物。

【英文】

The present invention provides a kinematic efficiency improving composition, a fatigue reducing composition, and a dynamic vision improving composition characterized by containing a kaempferol analog.

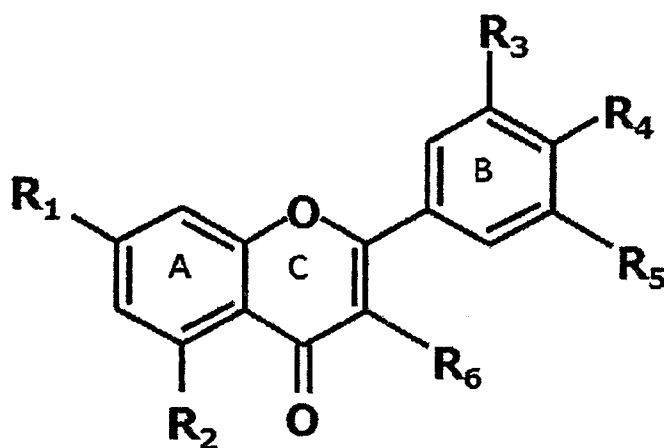
【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無指定代表圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

由於本案圖式皆為實驗數據，無法代表本發明。
故本案無指定代表圖。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



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)

含有山奈酚類似物之組成物

KAEMPFEROL ANALOG-CONTAINING
COMPOSITION

【技術領域】

【0001】 本申請涉及一種運動效率提高組成物、疲勞減輕組成物及動態視力改善組成物。

【先前技術】

【0002】 不僅是進行劇烈訓練的運動員，而且普通人在日常勞動(例如家務、貨物搬運、上下樓梯)中，提高運動效率、減輕疲勞、改善動態視力也非常重要。氧利用係能量產生的指標，在體育活動或日常生活中，為了能夠不感到疲勞或呼吸急促而持續“運動”，提高氧利用效率是關鍵。

一般來說，安靜時的動脈血氧飽和度正常為 96%以上，當劇烈運動時降低至 93~88%(非專利文獻 1)。另外，動脈血氧飽和度(安靜時)在 20 多歲時約 97%，但該數值隨著年齡的增長而降低，在 60 多歲時成為約 93%(非專利文獻 2)。即，除了在進行劇烈的體育活動時產生氧狀態的急劇降低以外，普通人在日常生活中也可能因年齡增加或勞動、或者惡劣天氣(低氣壓)或呼吸中止症候群等而產生氧狀態的降低。

因為不僅在體育活動時而且在普通人的日常生活中也可能產生氧狀態的降低，所以期望一種製劑，該製劑除了在通常的氧狀態下以外而且在氧狀態降低的情況下，也能夠改善氧利用效率，提高運動效率，不易使疲勞累積，或能夠改善動態視力，且能夠日常持續且安全地攝取。

【0003】 山奈酚(ケンペロール)係茶、花椰菜、葡萄柚、捲心菜、羽衣甘藍、豆類、苦苣、韭菜、番茄、草莓、葡萄、抱子甘藍、蘋果、藜麥(キヌア)、辣根等大多數食用植物中所含的天然類黃酮的一種。

【0004】 關於含有山奈酚的天然類黃酮，著眼於其多種生理作用進行了研究，例如可列舉山奈酚對線粒體功能的參與(專利文獻 1、專利文獻 2、及非專利文獻 3)、及山奈酚對細胞能量消耗及甲狀腺激素的影響(非專利文獻 4)，但該等均涉及體外研究。

專利文獻 3 揭露了槲皮素對乳酸濃度的影響，但並無使用其他類黃酮的具體記載。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0005】

[專利文獻 1] 國際公開第 2014/171333 號

[專利文獻 2] 日本專利特開 2007-228855 號公報

[專利文獻 3] 日本專利特表 2013-542924 號公報

[非專利文獻]

【0006】

[非專利文獻 1] Williams JH, Powers SK, Stuart MK (1986) Hemoglobin desaturation in highly trained athletes during heavy exercise. *Med Sci Sports Exerc* 18: 168-173

[非專利文獻 2] Wilkins, R.L. et al. Clinical assessment in respiratory care, (2004), Relationship between Age, PaO₂, and Saturation

[非專利文獻 3] M. Montero, C.D. Lobaton, E. Hernandez-Sanmiguel, et al., Direct activation of the mitochondrial calcium uniporter by natural plant flavonoids, *Biochem. J.* 384 (2004) 19-24.

[非專利文獻 4] da-Silva WS, Harney JW, Kim BW, Li J, Bianco SD, Crescenzi A, Christoffolete MA, Huang SA, Bianco AC 2007 The small polyphenolic molecule kaempferol increases cellular energy expenditure and thyroid hormone activation. *Diabetes* 56:767-776

[非專利文獻 5] Oxygen uptake efficiency slope (OUES)：其生理學基礎與臨床應用，東海大學體育活動醫學雜誌 11，9-14，1999-03，東海大學

【0007】 本說明書中引用的先前技術文獻的所有揭露均以參照的方式併入到本說明書中。

【發明內容】

[發明要解決的問題]

【0008】 本申請的主題在於提供一種組成物，該組成物藉由提高氧利用效率(即利用氧的能力提高)而能夠抑

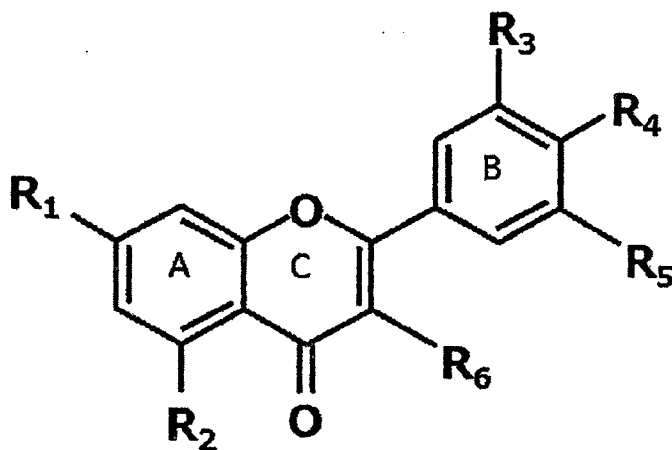
制運動效率降低或提高運動效率或能夠減輕疲勞，或者能夠抑制動態視力降低或改善動態視力，且除了在通常的氧狀態下以外而且在氧狀態降低的情況下，也能夠發揮該等作用。

[解決問題的技術手段]

【0009】 諸位本發明人為了解決所述問題而努力進行研究，結果發現，藉由對人經口給予含有山奈酚的組成物，在從日常生活程度的輕度運動到相當於劇烈體育活動的強度運動的強度範圍廣的運動中，氧利用效率增加，運動效率提高，疲勞感減輕，動態視力改善，從而完成了本申請的發明。

【0010】 本申請的發明提供下述發明：

[1] 一種運動效率提高組成物，其含有具有式 I 的山奈酚類似物或其糖苷，



(式 I)

[式中，

R₁ 為 -OH、或 -OCH₃；

R₂ 為 H、或 -OH；

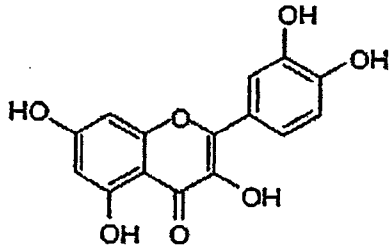
R_3 為 H、-OH、或 -OCH₃；

R_4 為 -OH、或 -OCH₃；

R_5 為 H、或 -OH；及

R_6 為 H、-OH、或 -OCH₃；

但，

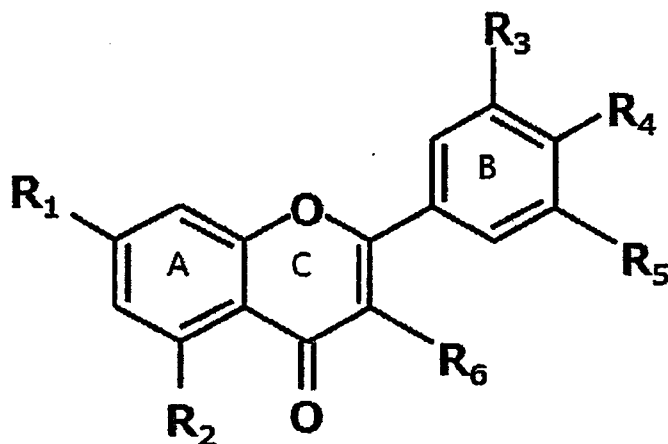


除外]。

[2] 根據[1]所記載的運動效率提高組成物，其中該運動效率提高為持久力的提高。

[3] 根據[1]所記載的運動效率提高組成物，其中該運動效率提高為呼吸急促減輕。

【0011】 [4] 一種疲勞減輕組成物，其含有具有式 I 的山奈酚類似物或其糖苷，



(式 I)

[式中，

R_1 為 $-OH$ 、或 $-OCH_3$ ；

R_2 為 H 、或 $-OH$ ；

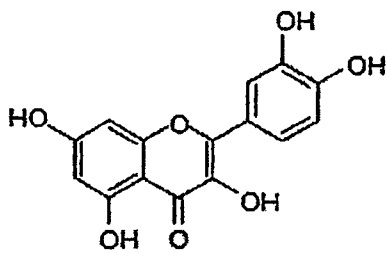
R_3 為 H 、 $-OH$ 、或 $-OCH_3$ ；

R_4 為 $-OH$ 、或 $-OCH_3$ ；

R_5 為 H 、或 $-OH$ ；及

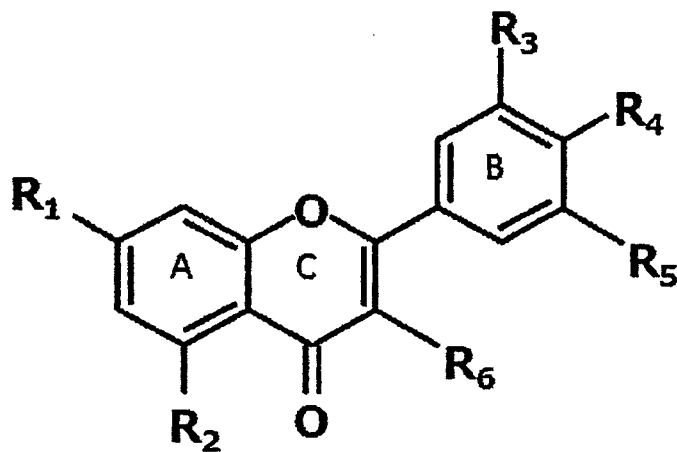
R_6 為 H 、 $-OH$ 、或 $-OCH_3$ ；

但，



除外]。

【0012】 [5] 一種動態視力改善組成物，其含有具有式 I 的山奈酚類似物或其糖苷，



(式 I)

[式中，

R_1 為 $-OH$ 、或 $-OCH_3$ ；

R_2 為 H 、或 $-OH$ ；

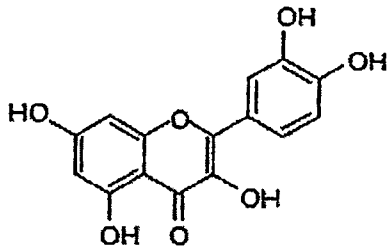
R_3 為 H、-OH、或 $-OCH_3$ ；

R_4 為 -OH、或 $-OCH_3$ ；

R_5 為 H、或 -OH；及

R_6 為 H、-OH、或 $-OCH_3$ ；

但，



除外]。

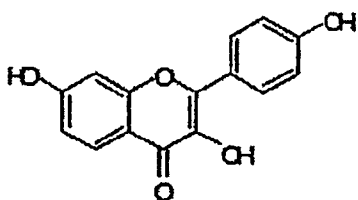
【0013】 [6] 根據 [1] 至 [5] 中任一項所記載之組成物，其中關於該山奈酚類似物的糖苷，式 I 中，

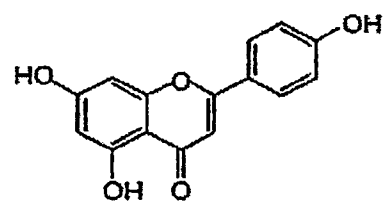
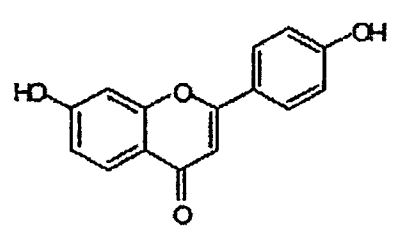
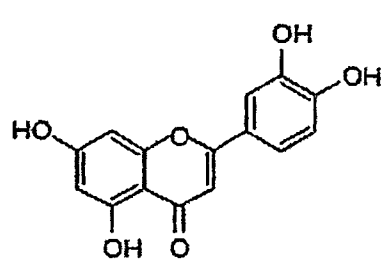
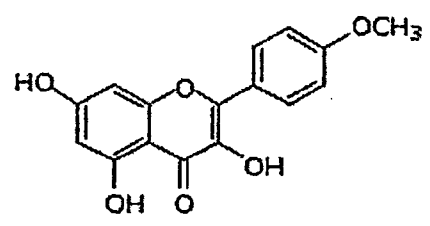
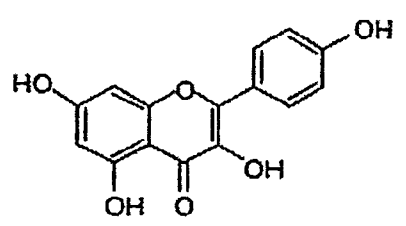
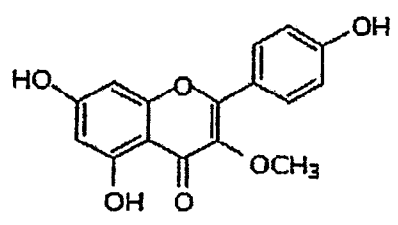
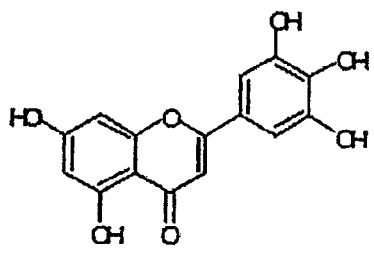
R_1 、 R_2 、 R_4 、及 R_6 的至少一個獨立地選自 $-OR_7$ 、 $-OR_7R_8$ 、或 $-OR_7R_8R_9$ ；

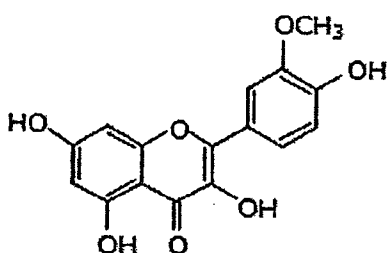
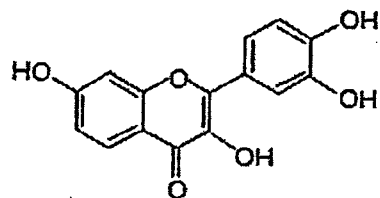
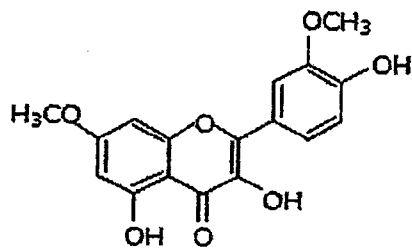
R_7 為葡萄糖殘基；及

R_8 及 R_9 獨立地選自葡萄糖殘基、甘露糖殘基、半乳糖殘基、岩藻糖殘基、鼠李糖殘基、阿拉伯糖殘基、木糖殘基、果糖殘基、葡萄糖醛酸殘基、或芹菜糖殘基。

【0014】 [7] 根據 [1] 至 [6] 中任一項所記載之組成物，其中該山奈酚類似物或其糖苷選自由以下各項組成之群組：







及該等的糖苷。

【0015】 [8] 根據 [1] 至 [7] 中任一項所記載之組成物，其中該山奈酚類似物或其糖苷為山奈酚或山奈酚-3-O-葡萄糖苷。

【0016】 [9] 根據 [1] 至 [8] 中任一項所記載之組成物，其特徵在於：含有以山奈酚類似物換算值計為 0.1 mg ~ 200 mg 的該山奈酚類似物或其糖苷。

【0017】 [10] 根據 [1] 至 [9] 中任一項所記載之組成物，其特徵在於：含有以山奈酚類似物換算值計為 0.5 mg ~ 100 mg 的該山奈酚類似物或其糖苷。

【0018】 [11] 根據 [1] 至 [10] 中任一項所記載之組成物，其特徵在於：每次給藥以山奈酚類似物換算值計為 0.1 mg ~ 200 mg 的該山奈酚類似物或其糖苷。

【0019】 [12] 根據[1]至[11]中任一項所記載之組成物，其特徵在於：每次給藥以山奈酚類似物換算值計為 0.5 mg~100 mg 的該山奈酚類似物或其糖苷。

【0020】 [13] 根據[1]至[12]中任一項所記載之組成物，其特徵在於：每天給藥以山奈酚類似物換算值計為 0.1 mg~600 mg 的該山奈酚類似物或其糖苷。

【0021】 [14] 根據[1]至[13]中任一項所記載之組成物，其特徵在於：每天給藥以山奈酚類似物換算值計為 0.5 mg~200 mg 的該山奈酚類似物或其糖苷。

【0022】 [15] 根據[1]至[14]中任一項所記載之組成物，其特徵在於：對作為低氧狀態的物件給藥。

【0023】 [16] 根據[1]至[15]中任一項所記載之組成物，其為飲食品。

【0024】 [17] 根據[1]至[15]中任一項所記載之組成物，其為醫藥組成物。

【0025】 進而，本申請的發明提供一種山奈酚類似物或其糖苷於運動效率提高組成物、疲勞減輕組成物、或動態視力改善組成物的製造過程中之用途。

【0026】 進而，本申請的發明提供一種包括給藥山奈酚類似物或其糖苷的提高運動效率之方法、減輕疲勞之方法、或改善動態視力之方法。

【0027】 此外，本申請的發明提供一種用於提高運動效率、減輕疲勞、或改善動態視力的山奈酚類似物或其糖苷。

[發明的效果]

【0028】 本發明的組成物能夠提高氧利用效率(利用氧的能力)，由此能夠在包含日常動作及體育活動的所謂“運動”中提高其效率，例如能夠在減輕了呼吸急促的狀態、或提高了持久力的狀態下進行運動。本發明的組成物也能夠用作呼吸急促減輕組成物或持久力提高組成物。此外，本發明的組成物能夠減輕疲勞，能夠不感到疲勞地進行體育活動或日常家務等。進而，本發明的組成物能夠改善動態視力，例如能夠有助於體育活動成果的提高。

【圖式簡單說明】

【0029】

第 1 圖表示各運動強度下之氧利用量(VO_2)。

第 2 圖表示漸增負荷運動開始後之氧消耗效率(VO_2/VE)。

第 3 圖表示漸增負荷運動中的各用量之氧攝取效率梯度(OUES)。

第 4 圖表示漸增負荷運動中的各用量之最大氧利用量(VO_{2peak})。

第 5 圖表示漸增負荷運動中的各用量之最大運動負荷量。

第 6-1 圖係相當於上樓梯時的氧利用量下之運動強度(%HR)與自覺運動強度(RPE)。

第 6-2 圖係相當於慢跑時的氧利用量下之運動強度(%HR)與自覺運動強度(RPE)。

第 7 圖表示漸增負荷運動前後之橫向動態視力 (DVA)。

第 8 圖表示低氧環境下的各化合物對 ATP 產生所造成之影響。

第 9-1 圖表示比目魚肌(Sol)中之 ATP 含量。

第 9-2 圖表示全腦部中之 ATP 含量。

第 10 圖表示 400 m 快跑第 1 次與第 2 次之時間變化。

第 11 圖表示 400 m 快跑中的呼吸次數。

第 12 圖係表示快跑中的運動強度之曲線圖。

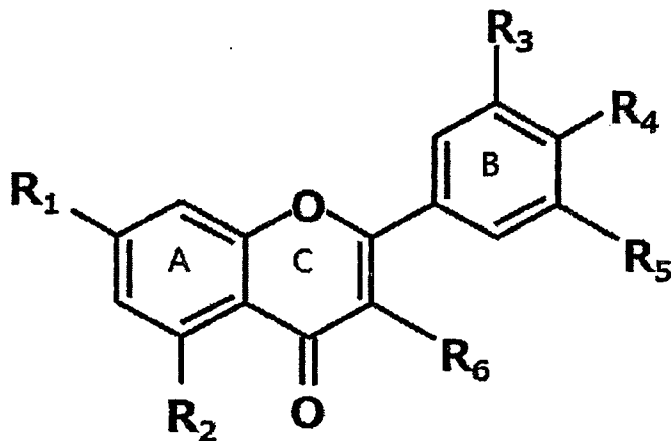
第 13 圖表示呼吸肌肌力之變化。

第 14 圖表示心率之變化。

【實施方式】

【0030】 本發明涉及一種運動效率提高組成物、疲勞減輕組成物、或動態視力改善組成物，該等組成物的特徵在於含有山奈酚類似物或其糖苷。

【0031】 在本發明的組成物中，山奈酚類似物係具有式 I 的化合物，



(式 I)

[式中，

R_1 為 $-OH$ 、或 $-OCH_3$ ；

R_2 為 H 、或 $-OH$ ；

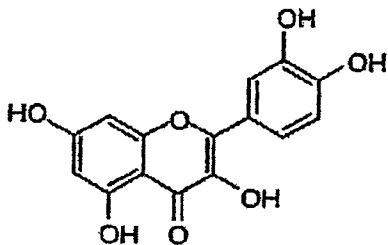
R_3 為 H 、 $-OH$ 、或 $-OCH_3$ ；

R_4 為 $-OH$ 、或 $-OCH_3$ ；

R_5 為 H 、或 $-OH$ ；及

R_6 為 H 、 $-OH$ 、或 $-OCH_3$ ；

但，



除外]。

【0032】 本發明的組成物中可含有山奈酚類似物的糖苷。山奈酚類似物的糖苷能在活體內轉化成其糖苷配基，因此能具有與糖苷配基相同的活性。

【0033】 在本發明的組成物中，山奈酚類似物的糖苷係指在該山奈酚類似物的至少一個以上(較佳的是 1~2 個、更較佳的是 1 個)的羥基上，具有 1 個以上(較佳的是 1~3 個、更較佳的是 1 個)的糖殘基的糖鏈進行糖苷鍵合而成的化合物。作為糖殘基的較佳例，可列舉葡萄糖殘基、甘露糖殘基、半乳糖殘基、岩藻糖殘基、鼠李糖殘基、阿拉伯糖殘基、木糖殘基、果糖殘基、葡萄糖醛酸殘基、或芹菜糖殘基。

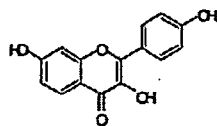
【0034】 作為更較佳的山奈酚類似物的糖苷的例子，可列舉如下化合物，式 I 中，

R_1 、 R_2 、 R_4 、及 R_6 的至少一個獨立地選自 $-OR_7$ 、 $-OR_7R_8$ 、或 $-OR_7R_8R_9$ ；

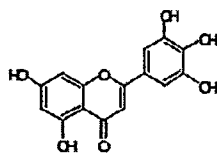
R_7 為葡萄糖殘基；及

R_8 及 R_9 獨立地選自葡萄糖殘基、甘露糖殘基、半乳糖殘基、岩藻糖殘基、鼠李糖殘基、阿拉伯糖殘基、木糖殘基、果糖殘基、葡萄糖醛酸殘基、或芹菜糖殘基。

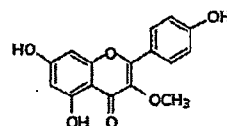
【0035】 作為較佳的山奈酚類似物及其糖苷的例子，可列舉下述山奈酚類似物及其糖苷：



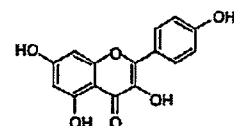
5-去氧山奈酚



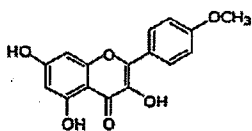
五羥黃酮



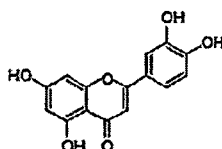
異山奈素



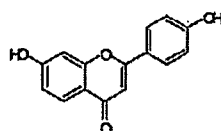
山奈酚



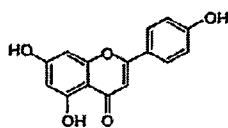
山奈素



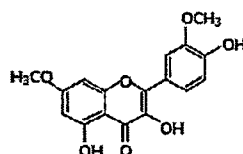
木犀草素



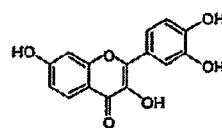
7,4'-二羥基黃酮



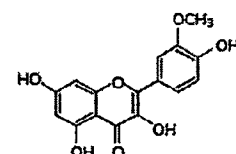
芹菜素



鼠李素



漆黃素



異鼠李素

【0036】 作為更較佳的山奈酚類似物的例子，可列舉山奈酚，作為其糖苷的例子，可列舉山奈酚-3-O-葡萄糖苷。

【0037】 在本發明的組成物中，山奈酚類似物或其糖苷也可以組合含有山奈酚類似物與山奈酚類似物的糖

苷。

在本發明的組成物中，山奈酚類似物可以是單一的山奈酚類似物，也可以組合多種山奈酚類似物。

在本發明的組成物中，山奈酚類似物的糖苷可以是單一的山奈酚類似物的糖苷，也可以組合多種山奈酚類似物的糖苷。

【0038】 本發明的組成物所使用的山奈酚類似物或其糖苷並不受其形態或製造方法等任何限制。例如在選擇山奈酚的情況下，可以直接使用利用公知方法從已知含有較多山奈酚的植物中提取的山奈酚，也可以使用合成品。該來自植物的山奈酚類似物的糖苷可以直接使用，也可以利用公知方法(例如藉由酶處理)轉化成作為其糖苷配基的山奈酚類似物。在製成飲食品或醫藥組成物的情況下，為了調配有效量，較佳的是使用藉由濃縮、精製等操作將含量提高的山奈酚。該情況下的濃縮方法、精製方法可以利用公知方法。

【0039】 本說明書中，“山奈酚類似物換算值”係指將山奈酚類似物的糖苷量換算成作為其糖苷配基的山奈酚類似物的量所得的值。具體來說，可以藉由如下方式算出，即，藉由將糖苷量除以分子量而獲得糖苷的莫耳數，將該糖苷的莫耳數再乘以糖苷配基的分子量。

【0040】 本發明的組成物中(飲食品、醫藥組成物等)所含的山奈酚類似物或其糖苷的量、每次給藥時所給予的山奈酚類似物或其糖苷的量、及每天給藥的山奈酚類似物

或其糖苷的量只要為發揮目標效果的範圍，則無特別限制，可根據組成物的形式或給藥次數、給藥物件的健康狀態等而適當選擇。本發明的組成物的給藥期只要為發揮目標效果的範圍，則無特別限制，可以是單次，也可以持續給藥。為了持續獲得運動效率提高、疲勞減輕、或動態視力改善的效果，本發明的組成物理想的是長時間持續給藥，例如可給藥 2 天、3 天、1 週、10 天、1 個月、3 個月以上。

【0041】 在本發明的組成物中，雖然也取決於組成物的總重量，但以山奈酚類似物換算值計，含有例如 0.1 mg ~ 200 mg、較佳的是 0.5 mg ~ 100 mg、進一步較佳的是 1 mg ~ 30 mg、最較佳的是 2 mg ~ 10 mg 的山奈酚類似物或其糖苷。作為該山奈酚類似物換算值的下限值的例子，可列舉 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、及 2.5 mg，作為上限值的例子，可列舉 200 mg、150 mg、100 mg、50 mg、30 mg、25 mg、15 mg、10 mg、5 mg、3 mg、及 2.5 mg，該山奈酚類似物換算值的較佳的範圍可以該上限值與該下限值的組合表示。

【0042】 本發明的組成物可以在每次給藥時，以山奈酚類似物換算值計例如給藥 0.1 mg ~ 200 mg、較佳的是 0.5 mg ~ 100 mg、進一步較佳的是 1 mg ~ 30 mg、最較佳的是 2 mg ~ 10 mg 的山奈酚類似物或其糖苷。作為該山奈酚類似物換算值的下限值的例子，可列舉 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、及 2.5 mg，作為上限值的例子，可列舉 200 mg、

150 mg、100 mg、50 mg、30 mg、25 mg、15 mg、10 mg、5 mg、3 mg、及 2.5 mg，該山奈酚類似物換算值的較佳的範圍可以該上限值與該下限值的組合表示。

【0043】 在本發明的組成物中，山奈酚類似物或其糖苷以山奈酚類似物換算值計，每天可給藥例如 0.1 mg～600 mg、較佳的是 0.5 mg～200 mg、進一步較佳的是 1 mg～100 mg。作為該山奈酚類似物換算值的下限值的例子，可列舉 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、及 2.5 mg，作為上限值的例子，可列舉 600、300、200 mg、150 mg、100 mg、50 mg、30 mg、25 mg、15 mg、10 mg、5 mg、3 mg、及 2.5 mg，該山奈酚類似物換算值的較佳的範圍可以該上限值與該下限值的組合表示。可以在 1 次給藥時給藥每天可給藥的山奈酚類似物或其糖苷，也可以分成多次(例如 2 次、3 次、4 次、及 5 次)給藥。

【0044】 本發明的組成物較佳的是作為經口給藥製劑而被製劑化，製劑型並無特別限定，例如可以是片劑、顆粒劑、膠囊劑、粉末劑、咀嚼片、點心類(曲奇(クッキー)、餅乾、巧克力點心、薯條、蛋糕、口香糖、糖果、軟糖、饅頭、羊羹、布丁、果凍、酸酪乳、霜淇淋、冰凍果子露等)、麵包、麵條類、米飯類、穀物食品、飲料(液劑、清涼飲料、碳酸飲料、營養飲料、粉末飲料、果汁飲料、含乳飲料、果凍飲料等)、湯(粉末、冷凍乾燥)、味增湯(粉末、冷凍乾燥)等通常的食品形態。

【0045】 本發明的組成物可以是飲食品或醫藥組成

物，例如可以用作機能性表示食品、特定保健用食品、健康食品、營養輔助食品(補充品)、醫療用食品等飲食品。

【0046】 本發明的組成物除了添加山奈酚類似物或其糖苷以外，還可添加藥學上允許的基劑或載體、能夠用於食品的添加物等而製劑化為經口給藥製劑。本發明的組成物所使用的山奈酚類似物或其糖苷以外的材料理想的是不損害山奈酚類似物的穩定性的材料，更理想的是不損害本發明的組成物的目標效果(例如氧利用效率提高、運動效率提高、疲勞減輕、或動態視力改善)的材料。

【0047】 本發明中，“氧利用效率提高”係指利用氧的能力提高。作為具體例，除列舉本申請的實施方式所記載的氧消耗效率(VO_2/VE)的增加以外，還可列舉特定運動強度下的氧利用量(VO_2)的增加、氧攝取效率梯度(OUES的增加)、及最大氧利用量(VO_{2peak})的增加。

【0048】 本說明書中，“運動”係指活動身體，包括日常家務、貨物搬運、上下樓梯、體育活動等所有形態。

【0049】 本發明中，“運動效率提高”係指在所有運動的場景下使身體更輕鬆地活動。例如可列舉持久力提高而能夠在更輕鬆的狀態下長時間地持續運動，或能夠在呼吸急促減輕的狀態下更輕鬆地運動。作為運動效率提高的指標的例子，可列舉特定運動強度下的氧利用量(VO_2)的增加、氧消耗效率(VO_2/VE)的增加、氧攝取效率梯度(OUES的增加)、最大氧利用量(VO_{2peak})的增加、最大運動負荷量的增加、特定氧利用量(VO_2)下的運動強度的減少、或自覺

運動強度的減少(該等術語會在本申請的實施方式中進行說明)。

在為了提高運動效率而給藥本申請的發明的組成物的情況下，該組成物的用量及給藥次數並無特別限定，例如可以上文所例示的給藥量、給藥次數、給藥期間進行給藥。

【0050】 本發明中，疲勞減輕係指在所有運動的場景下能夠進一步減少疲勞地進行運動。作為疲勞減輕的指標的例子，可列舉運動強度或自覺運動強度(該等用語會在本申請的實施方式中進行說明)減少。

在為了減輕疲勞而給藥本申請的發明的組成物的情況下，該組成物的用量及給藥次數並無特別限定，例如可以上文所例示的給藥量、給藥次數、給藥期間進行給藥。

【0051】 本發明中，動態視力改善係指防止動態視力降低或提高動態視力。

在為了改善動態視力而給藥本申請的發明的組成物的情況下，該組成物的用量及給藥次數並無特別限定，例如可以上文所例示的給藥量、給藥次數、給藥期間進行給藥。

【0052】 本發明的組成物能夠具有提高氧利用效率(即利用氧的能力提高)的效果。因此，本發明的組成物也可以用作氧利用效率提高劑。

【0053】 本發明中，低氧狀態係指體內的氧不足的狀態，例如可列舉動脈血氧飽和度小於 95%的狀態。

本發明的組成物對於低氧狀態的物件也能具有提高氧利用效率的效果，因此對於該低氧狀態的物件也能有助於

提高運動效率、減輕疲勞、改善動態視力。

【0054】 本發明的組成物的給藥物件並無特別限定，較佳的是人。較佳的是在體育活動前後、室外作業前後、日常勞動(上下樓梯、家務等)前後、感覺平日的疲勞無法消除時、想要有效率地作業時、感覺動作因年齡增加而變得遲鈍時給藥。

實施例

【0055】 以下，列舉製劑例及試驗例說明本發明，但本發明並不限定於該等。

[製劑例 1] 曲奇(山奈酚含量 2.5 mg)

藜麥提取物*	37 重量%
楓糖漿	22 重量%
牛奶	22 重量%
黃油(含鹽)	15 重量%
砂糖	4 重量%
合計	100 重量%

將該等混合，依照慣例在約 140℃ 的烘箱溫度下焙燒 20 分鐘而製造曲奇。每 1 片曲奇 1 的山奈酚含量為 2.5 mg (利用 HPLC(High Performance Liquid Chromatography，高效液相層析法))。

藜麥提取物*：藉由酶處理將山奈酚糖苷轉化成山奈酚糖苷配基所得的提取物。

【0056】 [製劑例 2] 膠囊狀食品(山奈酚含量 2.5 mg)
乙醇提取酶處理藜麥粉末** 48 重量%

明膠製膠囊	52 重量%
合計	100 重量%

將乙醇提取酶處理藜麥粉末填充到明膠製膠囊中而製作。每個膠囊的山奈酚含量為 2.5 mg(利用 HPLC)。

乙醇提取酶處理藜麥粉末**：在利用 50%乙醇從藜麥粒提取山奈酚糖苷後，藉由酶處理將山奈酚糖苷轉化成山奈酚糖苷配基所得的提取物。

【0057】 < 試驗例 1：騎自行車的漸增負荷運動試驗 >

針對健康成年男性 25 人，將含有 3 種劑量的山奈酚的曲奇狀食品(以山奈酚計，含有 2.5 mg、10 mg、25 mg)及安慰劑曲奇狀食品(不含山奈酚)作為試驗食品，利用交叉法進行 1 天 1 次連續 8 天的攝取，並重複進行 4 組。在攝取第 1 天(單次攝取時)及攝取第 8 天(連續攝取時)的試驗食品攝取 3 小時後，一邊採集呼氣一邊實施騎自行車的漸增負荷運動，算出氧利用量。運動過程中監控心率及自覺運動強度。另外，在運動前後測定動態視力。以下表示各評價項目的詳細內容。

【0058】 < 1：氧利用量(VO_2)的評價 >

由吸氣(大氣)中所含的氧量與呼氣中所含的氧量的差算出氧利用量(VO_2)(mL/min/kg)。

在騎自行車的漸增負荷運動中，如果踏板重量接近受驗者的極限，則心率(HR)達到最大。將從安靜時的心率到最大心率的心率增加設為運動強度 100%，對各運動強度

下的氧利用量(VO_2)進行繪圖。

即，例如在運動強度 50%HR 的情況下，表示下式：
 $100 \times (x - \text{安靜時心率}) / (\text{最大心率} - \text{安靜時心率}) = 50\%$
 HR

中的“x”的心率時的氧利用量(VO_2)成為“運動強度 50%HR 下的氧利用量(VO_2)”。

將結果示於第 1 圖。

如第 1 圖所示，單次攝取後及連續攝取後，在所有的運動強度 50%、60%、70%、80%、90%、及 100%下，攝取了山奈酚的情況與未攝取山奈酚的情況相比，均確認到氧利用量增加。

【0059】 < 2：氧消耗效率(VO_2/VE)的評價 >

根據下式算出氧消耗效率。

氧消耗效率(VO_2/VE) = 氧利用量 / 換氣量

如第 2 圖所示，單次攝取後及連續攝取後，攝取了山奈酚的情況與未攝取山奈酚的情況相比，均確認到氧消耗效率(VO_2/VE)的增加。

【0060】 < 3：氧攝取效率梯度(OUES)的評價 >

利用從漸增負荷運動開始時每 1 分鐘的換氣量與 VO_2 算出氧攝取效率梯度(OUES)。具體來說，獲得橫軸取“換氣量(VE)的 log 值”、縱軸取“ VO_2 ”而繪製的直線性曲線圖，將該一次函數曲線圖的斜率設為 OUES。詳情請參照非專利文獻 5。

如第 3 圖所示，單次攝取後及連續攝取後，攝取了山

奈酚的情況與未攝取山奈酚的情況相比，均確認到氧攝取效率梯度(OUES)增加，能夠在漸增負荷運動期間高效率地利用氧。

【0061】 < 4：最大氧利用量(VO_{2peak})的評價 >

如第 4 圖所示，單次攝取後及連續攝取後，攝取了山奈酚的情況與未攝取山奈酚的情況相比，均確認到最大氧利用量(VO_{2peak})(mL/min/kg)增加。

【0062】 < 5：最大運動負荷量的評價 >

如第 5 圖所示，單次攝取後及連續攝取後，攝取了山奈酚的情況與未攝取山奈酚的情況相比，最大運動負荷量(踏板的重量(watt))均增加。

【0063】 < 6：日常生活中對運動強度的影響 >

業界報告有上樓梯時及慢跑時的氧利用量(VO_2)一般分別為 14 mL/min/kg 及 24.5 mL/min/kg。

在漸增負荷運動中，對氧利用量(VO_2)為分別相當於上樓梯及慢跑的 14 mL/min/kg 及 24.5 mL/min/kg 時的運動強度(%HR)與自覺運動強度(RPE)進行評價。

氧利用量(VO_2)及運動強度(%HR)的算出方法與所述相同。

自覺運動強度(RPE)係由受驗者依照下述表從漸增負荷運動開始時以 1 分鐘為間隔進行評價，並將各受驗者的回答值進行平均而算出。

如第 6-1 圖及第 6-2 圖所示，關於相當於上樓梯時及慢跑時的氧利用量(VO_2)這兩個方面，在單次攝取後及連續

攝取後，攝取了山奈酚的情況與未攝取山奈酚的情況相比，運動強度及自覺運動強度均降低。

標示	自覺度	標示	自覺度
20	已達到極限	11	感到輕鬆
19	非常吃力	9	感到明顯輕鬆
17	明顯吃力	7	感到非常輕鬆
15	吃力	6	安靜
13	略微吃力		

【0064】 如所述 1~6 的評價結果所示，藉由攝取含有山奈酚的食品，在相同的運動強度下，氧利用量、氧利用效率增加。進而最大運動負荷量增大。另外，在假定相同的氧利用量下的運動強度的情況下，心率降低，暗示了受驗者的持久力提高而能夠呼吸順暢且輕鬆地進行運動的可能性。如此，運動效率提高，因此認為受驗者的疲勞感也會減輕。實際上，藉由攝取含有山奈酚的食品，受驗者自覺的運動強度降低，呼吸急促或疲勞感得到減輕。因此，提示出本組成物能夠用作呼吸急促減輕組成物及/或持久力提高組成物及/或氧利用提高組成物。

【0065】 < 7：對動態視力的影響 >

在漸增負荷運動前與運動後(運動後約 1 分鐘以內)，測定橫向動態視力(DVA)及深度方向動態視力(KVA)，研究對動態視力的影響。

【0066】 (1) 橫向動態視力(DVA：Dynamic Visual

Acuity)的測定

測定機器：

動態視力計 HI-10Dynamic Vision Tester(興和股份有限公司)

測定方法：

測定在以受驗者為中心的圓弧上水平移動的朗多環(Landolt ring)的能夠辨識該環的最快速度。目標物每次旋轉時自動地緩慢減速，當看到朗多環的缺口時，受驗者按下手邊的開關，並請受驗者回答缺口的方向(上下左右)。將數字顯示時的轉數記在記錄用紙上，作為檢查成績。將結果示於第 7 圖。

【0067】 < 試驗例 2: 低氧環境下對 ATP 產生造成的影響 >

獲得由馬血清分化的 C₂C₁₂ 骨骼肌細胞，添加各種化合物(最終濃度 20 μM)或作為陰性對照的二甲基亞砜(DMSO)，在低氧培養箱(3%O₂)中培養 24 小時後，使用 TOYO B-Net 股份有限公司製造的試劑盒(螢光素酶發光法)對細胞中的 ATP 含量進行定量。

活性值係以將添加 DMSO 的樣品的 ATP 含量設為 100%時的%值表示。

將結果示於第 8 圖。

【0068】 < 試驗例 3: 山奈酚或山奈酚-3-O-葡萄糖苷對大鼠的影響 >

針對 9 週齡雄性 SD 大鼠，每天早上 9 點經口給藥山

奈酚(KMP; 1.0 mg/kg 體重)、或山奈酚-3-O-葡萄糖苷(K3G; 以 KMP 糖苷配基換算值計為 0.1、0.2 或 1 mg/kg 體重), 1 天 1 次, 連續 8 天(在氧 21% 下飼養)。給藥第 8 天時, Cont(對照)組在氧 21% 下暴露 1 小時後, 除此以外的組在氧濃度 12% 下暴露 1 小時後, 取出比目魚肌(Sol)、全腦部, 測定組織中的 ATP 含量。

將結果示於第 9-1 圖和第 9-2 圖。

【0069】 <試驗例 4: 跑 400 m 對性能的影響>

針對健常成年男性 13 人, 將含有山奈酚的膠囊狀食品: SNR14(以山奈酚計含有 10 mg)及安慰劑膠囊狀食品: 安慰劑(Placebo)(不含山奈酚)作為試驗食品, 進行單次攝取、2 組 2 期交叉比較試驗。

從攝取試驗食品起 3 小時後竭盡全力快跑 400 m, 在 90 分鐘間隔後再次竭盡全力快跑 400 m。快跑中監控呼吸次數及心率。

使用電子式肺活量計 自動肺活量計(Minato medical science 股份有限公司), 在 400 m 快跑前後, 利用最大口腔內壓法測定呼吸肌肌力。在站立位下深呼吸 3 次, 吸氣至極限後, 一邊防止從鼻腔洩漏空氣, 一邊對測定用吹嘴全力吐氣, 由此測定呼吸肌肌力。

【0070】 第 10 圖中示出表示快跑 400 m 第 1 次與第 2 次的時間變化之圖表。關於安慰劑食品攝取組, 相對於第 1 次, 第 2 次平均為 -0.11 秒, 與此相對, 關於含有山奈酚的食品攝取組, 平均為 -0.77 秒。

【0071】 第 11 圖中示出表示快跑中的呼吸次數之曲線圖。第 2 次快跑中，與安慰劑食品攝取組相比，含有山奈酚的食品攝取組在快跑中的總呼吸次數明顯低，關於每 50 m 的各呼吸數(次/分鐘)，含有山奈酚的食品攝取組也明顯低。

【0072】 第 12 圖中示出表示快跑中的運動強度之曲線圖。第 2 次快跑中，與安慰劑食品攝取組相比，含有山奈酚的食品攝取組在快跑中的運動強度明顯低。

【0073】 第 13 圖中示出表示呼吸肌肌力的變化之曲線圖。如第 13 圖所示，與安慰劑食品攝取組相比，含有山奈酚的食品攝取組的呼吸肌肌力的降低明顯得到抑制。

【0074】 第 14 圖中示出表示心率變化之曲線圖。如第 14 圖所示，與安慰劑食品攝取組相比，含有山奈酚的食品攝取組在第 1 次跑步中在 200-250 m 時心率明顯顯示低值，在第 2 次跑步中，在開始後-150 m 時心率明顯顯示低值。

【0075】 關於快跑後的感想，與安慰劑食品攝取組相比，含有山奈酚的食品攝取組的受驗者多數評論為“輕鬆”“恢復很快”“身體活躍”。

含有山奈酚的食品伴隨著“輕鬆”、“恢復很快”等體感，能夠提升運動性能。

【0076】 如試驗例 4 的結果所示，藉由攝取含有山奈酚的食品，運動強度降低。此外，藉由攝取含有山奈酚的食品，確認到呼吸肌肌力降低的抑制、及心率上升的抑

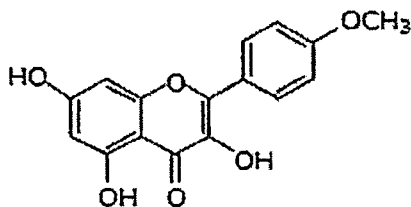
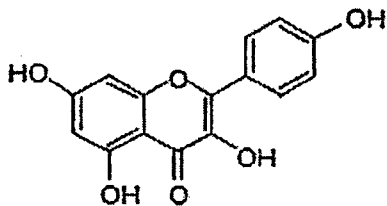
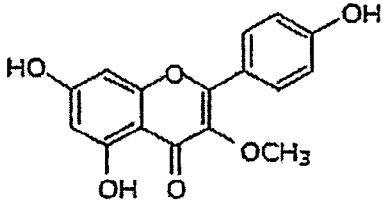
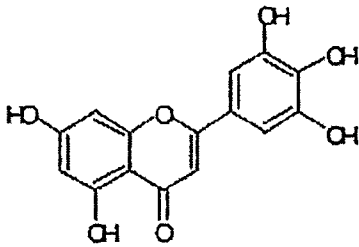
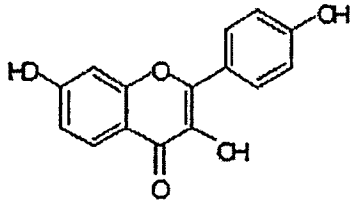
制，因此認為藉由改善呼吸急促而使運動效率提高，或使疲勞感減輕。實際上，藉由攝取含有山奈酚的食品，就受驗者自覺的感想來說，運動強度降低，運動效率提高或疲勞感減輕。因此，提示出本組成物能夠用作心率上升抑制組成物及/或呼吸急促減輕組成物及/或持久力提高組成物。

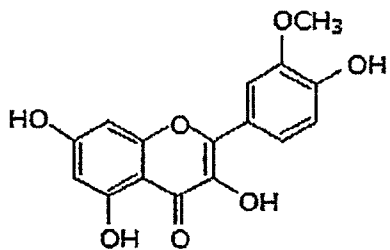
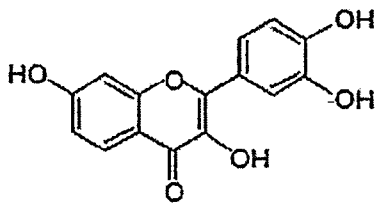
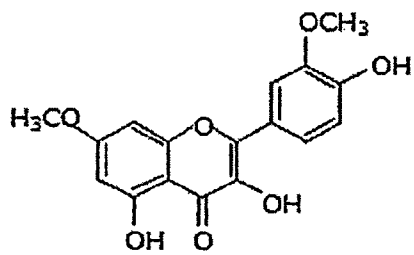
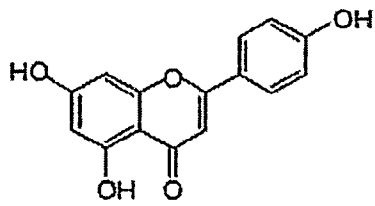
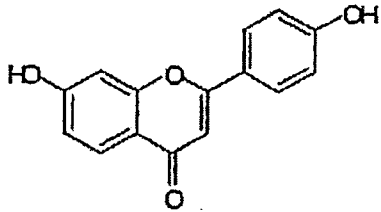
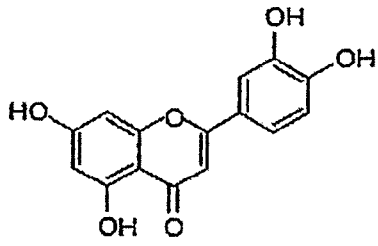
【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種山奈酚類似物或其糖苷之用途，係用以製造運動效率提高組成物、疲勞減輕組成物或動態視力改善組成物，且該山奈酚類似物或其糖苷選自由以下各項組成之群組：





及該等的葡萄糖苷。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該運動效率提高為持久力的提高。

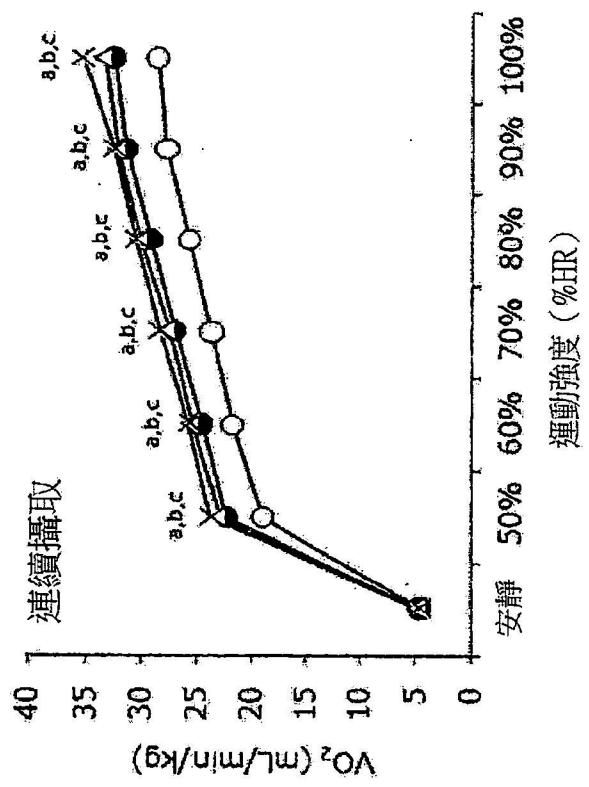
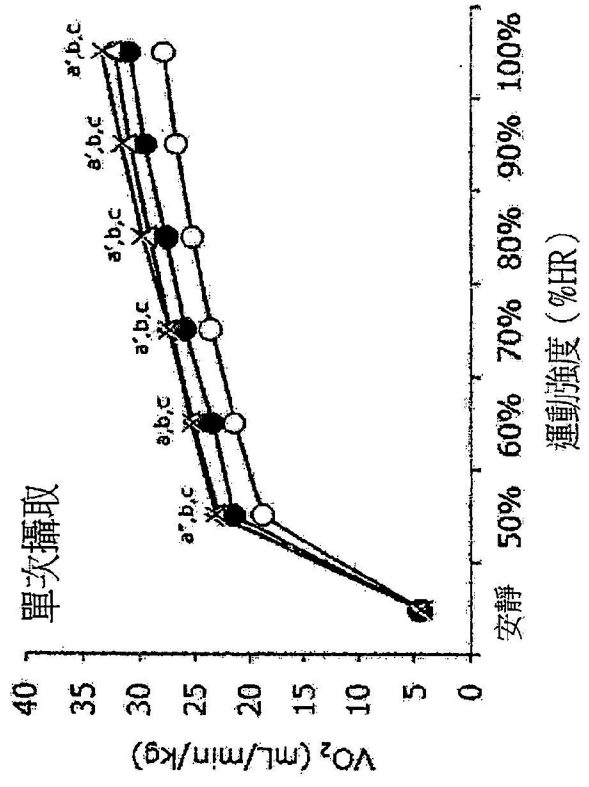
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該運動效率提高為呼吸急促減輕。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之用途，其中該山奈酚類似物或其糖苷為山奈酚或山奈酚-3-O-葡萄糖苷。
5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之用途，其特徵在於：在該組成物中含有以山奈酚類似物換算值計為 0.1 mg ~ 200 mg 的該山奈酚類似物或其糖苷。
6. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之用途，其特徵在於：在該組成物中含有以山奈酚類似物換算值計為 0.5 mg ~ 100 mg 的該山奈酚類似物或其糖苷。
7. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之用途，其特徵在於：每次給藥以山奈酚類似物換算值計為 0.1 mg ~ 200 mg 的該山奈酚類似物或其糖苷。
8. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之用途，其特徵在於：每次給藥以山奈酚類似物換算值計為 0.5 mg ~ 100 mg 的該山奈酚類似物或其糖苷。
9. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之用途，其特徵在於：每天給藥以山奈酚類似物換算值計為 0.1 mg ~ 600 mg 的該山奈酚類似物或其糖苷。
10. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之用途，其特徵在於：每天給藥以山奈酚類似物換算值計為 0.5 mg ~ 200 mg 的該山奈酚類似物或其糖苷。
11. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之用途，其

中，該運動效率提高組成物、疲勞減輕組成物及動態視力改善組成物係對作為低氧狀態的物件給藥。

12. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之用途，其中，該運動效率提高組成物、疲勞減輕組成物及動態視力改善組成物為飲食品。
13. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之用途，其中，該運動效率提高組成物、疲勞減輕組成物及動態視力改善組成物為醫藥組成物。

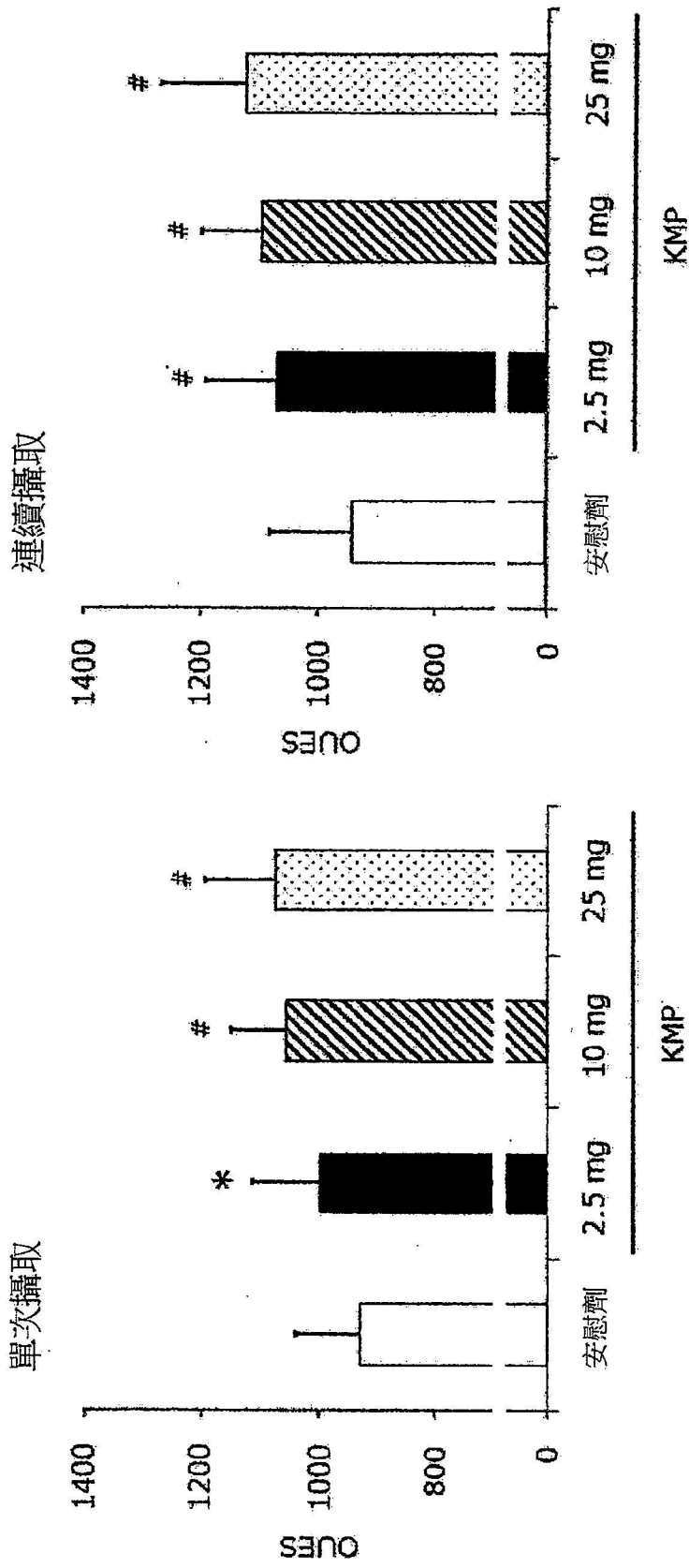
【發明圖式】

○ 安慰劑 (n=20) ● KMP 2.5 mg (n=19) △ KMP 10 mg (n=20) × KMP 25 mg (n=19)



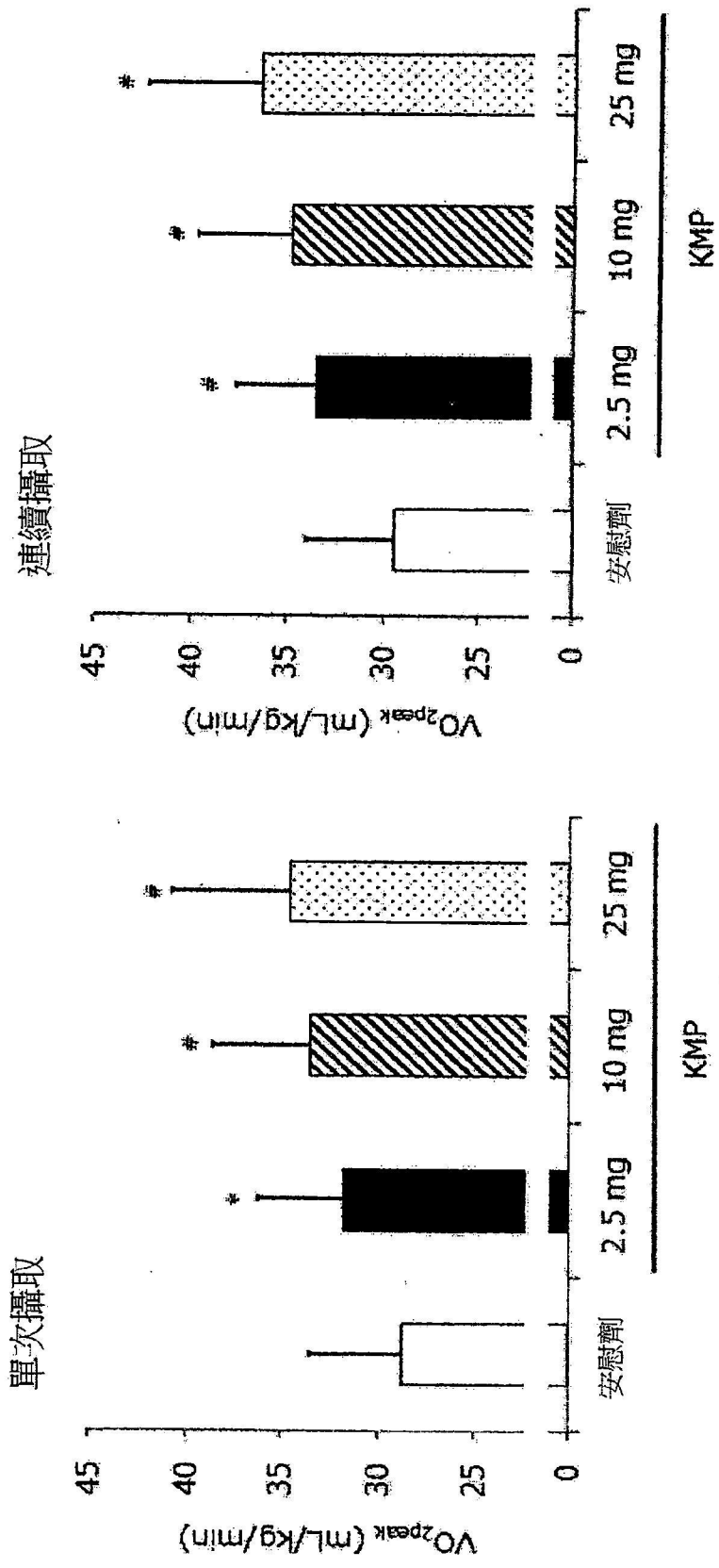
所有強度下的差異是藉由具有Tukey事後檢驗的雙因子重複量數變異數分析 (ANOVA) 進行分析。
KMP 2.5 mg : *p < 0.01, **p < 0.001, ***p < 0.0001 相對於安慰劑; KMP 10 mg : *p < 0.0001 相對於安慰劑,
*p < 0.0001 相對於安慰劑

【第1圖】



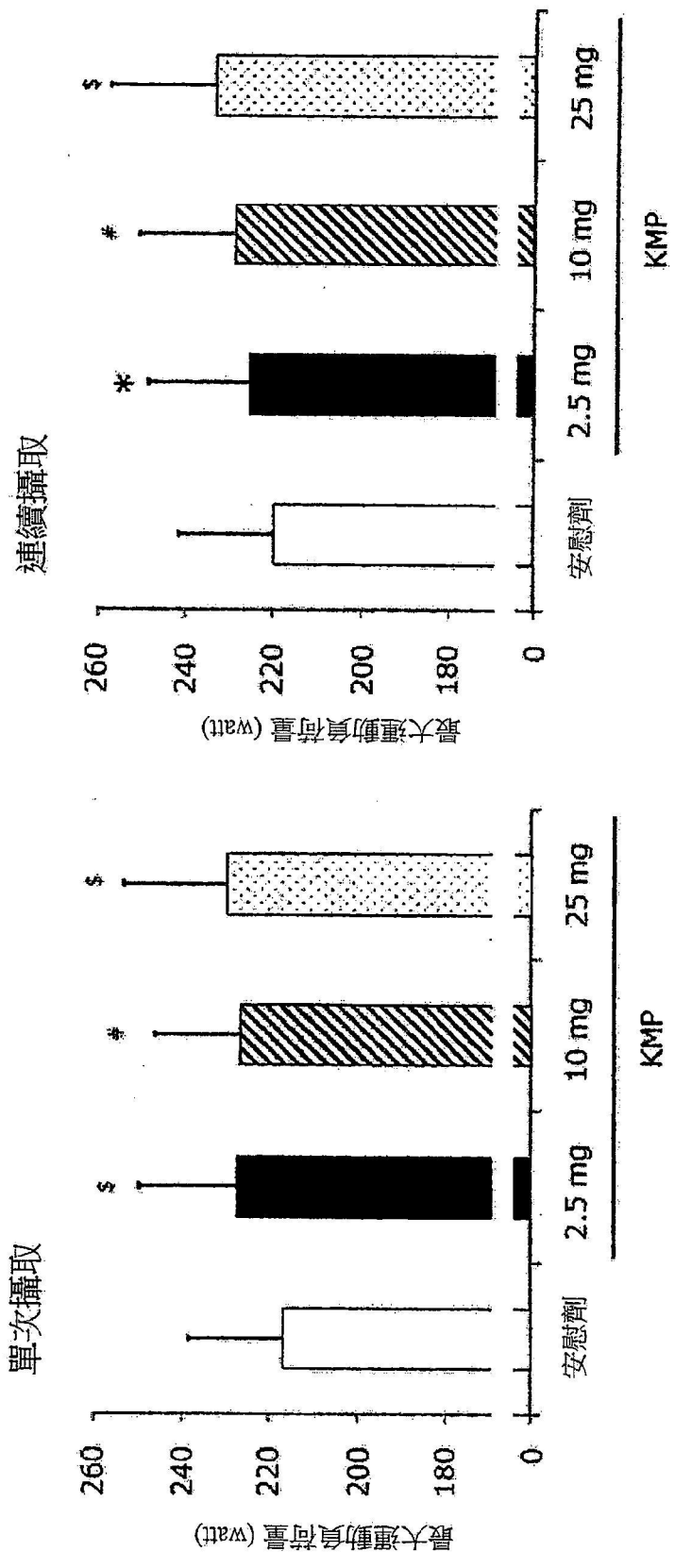
所有強度下的差異是藉由具有Tukey事後檢驗的雙因子重複量數變異數分析 (ANOVA) 進行分析。
 * $P < 0.05$, # $P < 0.0001$ 相對於安慰劑

【第3圖】



所有強度下的差異是藉由具有Tukey事後檢驗的雙因子重複量數變異數分析 (ANOVA) 進行分析。
 *P<0.001, #P<0.0001相對於安慰劑

【第4圖】

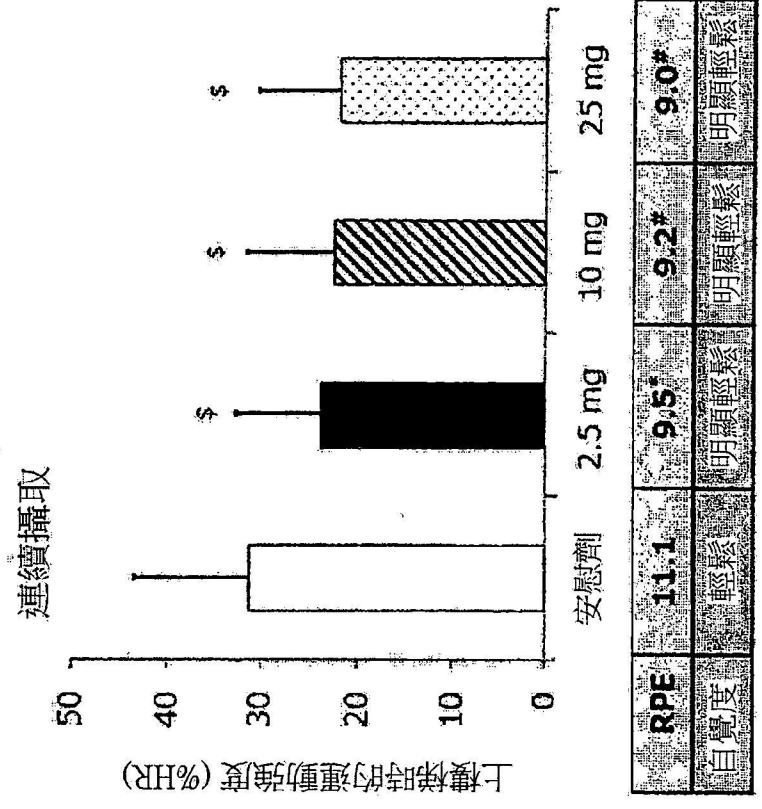
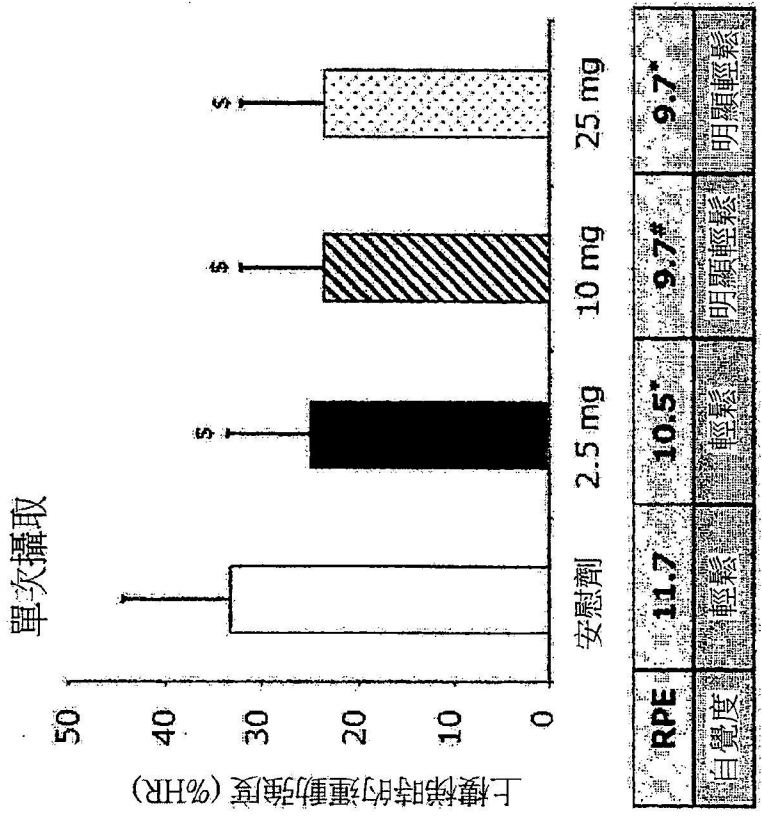


所有強度下的差異是藉由具有Tukey事後檢驗的雙因子重複量數變異數分析 (ANOVA) 進行分析。

* $P < 0.005$, # $P < 0.001$, \$ $P < 0.0001$ 相對於安慰劑

【第5圖】

上樓梯時的VO₂ : 14 mL/kg/min

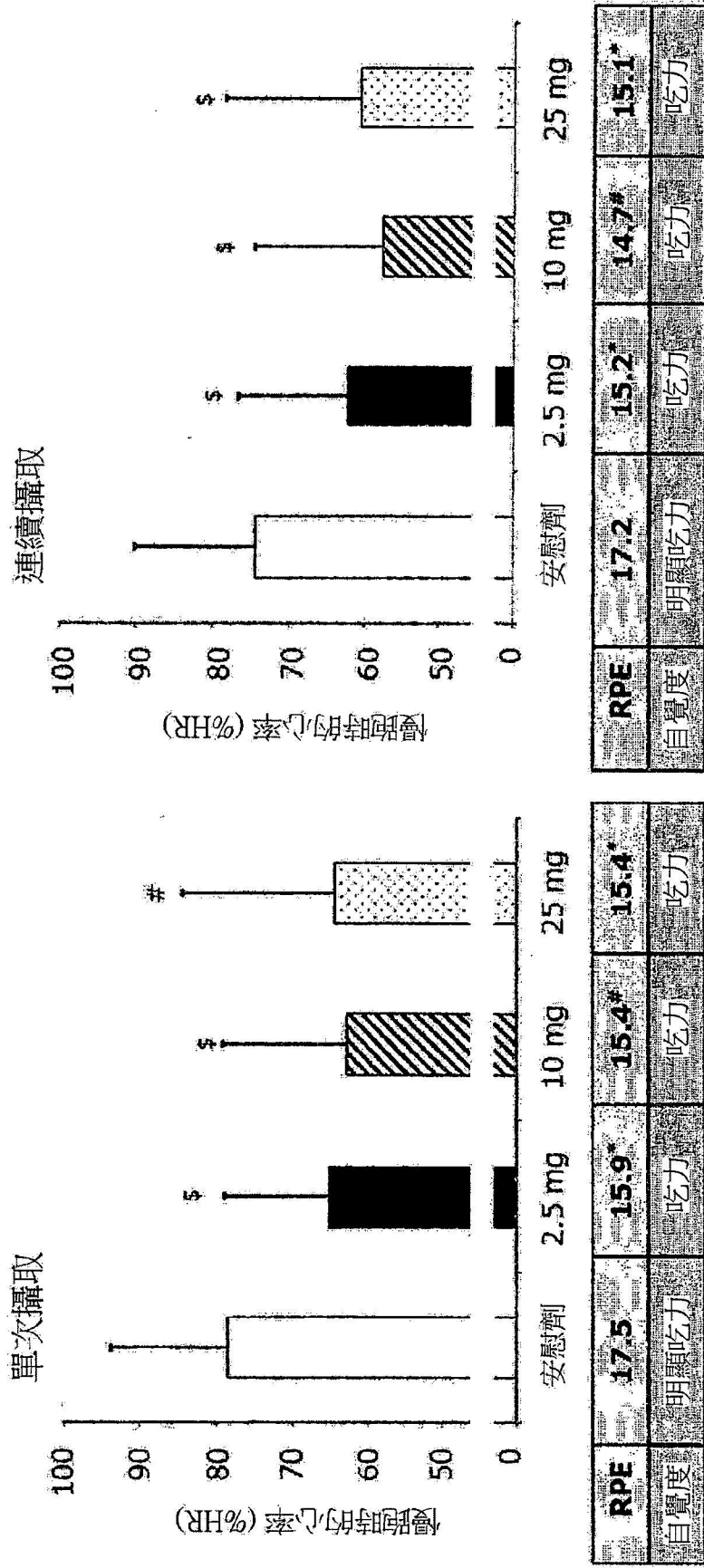


所有強度下的差異是藉由具有Tukey事後檢驗的雙因子重複量數變異數分析 (ANOVA) 進行分析。

*P<0.01, #P<0.001, \$P<0.0001相對於安慰劑

【第6-1圖】

慢跑時的 VO_2 : 24.5 mL/kg/min

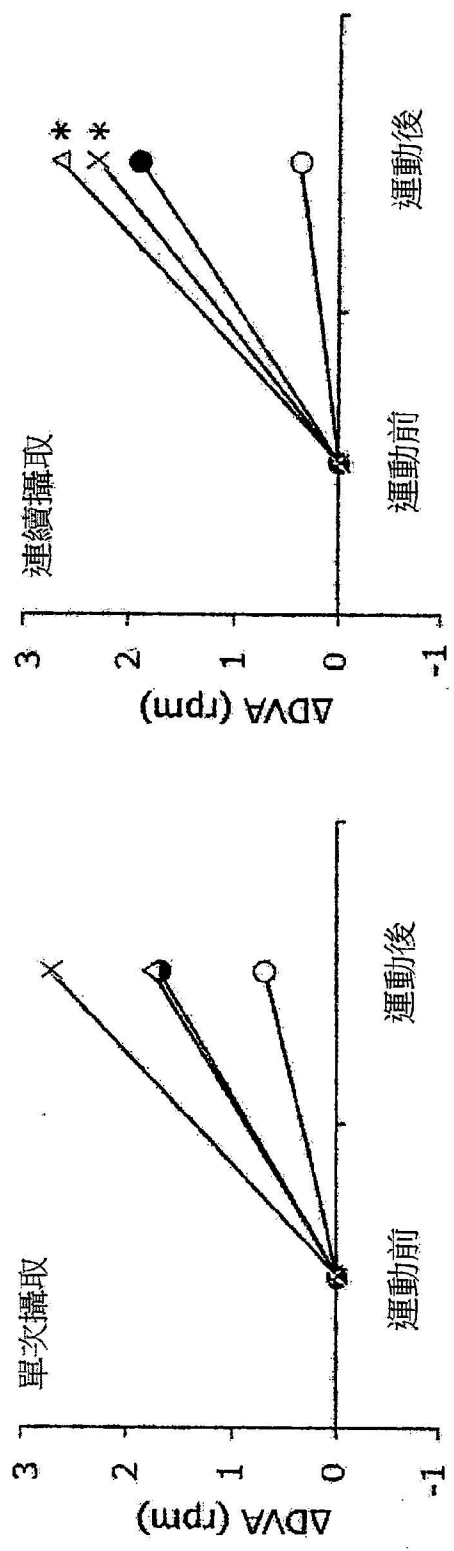


所有強度下的差異是藉由具有Tukey事後檢驗的雙因子重複量數變異數分析 (ANOVA) 進行分析。

* $P < 0.05$, # $P < 0.001$, \$ $P < 0.0001$ 相對於安慰劑

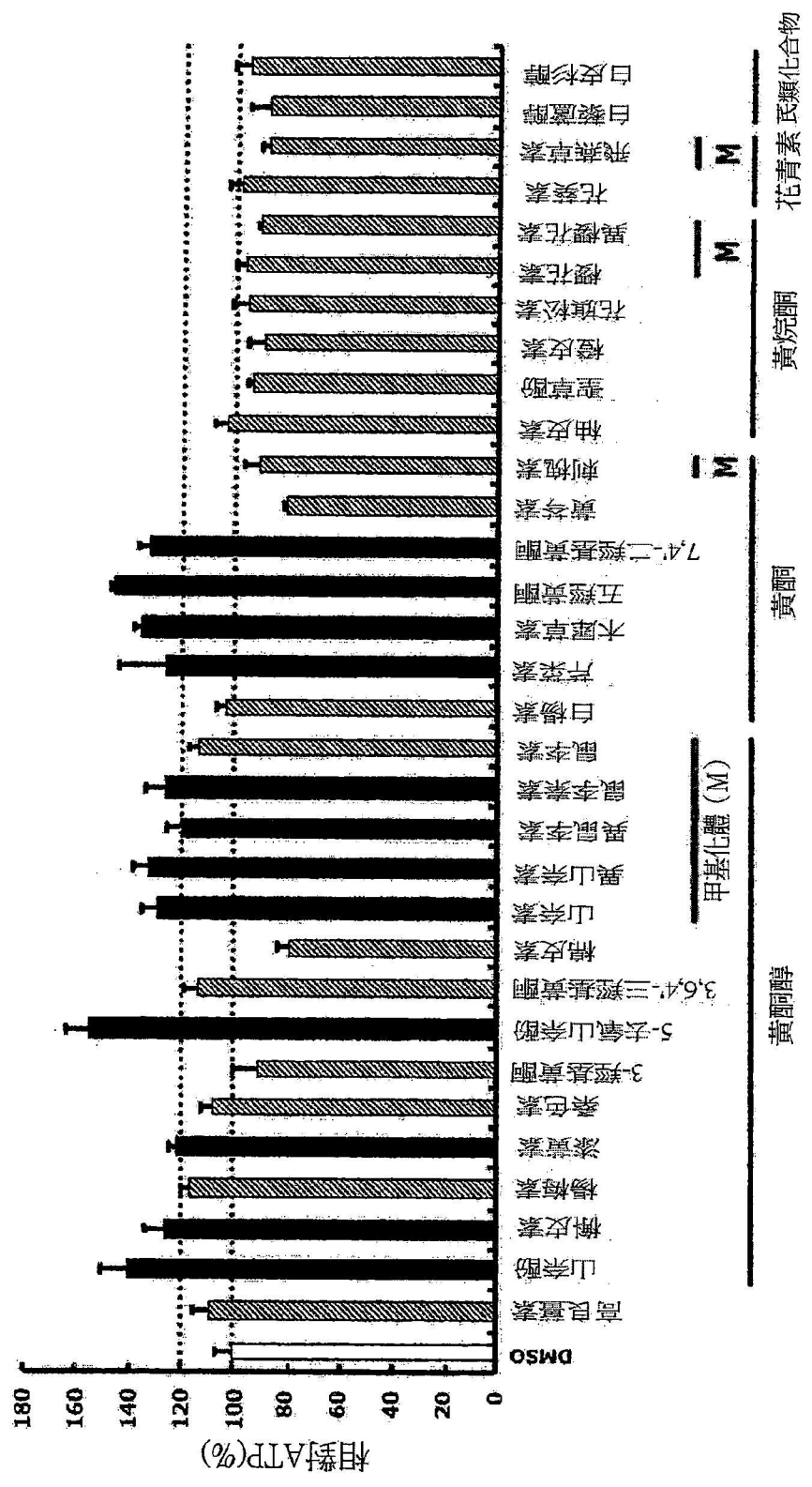
【第6-2圖】

○ 安慰劑 (n=20) ● KMP 2.5 mg (n=19) △ KMP 10 mg (n=20) × KMP 25 mg (n=19)



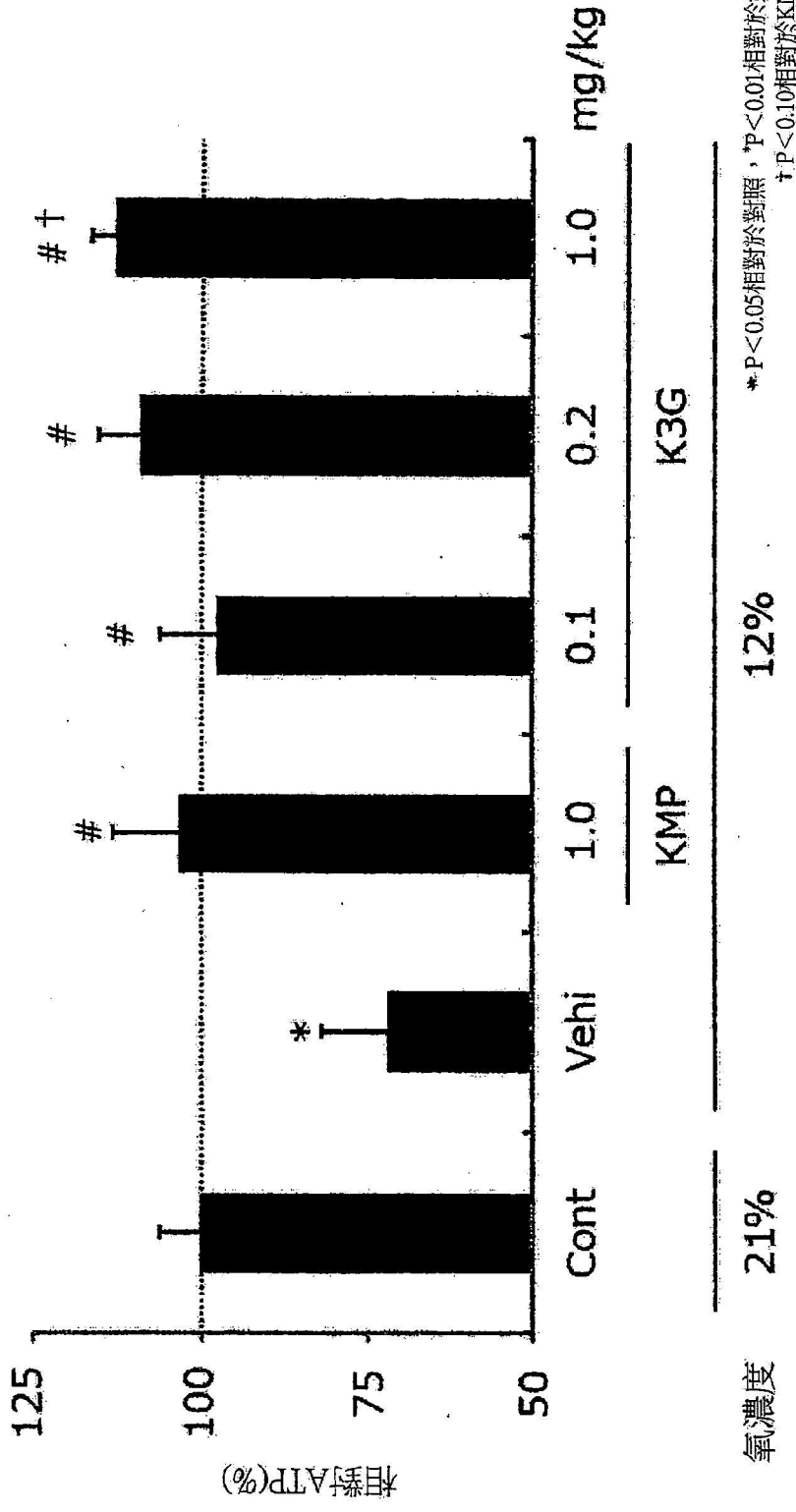
所有強度下的差異是藉由具有Tukey事後檢驗的雙因子重複量數變異數分析 (ANOVA) 進行分析。*P<0.01相對於安慰劑

【第7圖】



n=3x3, 成分濃度: 20 mM

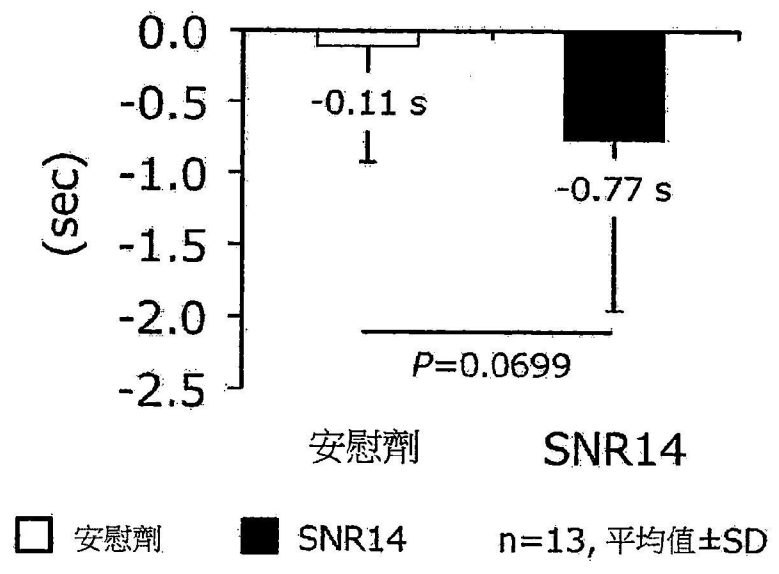
【第8圖】



* P < 0.05 相對於對照, † P < 0.01 相對於媒介組
 ‡ P < 0.10 相對於KMP

【第9-2圖】

第2次與第1次的時間變化值



【第10圖】

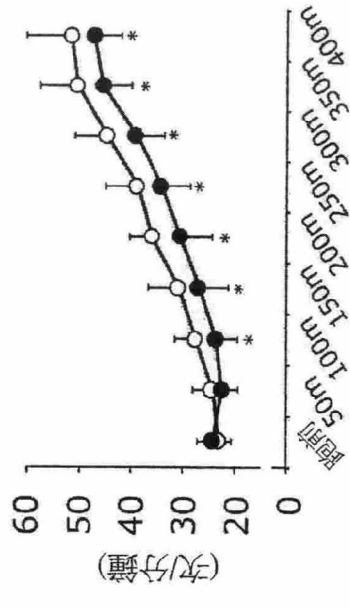
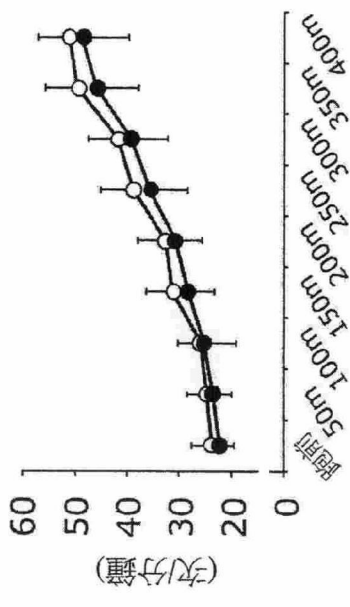
○-安慰劑 ●-SNR14 n=13, 平均值±SD

第1次 呼吸次數

第1次		總呼吸數(次)	
安慰劑	37.8 ± 5.8	安慰劑	39.0 ± 6.3*
SNR14	35.6 ± 5.0 (減5.8%)	SNR14	34.3 ± 4.3* (減12.1%)

第2次 呼吸次數

第2次		總呼吸數(次)	
安慰劑	37.8 ± 5.8	安慰劑	39.0 ± 6.3*
SNR14	35.6 ± 5.0 (減5.8%)	SNR14	34.3 ± 4.3* (減12.1%)

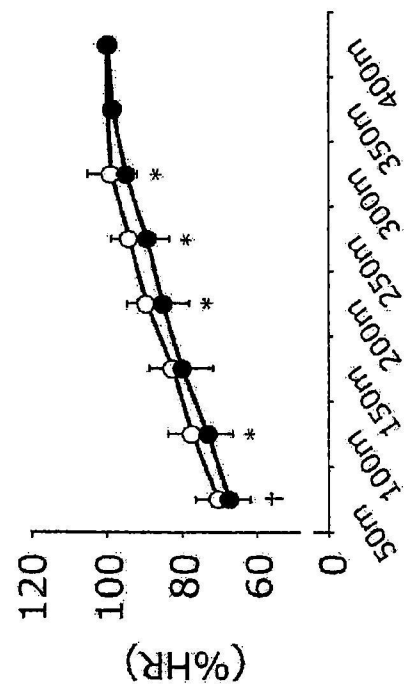


* : P<0.05 相對於安慰劑

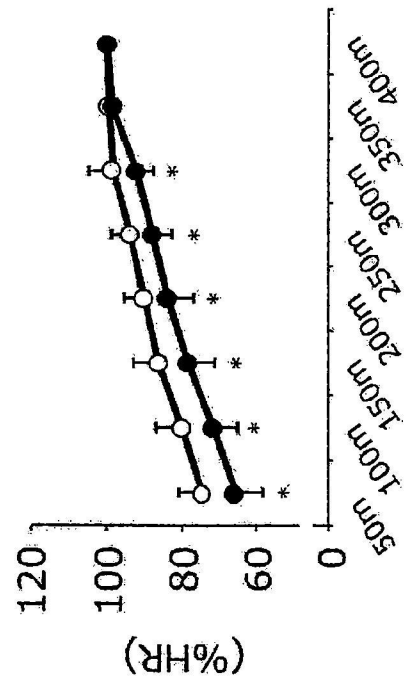
【第11圖】

○ 安慰劑 n=13, 平均值±SD
● SNR14

第1次 運動強度



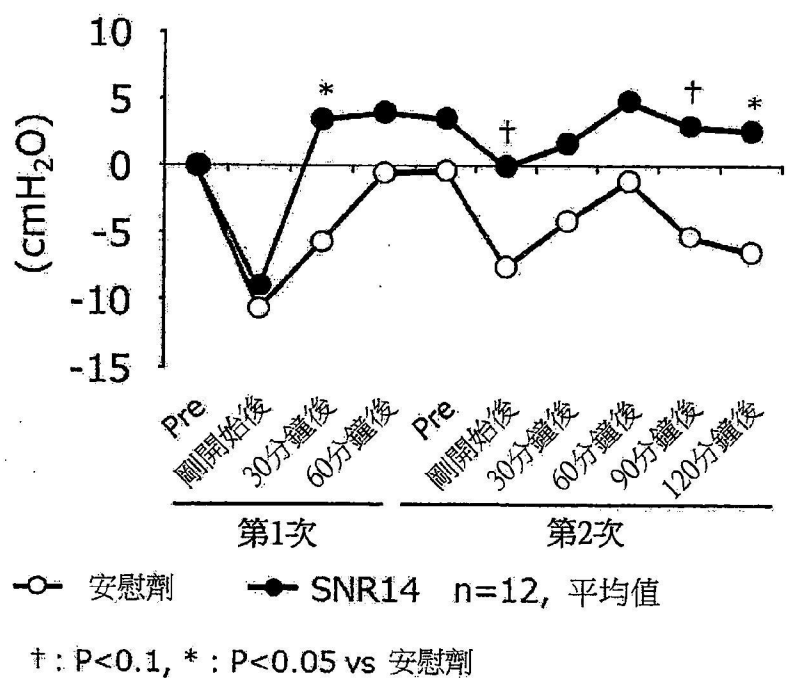
第2次 運動強度



+ : P < 0.1, * : P < 0.05 相對於安慰劑

【第12圖】

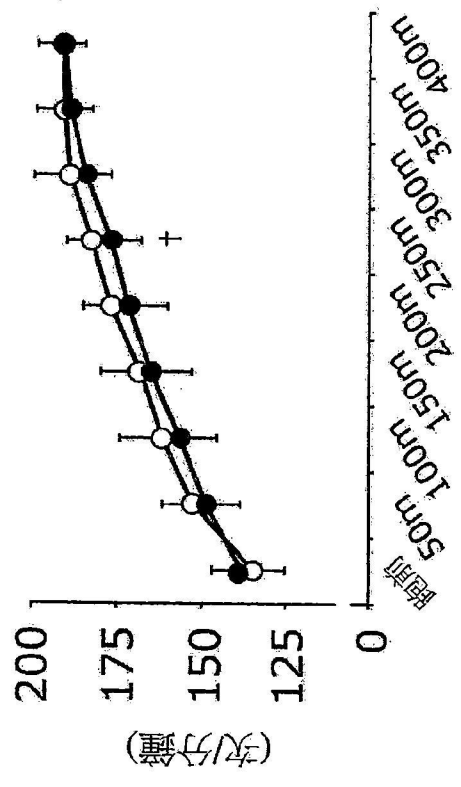
呼吸肌肌力 (吐氣肌肌力)



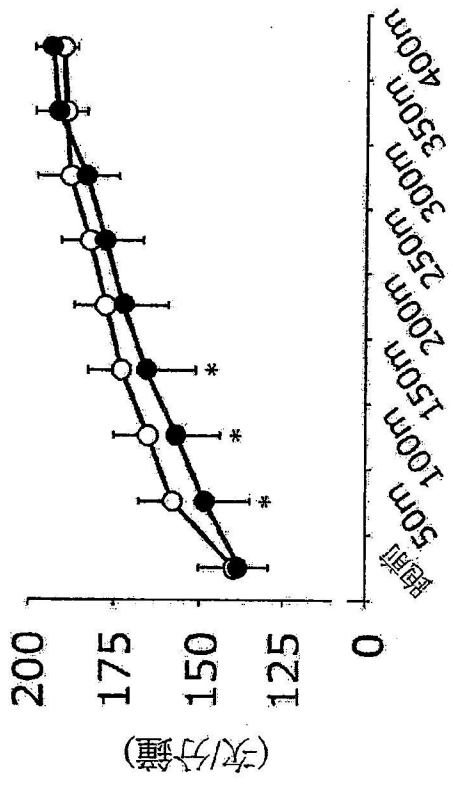
【第13圖】

—○— 安慰劑 ●— SNR14 n=13, 平均值 ±SD

第1次 心率



第2次 心率



t: P<0.1, *: P<0.05 相對於安慰劑

【第14圖】