

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-508371

(P2005-508371A)

(43) 公表日 平成17年3月31日(2005.3.31)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 31/455
A61K 31/05
A61K 31/10
A61K 31/194
A61K 31/353

F 1

A 61 K 31/455
A 61 K 31/05
A 61 K 31/10
A 61 K 31/194
A 61 K 31/353

テーマコード(参考)

4 C 0 5 5
4 C 0 8 6
4 C 2 0 6

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-541826 (P2003-541826)	(71) 出願人	503354516 インターヘルス ニュートラシューティカルズ、インコーポレイテッド アメリカ合衆国カリフォルニア、ペニシア 、インダストリアル ウエイ 5451
(86) (22) 出願日	平成14年10月7日 (2002.10.7)	(74) 代理人	100066692 弁理士 浅村 皓
(85) 翻訳文提出日	平成16年4月2日 (2004.4.2)	(74) 代理人	100072040 弁理士 浅村 肇
(86) 國際出願番号	PCT/US2002/031987	(74) 代理人	100088926 弁理士 長沼 晉夫
(87) 國際公開番号	W02003/039535	(74) 代理人	100102897 弁理士 池田 幸弘
(87) 國際公開日	平成15年5月15日 (2003.5.15)		
(31) 優先権主張番号	60/327,896		
(32) 優先日	平成13年10月5日 (2001.10.5)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】インスリン抵抗性症候群の症状を予防するかまたは低下させるための方法と組成物

(57) 【要約】

ヒトのインスリン抵抗性および関連する症候群の症状を予防するかまたは低下させる方法であって、このような症状に罹っているかまたは罹るリスクのあるヒトを同定し、そして彼らに、症状を予防するかまたは低下させるナイアシン結合クロムを含む組成物の有効量を投与することを含む方法。これらの症状を相乗的に予防するかまたは低下させるのに特に有効な、ナイアシン結合クロムと追加の化合物を含む組成物も開示される。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ヒトのインスリン抵抗性の症状を予防するかまたは低下させる方法であって：
その症状に罹っているかまたは罹るリスクのあるヒトを同定し；そして、
そのヒトに投与した時その症状を緩和する有効量のナイアシン結合クロムを含む組成物を
投与することを含む、
上記方法。

【請求項 2】

ある量の組成物を投与する工程は、約 50 ~ 約 1,000 μg のナイアシン結合クロムを
含む組成物を投与することを含む請求項 1 の方法。 10

【請求項 3】

投与工程は、組成物を 1 日 2 回投与することを含む請求項 1 の方法。

【請求項 4】

ある量の組成物を投与する工程は、(-) ヒドロキシクエン酸、亜鉛、トランス - レスベラトロール、ギムネマ酸、セレン、アントシアニジン、アリシン、およびサポニンよりなる群から選択される 3 つの化合物をさらに含む組成物を投与することを含む請求項 1 の方法。

【請求項 5】

組成物中の(-) ヒドロキシクエン酸の量は約 250 ~ 約 2,500 mg である請求項 4 の
方法。 20

【請求項 6】

組成物中の亜鉛の量は約 5 ~ 約 50 mg である請求項 4 の方法。

【請求項 7】

組成物中のトランス - レスベラトロールの量は約 5 ~ 約 50 mg である請求項 4 の方法。

【請求項 8】

組成物中のギムネマ酸の量は約 50 ~ 約 200 mg である請求項 4 の方法。

【請求項 9】

組成物中のセレンの量は約 0.025 ~ 約 0.1 mg である請求項 4 の方法。

【請求項 10】

組成物中のアントシアニジンの量は約 5 ~ 約 50 mg である請求項 4 の方法。 30

【請求項 11】

組成物中のアリシンの量は約 2 ~ 約 8 mg である請求項 4 の方法。

【請求項 12】

組成物中のサポニンの量は約 100 ~ 約 300 mg である請求項 4 の方法。

【請求項 13】

ナイアシン結合クロムと、(-) ヒドロキシクエン酸、亜鉛、トランス - レスベラトロール、ギムネマ酸、セレン、アントシアニジン、アリシン、およびサポニンよりなる群から選択される 3 つの化合物とを含む組成物。 40

【請求項 14】

組成物は約 50 ~ 約 1,000 μg のナイアシン結合クロムを含む請求項 13 の組成物。

【請求項 15】

組成物は約 250 ~ 約 2,500 mg の(-) ヒドロキシクエン酸を含む請求項 13 の組成物。

【請求項 16】

組成物は約 5 ~ 約 50 mg の亜鉛を含む請求項 13 の組成物。

【請求項 17】

組成物は約 5 ~ 約 50 mg のトランス - レスベラトロールを含む請求項 13 の組成物。

【請求項 18】

組成物は約 50 ~ 約 200 mg のギムネマ酸を含む請求項 13 の組成物。

【請求項 19】

50

組成物は約0.025～約0.1mgのセレンを含む請求項13の組成物。

【請求項20】

組成物は約5～約50mgのアントシアニジンを含む請求項13の組成物。

【請求項21】

組成物は約2～約8mgのアリシンを含む請求項13の組成物。

【請求項22】

組成物は約100～約300mgのサポニンを含む請求項13の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般に、ヒトのインスリン抵抗性症候群の症状を予防するかまたは低下させるための方法と組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

以前の研究で「X症候群」として特定されてきたインスリン抵抗性症候群は、7500万人以上のアメリカ人がある程度罹っている一般的な代謝疾患である。インスリン抵抗性は、体が自身のインスリンに対して抵抗性になる症状である。この冒されたヒトの体は、より多くのインスリンを放出することにより補償して、体のインスリンレベルを上げる。このインスリンレベルの上昇は、糖尿病、肥満、および心疾患を含む種々の症状のリスクを増大させる。

【0003】

X症候群は、肥満者の間で高頻度におきているようである。X症候群の各要因（肥満、高血圧、脂質障害、およびグルコース不耐症）は、一般的な人の一生でしばしば見られ、これらは年齢とともに現れ、通常35才を過ぎると多くなる。理論的考察は、インスリン抵抗性が、肥満と糖尿病の両方の誘導で原因となる主要な因子であることを示唆する。肥満およびX症候群に関連するアテローム発生危険因子は、アテローム性動脈硬化性疾患の発症に独立に寄与し、心血管疾患のリスクは、肥満に関連する危険因子が増えると急激に上昇する。

【0004】

X症候群の動物モデルは、高脂肪食を与えたラットで観察されるように、インスリン抵抗性の発症に一致して筋肉トリグリセリドの過剰蓄積を示す。これはまたヒトで起きるようであり；いくつかの研究は、インスリン抵抗性状態における筋肉トリグリセリド含量の増加を示す。過剰の筋肉と肝臓の脂質蓄積が、X症候群およびII型糖尿病のインスリン抵抗性を引き起こすかまたはこれを悪化させるという多くの証拠がある。従ってこれを予防するための方法の開発は、価値があると思われる。

【0005】

思春期から中年への体重増加を避けることは、心血管疾患の罹患率と死亡率を低下させることができられている。健康への肥満の影響と健常体重を維持することの利点についてこれまで多くの議論があるが、体重の変化がいくつかのアテローム発生危険因子の変化と関連することは明らかである。最近の大規模な研究は、肥満度指数（BMI）（キログラムで表した体重をメートルで表した身長の二乗で割った比）の、冠状動脈疾患発症率に及ぼす連続的な段階的影響を示している。平均以下のBMIレベルでリスクが上昇することは明らかであり、中程度の肥満が不健康であり得ることを示している。中心性肥満（典型的には、ウエストまたはウエストとヒップの比の測定値を含む）は、他の型の肥満より代謝的に有害であることが証明されており、その結果、これは心血管疾患の強い予測変数であると考えられている。

【0006】

肥満と体重増加がアテローム発生危険因子を促進、従って心血管疾患を促進する機序は充分確立されている。過剰の体脂肪は、インスリン作用に対する抵抗性を上昇させ、末梢組織によるグルコース摂取を低下させることが証明されている。特に腹部肥満は、インスリ

10

20

30

40

50

ン抵抗性、高インスリン血症、リポタンパク質リバーゼの相対欠損、トリグリセリド上昇、HDLコレステロールおよび低密度LDL粒子の低下を引き起こす。肥満は、尿細管の吸収上昇、血液量増加を促進し、そして高血圧を引き起こす自立神経失調症を誘導する。さらにインスリン抵抗性はしばしば、グルコース不耐症と糖尿病に至り、これは次にアテローム発生を加速する。

【0007】

肥満は明らかに、米国で最もも多い代謝障害であり、心血管疾患や関連する疾患素質（例えば、脂肪血症、高血圧およびグルコース不耐症）を防ぐために、体重調節は最優先事項に値する。主要なアテローム発生危険因子とインスリン抵抗性症候群に対する体重調節の利点は、肥満の制御のための動機と原理となる。心血管疾患リスクプロフィールにこれほど影響を与える危険因子は他に無い。非インスリン依存性II型糖尿病は、肥満と強く関連していることは公知である。インスリンレベルの高い健常人は、正常なインスリンレベルを有する健常人と比較してLDLコレステロールレベルが上昇し、HDLコレステロールレベルが低下し、高血圧が多いことが報告されている。糖尿病は、高血液脂質、高血圧、および血小板の凝固傾向を引き起こし、これらは、動脈を詰まらせて心臓発作や卒中に至ることがある。糖尿病は、グルコースホメオスタシスの欠陥を引き起こす。体重調節は、X症候群を構成する中程度の高血圧、異脂肪血症、耐糖能、および高インスリン血症を避けるための、理論的な最初のアプローチである。

【0008】

耐糖能を克服するために、X症候群を有する患者は多量のインスリンを分泌する。従ってX症候群の治療は以下を目的とするべきである：1)インスリン感受性を上昇させる；2)一日中続く高インスリン血症を緩和する；および3)体重減少のようなライフスタイル的介入ではあまりうまく行かない時は、X症候群の具体的な症状の薬剤治療。インスリン作用の2つの主要なライフスタイル調節因子は、体重と体力である：患者の体重が重いほどおよび座っている時間が長いほど、インスリン抵抗性および補償性高インスリン血症の程度は大きくなる。

【0009】

しかし、体重を調節しても多くの人はX症候群を発症する。また多くの人が体重を調節することが困難であると感じ、調節がうまく行かない。従ってヒトのX症候群の作用を低下させるのを助けるために、薬剤治療が必要である。

【0010】

クロムは、インスリンが脂肪を代謝し、タンパク質を筋肉に変え、糖をエネルギーに変換するのを助ける。これは、正常なタンパク質、脂肪および炭水化物代謝に必要な必須微量元素である。クロムレベルは、年齢とともに低下することは公知であり、わずかなクロム欠損が広がっているようである。クロムはエネルギー生産に重要であり、食欲の調節、糖欲求の低下、および脂肪なし体重の増加で役割を果たす。

【0011】

ナイアシン結合クロム（ニコチン酸またはポリニコチン酸クロムとも呼ぶ）は、これを摂取するヒトのクロムの有効性を大幅に上昇させる。通常クロムは体内で吸収が悪く、利用されにくい。しかし研究者らは、自然界の最も強力な型のクロムは、Bビタミンであるナイアシンに結合しているものであることを見いだした。さらに以前の研究での発見により、正常なインスリン機能を促進し、正常なグルコース（血糖）代謝に関与する、クロムの生物活性型である耐糖因子「GTF」が同定された。研究者らは、特定の酸素配位クロムナイアシン錯体が、すべての中で最も強力な型であり、試験したナイアシン結合クロムの次に近い型より18倍以上強力であるを見いだした。

【0012】

1997年にオースチン（Austin）のテキサス大学の研究者らは、肥満女性でナイアシン結合クロム投与を運動と組合せると、女性達の体重が大幅に減少し、またグルコースを経口投与した時のインスリンレベルの上昇が小さくなることを証明した。これに対して、ピコリン酸クロム（異なる型のクロム）を投与されたものは、体重が大幅に上昇する

10

20

30

40

50

ことがわかった。1999年に、ジョージタウン大学メディカルセンターの研究者らは、プラセボと比較して、ナイアシン結合クロムは、体重過剰のアフリカ系アメリカ人女性の体脂肪を顕著に減少させ、筋肉（脂肪なし体重）はそれほどでもないことを示した。また、女性の血液の生化学検査は、1日600 μgのクロム元素を2ヶ月間摂取しても、大きな副作用は無いことを示した。この観察結果は、試験したレベルでのナイアシン結合クロム投与の安全性を証明した。

【0013】

1994年に、オーバーン（Auburn）大学の研究者らは、200 μgのナイアシン結合クロムの補足が、男性スポーツ選手で中程度のレベルのコレステロールを平均14パーセント有意に低下させ、総コレステロール対HDL（「善玉」）コレステロール比を7パーセント改善することを証明した。1995年にジョージタウン大学メディカルセンターの研究者らは、ナイアシン結合クロムと可溶性纖維（すなわち、グアール（guar））の組合せが、ラットの糖誘導性高血圧を有意に阻害することを証明した。1997年に、ジョージタウン大学メディカルセンターの研究者らは、ナイアシン結合クロムは、ラットで糖誘導性高血圧を阻害し、長期血糖状態を改善し、肝臓および腎臓脂質過酸化を低下させることを証明した。2000年にジョージタウン大学メディカルセンターの研究者らは、ナイアシン結合クロムとブドウの種子のプロアントシアニジン抽出物の組合せが、高血液コレステロールレベルを有するヒトで、総コレステロールレベルとLDL（「悪玉」）コレステロールレベルを、有意にそれぞれ10パーセントおよび14パーセント低下させることを証明した。

10

20

30

40

【0014】

糖尿病患者は、低血清クロムレベルと高クロム排泄速度を有していた。ナイアシン結合クロムで治療すると、糖尿病患者の耐糖能が改善された。食事用の3価のクロムは、インスリン系に非常に有利な作用を有することがわかっている。

【0015】

本態性高血圧は、インスリン変動による可能性が証明されている。高用量クロム補足は非毒性であるため、クロムは、一部の本態性高血圧患者ならびに糖尿病性高血圧者で血圧を下げるのに有用な手段となるかも知れない。また、クロム補足は、II型糖尿病および関連する心血管疾患を予防または治療するための最も有用な手段である可能性も証明されている。クロム補足は、インスリン受容体チロシンキナーゼ活性を増幅し、これは、クロムと糖尿病でのその作用の関係を説明している。さらにクロムは血管平滑筋のカルシウム負荷を低下させ、インスリン抵抗性状態の末梢血管抵抗性を低下させる。

【0016】

最近、米国農務省（USDA）は、クロム補助物質を取ることにより、多くの中年の糖尿病患者はその症状を克服できることを見つけた。このUSDAの知見は、非常に少ないクロム摂取が、何百万人ものアメリカ人を糖尿病（および高血中コレステロール）に向かわせており、このプロセスがクロムの補足により逆転できる可能性を示唆する。別の研究は、インスリン機能を障害する男性スポーツ選手のわずかのクロム欠損を、ナイアシン結合クロムを補足することにより改善できることを見つけた。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

しかし上記研究は、ナイアシン結合クロムの投与が、X症候群が引き起こす種々の症状を低下または予防するのに有益な治療法となるかも知れないが、これは必ずしも有効ではないことを示す。従って、ヒトのX症候群の症状を予防するかまたは低下させるために、改良された方法と組成物が必要である。本発明は、このニーズを満たし、さらなる利益を与える。

【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明は、ヒトのインスリン抵抗性の症状を予防するかまたは低下させる方法であって：

50

その症状に罹っているかまたは罹るリスクのあるヒトを同定し；そして、そのヒトに投与した時その症状を緩和する有効量のナイアシン結合クロムを含む組成物を投与することを含む方法である。この方法は好ましくは、約50～約1,000μgのナイアシン結合クロムを含む組成物を、好ましくは1日に2回投与することを含む。

【0019】

この方法の好適な態様において、組成物は、以下の群から選択される3つの化合物を含む：(-)ヒドロキシクエン酸、亜鉛、トランス-レスベラトロール(*trans-resveratrol*)、ギムネマ酸、セレン、アントシアニジン、アリシン、またはサポニン。

【0020】

好ましくは組成物中の(-)ヒドロキシクエン酸の量は約250～約2,500mg、組成物中の亜鉛の量は約5～約50mg、組成物中のトランス-レスベラトロールの量は約5～約50mg、組成物中のギムネマ酸の量は約50～約200mg、組成物中のセレンの量は約0.025～約0.1mg、組成物中のアントシアニジンの量は約5～約50mg、組成物中のアリシンの量は約2～約8mg、組成物中のサポニンの量は約100～約300mgである。

【0021】

本発明はまた、ナイアシン結合クロムと、(-)ヒドロキシクエン酸、亜鉛、トランス-レスベラトロール、ギムネマ酸、セレン、アントシアニジン、アリシン、およびサポニンよりなる群から選択される3つの化合物とを含む組成物である。好適な組成物は、上記の量のこれらの化合物を含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

本発明は、ヒトのX症候群の症状を予防するかまたは低下させる方法であって、その症状を有するヒトを同定し、次に、その症候群の症状を予防するかまたは低下させるのに充分な量のナイアシン結合クロムをそのヒトに投与する工程を含む方法である。本発明はまた、充分量がヒトにより摂取されると、ヒトのX症候群の症状を予防するかまたは低下させるナイアシン結合クロムを含む組成物である。

【0023】

本発明はまた、まずX症候群を有するヒトを同定することを含む。X症候群の診断は、以下の一般的症状の一部またはすべてを観察することに基づいて行われる：耐糖能の障害、高インスリン血症、糖尿病、高トリグリセリド血症、高LDLコレステロール、低HDLコレステロール、高血圧、糖尿病、および高血圧。次にヒトに、有効量のナイアシン結合クロムを毎日投与する。好ましくは、成人に投与されるナイアシン結合クロムの量は、1日約100～約1000μgを、1日2回に分けて投与する。ナイアシン結合クロムは好ましくは、経口的に、種々の型(カプセル剤、錠剤、飲料、食品添加物、散剤、液剤、または食物を含む)で投与される。

【0024】

本発明の方法の好適な態様は、ナイアシン結合クロムと一緒に以下の1つ以上を含む追加の化合物を投与することを含む：(-)ヒドロキシクエン酸；亜鉛、好ましくは亜鉛メチオニンから；トランス-レスベラトロール；ギムネマ酸；セレン；アントシアニジン、好ましくはビルベリー(*blueberry*)、ブルーベリー、またはブドウの種子抽出物から；アリシン、好ましくはニンニクから；およびサポニン、好ましくはコロハ(*fenugreek*)から。これらの成分は、ナイアシン結合クロムと相乗的に作用して、X症候群の症状を緩和するその機能を改良する。投与される特に好適な組成物は、以下の量の成分の任意の3つを含む：50～1000μgのナイアシン結合クロム；250～2500mgの(-)ヒドロキシクエン酸；5～50mgの亜鉛；1～5mgのトランス-レスベラトロール；50～200mgのギムネマ酸；0.025～0.1mgのセレン；5～50mgのアントシアニジン；2～8mgのアリシン；および100～300mgのサポニン。

【実施例】

10

20

30

40

50

【0025】

X症候群が一般的に引き起こす具体的な症状の1つである高血圧の低下に対する、ナイアシン結合クロムを含む天然産物の組合せの有効性を評価するための試験を行った。100匹の正常血圧ラットの群の半分に、以下を含有する食餌を与えた：ニコチン酸クロムをヒト等価用量の400μgの元素クロムで（カリホルニア州ベニシア（Benicia）のインターヘルス・ヌトラシューチカルズ（InterHealth Nutraceuticals）により商品名クロムメート（Chromemate）で販売されている）、亜鉛メチオニン（インターヘルス・ヌトラシューチカルズ（InterHealth Nutraceuticals）により商品名オプチジンク（OptiZinc）で販売されている）、およびプロアントシアニジンを含むブドウ種子抽出物（インターヘルス・ヌトラシューチカルズ（InterHealth Nutraceuticals）により商品名アクチビン（ActiVin）で販売されている）。ニコチン酸クロムサプリメントを含有する食餌を与えたラットは、正常食を与えたラットより、有意に低い血圧と肝臓と腎臓中の脂質過酸化を有した。これらのラットではまた、肝臓および腎臓脂質過酸化およびグリコシル化ヘモグロビンレベルとともに、糖誘導性高血圧も低下していた。10

【0026】

本発明を好適な実施形態のみを参照して詳細に開示したが、本発明の範囲を逸脱することなく、追加の方法および組成物を作成できることは、当業者には明らかであろう。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 May 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/039535 A1(51) International Patent Classification⁵: A61K 31/28, 31/44

(21) International Application Number: PCT/US02/31987

(22) International Filing Date: 7 October 2002 (07.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/327,896 5 October 2001 (05.10.2001) US(71) Applicant: INTERHEALTH NUTRACEUTICALS,
INC. [US/US]; 5451 Industrial Way, Benicia, CA 94510
(US).

(81) Designated States (national): A11, AG, A12, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI1, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI1, GM, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BL, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EL, ES, FI, FR, GR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, SK, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CP, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, MI, MR, NF, SN, TD, TG).

Published:
with international search report
before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(72) Inventors: BAGCHI, Debasis; 5451 Industrial Way, Benicia, CA 94510 (US). PREUSS, Harry, G.; 5451 Industrial Way, Benicia, CA 94510 (US). KOTHARI, Shil, C.; 5451 Industrial Way, Benicia, CA 94510 (US).

(74) Agent: CAGLAR, Oral; Sheppard Mullin Richter & Hampton LLP, 333 South Hope Street, 48th Floor, Los Angeles, CA 90071 (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/039535 A1

(54) Title: METHOD AND COMPOSITION FOR PREVENTING OR REDUCING THE SYMPTOMS OF INSULIN RESISTANCE SYNDROME

(57) Abstract: A method for preventing and/or reducing the symptoms of insulin resistance and a related syndrome in persons comprises identifying persons having or at risk for having such symptoms, and administering to them an effective amount of a composition comprising niacin-bound chromium that prevents or reduces the symptoms. Compositions incorporating niacin-bound chromium and additional compounds also are disclosed that are particularly effective in synergistically preventing or reducing these symptoms.

WO 03/039535

PCT/US02/31987

METHOD AND COMPOSITION FOR PREVENTING OR REDUCING
THE SYMPTOMS OF INSULIN RESISTANCE SYNDROME

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates generally to a method and composition for preventing or reducing the symptoms of insulin resistance syndrome in a person.

An insulin resistance syndrome that has been identified as "Syndrome X" by previous research is a common metabolic disorder affecting more than 75 million Americans to some degree. Insulin resistance is a condition in which the body becomes resistant to its own insulin. The body of the person affected compensates by releasing more insulin, elevating body insulin levels. This elevated insulin level leads to increased risk of a variety of symptoms, including diabetes, obesity, and heart disease.

Syndrome X appears to be highly prevalent in the obese. Individual elements of Syndrome X (obesity, hypertension, lipid disturbances, and glucose intolerance) are frequently encountered during a typical person's life span, and they tend to be increasing apparent as people age, usually becoming most prevalent after age 35. Theoretical considerations suggest that insulin resistance may be a primary factor that plays a causative role in the induction of both obesity and diabetes.

Atherogenic risk factors associated with obesity and Syndrome X contribute independently to the development of atherosclerotic disease, and risk of a cardiovascular event increases sharply with the burden of risk factors associated with obesity.

WO 03/039535

PCT/US02/31987

Animal models of Syndrome X, as observed in rats fed high fat diets, exhibit excess accumulation of muscle triglyceride coincident with development of insulin resistance. This also seems to occur in humans; several studies demonstrate increased muscle triglyceride content in insulin resistant states. There is substantial evidence indicating that excess muscle and liver lipid accumulation causes or exacerbates insulin resistance in Syndrome X and in Type II diabetes. Development of strategies to prevent this, therefore, seem worthwhile.

Avoiding weight gain from adolescence to middle age is known to reduce cardiovascular morbidity and mortality. Despite much debate in the past regarding the influence of obesity on health and the benefits of maintaining normal weight, it is clear that changes in weight correlate to changes in several atherogenic risk factors. Recent perspective studies indicate a continuous graded influence of body mass index (BMI), the ratio of weight expressed in kilograms divide by the height meters squared, on the rate of coronary disease development. Increased risk is evident at BMI levels below average, indicating that moderate obesity can be unhealthy. Central obesity, typically including measurements of waist girth or waist to hip ratio, has been shown to be more metabolically disadvantageous than other forms of obesity and, as a consequence, it is considered a strong predictor of cardiovascular disease.

The mechanism whereby obesity and weight gain promote atherogenic risk factors and, in turn, cardiovascular disease is well established. Excess body fat has been shown to increase resistance to insulin action and reduce uptake of glucose by peripheral tissues. Abdominal obesity, in particular, is associated with insulin resistance, hyperinsulinemia, a relative deficiency of lipoprotein lipase, elevated triglycerides, reduced HDL-cholesterol and small dense LDL-particles. Obesity may promote increased absorption in the renal tubules, expanding blood volume and inducing an autonomic imbalance that results in hypertension. In addition, insulin

WO 03/039535

PCT/US02/31987

resistance often eventuates into glucose intolerance and diabetes which in turn accelerates atherogenesis.

Obesity is clearly the most prevalent metabolic disorder in the United States, and weight control deserves a high priority to curb cardiovascular disease and the associated predisposing conditions, such as lipidemia, hypertension and glucose intolerance. The benefits of weight control on the major atherogenic risk factors and the insulin resistance syndrome should provide a strong incentive and rationale for control of obesity. There is no other risk factor that affects the cardiovascular risk profile as strongly. It is well known that non-insulin dependent type II diabetes is highly associated with obesity. It has been reported that healthy persons with elevated insulin levels have increased levels of LDL cholesterol, decreased HDL cholesterol and high blood pressure compared with healthy individuals who have normal insulin levels. Diabetes is associated with high blood lipids, hypertension and a tendency of blood platelets to clot, which can block arteries resulting in heart attack or stroke. Diabetes causes a defect in glucose homeostasis. Weight control is a logical first approach to avoid moderate degrees of hypertension, dyslipidemia, glucose tolerance and hyperinsulinemia that constitute Syndrome X.

To overcome glucose tolerance, patients with syndrome X secrete large amounts of insulin. Treatment of Syndrome X should therefore be aimed at:

- 1) increasing insulin sensitivity; 2) attenuating day-long hyperinsulinemia; and
- 3) pharmacologic treatment of the specific manifestations of syndrome X, if lifestyle interventions such as weight loss are not entirely successful. The two major lifestyle modulators of insulin action are body weight and physical fitness; the heavier and the more sedentary a patient is, the greater the degree of insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia.

WO 03/039535

PCT/US02/31987

However, even with control of weight, many people can still develop Syndrome X. Also, many people find controlling their weight to be difficult, and they are unsuccessful in their attempts. Therefore, pharmacological treatments are needed to help reduce the effects of Syndrome X in persons.

Chromium helps insulin metabolize fat, turn protein into muscle and convert sugar into energy. It is an essential trace element required for normal protein, fat and carbohydrate metabolism. Chromium levels are known to decrease with age, and marginal chromium deficiencies appear to be widespread. Chromium is important for energy production and plays a role in regulating appetite, reducing sugar cravings, and increasing lean body mass.

Niacin-bound chromium (also called chromium nicotinate or chromium polynicotinate) dramatically increases the effectiveness of chromium in a person ingesting it. Normally, chromium is poorly absorbed and utilized by the body. However, researchers have found that the most potent form of chromium in nature is that form bound to the B-vitamin, niacin. Furthermore, previous research discoveries led to the identification of Glucose Tolerance Factor or "GTF", a biologically active form of chromium that facilitates normal insulin function, which is responsible for normal glucose (blood sugar) metabolism. Researchers have found that a particular oxygen-coordinated chromium niacin complex is the most potent form of all, being over eighteen times more potent than the next closest form of niacin-bound chromium tested.

In 1997, researchers at the University of Texas, Austin, showed that a combination of administration of niacin-bound chromium along with exercise in obese women resulted in a significant weight loss in the women and also lowered the increase in insulin levels when the women were orally fed glucose. In contrast, those

WO 03/039535

PCT/US02/31987

taking chromium picolinate, a different form of chromium, were found to show significant weight gain. In 1999, researchers at Georgetown University Medical Center showed that compared to a placebo, niacin-bound chromium caused significant loss of body fat and sparing of muscle (lean body mass) in overweight African-American women. Also, tests on the blood chemistries of the women revealed no significant adverse effects from the ingestion of 600 μ g of elemental chromium daily for 2 months. This observation demonstrated the safety of administration of niacin-bound chromium at the tested levels.

In 1994, researchers at Auburn University showed that supplementation with 200 mcgs of niacin-bound chromium significantly lowered moderate levels of cholesterol by an average of 14 percent and improved the ratio of total cholesterol to HDL ("good") cholesterol by 7 percent in male athletes. In 1995, researchers at Georgetown University Medical Center showed that a combination of niacin-bound chromium and soluble fiber (*i.e.*, guar) significantly inhibited sugar-induced high blood pressure in rats. In 1997, researchers at Georgetown University Medical Center showed that niacin-bound chromium inhibited sugar-induced high blood pressure, improved long-term blood sugar status and reduced liver and kidney lipid peroxidation in rats. In 2000, researchers at Georgetown University Medical Center showed that a combination of niacin-bound chromium and grape seed proanthocyanidin extract significantly lowered both total cholesterol levels and LDL ("bad") cholesterol levels by 10 and 14 percent, respectively, in people with elevated blood cholesterol levels.

Diabetic patients have been found to have lower serum chromium levels and a higher chromium excretion rate. Treatment with niacin-bound chromium has been found to improve glucose tolerance in diabetic patients. Dietary trivalent chromium has been shown to have significant beneficial effects on the insulin system.

WO 03/039535

PCT/US02/31987

It has been demonstrated that essential hypertension may be due to insulin perturbations. As high dose chromium supplementation seems nontoxic, chromium may prove to be a useful means to lower blood pressure in some essential hypertensives as well as diabetic hypertensives. It also has been shown that chromium supplementation may prove to be the most useful means to prevent or treat type II diabetes mellitus and related cardiovascular disorders. Chromium supplementation amplifies insulin receptor tyrosine kinase activity, which explains the relationship between chromium and its effects in diabetes. Chromium further reduces vascular smooth muscle calcium loads and thus reduces peripheral vascular resistance in insulin-resistant states.

Recently, the U.S. Department of Agriculture (USDA) found that many middle-age diabetics could overcome their symptoms by taking a chromium supplement. The USDA's findings suggest that very low chromium intakes may be putting millions of Americans on the road to diabetes (and high blood cholesterol) and that the process could be reversed by supplementing with chromium. A separate study found that marginal chromium loss in male athletes resulting in impaired insulin function can be improved by supplementation with niacin-bound chromium.

However, though the above studies demonstrate that administering niacin-bound chromium may serve as a beneficial therapeutic method for reducing or preventing the various symptoms associated with Syndrome X, this has not been entirely effective. Improved methods and compositions, therefore, are necessary to provide for preventing or and reducing the symptoms of Syndrome X in persons. The present invention fulfills this need and provides for further advantages.

SUMMARY OF THE INVENTION

WO 03/039535

PCT/US02/31987

The present invention resides in a method for preventing or reducing the symptoms of insulin resistance in a person, the method comprising: identifying a person suffering from or at risk for suffering from the symptoms; and administering a composition comprising an effective amount of niacin-bound chromium that, when administered to the person, alleviates the symptoms. The method preferably incorporates administering a composition comprising between about 50 and about 1,000 μ g niacin-bound chromium, preferably in two doses per day.

In a preferred aspect of the method, the composition incorporates three compounds selected from the following group: (-) hydroxycitric acid, zinc, *trans*-resveratrol, gymnemic acid, selenium, anthocyanidins, allicin, or saponins.

Preferably, if present, the amount of (-)hydroxycitric acid in the composition is between about 250 and about 2,500 mg, the amount of zinc in the composition is between about 5 and about 50 mg, the amount of *trans*-resveratrol in the composition is between about 5 and about 50 mg, the amount of gymnemic acid in the composition is between about 50 and about 200 mg, the amount of selenium in the composition is between about 0.025 mg and about 0.1 mg, the amount of anthocyanidins in the composition is between about 5 and about 50 mg, the amount of allicin in the composition is between about 2 and about 8 mg, and the amount of saponins in the composition is between about 100 and about 300 mg.

The present invention also resides in a composition comprising niacin-bound chromium and three compounds selected from the group consisting of (-) hydroxycitric acid, zinc, *trans*-resveratrol, gymnemic acid, selenium, anthocyanidins, allicin, and saponins. Preferred compositions include amounts of these compounds in the above-referenced amounts.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

The present invention resides in a method for preventing or reducing the symptoms of Syndrome X in a person, incorporating a step of identifying a person having the Syndrome, and then administering an amount of niacin-bound chromium to the person sufficient to prevent or reduce the symptoms of the Syndrome. The present invention also resides in compositions incorporating niacin-bound chromium that, when ingested in sufficient quantity by a person, prevent or reduce the symptoms of Syndrome X in the person.

The method of the present invention involves first identifying a person having Syndrome X. A diagnosis of Syndrome X is made based on observing some or all of the following common symptoms: impaired glucose tolerance, hyperinsulinemia, diabetes, hypertriglyceridemia, elevated LD cholesterol, low HDL cholesterol, hypertension, diabetes, and hypertension. Then, the person is administered an effective amount of niacin-bound chromium, on a daily basis. Preferably, the amount of niacin-bound chromium administered to an adult ranges from about 100 to about 1000 micrograms per day, taken in two daily doses. The niacin-bound chromium preferably is administered orally in a variety of forms, including capsule, tablet, beverage, food additive, powder, liquid, or food.

Preferred aspects of the method of the present invention involve administration of additional compounds along with the niacin-bound chromium, including: one or more of the following: (-)hydroxycitric acid; zinc, preferably from zinc methionine; *trans*-resveratrol; gymnemic acid; selenium; anthocyanidins, preferably from bilberry, blueberry, or grape seed extracts; allicin, preferably from garlic; and saponins, preferably from fenugreek. These components work synergistically with the niacin-bound chromium to improve its function in alleviating

WO 03/039535

PCT/US02/31987

the symptoms of Syndrome X. Particularly preferred compositions administered include any three of the components in the following amounts: 50 to 1000 µg niacin-bound chromium; 250 to 2500 mg (-)hydroxycitric acid; 5 to 50 mg zinc; 1 to 5 mg *trans*-resveratrol; 50 to 200 mg gymnemic acid; 0.025 to 0.1 mg selenium; 5 to 50 mg anthocyanidins; 2 to 8 mg allicin; and 100 to 300 mg saponins.

EXAMPLE

Studies were conducted to evaluate the efficacy of a combination of natural products, including niacin-bound chromium, on lowering high blood pressure, one of the particular symptoms commonly associated with Syndrome X. One half of a group of 100 normotensive rats were fed a diet containing the following: chromium nicotinate at a human equivalency dosage of 400 µg of elemental chromium (marketed under the brand name ChromeMate by InterHealth Nutraceuticals of Benicia, California), zinc methionine (marketed under the brand name OptiZinc by InterHealth Nutraceuticals), and grape seed extract incorporating proanthocyanidins (marketed under the brand name ActiVin by InterHealth Nutraceuticals). The rats that were placed on diets containing supplemental chromium nicotinate had significantly lowered blood pressure and lipid peroxidation in their livers and kidneys than rats fed normal diets. Sugar-induced hypertension also was reduced in the rats, along with hepatic and renal lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin levels.

Although the invention has been disclosed in detail with reference only to the preferred embodiments, those skilled in the art will appreciate that additional methods and compositions can be made without departing from the scope of the invention.

WO 03/039535

PCT/US02/31987

We Claim:

1. A method for preventing or reducing the symptoms of insulin resistance in a person, the method comprising:
 - identifying a person suffering from or at risk for suffering from the symptoms; and
 - administering a composition comprising an effective amount of niacin-bound chromium that, when administered to the person, alleviates the symptoms.
2. A method as defined in claim 1, wherein the step of administering an amount of the composition incorporates administering a composition comprising between about 50 and about 1,000 μ g niacin-bound chromium.
3. A method as defined in claim 1, wherein the step of administering comprises administering the composition in two doses per day.
4. A method as defined in claim 1, wherein the step of administering an amount of the composition incorporates administering a composition further comprising three compounds selected from the group consisting of (-) hydroxycitric acid, zinc, *trans*-resveratrol, gymnemic acid, selenium, anthocyanidins, allicin, or saponins.
5. A method as defined in claim 4, wherein the amount of (-)hydroxycitric acid in the composition is between about 250 and about 2,500 mg.
6. A method as defined in claim 4, wherein the amount of zinc in the composition is between about 5 and about 50 mg.

7. A method as defined in claim 4, wherein the amount of *trans*-resveratrol in the composition is between about 5 and about 50 mg.

8. A method as defined in claim 4, wherein the amount of gymnemic acid in the composition is between about 50 and about 200 mg.

9. A method as defined in claim 4, wherein the amount of selenium in the composition is between about 0.025 mg and about 0.1 mg.

10. A method as defined in claim 4, wherein the amount of anthocyanidins in the composition is between about 5 and about 50 mg.

11. A method as defined in claim 4, wherein the amount of allicin in the composition is between about 2 and about 8 mg.

12. A method as defined in claim 4, wherein the amount of saponins in the composition is between about 100 and about 300 mg.

13. A composition comprising niacin-bound chromium and three compounds selected from the group consisting of (-) hydroxycitric acid, zinc, *trans*-resveratrol, gymnemic acid, selenium, anthocyanidins, allicin, and saponins.

14. A composition as defined in claim 13, wherein the composition comprises between about 50 and about 1,000 µg niacin-bound chromium.

15. A composition as defined in claim 13, wherein the composition comprises between about 250 and about 2,500 mg (-)hydroxycitric acid.

16. A composition as defined in claim 13, wherein the composition comprises between about 5 and about 50 mg zinc.

17. A composition as defined in claim 13, wherein the composition comprises between about 5 and about 50 mg *trans*-resveratrol.

18. A composition as defined in claim 13, wherein the composition comprises between about 50 and about 200 mg gymnemic acid.

19. A composition as defined in claim 13, wherein the composition comprises between about 0.025 and about 0.1 mg selenium.

20. A composition as defined in claim 13, wherein the composition comprises between about 5 and about 50 mg anthocyanidins.

21. A composition as defined in claim 13, wherein the composition comprises between about 2 and about 8 mg allicin.

22. A composition as defined in claim 13, wherein the composition comprises between about 100 and about 300 mg saponins in the composition is between about 100 and about 300 mg.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/31987															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) :A61K 31/28, 31/44 US CL :514/505, 356 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/505, 356																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE, MEDLINE, CAPLUS, EMBASE, USPATENT, REGISTRY search terms: chromium, nicotinate, insulin resistance, zinc, selenium, hydroxycitric acid, resveratrol, gynemic acid, allin																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 5,266,560 A (FURMAN et al) 30 November 1993 (30.11.1993), see full text, especially column 1 through column 2, lines 63.</td> <td style="padding: 2px;">1-3 ----- 4-22</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 5,626,849 A (HASTINGS et al) 06 May 1997 (06.05.1997), see column 3, lines 10-55.</td> <td style="padding: 2px;">1-5 and 13-15 ----- 6-12, 16-22</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 5,480,657 A (ALLEN) 02 January 1996 (02.01.1996), see columns 7-8.</td> <td style="padding: 2px;">1-3 ----- 4-22</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;"></td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 5,266,560 A (FURMAN et al) 30 November 1993 (30.11.1993), see full text, especially column 1 through column 2, lines 63.	1-3 ----- 4-22	Y	US 5,626,849 A (HASTINGS et al) 06 May 1997 (06.05.1997), see column 3, lines 10-55.	1-5 and 13-15 ----- 6-12, 16-22	Y	US 5,480,657 A (ALLEN) 02 January 1996 (02.01.1996), see columns 7-8.	1-3 ----- 4-22	A		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	US 5,266,560 A (FURMAN et al) 30 November 1993 (30.11.1993), see full text, especially column 1 through column 2, lines 63.	1-3 ----- 4-22															
Y	US 5,626,849 A (HASTINGS et al) 06 May 1997 (06.05.1997), see column 3, lines 10-55.	1-5 and 13-15 ----- 6-12, 16-22															
Y	US 5,480,657 A (ALLEN) 02 January 1996 (02.01.1996), see columns 7-8.	1-3 ----- 4-22															
A																	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on novelty claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
Date of the actual completion of the international search 12 DECEMBER 2002		Date of mailing of the international search report 31 MAR 2003															
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks 2025 E Street, N.W. Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 505-3250																	
Authorized officer VICKIE KIM Telephone No. (703) 5081254																	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/31987
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/57729 A2 (AKESIS PHARMACEUTICALS, INC.) 05 October 2000 (02.10.2000), see page 13, claim 88-89 and 100.	1-4, 6, 9, 13-14, 16, 19 ----- 5, 7-8, 10-12, 15, 17-18, 20-22

A		

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)*

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/704	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 33/04	A 6 1 K 33/04	
A 6 1 K 33/24	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 33/30	A 6 1 K 33/30	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/50	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
// C 0 7 D 213/80	C 0 7 D 213/80	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 バグチ、デバシス

アメリカ合衆国、カリフォルニア、ベニシア、インダストリアル ウェイ 5 4 5 1

(72)発明者 プロイス、ハリー、ジー

アメリカ合衆国、カリフォルニア、ベニシア、インダストリアル ウェイ 5 4 5 1

(72)発明者 コサリ、シル、シー

アメリカ合衆国、カリフォルニア、ベニシア、インダストリアル ウェイ 5 4 5 1

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA01 CA57 DA01 GA01

4C086 AA01 AA02 BA08 BC19 EA19 HA03 HA08 MA03 MA04 MA52

NA14 ZA36 ZA42 ZA45 ZA70 ZB22 ZC03 ZC33 ZC35

4C206 AA01 AA02 CA19 DA39 JA22 KA04 KA17 MA03 MA04 MA72

NA14 ZA36 ZA42 ZA45 ZA70 ZB22 ZC03 ZC33 ZC35