



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107375369 A

(43)申请公布日 2017. 11. 24

(21)申请号 201710664790.7 *A61K 36/534*(2006.01)

(22)申请日 2013.11.05 *A61K 36/77*(2006.01)

(30)优先权数据 *A61P 1/10*(2006.01)

61/728893 2012.11.21 US *A61P 1/14*(2006.01)

A61P 3/04(2006.01)

(62)分案原申请数据

201380060775.1 2013.11.05

(71)申请人 KBS研究有限公司

地址 美国得克萨斯州布兰诺市

(72)发明人 肯尼思·布朗

布兰迪·M·斯科特

(74)专利代理机构 北京海虹嘉诚知识产权代理

有限公司 11129

代理人 张涛

(51)Int.Cl.

A61K 36/22(2006.01)

权利要求书2页 说明书9页

(54)发明名称

草药补充剂及其使用方法

(57)摘要

在一个实施方式中,本申请提供了用于治疗人类受试者中的气胀、便秘和/或体重增加的草药补充剂和方法,所述方法包括对需要的受试者口服施用有效量的所述草药补充剂,所述草药补充剂包含红坚木提取物。在其它一些实施方式中,所述补充剂可以额外包括三萜皂苷和/或抗痉挛试剂。

1. 一种治疗人类受试者中的气胀、便秘和/或体重增加的方法,所述方法包括:
对需要的人类受试者口服施用草药补充剂,所述草药补充剂包含有效地减轻人类受试者中的气胀、便秘和/或体重增加的量的缩合单宁。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述缩合单宁由所述草药补充剂中的红坚木提取物施用。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中,所述草药补充剂还包含含有抗痉挛试剂的草药组合物。
4. 根据权利要求3所述的方法,其中,所述抗痉挛试剂以薄荷油的形式提供。
5. 根据权利要求2所述的方法,其中,所述草药补充剂还包含含有三萜皂苷的草药组合物。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中,所述三萜皂苷以七叶树 (*Aesculus*) 或无患子 (*Satindus*) 物种植物提取物的形式提供。
7. 根据权利要求5所述的方法,其中,所述草药补充剂还包含含有抗痉挛试剂的草药组合物。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中,所述草药补充剂被配制成这样的剂型,该剂型包含:约20mg至500mg的红坚木提取物、约0.1mg至约2mg的欧洲七叶树 (*Aesculus hippocastanum*) 植物提取物、和约0.05ml至约1ml的薄荷油。
9. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述草药补充剂还包含保健食品可接受的载体。
10. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述人类受试者患有肠易激综合征、机能性便秘、慢性腹部气胀综合征或肥胖症。
11. 一种草药补充剂,所述草药补充剂包含:
红坚木提取物;和
草药组合物,所述草药组合物包含三萜皂苷或抗痉挛试剂,
其中,所述补充剂被配制成减轻人类受试者中的气胀、便秘和/或体重增加。
12. 根据权利要求11所述的草药补充剂,其中,所述红坚木提取物包含具有约50%至80%的量的缩合单宁。
13. 根据权利要求11所述的草药补充剂,其中,所述草药组合物包含三萜皂苷。
14. 根据权利要求13所述的草药补充剂,其中,所述三萜皂苷以七叶树或无患子物种植物提取物的形式提供。
15. 根据权利要求11所述的草药补充剂,其中,所述草药组合物包含抗痉挛试剂。
16. 根据权利要求15所述的草药补充剂,其中,所述抗痉挛试剂以薄荷油的形式提供。
17. 根据权利要求11所述的草药补充剂,其中,所述草药组合物包含三萜皂苷和抗痉挛试剂。
18. 根据权利要求17所述的草药补充剂,其中,所述草药补充剂被配制成这样的剂型,该剂型包含:约20mg至500mg的红坚木提取物、约100mg至约2000mg的欧洲七叶树植物提取物、和约0.05ml至约1ml的薄荷油。
19. 根据权利要求11所述的草药补充剂,其中,所述草药补充剂还包含保健食品可接受的载体,
其中,所述草药补充剂为片剂或胶囊的形式。

20. 一种用于治疗人类受试者中的气胀、便秘和/或体重增加的草药补充剂,所述草药补充剂包含:

红坚木提取物;和

保健食品可接受的载体,以及

可选的一种或者多种草药组合物,所述草药组合物包含三萜皂苷和/或抗痉挛试剂,其中,所述草药补充剂为一种或者多种片剂或胶囊的形式。

草药补充剂及其使用方法

[0001] 本申请是对发明创造名称为“草药补充剂及其使用方法”，国际申请号为“PCT/US2013/068550”，中国国家阶段申请号为“201380060775.1”，申请日为“2013年11月5日”的申请提出的分案申请。上述申请的全文被援引纳入本文。本申请要求于2012年11月21日提交的美国临时专利申请No. 61/728,893的优先权。在此通过参引方式将前述申请的全部内容引入本文。

技术领域

[0002] 本申请涉及用于治疗与气胀(bloating)、便秘和/或体重增加相关的疾病的草药(herbal)组合物和方法。更具体地说,本申请涉及用于治疗气胀、便秘和/或体重增加的草药组合物和方法,所述方法包括向人类受试者口服施用缩合单宁(condensed tannin)。

背景技术

[0003] 肠病的一般特征在于气胀和便秘,并且被认为至少影响20%的人群。但是目前没有有效的疗法。这些肠病包括肠易激综合征(IRS)、机能性便秘、慢性假梗阻和慢性腹部气胀综合征。症状包括腹部疼痛、便秘、气胀、反酸、肠胃胀气、恶心和呕吐、慢性嗜睡症和睡眠障碍。

[0004] IRS是一种肠胃病,其特征慢在于慢性腹部疼痛和大便习惯变化,伴随有便秘(IRS-C)、腹泻(IRS-D)或者两者(IRS-M,混合型)。IRS是最常被诊断的GI病状。其是仅次于普通感冒的缺勤原因。据估计,约20%的一般人群患有IRS,导致健康护理成本的升高。据报道,年直接和间接成本高达300亿美元。

[0005] 机能性便秘是最常见的胃肠道不适,其影响6300万患有IRS的美国人。IRS的一般特征慢在于大便硬或者费力(straining)或者每周至少25%的时间具有少于3次的排便。

[0006] 尽管IRS作为健康护理问题具有严重性,但是根本原因远未知道。传统的焦点一直都聚集在胃肠道运动能力变化上和内脏高敏性上。最近的报道提出,小肠细菌生长过度(SIBO)可能在IRS以及肥胖症和II型糖尿病的发展中扮演重要的作用。例如,多个研究已经证明,IRS患者的小肠中具有过量的大肠细菌。

[0007] 产甲烷古细菌是一组重要的导致SIBO的消化道集落,其主要在厌氧条件下生长,并且产生甲烷作为发酵的副产物。碳水化合物通过肠细菌(包括产甲烷细菌)的降解导致短链脂肪酸(丁酸、丙酸、乙酸)以及二氧化碳、氢和甲烷的生成。这些产物与酸性大便、腹部胀气、肠胃胀气、腹泻和便秘相关。产甲烷细菌之所以独特,是因为它们在存在来自其他细菌的产物的情况下代谢增加。它们利用来自其他细菌的氢和氨作为产生甲烷的底物。肠甲烷生成与IRS-C、机能性便秘、肥胖症和II型糖尿病有关。甲烷直接影响结肠通过时间、结肠运动能力和直肠感觉运动功能,导致疼痛阈值降低。

[0008] 越来越多的证据证明微生物在营养吸收、能量调节和最终重量和代谢疾病的决定因素中发挥关键的作用。消化道微生物能够影响从膳食的组分中获得能量和如何将能量保存和消耗。在这方面,已经发现甲烷生成细菌在过胖小鼠和人类中大量存在(与瘦的动物和

个体相比)。已表明,氢在细菌和古细菌物种之间的转移可以经产甲烷菌移除发酵中间物例如H₂或甲酸盐而增加大肠对能量的吸收。这允许生成和可有的更多的短链脂肪酸用于横跨肠腔进行吸收。所生产的甲烷还起到局部麻痹的作用,从而允许食物底物与小肠内的吸收绒毛接触更长的时间。

[0009] 用于肠胃疾病和肥胖症的治疗选择是有限的。例如,虽然IBS有多种治疗选择,包括使用疏松剂(bulking agent)如纤维、抗痉挛药、抗抑郁药和更新的益生菌和抗生素,但是这些治疗选择不具有足够的有效性,并且不能解决根本问题。例如,疏松剂还没有显示能够展现整体IBS症状的改善,并且实际上已经显示出气胀和疼痛的增加。在美国可以获得的用于IBS的抗痉挛药包括双环胺、莨菪碱和薄荷油。最近的荟萃分析(meta-analysis)发现仅有薄荷油在改善IBS总体症状中有效。抗抑郁药已经显示具有差并且相冲突的效果,最终展现没有缓解症状。关于益生菌,大量的荟萃分析证明没有优于安慰剂的效果。而且,肥胖症当然是流行的问题,几乎没有有效的选择。

[0010] 经调查表明,不到14%的IBS患者对他们的治疗满意。目前,对于IBS或肥胖症,几乎没有可靠的药物治疗选择。

[0011] 鉴于目前与包括IBS和机能性便秘以及肥胖症或非期望的体重增加在内的肠病治疗有关的不足之处,需要新的治疗。本申请解决了这种需求并且提供了用于治疗这些失调或疾病的新方法和制剂。

发明内容

[0012] 本申请涉及用于治疗与气胀、便秘和/或体重增加有关的疾病的草药组合物和方法。在一个方面,本申请提供了用于治疗气胀、便秘或体重增加的方法,所述方法包括向需要的人类受试者口服施用草药补充剂,所述草药补充剂包含有效地减轻气胀、便秘和/或体重增加的量的缩合单宁。

[0013] 在一些实施方式中,所述方法采用包含红坚木(red quebracho)提取物的草药补充剂。在其他一些实施方式中,所述补充剂额外包括含有三萜皂苷的草药组合物和/或含有抗痉挛试剂的草药组合物。

[0014] 所述组合物和方法可以被用来治疗特征为气胀或便秘以及肥胖症的肠病和特征为非期望的体重增加的其他疾病。用于治疗的例示性肠病包括肠易激综合征(IBS)、机能性便秘和慢性腹部气胀综合征。所述组合物可以进一步地被用来管控或控制肥胖症或II型糖尿病。

[0015] 在一个实施方式中,所述草药补充剂包含红坚木提取物,并且草药补充剂包含三萜皂苷和/或抗痉挛试剂,其中,所述补充剂被配制成减轻气胀、便秘和/或体重增加。在另一个实施方式中,所述草药补充剂包含红坚木提取物和保健食品可接受的载体,其中,所述补充剂为片剂或胶囊的形式。

[0016] 所述红坚木提取物可以来自于任何红坚木树。例示性的红坚木树种包括:阿根廷破斧木(*Schinopsis lorentzi*)、红破斧木(*Schinopsis balansae*)、巴西破斧木(*Schinopsis brasiliensis*)、哈恩基纳破斧木(*Schinopsis haenkeana*)、异叶破斧木(*Schinopsis heterophylla*)和金边破斧木(*Schinopsis marginata*)。优选的是,所述补充剂包含具有约50%至约80%的缩合单宁含量的红坚木提取物。缩合单宁已知结合、沉淀和/

或收缩蛋白,并且对原生动物和产甲烷细菌的活性具有不利的影响。

[0017] 在某些实施方式中,所述三萜皂苷以植物提取物的形式提供,例如以七叶树(*Aesculus*)或无患子(*Satindus*)物种植物提取物的形式提供。在植物中,三萜皂苷被认为是抗病原体微生物和食草动物的防御化合物。鉴于其它它们的抗细菌性能,包括其通过细胞表面相互作用来抵抗细菌和真菌的能力及其与碳水化合物复合以改善消化性的能力,三萜皂苷是有用的。在一个实施方式中,三萜皂苷以马栗树(欧洲七叶树(*Aesculus hippocastanum*))提取物、无患子(三叶无患子(*Satindus trifolius*))提取物或其种子提取物的形式提供。

[0018] 在一些实施方式中,所述草药补充剂包括一种或者多种抗痉挛试剂,所述抗痉挛试剂为衍生自植物的草药提取物的形式。抗痉挛(或解痉挛)试剂预防或缓和肌肉中的痉挛或抽筋,并且在IBS患者的消化道和膀胱的肌肉中提供特别的益处,特别是在减轻腹部疼痛、镇定和舒缓消化系统和使胃食管括约肌放松方面提供特别的益处。例示性的抗痉挛试剂来源包括植物,例如伏牛花、罗勒、黑升麻、积雪草、洋甘菊、莢迷皮、莳萝、茴香、姜、山楂、蛇麻子、杜松子、柠檬薄荷、甘草、药蜀葵、肉豆蔻、薄荷、迷迭香、藏红花、鼠尾草、并头草、榆树、绿薄荷、百里香、缬草、野葛苣和野生山药。在一个实施方式中,所述抗痉挛试剂以薄荷油的形式提供。

[0019] 在一个具体的实施方式中,所述草药补充剂为这样的剂型,该剂型包含:约20mg至500mg的红坚木提取物、约100mg至约2000mg的欧洲七叶树(*Aesculus hippocastanum*)植物提取物、和约0.05ml至约1ml的薄荷油。

具体实施方式

[0020] 提供下文详细说明以使本领域技术人员能够制造和使用本申请。为了说明目的,给出具体的术语以为本申请提供彻底的理解。然而,本领域技术人员应当理解的是,这些具体细节对于实践本申请不是必需的。提供具体申请的描述仅仅以代表示例提供。本申请没有打算限于所示的实施方式,而是与最宽的可能范围相一致,从而与本文所公开的原理和特征相吻合。

[0021] 除非另有定义,否则与本申请相关地使用的科学和技术术语将具有本领域技术人员一般理解的含义。另外,除非上下文需要,否则单数形式的术语应当包括复数,并且复数形式的术语应当包括单数。

[0022] 定义

[0023] 本文使用的如下术语将具有如下含义:

[0024] 本文使用的术语“草药组合物”是与获自、分离自和/或衍生自一种或者多种植物材料提取物或其精油的任何植物化学物质或其混合物参照使用。术语“植物材料”是指任何植物材料,包括但不限于叶子、外皮、茎秆、花朵、果实、种子、根及其组合。术语“草药提取物”和“植物提取物”在参照从植物直接提取的植物材料使用时可以互换地使用。提取物可以是干燥粉末、溶液或油的形式。

[0025] 本文使用的短语体重增加的“治疗”与促进体重下降、控制或管控身体重量,或者更具体地说,预防体重增加和/或抑制体重增加的促进是同义词。

[0026] 诸如在“保健食品可接受的载体”的记述中的术语“保健食品可接受的”是指没有

生物学上或者其他方面上的不利的材料,即,该材料可以加入到施用于患者的药物组合物中而没有导致任何不利的生物学效果或没有以有害的方式与含有该材料的组合物中的其他组分相互作用。

[0027] “有效量”是指非毒性的但是足以提供希望的全身性或局部效果的组合物或植物材料的量。有效量将随着诸如组合物和组成部分的性质、最终使用者的年龄和身体状况、肠病的严重性、治疗的持续时间、同时疗法的性质、所使用的具体的药学可接受的载体之类因素而变化。除非另有说明,否则本文使用的所有百分比都以重量计。

[0028] 本文使用的过渡词“包含”与“包括”、“含有”或者“其特征在于”是同义词,其中任何一个都是包容性的或者是开放式的,并且没有排除额外的、没有提及的元素或方法步骤,不管其是在权利要求的前述部分使用还是在特征部分使用。该术语进一步涵盖“由……组成”和“基本由……组成”。在权利要求中和/或说明书中,“包含”可以表示“一个”,但是其还可以与“一个或者多个”、“至少一个”以及“一个或者多于一个”的意思一致。

[0029] 本申请涉及用于治疗与气胀、便秘和体重增加相关的肠病的草药组合物和方法。更具体地说,本申请涉及用于治疗气胀、便秘和/或体重增加的草药补充剂和方法,所述方法包括向人类受试者口服施用缩合单宁。在一个实施方式中,用于治疗气胀、便秘和/或体重增加的方法包括向需要的人类受试者口服施用包含有效量的缩合单宁的草药补充剂,其中,所述补充剂被配制减轻气胀、便秘和/或体重增加。

[0030] 所述组合物和方法应用于具有气胀和/或便秘以及肥胖症的特征的任何肠病和具有不利的体重增加的特征的其他疾病。用于治疗的例示性的肠病包括肠易激综合征(IBS)、机能性便秘和慢性腹部气胀综合征。

[0031] 在某些实施方式中,所述组合物和方法涉及治疗IBS疾病亚型的一种或者多种症状,包括气胀和/或便秘。根据Rome III分类体系,有四种公认的IBS亚型:a)便秘主导型IBS(IBS-C),其特征在于大于或者等于25%的排便是硬或者粗大的大便,以及小于25%的排便是松散(糊状)或者水样(watery)的大便;b)腹泻主导型IBS(IBS-D),其特征在于大于或者等于25%的排便是松散(糊状)或者水样的大便以及小于25%的排便是硬或者粗大的大便;c)混合型IBS(IBS-M;有时候腹泻,有时候便秘),其特征在于大于或者等于25%的排便是硬或者粗大的大便以及大于或者等于25%的排便是松散(糊状)或者水样的大便;和d)未分型IBS(IBS-U),其特征在于大便没有足够的异常以符合IBS-C、D或M的标准。交替型IBS(IBS-A)占大部分的排便习惯从腹泻变到便秘以及从便秘到腹泻的患者,使得高达75%的患者(或者更多)在1年的时间内在IBS-D和IBS-C之间变化。

[0032] 在一个实施方式中,所述草药补充剂包含红坚木提取物,并且草药补充剂包含三萜皂苷和/或抗痉挛试剂,其中,所述补充剂被配制减轻人类受试者的一种或者多种肠病症状,包括气胀和/或便秘。通过本申请的组合物治疗的额外症状可以包括疼痛;腹部饱胀感、腹部膨胀;大便频率异常,即,每周排便少于3次或者每天排便多于3次;硬或者粗大的大便,有时候是松散(糊状)或者水样的大便;排便期间吃力(straining during a bowel movement)、便急(不得不匆促地去排便);排便不尽感;或排便期间排过粘液。

[0033] 在又一个方面,本申请提供了用于管控或控制体重增加、肥胖症或II型糖尿病的方法,所述方法包括向需要的人类受试者口服施用有效减少体重增加或减轻肥胖症或II型糖尿病的一种或者多种症状的量的本文所述的草药补充剂。

[0034] 所述草药补充剂可以使用任何适当的植物提取物,优选是至少一种已知具有高缩合单宁含量的植物提取物来制备。缩合单宁是见于很多植物物种的一组复合型多酚化合物。缩合单宁或者原花青素系物质是类黄酮单元(例如黄烷-3-醇、黄烷-3,4-二醇)的非支化聚合物,并且一般具有约1至20 kDa的分子量。

[0035] 缩合单宁结合、沉淀和/或收缩蛋白并且已经显示出通过对消化道中的原生动物和产甲烷细菌的活性产生不利效果来减少甲烷水平。而且,缩合单宁与碳水化合物和蛋白质形成复合物,从而改善蛋白质代谢、改善消化性并且减缓便秘。

[0036] 消化道菌群在能量调节和体重控制中发挥重要的作用,并且据信影响肥胖症和II型糖尿病的形成和发展。因此,肠道菌群不仅在上述肠病的治疗中,而且还在肥胖症和/或II型糖尿病的治疗中都是缩合单宁的靶标。

[0037] 含有单宁的植物部分包括外皮、木质、果实、果荚、叶子、根和植物茎。缩合单宁也可以以衍生自如下被选用的植物(以及它们的代表性成员)的植物提取物的形式提供,所述植物包括但不限于:桦树(*Betula* sp.)、膜头酸模(*canaigre*) (*Rumex hymenoccephalus*)、栗树木(*Castanea* sp., incl. *sativa* 和 *dentata*)、加拿大铁杉(*Tsuga canadensis*)、桉树(*Eucalyptus* sp.)、欧洲落叶松(*Latrix decidua*)、红树(*Rhizophora* sp., incl. *mangle*)、橡树(*Quercus* sp., incl. *montana*)、松树(*Pinus* sp.)、石榴(*Punica granatum*)、红坚木(*Schniposis* sp.)、娜檀根(*Krameria triandra*)、苏格兰松树皮(*Pinus sylvestris*)、云杉(*Picea* sp., incl. *abies*)、漆树(*Rhus* sp.)、金合欢树(*Acacia* sp., incl. *decurrens* and *mearnsi*)、柳树(*Salix caprea*)和酒葡萄籽(*Vitis vinifera*)。

[0038] 在一个优选的实施方式中,所述方法采用这样的草药补充剂,其中红坚木提取物提供了所述缩合单宁。所述红坚木提取物可以衍生自任何红坚木树,包括但不限于:阿根廷破斧木(*Shinopsis lorentzi*)、红破斧木(*Schinopsis balansae*)、巴西破斧木(*Schinopsis brasiliensis*)、哈恩基纳破斧木(*Schinopsis haenkeana*)、异叶破斧木(*Schinopsis heterophylla*)和金边破斧木(*Schinopsis marginata*)。在一个实施方式中,所述红坚木提取物由红坚木树的外皮制得。

[0039] 在本申请中,红坚木提取物可以包含至少25%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多的缩合单宁(重量/重量)。在一个实施方式中,所述红坚木提取物基本没有可水解性单宁。作为替代或者另外的方式,所述红坚木提取物为粉末的形式。在一个实施方式中,所述红坚木提取物为含有至少80%的缩合单宁含量的粉末的形式。当以胶囊的形式施用,所述红坚木提取物优选包含粉末,该粉末基本不具有可水解性单宁并且具有至少50%、至少60%、至少70%或者约73%的缩合单宁。

[0040] 所述红坚木提取物可以以足以治疗气胀或便秘的任意的量提供。在一些实施方式中,所述草药补充剂为这样的剂型,该剂型包含约10mg至约1000mg、约25mg至约500mg、或者约50mg至约200mg的量的红坚木提取物。

[0041] 在其他一些实施方式中,所述草药补充剂额外地包括含有三萜皂苷的草药组合物和/或含有抗痉挛试剂的草药组合物,其中,所述补充剂被配制成为减缓人类受试者的具有气胀或便秘特征的肠病的一种或者多种症状。在另一个实施方式中,所述草药组合物包含红坚木提取物和保健食品可接受的载体,其中,所述补充剂为片剂或胶囊的形式。

[0042] 三萜皂苷属于一大组结构各异的表面活性糖苷化合物,它们见于各种不同的植物

物种中。三萜皂苷化合物通常含有糖部分,该糖部分为结合有若干个氧的具有约30个碳的四环或五环构型。在植物中,三萜皂苷被认为是抗病原体微生物和食草动物的防御化合物。三萜皂苷可以用于治疗气胀、便秘和/或体重增加,因为它们具有抗细菌性能,包括其通过细胞表面相互作用来抵抗细菌和真菌的能力及其与碳水化合物复合以改善消化性的能力。

[0043] 在某些实施方式中,所述三萜皂苷以植物提取物的形式提供,例如以七叶树(*Aesculus*)或无患子(*Satindus*)物种植物提取物的形式提供。在某些实施方式中,三萜皂苷以马栗树(欧洲七叶树(*Aesculus hippocastanum*))提取物、无患子(三叶无患子(*Satindus trifoliatum*))提取物包括其种子提取物的形式提供。

[0044] 抗痉挛(或解痉挛)试剂预防或缓和肌肉中的痉挛或抽筋,并且在IBS患者的消化道和膀胱的肌肉中提供特别的益处,特别是在关于它们具有减轻腹部疼痛、镇定和舒缓消化系统、使胃肠平滑肌放松、和使胃食管括约肌放松并且增加治疗试剂被吸收到小肠中的时间和吸收量的能力方面提供特别的益处。已知各种不同的植物天然地合成抗痉挛试剂。

[0045] 在一些实施方式中,所述抗痉挛试剂以衍生自如下被选用的植物(以及它们的代表性成员)的草药提取物的形式提供,所述植物包括但不限于:伏牛花(*Berberis vulgaris*)、罗勒(*Ocimum basilicum*)、黑升麻(*Actaea racemosa*)、积雪草(*Centella asiatica*)、洋甘菊(*Matricaria recutita*)、莢迷皮(*Viburnum opulus*)、茴香(*Anethum graveolens*)、茴香(*Foeniculum vulgare*)、姜(*Zingiber officinale*)、山楂(*Crataegus monogyna*)、蛇麻子(*Humulus lupulus*)、杜松子(*Juniperus communis*)、柠檬薄荷(*Melissa officinalis*)、甘草(*Glycyrrhiza glabra*)、药蜀葵(*Althaea officinalis*)、肉豆蔻(*Myristica fragrans*)、薄荷(*Mentha piperita*)、迷迭香(*Rosmarinus officinalis*)、藏红花(*Crocus sativus*)、鼠尾草(*Salvia officinalis*)、黄芩(*Scutellaria baicalensis*)、榆树(*Ulmus rubra*)、绿薄荷(*Mentha spicata*)、百里香(*Thymus vulgaris*)、缬草(*Valeriana officinale*)、野葛苣(*Lactuca virosa*)和野生山药(*Dioscorea villosa*)。

[0046] 在一个具体的实施方式中,所述抗痉挛试剂以薄荷油的形式提供,所述薄荷油是一种衍生自椒样薄荷(*Mentha piperita* L)植物的叶子和花萼的公知调味剂,椒样薄荷植物是一种水薄荷和绿薄荷之间杂交的杂交薄荷。

[0047] 当单独使用时,红坚木提取物可以以补充剂总重量的约1%至约100%的量存在于所述草药补充剂中。当与本文所述的其他草药组合物组合使用时,所述红坚木提取物可以以补充剂总重量的约0.5%至约75%、约2%至约40%、或者约5%至约20%的量存在于所述草药补充剂中。

[0048] 当包含所述三萜皂苷的所述草药组合物以草药提取物的形式提供时,所述提取物可以以所述草药补充剂重量的约10%至约90%、约20%至约80%、或约40%至约65%的量存在于所述草药补充剂中。在一些实施方式中,所述草药补充剂为这样的剂型,该剂型包含约50mg至约2000mg、约150mg至约1000mg、或者约300mg至约600mg的量的三萜皂苷。

[0049] 当包含所述抗痉挛试剂的所述草药组合物以提取物的形式提供时,所述提取物可以以所述草药补充剂重量的约2%至约70%、更优选约5%至40%、更优选约15%至约30%的量提供。在一些实施方式中,所述草药组合物为这样的剂型,该剂型包含约10mg至约1000mg、约50mg至约500mg、或者约100mg至约300mg的量的抗痉挛试剂。

[0050] 所述草药补充剂可以包含一种或者多种提取物,所述提取物与所联合的另一种分

开施用(例如以胶囊或片剂的形式施用),或者它们可以在包含红坚木提取物、三萜皂苷和抗痉挛试剂的单个制剂中一起施用。

[0051] 在一个实施方式中,所述草药补充剂为这样的剂型,该剂型包含约20mg至500mg的红坚木提取物;约100mg至约2000mg的欧洲七叶树植物提取物;和约0.05mg至约1ml的薄荷油。在一个具体的实施方式中,所述草药补充剂包含100mg的红坚木提取物、470mg的欧洲七叶树提取物和180mg的薄荷油。

[0052] 用于本申请用途的提取物可以由能够通过水、极性溶剂、或石油溶剂提取的任意植物组织来制得,以用于治疗肠易激综合征。提取物可以使用本领域公知的提取程序(例如使用有机溶剂如低级醇、烷基酯、烷基醚、烷基酮、氯仿、石油醚、己烷和/或无机溶剂如水)来制备。另外,所述提取物可以使用各种不同的提取溶剂通过冷提取技术来制得,所述提取溶剂包括但不限于水、脂肪溶剂(例如橄榄油)和醇溶剂(例如70%的乙醇)。冷提取技术可以应用于植物的较为柔软的部分例如叶子和花,或者应用在植物的需要的活性化合物为热不稳定的情况中。作为替代方式,前述溶剂可以用来通过热提取技术来制备所需植物的提取物,其中所述溶剂被加热到较高温度,并且在整个提取过程中保持在该温度,所述温度的精确值取决于所选择的溶剂的性质。热提取技术更加常用在植物的较硬较粗糙的部分如外皮、木质枝条和较大的根。在一些情况中,可以在多于一种溶剂中和不同的温度下进行顺次提取。

[0053] 用于制备植物提取物的标准程序(包括热提取、冷提取和其他技术)被描述在很多出版物中,这些出版物包括“Medicinal plants:a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel(in Hebrew),作者:N.Krispil,Har Gilo,以色列,1986”和“Making plant medicine,作者:R.Cech,由Horizon Herbs出版,2000”,在此通过参引方式将它们的全部内容引入本文。优选的是,所述补充剂包含一种或者多种以粉末形式制备的植物提取物。

[0054] 含有来自不同植物物种的提取物的混合物的组合物和药物例如本申请的那些物质可以使用不同比率的各种提取物来制备。

[0055] 在某些实施方式中,所述补充剂可以包括精油形式的草药提取物。本文使用的术语“精油”是指衍生自草本植物或其他植物的通过蒸汽蒸馏或冷榨得到的油。精油可以与植物油或水混合并且可以口服摄取以用于根据本公开内容的用途。

[0056] 在一些情况中,来自给定植物物种的叶子可以进行蒸汽蒸馏以由该植物物种制得精油。由所限定的树种制得的精油可以与该植物物种的名称互换使用以及与由该植物的叶子和其他部分制得的精油的名称互换使用。类似的,这同样适用于衍生自给定植物物种的提取物。

[0057] 所述草药补充剂可以以任何保健食品可接受的形式提供。优选的是,所述草药补充剂被配制用于口服施用,例如但不限于:药物粉末、晶体、颗粒、小粒子(其包括尺寸在微米级别的粒子,例如微球和微胶囊)、粒子(其包括尺寸在毫米级别的粒子)、珠子、微珠、球状颗粒(pellet)、丸剂、微型片剂、压制片剂或片剂研制剂,模制片剂或片剂研制剂、以及胶囊,该胶囊可以是硬胶囊或者软胶囊,并且含有作为粉末、粒子、珠子、溶液或悬浮液的组合物。

[0058] 所述草药补充剂还可以被配制例如作为在水性液体中的溶液或者悬浮液、作为

加入到凝胶胶囊中的液体或作为其他常规施用制剂而用于口服施用,或者配制成作为栓剂、灌肠剂或其他常规形式而用于直肠施用。另外,本申请的所述组合物还可以作为控制释放体系来提供。

[0059] 所述草药补充剂可以进一步包括任何保健食品可接受的赋形剂、载体或其混合物。本文使用的术语“保健食品可接受的赋形剂或载体”是指非毒性的惰性固体、半固体、稀释剂、包封材料或任何类型的配制助剂。例示性的赋形剂包括但不限于:稀释剂或填充剂,例如葡萄糖结合剂、磷酸氢钙、硫酸钙、乳糖、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉、山梨糖醇、蔗糖、肌醇、糖粉、膨润土、微晶纤维素、或羟基丙基甲基纤维素可以添加到抑制剂分子以增加所述组合物的体积。而且,粘合剂例如但不限于淀粉、明胶、蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、乳糖、阿拉伯树胶、海藻酸钠、爱尔兰苔藓提取物、潘瓦尔胶、印度树胶、车前子壳粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸镁铝和淀粉阿拉伯半乳聚糖、聚乙二醇、乙基纤维素、和蜡可以添加到所述补充剂以增加粘着品质。此外,润滑剂例如但不限于滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠、亮氨酸、碳蜡、十二烷基硫酸钠和十二烷基硫酸镁可以被添加到所述补充剂。而且,助流剂例如但不限于胶体二氧化硅或滑石可以添加以改善粉状补充剂的流动特性。最后,崩解剂例如但不限于淀粉、粘土、纤维素酶、海藻素、树胶、交联聚合物(如交联羧甲基纤维素、交联聚维酮和羧甲基淀粉钠)、硅铝酸镁、甲基纤维素、琼脂、膨润土、纤维素和木产品、天然海绵、阳离子交换树脂、海藻酸、瓜尔胶、柑橘渣、羧甲基纤维素或十二烷基硫酸钠和淀粉一起还可以添加以促进所述补充剂在肠中的崩解。

[0060] 在某些实施方式中,所述补充剂的一种或者多种组合物可以被配制成保护所述组合物以防止被胃部的酸性条件所降解或者防止与蛋白如存在于胃部的胃蛋白酶相互作用。这种制剂可以包括pH依赖型肠溶包衣以防止在胃部排空之前释放。因此,在一些实施方式中,一种或者多种组合物或整个补充剂被肠溶包衣。然而,在另一个实施方式中,没有补充剂的组合物被肠溶包衣。

[0061] 肠溶包衣组合物或补充剂可以被配制成肠溶包衣片剂、珠子或颗粒,它们可任选地含有润滑剂例如但不限于硬脂酸镁。

[0062] 所述肠溶包衣可以包括一种或者多种pH依赖型聚合物。所述pH依赖型聚合物可以在低于约4.0的pH值保持完整,并且在高于4.0、优选高于5.0、最优选高于约6.0的pH值溶解。例示性的pH依赖型聚合物包括但不限于:甲基丙烯酸共聚物(methacrylic acid copolymer)、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(例如EUDRAGIT®L100(A型)、EUDRAGIT®S100(B型),Rohm GmbH,德国;甲基丙烯酸-乙基丙烯酸酯共聚物(例如EUDRAGIT®L100-55(C型)和EUDRAGIT®L30D-55共聚物分散剂,Rohm GmbH,德国);甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物(EUDRAGIT®FS);甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯和丙烯酸乙酯的三元共聚物;醋酸纤维素酞酸酯(CAP);羟丙基甲基纤维素酞酸酯(HPMCP)(例如HP-55、HP-50、HP-55S,Shinetsu Chemical,日本);聚乙烯乙酸酞酸酯(PVAP)(例如COATERIC®、OPADRY®肠溶白色OY-P-7171);聚乙烯丁酸乙酸酯;醋酸纤维素琥珀酸酯(CAS);醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS),例如HPMCAS LF级、MF级、HF级,包括AQOAT®LF和AQOAT®MF(Shin-Etsu Chemical,日本);Shinetsu Chemical,

日本);虫胶(例如MARCOAT™ 125&MARCOAT™ 125N);醋酸乙烯酯-马来酸酐共聚物;苯乙烯-马来酸单酯共聚物;羧甲基乙基纤维素(CMEC,Freund Corporation,日本);醋酸纤维素酞酸酯(CAP)(例如AQUATERIC®);醋酸纤维素苯三甲酸酯(CAT);和它们两种或更多种以约2:1至约5:1的重量比的混合物,例如EUDRAGIT®L 100-55和EUDRAGIT®S 100的以约3:1至约2:1的重量比的混合物,或者EUDRAGIT®L 30D-55和EUDRAGIT®FS以约3:1至约5:1的重量比的混合物。

[0063] 所述pH依赖型聚合物可以以所述剂量单位或补充剂重量的约10%至90%,优选约20%至80%,并且最优选为约30至70的量加入。所述聚合物可以在造粒之前或造粒之后添加至制剂中,或者它们可以作为干燥材料添加至所述补充剂,或者它们可以分散或溶解到适当的溶剂中然后在造粒的过程中分散。

[0064] 肠溶包衣组合物或补充剂可以包括胶囊形式的肠溶包衣珠子、胶囊形式的肠溶包衣微球、以悬浮液提供或与食品相混合的肠溶包衣微球(它们对于儿科施用尤为方便)以及肠溶包衣压片。所述胶囊可以是硬壳明胶胶囊或纤维素胶囊。特别是,所述组合物或草药补充剂可以被配制成肠溶包衣胶囊。在某些实施方式中,包含抗痉挛组合物如薄荷油的草药补充剂以片剂形式施用,该片剂形式回填有微晶纤维素。作为替代方式,所述薄荷油可以在没有使用肠溶包衣的情况下施用。

[0065] 在一些实施方式中,所述组合物和/或补充剂可以在赋形剂存在或者不存在的情况下直接压制成具有保健食品可接受的硬度和脆性的片剂或其他草药补充剂。优选的是,直接可压制的草药补充剂可以被压制成具有大于4kp(千克力)的硬度、优选8至14kp的硬度、更优选10至13kp的硬度的片剂。直接可压制的组合物可以被压制成具有不超过1%的重量损失、优选为小于0.8%重量损失、更优选0.5%重量损失的脆性的片剂。

[0066] 本申请经通过如下实施例进行进一步阐述,但是所述实施例不应被理解为限制性的。

[0067] 实施例

[0068] 单盲法安慰剂对照研究包括20个存在活动性气胀和便秘的接受安慰剂(N=10)或根据本申请的草药补充剂[N=10]的患者。端点包括气体释放和气胀以及便秘和体重损失的评价。在整个试验过程中监测安全曲线和体重变化。

[0069] 以上说明用于教导本领域技术人员如何实施本发明的目的,并且没有打算详细描述所有那些显而易见的修改和改动,这些修改和改动在本领域技术人员阅读说明书后将会清楚。但是,打算将这些显而易见的修改和改动包括在由所附权利限定的本发明的范围之内。除非另有相反说明,否则权利要求打算覆盖所请求保护的组分和有效地达成预期目的的任何顺序的步骤。