

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

申請案號：096125956

※申請日期：96年7月17日

一、發明名稱：(中文/英文)

含斛黃素組合物/QUERCETIN-CONTAINING COMPOSITIONS

※IPC 分類：

A61K 31/375 (2006.01)
 A61K 31/353 (2006.01)
 A61K 31/525 (2006.01)
 A23L 1/302 (2006.01)
 A61P 37/00 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)
 A61P 31/64 (2006.01)
 A61P 3/2 (2006.01)

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)(簽章)

賴斯 湯瑪士 克利斯泰

LINES, THOMAS CHRISTIAN

指定 為應受送達人

代表人：(中文/英文)(簽章)

住居所或營業所地址：(中文/英文)

盧森堡大公國哈森市香賓路13號

13 RUE DES CHAMPS, L5762 HASSEL, GRAND DUCHY OF
 LUXEMBOURG

國籍：(中文/英文)

南非/SOUTH AFRICA

三、發明人：(共1人)

姓名：(中文/英文)

賴斯 湯瑪士 克利斯泰

LINES, THOMAS CHRISTIAN

國籍：(中文/英文)

南非/SOUTH AFRICA

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年7月17日；60/807,601
2. 美國；2006年7月18日；60/807,694
3. 美國；2007年2月08日；60/900,626
4. 美國；2007年4月13日；60/911,747
5. 美國；2007年4月20日；60/913,164
6. 美國；2007年5月30日；60/940,817

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：**發明名稱：含斛黃素組合物**

本發明係關於含有斛黃素、維生素 B3、維生素及葉酸之組合物。亦揭示一種使用該組合物以強化體格或心智之表現，或治療各種疾病或失調之方法。

六、英文發明摘要：

TITLE OF THE INVENTION:

QUERCETIN- CONTAINING COMPOSITIONS

This invention relates to a composition containing quercetin, vitamin B3, vitamin C and folic acid. Also disclosed is a method of using the composition for enhancing physical or mental performance or treating various diseases or disorders.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

無

【先前技術】

已知某些天然抗氧化劑，例如斛黃素(querctin)，能抑制自由基誘發之疾病之急性期或慢性期。再者，某些天然抗氧化劑在其與生物相關之氧化物種(例如羥基自由基、超氧化物、氧硫化物、二氧化硫及二氧化氮)之反應中呈現增效性。

【發明內容】

在一態樣中，本發明之特徵係一種含有斛黃素、維生素 B3、維生素 C 及葉酸 (folic acid) 之組合物，其中該斛黃素、維生素 B3 及維生素 C 間之重量比為 1 : 0.02-1 : 0.2-2.5。

該組合物，無論呈乾燥形式(例如粉末或錠劑)或液體形式(例如飲料或糖漿)，皆可為飲食添加物或醫藥調配物。該飲食添加物或該醫藥調配物可為錠劑、膠囊劑、軟嚼錠或凝膠。該組合物亦可為食品。實例包括茶(例如茶飲料及茶包內容物)、無酒精飲料(soft drink)、果汁(例如水果萃取物及果汁飲料)、乳品、咖啡、膠凍、冰淇淋、優酪乳、餅乾、穀製品、巧克力及點心。

在另一態樣中，本發明之特徵係一種主要由斛黃素、維生素 B3、維生素 C 及葉酸組成之組合物。本文所使用之術語「主要由...組成」將該組合物限於上述三種成分及實質上不影響其基本及新穎特性[例如治療一種或多種本文所述之目標病症(例如，精神疲勞、病毒感染及腫瘤)之效力]之成分。該等組合物之一例係含有上述四種成分及醫藥上可接受之載體。另一例為含有上述四種成分及各種不活性添加劑(例如，賦形劑、甜味劑及人工風味劑)之軟嚼錠。

在又一態樣中，本發明之特徵係一種強化體能或心智表現之方法。該方法包括對需要之病患投與有效量之上述組合物。改善體能表現之例子包括提高之精力(stamina)及改良之速度、強度、能力、耐力、彈力、敏捷度、平衡感、聚焦整合(focus

coordination)、反應時間及疲勞恢復力。改善心智表現之例子包括改良之敏銳度、注意力集中時間、警覺度、感知功能及，情緒提昇，以及心智疲勞(例如，在高度體能運動之後)之恢復或降低。藉由適當地投與該組合物，病患之體能或心智表現可大大地強化而無不良副作用。

在再一態樣中，本發明之特徵係一種治療與C-反應性蛋白質相關之失調(例如心血管失調)或降低膽固醇濃度之方法，其包含對需要該治療之病患投與有效量之上述組合物。

在再一態樣中，本發明之特徵係一種治療一種或多種下列疾病或是失調的症狀：自體免疫疾病、發炎疾病、關節炎、氣喘、過敏性反應、腫瘤、糖尿病、性功能障礙、憂鬱症、焦慮症、感冒、慢性便秘、病毒性及細菌性感染、神經退化性疾病(例如，年齡相關之腦退化疾病)之方法，其包含對需要該等治療之病患投與有效量之上述組合物。

在本發明之範圍內，亦涵蓋一種含有上述組合物以用於治療上述失調或病狀之套組，以及該組合物在製造上述治療用藥劑之用途。

本發明之一種或多種範例之細節如以下所揭示。本發明之其他特徵、目的及優點從下述實施方式及申請專利範圍當可明白。

【實施方式】

本發明至少一部份係基於下述意想不到之發現：以斛黃素、維生素 B3、維生素 C 及葉酸做為活性成分之組合物呈現增效性健康效益，包括強化病患之體能或心智表現，以及該斛黃素、維生素 B3 及維生素 C 之組合於口服時，可獲得比該斛黃素單獨使用時明顯較高的血漿濃度。另外相關之驚人發現包括：該斛黃素、維生素 B3 及維生素 C 之組合所造成血漿中之斛黃素濃度，較單獨使用該斛黃素者或使用該斛黃素與維生素 B3 之組合者高 5 倍；該斛黃素、維生素 B3 及維生素 C 之組合所造成之斛黃素血漿中半衰期為單獨使用該斛黃素者之 2 倍，或為使用該斛黃素與維生素 B3 之組合者之 1.5 倍。

在本發明之組合物中，斛黃素、維生素 B3 及維生素 C 之重量比可為 1 : 0.02-1 : 0.2-2.5，或任何中間之比例。例如，該重量比可為 1 : 0.04-0.5 : 0.3-2.0、1 : 0.05-0.3 : 0.4-1.5、1 : 0.05-0.2 : 0.5-1 及 1 : 0.1-0.2 : 0.5-1。較佳之比例包括約 1 : 0.02 : 1、約 1 : 0.04 : 1、約 1 : 0.08 : 1 及約 1 : 0.16 : 1。

典型地，將該組合物以可提供 100mg 至 2g(以 250mg 至 1g 為較佳)斛黃素之量投與病患，每日一次或定期地投與。其中，術語「斛黃素」意指斛黃素糖苷配體(aglycon)及斛黃素衍生物二者，該斛黃素衍生物例如為斛黃素-3-O-葡萄糖苷、斛黃素-5-O-葡萄糖苷、斛黃素-7-O-葡萄糖苷、斛黃素-9-O-葡萄糖苷、斛黃素-3-O-芸香糖苷、斛黃素-3-O-[α -鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)- α -鼠李糖基-(1 \rightarrow 6)]- β -葡

葡萄糖苷、斛黃素-3-O-半乳糖苷、斛黃素-7-O-半乳糖苷、斛黃素-3-O-鼠李糖苷、及斛黃素-7-O-半乳糖苷。經消化之後，該斛黃素衍生物轉化為斛黃素糖苷配體及其他活性衍生物，此等可被身體吸收。上述斛黃素之量意指斛黃素糖苷配體或斛黃素衍生物中之斛黃素部分之量。該斛黃素能以純形式或混合物(例如植物萃取物)中之成分加入組合物中。市售斛黃素之實例包括 QU995(含有 99.5%斛黃素)及 QU985(含有 98.5%斛黃素)，由 Quercegen Pharma LLC(Newton, MA)及 Merck KGaA(巴西)等公司提供。本文中之「維生素 B3」包括各種形式之維生素 B3，包括菸鹼醯胺(niacinamide)、菸鹼酸、菸鹼醯胺(nicotinamide)、六菸鹼酸肌醇酯。本文中之「維生素 C」包括維生素 C(即 L-抗壞血酸、D-抗壞血酸或兩者)及其鹽(例如抗壞血酸鈉)。本文中之「葉酸」包括維生素 B9、葉酸(folate)、蝶酰谷氨酸(pteroylglutamic acid)。本發明之組合物之葉酸總量係跟根據其他三種配方來決定，例如，斛黃素、維生素 B3、維生素 C。進一步地說，總量決定於每一劑量或每一份中四種配方欲給予之數量。較好的實施例為每一劑量或每一份中含有 100-800 μg 葉酸。本發明之組合物可有各種形式。例如，其可為包括斛黃素、菸鹼醯胺、抗壞血酸、抗壞血酸鈉、葉酸、糖、玉米糖漿、蔗糖素(sucralose)、大豆卵磷質、玉米澱粉、甘油、棕櫚油、木糖、角叉菜膠、FD&C 黃色#6、FD&C 黃色#5、及天然及/或人工風味劑之軟質咀嚼組合物。該軟質咀嚼組合物(5.15g)之例示劑量包括 250mg 斛黃素、12.9mg 維生素 B3(例如菸鹼醯胺)及

382.8mg 維生素 C(例如 L-抗壞血酸及抗壞血酸鈉)。病患每日可服用 1 至 8 個劑量(例如 4 個劑量)之該軟質咀嚼組合物。該劑量可因例如被治療之失調或病症及病患之體能狀況而改變。此種軟質咀嚼組合物之另一例包括 5.25 重量%斛黃素、0.25 重量%維生素 B3 及 7.81 重量%維生素 C(即 L-抗壞血酸及抗壞血酸鈉)，外加 200 μ g 葉酸於每份咀嚼組合物。

本發明之組合物可再含有一種或多種茶素沒食子酸酯 (epigallocatechin gallate)(EGCG)、CoQ10、二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)、大豆異黃酮素(soy isoflavone)及維生素 B12。再者，視需要可藉由添加甜味劑而甜化，該甜味劑如山梨糖醇、甘露糖醇、氫化葡萄糖漿及氫化澱粉水解物、高果糖玉米糖漿、甘蔗糖、甜菜糖、果膠及蔗糖素。該組合物亦可含有胺基酸、脂肪酸、蛋白質、纖維、礦物質、風味增強劑或著色劑。

當上述組合物為粉末形式時，其便於用來製備飲料、糊劑、膠凍、膠囊劑或錠劑。乳糖及玉米澱粉通常使用作為膠囊之稀釋劑及錠劑之載體。潤滑劑例如硬脂酸鎂典型地包括於錠劑中。

本發明之組合物可做為飲食添加物或醫藥調配物。作為飲食添加物時，可包括其他養分，例如礦物質或胺基酸。該組合物亦可為食物製品(食品)。本文中使用的術語「食物」廣泛地意指使用做為滋養人類及動物，以維持正常生長或加速生長，或維持活力及警覺之任何種類之液體及固體/半固體物質。人類食物製品之實例包括，但不限定

於，茶系飲料、果汁、咖啡、牛奶、膠凍、餅乾、穀製品、巧克力、點心、香草萃取物、乳製品(例如冰淇淋及優酪乳)、大豆製品(例如豆腐)及米製品。

本發明之組合物有意義地降低膽固醇及 C-反應性蛋白質濃度，及增加血紅素濃度、網狀紅血球數目及紅血球質量。例如，其在具有高於正常 C-反應性蛋白質濃度之病患及具有正常 C-反應性蛋白質濃度之病患中，均會降低 C-反應性蛋白質之濃度。再者，該組合物導致粒線體生合成 (mitochondrial biogenesis) 或駐留之增加(例如在肌肉及腦細胞中)，粒線體 DNA 損傷及粒線體喪失之降低，或者增加細胞色素 C 濃度及檸檬酸合成酶活性。因此，其在治療人類及動物之粒線體缺乏疾病上有所用。該組合物也可用於強化或維持體能或心智表現，降低體能壓力下之運動員或非運動員之感染，並促進免疫系統從高度體能運動狀態中回復。其亦可為長壽蛋白質(Sirtuin)之活性化劑。

該組合物亦可用於治療疾病或失調，諸如與 C-反應性蛋白質相關之失調，自體免疫疾病(例如多發性硬化症、甲狀腺炎、類風濕性關節炎、肌炎、狼瘡或乳糜瀉)、過敏性反應、皮膚疾病(例如濕疹、蕁麻疹或乾癬)、肺疾病(氣喘、肺纖維化或慢性阻塞性肺疾病)、前列腺炎、關節炎、腫瘤、糖尿病(第 II 型糖尿病)、性功能障礙、慢性便秘、發炎疾病(例如發炎腸疾病諸如克隆氏症或潰瘍性結腸炎)、過敏性疾病(例如：花粉症, Hay fever)、感染(例如：上呼吸道感染)、憂鬱症、神經退化

性疾病(例如閱讀障礙、動作協調障礙、自閉症、亞斯伯格症(Asperger's disease)、阿茲海默症及輕微認知障礙);用於治療腦傷害(例如對於腦之物理性損傷);用於改善專心度或情緒;用於改善免疫系統以及用於降低血中膽固醇濃度或血壓。「與 C-反應性蛋白相關之失調」係指任何會造成血中 C-反應性蛋白之數目增加之失調,諸如發炎或心血管疾病(例如動脈粥樣硬化、冠狀動脈心臟疾病、中風及周圍動脈疾病)。「腫瘤」係指良性腫瘤及惡性腫瘤(例如,白血病、結腸癌、前列腺癌、腎癌、肝癌、乳癌或肺癌)兩者。「感染」包括病毒感染和細菌感染。可以該組合物治療之病毒感染之例子包括流行性感冒、人類免疫缺陷病毒(HIV)感染及單疱疹病毒感染。感染之其他例子包括呼吸道感染、消化道感染、泌尿道感染、血液感染及神經系統感染。

再者,該組合物可用於治療上述疾病或失調之某些症狀。舉例言之,其可用於減輕多發性硬化症之某些症狀,包括肌肉無力、肌肉耗弱(wasting of muscles)、疼痛(諸如顏面疼痛或無明顯原因之疼痛)、電擊感、對於身體部分之位置之認知喪失、協調喪失(諸如在語言上)、當進行微動時抖動、迅速變換動作(例如有節律地動作)之能力喪失、以及短期或長期記憶力喪失。另一例為用於減輕感冒及流行性感冒症狀之發生率、嚴重度及/或期間。此外,該組合物可作為食品添加劑,以改善病人之生活品質。舉例言之,其可用於減少肥胖(例如作為體重控制計畫之一部分)、減緩老化過程、增加先

天免疫力；以及改善皮膚健康、性功能及消化。

此外，該組合物可用於減輕諸如基利克 (glivec)、紫杉醇 (taxol) 及黛莫芬 (tamoxifen) 等藥物進行化學治療所引起之負面副作用。其亦可用作需要補充能量之病人諸如癌症病人或愛滋 (AIDS) 病人之能量追加劑。再者，其可增加人類及動物 (例如馬) 之運動表現。

術語「改善」、「增加」、「治療」及「減輕」係指將有效量之本發明組合物投與至需要改善上述病症之一種或多種、或者上述失調之一種或多種、或該等病症或失調之一種或多種之症狀或傾向之患者，以圖改善該等病症之一種或多種，或者預防、根治、減輕、緩解、治療或緩和該等失調之一種或多種或該等病症或失調之一種或多種之症狀或傾向。術語「投與」涵蓋將本發明之組合物以任何適當形式，例如食品、飲料、錠劑、膠囊劑、懸浮液及溶液，經口或經腸道外輸送至患者。術語「腸道外」係指皮下、皮內、靜脈內、肌肉內、關節內、動脈內、滑膜內 (intrasynovial)、胸骨內、鞘內、損傷部位內 (intralesional) 及顱內注射，以及各種注射技術。術語「有效劑量」意指足以提供體能利益 (例如改良耐力) 或治療利益 (例如降低膽固醇或 C-反應性蛋白質濃度，或降低動脈粥樣硬化或心臟疾病) 之該組合物之劑量。可在活體內及試管內之研究中進行以決定最佳之投與途徑及劑量。

上述之組合物可藉由試管內檢驗測量其治療上述病症之效力而進行初步篩選，然後經由動物實驗及臨床試驗確認。其他適合之分析性及生物性檢

驗對本技藝之普通技術人士為顯而易知。例如，斛黃素之生物利用性可藉由進行藥理動力研究而量測，並藉由血漿-藥物濃度時間曲線之曲線下面積而評估。

其他範例

本說明書中所揭示之所有特徵可以任何組合方式加以組合。本說明書中所揭示之各個特徵可以相同、同等或類似目的之其他特徵代替。因此，除非另有說明，所揭示之各個特徵僅係一系列同等或類似特徵之一例。

從上述說明，熟習此技藝者可容易地確認本發明之主要特徵，並在不背離其精神或範圍下進行本發明之各種改變及修改，以適應各種用途及狀況。因此，其他範例亦可在下列申請專利範圍之範疇內。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

公告本

十、申請專利範圍：

1. 一種組合物，其包含由斛黃素、維生素 B3、維生素 C 及葉酸所組成的唯一的活性成分，其中該斛黃素、維生素 B3 及維生素 C 之重量比為 1：0.02-1：0.2-2.5。
2. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該重量比為 1：0.05-0.2：0.5-1。
3. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該重量比為 1：0.1-0.2：0.5-1。
4. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該重量比為 1：0.04：1。
5. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該重量比為 1：0.08：1。
6. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該組合物為乾燥形式。
7. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該組合物為液體形式。
8. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該組合物為食品。
9. 如申請專利範圍第 8 項之組合物，其中該食物為茶、無酒精飲料、果汁、乳品、咖啡、膠凍、冰淇淋、優酪乳、餅乾(cookies)、穀製品、巧克力或點心。
10. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該組合物為飲食添加物或醫藥調配物。
11. 如申請專利範圍第 10 項之組合物，其中該組合物為錠劑、膠囊劑、軟嚼錠或凝膠。
12. 一種以斛黃素、維生素 B3、維生素 C 及葉酸作為唯一的活性成分而用於製備在一有需要的患

者增強體能表現或促進免疫系統從高度體能運動狀態中回復之醫藥組合物之用途，其中該斛黃素、維生素 B3 及維生素 C 之重量比為 1:0.02-1:0.2-2.5。

13. 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中該醫藥組合物係以每日可提供 50 mg 至 2 g 斛黃素之量投與至該患者。
14. 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中該醫藥組合物係以每日可提供 250 mg 至 1 g 斛黃素之量投與至該患者。
15. 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中該醫藥組合物係以每日可提供 1 g 斛黃素之量投與至該患者。