



(21)申請案號：100118740

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl. : **A61K31/355 (2006.01)**

(30)優先權：2010/05/28 美國 12/790,292

(71)申請人：健康工業公司 (美國) HYGEIA INDUSTRIES, NC. (US)
美國

(72)發明人：貝拉斐爾 路易斯 BELLAFFIORE, LOUIS (US)；羅度森許 詹姆士 RADOSEVICH, JAMES A. (US)；吉利肯 艾德 GLICKEN, ED (US)

(74)代理人：陳慧玲

(56)參考文獻：

J Clin Nutr 2005; 81: 736-45

審查人員：俞樹生

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 16 頁

(54)名稱

生育三烯酚組合物

TOCOTRIENOL COMPOSITIONS

(57)摘要

本發明提供了組合製劑，其包含至少一種生育三烯酚或其衍生物與得自植物提取物的化合物的組合。所述組合物可在機能可接受的載體中提供，或者在聯合用藥中單獨地提供。在一些例子中，所述組合物可以有效降低、預防或治療醫學不良狀態，所述醫學不良狀態包括例如良性組織生長、癌前期病變、癌症、炎症、病毒感染、細菌感染、真菌感染、寄生物感染、軀體功能受損、或者由於創傷引起的細胞和組織損害、源於中風事件的細胞和/或組織損傷、源於局部缺血事件的細胞和/或組織損害。癌症預防和治療的作用機理包括端粒酶和/或血管新生抑制。

Compositional formulations are provided that comprise at least one tocotrienol or a derivative thereof, in combination with compounds derived from plant extracts. The compositions can be provided in a functionally acceptable carrier, or separately in a combined regimen. In some examples, the compositions can be effective for reducing, preventing or treating medical conditions including, for example, benign tissue growths, pre-cancerous lesions, cancer, inflammations, viral infections, bacterial infections, fungal infections, parasitic infections, impaired bodily function, or cell and tissue damage due to trauma, cell and/or tissue injury from stroke events, cell and/or tissue damage from ischemic events. The mechanism of action for cancer prevention and therapy includes telomerase and/or angiogenesis inhibition.

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本件申請案係依據於 2010 年 5 月 28 日提出目前待審中的美國申請第 12/790,292 號的優先權。

【先前技術】

維生素 E 是四種生育酚化合物(形式)、四種生育三烯酚化合物、四種生育二烯酚化合物和四種生育單烯酚化合物的家族的總名。所有這十六種化合物均具有色原烷醇環結構和側鏈。存在四種生育酚形式(α 、 β 、 δ 和 γ)，其具有完全飽和的側鏈；以及四種生育三烯酚形式(α 、 β 、 δ 和 γ)，其具有不飽和側鏈，其中雙鍵位於側鏈中的 3'、7' 和 11' 位。另外，存在四種生育二烯酚和生育單烯酚形式，其在側鏈中分別具有兩個雙鍵和一個雙鍵。生育酚、生育三烯酚、生育二烯酚和生育單烯酚中每一種的四種形式在芳香性色原烷醇環中的甲基數目和位置上彼此不同。

公認維生素 E 對健康有益，這至少部分是由於其具有抗氧化劑的功能。具體而言，生育三烯酚在其側鏈中具三個雙鍵，而不是飽和的。由於其不飽和側鏈，生育三烯酚能夠提供比生育酚更強的抗氧化劑效應。生育單烯酚和生育二烯酚在飽和度和抗氧化劑效應方面介於生育酚與生育三烯酚之間，並且已經得到鑑定。已經在自然界中諸如米糠、棕櫚果實、紅木植物種子以及某些形式的海藻等來源中鑑定出生育三烯酚。期望通過育種及基因工程細胞系來發現、建立或優化新的來源，所述基因工程細胞系包括但不限於哺乳動物、非哺乳動物動物細胞，植物細胞，其他多細胞和單細胞生物諸如藻類、真菌和細菌。基因工程植物、哺乳動物和非哺乳動物類動物也可以用來生產生育三烯酚。生育三烯酚的天然來源通常包括一種或多種生育三烯酚和一種或多種生育酚。

【發明內容】

本發明涉及生育三烯酚或其衍生物作為主要預防劑或治療劑與優選在自然界中發現的第二化合物結合用於協同製劑中的用途。

在一個方面，本發明提供了用於對受試者每日施用的組合製劑 (compositional dosage)，其包括至少一種生育三烯酚和至少一種第二組分。所述至少一種生育三烯酚可以選自 γ -生育三烯酚或 γ -生育三烯酚的衍生物、 δ -生育三烯酚或 δ -生育三烯酚的衍生物、 β -生育三烯酚或 β -生育三烯酚的衍生物以及它們的組合。所述至少一種生育三烯酚可以以約 10 mg 至約 2 g 的量存在，而所述至少一種第二組分可以以至多約 5 g 的量存在。至少一種生育三烯酚與至少一種第二組分的重量比可以是約 1:10 至約 10:1。

在一些例子中，所述至少一種第二組分可得自天然來源。在至少一個例子中，提供第二組分的混合物。在此類例子中，第二組分的混合物至少可包括薑黃提取化合物和發酵諾麗果汁化合物。

在另一方面，所述組合製劑可包括分散介質。在此類例子中，所述組合製劑可以是所述至少一種生育三烯酚和至少一種第二組分在分散介質中的懸浮液或膠體。

【實施方式】

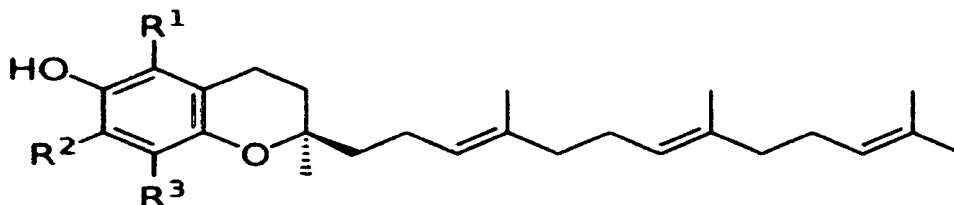
本發明的技術涉及用於對受試者每日施用的組合製劑，其中所述組合製劑含有生育三烯酚和至少一種第二組分。所述組合製劑可以是任何合適的製劑類型，包括例如用於藥物、營養或獸醫目的的製劑。本文所述的組合製劑優選包含治療有效量的所述至少一種生育三烯酚和至少一種第二組分，並且可通過多種可能的遞送途徑用於預防或治療一種或更多種醫學不良狀態，包括例如良性組織生長、癌前期病變、癌症、炎症、病毒感染、細菌感染、真菌感染、寄生物感染、軀體功能受損、或者由於創傷引起的細胞和組織損害、源於中風事件的細胞和/或組織損傷、源於局部缺血事件的細胞和/或組織損害。這包括這些組合製劑作為端粒酶和/或血管新生抑制劑的具體用途。本文所述的組合製劑可作為治療方案的一部分、單獨或者與治療這些醫學不良狀態 (medical conditions) 的其他方法相結合而施用給受試者，所述其他方法包括例如手術、放療和化療。

每日(其表示在任何指定的 24 小時期間)可將總的組合製劑在一個或多個單位中施用給受試者。另外，生育三烯酚組分和至少一種第二

組分可配製在一起或單獨施用。在一個例子中，總的組合製劑或其單獨份數可包含在適於任何合適類型的施用的遞送系統中，所述施用類型包括但不限於口服、局部、眼內、腸胃外、鼻內、靜脈、肌內或皮下。在局部施用的一些例子中，遞送系統可以是油膏或乳膏，或者可利用藥物貼片(drug patch)技術來遞送。在口服施用的一些例子中，遞送系統可以是膠囊如明膠膠囊、片劑、液體溶液、懸浮劑或酏劑。在其他例子中，總的組合製劑或其單獨份數可摻入營養飲料或食品中，所述營養飲料或食品包括但不限於黃油、花生醬、谷類、堅果包衣(nut coatings)、人造黃油、肉和加工肉類、湯、濃湯等。將所述組合製劑摻入營養食品或飲料中可通過任何合適的方法來完成，包括但不限於通過可保持維生素效力的常規程式，諸如低熱、惰性氣氛摻合。

受試者可以是任何適宜年齡的人，並且優選為已達成年的男性或女性。可選地，受試者可以是動物，包括哺乳動物和非哺乳動物，並且例如可以是人類通常飼養作為家庭寵物的動物，諸如狗、貓、鳥或魚。

本發明技術的組合製劑可包括量為約 10 mg 至約 2 g、優選量約 50 mg 至約 1 g 的至少一種生育三烯酚。生育三烯酚通常具有下述化學結構：



在 α -生育三烯酚中， R^1 是 Me， R^2 是 Me， R^3 也是 Me。在 β -生育三烯酚中， R^1 是 Me， R^2 是 H， R^3 是 Me。在 γ -生育三烯酚中， R^1 是 Me， R^2 是 Me， R^3 是 H。在 δ -生育三烯酚中， R^1 是 Me， R^2 是 H， R^3 也是 H。

生育單烯酚和生育二烯酚結構上類似於上面的生育三烯酚，不同之處在於飽和度，與生育三烯酚中的三個雙鍵和生育酚中的沒有雙鍵相比，生育單烯酚在尾鏈(tail chain)中具有一個雙鍵，而生育二烯酚在尾鏈中具有兩個雙鍵。

用於本發明組合物的生育三烯酚可包括任何生育三烯酚或生育三烯酚衍生物。生育三烯酚衍生物可屬於任何合適的類型，並且優選屬

於增加組分的吸附速率和作用持續時間的類型。因此，本文討論的“至少一種生育三烯酚”可包括生育三烯酚的一種或更多種形式，包括 α -生育三烯酚、 β -生育三烯酚、 δ -生育三烯酚和 γ -生育三烯酚，任何形式的生育三烯酚的衍生物，或者生育三烯酚形式和/或任何形式的生育三烯酚衍生物的組合。在一些例子中，本文描述的組合製劑包括至少 γ -生育三烯酚或 γ -生育三烯酚衍生物。在其他例子中，所述組合製劑可包括至少 δ -生育三烯酚或 δ -生育三烯酚衍生物。在仍進一步的例子中，本文描述的組合製劑包括至少 γ -生育三烯酚或 γ -生育三烯酚衍生物和至少 δ -生育三烯酚或 δ -生育三烯酚衍生物。

在一些例子中，組合製劑不含生育酚或基本不含生育酚。基本不含生育酚是指組合製劑含有的生育酚量為組合製劑重量的約 5% 或更少。此類不含生育酚的組合製劑可含有量為組合製劑重量的約 0 wt% 至約 5 wt%、優選組合製劑重量的約 0 wt% 至約 2 wt% 的生育酚。在一些例子中，所述組合製劑含有的生育酚量為組合製劑重量的約 0.5%、約 1%、約 1.5%、約 2%、約 2.5%、約 3%、約 3.5%、約 4% 或約 4.5%。

為生產包括特定生育三烯酚類型的組合製劑並且為生產基本不含生育酚的那些組合製劑，需要對能得自各種來源的生育三烯酚進行分離和隔離。對所需的生育三烯酚進行分離的一個例子描述在授予 Bellafiore 等的美國專利 6,395,915 中，該專利的公開內容因此以其全部並入作為參考。在一些例子中，所述組合製劑可包括已從生育三烯酚來源分離的 γ -生育三烯酚，並且還可包括已從生育三烯酚來源分離的生育三烯酚的組合。

本發明技術的組合製劑還可包括至少一種第二組分，其可以以至多約 5 g 的量存在。可選擇至少一種第二組分的量，使得至少一種生育三烯酚與至少一種第二組分的重量比為約 1:10 至約 10:1。

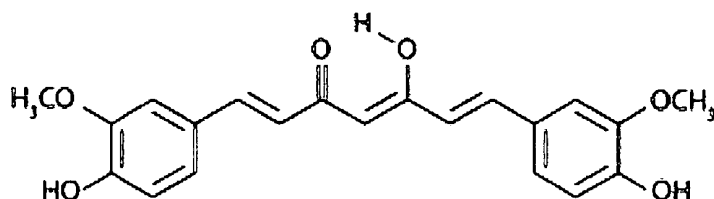
在一個優選的例子中，至少一種第二組分得自天然來源。不束縛於任何特定理論，據信得自天然來源的第二組分可含有類似物或其他天然存在的化合物，其與組合製劑的其他組分結合能夠提供協同或直接作用。然而，自然產物的提取物，諸如薑黃提取物，在濃度和純度水平上可能變化很大，其包括天然存在的雜質和異構體、殺蟲劑、除草劑和重金屬，這取決於來源的類型以及所採用的提取技術及最終的濃縮過程。提取技術的例子可包括溶劑提取、超臨界流體提取或蒸餾。

因此，在製備本發明技術的組合製劑時，期望監控每種第二組分的純度並測試質量控制，以及調整每種第二組分的劑量以確保所需的量存在於所需的組合製劑中。

在一些例子中，合成化合物可用作主要(即生育三烯酚)或第二組分。然而，合成方法可導致副產物產生或者雜質引入，它們可具有與所需組分的效果相反或競爭的效果。一個熟知的歷史例子是沙利多邁(thalidomide)的生產，其產生所需化合物的旋光異構體(對映體)，其中'S'對映體是致畸的，而'R'異構體是有效的鎮靜劑。因此，優選的是，合成化合物應當基本不含潛在有毒的、拮抗的或其他不希望的副產物或雜質，而且它們應當被證明具有與得自天然來源的組分相當的吸附、分佈、代謝、排泄和毒性曲線，並且還優選具有相等的生物等效性。

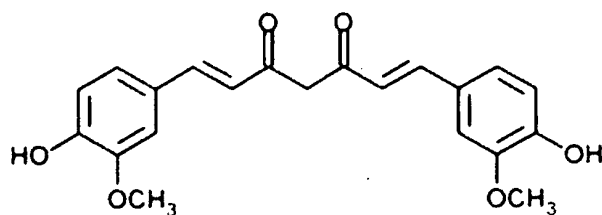
在一些例子中，至少一種第二組分可以是薑黃提取化合物、β-胡蘿蔔素、鋸棕櫚(saw palmetto)提取化合物、發酵諾麗果汁(noni juice)化合物、L-抗壞血酸、蘆薈化合物、歐白英(Solanum Dulcamara)提取化合物、雷公藤紅素(Celastrol)、山竹(藤黃科)果皮(Garcinia mangostana L. (Guttiferae) pericarp)提取化合物、蘆丁(rutin)、槲皮素(quercetin)、銀杏(ginkgo bilboa)提取化合物、聖羅勒(ocimum sanctum)提取化合物、迷迭香提取化合物、藍莓提取化合物、催眠睡茄(Withania somnifera Dunal)提取化合物、紅景天(Rhodiola)提取化合物、北五味子(Schizandra berry)提取化合物、或其組合物。如上所述，任何第二組分可得自天然來源或者可以是合成的。應當理解，術語“提取化合物”是指可得自特定天然來源提取物的任何和所有化合物，而且此類化合物的合成形式也包括在內。

薑黃提取化合物可包括薑黃素、去甲氧基薑黃素和雙去甲氧基薑黃素。薑黃素是發現於辛香料薑黃中的主要類薑黃色素。薑黃素通常具有下述化學結構：

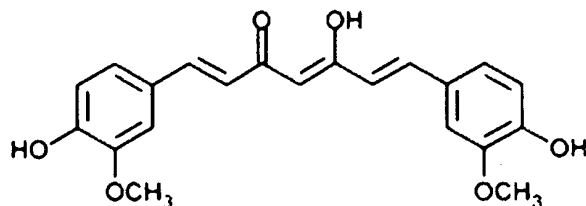


薑黃素可以至少兩種互變異構形式存在，即酮式和烯醇式。酮式

通常具有下述化學結構：



薑黃素的烯醇式通常具有下述化學結構：



β -胡蘿蔔素被認為具有抗氧化劑和潛在的抗癌活性。然而，已利用合成來源的 β -胡蘿蔔素進行的研究表明 β -胡蘿蔔素可引發癌症，這可能與存在于合成來源材料中的雜質有關，所述雜質諸如不希望的反應副產物或痕量級的未消耗反應物本身。

L-抗壞血酸可見于數種天然來源中，其可使其他製劑化合物的吸附或利用率增加以及提供其自身益處。

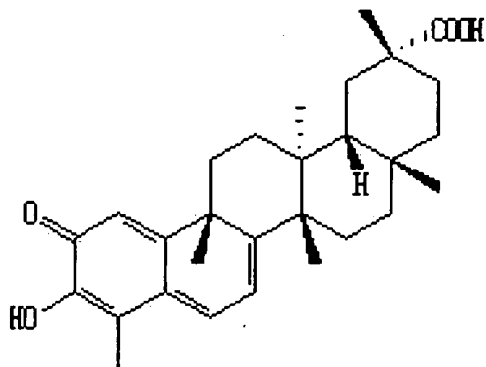
鋸棕櫚也稱為鋸葉棕(*Serenoa repens*)、鋸齒棕/沙巴棕(*Sabal serrulatum*)以及其他可選名稱，是目前歸類于藍棕屬中的唯一種類，並且其是一種天然草藥，已被證明是一種有效的抗雄激素物質。

發酵諾麗果汁化合物可得自海巴戟(*Morinda citrifolia*)，其通常被稱為檄樹(*great morinda*)、印度桑樹(*Indian mulberry*)、Nunaakai、Dog Dumpling、Mengkudu、beach mulberry、大溪地諾麗(*Tahitian noni*)、諾麗(*noni*)、嘔吐果(*vomit fruit*)和奶酪果(*cheese fruit*)。海巴戟是屬於咖啡科茜草科的一種樹。諾麗果汁可含有很多植物化學品，包括木酚素、低聚糖和多糖、黃酮類化合物、環烯醚萜類化合物、脂肪酸、東莨菪內酯、兒茶酚、 β -穀甾醇、虎刺醛和生物鹼。發酵諾麗果汁化合物可用於治療很多種醫學不良狀態，包括但不限於關節炎、動脈粥樣硬化、良性病變、膀胱感染、癰、腸病、燒傷、癌症、慢性疲乏綜合症、迴圈衰弱、感冒、感冒瘡、便秘、糖尿病、藥癮、眼炎症、發熱、骨折、胃潰瘍、齦炎、頭痛、心臟病、高血壓、改善消化、免疫力衰弱、消化不良、腎臟疾病、瘧疾、經期痙攣、月經紊亂、口瘡、癌前期病變、

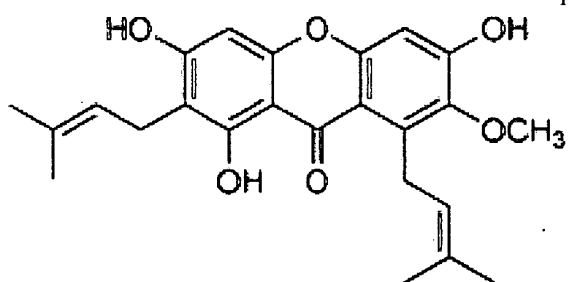
呼吸系統病症、癬、鼻竇炎、皮膚炎症、扭傷、中風、鵝口瘡、創傷，並且它們還可以充當抗凝血劑。

歐白英(*Solanum Dulcamara*)包括 trailing nightshade、bittersweet、trailing bittersweet、climbing nightshade、blue bindweed、bitter nightshade、fellenwort、山茱萸(dogwood)、woody nightshade、poisonflower、poisonberry、snakeberry 和 scarlet berry。

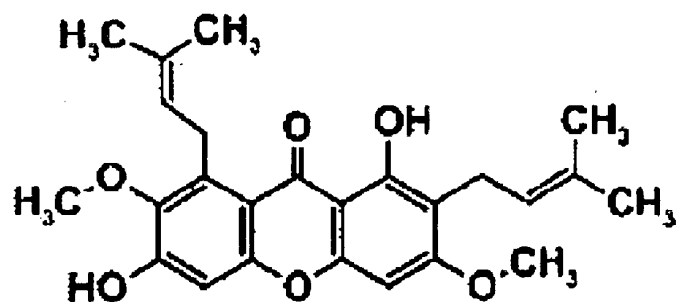
雷公藤紅素(celastrol)是一種存在於衛矛科植物中的醌-亞甲基三萜烯(quinone methide triterpene)，並且已知其具有多種藥理學活性。例如，其已經用於治療患有哮喘的人的呼吸問題，因為其是一種長效支氣管擴張藥，作用是幫助保持氣道開放。其也已經用於治療自身免疫病、慢性炎症和神經變性疾病。其也已經顯示可抑制癌細胞增殖並誘導白血病細胞死亡。研究還顯示雷公藤紅素具有與抗感染性質相關的藥理學活性。一種常見的雷公藤紅素來源發現於雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook F)中，其是一種像常春藤的藤本植物。雷公藤紅素通常具有下述化學結構：



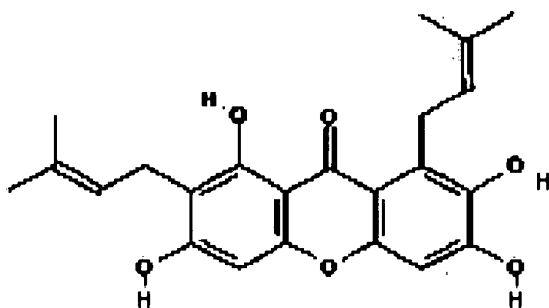
山竹(藤黃科)果皮提取化合物可包括呔山酮(xanthones)諸如山竹果呔吨酮(mangostinone)、 α -棟子素、 β -棟子素、 γ -棟子素、gartanin、garcinone E、1,5-二羥基-2-(3-甲基丁-2-烯基)-3-甲氧基呔山酮和 1,7-二羥基-2-(3-甲基丁-2-烯基)-3-甲氧基呔山酮。山竹(藤黃科)果皮提取化合物還可包括木聚糖、低聚糖和多糖、黃酮類化合物、環烯醚萜類化合物、脂肪酸、東莨菪內酯、兒茶素、 β -穀甾醇、虎刺醛和生物鹼。此處提供了某些山竹(藤黃科)果皮提取化合物的化學結構的一些例子，用作參考。例如， α -山竹果通常具有下述化學結構：



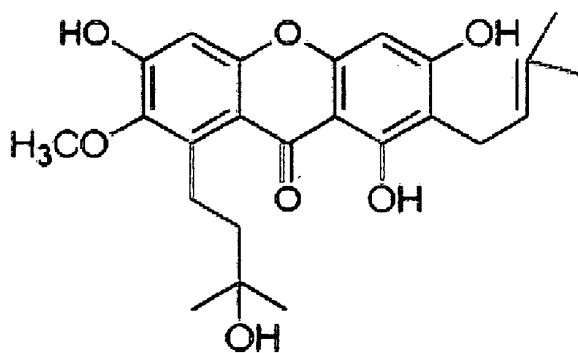
β -山竹果通常具有下述化學結構：



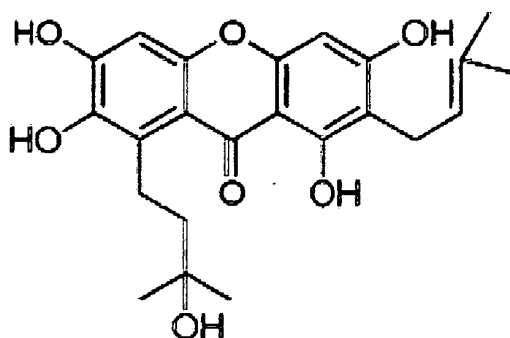
γ -山竹果通常具有下述化學結構：



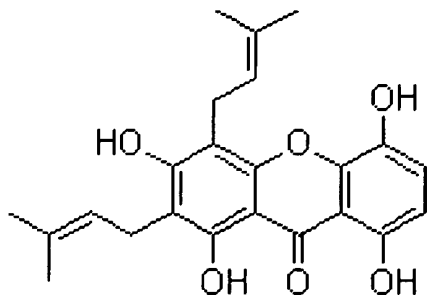
Garcinone D 通常具有下述化學結構：



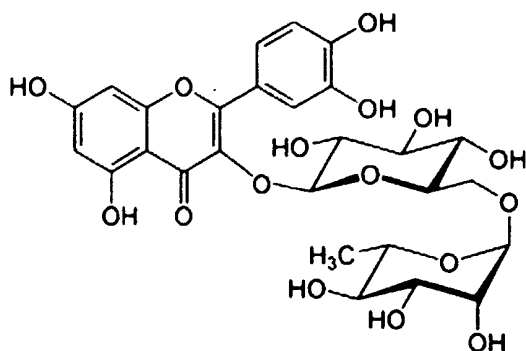
Garcinone C 通常具有下述化學結構：



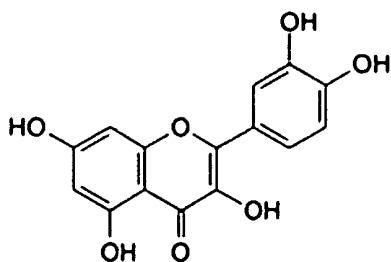
Gartanin 通常具有下述化學結構：



蘆丁是與槲皮素和蘆丁糖有關的糖苷，並且也被稱為芸香苷、芸香素(phytomelin)、sophorin、biturin、芸香酸、bitrutin forte、三水合芸香苷(rutin trihydrate)、globularicitrin、violaquercitrin、槲皮素-3-芸香糖苷、維生素 P 和 sophorin。其可發現於很多植物中，包括例如酸果蔓、桑葢、蕎麥、蘆筍、檸檬、酸橙、柑橘、葡萄柚。蘆丁通常具有下述化學結構：

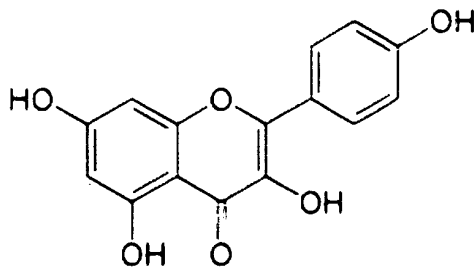


槲皮素也稱為槲皮素、Meletin、Quercetine、Xanthaurine、Quercetol、Quercitin、Quertine 和 Flavin meletin。其可用於幫助預防和治療幾種醫學不良狀態，包括例如癌症、白內障、支氣管炎、過敏、炎症、前列腺炎、哮喘和高血壓。槲皮素通常具有下述化學結構：



銀杏提取化合物可包括銀杏黃酮。山柰醇(kaempferol)，有時也稱為 Swartziol、Kempferol、Populnetin、Trifolintin、Rhamnolutin、Rhamnolutein、Pelargidenolon 和 Robigenin，是銀杏黃酮中的一種成分。最近的研究表明，荜非醇可具有抗腫瘤活性，有效抑制胰腺癌細胞增殖並誘導癌細胞編程性細胞死亡。在治療胰腺癌時荜非醇作為輔助療

法也可以具有臨床應用。茨非醇通常具有下述化學結構：



聖羅勒也稱為 holy basil。得自聖羅勒的一些提取化合物包括齊墩果醇酸、熊果酸、迷迭香酸、丁香酚、香芹酚、芳樟醇和丁子香烯。

迷迭香提取化合物可包括鼠尾草酸、迷迭香酸、樟腦、咖啡酸、熊果酸、樺木(腦)酸、迷迭香二酚和迷迭香酚鼠尾草酸。鼠尾草酸例如可以保護大腦免受自由基損害，降低中風和神經變性疾病如阿茲海默症和路格氏病的風險。

藍莓提取化合物可包括植物化學品，其可顯示多種抗癌性質，包括例如抑制三陰性乳腺癌生長。

催眠睡茄提取化合物可得自催眠睡茄植物的根或葉，催眠睡茄植物也稱為南非醉茄(Ashwagandha)或印度人參。催眠睡茄提取化合物可含有生物活性睡茄交酯，其可抑制環加氧酶、脂質過氧化和腫瘤細胞增殖。植物催眠睡茄廣泛用在阿育吠陀醫藥體系(Ayurvedic system of medicine)中，治療腫瘤、炎症、關節炎、哮喘和高血壓。

紅景天提取化合物可得自紅景天根(也稱為 Golden Root、Roseroor 或 Aaron's Rod)，並且可以有效改善情緒和減輕與癌症相關的抑鬱。

北五味子提取化合物可得自北五味子(也稱為 Schizandra chinensis)。北五味子提取化合物中可包含的化學成分包括例如五味子素、去氧五味子素、五味子酚、五味子醇、倍半萜烯、檸檬醛、豆甾醇、維生素 C 和維生素 E。北五味子已經用在傳統中藥中，以支援健康機能內分泌系統和消化系統，支援正常肝功能，以及當涉及腎臟系統時作為恢復期滋補草藥。

蘆薈提取化合物可包括大黃素、乙酰嗎喃、aloeide 和二(2-乙基己基)鄰苯二甲酸酯(DEHP)。這些化合物可具有免疫調節和抗癌效果。蘆薈化合物也已經用於治療便秘、治療燒傷、癒合創傷、治療牛皮癬、凍瘡、潰瘍性結腸炎和糖尿病。

每種可能的第二組分的優選量取決於該組分而可變。例如，第二組分可包括至多約 1 g 的薑黃提取化合物、至多約 1 g 的 β -胡蘿蔔素、至多約 1 g 的鋸棕櫚提取化合物、至多約 5 g 的發酵諾麗果汁化合物、至多約 5 g 的 L-抗壞血酸、至多約 500 mg 的歐白英提取化合物、至多約 500 mg 的雷公藤紅素、至多約 500 mg 的山竹(藤黃科)果皮提取化合物、至多約 1 g 的蘆丁、至多約 1 g 的槲皮素、至多約 1 g 的銀杏提取化合物、至多約 1 g 的聖羅勒提取化合物、至多約 1 g 的迷迭香提取化合物、至多約 1 g 的藍莓提取化合物、至多約 1 g 的催眠睡茄提取化合物、至多約 1 g 的紅景天提取化合物、至多約 1 g 的北五味子提取化合物或至多約 5 g 的蘆薈提取化合物。

一些通常優選的第二組分包括薑黃提取化合物、發酵諾麗果汁化合物和 L-抗壞血酸。當利用 L-抗壞血酸時，其可優選以約 5 mg 至約 3,000 mg 的量存在於組合製劑中。進一步地，L-抗壞血酸可以優選以至少一種天然鹽的形式存在。另外，可以優選用於治療某些醫學不良狀態的其他第二組分。例如，鋸棕櫚提取化合物是所述組合製劑中一種優選的第二組分，用於治療或預防前列腺癌。

所述組合製劑的一些例子包括第二組分的混合物。優選地，第二組分的混合物可以以至多約 5 g 的量存在，並且至少一種生育三烯酚與第二組分混合物的重量比可以是約 1:10 至約 10:1。在一個例子中，第二組分混合物至少可包括薑黃提取化合物和發酵諾麗果汁化合物。

在一些例子中，組合製劑可包含在載體或分散介質內。在一些例子中，至少一種生育三烯酚和至少一種第二組分可以是在分散介質中的懸浮液或膠體。所述分散介質可包括至少一種物質諸如芝麻油、橄欖油、低芥酸菜子油、植物油、玉米油、胡桃油、礦物油、橙油、杏仁油、米糠油、花生油、椰子油、棕櫚油提取物、動物油脂、卵磷脂、甘油及它們的組合。優選地，分散介質不含生育酚，或者基本不含生育酚，如上所述。

實施例 1：

可製備前列腺健康製劑作為組合製劑，其可具有治療前列腺疾病諸如前列腺癌和前列腺增生的功效。該組合製劑可在一個或更多個單

元中施用，其中每個單元包含兩個膠囊(囊形片(gel caps))以每天口服施用 5 次，其中每個膠囊含有 200 mg γ -生育三烯酚、75 mg δ -生育三烯酚、100 mg 薑黃提取物和 200 mg 鋸棕櫚提取物，其可在不含生育酚的芝麻油分散介質中製備。

實施例 2：

可製備乳房健康製劑作為組合製劑，其可具有作為乳腺癌預防藥的功效。該組合製劑可包括兩個膠囊(囊形片)以每日口服施用，其中每個膠囊含有 100 mg γ -生育三烯酚、25 mg δ -生育三烯酚、100 mg 薑黃提取物和 50 mg 作為抗壞血酸鈣的 L-抗壞血酸，其可在不含生育酚的芝麻油分散介質中製備。該組合製劑也可包括 100 ml 發酵諾麗果汁和 100 ml 山竹果汁，其可與膠囊分開口服施用。

根據上述內容，應理解的是，儘管為闡述的目的本文已經描述了具體實施例，但是可以進行各種修改而不背離本公開的精神或範圍。因此，所需的是，上述詳述被認為是闡述性而非限定性的，而且應當理解，包括所有等價物在內的所附申請專利範圍請求意圖特定指出並清楚地要求保護所要保護的發明物。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

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)

修正

本 年 月 日

補充

104. 4. 29

※ 申請案號：100-11-8740

※ 申請日：100. 5. 27

※ IPC 分類：

A61K 31/355 (2006.01).

一、發明名稱：(中文/英文)

生育三烯酚組合物/Tocotrienol Compositions

二、中文發明摘要：

本發明提供了組合製劑，其包含至少一種生育三烯酚或其衍生物與得自植物提取物的化合物的組合。所述組合物可在機能可接受的載體中提供，或者在聯合用藥中單獨地提供。在一些例子中，所述組合物可以有效降低、預防或治療醫學不良狀態，所述醫學不良狀態包括例如良性組織生長、癌前期病變、癌症、炎症、病毒感染、細菌感染、真菌感染、寄生物感染、軀體功能受損、或者由於創傷引起的細胞和組織損害、源於中風事件的細胞和/或組織損傷、源於局部缺血事件的細胞和/或組織損害。癌症預防和治療的作用機理包括端粒酶和/或血管新生抑制。

三、英文發明摘要：

Compositional formulations are provided that comprise at least one tocotrienol or a derivative thereof, in combination with compounds derived from plant extracts. The compositions can be provided in a functionally acceptable carrier, or separately in a combined regimen. In some examples, the compositions can be effective for reducing, preventing or treating medical conditions including, for example, benign tissue growths, pre-cancerous lesions, cancer, inflammations, viral infections, bacterial infections, fungal infections, parasitic infections, impaired bodily function, or cell and tissue damage due to trauma, cell and/or tissue injury from stroke events, cell and/or tissue damage from ischemic events. The mechanism of action for cancer prevention and therapy includes telomerase and/or angiogenesis inhibition.

七、申請專利範圍：

1. 用於對受試者每日施用的組合製劑，所述組合製劑包含：
至少一種生育三烯酚，其量為 10 mg 至 2 g，所述至少一種生育三烯酚為經過分離且實質上不含生育酚，且由 γ -生育三烯酚及 δ -生育三烯酚構成；
至少一種第二組分，所述至少一種第二組分的存在量至多為 5g；
其中所述至少一種第二組分包含 L-抗壞血酸或鋸棕櫚提取化合物二者之至少其中之一；且
所述至少一種經分離的生育三烯酚與所述至少一種第二組分的重量比是 1:10 至 10:1。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的組合製劑，其中所述至少一種經分離的生育三烯酚的存在量為 50 mg 至 1g。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述的組合製劑，其中所述至少一種第二組分得自天然來源。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述的組合製劑，其中所述至少一種第二組分更包含至少一組分，其選自薑黃提取化合物、 β -胡蘿蔔素、發酵諾麗果汁化合物、歐白英提取化合物、雷公藤紅素、山竹(藤黃科)果皮提取化合物、蘆丁、槲皮素、銀杏提取化合物、聖羅勒提取化合物、迷迭香提取化合物、藍莓提取化合物、催眠睡茄提取化合物(*Withania somnifera* Dunal extract compounds)、紅景天提取化合物、北五味子提取化合物、蘆薈提取化合物及它們的組合。
5. 如申請專利範圍第 4 項所述的組合製劑，其中所述至少一種第二組分選自至多 1 g 的薑黃提取化合物、至多 1 g 的 β -胡蘿蔔素、至多 1 g 的鋸棕櫚提取化合物、至多 5 g 的發酵諾麗果汁化合物、至多 5 g 的 L-抗壞血酸、至多 500 mg 的歐白英提取化合物、至多 500 mg 的雷公藤紅素、至多 500 mg 的山竹(藤黃科)果皮提取化合物、至多 1 g 的蘆丁、至多 1 g 的槲皮素、至多 1 g 的銀杏提取化合物、至多 1 g 的聖羅勒提取化合物、至多 1 g 的迷迭香提取化合物、至多 1 g 的藍莓提取化合物、至多 1 g 的催眠睡茄提取化合物(*Withania somnifera* Dunal extract compounds)、至多 1 g 的紅景天提取化合物、至多 1 g 的北五味子提取化合物、至多 5 g 的蘆薈提取化合物及它們的組合。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述的組合製劑，其包含 5 mg 至 3,000 mg 的 L-抗壞血酸。
7. 如申請專利範圍第 4 項所述的組合製劑，其中所述 L-抗壞血酸以至少一種天然鹽的形式存在。

8. 如申請專利範圍第 1 項所述的組合製劑，其中所述組合製劑包含所述至少一種經分離的生育三烯酚和所述至少一種第二組分在分散介質中的懸浮液或膠體。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述的組合製劑，其中所述分散介質包含至少一種選自以下的物質：芝麻油、橄欖油、低芥酸菜子油、植物油、玉米油、胡桃油、礦物油、橙油、杏仁油、米糠油、花生油、椰子油、棕櫚油提取物、動物油脂、卵磷脂、甘油及它們的組合。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述的組合製劑，其中所述至少一種經分離的生育三烯酚包含經分離的 γ -生育三烯酚以及經分離的 δ -生育三烯酚。

11. 如申請專利範圍第 1 項所述的組合製劑，其中所述組合製劑包含：
經分離的 γ -生育三烯酚，其實質上不含生育酚，其量為 200 mg 至 400 mg；

經分離的 δ -生育三烯酚，其實質上不含生育酚，其量為 50 mg 至 150 mg；

薑黃提取物，其量為 150 mg 至 250 mg；

L-抗壞血酸或鋸棕櫚提取化合物二者之至少其中之一；和

分散介質，其包含至少一種選自以下的物質：芝麻油、橄欖油、低芥酸菜子油、植物油、玉米油、胡桃油、礦物油、橙油、杏仁油、米糠油、花生油、椰子油、棕櫚油提取物、動物油脂、卵磷脂、甘油及它們的組合。

12. 如申請專利範圍第 1 項所述的組合製劑，其中所述組合製劑包含在適於口服施用的遞送系統中，所述遞送系統選自膠囊、片劑、液體溶液、懸浮劑和酏劑。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：