



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201106959 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：099116326

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 21 日

(51)Int. Cl. : *A61K36/284 (2006.01)*
A61P1/12 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/22 南韓

10-2009-0045167

(71)申請人：S K 化學公司 (南韓) SK CHEMICALS CO., LTD. (KR)
南韓

(72)發明人：宣垣碩 SUN, WON SUCK (KR)；金澤洙 KIM, TAEK-SU (KR)；金雄植 KIM, WOONG SIK (KR)；琴道承 KUM, DO-SEUNG (KR)；柳根鎬 RYU, KEUN-HO (KR)；李海仁 RHEE, HAE-IN (KR)；全孝鎮 JEON, HYO JIN (KR)；閔東銑 MIN, DONG SUN (KR)；朴良惠 PARK, YANG HAE (KR)；孫玄株 SON, HYUN-JOO (KR)；朴銀珠 PARK, EUN-JU (KR)；李峰鏞 LEE, BONG-YONG (KR)；南宮好珍 NAMGUNG, HOJIN (KR)；朴珉爽 PARK, MINSEOK (KR)；吳義喆 OH, EUICHAUL (KR)

(74)代理人：吳冠賜；楊慶隆；蘇建太

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：6 共 27 頁

(54)名稱

用於預防或治療腸躁症之組成物

COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING IRRITABLE BOWEL SYNDROME

(57)摘要

本發明係有關於一種用於預防或治療腸躁症之組成物或方法。本發明係使用北鮮白朮根莖萃取物，較佳為北鮮白朮根莖乙醇水溶液萃取物，更佳為北鮮白朮根莖之 35-65v/v% 乙醇水溶液萃取物，以治療或預防腸躁症病症。北鮮白朮根莖萃取物具有極佳抑制內臟過敏反應之抑制效果，或改善因壓力或腸道刺激所導致之排泄異常。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201106959 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：099116326

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 21 日

(51)Int. Cl. : *A61K36/284 (2006.01)*
A61P1/12 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/22 南韓

10-2009-0045167

(71)申請人：S K 化學公司 (南韓) SK CHEMICALS CO., LTD. (KR)
南韓

(72)發明人：宣垣碩 SUN, WON SUCK (KR)；金澤洙 KIM, TAEK-SU (KR)；金雄植 KIM, WOONG SIK (KR)；琴道承 KUM, DO-SEUNG (KR)；柳根鎬 RYU, KEUN-HO (KR)；李海仁 RHEE, HAE-IN (KR)；全孝鎮 JEON, HYO JIN (KR)；閔東銑 MIN, DONG SUN (KR)；朴良惠 PARK, YANG HAE (KR)；孫玄株 SON, HYUN-JOO (KR)；朴銀珠 PARK, EUN-JU (KR)；李峰鏞 LEE, BONG-YONG (KR)；南宮好珍 NAMGUNG, HOJIN (KR)；朴珉爽 PARK, MINSEOK (KR)；吳義喆 OH, EUICHAUL (KR)

(74)代理人：吳冠賜；楊慶隆；蘇建太

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：6 共 27 頁

(54)名稱

用於預防或治療腸躁症之組成物

COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING IRRITABLE BOWEL SYNDROME

(57)摘要

本發明係有關於一種用於預防或治療腸躁症之組成物或方法。本發明係使用北鮮白朮根莖萃取物，較佳為北鮮白朮根莖乙醇水溶液萃取物，更佳為北鮮白朮根莖之 35-65v/v% 乙醇水溶液萃取物，以治療或預防腸躁症病症。北鮮白朮根莖萃取物具有極佳抑制內臟過敏反應之抑制效果，或改善因壓力或腸道刺激所導致之排泄異常。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種用於預防或治療腸躁症之醫藥組成物、及其醫藥用途。

【先前技術】

腸躁症(Irritable Bowel Syndrome, IBS)係為一種慢性疾病，其在無任何可測得之組織病因下，伴隨有腹部疼痛；如慢性且重複之腹脹等腹部不適；以及如腹瀉及便秘等異常排泄症狀等。腸躁症的症狀可能會因生理因素或壓力而惡化。IBS可分為腹瀉型IBS、便秘型IBS或腹痛型(pain-predominant)IBS，而IBS一般係依據症狀治療。30.8%的韓國IBS病患多屬腹瀉型IBS，24.6%屬便秘型IBS，而44.6%患者則為腹瀉及便秘症狀交互產生。

治療IBS藥物可分為治療其一症狀之兩種藥物、以及舒緩整體症狀之藥物。治療腹部疼痛之藥物包括平滑肌鬆弛劑(smooth muscle relaxant)、抗抑制劑(antidepressant)、鴉片促進劑(opioid agonist)等；治療腹瀉型IBS藥物則包括纖維素製劑(fiber preparation)、緩和劑(alleviator)、5-HT₄激動劑(agonist)等；而治療便秘型IBS藥物則包括抗抑制劑、5-HT₃激動劑等。然而，5-HT相關藥物因其副作用，故其用藥受到限制，故目前僅有少數藥物可用於治療IBS。因此，目前僅可以舒緩IBS症狀之方式治療IBS，而治療效果不盡理想[TT. Ashburn *et al.*, Nat. Rev. Drug Discov., 5(2),

p 99-100, 2006; MJG Farthing, *BMJ.*, 330, p 429-430, 2005; and MJG. Farthing, *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 18(4), p 773-786, 2004]。

同時，神經激肽(neurokinin, NK)受體可分為NK1、NK2及NK3等次類型，其係為一種可與速激肽(tachykinin)家族結合之受體，其中速激肽係為一種作用於中樞神經系統及周邊神經系統之神經胜肽(neuropeptides)，如物質P(substance P, SP)、神經激肽A、神經激肽B等[S. Harrison *et al.*, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 33: p 555-576, 2001]。這類NK受體係存在於如腦部扁桃體(amygdala)、海馬區(hippocampus)、下視丘(hypothalamus)、紋狀體(corpus striatum)及脊髓(spinal cord)之中樞神經系統，或如皮膚、發炎細胞、消化系統、呼吸系統、心血管系統等周邊神經系統，且NK受體係與腸道活動與腸道刺激極度相關[JH. La *et al.*, *World J. Gastroenterol.*, 11(2), p 237-241, 2005; MS Kramer, *Science*, 281(5383) p 1624-1625. 1998; and G. J. Sanger., *Br. J. Pharmacol.*, 141, p 1303-1312, 2004]。近年來，NK受體之拮抗劑係依照NK受體生理功能而研究出來，以發展IBS之新穎藥物[R. A. Duffy, *Expert Opin. Emerg. Drugs*, 9(1), 2004; M. Camilleri, *Br. J. Pharmacol.*, 141, p 1237-1248, 2004; G. J. Sanger., *Br. J. Pharmacol.*, 141, p 1303-1312, 2004; and A. Lecci *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 141, p 1249-1263, 2004]。

至今，已知各種中藥(如土木香(*Inula helenium*)、茯苓(*Poria cocos*)菌絲、朝鮮當歸(*Angelica gigas*)、山芍藥

(*Paeonia japonica*)、薄葉野山藥(*Dioscorea japonica*)、吳茱萸(*Evodia officinalis*)、枳殼砧(trifoliate orange))已可有效舒緩IBS，但這些中藥於IBS代表性評估模型之結腸直腸膨脹(Colorectal Distension, CRD)模型中卻未展現顯著療效。因IBS係為一伴隨有多種症狀之慢性疾病，如腹部疼痛、腹脹等，且伴隨有如便秘、腹瀉等排泄異常之疾病，故IBS明顯不同於簡單的腹部疼痛、簡單的腹瀉、或簡單的便秘。因此，需一同評估含疼痛舒緩效果、改善排泄異常等各種症狀，以判斷一IBS藥物是否具有治療效果。

【發明內容】

因此，本發明之主要目的係在提供一種用於預防或治療腸躁症之醫藥組成物，以及有效預防或治療腸躁症之方法。

為達成上述目的，本發明係提供一種用於預防或治療腸躁症(IBS)之組成物，包括：一北鮮白朮(*Atractylodes japonica*)根莖萃取物，以作為一活性劑。此外，本發明亦提供一種治療或預防腸躁症之方法，包括：投予一治療有效劑量之北鮮白朮根莖萃取物至一所需主體。

本發明之發明者證實，北鮮白朮根莖萃取物可抑制內臟疼痛刺激，且可幫助因壓力或腸道刺激所導致之排泄異常；同時，本發明之發明者藉由證實該萃取物可透過上述功效而可有效於治療或預防IBS而完成本發明。本發明之萃取物效果，被認為是萃取物可透過中樞神經系統之疼痛反

應(nociceptive)機制，抑制與感覺傳遞及腸道活動有關之NK受體，但本發明並不僅限於此種藥理機制。

特別是，本發明係依據北鮮白朮根莖萃取物於IBS之治療效果，係優於如平江白朮(*Atractylodes macrocephala*)、北蒼朮(*Atractylodes lancea*)等其他白朮屬植物治療效果。

本發明之北鮮白朮根莖萃取物可依照本技術領域已知之萃取方法所製得。亦即，本發明之萃取物可藉由將根莖於陰涼處乾燥並切成片狀；以一定體積之萃取溶液萃取切短的根莖1至20次；而後選擇性的濃縮(減壓)、乾燥或純化所得產物。更詳細而言，在使用溶劑萃取活性物質的過程中，(a) 萃取製程係使用一用以防止萃取溶液蒸發之冷凝裝置，在50-100°C下萃取1-20小時；或者(b) 萃取製程可將根莖在過量的溶劑下，於5-37°C下浸泡0.5-15天。本發明之萃取方法可使用攪拌萃取法、回流-冷卻萃取法、冷水浸潤法、超音波萃取法、超臨界萃取法等。

一般之萃取溶劑，如C₁₋₄低碳醇或其水溶液；如甘油、丁二醇、丙二醇等多羥醇；如乙酸甲酯、乙酸乙酯、丙酮、苯、己烷、二乙醚、二氯甲烷等碳氫溶劑；或其混合溶劑均可用以製備本發明之萃取物。然而，若考量到治療IBS之療效，則較佳使用乙醇水溶液(如，5-95 (v/v)%乙醇水溶液)，更佳使用20-80 (v/v)%乙醇水溶液，最佳使用35-65 (v/v)%乙醇水溶液。使用這些萃取溶劑製得之北鮮白朮根莖萃取物，相較於使用其他溶劑或其他乙醇水溶液比例之萃取物，可展現較佳之醫藥效果。

於本發明之組成物中，北鮮白朮根莖萃取物之含量較佳佔1至90重量百分比，且更佳佔10至60重量百分比。

本發明之用於治療或預防腸躁症之組成物可配製成藥物或功能保健食品的形式。藥物及功能保健食品可包含醫藥上可接受之賦形劑或添加物。本發明之組成物可單獨使用，或與其它常用載體、稀釋劑等一同使用，且投藥劑型可為單一劑量單位或多劑量單位。

包含本發明組成物之藥物及功能保健食品可配製成固態或液態形式。固態劑型包括，但不限於粉末、顆粒、錠劑、膠囊、栓劑等。同時，固態劑型可更包括，但不限於稀釋劑、調味劑、黏著劑、防腐劑、破碎劑、潤滑劑、填充物等。液態劑型包括，但不限於如水溶液及丙二醇溶液等溶液、懸浮液、乳劑等，且液態劑型之製備可添加如色素、調味劑、穩定劑、增稠劑等適當添加物。

例如，將本發明之北鮮白朮根莖萃取物與如乳糖、澱粉、微晶纖維素等醫藥上可接受之賦形劑簡單混合，則可得一粉末。顆粒製法則可如下所述：將北鮮白朮根莖萃取物、醫藥上可接受之稀釋劑、以及如聚乙炔吡咯啉 (polyvinylpyrrolidone)、羥丙基纖維素 (hydroxypropylcellulose) 等醫藥上可接受之黏著劑混合，再與如水、乙醇、異丙醇等適量溶劑進行濕式研磨；或將粉末直接壓製而得。此外，錠劑之製作方法，可先將上述顆粒與醫藥上可接受之潤滑劑(如硬脂酸鎂)混合，再將此混合物壓製成錠狀。

本發明之組成物之投藥劑型可為，但不限於：口服劑型、注射劑型(如，肌肉注射、腹膜注射、靜脈注射、灌注、皮下注射、植入)、吸入、鼻內、陰道、直腸、舌下、皮膚滲透、局部劑型等，其係依照帶治療之疾病與病患狀態選擇使用。本發明之組成物可依照投藥路徑而配製成一適量劑量單元，其包括一醫藥上可接受且無毒性之載體、添加劑、及/或載劑，上述均為一般本技術領域常用者。可於一預定時間持續釋放藥物之持續性劑型亦包括在本發明之範圍中。

為了達到治療或預防腸躁症之目的，本發明之北鮮白朮根莖萃取物之投藥每日劑量約10 mg/kg至約2,400 g/kg，較佳約100 mg/kg至1,200 mg/kg。然而，劑量可依據病患狀態(年齡、性別、體重等)、所需病人嚴重程度、所使用之有效成分、飲食等而有所改變。本發明之組成物可以一天一次方式投藥，若需要亦可將組成物分成多個劑量而以一天多次方式投藥。

本發明組成物可治療、舒緩、或預防之IBS，係為至少一選自由：腹瀉型IBS、便秘型IBS、或腹痛型IBS。

此外，本發明提供一種用以抑制NK2(神經激肽2)受體之方法，包括：投予一北鮮白朮根莖萃取物至一所需人體。本發明亦提供一種用以抑制NK2(神經激肽2)受體之方法，包括：將一北鮮白朮根莖萃取物與表現NK2受體之細胞接觸。

本發明提供一種治療或預防IBS之組成物，包括一北鮮白朮根莖萃取物，以作為一有效成分。本發明亦提供一種治療或預防IBS之方法，包括投予一治療有效劑量之北鮮白朮根莖萃取物至一所需主體。

【實施方式】

接下來，將詳細描述本發明，以使本發明所屬技術領域者更加了解本發明。然而，下述實施例僅用以說明用，而並非用以限制本發明之範圍。在不偏離本發明之精神及範圍，或減少所有材料特性下，可對本發明做各種變更。

<北鮮白朮根莖萃取物之製備>

首先，係製備北鮮白朮根莖之乙醇水溶液萃取物。將100 g之根莖於陰涼處乾燥後，切成片狀。在進行2次迴流冷凝萃取過程中，加入0.7升之30、50、70或90 (v/v) %之乙醇水溶液，並攪拌4小時。將萃取物過濾、濃縮、及乾燥，並使用終產物進行下述實驗。

北鮮白朮根莖之水萃取物則使用下述方法製備：將100 g之根莖加至一草藥萃取器(Herb Extractor, Daewoong Co., Model No. DWP5000M)中，並加入1.5升之純水。而後，打開第一次萃取開關，以進行150分鐘之第一次萃取。接下來，再次加入等量的水，打開第二次萃取開關，以進行120分鐘之第二次萃取。將萃取物過濾、濃縮、及乾燥，並使用終產物進行下述實驗。

<不同萃取組成份的評估>

使用 HPLC 評估

圖1係為北鮮白朮根莖之水萃取物及50%酒精水溶液萃取物之HPLC管柱層析結果[系統：Agilent 1200 Series；管柱：C18 column (250×4.6mm ID, S-5µm, 12nm)；偵測波長：210nm]。於Rt之60分鐘後，並未偵測到水萃取物之波峰，但可偵測到50%酒精水溶液萃取物之波峰。

使用 TLC 評估

使用薄層層析(TLC)，以分析圖1萃取組成份之不同。將正己烷添加至各萃取物中，使其濃度為100 mg/mL，接著超因波震盪15分鐘。使用過濾法移除不溶解的材料，而濾液則作為樣品溶液。將樣品滴至矽膠板(Silica gel 60F 254, Merck)上，而後使用10:1 (v/v)之正己烷與乙酸乙酯混合物作為展開液進行展開。接著，使用紫外光(約254 nm)鑑定乾燥矽膠板上點的顏色及位置，並相互比較。裸眼觀察時，係噴灑香草醛(Vanillin)-硫酸溶液(5%硫酸乙醇溶液、1%香草醛乙醇溶液)，並於110℃下乾燥約5-10分鐘。而後，將點顯色反應出並觀察之，結果係如圖2所示。

如圖2所示，當使用水萃取物時，除了接近基線(Rf=0)之微弱點外，在UV及顯色劑之觀察下均未觀察到特定的點；但當使用50%乙醇溶液萃取物時，在UV(254nm)試驗時，約Rf 0~0.34處可觀察到許多點，而在顯色劑試驗下，約Rf 0.15處可觀察到深藍或紫色的點，約Rf 0.62處可觀察到粉紅色的點。這些結果均顯示，當製備北鮮白朮根莖萃取物時，萃取溶劑種類對萃取組成份影響甚大。

<對CRD模型之腹痛抑制效果之評估>

為了評估北鮮白朮根莖萃取物對腸道刺激之抑制效果，一般用以評估IBS藥效之結腸直腸膨脹(CRD)測試，係以下述方式進行[JH. La *et al.*, World J. Gastroenterol., Dec., 9(12): p 2791-2795, 2003]。

使用250-300g之Sprague-Dawley公鼠(Charles River)。每一籠係飼養兩隻老鼠，且飼養條件係為室溫25°C、溼度50%，且日-夜循環為12:12小時。老鼠可自由飲水及餵食，且於室內環境下飼養5天。而後，於這些老鼠中誘發結腸炎。在誘發結腸炎前先禁食24小時，以乙醚進行呼吸麻醉。將橡膠導管(PE 50)從肛門透過直腸插入8 cm。

將1ml之3.5%乙酸(乙酸於0.9%生理食鹽水中)透過導管注入結腸腔中，接著封閉肛門以防止溶液洩漏。於30秒後，1ml之0.9%生理食鹽水係透過相同導管注入結腸腔中，以移除乙酸溶液。

將2 cm長之橡膠氣球插入各老鼠之直腸中，從0.1 ml至1.0 ml分次填充37°C水於氣球中。紀錄老鼠所表現出疼痛反應。CRD測試動物之特殊行為則使用AWR分數記錄，其中AWR分數係用於AWR(腹部撤回反射(abdominal withdrawal reflex))非直接定量分析，每一行為係給予一預定分數，而AWR分數係用以判斷腹部疼痛反應。在此，係依據表1紀錄AWR分數[E. D. Al-Chaer *et al.*, Gastroenterology, Nov., 119(5), p 1276-1285. 2000]

[表1]

AWR 分數	特殊行為
--------	------

0	對腹脹無行為反應
1	短暫頭部活動，而後不動
2	在腹部未升起下，腹部肌肉收縮
3	腹部升起
4	身體拱起且骨盆結構升起

於結腸炎致病後7天，測量CRD老鼠之內臟過敏反應。透過此測試，可選擇出具有如IBS症狀之動物模型[JH. La *et al.*, World J. Gastroenterol., Dec., 9(12): p 2791-2795, 2003]。各北鮮白朮根莖萃取物係溶解於0.5%之羥甲基纖維素(carboxymethylcellulose, CMC)水溶液，200 mg/kg之萃取物係以口服方式投藥。20 mg/kg之鹽酸阿洛司瓊(alosetron HCL)(Jiangyin Yongda Chemical Co., Ltd.)係作為正控制組，且亦以口服方式投藥。而後，將老鼠穩定約1小時，再進行CRD測試以記錄AWR分數。依照膨脹體積(ml)之AWR分數及其AUC(曲線下面積(area under the curve))，經計算後以將載體-投藥組、正控制組、及過量-投藥組之反應結果量化。統計係採用學生式t檢定(Student's t-test)($p < 0.01$ (**))或 $p < 0.001$ (***)，並核對與載體-投藥組之差異。結果係列於圖3中(平均 \pm S.E., $n \geq 5$)。

於圖3中，“正常”係指未誘發結腸炎之正常老鼠，“載體”係指僅口服載體-投藥之結腸炎組，“阿洛司瓊”則指口服20mg/kg之阿洛司瓊-投藥之結腸炎組(正控制組)，“00E”指口服200mg/kg之水萃取物-投藥之結腸炎組，而“30E”、“50E”、“70E”及“90E”係分別指200mg/kg之30%、50%、70%及90%之乙醇萃取物-投藥之結腸炎組。

如圖3所示，50%乙醇水溶液可有效抑制因結腸炎所導致之內臟過敏反應之內臟疼痛，且50%乙醇水溶液之效果與20mg/kg之阿洛司瓊(正控制組)的效果幾乎相同。同時，水萃取物亦具有些微抑制效果。30%乙醇水溶液及90%乙醇水溶液具有較多或較小抑制活性，但反應效果大致均較50%乙醇水溶液差。因此，北鮮白朮根莖萃取物最佳係使用35至65%乙醇水溶液製備。

<束縛壓力(Restraint Stress)誘發排泄物模型之效果評估>

於上述實驗中，證實50%乙醇萃取物對結腸過敏反應具有最佳抑制效果，故50%乙醇萃取物係使用束縛壓力誘發排泄物模型(最常用於評估IBS治療效果之模型)進行評估[S. Kobayashi *et al.*, *Jpn. J. Pharmacol.*, 86, p 281-288, 2001]。

使用250-300g之Sprague-Dawley公鼠(Charles River)。每一籠係飼養兩隻老鼠，且飼養條件係為室溫25°C、溼度50%，且日-夜循環為12:12小時。老鼠可自由飲水及餵食，且於室內環境下飼養5天。而後進行試驗。

於試驗當日，束縛壓力誘發排泄物模型鼠係使用束縛籠(restraint cage)進行評估。50%乙醇溶液萃取物係溶解於0.5% CMC水溶液，而以300 mg/kg之萃取物計量進行口服投藥。阿洛司瓊(正控制組)係以20mg/kg之濃度口服投藥。而後，測試動物係固定於一束縛籠中。需特別注意不給予動物壓力。由於束縛籠可限制動物移動而導致束縛壓力，此束縛壓力通常會使動物開始排便。

每60分鐘評估排泄物外觀及數量，共評估4小時，且結果係列於圖4中。統計係採用學生式t檢定，且差異係以 $p < 0.01$ (**)或 $p < 0.001$ (***)判斷。

300 mg/kg之50%乙醇萃取物可減少因束縛導致之排泄數目，從7.9次之載體組降至5.2次。這樣的結果顯示，本發明之萃取物可幫助因束縛壓力所導致之排洩異常。由此結果得知，證實本發明之北鮮白朮根莖萃取物可改善因束縛壓力所導致之排泄異常。

<抑制神經激肽受體之活性評估>

可大量表現神經激肽受體之細胞株(U-373MG glioma cell line)係購自韓國細胞株銀行(Korean Cell Line Bank)。細胞株係置於培養基(90%之RPMI 1640、10%之胎牛血清、100 IU/ml之盤尼西林、100 μ m/ml之鏈黴素(streptomycin)、2mM之L-穀胺醯胺(L-glutamine)、以及1.0mM之丙酮酸鈉(sodium pyruvate))中以5%CO₂進行培養，並於每6-8天以0.25%胰蛋白酶(trypsin)溶液進行次培養。

將細胞稀釋而具有多種細胞數，並植入24孔盤中。於48小時候，加入不同濃度並與探針連接之物質P(SP)。於一段時間反應後，透過所建立之理想模型，根據細胞數量及濃度，以螢光儀測量連接至受體之含SP螢光探針之濃度(Oregon Green488 conjugate, Molecular Probes, Eugene, OR) [VJ. Bennett *et al.*, BMC Chem. Biol., 1 : 1, 2001]。可選擇性與受體結合之非肽類拮抗劑，L-733060(預估結合力=0.8nM)，係作為控制組[R. Bang *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 305, p 31-39, 2003]。

北鮮白朮之50%乙醇水溶液萃取物係溶於DMSO(最終濃度為0.1%)，並以蒸餾水稀釋。而後，使用過濾膜(millipore membrane, 0.22 μm , Millex-GV, U.S.A.)過濾溶液，以移除溶液中的微生物，並以10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 及50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度之滅菌液進行投藥。當控制組細胞以載體(0.1% DMSO)處理後，添加水以取代SP。於僅使用SP處理之細胞組中，細胞係使用載體(0.1% DMSO)進行前處理，而後以50nM之SP處理。於使用萃取物處理之細胞組中，細胞係使用萃取物處理，於1小時後，再以50nM之SP處理。於使用L-733060處理之細胞組中，細胞係使用50nM之L-733060處理，而後以50nM之SP處理。反應係於培養箱中進行1小時，再以無血清之培養液清洗細胞。而後，將細胞溶於5% Triton X-100中，並以黑色不透光之96孔盤測量其螢光值(Ex 485/Em 528)。每一次測量之樣品數為2(n=2)，而相同測量係進行三次。測量結果係列於下表2中。

[表2]

樣品	濃度	相對抑制活性 (%)
控制組	-	100
載體	-	0
L-733060	50 nM	72 \pm 8**
50% EtOH 萃取物	10 $\mu\text{g}/\text{ml}$	33 \pm 1*
	50 $\mu\text{g}/\text{ml}$	45 \pm 8*

如表2所示，10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 及50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之50%乙醇萃取物係分別33%及45%抑制神經激肽受體。從這些結果顯示，本發明之北鮮白朮根莖萃取物效果，被認為是萃取物可透過疼痛反應機制抑制與感覺傳遞及腸道活動有關之NK受體，因

此可改善內臟過敏反應及排便異常，但本發明並不僅限於此種藥理機制。

<平江白朮及北鮮白朮之比較評估>

在此，係比較評估同屬植物，平江白朮及北鮮白朮之IBS治療效果。北鮮白朮之根莖剖面係選小於平江白朮之根莖剖面，故可以裸眼輕易區分兩種根莖。

100 g之各根莖係於陰涼處乾燥後，切成片狀。在進行2次迴流冷凝萃取過程中，加入0.7升之50%乙醇水溶液至各片狀根莖中，並攪拌4小時。將所得萃取物過濾、濃縮、及乾燥，並使用終產物進行下述實驗。

UPLC比較評估

北鮮白朮及平江白朮之50%乙醇水溶液萃取物之組成份差異，係使用UPLC層析測量[系統：ACQUITY UPLC；管柱：ACQUITY UPLC HSS T3 1.8um、2.1×150mm；偵測波長：220nm]。結果顯示，兩者萃取成分係不相同。

比較評估於CRD(結腸直腸膨脹)模型之內臟疼痛抑制效果

使用CRD模型，比較評估北鮮白朮根莖50%乙醇萃取物(200mg/kg)及平江白朮根莖50%乙醇萃取物(200mg/kg)之IBS治療效果。結果係顯示於圖5中。

如圖5所示，北鮮白朮根莖萃取物與載體比較可展現明顯抑制內臟過敏狀態之內臟疼痛之效果，但平江白朮根莖卻無顯著差異。

比較評估神經激肽(NK)2受體之抑制活性

北鮮白朮根莖50%乙醇萃取物及平江白朮根莖50%乙醇萃取物之NK2受體抑制效果係於100 µg/ml濃度下進行比較評估。測試係在MDS藥理研究所(MDS Pharma Services)進行，而結果係列於下表3。

[表3]

100µg /ml	北鮮白朮 萃取物	平江白朮 萃取物
NK2 受體抑制活性	64 %	19 %

如表3所示，平江白朮根莖萃取物僅具有少量抑制效果，然而，北鮮白朮根莖萃取物具有極佳抑制效果，可抑制超過50%之NK2受體。

北蒼朮及北鮮白朮之比較評估

在此，係比較評估同屬植物，北蒼朮及北鮮白朮之IBS治療效果。100 g之各根莖係於陰涼處乾燥後，切成片狀。在進行2次迴流冷凝萃取過程中，加入0.7升之50%乙醇水溶液至各片狀根莖中，並攪拌4小時。將所得萃取物過濾、濃縮、及乾燥，並使用終產物進行下述實驗。

各萃取物之腹部疼痛抑制效果係使用CRD(結腸直腸膨脹)模型進行比較評估。於AWE分數判斷1小時前，係將北鮮白朮根莖50%乙醇水溶液萃取物及北蒼朮根莖50%乙醇水溶液萃取物以200 mg/kg之劑量投藥。阿洛司瓊係以20 mg/kg之劑量口服投藥。結果係列於圖6中。

如圖6所示，北鮮白朮根莖萃取物與載體比較可展現顯著抑制內臟過敏反應之效果，然而，北蒼朮根莖萃取物卻無顯著差異。

<配製例>

接下來，將說明包含本發明萃取物之組成物之配製，但本發明並不限於此些例子中。

粉末製備

組成份：本發明之萃取物 20 mg；乳糖 100 mg；及滑石粉(talc) 10 mg。

粉末之製備係將上述組成份混合，並將此混合物填充至一氣密袋中。

錠劑製備

組成份：本發明之萃取物 10 mg；玉米澱粉 100 mg；乳糖 100 mg；及硬脂酸鎂 2 mg。

錠劑之製備係將上述組成份混合，並將此混合物依本技術領域習知方法壓錠而成。

膠囊製備

組成份：本發明之萃取物 10 mg；結晶纖維素 3 mg；乳糖 14.8 mg；及硬脂酸鎂 0.2 mg。

膠囊之製備係將上述組成份混合，並將此混合物依本技術領域習知方法填充至一明膠膠囊中。

注射溶液製備

組成份：本發明之萃取物 10 mg；甘露醇(mannitol) 180 mg；注射用蒸餾水 2974 mg；及 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 26 mg。

注射溶液之製備係依照習知方法，且將上述溶液包裝成 1 樣品(2 ml)。

溶液製備

組成份：本發明之萃取物 20 mg；異構葡萄糖糖漿 10 g；甘露醇 5 g；及水 q.s。

溶液係依照習知方法製備，首先係將各組成份溶解於水中，於溶液中添加少量檸檬香料，並攪拌。加入水使總體積為 100 ml，而後將所得溶液填入棕色瓶中並攪拌之。

保健食品製備

組成份：本發明之萃取物 1,000 mg，維他命混合物 q.s.；維他命 A 乙酸酯 70 μ g；維他命 E 1.0 mg；維他命 B1 0.13 mg；維他命 B2 0.15 mg；維他命 B6 0.5 mg；維他命 B12 0.2 μ g；維他命 C 10 mg；生物素 10 μ g；煙醯胺(nicotine acid amide) 1.7 mg；葉酸 50 μ g；泛酸鈣(Calcium pantothenate) 0.5 mg；礦物混合物 q.s.；硫酸亞鐵 1.75 mg；氧化鋅 0.82 mg；碳酸鎂 25.3 mg；磷酸二氫鉀 15 mg；磷酸氫二鉀 55 mg；檸檬酸鉀 90 mg；碳酸鈣 100 mg；及氯化鎂 24.8 mg。

保健食品係依照習知方法製備，係將上述組成份混合並製成顆粒。顆粒可依習知方法配製成錠狀或膠囊。

製備保健飲料

組成份：本發明之萃取物 1,000 mg；檸檬酸 1,000 mg；寡糖 100 g；濃縮梅子汁 2 g；牛磺酸(taurin) 1 g；以及純水 q.s.(總體積 900 ml)。

保健飲料係依照習知方法製備，係將上述組成份混合並於 85°C 下加熱約 1 小時。而後，過濾所得溶液，填充至 2 L 之滅菌容器中，密封且消毒以製得保健飲料。

上述實施例僅係為了方便說明而舉例而已，本發明所主張之權利範圍自應以申請專利範圍所述為準，而非僅限於上述實施例。

【圖式簡單說明】

圖1係北鮮白朮根莖萃取物之HPLC管柱層析分析結果。

圖2係北鮮白朮根莖萃取物之薄膜色層分析(TLC)結果。

圖3係北鮮白朮根莖萃取物於CRD模型之效果圖。

圖4係北鮮白朮根莖萃取物於束縛壓力誘發排泄物模型之效果圖。

圖5係平江白朮根莖萃取物與北鮮白朮根莖萃取物於CRD模型之效果比較圖。

圖6係北蒼朮根莖萃取物與北鮮白朮根莖萃取物於CRD模型之效果比較圖。

【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)

※ 申請案號：99116326

※ 申請日： 99.05.21

※IPC 分類：

AGIK 36/284 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/2 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於預防或治療腸躁症之組成物

Composition for Preventing or Treating Irritable Bowel Syndrome

二、中文發明摘要：

本發明係有關於一種用於預防或治療腸躁症之組成物或方法。本發明係使用北鮮白朮根莖萃取物，較佳為北鮮白朮根莖乙醇水溶液萃取物，更佳為北鮮白朮根莖之 35-65 v/v% 乙醇水溶液萃取物，以治療或預防腸躁症病症。北鮮白朮根莖萃取物具有極佳抑制內臟過敏反應之抑制效果，或改善因壓力或腸道刺激所導致之排泄異常。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a composition or a method for treating or preventing irritable bowel syndrome. The present invention uses *Atractylodes japonica* rhizome extract, preferably the ethanol water solution extract of *Atractylodes japonica* rhizome, more preferably the 35-65 v/v% ethanol water solution extract of *Atractylodes japonica* rhizome for treating or preventing irritable bowel syndrome. *Atractylodes japonica* rhizome extract shows a surprising effect in suppressing visceral hypersensitivity or improving defecation abnormality caused by stress or bowel irritability.

七、申請專利範圍：

1. 一種用於預防或治療腸躁症之組成物，包括：
一北鮮白朮(*Atractylodes japonica*)根莖萃取物，以作為一活性劑。
2. 如申請專利範圍第1項所述之組成物，其中該萃取物係為一使用一乙醇水溶液所得之萃取物。
3. 如申請專利範圍第2項所述之組成物，其中該乙醇水溶液係為35至65 (v/v)%之乙醇水溶液。
4. 一種治療或預防腸躁症之方法，包括：
投予一治療有效劑量之北鮮白朮根莖萃取物至一所需主體。
5. 如申請專利範圍第4項所述之方法，其中該萃取物係為一使用一乙醇水溶液所得之萃取物。
6. 如申請專利範圍第5項所述之方法，其中該乙醇水溶液係為35至65 (v/v)%之乙醇水溶液。
7. 一種北鮮白朮根莖萃取物之醫藥用途，其係用以治療或預防腸躁症。
8. 如申請專利範圍第7項所述之醫藥用途，其中該萃取物係為一使用一乙醇水溶液所得之萃取物。
9. 如申請專利範圍第8項所述之醫藥用途，其中該乙醇水溶液係為35至65 (v/v)%之乙醇水溶液。
10. 一種用以抑制NK2受體之方法，包括：
投予一北鮮白朮根莖萃取物至一所需主體。

八、圖式 (請見下頁)：

七、申請專利範圍：

1. 一種用於預防或治療腸躁症之組成物，包括：
一北鮮白朮(*Atractylodes japonica*)根莖萃取物，以作為一活性劑。
2. 如申請專利範圍第1項所述之組成物，其中該萃取物係為一使用一乙醇水溶液所得之萃取物。
3. 如申請專利範圍第2項所述之組成物，其中該乙醇水溶液係為35至65 (v/v)%之乙醇水溶液。
4. 一種治療或預防腸躁症之方法，包括：
投予一治療有效劑量之北鮮白朮根莖萃取物至一所需主體。
5. 如申請專利範圍第4項所述之方法，其中該萃取物係為一使用一乙醇水溶液所得之萃取物。
6. 如申請專利範圍第5項所述之方法，其中該乙醇水溶液係為35至65 (v/v)%之乙醇水溶液。
7. 一種北鮮白朮根莖萃取物之醫藥用途，其係用以治療或預防腸躁症。
8. 如申請專利範圍第7項所述之醫藥用途，其中該萃取物係為一使用一乙醇水溶液所得之萃取物。
9. 如申請專利範圍第8項所述之醫藥用途，其中該乙醇水溶液係為35至65 (v/v)%之乙醇水溶液。
10. 一種用以抑制NK2受體之方法，包括：
投予一北鮮白朮根莖萃取物至一所需主體。

八、圖式 (請見下頁)：

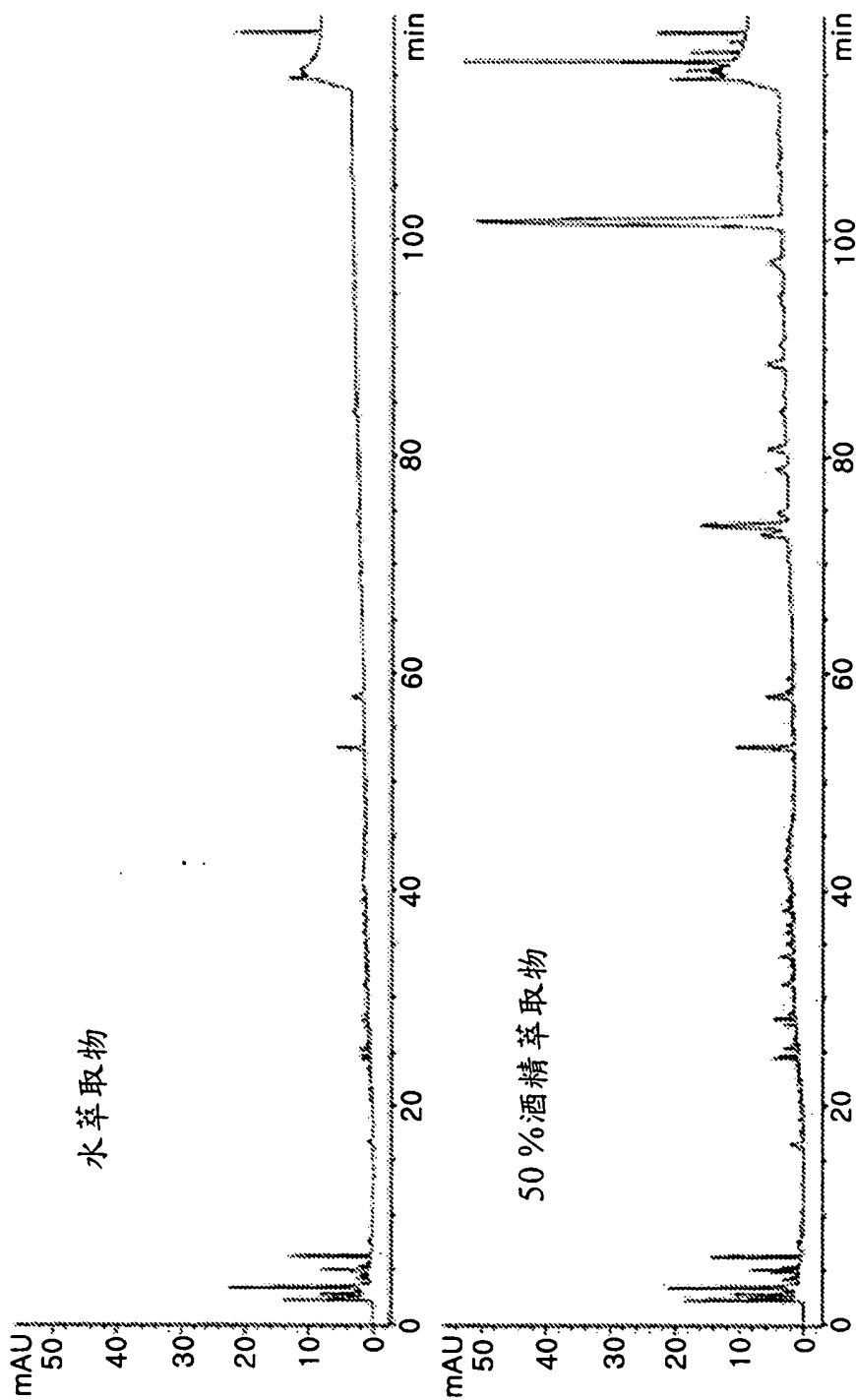


圖 1

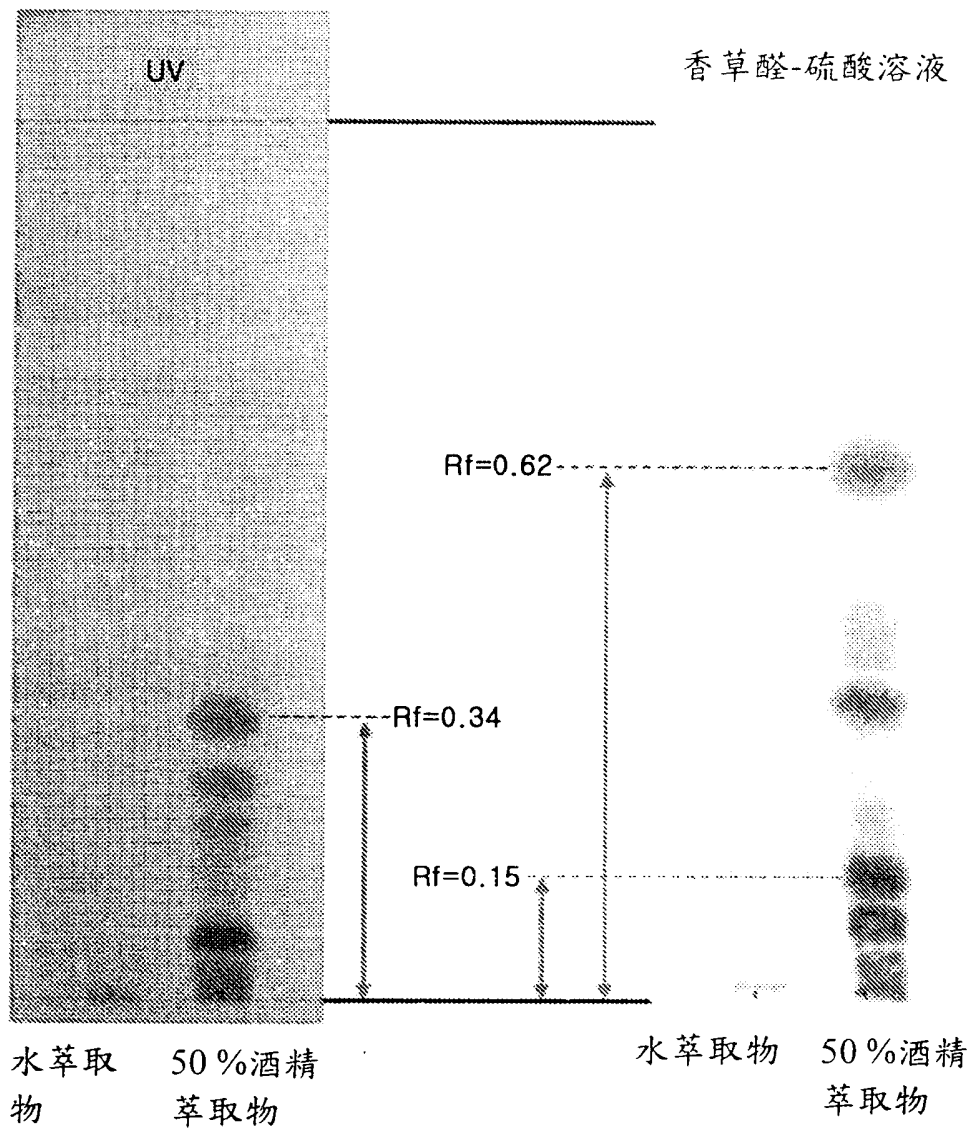


圖 2

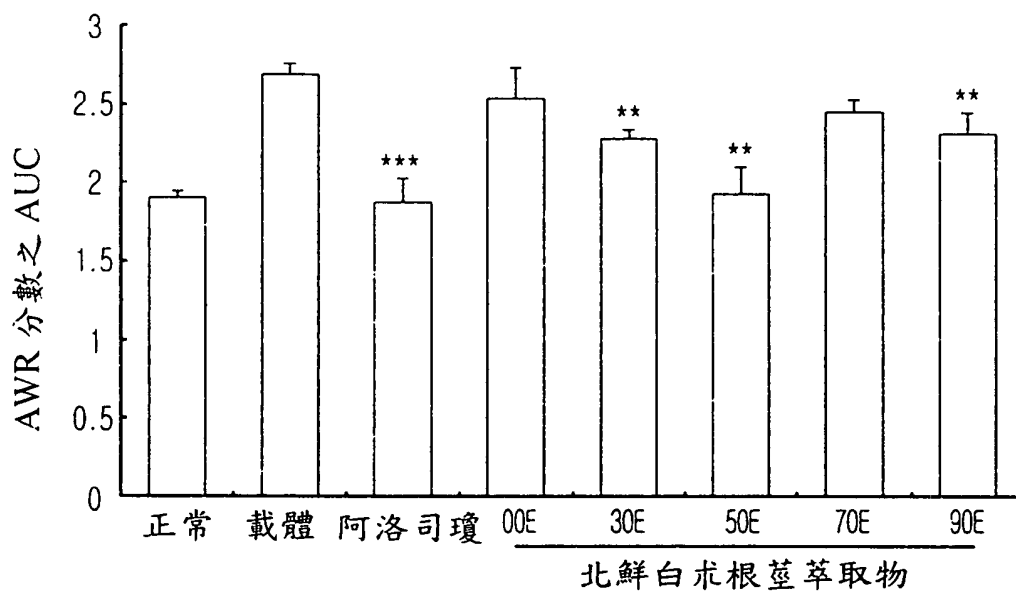


圖 3

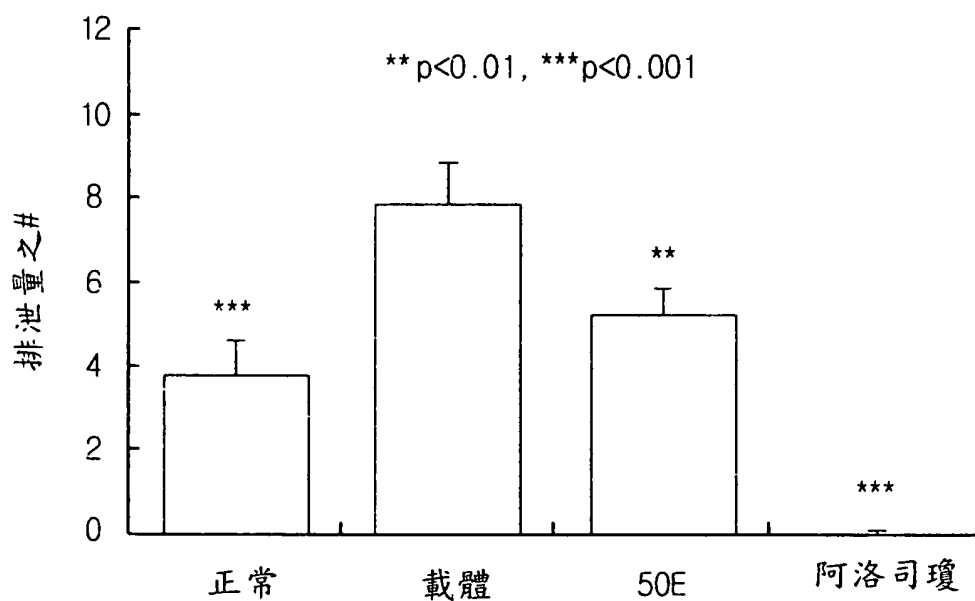


圖 4

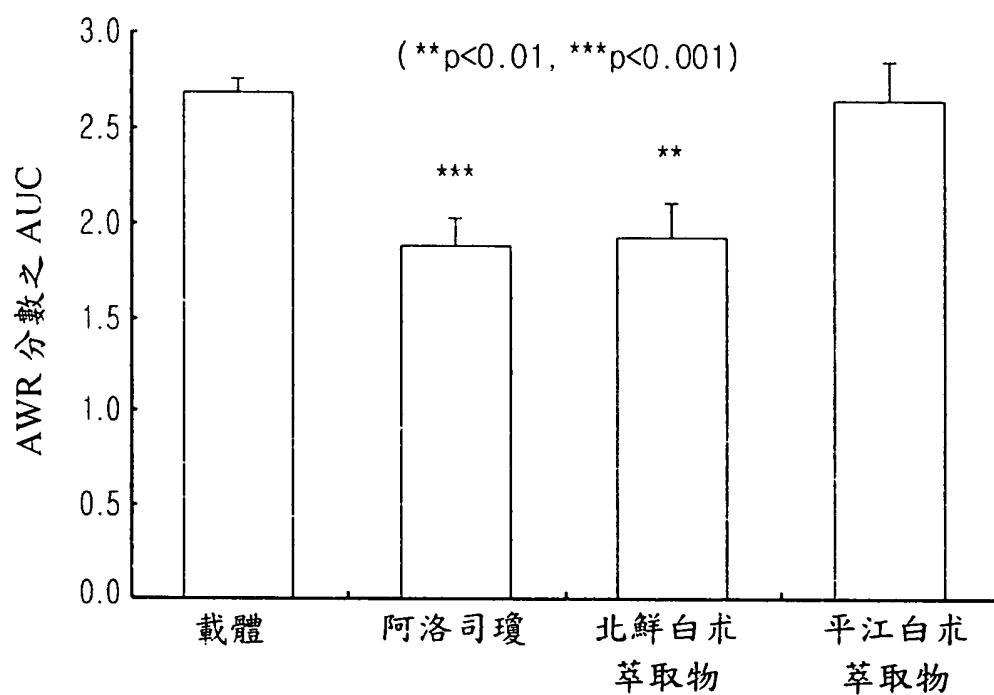


圖 5

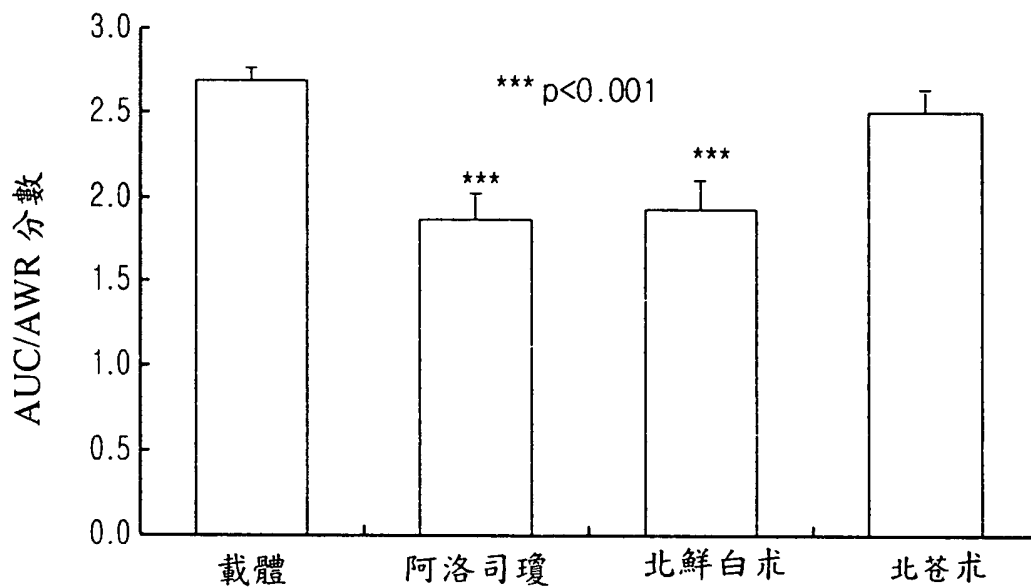


圖 6

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖（ ? ）。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

（該圖為一流程圖故無元件代表符號）

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

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)

※ 申請案號：99116326

※ 申請日：99.05.21

※IPC 分類：

A61K 36/284 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/2 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於預防或治療腸躁症之組成物

Composition for Preventing or Treating Irritable Bowel Syndrome

二、中文發明摘要：

本發明係有關於一種用於預防或治療腸躁症之組成物或方法。本發明係使用北鮮白朮根莖萃取物，較佳為北鮮白朮根莖乙醇水溶液萃取物，更佳為北鮮白朮根莖之 35-65 v/v% 乙醇水溶液萃取物，以治療或預防腸躁症病症。北鮮白朮根莖萃取物具有極佳抑制內臟過敏反應之抑制效果，或改善因壓力或腸道刺激所導致之排泄異常。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a composition or a method for treating or preventing irritable bowel syndrome. The present invention uses *Atractylodes japonica* rhizome extract, preferably the ethanol water solution extract of *Atractylodes japonica* rhizome, more preferably the 35-65 v/v% ethanol water solution extract of *Atractylodes japonica* rhizome for treating or preventing irritable bowel syndrome. *Atractylodes japonica* rhizome extract shows a surprising effect in suppressing visceral hypersensitivity or improving defecation abnormality caused by stress or bowel irritability.

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)

※ 申請案號：99116326

※ 申請日：99.05.21

※IPC 分類：

A61K 36/284 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/2 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於預防或治療腸躁症之組成物

Composition for Preventing or Treating Irritable Bowel Syndrome

二、中文發明摘要：

本發明係有關於一種用於預防或治療腸躁症之組成物或方法。本發明係使用北鮮白朮根莖萃取物，較佳為北鮮白朮根莖乙醇水溶液萃取物，更佳為北鮮白朮根莖之 35-65 v/v% 乙醇水溶液萃取物，以治療或預防腸躁症病症。北鮮白朮根莖萃取物具有極佳抑制內臟過敏反應之抑制效果，或改善因壓力或腸道刺激所導致之排泄異常。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a composition or a method for treating or preventing irritable bowel syndrome. The present invention uses *Atractylodes japonica* rhizome extract, preferably the ethanol water solution extract of *Atractylodes japonica* rhizome, more preferably the 35-65 v/v% ethanol water solution extract of *Atractylodes japonica* rhizome for treating or preventing irritable bowel syndrome. *Atractylodes japonica* rhizome extract shows a surprising effect in suppressing visceral hypersensitivity or improving defecation abnormality caused by stress or bowel irritability.

四、指定代表圖：

99年11月2日修正

(一)本案指定代表圖為：無。

(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：

無。