

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：96105942

※ 申請日期：96.2.16

※IPC 分類：

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A23L 1/304 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

鈣吸收加速劑

ACCELERATING AGENT OF CALCIUM ABSORPTION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

英商維諾創公司

VERITRON LIMITED

代表人：(中文/英文)

馬克 波恩-奈爾

BONE-KNELL, MARK

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國倫敦市布萊克法瑞爾司郡維多利亞艾班克蒙特路50號卡蒙萊德

CARMELITE, 50 VICTORIA EMBANKMENT, BLACKFRIARS,

LONDON EC4Y 0DX, UNITED KINGDOM

國 籍：(中文/英文)

英國 U.K.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 松田 秀秋
MATSUDA, HIDEAKI
2. 岩城 正宏
IWAKI, MASAHIRO
3. 川瀬 篤史
KAWASE, ATSUSHI

國 籍：(中文/英文)

1. 日本 JAPAN
2. 日本 JAPAN
3. 日本 JAPAN

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. 日本；2006年02月17日；2006-041158

2. 美國；2006年02月17日；60/774,374

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種促進鈣吸收之試劑。

【先前技術】

人體內鈣水平係藉由分別平衡胃腸道吸收與排泄及腎小管再吸收與排泄而保持恆定。因此，缺鈣係慢性腎衰竭症狀之一。另外，缺鈣很常見，此乃因不容易發現包含大量鈣的各種食物，且在許多情況下吸收效能不夠。缺鈣會造成脆骨症且可引起骨質疏鬆症及骨軟化，且因此吾人希望找到一種提高小腸鈣吸收及/或鈣之骨吸收之效能的方法。

由於保持平衡血鈣對良好的心臟功能至關重要，因此缺鈣亦與心血管疾病有關，例如動脈粥樣硬化、冠狀動脈疾病、局部缺血性心臟病、高血脂症及高血壓。吾人亦已發現鈣能降低膽固醇水平。

可受益於鈣吸收提高之其他病況係瘡疾、潰瘍性結腸炎、齒齦炎或齒斑，及學習缺陷，例如阿茲海默氏症(Alzheimer's)或老年性癡呆症。

GA(阿拉伯樹膠)係一種得自阿拉伯膠樹(Acacia senegal)(豆科植物類)或其他阿拉伯種類(豆科植物類)之主幹及/或分枝的膠黏性分泌物。GA主要組份係阿拉伯酸(79至81%)，其以Ca、Mg及/或K鹽形式存在。GA酸解產生L-阿拉伯糖、D-半乳糖、L-鼠李糖及D-葡萄糖醛酸。此外，GA中存在痕量水解酶及氧化酶，連同少量礦物質及蛋白

質。

自古埃及時代起，便已將GA用作治療牙周病及牙槽膿溢(治療齒齦出血、消除齒齦潰瘍，或促進牙齒生長)、肺病及肝病之民間藥物。

當前，GA作為乳化劑與調味劑一起用來保持果汁及冰淇淋成份之均一性，作為食物添加劑用來保持糖果之形狀且作為藥物穩定劑用來壓製錠劑或防止液體調配物中成份之歧化。

GA係一種膳食纖維，其難以由消化酵素消化，且一般已知會阻止胃腸道鈣吸收。Tokkyo Kokai H09-67257(1997)揭示藉由降低甲殼質分子量而給予其以促進礦物質吸收作用之嘗試，此乃因大分子量甲殼質會阻止礦物質吸收，例如鈣、鎂及諸如此類。人們亦提出一種藉由將乳糖及糖-醇添加至膳食纖維中而改良鈣吸收之方法(Tokkyo Kokai 2002-142721)。

對於GA，揭示其對小腸水及鈉離子之吸收具有加速作用，但尚未報導其對小腸鈣吸收或骨吸收具有加速作用。

【發明內容】

人們認為膳食纖維係最重要營養素之一，此乃因其藉由控制胃腸道葡萄糖攝取速率而防止進餐後血糖快速升高，並避免便秘及由便秘帶來的有害物質在腸道中的排放。

本發明提供一種鈣吸收加速劑，其視情況可與膳食纖維一起每天服用以避免缺鈣。本發明者出乎意料地發現GA對胃腸道鈣吸收具有加速作用。

根據本發明第一態樣，提供一種包括阿拉伯樹膠之鈣吸收加速劑。

根據本發明第二態樣，提供一種包括鈣試劑及如上所定義加速劑之富鈣食物。

根據本發明第三態樣，提供一種如上所定義之加速劑在製造富鈣食物中之用途。

根據本發明第四態樣，組合物包括阿拉伯樹膠及鈣試劑，作為組合製劑用來在治療中同時、分開或依序使用。

根據本發明第五態樣，提供阿拉伯樹膠在製造用來治療或預防與缺鈣有關之疾病之藥物中的用途。

根據本發明第六態樣，提供如上所定義之加速劑用來製造用於治療或預防慢性腎衰竭或與慢性腎衰竭有關之缺鈣之藥物的用途。

根據本發明第七態樣，提供如上所定義之加速劑在製造用於治療或預防包括動脈粥樣硬化、冠狀動脈疾病、局部缺血性心臟病、高血脂症及高血壓之一種或多種在內之心血管疾病之藥物中的用途。

根據本發明第八態樣，提供如上所定義之加速劑在製造用於治療或降低高膽固醇血症患者中膽固醇之藥物中的用途。

根據本發明第九態樣，提供如上所定義之加速劑在製造用於治療或預防瘧疾之藥物中的用途。

根據本發明第十態樣，提供如上所定義之加速劑在製造用於治療或預防潰瘍性結腸炎之藥物中的用途。

根據本發明第十一態樣，提供如上所定義之加速劑在製造用於治療或預防齒齦炎或齒斑之藥物中的用途。

根據本發明第十二態樣，提供如上所定義之加速劑在製造用於治療或預防學習缺陷(例如阿茲海默氏症或老年性癡呆症)之藥物中的用途。

缺鈣可造成脆骨症且可引起骨質疏鬆症及骨軟化。本發明可提高小腸鈣吸收及/或鈣之骨吸收效能並預防上述疾病，且同時攝入係重要營養素之一之膳食纖維。因此，本發明亦係用來製造治療或預防骨質疏鬆症及/或骨軟化之藥物的阿拉伯樹膠。該藥物亦可包括鈣補充劑/試劑。

【實施方式】

作為本發明中之可溶於水的樹膠，源自諸如阿拉伯膠樹及阿拉伯相思樹(*Acacia seyal*)之阿拉伯種類(豆科植物類)之主幹及/或分枝的膠黏性分泌物可以其原樣使用。出於易獲取及易調配之觀點，該樹膠及/或該樹膠之提取物之乾燥粉末較佳。

較佳之提取溶劑係水。含水提取物可直接使用或在濃縮、稀釋及/或純化後使用。

乾燥粉末及/或提取物可借助於管柱層析進行純化。

本發明加速劑可藉由使其與含鈣食物(舉例而言，乳製品，例如牛奶、酸奶、乾酪及諸如此類)混合，且在缺鈣或不含鈣食物情況下藉由添加鈣試劑而加以使用。該情況下所使用鈣試劑包括(但不限於)食物添加劑，包括鈣鹽，例如碳酸鈣、乳酸鈣、葡萄糖酸鈣、乙酸鈣、檸檬酸鈣、

磷酸鈣、氯化鈣及氫氧化鈣；及天然產品，例如殼粉、珊瑚粉、蛋殼、牛奶、牛骨粉。

為補償鈣缺乏，本發明加速劑可藉由使其與各種食物及飲料(富鈣食物)混合以及藉由使其與上述鈣試劑結合而加以使用。富鈣食物包括(但不限於)碳酸飲料、果汁、發酵飲料、牛奶飲料例如牛奶；冷凍甜食，例如冰淇淋、冰牛奶；乳製品，例如酸奶、乾酪；午餐肉，例如火腿、香腸；魚醬製品；麵包熱糕點、精製食品、奶油焦糖、湯及諸如此類。

若需要，可向該飲料調配物中添加適宜量的甜味劑，例如糖、蜂蜜、甘油及天冬甜素；調味品，例如大蒜及薑；香料，例如果味劑；抗氧化劑，例如乙二胺二鈉鹽及硫代硫酸鈉；胺基酸，例如白胺酸、甲硫胺酸、離胺酸及牛磺酸；及維他命，例如維他命A、維他命B、維他命C、維他命D、維他命E及煙醯胺。

亦可向該口服飲料調配物中添加天然果汁(例如橙汁、葡萄柚汁及蔬菜汁(羽衣甘藍嫩葉或大麥)及/或原生藥(例如人參及幼鹿鹿茸)提取物。

本發明加速劑亦可用於除人類以外的動物，且可用作寵物食物，例如狗食或貓食及動物飼料。

如上所述，本發明加速劑可單獨或與其他食物或飲料一起口服。待服用試劑之量取決於每種食物或飲料之配方；及服用該試劑者之性別、年齡及體重，但通常為1至100克/天、較佳10至50克/天、且更佳10至20克/天。當該試劑

溶解或懸浮於冷水、熱水或醇中後，其可納入各種調配物中。

實例

GA對腸道鈣吸收之影響係根據下列方法分析。

在每一測試中，皆使用得自SANKYO Foods Industry公司之純化GA及L-乳酸鈣(Sigma)，已習知後者具有高溶解度(9600毫克/100克H₂O)且對食物味道沒有影響。將重量200至250克、及尤其在研究鈣骨吸收實驗(測試實例3)中約120克之雄性Wistar大鼠用作實驗動物。

測試實例1-藉助灌注法小腸吸收效能之研究(於原位)

1. 方法

切開用戊巴比妥(pentobarbital)(50毫克/毫升/公斤，腹膜內)麻醉之大鼠的腹腔並將矽管插入十二指腸及闌尾中。使包含鈣(1毫克/毫升)或鈣與GA(7.5%)之灌注溶液流動穿過腸道，隨時間記錄灌注溶液並分析鈣含量。

2. 結果

結果示於圖1中。其表明GA增加小腸鈣吸收之效能。

測試實例2-對尿液排泄之影響

通常，血液中鈣濃度係藉由生物體內平衡而保持恆定但將其用作鈣吸收指數較為困難。因此，對鈣的尿液排泄實施分析來替代之。

1. 方法

使大鼠飼養在代謝籠中並給予包含鈣(Ca)、阿拉伯樹膠(GA)或Ca與GA (Ca+GA)之40毫升水並持續3天。另外，給

其餵食缺鈣飲食以消除正常飲食中所包含鈣的影響。回收尿後，量測尿液的鈣濃度及尿液體積。

2. 結果

結果示於圖2中。使用代謝籠回收尿且持續3天並分析鈣的尿液排泄。在經Ca及GA治療組中，鈣的尿液排泄量未增加，而在經(Ca+GA)治療組中尿液排泄量明顯增加。因此，亦表明活體內攝取GA增加鈣吸收之效能。

測試實例3 對鈣之骨吸收之影響

接著，藉助餵食缺鈣飲食之大鼠研究GA對鈣吸收之加速作用是否觸及骨吸收，並防止骨中鈣含量下降。

1. 方法

以1毫克(ca)/天之量將鈣(經Ca治療組)、或鈣與GA(經[Ca+GA]治療組)經口投與大鼠並持續30天，並觀察股骨之硬度及礦物質(Ca、Mg、P、Zn)含量之變化或血液中ALP。給大鼠餵食缺鈣飲食以消除正常飲食中所包含鈣的影響。

2. 結果

結果示於圖3至6中。

投與30天後，當體重與開始時體重相比時，經[Ca+GA]治療組表現出體重增加(圖3)。開始投與30天後，所量測之股骨硬度證實與經Ca治療組或對照組相比，經[Ca+GA]治療組之骨中硬度表現出增加趨勢。

此外，量測骨中各種礦物質即Ca、Zn、Mg及P之含量，且經[Ca+GA]治療組之骨中Ca、Mg及P含量之下降明顯降

低。鹼性磷酸酶(ALP)係一種加速鈣之骨吸收之酵素且已習知當骨中鈣含量降低時其在血液中有所增加，並且在該實驗中亦觀察到經Ca治療組中血液中ALP升高。然而，與經Ca治療組相比，共投與GA表現出降低ALP升高之趨勢。

該等實驗結果表明Ca與GA共投與提高了小腸鈣吸收之效能，且長期投與降低了骨中鈣含量之下降。因此，吾人已提出GA用於骨吸收加速劑之新穎用途。

飲料試劑之製備

使GA(10克)分散於溫水(40°C，30毫升)中並加以攪拌。冷卻混合物至25°C後，添加維他命B₁(10毫克)、維他命B₆(10毫克)、咖啡因(50毫克)、糖(5克)、蜂蜜(5克)、檸檬酸(400毫克)、檸檬酸鈉(50毫克)及苯甲酸鈉(35毫克)並加以攪拌。藉由添加乳酸及/或0.1 N氫氧化鈉將所得混合物之pH值調節至6.0。隨後藉由添加水將該所得溶液之總體積調節至5毫升。

該實例中所使用之GA如下進行純化：將得自蘇丹(Sudan)阿拉伯膠樹之GA粉化並溶於水中。隨後過濾所得溶液並噴霧乾燥濾液以得到該GA。

工業應用性

由本發明提供之鈣吸收加速劑可(例如)藉由與各種食物及飲料混合以及使其本身與鈣試劑結合而使用於富鈣食物領域中。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示所回收灌注溶液中剩餘鈣含量之比率。使包含鈣(1毫克/毫升)或包含鈣與 GA(7.5%)之灌注溶液流過腸道並在開始灌注後於 10、20、30、40、50 及 60 分鐘間隔時回收 500 微升的各樣品。

圖 2 顯示 3 天總的鈣尿液排泄量。將包含鈣、GA 或鈣 + GA 之水投與大鼠並分別以 +Ca、+GA 及 +[Ca+GA] 表示結果。

圖 3 顯示餵食鈣及/或 GA 對大鼠體重增加之影響。"對照"及"不含 Ca"係指分別餵食正常飲食及缺鈣飲食之組之體重。

圖 4 顯示餵食鈣及/或 GA 對大鼠股骨硬度之影響。"對照"及"不含 Ca"與上文所述相同。

圖 5 顯示餵食鈣及/或 GA 對大鼠股骨之 Ca、Zn、Mg 及 P 含量之影響。"對照"及"不含 Ca"與上文所述相同。

圖 6 顯示餵食鈣及/或 GA 對大鼠血液中 ALP 之影響。"對照"及"不含 Ca"與上文所述相同。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種包括阿拉伯樹膠(Gum Arabic, GA)之鈣吸收加速劑，其可每天服用並且同時攝入膳食纖維。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種包括阿拉伯樹膠之鈣吸收加速劑。
2. 一種包括鈣試劑及如請求項1之加速劑之富鈣食物。
3. 一種如請求項1之加速劑在製造富鈣食物中之用途。
4. 一種包括阿拉伯樹膠與鈣試劑之組合物，其作為組合製劑用於在治療中同時、分開或依序使用。
5. 如請求項4之組合物，其中該治療係預防或治療與缺鈣有關之疾病。
6. 如請求項5之組合物，其中該疾病係骨質疏鬆症或骨軟化。
7. 一種阿拉伯樹膠在製造用來治療或預防與缺鈣有關之疾病之藥物中的用途。
8. 如請求項7之用途，其中該藥物另外包括鈣試劑。
9. 如請求項7或8之用途，其中該疾病係骨質疏鬆症或骨軟化。
10. 一種如請求項1之加速劑在製造用來治療或預防慢性腎衰竭或與慢性腎衰竭有關之缺鈣之藥物中的用途。
11. 一種如請求項1之加速劑在製造用來治療或預防包括動脈粥樣硬化、冠狀動脈疾病、局部缺血性心臟病、高血脂症及高血壓在內之心血管疾病之藥物中的用途。
12. 一種如請求項1之加速劑在製造用來治療或降低高膽固醇血症患者中膽固醇之藥物中的用途。
13. 一種如請求項1之加速劑在製造用來治療或預防瘧疾之藥物中的用途。

14. 一種如請求項1之加速劑在製造用來治療或預防潰瘍性結腸炎之藥物中的用途。
15. 一種如請求項1之加速劑在製造用來治療或預防齒齦炎或齒斑之藥物中的用途。
16. 一種如請求項1之加速劑在製造用來治療或預防包括阿茲海默氏症或老年性癡呆症在內之學習缺陷之藥物中的用途。
17. 如請求項10至16中任一項之用途，其中該藥物另外包括鈣試劑。

十一、圖式：

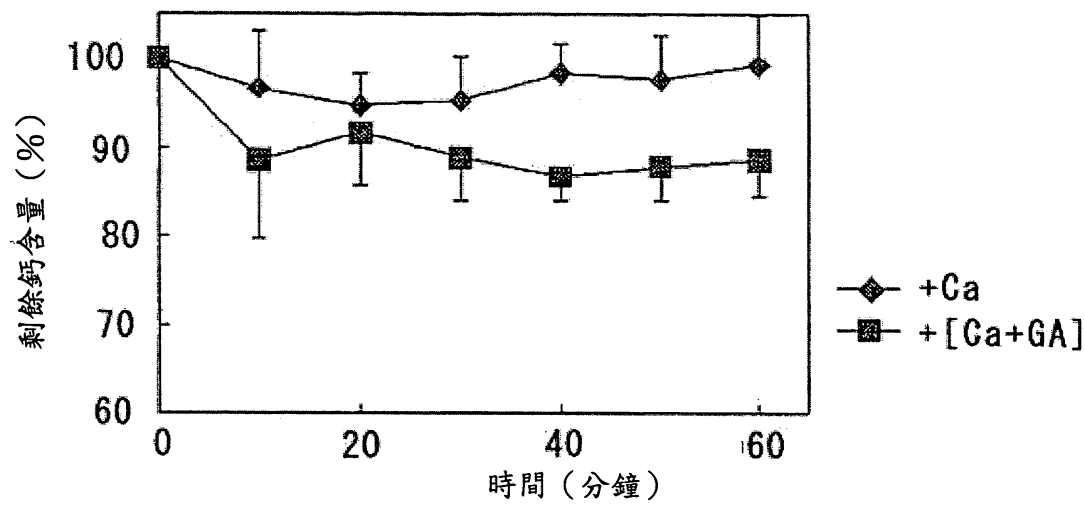


圖1

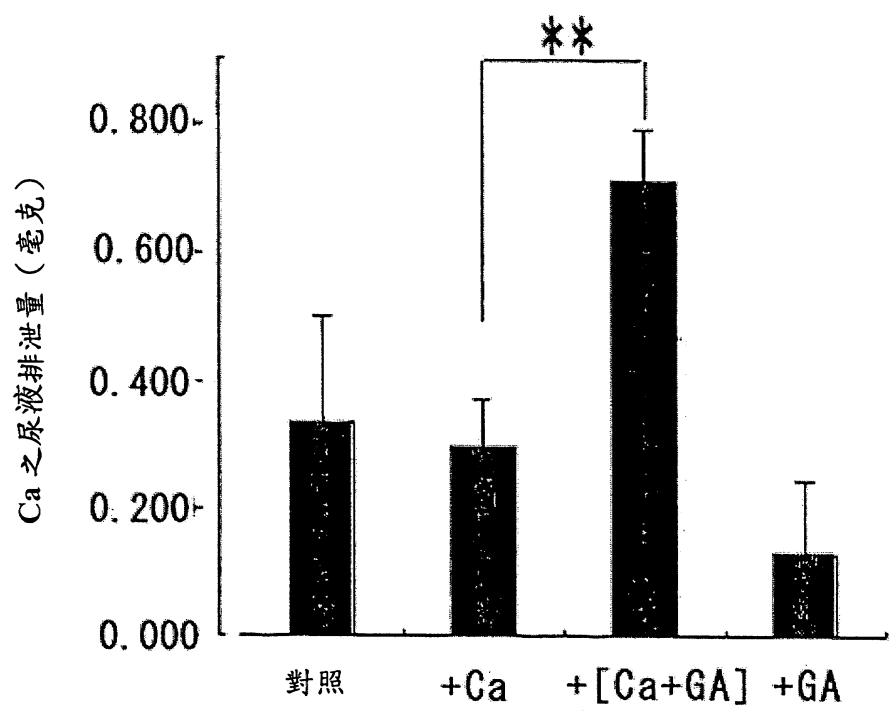


圖2

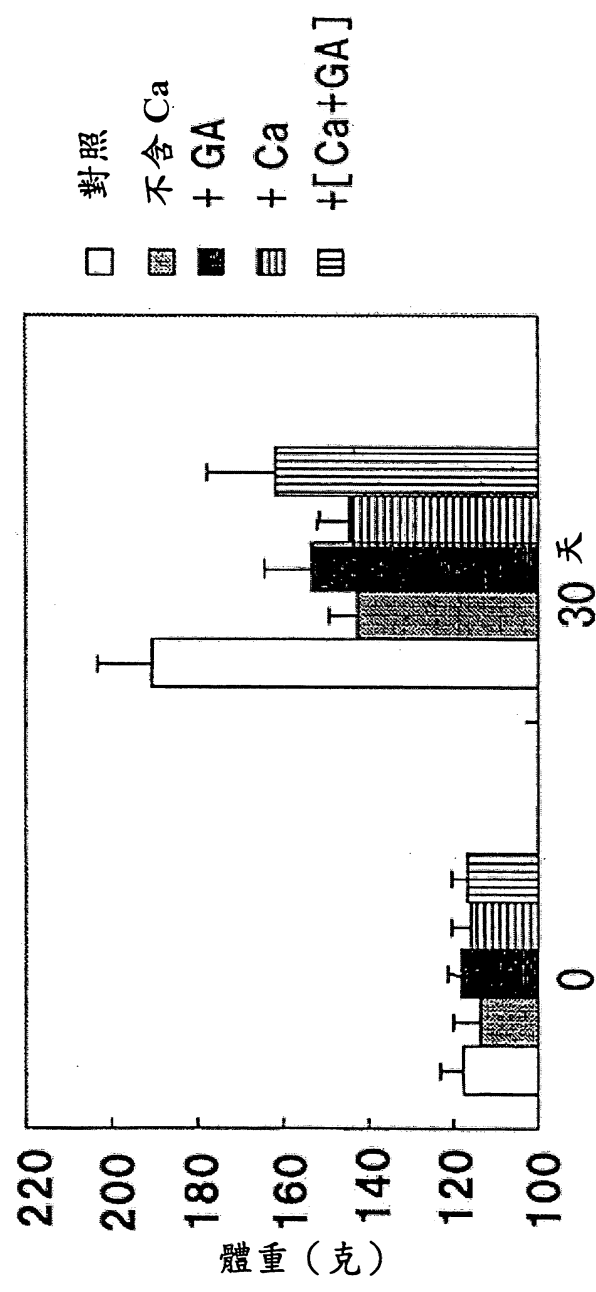


圖3

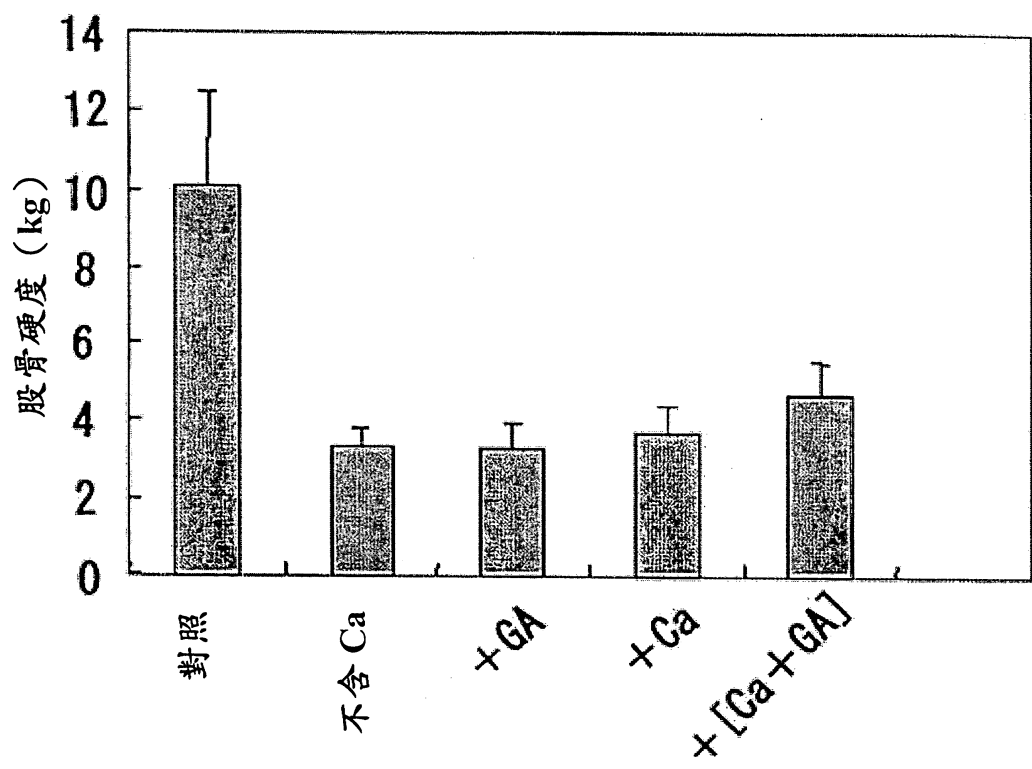


圖4

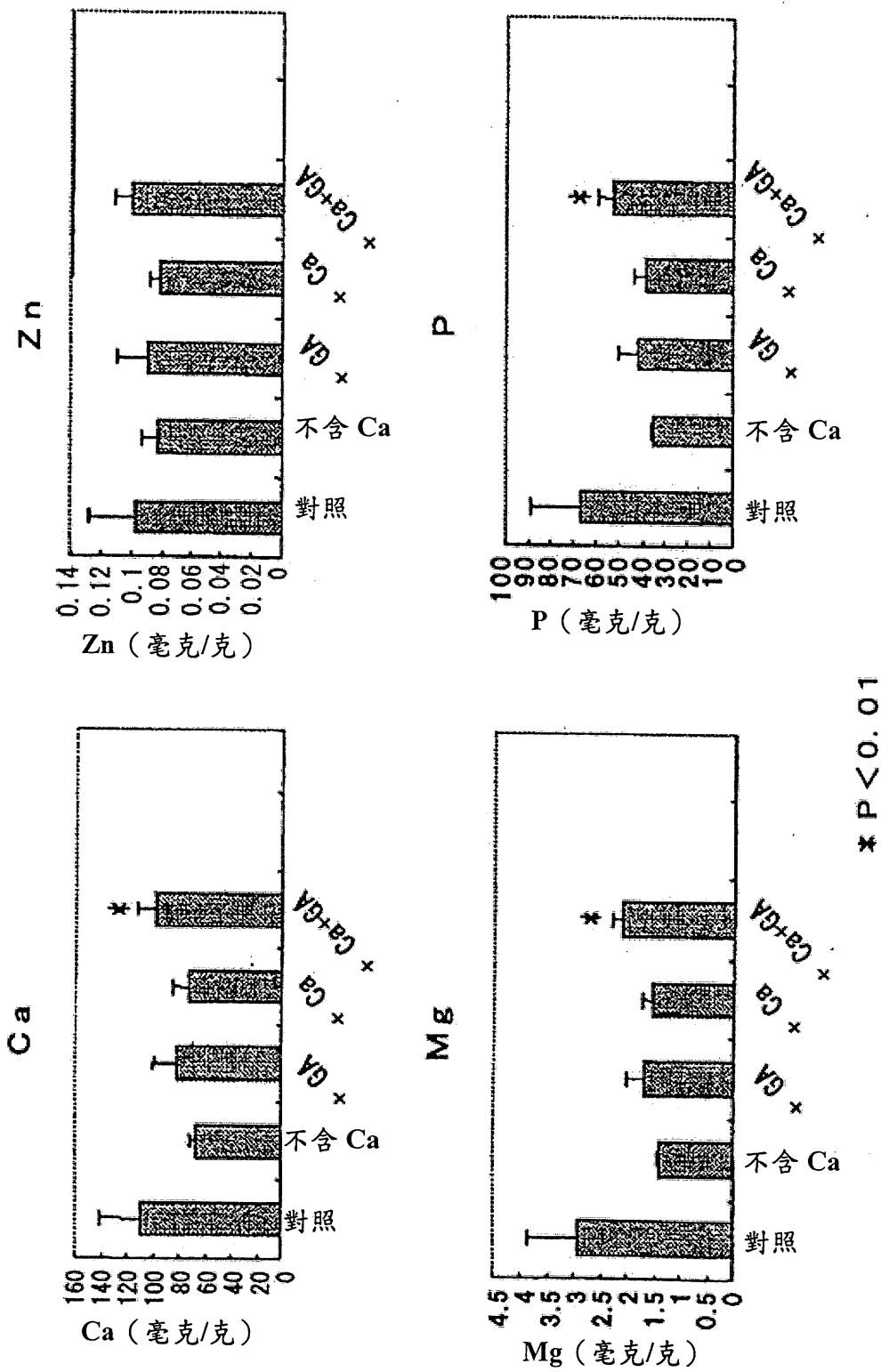


圖5

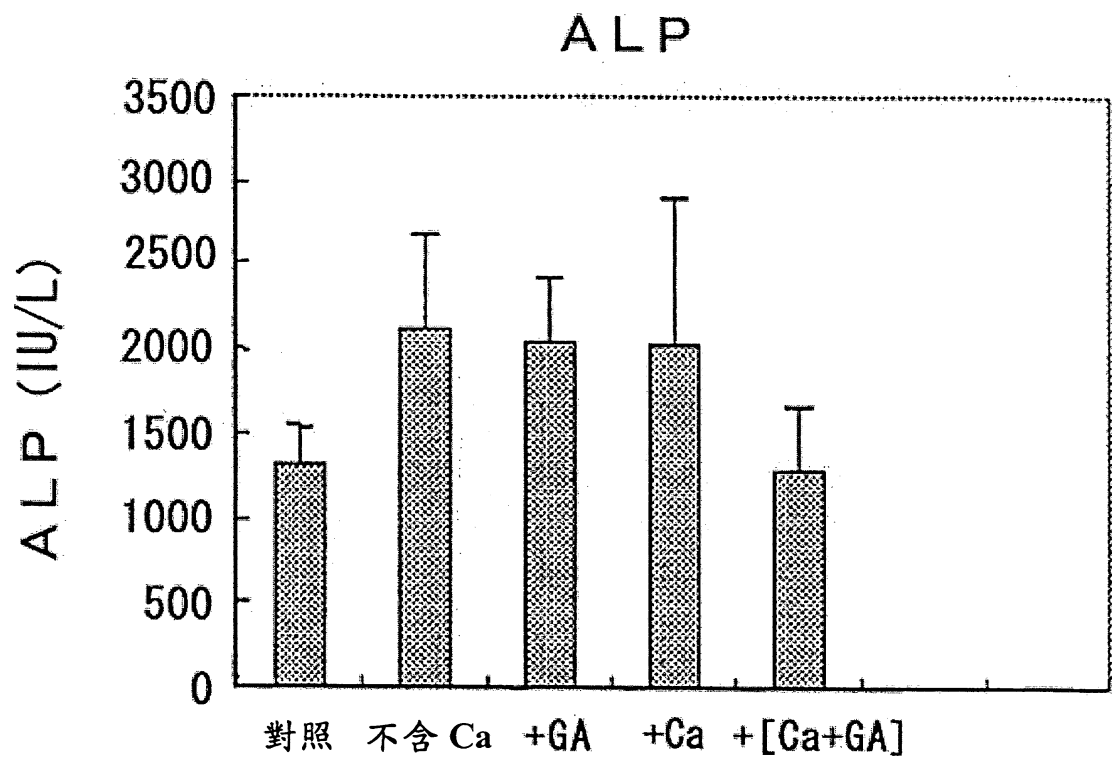


圖6

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

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)