公告

發明專利說明書

FP14349E

（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：94130949

※ 申請日期：94.10.5

※IPC 分類：A61K 38/43 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

具有在心血管系統上的健康促進功效之口服投與調配物

FORMULATION FOR ORAL ADMINISTRATION HAVING A HEALTH-PROMOTING EFFECT ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

羅達製藥股份有限公司

ROTTAPHARM S.P.A.

代表人：（中文/英文）

魯基若瓦提/ROVATI, LUIGI

住居所或營業所地址：（中文/英文）

義大利米蘭 I-20122 美術協會 5 號

Galleria Unione 5, I-20122 Milano, Italy

國 籍：（中文/英文）

義大利/Italy

三、發明人：（共 3 人）

姓 名：（中文/英文）

1.保羅席恩/SENIN, PAOLO

2.艾佛塞尼卡/SETNIKAR, IVO

3.魯基安奇羅若瓦提/ROVATI, LUIGI ANGELO

國　籍：(中文/英文)

1.～3.義大利/Italy

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：

義大利　　2004.10.07　　TO2004A000682

☐ 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。

國　籍：(中文/英文)

1.～3.義大利/Italy

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：

義大利　　2004.10.07　　TO2004A000682

☐ 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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術分野】

本發明係關於一種口服用調配物，爲以小包供應之錠劑，膠囊及粉末形式以隨時使用，由於該調配物組合例如良好血脂肪及抗氧化劑作用以及血管內皮之保護功效，以及直接或間接關聯於此等活性之其他功效，其在心血管系統上可發揮健康促進功效。

【先前技術】

現今心血管疾病在高度已開發國家中爲殘疾及死亡之主要原因，其中有許多具有動脈硬化性質，亦即因膽固醇及存在於血管中之其他脂肪性物質，鈣及血纖維蛋白(fibrin)沉澱在血管壁上，造成動脈內腔變窄(動脈硬化症)。

心血管疾病涉及許多因子，並經確認爲“心血管危險因子(CVRF)”。

心血管危險因子中最重要之一爲血膽固醇，由於經大規模的流行病學研究顯示動脈硬化症與總血膽固醇(TC)濃度之間有直接關聯性，特別是結合低密度脂蛋白之膽固醇(LDL-C)濃度。

另一心血管危險因子爲半胱胺酸的血中濃度提高。半胱胺酸爲正常存在於血液之胺基酸，但其在血中濃度達 135 mg/dl 以上時與冠狀動脈，大腦及周邊血管疾病以及靜脈血栓有關聯性。

心血管危險性因所謂之自由基(亦即分子或基團之原子含有未配對電子)的侵略行爲也頗有增加。此特色使此類物

質對其他分子具有極度侵略性，他們移除一電子以恢復他們原始的穩定構形，而造成嚴重的生物體傷害，例如早熟及全身性老化，神經系統的退化性疾病，腫瘤及心血管危險的增加。

有許多因子造成血液組成物前述變化，且此重要原因來自遺傳，不均衡營養及隨之發生的必須營養素的不足或缺乏，不適宜的生活形態及因抽煙之慢性中毒，以及其他食物污染物與環境污染物。

許多危險因子可經由營養矯正，戒煙，在開放空氣中規律的運動及健康的生以活降低或消除。

然而對於生活形態及營養徹底改變並非易事。另一方面，對於輕微或中等高膽固醇血症，不建議開始以目前可得之強有力的降膽固醇藥治療，因爲這些藥有相當大的副作用。

但組合正常飲食與天然物質可能有益於降低心血管危險性，並提供身體流失自正常營養物之物質，而該物質具有健康促進功效。

【發明內容】

本發明係根據天然活性成分之新穎組合的研究及確認，其應發揮良好血脂肪及抗氧化劑功效，抵消同半胱胺酸血症，血管內皮之保護功效及其他功效，支持及補足前述者；由於協同作用使得即使在相當低之劑量亦能得到前述健康促進功效，仍保持於補充食品項目內。

申請專利範圍定義根據本發明之協同性組合物，及其用

於製備具有上述健康促進功效之醫藥產物及/或補充食品之組合物。

甘蔗原素類(Policosanols)

化學

"甘蔗原素類"是對飽和長鏈(C_{22}-C_{36})一級脂族醇類混合物之命名總稱，其爲固體、蠟狀黏稠形式，少溶於水。其中組成之醇類爲天然存在於義大利蜂(*Apis mellifera*)生產之蠟中，於甘蔗(*Saccharum officinarum*)之蠟基質中，於米糠(*Oryza saliva*)中以及於各種其他植物中。

相較於一般使用慣例濕法(不保證他們的純度且完全移除萃取過程中所用之有機溶劑)所得之甘蔗原素，用於本發明之甘蔗原素較佳是使用二氧化碳於液相中在超臨界狀態之非常低溫度下萃取。

此方法保證他們的純度、原始化學結構、有機溶劑潛在污染的遺跡完全不存在，以及保留天然存在於開始產物之醇類的原始部分。

良好血脂肪功效

許多臨床及實驗研究已證明甘蔗原素類之良好血脂肪功效，特別明顯於高膽固醇血症受試者。此功效大部分呈現在結合低密度脂蛋白之膽固醇(LDL-C)，經由抑制膽固醇本身之合成以及增加其消除[Menendez et al. 1994[1], Menendez et al. 1996[2], Menendez et al. 2001[3]]。

甘蔗原素類作用機制之研究，提供證明贊同在界於利用乙酸以及製造甲羥戊酸(mevalonate)之階段之膽固醇生物合

成的抑制；但排除直接作用於 3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶 A 還原酶(HMGCoA-r)[Menendez et al. 1996[2], Menendez et al. 2001[3]]，其他已熟知的降膽固醇藥，例如司達丁類(statins)會影響該還原酶。

再者，對於 LDLs 之結合及肝攝取，甘蔗原素類引起顯著的劑量依賴性增加而正向加速分解代謝[Menendez 等人 1994[1]]。最後，已假設甘蔗原素類具有作用在有關食物脂肪之吸收及細胞內代謝的腸黏膜上[Goumi-Berthold 等人，2002[4]]。

LDLs 過氧化作用之抑制

活體外及活體內的各種研究已證明甘蔗原素類發揮抗氧化劑作用，結果抑制 LDLs 及 VLDLs(極低密度脂蛋白)之過氧化作用[Menendez 等人，1999[5]]。阻止 LDLs 的過氧化作用(亦已經人體臨床試驗證實)[Menendez 等人，2000[6]]導致重要的抗致動脈硬化效果，係因 LDLs 只在被氧化狀態中行使致動脈硬化作用。此事實爲需要構造條件使 LDLs 能漏過動脈內皮而被巨噬細胞清掃用受體(receptor)捕捉。

然後後者在進入動脈硬化斑(atheromatous plaques)形成過程之前被轉形爲“泡沫細胞(foam cells)”。

內皮的保護作用

甘蔗原素類之另一功能爲保護血管內皮免於機械及化學試劑引起之傷害[Benitez 等人，1997[22]]。內皮傷害包括喪失膜彈性及增加滲透性，其在其他情況中促進 LDLs 從血液通過到動脈內膜，而致形成動脈硬化斑。

促精力旺盛作用

自 1950 年代實施之臨床研究已顯示：攝取甘蔗原素類在抗壓力及疲勞上具有有益效果。此作用有關於肌肉中肝糖的生體利用率(bioavailability)，神經反應次數，對組織缺氧壓力之抗性，氧的供應以及血膽固醇等等[Cureton 1972[8]]。

因此，身強力壯的人及運動員通常使用甘蔗原素類以促精力旺盛之效果，此能以他們作爲必需脂肪酸及細胞其他能量來源之“細胞內載劑”的角色來闡明之。

劑量學

用於本發明之每日劑量較佳爲 5-40 mg(通常爲 10-20)，較佳與晚餐一起攝取以達脂肪醇類的最佳吸收。爲使治療有效，治療必須延續超過至少 6 週。

紅酵母菌

化學

紅酵母菌或紅麴(red yeast rice)是米經酵母菌紅麴菌(*Monascus purpureus*)醱酵的產物，該紅麴菌製造各種物質包括紅色素(此爲"紅酵母菌"名字之由來)、制菌劑(bacteriostatic agents)以及可改變血脂隻程度的物質。

其中後者因其健康促進功效而成爲最引人關注之成分。他們已被稱爲“莫那可林(monacolins)”。爲達良好血脂肪目的之最有效莫那可林爲莫那可林 K(monacolin K)[Endo 1988[9]]，其於紅酵母菌之含量視所用紅麴菌(*Monascus purpureus*)菌株及醱酵條件而異。

用於本發明調配物之紅酵母菌較佳爲在標準醱酵條

件，特別選擇紅麴菌(*Monascus purpureus*)之菌株，以得到最佳產量之莫那可林 K(monacolin K)以及維持於所界定限制內之該活性成分內容物。

良好血脂肪功效

血膽固醇爲食物吸收總和之結果，且由肝臟內生性生物合成引起。此合成以乙醯輔酶 A 開始，從其中形成 3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶 A(HMG-CoA)，然後透過 HMG-CoA 還原酶(HMG-CoA-r)作用爲甲羥戊酸。甲羥戊酸爲一連串膽固醇生物合成連續階段之關鍵中間物，且表現爲內生性製造以及膽固醇本身與 LDLs 之血中相對濃度的關鍵性及限制性步驟。

莫那可林 K 與 HMG-CoA(甲羥戊酸的前身)在結構上競爭 HMG-CoA-r 濃度，且對該酵素具有比天然受質大 2000 倍之活性，因此活化“競爭性酵素抑制”之機制而阻礙膽固醇的生物合成[Man 等人，2002[10]]。

劑量學

用於本發明之紅酵母菌的每日劑量較佳等效於莫那可林 1 及 6 mg 間之量，且較佳爲在本發明之組合物中劑量不超過等效的 3 mg 莫那可林以使用作爲補充食品。

葉酸(FA)

化學

FA 含有三種分子之組合：麩胺酸，對胺基苯甲酸以及蝶啶衍生物。

人體無法合成 FA，因此人類需仰賴富含 FA 的食物來源，例如葉狀蔬菜、肝臟、蛋及豆類。FA 之成人的建議每

日必需量爲 0.2 mg 以及懷孕時增加到 0.4 mg，哺乳期間增加到 0.3 mg。

高同半胱胺酸血症之矯正功效

FA 在許多生物功能中扮演不可缺的角色，例如核酸 DNA 及 RNA 的合成，紅血球細胞的製造及發育，懷孕之胚胎的適當發育，營養性及皮膚健康狀態的改善，乳汁分泌的刺激，鐵代謝的調節等等。

再者，FA 矯正高同半胱胺酸血症，該症爲一心血管危險因子，其重要性僅些微次於高膽固醇血症對冠狀動脈、大腦及周邊血管疾病以及靜脈血栓之重要性 [Longo 2001(11)]。FA 之作用與其作爲甲基供者之特性有關聯，其轉換同半胱胺酸爲 L-甲硫胺酸及 S-腺苷基甲硫胺酸而消除血中過多的同半胱胺酸。

劑量學

用於本發明之劑型較佳設計爲葉酸的每日投與劑量從 0.1 至 0.6 mg，以及更佳爲 0.15 至 0.4 mg。

蝦青素(AX)

化學

AX 爲一淡紅橘色之色素，存在於許多活物中，特別是水生動物。化學上其爲一葉黃素，屬於類胡蘿蔔素家族，具有式：3,3'-二羥基-β,β'-胡蘿蔔素-4,4'-二酮以及具有兩個對掌中心於兩個鍵結於羥基之環碳上(3 及 3')。

羥基很重要係因他們作用爲附著其他分子(例如血漿蛋白及脂蛋白)之點，以及因爲他們賦予 AX 雙極性特性，以致

其能與形成細胞膜之磷脂質雙層內部及外部的極性位置形成氫鍵，且因此能橫向排列於該膜。

如此 AX 能捕捉及去活化自由基(從細胞外面攻擊以及有些從內部攻擊)，有效保護組織免於自由基的傷害以及一般性對抗具有氧化作用的試劑。

由於這些構造特性，AX 所展現之抗氧化劑活性比葉黃素大四倍，比 β-胡蘿蔔素大十倍，且甚至比維生素 E 大 100-500 倍。

用於本發明調配物之 AX 較佳爲獲自藻類：綠藻(*Haematococcus pluvialis*)之萃取物，經由特殊方法使用能維持天然 AX 化學構造之超臨界二氧化碳，並濃縮至 2.5%，穩定化於複合之脂肪基質中。

抗氧化劑功效

由於其強有力的抗氧化劑活性，AX 能發揮明顯的保護作用對抗氧化壓力，此爲老化、神經系統的退化性疾病以及腫瘤的已知起因。其亦有益用於反擊因太陽及離子化放射觸發之自由基的刺激過程。

AX 也用於保護視網膜構造，特別用於斑點退化的治療。其他與自由基去活性化有關聯可應用領域，爲關於抽煙的去毒性化作用，因過多脂肪而不平衡之節食，環境污染等等。

心血管危險性因子的降低

心血管病變之主要作用爲動脈硬化現象及血栓情形。動脈硬化斑的形成與血脂肪的種類及含量極有關聯，特別是

LDL-膽固醇(LDL-C)。

LDL-C本身並不危險，但經自由基過氧化作用後變得危險。過氧化作用增加其對動脈壁的親和力，隨後滲透到血管內膜並經巨噬細胞捕捉，然後退化爲“泡沫細胞”，此爲動脈硬化斑及動脈硬化形成過程之第一情形，故爲首要的心血管危險因子(CVR)[Steinberg 1997(7)]。

可由此機制中之事實得知，亦即由於AX的強力抗氧化劑活性，妨礙LDL-C及其轉形爲動脈硬化劑之過氧化作用[Iwamoto等人，2000(21)]。

使用之安全性

AX劑量之NOAEL(未觀察到有害副作用程度)每日反覆於動物爲1340 mg/kg，對應到人超過80 g。人類之NOAEL爲6 mg。

劑量學

根據本發明之劑型，較佳含有蝦青素每日劑量爲0.1-5 mg，且較佳爲0.4至2 mg，較佳爲與一餐一起攝取以促進腸道吸收。

輔酶Q10(CoQ10)

CoQ10爲具有類似醌結構之脂質特性物質，由於其於自然中廣泛分布，包括人體，因此稱爲泛醌(ubiquinone)。CoQ10的主要功能是在涉及ATP合成之連續氧化還原反應之電子傳遞鏈中作爲輔因。

由於所有細胞功能需仰賴ATP的適當取得，因此CoQ10爲人體全部組織及器官所必須。正常情況爲活體內合成，但

可能有些情形發展成內生性製造顯得不足。於此 CoQ10 不足之情形，全部細胞皆受影響，特別是代謝最活躍之細胞，例如心臟細胞、神經系統之細胞以及免疫系統的細胞。

因此 CoQ10 不足直接關係於整個系列的功能障礙，例如心血管疾病，動脈性高血壓及 AIDS。

徵兆

已證實 CoQ10 可用於心血管疾病，因爲可改善心肌及血管肌肉組織的能量輸出。CoQ10 亦已用於癌症[Lockwood 等人，1994[12]；Lockwood 等人，1995[13]]以及肌肉營養失調之治療上有出色的成果。

最近亦已將 CoQ10 導入運動練習用以改善能量輸出以及運動員的體能指標。並非不重要者爲其抗氧化劑作用，隨之對抗自由基以保護細胞構造，CoQ10 與維生素 E 協同發揮保護作用對抗氧化壓力之傷害。

交互作用

HMG-CoA-r 爲 CoQ10 之生物合成所必須。因此，抑制此酵素之物質(例如司達丁類)可以非常高劑量造成 CoQ10 不足。如此，從大鼠及人類之研究提出，具有低基本程度 CoQ10 及次佳心功能之受試者於攝取 HMG-CoA-r 抑制劑之後發展爲過度的 CoQ10 耗盡[Willis RA 等人，1990[14]；Folkers K 等人，1990[15]]。

因此推論補充 CoQ10 可永久用於正以 HMG-CoA-r 抑制劑治療之受試者，特別是用於具 CVR 之受試者，因爲 CoQ10 可改善心肌及血管肌肉組織的能量輸出。

劑量學

用於本發明之 CoQ10 每日劑量較佳爲 1-20 mg，以及較佳爲 2 至 4 mg。

協同功效之優點

根據本發明隨附思量之申請專利範圍中，於活性成分組合物之調配物在下列活性上產生有利的協同功效。

良好血脂肪活性

提供此活性之活性成分爲甘蔗原素類以及紅酵母菌，此二者皆涉及膽固醇的生物合成，但卻有所不同。前者降低從乙酸合成膽固醇，其係作用在 3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶 A 還原酶(HMG-CoA-r)的上游干擾其表現；而後者發揮競爭性拮抗作用，與 HMG-CoA-r 本身競爭，抑制依序的乙酸-甲羥戊酸-膽固醇合成。

組合此二活性成分可產生協同作用於 HMG-CoA-r 上游及下游，阻礙膽固醇合成，而有利於互相強化良好血脂肪作用。

保護內皮之活性

血管內皮是一脆弱的生物膜，容許易於擴散的物質通過，例如呼吸的氣體、簡單的碳水化合物以及胺基酸，但不容許高分子物質通過，例如蛋白質、複合的脂質以及聚合碳水化合物。

因機械壓力或侵略性化學作用所致之內皮損傷，危及內皮半滲透性之特徵以致高分量之分子也能通過。這些分子包括脂蛋白，尤其是 LDLs 通過內皮過濾後被動脈內膜的巨噬

細胞捕捉，而轉形爲動脈硬化斑最初核心之泡沫細胞。

根據本發明含有甘蔗原素類，葉酸及蝦青素之組合物，可經由各種機制保護內皮對抗機械壓力及自由基，使內皮能維持半滲透性之功能，並防止動脈硬化斑的形成及其續後進展爲動脈硬化性損害。

高同半胱胺酸血症之矯正

本發明包括葉酸於組合物且較佳每日劑量如上所述之具體例，證明其有利於限制 CVR 因子連結已存在或潛在之高同半胱胺酸血症。

抗氧化劑活性

根據本發明特別可用於預防與各種類氧化及/或過氧化現象有聯繫之心血管危險之組合物，除含有甘蔗原素類如上提及之良好血脂肪作用之外，也發揮有效的抗氧化劑功效，另蝦青素及輔酶 Q10 也能發揮抗氧化劑及保護活性於細胞構造，對抗自由基攻擊所致之潛在傷害。

CoQ10 之協同作用：

CoQ10 爲細胞功能之能量效能所必須，且特別是降低或危害之心功能受試者以及使用 HMG-CoA-r 抑制劑之受試者能感覺到其不足。CoQ10 添加到調配物之量，較佳以能確保組織完全安全，以及使心臟及血管肌肉組織的能量輸出最佳化之量。

【實施方式】

實驗部分

本專利申請案之發明目的可根據下列實驗計畫，在動脈

硬化之實驗模式中評價及比較上述若干更重要活性成分之個別及組合效果來證明之。

材料及方法

方法之原理

早先列舉、研究之物質的功效評價，是根據 Prasad 等人[1993[16]]經由投與添加膽固醇之飲食到兔子製作高膽固醇血症。

動物實驗

治療實驗部分所述兔子所誘發之高膽固醇血症，所使用之甘蔗原素類、紅酵母菌及蝦青素劑量，比根據本發明調配物之實施例部分所用及所述之劑量約大 4 倍。

劑量學在動物及人類間之差異在藥理學上完全正常，因爲已熟知在動物中實驗誘發之病狀通常很戲劇性且不自然，比人類自發者更嚴重。

- 動物：6-8 週且體重 2 至 3 kg 之紐西蘭白兔。
- 餵食：
  - *正常飲食*：根據 Sherman 以小丸用於天竺鼠及兔子之標準飲食(Laboratorio dottori Piccioni S.n.c.)。
  - *致動脈硬化飲食*：根據 Sherman 以 7 g/kg 之膽固醇混合於小丸中用於天竺鼠及兔子之標準飲食。

  以每天餵食 150 g 之速率供應該飲食。水爲任意供應。
- 物質：以胃管投與受試物質一天一次，受試物質以 2 ml/kg 懸浮於羧甲基纖維素 0.2%(CMC)。
  - 甘蔗原素類(P)：甘蔗原素類是對長鏈飽和之一級脂族

醇類混合物之命名總稱。

- *紅酵母菌(E)*:使用含有 1.5%莫那可林 K 之標準化萃取物。
- *蝦青素(A)*:使用含有 2.5%蝦青素之綠藻(*Haematococcus pluvialis*)(EHP)培養濃縮物。
- 處理及組別: 全部動物在動物飼養部門於 25±2°C 及 60%-70%之溼度適應環境。一週後抽取血液樣本作爲基線數據。下一步將動物隨機分配於如下處理組別，每組 10 隻兔子。

1. (C)正常飲食之對照組：經由胃管每日投與 2 ml/kg 之 CMC。

2. (AT)餵食動脈硬化飲食之動物：經由胃管每日投與 2 ml/kg 之 CMC。

3. (P) 含甘蔗原素類之致動脈硬化飲食：經由胃管每日投與 0.6 mg/kg 甘蔗原素類，懸浮於 2 ml/kg 之 CMC。

4. (E)含紅酵母菌之致動脈硬化飲食：經由胃管每日投與 12 mg/kg 紅酵母菌(0.18 mg/kg 之莫那可林等價物)，懸浮於 2 ml/kg 之 CMC。

5. (P+E)含甘蔗原素類及紅酵母菌之致動脈硬化飲食：經由胃管每日投與 0.6 mg/kg 甘蔗原素類+ 12 mg/kg 紅酵母菌，懸浮於 2 ml/kg 之 CMC。

6. (P+E+A)含甘蔗原素類，紅酵母菌及蝦青素之致動脈硬化飲食：經由胃管每日投與 0.6 mg/kg 甘蔗原素類+ 12 mg/kg 紅酵母菌 + 1.2 mg/kg 之 EHP(0.03 mg/kg 蝦青

素)，懸浮於 2 ml/kg 之 CMC。

該處理持續 3 個月。於第一個、二個及三個月後採取分析用之血液樣本。第三個月結束時將動物犧牲用於形態學觀察。

- 血液分析：
  - 血清中之總膽固醇(TC)
  - 結合 HDLs 之膽固醇(HDL-C)
  - 結合 LDLs 之膽固醇(LDL-C)
  - 三酸甘油脂

    這些分析是經由平常實驗室方法進行。
  - 血液丙二醛(MDA)

    MDA 爲脂質過氧化作用程度的指標，且增加於呈現動脈硬化及高膽固醇血症之血液中[Prasad等人 1989[17]]。MDA 是根據 Prasad 等人以"泰歐巴必奇酸反應性物質(tiobarbituric acid-reactive substance)"分析之[1990[18]]。
- 主動脈之形態檢查：從主動脈的起點到腸骨分叉將主動脈移除，縱開並準備用於根據 Holman 等人所述以蘇丹 IV(Sudan IV)染色來檢查脂質沉積於血管內膜[1958[19]]。使用以主動脈總面積百分比表示之親蘇丹性(動脈硬化性)面積作爲評價參數。
- 統計分析：爲檢查之可變因素，計算平均值及平均值的標準誤差。使用 Student 測驗評價比較值之意義。

結果

體重

在 3 個月的研究期間，全部組別皆出現體重顯著的增加。對照組增加 51%，給與致動脈硬化飲食之動物增加 76%，給與致動脈硬化飲食及投與甘蔗原素類之動物增加 54%，給與致動脈硬化飲食及投與紅酵母菌之動物增加 44%，給與致動脈硬化飲食及投與甘蔗原素類及紅酵母菌之動物增加 52%，以及給與致動脈硬化飲食及投與甘蔗原素類、紅酵母菌及蝦青素之動物增加 63%。

相對於對照組之該生長差異，在任何組別皆未達到統計上意義值。

對血膽固醇之功效

動脈硬化、高膽固醇飲食(第 2 組)在 TC 造成非常大量的增加，全部於 LDL-C 增加以致 HDL/TC x 100 比例從基線值 63 減少至 14($P_t < 0.001$)。

處以甘蔗原素類(第 3 組：0.6 mg/kg/d 甘蔗原素類)使 TC 的增加降低 5 mmol/l，但此無統計上意義。然而 LDL-C 減少 9 mmol/l 有統計上意義($P_t < 0.05$)。並也改進 HDL/TCx100 比例，在第 2 組觀察到從值 14 增加到 21。然而此差異未達到統計上意義程度。

處以紅酵母菌(第 4 組：0.18 mg/kg/d 莫那可林等價物)使 TC 的增加降低 8 mmol/l，但此無統計上意義。然而 LDL-C 減少 13 mmol/l 有統計上意義($P_t < 0.05$)且大於處以甘蔗原素類所觀察到者。也改進 HDL/TCx100 比例，在第 2 組觀察到從值 14 增加到 25。然而此差異未達到統計上意義程度。

處以甘蔗原素類與紅酵母菌之組合(第 5 組)使 TC 的增

加顯著降低 21 mmol/l(P_t < 0.001)。LDL 膽固醇降低 28 mmol/l，大於處以甘蔗原素類以及處以紅酵母菌者之總和，證明分別攝取成分之可能功效。並也相當改進 HDL/TCx100 比例，在第 2 組觀察到從值 14 以具統計意義(P_t < 0.001)增加到 34。

含蝦青素之組合物(第 6 組：含 0.03 mg/kg/d 蝦青素並添加甘蔗原素類及紅酵母菌)甚至更有功效。此處理使 TC 的增加顯著降低 21 mmol/dl(P_t < 0.001)。LDL-C 減少 30 mmol/l，稍微大於第 5 組所觀察到者，再次顯示甘蔗原素類及紅酵母菌之可能功效。

該組別之此減少也非常顯著(P_t < 0.001)。特別在 HDL/TCx100 比例的改進，從第 2 組觀察到之值 1 以具統計意義(P_t < 0.001)提高到 39。

對三酸甘油脂之功效

相對於對照組，致動脈硬化飲食造成三酸甘油脂 1.58 mmol/l (136%)的增加。此爲相當大的增加，但因此參數在血中之高變化性而變無統計意義。甘蔗原素類及其他投與之物質並未顯著減少致動脈硬化飲食所增加之三酸甘油脂的產生。

血液丙二醛(MDA)之功效

相對於對照組，致動脈硬化飲食導致血液 MDA 增加 2.01 mmol/l (87%)。此增加是顯著的(P < 0.001)，顯示致動脈硬化飲食對血脂質具有氧化影響。

甘蔗原素類使 MDA 的增加降低 0.35 mmol/l(11%)。但

此減少無統計上意義。

紅酵母菌使由致動脈硬化飲食所誘發之 MDA 的增加降低 0.71 mmol/l(23%)，此減少具有統計意義(P < 0.01)。

甘蔗原素類與紅酵母菌之組合使由致動脈硬化飲食所誘發之 MDA 的增加降低 0.95 mmol/l(31%)。此減少具有統計意義(P < 0.001)且相當於甘蔗原素類及紅酵母菌所產生之抗氧化劑功效的總和。

添加蝦青素至前述組合物使由致動脈硬化飲食所誘發之 MDA 的增加降低 1.51 mmol/l(49%)。此減少非常具有統計意義(P < 0.001)，代表甘蔗原素類及紅酵母菌之氧化劑功效可能性。

主動脈中親蘇丹性浸潤之效果

含膽固醇之致動脈硬化飲食造成親蘇丹性浸潤，影響 74±8 百分比(平均值±SE)之主動脈壁。相較之下，尤其是對照組並無浸潤情形。

甘蔗原素類使致動脈硬化飲食之親蘇丹性浸潤降低 11%，而此減少沒有統計意義。

紅酵母菌使致動脈硬化飲食之親蘇丹性浸潤降低 20%，但同樣地此減少沒有統計意義。

甘蔗原素類和紅酵母菌之組合使致動脈硬化飲食之親蘇丹性浸潤降低 33%，顯示兩活性成分之功效總和。此功效在此例中具有統計意義(P < 0.05)。

添加蝦青素到甘蔗原素類-紅酵母菌組合物誘發更顯著的抗動脈硬化功效可能性(P < 0.001)，顯示從致動脈硬化飲

食減少 92%的親蘇丹性浸潤。

這些結果顯示甘蔗原素類及紅酵母菌之良好血脂肪作用，降低致動脈硬化飲食之親蘇丹性浸潤，且其效果可經由蝦青素之強力抗氧化劑特性大大地被強化。

討論

對總膽固醇(TC)，LDL 膽固醇(LDL-C)及 HDL 膽固醇(HDL-C)之處理效果

本研究使用之動脈硬化模式中，基於投與富含膽固醇飼料 3 個月，血液 TC 從 1.5 升高至 69.8 mmol/l，LDL-C 從 0.6 升高至 60 mmol/l 以及 HDL-C 從 1.0 升高至 9.8 mmol/l。但後者所增加遠少於 TC的增加，故以 HDL/TC x 100比例代表抗動脈硬化保護之指標從 67 落至 14。

經由致動脈硬化飲食所增加之 TC，可經由每日 0.6 mg/kg 劑量之甘蔗原素降低 7%，以及含有每日劑量 0.18 mg/kg 莫那可林之紅酵母菌降低 11%。經由致動脈硬化飲食增加之 TC，可由甘蔗原素類-紅酵母菌組合物降低 30%，顯示分別攝取之兩活性成分產生另人驚訝的降膽固醇可能效果。

此可能性可被事後解釋，若我們考慮作用的各別機制：事實上，甘蔗原素類會妨礙 3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶 A 還原酶(HMG-CoA-r)的表現及降解[Menendez 等人 2001[3]]，而莫那可林對 HMG-CoA-r 展現拮抗作用[Herber 等人 1999[20]]。

已很清楚此二機制彼此獨立，且各有潛能(已熟知之

HMG-CoA-r 爲合成膽固醇的前身：甲羥戊酸之必要酵素)。類似考量應用於 LDL-C，亦可如 TC 經由甘蔗原素類、經由紅酵母菌以及經由甘蔗原素類-紅酵母菌組合物降低之。

相對於致動脈硬化飲食後觀察到的值，透過甘蔗原素類及紅酵母菌作用分別於 HDL-C 無統計意義地增加 41%及 56%，及分別增加 52%及 76%代表抗動脈硬化保護之指標：HDL/TC x 100 比例。

甘蔗原素類與紅酵母菌之組合物於 HDL-C 產生 70%增加，以及於 HDL/TC x 100 比例產生 144%增加；如此則相對於個別活性成分，在抗動脈硬化保護上顯示顯著的改善。添加每日劑量 0.03 mg/kg 蝦青素於上述該組合物，可造成 HDL-C 顯著增加 91%以及 HDL/TC x 100 比例增加 174%。

如此紅酵母菌與甘蔗原素類之組合物，在控制血膽固醇關聯性之各種致動脈硬化參數上顯得非常有效，且添加蝦青素在他們抗致動脈硬化效力上產生進一步的改善。

對三酸甘油脂之處理效果

以富含膽固醇飼料餵食兔子 3 個月，造成三酸甘油脂從 0.9 增加到 2.2 mmol/l。但因此參數之高變化性而使此增加無統計意義。此模式似乎不適合用於三酸甘油脂之可能效果的研究。各種處理可使致動脈硬化飲食所致之三酸甘油脂的增加降低。但因此實驗模式不適用而使此減少無統計意義。

對血液丙二醛(MDA)之處理效果

MDA 爲血脂質過氧化作用之產物，因此爲 LDLs 經由自由基過氧化作用、使 LDLs 致動脈硬化性之化學反應的重要

指示物[Prasad等人 1989[17]]。

以富含膽固醇飼料餵食兔子3個月，造成MDA從0.99增加到3.11 mmol/l，也確認有關此參數之該飲食的致動脈硬化能力性。

致動脈硬化飼料作用下增加之MDA，可經由甘蔗原素類降低11%，以及經由紅酵母菌降低23%。此二活性成分的組合物使MDA降低31%，如此顯示功效的總和。致動脈硬化飼料所增加之MDA，可經由添加蝦青素至上述該組合物而降低49%，如此顯示卓越能力於預防血脂質過氧化作用以及富含膽固醇飲食之致動脈硬化可能性。

對主動脈內膜中親蘇丹性脂質浸潤(SLI)之處理效果

以富含膽固醇飼料餵食兔子3個月，造成SLI增加到74%主動脈面積受影響。

受富含膽固醇飼料作用增加之SLI，可分別經由甘蔗原素類以及紅酵母菌降低12%及20%。此二活性成分的組合物使SLI有統計意義地($P < 0.05$)減少33%，顯示分別攝取兩活性成分之效果的總和。添加蝦青素至組合物的效力十分明確，造成受富含膽固醇飼料作用而增加之SLI減少92%。

SLI也許是與富含膽固醇飼料作用，以及與各種處理之抗致動脈硬化效果具有最高關聯性之參數。重要的是指出甘蔗原素類及紅酵母菌的抗致動脈硬化效果，以及組合投與時前效果之總和。但添加蝦青素之可能效果尤其重要，係因所得組合物幾乎可完全預防由評價用實驗模式於兔子所誘發之致動脈硬化性。

結論

此研究採用之動脈硬化實驗模式，包括以富含 7 g/kg 膽固醇之飼料餵食 6-8 週齡兔子 3 個月。此飼料造成顯著且有意義的總血膽固醇(TC)、LDL 膽固醇(LDL-C)以及較少範圍的 HDL 膽固醇(HDL-C)增加。此導致以 HDL/TC x 100 比例表示之抗致動脈硬化保護作用的減少，.

甘蔗原素類及紅酵母菌使 TC 及 LDL-C 的增加降低，並改進 HDL/TC x 100 比例。此二活性成分的組合物使這些功效成爲可能，提供該組合效力之實驗性確認。

致動脈硬化飲食也增加血液丙二醛(MDA)，MDA 產生自血液脂質的氧化作用，因此爲使 LDLs 致動脈硬化性之化學反應的重要指示物。甘蔗原素類及紅酵母菌使 MDA 的增加降低，及其組合物導致這些效果的總和。

添加蝦青素到前述該組合物，可進一步造成 MDA 的顯著減少，展現以甘蔗原素類、紅酵母菌及蝦青素爲基礎之組合物於抑制血脂質過氧化作用及其致動脈硬化能力爲目的之效力。

致動脈硬化飲食造成主動脈內膜中親蘇丹性脂質浸潤(SLI)之能力需特別注意，因爲從各種觀點言之，此現象爲典型的人類動脈硬化斑形成。甘蔗原素類及紅酵母菌減少 SLI，其組合可產生此功效的總和，且添加蝦青素到前述該組合物，可造成 SLI 顯著減少，而使主動脈恢復到實際的正常情況。

因此可作如下結論：以甘蔗原素類、紅酵母菌及蝦青素

爲代表之天然活性成分之組合，由於各別降膽固醇作用及抑制血脂質過氧化作用之總合及能力，因此發揮非常明確的抗致動脈硬化功效於所運用之動脈硬化實驗模式。

毫無疑問地，這些結果亦可應用於人類動脈硬化之情形，係因重現發病開始機制之實驗模式以及與體重有關聯之各種活性成分的劑量，可經調整爲適用於人類利用時之劑量；故請記得在動物中實驗性誘導之發病通常比人類自然發病者更爲嚴重。

實施例

以下所述調配物舉例說明本發明之應用可行性，且此例不應在任何方面被視爲本發明之限制。

將注意力特別引到所考量之各種形式賦形劑，視調配技術之要求，該賦形劑可用於作爲本發明已明確提及之選擇物，此外其能選自經熟習醫藥技藝者所熟知廣泛可得商品產物，因此不要求進步性。

實施例 1：口服用之錠劑

下面所示調配物係關於活性成分及賦形劑(含對應之技術功能說明)，其可用於製備根據本發明之口服用錠劑。

活性成分之每日劑量是併入單一錠劑，其製備只需熟習該項技藝者所熟知的一般操作，亦即：

- 秤重調配物之各個成分
- 在適當混合器中製備壓縮混合物以乾燥均質化
- 在適當自動壓榨機中壓縮所得混合物，最終得到適當形狀及大小的的錠劑。

活性成分		量/錠劑
紅酵母菌(*)	:	200 mg
(對應於莫那可林 *K*)	:	*(3 mg)*
微綠藻之萃取物(**)	:	20 mg
(*Haematococcus purpureus*，對應於蝦青素)	:	*(0.5 mg)*
甘蔗原素類	:	10 mg
輔酶 Q10	:	2 mg
葉酸	:	0.2 mg

(*) 經含有 1.5%莫那可林 K 之紅麴菌(*Monascus purpureus*)醱酵的米

(**) 含有 2.5%蝦青素

賦形劑	量/錠劑	功能
鄰酸二鈣	305.8 mg	滑動劑/稀釋劑
微晶纖維素	242.0 mg	稀釋劑/崩散劑
硬脂酸鎂	8.0 mg	潤滑劑
脂肪酸之單-及二甘油酯	8.0 mg	塑化劑
二氧化矽	4.0 mg	吸附劑/抗附著劑

實施例 2：口服用之膠囊

下面所示調配物係關於活性成分及賦形劑(含對應之技術功能說明)，其可用於製備根據本發明之口服用膠囊。

活性成分之每日劑量是併入單一膠囊，其製備只需熟習該項技藝者所熟知的一般操作，亦即：

- 秤重調配物之各個成分
- 在適當混合器中製備填入膠囊之混合物以乾燥均質化
- 最終在自動膠囊填入機中，填入到適當大小及所欲顏色的硬明膠膠囊中。

活性成分		量/錠劑
紅酵母菌(*)	:	200 mg
(對應於莫那可林 *K*)	:	*(3 mg)*
微綠藻之萃取物(**)	:	20 mg
(*Haematococcus purpureus*，對應於蝦青素)	:	*(0.5 mg)*
甘蔗原素類	:	10 mg
輔酶 Q10	:	2 mg
葉酸	:	0.2 mg

(*) 經含有 1.5%莫那可林 K 之紅麴菌(*Monascus purpureus*)醱酵的米

(**) 含有 2.5%蝦青素

賦形劑	量/錠劑	功能
澱粉	60.0 mg	稀釋劑/崩散劑
乳糖	29.0 mg	稀釋劑
硬脂酸鎂	5.0 mg	潤滑劑
滑石	2.6 mg	滑動劑

實施例 3: 隨時性懸浮液用之含粉末熱密封小袋

下面所示調配物係關於活性成分及賦形劑(含對應之技術功能說明)，可用於粉末調配物，用以製備口服路徑攝取之隨時性懸浮液。每日劑量是併入包含於熱密封小袋之粉末的單一部分，並含有紙外層、鋁界面及聚乙烯內層。

所討論醫藥形式之製備操作，可爲工業上本學科任何技術人員所熟知及應用，必要者如下：

- 秤重調配物之各個成分
- 在適當混合器中製備壓縮混合物以乾燥均質化

- 在適當自動線上熱形成小袋
- 在上述同一自動線上填充及密封小袋，最終得到具有所欲形狀及大小的小袋，並含有隨時使用之粉末單劑。

活性成分		量/錠劑
紅酵母菌(*)	:	200 mg
(對應於莫那可林 *K*)	:	*(3 mg)*
微綠藻之萃取物(**)	:	20 mg
(*Haematococcus purpureus*，對應於蝦青素)	:	*(0.5 mg)*
甘蔗原素類	:	10 mg
輔酶 Q10	:	2 mg
葉酸	:	0.2 mg

(*) 經含有 1.5%莫那可林 K 之紅麴菌(*Monascus purpureus*)醱酵的米

(**) 含有 2.5%蝦青素

賦形劑	量/錠劑	功能
山梨糖醇	815.0 mg	稀釋劑/增甜劑
檸檬酸	10.0 mg	味覺強化
聚乙二醇4000	4.0 mg	潤滑劑/塑化劑
其他(*)	q.s.f.	增甜劑/香料

(*)可視喜好自由添加香料及增甜劑。

【圖式簡單說明】無

參考文獻

[1] Menendez R, Fernandez SI, Del Rio A et al.: Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances low density lipoprotein processing in cultured human fibroblasts. Biol Res 1994; 27:199-203

[2] Menendez R, Amor MR, Gonzales RM et al.: Effects of Policosanol on the hepatic cholesterol biosynthesis of normocholesterolemic rats. Biol Res 1996; 29:253-257

[3] Menendez R, Amor AM, Rodeiro I et al.: Policosanol modulates HMG – CoA reductase activity in cultured fibroblasts. Arch Med Res 2001; 32:8-12

[4] Goumi-Berthold I, Goumi-Berthold H: Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid – lowering agent. Am Heart J 2002; 143:356-365

[5] Menendez R, Fraga V, Amor AM et al.: Oral administration of Policosanol inhibits in vitro copper ion-induced rat lipoprotein peroxidation. Physiol Behav 1999; 67:1-7

[6] Menendez R, Mas R, Amor AM et al.: Effects of Policosanol treatment on the susceptibility of low density lipoprotein (LDL) isolated from healthy volunteers to oxidative modification in vitro. Br J Clin Pharmacol. 2000; 50:255-262

[7] Steinberg D: Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. J Biol Chem 1997; 272; 20963-20966

[8] Cureton K: The physiological effects of wheat germ oil in humans. 1972; In Exercise, Charles C Thomas, Springfield, IL-USA: 296-300

[9] Endo A: Chemistry, Biochemistry and Pharmacology of HMG-CoA reductase inhibitors. Klin Wochensr. 1988; 421-427

[10] Man RY, Lynn EG, Cheung F, Tsang PS.O.K.: Cholestin inhibits Cholesterol synthesis and secretion in hepatic cells (HepG2). Mol Cell Biochem. 2002; 233:153-158

[11] Longo N. In Harrison's 15th Edition. Mc Graw – Hill , New York 2001, p.2306

[12] Lockwood K, Moesgaard S, Hanioka T, Folkers K.: Apparent partial remission of breast cancer in 'high risk' patients supplemented with nutritional antioxidants, essential fatty acids and coenzyme Q10. Molec Aspects Med 1994; 15:S231-240

[13] Lockwood K, Moesgaard S, Yamamoto T, Folkers K.: Progress on therapy of breast cancer with vitamin Q10 and the regression of metastases. Biochem Biophys Res Commun 1995; 212:172-177

[14] Willis RA, Folkers K, Tucker JL et al.: Lovastatin decreases coenzyme Q10 levels in rats. Proc Natl Acad Sci 1990; 87:8928-8930

[15] Folkers K, Langsjoen P, Willis R et al.: Lovastatin decreases coenzyme Q10 levels in humans. Proc Natl Acad Sci 1990; 87:8931-8934

[16] Prasad K, Kalra J.: Oxygen free radicals and hypocholesterolemic atherosclerosis: Effect of Vitamin E. Am.Heart J 1993; 125:958-973

[17] Prasad K, Kalra J.: Experimental atherosclerosis and oxygen free radicals. Angiology 1989; 40:835-843

[18] Prasad K, Kalra J, Chandkhary AK, Debuath D: Effect of polymorphonuclear leukocyte derived oxygen free radicals and

hypochlorous acid on cardiac function and some biochemical parameters. Am.Heart J 1990; 119:538-550

[19] Holman RS, Mc Gill HC jr., Strong JP, Greer JC: Technics for studying atherosclerotic lesions. Lab Invest 1958; 7:42-47

[20] Herber D, Yip I, Ashley JM, Elashoff DA, GoVLW.: Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. Am J Clin Nutr 1999; 69:231-236

[21] Iwamoto T, Hosoda K, Hirano R, Kurata H, Matsumoto A, Miki W, Kamiyama M, Itakura H, Yamamoto S, Kondo K: Inhibition of low density lipoprotein oxidation by Astaxanthin. J Atheroscler Thromb 2000; 7:216-222

[22] Benitez M, Romero C, Mas R et al.: A comparative study of policosanol versus pravastatin in patients with type II hypercholesterolemia. Curr Ther Res Clin Exp 1997; 58:859-867.

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種具有在心血管系統上的健康促進功效之口服投與用組合物，含有作爲活性成分之甘蔗原素(policosanol)或甘蔗原素類之混合物，紅酵母菌以及選自蝦青素(astaxanthin)及葉酸之劑，較佳與輔酶 Q10 組合。該組合物特別可用於製備具有健康促進功效之補充食品，例如良好血脂肪功效，同半胱胺酸血症之矯正，抗氧化劑作用以及血管內皮之保護功效。

六、英文發明摘要：

Composition for oral administration, having a health-promoting effect on the cardiovascular system, comprising as active principles a policosanol or a mixture of policosanols, red yeast and an agent selected from astaxanthin and folic acid, preferably in combination with coenzyme Q10. The composition can be used in particular for the preparation of food supplements having health-promoting effects, such as eulipidaemic effect, correction of homocysteinaemia, antioxidant action and a protective effect on the vasal endothelium.

七、指定代表圖：

(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。

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。

修正 97. 10. 02

第 94134749 號「具有在心血管系統上的健康促進功效之口服投與調配物」專利案

(2008 年 10 月修正)

十、申請專利範圍：

1.一種在心血管系統上具有健康促進功效之口服投與用之組合物，其含有作爲活性成分之甘蔗原素(policosanol)或甘蔗原素類之混合物，紅酵母菌以及選自蝦青素及葉酸之劑。

2.如申請專利範圍第 1 項之組合物，其更含有輔酶 Q10。

3.如申請專利範圍第 1 項之組合物，其含有作爲蝦青素來源之微綠藻(包括綠藻(*Haematococcus purpureus*))萃取物。

4.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組合物，適用於投與之劑量單位形式之甘蔗原素類的每日劑量爲 5 至 40 mg。

5.如申請專利範圍第 4 項之組合物，其中投與之甘蔗原素類的每日劑量爲 10 至 20 mg。

6.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組合物，適用於投與之劑量單位形式之紅酵母菌的每日劑量相當於 1 至 6 mg 莫那可林(monacolin)。

7.如申請專利範圍第 6 項之組合物，其中投與之紅酵母菌的每日劑量不大於 3 mg 莫那可林等價物。

8.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組合物，適用於投與之劑量單位形式之蝦青素的每日劑量爲 0.1 至 5 mg。

9.如申請專利範圍第 8 項之組合物，其中投與之蝦青素的每日劑量爲 0.4 至 2 mg。

10.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組合物，適用於投與之劑量單位形式之葉酸的每日劑量爲 0.1 至 0.6mg。

11.如申請專利範圍第 10 項之組合物，其中投與之葉酸的每日劑量爲 0.15 至 0.4 mg。

12.如申請專利範圍第 2 項之組合物，其中該劑量單位形式含有輔酶 Q10，以及適用於投與之輔酶 Q10 每日劑量爲 1 至 20 mg。

13.如申請專利範圍第 12 項之組合物，其中投與之輔酶 Q10 每日劑量爲 2 至 4 mg。

14.如申請專利範圍第 1 項之組合物，其係於錠劑、膠囊或隨時性懸浮液用粉末之形式。

15.一種如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之組合物之用途，其係用於製備具有良好血脂肪功效，同半胱胺酸血症之矯正，抗氧化劑作用以及血管內皮之保護功效之醫藥或補充食品。