



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I743022 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 21 日

(21)申請案號：104114736

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 08 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/201 (2006.01)**A61K31/202 (2006.01)**A61P25/22 (2006.01)**A61P15/08 (2006.01)**A61P3/04 (2006.01)*

(30)優先權：2014/05/08

美國

61/990,283

(71)申請人：荷蘭商帝斯曼知識產權資產管理有限公司 (荷蘭) DSM IP ASSETS B. V. (NL)
荷蘭(72)發明人：威瑟 麥可 WEISER, MICHAEL (US)；巴特 克里斯多夫 M BUTT,
CHRISTOPHER MICHAEL (US)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

JP 2012031153A

WO 98/48788

WO 2007/130581A2

WO 2013/003689A2

“ CNI WELL 3 特級凍干蜂皇乳”，2018 年 12 月 19 日取自網址：<http://earin15.pixnet.net/blog/post/62796067-%E2%99%A1%E6%B8%85%E8%AA%BF%E8%A3%9C%E3%80%90%E9%98%B2%E3%80%91-%E8%9C%82%E7%9A%87%E4%B9%B3%E2%99%A1>，2011 年 6 月 8 日。

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 51 頁

(54)名稱

包含 10-羥基-2-癸烯酸之方法及組成物

(57)摘要

本發明揭示供用於治療焦慮、發炎性病況、與生育力有關的疾病，用於增加認知性能以及控制體重的組成物，其包含有 10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及較佳地至少一種多元不飽和脂肪酸。該較佳的多元不飽和脂肪酸是 DHA。

Disclosed herein are compositions for use in treating anxiety, inflammatory conditions, fertility-related disorders, for increasing cognitive performance and managing weight comprising 10-Hydroxy-2-decenoic acid or a derivative thereof and preferably at least one polyunsaturated fatty acid. The preferred polyunsaturated fatty acid is DHA.

發明摘要

※ 申請案號：104114736

※ 申請日：

※IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

包含 10-羥基-2-癸烯酸之方法及組成物

METHODS AND COMPOSITIONS COMPRISING
10-HYDROXY-2-DECENOIC ACID

【中文】

本發明揭示供用於治療焦慮、發炎性病況、與生育力有關的疾病，用於增加認知性能以及控制體重的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及較佳地至少一種多元不飽和脂肪酸。該較佳的多元不飽和脂肪酸是DHA。

【英文】

Disclosed herein are compositions for use in treating anxiety, inflammatory conditions, fertility-related disorders, for increasing cognitive performance and managing weight comprising 10-Hydroxy-2-decenoic acid or a derivative thereof and preferably at least one polyunsaturated fatty acid. The preferred polyunsaturated fatty acid is DHA.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【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)

【發明名稱】(中文/英文)

包含10-羥基-2-癸烯酸之方法及組成物

METHODS AND COMPOSITIONS COMPRISING
10-HYDROXY-2-DECENOIC ACID

【技術領域】

發明領域

[0001]本件申請案主張於2014年5月8日提申的美國臨時專利申請案第61/990,283號的申請日的利益，該申請案的揭露內容在此被併入本案以作為參考資料。

[0002]本發明揭示供用於治療焦慮(anxiety)、發炎性病況(inflammatory conditions)以及與生育力有關的疾病(fertility-related disorders)，並且用於增加認知性能(cognitive performance)以及控制體重的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸(10-Hydroxy-2-decenoic acid)以及至少一種多元不飽和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid)。本發明進一步揭示用於治療焦慮、發炎性病況以及與生育力有關的疾病，並且用於增加認知性能以及控制體重的方法，其包含投藥以10-羥基-2-癸烯酸，其中該方法可進一步包含投藥以至少一種多元不飽和脂肪酸。

【先前技術】

發明背景

[0003]蜂王酸(10-羥基-2-癸烯酸)是蜂王漿(royal jelly)的主要脂肪酸成分。蜂王漿是從一特定地支持蜂王幼蟲

(larvae)的生長與發育之精選的細胞族群中被獲得，並且是由雄蜂(drones)而被提供給蜂王。蜂王漿被認為在增進蜂王的大小、生育力以及生命期限中扮演一角色。被認為的是，蜂王酸(10-羥基-2-癸烯酸)是蜂王漿的主要活性組分之一。

[0004]蜂王酸抑制組織蛋白去乙酰酶(histone deacetylases)並且目前被確認為用於蜂王幼蟲表現型的表觀遺傳的轉換(epigenetic switch)(Spannhoff *et al.*, Histone Deacetylase Inhibitor Activity in Royal Jelly Might Facilitate Caste Switching in Bees, *EMBO Reports*, Vol. 12, No. 3, 2011)。蜂王酸的其它活體外效用包括抗腫瘤活性(antitumor activity)(Townsend *et al.*, Studies on the *in vitro* Antitumor Activity of Fatty Acids: I. 10-Hydroxy-2-decenoic Acid from Royal Jelly, *Cancer Res*, 1960; 20:503-510; Izuta *et al.*, 10-Hydroxy-2-decenoic Acid, a Major Fatty Acid from Royal Jelly Inhibits VEGF-induced Angiogenesis in Human Umbilical Vein Endothelial Cells, *eCam*, 2009;6(4)489-494)以及刺激來自幹細胞的神經生成(neurogenesis)而抑制膠細胞生成(gliogenesis)(Hattori *et al.*, Royal Jelly Facilitates Restoration of the Cognitive Ability in Trimethyltin-Intoxicated Mice, *eCAM* 2009)。這些發現指出蜂王酸可能是蜂王漿的一活性組分。

【發明內容】

發明概要

[0005]目前已被發現到的是，蜂王酸(10-羥基-癸烯酸)

在治療焦慮、發炎性病況以及與生育力有關的疾病上具有一功效，並且可以增加認知性能以及有助於控制體重，其中控制體重是維持一具有一病態的狀態之個體的體重，或者體重減少，特別是其中該體重減少是由於年齡或壓力。

[0006]該蜂王酸可以呈一游離脂肪酸(free fatty acid)、鹽類(salt)、脂肪酸酯(fatty acid ester)[例如，甲酯(methyl ester)或乙酯(ethyl ester)]、單醯甘油(monoacylglycerol, MAG)、二醯甘油(diacylglycerol, DAG)、三醯甘油(triacylglycerol, TAG)和/或磷脂(phospholipid, PL)，或它們的混合物的形式。較佳地，該蜂王酸是呈游離脂肪酸或鹽類的形式。

[0007]本發明揭示用於治療焦慮、發炎性病況以及與生育力有關的疾病，並且用於增加認知性能以及控制體重的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸以及至少一種多元不飽和脂肪酸。本發明進一步揭示用於治療焦慮、發炎性病況以及與生育力有關的疾病，並且用於增加認知性能以及控制體重的方法，其包含投藥以10-羥基-2-癸烯酸，其中該方法可進一步包含投藥以至少一種多元不飽和脂肪酸。

[0008]在一個較佳具體例中，該組成物包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)。較佳地，該組成物包含有一PUFA (它是一 ω -3脂肪酸)。更佳地，該組成物包含有一具有20或22個碳原子的 ω -3脂肪酸。更佳地，該組成物包含有一PUFA [它是一 ω -3脂肪酸並且是全-順-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸

(all-cis-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoic acid), 亦被知曉為二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)]。

[0009]在一個具體例中,此處所揭示的方法包含投藥以10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物以供治療焦慮、發炎性病況以及與生育力有關的疾病,並且以供增加認知性能以及控制體重。

[0010]在一個具體例中,該等方法進一步包含投藥以至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)。較佳地,該PUFA是一 ω -3脂肪酸。更佳地,該PUFA是全-順-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸,亦被知曉為二十二碳六烯酸(DHA)。

[0011]本發明揭示用於治療焦慮、發炎性病況以及與生育力有關的疾病,並且用於增加認知性能以及控制體重的組成物,其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物,以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)。本發明進一步揭示用於治療焦慮、發炎性病況以及與生育力有關的疾病,並且用於增加認知性能以及控制體重的方法,其中該方法包含投藥以10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物,並且進一步包含投藥以至少一種多元不飽和脂肪酸。

[0012]在一個進一步的具體例中,包含有大約0.2 mg至大約5000 mg的10-羥基-2-癸烯酸以及大約100 mg至大約4000 mg的DHA的組成物(較佳地呈一或多個膠囊的形式)被提供。較佳地,各別的數量是大約12 mg至大約300 mg的10-羥基-2-癸烯酸以及大約100 mg至大約1500 mg的DHA。

在一或多個膠囊中，該10-羥基-2-癸烯酸可呈一游離酸(free acid)或一酯(ester)的一形式而被提供。特別地，該游離酸是較佳地分離自DHA而被提供。若這兩種組分被提供有如酯，該QBA-酯可在一劑型中被組合以DHA。以酯-形式提供該等組分的一優點是該等組分顯示被增進的穩定性，並且可以呈經組合的膠囊而被提供。

[0013]本發明的特徵以及優點可藉由那些本技藝中具有通常技藝者在閱讀下列的詳細說明後而被更容易地瞭解。要被理解的是，為表清楚而在本文的上面與下面的個別具體例中所描述之本發明的某些特徵亦可被組合作為它們的次-組合(sub-combination)。

【圖式簡單說明】

(無)

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

[0014]此處被確認有如示範性的具體例被意欲為例示性並且不受限。

[0015]術語“大約(about)”被意欲捕捉定數上下的變化而可達到與該定數實質上相同的結果。

[0016]術語“治療-有效量(therapeutically-effective amount)”意指一足以調節要被治療的病況或疾病的一或多種症狀的化合物的數量。一“治療-有效量(therapeutically-effect amount)”和/或針對被使用於本發明的治療方法中的化合物的劑量範圍可藉由本技藝中具有通

常技藝者依據已知的準則(包括個別病人的年齡、體重以及反應)以及在本文當中所說明的要被治療和/或預防的疾病而被決定。

[0017]“10-羥基-2-癸烯酸(10-Hydroxy-2-decenoic acid)”可以另擇地意指有如“蜂王酸(Queen Bee Acid)”或“QBA”。被瞭解的是，10-羥基-2-癸烯酸是有關“蜂王酸(“QBA”)”的化學式。

[0018]脂肪酸是基於碳鏈的長度以及飽和特性而被分類。在一微生物油(microbial oil)中所存在的脂肪酸可具有4至28個碳原子，並且基於該鏈上所存在的碳數而被稱為短鏈、中鏈或長鏈脂肪酸。當脂肪酸在碳原子之間不存在有雙鍵(double bonds)時被稱為飽和脂肪酸(saturated fatty acids)，而當存在有雙鍵時被稱為不飽和脂肪酸(unsaturated fatty acids)。當不飽和長鏈脂肪酸只存在有一個雙鍵時是單不飽和的(monounsaturated)，而當存在有多於一個雙鍵時是多不飽和的(polyunsaturated)。

[0019]多元不飽和脂肪酸(PUFAs)是基於來自於脂肪酸的甲基端上第一個雙鍵位置而被分類； ω -3 (n-3)脂肪酸在第三個碳上含有一個第一雙鍵，而 ω -6 (n-6)脂肪酸在第六個碳上含有一個第一雙鍵。例如，二十二碳六烯酸(DHA)是一具有一為22碳以及6個雙鍵的鏈長度的 ω -3長鏈多元不飽和脂肪酸(long chain polyunsaturated fatty acid, LC-PUFA)，通常被命名為“22:6n-3”。

[0020]在一個具體例中，該PUFA是選自於一 ω -3脂肪

酸、 ω -6脂肪酸以及它們的混合物。在另一個具體例中，該PUFA是選自於長鏈多元不飽和脂肪酸(LC-PUFAs)。在另一個具體例中，該LC-PUFA具有20或更多個碳原子，較佳為C20或C22碳原子。在一個又進一步的具體例中，該PUFA是選自於二十二碳六烯酸(DHA)、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)、二十二碳五烯酸(docosapentaenoic acid, DPA)、花生油酸(arachidonic acid, ARA)、 γ -次亞麻油酸(gamma-linolenic acid, GLA)、雙同- γ -次亞麻油酸(dihomo-gamma-linolenic acid, DGLA)、十八碳四烯酸(stearidonic acid, SDA)以及它們的混合物。在另一個具體例中，該PUFA是選自於DHA、ARA以及它們的混合物。在一個進一步的具體例中，該PUFA是ARA。在一個又進一步的具體例中，該PUFA是DHA。

[0021] PUFAs可以呈一游離脂肪酸、鹽類、脂肪酸酯(fatty acid ester)(例如，甲酯或乙酯)、單醯甘油(MAG)、二醯甘油(DAG)、三醯甘油(TAG)和/或磷脂(PL)，或它們的混合物的形式。較佳地，該PUFA是呈乙酯或甘油酯(glycerol ester)的形式，例如TAG形式。

[0022] 任何來源(包括，例如動物、植物以及微生物的來源)的PUFA可被使用於本發明的組成物以及方法中。較佳的多元不飽和脂肪酸(PUFA)來源可以是任何適合供用於本發明的PUFA的來源。

[0023] 動物來源的實例包括水生動物[例如，魚、海洋哺乳動物(marine mammals)、甲殼類(crustaceans)、輪蟲

(rotifers)等等]。植物來源的實例包括微藻(microalgae)、亞麻籽(flaxseeds)、油菜籽(rapeseeds)、玉米(corn)、月見草(evening primrose)以及琉璃苣(borage)。微生物的實例包括微藻、原生生物(protists)、細菌(bacteria)以及真菌(fungi)[包括酵母菌(yeast)]。使用一微生物來源(諸如微藻)可以提供官能優勢(organoleptic advantages)。較佳地，該多元不飽和脂肪酸來源包含微藻或微藻油(microalgal oils)。

[0024]較佳地，當微生物是多元不飽和脂肪酸的來源時，該等微生物被培養於一發酵槽(fermenter)的一發酵培養基(fermentation medium)中。另擇地，該等微生物可以被光合地培養於一光合生物反應器(photobioreactor)或水池中。較佳地，該等微生物是富含脂質的微生物；更佳地，該等微生物是選自於由下列所構成的群組：微藻、細菌、真菌以及原生生物；更佳地，該等微生物是選自於由下列所構成的群組：渦鞭藻(dinoflagellates)、酵母菌以及被孢黴屬(*Mortierella*)的真菌。較佳地，該等微生物包含隱甲藻屬(*Crypthecodinium*)與破囊壺菌目(*Thraustochytriales*)，以及被孢黴屬的絲狀真菌(filamentous fungi)的微生物，以及更佳地，該等微生物是選自於破囊壺菌屬(*Thraustochytrium*)、裂壺菌屬(*Schizochytrium*)或它們的混合物。

[0025]依據本發明，被使用於此處所描述的組成物中的多元不飽和脂肪酸是呈各種不同的形式，例如，該等形式包括，但不限於：一種包含有一PUFA之經高度純化的海藻油(algal oil)、一種包含有該PUFA的植物油、包含有該PUFA

的三酸甘油酯油(triglyceride oil)、包含有該PUFA的磷脂、一包含有該PUFA的蛋白質與磷脂的組合、包含有該PUFA之經乾燥的海洋微藻(marine microalgae)、包含有該PUFA的神經鞘脂質(sphingolipids)、該PUFA的酯類、游離脂肪酸、該PUFA與另一個生物活性分子的一綴合物(conjugate)，以及它們的綴合物。

[0026]本發明揭示供用於治療焦慮、發炎性病況以及與生育力有關的疾病，並且用於增加認知性能以及控制體重的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)。

[0027]一個具體例是針對一供用於治療焦慮的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)。較佳地，該PUFA是一 ω -3脂肪酸。更佳地，該PUFA是全-順-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸，亦被知曉為二十二碳六烯酸(DHA)。

[0028]另一個具體例是針對一供用於治療焦慮的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約0.2 mg/天至大約5000 mg/天的數量而被投藥，以及該PUFA是以一大約100 mg/天至大約4000 mg/天的數量而被投藥。

[0029]另一個具體例是針對一供用於治療焦慮的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及二十二碳六烯酸，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一

大約0.2 mg/天至大約5000 mg/天的數量而被投藥，以及該二十二碳六烯酸是以一大約100 mg/天至大約4000 mg/天的數量而被投藥。

[0030]另一個具體例是針對一供用於治療焦慮的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約12 mg/天至大約300 mg/天的數量而被投藥，以及該PUFA是以一大約100 mg/天至大約1500 mg/天的數量而被投藥。

[0031]另一個具體例是針對一供用於治療焦慮的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及二十二碳六烯酸，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約12 mg/天至大約300 mg/天的數量而被投藥，以及該二十二碳六烯酸是以一大約100 mg/天至大約1500 mg/天的數量而被投藥。

[0032]另一個具體例是針對一供用於治療一發炎性病況的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)。較佳地，該PUFA是一 ω -3脂肪酸。更佳地，該PUFA是全-順-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸，亦被知曉為二十二碳六烯酸(DHA)。

[0033]另一個具體例是針對一供用於治療一發炎性病況的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)，其中該10-羥基-2-

癸烯酸或它的一衍生物是以一大約0.2 mg/天至大約5000 mg/天的數量而被投藥，以及該PUFA是以一大約100 mg/天至大約4000 mg/天的數量而被投藥。

[0034]另一個具體例是針對一供用於治療一發炎性病況的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及二十二碳六烯酸，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約0.2 mg/天至大約5000 mg/天的數量而被投藥，以及該二十二碳六烯酸是以一大約100 mg/天至大約4000 mg/天的數量而被投藥。

[0035]另一個具體例是針對一供用於治療一發炎性病況的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約12 mg/天至大約300 mg/天的數量而被投藥，以及該PUFA是以一大約100 mg/天至大約1500 mg/天的數量而被投藥。

[0036]另一個具體例是針對一供用於治療一發炎性病況的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及二十二碳六烯酸，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約12 mg/天至大約300 mg/天的數量而被投藥，以及該二十二碳六烯酸是以一大約100 mg/天至大約1500 mg/天的數量而被投藥。

[0037]較佳地，該發炎性病況包含一腸胃疾病(gastrointestinal disorder)。更佳地，該發炎性病況是結腸炎(colitis)。

[0038]另一個具體例是針對一供用於增加認知性能的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)。較佳地，該PUFA是一 ω -3脂肪酸。更佳地，該PUFA是全-順-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸，亦被知曉為二十二碳六烯酸(DHA)。

[0039]另一個具體例是針對一供用於增加認知性能的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約0.2 mg/天至大約5000 mg/天的數量而被投藥，以及該PUFA是以一大約100 mg/天至大約4000 mg/天的數量而被投藥。

[0040]另一個具體例是針對一供用於增加認知性能的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及二十二碳六烯酸，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約0.2 mg/天至大約5000 mg/天的數量而被投藥，以及該二十二碳六烯酸是以一大約100 mg/天至大約4000 mg/天的數量而被投藥。

[0041]另一個具體例是針對一供用於增加認知性能的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約12 mg/天至大約300 mg/天的數量而被投藥，以及該PUFA是以一大約100 mg/天至大約1500 mg/天的數量而被投藥。

[0042]另一個具體例是針對一供用於增加認知性能的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及二十二碳六烯酸，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約12 mg/天至大約300 mg/天的數量而被投藥，以及該二十二碳六烯酸是以一大約100 mg/天至大約1500 mg/天的數量而被投藥。

[0043]較佳地，該增加認知性能包含學習的速度增加(increased speed of learning)、記憶保留增進(improved memory retention)，以及它們的組合。

[0044]另一個具體例是針對一供用於控制體重的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)。在一個具體例中，控制體重是控制一具有一病態的狀態之個體的體重。在另一個具體例中，控制體重是體重減少(weight loss)。在一個具體例中，該體重減少是與老化(aging)有關聯。在另一個具體例中，該體重減少是與壓力(stress)有關聯。較佳地，該PUFA是一 ω -3脂肪酸。更佳地，該PUFA是全-順-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸，亦被知曉為二十二碳六烯酸(DHA)。

[0045]另一個具體例是針對一供用於控制體重的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約0.2 mg/天至大約5000 mg/天的數量而被投藥，以及該PUFA是以一大約100 mg/天至大約4000

mg/天的數量而被投藥。在一個具體例中，控制體重是控制一具有一病態的狀態之個體的體重。在另一個具體例中，控制體重是體重減少。在一個具體例中，該體重減少是與老化有關聯。在另一個具體例中，該體重減少是與壓力有關聯。

[0046] 另一個具體例是針對一供用於控制體重的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及二十二碳六烯酸，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約0.2 mg/天至大約5000 mg/天的數量而被投藥，以及該二十二碳六烯酸是以一大約100 mg/天至大約4000 mg/天的數量而被投藥。在一個具體例中，控制體重是控制一具有一病態的狀態之個體的體重。在另一個具體例中，控制體重是體重減少。在一個具體例中，該體重減少是與老化有關聯。在另一個具體例中，該體重減少是與壓力有關聯。

[0047] 另一個具體例是針對一供用於控制體重的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約12 mg/天至大約300 mg/天的數量而被投藥，以及該PUFA是以一大約100 mg/天至大約1500 mg/天的數量而被投藥。在一個具體例中，控制體重是控制一具有一病態的狀態之個體的體重。在另一個具體例中，控制體重是體重減少。在一個具體例中，該體重減少是與老化有關聯。在另一個具體例中，該體重減少是與壓力有關聯。

[0048]另一個具體例是針對一供用於控制體重的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及二十二碳六烯酸，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約12 mg/天至大約300 mg/天的數量而被投藥，以及該二十二碳六烯酸是以一大約100 mg/天至大約1500 mg/天的數量而被投藥。在一個具體例中，控制體重是控制一具有一病態的狀態之個體的體重。在另一個具體例中，控制體重是體重減少。在一個具體例中，該體重減少是與老化有關聯。在另一個具體例中，該體重減少是與壓力有關聯。

[0049]另一個具體例是針對一供用於治療與生育力有關的疾病的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)。較佳地，該PUFA是一 ω -3脂肪酸。更佳地，該PUFA是全-順-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸，亦被知曉為二十二碳六烯酸(DHA)。

[0050]另一個具體例是針對一供用於治療與生育力有關的疾病的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約0.2 mg/天至大約5000 mg/天的數量而被投藥，以及該PUFA是以一大約100 mg/天至大約4000 mg/天的數量而被投藥。

[0051]另一個具體例是針對一供用於治療與生育力有關的疾病的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及二十二碳六烯酸，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它

的衍生物是以一大約0.2 mg/天至大約5000 mg/天的數量而被投藥，以及該二十二碳六烯酸是以一大約100 mg/天至大約4000 mg/天的數量而被投藥。

[0052]另一個具體例是針對一供用於治療與生育力有關的疾病的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約12 mg/天至大約300 mg/天的數量而被投藥，以及該PUFA是以一大約100 mg/天至大約1500 mg/天的數量而被投藥。

[0053]另一個具體例是針對一供用於治療與生育力有關的疾病的組成物，其包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物，以及二十二碳六烯酸，其中該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約12 mg/天至大約300 mg/天的數量而被投藥，以及該二十二碳六烯酸是以一大約100 mg/天至大約1500 mg/天的數量而被投藥。

[0054]較佳地，該與生育力有關的疾病包含特異體質不孕(idiosyncratic infertility)、多囊性卵巢症候群(polycystic ovarian syndrome)以及原發性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency)。

[0055]在某些具體例中，該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約0.2 mg/天至大約5000 mg/天的數量，以一大約0.4 mg/天至大約4500 mg/天的數量，以一大約0.6 mg/天至大約4000 mg/天的數量，以一大約0.8 mg/天至大約3500 mg/天的數量，以一大約1 mg/天至大約3000 mg/天的

數量，以一大約2 mg/天至大約2500 mg/天的數量，以一大約3 mg/天至大約2000 mg/天的數量，以一大約4 mg/天至大約1500 mg/天的數量，以一大約5 mg/天至大約1000 mg/天的數量，以一大約6 mg/天至大約900 mg/天的數量，以一大約7 mg/天至大約800 mg/天的數量，以一大約8 mg/天至大約700 mg/天的數量，以一大約9 mg/天至大約600 mg/天的數量，以一大約10 mg/天至大約500 mg/天的數量，以一大約11 mg/天至大約400 mg/天的數量，以一大約12 mg/天至大約300 mg/天的數量，以一大約12 mg/天的數量，以一大約15 mg/天的數量，以一大約20 mg/天的數量，以一大約30 mg/天的數量，以一大約40 mg/天的數量，以一大約50 mg/天的數量，以一大約60 mg/天的數量，以一大約70 mg/天的數量，以一大約80 mg/天的數量，以一大約90 mg/天的數量，以一大約100 mg/天的數量，以一大約125 mg/天的數量，以一大約150 mg/天的數量，以一大約175 mg/天的數量，以一大約200 mg/天的數量，以一大約225 mg/天的數量，以一大約250 mg/天的數量，以一大約275 mg/天的數量，以一大約300 mg/天的數量而被投藥。

[0056]在某些具體例中，該PUFA是以一大約100 mg/天至大約4000 mg/天的數量，以一大約125 mg/天至大約4500 mg/天的數量，以一大約150 mg/天至大約4000 mg/天的數量，以一大約175 mg/天至大約3500 mg/天的數量，以一大約200 mg/天至大約3000 mg/天的數量，以一大約225 mg/天至大約2500 mg/天的數量，以一大約250 mg/天至大約

2000 mg/天的數量，以一大約275 mg/天至大約1500 mg/天的數量，以一大約300 mg/天至大約1000 mg/天的數量，以一大約325 mg/天至大約900 mg/天的數量，以一大約100 mg/天的數量，以一大約125 mg/天的數量，以一大約150 mg/天的數量，以一大約175 mg/天的數量，以一大約200 mg/天的數量，以一大約225 mg/天的數量，以一大約250 mg/天的數量，以一大約275 mg/天的數量，以一大約300 mg/天的數量，以一大約325 mg/天的數量，以一大約350 mg/天的數量，以一大約375 mg/天的數量，以一大約400 mg/天的數量，以一大約425 mg/天的數量，以一大約450 mg/天的數量，以一大約475 mg/天的數量，以一大約500 mg/天的數量，以一大約525 mg/天的數量，以一大約550 mg/天的數量，以一大約575 mg/天的數量，以一大約600 mg/天的數量，以一大約625 mg/天的數量，以一大約650 mg/天的數量，以一大約675 mg/天的數量，以一大約700 mg/天的數量，以一大約725 mg/天的數量，以一大約750 mg/天的數量，以一大約775 mg/天的數量，以一大約800 mg/天的數量，以一大約825 mg/天的數量，以一大約850 mg/天的數量，以一大約875 mg/天的數量，以一大約900 mg/天的數量而被投藥。

[0057]在某些具體例中，該包含有10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物以及至少一種多元不飽和脂肪酸的組成物進一步包含有一藥學上可接受的載劑(pharmaceutically acceptable carrier)。在一個具體例中，該藥學上可接受的載

劑是選自於一固態載劑以及一液態載劑。

[0058] 固態載劑包括，但不限於，例如：粉末(powders)、錠劑(tablets)、分散性細顆粒(dispersible granules)、膠囊(capsules)、小藥囊(cachets)，以及栓劑(suppositories)。一固態載劑可以是一或多種物質，它亦可作用有如稀釋劑(diluents)、調味劑(flavoring agents)、助溶劑(solubilizers)、潤滑劑(lubricants)、懸浮劑(suspending agents)、黏結劑(binders)，或者錠劑崩解劑(tablet disintegrating agents)。一固態載劑亦可以是一囊封材料(encapsulating material)。

[0059] 錠劑、粉末、小藥囊以及膠囊可被使用作為適用於口服投藥的固態劑型。

[0060] 液態劑型包括，但不限於，例如：溶液(solutions)、懸浮液(suspensions)以及乳劑(emulsions)。

[0061] 本發明揭示供用於治療焦慮、發炎性病況以及與生育力有關的疾病，並且用於增加認知性能以及控制體重的方法，其中該等方法包含投藥以10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物。該等方法可進一步包含投藥以至少一種多元不飽和脂肪酸。

[0062] 一個具體例是針對一種治療一有其需要之個體的焦慮的方法，其包含投藥以一治療有效量的10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物。另一個具體例是針對10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物用於治療焦慮的用途。

[0063] 另一個具體例是針對一種治療一有其需要之個體的發炎性病況的方法，其包含投藥以一治療有效量的10-

羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物。另一個具體例是針對10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物用於治療一發炎性病況的用途。較佳地，該發炎性病況包含一腸胃疾病。更佳地，該發炎性病況是結腸炎。

[0064]另一個具體例是針對一種增加一個體的認知性能的方法，其包含投藥以一治療有效量的10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物。另一個具體例是針對10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物用於增加認知性能的用途。較佳地，該增加認知性能包含學習的速度增加、記憶保留增進，以及它們的組合。

[0065]另一個具體例是針對一種用於控制一有其需要之個體的體重的方法，其包含投藥以一治療有效量的10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物。在一個具體例中，該控制體重是控制體重減少。另一個具體例是針對10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物用於控制體重的用途。在一個具體例中，控制體重是控制一具有一病態的狀態之個體的體重。在另一個具體例中，控制體重是體重減少。在一個具體例中，該體重減少是與老化有關聯。在另一個具體例中，該體重減少是與壓力有關聯。

[0066]另一個具體例是針對一種用於治療一有其需要之個體的與生育力有關的疾病的方法，其包含投藥以一治療有效量的10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物。另一個具體例是針對10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物用於治療與生育力有關的疾病的用途。較佳地，該與生育力有關的疾病

包含特異體質不孕、多囊性卵巢症候群以及原發性卵巢功能不全。

[0067]在某些具體例中，該10-羥基-2-癸烯酸或它的一衍生物是以一大約0.2 mg/天至大約5000 mg/天的數量，以一大約0.4 mg/天至大約4500 mg/天的數量，以一大約0.6 mg/天至大約4000 mg/天的數量，以一大約0.8 mg/天至大約3500 mg/天的數量，以一大約1 mg/天至大約3000 mg/天的數量，以一大約2 mg/天至大約2500 mg/天的數量，以一大約3 mg/天至大約2000 mg/天的數量，以一大約4 mg/天至大約1500 mg/天的數量，以一大約5 mg/天至大約1000 mg/天的數量，以一大約6 mg/天至大約900 mg/天的數量，以一大約7 mg/天至大約800 mg/天的數量，以一大約8 mg/天至大約700 mg/天的數量，以一大約9 mg/天至大約600 mg/天的數量，以一大約10 mg/天至大約 500 mg/天的數量，以一大約11 mg/天至大約400 mg/天的數量，以一大約12 mg/天至大約300 mg/天的數量，以一大約12 mg/天的數量，以一大約15 mg/天的數量，以一大約20 mg/天的數量，以一大約30 mg/天的數量，以一大約40 mg/天的數量，以一大約50 mg/天的數量，以一大約60 mg/天的數量，以一大約70 mg/天的數量，以一大約80 mg/天的數量，以一大約90 mg/天的數量，以一大約100 mg/天的數量，以一大約125 mg/天的數量，以一大約150 mg/天的數量，以一大約175 mg/天的數量，以一大約200 mg/天的數量，以一大約225 mg/天的數量，以一大約250 mg/天的數量，以一大約275 mg/天的數量，以一大約

300 mg/天的數量而被投藥。較佳地，該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約0.2 mg/天至大約5000 mg/天的數量而被投藥。更佳地，該10-羥基-2-癸烯酸或它的衍生物是以一大約12 mg/天至大約300 mg/天的數量而被投藥。

[0068]此處所揭示的方法可進一步包含投藥以一治療有效量的至少一種多元不飽和脂肪酸(PUFA)。較佳地，該PUFA是一 ω -3脂肪酸。更佳地，該PUFA是全-順-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸，亦被知曉為二十二碳六烯酸(DHA)。

[0069]在某些具體例中，該PUFA是以一大約100 mg/天至大約4000 mg/天的數量，以一大約125 mg/天至大約4500 mg/天的數量，以一大約150 mg/天至大約4000 mg/天的數量，以一大約175 mg/天至大約3500 mg/天的數量，以一大約200 mg/天至大約3000 mg/天的數量，以一大約225 mg/天至大約2500 mg/天的數量，以一大約250 mg/天至大約2000 mg/天的數量，以一大約275 mg/天至大約1500 mg/天的數量，以一大約100 mg/天的數量，以一大約125 mg/天的數量，以一大約150 mg/天的數量，以一大約175 mg/天的數量，以一大約200 mg/天的數量，以一大約225 mg/天的數量，以一大約250 mg/天的數量，以一大約275 mg/天的數量，以一大約300 mg/天的數量，以一大約325 mg/天的數量，以一大約300 mg/天至大約1000 mg/天的數量，以一大約325 mg/天至大約900 mg/天的數量，以一大約350 mg/天的數量，以一大約375 mg/天的數量，以一大約400 mg/天的數量，以一

大約425 mg/天的數量，以一大約450 mg/天的數量，以一大約475 mg/天的數量，以一大約500 mg/天的數量，以一大約525 mg/天的數量，以一大約550 mg/天的數量，以一大約575 mg/天的數量，以一大約600 mg/天的數量，以一大約625 mg/天的數量，以一大約650 mg/天的數量，以一大約675 mg/天的數量，以一大約700 mg/天的數量，以一大約725 mg/天的數量，以一大約750 mg/天的數量，以一大約775 mg/天的數量，以一大約800 mg/天的數量，以一大約825 mg/天的數量，以一大約850 mg/天的數量，以一大約875 mg/天的數量，以一大約900 mg/天的數量而被投藥。較佳地，該PUFA是以一大約100 mg/天至大約4000 mg/天的數量而被投藥。更佳地，該PUFA是以一大約100 mg/天至大約1500 mg/天的數量而被投藥。

[0070]在某些具體例中，較佳地，該個體是一溫血動物(warm-blooded animal)。在某些具體例中，該溫血動物是一哺乳動物物種。示範性的哺乳動物物種包括，但不限於，例如：人類以及家畜(諸如，例如狗、貓以及馬)。較佳的物種是人類。

[0071]在某些具體例中，該個體是一中年的動物(middle-aged animal)，其中“中年的(middle-aged)”意指一動物達到牠的期望壽命大約一半之時的年齡。對於人類而言，這被認為是大約45歲或更老。在某些具體例中，該個體是一年長的或一年老的動物，這對於人類而言是55歲的年齡或更老，較佳為60歲或更老。

[0072]本發明的某些通常較佳的具體例可被描述如下：

- QBA以及一C20-C22 PUFA的組合供用於增進人類的認知性能，其中QBA是以一為每天0.2-5000 mg (較佳為10-500 mg/天)的數量而被使用，以及其中該C20-C22 PUFA是以一為100至4000 mg/天(較佳為200-2000 mg/天)的數量而被使用。
- 在上面較佳的具體例中，較佳地，該C20-C22 PUFA包含有呈至少50%的 ω -3-PUFA的DHA；
- 在上面較佳的具體例中，較佳地，該DHA是呈乙酯的形式或呈一個三酸甘油酯的形式；
- 在上面較佳的具體例中，較佳地，該QBA是呈一游離脂肪酸或它的鹽類，或一乙酯或甘油酯的形式，更佳地是呈一游離脂肪酸或它的鹽類的形式。
- 上面所述的優選同樣地適用於本案說明書中所描述的其他疾病，包括發炎性病況、與生育力有關的疾病、焦慮、認知功能以及控制體重。

實施例

實施例1

[0073] 10-羥基-2-癸烯酸(Queen Bee Acid; QBA)潛在的神經發育(neurodevelopmental)以及腦健康效益的濃度-反應(concentration-response)特性在活體外(*in vitro*)被評估。

[0074]來自於大腦的海馬迴(hippocampus)的神經元是得自於胚胎第17天(embryonic day (E17))的幼鼠並且被培育

以QBA歷時7天。培養物接著被染色以神經元-專一性標記 (neuron-specific marker)：微管關聯性蛋白質-2a (microtubule associated protein-2a, Map2a)，以及細胞核被染色以 4',6-二脒基-2-苯基吲哚 (4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)。染色的螢光影像 (fluorescent images) 是使用一共焦顯微鏡 (confocal microscope)而被捕捉。染色結果是藉由將Map2a染色的面積百分比除以神經元的數目而被定量。結果如表1中所顯示，QBA增加培養物中的腦細胞的生長。

表 1. 活體外軸突延伸(*In vitro* Neurite Extension)

QBA 劑量(μM)	Map2a 染色/神經元(%)
0.00	0.24
0.10	0.29
0.30	0.32
1.00	0.30
3.00	0.31
10.00	0.32
30.00	0.32
100.00	0.27

[0075]來自於大腦的海馬迴的神經元是得自於胚胎第17天(E17)的幼鼠並且被培育歷時7天。細胞被預-處理以QBA 歷時 48 小時，以及隨後被攻毒以麩胺酸鹽 (glutamate)(25 μM)歷時24小時。培養物接著被染色以碘化丙錠(propidium iodide)(一細胞死亡的標記)以及四甲基若丹明乙酯(tetramethylrhodamine ethyl ester, TMRE)(一關於粒線體健康的標記)。各個這些標記的螢光接著使用一螢光計(fluorimeter)而被定量。結果如表2以及表3中所顯示，在

帶有麩胺酸鹽毒性(glutamate toxicity)的與年齡有關的神經退化性損傷之後，QBA減少細胞死亡以及增加細胞健康。

表 2. 細胞死亡

QBA 劑量(μM)	細胞死亡(%對照組)
0.00	100.00
0.10	92.52
0.30	90.43
1.00	88.78
3.00	94.07
10.00	92.78
30.00	90.69
100.00	91.76

表 3. 粒線體的健康(Mitochondrial Health)

QBA 劑量(μM)	粒線體的健康(%對照組)
0.00	100.00
0.10	101.94
0.30	112.27
1.00	110.50
3.00	106.39
10.00	111.02
30.00	114.72
100.00	123.80

[0076]來自於大腦的海馬迴的神經元是得自於胚胎第17天(E17)的幼鼠並且被培育歷時7天。神經元接著被預-處理以 QBA 歷時 48 小時，以及隨後被暴露於一缺氧(hypoxia)($< 0.3\% \text{ O}_2$)歷時48小時。培養物被染色以鈣黃綠素AM (calcein AM)(一活細胞的標記)以及乙錠同型二聚物(ethidium homodimer)(一關於死亡細胞的標記)。各個這些標記的螢光接著使用一螢光計而被定量。

[0077]結果如表4以及表5中所顯示，在帶有低氧暴露(low oxygen exposure)的與年齡有關的損傷之後，QBA減少細胞死亡以及增加細胞健康。

表 4. 活體外缺氧的細胞死亡

QBA 劑量(μM)	細胞死亡(%對照組)
0.00	100.00
0.10	86.26
0.30	83.62
1.00	83.00
3.00	82.20
10.00	85.13
30.00	82.29
100.00	86.39

表 5. 活體外細胞健康

QBA 劑量(μM)	細胞可活性(%對照組)
0.00	100.00
0.10	109.72
0.30	112.76
1.00	118.80
3.00	121.04
10.00	117.65
30.00	115.05
100.00	111.82

實施例2

[0078]在老化期間，10-羥基-2-癸烯酸(QBA)潛在的腦健康效益的劑量-反應(dose-response)特性是針對年長的大鼠(18-20個月大)的情緒而被評估。

[0079]大鼠被餵食以QBA並且被進行一高架十字迷宮(elevated plus-maze)。該高架十字迷宮被抬高至地板之上約85 cm處並且由相同大小(50×10 cm)的兩個開放臂以及兩個封閉臂所組成。該等封閉臂被40 cm高的壁圍繞，以及該等臂是由黑色的壓克力平板所構築而從一中央平台(10×10 cm)向四方延伸以形成一加號。各個大鼠被置放在該中央平台中，面向該等開放臂中之一者，以及牠的行為是在一為5分鐘的測試週期期間使用視訊擷取軟體(video capture software)而被記錄。在開放臂中所花的時間較長是似焦慮

狀態(anxiety-like state)減少的一個指徵。大鼠是在18個月大時被測試(每組N=11-13)。

[0080]在開放空間測試(open field test)中，各個大鼠被置放在一由一測量為100 × 100 × 40 cm的場所所組成的新環境中。大鼠被置放在房室的中間，以及在該開放空間中的行為是使用一數位攝影機而被記錄歷時30分鐘並且藉由軟體而被測量。在該區域的中央所花的時間較長是一似焦慮狀態減少的一個指徵。大鼠是在15個月大時被測試(每組N=11-12)。有如藉由在該高架十字迷宮的開放臂中的時間(表5)以及藉由進入該開放空間場所中的中央的次數(表6)所測量的，QBA (24 mg/kg/d)減少15-18個月大的雄性大鼠的焦慮。

表 5. 在開放臂中的時間-高架十字迷宮

QBA 劑量 (mg/kg/天)	在開放臂中的時間(s)
0	15.2
0.4	48.5
4	52.2
12	37.1
24	69.8

表 6. 進入中央-開放空間

QBA 劑量 (mg/kg/天)	進入中央(#)
0	1.46
0.4	1.82
4	2.50
12	1.82
24	3.75

實施例3

[0081]在老化期間，10-羥基-2-癸烯酸(QBA)與DHA的組合對於潛在的腦健康效益的劑量-反應特性是針對19-20個月大的雄性大鼠的情緒(每組N=11-14)而被評估。大鼠被單獨餵食以QBA或QBA+DHA，並且被進行一高架十字迷宮。

[0082]有如藉由在該高架十字迷宮的開放臂中的時間(表7)所測量的，相似於QBA本身，QBA+DHA減少大鼠的焦慮。



表 7. 在開放臂中的時間-高架十字迷宮

QBA 劑量 (mg/kg/天)	DHA 劑量 (%飼料的重量)	在開放臂中的時間(s)
0	0.00	4.1
12	0.00	31.7
24	0.00	31.7
0	0.07%	32.4
12	0.07%	36.3
24	0.07%	34.8

實施例4

[0083] RAW264.7 小鼠巨噬細胞細胞株 (RAW264.7 mouse macrophage cell line) 的培養物在以脂多醣 (lipopolysaccharide, LPS) (100 ng/mL) 刺激之前被預-處理以 10-羥基-2-癸烯酸 (QBA) 歷時 1 小時。在 24 小時的培育之後，介白素 1β (interleukin 1β , IL- 1β) 以及腫瘤壞死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF α) 位準是藉由 Luminex 技術而被測定，以及細胞數目是使用阿拉瑪藍 (Alamar Blue) 而被測量。結果有如一細胞激素濃度 (cytokine concentration) / 細胞數目的比率而被給予。

[0084] 如表 9 以及表 10 中所顯示，QBA 在免疫細胞中減少 IL- 1β 以及 TNF α 的生成。

表 9. IL-1 β 位準

QBA 劑量(μ M)	IL-1 β (pg/mL)/細胞數目
0	0.00406
50	0.00386
100	0.00402
500	0.00242
1000	0.00242
2500	0.00097
5000	0.00067
地塞松(Dexamethasone)	0.0013

表 10. TNF α 位準

QBA 劑量(μ M)	TNF α (pg/mL)/細胞數目
0	0.585
50	0.409
100	0.456
500	0.427
1000	0.261
2500	0.252
5000	0.150
地塞松	0.153

實施例5

[0085] 人類周邊血液單核細胞(Human peripheral blood

mononuclear cells, PBMC)在以 α CD3/CD28刺激之前被預-處理以10-羥基-2-癸烯酸(QBA)歷時1小時。在72小時的培育之後，細胞數目是藉由Cell Titer Glow而被評估。

[0086]結果如表11中所顯示，大於500 μ M的濃度減少人類免疫細胞的增生(proliferation)。

表 11. PBMC 的增生

QBA 劑量(μ M)	細胞數目
0	563265
50	517020
100	472678
500	442008
1000	344026
2500	104291
5000	1601
環孢靈(Cyclosporine)	79667

實施例6

[0087]在老化期間，10-羥基-2-癸烯酸(QBA)潛在的腦健康效益的劑量-反應(dose-response)特性是針對年長的雄性大鼠(16-17個月大；每組N=10-12)的認知性能而被評估。在行為評估(behavioral assessment)之前，大鼠被餵食以QBA歷時4至5個月。空間學習(spatial learning)以及記憶性能(memory performance)是使用巴恩斯圓形迷宮(Barnes circular maze)[它是由一為4英尺的直徑、被提升至地板水平

面之上90 cm處的灰色圓形平台(具有20個直徑為10 cm、均勻地被隔開圍繞在周邊的孔洞)所組成]而被測試。動物被訓練成當受到厭惡的光刺激時能夠找到位於該等孔洞中之一者下方的一個黑色逃脫通道。在兩次試驗(橫跨4個試驗日)的每一者當中進入逃脫箱的潛伏期被記錄。在橫跨與處於試驗日當中，較短的潛伏期是較佳的認知性能的一個指徵。

[0088]結果如表12中所顯示，有如藉由巴恩斯迷宮活動所測量的，QBA增加年長的雄性大鼠(年齡為16-17個月大)的學習獲得(learning acquisition)的速度。

表 12. 學習獲得-巴恩斯迷宮活動

QBA 劑量(mg/kg/天)					
	0	0.4	4	12	24
試驗日	逃脫潛伏期(s)*				
1	98.4	98.8	106.7	79.3	109.8
2	65.9	63.4	43.4	30.7	48.4
3	66.8	63.4	43.4	30.7	48.4
4	41.7	24.7	23.6	24.3	34.3

*：數值是兩次試驗的平均

實施例7

[0089]年老的雄性大鼠被餵食以10-羥基-2-癸烯酸(QBA)歷時大約7個月(從11個月至18個月的年齡)，以及大鼠的體重被記錄。



[0090] 在一群老化的雄性大鼠(每組N=11-14)中，QBA有助於維持健康的體重。數據是使用一重複測量ANOVA而被分析，以及相對於對照組(0 mg/kg/天QBA)，對於所有劑量，數據顯示一微小但顯著的增加。

表 13. 體重

	QBA 劑量(mg/kg/天)				
	0	0.4	4	12	24*
研究 天數	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)
0	528.5	509.6	509.8	508.7	516.8
7	502.1	516.1	518.9	508.8	510.9
21	507.8	524.4	527.4	508.0	530.8
29	502.6	508.6	511.6	490.2	512.3
36	520.6	523.1	526.8	511.7	546.4
50	555.6	554.6	567.3	554.3	574.6
57	557.0	559.5	571.0	551.4	586.8
64	572.5	566.7	576.4	567.6	594.2
71	565.6	568.6	576.2	574.1	598.5
78	567.5	570.3	584.8	573.1	600.7
85	577.2	577.3	587.5	574.6	608.8
92	578.6	581.3	584.3	581.2	614.9
99	582.4	583.8	595.4	584.5	618.1
106	585.6	592.7	592.5	591.2	626.7
113	585.9	593.2	594.7	591.2	628.4
120	584.4	596.8	592.2	586.1	628.6
127	588.1	590.7	592.4	593.3	630.3
141	606.2	589.8	593.1	595.8	632.0

	QBA 劑量(mg/kg/天)				
	0	0.4	4	12	24*
研究 天數	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)
148	595.2	578.0	588.0	592.9	635.4
155	597.2	585.4	587.8	591.1	636.3
162	594.0	593.6	589.5	580.5	637.3
169	596.2	601.7	594.0	588.2	628.4
176	620.5	573.6	601.7	593.0	643.9
182	603.4	588.7	588.0	590.6	646.0
190	604.4	584.1	597.8	599.5	649.5
197	602.3	582.6	597.7	600.8	653.3
204	599.8	580.1	601.8	595.5	644.4
211	597.3	575.8	596.6	599.6	647.8
217	597.2	582.6	595.9	593.7	650.6

*：在塔基事後檢定(Tukey's post hoc test)中與對照組有顯著差異($p < 0.05$)

實施例8

[0091]年老的雄性大鼠被餵食以10-羥基-2-癸烯酸(QBA)歷時大約7個月(從12個月至20個月的年齡)，以及大鼠的體重被記錄。

[0092]在一群老化的雄性大鼠(每組N=11-14)中，QBA有助於維持健康的體重。數據是使用一重複測量ANOVA而被分析，以及相對於對照組(0 mg/kg/天QBA或0 mg/kg/天

QBA + 0.07% DHA)，對於所有劑量，數據顯示一微小但顯著的增加。

表 14. 體重

	QBA 劑量(mg/kg/天)					
	0	12	24	0	12	24
DHA (% 飼料 的 重 量)	0.00	0.00	0.00	0.07%	0.07%	0.07%
研究 天數	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)
0	553.2	547.0	551.5	552.9	545.6	561.8
4	567.8	560.9	566.8	568.8	560.0	571.4
11	578.6	571.5	573.4	579.8	569.4	579.8
18	590.1	580.1	585.7	592.4	579.7	591.6
25	595.8	584.5	593.1	594.4	585.6	595.6
32	596.4	590.8	596.0	600.5	588.2	599.8
39	596.4	591.7	599.7	605.1	588.7	600.1
46	597.4	594.3	601.5	607.2	590.9	597.7
53	600.3	595.4	601.8	610.6	595.5	607.4
60	596.2	598.7	606.5	614.6	598.3	611.0
67	602.8	597.8	607.5	616.2	600.5	617.5
74	604.0	603.7	611.8	617.6	604.2	614.5
81	607.7	607.3	614.5	619.7	609.9	619.8

	QBA 劑量(mg/kg/天)					
	0	12	24	0	12	24
DHA (% 飼料 的 重 量)	0.00	0.00	0.00	0.07%	0.07%	0.07%
研究 天數	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)	Avg Wt (g)
88	609.0	608.5	617.8	623.2	611.1	619.9
95	612.0	612.8	620.2	624.8	614.2	621.1
102	616.2	614.5	623.9	629.4	616.2	623.6
109	617.1	617.0	627.4	632.9	619.5	625.9
116	621.6	617.2	630.3	636.3	624.2	626.7
123	613.9	617.3	629.2	631.2	622.0	626.0
130	612.8	616.9	630.3	635.2	620.2	625.4
137	615.2	621.5	633.5	633.1	624.4	629.4
144	619.9	619.1	642.1	632.5	626.2	627.5
151	624.0	620.5	638.6	634.6	625.4	633.4

實施例9

[0093]年老的雄性大鼠被餵食以10-羥基-2-癸烯酸(QBA)歷時大約7個月(從12個月至20個月的年齡)，以及大鼠的體重被記錄(每組N=11-14)。在QBA餵食的最後1個月的期間，動物被進行巴恩斯迷宮(Barnes maze)的心理壓力

(psychological stress)。

[0094] QBA以及QBA+DHA緩和與心理壓力有關聯的體重減少，但是DHA本身不會產生相同的結果。數據是使用一重複測量ANOVA而被分析，以及相對於對照組(0 mg/kg/天QBA或0 mg/kg/天QBA + 0.07% DHA)，對於所有劑量，數據顯示一微小但顯著的增加。

表 15. 巴恩斯迷宮之後的體重

	QBA 劑量(mg/kg/天)					
	0	12	24	0	12	24
DHA (%飼料的重量)	0.00	0.00	0.00	0.07%	0.07%	0.07%
行為 壓力 天數	% 改變	% 改變	% 改變	% 改變	% 改變	% 改變
7	-0.55	-0.15	-0.15	-0.76	-0.33	-0.12
14	-1.07	-0.20	0.02	-0.57	-0.47	-0.21
21	-0.88	0.56	0.54	-0.88	0.23	0.47
28	-0.26	0.63	0.74	-0.56	0.58	0.17
35	0.51	0.87	1.32	-0.23	0.48	1.07

實施例10

[0095] 具有異常排卵周期(abnormal ovulatory cycles)的

成年雌性Long-Evans大鼠(3個月大)被餵食以含有10-羥基-2-癸烯酸(QBA)或不含QBA的飼料歷時6周。具有正常排卵周期(normal ovulatory cycle)的雌性大鼠被使用作為正對照組(positive controls)並且沒有被餵食以QBA。

[0096]如表16中所顯示，補充以呈12 mg/kg/天的QBA會致使一與正對照組相似的正常相對於異常排卵周期動物的比例。

表 16. 排卵周期狀態

QBA 劑量 (mg/kg/天)	排卵周期狀態	
	正常	異常
0 (負)	7	8
0.4	8	7
4	6	9
12	11	4
24	3	12
0 (正)	13	2

實施例11

[0097]具有異常排卵周期的青年雌性Long-Evans大鼠(3個月大)被餵食以含有10-羥基-2-癸烯酸(QBA)或不含QBA的飼料歷時8周，以及接著與一雄性大鼠交配。具有正常排卵周期的雌性大鼠被使用作為正對照組並且沒有被餵食以QBA。受胎指數(conception index)被測定。受胎指數是受胎效率的一個量數，並且等於懷孕的數目除以可辨別的

交配期的數目乘以100。

[0098]結果如表17中所顯示，補充以QBA會增加受胎指數。

表 17. 受胎指數

QBA 劑量 (mg/kg/天)	受胎指數(%)
0 (負)	90.9
0.4	112.5
4	107.7
12	225.0
24	200.0
0 (正)	112.5

實施例12

[0099]小鼠(45天大)被餵食以60 mg/kg體重/天的QBA (在大鼠中相當於24 mg/kg/d；大約240 mg/天的HED，N=10) 或一對照飼料(N=15)歷時28天。被餵食以QBA的小鼠在體重上要比被餵食以對照飼料的小鼠還具有一更大百分比的增加，而在食物消耗上無差異。28天之後，所有被餵食以QBA的10隻小鼠以及15隻對照組小鼠中的10隻被進行一細胞轉移損傷，其中該等小鼠被認為是呈一與結腸炎有關的疾病狀態(colitis-related disease state)。未發病的對照組(undiseased controls)(N=5)以及病態的對照組(diseased controls)(N=10)持續牠們的對照飼料，以及被餵食QBA的病

態的動物持續牠們的QBA飼料(60 mg/kg體重/天的QBA)歷時一額外的49天。

[0100]被處理以QBA之呈一病態的狀態的小鼠維持相似於未發病的對照組小鼠的體重，並且被發現到與未發病的對照組沒有差異。相反地，在研究的過程期間，與未發病的對照組相較之下，病態的對照組減輕顯著的體重。

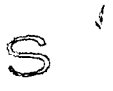
表 18. 體重控制

	未發病的 對照組	病態的 + QBA	病態的 對照組
天	%原始的 Wt	%原始的 Wt	%原始的 Wt
0	0.00	0.00	0.00
3	2.36	1.93	0.35
7	4.42	5.33	4.38
10	4.95	9.91	7.27
14	4.84	9.09	7.25
17	3.80	9.10	6.56
21	8.35	12.60	9.99
24	11.34	15.47	12.56
28 [*]	13.87	16.19	15.02
31	14.32	18.82	15.83
35	16.52	20.65	16.08
38	16.20	19.66	14.48
42	18.05	21.27	17.31
45	21.49	22.86	20.02
49	22.91	24.04	21.99
52	21.80	24.05	19.20
56	21.96	22.29	18.19
59	24.01	21.83	17.24

63	26.01	23.89	16.72
66	24.72	22.42	16.00
70	26.68	22.95	16.01
73	28.72	21.96	15.29
77	27.65	20.56	17.84

【符號說明】

(無)



申請專利範圍

1. 一種包含10-羥基-2-癸烯酸及至少一多元不飽和脂肪酸 (PUFA)之組成物於製備藥物的用途，該藥物是供用於控制體重，其中該控制體重為控制具有一病態的狀態之個體體重之減少。
2. 如請求項1的用途，其中該PUFA是一 ω -3脂肪酸。
3. 如請求項2的用途，其中該PUFA是二十二碳六烯酸 (DHA)。
4. 如請求項1的用途，其中該組成物包含約0.2 mg至約5000 mg之10-羥基-2-癸烯酸。
5. 如請求項1的用途，其中該組成物包含約12 mg至約300 mg之10-羥基-2-癸烯酸。
6. 如請求項1的用途，其中該組成物包含約12 mg至約300 mg之10-羥基-2-癸烯酸及約100 mg至約1500 mg之PUFA。
7. 如請求項1的用途，其中該體重減少是與老化有關聯。
8. 如請求項1的用途，其中該體重減少是與壓力有關聯。
9. 如請求項1的用途，其中該組成物被使用於治療一人類。
10. 如請求項1的用途，其中該10-羥基-2-癸烯酸是呈一游離脂肪酸或它的鹽類的形式。
11. 如請求項1的用途，其中該PUFA是呈一乙酯或一甘油酯的形式。

12. 如請求項1的用途，其中該組成物是呈一或多個膠囊的形式。
13. 一種包含10-羥基-2-癸烯酸及至少一多元不飽和脂肪酸的組成物，其是供用於控制體重，其中該控制體重為控制具有一病態的狀態之個體體重之減少，其中該組成物包含約0.2 mg至約5000 mg之10-羥基-2-癸烯酸及約100 mg至約4000 mg之PUFA。
14. 如請求項13的組成物，其中該PUFA為 ω -3脂肪酸。
15. 如請求項14的組成物，其中該PUFA為二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA)。
16. 如請求項13的組成物，其中該組成物包含約12 mg至約300 mg之10-羥基-2-癸烯酸。
17. 如請求項13的組成物，其中該組成物包含約12 mg至約300 mg之10-羥基-2-癸烯酸及約100 mg至約1500 mg之PUFA。
18. 如請求項13的組成物，其中該體重減少是與老化有關聯。
19. 如請求項13的組成物，其中該體重減少是與壓力有關聯。
20. 如請求項13的組成物，其中該10-羥基-2-癸烯酸是呈一游離脂肪酸或它的鹽類的形式。
21. 如請求項13的組成物，其中該PUFA是呈一乙酯或一甘油酯的形式。
22. 如請求項13的組成物，其中該組成物是呈一或多個膠囊

的形式。