



(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 I840668 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：110117272

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 13 日

(51)Int. Cl. : A61K31/716 (2006.01)

A61P1/14 (2006.01)

(71)申請人：陳昭誠 (中華民國) CHEN, CHAO CHENG (TW)

臺北市中山區建國北路 2 段 220 號 14 樓之 1

(72)發明人：陳昭誠 CHEN, CHAO CHENG (TW)

(74)代理人：潘柏均

(56)參考文獻：

JP 2014-177437A

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 25 頁

(54)名稱

由 β -1-4-葡聚糖形成之纖維於製備用於治療腸躁症之組成物之用途

(57)摘要

一種由 β -1-4-葡聚糖形成之纖維於製備用於治療或預防腹瀉、便秘或腸躁症之組成物之用途，其中，纖維具有 15 至 35 奈米之直徑及 1.5 微米至 3.5 微米之長度。另提供一種以 β -1-4-葡聚糖形成之纖維用於治療或預防腹瀉、便秘或腸躁症之方法。

Provided is a use of fibers formed from β -1-4-glucan for manufacturing a composition for treating or preventing diarrhea, constipation or irritable bowel syndrome, wherein the fibers have a diameter of 15 to 35 nanometers and a mean length of 1.5 to 3.5 micrometers. Also provided is a method for treating or preventing diarrhea, constipation or irritable bowel syndrome with the fibers.

I840668

【發明摘要】

【中文發明名稱】 由 β -1-4-葡聚醣形成之纖維於製備用於治療腸躁症之組成物之用途

【英文發明名稱】 USE OF FIBERS FORMED FROM β -1-4-GLUCAN FOR MANUFACTURING A COMPOSITION FOR TREATING IRRITABLE BOWEL SYNDROME

【中文】

一種由 β -1-4-葡聚醣形成之纖維於製備用於治療或預防腹瀉、便秘或腸躁症之組成物之用途，其中，纖維具有15至35奈米之直徑及1.5微米至3.5微米之長度。另提供一種以 β -1-4-葡聚醣形成之纖維用於治療或預防腹瀉、便秘或腸躁症之方法。

【英文】

Provided is a use of fibers formed from β -1-4-glucan for manufacturing a composition for treating or preventing diarrhea, constipation or irritable bowel syndrome, wherein the fibers have a diameter of 15 to 35 nanometers and a mean length of 1.5 to 3.5 micrometers. Also provided is a method for treating or preventing diarrhea, constipation or irritable bowel syndrome with the fibers.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

本案無圖式。

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 由 β -1-4-葡聚醣形成之纖維於製備用於治療腸躁症之組成物之用途

【英文發明名稱】 USE OF FIBERS FORMED FROM β -1-4-GLUCAN FOR
MANUFACTURING A COMPOSITION FOR TREATING
IRRITABLE BOWEL SYNDROME

【技術領域】

【0001】 本揭露關於一種治療或預防腹瀉、便秘或腸躁症的組成物，尤關於一種由 β -1-4-葡聚醣形成的纖維於製備用於治療或預防腹瀉、便秘或腸躁症的組成物的用途。

【先前技術】

【0002】 大腸激躁症亦可稱為腸躁症（irritable bowel syndrome，IBS），其指腸胃道官能性腸失調，如伴隨著腸功能變化、腹瀉、便秘或其組合的反覆腹部疼痛及不適，症狀通常是長期的，常可能持續數月或甚至數年。依照腹瀉或便秘的情形，可區分為腹瀉型（IBS with diarrhea，IBS-D）、便秘型（IBS with constipation，IBS-C）、混合型（mixed IBS，IBS-M）及未分類型（unsubtyped IBS，IBS-U）等四種型態。腸躁症雖然是一種常見的官能性腸胃道疾病，然其原因到目前為止仍處於未知。腸躁症的患者可能經歷腹瀉、便秘、腹痛、腹脹、過多脹氣、脹大、持續性的排便衝動、如廁的緊迫感、失禁、不完全排空

的感覺、帶有腸蠕動的緊張感、硬或團塊糞便、或甚至是根本無法具有腸蠕動的多種症狀。臨床上可治療、緩解或預防腸躁症的藥物或輔助劑包括糞便體積增加劑（如飲食纖維）、止瀉劑、瀉劑、抗腸痙攣藥物、血清素促進劑或拮抗劑、抗憂鬱劑、選擇性血清素回收抑制劑、抗生素和乳酸菌等。然而，目前各種藥物或輔助劑對於腸躁症的作用機制不明，且效果有限，甚至多有副作用。舉例而言，三環抗憂鬱劑雖可減緩腸躁症的症狀並減輕疼痛，但會產生嗜睡和便秘等副作用；作為5-羥色胺3（5-hydroxytryptamine type 3，5-HT3）受體拮抗劑的阿洛司瓊（alose tron）雖可降低腸道運動並減緩腸道疼痛，但會產生嚴重便秘和缺血性腸炎等副作用；利那洛肽（lina clotide）及魯比前列酮（lubiprostone）雖可治療便秘型腸躁症，但會有腹瀉的副作用。因此，目前各種已知藥物或輔助劑的使用必須謹慎評估病患對於副作用的耐受性，且需要視病患的實際情況控制或調整劑量，在臨床上存在諸多的不便。

【0003】由於目前針對腸躁症的藥物對患者會產生諸多的副作用，在因應腸躁症的問題上反而產生其他不適的症狀，且醫師在診斷和治療時常因藥物對病患產生的副作用，因而需耗費更多的時間考量配藥的組合及劑量的控制。因此，仍亟需開發一種安全且能有效治療、緩解或預防腸躁症的藥物。

【發明內容】

【0004】本揭露提供一種由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維於製備用於治療或預防腹瀉、便秘或腸躁症的組成物的用途，其中，該纖維具有15奈米至35奈米的直徑及1.5微米至3.5微米的長度。

【0005】於本揭露用途的至少一個具體實施例中，腸躁症為便秘型腸躁症（IBS-C）、腹瀉型腸躁症（IBS-D）、混合型腸躁症（IBS-M）、或未分類型腸躁症（IBS-U）。

【0006】於本揭露用途的至少一個具體實施例中，纖維的長徑比為60至150。

【0007】於本揭露用途的至少一個具體實施例中，組成物以一天1至4次的劑量投予至有需要治療或預防腹瀉、便秘或腸躁症的個體，且每次投予組成物的劑量包含0.02克至0.12克的纖維。

【0008】於本揭露用途的至少一個具體實施例中，組成物可以由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維與液態介質組成之形式投予個體，或者組成物是以凍乾錠的形式投予個體。

【0009】於本揭露用途的至少一個具體實施例中，上述液態介質為水。

【0010】於本揭露用途的至少一個具體實施例中，以組成物的總重計，纖維的含量為0.2重量%至1.2重量%。

【0011】於本揭露用途的至少一個具體實施例中，組成物包括0.1毫升的水，且OD₆₂₀為大於0.25至1.25，如介於0.4至1.22之間。

【0012】於本揭露用途的至少一個具體實施例中，纖維由選自葡萄糖醋桿菌屬（*Gluconacetobacter*）、醋桿菌屬（*Acetobacter*）、根瘤菌屬（*Rhizobium*）、八疊球菌屬（*Sarcina*）、假單胞菌屬（*Pseudomonas*）、無色桿菌屬（*Achromobacter*）、產鹼菌屬（*Alcaligenes*）、腸桿菌屬（*Enterobacter*）、固氮菌屬（*Azotobacter*）及農桿菌屬（*Agrobacterium*）所組成群組中的至少一種細菌所發酵形成者。

【0013】於本揭露用途的至少一個具體實施例中，細菌為木質醋桿菌（*Acetobacter xylinum*）、漢森葡萄糖醋桿菌（*Gluconacetobacter hansenii*）、木質葡萄糖醋桿菌（*Gluconacetobacter xylinus*）及糖精葡萄糖醋桿菌（*Gluconacetobacter sacchari*）所組成群組中的至少一種。

【0014】於本揭露用途的至少一個具體實施例中，組成物另包括由有機物養分、益生菌、藥物、膳食纖維、調味劑、分散劑、潤濕劑、潤滑劑、增稠劑、穩定劑、防腐劑、抗氧化劑、抗菌劑及著色劑所組成群組中的至少一種。

【0015】於本揭露用途的至少一個具體實施例中，組成物以口服的方式向有其需要的個體投予。

【0016】本揭露另提供一種治療或預防腹瀉、便秘或腸躁症的方法，包括向有其需要的個體投予由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維，其中，纖維具有15奈米至35奈米的直徑及1.5微米至3.5微米的長度。

【0017】於本揭露方法的至少一個具體實施例中，纖維包含於組成物中投予至有需要治療或預防腹瀉、便秘或腸躁症的個體。

【0018】於本揭露方法的至少一個具體實施例中，組成物可以由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維與液態介質組成之形式投予個體，或者組成物是以凍乾錠的形式投予個體。

【0019】於本揭露方法的至少一個具體實施例中，液態介質為水。

【0020】本揭露另提供一種用於治療或預防腹瀉、便秘或腸躁症的凍乾錠，其包括由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維，其中，纖維具有15奈米至35奈米的直徑及1.5微米至3.5微米的長度。

【0021】於本揭露方法、組成物和凍乾錠的至少一個具體實施例中，腸躁症為便秘型腸躁症（IBS-C）、腹瀉型腸躁症（IBS-D）、混合型腸躁症（IBS-M）、或未分類型腸躁症（IBS-U）。

【0022】於本揭露方法、組成物和凍乾錠的至少一個具體實施例中，纖維的長徑比為60至150。

【0023】於本揭露方法、組成物和凍乾錠的至少一個具體實施例中，纖維以一天1至4次的方式投予至有需要治療或預防腹瀉、便秘或腸躁症的個體，且每次投予0.02克至0.12克的纖維。

【0024】於本揭露方法、組成物和凍乾錠的至少一個具體實施例中，以組成物的總重計，纖維的含量為0.2重量%至1.2重量%。

【0025】於本揭露方法、組成物和凍乾錠的至少一個具體實施例中，組成物包括0.1毫升的水，且OD₆₂₀為大於0.25至1.25，如介於0.4至1.22之間。

【0026】於本揭露方法、組成物和凍乾錠的至少一個具體實施例中，纖維由選自葡糖醋桿菌屬（*Gluconacetobacter*）、醋桿菌屬（*Acetobacter*）、根瘤菌屬（*Rhizobium*）、八疊球菌屬（*Sarcina*）、假單胞菌屬（*Pseudomonas*）、無色桿菌屬（*Achromobacter*）、產鹼菌屬（*Alcaligenes*）、腸桿菌屬（*Enterobacter*）、固氮菌屬（*Azotobacter*）及農桿菌屬（*Agrobacterium*）所組成群組中的至少一種細菌所發酵形成者。

【0027】於本揭露方法、組成物和凍乾錠的至少一個具體實施例中，細菌為木質醋桿菌（*Acetobacter xylinum*）、漢森葡糖醋桿菌（*Gluconacetobacter hansenii*）、木質葡糖醋桿菌（*Gluconacetobacter xylinus*）及糖精葡糖醋桿菌（*Gluconacetobacter sacchari*）所組成群組中的至少一種。

【0028】於本揭露方法、組成物和凍乾錠的至少一個具體實施例中，組成物另包括由有機物養分、益生菌、藥物、膳食纖維、調味劑、分散劑、潤濕劑、潤滑劑、增稠劑、穩定劑、防腐劑、抗氧化劑、抗菌劑及著色劑所組成群組中的至少一種。

【0029】於本揭露方法、組成物和凍乾錠的至少一個具體實施例中，纖維以口服的方式向有其需要的個體投予。

【0030】本揭露藉由 β -1-4-葡聚醣形成的纖維有效治療、改善、緩解或預防腹瀉、便秘及腸躁症等所引起的不適，效果優異且幾乎無副作用。

【實施方式】

【0031】以下藉由特定的具體實施例說明本揭露的實施方式，本揭露所屬技術領域中具有通常知識者可根據本文所記載的內容輕易地瞭解本揭露的範圍及功效。然而，本文所記載的具體實施例並非用以限定本揭露，所列舉的各技術特徵或方案可彼此組合，本揭露亦可藉由其它不同的實施方式加以實現或應用，本文所記載的各項細節亦可根據不同的觀點與應用，在不悖離本揭露下賦予不同的變化或修飾。

【0032】本文中所述的「包括」、「包含」或「具有」特定要件時，除非另有說明，否則可另包含其他元件、組成分、結構、區域、部位、裝置、系統、步驟或連接關係等要件，而非排除該等其他要件。

【0033】除非本文中另有明確說明，否則本文中所述的單數形式「一」及「該」亦包含複數形式，且本文中所述的「或」與「及/或」可互換使用。

【0034】本文中所述的數值範圍是包含且可合併的，落在本文所述數值範

圍內的任何數值皆可作為最大值或最小值以導出其次範圍；舉例而言，「15至35奈米的直徑」的數值範圍應可理解為包含最小值為15奈米及最大值為35奈米之間的任何次範圍，例如：15奈米至30奈米、16奈米至35奈米、及22奈米至28奈米等次範圍；此外，若一數值落在本文所述的各範圍內（如最大值與最小值之間），即應視作包括在本揭露的範圍內。

【0035】於本揭露的至少一個具體實施例中，由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維具有15奈米至35奈米的直徑，例如約15奈米、約16奈米、約17奈米、約18奈米、約19奈米、約20奈米、約21奈米、約22奈米、約23奈米、約24奈米、約25奈米、約26奈米、約27奈米、約28奈米、約29奈米、約30奈米、約31奈米、約32奈米、約33奈米、約34奈米或約35奈米。於一些具體實施例中，本揭露的纖維具有1.5微米至3.5微米的長度，例如約1.5微米、約1.6微米、約1.7微米、約1.8微米、約1.9微米、約2.0微米、約2.1微米、約2.2微米、約2.3微米、約2.4微米、約2.5微米、約2.6微米、約2.7微米、約2.8微米、約2.9微米、約3.0微米、約3.1微米、約3.2微米、約3.3微米、約3.4微米或約3.5微米。於本揭露的一些具體實施例中，纖維的直徑介於15奈米至35奈米之間，且纖維的平均長度介於1.5微米至3.5微米之間。於本揭露的至少一個具體實施例中，纖維的直徑皆介於15奈米至35奈米。

【0036】本揭露中由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維具有製備用於治療或預防腹瀉、便秘或腸躁症的組成物的用途，亦可用於治療或預防腸躁症，包括向有需要的個體投予由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維。於一些具體實施例中，本揭露的組成物可為醫藥組成物，且不以此為限。於本揭露的一些具體實施例中，腸躁

症可為腹瀉型腸躁症（IBS-D）、便秘型腸躁症（IBS-C）、混合型腸躁症（IBS-M）或未分類型腸躁症（IBS-U）。

【0037】於至少一個具體實施例中，本揭露由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維或其組成物呈凍乾錠的形態，包括經冷凍乾燥處理後所形成的劑型，例如呈乾躁錠劑的形態。於本揭露的一些具體實施例中，可經由低溫凍結、低溫低壓抽氣、以及脫附的其中至少一種程序處理，使整體製品的穩定度得以提高，且不易變質，並能利用所製得纖維優異的復水性，可便於快速施用於使用者。於本揭露的一些具體實施例中，亦可依序經由低溫凍結、低溫低壓抽氣、以及脫附的程序處理，然而應當理解的是，處理程序的順序並不以此為限，可依所欲製得纖維的特性而適當的調整。於本揭露的一些具體實施例中，由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維或其組成物不包括液態介質，而是呈現乾粉的形態，如經由冷凍乾燥的程序處理後而製成。

【0038】於本揭露的至少一個具體實施例中，有需要腹瀉、便秘或腸躁症治療或預防的個體可直接口服由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維或其組成物，例如口服凍乾錠或乾粉的形態，且不以此為限。於本揭露的一些具體實施例中，纖維可經由口內的唾液而崩解，並藉由吞嚥而進入腸胃道。

【0039】於本揭露的至少一個具體實施例中，當向有需要腹瀉、便秘或腸躁症治療或預防的個體投予所述凍乾錠或乾粉時，可選擇地將凍乾錠或乾粉與液態介質先行混合，使其成為包括液態介質及纖維的組成物。於一些具體實施例中，口服本揭露包括液態介質的組成物時，由於組成物呈液態，因而具有良好的流動性，方便個體飲用，且能同時避免個體所可能發生的嗆咳。於本揭露的一些具體實施例中，液態介質可包括可食用液體，例如水、果汁、茶飲等，

但不限於此。於本揭露的一些具體實施例中，經製備而得的組成物由於已包含液態介質，因而個體於使用本揭露的組成物前，無須再先行混合本揭露所製得的纖維與液態介質。

【0040】 於本揭露的至少一個具體實施例中，以組成物的總重量計，纖維的含量可介於 0.2 重量%至 1.2 重量%之間，藉以增加其分散速率。舉例而言，纖維的含量可為約 0.2 重量%、約 0.3 重量%、約 0.4 重量%、約 0.5 重量%、約 0.6 重量%、約 0.7 重量%、約 0.8 重量%、約 0.9 重量%、約 1.0 重量%、約 1.1 重量%或約 1.2 重量%。於本揭露的一些具體實施例中，當纖維的含量低於 0.2 重量%時，纖維可能因無法提供足夠的羥基，因而某種程度上影響液態介質的界面張力。於本揭露的一些具體實施例中，當纖維的含量低於 0.2 重量%時，液態介質與纖維可能因受到內聚力的影響而凝聚，因此產生分層的現象而不利於混合。

【0041】 於本揭露的至少一個具體實施例中，當組成物中纖維的含量為約 0.25重量%時，可以單次添加或多階段添加液態介質的方式，例如將所製得的纖維、其凍乾錠或乾粉與水或其他液態介質混合，使纖維形成液態組成物，而凍乾錠或乾粉則崩解形成液態組成物。於本揭露的一些具體實施例中，可先添加微量的水或其他液態介質，使纖維、凍乾錠或乾粉形成濃稠的液態，而後再添加水或液態介質，以進一步稀釋成流動性較佳的液態。舉例而言，於本揭露的一些具體實施例中，纖維於第一階段所形成的濃稠液態中的含量可為約1.0重量%，而後續經一次或多次添加水或液態介質後，可使纖維的含量介於0.1重量%至0.5重量%之間，例如可為0.1重量%、0.15重量%、0.2重量%、0.25重量%、0.3重量%、0.35重量%、0.4重量%、0.45重量%或0.5重量%。

【0042】 於至少一個具體實施例中，本揭露所製得纖維的長徑比可介於60至150之間，例如可為60、65、66、67、68、69、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、141、142、143、144、145或150。

【0043】 於至少一個具體實施例中，本揭露所製得纖維與水混合形成的液態組成物可與封口臘膜（Parafilm，Bemis公司，PM996）的表面形成約95°至小於110°的接觸角，例如為95.5°、96°、96.5°、97°、97.5°、98°、98.5°、99°、99.5°、100°、100.5°、101°、101.5°、102°、102.5°、103°、103.5°、104°、104.5°、105°、105.5°、106°、106.5°、107°、107.5°、108°、108.5°、109°或109.5°。

【0044】 於至少一個具體實施例中，本揭露包括0.2重量%至1.2重量%纖維及0.1毫升水的組成物於620奈米（nm）波長下所測得的光密度值（OD₆₂₀）介於0.25至1.25之間。於本揭露的一些具體實施例中，OD₆₂₀的下限值可為0.25、0.26、0.27、0.28、0.29、0.3、0.31、0.33、0.35、0.37、0.39、0.4、0.41、0.43、0.45、0.5、0.6、0.7或0.8；於本揭露的一些具體實施例中，OD₆₂₀的上限值可為1.25、1.24、1.23、1.22、1.21、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6或0.5。於本揭露的一些具體實施例中，前述OD₆₂₀的數值可例如為0.295、0.335、0.435、0.53、0.54、0.55、0.65、0.75、0.76、0.78、0.85、0.88、0.93、0.96、0.98、1.05、1.08、1.13、1.14、1.19、1.215或1.225。

【0045】 於至少一個具體實施例中，本揭露的纖維係經分纖處理由一種或多種微生物所形成的生物纖維素（biocellulose）而得，該生物纖維素可由D-葡萄糖彼此以 β (1→4)糖苷鍵的形式連接而成，因而屬於 β -1-4-葡聚糖。於本揭露的一些具體實施例中，不同於植物纖維素，生物纖維素具有更高的純度。

【0046】 於至少一個具體實施例中，本揭露的微生物可為細菌，並可藉由細菌培養及發酵的方式製得該生物纖維素。於一些具體實施例中，本揭露的細菌可為選自葡糖醋桿菌屬 (*Gluconacetobacter*)、醋桿菌屬 (*Acetobacter*)、根瘤菌屬 (*Rhizobium*)、八疊球菌屬 (*Sarcina*)、假單胞菌屬 (*Pseudomonas*)、無色桿菌屬 (*Achromobacter*)、產鹼菌屬 (*Alcaligenes*)、腸桿菌屬 (*Enterobacter*)、固氮菌屬 (*Azotobacter*)、農桿菌屬 (*Agrobacterium*) 或其任意組合的至少一種細菌。於一些具體實施例中，本揭露的細菌可選自由木質醋桿菌 (*Acetobacter xylinum*)、漢森葡糖醋桿菌 (*Gluconacetobacter hansenii*)、木質葡糖醋桿菌 (*Gluconacetobacter xylinus*) 及糖精葡糖醋桿菌 (*Gluconacetobacter sacchari*) 所組成群組中的至少一種細菌。於本揭露的一些具體實施例中，可選擇木質葡糖醋桿菌 (*Gluconacetobacter xylinus*) 用於生產生物纖維素，但不以此為限。於本揭露的一些具體實施例中，可選擇單一菌種或複數菌種用於生產生物纖維素，並可依實際需求調整而無限制。

【0047】 為了提供製備本揭露之纖維的生物纖維素，可先準備裝有培養液的容器，並將前述單一菌種或複數菌種以靜置的方式培養於裝有培養液的容器中24至96小時（例如24小時、36小時、48小時、60小時、72小時、84小時、96小時），培養液中細菌濃度的吸光值（波長為620 nm）經控制在0.005至0.01之間的範圍，例如約0.005、約0.006、約0.007、約0.008、約0.009或約0.01；於本揭露的一些具體實施例中，培養液的pH值經控制在酸性的環境，包括介於0.5至6.5之間的pH值，如約0.5、約1.0、約1.5、約2.0、約2.5、約3.0、約3.5、約4.0、約4.5、約5.0、約5.5、約6.0或約6.5；於本揭露的一些具體實施例中，培養液中微生物的濃度範圍經控制在 10^2 至 10^5 個/毫升，如約 1×10^2 個/毫升、約 5×10^2 個/毫

升、約 1×10^3 個/毫升、約 5×10^3 個/毫升、約 1×10^4 個/毫升、約 5×10^4 個/毫升或約 1×10^5 個/毫升；於本揭露的一些具體實施例中，培養的溫度可控制在介於 25°C 至 30°C 之間，如約 25°C 、約 26°C 、約 27°C 、約 28°C 、約 29°C 或約 30°C 。於本揭露的一些具體實施例中，可選擇前述培養液中細菌濃度的吸光值、培養液的pH值、培養液中微生物的濃度範圍、培養的溫度或其任意組合控制本揭露微生物的培養。

【0048】如本文中所使用，所述的「靜置培養」是指使細菌在培養液的表面（即氣、液界面）以非織造的方式形成層狀的纖維膜。此外，靜置培養所使用的容器可為培養面積寬廣且呈扁平狀的容器，以透過較低的容器高度，控制細菌的耗氧量，進而達到生物纖維素直徑的調控。於本揭露的一些具體實施例中，由於經合成纖維膜在表面處的生物纖維素所形成的網狀結構較纖維膜內部的網狀結構具有更大的密度，且較為緻密，因此透過所述的靜置培養和培養條件，可有利於後續分離彼此交織的生物纖維素。

【0049】如本文中所使用，所述的「纖維膜」是指由複數生物纖維素交織而成且具多層網狀結構的層狀物。於本揭露的一些具體實施例中，纖維膜的厚度可介於20微米至30微米之間，如約20微米、約22微米、約24微米、約25微米、約26微米、約28微米或約30微米。於本揭露的一些具體實施例中，每單位面積纖維膜的生物纖維素之量介於0.001克/平方公分至0.002克/平方公分之間，如約0.0011克/平方公分、約0.0012克/平方公分、約0.0013克/平方公分、約0.0015克/平方公分、約0.0017克/平方公分、約0.0018克/平方公分或約0.0019克/平方公分。於本揭露的一些具體實施例中，纖維膜中生物纖維素的直徑介於15奈米至100奈米之間，如約15奈米、約20奈米、約25奈米、約30

奈米、約 35 奈米、約 40 奈米、約 45 奈米、約 50 奈米、約 55 奈米、約 60 奈米、約 65 奈米、約 70 奈米、約 75 奈米、約 80 奈米、約 85 奈米、約 90 奈米、約 95 奈米或 100 奈米。

【0050】於至少一個具體實施例中，所述培養液中的成分可包括：碳源、氮源以及凝膠支持物，其中，碳源可包含至少一種甘露醇、葡萄糖、糖蜜等糖類或糖醇類；氮源可包含蛋白腴、酵母萃取物或其組合；凝膠支持物可選自如瓊脂，且不以此為限。於本揭露的一些具體實施例中，培養液可包含瓊脂、碳源、蛋白腴及酵母萃取物，其中，碳源、蛋白腴及酵母萃取物的重量分比例可為5:1:1至4:1:1。

【0051】於本揭露的至少一個具體實施例中，纖維膜的製備可由葡糖醋桿菌屬的細菌於包括甘露醇、蛋白腴、酵母萃取物及瓊脂的培養液中靜置發酵而生成，其中，所製得的纖維膜具有大於85%的含水量，如大於90%、大於92%或大於95%的含水量。

【0052】為得到可製備用於治療或預防腹瀉、便秘或腸躁症的組成物的纖維，於至少一個具體實施例中，進一步對該纖維膜施以分纖處理，該分纖處理包括均質粉碎該纖維膜，而製得分散液，接著進一步潤脹處理該分散液中彼此交織的生物纖維素，以及機械研磨經潤脹處理的生物纖維素。

【0053】如本文中所使用，所述的「均質粉碎」為將纖維膜與溶液混合後，再以如具有剪切力的固定外刀及具有鋸刀狀且可回轉的內刀所組成的均質設備進行粉碎處理，以製得分散液。

【0054】於本揭露的至少一個具體實施例中，該分散液經前述均質粉碎處理後，可另添加其他添加劑至該分散液中，以潤脹處理該分散液中彼此交織的

生物纖維素。於本揭露中所添加的添加劑可包括本領域慣用的其他添加劑，且不以此為限。

【0055】如本文中所使用，所述的「潤脹處理」包括透過使處理液滲透至該分散液中彼此交織的生物纖維素內部，以弱化纖維素之間的氫鍵作用，且不會對生物纖維素造成過度的水解作用，因而能減少後續機械研磨處理過程中的能耗。於本揭露的一些具體實施例中，在結合機械研磨的剪切力所產生的協同作用下，可使生物纖維素的糖苷鍵斷裂，進而使生物纖維素分纖化，可增加纖維素的比表面積，並使更多的羥基外露，從而提升生物纖維素的親水性及生物相容性。

【0056】於至少一個具體實施例中，本揭露的處理液可選自鹼溶液、無機鹽溶液及離子液體水溶液所組成群組中的至少一種。於本揭露的一些具體實施例中，形成鹼溶液的鹼可包括選自由氫氧化鉀、氫氧化鈉及氫氧化鋰所組成群組中的至少一種；於本揭露的一些具體實施例中，無機鹽可選自由尿素、氯化鋅、硫化脲、氯化鈣及氯化鎂所組成群組中的至少一種；於本揭露的一些具體實施例中，離子液體可選自1-烯丙基-3-甲基咪唑氯鹽（1-allyl-3-methylimidazolium chloride，[AMIm]Cl）、1-丁基-3-甲基咪唑氯鹽（1-butyl-3-methylimidazolium chloride，[BMIm]Cl）、1-烯丙基-3-甲基醋酸鹽（1-allyl-3-methylimidazolium acetate，[AMIm]Ac）、1-丁基-3-甲基咪唑醋酸鹽（1-butyl-3-methylimidazolium acetate，[BMIm]Ac）、氯化鋰/二甲基亞砜（LiCl/DMSO）、N-烷基吡啶類及二烷基咪唑類所組成群組中的至少一種。

【0057】如本文中所使用，所述的「機械研磨」包括將分散液在加水稀釋後，以臥式球磨機設備進行研磨處理，使該分散液中彼此交織之生物纖維素分

纖維，而形成15奈米至35奈米的直徑及1.5微米至3.5微米的長度的纖維，其中，用於機械研磨的生物纖維素的含量範圍占分散液的總重量約0.1重量%至約0.5重量%之間，如約0.15重量%、約0.2重量%、約0.25重量%、約0.3重量%、約0.35重量%、約0.4重量%或約0.45重量%。之後，再依習知的方法純化處理經潤脹和機械研磨處理的分散液，其包括中和及除鹽，例如利用半透膜透析分離分散液中之鹽類，以得到所欲的纖維。

【0058】 於本揭露的至少一個具體實施例中，經研磨後的生物纖維素具有高的比表面積，使得纖維素間的靜電效應、凡德瓦力或氫鍵作用力更為顯著，可能有易於凝聚的現象產生。因此，於一些具體實施例中，本揭露可於機械研磨後另包括以超音波震盪的方式處理經研磨的分散液，使生物纖維素的團聚體解聚，之後可再依實際需求而選擇進行冷凍乾燥。

【0059】 於至少一個具體實施例中，本揭露的組成物可包含 β -1-4-葡聚糖形成的纖維及其他物質，且該纖維可以凍乾錠或乾粉的形式呈現，並與其他物質形成組成物。於一些具體實施例中，本揭露的組成物可另包括由有機物養分、益生菌、藥物、膳食纖維、調味劑、分散劑、潤濕劑、潤滑劑、增稠劑、穩定劑、防腐劑、抗氧化劑、抗菌劑及著色劑所組成群組中的至少一種，且本揭露的纖維與上述各成分之間不會產生負面的影響。於一些具體實施例中，本揭露的纖維可與上述成分產生增益的協同作用（synergy）。

【0060】 於至少一個具體實施例中，本揭露的有機物養分包括如自靜置培養上述微生物的培養液所萃取的萃取物。於本揭露的一些具體實施例中，調味劑包含甜味劑及/或香料。於本揭露的一些具體實施例中，益生菌包括如腸球菌屬（*Enterococcus*）、乳桿菌屬（*Lactobacillus*）、芽孢桿菌屬（*Bacillus*）、梭菌屬（*Clostridium*）、乳酸球菌屬（*Lactococcus lactis*）、明串球菌屬

(*Leuconostoc*)、足球菌屬(*Pediococcus*)、肉品桿菌屬(*Carnobacterium*)、徘徊球菌屬(*Vagococcus*)、四體球菌屬(*Tetragenococcus*)、雙歧桿菌屬(*Bifidobacterium*)、阿托波菌屬(*Atopobium*)、魏斯氏菌屬(*Weissella*)、貧養菌屬(*Abiotrophia*)、顆粒鏈菌屬(*Granulicatella*)、酒球菌屬(*Oenococcus*)、副乳桿菌屬(*Paralactobacillus*)等細菌和布拉酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)及其任意組合。於本揭露的一些具體實施例中，可選自嗜酸乳桿菌(*Lactobacillus acidophilus*)、乾酪乳桿菌(*Lactobacillus casei*)、洛德乳桿菌(*Lactobacillus reuteri*)、比菲德氏菌(*Bifidobacterium bifidum*)、雷特氏B菌(*Bifidobacterium lactis*)、約氏乳桿菌(*Lactobacillus johnsonii*)、副乾酪乳桿菌(*Lactobacillus paracasei*)、鼠李糖乳桿菌(*Lactobacillus rhamnosus*)、龍根菌(*Bifidobacterium longum*)及其任意組合。

【0061】於至少一個具體實施例中，本揭露的藥物可為西藥或中藥，例如臨床上使用於腸胃疾病的中藥或西藥、或者有潛力作為治療腸胃疾病藥物的中藥或西藥。舉例而言，中藥可為葛根、升麻、黃芩、黃蓮、黃柏、蒼朮、藿香、砂仁、茯苓、豬苓、薏苡仁、肉桂、乾薑、吳茱萸、胡椒、白朮、山藥、扁豆、補骨脂、益智仁、白芍、五味子、烏梅、五倍子、訶子、肉豆蔻、蓮子、芡實、金櫻子、木瓜、藿香正氣散、葛根黃蓮黃芩湯、保和丸、參苓白朮散、痛瀉要方、四神丸及其任意組合。

【0062】於本揭露的一些具體實施例中，可於預見症狀即將發生時或於症狀發生前，投予由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維或包含所形成纖維的組成物，以達到預先防止及保護的效果。舉例而言，本揭露的組成物可以一天1至3次的劑量投予有需要治療或預防腹瀉、便秘或腸躁症的個體，且每次投予凍乾錠的劑量包含0.02克至0.12克的纖維。於本揭露的一些具體實施例中，當直接投予由 β -1-

4-葡聚糖形成的纖維時，其是以一天1至4次的方式投予有需要治療或預防腹瀉、便秘或腸躁症的個體，且每次投予0.02克至0.12克的纖維。

【0063】於本揭露的一些具體實施例中，可於症狀發生時或發生之後投予由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維或包含所形成纖維的組成物，以緩解症狀。於本揭露的一些具體實施例中，投予的方式可如上所述。

【0064】於本揭露的至少一個具體實施例中，可以一天兩次、間隔1至12小時的方式口服由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維或包含所形成纖維的組成物，例如可間隔1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時或12小時，以治療或緩解前述症狀。於本揭露的一些具體實施例中，可於用餐前、用餐後或睡前投予由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維或包含所形成纖維的組成物。於一個具體實施例中，可以一天三次、間隔4至8小時的方式口服由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維或包含所形成纖維的組成物。視情況，亦得投予超過3次之量，例如4次，迄獲得更為明確的症狀緩解。

【0065】本揭露將參照下列實施例敘述進一步細節，然而該等實施例絕非意圖用於限制本揭露的範圍。

【0066】試驗對象

【0067】年齡在21-50歲，不分性別，具有持續性腸胃道不適的對象被招募，後經醫師依羅馬準則IV（Rome IV criteria）診斷為腸躁症之患者入選為試驗對象。

【0068】羅馬準則IV中，基於器官部位對功能性腸胃道疾病（functional gastrointestinal disorders，FGIDs）進行分類：

A. 食道疾病

A1. 功能性胸痛；A2. 功能性燒心；A3. 逆流敏感；A4. 喉球感；A5. 功能性吞嚥困難

B. 胃十二指腸疾病

B1. 功能性消化不良；B1a. 餐後不適症候群（PDS）；B1b. 上腹痛症候群（EPS）；B2. 噯氣；B2a. 過度胃上噯氣；B2b. 過度胃噯氣；B3. 噁心和嘔吐；B3a. 慢性噁心嘔吐症候群（CNVS）；B3b. 週期性嘔吐症候群（CVS）；B3c. 大麻素嘔吐症候群（CHS）；B4. 反芻症候群

C. 腸疾病

C1. 腸躁症（IBS）；便秘型腸躁症（IBS-C）；腹瀉型腸躁症（IBS-D）；混合型腸躁症（IBS-M）；未分類型腸躁症（IBS-U）

C2. 功能性便秘；C3. 功能性腹瀉；C4. 功能性腹部脹氣/膨大；C5. 不明確的功能性腸疾病；C6. 鴉片類藥物引起的便秘

D. 中樞介導的腸胃道疼痛

D1. 中樞介導的腹痛症候群（CAPS）；D2. 麻醉性腸症候群（NBS）/鴉片類藥物引起的腸胃道痛覺過敏

E. 膽囊和毆迪括約肌疾病

E1. 膽道疼痛；E1a. 功能性膽囊疾病；E1b. 功能性膽道毆迪括約肌疾病；E2. 功能性胰腺毆迪括約肌疾病

F. 肛門疾病

F1. 糞便失禁；F2. 功能性肛腸疼痛；F2a. 提肛肌症候群；F2b. 不明確的功能性肛腸疼痛；F2c. 痙攣性肛腸痛；F3. 功能性排便障礙；F3a. 排便動力不足；F3b. 不協調排便

【0069】醫師評估患者之腸胃道不適是否屬腸躁症，是基於其症狀至少在六個月前開始，且在過去三個月內平均每週至少有一天出現反覆腹痛，並與以

下兩項或兩項以上標準相關：與排便相關、與排便的頻率改變相關、與糞便的型態改變相關，且在排除其他器質性疾病後（如以病史、用藥史、理學檢查、糞便檢驗、抽血檢驗、內視鏡檢查、X光等方法排除其他疾病），若符合，醫師診斷為腸躁症。

【0070】 腸躁症的分類以布里斯托糞便分類法（Bristol stool form scale，簡稱BSFS）依據糞便的軟硬度區分如下：

便秘型腸躁症（IBS-C）：≥25%的糞便為硬便且<25%為軟便；

腹瀉型腸躁症（IBS-D）：≥25%的糞便為軟便且<25%為硬便；

混合型腸躁症（IBS-M）：≥25%的糞便為軟便且≥25%為硬便；以及

未分類型腸躁症（IBS-U）：無法分類到以上三種類型者。

【0071】 患者中，僅患腸躁症者為優先入選對象，避免其他因素影響觀察。

【0072】 實施例1

【0073】 試驗方法

【0074】 患者於每日午晚餐前口服10毫升的組成物，其包含有0.2重量%由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維且餘量為水。

【0075】 患者於試驗結束後使用7點平衡尺度（7-point balanced scale）回答下列問題：「相較於進入試驗前，你如何評估你的IBS症狀緩解程度？例如腹瀉、腹痛、脹氣、持續排便衝動及排便頻率、軟便比例、糞便黏稠度、排便不完全以及其他IBS症狀的緩解程度？」，以根據患者回答來評估由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維對症狀的緩解效果。

7點平衡尺度：

- 顯著緩解

- 中度緩解
- 稍微緩解
- 不變
- 稍微嚴重
- 中度嚴重
- 顯著嚴重

其中，回答顯著緩解、中度緩解以及稍微緩解者列為有效。

【0076】 案例1

【0077】 47歲男性，患有腹瀉型腸躁症，每天三至四次腹瀉。患者進行為期3天的試驗，試驗結束後以7點平衡尺度回答上述問題，顯示為顯著緩解，並回報試驗期間腹瀉未再發生，且試驗結束後之隔天亦未腹瀉，效果優異。

【0078】 案例2

【0079】 26歲女性，患有便秘型腸躁症，服用醫師開立之軟便劑處方仍維持約3至5日排便一次。患者進行為期7天的試驗，試驗結束後以7點平衡尺度回答上述問題，結果顯示症狀顯著緩解，並反應試驗期間即可每日早晚各排便一次，試驗後之隔天亦可維持順暢排便。

【0080】 實施例2

【0081】 試驗方法

【0082】 患者於症狀發生時或預見症狀發生之前，口服10毫升的組成物，其包含有0.2重量%由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維且餘量為水。患者於試驗結束後

以7點平衡尺度回答與實施例1相同之問題，以根據患者回答來評估由 β -1-4-葡聚醣形成的纖維對症狀的緩解效果。

【0083】 案例3

【0084】 34歲女性，患有未非分類型腸躁症，常因壓力而腹痛。患者於腹痛症狀發生時，口服上述組成物，並於至少1小時後回答上述問題。結果顯示腹痛症狀顯著緩解，且回應腹痛症狀在口服後的5至10分鐘內即減緩。

【0085】 案例4

【0086】 36歲女性，患有未非分類型腸躁症，常因壓力而腹痛。患者於腹痛症狀發生時，口服上述組成物，並於至少1小時後回答上述問題。結果同樣顯示腹痛症狀顯著緩解，且回應腹痛症狀在口服後的5至10分鐘內即減緩。

【0087】 案例5

【0088】 36歲男性，患有未非分類型腸躁症，症狀持續6年，特別是飲啤酒後隔日腹瀉。患者於每次飲酒前15至20分鐘，先口服上述組成物，之後才飲酒。患者於飲酒後至少隔日回答上述問題，結果顯示為顯著緩解，即未發生腹瀉。患者另持續試驗，飲酒至少5次，每次間隔至少3至6天，均回報腹瀉症狀顯著緩解，未於飲酒後隔日腹瀉。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種由 β -1-4-葡聚糖形成的纖維於製備用於治療腸躁症的組成物的用途，以該組成物的總重計，該組成物包含0.2重量%至1.2重量%的該纖維，其中，該纖維具有15奈米至35奈米的直徑以及1.5微米至3.5微米的長度，其中，該纖維由至少一種細菌所發酵形成，其中，該腸躁症係便秘型腸躁症、腹瀉型腸躁症、混合型腸躁症或未分類型腸躁症。

【請求項2】 如請求項1所述的用途，其中，該纖維的長徑比為60至150。

【請求項3】 如請求項1所述的用途，其中，該組成物以一天1至4次的劑量投予至有需要治療腸躁症的個體，且每次投予該組成物的劑量包含0.02克至0.12克的該纖維。

【請求項4】 如請求項3所述的用途，其中，該組成物是以凍乾錠的形式投予該個體。

【請求項5】 如請求項1所述的用途，其中，該組成物係由該 β -1-4-葡聚糖形成的纖維與液態介質組成之形式投予該個體。

【請求項6】 如請求項5所述的用途，其中，該液態介質為水。

【請求項7】 如請求項5所述的用途，其中，該組成物包括0.1毫升的水，且 OD_{620} 為大於0.25至1.25。

【請求項8】 如請求項7所述的用途，其中，該 OD_{620} 為0.4至1.22。

【請求項9】 如請求項1所述的用途，其中，該細菌為選自葡萄糖醋桿菌屬（*Gluconacetobacter*）、醋桿菌屬（*Acetobacter*）、根瘤菌屬（*Rhizobium*）、八疊球菌屬（*Sarcina*）、假單胞菌屬（*Pseudomonas*）、無色桿菌屬

(*Achromobacter*)、產鹼菌屬 (*Alcaligenes*)、腸桿菌屬 (*Enterobacter*)、固氮菌屬 (*Azotobacter*) 及農桿菌屬 (*Agrobacterium*) 所組成群組中的至少一種。

【請求項10】 如請求項9所述的用途，其中，該細菌為選自由木質醋桿菌 (*Acetobacter xylinum*)、漢森葡萄糖醋桿菌 (*Gluconacetobacter hansenii*)、木質葡萄糖醋桿菌 (*Gluconacetobacter xylinus*) 及糖精葡萄糖醋桿菌 (*Gluconacetobacter sacchari*) 所組成群組中的至少一種。

【請求項11】 如請求項1所述的用途，其中，該組成物另包括由有機物養分、益生菌、藥物、調味劑、分散劑、潤濕劑、潤滑劑、增稠劑、穩定劑、防腐劑、抗氧化劑、抗菌劑及著色劑所組成群組中的至少一種。

【請求項12】 如請求項1所述的用途，其中，該組成物以口服的方式向有需要的個體投予。