

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02816961.1

A61K 31/66

A61K 35/78

A61K 31/185

A61K 31/195

A61K 31/205

A61K 31/40

A61P 25/22

[43] 公开日 2005 年 6 月 8 日

[11] 公开号 CN 1625406A

[22] 申请日 2002.8.9 [21] 申请号 02816961.1

[30] 优先权

[32] 2001. 8. 9 [33] DE [31] 10139250.8

[32] 2002. 8. 5 [33] DE [31] 10235760.9

[86] 国际申请 PCT/EP2002/008940 2002.8.9

[87] 国际公布 WO2003/013549 德 2003.2.20

[85] 进入国家阶段日期 2004.2.27

[71] 申请人 底古萨食品配料有限公司

地址 德国弗赖辛

[72] 发明人 R·雅格尔 D·博肯卡姆浦

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 吴亦华

A23L 1/30

/(A61K31/66,35:78,31:185,31:195,31:
205,31:40)

权利要求书 2 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 用于预防和治疗温血动物的应激状
态的含有溶血磷脂酰丝氨酸的制剂

[57] 摘要

本发明涉及一种含有磷脂酰丝氨酸(PS)和/或溶血-磷脂酰丝氨酸的用于预防和治疗精神和物理应激状态的制剂,其中磷脂酰丝氨酸还与植物萃取物或提取物组合。在本发明的用途范围内每天剂量为50-1000mg的PS,其服用最长期限不超过6个月。优选的主体为年龄在10-50岁之间的人。

ISSN 1008-4274

1. 用于预防和治疗温血动物的应激状态的含有磷脂酰丝氨酸(PS)和/或溶血磷脂酰丝氨酸的制剂,其特征在于,还含有来自红景天、人参、五味子、Suma、甘菊、柳、麻黄、西番莲、银杏、卡瓦根、圣约翰草、缬草、大蒜、灵芝和/或瓜拉那、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、牛磺酸、丝氨酸、胆碱、肉碱、苯丙氨酸、褪黑激素、酪氨酸、茶氨酸、乙醇、柠檬酸肌酸、丙酮酸肌酸、巴比妥酸(-衍生物)和它们的任意混合物的活性物质作为另外的活性成分。

2. 如权利要求1所述的制剂,其特征在于,含有植物来源优选大豆或来自牛奶或鸡蛋的(溶血)磷脂酰丝氨酸。

3. 如权利要求1或2所述的制剂,其特征在于,(溶血)磷脂酰丝氨酸通过转磷脂酰作用或合成获得。

4. 如权利要求1至3中的任意一项所述的制剂,其特征在于,含有(溶血)磷脂酰丝氨酸和/或其生理上可接受的盐,含量相应于每天50-1000mg的剂量,优选为每天200-600mg的剂量。

5. 如权利要求1至4中的任意一项所述的制剂,其特征在于,作为具有预防应激和/或减轻应激的作用的附加成分,该制剂含有肌酸和其不同于柠檬酸肌酸和丙酮酸肌酸的合适的衍生物、B和C族维生素和二十二碳六烯酸以及它们的混合物。

6. 如权利要求5所述的制剂,其特征在于,含有肌酸一水合物、肌酸盐、含有肌酸的化合物或它们的混合物作为肌酸成分。

7. 如权利要求5或6所述的制剂,其特征在于,含有的其它成分占制剂总量的1.0-99.0重量%。

8. 如权利要求1至7中任意一项所述的制剂,其是固体或液体的形式。

9. 如权利要求1至8中任意一项所述的制剂,其特征在于,含有其它生理上可接受的和/或生理上有效的添加剂和/或制剂辅剂。

10. 如权利要求9所述的制剂,其特征在于,含有至少一种不同于

(溶血)磷脂酰丝氨酸和权利要求5中成分的以下系列中的成员作为生理上可接受的盐和/或生理上有效添加剂:糖、醇、脂肪酸、维生素、痕量元素、氨基酸、神经递质、刺激物、能促进血液流动的化合物、(植物)提取物和/或药物,优选能抑制肾上腺中皮质醇的形成的药物。

11.如权利要求9或10所述的制剂,其特征在于,含有碳水化合物、 SiO_2 、硬脂酸盐、增溶剂、染色剂和调味剂、防腐剂和分离剂以及结构的改进剂作为制剂辅剂。

12.如权利要求1至11中任意一项所述制剂的用途,用于精神不良应激,尤其是注意力集中障碍、记忆障碍、回忆和学习能力障碍、精神接受力下降、脑血流减少、精神疲劳、精神衰竭、焦虑状态和ACTH(促肾上腺皮质激素)不平衡症状例如库兴氏综合征以及与体育活动例如高尔夫、两项竞赛和国际象棋相关的精神应激。

13.如权利要求1至11中任意一项所述制剂的用途,用于身体不良应激的典型症状例如肌肉颤抖、神经痛和头痛、身体健康障碍、血液循环紊乱、减少的消化过程、性功能障碍、免疫系统障碍、伤口愈合障碍、ACTH(促肾上腺皮质激素)不平衡症状以及与体育活动例如高尔夫、两项竞赛相关的身体应激。

14.权利要求12或13所述的用途,其特征在于,施用的最长时间为6个月。

15.权利要求12至14中任意一项所述的用途,其特征在于,用于年龄在10-50岁的人进行服用,优选年龄为20-35岁之间。

16.权利要求12至15中任意一项所述的用途,可作为治疗剂和/或食物增补剂和/或在功能性食物中和/或作为特别营养。

用于预防和治疗温血动物的应激状态的 含有溶血磷脂酰丝氨酸的制剂

本发明涉及一种用于预防和治疗温血动物的应激状态的含有磷脂酰丝氨酸(PS)和/或溶血磷脂酰丝氨酸的制剂。

应激是有机体的一种状态，其特征在于具有特定的综合病征（交感活动增强、儿茶酚胺分泌增加、血压升高等）和能够由多种不特定的刺激所引发（感染、损伤、烧伤、辐射作用，还有愤怒、喜悦、成绩压力以及其它因素）。在应激情形下也可以被理解为机体不能以足够的方式适应的外界影响例如手术、中毒、怀孕（Anon, Pschyrembel-Klinisches Woerterbuch, 1990, Walter de Gruyter, Berlin-New York(1990)）。

应激通常用环境变化描述，其通过直觉冲动过程在体内引发，其中，良性应激被理解为具有积极效果的刺激性影响，不良应激被理解为具有消极效果的破坏性影响。

人对不良应激的反应有头痛、失眠、心脏病、胃病、腹泻、皮肤刺激、过敏、紧张和/或抽筋。典型的精神应激反应是神经不安、兴奋、不专心和睡眠紊乱。应激激素可的松和 ACTH（促肾上腺皮质激素）是造成这些反应的主要原因。

可的松在肾上腺中形成，肾上腺是位于肾的略上方的两个激素腺体腺，但是完成与肾完全不同的功能。可的松是人体最重要的激素之一，缺少它可以在很短的时间内导致死亡。可的松的主要作用是：

- 在应激状态例如疾病、手术、身体负荷时调动能量储存
- 保持血压和心血管功能
- 在感染和慢性炎症性疾病的情况下对人体的炎症反应产生影响
- 调节蛋白质、糖和脂肪代谢

可的松的产生由有机体精密调节，并能根据需要产生。垂体（脑下垂体），位于大脑的下方，眼睛后面大约 6 厘米，是豆子大小的结构，在这种调节中起到了重要的作用。调节激素（调节信使物质）ACTH 在此腺体中形成，通过血流诱导肾上腺中可的松的释放。

人体可的松泛滥有几个原因。通常原因是长期使用含有可的松的药物治疗炎症性疾病例如类风湿性关节炎和支气管哮喘。在这些情形下，会无法避免地产生药物副作用，停药后药物副作用消失。

应激激素水平的缓慢提高能导致无脂肪体重的减少和免疫系统的抑制，还可以导致昏睡并伴随有躯体功能的恶化（骨和肌肉退化）。应激激素的大量产生导致的损害性影响已经被广泛地研究了。它们包括 II 型糖尿病、肥胖、压抑和库兴氏综合征。

库兴氏综合征是由长期和过量地形成可的松激素而引起的，其后果首先在 1909 年由 Harvey Cushing 医生作为一种疾病进行描述。70 % 的库兴氏综合征由垂体的良性肿瘤（腺瘤）产生了过多的 ACTH 造成的。

这种库兴氏综合征的形成也指的是中枢性库兴氏综合征或库兴氏病，女性的发病率是男性的 5 倍，患有库兴氏综合征的病人的 15 % 在垂体外面（异位）存在产生 ACTH 的肿瘤。这些肿瘤，也可以是恶性的，通常在肺中被发现，但是它们也能位于甲状腺，胸腺或者胰腺中。在 15 % 的病例中，良性或恶性肾上腺肿瘤通过产生过量可的松导致库兴

氏综合征。

不良应激也可以引起糖尿病。一项研究显示，超过 2200 名 50-74 岁之间的病人中，5% 在三年内新诊断出患有糖尿病，在此与应激经历的数量具有相关性，其不仅涉及工作应激而且涉及在过去的 5 年中他们生活中的严重事件。当考虑到家庭影响、酒精消费和体力活动时，仍可以证明这种相互关系。

应激对大脑的潜在功能具有重要的影响，在大脑的完全特定的区域进行对刺激的加工。中心区负责对于身体的运动和语言、视觉和听觉，其位于大脑的皮层区，它也是知觉、意志、智力、记忆力和学习能力的场所。此区域也负责我们的个性和性格。小脑负责人体所有运动的正确运作和在空间中的定位。间脑控制生命的植物功能例如热、水和能量调节，它位于小脑和大脑之间。前脑显然对意识的发展特别重要，它将人从大多数其它生命有机体中区别开。有假说认为，人实际只能感知仅仅一小部分到达前脑的信息，并且后脑部分更可能特别涉及情绪应激和应激的情况。为了刺激前脑，我们必须对于“作出决定”有意识，即一种与意愿相关的思考。

人类在各年龄段的学习能力并非最后才取决于他们的应激水平和他们的应激承受力。巨大的应激条件例如在学校或大学教育中的考试甚至能导致大脑功能的完全衰竭（空白）。

在已知文献中有处理和治理形式的大量实例，它们基于使用磷脂或含有磷脂的制剂，推想能导致中枢神经系统的改善。

磷脂组成了细胞膜成分的 75%，其通过例如确保借助于神经递质的细胞内信息交换而在细胞膜功能中起到了重要的作用。

磷脂基团由鞘脂类和磷酸甘油酯组成，后者是形成磷脂酰丝氨酸的一种重要的成分。

磷脂酰丝氨酸以天然较高的浓度存在于大脑中，对神经细胞以及和它们相联系的细胞的极度敏感性有积极的影响。

作为一种食物增补剂，磷脂酰丝氨酸和其它的磷脂一样，不仅以直接的方式对健康有利。磷脂酰丝氨酸能同时改善许多其它食物或食物增补剂的吸收或与这些物质协同作用。这已经在许多临床双盲试验中得到证实。

进一步地，已知磷脂酰丝氨酸在能量产生方面维持大脑，对细胞/细胞连接（突触）具有有利的影响，增强化学递质物质例如乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素以及血清素的作用，以导致大脑增强的认知力，例如注意力、学习能力、短期记忆力和字词记忆，并由此阻碍老年时大脑功能的自然损失。

WO 99/37155 描述了使用酪氨酸、甲基化剂、磷脂例如磷脂酰丝氨酸、脂肪酸和月见草的活性物质的组合物来治疗精神障碍。作用目的在于加强中枢神经系统（ZNS），在此应该通过增加多巴胺和血清素的水平补偿与年龄相关的以 ZNS 中的神经递质的提前失活的形式神经化学缺陷。所需要的作用例如在 48-65 岁的较年长的受试者中得到证实。

另外，已经公开的 DE 199 43 198 的说明书，也提出植物磷脂酰丝氨酸的使用，但是只与大份额的二十二碳六烯酸组合使用作为治疗中枢神经性的功能性障碍的治疗剂。

两篇美国专利 US 5,900,409 和 US 6,117,853 指出 PS 可以作为所

谓的“思考提高剂”，还改善痴呆和帕金森氏症的精神反应和记忆功能。

由此，使用磷脂酰丝氨酸作为治疗剂或食物增补剂长久以来是已知的。以前也描述了它关于对 ZNS 领域中疾病的作用和在此仅涉及老年人以及关于在运动领域的应激研究中服用牛脑的 PS。然而，40 岁以下和大脑功能相应于年龄段的人，至今在 PS-增补下观察不到改善作用。

F. Drago 等描述了磷脂酰丝氨酸对老年大鼠的应激诱导行为的保护作用 (Neurobiology of Aging 12(5), 437-440, 1991)，该保护作用据称特别表现为体温的正常化。据称磷脂酰丝氨酸也对胃壁的损害具有积极的效果，然而仅仅对老年大鼠得以证实；没有观察到对年幼大鼠具有这种影响。

Nutrition Science News vol. 5, No 9, September 2000 描述了磷脂酰丝氨酸对预防肌肉损伤具有保护性影响，根据该文，在一项研究中经过专门训练的跑步者 15 天内每天使用 300 或 600mg 的 PS。

直到最近，商业量的磷脂酰丝氨酸只能从牛脑中提取。大量服用（每天 800mg），口服牛脑磷脂酰丝氨酸能减少剧烈自行车训练诱导的身体应激中的可的松和 ACTH 的增加 (P. Monteleone et al., Blunting by chronic phosphatidylserine administration of stress-induced activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy men, Eur. J. Clin. Pharmacol. 42, 385-388, 1992; P. Monteleone et al., Effects of phosphatidylserine on the neuroendocrine response to physical stress in humans, Neuroendocrinology, 52, 243-248, 1990)。

尽管所述结果涉及牛脑来源的 PS, E. R. Burke 和 T. D. Fahey 在 “ Phosphatidylserine (PS): Promise for Athletic Performance ” (Keats Publishing, Inc., USA; 2001) 中描述了 (除了其它之外) 大豆 PS 对身体应激的影响 (“ PS: The Supplement to Help you Adjust to the Stress of Hard Training ”) 。

D. Benton 等在 “ The Influence of Phosphatidylserine Supplementation on Mood and Heart Rate when Faced with an Acute Stressor ” (Nutritional Neuroscience, Vol. 4, p. 169-178, 2001) 描述了每天使用 300mg PS 对年轻的成年人的主观应激敏感度、脉搏频率和心情的积极影响。

从众多出版物和知名品牌的制剂中植物来源的萃取物和提取物, 其据称可以减轻甚至预防典型的应激症状。与此相关最著名的是银杏、卡瓦根、圣约翰草和人参。

玫瑰红景天的提取物也是已知的, 其是一种在东欧和亚洲众所周知的传统药用植物, 其提取物据称对神经系统有作用, 抗抑郁的效果并能增强体质。苏联科学家特别研究了玫瑰红景天, 认为它具有适应原作用。人参类也据称具有减轻应激的特性, 在此特别是指所谓的美国、西伯利亚、高丽和满洲人参类, 其属于具有减轻应激的特性的最古老的药用植物。

五味子类, 其普通名称为五味子 (中华五味子), 在中国的北方和东北以及俄罗斯和韩国的边界地区通常为木质藤本植物。完全成熟、晒干的红色的浆果药用于疲劳症状、肝炎、传染性疾病, 用于支持肝脏也用于应激症状。在 Suma 或 Para toda 中也发现了许多活性成分, 其是经干燥的 *Pfaffia panicolata* 的根部, 是一种出现在巴西大西洋雨林的植物。这种以 “ 巴西人参 ” 文明的南美植物也被描述为一种适

应原，因为它能加强免疫系统以及对疼痛和慢性疲劳具有积极效果。此外，这种植物据称能加速伤口愈合。

根据 R. Flynn 和 M. Roest (Oneworld Press 1995) “Your Guide to Standardized Herbal Products” 的记载，除了上述植物，与应激相关的效果也被归于甘菊类、柳木类 (*Salix alba*)、西番莲和特定的麻黄类 (特别是麻黄)。

由此本发明的目的在于提供一种可以很好剂量使用的制剂，用于治疗或预防温血动物的应激状态，其具有良好的吸收性，不产生任何消极副作用，并且基于磷脂酰丝氨酸的已知的效果。

这种目的是通过一种制剂取得的，其除了磷脂酰丝氨酸和/或溶血磷脂酰丝氨酸，还含有另外的选自红景天、人参、五味子、Suma、甘菊、柳、麻黄、西番莲、银杏、卡瓦根、圣约翰草、缬草、大蒜、灵芝和/或瓜拉那、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、牛磺酸、丝氨酸、胆碱、肉碱、苯丙氨酸、褪黑激素、酪氨酸、茶氨酸、乙醇、柠檬酸肌酸、丙酮酸肌酸、巴比妥酸 (衍生物) 和它们的任意混合物的活性物质作为活性成分。

在此本发明包含属于磷脂酰丝氨酸类物质的所有的化合物例如磷脂酰-L-丝氨酸或溶血-L-磷脂酰丝氨酸以及其生理上可接受的盐如磷酸盐和 (碱土) 碱金属化合物，与此相关地缩写为磷脂酰丝氨酸或 PS。所有其它所述的磷脂以相似方式落入此定义中。

PS 相对于其它活性成分的比例优选为 99:1 至 1:99wt%，更优选为 95:5 至 5:95wt%，最优选为 90:10 至 10:90wt%。

根据本发明的制剂，惊奇地发现当服用高剂量和经过一段较长的

增补时期，PS 仍具有已知的良好的耐受性，毫无困难地延续顺应性，并且在有应激相关问题的受试者中没有发生成瘾现象。然而产生了预料不到的相当可观的和持久的对典型抑郁症状的改进。

使用根据本发明的含有 PS 的制剂时，PS 展示出良好的积极作用，特别是当它取自植物来源，优选大豆，也可来自牛奶或鸡蛋；油菜和向日葵的含有卵磷脂的油也是适宜的植物来源。同样优选一种制剂，其中 PS 通过转磷脂酰作用得到，即通过通常酶促进行的首基交换，或合成形成。在这种情况下，通常对所述的植物油例如油菜、大豆和向日葵也可是鸡蛋进行卵磷脂的转磷脂酰作用。优选采用非牛脑来源的 PS。

在本发明的范围内，术语起始物不仅可以理解为它确实含有磷脂酰丝氨酸，而且起始物含有物质例如卵磷脂，通过酶或合成方法可以从该物质中得到 PS。

从上下文中，也证实了每天服用 50-1000mg，其中优选为 200-600mg 的磷脂酰丝氨酸是有利的。各自的日用量在此当然取决于身体指标例如身高和体重，特别是对于儿童和青少年，也取决于 PS 是否用于预防或者急性治疗。

被看作为优选的是，当所要求的制剂除了含有根据本发明的基本的成分（溶血）磷脂酰丝氨酸和其它活性成分，还含有具有预防应激或减轻应激影响的其它成分例如肌酸和其不同于柠檬酸肌酸和丙酮酸肌酸的适宜的衍生物、B 和 C 族维生素以及二十二碳六烯酸和它们的混合物。

在这种情况下，可选择的肌酸成分可作为肌酸一水合物、另一种肌酸盐、含有肌酸的化合物或其混合物存在于所要求的制剂中，通常

其它成分优选为总制剂量的 1.0-99.0 重量%。

所要求的制剂的聚集状态在广泛的范围内也没有限制，但是固体和液体形式被认为是优选的。

在大量的适宜的生理耐受和/或生理有效添加剂中，不同于(溶血)磷脂酰丝氨酸和已经提到的其它成分的以下系列中的成员已经证实对根据本发明的制剂是适宜的：糖、醇、(不-)饱和脂肪酸、维生素、微量元素、氨基酸、神经递质、刺激物、促进血液流动的化合物、(植物)提取物，在此当然还优选具有添加或增效作用的磷脂酰丝氨酸和至今已知或其它适宜治疗精神不良应激的化合物和/或药物的组合物，然而优选能抑制肾上腺中皮质醇形成的药物。

取决于各自的制剂，本发明中最适宜的制剂辅剂为碳水化合物(例如甲基纤维素)、 SiO_2 、硬脂酸酯、增溶剂、染色剂和调味剂、防腐剂 and 分离剂以及结构改进剂。

除了目前的制剂，本发明也涉及它的用途，特别用于精神不良应激，优选的为注意力集中障碍、记忆障碍、回忆和学习能力障碍、精神接受力下降、脑血流减少、精神疲劳、精神衰竭、焦虑状态和 ACTH (促肾上腺皮质激素) 不平衡症状例如库兴氏综合征以及与体育活动例如高尔夫、两项竞赛和国际象棋相关的精神应激。

可选择的或另外的，所要求的制剂可用于身体不良应激的典型症状例如肌肉颤抖、神经痛和头痛、身体健康障碍、血液循环紊乱、减少的消化过程、性功能障碍、免疫系统障碍、伤口愈合障碍、ACTH (促肾上腺皮质激素) 不平衡症状以及与体育活动例如高尔夫相关的身体应激。

特别的，磷脂酰丝氨酸是一种内源物质，能非常迅速和完全地代谢，因此在短时间积蓄后产生良好效果。不过对于应激相关的应用，推荐最少使用一周。根据本发明，常规使用磷脂酰丝氨酸作为应激相关的应用的上限为六个月；中止后和/或每日剂量调整后，可以多次重复而完全不存在问题。

全部受试者已经证实，根据本发明含有磷脂酰丝氨酸组合制剂用于防止和治疗精神和/或身体应激状态是非常适宜的，受试者年龄在10-50岁之间，优选年龄在20-35岁之间。当然根据本发明的制剂也可以在与应激症状相联系的其它任何年龄中使用。

由于它的良好生理耐受性以及对降低应激激素的显著效果，含有PS和其它活性成分的制剂在本发明的范围内是非常适宜的，特别是作为治疗剂和/或食物增补剂，其中主要是在后一种情况中，保持低剂量并且可以服用较长时期，这在有目的地预防应激方面特别重要。此外本发明也涉及该制剂在功能性食物和/或特别营养（临床营养）中的用途。

在固体制剂的情况下，以下是特别适宜的：粉末、咀嚼、吮吸和泡腾片、糖衣丸和胶囊，以及糖果（考虑到优选受试者通常年纪小）。对于液体制剂的情况，主要是与顺应性相关时果汁和软饮料证实是适合的。

以下实施例说明本发明的优点。

实施例

1. 小学校生使用磷脂酰丝氨酸和玫瑰红景天提取物（精神应激）

两个学校的儿童（年龄为8和12岁，男性）在公开的试点研究中

接受测试。他们的成绩能力根据适合的经验测试进行测定。这些学生在3个月时期内每天增补200mg大豆PS和50mg玫瑰红景天提取物。与增补前在同样条件下得到的初始值直接比较表明整个学校成绩显著提高，特别是在应激条件下例如考试。

2. 在学生中使用PS和美国人参的提取物（精神应激）

测试两名学生（年龄24男性，和年龄28女性）。他们的成绩通过适合的经验测试进行测定。这些学生在5个月时期内分别每天增补200mg大豆PS和50mg美国人参提取物。与增补前在同样条件下得到的初始值直接比较表明他们的成绩总体上显著提高，特别是精神成绩，特别在考试情况下，受试者一致表明主观提高了可承受力和心理平衡性。

3. 高尔夫比赛者使用PS和柠檬酸肌酸的组合物（身体和精神应激）

测试两名高尔夫比赛者（年龄32和33，男性）。他们的成绩根据规定时间内的入洞重复次数确定。受试者在3个月时期内每天增补200mg大豆PS和10g柠檬酸肌酸。与增补前在同样条件下得到的初始值直接比较表明进洞球数明显增加，在此受试者自己认为他们的注意力显著增强。

本发明涉及含有磷脂酰丝氨酸（PS）和/或溶血磷脂酰丝氨酸的制剂，用于预防和治疗精神和身体应激状态，其中磷脂酰丝氨酸（除了其它之外）还与其它植物萃取物和提取物组合。日剂量50-1000mg在本发明的范围内的，其服用最长时期应不超过6个月，优选的受试者年龄在10-50岁之间。