



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102215846 A

(43) 申请公布日 2011. 10. 12

(21) 申请号 200980132450. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 08. 20

A61K 31/7004 (2006. 01)

A61P 3/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/189498 2008. 08. 20 US

61/208122 2009. 02. 20 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 02. 18

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/004738 2009. 08. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02010/021713 EN 2010. 02. 25

(71) 申请人 生物能公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 J·A·圣塞尔 D·J·麦卡特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 李波 刘健

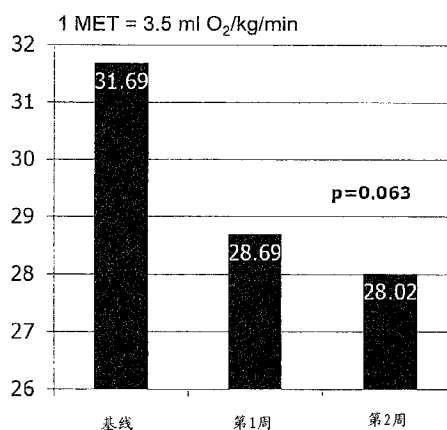
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 3 页

(54) 发明名称

D-核糖用于疲劳对象的用途

(57) 摘要

低剂量的 D-核糖提高了自身感觉疲劳、婴儿潮时期出生的 45-65 周岁人的健康水平并降低疲劳感。剂量范围是 0.100 克到 3.0 克,一天两次,总量为每天 0.200 到 6.0 克。心血管参数的客观测量证实通过给予 D-核糖改善健康,并且调查问卷证实通过给予 D-核糖改善生活质量和精神状态。



1. 一种包括将有效量 D- 核糖口服给予经历疲劳的老年对象的方法, 其中疲劳症状得到缓解。
2. 根据权利要求 1 的方法, 其中 D- 核糖的有效量是 0.1-3 克, 至少一天两次给予。
3. 根据权利要求 1 的方法, 其中 D- 核糖的有效量是每天 0.2-6 克。
4. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述疲劳症状包括疲倦、嗜睡、昏睡、全身乏力和 / 或虚弱。
5. 根据权利要求 1 的方法, 其中有效量的 D- 核糖是作为单一产品或与其他膳食补充品、药物或食品组合给予。
6. 根据权利要求 5 的方法, 其中有效量的 D- 核糖被掺入锭剂、片剂或缓释片剂或溶入水中。
7. 根据权利要求 1 的方法, 其中有效量的 D- 核糖被喷洒在食品上。
8. 一种包括将有效量 D- 核糖口服给予经历生活质量下降的老年对象的方法, 其中生活质量下降的症状得到缓解。
9. 根据权利要求 1 的方法, 其中 D- 核糖的有效量是 0.1-3 克, 至少一天两次给予。
10. 根据权利要求 1 的方法, 其中 D- 核糖的有效量是每天 1-6 克。
11. 根据权利要求 7 的方法, 其中所述生活质量下降包括降低的活力、社交功能、情感舒适度和 / 或心理素质。

D- 核糖用于疲劳对象的用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于 2008 年 8 月 20 日提交的美国临时申请 61/189,498 以及于 2009 年 2 月 20 日提交的 61/208,122 的优先权。

背景技术

[0003] 在过去的二十年中,许多项研究已经显示了口服或静脉给予 D- 核糖,一种天然的戊糖碳水化合物,在个体中恢复能量水平的益处;在这些个体中 ATP 水平由于心肌缺血、充血性心力衰竭、较弱的肺功能和其他这些病情降低。对能量有旺盛需求的健康个体,诸如剧烈运动的个体,也会从 D- 核糖供应中受益。

[0004] 细胞的能量来源是三磷酸腺苷 (ATP)。在合成代谢中,源自营养物质代谢的能量被转化成 ATP 的高能磷酸键。这些键中的能量在能量消耗阶段被打开。在能量消耗中,ATP 失去一个高能磷酸键而形成 ADP,ADP 可被水解成 AMP。AMP 及其代谢产物腺嘌呤、次黄嘌呤、黄嘌呤和肌苷从肌肉细胞中自由扩散出来并且不能用于经由补救途径的 ATP 再合成。该能量积累步骤在细胞中在两个基本过程中发生。氧化磷酸化通过三羧酸循环,将氧分子作为最终电子受体,循环脂肪酸、葡萄糖和肌肉糖原和甘油三酯类的分解和磷酸化而再补充 ATP。无氧磷酸化经由埃姆登 - 麦耶霍夫途径的糖酵解而提供 ATP,糖酵解源自经由诸如肌激酶反应的激酶反应的循环葡萄糖和肌肉糖原。乳酸是无氧糖酵解的最终产物。

[0005] 无论 ATP 的高能磷酸键是需氧产生的还是无氧产生的,并且不论何种底物用于产生 ATP,除非存在可用的 ATP 分子本身的前体,否则 ATP 无法被合成。ATP 分子的再合成可以通过从头途径或补救途径而发生。通过从头途径的合成是缓慢的。发现核糖在普通饮食中仅有很小的量,且可在体内通过磷酸戊糖途径从葡萄糖合成。在从头合成途径中,核糖被磷酸化到 5- 磷酸核糖 -1- 焦磷酸 (PRPP) 上,并且用腺嘌呤浓缩以形成中间体单磷酸腺苷 (AMP)。AMP 通过高能键进一步磷酸化以形成二磷酸腺苷 (ADP) 和 ATP。通常,AMP 合成被认为是主要通过补救途径发生,但是,随着缺氧症或缺血,其中分解产物从细胞中分散出来,从头合成途径的活性增加。

[0006] 在经由核苷酸补救途径的 ATP 合成中,可存在于组织内的核苷酸前体被转化成 AMP,并被进一步磷酸化成 ATP。腺苷被直接磷酸化成 AMP,同时分解产物黄嘌呤和肌苷首先被 PRPP 核糖化并随后被转化成 AMP。AMP 进一步通过高能键被磷酸化以形成二磷酸腺苷 (ADP) 和 ATP。

[0007] ATP 对于所有身体功能来说都是必需的,这些身体功能例如肌肉收缩,大脑功能,消化以及其他。ATP 的缺乏能导致疲劳感,降低的心智能力,“干劲”(“get up and go”)的缺乏以及生活质量的下降。除了不健康或疾病以外,营养充分的大多数人只有在过度或过久运动时才会经历疲劳。没有已知心血管、肺或代谢疾病的疲劳对象将被认为是具有足够的用于正常功能的 ATP 水平。“婴儿潮时期出生的人”(“Baby Boomers”)被定义为在 1946 年 -1964 年之间出生的那些人,并且现在的数量大约是 8000 万。该人群的美国人中大约 20% 抱怨有疲劳感,这种疲劳感会干扰他们的日常生活方式,特别是当许多人在其职业

中取得成功并有了成功所需要的更高需求时。疲劳感是不明确的,包括例如疲倦、嗜睡、昏睡、全身乏力、虚弱或缺乏活力等症状。许多婴儿潮时期出生的人尝试着恢复一种更有活力的状态以保持他们的事业生涯在一个高的水平,并使他们拥有具有高生活质量的未来真实的“黄金生涯”。推定更老的、健康但是久坐的人,例如正在衰老的婴儿潮时期出生的人,将会受益于膳食补充是没有理论基础的。

[0008] 发明概述

[0009] 口服给予没有已知的心血管、肺或代谢疾病或已知的由于运动或体力劳动而产生的更高能量消耗的疲劳的衰老对象 1.5 或 3.0 克的 D-核糖,一天两次 (bid) 并持续两周。那些给予 6 克 D-核糖的更高剂量的对象显示出心血管参数的显著改善;也就是,具有健康水平的改善,其通过在适当运动时的心脏做功的减少,改善的需氧量、呼吸效率和 O_2 吸收效率来评估。他们的自身疲劳感知水平下降了平均 50%。

[0010] 给予一天两次 1.5 克剂量或一天 3.0 克 D-核糖的对象在两周后显示出更少的改善,但是当给予持续另外两周的时间时,在客观和主观评价中都发现积极趋势。

[0011] D-核糖,一种白色粉末,在少量水中来给予,但是可以被掺入锭剂、片剂或缓释片剂或喷洒在食物上。除了以单一产品给予以外,D-核糖也可与其他膳食补充品、药物、食品或饮料组合给予。

[0012] 由于低剂量对象中的所测量的参数的改善水平从第一周到第二周再到第四周后提高,这表明改善将会提高并且 D-核糖添加应缓慢地或长期给予。每天要摄入的 D-核糖的剂量的次数和用量以及总量都是很重要的。每一次剂量可从 0.100 克到 3.0 克,一天重复至少两次。如果给予低剂量,则所摄入的 D-核糖的每日总量应是从 1.0 到 6.0 克。

附图说明

[0013] 图 1 表示无氧阈值测定的典型实例。

[0014] 图 2 表示在口服 D-核糖两周后无氧阈值改变。

[0015] 图 3 表示在无氧阈值下的心率与 METS 的比值。

[0016] 图 4 表示在无氧阈值下的净能量消耗。

[0017] 图 5 图示了 SF-36 调查问卷的摘要信息。

[0018] 图 6 显示疲劳感调查问卷的摘要信息。

[0019] 图 7 表示降低疲劳感的趋势。

[0020] 发明详述

[0021] 许多个体随着他们的年龄会行动变慢、减少锻炼、吃相同量的食物而增长体重。这个周期能够自给自足并且会导致诸如心脏病和糖尿病的健康问题。在工作日的最后阶段,其对于许多人是静态作业,很少人会积极追求定期运动,许多人会抱怨由于有限能量和不想或不愿运动所带来的疲劳感和疲劳。理论上,这些个体可能健康状况恶化,其具有不良基本代谢指数 (BMI) 值和能量产生的“下调”路径,进入周期并永久化他们的不活跃状态。这些在 45 周岁后在婴儿潮时期出生的人中的衰老消极效应会发生在当对象已经达到职业成功并期望能找到一种提高活力和生活质量而不带副作用的天然方法时。下面的研究被设计成检测补充 D-核糖是否能帮助打破久坐不动的周期以改善疲劳状态并且甚至促进更多的伴有其所有益处的体育活动。

[0022] 试验性研究(pilot study) 聚焦于年龄在 45 周岁到 65 周岁之间的老年健康成人。尽管参与的对象是 65 周岁或更小的, 该补充也被推荐给任何大于 45 周岁直至并包括特别大年龄的老年人。

[0023] 实施例 1 对象的选择和评估

[0024] 试验性研究在 20 位大于 45 周岁的老年对象中进行, 这些对象是自身感觉到疲劳和疲倦成为了他们的每日习惯性状态并持续了至少一个月, 并且他们没有进行可以解释这种疲劳感的剧烈运动或体力劳动。没有对象有心脏 / 肺或代谢 / 内分泌疾病的历史记录, 其选择标准在下面会更全面地说明。老年对象中的疲劳感的原因是未知的。可以假设这些原因是精神的, 因为降低的认知能力和良好感觉在老年人中是常见的。上述提到的对于不健康人群或过度运动人群的研究发现, 为了提高或维持 ATP 水平, 5 到 8 克剂量的 D- 核糖, 每天服用两到四次是被推荐的。发现更少量, 例如在该研究中, 不适于那些对象。对于该研究中健康但久坐不动并且老年的对象来说, 期望他们已经处于最适宜的 ATP 水平。选择 1.5 克或 3.0 克每日两次口服 D- 核糖的剂量以验证用 D- 核糖升高 ATP 水平会在改善疲劳感方面具有某种益处的假设。每一位对象消耗了溶解在少量水中的口服 D- 核糖两周。研究评估在基线上以及在试验的一和两周时进行。较低剂量研究持续额外的两周。主观和客观评估参数包括: 亚极量运动表现, 休息和亚极量能量消耗, SF-36 生活质量评估以及评价疲劳感的主观调查问卷。

[0025] A. 入选标准。

[0026] 年龄介于 45-65 周岁的任意性别的对象, 其没有肺、心脏或代谢疾病的先前临床诊断, 是适于被包括在研究中的。这些对象必须能够进行使用心肺分析方法的亚极量增加的踏车运动。可以接受温和的、未被治疗的前期高血压(per-hypertension) ($> 120/70$ 但 $< 140/90$)。对象同意配合给予方案, 重复的临床访问和研究调查问卷的完成。对象在参加研究以前至少一个月内在和研究阶段中间不应摄取过其他腺嘌呤核苷酸增强补充剂, 例如肌氨酸、肉碱等。先前研究中的不配合性或怀孕是进一步的淘汰标准。

[0027] B. 评估。

[0028] 在基线和在两周的处理阶段中监测对象所感知的疲劳作用水平。要求对象在十点量表 (1 = 近死至 10 = 极好) 上评出以下问题的等级: 你的活力如何? (1 = 无活力, 10 = 极好); 你睡眠如何? (1 = 无睡眠, 10 = 8 小时不醒的睡眠); 你的精神清醒度如何? (1 = “迷糊”, 10 = 好的清醒度); 你的疼痛如何糟糕? 你的整体舒适感如何? 在一周和两周时, 还要求对象描述他们疲劳症状的整体等级, 以与在基线时他们的症状相比较。五点量表是: 非常好, 有一点好; 无改变; 有一点差以及非常差。研究人员选择一些评估的终点以确定对象在一周和两周时是否依旧如故或者改善了。结果在疲劳感的直观类比量表 (VAS) 中表示。

[0029] 也可使用 SF-36 生活质量调查问卷。要求对象填写关于他们参与的日常活动的调查问卷。这些活动包括家务、散步、庭院工作以及对象是否常规地爬楼梯。另外, 询问对象过去一周中他们感到愉快、由于疲劳而不做工作或日常琐事的天数; 他们感到有多累以及早晨醒来时他们的状态。

[0030] C. 心肺运动测试。

[0031] 使用并入基于 CPX 的软件的标准公式, 在休息时 (BMR) 和在无氧阈 (AT) 时均计算

能量消耗。净能量消耗通过从对象在 AT 时计算的那些值中扣除休息值来确定。另外,所完成的活动记录(activity log)用于确定在当给予 D-核糖时的贯穿第一和第二周的累积能量(每日和每周)消耗中的潜在改变。进一步地,通过计算需氧代谢能力的倒数或在无氧阈值计算得到的 VO_2 与 WR 的比率,来确定工作效率。图 1 表示运动计划和 AT 点的实例。

[0032] 无氧阈值能量消耗的计算公式部分地是基于实际测量的静息能量消耗(RER)和在运动水平时的 VO_2 ,已知对象可以在 AT 的起始期维持稳定状态,其代表运动的特别阶段,其中由于氧气消耗的升高导致组织氧气灌注降低,能量代谢转变为无氧磷酸化而非氧化磷酸化。AT 间隔期在每个人之间是不同的,其取决于身体状况或训练。相比于具有高 AT 的精英耐力运动员,未经训练并且健康状况相对较差(deconditioned)的个体具有低 AT。在 AT 时,骨骼肌代谢的燃料混合物是几乎平衡的。该点发生在介于所获得最大量 VO_2 的 40% 到 60% 的范围内。例如,假设等量的脂肪和碳水化合物在 0.85 的 PER 并仅仅早于 AT 启动时被氧化,可以使用公式 $VO_2(L/\text{分钟}) \times 4.862 \text{ 千卡/分钟}$ 来计算每升所消耗的氧气的能量消耗。同样地,如果个体在稳定状态情况下是处于 0.89 的 RER,则其以 L/分钟为单位的绝对 VO_2 将乘以 4.911 的因子。净能量消耗将会通过扣除对象的静息能量消耗(REE)或 BMR 来计算。也使用 METS 或净代谢当量来表示对象在其 AT 时的活动水平。

[0033] D. 亚极量踏车运动方案。

[0034] 为了该研究,进行斜坡增加的踏车运动方案。踏车速度以 0.3mph 每分钟而逐渐升高并且级别以每分钟 2% 升高,直到患者记录下他或她发挥的水平在博格 6-20 等级中是大于 14 的。在六分钟的测试时间内,踏车运动从 0mph 升高到 3.0mph,并且级别提升从 0 升高到 12%。博格感知发挥指数等级从 7(非常非常轻松)升到 13(有点困难),再升到 19(非常非常困难)。没有患者被要求根据博格等级的 14 以后运动。在该点停止运动并且记录下到达博格等级 14 的时间。

[0035] 对本申请中评估的多种参数的更详细的说明在美国专利申请序列号 11/118,613 中可以获得,其教导通过参考引入本文。

[0036] 实施例 2 试验性研究

[0037] 进行研究以测试计划的评估方案。口服给予二十位对象 1.5 克或 3.0 克的 D-核糖,每日两次持续两周。下面的结果显示在获得了每日两次 3.0 克 D-核糖或每天总计 6 克的对象中,在两周末所测量的参数的升高或降低。

[0038] 1) 在 AT 开始时的净能量消耗升高了 32%, $p < 0.0005$ 。

[0039] 2) 在 AT 开始时的静息能量消耗升高了 8.2%。

[0040] 3) 在 AT 开始时的 VO_2 升高了 18%, $p < 0.001$ 。

[0041] 4) 在 AT 开始时的心率升高了 9.2%, $p = 0.012$ 。

[0042] 图 2 显示了在两周 D-核糖补充后,在 AT 开始时的改变以及参数改善。表 1 概括了参数的变化。

[0043] 表 1

[0044] 亚极量 CPX 测试

[0045]

	访问	平均变化	P 值
在 AT 时的 VO_2	第 1 周	1.53+/-0.90	0.0005
	第 2 周	2.13+/-0.78	<0.0001
VE 斜率	第 1 周	-2.26+/-1.69	0.0022
	第 2 周	-2.44+/-2.24	0.0074
O_2 摄入斜率	第 1 周	0.17+/-0.19	0.0215
	第 2 周	0.24+/-0.15	0.0008
AT 时的 HR 与 METS 的比率	第 1 周	-3.00+/-2.83	0.0085
	第 2 周	-3.67+/-3.27	0.0063
AT 时的净能量消耗	第 1 周	9.32+/-7.67	0.0040
	第 2 周	16.23+/-6.13	<0.0001

[0046] 这些结果表明能量效率甚至在这么短的期间内都得到改善。在 AT 时的从脂肪底物中燃烧的平均卡路里在大多数对象中都没有显著变化, 尽管五名对象显示脂肪燃烧卡路里的实际增加。

[0047] 心率与 METS 的比值下降了 11.7%, 但是摄氧效率斜率下降了 8.5%。与吸气驱动力相关的氧脉搏下降了 8.9%, 其可能表示更低的心搏做功。氧脉搏次数的改变, 在 AT 时呼出 CO_2 的改变升高了 60.8%, 其可能是改善效率的重要测量标准。图 3 是这些结果的图示, 其显示了在 AT 时的降低的心率与 METS 比值, 其表示心脏无需做与在 AT 时所做的一样多的功。该细胞水平的能量利用的测量标准反映了健康水平的改善程度。图 4 再一次显示了在 AT 时的净能量消耗, 其是所做功的测量标准。这样, 身体在接下来补充 D-核糖的两周内在能量利用方面更有效。

[0048] 图 5 显示 SF-36 调查问卷的分析结果。基线调查问卷表示生活质量下降的频繁发生。症状方面最显著的改善是在“活力”方面, 但是在社交功能、情感舒适度、心理健康和心理素质方面的提高是意外的, 并且在对患有心血管疾病的对象或经过温和运动的健康对象的先前研究中没有发现。

[0049] 九名对象完成了 VAS 形式的疲劳主观评估。以 0 (不疲劳) 到 10 (非常疲劳) 的等级, 平均分在基线时为 47, 在两周时为 20。几项观察是感兴趣的: 一名对象报告了从 80 到 20 的改善; 另一名维持在约 50; 但是具有较低初始评估值的那些对象并未改变。图 6 用所有参与者的合成分数来总结了这些结果, 用条形图来显示。

[0050] 接受更低剂量 D-核糖的对象显示出在几个参数中的积极趋势。两周时的疲劳调查问卷显示疲劳的轻微减少, 尽管不像更高剂量 D-核糖那样的显著。因此, D-核糖给予持续额外的两周。如图 7 所示, 发现了持续的改善。对 SF-36 调查问卷的反馈显示在四周时的一般健康、活力和精神面貌的症状的改善。客观测量显示更少的令人注目的结果; 显然在 CPX 参数中存在积极趋势, 其从两周到四周升高。基于这些结果, 期望的是甚至低至 0.100 克的更低剂量可以缓解对象的疲劳症状, 前提是每日总量是 1.0-6.0 克 D-核糖。例

如,如果对象摄入了 0.100 克的剂量,该对象一天应摄取 10 次剂量以从该补充中获益。

[0051] 已知 D-核糖摄取具有引起胃肠道不适的可能,包括肠胃气胀和腹泻,并且还可降低血糖。该研究中的处于较高或较低剂量下的对象没有经历到 D-核糖给予的任何副作用。

[0052] 综上所述,对 45 周岁以上的衰老、健康但是久坐不动的婴儿潮时期出生的人给予 D-核糖改善了对对象的活力并且提高了他们的生活质量。令人惊讶地,这些对象报告了精神功能的改善。

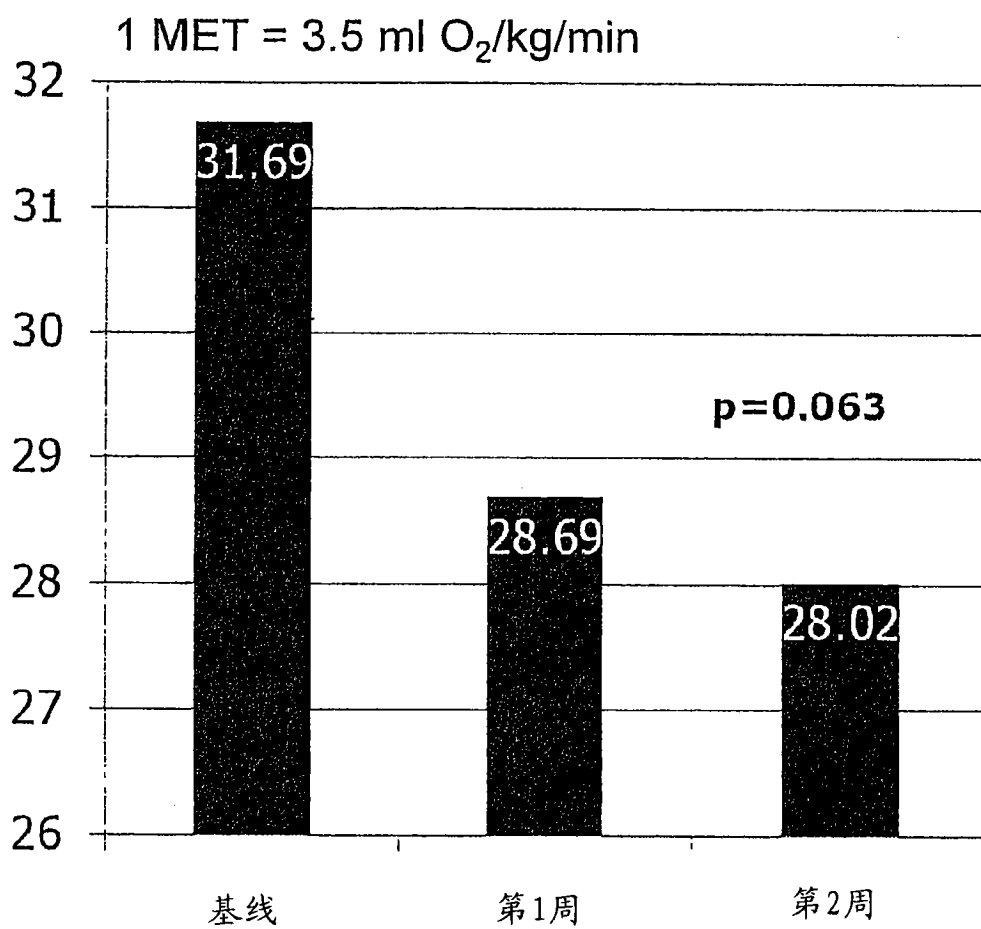


图 1

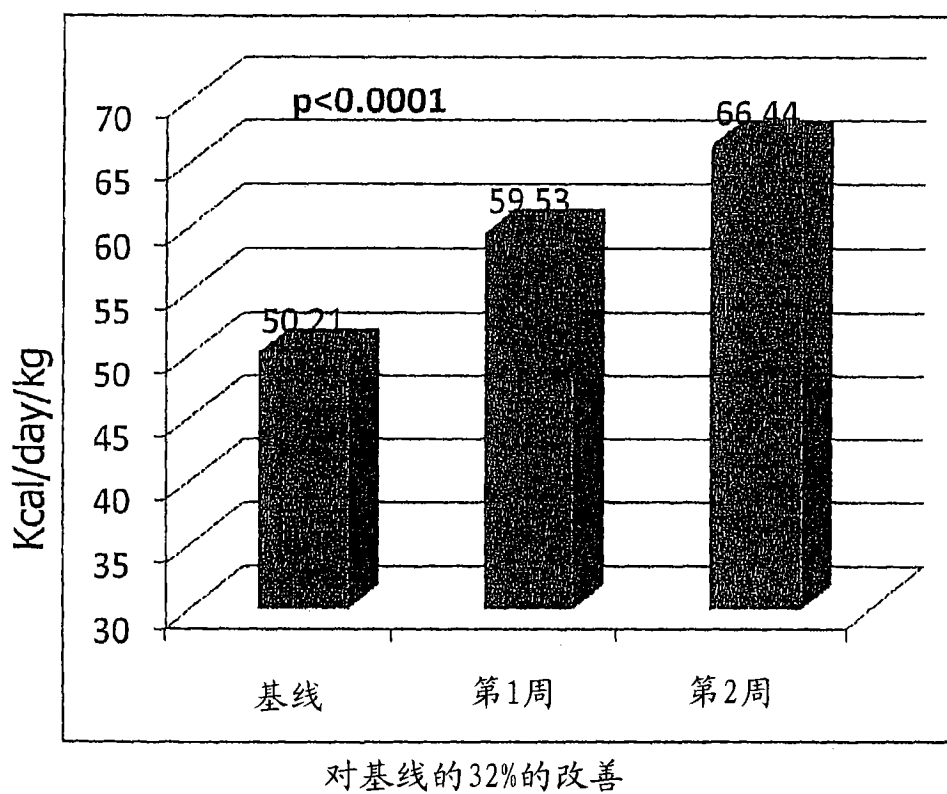


图 2

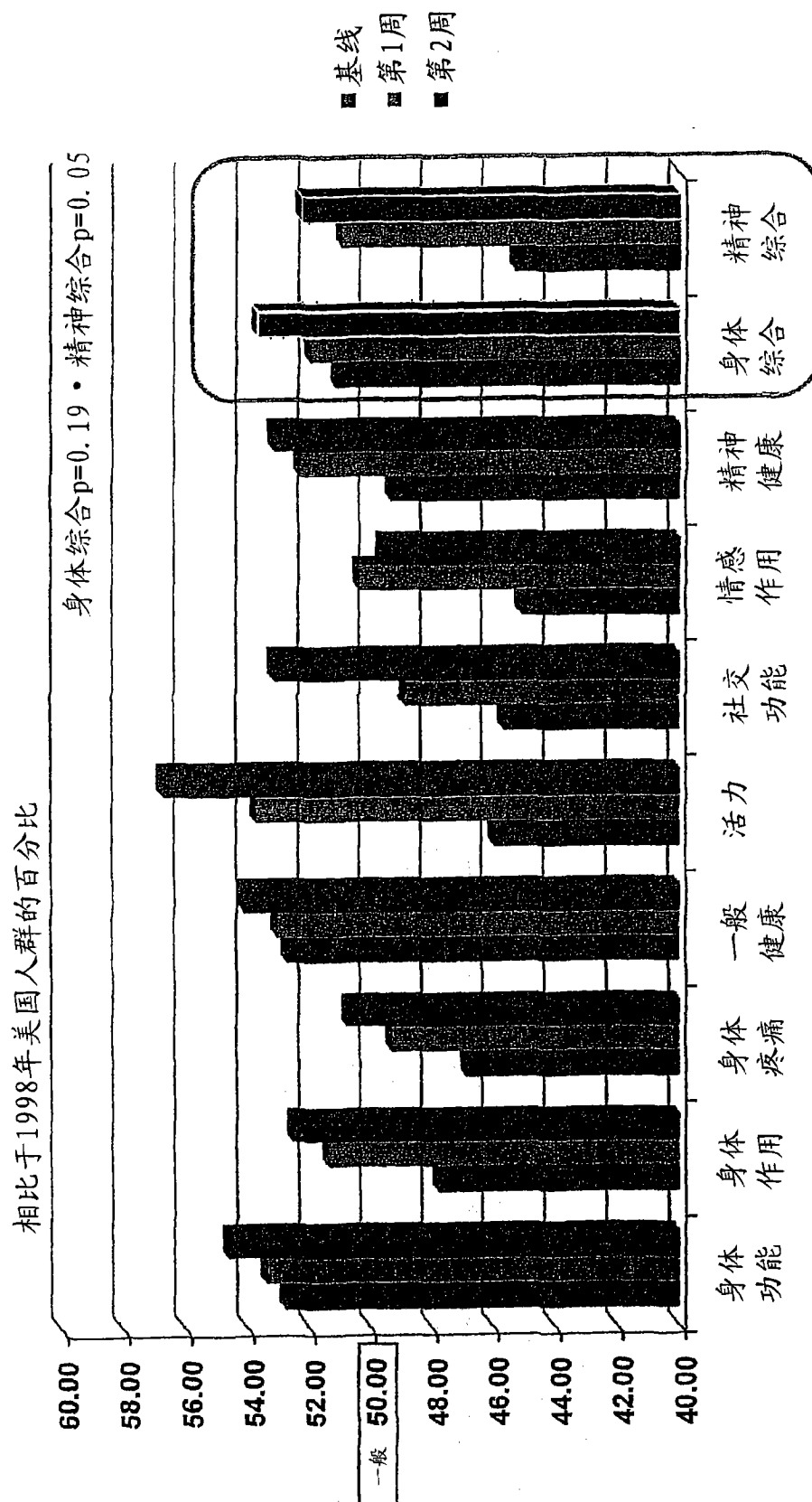


图 3