



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 103957727 B

(45)授权公告日 2016.09.14

(21)申请号 201280055214.8

(22)申请日 2012.11.12

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103957727 A

(43)申请公布日 2014.07.30

(30)优先权数据

1160280 2011.11.10 FR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.05.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/FR2012/052600 2012.11.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/068704 FR 2013.05.16

(73)专利权人 比奥菲蒂斯研究所简单股份有限公司

地址 法国巴黎罗曼维尔

专利权人 皮埃尔与玛丽·居里大学

(72)发明人 勒内·拉丰 卡里纳·克莱门特

萨尔瓦·里兹卡拉

斯坦尼斯拉斯·韦耶

安妮-索菲·富科 瓦利·迪奥

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 郑斌 彭鲲鹏

(51)Int.Cl.

A23K 20/184(2016.01)

A23L 33/00(2016.01)

A23L 33/105(2016.01)

A61K 31/56(2006.01)

A61K 36/21(2006.01)

(56)对比文件

CN 102014626 A,2011.04.13,

CN 102231986 A,2011.11.02,

CN 102014626 A,2011.04.13,

CN 102231986 A,2011.11.02,

CN 101735299 A,2010.06.16,

Nanqun Zhu等.Ecdysteroids of Quinoa Seeds (Chenopodium quinoa Willd.).《J. Agric. Food Chem.》.2001,第49卷第2576-2578页.

胥秀英等.植物蜕皮激素的研究进展.《生物学杂志》.2005,第22卷(第2期),第12-14和55页.

审查员 盛小波

权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54)发明名称

用于体重减轻饮食之后的体重稳定的植物蜕皮激素

(57)摘要

本发明涉及植物蜕皮激素,其可用于在先前已进行低热量体重减轻饮食的肥胖哺乳动物中避免体重增加。植物蜕皮激素有利地添加到食物组合中。根据本发明,所述植物蜕皮激素可来自植物,例如藜麦。

1. 植物蜕皮激素在生产用于防止低热量体重减轻饮食之后超重或肥胖哺乳动物中的体重恢复的经口施用组合物中的用途。

2. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述植物蜕皮激素是植物提取物的形式, 以降低低热量体重减轻饮食之后脂肪细胞的直径和身体脂肪量。

3. 根据权利要求1或2所述的用途, 用于稳定先前通过低热量体重减轻饮食而改善的胰岛素敏感性。

4. 根据权利要求1或2所述的用途, 使得所述植物蜕皮激素选自20-羟基蜕皮激素、罗汉松甾酮A、24-表罗汉松甾酮A、24(28)-去氢罗汉松甾酮A、20, 26-二羟基蜕皮激素以及这些组分中两种或更多种的组合。

5. 根据权利要求2所述的用途, 使得所述提取物包含按重量计至少1%的植物蜕皮激素。

6. 根据权利要求2所述的用途, 使得所述植物提取物来自藜麦。

用于体重减轻饮食之后的体重稳定的植物蜕皮激素

技术领域

[0001] 本发明涉及植物蜕皮激素(纯的形式或是包含在提取物中),用于体重减轻饮食之后的体重稳定。

[0002] 更具体地,本发明使得可在先前已进行体重减轻饮食的肥胖哺乳动物中避免体重增加。

背景技术

[0003] 目前,超重和肥胖是在全世界稳定增长的病理生理状态。在欧洲和美国,当个体的体重指数(BMI)大于25时,认为他或她超重。当个体的BMI大于30时,则认为他或她肥胖。

[0004] 这种生理失调可能是多种健康问题的来源。例如,代谢综合征是经常与超重相关的生理紊乱。当人具有与代谢综合征相关的以下五项临床体征中的至少三项时,就认为他或她患有代谢综合征(Isomaa等,2001):内脏或腹部肥胖、高甘油三酯血症、致动脉粥样化的血脂异常(atherogenic dyslipidemia)、高血压和高血糖。肥胖本身还提高了发生2型糖尿病(或成年型糖尿病)和心血管疾病的风险(Rexrode等,1998)。

[0005] 用于使肥胖哺乳动物减轻体重并减少身体脂肪的一种方法是坚持低热量饮食(其可与药物和/或膳食补充剂组合)以及有规律的体力活动。然而,在最初的体重减轻阶段之后,通常会观察到低热量饮食个体的体重恢复(Ulen等,2008)。这种现象称为“反弹效应(rebound effect)”。

[0006] 已开发了多种膳食补充剂和功能性食品来促进超重哺乳动物的体重减轻(Saper等,2004)并防止糖尿病(McWorther,2001)和心血管疾病的发病。目前市场上的大多数饮食产品对腹部肥胖不够有效,并且在一些情况下,还被发现是有毒的(Pittler等,2005)。此外,其缺乏防止低热量饮食一定时间段之后的反弹效应的功效。

[0007] 因此必须鉴定出已存在于哺乳动物饮食中的新天然分子,从而开发出无毒的并且对身体脂肪表现出长期功效的成分和功能食品。

[0008] 植物蜕皮激素是植物来源的蜕皮甾类(ecdysteroid)。它们是属于三萜家族的天然分子并且在植物界中相对丰富,可见于5%的野生植物中(Báthori和Pongrács,2005)。

[0009] 如本申请人的专利FR2924346中所述,已知植物蜕皮激素(特别是20-羟基蜕皮激素)减少促肥胖高热量饮食的哺乳动物中身体脂肪的增加。

[0010] 此外,所述分子具有抗氧化特性(Kuzmenko等,2001)并且没有毒性(Ogawa等,1974)。

发明内容

[0011] 本发明人发现,肥胖的哺乳动物摄入植物蜕皮激素可减少由低热量饮食导致的最初体重减轻阶段之后的体重恢复。

[0012] 更具体地,用植物蜕皮激素治疗的个体在称为稳定阶段的阶段过程(在这期间对照组恢复体重)中稳定其体重,或者甚至继续减轻体重。

[0013] 此外,在该稳定阶段期间,与对照组中的个体相比,用植物蜕皮激素治疗的个体具有更小的脂肪细胞尺寸。与对照组中的个体相比,他们还具有更低的血液胰岛素水平和更高的胰岛素敏感性。

[0014] 因此,本发明提出实施植物蜕皮激素(特别是20-羟基蜕皮激素)以防止低热量体重减轻饮食的肥胖哺乳动物的体重恢复。

[0015] 优选地,植物蜕皮激素还用于在低热量体重减轻饮食之后的稳定阶段期间稳定或者甚至继续减小脂肪细胞的直径。

[0016] 优选地,植物蜕皮激素还用于稳定因先前的低热量体重减轻饮食而改善的胰岛素敏感性。因此,除了其在治疗肥胖中的作用之外,植物蜕皮激素在治疗糖尿病特别是2型糖尿病中也具有前景。

[0017] 所使用的植物蜕皮激素可通过从植物中提取来获得。也可使用通过半合成制备的蜕皮激素。

[0018] 植物蜕皮激素优选地选自20-羟基蜕皮激素、罗汉松甾酮A、24-表罗汉松甾酮A(epimakisterone A)、24(28)-去氢罗汉松甾酮A、20,26-二羟基蜕皮激素以及这些组分中两种或更多种的组合。

[0019] 植物蜕皮激素可以为纯的形式,或者包含在或多或少地富集了的植物提取物中。有利地,根据本发明实施的植物蜕皮激素为富集了植物蜕皮激素的植物提取物的形式,所述提取物包含按重量计至少1%的植物蜕皮激素。优选地,所述提取物包含按重量计1%至7%的植物蜕皮激素,更优选1.5%至3%,并且甚至更优选2%的植物蜕皮激素。

[0020] 本发明提取物所来源自的食用植物有利地选自藜科(chenopodiaceae),特别是藜麦(quinoa)和菠菜(Findeisen,2004)。药用植物也可用于开发富集了植物蜕皮激素的提取物。

[0021] 优选地,本发明富集了植物蜕皮激素的植物提取物来自藜麦。藜麦是富含植物蜕皮激素的可食用伪谷物(Pseudo-cereal)(Zhu等,2001;Dini等,2005)。因此可通过以下方式对食物进行补充:通过摄入富集了植物蜕皮激素的藜麦提取物,通过将所述提取物引入食物(例如奶制品或饮料)中,或者通过以膳食补充剂(例如以胶囊剂的形式)来食用所述提取物。

[0022] 目前藜麦被认为是最富含植物蜕皮激素的食用植物。藜麦种子包含植物蜕皮激素的混合物(Zhu等,2001)。所述植物蜕皮激素在藜麦种子的外壳中尤其丰富。例如,一份60克的藜麦种子(干重)提供15毫克至25毫克的20-羟基蜕皮激素。

[0023] 根据本发明实施的植物蜕皮激素有利地为可经口施用的组合物的形式。

[0024] 组合物意指例如食品,如饮料、奶制品或其他。当然,所述组合物可以是药物组合物,例如以丸剂形式使用因此包含精确剂量的植物蜕皮激素的药物组合物。

[0025] 有利地,植物蜕皮激素以0.3mg/kg体重/天至2.0mg/kg体重/天,优选0.5mg/kg/天的速率经口施用。

[0026] 本发明的另一个目的是用于制备富集了一种或更多种植物蜕皮激素的藜麦提取物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0027] -对藜麦种子进行水提取;

[0028] -对该水性提取物进行固/液分离并离心;

[0029] -加热上清液以使蛋白质沉淀；

[0030] -通过色谱法纯化上清液以使其植物蜕皮激素富集。

[0031] 本发明还涉及由上述方法产生的藜麦提取物。如上所述，所述提取物可有利地用于在低热量体重减轻饮食的肥胖哺乳动物中避免体重恢复。

附图说明

[0032] 图1A、图1B：表示低热量饮食的肥胖个体的体重变化的图；

[0033] 图2A、图2B：表示低热量饮食的肥胖个体的脂肪细胞直径变化的图；

[0034] 图3A、图3B：表示低热量饮食的肥胖个体的胰岛素水平变化的图；

[0035] 图4A、图4B：表示低热量饮食的肥胖个体的胰岛素敏感性变化的图；

[0036] 图5：根据本发明一个实施方案的组合物中存在的植物蜕皮激素的化学式。

[0037] 发明详述

[0038] 在本发明中，提出了以纯化分子的形式或者通过富集了植物蜕皮激素的植物提取物提供一定剂量的植物蜕皮激素，从而防止低热量体重减轻饮食的肥胖哺乳动物的体重恢复(称为“反弹效应”)。

[0039] 根据本发明，可以以植物提取物(例如藜麦，例如掺入到加入个体日常饮食的食物中)的形式提供所述剂量的植物蜕皮激素。富集至按重量计高达2%植物蜕皮激素的1克藜麦中包含20毫克的植物蜕皮激素。为了从藜麦种子中获得相同量的植物蜕皮激素，必须摄入50克未加工的藜麦种子(Dini等，2005；Kumpun等，2011)。另外，与产生藜麦提取物的藜麦种子相比，本发明的藜麦提取物可包含多出高达藜麦50倍的植物蜕皮激素。

[0040] I-用于制备富集了植物蜕皮激素的藜麦提取物的方法的实施例(提取物A)

[0041] 首先研磨藜麦种子以将粉与从种子麸皮分开。然后通过向400kg麸中添加4,000L进行提取。使水性提取物发生固/液分离，然后进行离心。对所得上清液进行90℃的加热以使蛋白质沉淀。然后通过食品树脂柱纯化水性提取物以使其植物蜕皮激素富集。然后在加入一点麦芽糖糊精之后通过喷雾干燥使乙醇洗脱物干燥，适当地调节为含量为以重量计2±0.2%的20-羟基蜕皮激素(20E)。

[0042] 这样的顺序提取使得可从提取物中除去皂苷和大部分糖，所述皂苷在藜麦种子中是丰富的(Muir等，2002)并且会在所述提取物中产生苦味。

[0043] 所获得的提取物包含植物蜕皮激素的混合物，其中的85%至90%是20-羟基蜕皮激素。其余部分包含其他非常相似的植物蜕皮激素，例如罗汉松甾酮A、24-表罗汉松甾酮A、24(28)-去氢罗汉松甾酮A、20,26-二羟基蜕皮激素(Kumpun等，2011)。图5中示出了这些组分结构。

[0044] 可作为本发明一部分使用的与提取物A相似的提取物特别地以名称**Quinolia®**出售。

[0045] II-提取物A对低热量饮食六周之后稳定饮食六周的肥胖个体的作用的双盲临床试验

[0046] 方案

[0047] 作为双盲临床试验的一部分，对60名超重和肥胖的志愿者(包含BMI范围为27至38的18名男性和42名女性)研究了提取物A的作用。使志愿者进行六周的低热量饮食，女性为

1200千卡路里,男性为1500千卡路里。低热量饮食之后为六周的稳定饮食,其具有比低热量饮食高20%的卡路里。在低热量阶段和稳定阶段开始和结束时的访视期间测量参数例如胰岛素水平、体重变化、脂肪细胞直径和肌肉强度。

[0048] 将对象分为两组。第一组(“提取物A”组)在整个测试持续时间中每天以三次给药接受六个提取物A胶囊,包含总计40mg的植物蜕皮激素。

[0049] 第二个对照组(“安慰剂”组)每天以三次给药接受六个安慰剂胶囊,维持相同的持续时间。

[0050] 在治疗开始时(W0)、第六周饮食结束时(W6)和第十二周饮食结束时(W12)进行测量。

[0051] 体重减轻饮食和稳定饮食期间体重变化的测量

[0052] 基于体重变化研究了提取物A在低热量饮食期间的作用(图1A和图1B)。

[0053] “安慰剂”组和“提取物A”组显示在饮食的第一阶段(称为体重减轻阶段)期间各自的体重减轻为4.05kg和3.86kg。

[0054] 在饮食的第二阶段(称为稳定阶段)期间,“提取物A”组继续减轻体重(-0.483kg),而“安慰剂”组表现出+0.504kg的平均增加。

[0055] 所测试个体中相对体重变化的研究示出,在“提取物A”组中仅有10%的个体反弹(0.05kg/天至0.1kg/天的增加),相比之下“安慰剂”组为28%。

[0056] 同一“提取物A”组中20%的个体的体重以0.06kg/天至0.15kg/天减轻,而在“安慰剂”组中仅有10%的个体落入该类别中。

[0057] 体重减轻饮食和稳定饮食期间脂肪细胞直径的测量

[0058] 基于脂肪细胞直径变化研究了提取物A在低热量饮食期间的作用(图2A和2B)。

[0059] 在体重减轻阶段期间,平均脂肪细胞直径在“提取物A”组(-10.94 μ m)和“安慰剂”组(-8.80 μ m)中均减小。

[0060] 在稳定阶段期间,平均直径继续下降,在“提取物A”组(-9.25 μ m)与“安慰剂”组(-5.99 μ m)之间具有显著差异。

[0061] 将该结果与“提取物A”组在稳定阶段期间更大的身体脂肪减少结合起来。实际上,在稳定阶段期间身体脂肪的减少对于“提取物A”组为-0.74kg,而对于“安慰剂”组仅为-0.33kg。

[0062] 体重减轻饮食和稳定饮食期间胰岛素水平和胰岛素抗性的测量

[0063] 基于胰岛素水平(图3A和图3B)和胰岛素抗性(图4A和图4B)的变化研究了提取物A在低热量饮食期间的作用。HOMA-IR(胰岛素抗性的稳态模型评估,图4A和图4B)指数是胰岛素抗性的指标。

[0064] 在体重减轻阶段期间,“提取物A”组(-18.90pmol/L)和“安慰剂”组(-12.60pmol/L)组中的血液胰岛素水平下降。在稳定阶段期间,“安慰剂”组中的胰岛素水平回升(7.69pmol/L),而“提取物A”组中的胰岛素水平稳定。用提取物A进行治疗使得可在稳定阶段稳定血液胰岛素水平并且在整个治疗中使血液胰岛素水平比安慰剂降低得更为显著。

[0065] 在体重减轻阶段期间,两组中用HOMA-IR指数衡量的胰岛素抗性均下降。在稳定阶段期间,“提取物A”组中的胰岛素抗性保持恒定,而在“安慰剂”组中显著回升。

[0066] 结论

[0067] 施用提取物A使得目的对象可避免低热量体重减轻饮食的第二阶段(称为稳定阶段)期间的体重恢复。

[0068] 此外,施用提取物A使身体脂肪和平均脂肪细胞直径在稳定阶段期间能够更显著地下降。

[0069] 最后,施用提取物A使得可在该稳定阶段期间降低胰岛素水平并维持由低热量饮食所带来的胰岛素敏感性改善。

[0070] 参考文献

[0071] Báthori M,Pongrácz Z.2005.Phytoecdysteroids—from isolation to their effects on humans.Current Medicinal Chemistry12,153-172.

[0072] Dini I,Tenore GC,Dini A.2005.Nutritional and antinutritional composition of Kancolla seeds:An interesting and underexploited andine food plant.Food Chemistry,92,125-132.

[0073] Findeisen E.2004.Ecdysteroids in Human Food(Ecdysteroide in der menschlichenNahrung).PhD thesis,University of Marburg,Germany.

[0074] Isomaa B,Almgren P,Tuomi T,Forsen B,Lahtii K,Nissen M,Taskinen MR,Groop L.2001.Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome.Diabetes Care24(4),683-689.

[0075] Kumpun S,Maria A,Crouzet C,Evrard-Todeschi N,Girault JP,Lafont R.2011.Ecdysteroids from Chenopodium quinoaWilld.,an ancient Andean crop of high nutritioulal value,Food Chemistry125,1226-1234.

[0076] Kuzmenko AI,Niki E,Noguchi N.2001.New functions of 20-hydroxyecdysone in lipid peroxidation.Journal of Oleo Science50,497-506.

[0077] McWorther LS.2001.Biological complememtary therapies:a focus on botanical products in diabetes.Diabetes Spectrum14,199-208.

[0078] Ogawa S,Nishimoto N,Matsuda H.1974.Pharmacology of ecdysones in vertebrates.In:Invertebrate Endocrinology and Hormonal Heterophylly(Burdette, W.J.ed.)Springer,New York.341-344.

[0079] Pittler MH,Schmidt K,Ernst E.2005.Adverse events of herbal food supplememts for body weight reduction:systematic review.Obesity Review6,93-111.

[0080] Rexrode K,Carey V,Hennekens CH,Walters EE,Colditz GA,Stampfer MJ,Willet WC,Manson JE.1998.Abdominal adiposity and coronary heart disease in women.JAMA280,1843-1848.

[0081] Saper RB,Eisenberg DM,Phillips RS.2004.Common dietary supplememts for weightloss.American Family Physician70(9),1731-1738.

[0082] Ulen CG,Huizinga M,Beech B,Elasz TA.2008.Weight regain prevention.Clinical Diabetes26(3),100-113.

[0083] Zhu N,Kikusaki H,Vastano BC,Nakatani N,Karwe MV,Rosen RT,Ho CT.2001.Ecdysteroids of quinoa seeds(ChenopodiumquinoaWilld.).Journal of

Agricultural and Food Chemistry49,2576-2578.

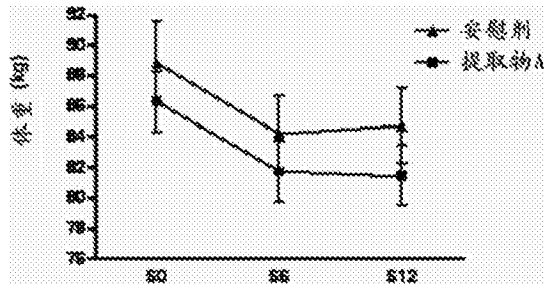


图1A

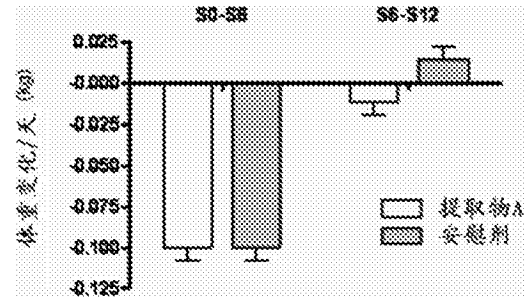


图1B

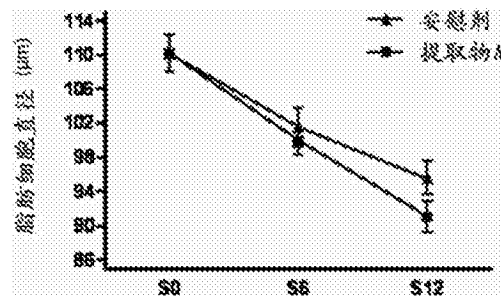


图2A

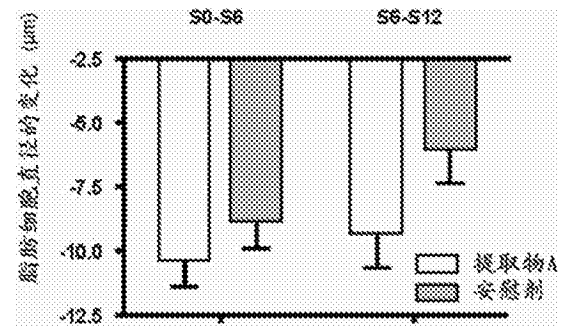


图2B

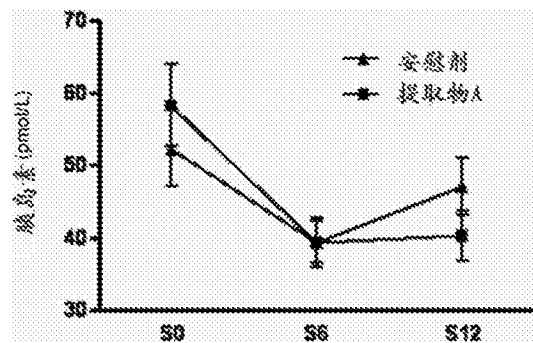


图3A

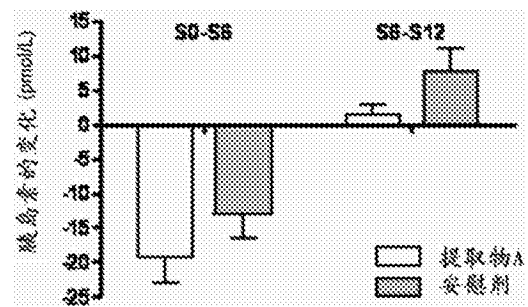


图3B

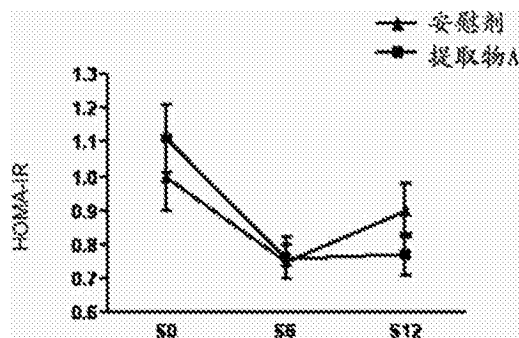


图4A

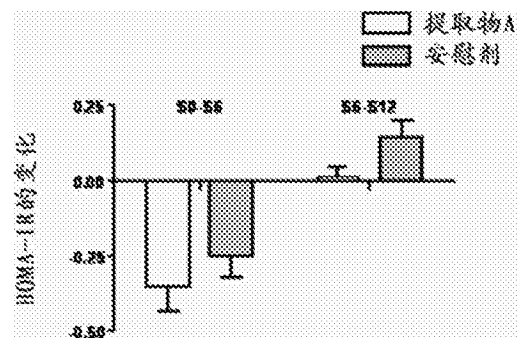


图4B

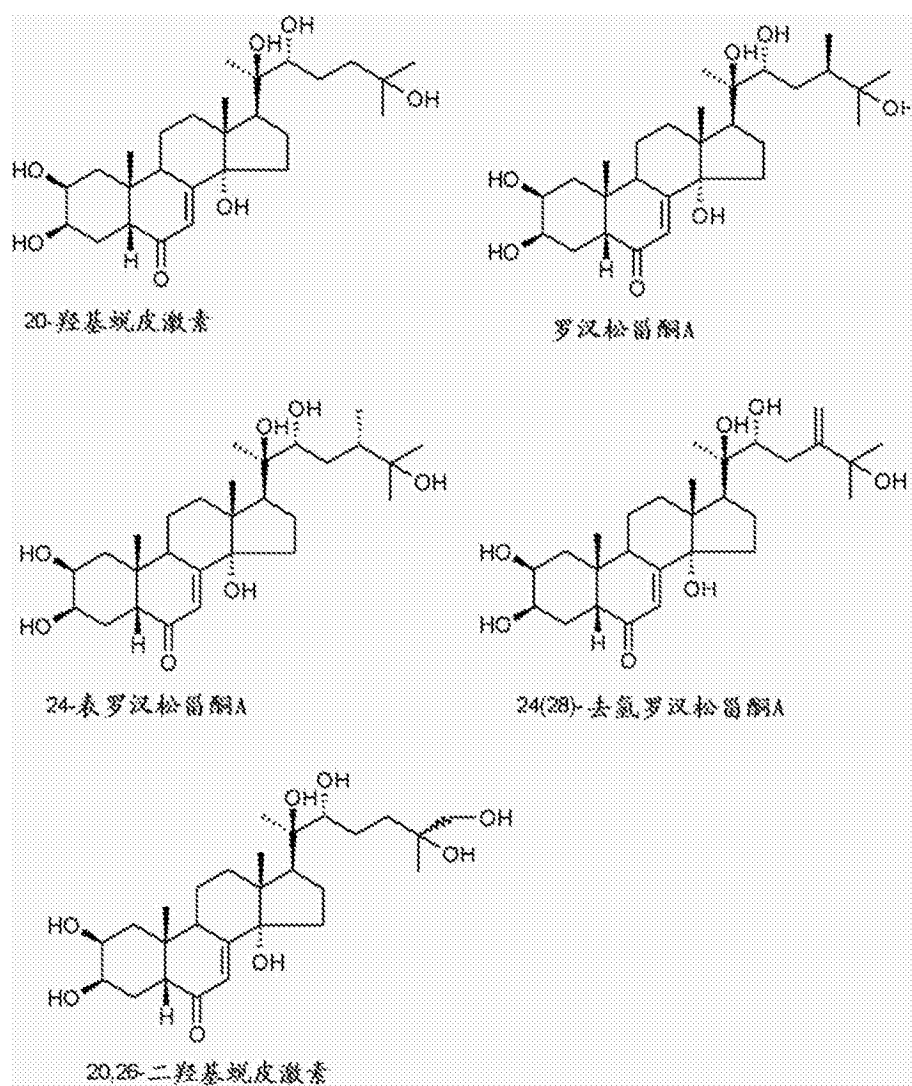


图5