(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119584872 A
(43)申请公布日 2025.03.07

(21)申请号 202380054931.7
(22)申请日 2023.07.21
(30)优先权数据
2022-116167 2022.07.21 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2023/026741 2023.07.21
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/019141 JA 2024.01.25
(71)申请人 田中惠
地址 日本神奈川县
申请人 田中经丸 北野宏明
(72)发明人 田中惠 田中经丸 北野宏明
谷内江绫子 萨米可·高希
(74)专利代理机构 北京聿宏知识产权代理有限公司 11372
专利代理师 吴大建 常怡
(51)Int.Cl.
A23L 33/13(2006.01)
A23L 5/00(2006.01)
A23L 33/125(2006.01)
A23L 33/135(2006.01)

权利要求书1页 说明书10页 附图1页

(54)发明名称

封入有烟酰胺单核苷酸的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂

(57)摘要

[问题]提供一种制剂,该制剂长期摄入是安全的,并且可以改善肠道菌群并增强肠粘膜的屏障功能。[解决方案]一种用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,含有烟酰胺单核苷酸作为活性成分。

CN 119584872 A

1.一种用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,包含:

作为活性成分封入其中的烟酰胺单核苷酸。

2.根据权利要求1所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

所述改善肠道菌群降低了另枝菌属细菌在所述肠道菌群中的存在比例。

3.根据权利要求1所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

所述改善肠道菌群增加了考拉杆菌属细菌在所述肠道菌群中的存在比例。

4.根据权利要求1所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

所述改善肠道菌群抑制了Dorea细菌和/或毛螺菌属细菌在所述肠道菌群中的存在比例的降低。

5.根据权利要求1所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,包含:

封入在其中的肠道细菌。

6.根据权利要求1所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,包含:

封入在其中的益生菌。

7.根据权利要求6所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

所述益生菌选自属于酸杆菌门、放线菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、子囊菌门、梭杆菌门、衣原体门、绿弯菌门、蓝藻门、脱铁杆菌门、异常球菌-栖热菌门、纤维杆菌门、芽单胞菌门、黏胶球形菌门、浮霉菌门、螺旋体门、软壁菌门、疣微菌门和变形菌门中的一种或多种的菌株。

8.根据权利要求6所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

所述益生菌选自属于乳酸杆菌属、芽孢杆菌属、双歧杆菌属、埃希氏杆菌属、酵母菌属、肠球菌属、梭菌属、普氏菌属、氨基酸球菌属、梭杆菌属、韦荣氏球菌属、克雷伯氏杆菌属、链球菌属、巨球型菌属、气球菌属、曲霉菌属、拟杆菌属、乳球菌属、明串珠菌属、德巴利氏酵母属、酒球菌属、片球菌属、魏斯氏菌属和优杆菌属中的一种或多种的菌株。

9.根据权利要求6所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,包含:

封入在其中的益生元。

10.根据权利要求9所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

所述益生元是选自低聚果糖、乳果寡糖、异麦芽糖基果糖苷、低聚半乳糖、乳果糖、异麦芽低聚糖、低聚龙胆糖、海藻糖、低聚木糖、大豆低聚糖、麦芽糖醇、乳糖醇、还原异麦芽酮糖、山梨糖醇和木糖醇中的一种或多种。

11.根据权利要求1所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

所述肠溶性胶囊制剂用于增强肠粘膜的屏障功能。

12.根据权利要求1所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

所述肠溶性胶囊制剂是食品。

13.根据权利要求1所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

所述肠溶性胶囊制剂是药品。

14.一种用于改善肠道菌群的方法或一种用于增强肠粘膜屏障功能的方法,所述方法包括:

使对象摄取根据权利要求1至13中任一项所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂。

封入有烟酰胺单核苷酸的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其封入有烟酰胺单核苷酸。

背景技术

[0002] 已知,在人类肠道中,从小肠到大肠,大约存活有1,000种的、100至1,000万亿个肠道细菌,这些肠道细菌深度参与了人类宿主的营养代谢、防御机制、免疫机制等。人类肠道细菌大致分为三类:所谓的好细菌(在下文中简称为好细菌)、所谓的坏细菌(在下文中简称为坏细菌)和既不属于好细菌也不属于坏细菌的中间细菌(机会性细菌)。这些细菌彼此密切相关,各自保持平衡并选择舒适的地方栖居。关于肠道细菌的分布,从十二指肠到小肠上部总是存在的细菌很少,但朝向小肠的下部,细菌的数量增加,并且从小肠下部到大肠,内容物通过的速度慢并且几乎没有氧气,因此许多偏好这种环境的细菌(厌氧细菌)存活。当细菌到达大肠时,细菌的数量迅速增加且其组成变得几乎与排泄物的菌群的组成相同。特别地,诸如拟杆菌属、两歧双歧杆菌和真杆菌属的专性厌氧细菌的数量急剧增加。

[0003] 在肠道细菌中,由于主要由蛋白质和脂肪组成的西式饮食、不规律的生活方式、精神压力、便秘等,坏细菌在肠道中增殖。如果坏细菌繁殖过多,则容易导致皮肤粗糙、免疫力下降以及与生活方式相关的疾病的发作。在健康的肠道中,诸如两歧双歧杆菌和乳酸杆菌属的好细菌处于优势,而其它细菌则处于劣势状态。当好细菌产生乳酸、乙酸这样的短链脂肪酸并使肠道呈酸性时,据说它们会抑制坏细菌的增殖并激活肠的运动,防止食物中毒细菌和致病菌引起的感染,产生抑制致癌腐败产物产生的肠道环境。好细菌也会在肠中产生各种维生素(B_1、B_2、B_6、B_{12}、K、烟酸等)。此外,已报道,构成好细菌的主体的物质具有提高身体免疫力和降低血清胆固醇的作用。另一方面,当好细菌占优势时,机会性细菌有助于生物活动所需的维生素和激素的产生和脂质代谢活动。相反,当坏细菌占优势时,它们会产生有害物质,并发挥诸如减弱肠道的屏障功能和免疫力的作用。因此,据说肠道细菌的黄金比例是10%坏细菌、20%好细菌和70%机会性细菌的平衡。过去,认为好细菌越多越优选。然而,已经发现,一些被认为有害的细菌对身体也具有有益的影响,因此现在认为存在各种肠道细菌是优选的。

[0004] 人与人之间存在各种类型(组成)的不同的肠道细菌,据说它们也因诸如饮食、气候和生活环境的因素而异。例如,已揭露,与美国、法国等的肠道菌群相比,日本人的肠道细菌群以例如两歧双歧杆菌和布劳特氏菌属为主,古细菌较少富有碳水化合物或氨基酸的代谢功能。此外,肠道菌群的平衡随着年龄而变化,肠道细菌的种类随着人变老而增加。在老年人中,产气荚膜梭菌、大肠埃希氏杆菌、粪肠球菌、乳酸杆菌等的数量增加,而当他们年轻时占优势的两歧双歧杆菌的数量减少。此外,肠道菌群会由于精神压力、药物和疾病而发生变化。例如,由于摄入诸如抗生素和质子泵抑制剂(PPI)的药物或食物中毒,肠道细菌会发生显著变化。

[0005] 近年来,使用下一代测序仪等的遗传分析技术的进步已经使得全面分析肠道细菌的基因及它们的代谢产物成为可能。因此,肠道菌群的概况和功能正变得清楚。因此,已变清楚的是,肠道菌群与诸如肥胖、糖尿病、结肠癌、动脉硬化和炎症性肠病等疾病密切相关,以及这些患者的肠道菌群与健康人的肠道菌群明显不同。此外,与以前相比,越来越意识到肠道菌群在维持人类健康方面的重要性。因此,正在考虑旨在维持正常肠道菌群和纠正异常肠道菌群的疾病预防方法和治疗方法。当人类肠道细菌的多样性和平衡性丧失时,肠道环境会变得紊乱,这被称为失调。失调是构成肠道菌群的细菌种类的异常,并且是指正常存在的细菌种类的多样性减少、通常稀缺的细菌种类的异常增殖以及通常丰富的细菌种类的异常减少。

[0006] 作为失调的原因,已经指出了诸如抗菌剂和质子泵抑制剂的药物、西式饮食和环境因素。

[0007] 据信,以诸如抗菌剂和质子泵抑制剂的药物给药会破坏肠道菌群的均匀性和多样性并导致失调状态,从而导致宿主的防御机制瘫痪。

[0008] 西式饮食的特征在于低膳食纤维和高脂肪,而低膳食纤维意味着通过对其发酵产生的乳酸和诸如乙酸的短链脂肪酸低少。已报道,短链脂肪酸表现出抗炎作用,还可以降低肠道的渗透性,从而用于保护肠道。因此,可以说膳食纤维摄入不足会减少短链脂肪酸的产生,从而更容易导致失调。也已报道,高脂肪饮食会减少拟杆菌门,并诱导厚壁菌门和变形菌门的增加,从而导致肠道菌群平衡的紊乱。此外,西式饮食含有食品添加剂,诸如人造甜味剂、乳化剂和防腐剂。据揭示,这些中的一些与失调有关。据认为,此类添加剂会增加膜渗透性,促进诸如脂多糖(LPS)的有害物质被吸收到胃肠道中,降低肠粘膜的屏障功能,从而导致失调。

[0009] 关于环境因素,已报道了空气污染物与失调或炎症性疾病之间的相关性。

[0010] 近年来,患有诸如溃疡性结肠炎的炎症性肠病的患者的数量已呈爆炸式增长,已揭露,原因与西式饮食模式密切相关。如上所述,西式饮食已被指出是失调的原因之一,据信,失调容易导致炎症性肠病。换句话说,炎症性肠病(在患者人数方面正在稳步增加)的原因之一被认为是肠粘膜屏障的破坏和肠道菌群平衡的紊乱。

[0011] 肠粘膜屏障是一种存在于胃肠道(外来微生物随着食物的摄入而通过其中,并且许多微生物共存于其中)表面上的感染防御机构,并保护肠道组织免受这些微生物的侵害,或避免对固有微生物的过度免疫应答。这种肠粘膜屏障根据它们的功能或特征,大致分为两种类型,物理屏障和化学屏障。物理屏障是一种充当物理壁以防止微生物入侵的屏障,并包括覆盖肠道的上皮层的粘液层(粘蛋白层)、作为存在于上皮细胞的表面上的糖链的组装件的糖被、以及作为细胞间粘合装置的紧密接合部。例如,在存在许多肠道细菌的大肠中,作为肠粘膜屏障之一的粘液层厚厚地覆盖表面,并且已知,肠道细菌不容易侵入大肠组织。另一方面,化学屏障是一组分子,其通过分泌抗菌肽引起微生物的化学变化,并表现出抗菌活性从而抑制细菌入侵。这些抗菌肽包括防御素家族分子和Reg3家族分子,并且这些分子主要由作为肠道上皮细胞之一的潘氏细胞产生。

[0012] 如上所述,肠道上皮细胞具有防止病原体入侵的肠粘膜的屏障功能,因此在宿主防御方面和维持内稳态方面起着重要作用。此外,肠粘膜屏障通过将肠道细菌与肠道的上皮分离,在避免对宿主肠道细菌的过度免疫应答方面也很重要。因此,当肠粘膜屏障变得异

常时,肠道细菌和肠道的上皮在空间上相互靠近,这使得更容易对肠道细菌产生免疫应答。然后,强烈的免疫应答导致肠道菌群平衡的紊乱,从而导致各种疾病,诸如炎症性肠病(包括肠道炎症)、代谢性疾病和自身免疫性疾病的发作或加重。

[0013] 此外,即使健康肠道菌群的组成受到干扰,它也有能力在一定时间段内恢复到正常、平衡的状态,即所谓的共生状态。然而,当失调持续长时间段时,认为这会引发肠道屏障的破坏,或由于失调导致异常增加的细菌毒素和代谢物迁移到体内,从而导致全身慢性炎症以及炎症性和代谢性疾病的发作。

[0014] 因此,肠粘膜屏障和肠道菌群与健康和疾病密切相关,甚至影响人类的寿命。因此,可以说,使肠粘膜屏障正常起作用,改善各种疾病发作时涉及的失调、将肠道菌群纠正到健康宿主中存在的良好平衡并因此保持内稳态,会影响到疾病的预防和治疗,对宿主长久地健康生活非常重要。

[0015] 以往,作为用于改善人类肠道菌群的药物,作为肠道驻留细菌并调节肠道环境的活性益生菌制剂已广为人知,通常使用乳酶生制剂(粪链球菌和嗜酸乳酸杆菌)、两歧双歧杆菌、丁酸梭菌(宫入菌)、干酪乳酸杆菌、抗性乳酸杆菌等。

[0016] 此外,作为用于促进产生由肠道细菌产生的短链脂肪酸和用于改善肠道菌群的组合物,已经报道了一种含有岩藻糖作为活性成分的用于促进肠道短链脂肪酸的产生的组合物(专利文献1)。

[0017] 作为另一个示例,已经报道了一种用于预防或改善选自由肥胖症、高血压和便秘组成的组中的至少一种的用于改善肠道菌群的药剂,其含有作为属于裸藻属的微藻类的绿虫藻,特别地具有降低厚壁菌门细菌与拟杆菌门细菌比例的作用(专利文献2)。

[0018] 现有技术文献

[0019] 专利文献1:JP 2019-170335 A

[0020] 专利文献2:JP 2019-89733A

发明内容

[0021] 技术问题

[0022] 基于上述认为,为了保护宿主的健康,重要的是保持良好的肠粘膜的屏障功能,并将肠道菌群的组成保持在健康状态。然而,如上所述,肠粘膜的屏障功能下降和失调破坏有各种原因,且尚未确立针对它们的有效对策。

[0023] 因此,本发明的目的是提供一种制剂,其会有效改善肠道菌群并增强肠粘膜的屏障功能,并且长时段摄入是安全的。

[0024] 用于解决问题的手段

[0025] 为了解决上述问题,勤奋研究的结果是,本发明人发现,作为与辅酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)的生物合成相关的中间代谢物的烟酰胺单核苷酸,在改善肠道菌群和增强肠粘膜的屏障功能方面是有效的,并且使用肠溶性胶囊制剂作为剂型可以解决上述问题。从而,本发明人完成了本发明。

[0026] 本发明如下所述。

[0027] [1]一种用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,包含:

[0028] 作为活性成分封入其中的烟酰胺单核苷酸。

[0029] [2]根据[1]所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

[0030] 所述改善肠道菌群降低了另枝菌属细菌在所述肠道菌群中的存在比例。

[0031] [3]根据[1]所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

[0032] 所述改善肠道菌群增加了考拉杆菌属细菌在所述肠道菌群中的存在比例。

[0033] [4]根据[1]所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

[0034] 所述改善肠道菌群抑制了Dorea细菌和/或毛螺菌属细菌在所述肠道菌群中的存在比例的降低。

[0035] [5]根据[1]所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,包含:

[0036] 封入在其中的肠道细菌。

[0037] [6]根据[1]所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,包含:

[0038] 封入在其中的益生菌。

[0039] [7]根据[6]所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

[0040] 所述益生菌选自属于酸杆菌门、放线菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、子囊菌门、梭杆菌门、衣原体门、绿弯菌门、蓝藻门、脱铁杆菌门、异常球菌-栖热菌门、纤维杆菌门、芽单胞菌门、黏胶球形菌门、浮霉菌门、螺旋体门、软壁菌门、疣微菌门和变形菌门中的一种或多种的菌株。

[0041] [8]根据[6]所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

[0042] 所述益生菌选自属于乳酸杆菌属、芽孢杆菌属、双歧杆菌属、埃希氏杆菌属、酵母菌属、肠球菌属、梭菌属、普氏菌属、氨基酸球菌属、梭杆菌属、韦荣氏球菌属、克雷伯氏杆菌属、链球菌属、巨球型菌属、气球菌属、曲霉菌属、拟杆菌属、乳球菌属、明串珠菌属、德巴利氏酵母属、酒球菌属、片球菌属、魏斯氏菌属和优杆菌属中的一种或多种的菌株。

[0043] [9]根据[6]所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,包含:

[0044] 封入在其中的益生元。

[0045] [10]根据[9]所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

[0046] 所述益生元是选自低聚果糖、乳果寡糖、异麦芽糖基果糖苷、低聚半乳糖、乳果糖、异麦芽低聚糖、低聚龙胆糖、海藻糖、低聚木糖、大豆低聚糖、麦芽糖醇、乳糖醇、还原异麦芽糖、山梨糖醇和木糖醇中的一种或多种。

[0047] [11]根据[1]所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

[0048] 所述肠溶性胶囊制剂用于增强肠粘膜的屏障功能。

[0049] [12]根据[1]所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

[0050] 所述肠溶性胶囊制剂是食品。

[0051] [13]根据[1]所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂,其中,

[0052] 所述肠溶性胶囊制剂是药品。

[0053] [14]一种用于改善肠道菌群的方法或一种用于增强肠粘膜的屏障功能的方法,该方法包括:

[0054] 使对象摄取根据[1]至[13]中任一项所述的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂。

[0055] 发明效果

[0056] 本发明在改善肠道菌群和增强肠粘膜的屏障功能方面是有效的,并含有烟酰胺单

核苷酸作为活性成分,所述烟酰胺单核苷酸是与体内NAD^+生物合成相关的中间代谢物。因此,本发明是安全的,并且可以长期服用。

附图说明

[0057] 图1是是图示出与烟酸(niacin)(烟酰胺和烟碱酸(nicotinic acid)的总称)相关的代谢途径的说明性图。

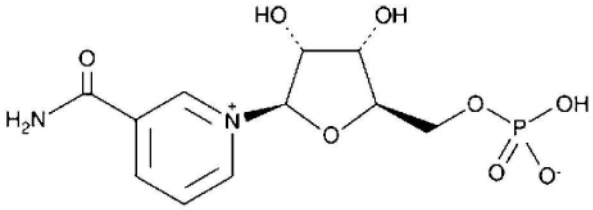
具体实施方式

[0058] 根据本发明的用于改善肠道菌群的肠溶性胶囊制剂(即耐酸性胶囊,在下文中可以简称为"肠溶性胶囊制剂")是一种胶囊制剂,其中,在胶囊中封入有烟酰胺单核苷酸作为活性成分,以及适宜的其它组分,并且该胶囊制剂被配置为从小肠到大肠被溶解以暴露胶囊内容物。因此,活性成分在到达小肠或大肠之前不会因胃酸而失活,并且胶囊内容物的功能得以维持,从而使其能够在小肠或大肠中发挥其功能。这里,肠溶性胶囊制剂的种类可以是硬胶囊、软胶囊和无缝胶囊中的任一种。

[0059] 通过含有烟酰胺单核苷酸作为活性成分来产生对肠道菌群的改善或对肠粘膜的屏障功能的增强的详细原因目前还在考虑中。然而,作为主要原因之一,据考虑,是烟酰胺单核苷酸会加速以NAD^+依赖性脱乙酰酶Sirt1和Sirt3为代表的"去乙酰化酶",并因此激活肠道上皮细胞,从而改善肠道菌群或增强肠粘膜的屏障功能。下面详细描述本发明。

[0060] 烟酰胺单核苷酸(化学式:$C_{11}H_{15}N_2O_8P$)是一种在包括人类的许多生物体的体内产生的化合物,并用以下结构式[化学式1]表示。烟酰胺单核苷酸通常被称为NMN(Nicotinamide mononucleotide),是参与辅酶NAD^+的生物合成的中间代谢物。

[0061] [化学式1]

[0062] 

[0063] 作为肠溶性胶囊制剂的活性成分被包含的烟酰胺单核苷酸,在体内,由肝组织在NAD代谢途径,即通过犬尿氨酸途径从喹啉酸合成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)中涉及的途径中产生。参考图1对此进行具体说明。图1是图示出被称为维生素B3的烟酸(烟酰胺和烟碱酸的总称)所涉及的代谢途径的说明图。通过膳食摄入的烟碱酸被肝脏吸收以转化为烟酰胺,烟酰胺通过血流被供应至全身。细胞各自从血液中吸收烟酰胺,并将其转化为NAD和NADP以使用它们。烟酰胺也可由色氨酸生物合成。

[0064] 如图1所图示出的,在体内,当色氨酸作为起始原料时,色氨酸通过作为色氨酸代谢途径的犬尿氨酸途径被转化为喹啉酸(QA),并进一步被转化为烟碱酸单核苷酸(NaMN)。同时,当烟碱酸(Na)作为起始原料时,烟碱酸被直接转化为NaMN。之后,NaMN通过烟碱酸腺嘌呤二核苷酸(NaAD)在NAD循环中被相互转化为NAD、烟酰胺(NaM)和烟酰胺单核苷酸。烟酰胺(NaM)被烟酰胺磷酸核糖基转移酶(NAMPT)转化为烟酰胺单核苷酸,随后,烟酰胺单核苷酸被烟酰胺单核苷酸腺苷转移酶(NMNAT)转化以产生NAD。注意,烟酰胺单核苷酸也由作为

NAD中间代谢物的烟酰胺核苷(NR)产生。

[0065] 烟酰胺单核苷酸包括α-型和β-型两种类型作为旋光异构体,β-型用于本发明中。烟酰胺单核苷酸例如是通过以下工序而获得的:由烟酰胺和核糖合成烟酰胺核糖(参见Bioorg.Med.Chem.Lett.,12,1135-1137(2002)),随后对核糖部分的5-羟基进行磷酸化(参见Chem.Comm.,1999,729-730)。具体地,例如,首先,通过以下工序制备反应溶液:将烟酰胺和L-核糖四乙酸酯溶解在无水乙腈中,在氮气流下以过量添加三甲基硅烷基三氟磺酸,然后在室温下搅拌,并添加甲醇以停止反应。将上述反应溶液倒入填充有活性炭的柱中,用蒸馏水清洗,然后用甲醇洗脱,收集其产物。接下来,为了进行该产物的L-核糖部分的5-羟基的磷酸化反应,通过将上述产物溶解在三甲氧基磷酸中,在冰点下滴加氧氯化磷,并在氮气流下搅拌,添加氢氧化钠水溶液进行中和,从而停止反应而制备反应溶液。将冷的乙腈-乙醚溶液添加到上述反应溶液中。之后,使下层(水相)通过阴离子交换树脂收集反应物,并用阳离子交换树脂进一步纯化反应物,从而可以收集高纯度的烟酰胺单核苷酸。烟酰胺单核苷酸可以从东方酵母工业株式会社和邦泰生物工程(深圳)有限公司商购,可购买这些商业产品以进行使用。

[0066] 烟酰胺单核苷酸是含有低含量杂质的纯化产物,特别地,其纯度优选为90%以上,更优选为95%以上。当纯度低于90%时,可能会产生难闻的气味,或烟酰胺单核苷酸的作用可能会减弱,从而可能无法充分获得本发明的效果。

[0067] 通过单独使用烟酰胺单核苷酸或混合其它组分,可以容易地制备根据本发明的肠溶性胶囊制剂。只要肠溶性胶囊制剂表现出本发明的效果,其它组分没有特别限定。

[0068] 其它组分的示例包括肠道细菌。关于具体肠道细菌的选择,肠道菌群的细菌种类的构成因人而异,现在认为各种各样的肠道细菌的存在对健康有益。基于此,优选地是,当每个人健康时,基于肠道菌群的构成,适当地选择与当前肠道菌群相比被认为缺乏的菌株。广泛地且通常地,应用枯草芽孢杆菌纳豆变种、乳酸杆菌和两歧双歧杆菌。这三种类型的好细菌共同作用,以产生使肠道环境保持弱酸性的代谢产物(诸如乳酸和乙酸的有机酸),并且弱酸性环境预期具有防止对酸不耐受的坏细菌的增殖并增强肠道的屏障功能的高的健康效果。

[0069] 此外,其它组分的优选示例包括益生菌。在本发明中,将益生菌定义为“对人体具有积极作用的微生物或含有该微生物的产品”。这对应于所谓的有用细菌和含有该有用细菌的发酵产物。在本发明中,益生菌不仅包括活细菌,而且包括死细菌,并且还不仅包括细菌,而且包括诸如肽聚糖的细胞壁成分,以及诸如DNA和RNA的成分。

[0070] 作为益生菌的具体示例,可以选择属于醋杆菌门、放线菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、子囊菌门、梭杆菌门和变形菌门中的一种或多种的菌株。

[0071] 此外,作为益生菌的具体示例,可以选择属于以下中的一种或多种的菌株:乳酸杆菌属(例如,各种乳酸杆菌)、芽孢杆菌属(例如,枯草芽孢杆菌纳豆变种和淀粉分解性芽孢杆菌)、双歧杆菌属(例如,各种两歧双歧杆菌)、埃希氏杆菌属(例如,大肠埃希氏杆菌)、酵母菌属(例如,酿酒酵母)、肠球菌属(例如,粪肠球菌和屎肠球菌)、梭菌属(例如,丁酸梭菌、拟球状梭菌、柔嫩梭菌、多枝梭菌和产气荚膜梭菌)、普氏菌属(例如,普氏菌(Prevotella copri))、氨基酸球菌属(例如,发酵氨基酸球菌)、梭杆菌属(例如,具核梭杆菌)、韦荣氏球菌属(例如小韦荣氏球菌(Veillonellaparvola))、克雷伯氏杆菌属(例如肺炎克雷伯氏杆

菌)、链球菌属(例如,嗜热链球菌和粪链球菌)、巨球型菌属(例如,埃氏巨球型菌)、气球菌属(例如,绿色气球菌)、曲霉菌属(例如,米曲霉)、拟杆菌属(例如,普通拟杆菌)、乳球菌属(例如,乳酸乳球菌)、明串珠菌属(例如,肠系膜明串珠菌)、德巴利氏酵母属(例如,Debaryomyces tamarii)、酒球菌属(例如,酒类酒球菌)、片球菌属(例如,乳酸片球菌)、魏斯氏菌属(例如,食窦魏斯氏菌)和优杆菌属(例如,粘液优杆菌)。

[0072] 特别地,当含有益生菌时,优选地也与益生元组合地含有益生菌。当同时摄取益生菌和益生元(合生元)时,能够更有效地改善肠道环境。通常将益生元定义为"通过使大肠中通常存在的好细菌增殖或抑制坏细菌的增殖而对宿主具有有益作用的难消化的食品成分""有益作用"包括广泛的作用,诸如预防感染、调节免疫应答、调节血压和血糖、促进矿物质的吸收、皮肤健康和缓解精神压力。

[0073] 益生元的具体示例包括选自低聚果糖、乳果寡糖、异麦芽糖基果糖苷、低聚半乳糖、乳果糖、异麦芽低聚糖、低聚龙胆糖、海藻糖、低聚木糖、大豆低聚糖、麦芽糖醇、乳糖醇、还原异麦芽酮糖、山梨糖醇和木糖醇中的一种或多种。优选地选择适于增强所用益生菌的增殖的益生元。

[0074] 根据本发明的肠溶性胶囊制剂可以用于改善肠道菌群或用于增强肠粘膜的屏障功能。在本发明中,"改善肠道菌群"不仅意味着在与健康宿主的肠道菌群相比时,恢复到或接近肠道菌群中健康的肠道细菌的多样性或平衡,而且意味着在广义上防止或延缓肠道菌群的状态的恶化。此外,"增强肠黏膜的屏障功能"不仅意味着在与健康宿主的肠黏膜的屏障功能相比时,在狭义上增强肠黏膜的屏障功能(恢复到或接近健康宿主的肠黏膜的屏障功能),而且意味着在广义上防止或延缓肠粘膜的屏障功能的恶化。

[0075] 在本发明中,改善肠道菌群的具体示例包括降低肠道菌群中另枝菌属细菌的存在比例、增加考拉杆菌属细菌的存在比例、以及抑制Dorea细菌和/或毛螺菌属细菌的存在比例的降低。

[0076] 根据本发明的肠溶性胶囊制剂的方式大致分类为:将用肠溶性聚合物包衣的胶囊内容物(肠溶性颗粒)封入胶囊中的肠溶性胶囊制剂,和将胶囊内容物封入用肠溶性聚合物包衣的肠溶性胶囊(即,在小肠或大肠溶解的胶囊)中的肠溶性胶囊制剂。此外,还包括将肠溶性颗粒封入用肠溶性聚合物包衣的肠溶性胶囊中的肠溶性胶囊制剂。

[0077] 在前一种肠溶性胶囊制剂中,肠溶性聚合物的示例包括在假定为肠道环境的具有中性至碱性pH值的水性溶剂中表现出良好溶解性的物质。其具体示例包括在约5至12.0的pH范围内溶解的甲基丙烯酸系聚合物(例如,甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物LD和甲基丙烯酸共聚物S)、纤维素系聚合物(例如,羧基甲基乙基纤维素、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯和羟丙甲纤维素乙酸酯丁二酸酯)和乙烯基系聚合物(即,邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯和邻苯二甲酸聚丁酸乙烯酯)。

[0078] 后一种肠溶性胶囊制剂包括对胶囊的表面用肠溶性聚合物进行耐酸性包衣的肠溶性胶囊制剂,和胶囊的表面本身是耐酸的因此不需要用肠溶性聚合物进行耐酸性包衣的肠溶性胶囊制剂。

[0079] 将用肠溶性聚合物包衣的胶囊内容物(肠溶性颗粒)封入胶囊中的前一种肠溶性胶囊制剂是通过例如以下方法制造的。首先,作为用于通过用肠溶性聚合物对胶囊内容物进行包衣来获得肠溶性颗粒的方法,可以使用常用的细粒包衣法,如流化床造粒法和细粒

包衣法。例如,在细粒包衣法中,在装入流化床造粒装置的微粒状原料上喷雾、干燥含有例如肠溶性聚合物的包衣液,以进行包衣。然后,可以获得肠溶性颗粒。可以适当地设定包衣量,以实现在小肠或大肠中首次释放微粒状原料的功能。然后,将肠溶性颗粒(如果必要的话与添加剂一起)封入明胶胶囊、由例如纤维素衍生物或淀粉形成的普通胶囊或肠溶性胶囊中,以制造肠溶性胶囊制剂。

[0080] 将胶囊内容物封入肠溶性胶囊中的后一种肠溶性胶囊制剂是通过例如以下方法制造的。用流化床型包衣装置、旋转盘型包衣装置等将肠溶性聚合物包衣在非肠溶性的明胶胶囊或含有纤维素衍生物等的普通胶囊上,从而获得肠溶性胶囊。可以适当地设定包衣量,以实现在小肠或大肠中首次释放胶囊内容物的功能。然后,将胶囊内容物封入肠溶性胶囊中,以制造肠溶性胶囊制剂。注意,可以使用作为肠溶性胶囊的市售产品,只要实现在小肠或大肠中首次释放胶囊内容物的功能即可。

[0081] 在根据本发明的肠溶性胶囊制剂中,参考下面描述的相应每日摄入量,考虑到每日摄入的次数等,可以适当地确定要共混的烟酰胺单核苷酸、益生菌和益生元的相应量。

[0082] 可以将根据本发明的肠溶性胶囊制剂用作食品或药品。当将本发明的肠溶性胶囊制剂以食品的形式每日摄入时,可以反复提供本发明的效果,这在改善肠道菌群的平衡或多样性方面特别有效。作为本发明的对象的食品类型不受特别限制,并且除了一般食品外,对象还包括功能性食品、用于指定健康用途的食品、膳食补充剂、食品添加剂、饲料、护理食品、食疗性食品、治疗性饮食、减肥食品等。

[0083] 食品的摄入量因食品的类型、服用食品的对象的年龄、性别、重量、预期效果等而异。然而,在食品中含有的烟酰胺单核苷酸的每个成人的每日摄入量通常为1mg至500mg,优选地5mg至400mg,且更优选地50mg至300mg。少于1mg可能无法提供本发明的效果,而多于500mg仅提供几乎相似的效果,但会造成经济上的劣势。相对于食品总重量,可以将食品中烟酰胺单核苷酸的配比适当地设定在的100%以下的范围内。

[0084] 在食品中含有的益生菌的摄入量只需要根据菌株的种类等而适当地确定。例如,每个成年人的每日摄入量可以是10^7cfu至10^{11}cfu,或10^9cfu至10^{10}cfu。

[0085] 在食品中含有的益生元的摄入量优选地为使得适于促进所用的益生菌增殖的量。每个成年人的每日摄入量通常在1mg至20g的范围内,只需要根据菌株的种类等而适当确定。

[0086] 所述食品是安全的,且没有发现具有特别的副作用,因此可以长期服用。它不仅适用于老年人,而且适用于年轻人。

[0087] 另一方面,可以将根据本发明的肠溶性胶囊制剂作为药品(包括准药品)口服给药,以用于在药学领域改善肠道菌群或增强肠粘膜的屏障功能。此外,考虑到物理化学性质、生物学性质等,可以将药品与药学上可接受的已知药物添加剂适当混合。

[0088] 药品的剂量因例如服用对象的年龄、性别和体重、预期效果、症状和给药次数而异,不能被等同地指定。然而,作为药品的剂量,每个成人每日要给药的烟酰胺单核苷酸的量通常为1mg至500mg,优选地5mg至400mg,且更优选地50mg至300mg。少于1mg可能无法提供本发明的效果,而多于500mg仅能提供几乎相似的效果,但会造成经济上的劣势。可以根据药品的剂型和剂量等适当设定药品中烟酰胺单核苷酸的配比。

[0089] 在药品中含有的益生菌的剂量只需要取决于菌株的种类等而适当地确定。例如,

每个成人的每日给药量可以是10^7cfu至10^{11}cfu,或10^9cfu至10^{10}cfu。

[0090] 在药品中含有的益生元的剂量优选地为使得适于促进所使用的益生菌增殖的量。每个成人的每日给药量通常在1mg至20g的范围内,且只需要取决于菌株的种类等而适当地确定。

[0091] 可以根据例如给药对象的年龄、体重和症状以及每次药品的给药量来适当地设定药品的给药次数。可以将每日给药该药品的次数例示为一次至三次。

[0092] 本发明还提供了一种用于改善肠道菌群的方法或一种用于增强肠粘膜的屏障功能的方法,其中将肠溶性胶囊制剂施用于对象。摄入的对象优选地为哺乳动物,诸如人类、小鼠、大鼠、兔子、狗、猫、牛、马、猪和猴,特别优选为人类。在所述方法中,肠溶性胶囊制剂的摄入量、每日摄入次数等如针对肠溶性胶囊制剂所述。在任何情况下,都可以随时摄入肠溶性胶囊制剂,并且可以长期被对象摄入。

[0093] 实施例

[0094] 下面将通过实施例和比较例详细描述本发明,但本发明不限于以下实施例。

[0095] [实施例]

[0096] 将58名年龄在45岁以上且65岁以下的普通男性和女性受试者分为I组受试者(含NMN的肠溶性胶囊制剂(胶囊制剂1)的摄入组:30名受试者)和II组受试者(安慰剂的摄入组(胶囊制剂2):28名受试者),并将每种胶囊制剂在安慰剂对照的双盲比较试验中口服四周。I组受试者每日服用两粒胶囊制剂1,II组受试者每日服用两粒胶囊制剂2。作为胶囊制剂1和胶囊制剂2,使用含有以下组分的肠溶性胶囊制剂。

[0097] 胶囊制剂1:150mg的NMN、50mg的淀粉和60mg的羟丙基甲基纤维素(每粒胶囊)

[0098] 胶囊制剂2:200mg的淀粉和60mg的羟丙基甲基纤维素(每粒胶囊)

[0099] 在摄入开始时和摄入开始后4周时收集粪便,并分析因给药本发明的肠溶性胶囊制剂而引起的受试者的肠道菌群变化。对属于所述属的细菌进行了分析,并对作为肠道菌群中存在比例超过0.1%的细菌的另枝菌属、考拉杆菌属、Dorea细菌和毛螺菌属进行分析,并调查了它们相对于总细菌种类的相对存在比例。使用次世代测序仪对肠道菌群进行分析。将粪便中的菌群分析外包给医疗系统有限公司。

[0100] [结果和讨论]

[0101] 表1示出了,对于I组受试者(NMN)和II组受试者(安慰剂),上述细菌种类中每种的存在比率的平均值±SD。表2示出了,摄入开始前和摄入4周后之间的差异、对于各组摄入开始前和摄入4周后之间的前后比较;以及针对摄入开始前、摄入4周后、摄入开始前和摄入4周后之间的差异的I组和II组之间的组间比较。注意,前后比较的值通过Wilcoxon符号秩检验确定。组间比较的值通过Wilcoxon-Mann-Whitney检验确定。

[0102] 从表1和表2中可以看出,与I组中相比,在II组中服用肠溶性胶囊制剂前后另枝菌属的变化明显更高,服用肠溶性胶囊制剂前后在组II中观察到显著增加。另枝菌属是肠道细菌,其已被报道与各种疾病有关,并已被报道在高血压、心血管疾病、精神疾病和结肠癌中起到致病作用。因此,认为另枝菌属的存在会导致对人类不利的影响。此外,证实了,摄入含有NMN的肠溶性胶囊制剂抑制了另枝菌属,并提供减少另枝菌属的作用。

[0103] 与II组相比,在I组中服用肠溶性胶囊制剂前后考拉杆菌属的变化明显更高,并且服用肠溶性胶囊制剂前后在I组中观察到显著增加。考拉杆菌属是已知使用琥珀酸作为唯

一发酵底物的细菌,并且已报道,肠中过量的琥珀酸会诱发腹泻。因此,认为利用琥珀酸的考拉杆菌属的存在对人类有益。此外,证实了,摄入含有NMN的肠溶性胶囊制剂提供了增加考拉杆菌属的效果。

[0104] 关于服用肠溶性胶囊制剂前后Dorea细菌和毛螺菌属的变化,两组之间没有显著差异,但在II组中,服用肠溶性胶囊制剂前后关于该变化观察到显著减少。已报道,Dorea细菌与粪便中人类防御素HD5的量呈正相关,所述人类防御素HD5是人类肠道免疫力标志物并且是一种随年龄而减少的抗菌肽,并且已报道,在被证明可以改善肠易激综合征的症状的低糖疗法中,相对比例增加。因此,认为Dorea细菌的存在对人类提供有益作用。毛螺菌属已知为产生丁酸的细菌,而丁酸在肠中具有有益作用,诸如抗炎作用和吸收矿物质的作用。因此,认为毛螺菌属的存在对人类提供有益作用。此外,证实了,摄入含有NMN的肠溶性胶囊制剂提供了如II组中所见的抑制Dorea细菌和毛螺菌属的减少的效果。

[0105] 如上所述,发现与安慰剂对照组相比,摄入含有NMN的肠溶性胶囊制剂对另枝菌属、考拉杆菌属、Dorea细菌和毛螺菌属具有期望的作用,并且在改善肠道菌群方面是有效的。

[0106] [表1]

[0107]

	0 周		4 周	
组别	NMN	安慰剂	NMN	安慰剂
受试者数量	30	28	30	28
另枝菌属	2.13±1.89	2.73±2.11	1.95±2.01	4.10±4.48
考拉杆菌属	0.57±0.69	0.89±0.71	0.90±1.02	1.00±1.32
Dorea 细菌	0.86±1.10	0.85±0.89	0.69±0.99	0.54±0.77
毛螺菌属	1.16±1.37	1.54±1.63	0.94±1.11	0.90±0.98

[0108] [表2]

[0109]

	差异 4 周-0 周		前后比较		组间比较		
组别	NMN	安慰剂	NMN	安慰剂	0 周	4 周	差异 4 周-0 周
另枝菌属	-0.18±1.51	1.37±3.26	0.527	0.021	0.277	0.052	0.033
考拉杆菌属	0.33±0.73	0.11±1.05	0.009	0.758	0.031	0.793	0.018
Dorea 细菌	-0.18±0.86	-0.31±0.60	0.306	0.012	0.692	0.609	0.209
毛螺菌属	-0.22±1.10	-0.64±1.51	0.231	0.004	0.306	0.852	0.269

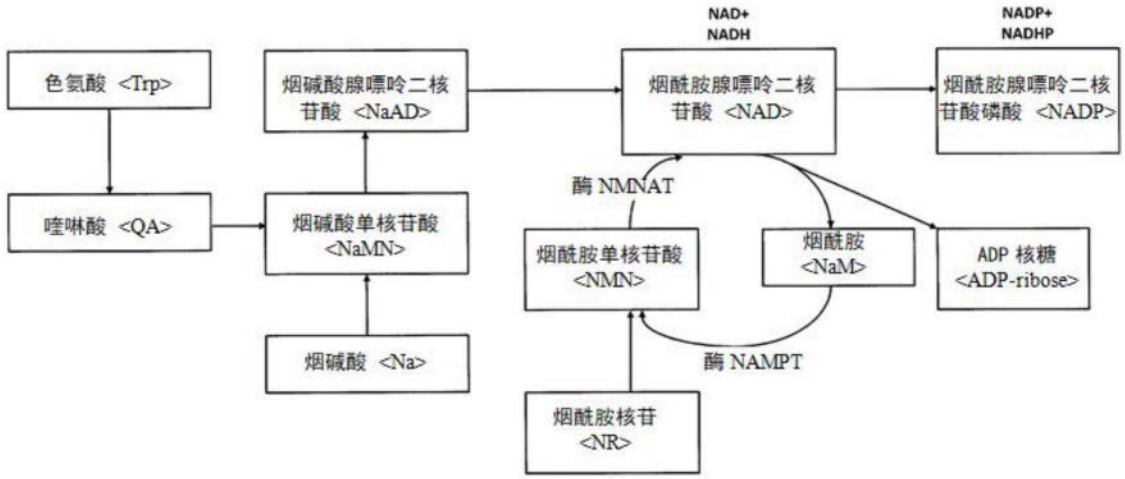

NAD+
NADH
NADP+
NADHP
色氨酸 <Trp>
烟碱酸腺嘌呤二核苷酸 <NaAD>
烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 <NAD>
烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 <NADP>
喹啉酸 <QA>
烟碱酸单核苷酸 <NaMN>
酶 NMNAT
烟酰胺单核苷酸 <NMN>
烟酰胺 <NaM>
ADP 核糖 <ADP-ribose>
烟碱酸 <Na>
酶 NAMPT
烟酰胺核苷 <NR>

图1