

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480016331.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/721 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 7 月 19 日

[11] 公开号 CN 1805751A

[22] 申请日 2004.6.11

[21] 申请号 200480016331.9

[30] 优先权

[32] 2003.6.13 [33] US [31] 10/461,650

[86] 国际申请 PCT/US2004/018696 2004.6.11

[87] 国际公布 WO2004/112803 英 2004.12.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.12

[71] 申请人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 布鲁斯·L·海斯

艾丽斯·L·伯克斯

玛丽·L·斯托克尔

唐纳德·L·休斯

卡尔·G·金德伯格

丹尼斯·J·比恩

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 封新琴 巫肖南

权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

改善经前期综合征症状的方法

[57] 摘要

提出了增加个体血液中色氨酸对大分子中性氨基酸(LNAA)的比率的方法。这些方法用以改善疾病状况,如经前期综合征、围绝经期、更年期、季节性情绪失调、压力或抑郁。所述方法包括口服具体剂量的碳水化合物共混物结合高色氨酸含量的蛋白质。

1. 一种增加个体血液中色氨酸对大分子中性氨基酸(LNAA)的比率的方法，特征在于其包含对个体口服给药碳水化合物共混物；
- 5 和高色氨酸含量的蛋白质，所述蛋白质包含色氨酸，其中所述高色氨酸含量的蛋白质提供每剂不超过约 0.25g 的色氨酸。
2. 如权利要求 1 所述的方法，其中增加血液中所述色氨酸对大分子中性氨基酸的比率旨在改善个体的经前期综合征。
3. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述高色氨酸含量的蛋白质包含约
- 10 0.15g 至约 0.40g 的色氨酸。
4. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述高色氨酸含量的蛋白质包含至少 0.16g 的色氨酸。
5. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述组合物还包含约 25g 至约 40g 的碳水化合物共混物。
- 15 6. 如权利要求 1 所述的方法，其中每剂有不超过 40g 的碳水化合物共混物。
7. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述个体的经前期综合征包括与经前期综合征相关的疼痛。
8. 如权利要求 1 所述的方法，其中增加所述血液所述色氨酸对大分子
- 20 中性氨基酸的比率旨在改善所述个体的情绪症状。
9. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述高色氨酸含量的蛋白质以单剂型的形式给药。
10. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述碳水化合物共混物和高色氨酸以单剂型口服，所述单剂型选自咀嚼物、棒、饼、布丁、糖浆或酏剂、
- 25 胶囊和药丸。

改善经前期综合征症状的方法

5 发明领域

本发明涉及增加个体血液中色氨酸对大分子中性氨基酸(LNAA)的比率的方法。这些方法可用于改善疾病状况,如经前期综合征、围绝经期、更年期、季节性情绪失调、压力或抑郁。

10 发明背景

血清素是一种主要负责情绪反应的神经递质,且本发明者相信它在痛觉刺激从疼痛源传递到大脑的过程中起关键的作用。同样,当大脑经历血清素缺乏时,疾病状况,如经前期综合征、围绝经期、更年期/后更年期、季节性情绪失调、压力和抑郁可能会加重。色氨酸是血清素的前体,并且
15 它与其它大分子中性氨基酸竞争传送到大脑中。因此,其他人已经试图通过多种机制增加血液中色氨酸对大分子中性氨基酸的比率,从而增加大脑中的血清素。

现有技术中提出的一种机制利用胰岛素反应,这种反应由碳水化合物的消耗触发。文献认为这种机制当蛋白质缺乏和/或含量低的时候作用效果
20 最好。例如,一个已公布的研究宣称“少至只提供膳食中 2% 至 4% 的卡路里的蛋白质将阻止增加的色氨酸可用性”,Benton, D. & Donohoe, R.T, “The Effects of Nutrients on Mood”, Public Health Nutrition, 第 2 (3a) 卷, 第 403 至 409 页 (1999)。胰岛素反应促使一部分大分子中性氨基酸离开血流进入骨骼肌。色氨酸比其它的大分子中性氨基酸更能抵制进入骨骼肌,
25 因此更多比例的色氨酸留在血液中。结果是血液中有相对更高的色氨酸对大分子中性氨基酸的比率。

增加色氨酸对大分子中性氨基酸的比率的第二种机制是定制包含蛋白质的饮食,这种蛋白质相对其它大分子中性氨基酸而言富含色氨酸,人们认为因为蛋白质中可利用的色氨酸的相对数量提高了,血液中的色氨酸对

- 大分子中性氨基酸的比率也会提高。某研究中服用了高色氨酸含量的乳清蛋白质、碳水化合物（橙汁）和 25g 或 50g 的葡萄糖，Markus, C.R. 等人，“Dose-Dependent Effect of α -Lactalbumin in Combination with Two Different Doses of Glucose on the Plasma Trp/LNAA Ratio”，Nutritional Neuroscience, 第 3 卷，第 345 至 355 页 (2000)。研究得出的结论是不同的葡萄糖剂量不影响色氨酸对大分子中性氨基酸的比率。研究也得出结论，“因为经一段时间后胰岛素反应在不同的 α -乳白蛋白条件之间没有显著的差异，不同 α -乳白蛋白条件间在血浆色氨酸/大分子中性氨基酸的比率上的时间依赖性效果的差异似乎不取决于胰岛素的变化（353 页）。
- 10 尽管已有这些研究，两种机制的结合使用确实能增强对血液中色氨酸对大分子中性氨基酸的比率的提高效果的发现仍是令人吃惊的。本发明的发明者已经发现了一种给药方案，当施用含量相对较低的碳水化合物和高色氨酸含量的蛋白质时，能增加色氨酸对大分子中性氨基酸的比率。

背景技术

- 15 WO 99/55174 A1, Regnault 等人，涉及 PROTEIN SUPPLEMENT, FOOD COMPOSITION CONTAINING IT, THEIR PROCESS OF PREPARATION AND USE.

- 美国专利 5,612,320, Wurtman 等人，涉及 THERAPEUTIC CARBOHYDRATE BLENDS FOR TREATING AND AIDING
20 PREMENSTRUAL SYNDROME.

发明概述

本发明涉及一种增加个体血液中色氨酸对大分子中性氨基酸的比率的方法，包括对个体口服给药碳水化合物共混物和高色氨酸含量的蛋白质。

25

发明详述

术语“色氨酸”或“Trp”是指作为血清素前体的中性氨基酸。

短语“大分子中性氨基酸”或“LNAA”通常指利用具体的氨基酸传送机制竞争传送通过血脑屏障的中性氨基酸。大分子中性氨基酸包括色氨酸、

酪氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸和苯基丙氨酸。

本文所用短语“色氨酸对大分子中性氨基酸的比率”、“色氨酸和 大分子中性氨基酸以...的比率”、“色氨酸/大分子中性氨基酸”等，是指色氨酸对大分子中性氨基酸，酪氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸和苯基丙氨酸的重量比。

“PMS”或“经前期综合征”指妇女在月经周期的黄体期，典型的在紧邻月经开始前的几天里所经历的身体和情绪的症状。

“身体症状”是指 PMS 的身体症状，包括但不限于 PMS 相关的疼痛（例如背痛、头痛、全身的各种各样的病痛）、乳房胀痛、腹胀和抽搐痛（例如发生在腹部）。

“情绪症状”是指 PMS 的情绪症状，包括但不限于易怒和情绪摇摆/变化。

短语“改善 PMS”是指减轻 PMS 症状的严重程度。

短语“其他适应症”包括但不限于围绝经期、更年期/后更年期、季节性情绪失调、压力或抑郁。

“围绝经期”或“围绝经期的”是指与更年期开始前的阶段相联系的身体和情绪的症状。这个时期里女性有规律的月经周期长度逐渐减少，这是卵泡期持续时间缩短的结果。女性的月经经常突然变成一种无月经的周期增加的无规律的模式。与 PMS 相联系的身体和情绪的症状在更年期开始前的阶段里经常加剧。

“无月经”是指月经的缺少或延迟。

“更年期”或“更年期的”是指标志月经活动永久终止的时期。

“后更年期”是指月经活动终止后的时期。在这个时期，情绪症状如焦躁不安、抑郁、易怒和疲乏增多。身体症状包括恶化的紧张性头痛和关节/肌肉疼痛。

“季节性情绪失调”或“SAD”是指一种情绪失调，其特征在于涉及一年中的某些季节，尤其是冬季的抑郁。

“压力”或“压力的”是指当个体适应持续变化的环境时，身体所经受的不利的“消耗”。压力对身体和情绪的影响可能会导致不信任、排斥、愤怒或

抑郁的情绪。这些负面的情绪可能导致身体的症状，如头痛、肚子痛、失眠、溃疡、高血压、皮疹或心脏病。

“抑郁”是指一种情绪改变、情绪低落、沮丧、和/或对食物、性、工作、朋友、家庭、爱好、或娱乐的兴趣减少的状态。

- 5 术语“蛋白质”是指天然的和合成的氨基酸聚合物，适用于食品中。这些聚合物包括，但不限于，蛋白质、多肽（下至两个氨基酸）、蛋白质分离物和天然、半合成或合成来源的蛋白质水解产物。

- 10 短语“单剂型”是指作为个体正常饮食的补充，在一次服用中所消耗的组合物。例如，这种单剂型包括，但不限于，如粉末、预制饮料、咀嚼物、棒、饼、布丁、糖浆或酏剂、胶囊、舌下片、注射针剂、透皮贴剂或甚至药丸的形式。此外，短语“单剂型”还设想蛋白质补充物可以与碳水化合物共混物分开，例如一个碳水化合物共混物棒和一个蛋白质摇和饮料。

本文所用符号“g”指克，“kg”指千克。“kg/m²”指千克每平方米。

本发明的方法中使用的组合物

- 15 本发明涉及以高色氨酸含量的蛋白质结合碳水化合物共混物的形式施用色氨酸。这种制剂应以单剂型按“所需基本剂量”服用，经一段时间后视症状反应施用附加的剂量。

高色氨酸含量的蛋白质

- 20 对本发明来说，色氨酸对其它大分子中性氨基酸的比率比色氨酸的绝对含量更重要。而且，蛋白质中氨基酸的比率是高度可变的。本发明要求高色氨酸含量的蛋白质，这是指那些所包含的色氨酸和大分子中性氨基酸的重量比至少为约 0.06:1 的蛋白质。短语“高色氨酸含量的蛋白质”也包括色氨酸的纯蛋白质分离物。例如，色氨酸的一个有用的供体是 Vivinal^R ALPHA，来自 Borculo Domo，荷兰，它的色氨酸对大分子中性氨基酸的重量比是 0.09:1。另一个有用的来源是 BioPURE AlphalactalbuminTM，来自
- 25 Davisco Foods International, Inc.，它的色氨酸对大分子中性氨基酸的重量比是 0.16: 1。

在决定加多少具体的高色氨酸含量的蛋白质到制剂时，需要考虑蛋白质源，或者更具体的讲，考虑蛋白质包含的色氨酸的量。所需的能提供增

- 加血液中色氨酸对大分子中性氨基酸的比率这一有益效果的色氨酸的量可能取决于下文所进一步讨论的碳水化合物共混物的剂量而变化。例如，当所需的有益效果可能需要差不多一克，或者甚至更多的色氨酸剂量来实现时，已发现当高色氨酸含量的蛋白质结合碳水化合物共混物一起给药时，
- 5 可使用与现有技术所公开的色氨酸量相比更少量的色氨酸（以高色氨酸含量的蛋白质的形式）。具体地讲，所需的个体血液中色氨酸对大分子中性氨基酸的比率的增加可以通过给个体用药约 0.15g 至约 0.40g 的色氨酸来实现。据信由于结合使用高色氨酸含量的蛋白质和碳水化合物，所需的个体血液中色氨酸对大分子中性氨基酸的比率能通过给药相对少量的色氨酸，
- 10 在一些实施方案中约 0.25g 色氨酸来实现。这种给药方案允许高色氨酸含量的蛋白质以一种比以前实现方案性价比更高的方式被利用。下面的公式解释如何计算递送的色氨酸的克数，取决于蛋白质来源。

$$g_{\text{色氨酸}} = g_{\text{源}} \times \frac{g_{\text{蛋白质}}}{g_{\text{源}}} \times \frac{g_{\text{色氨酸}}}{g_{\text{蛋白质}}}$$

式中: $g_{\text{色氨酸}} = g_{\text{递送的色氨酸}}$

$g_{\text{源}} = g_{\text{蛋白质源原料}}$

$\frac{g_{\text{蛋白质}}}{g_{\text{源}}} = \text{原料中蛋白质的量}$

$\frac{g_{\text{色氨酸}}}{g_{\text{蛋白质}}} = \text{蛋白质中色氨酸的量}$

15

可供选择地，如果知道原料来源中的色氨酸的量，则能通过下列公式计算出递送的色氨酸的克数：

$$g_{\text{色氨酸}} = g_{\text{源}} \times \frac{g_{\text{色氨酸}}}{g_{\text{源}}}$$

式中: $g_{\text{色氨酸}} = g_{\text{递送的色氨酸}}$

$g_{\text{源}} = g_{\text{蛋白质源原料}}$

$\frac{g_{\text{色氨酸}}}{g_{\text{源}}} = \text{原料来源中的色氨酸的量}$

碳水化合物共混物

本发明所用的碳水化合物共混物指有利于必需的胰岛素反应的可迅速消化的碳水化合物。例如, 碳水化合物共混物的组分可包括, 但不限于, 右旋糖、糊精、麦芽糖糊精、淀粉和改性淀粉。在一些实施方案中, 碳水化合物共混物可以包括重量比为 70 比 30 的右旋糖和麦芽糖糊精。碳水化合物共混物在单剂型中典型的施用为至少约 20g, 可供选择地为约 30g 至约 40g。超过 40g 的碳水化合物剂量不会减弱组合物的效力, 但是不必要的, 并且增加了含热量, 对增加使用者血液中的色氨酸对大分子中性氨基酸的比率也几乎没有/没有附加的有益效果。

任选组分

本发明的组合物可任选地包含其它成分, 以帮助改善 PMS 或提供附加的有益效果(如营养、体重管理等)。其它的成分可以包括, 但不限于, 镁、铁、钙、维生素 B-6、烟酸、硫胺素、维生素 B-12、黄荆、维生素 D、维生素 E、维生素 C、铬、硒、锌、叶酸、茶氨酸、月见草油、 ω -3 脂肪酸和其它的植物、维生素或矿物质成分。

本发明使用的制造组合物的方法

制造组合物对本领域的技术人员来说是熟知的。每一种组分在干形式下都是可用的, 并能精确地称重。如果产品以干粉形式递送, 成分能被称重并加入到一个单剂型包装里, 不需要混合。如果在更大的批里完成操作, 预称重的成分在包装被填充以正确的重量以提供单个包装里每种组分所需的剂量之前, 需要在带式混合器里混合到均匀。这种粉末的包装以后能在水中再造并消耗, 例如在 10 分钟内。

本发明的实施例

临床血液采集方案:

七十二个健康的成年女性个体，具有 20 至 27 的 BMI（身体质量指数- kg/m^2 ）并具有规律的月经周期，参加了这项研究。这项研究是一个随机化的、对照的盲法医疗研究，涉及测验四种营养补充饮料对血浆色氨酸对大分子中性氨基酸的比率的效果。每个个体接收四种饮料中的两种。饮料在她们月经周期的第 4 天和第 12 天之间被饮用。个体在测试饮料之间有五天的时间间隔。

在测验的当天，研究人员就地用 8 盎司水与每剂混合。每剂在一个研究组人员在场的情况下在五分钟内服用。为氨基酸测量用的血液采集在紧挨着饮用前的时间（时间 0）和饮用后 60、90、120 和 180 分钟时进行。

10 组合物信息:

组合物 A、B、C 和 D 被配制称等热量的。

组合物 A 是本发明的一种共混物，包括 38.6g 碳水化合物（27.0g 右旋糖和 11.6g 麦芽糖糊精）加上 10.0g α -乳白蛋白强化的乳清蛋白质（Vivinal^R ALPHA，一种高色氨酸含量的蛋白质）。每剂蛋白质提供 0.16g 的色氨酸。

组合物 B 是安慰剂对照产品，包括 32.5g 碳水化合物（都是右旋糖）和 16.3g 酪蛋白钙，一种典型的蛋白质。

组合物 C 是一种碳水化合物共混物，未添加任何蛋白质，包括 47.5g 碳水化合物（33.3g 右旋糖和 14.2g 麦芽糖糊精）。

20 组合物 D 是一种不同的碳水化合物共混物，也未添加任何蛋白质，包括 48.7g 碳水化合物（31.9g 右旋糖和 13.7g 麦芽糖糊精和 3.1g 马铃薯淀粉）。

临床血液采集结果:

25 本发明 (A) 的产物在增加色氨酸对大分子中性氨基酸的比率方面显著地比碳水化合物共混物或者蛋白质对照物更有效。

“全部的”间隔反映了时间 0 之后所有时间点的组合，并且指示了本发明 (A) 的产物经过研究的时期后，使色氨酸对大分子中性氨基酸的比率增加到一个比别的测试产物或蛋白质对照物显著更高的水平。

在具体的时间点，60 和 120，本发明 (A) 的产物使色氨酸对大分子中

性氨基酸的比率增加到一个比别的测试产物或蛋白质对照物显著更高的水平。

本发明 (A) 的产物是唯一的对所有四个时间间隔都使色氨酸对大分子中性氨基酸的比率增加到显著高于基线的测试产物。

5

对色氨酸对大分子中性氨基酸的比率的概要统计 - % 基线

(分钟)	本发明的实施例			比较实施例								
	高色氨酸蛋白质 + 碳水化合物 (A)			蛋白质 (酪蛋白) 对照物 (B)			碳水化合物共混物 (C)			碳水化合物共混物 (D)		
	N	% 基线	Sig	N	% 基线	Sig	N	% 基线	Sig	N	% 基线	Sig
0	34	100		35	100		38	100		40	100	
60	32	119.7 ± 3.2*	BCD	35	93.6 ± 3.0*		36	109.7 ± 3.0*	B	37	105.7 ± 2.9	B
90	27	118.6 ± 3.7*	B	28	88.6 ± 3.6*		31	111.2 ± 3.4*	B	33	112.7 ± 3.3*	B
120	23	132.0 ± 4.1*	BCD	21	83.7 ± 4.3*		28	120.6 ± 3.7*	B	30	121.0 ± 3.6*	B
180	22	113.4 ± 4.0*	B	15	79.6 ± 4.8*		22	107.2 ± 4.0	B	26	116.4 ± 3.7*	BC
全部	22	121.1 ± 2.1	BCD	15	88.3 ± 2.2		22	111.3 ± 2.0	B	26	113.9 ± 2.0	B

结果是均值 ± 标准误差

*指示与基线 (即时间 0) 有 5% 水平的显著差异, 使用 t-检验/ Wilcoxon 检验。

- 5 大写字母指示柱间 5% 水平的显著差异。使用协方差参数分析 (包括基线作为协方差) 以比较所有时间点的处理。全部的比较建立在差异的重复测量分析的基础上。

本发明的其它组合物:

- 10 组合物 E 是本发明的一种共混物, 包括 34.0g 碳水化合物 (22.3g 右旋糖、9.6g 麦芽糖糊精和 2.1g 马铃薯淀粉) 加上 4.0g α -乳白蛋白强化的乳清蛋白质 (Davisco BioPURE – Alphalactalbumin[™], 一种高色氨酸含量的蛋白质)。每剂蛋白质将提供 0.19g 色氨酸。

组合物 F 是本发明的一种共混物，包括 34.0g 碳水化合物（22.3g 右旋糖、9.6g 麦芽糖糊精和 2.1g 马铃薯淀粉）加上 8.0g α -乳白蛋白强化的乳清蛋白质（Davisco BioPURE - AlphalactalbuminTM，一种高色氨酸含量的蛋白质）。每剂蛋白质将提供 0.38g 色氨酸。

- 5 在发明详述中所有引用文献的相关部分均引入本文以供参考；任何文献的引用不可理解为是对其作为本发明的现有技术的认可。

尽管已用具体实施方案来说明和描述了本发明，但对于本领域的技术人员显而易见的是，在不背离本发明的精神和保护范围的情况下可作出许多其它的变化和修改。