



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115315266 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 08

(21) 申请号 202180022249.0

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038

(22) 申请日 2021.03.17

专利代理师 张小勇

(30) 优先权数据

2004121.6 2020.03.20 GB

2005288.2 2020.04.09 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.09.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/056788 2021.03.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/185890 EN 2021.09.23

(71) 申请人 奇华顿股份有限公司

地址 瑞士韦尔涅

(72) 发明人 R·莱克赞奈特

P·E·R·方卡-贝尔东

(51) Int.Cl.

A61K 36/258 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A23L 33/105 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

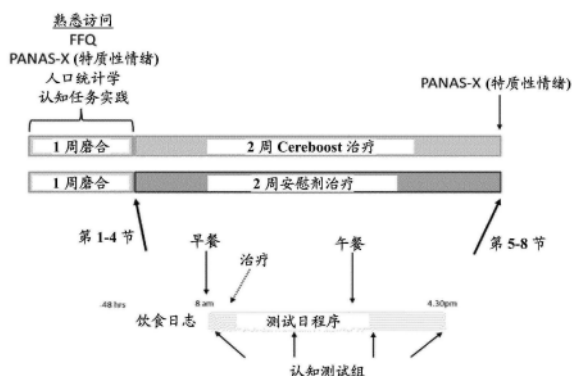
权利要求书2页 说明书21页 附图8页

(54) 发明名称

人参皂苷组合物

(57) 摘要

本发明涉及美国人参(西洋参)在预防和/或减轻受试者的疲劳中的用途。本发明还涉及包含人参皂苷的组合物和美国人参(西洋参)的提取物在增加受试者的注意力/警觉性中的用途。本发明还涉及美国人参(西洋参)在增加受试者的自信中的用途。



1. 一种西洋参 (*Panax quinquefolius*) 提取物, 用于在受试者中
  - (a) 治疗、减少、预防和/或改善疲劳;
  - (b) 改善或增加注意力/警觉性;和/或
  - (c) 改善或增加自信。
2. 西洋参提取物用于在受试者中 (a) 治疗、减少、预防和/或改善疲劳; (b) 改善或增加注意力/警觉性和/或 (c) 改善或增加自信的用途。
3. (a) 治疗、减少、预防和/或改善疲劳;
  - (b) 改善或增加注意力/警觉性;和/或
  - (c) 改善或增加自信的方法,包括向有需要的受试者施用有效量的西洋参提取物。
4. 一种包含人参皂苷的组合物, 其用于在受试者中
  - (a) 治疗、减少、预防和/或改善疲劳;
  - (b) 改善或增加注意力/警觉性;和/或
  - (c) 改善或增加自信。
5. 包含人参皂苷的组合物用于在受试者中 (a) 治疗、减少、预防和/或改善疲劳; (b) 改善或增加注意力/警觉性和/或 (c) 改善或增加自信的用途。
6. (a) 治疗、减少、预防和/或改善疲劳;
  - (b) 改善或增加注意力/警觉性;和/或
  - (c) 改善或增加自信的方法,包括向有需要的受试者施用有效量的包含人参皂苷的组合物。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的提取物、组合物、用途或方法, 其中长期施用所述提取物或所述组合物。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的提取物、组合物、用途或方法, 其中所述受试者是健康的。
9. 根据权利要求1至7中任一项所述的提取物、组合物用途或方法, 其中所述受试者患有以下医学病况中的一种或多种: 贫血、关节炎、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、感染如感冒和流感、艾迪生病、甲状腺功能减退或不活跃的甲状腺、甲状腺功能亢进或过度活跃的甲状腺、睡眠障碍如失眠、进食障碍如厌食、自身免疫性疾病、充血性心脏病、癌症、糖尿病、肾病、肝病、慢性阻塞性肺病 (COPD)、衰老、神经精神疾病如抑郁和焦虑、神经退行性疾病如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病或肺气肿。
10. 根据前述权利要求中任一项所述的提取物、组合物用途或方法, 其中疲劳的治疗、减少、预防和/或改善是由于困倦、疲倦、迟钝和/或昏昏欲睡的感觉的治疗、减少、预防和/或改善。
11. 根据权利要求1至8中任一项所述的提取物、用途或方法, 其中改善或增加自信是改善或增加自豪、坚强、自信、大胆、无畏和/或勇敢的感觉。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的提取物、用途或方法,其中包含人参皂苷或西洋参提取物的组合物包含按重量计约3%至约100%,例如按重量计3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%至约95%、85%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、40%、35%、30%、25%、20%、15%或10%的人参皂苷,更优选按重量计约9%至约15%的总人参皂苷,更优选总人参皂苷为按重量计约10%至约13%。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的提取物、用途或方法,其中所述包含人参皂苷或西洋参提取物的组合物包含以下人参皂苷:总人参皂苷的按重量计约1%至4%,总人参皂苷的按重量计约3%至4%,优选总人参皂苷的按重量计约3.6%的Rg1,总人参皂苷的按重量计约4%至35%,总人参皂苷的按重量计约12%至17%,优选总人参皂苷的按重量计约16%的Re,总人参皂苷的按重量计约40%至70%,总人参皂苷的按重量计约40%至50%,优选总人参皂苷的按重量计约48%的Rb1,总人参皂苷的按重量计约5%至35%,总人参皂苷的按重量计约12%至17%,优选总人参皂苷的按重量计约16%的Rc,总人参皂苷的按重量计约2%至15%,总人参皂苷的按重量计约2%至5%,优选总人参皂苷的按重量计约4%的Rb2,和/或总人参皂苷的按重量计约9%至30%,总人参皂苷的按重量计约12%至15%,优选总人参皂苷的按重量计约14%的Rd。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的用于使用、用途或方法的提取物或组合物,其中包含人参皂苷或西洋参提取物的组合物以以下形式施用:(a) 包含如前述权利要求中任一项或多项所定义的人参皂苷或西洋参提取物和任选药学/营养学上可接受的赋形剂的药物或营养组合物;或(b) 包含如前述权利要求中任一项或多项所定义的人参皂苷或西洋参提取物和任选食品可接受成分的食品组合物。

15. 根据权利要求14所述的使用、用途或方法的提取物或组合物,其中所述组合物用于口服施用。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的用于使用、用途或方法的提取物或组合物,其中所述提取物或所述组合物以约100mg/天至约2000mg/天,或约500mg/天至约1500mg/天,优选约100mg/天至400mg/天,更优选200mg/天的量施用。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的提取物、用途或方法,其中所述提取物或所述组合物的施用期是超过2天、超过3天、超过4天、超过5天、超过6天、超过7天;超过1周、超过2周、超过3周、超过4周、超过5周、超过6周、超过7周、超过8周、超过9周、超过10周、超过1个月、超过2个月、超过3个月、超过4个月、超过5个月、超过6个月、超过7个月、超过8个月、超过9个月、超过10个月、超过11个月或超过12个月。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的提取物、用途或方法,其中所述受试者是人。

## 人参皂苷组合物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及美国人参(American Ginseng)(西洋参(Panax quinquefolius))在预防和/或减轻受试者的疲劳中的用途。本发明还涉及美国人参(西洋参)在增加受试者的注意力/警觉性中的用途。本发明还涉及美国人参(西洋参)在增加受试者的自信中的用途。

### [0002] 发明背景

[0003] 在本说明书中明显在先发表的文件列出或讨论不一定被视为承认该文件是现有技术的一部分或者是公知常识。

[0004] 术语“人参”通常用于指代五加科人参属的物种。亚洲人参(高丽参(Panax ginseng))的提取物已在传统中药中使用了数千年。

[0005] 美国人参(西洋参)具有与高丽参不同的人参皂苷特征谱,并具有公认的认知增强特性。

[0006] 一项研究评估了HT1001对健康志愿者的潜在学习和记忆益处,HT1001是一种标准化的专有北美人参(西洋参)提取物,含有Rb1、Rb2、Rc、Rd、Re和Rg1(13-20%的总人参皂苷)。使用临床记忆量表(CMS)进行神经心理学评估,该量表有用于基线和治疗后评估的两种平行形式。一个年轻成人样品(YAS,n=10)和一个中年样品(MAS,n=10)在基线时完成了CMS,并在每天暴露于200mg HT1001 14天后再次完成。CMS记忆商(MQ)显示出显著的时间主效应,第二次评估的CMS-MQ高于第一次,而在年龄组中YAS表现优于MAS。时间和年龄组之间没有交互作用。二次分析指示两组在自由回忆单词列表、线索回忆单词对和识别数字方面的益处,和在YAS中的益处,但MAS对图片的自由回忆没有益处。总之,结果表明,如使用CMS-MQ测量的,记忆在使用开放标签HT1001时得到显著改善。这项研究的一个限制是缺乏安慰剂对照,因此这种提取物的效果缺乏证明。

### [0007] 发明概述

[0008] 申请人现在以令人惊讶的方式发现美国人参(西洋参)的提取物在减轻疲劳状况方面具有意想不到的效果。

[0009] 直到现在,美国人参对疲劳、警觉和自信的有益效果还不清楚。本发明提供了使用美国人参来减轻受试者疲劳的提取物和方法,包括减少疲倦、困倦等感觉。本发明人还发现,施用美国人参改善了情绪和警觉性的改善。

[0010] 在第一方面,本发明提供包含人参皂苷的组合物(或本发明的组合物),其用于治疗、减少、预防和/或改善疲劳,改善或增加注意力/警觉性和/或改善或增加自信。

[0011] 因此,在第二个方面,本发明提供了一种西洋参提取物,其用于在受试者中

[0012] (a) 治疗、减少、预防和/或改善疲劳;

[0013] (b) 改善或增加注意力/警觉性;

[0014] 和/或

[0015] (c) 改善或增加自信。

[0016] 在第二方面,本发明提供了本发明的组合物或本发明的提取物(西洋参提取物)用于在受试者中(a) 治疗、减少、预防和/或改善疲劳;(b) 改善或增加注意力/警觉性和/或(c)

改善或增加自信的用途。

[0017] 在第三方面,本发明提供了(a)治疗、减少、预防和/或改善疲劳;

[0018] (b)改善或增加注意力/警觉性;

[0019] 和/或

[0020] (c)改善或增加自信的方法,

[0021] 包括向有需要的受试者施用有效量的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物。

[0022] 关于本发明的任何一个或多个所述方面提供的细节、示例和优选方案将在本文中进一步描述并且同样适用于本发明的所有方面。除非本文另有说明或与上下文明显矛盾,否则下文所述的实施方案、示例和优选方案的所有可能变化形式的任何组合都包含在本发明中。

[0023] 发明详述

[0024] 应当理解,前述一般描述和以下详细描述都仅是示例性和解释性的,而不是对如所要求保护的实施方案的限制。在此,除非另有特别说明,否则单数的使用包括复数。如本文所用,除非另有说明,否则“或”的使用意指“和/或”。此外,术语“包括”以及诸如“包含”和“含有”的其他形式的使用不是限制性的。

[0025] 本文使用的章节标题仅用于组织目的,不应解释为限制所描述的主题。本申请中引用的所有文件或文件部分(包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍等)对于本文讨论的文件的部分以及它们的整体在此明确通过引用并入。

[0026] 本发明基于令人惊讶的发现,即长期食用西洋参(美国人参)可以逆转疲劳并可以提高自信、注意力和警觉性。

[0027] 包含人参皂苷的组合物

[0028] 根据本发明,提供了一种包含人参皂苷的组合物,其在下文中可称为“本发明的第一组合物”。

[0029] 人参皂苷是皂甙,其是人参属植物的主要药理活性成分。

[0030] 已经从人参属的根中分离和鉴定了40多种结构不同的人参皂苷,并在例如Razgonova等人的出版物中进行了描述,并通过引用包含在本文中。(Razgonova, M.P., 等人(2019).Molecular medicine reports,19(4),2975-2998)。人参皂苷根据其化学结构分为三类:原人参二醇(PD)包括Rb1、Rb2、Rb3、Rc等,原人参三醇(PT)包括Re、Rf、Rg1、Rg2、RhI和齐墩果酸基团(例如Ro)(Qi, L.W., Wang, C.Z., & Yuan, C.S. (2011). Isolation and analysis of ginseng: advances and challenges. Natural product reports, 28(3), 467-495)。

[0031] 如本文所用,术语“人参皂苷”或“人参皂甙”可指从人参属(高丽参(*Panax ginseng*)、三七(*Panax notoginseng*)和/或西洋参(*Panax quinquefolius*))的根中分离和纯化的超过40种人参皂苷中的任何一种,其已在文献中广泛描述,如Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Re、Rf、Rg1、Rg2、Rh1、Ro等。它可以只是一种特定的人参皂苷(即超过99.9%的例如Rb1)或两种或更多种所述人参皂苷(Rb1和Rb2等)的混合物。

[0032] 通常,人参皂苷可以使用如本文所述的方法从含有人参皂苷的任何天然来源(例如人参属,特别是高丽参(或韩国人参或KG)、三七(或华南人参或CHG)和/或西洋参(美国人参或AG))获得。在一个优选的实施方案中,人参皂苷是从西洋参中提取的。

[0033] 包含人参皂苷的组合物(或本发明的第一组合物)可以直接从人参、三七和/或西洋参的磨碎的根中获得。

[0034] 用于制备包含人参皂苷的组合物(或本发明的第一组合物)的方法可以是用于从含有人参皂苷的天然来源例如高丽参、三七和/或西洋参中提取所述人参皂苷的使用不同的合适溶剂的提取方法。

[0035] 在一个优选的实施方案中,本发明的第一组合物的人参皂苷可以使用可以针对所需提取物选择的分离技术(其可以由本领域技术人员确定)从含有人参皂苷的天然来源(例如西洋参,特别是AG根)中分离出来。

[0036] 通常,本发明的第一组合物的人参皂苷可以通过如本文一般描述的提取和分离方法或其常规修改来获得。

[0037] 例如,用于提取和分离包含在本发明的组合物中的人参皂苷的方法可以包括以下步骤(或基本上由以下步骤组成/由以下步骤组成):

[0038] (i) 含有人参皂苷的天然来源,例如人参、三七和/或西洋参根(其可以经研磨)的通过合适的溶剂的提取;

[0039] (ii) 溶剂的蒸发;并且,如果需要

[0040] (iii) 人参皂苷的纯化(例如通过色谱法)。

[0041] 通常,将人参、三七或西洋参根研磨成粒度在约0.1mm至约30mm范围内的颗粒,以增加溶剂接触的表面积并提高提取效率。

[0042] 可用于提取过程的特定溶剂包括醇类(例如甲醇)和醇/水混合物(例如甲醇和水的混合物)。例如,提取溶剂可以是水、水-醇混合物(在水中约1%至约99%的醇。例如,在水中约30%至约75%的醇,或在水中约30%至约50%的醇,例如,在水中约35%或约40%的醇),或醇。可提及的特定醇包括乙醇(EtOH)和甲醇(MeOH)。

[0043] 在特定实施方案中,提取溶剂可以是乙醇-水混合物,例如在水中约30%至约90%的乙醇,或在水中约30%至约50%的乙醇。例如,在水中约35%或约40%的乙醇。在一个优选的实施方案中,提取溶剂是乙醇-水混合物,其中含有约80%的乙醇和约20%的水。

[0044] 在一个实施方案中,提取温度在约20°C至约100°C的范围内。在一个具体实施方案中,提取温度在约50°C至约70°C的范围内。通常,在提取过程中使用的植物材料与溶剂混合物的比例以克到毫升为基础从约1:1到约1:10变化,例如从约1:3到约1:8。孵育期(即植物材料与溶剂接触的时期)通常为约2小时至约24小时。

[0045] 在植物材料和溶剂已经孵育之后,将溶剂与残留的植物材料分离并且将提取组合物浓缩(即,除去溶剂)直到提取组合物具有固体成分。

[0046] 通常,固体组分可以包含约1%至约35%的人参皂苷(或基本上由其组成/由其组成),并且还可以存在其他组分,例如萜烯、酚类化合物、氨基酸、类黄酮、挥发油、维生素和矿物质。这种含有人参皂苷和其他天然成分的天然提取物可用于配制本发明的组合物。

[0047] 然而,在提取过程完成后,人参皂苷本身可以使用合适的纯化过程如色谱过程从提取物中分离(即纯化)。

[0048] 例如,纯化的人参皂苷可以使用以下过程获得:

[0049] -将含有人参皂苷的天然来源例如人参、三七和/或西洋参粉末(即通过制备磨碎的根获得)溶解在醇中,并通过醇从粉末中提取人参皂苷。

[0050] 然后蒸发醇,将剩余的包括人参皂苷的残余物装入填充有反相C-18树脂的色谱柱中;

[0051] -用一系列水和10%MeOH/90%水和MeOH系统洗脱含有不同化合物的几个级分。通过高效液相色谱(HPLC)分析比较级分,并将具有相似HPLC模式的那些洗脱液合并;

[0052] -合并的级分在正相硅胶柱色谱上分离并用氯仿(CHCl<sub>3</sub>)、CHC洗脱

[0053] -从90%、80%CHCl<sub>3</sub>到100%MeOH的甲醇混合物,得到几个亚级分。通过HPLC比较亚级分,并分别合并含有人参皂苷的级分。合并的级分通过在C-18、MCI GEL CHP-20P和/或Sephadex LH-20树脂上的柱色谱组合进一步纯化,以提供纯人参皂苷。如本文所用,术语“分离的”和“纯化的”是指提取物或人参皂苷与至少一种与提取物或人参皂苷一起存在于其天然来源中的其他组分(例如多肽或纤维素衍生物)分离。在一个实施方案中,提取物或人参皂苷以纯的形式或在溶剂、缓冲液、离子或通常存在于其溶液中的其他组分的存在下提供。在一个优选的实施方案中,纯化的人参皂苷多于60%、70%、80%多于99%。

[0054] 此外,可以使用Kazuyoshi Kitaoka,等人(Sleep.2009Mar 1;32(3):413-421)所述的发酵过程。制备包含AG混合物和发酵生物的培养基。在一个优选的实施方案中,发酵生物是安全认可的益生菌。在一个优选的实施方案中,发酵生物是副干酪乳杆菌(*L.paracasei*)A221,一种从传统发酵食品中分离的同型发酵乳杆菌。其16S rRNA序列以登录号AB126872保存在GenBank数据库中。乳杆菌属细菌被用作发酵食品(包括酸奶和奶酪)的起始物。传统上,它们作为益生菌的安全性已经确立。副干酪乳杆菌A221水解植物糖苷,包括人参皂苷、甘草甜素(甘草(*Glycyrrhizae Radix*))和大豆异黄酮糖苷(大豆(*Glycine max*))。至于人参皂苷,副干酪乳杆菌A221水解人参皂苷Rb1、Rb2、Rc和Rd(原人参二醇型),以及人参皂苷Rg1和Re(原人参三醇型)。

[0055] 培养基通常包含人参皂苷的天然来源(例如人参、三七和/或西洋参,优选磨碎的根)和用于发酵过程的发酵生物所需的其他组分(即15%AG、84%;酵母提取物[Asahi Food-Healthcare Co.,Ltd,Japan]6.5%;大豆肽[Fuji Oil Co.,Ltd,Japan]3%和碳酸钙6.5%)。发酵过程条件(如发酵温度、发酵时间等)将由本领域技术人员确定,以获得人参皂苷的大于3%、大于5%、6%、7%、8%、9%、10%、13%、15%、18%、20%、30%、40%、60%、70%、80%、99%的浓度。例如,使用的温度可以是20℃至约80℃,20℃至约50℃,优选为约28℃。发酵时间可由本领域技术人员确定,以获得人参皂苷的大于3%的浓度。发酵时间可为约2小时至约10小时、约4小时至约20小时、约1天至约10天。发酵后,可以使用本领域熟知的方法(即在121℃下10分钟)对培养基进行灭菌并喷雾干燥。剩余的酵母细胞和其他细胞成分(例如植物纤维素等)可以在灭菌过程之前或之后使用本领域公知的分离技术(即过滤)去除。灭菌前或灭菌后的发酵培养基可采用本文所述的提取、分离和纯化方法进行处理,以获得具有大于3%、大于4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、13%、15%、18%、20%、30%、40%、60%、70%、80%、大于99%的人参皂苷浓度的AG提取物。

[0056] 人参皂苷可以是合成来源的。生物工程化也可用于人参皂苷的生物合成,如在Wang,P.等人(Wang,P.Wei,W.,Ye,W.等人Synthesizing ginsenoside Rh2 in *Saccharomyces cerevisiae* cell factory at high-efficiency.Cell Discov 5,5 (2019)中报道的。所得人参皂苷的纯化可以使用本文已经描述的纯化技术来完成。

[0057] 包含人参皂苷的组合物(或本发明的第一组合物)可具有组合物中总人参皂苷的

按重量计约3%至约100%，例如3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%至约95%、85%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、40%、35%、30%、25%、20%、15%或10%的纯度(基于总人参皂苷)。在一个优选的实施方案中，总人参皂苷为约9%至约15%重量，在一个更优选的实施方案中，总人参皂苷为约10%至约13%重量。

[0058] 在某些实施方案中，包含人参皂苷的组合物(或本发明的第一组合物)可以包含(或基本上由其组成/由其组成)以下化合物(人参皂苷)：

[0059] a) Rg1：总人参皂苷的按重量计约0.5%至约8%，例如总人参皂苷的按重量计约1%至约4%，优选例如总人参皂苷的按重量计约2%至约4%

[0060] b) Re：总人参皂苷的按重量计约4%至约50%，例如总人参皂苷的按重量计约4%至约35%，优选例如总人参皂苷的按重量计约10%至约20%

[0061] c) Rb1：总人参皂苷的按重量计约10%至约100%，例如总人参皂苷的按重量计约30%至约80%，优选例如总人参皂苷的按重量计约40%至约70%

[0062] d) Rc：总人参皂苷的按重量计约0.5%至约40%，例如总人参皂苷的按重量计约5%至约35%，优选例如总人参皂苷的按重量计约10%至约20%

[0063] e) Rb2：总人参皂苷的按重量计约0.5%至约20%，例如总人参皂苷的按重量计约2%至约15%，优选例如总人参皂苷的按重量计约2%至约8%，和/或

[0064] f) Rd：总人参皂苷的按重量计约5%至约50%，例如总人参皂苷的按重量计约9%至约30%，优选例如总人参皂苷的按重量计约10%至约20%。

[0065] 在一个优选的实施方案中，包含人参皂苷的组合物(或本发明的第一组合物)包含：总人参皂苷的按重量计约3%至4%，优选总人参皂苷的按重量计3.6%的Rg1，总人参皂苷的按重量计12%至17%，优选总人参皂苷的按重量计16%的Re，总人参皂苷的按重量计40%至50%，优选总人参皂苷的按重量计48%的Rb1，总人参皂苷的按重量计12%至17%，优选总人参皂苷的按重量计16%的Rc，总人参皂苷的按重量计2%至5%，优选总人参皂苷的按重量计4%的Rb2，和/或总人参皂苷的按重量计12%至15%，优选总人参皂苷的按重量计14%的Rd。

[0066] 如前所述，人参皂苷可以是天然来源的，也可以是化学合成的人参皂苷。在一个优选的实施方案中，人参皂苷的来源是天然来源。在一个更优选的实施方案中，人参皂苷是从人参属成员如高丽参、三七和/或西洋参中提取的，优选从根中提取。为避免疑义，人参皂苷可以从西洋参、从高丽参或从三七中获得，但也可以从任意比例的其中两种(即人参和三七、三七和西洋参)或其中三种(高丽参、三七和西洋参)获得。为避免疑义，人参皂苷可以仅为一种类型的人参皂苷或两种或更多种文献报道的不同人参皂苷(如Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Re、Rf、Rg1、Rg2、Rh1、Ro等)的混合物。

[0067] 提取物和获得提取物的方法

[0068] 根据本发明，提供了西洋参(美国人参)(AG)提取物(特别是西洋参叶茎或根提取物)，其在下文中可称为“本发明的提取物”。

[0069] 通常，本发明的提取物可以是使用本文所述的方法从西洋参(特别是AG的根)获得的提取物。为避免疑义，本文中提及的西洋参(AG)提取物将特别是指从AG叶茎或根(更特别地，根)提取物中获得的提取物。

[0070] 本发明的提取物可以是美国人参的磨碎的根,其包含约3-15%的人参皂昔。

[0071] 制备本发明的提取物的其他方法可以是水提取物、醇提取物或水-醇提取物。优选地,本发明的提取物是水-醇提取物,例如水-甲醇或水-乙醇提取物。例如,本发明的提取物可以是使用提取溶剂获得的水-乙醇提取物,该提取溶剂包含水中约1至约99%的乙醇,例如水中约30%至约75%的乙醇,或水中约30%至约50%的乙醇,例如水中约35%或约40%的乙醇。

[0072] 如本文所用,术语“水提取物”是指当使用水作为唯一溶剂从植物(特别是根)进行提取时从西洋参(AG)获得的提取物。

[0073] 如本文所用,术语“醇提取物”是指当使用醇作为唯一溶剂从植物(特别是根)进行提取时从西洋参(AG)获得的提取物。例如,100%甲醇和/或100%乙醇。如本文所用,术语“水-醇提取物”是指当使用水和醇的混合物从植物中提取时从西洋参(AG)获得的提取物。例如,在水中约1%至约99%的醇(例如乙醇),这样的提取物将被称为水-乙醇提取物。

[0074] 本发明的提取物可以使用选择所需提取物的分离技术(这可以由本领域技术人员确定)从美国人参(特别是AG根)中分离。

[0075] 通常,本发明的提取物可以通过如本文一般描述的提取和分离方法或其常规修改获得。

[0076] 例如,本发明的提取物的提取和分离方法可以包括(或基本上由其组成/由其组成)以下步骤:

[0077] (i) AG根(其可经磨碎)的通过合适的溶剂的提取;

[0078] (ii) 溶剂的蒸发;并且,如果需要

[0079] (iii) 提取物的纯化(例如通过色谱法)。

[0080] 通常,将AG根研磨成粒度在约0.1mm至约30mm范围内的颗粒,以增加溶剂接触的面积并提高提取效率。

[0081] 可用于提取过程的特定溶剂包括醇类(例如甲醇)和醇/水混合物(例如甲醇和水的混合物)。例如,提取溶剂可以是水、水-醇混合物(在水中约1%至约99%的醇。例如,在水中约30%至约75%的醇,或在水中约30%至约50%的醇,例如,在水中约35%或约40%的醇),或醇。可提及的特定醇包括乙醇(EtOH)和甲醇(MeOH)。

[0082] 在特定实施方案中,提取溶剂可以是乙醇-水混合物,例如在水中约30%至约75%的乙醇,或在水中约30%至约50%的乙醇。例如,在水中约35%或约40%的乙醇。

[0083] 在一个实施方案中,提取温度在约20°C至约100°C的范围内。在一个具体实施方案中,提取温度在约50°C至约70°C的范围内。通常,在提取过程中使用的植物材料与溶剂混合物的比例以克到毫升为基础从约1:1到约1:10变化,例如从约1:3到约1:8。孵育期(即植物材料与溶剂接触的时期)通常为约2小时至约24小时。

[0084] 在植物材料和溶剂已经孵育之后,将溶剂与残留的植物材料分离并且将提取组合物浓缩(即,除去溶剂)直到提取组合物具有固体成分。通常,固体组分可以包含约1%至约35%的AG人参皂昔(或基本上由其组成/由其组成)。其他成分包括萜烯、酚类化合物、氨基酸、类黄酮、挥发油、维生素和矿物质。提取过程完成后,如果需要,可使用色谱法将人参皂昔本身从AG提取物中分离(即纯化)。

[0085] 通常,本发明的提取物可以使用以下过程获得:

[0086] -将AG提取物粉末(即通过制备磨碎的根获得)溶解在醇中,然后通过醇从粉末中提取人参皂苷。

[0087] 然后蒸发酵,将剩余的包括人参皂苷的残余物装入填充有反相C-18树脂的色谱柱中;

[0088] -用一系列水和10%MeOH/90%水和MeOH系统洗脱含有不同化合物的几个级分。通过高效液相色谱(HPLC)分析比较级分,并将具有相似HPLC模式的那些洗脱液合并;

[0089] -合并的级分在正相硅胶柱色谱上分离并用氯仿(CHCl<sub>3</sub>)、CHC洗脱

[0090] -从90%、80%CHCl<sub>3</sub>到100%MeOH的甲醇混合物,得到几个亚级分。通过HPLC比较亚级分,并分别合并含有人参皂苷的级分。合并的级分通过在C-18、MCI GEL CHP-20P和/或Sephadex LH-20树脂上的柱色谱组合进一步纯化,以提供纯人参皂苷。如本文所用,术语“分离的”和“纯化的”是指提取物或人参皂苷与至少一种与提取物或人参皂苷一起存在于其天然来源中的其他组分(例如多肽或纤维素衍生物)分离。在一个实施方案中,提取物或人参皂苷以纯的形式或在溶剂、缓冲液、离子或通常存在于其溶液中的其他组分的存在下提供。

[0091] 此外,可以使用Kazuyoshi Kitaoka,等人(Sleep.2009Mar 1;32(3):413-421)所述的发酵过程。制备包含AG混合物和发酵生物的培养基。在一个优选的实施方案中,发酵生物是安全认可的益生菌。在一个优选的实施方案中,发酵生物是副干酪乳杆菌(*L.paracasei*)A221,一种从传统发酵食品中分离的同型发酵乳杆菌。其16S rRNA序列以登录号AB126872保存在GenBank数据库中。乳杆菌属细菌被用作发酵食品(包括酸奶和奶酪)的起始物。传统上,它们作为益生菌的安全性已经确立。副干酪乳杆菌A221水解植物糖苷,包括人参皂苷、甘草甜素(甘草(*Glycyrrhizae Radix*))和大豆异黄酮糖苷(大豆(*Glycine max*))。至于人参皂苷,副干酪乳杆菌A221水解人参皂苷Rb1、Rb2、Rc和Rd(原人参二醇型),以及人参皂苷Rg1和Re(原人参三醇型)。

[0092] 培养基通常含有AG(优选磨碎的AG)和用于发酵过程的发酵生物所需的其他组分(即15%AG、84%;酵母提取物[Asahi Food-Healthcare Co.,Ltd,Japan]6.5%;大豆肽[Fuji Oil Co.,Ltd,Japan]3%和碳酸钙6.5%)。发酵过程条件(如发酵温度、发酵时间等)将由本领域技术人员确定,以获得人参皂苷的大于3%、大于5%、6%、7%、8%、9%、10%、13%、15%、18%、20%、30%、40%、60%、70%、80%、99%的浓度。例如,使用的温度可以是20℃至约80℃,20℃至约50℃,优选为约28℃。发酵时间可由本领域技术人员确定,以获得人参皂苷的大于3%的浓度。发酵时间可为约2小时至约10小时、约4小时至约20小时、约1天至约10天。发酵后,可以使用本领域熟知的方法(即在121℃下10分钟)对培养基进行灭菌并喷雾干燥。剩余的酵母细胞和其他细胞成分(例如植物纤维素等)可以在灭菌过程之前或之后使用本领域公知的分离技术(即过滤)去除。灭菌前或灭菌后的发酵培养基可采用本文所述的提取、分离和纯化方法进行处理,以获得具有大于3%、大于4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、13%、15%、18%、20%、30%、40%、60%、70%、80%、大于99%的人参皂苷浓度的AG提取物。

[0093] 因此,术语“分离的”和“纯化的”不是指存在于其天然来源中的提取物或人参皂苷。类似地,术语提取物是指通过提取过程获得的天然材料的成分,而不是在其天然来源(例如,作为AG根)中存在的那些成分。

- [0094] 在特定的实施方案中,从此类方法获得的本发明的提取物可以是:
- [0095] 基本上不含其他植物材料(例如不含植物纤维素);
- [0096] 基本上不含植物细胞;和/或
- [0097] 基本上不含植物细胞物质,
- [0098] 基本上不含有毒成分,如五氯硝基苯、黄曲霉毒素、赭曲霉毒素A、镉、砷或汞。
- [0099] 如本文所用,提及“基本上不含”另一种材料可指由按重量计小于1%(例如按重量计小于0.1%,例如小于0.01%或小于0.001%)的其他材料组成的材料。
- [0100] 在替代实施方案中,从AG根中提取和分离AG提取物的方法可以描述为包括(或基本上由其组成/由其组成)以下步骤:
- [0101] (a) 将AG根研磨成颗粒;(任选地执行如前所述的发酵过程)
- [0102] (b) 用溶剂混合物容纳颗粒;
- [0103] (c) 从溶剂混合物中分离出磨碎的颗粒;和
- [0104] (d) 蒸发溶剂混合物。
- [0105] 在进一步的此类实施方案中,该方法还可以包括(或基本上由其组成/由其组成)以下步骤:
- [0106] (e) 将(d)的产物溶解在醇中;和
- [0107] (f) 蒸发醇。
- [0108] 通常,在AG提取物从AG根的提取(即上文所述的步骤(a)至(d))中:磨碎的颗粒具有约0.1mm至30mm的直径;和/或温度为约20°C至约100°C;和/或磨碎的颗粒与溶剂混合物的比例为约1g至1ml至约1g至8ml;和/或磨碎的颗粒与溶剂混合物接触约2小时至约24小时;和/或溶剂混合物是水、水-醇混合物或醇。
- [0109] 在特定实施方案中,如本文所述的本发明的提取物可以是如本文所述的方法获得(或可通过)获得的提取物。
- [0110] 本领域普通技术人员将理解如何使用不同的提取工艺(其他粉末、提取物和改性产品)制备美国人参提取物以获得含有人参皂苷的美国人参。
- [0111] 人参皂苷根据其化学结构可分为三类;人参二醇基团(Rb1、Rb2、Rb3、Rc等)、人参三醇基团(Re、Rf、Rg1、Rg2、RhI)和齐墩果酸基团(例如Ro)。美国人参(西洋参)具有其自身的特征谱,表现出人参皂苷Rb1的高表达。
- [0112] 本发明的西洋参提取物可具有提取物中总人参皂苷的按重量计约3%至约100%,例如3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%至约95%、85%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、40%、35%、30%、25%、20%、15%或10%的纯度(基于总人参皂苷)。在一个优选的实施方案中,总人参皂苷占约9%至约15%重量,在一个更优选实施方案中,总人参皂苷占约10%至约13%重量。
- [0113] 在某些实施方案中,本发明的提取物可以包含(或基本上由其组成/由其组成)以下化合物(人参皂苷):
- [0114] a) 按重量计约0.05%至约0.8%的Rg1,例如按重量计约0.1%至约0.4%,优选例如按重量计约0.3%至约0.5%
- [0115] b) 按重量计约0.3%至约5%的Re,例如按重量计约1%至约3.5%,优选例如按重量计约0.4%至约3.5%

[0116] c) 按重量计约1%至约10%的Rb1,例如按重量计约3%至约8%,优选例如按重量计约4%至约7%

[0117] d) 按重量计约0.1至约5%的Rc,例如按重量计约0.3至约4%,优选例如按重量计约0.5至约3.5%

[0118] e) 按重量计约0.1至约3%的Rb2,例如按重量计约0.5至约2%,优选例如按重量计约0.2至约1.5%,和/或

[0119] f) 按重量计约0.5至约5%的Rd,例如按重量计约0.7至约4%,优选例如按重量计约0.9至约3%

[0120] 在一个优选的实施方案中,AG提取物包含约10%至13%,优选约10%的人参皂苷,并且特定人参皂苷浓度为:按重量计约0.1%至0.4%,优选0.36%的Rg1,0.4%至3.5%,优选1.6%的Re,4%至7%,优选4.8%的Rb1,0.5%至3.5%,优选1.6%的Rc,0.2%至1.5%,优选0.4%的Rb2,和/或0.9%至3%,优选1.4%的Rd。

[0121] 除非本文另有说明,否则所列重量百分比均基于获得的(干)提取物的总重量。

[0122] 在某些实施方案中,本发明的提取物可以包含(或基本上由其组成/由其组成)以下化合物(人参皂苷):

[0123] a) Rg1:总人参皂苷的按重量计约0.5%至约8%,例如总人参皂苷的按重量计约1%至约4%,优选例如总人参皂苷的按重量计约3%至约4%

[0124] b) Re:总人参皂苷的按重量计约4%至约50%,例如总人参皂苷的按重量计约4%至约35%,优选例如总人参皂苷的按重量计约10%至约20%

[0125] c) Rb1:总人参皂苷的按重量计约10%至约100%,例如总人参皂苷的按重量计约30%至约80%,优选例如总人参皂苷的按重量计约40%至约70%

[0126] d) Rc:总人参皂苷的按重量计约1%至约40%,例如总人参皂苷的按重量计约5%至约35%,优选例如总人参皂苷的按重量计约10%至约20%

[0127] e) Rb2:总人参皂苷的按重量计约1%至约20%,例如总人参皂苷的按重量计约2%至约15%,优选例如总人参皂苷的按重量计约2%至约8%,和/或

[0128] f) Rd:总人参皂苷的按重量计约5%至约50%,例如总人参皂苷的按重量计约7%至约30%,优选例如总人参皂苷的按重量计约10%至约20%。

[0129] 在一个优选的实施方案中,AG提取物包含:总人参皂苷的按重量计约3%至4%,优选总人参皂苷的按重量计3.6%的Rg1,总人参皂苷的按重量计12%至17%,优选总人参皂苷的按重量计16%的Re,总人参皂苷的按重量计40%至50%,优选总人参皂苷的按重量计48%的Rb1,总人参皂苷的按重量计12%至17%,优选总人参皂苷的按重量计16%的Rc,总人参皂苷的按重量计2%至5%,优选总人参皂苷的按重量计4%的Rb2,和/或总人参皂苷的按重量计12%至15%,优选总人参皂苷的按重量计14%的Rd。

[0130] 为避免疑义,除非上下文另有说明,否则针对本发明的给定方面、特征或参数所指示的偏好、选项、特定特征等应被视为已与如针对本发明的相同或其他方面、特征和参数所指示的任何和所有其他偏好、特定特征等结合公开。

[0131] 当我们使用术语“包含(comprising或comprises)”时,我们是指所描述的提取物或组合物必须包含列出的成分,但可以任选地包含其他成分。当我们使用术语“基本上由.....组成”或“大体上由.....组成”时,我们是指描述的提取物或组合物必须包含列

出的成分并且还可包含少量(例如按重量计多至5%或按重量计多至1%或0.1%)的其他成分,前提是任何其他成分不影响提取物或组合物的基本性质。当我们使用术语“由……组成”或“组成”时,我们是指所描述的提取物或组合物必须仅包含列出的成分。本文使用的术语“约”,例如当提及可测量的值(例如反应混合物中特定组分的量或重量)时,是指指定量的 $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 或特别是 $\pm 0.1\%$ 的变化。

[0132] 此外,其他化合物也可存在于本发明的提取物中。在某些实施方案中,可能存在的其他化合物包括但不限于萜烯、酚类化合物、氨基酸、类黄酮、挥发油、维生素和矿物质。

[0133] 本领域技术人员将理解本发明的提取物可以以固体或液体形式提供。对于固体形式,包括化合物可以作为无定形固体或作为结晶或部分结晶固体提供。

#### [0134] 组合物和施用

[0135] 根据本发明,本发明的包含人参皂苷的组合物或本发明的提取物可以以(合适的)组合物(例如药物、营养组合物或食品组合物(其可以被称为功能性食品组合物或饮食组合物))的形式提供。

[0136] 在具体的实施方案中,本发明的包含人参皂苷的组合物或本发明的提取物可以以药物组合物(其也可以称为药物制剂)、营养组合物或功能性食品组合物(其包含本发明的提取物和任选地药学上可接受的赋形剂或(功能性)食品可接受的成分,视情况而定)的形式提供。

[0137] 如本文所用,提及药学可接受的赋形剂可指本领域技术人员已知的药学可接受的佐剂、稀释剂和/或载体。

[0138] 食品可接受的成分包括本领域已知的那些(包括在本文中也称为药学上可接受的赋形剂的那些)并且可以是天然的或非天然的,即它们的结构可以天然存在或非天然存在。在某些情况下,它们可以源自天然化合物,然后再进行修饰(例如麦芽糊精)。

[0139] 在特定实施方案中,本发明的包含人参皂苷的组合物或本发明的提取物可以以药物组合物、营养组合物或功能性食品组合物的形式提供,进一步包含非天然载体或改性的天然载体,例如麦芽糖糊精或阿拉伯胶。在一个优选的实施方案中,本发明的提取物与麦芽糖糊精一起配制,在另一个优选的实施方案中,本发明的提取物与阿拉伯胶一起配制。

[0140] “药学上可接受的”是指组合物的其他组分是无菌的且无热原的。在与本发明的提取物相容且对其接受者无害的意义上,此类组分必须是“可接受的”。因此,“药学上可接受的”包括用于形成制剂的一部分的任何化合物,其旨在仅用作赋形剂,即旨在本身不具有生物活性。因此,药学上可接受的赋形剂通常是安全的、无毒的,并且在生物学上或其他方面都不是不合需要的。本领域技术人员将理解本发明的提取物(例如以组合物的形式,例如如本领域技术人员已知的药物组合物,例如本文所述的那些)可以通过任何合适的途径,例如通过口服、直肠、鼻、肺、颊、舌下、经皮、脑池内、腹膜内和肠胃外(包括皮下、肌肉内、鞘内、静脉内和皮内)途径施用于患者或受试者(例如人或动物患者或受试者)。特别地,本发明的提取物可以口服施用。在这种情况下,根据本发明的药物或营养组合物可以专门配制用于通过口服途径施用。

[0141] 用于口服施用的药物和营养组合物包括固体剂型,例如硬胶囊或软胶囊、片剂、锭剂、糖衣丸、丸剂、菱形含片、散剂和颗粒剂。在适当的情况下,它们可以用包衣例如肠溶包衣来制备,或者可以根据本领域熟知的方法将它们进行配制以提供活性成分的控制释放,

例如持续或延长释放。用于口服施用的液体剂型包括溶液、乳剂、水性或油性混悬剂、糖浆剂和酞剂。

[0142] 本文所述的组合物(例如药物、营养或食品组合物),例如那些旨在用于口服施用的组合物,可以根据本领域技术人员已知的方法制备,例如通过将组合物的组分混合。

[0143] 本文所述的此类组合物可包含一种或多种其他组分,选自食品成分,例如甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂。片剂可以包含与适合于制造片剂的无毒药学上可接受的赋形剂(或成分)混合的活性成分。这些赋形剂(或成分)例如可以是:惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒和崩解剂,例如玉米淀粉、麦芽糖糊精或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未包衣的,或者它们可以通过已知技术进行包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而提供更长时间的持续作用。例如,可以使用诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的延时材料。

[0144] 合适的药用载体包括惰性固体稀释剂或填充剂、无菌水溶液和各种有机溶剂。固体载体的实例是乳糖、白土、蔗糖、环糊精、麦芽糖糊精、滑石粉、明胶、二氧化硅、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸、阿拉伯胶、改性淀粉和纤维素的低级烷基醚。液体载体的例子是糖浆、花生油、橄榄油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚乙烯和水。此外,载体或稀释剂可包括本领域已知的任何缓释材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯,单独的或与蜡混合。

[0145] 取决于病症和待治疗的患者以及施用途径,本发明的提取物可以以不同的剂量施用(即,治疗有效剂量,如施用至有需要的患者)。在这点上,技术人员将理解,在本发明的上下文中,施用至哺乳动物特别是人的剂量应该足以在合理的时间范围内影响哺乳动物的治疗反应。本领域技术人员将认识到,确切剂量和组合物以及最合适的递送方案的选择还将受到除其他以外制剂的药理学特性、所治疗病况的性质和严重程度以及接受者的身体状况和精神敏锐度以及特定化合物的效力、待治疗患者的年龄、状况、体重、性别和反应以及疾病的阶段/严重程度的影响。

[0146] 通常,在本文所述的本发明的用途或方法中,本发明的提取物或包含本发明的提取物的组合物或包含本发明的人参皂苷的组合物以约100mg/天至约2000mg/天,或约500mg/天至约1500mg/天,或约1000mg/天的量施用。在一个优选的实施方案中,该量为约100mg/天至约400mg/天,更优选约150mg/天至约250mg/天,更优选200mg/天。在任何情况下,医学从业者或其他技术人员将能够常规地确定最适合个体患者的实际剂量。上述剂量是平均情况的示例;当然,可能存在需要更高或更低剂量范围的个别情况,并且这些都在本发明的范围内。

[0147] 当包含在如本文所述的组合物(例如药物或营养组合物)中时,本发明的包含人参皂苷的组合物或本发明的提取物通常以按重量计约1%至约100%,例如按重量计约10%至约90%或按重量计约20%至约80%或按重量计约30%至约70%或按重量计约40%至约60%的量存在。

[0148] 功能性食品组合物可以呈现为饮料、乳制品、烘焙产品等。

[0149] 本发明的用途和方法

[0150] 本发明的包含人参皂苷的组合物或本发明的提取物(以及本发明的药物、营养或食品组合物)也可以具有减轻疲劳的作用(如图9所示)。

[0151] 本发明的包含人参皂苷的组合物或本发明的提取物也可以具有改善受试者的情绪的作用。通常,本发明的提取物可以减少或减轻负面影响并增加自信(如图10所示)。此外,本发明的包含人参皂苷的组合物或本发明的提取物增加了长期治疗后的注意力和警觉性(如图2、3、4、5、6、7和8所示)。

[0152] 如本文所用,术语“疲劳”可指健康受试者的疲倦或缺乏能量的整体感觉,但也与某些医学病况有关。疲劳是许多疾病的常见症状,其严重程度从轻微到严重不等。许多医学病况也会导致疲劳。例子包括:贫血、关节炎、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、感染(如感冒和流感)、艾迪生病、甲状腺功能减退或不活跃的甲状腺、甲状腺功能亢进或过度活跃的甲状腺、睡眠障碍(如失眠)、进食障碍(如厌食)、自身免疫性疾病、充血性心脏病、癌症、糖尿病、肾病、肝病、慢性阻塞性肺病(COPD)、衰老、神经精神疾病如抑郁和焦虑、神经退行性疾病如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病或肺气肿。疲劳也可以描述为受试者具有除其他以外困倦感、疲倦感、迟钝感和/或昏睡感等情况。可以使用本领域技术人员已知的标准方法测量疲劳(整体缺乏能量)。可以使用的方法示例包括但不限于以下示例,PANAS-X(Watson,D.,& Clark,L.A.(1994).The PANAS-X:Manual for the positive and negative affect schedule-expanded form)和精神疲劳视觉模拟量表(Scholey,A.B.,French,S.J.,Morris,P.J.,Kennedy,D.O.,Milne,A.L.,&Haskell,C.F.(2010).Journal of Psychopharmacology,24(10),1505-1514)。

[0153] PANAS-X量表由许多描述不同感觉和情绪的单词和短语组成,包括自信(困倦、疲倦、迟钝、昏昏欲睡)。参与者阅读每个项目,然后在该单词旁边的空白处标记适当的答案(从1到5分)。指出你在过去一周内有多大程度的这种感觉。较高的等级意味着较高的疲劳状态。

[0154] 疲劳也可以通过精神疲劳视觉模拟量表来衡量:参与者通过在9点李克特量表上打分来评估他们当前的主观精神疲劳状态,终点标记为“完全没有”(左手端)和“非常如此”(右手端)(Scholey,A.B.,French,S.J.,Morris,P.J.,Kennedy,D.O.,Milne,A.L.,&Haskell,C.F.(2010)Journal of Psychopharmacology,24(10),1505-1514)。

[0155] 如本文所用,术语“注意力”和“警觉性”是可互换的,并且可以指代健康受试者的更高意识或更高注意力和关注或决心的总体状态,但也与一些医学病况有关。缺乏注意力/警觉性是许多疾病的常见症状,其严重程度从轻微到严重不等。许多医学病况也可能导致注意力/警觉性不足。例子包括:贫血、关节炎、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、感染(如感冒和流感)、艾迪生病、甲状腺功能减退或不活跃的甲状腺、甲状腺功能亢进或过度活跃的甲状腺、睡眠障碍(如失眠)、进食障碍(如厌食)、自身免疫性疾病、充血性心脏病、癌症、糖尿病、肾病、肝病、慢性阻塞性肺病(COPD)、衰老、神经精神疾病如抑郁和焦虑、神经退行性疾病如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病或肺气肿。注意力和警觉性也可以描述为处理高认知要求任务的能力,例如但不限于处理复杂信息的反应时间或对需要综合多种信息的复杂任务的正确答案。可以使用本领域技术人员已知的标准方法测量注意力/警觉状态。可以使用的方法的示例(尤其是但不限于以下测量方法)是本申请实施例中描述的改进的注意力网络任务中的准确性和反应时间。注意力和警觉性也可以描述为处理高认知要求任务(例如快速视觉信息处理任务)的能力。在这个持续注意力任务中,一系列数字快速连续地出现在屏幕上。要求参与者监视三个连续偶数或三个连续奇数的序列的数字。参与者通过尽快按

下空格键来指示目标序列的结束。因变量是反应时间、准确性和错分误差。(Watson,A.W., Haskell-Ramsay,C.F., Kennedy,D.O., Cooney,J.M., Trower,T., & Scheepens,A. (2015). Acute supplementation with blackcurrant extracts modulates cognitive functioning and inhibits monoamine oxidase-B in healthy young adults. *Journal of functional foods*, 17, 524-539.

[0156] 如本文所用,术语“自信”可以指健康受试者的自信、自豪、坚强、大胆、无畏、大胆的整体感觉,但也与某些医学病况相关。缺乏自信是许多疾病的常见症状,这些疾病的严重程度从轻微到严重不等。许多医学病况也会导致自信下降。例子包括:贫血、关节炎、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、感染(如感冒和流感)、艾迪生病、甲状腺功能减退或不活跃的甲状腺、甲状腺功能亢进或过度活跃的甲状腺、睡眠障碍(如失眠)、进食障碍(如厌食)、自身免疫性疾病、充血性心脏病、癌症、糖尿病、肾病、肝病、慢性阻塞性肺病(COPD)、衰老、神经精神疾病如抑郁和焦虑、神经退行性疾病如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病或肺气肿。自信也可以说是一种超越自我、克服困难的能力。可以使用本领域技术人员已知的标准方法来测量自信的状态。可以使用的方法示例包括但不限于在本申请的实施例中描述的以下测量方法,PANAS-X(Watson,D., & Clark,L.A. (1994). *The PANAS-X: Manual for the positive and negative affect schedule-expanded form*)。该量表由许多描述不同感受和情绪的单词和短语组成,包括自信(骄傲、坚强、自信、大胆、无畏、大胆)。参与者阅读每个项目,然后在单词旁边的空白处标记适当的答案(从1到5分)。指出你在过去一周内有多大程度的这种感觉。较高的评级意味着较高的自信状态。

[0157] 因此,在本发明的一个方面,提供了本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物(即本发明的提取物),其用于:在受试者中(a)治疗、减少、预防和/或改善疲劳;(b)改善或增加注意力/警觉性和/或(c)改善或增加自信。本文公开的某些实施方案提供了包括本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物的化合物或组合物。此类化合物或组合物(例如药物、营养或食品组合物)可用于治疗、减少、预防和/或改善疲劳。在本发明的进一步方面,提供了本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物或包括本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物的化合物或组合物(例如药物、营养或食品组合物),其用于:在受试者中(a)治疗、减少、预防和/或改善受试者的疲劳,(b)改善或增加受试者的注意力/警觉性和/或(c)改善或增加自信。在某些实施方案中,受试者是人。在进一步优选的实施方案中,受试者是健康受试者,在更优选的实施方案中;受试者是健康的人。

[0158] 在本发明的进一步方面,提供了本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物或包括本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物的化合物或组合物(例如药物、营养或食品组合物),其用于(a)治疗、减少、预防和/或改善疲劳;(b)提高或提高注意力/警觉性和/或(c)提高或提高自信。在某些实施方案中,受试者是人。在进一步优选的实施方案中,受试者是健康受试者,在更优选的实施方案中;受试者是健康的人。

[0159] 在某些实施方案中,提供了本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物或包括本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物的化合物或组合物用于(a)治疗、减少、预防和/或改善受试者的疲劳,(b)改善或增加受试者的注意力/警觉性和/或(c)改善或增加受试者的自信的用途。在某些实施方案中,受试者是人。

[0160] 某些实施方案提供用于通过向受试者施用化合物或组合物来在受试者中(a)治

疗、减少、预防和/或改善疲劳, (b) 改善或增加注意力/警觉性和/或 (c) 改善或增加自信或其症状的方法、化合物和组合物(例如药物、营养或食品组合物), 其中化合物或组合物(例如药物、营养或食品组合物) 包括本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物。

[0161] 在本发明的另一个可选方面, 提供了 (a) 治疗、减少、预防和/或改善疲劳; (b) 改善或增加注意力/警觉性, 和/或 (c) 改善或增加自信的方法, 包括施用有效量的本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物或包括本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物的化合物或组合物(例如药物、营养或食品组合物) 至有需要的受试者。在某些实施方案中, 受试者是人。在进一步优选的实施方案中, 受试者是健康受试者, 在更优选的实施方案中; 受试者是健康的人。

[0162] 在本发明的另一个方面, 提供了本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物或包括本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物的化合物或组合物在制造或制备药物或营养组合物中的用途, 所述药物或营养组合物用于: (a) 治疗、减少、预防和/或改善疲劳; (b) 改善注意力/警觉性, 和/或 (c) 改善或增加受试者的自信。在某些实施方案中, 受试者是人。在进一步优选的实施方案中, 受试者是健康受试者, 在更优选的实施方案中; 受试者是健康的人。

[0163] 在进一步的实施方案中, 提供了治疗、预防、延迟或改善患有疲劳或有患有疲劳的风险的受试者的疲劳的方法, 包括施用本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物或包含AG提取物的组合物(例如药物、营养或食品组合物) 至受试者, 从而预防、延迟或改善受试者的疲劳。在某些实施方案中, 受试者是人。在进一步优选的实施方案中, 受试者是健康受试者, 在更优选的实施方案中; 受试者是健康的人。在另一个实施方案中, 受试者不健康并且疲劳与医学病况有关。

[0164] 在上述用途和方法的另一个实施方案中, 受试者患有以下医学病况中的一种或多种: 贫血、关节炎、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、感染(如感冒和流感)、艾迪生病、甲状腺功能减退或不活跃的甲状腺、甲状腺功能亢进或过度活跃的甲状腺、睡眠障碍(如失眠)、进食障碍(如厌食)、自身免疫性疾病、充血性心脏病、癌症、糖尿病、肾病、肝病、慢性阻塞性肺病(COPD)、衰老、神经精神疾病如抑郁和焦虑、神经退行性疾病如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病或肺气肿。

[0165] 在前述用途和方法的另一个实施方案中, 疲劳与以下医学病况中的一种或多种有关: 贫血、关节炎、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、感染(如感冒和流感)、艾迪生病、甲状腺功能减退或不活跃的甲状腺、甲状腺功能亢进或过度活跃的甲状腺、睡眠障碍(如失眠)、进食障碍(如厌食)、自身免疫性疾病、充血性心脏病、癌症、糖尿病、肾病、肝病、慢性阻塞性肺病(COPD)、衰老、神经精神疾病如抑郁和焦虑、神经退行性疾病如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病或肺气肿。

[0166] 在某些实施方案中, 疲劳的治疗、减少、预防和/或改善是由于困倦、疲倦、迟钝和/或昏昏欲睡的感觉的治疗、减少、预防和/或改善。

[0167] 通常, 本发明的提取物可以减少困倦或疲倦的感觉(如图9所示)。因此, 在本发明的一个方面, 提供了本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物或包括本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物的化合物或组合物, 用于:

[0168] a) 减少困倦的感觉,

[0169] b) 减少疲倦的感觉,

[0170] c) 减少迟钝的感觉,和/或

[0171] d) 减少昏昏欲睡的感觉

[0172] 在前述用途和方法的另一个实施方案中,注意力和/或警觉性问题与以下一种或多种医学病况有关:贫血、关节炎、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、感染如感冒和流感、艾迪生病、甲状腺功能减退或不活跃的甲状腺、甲状腺功能亢进或过度活跃的甲状腺、睡眠障碍如失眠、进食障碍如厌食、自身免疫性疾病、充血性心脏病、癌症、糖尿病、肾病、肝病、慢性阻塞性肺病(COPD)、衰老、神经精神疾病如抑郁和焦虑、神经退行性疾病如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病或肺气肿。

[0173] 本发明的提取物还可以提高受试者的自信。通常,本发明的提取物可以增加自信或无畏的感觉(如图10所示)。

[0174] 在前述用途和方法的另一个实施方案中,自信问题或自信下降与以下一种或多种医学病况有关:贫血、关节炎、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、感染如感冒和流感、艾迪生病、甲状腺功能减退或不活跃的甲状腺、甲状腺功能亢进或过度活跃的甲状腺、睡眠障碍如失眠、进食障碍如厌食、自身免疫性疾病、充血性心脏病、癌症、糖尿病、肾病、肝病、慢性阻塞性肺病(COPD)、衰老、神经精神疾病如抑郁和焦虑、神经退行性疾病如精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森病或肺气肿。

[0175] 在某些实施方案中,自信的改善是由于自豪的感的增加、坚强的感的增加、有信心的感的增加、无畏的感的增加和/或大胆的感的增加。

[0176] 因此,在本发明的一个方面,提供了本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物或包含西洋参提取物的化合物或组合物,用于:

[0177] a) 增加自豪的感觉,

[0178] b) 增加坚强的感觉,

[0179] c) 增加有信心的感觉,

[0180] d) 增加大胆的感觉,

[0181] e) 增加无畏的感觉和/或

[0182] f) 增加大胆的感觉

[0183] 为避免疑义,在本文所述的用途和方法的特定实施方案中,本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物可包含(或基本上由其组成/由其组成)以下化合物(人参皂苷):提取物中按重量计约3%至约100%,例如3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%至约95%、85%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、40%、35%、30%、25%、20%、15%或10%的总人参皂苷。

[0184] 在一个优选的实施方案中,本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物中的总人参皂苷为约9%至约15%重量,在一个更优选的实施例中,总人参皂苷为约10%至约13%重量。

[0185] 为避免疑义,在本文所述的用途和方法的特定实施方案中,本发明的包含人参皂苷的组合物或本发明的提取物可以包含(或基本上由其组成/由其组成)以下化合物(人参皂苷):

[0186] a) 按重量计约0.01%至约0.8%的Rg1,例如按重量计约0.05%至约0.4%,优选例

如按重量计约0.1%至约0.4%) b) 按重量计约0.1%至约5%的Re, 例如按重量计约0.4%至约4%, 优选例如按重量计约0.8%至约3.5%

[0187] b) 按重量计约1%至约10%的Rb1, 例如按重量计约3%至约8%, 优选按重量计约4%至约7%

[0188] c) 按重量计约0.05至约5%的Rc, 例如按重量计约0.1至约4%, 优选例如按重量计约0.5至约3.52%

[0189] d) 按重量计约0.05至约3%的Rb2, 例如按重量计约0.1至约2%, 优选例如按重量计约0.2至约1.5%, 和/或

[0190] e) 按重量计约0.5至约5%的Rd, 例如按重量计约0.7至约4%, 优选例如按重量计约0.9至约3%

[0191] 在本文所述的用途和方法的一个优选实施方案中, 本发明的包含人参皂苷的组合物或AG提取物含有约10%至13%、优选约10%的人参皂苷, 具体的人参皂苷浓度为: 按重量计约0.1%至0.4%, 优选0.36%的Rg1, 0.8%至3.5%, 优选1.6%的Re, 4%至7%, 优选4.8%的Rb1, 0.5%至3.5%, 优选1.6%的Rc, 0.2%至1.5%, 优选0.4%的Rb2, 和/或0.9%至3%, 优选1.4%的Rd。

[0192] 除非本文另有说明, 否则所列重量百分比均基于获得的(干)提取物的总重量。

[0193] 为避免疑义, 在本文所述的用途和方法的特定实施方案中, 本发明的包含人参皂苷的组合物或本发明的AG提取物可以包含(或基本上由其组成/由其组成)以下化合物(人参皂苷):

[0194] a) Rg1: 总人参皂苷的按重量计约0.5%至约8%, 例如总人参皂苷的按重量计约1%至约4%, 优选例如总人参皂苷的按重量计约3%至约4%

[0195] b) Re: 总人参皂苷的按重量计约5%至约50%, 例如总人参皂苷的按重量计约10%至约35%, 优选例如总人参皂苷的按重量计约12%至约20%

[0196] c) Rb1: 总人参皂苷的按重量计约10%至约100%, 例如总人参皂苷的按重量计约30%至约80%, 优选例如总人参皂苷的按重量计约40%至约60%

[0197] d) Rc: 总人参皂苷的按重量计约1%至约40%, 例如总人参皂苷的按重量计约5%至约35%, 优选例如总人参皂苷的按重量计约10%至约20%

[0198] e) Rb2: 总人参皂苷的按重量计约1%至约20%, 例如总人参皂苷的按重量计约2%至约10%, 优选例如总人参皂苷的按重量计约2%至约5%, 和/或

[0199] f) Rd: 总人参皂苷的按重量计约5%至约50%, 例如总人参皂苷的按重量计约7%至约30%, 优选地总人参皂苷的按重量计约10%至约20%。

[0200] 在本文所述的方法和用途的一个优选实施方案中, AG提取物含有: 总人参皂苷的按重量计约3%至4%, 优选总人参皂苷的按重量计3.6%的Rg1, 总人参皂苷的按重量计12%至17%, 优选总人参皂苷的按重量计16%的Re, 总人参皂苷的按重量计40%至50%, 优选总人参皂苷的按重量计48%的Rb1, 总人参皂苷的按重量计12%至17%, 优选总人参皂苷的按重量计16%的Rc, 总人参皂苷的按重量计2%至5%, 优选总人参皂苷的按重量计4%的Rb2, 和/或总人参皂苷的按重量计12%至15%, 优选总人参皂苷的按重量计14%的Rd。

[0201] 此外, 为避免疑义, 西洋参(AG)提取物可以是本文所述的组合物(例如药物、营养或食品组合物)的形式。

[0202] 在本文所述的本发明的用途或方法的特定实施方案中,本发明的包含人参皂苷的组合物或提取物或包括本发明的包含人参皂苷的组合物或AG提取物的组合物以约100mg/天至约2000mg/天,或约500mg/天至约1500mg/天,或约200至约1000mg/天的量施用。在一个优选的实施方案中,该量为约100mg/天至600mg/天,约100mg至约400mg,例如200mg/天。在任何情况下,医学从业者或其他技术人员将能够常规地确定最适合个体患者的实际剂量。上述剂量是平均情况的示例;当然,可能存在需要更高或更低剂量范围的个别情况,这些都在本发明的范围内。

[0203] 本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物或包含所述本发明的包含人参皂苷的组合物或AG提取物的组合物可以以约0.11至约10mg/kg体重,例如2.5mg/kg至约6mg/kg体重或约3mg/kg的量提供人参皂苷。

[0204] 在一个优选的实施方案中,本发明的包含人参皂苷的组合物或西洋参提取物或组合物(例如药物、营养或食品组合物)是长期施用的。通常,在本文所述的本发明的方法的用途中,本发明的包含人参皂苷的组合物或AG提取物或包含本发明的包含人参皂苷的组合物或AG提取物的组合物的施用期为超过2天、超过3天、超过4天、超过5天、超过6天、超过7天;超过1周、超过2周、超过3周、超过4周、超过5周、超过6周、超过7周、超过8周、超过9周、超过10周、超过1个月、超过2个月、超过3个月、超过4个月、超过5个月、超过6个月、超过7个月、超过8个月、超过9个月、超过10个月、超过11个月或超过12个月。

[0205] 如本文所用,术语“受试者”和“患者”可以互换使用并且包括哺乳动物物种(特别是人类)。

[0206] “哺乳动物”是指人类或非人类动物,包括但不限于小鼠、大鼠、兔、狗、猫、猪和非人类灵长类动物,包括但不限于猴子和黑猩猩。

[0207] 如本文所用,术语“治疗有效量”可以指本发明的提取物或本发明的包含西洋参提取物的组合物的量,其赋予所治疗的患者治疗效果(例如足以治疗或防止疲劳的量)。效果可能是客观的(即可以通过一些测试或标记来衡量)或主观的(即受试者给出效果的指示或感觉到效果)。

[0208] 如本文所用,术语“治疗”(并且类似地,“医治”)在医学领域具有其正常含义。特别地,该术语可以指实现与疾病或病症(例如肥胖症)相关的一种或多种临床症状的严重程度的降低,如可以使用本领域技术人员已知的技术来确定(例如,通过医生),和/或减缓疾病或病症的进展(即增加疾病或病症进展到更严重状态所需的时间,例如,与未如此治疗的患者中预期消耗的时间相比)。如本文所用,术语“预防”(并且类似地,“防止”)包括提及疾病或病症的预防(反之亦然)。特别地,该术语可以指实现患者(或健康受试者)发展病况的可能性的降低(例如,降低至少10%,例如降低至少20%、30%或40%,例如降低至少50%)。

[0209] 为避免疑义,在本发明的上下文中,术语“治疗”和“预防”包括有需要的受试者/患者的治疗性或姑息性治疗,以及易患相关疾病状态的患者的预防性治疗和/或诊断。

[0210] 如本文所用,与医学病况相关,术语“减少”可以指使观察到的量更小或尺寸减小(即减少受试者的疲劳)。

[0211] “施用”或“给药”是指将本文提供的化合物或组合物引入个体以执行其预期功能的途径。可以使用的施用途径的实例包括但不限于口服、肠胃外施用,例如皮下、静脉内或肌肉内注射或输注等。

[0212] “改善”或“减轻”是指相关疾病、病症或病况的至少一个指标、体征或症状的改善或减轻。在某些实施方案中,改善包括延迟或减缓病况或疾病的一种或多种指标的进展或严重性。指标的进展或严重性可以通过本领域技术人员已知的主观或客观测量来确定。

[0213] “健康受试者”是指不知道患有任何重大疾病并且对应于一般群体的个体。

[0214] 附图简要说明

[0215] 图1:Cereboost长期研究的研究设计。

[0216] 图2a:4和6小时后,与安慰剂相比,Cereboost改善了正确反应的比例。

[0217] 图2b:2小时后,与安慰剂相比,Cereboost改善了反应时间

[0218] 图3a:2、4和6小时后,与安慰剂相比,Cereboost改善了正确反应的比例

[0219] 图3b:2、4和6小时后,与安慰剂相比,Cereboost改善了反应时间

[0220] 图4:4小时后,与安慰剂相比,Cereboost改善了正确反应的比例

[0221] 图5:4小时后,与安慰剂相比,Cereboost改善了反应时间

[0222] 图6.6A:在急性2中6小时后,与安慰剂和与急性1相比,Cereboost改善了正确反应的比例。6B:在急性2中4小时后,与安慰剂和急性1相比,Cereboost改善了反应时间。

[0223] 图7:与安慰剂相比,长期Cereboost摄入改善了正确反应的比例

[0224] 图8:与安慰剂相比,长期Cereboost摄入限制了错误数量

[0225] 图9a、b和c:长期Cereboost摄入减少一系列认知要求高的任务之前、期间和之后的疲劳

[0226] 图10:长期Cereboost摄入增加自信。

[0227] 图11:长期Cereboost摄入增加愉悦

## 实施例

[0228] 研究设计

[0229] 该实验的目的是评估对健康成人 (n=60) 摄入200mg名为Cereboost的美国人参提取物对注意力/警觉性和情绪的影响。情绪被定义为参与者在特定时间的感觉:充满活力、自信、悲伤、敌对、害羞。

[0230] 本研究中使用的美国人参提取物 (Cereboost) 的总人参皂苷含量为约10%至12% (HPLC)。特定人参皂苷的浓度为:按重量计提取物的0.1到0.4%的Rg1,0.4到3.5%的R2,Rf不可检测,4到7%的Rb1,0.5到3.5%的Rc,0.2到1.5%的Rb2和0.9至3%的Rd。提取物不含五氯硝基苯,并且粒径小于250微米。

[0231] 研究设计如图1所示。

[0232] 招募到研究后,参与者 (N=60) 开始了为期一周的“磨合”阶段,其中他们完成了食物频率问卷,以衡量他们的习惯性饮食,并参加了实验室的认知任务组的初步“练习”期。此后,他们在2周的时间内到实验室进行了另外两天的测试。在第一个测试日(急性1,基线),参与者以禁食状态到达实验室,在那里他们收到标准早餐,然后是一系列认知和情绪任务。然后对受试者进行分配的干预,并在6小时内每隔两小时对任务组进行重新测试(急性1,结果相对基线)。在离开实验室之前,参与者被给予足够的胶囊,以便在接下来的13天每天早上与他们的早餐一起服用1粒胶囊/天的分配干预。治疗2周后,受试者返回实验室并重复第1天的测试程序——基线测试期以评估14天治疗对认知的影响(长期结果相对基线急性1和

急性2基线评分),然后在给药后2、4和6小时施用其分配的干预和测试期的最终剂量,以评估耐受性的影响(急性2,结果相对基线2)。对于所有测试期,使用计算机化测试组来评估对认知功能和情绪的影响。任务包括:

[0233] 1) 现在正面和负面影响时间表(PANAS-NOW):

[0234] 正面和负面影响量表(PANAS-N)将用于检查认知任务组开始和结束时的情绪状态。它被认为是非临床群体的可靠衡量标准(Crawford, J.R., & Henry, J.D. (2004). The Positive and Negative Affect Schedule (PANAS): Construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *British journal of clinical psychology*, 43 (3), 245-265.)。参与者被要求在从“非常轻微”到“非常多”的5点李克特量表上对他们经历的20种情绪中每一种的程度进行评分。呈现的情感词的一半涉及负面情绪(苦恼、沮丧、内疚、羞愧、敌对、易怒、紧张、战战兢兢、恐惧、害怕),另一半是正面情绪(感兴趣、警觉、专心、兴奋、热情、鼓舞、自豪、坚定、坚强、积极)。PANAS-X将用于测量特征情绪。此外,将使用从1到9的视觉模拟量表在认知期之前和之后评估疲劳1和2,

[0235] 2) 立即和延迟单词回忆,

[0236] 使用Scholey等人,(2010) (Scholey, A., Ossoukhova, A., Owen, L., Ibarra, A., Pipingas, A., He, K., ... & Stough, C. (2010). Effects of American ginseng (*Panax quinquefolius*) on neurocognitive function: an acute, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Psychopharmacology*, 212 (3), 345-356.)中概述的方法,将以每秒1个单词的速度给参与者提供15个单词的序列。然后,参与者将有60秒的时间尽可能多地输入这些单词,并将结果分数记录为准确率。立即单词回忆任务后大约35分钟,参与者将有60秒的时间写下他们可以从立即单词回忆测试中记住的尽可能多的项目。

[0237] 3) Corsi阻塞任务,

[0238] 此任务检查视觉空间记忆。九个相同的方块随机排列在屏幕上。参与者观察两到九个块的空间序列。任务期间呈现的每个序列长度的四个版本。任务是在每次演示后立即通过按下屏幕上的相关方块来重现序列。因变量是以正确顺序指出的块数。每次都呈现一个新颖的序列,其顺序将在参与者之间进行平衡。

[0239] 4) 快速视觉信息处理任务(RVIP),

[0240] 该任务将评估注意力过程。在此任务中,屏幕上一次一个地显示一系列数字,以100/min的速度快速连续地显示。参与者必须检查三个连续偶数或三个连续奇数的序列的连续系列。一旦他们检测到序列字符串,参与者必须通过尽快按空格键做出响应。每分钟最多显示8个正确的目标字符串,任务将持续大约6分钟。该任务将针对准确性进行评分。

[0241] 5) 改进的注意力网络任务(MANT),

[0242] 该任务检查执行功能、注意力和抑制。在此任务中,参与者必须响应中心呈现的箭头,通过按键盘上的相应键指向左侧或右侧。中心箭头的两侧是指向相同(一致)或相反(不一致)方向的箭头。为了有效地执行任务,参与者必须忽略侧翼箭头。先前的研究发现,与一致试验相比,由于不一致的箭头相互干扰,参与者在不一致的试验中表现出更大的延迟和更多的错误。对一致试验的响应延迟反映了处理速度,而不一致试验期间的干扰量表明对干扰的敏感性。

[0243] 6) 任务切换任务 (TST)。

[0244] 该任务测量执行功能和注意力。参与者观看有8个等间距半径的圆,其中2形成粗等分线。数字从一组1-4和6-9中随机选择,并按顺时针方向顺序显示。高于或低于5的响应用于粗线以下的试验,而偶数或奇数用于线以上的数字。获得了每次任务更改后第一次试验的准确度和响应时间的一般度量以及转换成本的具体度量。

[0245] 已使用线性混合模型对每个结果变量的数据进行分析,并进行事后分析以进一步研究变量之间的任何主要或交互作用。使用上述设计,可以进行三种比较:

[0246] 1) 评估Cereboost治疗的急性效果,比较测试第1天的基线表现与治疗2、4和6小时的表现(第1节相对第2、3和4节);

[0247] 2) 通过比较测试第14天基线的表现与治疗2、4和6小时的表现,评估长期治疗后Cereboost治疗的急性效果(第5节相对第6、7和8节)

[0248] 3) 通过比较没有或接受长期治疗的日子期间同一时间的急性表现来评估急性1与急性2之间的改善情况(第2节相对第6节;第3节相对第7节;第4节相对第8节)

[0249] 4) 通过比较测试第1天的基线表现与测试第14天的基线表现来评估重复Cereboost治疗的效果(即每天治疗2周后:(第1节相对第5节)

[0250] 结果

[0251] 1-急性1结果:

[0252] MANT任务:Cereboost已显示正确响应比例的增加和MANT中反应时间的改善(图2a和2b)。总体而言,与安慰剂相比,服用Cereboost的参与者反应更快、更准确,表现出更高的注意力和警觉性。

[0253] 2-急性2结果:

[0254] MANT任务:Cereboost已显示正确响应比例的增加和MANT中反应时间的改善(图3a和3b)

[0255] 总体而言,与安慰剂相比,服用Cereboost的参与者反应更快、更准确,表现出更高的注意力和警觉性。

[0256] CORSI任务:

[0257] Cereboost已显示在CORSI任务中正确反应的比例增加(图4)。总体而言,与安慰剂相比,服用Cereboost的参与者反应更准确,表现出更高的注意力和警觉性。有趣的是,4小时对应于出现在安慰剂组中但不是在Cereboost摄入后出现的餐后下降。

[0258] 切换任务:

[0259] Cereboost已显示切换任务中的反应时间增加(图5)

[0260] 总体而言,与安慰剂相比,服用Cereboost的参与者反应更快,表现出更高的注意力和警觉性。

[0261] 3-急性1相对急性2结果:

[0262] MANT任务:

[0263] 从急性1到急性2,Cereboost已显示MANT中正确反应比例的增加和反应时间的改善(图6a和6b)

[0264] 总体而言,与安慰剂相比,服用Cereboost的参与者反应更快、更准确,表现出更高的注意力和警觉性。这些改善因Cereboost预处理14天而增加,这帮助超越认知任务。

- [0265] 4-长期结果:
- [0266] MANT任务:长期Cereboost摄入已显示MANT中正确反应的比例增加(图7)
- [0267] 总体而言,与安慰剂相比,长期服用Cereboost的参与者反应更准确,表现出更高的注意力和警觉性。
- [0268] RVIP任务:长期Cereboost摄入已被证明限制RVIP任务中的错误数量(图8)。
- [0269] 总体而言,与安慰剂相比,长期服用Cereboost的参与者反应更准确,表现出更高的注意力和警觉性。
- [0270] 疲劳1和2/PANAS X疲劳任务:长期Cereboost摄入已被证明在一系列任务之前(疲劳1:图9a)、在任务期间(PANAS-X疲劳,测量感觉和情绪,例如:困倦、疲倦、迟钝、昏昏欲睡,图9b)和任务后(疲劳2:图9C)限制疲劳。
- [0271] 总体而言,与安慰剂相比,长期服用Cereboost的参与者感觉更有活力。
- [0272] PANAS X自信任务:长期Cereboost摄入已被证明增加自信,在PANAS-X感觉和情绪中重新组合,例如:自豪、坚强、自信、大胆、无畏、勇敢(图10)
- [0273] 总体而言,由于自信的增加,长期服用Cereboost的参与者感到更加自信和坚定。
- [0274] PANAS X愉悦任务:长期Cereboost摄入已被证明增加愉悦,在PANAS-X感觉和情绪中重新组合,例如:欢快、快乐、喜悦、高兴、热情、兴奋、活泼、精力充沛(图11)
- [0275] 总体而言,长期服用Cereboost的参与者感觉更快乐。

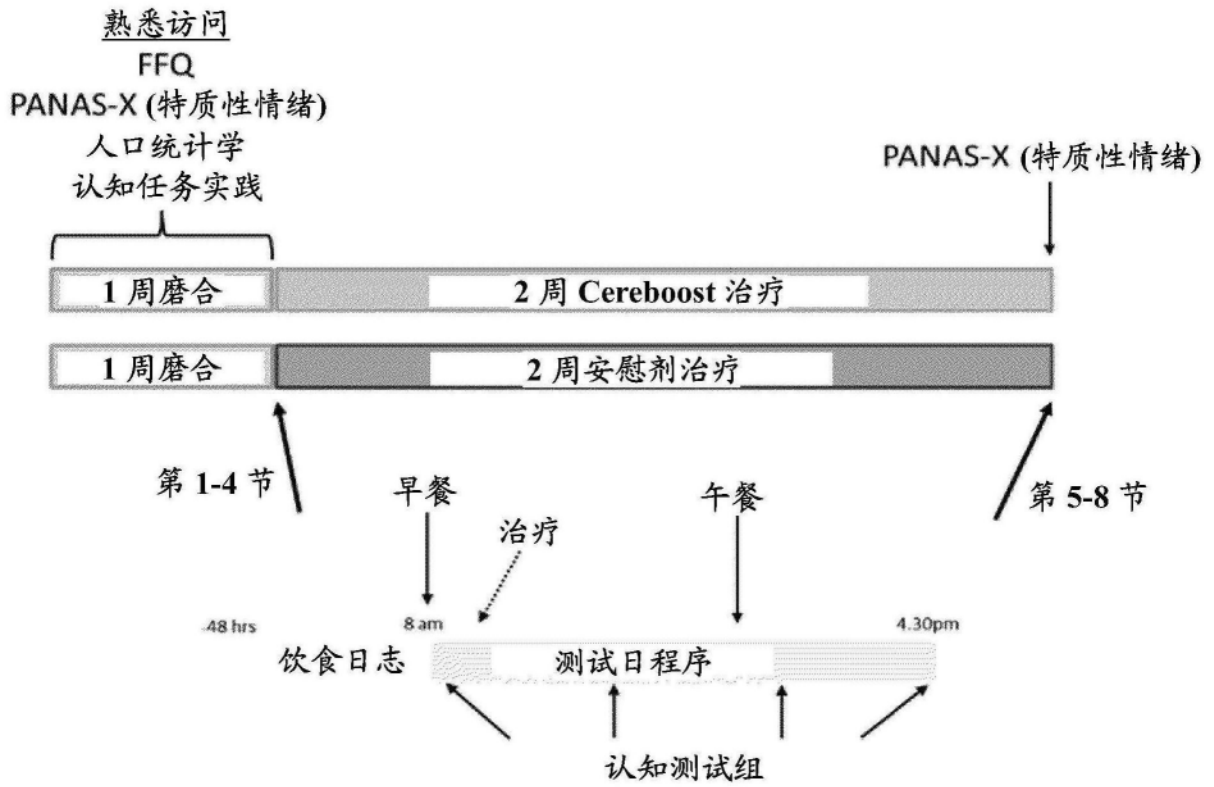


图1

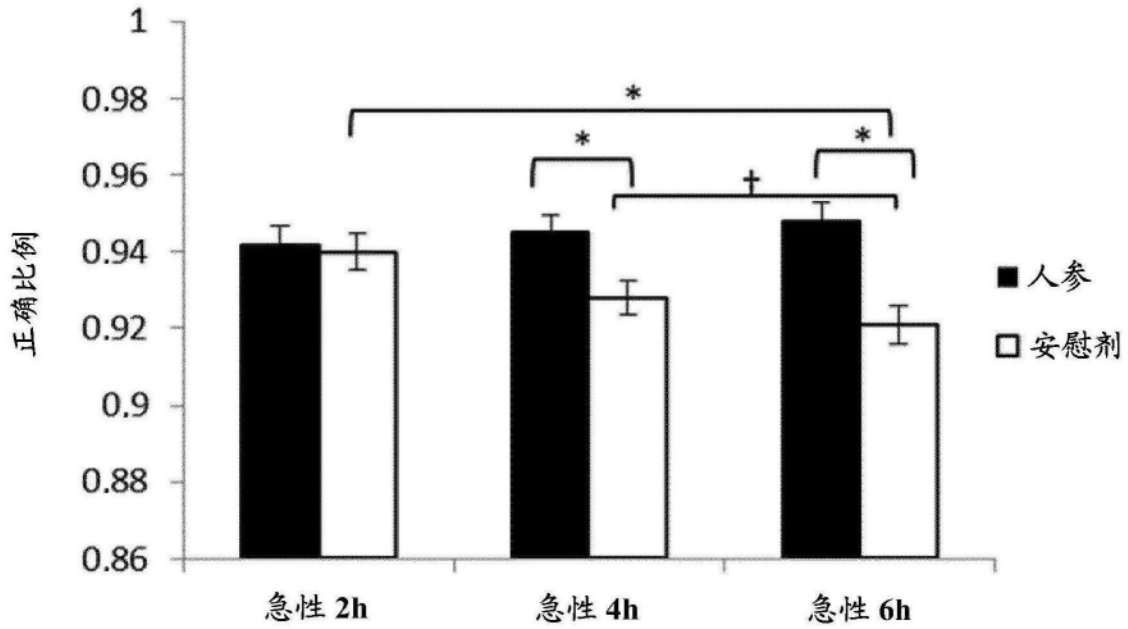


图2A

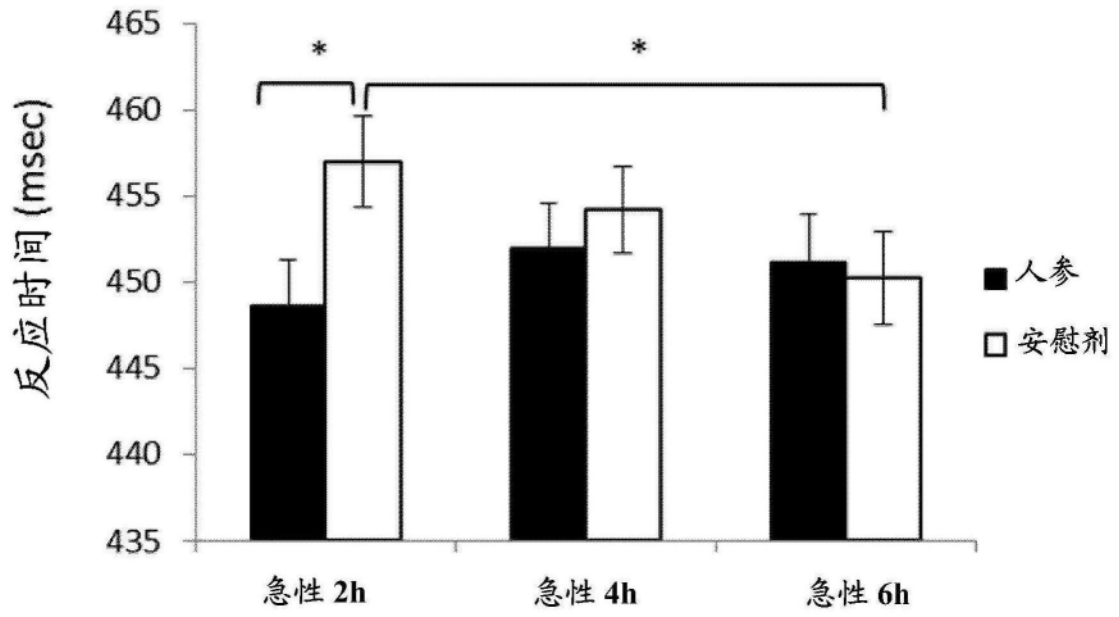


图2B

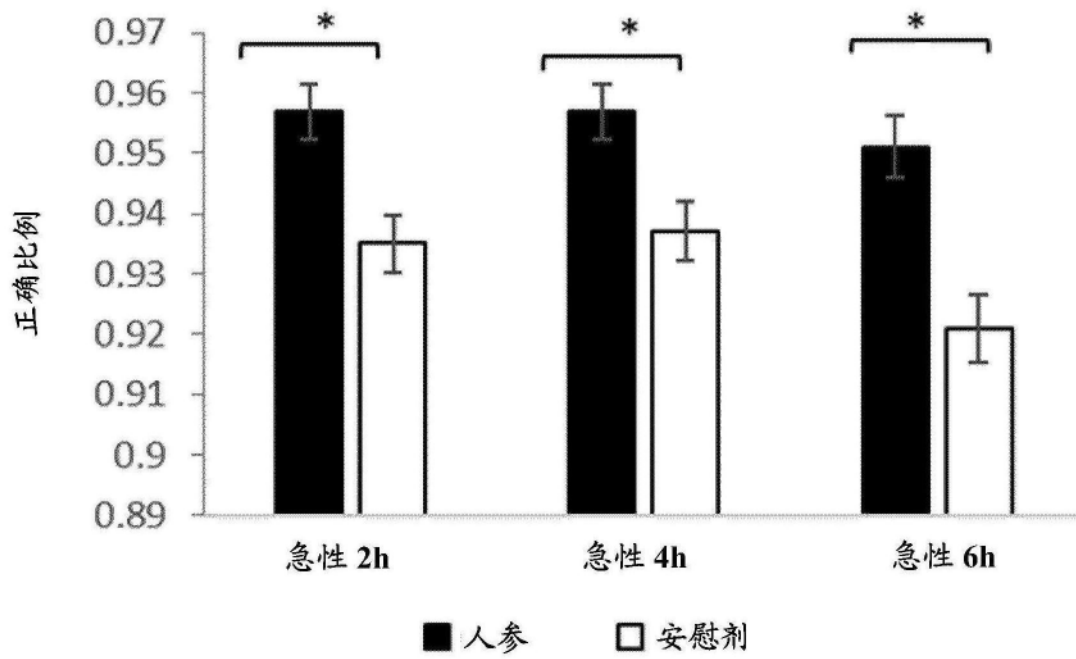


图3A

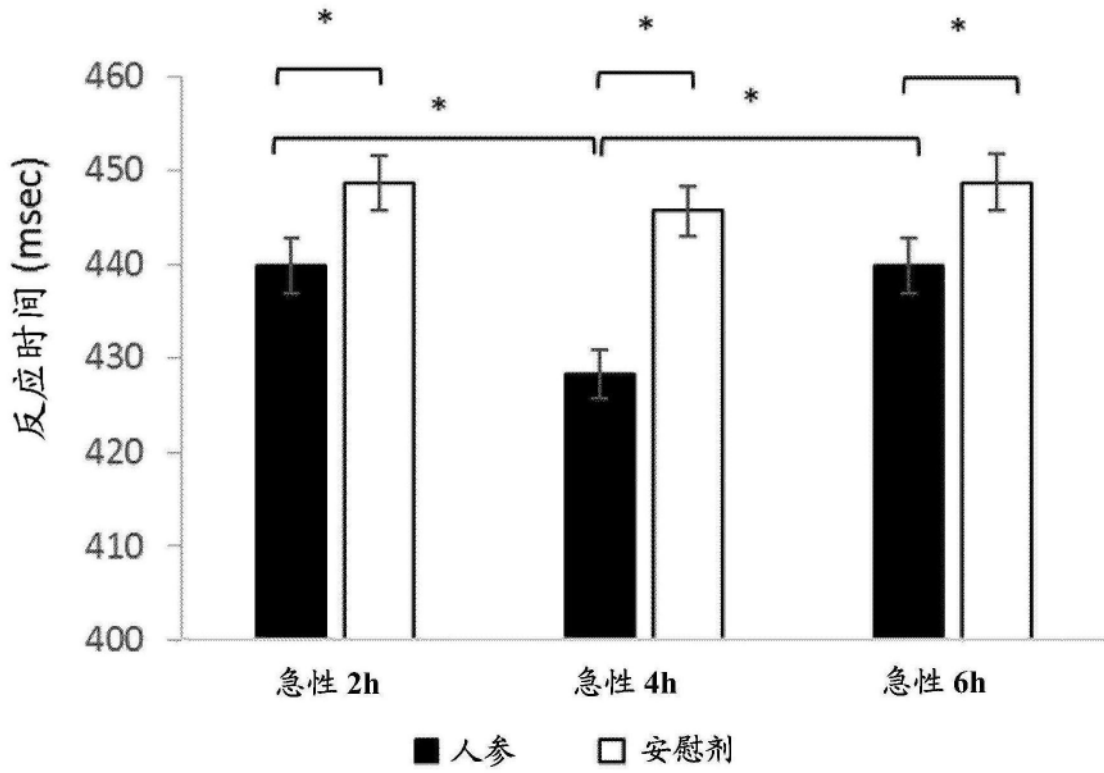


图3B

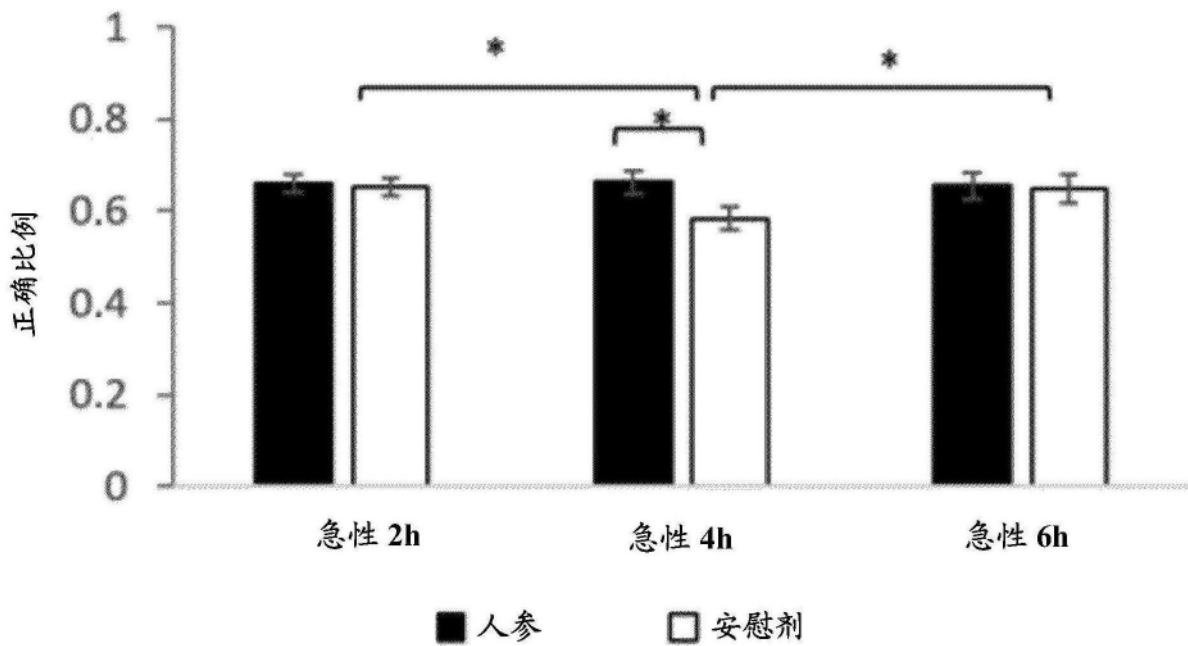


图4

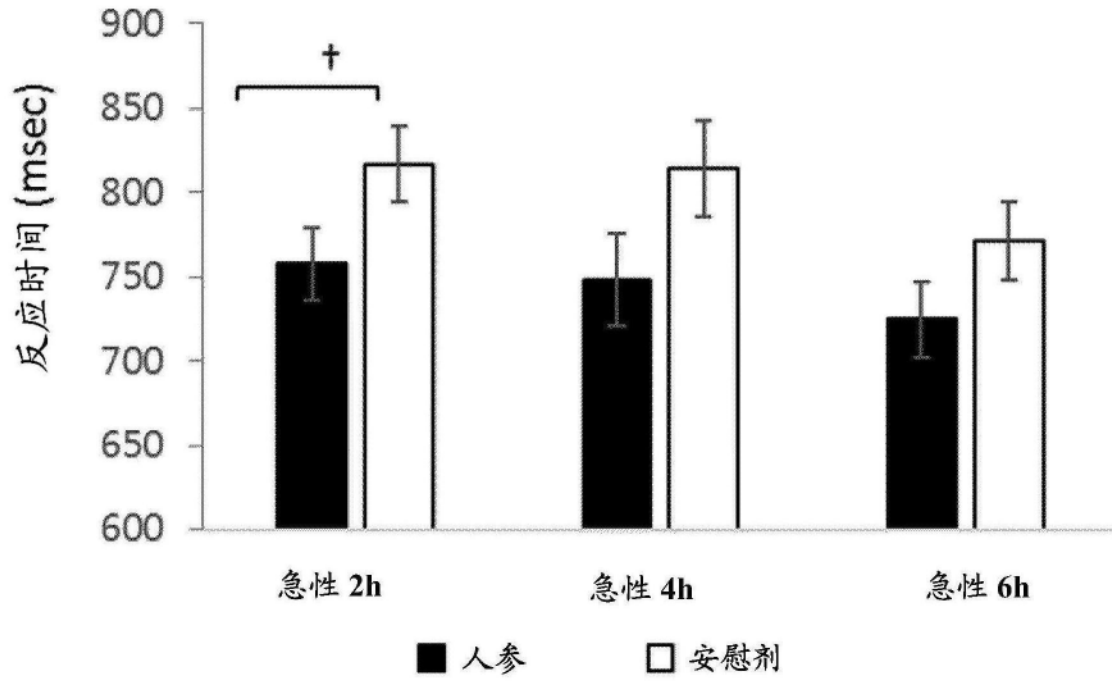


图5

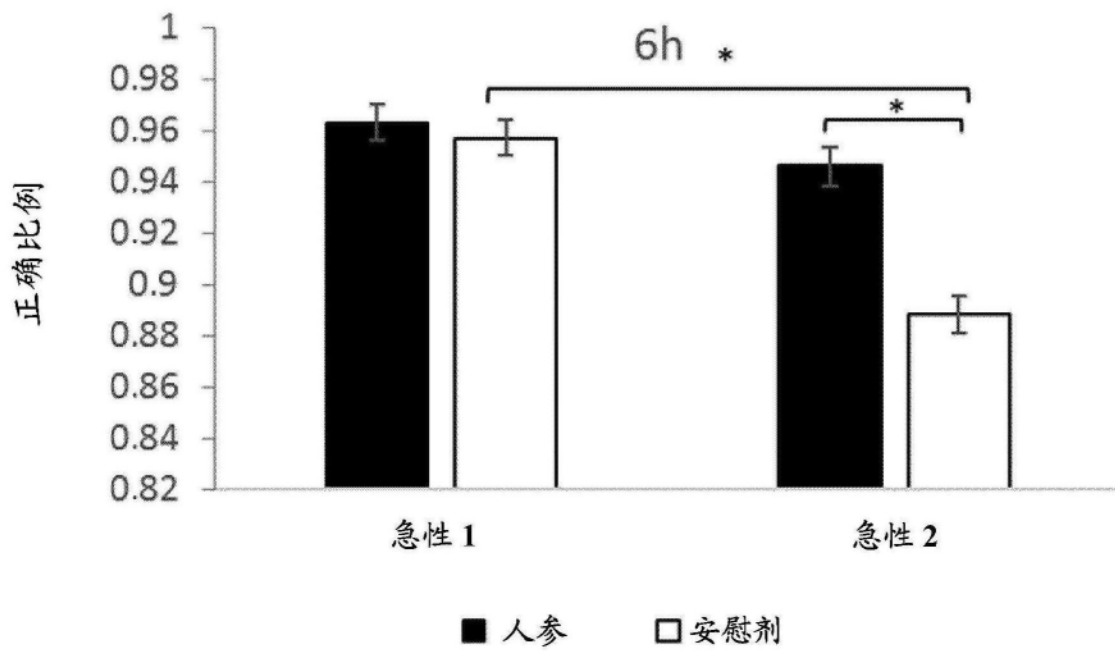


图6A

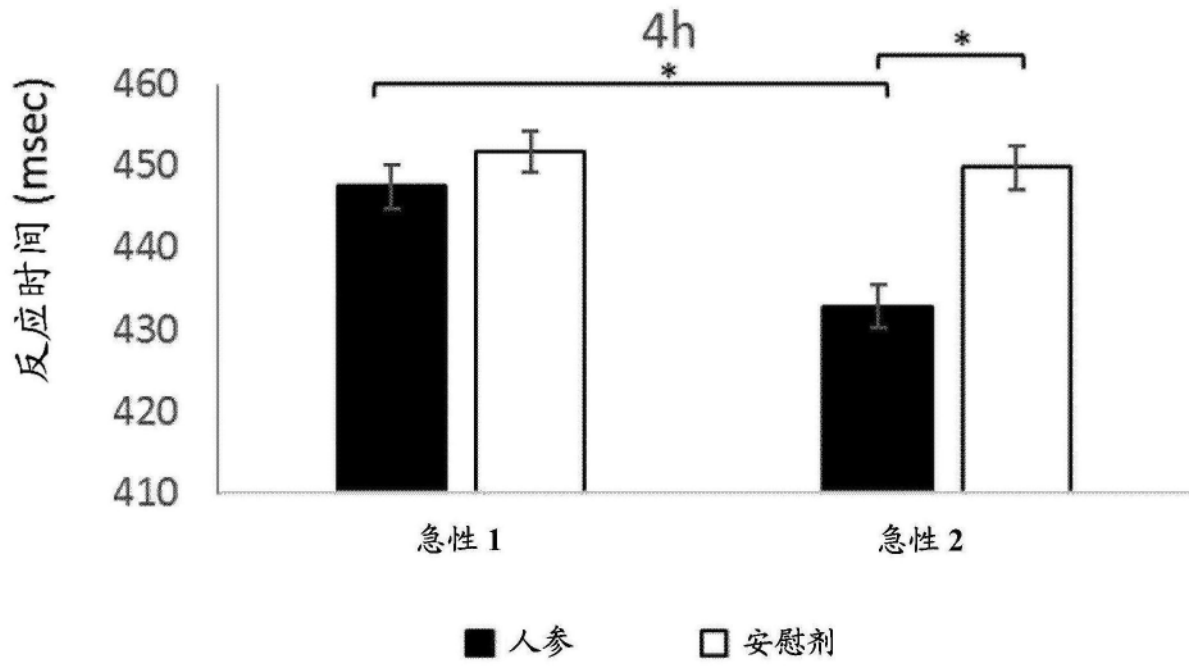


图6B

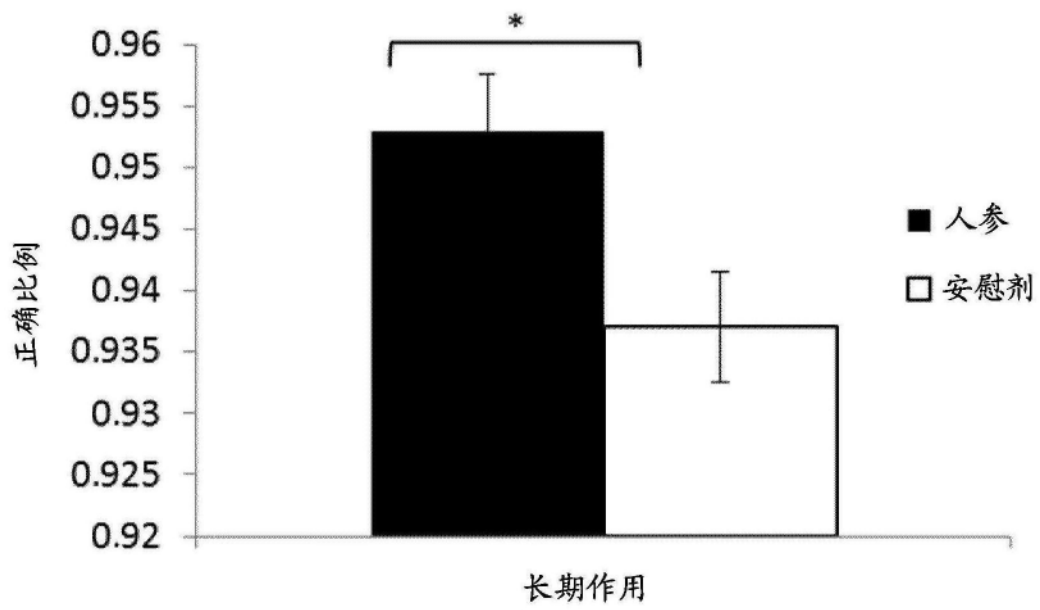


图7

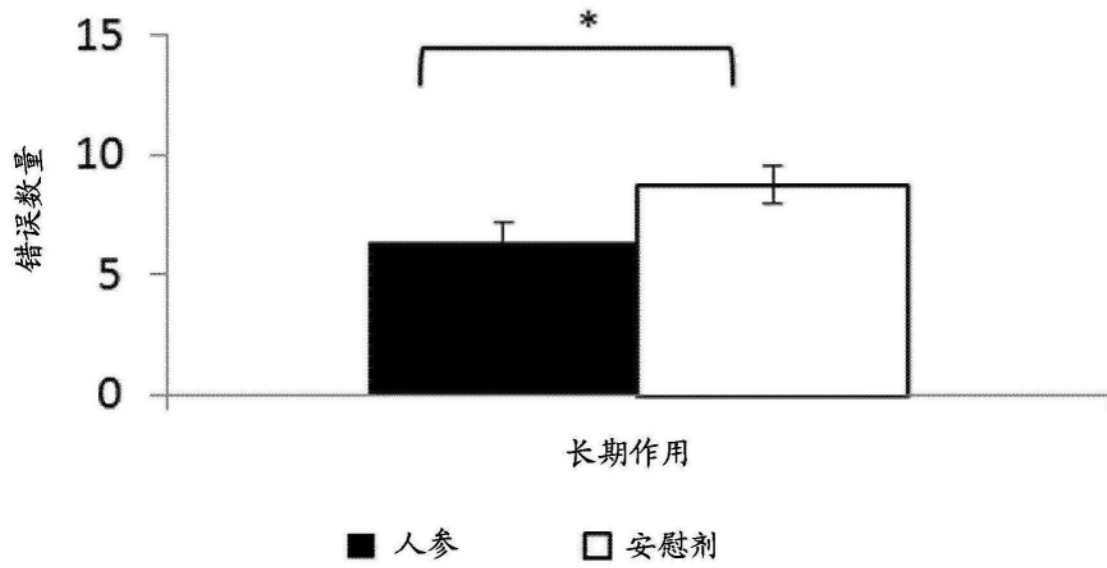


图8

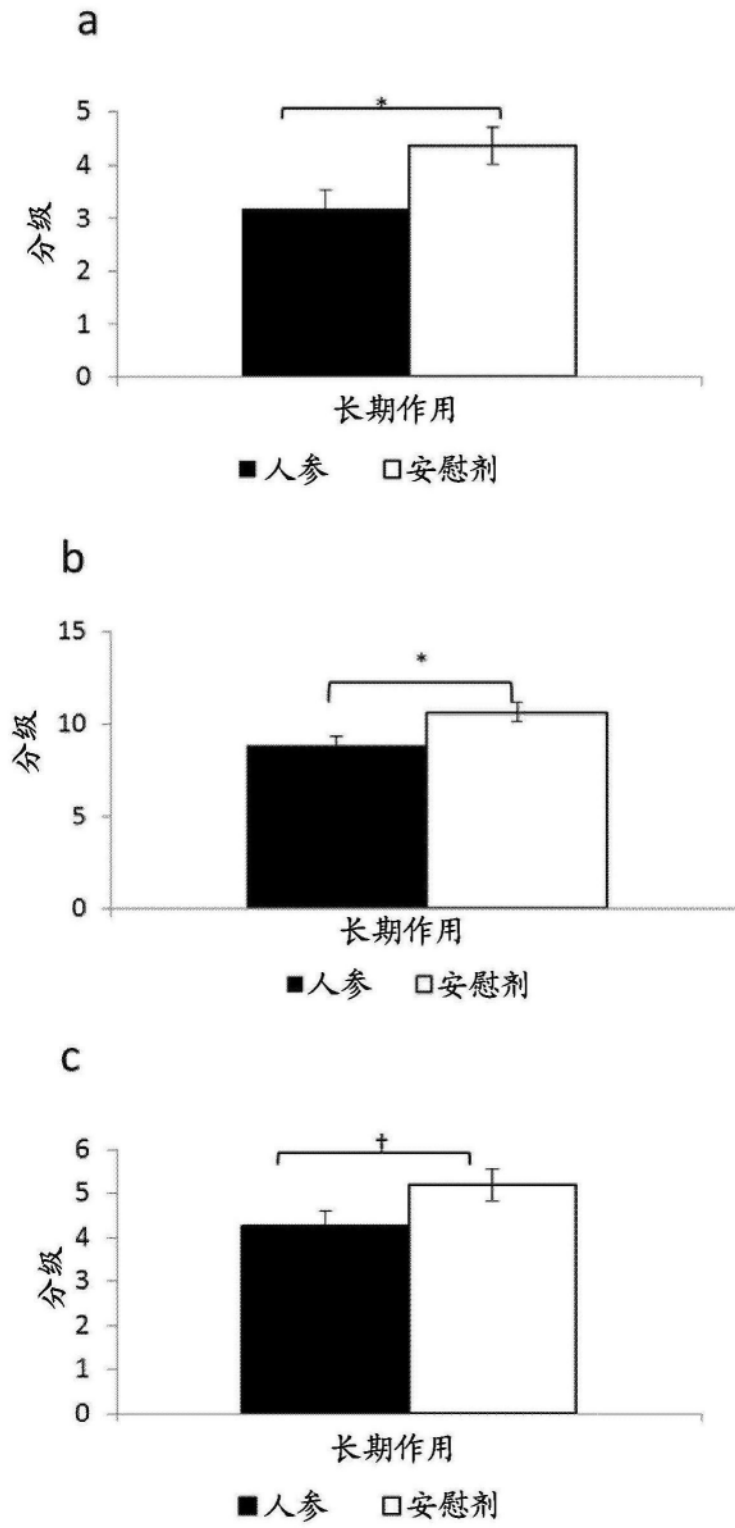


图9a, 9b和9c

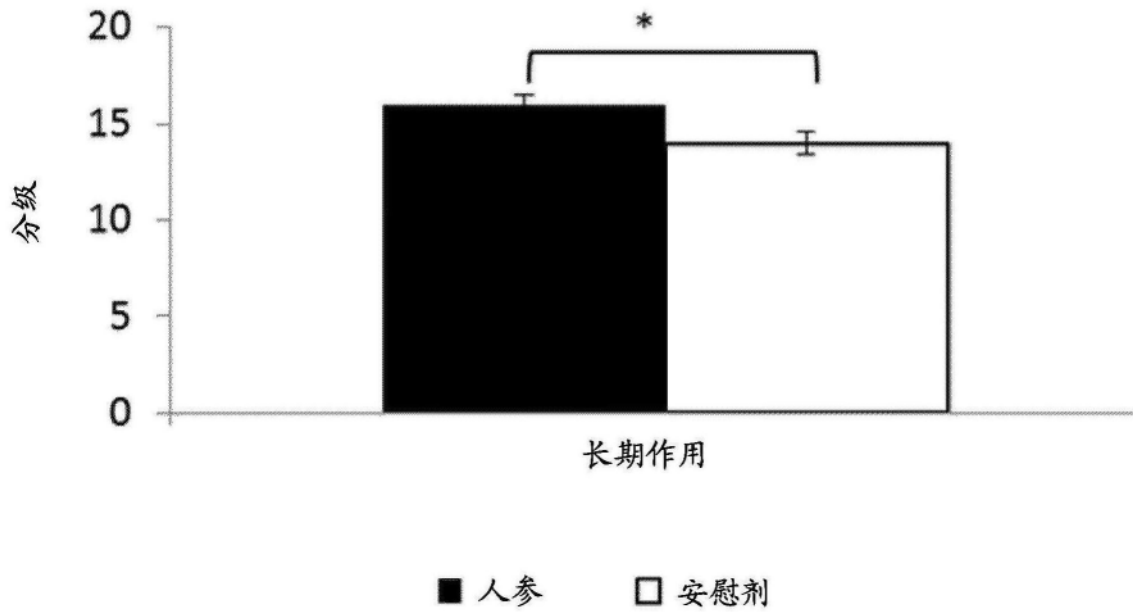


图10

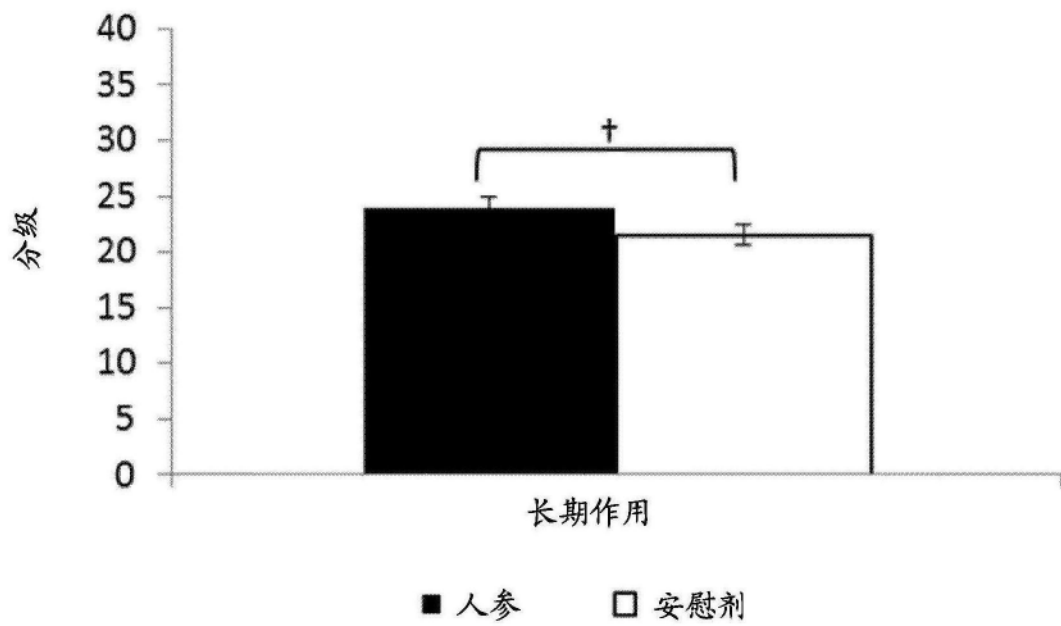


图11