(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109999044 B
(45)授权公告日 2020.06.09

(21)申请号 201910439018.4

(22)申请日 2019.05.24

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109999044 A

(43)申请公布日 2019.07.12

(73)专利权人 北京大学
地址 100080 北京市海淀区颐和园路5号

(72)发明人 郑瑞茂 王炳蔚 王俊博 苏志洁 刘佳瑞

(74)专利代理机构 北京高沃律师事务所 11569
代理人 薛红凡

(51)Int.Cl.
*A61K 31/585*(2006.01)
*A61K 31/7048*(2006.01)
*A61P 3/00*(2006.01)
*A61P 3/10*(2006.01)
*A61P 3/06*(2006.01)
*A61P 1/16*(2006.01)
*A61P 3/04*(2006.01)

审查员 石剑

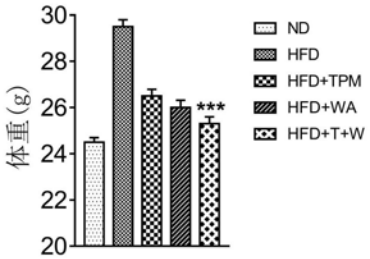
权利要求书1页 说明书4页 附图3页

(54)发明名称

一种含有醉茄素A的组合物及其应用

(57)摘要

本发明提供了一种含有醉茄素A的组合物，涉及医药技术领域。本发明所述组合物包括托吡酯和醉茄素A，所述托吡酯和醉茄素A的质量比为(1～25)×$10^3$:1。本发明通过托吡酯和醉茄素A联合应用，可降低两种药物的使用剂量，明显降低其副作用，同时能更显著的降低体重、提高胰岛素敏感性、优化脂质代谢。利用本发明的组合物在剂量减半时仍能起到显著降低体重，提高胰岛素敏感性、优化脂质代谢的作用。




CN 109999044 B

1.一种含有醉茄素A的组合物，其特征在于，由托吡酯和醉茄素A组成，所述托吡酯和醉茄素A的质量比为$20\times10^3$:1。

2.权利要求1所述的组合物在制备治疗高血脂症药物中的应用。

3.权利要求1所述的组合物在制备治疗肥胖药物中的应用。

4.权利要求1所述的组合物在制备治疗糖尿病药物中的应用。

5.根据权利要求2～4任意一项所述的应用，其特征在于，所述药物的剂型为片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、口服液和缓释剂中的任意一种。

# 一种含有醉茄素A的组合物及其应用

## 技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域，具体涉及一种含有醉茄素A的组合物及其应用。

## 背景技术

[0002] 随着人们生活水平不断提高，肥胖及其相关性疾病如糖尿病、高脂血症、脂肪肝、心脑血管病等这些以前常见于西方发达国家的与能量代谢相关的疾病，现在越来越成为威胁中国人群健康的重要疾病。此外，肥胖还是癌症的风险因素，尤其是结肠癌、直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、子宫癌和宫颈癌。据统计，目前中国成年人中超重和肥胖的发病率分别为30.6％和12.0％。

[0003] 代谢综合征，是一组以中心性肥胖、高血糖、高血脂、高血压等聚集发病、严重影响机体健康的临床症候群，它以多种代谢性疾病合并出现为临床特点，是一组在代谢上相互关联的危险因素的组合。其各个组分的发病机制很复杂，目前尚未充分了解，但中心性肥胖和胰岛素抵抗是被公认的重要的致病因素。

[0004] 肥胖是遗传因素和环境因素共同作用的结果，是由机体能量摄入超过能量消耗所造成的。肥胖与胰岛素有着密切的关系。研究证实肥胖本身即可引起胰岛素抵抗，而肥胖引起的机体慢性低度炎性状态又直接影响了胰岛功能和胰岛素信号传递。目前临床上用于治疗肥胖和相关障碍的策略包括限制饮食、增加运动、药物学途径乃至手术，其选择取决于患者试图取得的减肥成度以及个体肥胖严重程度。然而，仅有一小部分人通过限制饮食和运动能维持长期的体重减轻，此外，虽然手术治疗效果明显，但手术风险还是让很多人望而却步，因此，减肥的困难性导致越来越关注其他治疗途径，尤其是药物干预和治疗。

## 发明内容

[0005] 有鉴于此，本发明的目的在于一种含有醉茄素A的组合物及其应用。本发明提供的含有醉茄素A的组合物能够用于治疗肥胖及代谢综合征，对减重、降糖和改善脂质代谢有显著效果。

[0006] 为了实现上述发明目的，本发明提供以下技术方案：

[0007] 本发明提供了一种含有醉茄素A的组合物，包括托吡酯和醉茄素A，所述托吡酯和醉茄素A的质量比为$(1\sim25)\times10^3$:1。

[0008] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备治疗代谢综合征药物中的应用。

[0009] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备降血糖药物中的应用。

[0010] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备降血清和肝脏甘油三脂药物中的应用。

[0011] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备降血清胆固醇药物中的应用。

[0012] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备降天冬氨酸转氨酶和降丙氨酸转氨酶药物中的应用。

[0013] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备治疗脂肪肝药物中的应用。

[0014] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备治疗肥胖药物中的应用。

[0015] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备治疗糖尿病药物中的应用。

[0016] 优选地，所述药物的剂型包括片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、口服液和缓释剂。

[0017] 本发明提供了一种含有醉茄素A的组合物及其应用。本发明采用高脂喂养建模的肥胖小鼠作为研究对象，由实施例1的实验结果可知，利用本发明的组合物在剂量减半时仍能起到显著降低体重，提高胰岛素敏感性、优化脂质代谢的作用。通过联合应用，可降低两种药物的使用剂量，明显降低其副作用，同时能更显著的降低体重、提高胰岛素敏感性、优化脂质代谢。

## 附图说明

[0018] 图1为托吡酯干预组、醉茄素A干预组、托吡酯联合醉茄素A各剂量减半组和空白溶剂对照组，对小鼠体重的影响结果图；其中，ND代表正常饮食给予空白溶剂；HFD代表高脂饮食给予空白溶剂；HFD+TPM代表高脂饮食给予托吡酯；HFD+WA代表高脂饮食给予醉茄素A；HFD+T+W代表高脂饮食给予各剂量减半醉茄素A和托吡酯；

[0019] 图2为ND、HFD、HFD+TPM、HFD+WA和HFD+T+W各组对小鼠随机血糖的影响结果图；

[0020] 图3为ND、HFD、HFD+TPM、HFD+WA和HFD+T+W各组对小鼠血清甘油三脂的影响结果图；

[0021] 图4为ND、HFD、HFD+TPM、HFD+WA和HFD+T+W各组对小鼠血清胆固醇的影响结果图；

[0022] 图5为ND、HFD、HFD+TPM、HFD+WA和HFD+T+W各组对小鼠天冬氨酸转氨酶的影响结果图。

[0023] 图6为ND、HFD、HFD+TPM、HFD+WA和HFD+T+W各组对小鼠丙氨酸转氨酶的影响结果图。

[0024] 图7为ND、HFD、HFD+TPM、HFD+WA和HFD+T+W各组对小鼠肝脏甘油三脂的影响结果图。

## 具体实施方式

[0025] 本发明提供了一种含有醉茄素A的组合物，包括托吡酯和醉茄素A，所述托吡酯和醉茄素A的质量比为(1～25)×$10^3$:1。

[0026] 在本发明中，所述托吡酯和醉茄素A的质量比为(1～25)×$10^3$:1，优选为20×$10^3$:1。本发明对所述托吡酯和醉茄素A的来源没有特殊限定，采用常规市售产品即可。

[0027] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备治疗代谢综合征药物中的应用。本发明对所述制备治疗代谢综合征药物的辅料的种类没有特殊限定，采用常规制备药物的辅料即可。本发明对所述制备治疗代谢综合征药物的剂型没有特殊限定，优选片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、口服液和缓释剂。

[0028] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备降血糖药物中的应用。本发明对所述制备降血糖药物的辅料的种类没有特殊限定，采用常规制备降血糖药物的辅料即可。本发明对所述制备降血糖药物的剂型没有特殊限定，优选片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、口服液和缓释剂。

[0029] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备降血清和肝脏甘油三脂药物中的

应用。本发明对所述制备降血清和肝脏甘油三脂药物的辅料的种类没有特殊限定，采用常规制备降血清和肝脏甘油三脂药物的辅料即可。本发明对所述制备降血清和肝脏甘油三脂药物的剂型没有特殊限定，优选片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、口服液和缓释剂。

[0030] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备降血清胆固醇药物中的应用。本发明对所述制备降血清胆固醇药物的辅料的种类没有特殊限定，采用常规制备降血清胆固醇药物的辅料即可。本发明对所述制备降血清胆固醇药物的剂型没有特殊限定，优选片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、口服液和缓释剂。

[0031] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备降天冬氨酸转氨酶药物中的应用。本发明对所述制备降天冬氨酸转氨酶药物的辅料的种类没有特殊限定，采用常规制备降天冬氨酸转氨酶药物的辅料即可。本发明对所述制备降天冬氨酸转氨酶药物的剂型没有特殊限定，优选片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、口服液和缓释剂。

[0032] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备降丙氨酸转氨酶药物中的应用。本发明对所述制备降丙氨酸转氨酶药物的辅料的种类没有特殊限定，采用常规制备降丙氨酸转氨酶药物的辅料即可。本发明对所述制备降丙氨酸转氨酶药物的剂型没有特殊限定，优选片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、口服液和缓释剂。

[0033] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备治疗肥胖药物中的应用。本发明对所述制备治疗肥胖药物的辅料的种类没有特殊限定，采用常规制备治疗肥胖药物的辅料即可。本发明对所述制备治疗肥胖药物的剂型没有特殊限定，优选片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、口服液和缓释剂。

[0034] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备治疗脂肪肝药物中的应用，所述脂肪肝优选为非酒精性脂肪肝。本发明对所述制备治疗脂肪肝药物的辅料的种类没有特殊限定，采用常规制备治疗脂肪肝药物的辅料即可。本发明对所述制备治疗脂肪肝的药物的剂型没有特殊限定，优选片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、口服液和缓释剂。

[0035] 本发明提供了上述技术方案所述组合物在制备治疗糖尿病药物中的应用。本发明对所述制备治疗糖尿病药物的辅料的种类没有特殊限定，采用常规制备治疗糖尿病药物的辅料即可。本发明对所述制备治疗糖尿病药物的剂型没有特殊限定，优选片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、口服液和缓释剂。

[0036] 下面将结合本发明中的实施例，对本发明中的技术方案进行清楚、完整地描述。显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

[0037] 实施例1

[0038] 托吡酯1mg和醉茄素A 1μg组成的含有醉茄素A的组合物。

[0039] 实施例2

[0040] 托吡酯25mg和醉茄素A 1μg组成的含有醉茄素A的组合物。

[0041] 实施例3

[0042] 托吡酯20mg和醉茄素A 1μg组成的含有醉茄素A的组合物。

[0043] 实施例4

[0044] 小鼠为8周龄雄性、健康SPF级小鼠，购于北京大学医学部动物中心。

[0045] 小鼠饲养条件环境温度为22±0.5℃,12小时/12小时明暗交替。

[0046] 实验数据用均数±标准误表示,托吡酯联合醉茄素A各剂量减半组和高脂饮食空白溶剂对照组对比,*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001,n=6。

[0047] 托吡酯联合醉茄素A对高脂饮食导致肥胖小鼠进食量和体重的影响;

[0048] 经普通饲料适应性培养7天后,将小鼠分为两组,一组继续普通饲料喂养,另一组改为高脂饲料喂养2周,此时高脂饮食小鼠平均体重为29.5g,正常饮食小鼠体重为24.5g;之后将高脂饮食小鼠随机分为A托吡酯干预组、B醉茄素A干预组、C托吡酯联合醉茄素A各剂量减半组和D空白溶剂对照组,开始分组腹腔注射:A组给予托吡酯40mg/kg/d,B组给予醉茄素A2μg/kg/d,C组给予实施例3的组合物,托吡酯20mg/kg/d和醉茄素A1μg/kg/d,D组给予空白溶剂对照;同时给予普通饲料喂养小鼠空白溶剂对照。

[0049] 溶剂采用DMSO,为食品添加剂,将各组药物溶在上述溶剂中。

[0050] 小鼠进食量计算:每日称取小鼠进食后所剩食物重量,用前一日投食量减去所剩食物重量计算每日进食量。

[0051] 实验过程中,从开始给药第一天起,每天称量小鼠的体重与食物重量。两组小鼠给药前体重无明显差异,给药第7天时,托吡酯联合醉茄素A各剂量减半组和空白溶剂对照组小鼠的体重开始出现差异,并随时间变化差异逐渐加大(如图1)。实验结果显示,托吡酯联合醉茄素A能够明显抑制高脂饮食小鼠的体重增长。

[0052] 给药前四组小鼠随机血糖无明显差异,随着腹腔注射给药,托吡酯联合醉茄素A各剂量减半组和空白溶剂对照组小鼠的血糖开始出现差异(如图2)。实验结果显示,托吡酯联合醉茄素A能够明显降低高脂饮食小鼠的血糖。

[0053] 腹腔注射给药结束后,分别监测小鼠血清甘油三脂、胆固醇、以及肝脏甘油三脂的值,结果显示托吡酯联合醉茄素A能明显降低小鼠的血清甘油三脂P<0.01,同时降脂效果是优于各自单独使用的(如图3);托吡酯联合醉茄素A能明显降低小鼠的血清胆固醇,胆固醇降低效果也是明显优于两种药单独使用的P<0.01(如图4);托吡酯联合醉茄素A能明显降低小鼠的天冬氨酸转氨酶P<0.05(如图5);托吡酯联合醉茄素A能明显降低小鼠的丙氨酸转氨酶P<0.05(如图6);托吡酯联合醉茄素A能明显降低小鼠的肝脏甘油三脂P<0.01(如图7);可见,托吡酯联合醉茄素A具有改善高脂血症,改善非酒精性脂肪肝的作用,并且上述这些疗效明显优于单独使用其中任何一种药物的疗效。

[0054] 由实施例4的结果可知,本发明托吡酯联合醉茄素A组成的组合物可以明显降低托吡酯和醉茄素A单独使用剂量,而且能够达到优于托吡酯和醉茄素A单独使用的效果。

[0055] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

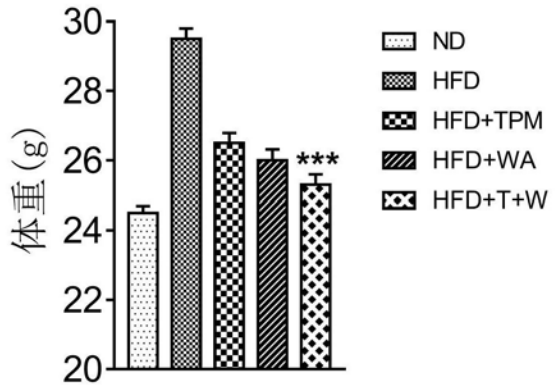

30
28
26
24
22
20
体重(g)
***
ND
HFD
HFD+TPM
HFD+WA
HFD+T+W

图1

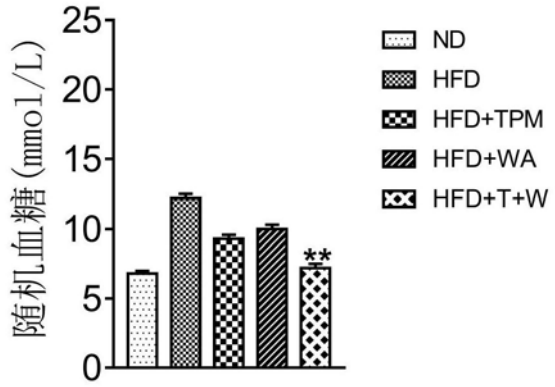

25
20
15
10
5
0
随机血糖(mmol/L)
**
ND
HFD
HFD+TPM
HFD+WA
HFD+T+W

图2

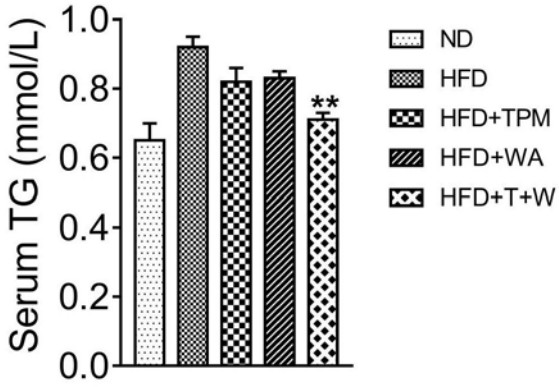

1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Serum TG (mmol/L)
**
ND
HFD
HFD+TPM
HFD+WA
HFD+T+W

图3

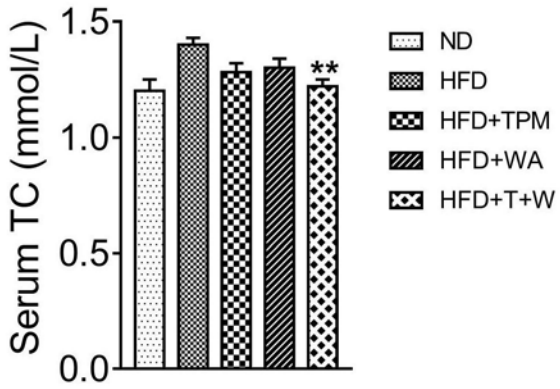

Serum TC (mmol/L)
1.5
1.0
0.5
0.0
**
ND
HFD
HFD+TPM
HFD+WA
HFD+T+W

图4

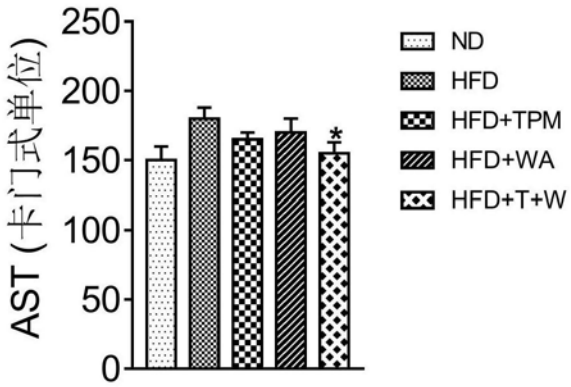

AST (卡门式单位)
250
200
150
100
50
0
*
ND
HFD
HFD+TPM
HFD+WA
HFD+T+W

图5

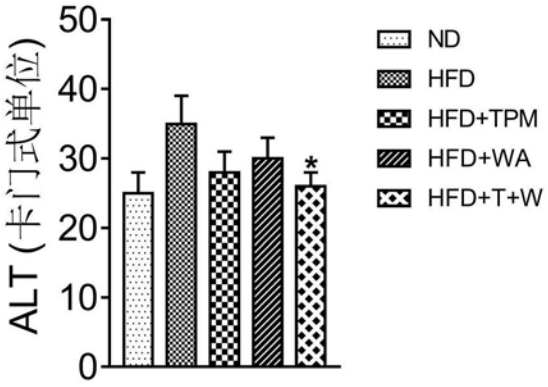

ALT (卡门式单位)
50
40
30
20
10
0
*
ND
HFD
HFD+TPM
HFD+WA
HFD+T+W

图6

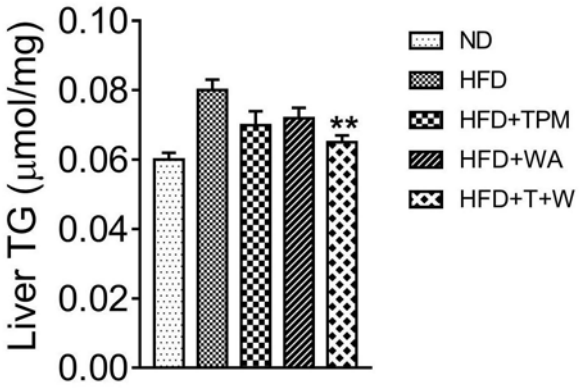

Liver TG (μmol/mg)
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
**
ND
HFD
HFD+TPM
HFD+WA
HFD+T+W

图7