

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016年1月7日 (07.01.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/000637 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/198 (2006.01) *A61K 31/4188* (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01) *A23L 1/29* (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/083178
- (22) 国际申请日: 2015年7月2日 (02.07.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201410315242.X 2014年7月3日 (03.07.2014) CN
- (72) 发明人; 及
(71) 申请人: 万红贵 (WAN, Honggui) [CN/CN]; 中国江苏省南京市鼓楼区青石村 198 号 1602 室, Jiangsu 210009 (CN)。岳茂兴 (YUE, Maoping) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区安翔北路 9 号, Beijing 100101 (CN)。
- (74) 代理人: 南京天华专利代理有限责任公司 (NANJING TIANHUA PATENT AGENT CO., LTD.); 中国江苏省南京市鼓楼区山西路 67 号世贸中心大厦 A1 座 23 层, Jiangsu 210009 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。



WO 2016/000637 A1

(54) Title: BLOOD-FAT REDUCING COMPOSITION AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种降血脂组合物及其应用

(57) Abstract: A composition comprising ornithine, aspartate and vitamin B6, and a use thereof in the preparation of drugs for reducing the blood fat, health-care products, food or food additives.

(57) 摘要: 一种含有鸟氨酸、门冬氨酸、维生素 B6 的组合物, 及其在制备降血脂的药物、保健品、食品或者食品添加剂中的用途。

一种降血脂组合物及其应用

技术领域

本发明属于保健品、食品及医药技术领域，具体涉及一种降血脂组合物及其应用。

背景技术

高脂血症是指脂肪代谢或运转异常使血浆一种或多种脂质高于正常。它是一种全身性疾病，血总胆固醇（TC）和（或）甘油三酯过高或高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）过低，现代医学称之为血脂异常，也常称为高脂蛋白血症。高脂血症初期多数没有任何症状，若没有及时的纠正，会对身体产生逐渐进行性的全身性的损害。它会加速全身动脉粥样硬化，继而引起肾功能衰竭。目前资料研究表明，高脂血症能使人诱发以下疾病：冠心病、心肌梗死、心脏猝死、脑卒中、高血压、糖尿病、脂肪肝、肝硬化、胆石症、胰腺炎、高尿酸血症等。

氨基酸是构成生物体蛋白质并同生命活动有关的最基本的物质，是在生物体内构成蛋白质分子的基本单位，与生物的生命活动有着密切的关系。它在抗体内具有特殊的生理功能，是生物体内不可缺少的营养成分之一。其在人体内通过代谢可以发挥下列一些作用：①合成组织蛋白质；②变成酸、激素、抗体、肌酸等含氮物质；③转变为碳水化合物和脂肪；④氧化成二氧化碳和水及尿素，产生能量。鸟氨酸是非蛋白氨基酸，能激活尿素合成的关键酶-鸟氨酸氨基甲酰转移酶和氨基甲酰磷酸合成酶，提供反应底物鸟氨酸，通过肝脏鸟氨酸循环加速尿素合成，促进氨的代谢，从而达到对血氨的解毒作用。门冬氨酸首先能直接参与尿素循环并参与三磷酸循环及肝细胞内核酸的合成，有利于修复被损伤的肝细胞。此外，由于门冬氨酸对肝细胞内三羧酸循环代谢过程的间接促进作用，并提供能量代谢的中间产物，促进了肝细胞的能量生成，使被损伤的肝细胞的各项功能得以迅速恢复。

B族维生素是水溶性维生素，包括维生素B₁、维生素B₂、维生素B₆、维生素B₁₂、烟酸、泛酸、叶酸等，是推动体内代谢，把糖、脂肪、蛋白质等转化成热量时不可缺少的物质。它们具有协同作用，调节新陈代谢，增进免疫系统促进细胞生长和分裂。B₆

可能是所有维生素 B 族中最重要的一种。人体的肌肉里含有全身 70%~80%的 B₆。B₆ 在蛋白、脂质和碳水化合物的代谢中发挥着关键的作用。所以，大量损耗 B₆ 的人会出现包括氨基酸代谢紊乱。维生素 B₆ 是氨基酸的代谢与合成的重要辅酶，并参与不饱和脂肪酸的代谢等生理过程，是机体内许多重要酶系统的辅酶，是动物正常发育、细菌和酵母繁殖所必需的营养成分。另外，维生素 B₆ 还是一种天然的利尿剂，利尿就能解毒，静脉输入维生素 B₆ 5g，大约能利出尿液 380ml 左右。维生素 B₆ 是人体氨基酸代谢、神经递质 γ -氨基丁酸 (GABA) 和谷氨酸 (Glu) 的辅酶，现已知肝脏有 60 多种酶需要维生素 B₆ 参与，在促进机体正常酶代谢方面起到十分重要的作用，且维生素 B₆ 在体内的半衰期短，很快就排出体外。

众所周知，肝脏在脂类的消化、吸收、分解、合成和运输等代谢过程中均起很重要的作用。脂类的改造、合成、分解、酮体生成、脂蛋白代谢等等都在肝脏中进行。肝脏能分泌胆汁，胆汁中的胆汁酸盐能促进脂类的消化和吸收。从消化道吸收的甘油三酯在肝细胞没进行同化，运至脂肪组织内储存；饥饿时，储存的脂肪被动员到肝脏及其他组织进行分解代谢。在肝脏内，脂肪酸的 β -氧化特别活跃，产生大量的乙酰辅酶 A (HMG-CoA)，并将 HMG-CoA 迅速分解为酮体。并且脂类的运输及其转化均与肝脏功能有着密切关系。如血浆中的极低密度脂蛋白 (VLDL)，主要在肝脏内合成，它在血浆中转化为低密度脂蛋白 (LDL)，并释放出部分高密度脂蛋白 (HDL)，而催化这些转变的一个重要酶-卵磷脂胆固醇转酰酶 (LCAT)，也是在肝细胞内合成的。如果以上的代谢反应受到阻碍，肝中脂类的含量就会发生变动，当脂肪在肝中过量存积就会引发脂肪肝。慢性的脂肪肝会引起肝细胞纤维性病变，造成肝硬化，损害肝细胞的正常功能。脂肪肝的发生原理主要是由于输入肝脏的脂肪和脂肪酸过多及肝脏中血浆脂蛋白的合成代谢障碍。

现在社会，随着人们生活水平的提高以及饮食结构的改变，高脂血症患病率在全世界范围内呈不断上升的趋势。至今针对高血脂症治疗的药物有许多，多数是化学合成的化学药品或由某些中药组成的中药复方。化学合成药因其制作工艺，其中存在少量有害物质，长期使用会出现毒性，且后期效果不是很理想；中药复方制剂，因其药效缓和，用药时间长。因此开发出新型的、有效的降血脂的药物或保健产品减低血脂浓度对人体的健康危害是非常有必要的。

发明内容

本发明的目的是针对上述技术问题提供一种降血脂组合物。该降血脂组合物是为高血脂症疾病患者设计的一种复方氨基酸和维生素的组合物，能有效降低血脂浓度，唤醒患者机体本身降血脂能力。

本发明还有一个目的是提供上述降血脂组合物的应用。

本发明的目的是通过下列技术方案实现的：

一种降血脂组合物，该组合物含有鸟氨酸、门冬氨酸和维生素 B₆。

所述的组合物含有下列重量比的组分：鸟氨酸：门冬氨酸：VB₆=1：0.1~1.2：0.2~1.5，优选鸟氨酸：门冬氨酸：VB₆=1：0.3~0.7：0.4~0.8，进一步优选鸟氨酸：门冬氨酸：VB₆=1：0.5：0.6。

所述的组合物还含有以下辅助成分中的一种或几种：维生素 C、枸橼酸、泛酸、生物素、叶酸。

其中辅助成分的用量按重量比计分别为：

鸟氨酸：VC=1：0.05~1.2，优选鸟氨酸：VC=1：0.2~0.8，进一步优选鸟氨酸：VC=1：0.5；

鸟氨酸：枸橼酸=1：0.001~0.05，优选鸟氨酸：枸橼酸=1：0.001~0.03，进一步优选鸟氨酸：枸橼酸=1：0.01；

鸟氨酸：泛酸=1：0.00001~0.001，优选鸟氨酸：泛酸=1：0.00005~0.0008，进一步优选鸟氨酸：泛酸=1：0.0005；

鸟氨酸：生物素=1：0.000001~0.0005，优选鸟氨酸：生物素=1：0.000001~0.0001，进一步优选鸟氨酸：生物素=1：0.000003；

鸟氨酸：叶酸=1：0.000001~0.0005，优选鸟氨酸：叶酸=1：0.000003~0.0001，进一步优选鸟氨酸：叶酸=1：0.00005。

所述的组合物，其中鸟氨酸是指 L-鸟氨酸、D-鸟氨酸或者 DL-鸟氨酸；门冬氨酸是指 L-门冬氨酸、D-门冬氨酸或者 DL-门冬氨酸。

所述组合物为保健品或药物时的剂型为药剂学上允许的任何一种剂型，优选的剂型为：颗粒剂、片剂、胶囊剂、散剂、丸剂、粉剂、酒剂、膏剂、丹剂、冲剂、膜剂、口服液、注射剂。

所述组合物在制备降血脂的保健品、药物、食品或食品添加剂中的应用。

所述的食物添加剂，可以添加应用于各类食品中，例如可以作为烘烤糕点、饮料、黄油奶制品等的添加剂。

本发明技术方案综合利用鸟氨酸、门冬氨酸和维生素 B₆ 等物质的作用特点，当鸟氨酸、门冬氨酸和维生素 B₆ 的联合使用时，鸟氨酸作为尿素循环的反应底物，迅速激活肝细胞内的尿素循环，使得肝脏内酶代谢逐步恢复，从而使得肝脏的活力得到恢复，起到保肝、护肝的作用。门冬氨酸首先能直接参与尿素循环并参与三磷酸循环及肝细胞内核酸的合成，有利于修复被损伤的肝细胞。此外，门冬氨酸对肝细胞内三羧酸循环代谢过程起着间接促进作用，并提供能量代谢的中间产物，促进了肝细胞的能量生成，使被损伤的肝细胞的各项功能得以迅速恢复。而维生素 B₆ 是氨基酸的代谢与合成的重要辅酶，并参与不饱和脂肪酸的代谢等生理过程，是机体内许多重要酶系统的辅酶，是动物正常发育、细菌和酵母繁殖所必需的营养成分。且维生素 B₆ 还是一种天然的利尿剂，利尿就能解毒。所以鸟氨酸、门冬氨酸和维生素 B₆ 的联合使用，能有效的修复受损的肝细胞，恢复肝功能，唤醒机体本身降血脂能力。三者联合使用产生磷脂酰胆碱，帮助脂肪的乳化；肝脏还能促进胆汁盐的合成，消化大量的甘油三脂。而肝脏不仅是体内合成胆固醇的组要器官，并且由高密度脂蛋白转运入肝的胆固醇也在肝细胞转化和排出。一部分胆固醇直接作为胆汁成分与胆汁盐一起经胆道入肠，此时，还能在维生素 B₆ 的作用下，顺利将代谢废弃物排出体外。

本发明组合物的优点在于：

对治疗高脂血症有显著的疗效，与现有的化学合成药和中药复方降血脂的方法比较，本发明所制成的组合物不仅副作用小、疾病不易复发、治疗周期短，而且能为患者提供营养支持、有效的恢复机体本身的降血脂功能、促进酶代谢，达到治标治本的目的。

本发明组合物采用的组分均可来源于食物，安全性高，长期食用无毒副作用，但其各组分的含量比例与食物中的不一致，经实验研究发现，该组合物可发挥一般食物所不具有的降脂作用。

具体实施方式

以下根据实施例进一步具体说明本发明，但本发明不限于以下实施例。

实施例 1：作为食品添加剂制作降高血脂夹心饼干

制作工艺如下：

- 1、将小麦粉、鸡蛋、甜味剂、小苏打、植物油、水按重量配比调制成面团，并放冰箱冷藏松弛 1 小时后取出擀成 2~3mm 薄片，用饼干磨具压出形状，一个空心，一个实心，制成饼干外胚。

2、放入烤箱烘烤，冷却，备用。

3、称取适量果酱，以果酱及 L-鸟氨酸、L-门冬氨酸及维生素 B₆ 的量为总重量 100 份，按以下重量份数的原料混合均匀：3 份 L-鸟氨酸、2 份 L-门冬氨酸、3 份维生素 B₆ 及 92 份果酱，制成食品添加剂，抹入饼干空心部位即可。

实施例 2：保健口服液制备例

一种降高血脂保健口服液，按下述重量称取各原料：L-鸟氨酸 20g、L-门冬氨酸 5g、维生素 B₆ 25g、维生素 C 15g、木糖醇 5g、水 20ml，混合均匀，并将混合物罐装到 5~50mL 瓶中密封，110℃、灭菌 20min。

实施例 3：药物组合物制备例

一种药物组合物胶囊制剂，其组分为 L-鸟氨酸 70g，L-门冬氨酸 60g，维生素 B₆ 70g，1%聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液适量，2g 硬脂酸镁，共制成 800 粒。

制备方法：称取 L-鸟氨酸、L-门冬氨酸、维生素 B₆，混合均匀，用 1%聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液 40mL 制成软材，用 20 目筛制粒，干燥至水分不超过 3%，并加入 2g 硬脂酸镁，混匀，过 20 目筛整粒，分装，抛光，包装，经过以上工序即得胶囊制剂。

实施例 4：药物组合物制备例

一种药物组合物片剂，其组分为 L-鸟氨酸 70g，L-门冬氨酸 60g，维生素 B₆ 70g，1%聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液适量，1g 硬脂酸镁，共制成 1000 片。

制备方法：称取 L-鸟氨酸、L-门冬氨酸、维生素 B₆，混合均匀，用 1%聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液 20mL 制成软材，接着用 20 目筛制粒，干燥，并加入 1g 硬脂酸镁混匀，过 20 目筛整粒，压片，抛光，包装，经过以上工序即得组合物片剂。

实施例 5：药物组合物制备例

一种药物组合物，其组分为混合物注射液 250mL 含有：L-鸟氨酸 6g，L-门冬氨酸 4g，维生素 B₆ 6g，维生素 C 3.5g，生物素 0.1mg 加入到 250mL 5%葡萄糖氯化钠注射液（糖尿病患者采用 0.9%氯化钠注射液）中。

实施例 6：

一种药物组合物颗粒剂，其组分为 L-鸟氨酸为 70g， L-门冬氨酸为 60g， 维生素 B₆ 70g， 枸橼酸 0.5g， 泛酸 5mg， 生物素 0.2mg， 叶酸 0.3mg， 维生素 C 15g。20%乙醇溶液适量为湿润剂，制成颗粒剂。

制备方法：称取上述组分，混合均匀，加入 20%乙醇溶液 40ml 制成软材，挤出滚圆法制成颗粒，干燥至水分不超过 3%，即可。

实施例 7:

一种药物组合物颗粒剂，其组分为 L-鸟氨酸为 70g， D-门冬氨酸为 60g， 维生素 B₆ 70g， 枸橼酸 0.5g， 生物素 0.2mg， 维生素 C 20g。20%乙醇溶液适量为湿润剂，制成颗粒剂。

制备方法：称取上述组分，混合均匀，加入 20%乙醇溶液 40ml 制成软材，挤出滚圆法制成颗粒，干燥至水分不超过 3%，即可。

实施例 8:

一种药物组合物颗粒剂，其组分为 DL-鸟氨酸为 70g， L-门冬氨酸为 50g， 维生素 B₆ 60g， 泛酸 30mg， 生物素 0.5mg， 维生素 C 20g。20%乙醇溶液适量为湿润剂，制成颗粒剂。

制备方法：称取上述组分，混合均匀，加入 20%乙醇溶液 40ml 制成软材，挤出滚圆法制成颗粒，干燥至水分不超过 3%，即可。

实施例 9:

一种药物组合物颗粒剂，其组分为 L-鸟氨酸为 70g， DL-门冬氨酸为 50g， 维生素 B₆ 60g， 泛酸 30mg， 叶酸 3mg， 维生素 C 5g。20%乙醇溶液适量为湿润剂，制成颗粒剂。

制备方法：称取上述组分，混合均匀，加入 20%乙醇溶液 40ml 制成软材，挤出滚圆法制成颗粒，干燥至水分不超过 3%，即可。

实施例 10:

一种药物组合物颗粒剂，其组分为 L-鸟氨酸为 70g， DL-门冬氨酸为 50g， 维生素 B₆ 35g， 维生素 C 45g。20%乙醇溶液适量为湿润剂，制成颗粒剂。

制备方法：称取上述组分，混合均匀，加入 20%乙醇溶液 40ml 制成软材，挤出滚圆法制成颗粒，干燥至水分不超过 3%，即可。

实施例 11：本发明组合物的降血脂动物实验

1、实验材料：健康 SD 清洁级大鼠 150 只，体重 (150.2 ± 8.9) g 雌雄兼用。

2、饲料：普通饲料，高脂饲料配方为：基础饲料 72.7%、胆固醇 2%、蛋黄粉 5%、猪油 10%、丙硫氧嘧啶 0.2%、蔗糖 10%、胆酸钠 0.1%。

3、动物分组与给药：购入的实验大鼠在实验室适应饲养 1 周，按称重顺序编原始号，查随机数字表随机分成空白对照组、模型对照组、药物组合物（分别按实施例 3、6、8、10 制备，每 10g 加水 50ml 溶解，配成溶液）低剂量组 (5ml /kg·d)，中剂量组 (10ml /kg·d)，高剂量组 (15ml /kg·d)，阳性药物（辛伐他汀）对照组 (1.5mg/kg，容积为 10ml /kg)，每组 10 只。从实验之日起空白对照组、模型对照组灌胃生理盐水（容积为 10ml /kg），给药组灌胃相应药物，1 次/d，每周称 1 次体重，根据体重调整给药量。空白对照组喂饲普通饲料，其余各组喂饲高脂饲料，试验期间自由摄食、自由饮水，连续造模并预防给药 4 周。

4、观测指标：末次给药后禁食 12h，不禁水。3%戊巴比妥钠麻醉大鼠，腹主动脉取血，离心分离血清，测血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 值。

5、结果

a) 本发明组合物对大鼠血脂水平的影响

由表 1 可见，与正常组相比，模型组大鼠血清中 TC、TG、LDL-C 的水平明显升高 ($P < 0.05$)，呈现典型的脂质代谢紊乱，表明实验性高血脂模型复制成功。与模型组相比，治疗组能明显降低血清 TC、TG、LDL-C 含量 ($P < 0.05$)，并能显著升高血清 HDL-C 含量 ($P < 0.01$) 且呈现剂量依赖性。

表 1 各组大鼠血脂变化 ($\bar{X} \pm S$, n=10)

组别	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
正常对照组	1.63±0.53	0.71±0.42	1.36±0.25	0.26±0.27
模型对照组	12.34±3.17	1.20±0.45	0.94±0.36	5.67±3.37

实施 例 3 药物	低剂量组	6.19±1.70	0.70±0.27	1.56±0.15	2.40±1.87
	中剂量组	5.91±3.01	0.67±0.20	1.64±0.10	1.88±1.49
	高剂量组	1.65±0.21	0.57±0.19	1.66±0.69	0.99±0.83
实施 例 6 药物	低剂量组	6.17±1.62	0.69±0.22	1.53±0.11	2.33±1.76
	中剂量组	4.67±3.18	0.60±0.15	1.62±0.08	1.85±1.40
	高剂量组	1.61±0.21	0.53±0.16	1.65±0.61	0.97±0.71
实施 例 8 药物	低剂量组	6.05±1.71	0.60±0.24	1.46±0.13	2.28±1.80
	中剂量组	4.51±3.21	0.52±0.19	1.55±0.10	1.80±1.46
	高剂量组	1.52±0.23	0.43±0.18	1.59±0.61	0.95±0.73
实施 例 10 药物	低剂量组	6.10±1.69	0.65±0.27	1.49±0.10	2.29±1.83
	中剂量组	4.58±3.25	0.58±0.17	1.59±0.15	1.83±1.50
	高剂量组	1.56±0.19	0.50±0.16	1.63±0.65	0.96±0.76
阳性药物对照组		8.42±4.79	0.49±0.18	1.23±0.17	1.68±1.91

b) 本发明组合物对大鼠肝功能的影响

血清中 ALT 和 AST 可以反应肝脏功能。高脂饲料组 ALT 和 AST 明显高于基础饲料组 ($P < 0.01$), 说明肝脏有一定损害。而各给药组的血清 ALT 和 AST 水平均低于模型对照组, 且中剂量、高剂量组与模型对照组比较差异及其显著 ($P < 0.01$), 说明本发明组合物在保护肝脏功能方面有显著效果, 且对机体有明显的保护作用。

表 2 各组大鼠肝功能变化情况 ($\bar{X} \pm S$, $n=10$)

组别	剂量 (ml/kg·d)	ALT(U/L)	AST(U/L)	
正常对照组	—	40.39±6.80	19.74±3.16	
模型对照组	—	55.44±2.88	31.51±5.68	
实施 例 3 药物	低剂量组	5	48.19±5.52	26.71±1.66
	中剂量组	10	44.33±3.94	20.88±7.01
	高剂量组	15	42.55±4.49	18.39±5.70
实施 例 6 药物	低剂量组	5	48.16±5.57	26.66±1.64
	中剂量组	10	44.27±3.91	20.81±7.11
	高剂量组	15	42.46±4.47	18.37±5.77

实施 例 8 药物	低剂量组	5	48.05±5.59	26.63±1.60
	中剂量组	10	44.19±3.95	20.77±7.15
	高剂量组	15	42.43±4.40	18.34±5.79
实施 例 10 药物	低剂量组	5	48.18±5.57	26.67±1.65
	中剂量组	10	44.22±3.99	20.84±7.11
	高剂量组	15	42.49±4.47	18.38±5.70
阳性药物对照组		1.5mg/Kg·d	45.85±5.21	22.32±7.56

高脂血症大鼠灌服本发明组合物后,其 TC、TG、LDL-C 含量明显降低,而 HDL-C 含量升高;对高脂饲料造成的血清中 ALT 和 AST 的增高有抑制作用。说明本发明组合物促进了脂肪酸代谢,改善肝内脂质代谢,保护肝细胞,有一定的调脂护肝作用,尤其适用于肝功能受损危险度较高的高血脂患者。药理实验证明,本发明中鸟氨酸、门冬氨酸、维生素 B6,具有协同作用,可相互增强疗效。

实施例 12: 本发明组合物在临床治疗中的作用

1、病例选择

将血清总胆固醇 (TC) >5.7mmol/L 及 (或) 甘油三脂 (TG) >1.7mmol/L 者选为观察对象,共 24 例。其中男 14 例,女 10 例,年龄 26~69 岁。

2、诊断标准

参照 2010 年人民卫生出版社出版的《内科学》,其中有关高血脂的诊断标准,血清总胆固醇 (TC) ≥5.72mmol/L, 甘油三脂 (TG) ≥1.70mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) ≥3.10 mmol/L, 高密度脂蛋白 (HDL-C) 男性 ≤1.04mmol/L, 女性 ≤1.17mmol/L。

3、治疗方法

所有患者在抽血前一天的晚餐禁止饮酒以及近视过量的脂质食品,空腹 12 小时以上取静脉血,测 TC、TG、HDL-C、LDL-C。然后开始服用本发明组合物 (按实施例 3 制备),每次 2 粒,每日三次,每粒约含本发明组合物 0.25g,连服四周,治疗期间忌食辛辣刺激食物尤其是饮酒。

4、疗效评定标准

显效: 治疗后血脂检测达到以下任何一项者,即 TC 下降 ≥20%, 或者 TG 下降 ≥

40%，或 HDL-C 上升 $\geq 0.26\text{mmol/L}$ ，或 HDL-C/LDL-C 下降 $\geq 20\%$ ，或 LDL-C 下降 $\geq 30\%$ 。

有效：治疗后血脂检测达到以下任何一项者，即 TC 下降 $\geq 10\%$ 但 $< 20\%$ ，或 TG 下降 $\geq 20\%$ 但 $< 40\%$ ，或 HDL-C 上升 $\geq 0.14\text{mmol/L}$ 但 $< 0.26\text{mmol/L}$ ，或 HDL-C/LDL-C 下降 $\geq 10\%$ 但 $< 20\%$ ，或 LDL-C 下降 $\geq 20\%$ 。

无效：治疗前后血脂检测物明显改善或改善达不到标准者。

5、治疗效果

24 例患者经过两周本发明组合物治疗后，其中显效 8 例，有效 11 例，无效 5 例，无效 5 例中 TC、TG 都有不同程度的下降。继续服用本发明组合物两周后，其中显效达到 14 例，有效 9 例，无效 1 例，无效率 4.2%，总有效率 95.8%。

6、具体病例介绍

(1) 高某，男，33 岁，高脂血症。治疗前总胆固醇（TC）为 6.31mmol/L ，甘油三酯（TG）为 2.16mmol/L 。服用本发明组合物后两周，总胆固醇（TC）降为 4.92mmol/L ，甘油三酯（TG）降为 0.99mmol/L 。

(2) 徐某，女，69 岁，高脂血症。治疗前总胆固醇（TC）为 5.79mmol/L ，甘油三酯（TG）为 4.12mmol/L 。服用本发明组合物后两周，总胆固醇（TC）降为 5.46mmol/L ，甘油三酯（TG）降为 1.50mmol/L 。

权 利 要 求 书

1. 一种降血脂组合物，其特征在于，所述组合物含有鸟氨酸、门冬氨酸和维生素 B₆。
2. 根据权利要求 1 所述的组合物，其特征在于所述组合物含有下列重量比的组分：
鸟氨酸：门冬氨酸：VB₆=1：0.1~1.2：0.2~1.5，优选鸟氨酸：门冬氨酸：VB₆=1：0.3~0.7：
0.4~0.8，进一步优选鸟氨酸：门冬氨酸：VB₆=1：0.5：0.6。
3. 根据权利要求 1 所述的组合物，其特征在于所述组合物还含有以下辅助成分中的一种或几种：维生素 C、枸橼酸、泛酸、生物素、叶酸。
4. 根据权利要求 3 所述的组合物，其特征在于辅助成分的用量按重量比计分别为：
鸟氨酸：VC=1：0.05~1.2，优选鸟氨酸：VC=1：0.2~0.8，进一步优选鸟氨酸：
VC=1：0.5；
鸟氨酸：枸橼酸=1：0.001~0.05，优选鸟氨酸：枸橼酸=1：0.001~0.03，进一步优选鸟氨酸：枸橼酸=1：0.01；
鸟氨酸：泛酸=1：0.00001~0.001，优选鸟氨酸：泛酸=1：0.00005~0.0008，进一步优选鸟氨酸：泛酸=1：0.0005；
鸟氨酸：生物素=1：0.000001~0.0005，优选鸟氨酸：生物素=1：0.000001~0.0001，进一步优选鸟氨酸：生物素=1：0.000003；
鸟氨酸：叶酸=1：0.000001~0.0005，优选鸟氨酸：叶酸=1：0.000003~0.0001，进一步优选鸟氨酸：叶酸=1：0.00005。
5. 根据权利要求 1-4 任一所述的组合物，其特征在于鸟氨酸是指 L-鸟氨酸、D-鸟氨酸或者 DL-鸟氨酸；门冬氨酸是指 L-门冬氨酸、D-门冬氨酸或者 DL-门冬氨酸。
6. 权利要求 1~4 所述的任一组合物，其特征在于该组合物为保健品或药物时的剂型为药剂学上允许的任何一种剂型，优选的剂型为：颗粒剂、片剂、胶囊剂、散剂、丸剂、粉剂、酒剂、膏剂、丹剂、冲剂、膜剂、口服液、注射剂。
7. 权利要求 1~4 所述的任一组合物在制备降血脂的保健品、药物、食品或食品添加剂中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/083178

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/198 (2006.01) i; A61K 31/4415 (2006.01) i; A61K 31/375 (2006.01) i; A61K 31/194 (2006.01) i; A61K 31/197 (2006.01) i;
A61K 31/4188 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A23L 1/29 (2006.01) i; A61P 3/06 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CANPAT, CNKI, CAPLUS: Ornithine, Aspartic Acid, Vitamin B6, pyridoxine, Pirivitol, Ascorbic Acid, Vitamin C, Citric Acid, Pantothenic acid, Biotin, Folic acid, hyperlipoidemic, blood lipid, cholesterol, triglyceride, lipoprotein, Hypolipidemic etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 104055773 A (WAN, Honggui et al.) 24 September 2014 (24.09.2014) the whole document, and especially claims 1-7	1-7
X	CN 101953825 A (WAN, Honggui et al.) 26 January 2011 (26.01.2011) claims 3 and 7, description, embodiments 2 and 3	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

<p>Date of the actual completion of the international search</p> <p style="text-align: center;">25 September 2015</p>	<p>Date of mailing of the international search report</p> <p style="text-align: center;">13 October 2015</p>
<p>Name and mailing address of the ISA</p> <p>State Intellectual Property Office of the P. R. China</p> <p>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao</p> <p>Haidian District, Beijing 100088, China</p> <p>Facsimile No. (86-10) 62019451</p>	<p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center;">XIAO, Ying</p> <p>Telephone No. (86-10) 62089320</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/083178

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102772407 A (YUE, Maoxing et al.) 14 November 2012 (14.11.2012) claims 1-4, description, embodiments 2-5	1-6
PY	WO 2014139469 A1 (WUHAN QR SCIENCE AND TECHNOLOGY DEV CO) 18 September 2014 (18.09.2014) the whole document, and especially the claims	1-7
Y	CAO, Ningfen et al. "Clinical observation of aspartate-ornithine in treatment of hepatitis heparadiposum. Ningxia Medical Journal, vol.30, no.12, 31 December 2008 (31.12.2008), 1108-1110	1-7
Y	CAPLUS AN: 1974:503562 & Frolova, I. A. "Hypolipemia-inducing action of pyriodoxine." Voprosy Pitaniya., no. 3, 31 December 1974 (31.12.1974), 66-8	1-7
Y	CAPLUS AN: 1997:211514 & El Sweidy, M. M.et al. "The possible alteration in some lipid metabolic aspects in rats during vitamin C and B6 monotherapy." Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences., vol. 37, no. 1-6, 31 December 1996 (31.12.1996), 405-414	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/083178

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104055773 A	24 September 2014	None	
CN 101953825 A	26 January 2011	CN 101953825 B	10 October 2012
CN 102772407 A	14 November 2012	EP 2881112 A1	10 June 2015
		WO 2014019268 A1	06 February 2014
		CN 102772407 B	17 September 2014
WO 2014139469 A1	18 September 2014	None	

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/198(2006.01)i; A61K 31/4415(2006.01)i; A61K 31/375(2006.01)i; A61K 31/194(2006.01)i; A61K 31/197(2006.01)i; A61K 31/4188(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A23L 1/29(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI, EPODOC, CANPAT, CNKI, CAPLUS: 鸟氨酸, Ornithine, 门冬氨酸, Aspartic Acid, 维生素B6, 吡哆醇, 吡哆醛, Vitamin B6, pyridoxine, Pirivitol, 维生素C, 枸橼酸, 泛酸, 生物素, 叶酸, Ascorbic Acid, Vitamin C, Citric Acid, Pantothenic acid, Biotin, Folic acid, 高血脂, 血脂, 胆固醇, 甘油三脂, 脂蛋白, 降脂, hyperlipoidemic, blood lipid, cholesterol, triglyceride, lipoprotein, Hypolipidemic等</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 104055773 A (万红贵 等) 2014年 9月 24日 (2014 - 09 - 24) 全文, 尤其是权利要求1-7</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 101953825 A (万红贵 等) 2011年 1月 26日 (2011 - 01 - 26) 权利要求3和7, 说明书实施例2和3</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102772407 A (岳茂兴 等) 2012年 11月 14日 (2012 - 11 - 14) 权利要求1-4, 说明书实施例2-5</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>PY</td> <td>WO 2014139469 A1 (WUHAN QR SCIENCE AND TECHNOLOGY DEV CO) 2014年 9月 18日 (2014 - 09 - 18) 全文, 尤其是权利要求</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>曹宁芬 等. "门冬氨酸-鸟氨酸治疗肝炎后脂肪肝的临床观察." 宁夏医学杂志, 第30卷, 第12期, 2008年 12月 31日 (2008 - 12 - 31), 1108-1110</td> <td>1-7</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 104055773 A (万红贵 等) 2014年 9月 24日 (2014 - 09 - 24) 全文, 尤其是权利要求1-7	1-7	X	CN 101953825 A (万红贵 等) 2011年 1月 26日 (2011 - 01 - 26) 权利要求3和7, 说明书实施例2和3	1-6	X	CN 102772407 A (岳茂兴 等) 2012年 11月 14日 (2012 - 11 - 14) 权利要求1-4, 说明书实施例2-5	1-6	PY	WO 2014139469 A1 (WUHAN QR SCIENCE AND TECHNOLOGY DEV CO) 2014年 9月 18日 (2014 - 09 - 18) 全文, 尤其是权利要求	1-7	Y	曹宁芬 等. "门冬氨酸-鸟氨酸治疗肝炎后脂肪肝的临床观察." 宁夏医学杂志, 第30卷, 第12期, 2008年 12月 31日 (2008 - 12 - 31), 1108-1110	1-7
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	CN 104055773 A (万红贵 等) 2014年 9月 24日 (2014 - 09 - 24) 全文, 尤其是权利要求1-7	1-7																		
X	CN 101953825 A (万红贵 等) 2011年 1月 26日 (2011 - 01 - 26) 权利要求3和7, 说明书实施例2和3	1-6																		
X	CN 102772407 A (岳茂兴 等) 2012年 11月 14日 (2012 - 11 - 14) 权利要求1-4, 说明书实施例2-5	1-6																		
PY	WO 2014139469 A1 (WUHAN QR SCIENCE AND TECHNOLOGY DEV CO) 2014年 9月 18日 (2014 - 09 - 18) 全文, 尤其是权利要求	1-7																		
Y	曹宁芬 等. "门冬氨酸-鸟氨酸治疗肝炎后脂肪肝的临床观察." 宁夏医学杂志, 第30卷, 第12期, 2008年 12月 31日 (2008 - 12 - 31), 1108-1110	1-7																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <table border="0"> <tr> <td>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</td> <td>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</td> </tr> <tr> <td>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</td> <td>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</td> <td>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</td> <td>“&” 同族专利的文件</td> </tr> <tr> <td>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</td> <td></td> </tr> </table>			“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件	“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性	“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性	“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件	“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件									
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件																			
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性																			
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性																			
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件																			
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2015年 9月 25日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2015年 10月 13日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>肖瑛</p> <p>电话号码 (86-10)62089320</p>																		

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CAPLUS AN: 1974:503562 & Frolova, I. A. "Hypolipemia-inducing action of pyriodoxine." Voprosy Pitaniya., 第/卷, 第3期, 1974年 12月 31日 (1974 - 12 - 31), 66-8	1-7
Y	CAPLUS AN: 1997:211514 & El Sweidy, M. M. 等. "The possible alteration in some lipid metabolic aspects in rats during vitamin C and B6 monotherapy." Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences., 第37卷, 第1-6期, 1996年 12月 31日 (1996 - 12 - 31), 405-414	1-7

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/083178

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	104055773	A	2014年 9月 24日	无			
CN	101953825	A	2011年 1月 26日	CN	101953825	B	2012年 10月 10日
CN	102772407	A	2012年 11月 14日	EP	2881112	A1	2015年 6月 10日
				WO	2014019268	A1	2014年 2月 6日
				CN	102772407	B	2014年 9月 17日
WO	2014139469	A1	2014年 9月 18日	无			