

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/685
A61K 31/353 A61P 3/06
A61P 9/10 A61K 31/66
A61K 31/35



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99814446.0

[45] 授权公告日 2004 年 4 月 21 日 [11] 授权公告号 CN 1146429C

[22] 申请日 1999. 12. 13 [21] 申请号 99814446.0
[30] 优先权
[32] 1998. 12. 18 [33] IT [31] MI98A002732
[86] 国际申请 PCT/EP1999/009854 1999. 12. 13
[87] 国际公布 WO00/37062 英 2000. 6. 29
[85] 进入国家阶段日期 2001. 6. 14
[71] 专利权人 因迪纳有限公司
地址 意大利米兰
[72] 发明人 E·博姆巴德利 P·莫拉佐尼
审查员 田丽丽

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 李 瑛

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 用作抗动脉粥样硬化剂的原花色素
A2 的磷脂复合物

[57] 摘要
用于预防和治疗由动脉粥样硬化引起的病症的
原花色素 A2 的磷脂复合物。

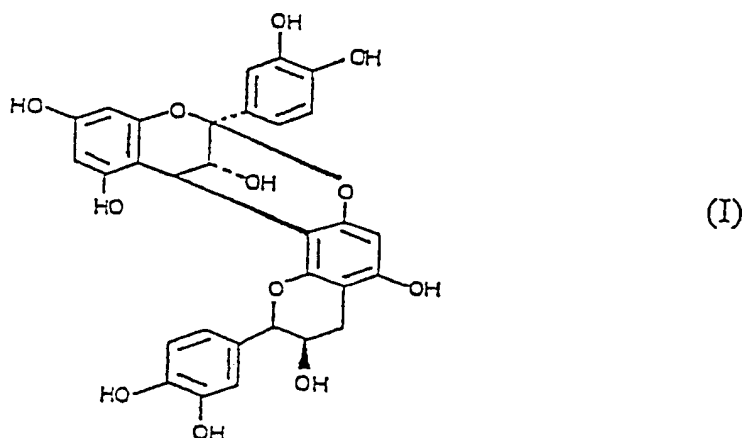
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 原花色素A2的磷脂复合物。
2. 权利要求1的复合物，其中所述磷脂选自卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸。
3. 权利要求2的复合物，其中所述磷脂是磷脂酰胆碱。
4. 权利要求1-3任一项的复合物，其中原花色素A2与磷脂的重量比为2:1-1:2。
5. 权利要求1的复合物在制备用于预防或治疗动脉粥样硬化、心肌梗塞和脑梗塞的药物中的应用。
6. 权利要求5的应用，其中所述药物的单位剂量为50-500 mg活性组分。
7. 权利要求5或6的应用，其中所述药物是通过口服途径给药的。
8. 权利要求7的应用，其中所述药物呈软或硬明胶胶囊剂或片剂形式。
9. 含有权利要求1复合物作为活性组分的药物组合物。

用作抗动脉粥样硬化剂的原花色素A2的磷脂复合物

本发明涉及原花色素A2或富含原花色素A2的提取物的磷脂复合物及其在制备用于预防和治疗动脉粥样硬化、心肌梗塞和脑梗塞的药物中的应用。

原花色素A2或式(I)的8,14-桥亚甲基-2H,14H-1-苯并吡喃并[7,8-d][1,3]苯并二氧杂环辛烷-3,5,11,13,15-戊醇-2,8-二(3,4-二羟基苯基)-3,4-二氢[2R-2 α , 3 α , 8 β , 14 β , 15R]



是从马栗树种子中分离出来的(Tetrahedron Lett., 429, 1966)。EP-A-210785 (1987年2月4日)公开了原花色素A2作为结痂剂、细胞保护剂、抗溃疡剂、静脉紧张剂(venotonic)、血管保护剂和抗过氧化剂的治疗应用。

现在已经惊奇地发现,当系统给药、优选通过口服途径给药时,原花色素A2的磷脂复合物在动物和人中表现出显著的抗动脉粥样硬化活性。

本发明复合物可由天然或合成磷脂,例如卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺组成。原花色素A2与磷脂的比例为2:1-1:2、优选为约1:1.5 w/w。特别优选的复合物是与大豆磷脂酰胆碱的复合物。

本发明复合物是这样制得的：将磷脂溶液与原花色素A2在合适的溶剂例如丙酮、乙酸乙酯、乙醇中的溶液反应，然后将该反应混合物减压浓缩，获得了浓稠的残余物，可将残余物磨碎。

本发明复合物剂量依赖性地阻止或减轻动脉粥样斑块的形成。该活性在喂高胆固醇食物以在血管水平、特别是主动脉弓、腹主动脉、颈动脉和脑血管水平上诱导出与人类似的动脉粥样损害的兔子中得到了证实。在所述模型中，与未治疗动物相比，上述磷脂复合物改变了宏观和微观的血管状况，使得动脉粥样化斑的数量和严重程度都降低了，带来了令人惊奇的血管组织方面的益处。在关于脑保护的另动脉粥样硬化模型中，通过手术减小兔子内颈动脉的血管腔，同时施用富含饱和脂肪的高胆固醇血饮食，在施用本发明复合物后，我们观察到，颈动脉堵塞减轻了，血管壁厚度变薄了，并且动物存活率提高了。6个月的治疗后，动脉粥样硬化患者表现出，由于动脉粥样化斑造成的颈动脉堵塞减轻了，并且改善了颈动脉血流（通过多普勒超声波检查法测定的）。

原花色素A2的磷脂复合物可以以合适的口服给药剂型例如片剂、软或硬明胶胶囊剂使用，根据疾病的严重程度，其每天以50到500 mg的剂量给药2-3次。可依据常规技术和赋形剂制备药物制剂。

下述实施例更详细地举例说明本发明。

实施例1

制备原花色素A2与磷脂的复合物

在70℃，将1 kg原花色素A2在5升丙酮中的溶液加到1577 g磷脂酰胆碱在5升乙酸乙酯中的溶液中。

将该混合物在搅拌下回流，然后真空蒸发至干。将所得残余物在50℃真空干燥24小时，然后研磨以获得具有所需粒径的颗粒。

实施例2

将32只新西兰兔子分成4组，每组有8只兔子，并如下所述进行治疗：

组1)：对照组，标准饮食

组2): 高胆固醇血饮食(0.2% w/w胆固醇)

组3): 高胆固醇血饮食 + 原花色素A2提取物的磷脂复合物(0.2%胆固醇 + 2% w/w实施例1的复合物)

组4): 高胆固醇血饮食 + 原花色素A2提取物(0.2%胆固醇 + 原花色素A2, 后者的量相当于在2% w/w实施例1复合物中存在的量)。

8周治疗后, 将动物杀死, 在治疗期间测定胆固醇、LDL/VLDL、HDL和甘油三酯水平。

测定在胸和腹部主动脉上的动脉粥样损害的数目、大小和分布。

将主动脉条固定, 并用苏丹IV染色, 以目测检验损害, 并通过气相色谱法测定血管胆固醇和氧化胆固醇的含量。

在下表中报告的结果证实了用原花色素A2的磷脂复合物进行治疗使得由高胆固醇血饮食引起的动脉粥样损害以统计学显著的方式减轻。

表

治疗	损害的面积%
组1	0.5%
组2	34%
组3	7.5%*
组4	30%

*与组2相比, $p < 0.01$ 。

实施例3

含有500 mg原花色素A2的磷脂复合物的胶囊

组成:

原花色素A2与大豆磷脂酰胆碱的复合物	150 mg
乳糖	57 mg
改性淀粉	40 mg
硬脂酸镁	3.0 mg

实施例4

胃耐受性片剂

原花色素A2与大豆磷脂酰胆碱的复合物	200 mg
微晶纤维素	118 mg
沉淀二氧化硅	3 mg
硬脂酸镁	4 mg
异丁烯酸阴离子聚合物及其酯	12 mg
滑石粉	8 mg
碳酸镁	8 mg
玉米淀粉	5 mg
阿拉伯树胶	159 mg

实施例5

软明胶胶囊

原花色素A2与大豆磷脂酰胆碱的复合物	216 mg
花生油	209 mg
部分氢化植物油	100 mg
大豆卵磷脂	5 mg