

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780040625.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 31/075 (2006.01)

A61K 31/10 (2006.01)

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 31/225 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 2 月 10 日

[11] 公开号 CN 101646426A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/265 (2006.01)

A61K 31/255 (2006.01)

A61K 31/232 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61K 8/55 (2006.01)

[22] 申请日 2007.11.2

[21] 申请号 200780040625.9

[30] 优先权

[32] 2006.11.3 [33] US [31] 60/856,267

[32] 2006.11.3 [33] US [31] 60/856,268

[32] 2006.11.3 [33] SE [31] 0602352-7

[32] 2006.11.3 [33] US [31] 60/856,269

[86] 国际申请 PCT/IB2007/004590 2007.11.2

[87] 国际公布 WO2008/139261 英 2008.11.20

[85] 进入国家阶段日期 2009.4.30

[71] 申请人 普罗诺瓦生物医药挪威公司

地址 挪威利萨克

[72] 发明人 安妮·K·霍尔迈德 詹妮·罗斯曼

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 邹宗亮

权利要求书 15 页 说明书 30 页

[54] 发明名称

ω -3 脂质化合物

[57] 摘要

本发明涉及脂质组合物，其至少包含 ω -3 多不饱和醇或其前药，该 ω -3 多不饱和醇或其前药至少包括(全-Z)-5, 8, 11, 14, 17-二十碳五烯-1-醇或其前药，和(全-Z)-4, 7, 10, 13, 16, 19-二十二碳六烯-1-醇或其前药，且涉及它们作为药物的用途，特别是用于治疗甘油三酯水平升高的药物。 本发明也涉及从海产油制备这些前药的方法。

1. 脂质组合物，其包含 ω -3 多不饱和醇，其中所述 ω -3 多不饱和醇包括(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇。

2. 根据权利要求 1 的脂质组合物，其中 ω -3 多不饱和醇的存在浓度为组合物的总脂质含量的至少 30%重量。

3. 根据权利要求 1 的脂质组合物，其中 ω -3 多不饱和醇的存在浓度为组合物的总脂质含量的至少 50%重量。

4. 根据权利要求 1 的脂质组合物，其中 ω -3 多不饱和醇的存在浓度为组合物的总脂质含量的至少 70%重量。

5. 根据权利要求 1 的脂质组合物，其中 ω -3 多不饱和醇的存在浓度为组合物的总脂质含量的至少 80%重量。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的脂质组合物，其中(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇构成组合物中 ω -3 多不饱和醇的 20%重量。

7. 根据权利要求 6 的脂质组合物，其中(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇构成组合物中 ω -3 多不饱和醇的 40%重量。

8. 根据权利要求 7 的脂质组合物，其中(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇构成组合物中 ω -3 多不饱和醇的 70%重量。

9. 根据权利要求 8 的脂质组合物，其中(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇构成组合物中 ω -3 多不饱和醇的 80%重量。

10. 根据权利要求 1-5 中任一项的脂质组合物，其中(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇构成组合物中总脂质含量的 5%-95%重量。

11. 根据权利要求 10 的脂质组合物，其中(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇构成组合物中总脂质含量的 40%-55%重量。

12. 根据权利要求 1-5 中任一项的脂质组合物，其中(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇构成组合物中总脂质含量的 5%-95%

重量。

13. 根据权利要求 12 的脂质组合物, 其中(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇构成组合物中总脂质含量的 30%-60%重量。

14. 根据权利要求 1-13 中任一项的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇包括(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇, 且(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 99:1 至 1:99。

15. 根据权利要求 14 的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇包括(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇, 且(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 10:1 至 1:10。

16. 根据权利要求 15 的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇包括(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇, 且(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 5:1 至 1:5。

17. 根据权利要求 16 的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇包括(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇, 且(全-Z)- 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 1:2 至 2:1。

18. 根据权利要求 16 的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇包括(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇, 且(全-Z)- 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为约 1.2。

19. 根据权利要求 16 的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇包括(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇, 且(全-Z)- 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 3:1 至 1:3。

20. 脂质组合物, 其包含至少一种 ω -3 多不饱和醇的前药, 其中 ω -3 多不饱和醇的前药至少包含(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药。

21. 根据权利要求 20 的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇的前药的存在

浓度为组合物的总脂质含量的至少 30%重量。

22. 根据权利要求 20 的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇的前药的存在浓度为组合物的总脂质含量的至少 50%重量。

23. 根据权利要求 20 的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇的前药的存在浓度为组合物的总脂质含量的至少 70%重量。

24. 根据权利要求 20 的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇的前药的存在浓度为组合物的总脂质含量的至少 80%重量。

25. 根据权利要求 20-24 中任一项的脂质组合物, 其中(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药构成 ω -3 多不饱和醇的前药的至少 20%重量。

26. 根据权利要求 25 的脂质组合物, 其中(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药构成 ω -3 多不饱和醇的前药的至少 40%重量。

27. 根据权利要求 26 的脂质组合物, 其中(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药构成 ω -3 多不饱和醇的前药的至少 70%重量。

28. 根据权利要求 27 的脂质组合物, 其中(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药构成 ω -3 多不饱和醇的前药的至少 80%重量。

29. 根据权利要求 20-24 中任一项的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇的前药包含组合物中总脂质含量重量的 5%-95%的(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药。

30. 根据权利要求 29 的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇的前药包含组合物中总脂质含量重量的 40%-55%的(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药。

31. 根据权利要求 20-24 中任一项的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇的前药包含组合物中总脂质含量重量的 5%-95%的(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药。

32. 根据权利要求 31 的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇的前药包含组合物中总脂质含量重量的 30%-60%的(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药。

33. 根据权利要求 20-32 中任一项的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇的前药包括(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药, 且(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药的重量比为 99:1 至 1:99。

34. 根据权利要求 33 的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇的前药包括(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药, 且(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药的重量比为 10:1 至 1:10。

35. 根据权利要求 34 的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇的前药包括(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药, 且(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药的重量比为 5:1 至 1:5。

36. 根据权利要求 35 的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇的前药包括(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药, 且(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药的重量比为 3:1 至 1:3。

37. 根据权利要求 35 的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇的前药包括(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药, 且(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药的重量比为 1:2 至 2:1。

38. 根据权利要求 35 的脂质组合物, 其中 ω -3 多不饱和醇的前药包括(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药, 且(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药为约 1.2。

39. 根据权利要求 1 的脂质组合物, 其中至少 65 %重量的 ω -3 多不饱和醇由(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇构成, 且(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 3:1 至 1:3。

40. 根据权利要求 1 的脂质组合物, 其中至少 70 %重量的 ω -3 多不饱和醇由(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳

六烯-1-醇构成,且(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 1:2 至 2:1。

41. 根据权利要求 1-40 中任一项的脂质组合物,其中所述脂质组合物还包含可接受的抗氧化剂。

42. 根据权利要求 41 的脂质组合物,其中所述抗氧化剂为生育酚。

43. 根据权利要求 1-42 中任一项的脂质组合物,其配制为用于口服给药。

44. 根据权利要求 1-43 中任一项的脂质组合物,将其微囊化或装入胶囊或药袋中。

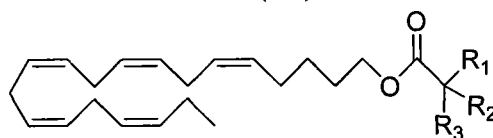
45. 根据权利要求 1-43 中任一项的脂质组合物,其为微囊化的固体剂型。

46. 根据权利要求 1-44 中任一项的脂质组合物,其配制为提供为约 0.1-6 g 的 ω -3 多不饱和醇或其前药的日剂量。

47. 根据权利要求 46 的脂质组合物,其配制成提供为约 0.1-3.5 g,优选约 0.5-1.7 g 的 ω -3 多不饱和脂质、 ω -3 多不饱和醇、 ω -3 多不饱和醇的前药,或其混合物的日剂量。

48. 根据权利要求 1-44 中任一项的脂质组合物,其还包含选自下述的 ω -3 多不饱和醇:(全-Z)-6,9,12,15,18-二十一碳五烯-1-醇、(全-Z)-7,10,13,16,19-二十二碳五烯-1-醇和(全-Z)-6,9,12,15-十八碳四烯-1-醇,或其前药。

49. 根据权利要求 20-36 中任一项的脂质组合物,其中所述(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药为式(III)化合物,或其盐,



(III)

其中,

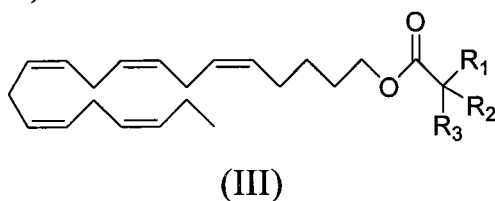
R_1 、 R_2 和 R_3 选自:

- 氢原子,

- C_1 - C_{22} 烷基, 和

- 具有 1-6 个 Z 或 E 构型双键的 C_1 - C_{22} 烯基, 其中所述烷基和烯基任选被取代。

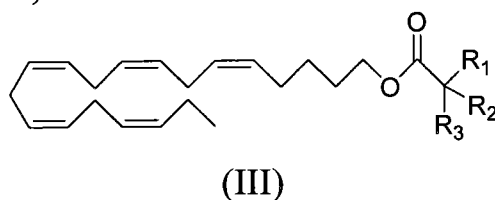
50. 根据权利要求 49 的脂质组合物, 其中所述(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药为式(III)化合物,



其中,

R_1 、 R_2 和 R_3 各为氢原子。

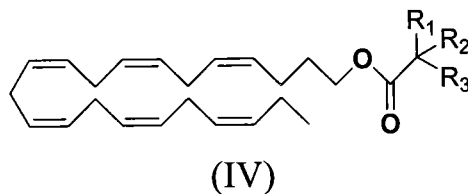
51. 根据权利要求 49 的脂质组合物, 其中所述(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药为式(III)化合物,



其中,

R_1 、 R_2 和 R_3 各为甲基。

52. 根据权利要求 20-36 中任一项的脂质组合物, 其中所述(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药为式(IV)化合物, 或其盐;

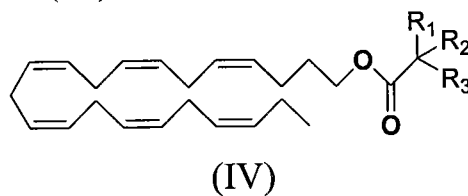


其中

R_1 、 R_2 和 R_3 选自:

- 氢原子,
- C_1 - C_{22} 烷基, 和
- 具有 1-6 个 Z 或 E 构型双键的 C_1 - C_{22} 烯基, 其中所述烷基和烯基任选被取代。

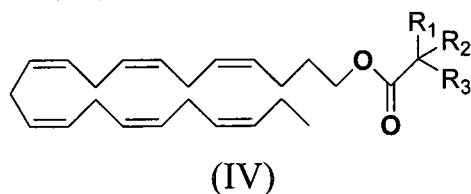
53. 根据权利要求 52 的脂质组合物, 其中所述(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药为式(IV)化合物;



其中

R_1 、 R_2 和 R_3 各为氢原子。

54. 根据权利要求 52 的脂质组合物, 其中所述(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药为式(IV)化合物;



其中

R_1 、 R_2 和 R_3 各为甲基。

55. 根据权利要求 20-36 中任一项的脂质组合物, 其中所述(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药选自(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳五烯-1-基 新戊酸酯和(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳五烯-1-基 半琥珀酸酯, 或其盐。

56. 根据权利要求 20-36 中任一项的脂质组合物, 其中所述(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药选自(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳六烯-1-基 新戊酸酯和(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳六烯-1-基 半琥珀酸酯, 或其盐。

57. 根据权利要求 1-56 中任一项的脂质组合物, 其中所述脂质组合物为药物组合物。

58. 根据权利要求 1-57 中任一项的脂质或药物组合物, 其用作药剂或药物, 用于治疗, 或用作化妆品的皮肤制剂。

59. 药物组合物, 其用于治疗甘油三酯水平升高, 该组合物包含相对于组合物的总脂质含量的至少 80%重量浓度的 ω -3 多不饱和醇, 且其中至少 70%的 ω -3 多不饱和醇由(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的组合构成, 且(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 1:3 至 3:1。

60. 药物组合物, 其用于治疗甘油三酯水平升高, 该组合物包含相对于组合物的总脂质含量的至少 80%重量浓度的 ω -3 多不饱和醇, 且其中至少 70%的 ω -3 多不饱和醇由(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的组合构成, 且(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 1 至 1.5。

61. 根据权利要求 1-56 中任一项的脂质组合物, 其用作食物或“生活方式”补充物。

62. 根据权利要求 1-57 中任一项的脂质组合物在制备用于治疗 and/或预防高甘油三酯血症(HTG)、血脂过多、高血压、高胆固醇血症、心肌梗塞后疾病(MI)或抑郁、心力衰竭、心律失常或房颤、血管疾病和/或动脉粥样硬化疾病的药剂、药物和/或食物或营养补充物中的用途。

63. 根据权利要求 1-57 中任一项的脂质组合物在制备用于预防和/或治疗高血脂病症的药剂、药物和/或食物或营养补充物中的用途。

64. 根据权利要求 63 的用途, 其用于降低约 200 至约 499 mg/dl 的人甘油三酯水平。

65. 根据权利要求 1-57 中任一项的脂质组合物在制备用于降低受试者中非-HDL 胆固醇水平的药剂、药物和/或食物或营养补充物中的用途。

66. 根据权利要求 1-57 中任一项的脂质组合物在制备用于预防和/或治疗淀粉样变性相关疾病和/或认知障碍的药剂、药物和/或食物或营养补充物中的用途。

67. 根据权利要求 1-57 中任一项的脂质组合物在制备用于预防和/或治疗炎症性疾病或病症的药剂、药物和/或食物或营养补充物中的用途。

68. 根据权利要求 1-57 中任一项的脂质组合物在制备用于预防和/或治疗肥胖症或超重病症, 降低脂肪质量和/或降低体重的药剂、药物和/或食物或营养补充物中的用途。

69. 治疗和/或预防高甘油三酯血症 (HTG)、血脂过多、高血压、高胆固醇血症、心肌梗塞后疾病(MI)或抑郁、心力衰竭、心律失常或房颤、内环境稳定的高风险患者、IgA 肾病、血管疾病和/或动脉粥样硬化疾病的方法, 其中向人或动物给药治疗有效量的权利要求 1-51 中任一项的脂质组合物。

70. 降低患者甘油三酯水平异常的方法, 尤其是降低约 200 至约 499 mg/dl 的甘油三酯水平, 其中向人或动物给药治疗有效量的权利要求 1-51 中任一项的脂质组合物。

71. 制备权利要求 1-57 中任一项的脂质组合物的方法。

72. 制备权利要求 1-57 中任一项的脂质组合物的方法, 其中所述脂质组合物从植物、微生物和/或动物源制备。

73. 制备权利要求 1-57 中任一项的脂质组合物的方法, 其中所述脂质组

合物从海产油制备。

74. 根据权利要求 73 的制备脂质组合物的方法, 其中所述脂质组合物从鱼油或磷虾油制备。

75. 制备权利要求 1-57 中任一项的脂质组合物的方法, 其中

- 原料为高浓缩的混合脂肪酸组合物, 其至少包含 50%重量的 ω -3 脂肪酸酯, 其至少包含 ω -3 C 20:5 和 C 22:6 酸的酯, 和

- 通过使用将氢从硼氢化物或铝氢化物转移至羰基化合物的试剂, 将 ω -3 C 20:5 和 C 22:6 酸的酯还原为多不饱和醇。

76. 制备权利要求 52 或 54 的脂质组合物的方法, 其中

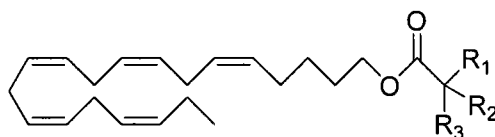
- 原料为高浓缩的混合脂肪酸组合物, 其至少包含 50%重量的 ω -3 脂肪酸酯, 其至少包含 ω -3 C 20:5 和 C 22:6 酸的酯, 和

- 通过使用将氢从硼氢化物或铝氢化物转移至羰基化合物的试剂, 将 ω -3 C 20:5 和 C 22:6 酸的酯还原为多不饱和醇,

- 将所得 ω -3 C 20:5 和 C 22:6 醇酰化。

77. 根据权利要求 75 的制备脂质组合物的方法, 其中所述试剂选自锂铝氢化物, 如 LiAlH_4 、 $\text{LiAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ 或 $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$, 和硼氢化物, 如: LiBH_4 或 $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ 。

78. 式(III)化合物, 或其盐:



(III)

其中,

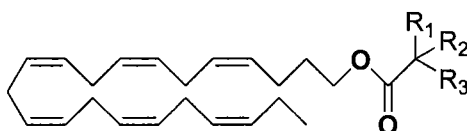
R_1 、 R_2 和 R_3 选自:

- 氢原子,

- C_1 - C_{22} 烷基, 和

- 具有 1-6 个 Z 或 E 构型双键的 C_1 - C_{22} 烯基, 其中所述烷基和烯基任选被取代, 条件是 R_1 、 R_2 和 R_3 不同时为氢原子。

79. 式(IV)化合物, 或其盐:



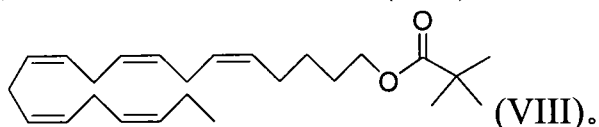
(IV)

其中

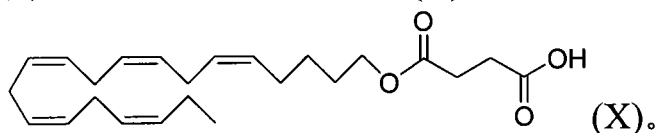
R_1 、 R_2 和 R_3 选自:

- 氢原子,
- C_1 - C_{22} 烷基, 和
- 具有 1-6 个 *Z* 或 *E* 构型双键的 C_1 - C_{22} 烯基, 其中所述烷基和烯基任选被取代, 条件是 R_1 、 R_2 和 R_3 不同时为氢原子。

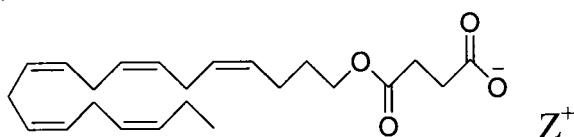
80. 根据权利要求 78 的化合物, 其为式(VIII)的化合物



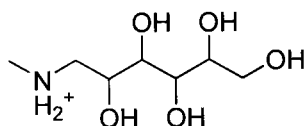
81. 根据权利要求 78 的化合物, 其为式(X)的化合物或其盐



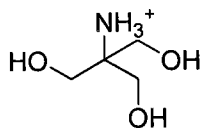
82. 根据权利要求 81 的化合物, 其中所述盐选自



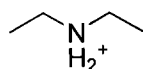
- 其中 Z^+ 选自 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、



葡甲胺、

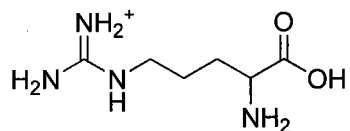


三(羟基甲基)氨基甲烷、

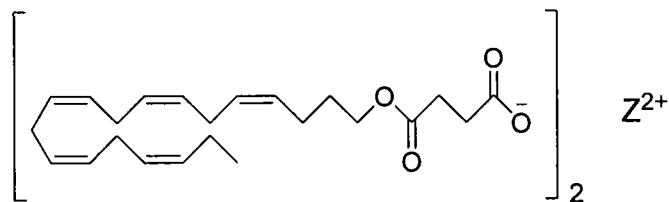


二乙基胺、

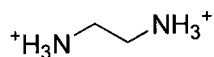
和



精氨酸;

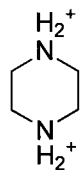


- 其中 Z^{2+} 选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、

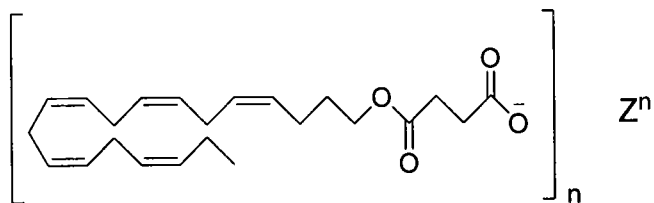


乙二胺、

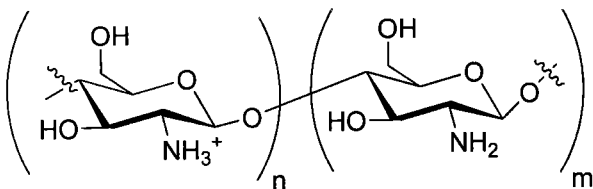
和



哌嗪; 和

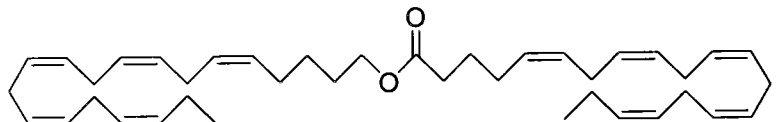


- Z^{n+} 为

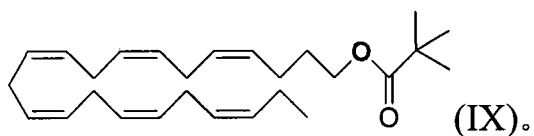


壳聚糖。

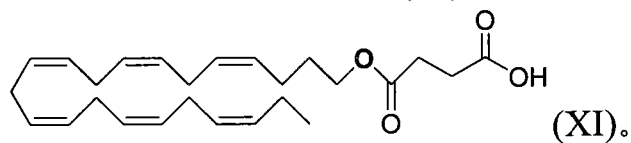
83. 根据权利要求 78 的化合物, 其为下式的化合物:



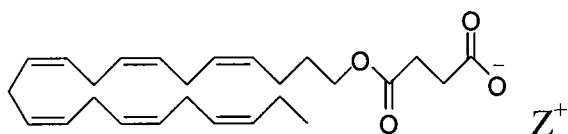
84. 根据权利要求 79 的化合物, 其为式(IX)的化合物



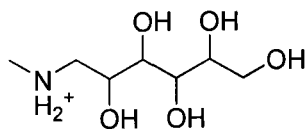
85. 根据权利要求 79 的化合物, 其为式(XI)的化合物, 或其盐



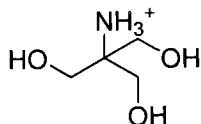
86. 根据权利要求 85 的化合物, 其中所述盐选自



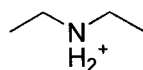
▪ 其中 Z^+ 选自 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、



葡甲胺、

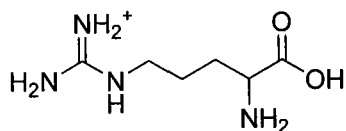


三(羟基甲基)氨基甲烷、

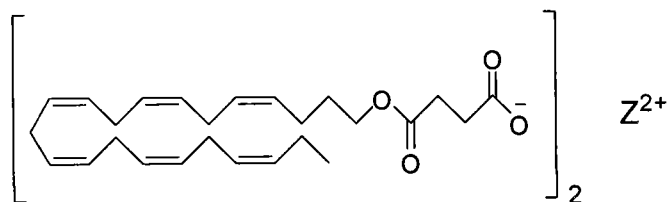


二乙基胺、

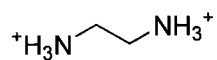
和



精氨酸;

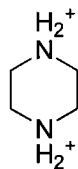


- 其中 Z^{2+} 选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、

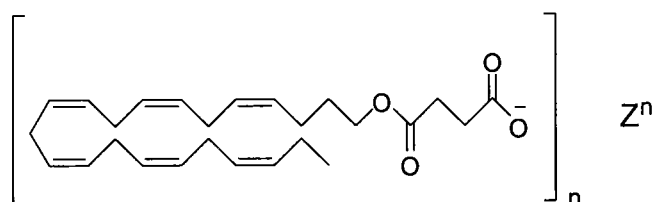


乙二胺,

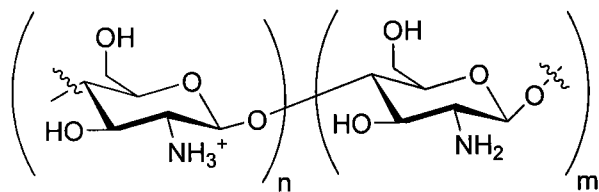
和



哌嗪; 和

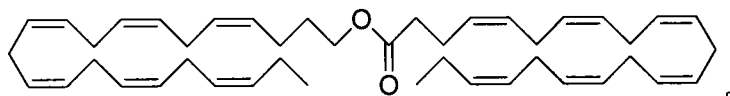


- Z^{n+} 为

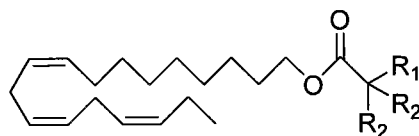


壳聚糖。

87. 根据权利要求 79 的化合物, 其为下式的化合物:



88. 式(V)化合物, 或其盐:

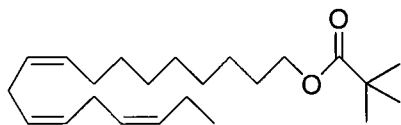


(V)

其中 R_1 、 R_2 和 R_3 选自:

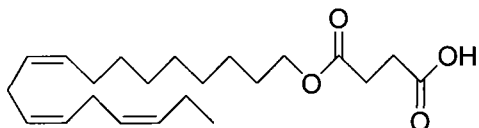
- 氢原子,
- C_1 - C_{22} 烷基, 和
- 具有 1-6 个 *Z* 或 *E* 构型双键的 C_1 - C_{22} 烯基, 其中所述烷基和烯基任选被取代。

89. 根据权利要求 88 的化合物, 其为下式的化合物:



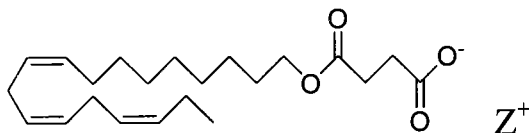
(全-Z)-9,12,15-十八碳三烯-1-基 新戊酸酯。

90. 根据权利要求 88 的化合物, 其为下式的化合物, 或其盐:

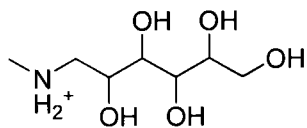


(全-Z)-9,12,15-十八碳三烯-1-基 半琥珀酸酯。

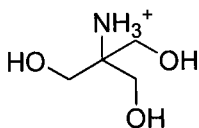
91. 根据权利要求 90 的化合物, 其中所述盐选自



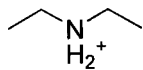
▪ 其中 Z^+ 选自 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、



葡甲胺、

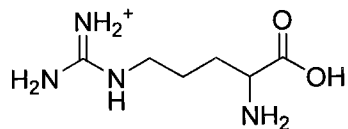


三(羟基甲基)氨基甲烷、

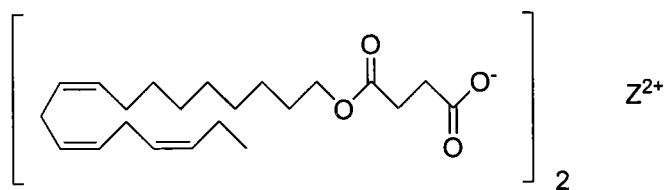


二乙基胺,

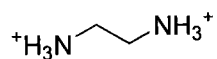
和



精氨酸;

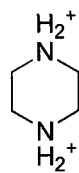


- 其中 Z^{2+} 选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、

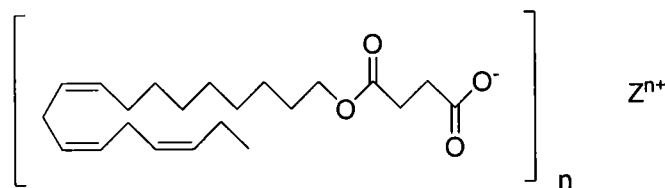


乙二胺,

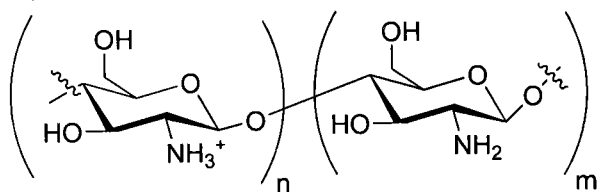
和



哌嗪; 和

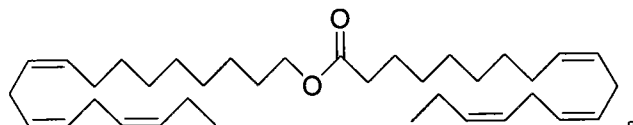


- Z^{n+} 为



壳聚糖。

92. 根据权利要求 88 的化合物, 其为下式的化合物:



ω -3 脂质化合物

发明领域

本发明涉及脂质组合物，其至少包含 ω -3 多不饱和醇或其前药，该 ω -3 多不饱和醇或其前药包括(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇或其前药，(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇或其前药，和(全-Z)-9,12,15-十八碳三烯-1-醇或其前药中的至少一种，且它们用作降低人和动物(包括非人哺乳动物)甘油三酯水平升高的药物。本发明也涉及脂质组合物，其用作化妆品的皮肤制剂。本发明也涉及从海产油(marine oil)制备这些多不饱和醇或其前药的方法。本发明还涉及新的 ω -3 多不饱和前药和所述前药的盐。前药的盐可以以为，例如，半琥珀酸酯的盐。

发明背景

饮食中的 ω -3 多不饱和脂肪酸(如(全-Z)-二十碳五烯酸(EPA)和(全-Z)-二十二碳六烯酸(DHA))对影响正常健康和慢性疾病的不同生理学进程具有影响，如调节血浆脂质水平、心血管功能和免疫功能、胰岛素作用和神经元发育和视觉功能。高纯度的乙基酯形式的多不饱和脂肪酸已经表现出有效地降低了人的高甘油三酯水平。

一种这种形式的 ω -3 脂肪酸为来自鱼油的 ω -3、长链、多不饱和脂肪酸的浓缩物，其含有乙基酯形式的 DHA 和 EPA，例如美国专利 5,502,077; 5,656,667; 和 5,698,594 中所述(每篇均引入本文作为参考)，且售卖的商标为 Omacor®或 Lovaza®。尤其是，下述脂肪酸组合物已经令人惊奇地表现出对于心血管疾病的一些危险因素，尤其对于高甘油三酯血症、轻度高血压和对于凝固因子 VII 磷脂复合物活性的有利作用，所述脂肪酸组合物含有高浓度的至少 80%重量的乙基酯形式的 ω -3 脂肪酸，其中 EPA 乙基酯和 DHA 乙基酯存在的相对量为 1:2 至 2:1，且构成组合物中总脂肪酸的至少 75%。这些化合物，包括 Omacor®和 Lovaza®，降低血清 LDL-胆固醇，增加血清 HDL-胆固醇，降低血清甘油三酯，降低收缩和舒张血压和心率，且降低凝血因子 VII 磷脂复合物的活性。EPA 和 DHA 已经表现出协同作用。而且，本文所

述的脂肪酸组合物的至少一个益处是它们非常良好的耐受，不引起任一严重的副作用。

发明概述

本发明的目的是提供新的脂质组合物，其包含具有治疗活性的 ω -3 多不饱和醇或其前药。

本发明包括多种方面。其中一些方面为：

1. 新的脂质组合物，其包含 ω -3 多不饱和醇。
2. 新的脂质组合物，其包含 ω -3 多不饱和醇的前药。
3. 新的脂质组合物，其包含(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的组合。
4. 新的脂质组合物，其包含(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药的组合。
5. 脂质组合物，其用作药剂、药物和/或补充物(supplement)。
6. 药物组合物，其用于治疗甘油三酯水平升高，该组合物至少包含 ω -3 多不饱和醇，其中优选至少 70% 的 ω -3 多不饱和醇由(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇构成。
7. 脂质组合物在制备用于治疗 and / 或预防高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia)、血脂过多(dyslipidemia)、高血压、高胆固醇血症(hypercholesteremia)、心肌梗塞后疾病(post-myocardial infarction, MI)或抑郁、心力衰竭、心律失常或房颤、IgA 肾病、血管疾病和/或动脉粥样硬化疾病的药剂、药物和/或食物或营养补充物中的用途。
8. 脂质组合物的用途，该组合物至少包含(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇，该组合物用于治疗高血脂病症，优选用于治疗高甘油三酯血症(HTG)。
9. 治疗和/或预防本文所述疾病或病症的方法。
10. 从海产油制备 ω -3 多不饱和醇或其前药的高度浓缩物的方法。
11. 新的 ω -3 多不饱和醇的前药。

根据本发明的第一方面，本发明涉及脂质组合物，其至少包含 ω -3 多不饱和醇，其中 ω -3 多不饱和醇至少包括(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇

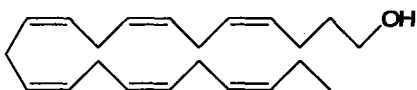
和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇。

在本发明的一个示例性实施方案中,脂质或药物组合物包含美国专利5,502,077; 5,656,667; 和5,698,594中所述的 ω -3 脂肪酸乙基酯组合物的醇,例如包含下述的脂质组合物:



(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇

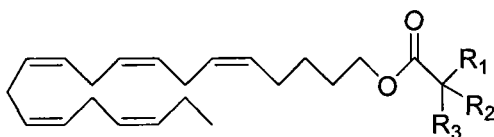
和



(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇。

根据本发明的第二方面,本发明涉及脂质组合物,其至少包含 ω -3 多不饱和醇的前药,其中所述 ω -3 多不饱和醇的前药至少包含(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药。

在示例性实施方案中,本发明涉及脂质组合物,其中(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药为式(III)化合物或其盐



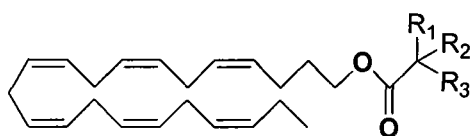
(III)

其中,

R_1 、 R_2 和 R_3 选自:

- 氢原子
- C_1 - C_{22} 烷基, 和
- 具有 1-6 个 Z 或 E 构型双键的 C_1 - C_{22} 烯基, 其中所述烷基和烯基任选被取代。

在示例性实施方案中,本发明涉及脂质组合物,其中(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药为式(IV)化合物或其盐:



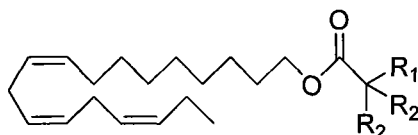
(IV)

其中

R_1 、 R_2 和 R_3 选自：

- 氢原子，
- C_1 - C_{22} 烷基，和
- 具有 1-6 个 *Z* 或 *E* 构型双键的 C_1 - C_{22} 烯基，其中所述烷基和烯基任选被取代。

在示例性实施方案中，本发明涉及脂质组合物，其中(全-*Z*)-9,12, 15-十八碳三烯-1-醇的前药为式(V)化合物或其盐：



(V)

其中 R_1 、 R_2 和 R_3 选自：

- 氢原子，
- C_1 - C_{22} 烷基，和
- 具有 1-6 个 *Z* 或 *E* 构型双键的 C_1 - C_{22} 烯基，其中所述烷基和烯基任选被取代。

在示例性实施方案中，本发明涉及脂质组合物，其中(全-*Z*) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药选自(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-二十碳五烯-1-基 新戊酸酯、(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-二十碳五烯-1-基 半琥珀酸酯和[(全-*Z*)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-基](全-*Z*)-4,7,10,13,16-二十碳五烯酸酯。

在示例性实施方案中，本发明涉及脂质，其中(全-*Z*)-4,7,10,13,16, 19-二十二碳六烯-1-醇的前药选自(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-二十二碳六烯-1-基 新戊酸酯、(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-二十二碳六烯-1-基 半琥珀酸酯和[(全-*Z*)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-基](全-*Z*)-3,6,9,12,15,18-二十二碳六烯酸酯。

在示例性实施方案中，本发明涉及脂质，其中(全-*Z*)-9,12,15-十八碳三烯

-1-醇的前药选自(全-Z)-9,12,15-十八碳三烯-1-基 新戊酸酯、(全-Z)-9, 12,15-十八碳三烯-1-基 半琥珀酸酯和[(全-Z)-9,12,15-十八碳三烯-1-基] (全-Z)-9,12,15-十八碳三烯酸酯。

根据本发明的第三方面,本发明涉及药物组合物,其用于治疗甘油三酯水平升高,该组合物至少包含 ω -3 多不饱和醇,其浓度为组合物的总脂质含量的至少 80%重量,且其中(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的组合存在的浓度为 ω -3 多不饱和醇的至少 70%,且其中(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 1:3 至 3:1。

根据本发明的第四方面,本发明涉及脂质组合物在制备用于治疗和/或预防高甘油三酯血症(HTG)、血脂过多、高血压、高胆固醇血症、心肌梗塞后疾病(MI)或抑郁、心力衰竭、心律失常或房颤、血管疾病和/或动脉粥样硬化疾病的药剂、药物和/或食物或营养补充物中的用途。

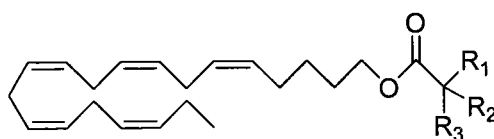
在示例性实施方案中,本发明涉及脂质组合物在制备用于预防和/或治疗高血脂病症的药剂、药物和/或食物或营养补充物中的用途。

根据本发明的第五方面,本发明涉及治疗和/或预防高甘油三酯血症(HTG)、血脂过多、高血压、高胆固醇血症、心肌梗塞后疾病(MI)或抑郁、心力衰竭、心律失常或房颤、内环境稳定的高风险患者、IgA 肾病、血管疾病和/或动脉粥样硬化疾病的方法,其中向人或动物给药治疗有效量的所述脂质组合物。

在示例性实施方案中,本发明涉及降低患者甘油三酯水平异常的方法,优选降低约 200 至约 499 mg/dl 的甘油三酯水平的患者,其中向人或动物给药治疗有效量的脂质组合物。

根据本发明的第六方面,本发明涉及制备本文所述的脂质组合物的方法。

本发明的第七方面涉及式(III)化合物或其盐:



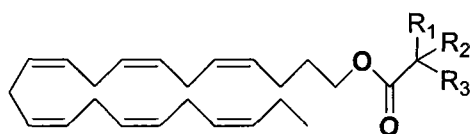
(III)

其中,

R_1 、 R_2 和 R_3 选自:

- 氢原子,
- C_1 - C_{22} 烷基, 和
- 具有 1-6 个 *Z* 或 *E* 构型双键的 C_1 - C_{22} 烯基, 其中所述烷基和烯基任选被取代;

式(IV)化合物或其盐:



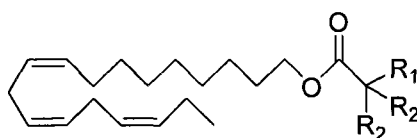
(IV)

其中

R_1 、 R_2 和 R_3 选自:

- 氢原子,
- C_1 - C_{22} 烷基, 和
- 具有 1-6 个 *Z* 或 *E* 构型双键的 C_1 - C_{22} 烯基, 其中所述烷基和烯基任选被取代; 和

式(V)化合物或其盐:

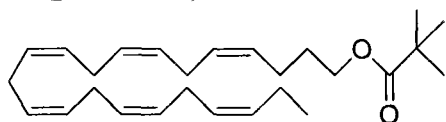


(V)

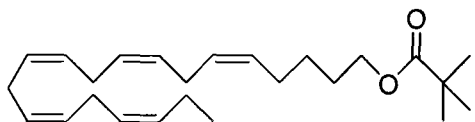
其中 R_1 、 R_2 和 R_3 选自:

- 氢原子,
- C_1 - C_{22} 烷基, 和
- 具有 1-6 个 *Z* 或 *E* 构型双键的 C_1 - C_{22} 烯基, 其中所述烷基和烯基任选被取代。

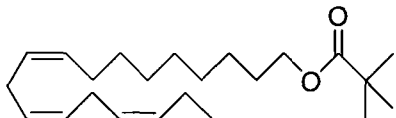
在示例性实施方案中, 本发明涉及选自下述的 ω -3 多不饱和化合物的新戊酸酯(pivaloate):



(全-*Z*)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-基 新戊酸酯;

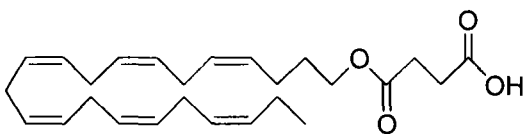


(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-基 新戊酸酯; 和

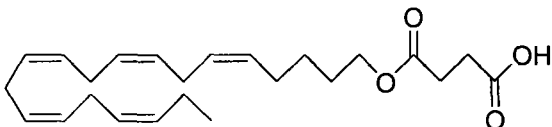


(全-Z)-9,12,15-十八碳三烯-1-基 新戊酸酯。

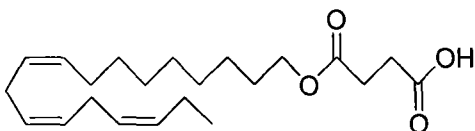
在另一个示例性实施方案中, 本发明涉及选自下述的 ω -3 多不饱和化合物的半琥珀酸酯, 或其盐:



(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-基 半琥珀酸酯, 或其盐;

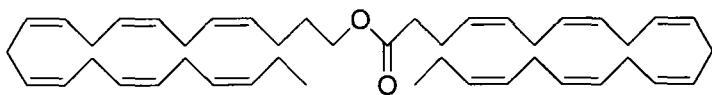


(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-基 半琥珀酸酯, 或其盐; 和

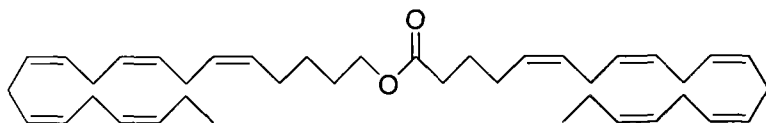


(全-Z)-9,12,15-十八碳三烯-1-基 半琥珀酸酯, 或其盐。

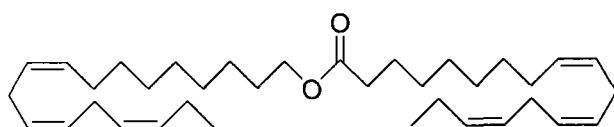
在另一个示例性实施方案中, 本发明涉及选自下述的 ω -3 多不饱和化合物:



[(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-基] (全-Z)-3,6,9,12,15,18-二十二碳六烯酸酯;



[(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-基] (全-Z)-4,7,10,13,16-二十碳五烯酸酯; 和



[(全-Z)-9,12,15-十八碳三烯-1-基] (全-Z)-9,12,15-十八碳三烯酸酯。

发明详述

许多临床报导了链非常长的醇(C24-C34)，如二十八醇或甘蔗脂肪醇(policosanol)的混合物降低了 LDL 胆固醇和升高了 HDL 胆固醇。除了在具有遗传代谢性缺陷的受试者中没有观察到毒性，且一些证据表明长链醇可以改善肌肉性能。而且，建议所述醇为体内产生的长链脂肪酸的前药。

有证据表明高达至少 C24 的长链脂肪酸和醇可逆地互变。酶系统存在于将脂肪醇转化为脂肪酸的肝、成纤维细胞核和脑中。在一些组织中，脂肪酸被还原变回醇。羧酸官能团对于靶向连接是重要的，但该可离子化的基团可阻止药物通过肠壁的细胞膜。基于该原因，羧酸官能团通常被保护为酯。酯的极性比羧酸的极性低，且能够通过脂肪细胞壁。一旦进入血流，其可被血液中的酶酯酶水解变回游离羧酸。

可能血浆酶不能足够快的水解这些酯，且酯向游离羧酸的转化主要发生在肝中。多不饱和脂肪的乙基酯也可以在体内水解为游离羧酸。

因此，需要新的多不饱和脂肪酸的前药，其具有改善的治疗活性的、增加的生物利用度和通过细胞膜的能力。

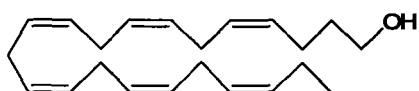
本发明适应这些需要提供了脂质组合物，其包含 ω -3 多不饱和醇或其前药，该 ω -3 多不饱和醇或其前药，至少包括 (全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇或其前药和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇或其前药。

在示例性实施方案中，本发明的脂质组合物包含美国专利 5,502,077；5,656,667；和 5,698,594 中所述的 ω -3 脂肪酸的醇。

而且，出人意料的发现至少包含式(I)和式(II)的 ω -3 多不饱和醇的脂质组合物适合于且可用于实现所需的药学活性：

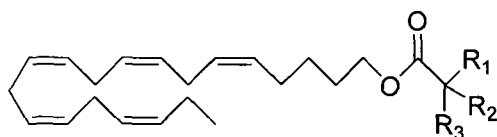


(I)

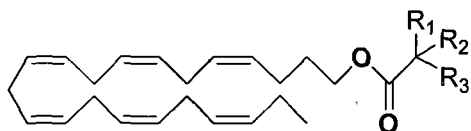


(II)。

在可能的本发明的多不饱和 ω -3 醇的前药中，有式(III)和(IV)的前药，或其盐：



(III)

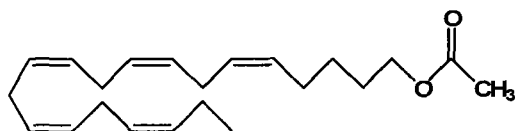


(IV)

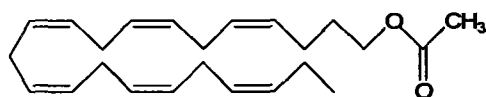
其中 R_1 、 R_2 和 R_3 选自：

- 氢原子，
- C_1 - C_{22} 烷基，和
- 具有 1-6 个 *Z* 或 *E* 构型双键的 C_1 - C_{22} 烯基，其中所述烷基和烯基任选被取代。

在本发明的一个示例性实施方案中，所述脂质组合物至少包含式(VI)的 ω -3 多不饱和醇的前药和式(VII)的 ω -3 多不饱和醇的前药：



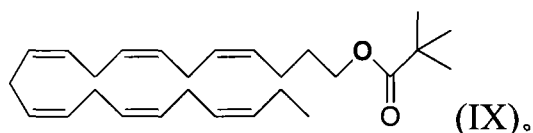
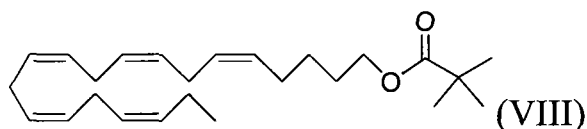
(VI)



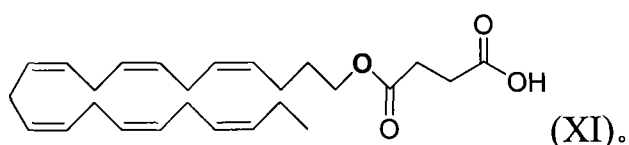
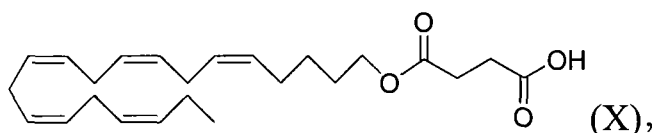
(VII)。

在本发明的一个示例性实施方案中，所述脂质组合物至少包含 (VIII)

的 ω -3 多不饱和醇的前药和式(IX)的 ω -3 多不饱和醇的前药:



在本发明的一个示例性实施方案中, 所述脂质组合物至少包含式(X)的 ω -3 多不饱和醇的前药或其盐和式(XI)的 ω -3 多不饱和醇的前药或其盐:



本发明另一种脂质组合物包括 ω -3 多不饱和醇或其前药, 其浓度相当于组合物的总脂质含量的至少 30%重量, 优选至少 50%重量, 更优选至少 60%, 更优选至少 70%重量, 或最优选至少 80%重量, 或甚至至少 90%重量。

在脂质组合物中的 ω -3 多不饱和醇或其前药包含至少 20%重量的(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇或其前药和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇或其前药, 更优选至少 60%重量, 更优选至少约 70%重量, 最优选至少约 80%重量。在示例性实施方案中, ω -3 多不饱和醇包含约 84%重量的(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇。

在本发明的一个示例性实施方案中, 脂质组合物中的 ω -3 多不饱和醇或其前药包含至少约 20%-30%重量的(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇或其前药和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇或其前药。这可以(例如)是当原料或原油为鱼肝油或沙丁鱼油的情况下。

而且, 优选 ω -3 多不饱和醇或其前药包含占组合物中总脂质含量的约 5%

至约 95%重量的(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇或其前药,更优选约 40%至约 55%重量的(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇或其前药。而且,优选 ω -3 多不饱和醇或其前药包含占组合中总脂质含量的约 5%至约 95%重量的(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇或其前药,且更优选 ω -3 多不饱和醇或其前药包含约 30%至约 60%重量的(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇或其前药。

在本发明的一个示例性实施方案中,所述 ω -3 多不饱和醇或其前药包含占组合中总脂质含量的约 43-50 %重量的(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和 35-40 %重量的(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇。

在本发明的一个示例性实施方案中,所述 ω -3 多不饱和醇或其前药可包含(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇或其前药和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇或其前药,其中(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 99:1 至 1:99,更优选(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 10:1 至 1:10,更优选(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 5:1 至 1:5,且最优选(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 3:1 至 1:3。对于(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药也包括所有上述的重量比。

在本发明脂质组合物的一个示例性实施方案中,至少 65 %重量的 ω -3 多不饱和醇由(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇构成,其中(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 3:1 至 1:3。在一个更优选的实施方案中,至少 70 %重量的 ω -3 多不饱和醇由(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇构成,其中(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 1:2 至 2:1。

而且,在本发明的另一个示例性实施方案中,至少 70 %重量的 ω -3 多不饱和醇由(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇构成,其中(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 0.0 至 1.5。

在本发明的另一个示例性实施方案中，所述脂质组合物为药物组合物、营养组合物或饮食组合物。这些组合物可进一步含有有效量的可接受的抗氧化剂，如生育酚或多种生育酚的混合物，其含量为高达 6 mg/克，优选 0.2-4 mg/克，且最优选 0.5-2 mg/克。而且，本发明的所有组合物可配制为用于口服给药。

在本发明的一个示例性实施方案中，所述脂质组合物被制成胶囊的形式，其也可以为产生粉末的微胶囊或药袋(sachet)。组合物也可以以固体剂型存在。胶囊可以被调味。该实施方案包括胶囊，其中胶囊和所包裹的本发明组合物被调味。通过将胶囊调味，其对使用者更具吸引力。对于本文所述的治疗用途，给药剂量会(当然)根据所用药物、给药方式、所需治疗和正在治疗或预防的疾病而变化。

脂质组合物可以被配制为提供如 0.1 g 至 10 g; 0.5 g 至 3 g; 或 0.5 g 至 1.5 g 的本文所述的 ω -3 多不饱和醇或其前药的日剂量。日剂量是指每 24 小时的剂量。给药剂量会(当然)根据所用药物、给药方式、所需治疗和适应症而变化。通常，医师会确定对于个体受试者最合适的实际剂量。对于具体病人的具体剂量水平和给药频率可以改变，且会依赖于多种因素，包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间长度、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食和给药时间、排泄率、药物组合、具体病症的严重程度和个体接受的治疗。

“药理学活性量”是指会导致所需药理学和/或治疗效果的量，即有效实现所需的目的的 ω -3 多不饱和醇或其前药的量。尽管个体病人的需要会有不同，但是对 ω -3 多不饱和醇或其前药的有效量的最佳范围的确定在本领域的技术范围内。通常，用本发明化合物和/或组合物治疗病症的给药方案根据多种因素选择，所述因素包括病人的类型、年龄、体重、性别、饮食和医疗状况。

“药剂”是指本发明的脂质组合物，其为适合用于医药或非医药目的的任一形式，如医药产品、药物制剂或产品、饮食产品、食物或食物补充物、或所谓的“生活方式(lifestyle)”补充物的形式。

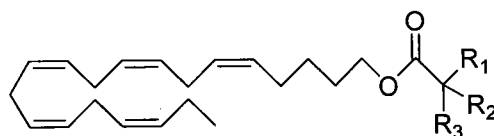
“治疗”包括任一对人或非人哺乳动物有利的治疗应用。人和兽的治疗均在本发明的范围内。治疗可以针对正在发生的病症，或其可以是预防性的。可以治疗成人、少年、婴儿、胎儿或任一上述的一部分(如器官、组织、细胞或核酸分子)。

脂质组合物可以以其本身使用，但通常以药物组合物的形式使用，其中 ω -3 多不饱和醇或其前药(活性成分)与药学可接受的载体、赋形剂、稀释剂或其组合相组合。而且，对于治疗使用的可接受的载体、赋形剂和稀释剂是药学领域所熟知的，且可以根据计划的给药途径和标准药学实践选择。实例包括粘合剂、润滑剂、助悬剂、包衣剂、助溶剂、防腐剂、润湿剂、乳剂、甜味剂、着色剂、香味剂、芳香剂、缓冲剂、助悬剂、稳定剂和/或盐。

本发明的药物组合物优选配制成用于向人或动物口服给药的组合物。药物组合物也可配制成用于通过任一其它途径给药的组合物，其中活性成分可被有效吸收和利用，所述途径如静脉内、皮下、肌内、鼻内、直肠、阴道或局部。

脂质组合物还可以包含 ω -3 多不饱和醇或其前药，其选自(全-Z)-6,9,12,15,18-二十一碳五烯-1-醇或其前药、(全-Z)-7,10,13,16,19-二十二碳五烯-1-醇或其前药，和(全-Z)-6,9,12,15-十八碳四烯-1-醇或其前药。

在本发明的一个示例性实施方案中，脂质组合物至少包含选自式(III)化合物的(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇的前药，或其盐：



(III)

其中，

R_1 、 R_2 和 R_3 选自：

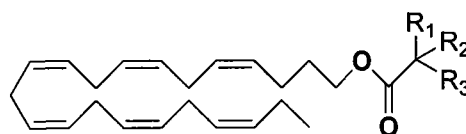
- 氢原子，

- C_1 - C_{22} 烷基，和

- 具有 1-6 个 Z 或 E 构型双键的 C_1 - C_{22} 烯基，其中所述烷基和烯基任选被取代。

优选地，R 为具有 2-6 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C_{12} - C_{22} 多不饱和烯基。

在示例性实施方案中，脂质组合物至少包含选自式(IV)化合物的 (全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的前药，或其盐：



(IV)

其中

R_1 、 R_2 和 R_3 选自：

- 氢原子，
- C_1 - C_{22} 烷基，且
- 具有 1-6 个 *Z* 或 *E* 构型双键的 C_1 - C_{22} 烯基，其中所述烷基和烯基任选被取代。

优选地， R 为具有 2-6 个被亚甲基间隔的 *Z* 构型双键的 C_{12} - C_{22} 多不饱和烯基。在示例性实施方案中，本发明的脂质组合物至少包含本文所述前药的组合。

本发明也涉及本发明的脂质或药物组合物，其用作药剂、药物或用于治疗。

而且，本发明涉及脂质组合物或药物组合物在制备用于下述应用的药剂、药物和/或食物或营养补充物中的用途：

- 预防和/或治疗高甘油三酯血症(HTG)、血脂过多、高血压和/或高胆固醇血症。
- 预防和/或治疗甘油三酯水平升高、LDL 胆固醇水平和/或 VLDL 胆固醇水平升高。
- 预防和/或治疗心肌梗塞后疾病(MI)或抑郁、心力衰竭、心律失常和/或房颤。
- 预防和/或治疗血管疾病和/或动脉粥样硬化疾病。
- 治疗和/或预防肥胖症或超重病症。
- 治疗和/或预防体重和脂肪质量降低和/或预防体重增加。
- 治疗和/或预防炎性疾病或病症。

在本发明的一个示例性实施方案中，本发明的脂质组合物或药物组合物用于治疗高血脂病症。在示例性实施方案中，本发明包括在受试者中进行血脂治疗的方法，该方法包括向该受试者给药药理学有效量的本发明的脂质组合物，其中该受试者的基线甘油三酯水平为 200-499 mg/dl，且其中向受试者

给药后受试者的甘油三酯水平，且优选是 LDL 胆固醇水平被降低。

而且，受试者的甘油三酯水平如果低于 150 mg/dL 通常为正常的，如果在约 150-199 mg/dL 之间则为高的边缘，如果在约 200-499 mg/dL 则为高，且如果为 500 mg/dL 或更高则为非常高。本发明可用于将甘油三酯水平从“非常高”降低至“高”或“高的边缘”。

而且，本文所述的包含 ω -3 多不饱和醇或其前药的脂质组合物用于治疗 and 预防已知为心血管疾病的多种危险因素，如高血压、高甘油三酯血症和高凝固因子 VII 磷脂复合物活性。 ω -3 多不饱和醇或其前药，作为脂质降低或下降药物，可用于治疗人血脂升高。

在本发明的一个示例性实施方案中，本发明提供了 ω -3 多不饱和醇或其前药在制备用于降低哺乳动物血甘油三酯和/或同时可提高人患者血清中 HDL 胆固醇水平的药剂中的用途。

在示例性实施方案中，用于治疗甘油三酯水平升高的药物组合物至少包含 ω -3 多不饱和醇，其浓度相对于组合物的总脂质含量为至少 80%重量，且其中至少 70%的 ω -3 多不饱和醇由(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的组合构成，(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇:(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的重量比为 0.5:3 至 3:0.5。

在另一个示例性实施方案中，本发明的药物组合物也可提供改善炎症性疾病、神经发育和视觉功能的作用，所述炎症性疾病包括特征为白细胞累积和白细胞介导的组织损伤的慢性炎症性疾病。在示例性实施方案中，本发明也提供了本发明的脂质组合物在制备用于治疗和/或预防动脉粥样硬化、牛皮癣、多发性硬化和/或类风湿性关节炎的药剂或药物中的用途。

本发明的脂质组合物也可用于预防和/或治疗淀粉样变性(amyloidosis)-相关的疾病。淀粉样变性-相关的病症或与淀粉样蛋白沉积相关的疾病(优选为原纤维或斑形成的结果)，包括阿尔茨海默病或痴呆、帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化、海绵状脑病，如克-雅综合征、囊性纤维化、原发性或继发性肾淀粉样变性、IgA 肾病，和动脉、心肌和中性组织中的淀粉样沉积。这些疾病可为散发的、遗传性或甚至传染相关的，如 TBC 或 HIV，且通常出现在晚年，但遗传型的出现可能早得多。认为特定的蛋白或那些蛋白的聚集是与这些疾病相关的病理条件的直接来源。可以长期或短期治疗淀粉样变性

-相关疾病。

本发明的多不饱和醇或其前药也可用于治疗减少淀粉样蛋白聚集,预防可形成所谓的原纤维化或斑的蛋白错折叠,治疗减少前体蛋白(如 A β -蛋白(淀粉样 β 蛋白))的产生,和预防和/或治疗抑制或降低蛋白原纤维、聚集体或斑的形成。通过给药本文上述的式(I)化合物以预防原纤维聚集或形成也包括在本文中。在一个实施方案中,新的脂质组合物用于治疗 TBC (结核病)或 HIV (人免疫缺陷病毒)。而且,可以向患者给药本发明的脂质组合物以降低进一步的可能的致命疾病发作的危险,该患者患有脑动脉粥样硬化的症状,例如中风或暂时性缺血的疾病发作。

本发明涉及包含本发明的 ω -3 多不饱和醇或其前药的脂质组合物在制备用于治疗和/或预防至少一种下述疾病的药剂或药物中的用途:动脉粥样硬化或 IgA 肾病,预防心血管疾病的多种危险因素,心力衰竭、房颤和/或心肌梗塞后疾病、中风,治疗 TBC 或 HIV,和治疗 HIV 患者中的 HTG。

而且,非酒精性脂肪肝疾病是伴随代谢综合征的常见病症。更具体地,脂肪肝主要与高胰岛素血症和胰岛素抵抗相关。在本发明的一个实施方案中,包含 ω -3 多不饱和醇或其前药的脂质组合物可用作胰岛素增敏剂并降低肝脂肪变性。而且,脂肪肝疾病主要有两种形式—酒精性和非酒精性。这两个术语的特征均为脂肪在肝中的累积,并伴随多种肝损伤、炎症和纤维化。脂肪肝疾病的范围从单一脂肪变性(被认为是良性的和非进行性的),至脂肪性肝炎(脂肪肝,伴随肝细胞损伤和炎症),至进行性肝纤维化和肝硬化。所有这些病症均包括在用本发明的 ω -3 多不饱和醇或其前药的预防和/或治疗中。

本发明也涉及预防和/或治疗所有上述病症和疾病的方法,该方法包括向有此需要的患者给药药学活性量的本发明的脂质组合物。示例性的实施方案涉及降低患者的甘油三酯水平异常,优选患者在治疗前的甘油三酯水平为约 200 至约 499 mg/dl,其中向人或动物给药治疗有效量的本发明的脂质组合物。

而且,本发明包括制备本发明脂质组合物的方法。优选地,所述脂质组合物从植物、微生物和/或动物源制备,更优选地从海产油制备,且最优选地从鱼油或磷虾油(krill oil)制备。

根据本发明制备 ω -3 多不饱和醇或其前药的一项优点为可以从混合脂肪

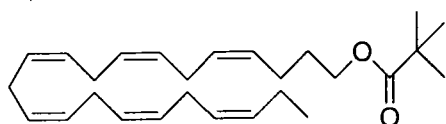
酸组合物起始(该组合物包含本领域公知的 ω -3 脂肪酸或酯), 然后通过将酸或酯还原的还原步骤得到它们各自的醇。

在示例性实施方案中, 本发明的脂质组合物直接从预浓缩的混合脂肪酸组合物制备, 该组合物包含至少 70%重量的 ω -3 脂肪酸酯, 至少包含 ω -3 C 20:5 和 C 22:6 酸的酯, 其中 ω -3 C 20:5 和 C 22:6 酸的酯通过使用将氢转移到羰基化合物上的试剂还原为多不饱和醇。优选地, 所述试剂选自锂铝氢化物如 LiAlH_4 、 $\text{LiAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ 或 $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$, 和硼氢化物如 LiBH_4 或 $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ 。

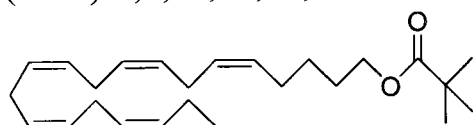
本发明优选的化合物和组合物分为下述 A-B 类:

A 类: 脂质化合物 [源自 EPA-醇、DHA-醇和 ALA-醇的前药]

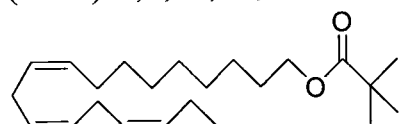
新戊酸酯



(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-基 新戊酸酯

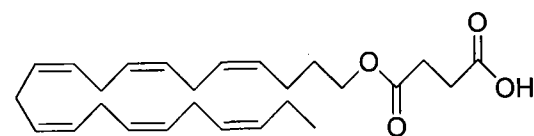


(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-基 新戊酸酯

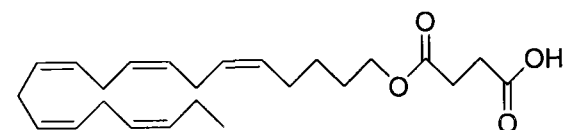


(全-Z)-9,12,15-十八碳三烯-1-基 新戊酸酯

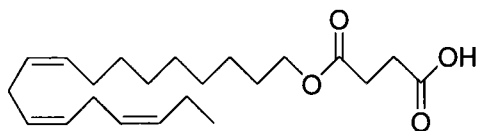
半琥珀酸酯



(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-基 半琥珀酸酯



(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-基 半琥珀酸酯

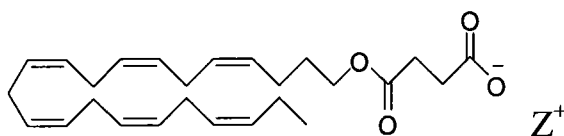


(全-Z)-9,12,15-十八碳三烯-1-基 半琥珀酸酯

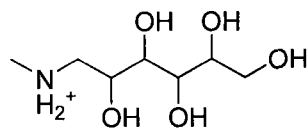
半琥珀酸酯的盐形式

作为非限制性的实例,使用(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-基 半琥珀酸酯描述不同的盐:

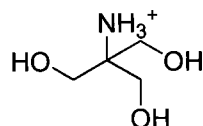
a)



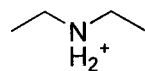
- 其中 Z^+ 选自 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ ,



葡甲胺,

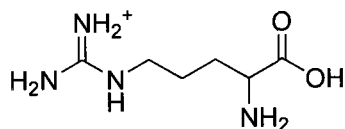


三(羟基甲基)氨基甲烷,



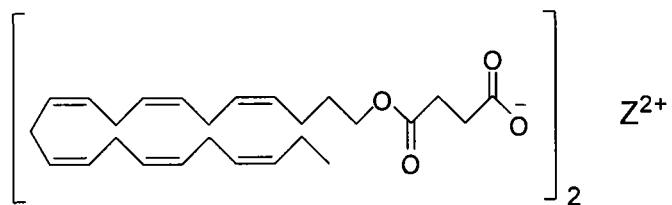
二乙基胺,

和

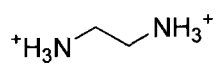


精氨酸;

b)

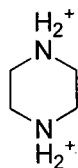


- 其中 Z^{2+} 选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} ,



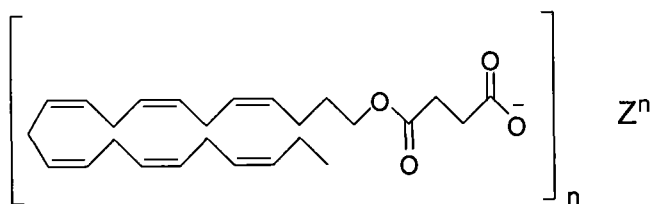
乙二胺,

和

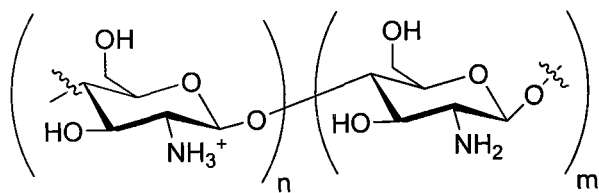


哌嗪。

c) 其它任选的盐

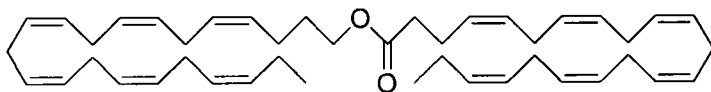


- Z^{n+} 为

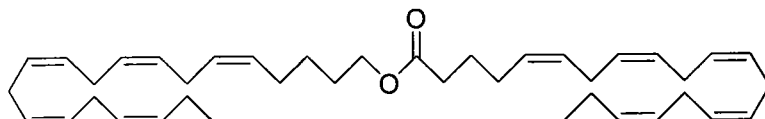


壳聚糖。

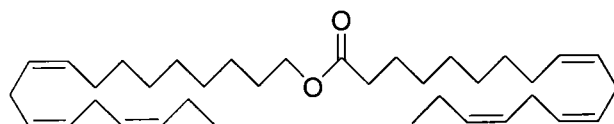
与多不饱和脂肪酸的酯



[(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-基] (全-Z)-3,6,9,12,15,18-二十二碳六烯酸酯



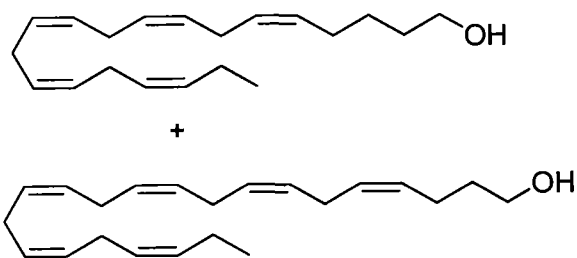
[(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-基] (全-Z)-4,7,10,13,16-二十碳五烯酸酯



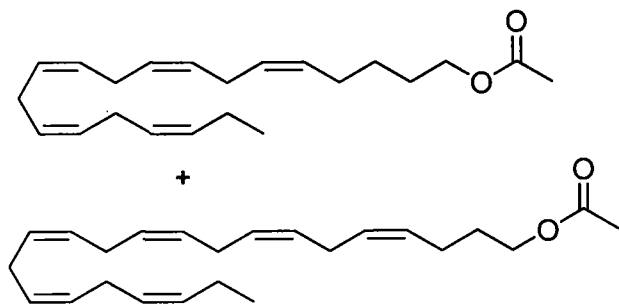
[(全-Z)-9,12,15-十八碳三烯-1-基] (全-Z)-8,11,14-十八碳三烯酸酯

B 类：脂质组合物

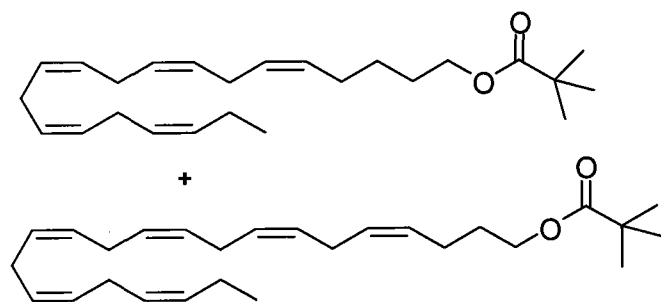
脂质组合物，其包含 ω -3 多不饱和醇



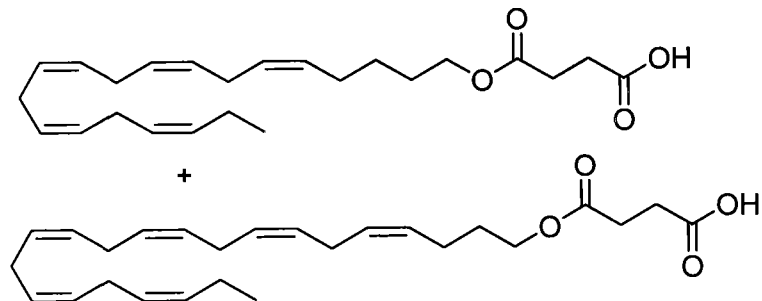
脂质组合物，其包含以 ω -3 乙酸酯形式的醇的前药



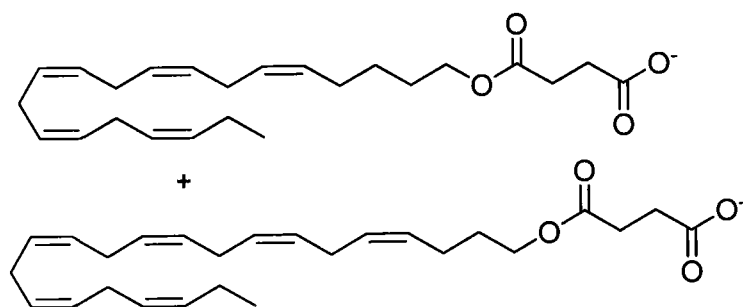
脂质组合物，其包含以新戊酸酯形式的醇的前药



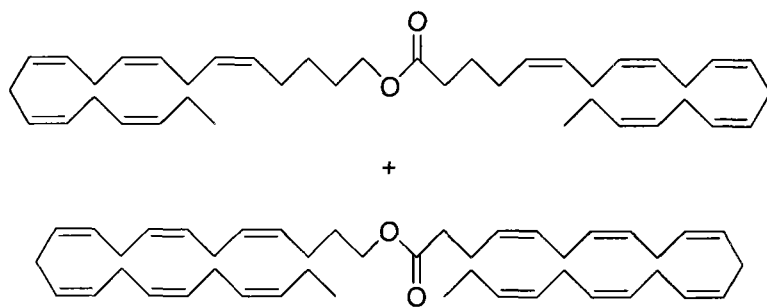
脂质组合物，其包含以半琥珀酸酯形式的醇的前药



脂质组合物，其包含以半琥珀酸酯形式的醇的前药



脂质组合物，其包含以与多不饱和脂肪酸的形成酯形式的醇的前药



方法

制备 ω -3 多不饱和醇或其前药的方法

制备至少包含 EPA 和 DHA(以酯, 甘油三酯或游离脂肪酸的形式)的混合组分的方法如下所述。所有这些组分或中间体组分可以被还原为它们相应的醇, 它们也包括在本发明的范围内。

开始, 将油原料(可以为海产油)酯化以制备脂肪酸乙酯。后续加工步骤包括短程蒸馏和尿素分离(urea fractionation)以增加 EPA 和 DHA 的浓度。脂肪酸酯的分馏在避免产物分解的足够温和的条件下进行。

短程蒸馏根据脂肪酸分子量以分馏, 该加工步骤除去了大部分链长低于 C20 的酯。短程蒸馏优选以两个蒸馏阶段进行。

根据不饱和度, 尿素与脂肪酸和脂肪酸酯形成复合物。将尿素溶于溶剂(通常为乙醇)中, 且当加入脂肪酸酯后, 形成尿素与饱和的和饱和度较小的酯的复合物。移除尿素沉淀后, 通过蒸发移除溶剂, 然后由此分离的酯通过用水洗涤纯化。产物馏分包含高浓度的 EPA 和 DHA。

来自尿素复合步骤的产物馏分可进一步通过用漂白土(bleaching earth)或其它极性吸附剂处理以除去不希望的成分, 如氧化副产物。

其它制备富含 EPA 和 DHA 的脂肪酸混合物的方法描述于 WO 95/24459、WO 2000/049117 和 WO 2004/043894 中。在这些方法中, EPA 和/或 DHA 的浓度通过脂肪酶催化的酯化和短程蒸馏的组合而增加。

WO 95/24459 描述了通过假单胞菌脂肪酶催化的鱼油甘油三酯的乙醇分解高选择性的形成短链脂肪酸。在该方法中, 主要部分的短链脂肪酸转化为乙基酯。在下述短程蒸馏中, 这些乙基酯被蒸馏出来, 留下富含 EPA 和 DHA 的甘油酯馏分。

WO 2000/049117 描述了通过米赫根毛霉(*Rhizomucor miehei*)脂肪酶催化

的乙基酯或游离脂肪酸形式的鱼油脂肪酸混合物的甘油分解高选择性的形成短链脂肪酸。与上述假单胞菌脂肪酶相比，米赫根毛霉脂肪酶对于形成EPA(相比于DHA)具有高得多的选择性。通过选择反应条件，EPA和较短的脂肪酸可转化为甘油酯。在随后的短程蒸馏中，乙基酯或游离脂肪酸形式的富含DHA馏分被蒸馏出来，留下的残余物为挥发性较差的甘油酯馏分。

WO 2004/043894 描述了通过与上述相同的米赫根毛霉催化的游离脂肪酸形式的鱼油脂肪酸混合物的乙醇分解。在该反应中，主要部分的C20和更短的脂肪酸转化为乙基酯。由于乙基酯比游离脂肪酸更易挥发，所以随后的短程蒸馏会生成富含游离脂肪酸形式的DHA的残余物。

A. Ganga 等人, JAOCS, Vol.75, no.6. 1998 描述了从沙丁鱼油得到90%二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸浓缩物的方法，该方法通过2步油的冻凝(winterisation)，然后皂化，并通过尿素的乙醇溶液选择性沉淀饱和的和饱和度较低的游离脂肪酸。

方法 I

ω -3 多不饱和乙基酯的混合物还原为它们相应的醇

多不饱和酯的浓缩物通过使用将氢转移到羰基化合物上的试剂还原得到它们相应的醇。这些还原剂的非限制性实例为：锂铝氢化物，如 LiAlH_4 、 $\text{LiAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ 、 $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$ ，和硼氢化物，如 LiBH_4 和 $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ 。

实施例

现在本发明将通过下述实施例更详细的描述，这些实施例不应理解为对本发明的限制。

在一些实施例中，包含90% ω -3 PUFAs 作为乙基酯的脂质混合物用作起始物质。混合物含有大约85% w/w 的(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯酸乙酯和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸乙酯，其比例为1.2 w/w。为了简单起见，该混合物称为K85EE。

在一些实施例中，包含约55% ω -3 PUFAs 作为乙基酯的脂质混合物用作起始物质。该混合物含有大约50% w/w 的(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯酸乙酯和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸乙酯。为了简单起见，该混合

物称为 K50EE。

其它 PUFA 乙基酯混合物可用作起始物质。

实施例 1: K85EE 还原为 K85 醇

结构通过 NMR 和质谱(MS)确证。NMR 谱在 CDCl_3 中记录。 J 值以 Hz 给出。

惰性气氛下, 使 LiAlH_4 (0.11 g, 3.0 mmol) 在无水 THF (10 mL) 中的混悬液为 0°C , 并滴加在无水 THF (15 mL) 中的 K85EE (1.00 g, 2.9 mmol)。混合物在 0°C 搅拌 15 分钟, 加入 10% NH_4Cl (20 mL), 并通过硅藻土短垫过滤。该垫用水(20 mL)和庚烷(20 mL)洗涤, 并分离各层。水相用庚烷(20 mL)萃取, 且合并的有机层用盐水(20 mL)洗涤, 并干燥(MgSO_4)。得到 0.75 g (84 %) 的标题化合物, 为(全-Z) 5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇的 1:1 混合物, 为油状物。

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (t, 3H), 1.24-1.60 (m, 6H), 1.80 (m, 1H), 1.98-2.17 (m, 4H), 2.76-2.90 (m, 9H), 3.60 (t, 4H), 5.27-5.48 (m, 11H).
 ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 14.03, 14.18, 20.47, 22.61, 23.50, 25.46, 25.56, 25.68, 26.87, 28.94, 31.80, 32.24, 32.39, 62.29, 62.66, 126.94, 127.78, 127.91, 127.97, 128.00, 128.05, 128.12, 128.17, 128.22, 128.30, 128.36, 128.47, 129.36, 129.82, 131.93. MS (ESI): 311 / 337 [$\text{M}+\text{Na}^+$] $^+$.

实施例 2: K-50EE 的还原, (K-50-醇的制备):

保持在 0°C , 将在 450 mL 无水 THF 中的 K-50EE (100g) 滴加至搅拌的 LiAlH_4 (11.56 g, 0.304 mol) 在 500 mL 无水 THF 中的混悬液中。混合物在 0°C 惰性气氛下搅拌 2.5 小时, 加入 10% NH_4Cl (200 mL), 并通过硅藻土短垫过滤。该垫用水(250 mL)和庚烷(250 mL)洗涤, 并分离各层。水相用庚烷(500 mL)萃取, 且合并的有机层用盐水(200 mL)洗涤, 并干燥(Na_2SO_4)。得到 77.82 g 的标题化合物, 为 EPA-OH 和 DHA-OH (和其它未鉴定的化合物) 的混合物, 为黄色油状物。 ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.23-1.39 (m, 15.6 H), 1.41-1.43 (m, 2.6 H), 1.50-1.65 (m, 3.4 H), 1.98-2.15 (m, 5.5 H), 2.76-2.85 (m, 8.4 H), 3.58-3.66 (m, 3H), 5.31-5.44 (m, 10.9 H); MS (电喷雾): 118.1, 128.9, 311.2 [$\text{EPA-OH}+\text{Na}$] $^+$, 337.2 [$\text{DHA-OH}+\text{Na}$] $^+$.

方法 II

在纯化过程中的早期还原为醇

作为在还原前制备多不饱和酯的浓缩物(参见方法 I)的替代,可以在纯化过程的早期进行还原步骤。还原(例如)粗制鱼油的还原会得到脂质醇的混合物。该脂质醇混合物会包含同时衍生自饱和脂质和多不饱和脂质的结构不同的醇,且具有不同链长。这些醇混合物通过本领域公知的纯化技术而纯化。

方法 III

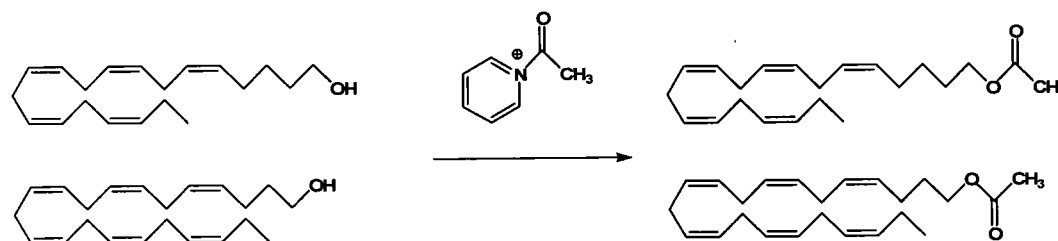
上述方法 II 的变体可包括酯交换(trans-esterification)例如粗制鱼油以形成酯的混合物。该酯混合物可在还原步骤前蒸馏。还原后,该醇混合物可通过本领域公知的方法纯化。

方法 IV

ω -3 多不饱和醇的前药的制备

从脂质醇合成酯的一般方法包括醇与酰氯或其它活化的羧酸衍生物的反应。当使醇与酰氯反应时,制备方法通常使用吡啶作为催化剂。4-二甲基-氨基吡啶(DMAP)为用于该反应的另一种催化剂。Fisher 酯化法可用于制备 ω -3 多不饱和醇的前药,在该方法中脂质醇与羧酸在酸催化剂存在下反应。

方案(A)描述了制备 ω -3 多不饱和醇的前药的实例。包含 ω -3 多不饱和醇(主要为(全-Z)-5,8,11,14,17 二十碳五烯-1-醇和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇)的脂质组合物与乙酰氯在吡啶存在下反应,得到本发明的一种前药。



方案 A

ω -3 多不饱和醇或其前药可以根据可用于制备含有 EPA 和 DHA 的 ω -3 浓缩物的相同方法和理论从原料(而不是海产油)制备,所述原料如藻类油和

来自一般修饰(modified)的植物的油。

实施例

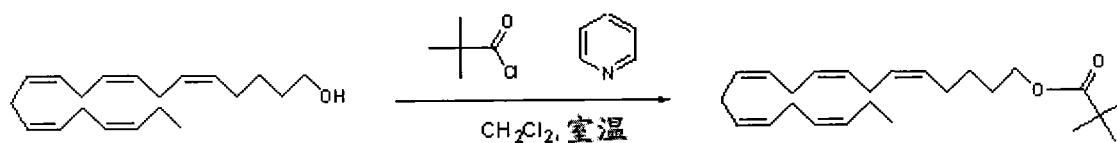
现在, 本发明将通过下述实施例更详细地描述, 这些实施例不应理解为本发明的限制。

实施例 2: K85 醇的乙酸酯的合成(方案 A)

N_2 下, 将 K85 醇(实施例 1, 186.1 g)在 THF (800 ml) 中的溶液冷却至 0°C 。加入吡啶(2.0 ml, 25 mmol)。搅拌所得混合物 15 分钟, 并加入乙酰氯(48.3 ml, 680 mmol)。混合物在室温下搅拌 20 小时。加入庚烷(1 L), 且所得混合物用饱和 NaHCO_3 (300 ml) 和水(800 ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并在真空中蒸发。粗产物溶于庚烷(500 ml)中, 并通过二氧化硅的短垫过滤。产量: 206.7 g, 为(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇乙酸酯和(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇乙酸酯的 1:1 混合物, 为油状物。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.22-1.42 (m, 3.2H), 1.56-1.69 (m, 2.3H), 1.98 (s, 4H), 1.98-2.31 (m, 3.3H), 2.74-3.11 (m, 8.8H), 4.02 (t, $J=6.5$ Hz, 2.2 H), 5.04-5.41 (m, 10.8H); ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 13.9, 14.1, 20.4, 20.7, 22.5, 23.4, 25.35, 25.39, 25.4, 25.8, 26.6, 26.9, 27.0, 28.0, 28.3, 28.8, 29.1, 31.3, 31.7, 63.6, 64.2, 126.8, 127.7, 127.85, 127.90, 127.96, 128.01, 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 129.4, 129.7, 129.9, 131, 7, 136.5, 170.7, 170.8; MS (ESI); 353 / 379 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

实施例 3: (全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇 新戊酸酯

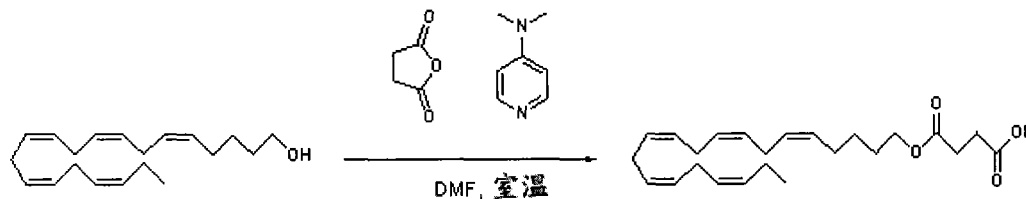


在室温氮气下, 将新戊酰氯(225 μl , 1.83 mmol)加入至(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇(501 mg, 1.74 mmol)和吡啶(0.14 ml, 1.73 mmol)在无水的 CH_2Cl_2 (3 ml) 中的混合物中, 并将所得混合物搅拌 18 小时。加入乙醚(50 ml), 且所得混合物用水(20 ml)和盐水(20 ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并在真空中蒸发。残余物通过快速色谱(SiO_2 , 庚烷/乙酸乙酯 100:1)纯化。产

量: 440 mg (68%)。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.34-1.48 (m, 2H), 1.54-1.70 (m, 2H), 1.98-2.13 (m, 4H), 2.77-2.85 (m, 8H), 4.04 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.23-5.43 (m, 10H); MS (ESI); 395 $[\text{M}+\text{Na}^+]^+$ 。

实施例 4: (全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-基 半琥珀酸酯



将(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇 (501 mg, 1.74 mmol)、琥珀酸酐 (183 mg, 1.83 mmol)和 DMAP (212 mg, 1.74 mmol)在无水 DMF (3 ml)中的混合物在室温氮气下搅拌 19 小时。加入乙醚 (50 ml), 且所得混合物用 1M 的 HCl (20 ml)和盐水(20 ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并在真空中蒸发。残余物通过快速色谱(SiO_2 , 庚烷/乙酸乙酯 95:5 – 1:1)纯化。产量: 232 mg (34%)。

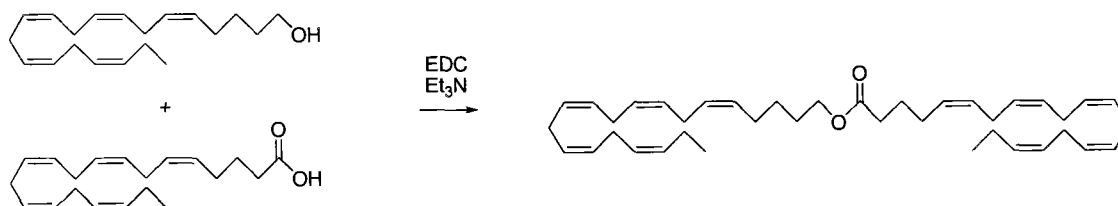
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.36-1.47 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 4H), 2.55-2.71 (m, 4H), 2.76-2.89 (m, 8H), 4.08 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 5.22-5.43 (m, 10H); MS (ESI); 387 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

方法 V

ω -3 多不饱和醇和酸的酯的制备

用多不饱和脂肪酸制备酯的一般方法包括使 1 当量的多不饱和脂肪酸与 1 当量的多不饱和醇, 在 EDC (1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基]碳二亚胺盐酸盐)或其它羧酸的活化剂, 和碱(如三乙胺或二异丙基乙基胺)存在下, 在适合的溶剂中反应。

实例如方案 B 所示。



方案 B

作用研究

检测实施例 1: 证明在体内对于脂质代谢的作用

本发明的组合物在下述动物模型中检测。

小鼠

使用雌性杂合 APOE*3Leiden 小鼠, 且在实验期间在常规洁净的动物房中(相对湿度 50-60%, 温度~21°C, 光周期(light cycle) 7 am 至 7 pm), 合笼饲养(每笼 3 或 4 只小鼠)。通过耳穿孔标记个体动物。对小鼠不限制地供应食物和酸化的自来水。

饮食

如 Nishina 等人(J Lipid Res 1990; 31: 859)所述, 小鼠接受半合成修饰的 Western-型饮食(WTD), 其含有胆固醇 (0.25 % w/w, 终浓度)和 15%可可脂。

药物给药

所有检测化合物与 Western-型饮食混合而口服给药。将冻干的食物块储存在真空袋中, 置于在保证安全的(alarm-secured) -20°C 房间的黑暗处。每周更换小鼠笼上的饮食 2 次。

研究方案

APOE*3Leiden 小鼠接受半合成的 Western-型饮食(WTD, 15% 可可脂, 40%蔗糖和 0.25%胆固醇; 全为 w/w)。以该周期进行 4 周后, 将反应性较低的小鼠从研究中去除, 且将保留的小鼠再分为 5 组, 每组 10 只小鼠, 匹配为血浆胆固醇、甘油三酯、游离脂肪酸和年龄(t=0)。

该 5 个组按下述进行治疗:

组 1: WTD, 无添加, 对照组

组 2: WTD + 衍生自 K85 醇的乙酸酯

组 3: WTD + 衍生自 K85 乙基酯的醇(K85 醇)

组 4: WTD + 非诺贝特

治疗 3 周后(t=3 周), 禁食 4-小时后取血液样品, 并检测血浆总胆固醇(TC), 总甘油三酯(TG)。[Δ 值定义为: t=0 的血浆水平减去 t=3 的血浆水平]。结果示于表 1 和 2 中。如结果所示, 表明所有本发明的化合物具有脂质降低作用。

结果:

表 1: 治疗 3 周后的 Δ 胆固醇血浆水平(Δ TC)

物质	剂量	数量	平均(Δ TC)	标准偏差
组 1	对照组	10	1,02	2,276
组 2	565 mg/kg bw/天	10	6,32	3,077
组 3	497 mg/kg bw/天	10	4,76	2,632
组 4	1mg/kg bw/天	10	4,71	2,324

表 2: 治疗 3 周后的 Δ 甘油三酯血浆水平(Δ TG)

物质	剂量	数量	平均(Δ TG)	标准偏差
组 1	对照组	10	0,77	0,889
组 2	565 mg/kg bw/天	10	1,30	0,664
组 3	497 mg/kg bw/天	10	1,15	0,761
组 4	1mg/kg bw/天	10	1,16	0,521

制剂和组合物

从海产油分馏脂肪酸或脂肪酸烷基酯的过程可分别或组合进行,以制备含有浓度在大范围变化的 EPA 和 DHA 的混合脂肪酸组合物,且市售可得样品表现如此。EPA 和 DHA 的浓度依赖于起始物质中的浓度和所用的分馏方法,以及方法的产率。商业上使用的方法包括短程蒸馏,超临界流体分馏,尿素复合,制备色谱和极性谱学(extrography)。

通过短程蒸馏或超临界流体分馏从海产油分馏脂肪酸通常产生长链多不饱和 ω -3 油,其 EPA+DHA 的浓度为 50-60 %重量,通常含 30-40% EPA 和 20-30% DHA。这些混合脂肪酸组合物的市售实例为 EPAX5500TG 和 EPAX6000FA (EPAX A.S.), K50EE (Pronova Biocare A.S.), Incr omega E3322 和 Incr omega TG3322 (Croda), 和 MEG-3 Concentrate 30/20 EE 和 MEG-3 Concentrate 40/20 TG (Ocean Nutrition Canada)。这些组合物可以为本发明的醇或其前药的形式(而不是酯、甘油三酯、游离脂肪酸形式)。

可以进行特定的分馏以制备高纯度的长链多不饱和 ω -3 油,通常 EPA+DHA > 75%。这些混合脂肪酸组合物的市售实例为 K70EE, K80EE, K85EE, K85TG, 和 AGP103 (Pronova BioPharma Norge AS), 这些组合物可

以为本发明的醇或其前药的形式(而不是酯、甘油三酯、游离脂肪酸形式)。另一个市售实例为药物产品 EPAdel (高浓缩的 EP 脂质产品)。

而且, 脂肪酸或乙基酯的分馏能以制备选择性富含 EPA 的长链多不饱和和 ω -3 油的方式进行。这些混合脂肪酸组合物的市售实例为 EPAX4510TG 和 EPAX7010EE (EPAX A.S.), Incromega EPA500TG 和 Incromega E7010 SR (Croda), 和 MEG-3 60/03TG 和 MEG-3 50/20EE (Ocean Nutrition Canada), 这些组合物可以为本发明的醇或其前药形式(而不是酯、甘油三酯、游离脂肪酸形式)。

而且, 脂肪酸或脂肪酸乙基酯的分馏能以制备选择性富含 DHA 的长链 ω -3 油的方式进行。这些混合脂肪酸组合物的市售实例为 EPAX2050TG (EPAX A.S.), Incromega DHA500TG 和 Incromega 700E SR (Croda), 和 MEG-3 20/50TG 和 MEG-3 05/55EE (Ocean Nutrition Canada), 这些组合物也可以为本发明的醇或其前药形式(而不是酯、甘油三酯、游离脂肪酸形式)。

因此, 本文所述的市售实例的所有的醇和前药均包括在本发明的实施方案中。

本发明的脂质组合物的最优选的形式为 ω -3 醇或 Omacor® ω -3 乙基酯的乙酸酯, 即 K85EE (Pronova Biocare A.S., Lysaker, Norway), 且优选包含具有下述特征的脂质组合物(每剂型(1000mg)):

K85 醇	最小值	最大值
(全-Z)-5,8,11,14,17 二十碳五烯-1-醇	430 mg/g	495 mg/g
(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇	347 mg/g	403 mg/g
(全-Z)-5,8,11,14,17 二十碳五烯-1-醇 和 (全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇	800 mg/g	880 mg/g
总 ω -3 多不饱和醇	90 % (w/w)	