



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102462843 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 23

(21) 申请号 201110287573. 3

(22) 申请日 2011. 09. 23

(30) 优先权数据

099137186 2010. 10. 29 TW

(71) 申请人 中国医药大学

地址 中国台湾台中市北区学士路 91 号

(72) 发明人 林峯辉 黄澄乐 许弘昌

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司

公司 31266

代理人 任永武 须一平

(51) Int. Cl.

A61K 45/00 (2006. 01)

A61K 31/728 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

A61P 19/02 (2006. 01)

A61P 19/06 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 1 页

(54) 发明名称

用于抑制发炎的医药组合物

(57) 摘要

一种用于抑制发炎的医药组合物, 其包含:

(a) 玻尿酸、(b) 一 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂、及 (c) 一医药可接受载体。

1. 一种用于抑制发炎的医药组合物,其特征在于,包含:
 - (a) 玻尿酸;
 - (b) 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂;及
 - (c) 一医药可接受载体。
2. 如权利要求 1 所述的医药组合物,其特征在于,以成分 (a) 与 (b) 的总重计,成分 (a) 的含量为约 80 重量%至约 99.9 重量%,且成分 (b) 的含量为约 0.1 重量%至约 20 重量%。
3. 如权利要求 2 所述的医药组合物,其特征在于,以 (a) 与 (b) 的总重计,成分 (a) 的含量为约 85 重量%至约 99.5 重量%,且成分 (b) 的含量为约 0.5%至约 15%。
4. 如权利要求 1 所述的医药组合物,其特征在于,成分 (a) 的平均分子量为约 30 万至约 600 万道尔顿 (Dalton)。
5. 如权利要求 4 所述的医药组合物,其特征在于,成分 (a) 的平均分子量为约 50 万至约 300 万道尔顿。
6. 如权利要求 1 所述的医药组合物,其特征在于,成分 (b) 选自下组一种或多种 HMG-CoA 还原酶抑制剂:阿托伐他汀 (Atorvastatin)、西伐他汀 (Cerivastatin)、氟伐他汀 (Fluvastatin)、洛伐他汀 (Lovastatin)、美伐他汀 (Mevastatin)、匹伐他汀 (Pitavastatin)、普伐他汀 (Pravastatin)、瑞舒伐他汀 (Rosuvastatin)、辛伐他汀 (Simvastatin)、或其组合。
7. 如权利要求 6 所述的医药组合物,其特征在于,成分 (b) 是洛伐他汀。
8. 如权利要求 1 至 7 中任一项所述的医药组合物,其特征在于,所述的医药组合物是用于抗关节炎。
9. 如权利要求 8 所述的医药组合物,其特征在于,所述的医药组合物是用于抗骨关节炎、抗类风湿性关节炎、或抗痛风性关节炎。
10. 如权利要求 9 所述的医药组合物,其特征在于,所述的医药组合物是用于抗类风湿性关节炎。
11. 如权利要求 1 至 7 中任一项所述的医药组合物,其特征在于,所述的医药组合物是呈供口服、皮下注射、静脉注射、或关节内注射投药的形式。
12. 一种用于抑制发炎的套件,其特征在于,包含:

在第一包装内的第一部分,包含有效剂量的玻尿酸;以及

在第二包装内的第二部分,包含有效剂量的 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂。
13. 如权利要求 12 所述的套件,其特征在于,该第一及第二部分是各自独立呈供注射投药的溶液形式,且该套件还包含一注射针筒。

用于抑制发炎的医药组合物

技术领域

[0001] 本发明是关于一种用于抑制发炎的医药组合物,尤其是关于一种可用于关节炎的医药组合物。

背景技术

[0002] 关节炎是一种常见的慢性疾病,其是因关节软骨退化或结缔组织发炎而造成关节疼痛,进而影响关节的正常活动。依据发生部位与原因,关节炎共可分为一百多种类型,最常见者是包括骨关节炎(退化性关节炎)、类风湿性关节炎、痛风性关节炎、细菌性关节炎、僵直性脊椎关节炎、及红斑性狼疮等。

[0003] 针对关节炎的治疗,一般是先于初期采取保守性、非手术性的疗法,当初期治疗未见成效时,才会采用外科手术的治疗方式。初期治疗包括药物治疗与注射剂治疗,在药物治疗中,是使用类固醇与非类固醇的抗发炎药物,其中,尽管类固醇药物的止痛效果快且显著,但会引起许多副作用,例如骨质疏松症、伤口不易愈合、上消化道出血,甚至会加重如高血压或糖尿病等疾病的症状,因此,目前大致上已停止使用类固醇药物进行治疗。至于非类固醇药物,虽也具备良好的止痛效果,但若长期使用,则会产生如消化性溃疡、下肢水肿及肾脏功能损伤等副作用,故在实际应用上也多受限制。

[0004] 玻尿酸(hyaluronic acid,又称“透明质酸”或“醣醛酸”)注射剂已广泛运用于骨关节炎的治疗,其是将含有玻尿酸的注射液直接注射至关节中,以适度减缓发炎及病患的疼痛感。虽然玻尿酸的作用机制尚不清楚,但已知其可作为一种润滑剂以帮助关节活动,同时达到改善关节功能的效果。然而,尽管玻尿酸可有效减轻疼痛,但其本身在进入人体后两天至一周内,有时反而会引发暂时性发炎反应,甚至造成慢性发炎(此可参见 Leopold 等人,接受多种治疗的病人对关节内海兰 GF-20(欣维克)的急性局部反应增加的频率(Increased frequency of acute local reaction to intra-articular hylan GF-20(Synvisc)in patients receiving more than one course of treatment.), J Bone Joint Surg,2002 ;84 :1619-23 ;Bernardeau 等人,关节内注射透明质酸盐后的急性关节炎:发生积液,没有结晶(Acute arthritis after intra-articular hyaluronate injection :onset of effusions without crystal.), Ann Rheum Dis,2001 ;60 :518-20 ;以及 Kroesen 等人,关节内注射海兰 GF-20(欣维克)引起二水焦磷酸钙关节炎的急性发作(Induction of an acute attack of calcium pyrophosphate dihydrate arthritis by intra-articular injection of hylan G-F 20(Synvisc).), Clin Rheumatol,2000 ;19 :147-9,这些文献全文援引于此以供参考),因此,目前市面上的玻尿酸制剂产品的抗发炎效果仍不理想。

[0005] 已经文献揭露一种改进玻尿酸制剂的方法,其利用化学合成方式,将玻尿酸经由一多肽连结至具有抗发炎活性之氨基甲基叶酸(methotrexate, MTX)上以形成一共轭物(conjugate),由此制得的产物具有改良的抗发炎效果(此可参见 Homma 等人,用于治疗骨关节炎的新型透明质酸-氨基叶酸的共轭物(Novel hyaluronic acid-methotrexate

conjugates for osteoarthritis treatment), Bioorganic and Medicinal Chemistry, 17(2009), 4647-4656, 该文献全文援引于此以供参考)。但是, 根据该文献的教导, 单纯混合玻尿酸与氨基甲基叶酸所形成的混合物并无法达到改良效果, 其使得合成该共轭物成为必要的手段。然而, 制备该共轭物必须使用多肽原料且涉及繁复的合成步骤, 此势必增加玻尿酸制剂的制造成本, 不仅在大量生产工艺上造成困难, 也增加使用者的经济负担, 故在临床应用上多有局限。因此, 市面上仍须要有一种工艺简便、且可有效改善玻尿酸的抗发炎活性的药物或方法。

[0006] 本发明就是针对上述需求所作出的研究, 本申请发明人发现, 并用 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂与玻尿酸所制得的组合物, 可提供增进的抗发炎效果, 从而可以减轻或免除玻尿酸可能引起的暂时性发炎反应, 进而改善玻尿酸抗发炎的效果。

发明内容

[0007] 本发明的一个目的在于提供一种用于抑制发炎的医药组合物, 其包含: (a) 玻尿酸、(b) 一 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂、及 (c) 一医药可接受载体。

[0008] 本发明的另一目的在于提供一种抑制发炎的方法, 其包含使一患者施用一有效量的上述医药组合物。

[0009] 本发明的又一目的在于提供一种用于抑制发炎的套件 (kit), 其包含: 在第一包装内的第一部分, 包含有效剂量的玻尿酸; 以及在第二包装内的第二部分, 包含有效剂量的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。

[0010] 本发明的详细技术及较佳实施态样, 将描述于以下内容中, 以供本发明所属领域具通常知识者据以明了本发明的特征。

附图说明

[0011] 图 1 所示为纤维母细胞样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocytes) 中发炎介质肿瘤坏死因子 - α (TNF- α) 的表现量的统计图;

[0012] 图 2 所示为纤维母细胞样滑膜细胞中发炎介质白介素 -8 (IL-8) 的表现量的统计图。

具体实施方式

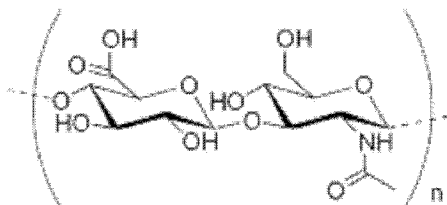
[0013] 在本文中, 除非另外说明, 所使用的“一”、“该”及类似用语应理解为包含单数及复数形式。

[0014] 如上述, 在玻尿酸进入人体后两天至一周内有时会引起暂时性发炎反应, 甚至造成慢性发炎, 而影响其抗发炎的效果; 另一方面, 已经文献提出的制备玻尿酸与氨基甲基叶酸的共轭物的改良方法具有诸多限制。本发明通过结合玻尿酸与 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 可以简易手段改进已知玻尿酸制剂的缺点。

[0015] 因此, 本发明提供一种用于抑制发炎的医药组合物, 其包含: (a) 玻尿酸及 (b) 一 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂。

[0016] 玻尿酸为细胞外基质的主要构成成分之一，广布于内皮组织、结缔组织、表皮组织及神经组织中，且对于细胞的增生及迁移等生理活动至关重要，此外，由于玻尿酸为皮肤真皮层内重要的保湿成分，且具有优异的粘容性与伸缩性，是一种非常理想的填充物质，故常用于美容产品及整形手术中。玻尿酸是一不具硫元素的糖胺聚醣，其基本结构是由两个双糖单位 D- 葡萄糖醛酸及 N- 乙酰葡萄糖胺组成的大型多醣类，具如下式 (I) 的化学式：

[0017]



(I)。

[0018] 适用于本发明医药组合物的玻尿酸并无特别限制，但较佳地，构成本发明医药组合物的成份 (a) 的玻尿酸，具有平均分子量约 30 万至约 600 万道尔顿 (Dalton)，更佳为具有平均分子量约 50 万至约 300 万道尔顿。

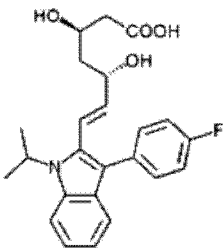
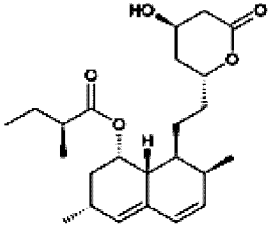
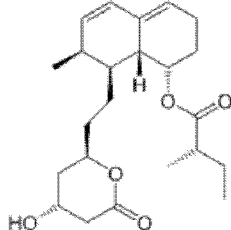
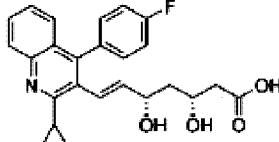
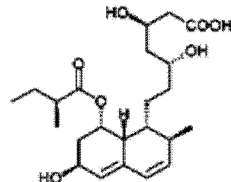
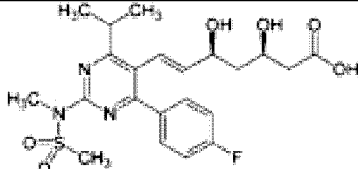
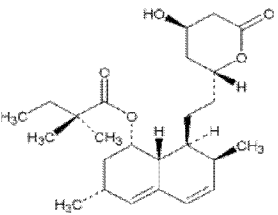
[0019] 本发明医药组合物的成份 (b) 是一 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A (下文简称为“HMG-CoA”) 还原酶抑制剂，其可为例如一类称为“他汀类 (statins)” 的用于降血脂的药物。他汀类药物的例子包括如下表 1 所示的化合物：

[0020] 表 1

[0021]

名称	化学式	产品名
阿托伐他汀 (Atorvastatin)		Lipitor或Torvast
西伐他汀 (Cerivastatin)		Lipobay或Baycol

[0022]

<p>氟伐他汀 (Fluvastatin)</p>		<p>Lescol或Lescol XL</p>
<p>洛伐他汀 (Lovastatin)</p>		<p>Mevacor、Altacor或 Altoprev</p>
<p>美伐他汀(Mevastatin)</p>		<p>无</p>
<p>匹伐他汀(Pitavastatin)</p>		<p>Livalo或Pitava</p>
<p>普伐他汀 (Pravastatin)</p>		<p>Pravachol、Selektine或 Lipostat</p>
<p>瑞舒伐他汀(Rosuvastatin)</p>		<p>Crestor</p>
<p>辛伐他汀 (Simvastatin)</p>		<p>Zocor或Lipex</p>

[0023] 因此,适用为本发明医药组合物的成分 (b) 的 HMG-CoA 还原酶抑制剂,可选自下组:阿托伐他汀 (Atorvastatin)、西伐他汀 (Cerivastatin)、氟伐他汀 (Fluvastatin)、洛伐他汀 (Lovastatin)、美伐他汀 (Mevastatin)、匹伐他汀 (Pitavastatin)、普伐他汀 (Pravastatin)、瑞舒伐他汀 (Rosuvastatin)、辛伐他汀 (Simvastatin)、或其组合。较佳地,该成分 (b) 为洛伐他汀。如后附实施例所示,若合并使用 HMG-CoA 还原酶抑制剂与玻尿酸,可以促进玻尿酸的抗发炎效果。因此,本发明可减缓、甚至避免玻尿酸进入人体后所可

能引起的后续发炎反应,并促进玻璃尿酸的抗发炎效果。

[0024] 在本发明医药组合物中,成分(a)与(b)的含量配比并无特别限制,一般而言,以成分(a)与(b)的总重计,成分(a)的含量为约80重量%至约99.9重量%,且成分(b)的含量为约0.1重量%至约20重量%。较佳地,以成分(a)与(b)的总重计,成分(a)的含量为约85重量%至约99.5重量%,且成分(b)的含量为约0.5重量%至约15重量%。

[0025] 本发明医药组合物可使用于兽医与人类医药上,且可呈任何形式,并以任何合适的方式施用。例如,但不以此为限,该医药组合物可以口服、皮下、静脉或关节内注射等投药方式施用它。视使用形式及用途而定,可于本发明医药组合物中包含一成分(c)医药可接受载体。

[0026] 以制备适于口服投药的药剂形式为例,可于本发明医药组合物中含有不会不利地影响玻璃尿酸及HMG-CoA还原酶抑制剂活性的医药可接受载体,例如:溶剂、油性溶剂、稀释剂、安定剂、吸收延迟剂、崩散剂、乳化剂、抗氧化剂、粘合剂、润滑剂、吸湿剂等。例如,溶剂可选自水及蔗糖溶液,稀释剂可选自乳糖、淀粉及微晶纤维素,吸收延迟剂可选自几丁聚糖及葡萄糖氨基聚糖,润滑剂可选自碳酸镁,油性溶剂可选自植物或动物油类,如橄榄油、葵花油及鱼肝油等。可利用任何合适的方法,将该组合物制成适于口服投药的形式,例如:锭剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、流浸膏剂、溶液剂、糖浆剂、悬液剂、乳剂、及酏剂等等。

[0027] 至于适于皮下、静脉或关节内注射的药剂形式,则可在本发明医药组合物中含有一种或多种例如等张溶液、盐类缓冲液(如磷酸盐缓冲液或柠檬酸盐缓冲液)、增溶剂、乳化剂、以及其他载体等成分,以制成如静脉输注液、乳剂静脉输注液、干粉注射剂、悬液注射剂、或干粉悬液注射剂等。可能采用的溶剂例如:水、生理食盐溶液、醇类(例如:乙二醇、丙醇、或甘油等)、糖溶液(例如:葡萄糖或甘露糖溶液)、或前述的组合。

[0028] 本发明医药组合物可视需要另含有调味剂、调色剂、着色剂等添加剂,以提高所得药剂服用时的口感及视觉感受;另可添加合理用量的保存剂、防腐剂、抗菌剂(例如苯甲醇)、抗真菌剂等,以改善所得药剂的储存性。

[0029] 视需要地,可于本发明医药组合物中并含一种或多种其他活性成分,进一步加强本发明医药组合物的功效或增加制剂配方的运用灵活性与调配度。例如,可在本发明医药组合物中含有一种或多种如下活性成分:类固醇抗发炎药物、非类固醇抗发炎药物、葡萄糖胺(glucosamine)、以及其他活性成分等,只要该其他活性成分对玻璃尿酸及HMG-CoA还原酶抑制剂的效益没有不利的影响即可。

[0030] 由于本发明医药组合物可促进玻璃尿酸的抗发炎效果,故可用于抑制发炎,尤其可用于抑制关节炎,包括骨关节炎(退化性关节炎)、类风湿性关节炎、痛风性关节炎、细菌性关节炎、僵直性脊椎关节炎、或红斑性狼疮等,较佳是用于抑制骨关节炎及类风湿性关节炎。在一实施例中,是将本发明医药组合物制成注射剂的形式,以供用于关节注射的治疗方法。

[0031] 相较于已知玻璃尿酸制剂对于类风湿性关节炎无法达成显著的治疗效果,本发明医药组合物的一有利之处在于,本发明组合物可提供优异的抑制类风湿性关节炎的功效,因此,尤其可用于类风湿性关节炎的治疗。此外,不同于已知玻璃尿酸与氨基甲基叶酸的组合,须通过多肽的繁复手段以形成共轭物方可提供所想要的抗发炎效果,在本发明医药组合物中,玻璃尿酸及HMG-CoA还原酶抑制剂仅需简单混合即可,故另具有工艺简便、适于大规模量

产的优点。

[0032] 由于本发明医药组合物可改善已知玻尿酸制剂的缺点,故也可应用于玻尿酸的任何已知用途,而限于抗关节炎。例如,可将本发明组合物运用于美容产品或整形外科,例如可将其添加于皮肤保养品或脸部的玻尿酸注射剂中。

[0033] 本发明还提供一种抑制发炎的方法,其包含使一患者施用一有效量的本发明的医药组合物。在本发明的一实施例中,是以注射剂的型式,将本发明医药组合物注射至患者的关节中,以达成治疗关节炎的效果。

[0034] 可以一日一次、一日多次、或数日一次等不同投药频率施用本发明医药组合物,视投予标的的需求而异。例如,当使用于人体以治疗类风湿性关节炎时,药剂的用量,以成分(a)及(b)计,为每天约 25 毫克/公斤体重至约 50 毫克/公斤体重,其中,该单位“毫克/公斤体重”指每公斤体重所需的投药量。但是,对于急性病患(如痛风病患)而言,其用量可视实际需要而酌增至数倍或数十倍。

[0035] 本发明还提供一种用于抑制发炎的套件(kit),其包含:在第一包装内的第一部分,包含有效剂量的玻尿酸;以及在第二包装内的第二部分,包含有效剂量的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。其中,该套件中的玻尿酸的平均分子量、HMG-CoA 还原酶抑制剂的种类、以及玻尿酸与 HMG-CoA 还原酶抑制剂的用量比例等皆如上文所述。

[0036] 在本发明套件中,该第一包装及第二包装的形式并无特殊限制。例如,该第一包装及第二包装可分别独立为纸、塑胶、玻璃或其他材质制成的瓶(如安瓶或广口瓶)、盒、罐、或其他盛装容器。较佳地,该第一包装及第二包装是经灭菌处理,以提升本发明套件的安全性及储存性。

[0037] 此外,在本发明套件中,该第一部分与第二部分的形式并无特殊限制。例如,在供关节内注射投药的套件中,该第一部分及第二部分可各自独立呈溶液形式并分别置于第一及第二包装(例如经灭菌的塑胶瓶或如安瓶的玻璃瓶)中,且各包装可包含多次投药剂量、但较佳为单次投药剂量的第一部分或第二部分。此供注射投药的套件还可包含一注射针筒(例如一抛弃式注射针筒),或视需要还包含一使用说明书。在进行关节内注射投药时,可依该使用说明书的指示(包括如套件的操作方式及溶液混合的比例等信息),将该二部分装入该注射针筒中以施用药剂。

[0038] 另一方面,在供口服投药的套件中,该第一部分及第二部分可各自独立呈锭剂或胶囊的形式,且该二部分可依单次投药剂量或多次投药剂量分别置于第一及第二包装(例如经灭菌的塑胶盒)中。此供口服投药的套件可视需要包含一使用说明书,在进行口服投药时,可依该使用说明书的指示(包括如投药时间及建议剂量等信息),合并该二部分进行服用。

[0039] 现以下列具体实施例以进一步例示说明本发明。其中这些实施例仅提供作为说明,而非用以限制本发明的范畴。

[0040] 制备例制备玻尿酸关节注射液

[0041] 在一预装式玻尿酸注射针器(购自弘如洋公司)内,添加 1 毫升的等张溶液,其包含 5 至 20 毫克的玻尿酸(购自弘如洋公司,平均分子量为 60 至 80 万道尔顿)及 0.5 至 1.2 毫克的 HMG-CoA 还原酶抑制剂(洛伐他汀(lovastatin),M2147,购自 Sigma)作为主要成分,再添加 5 至 20 毫克的氯化钠、硫酸氢钠、双氢硫酸钠及注射用水作为赋型剂,以制得

一玻尿酸关节注射液。

[0042] 实施例 1 玻尿酸关节注射液的细胞试验

[0043] 实验 A、细胞培养

[0044] 收集来自七个罹患有关节炎的病患的纤维母细胞样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocytes, FLS) 并进行培养。首先, 将病患的关节滑膜 (synovium) 切成小碎片, 再使其悬浮于一 DMEM (Dulbecco modified eagle's medium) 培养基 (含有 1.5 公克 / 公升碳酸氢钠 (S6297, Sigma-Aldrich, St Louis, 密苏里州, 美国)、1% 盘尼西林 - 链霉素 - 新霉素 (P4083, Sigma-Aldrich)、以及 10% 胎牛血清 (04-001-1A, Biological Industries, Grand Island, 纽约州, 美国) 中, 并于 37°C、5% 的二氧化碳的环境中培养 3 天。

[0045] 以磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗去未附着的细胞, 并更换培养基, 再培养留下的附着的细胞达 2 周。重复上述程序 3 至 6 次, 存留下的细胞即为纤维母细胞样滑膜细胞, 将其用于以下试验。

[0046] 实验 B、细胞处理

[0047] 在不含血清的培养基中培养实验 A 制得的纤维母细胞样滑膜细胞达 24 小时, 使其生长至半满 (subconfluence) 状态后, 再将其培养在含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中, 并分成以下四组: 1) 保持细胞为未接受刺激及处理的状态的控制组; 2) 单独以玻尿酸 (平均分子量为 60 至 80 万道尔顿) 处理细胞达 24 小时; 3) 单独以 HMG-CoA 还原酶抑制剂 (洛伐他汀, M2147, Sigma) 处理细胞达 24 小时; 以及 4) 将 100 微克的玻尿酸 (平均分子量为 60 至 80 万道尔顿) 及 5 微摩尔的 HMG-CoA 还原酶抑制剂 (洛伐他汀) 混合于 1 毫升的溶液中, 再以制得的混合物处理细胞达 24 小时。

[0048] 接着, 分别收集上述四组细胞并离心, 再收集上清液, 以进行以下试验。

[0049] 实验 C、与类风湿性关节炎相关的蛋白质的定量

[0050] 使用夹层结合蛋白质分析套组 (sandwich binding protein assay kit 或 sandwich ELISA kits, 购自 eBioscience and R&D 公司), 并依据厂商的使用手册利用标准曲线测定实验 B 中所收集的上清液中, 两个与类风湿性关节炎相关的因子的浓度, 以观察其表现程度, 藉此判断细胞的发炎情形, 该因子分别为肿瘤坏死因子- α (TNF- α , 标准品购自 88-7340, eBioscience) 及白介素-8 (IL-8, 标准品购自 DY208, R&D systems, 美国)。各样本进行两次试验, 并使用一酶联免疫吸附测定 (ELISA) 读取器 (Sunrise Remote, TECAN) 进行测定。结果是如表 2、表 3、图 1 及图 2 所示。

[0051] 表 2、TNF- α 浓度

[0052]

组别	控制组	玻尿酸组	HMG-CoA 还原酶抑制剂组	混合物组
平均浓度(微微克/毫升)	347.00	296.46	355.07	260.28

[0053] 表 3、IL-8 浓度

[0054]

组别	控制组	玻尿酸组	HMG-CoA还原酶抑制剂组	混合物组
平均浓度 (微微克/毫升)	736	353.4	703.94	347.76

[0055] 试验结果

[0056] 表 2、表 3、图 1 及图 2 显示来自类风湿性关节炎患者的关节细胞, 会分泌大量的发炎介质 TNF- α 及 IL-8, 说明其发炎情况严重 (如控制组所示), 但单独以玻尿酸处理后可降低发炎现象。另一方面, 若结合 HMG-CoA 还原酶抑制剂与玻尿酸, 则可进一步加强玻尿酸抑制发炎的效果 (如混合物组所示)。

[0057] 因此, 以上实施例说明, 若结合 HMG-CoA 还原酶抑制剂与玻尿酸, 比单独以玻尿酸处理, 还可以使发炎介质 TNF- α 及 IL-8 的浓度降低, 换言之, 结合 HMG-CoA 还原酶抑制剂与玻尿酸, 比单独以玻尿酸处理, 更具抗发炎效果。此结果可以证明本发明医药组合物可加强玻尿酸抗发炎的效果, 对于类风湿性关节炎具有更良好的抑制发炎效果。

[0058] 上述实施例仅是用以例示说明本发明的原理及功效, 而非用于限制本发明。任何熟悉本技术的人员均可在不违背本发明的技术原理及精神的情况下, 对上述实施例进行修改及变化。因此, 本发明的专利保护范围应由所附的权利要求所界定。

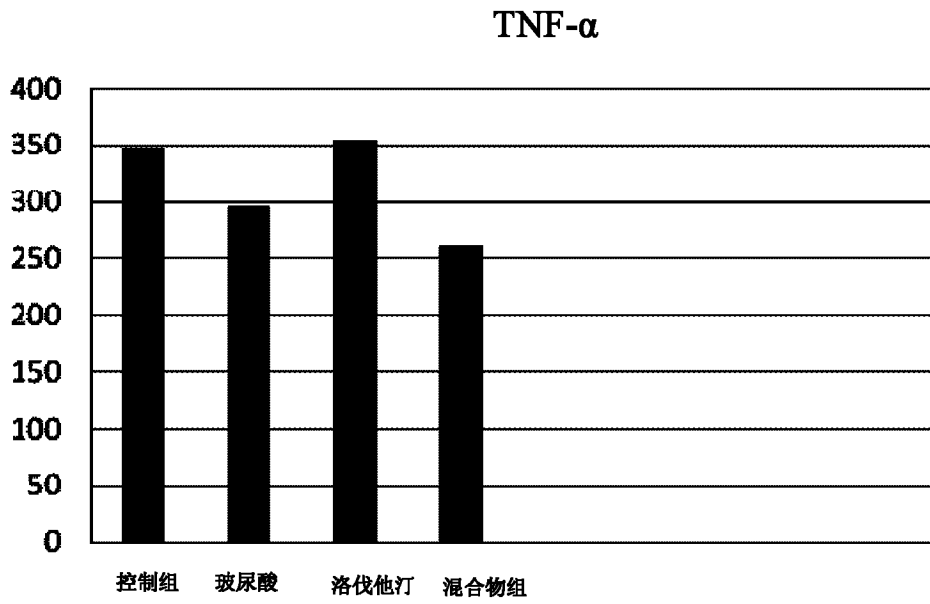


图 1

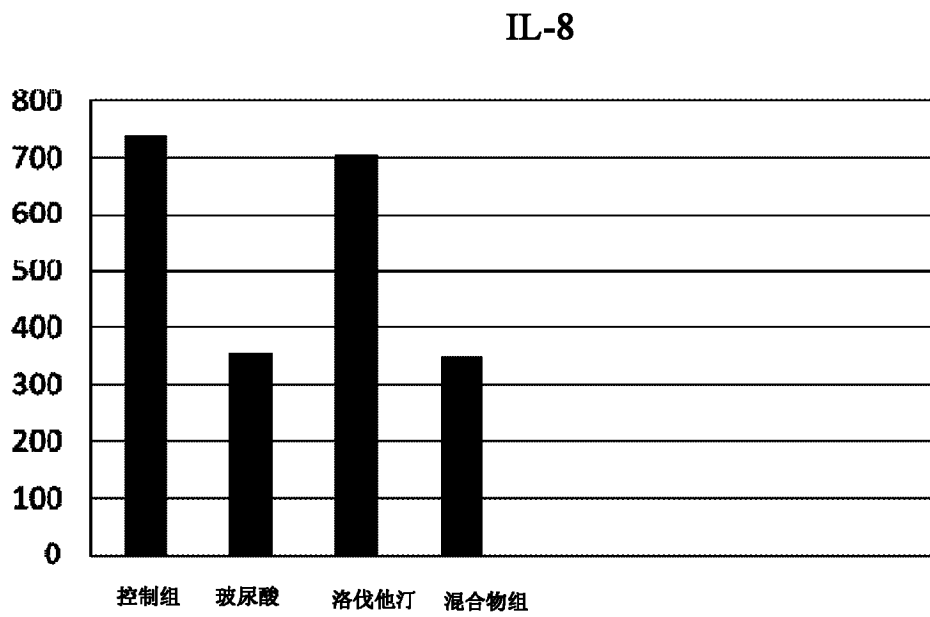


图 2