



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 103517711 B

(45)授权公告日 2016.07.27

(21)申请号 201280021733.2

(22)申请日 2012.04.24

(30)优先权数据

11164526.3 2011.05.03 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.11.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/057428 2012.04.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/150146 EN 2012.11.08

(73)专利权人 希格马托制药工业公司

地址 意大利罗马

(72)发明人 A·科韦雷奇 A·维尔马尼

(74)专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司

公司 11283

代理人 李婉婉 张苗

(51)Int.Cl.

A61K 36/062(2006.01)

A61K 36/899(2006.01)

A61K 31/045(2006.01)

A61K 31/05(2006.01)

A61K 31/122(2006.01)

A61K 31/202(2006.01)

A61K 31/205(2006.01)

A61K 31/4415(2006.01)

A61K 31/714(2006.01)

(56)对比文件

EP 0780124 A1,1997.06.25,摘要、说明书第2栏第15-19行.

EP 0780124 A1,1997.06.25,摘要、说明书第2栏第15-19行.

US 2010/0119600 A1,2010.05.13,摘要,权利要求,说明书第[0058,0062,0068,0069]段.

US 2010/0119600 A1,2010.05.13,摘要,权利要求,说明书第[0058,0062,0068,0069]段.

CN 1956734 A,2007.05.02,摘要,说明书第9页最后一段-第10页第2段.

CN 1956734 A,2007.05.02,摘要,说明书第9页最后一段-第10页第2段.

Hao H. D. et al..“Mechanisms of cardiovascular protection by resveratrol”.《Journal of Medicinal Food》.2004,第7卷(第3期),

Hao H. D. et al..“Mechanisms of cardiovascular protection by resveratrol”.《Journal of Medicinal Food》.2004,第7卷(第3期),

Pepe S. et al..“Coenzyme Q10 in cardiovascular disease”.《Mitochondrion》.增刊,2007,第7卷

Pepe S. et al..“Coenzyme Q10 in cardiovascular disease”.《Mitochondrion》.增刊,2007,第7卷

审查员 魏秀丽

权利要求书2页 说明书18页

(54)发明名称

可用于治疗脂质代谢障碍的组合物

(57)摘要

本发明涉及一种可用于治疗脂质代谢障碍的组合物,其包含下述活性成分中的一种或多种:(a)用紫红曲霉发酵过的稻谷的提取物,(b)至少一种 ω -3脂肪酸,(c)L-肉碱或其盐;和下述活性成分中的一种或多种:(d)至少一种甘蔗脂肪醇或含有甘蔗脂肪醇的天然提取物;(e)白藜

芦醇或含有白藜芦醇的天然提取物;(f)辅酶Q10;和(g)至少一种维生素。

1. 一种组合物,其包含下述物质作为活性成分:(a)用紫红曲霉发酵过的含有1.5%莫那可林K的稻谷的提取物;(b)至少一种 ω -3脂肪酸;(c)L-肉碱或其盐;和下述活性成分中的一种或多种:(d)至少一种甘蔗脂肪醇或含有甘蔗脂肪醇的天然提取物;(e)白藜芦醇或含有白藜芦醇的天然提取物;(f)辅酶Q10;和(g)至少一种维生素。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其包含下述物质作为活性成分:(a)用紫红曲霉发酵过的稻谷的提取物;(b)至少一种 ω -3脂肪酸;(c)L-肉碱或其盐;(d)至少一种甘蔗脂肪醇或含有甘蔗脂肪醇的天然提取物;(e)白藜芦醇或含有白藜芦醇的天然提取物;(f)辅酶Q10;和任选地(g)至少一种维生素。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其包含下述物质作为活性成分:(a)用紫红曲霉发酵过的稻谷的提取物,其剂量为1mg至3000mg;(b)至少一种 ω -3脂肪酸,其剂量为1mg至2000mg;(c)作为内盐的L-肉碱或其盐,其剂量为1mg至3000mg;(d)至少一种甘蔗脂肪醇或含有甘蔗脂肪醇的天然提取物,其剂量为0.1mg至1000mg;(e)白藜芦醇或含有白藜芦醇的天然提取物,其剂量为0.1mg至1000mg;(f)辅酶Q10,其剂量为0.1mg至1000mg;(g)维生素B6,其剂量为0.03mg至300mg;和(h)维生素B12,其剂量为0.025 μ g至250 μ g。

4. 根据权利要求3所述的组合物,其中,其包含的用紫红曲霉发酵过的稻谷的提取物的剂量为10mg至2000mg。

5. 根据权利要求3所述的组合物,其中,其包含的用紫红曲霉发酵过的稻谷的提取物的剂量为200mg。

6. 根据权利要求3所述的组合物,其中,其包含的至少一种 ω -3脂肪酸的剂量为10mg至1000mg。

7. 根据权利要求3所述的组合物,其中,其包含的至少一种 ω -3脂肪酸的剂量为600mg。

8. 根据权利要求3所述的组合物,其中,其包含的作为内盐的L-肉碱或其盐的剂量为10mg至1000mg。

9. 根据权利要求3所述的组合物,其中,其包含的作为内盐的L-肉碱或其盐的剂量为100mg。

10. 根据权利要求3所述的组合物,其中,其包含的至少一种甘蔗脂肪醇或含有甘蔗脂肪醇的天然提取物的剂量为1mg至100mg。

11. 根据权利要求3所述的组合物,其中,其包含的至少一种甘蔗脂肪醇或含有甘蔗脂肪醇的天然提取物的剂量为10mg。

12. 根据权利要求3所述的组合物,其中,其包含的白藜芦醇或含有白藜芦醇的天然提取物的剂量为1mg至100mg。

13. 根据权利要求3所述的组合物,其中,其包含的白藜芦醇或含有白藜芦醇的天然提取物的剂量为10mg。

14. 根据权利要求3所述的组合物,其中,其包含的辅酶Q10的剂量为1mg至100mg。

15. 根据权利要求3所述的组合物,其中,其包含的辅酶Q10的剂量为10mg。

16. 根据权利要求3所述的组合物,其中,其包含的维生素B6的剂量为0.3mg至30mg。

17. 根据权利要求3所述的组合物,其中,其包含的维生素B6的剂量为3mg。

18. 根据权利要求3所述的组合物,其中,其包含的维生素B12的剂量为0.25 μ g至25 μ g。

19. 根据权利要求3所述的组合物,其中,其包含的维生素B12的剂量为2.5 μ g。

20. 根据权利要求1所述的组合物,其包含下述物质作为活性成分:(a)剂量为200mg的用紫红曲霉发酵过的稻谷的提取物,其包含3mg莫那可林K;(b)剂量为600mg的鱼油,其包含120mg DHA和165mg EPA;(c)剂量为147mg的L-肉碱酒石酸盐,其对应100mg L-肉碱内盐;(d)剂量为10mg的包含甘蔗脂肪醇的甘蔗提取物;(e)剂量为10mg的白藜芦醇;(f)剂量为10mg的辅酶Q10;(g)剂量为3mg的维生素B6;和(h)剂量为2.5 μ g的维生素B12。

21. 根据权利要求1所述的组合物,其用作抗胆固醇血剂和抗甘油三酯血剂,和用于增加HDL胆固醇。

22. 根据权利要求1所述的组合物,其用于预防或治疗改变的脂质代谢及其并发症,其中所述并发症选自:心血管的、动脉粥样硬化的和/或栓塞性的疾病。

23. 根据权利要求1所述的组合物,其用作药物。

24. 根据权利要求1所述的组合物,其用作饮食添加物。

25. 根据权利要求1所述的组合物,其另外包含其它维生素、辅酶、矿物质和抗氧化剂或可用于治疗脂质障碍的活性成分。

26. 根据权利要求1所述的组合物,其另外包含至少一种药学上可接受的载体和/或赋形剂。

27. 根据权利要求1所述的组合物,其可以在药囊、丸剂、管形瓶、膏剂、凝胶或脂质体中的液体、半液体或固体形式口服给药。

28. 根据权利要求1所述的组合物,其L-肉碱的盐是选自:氯化盐、溴化盐、乳清酸盐、天冬氨酸盐、酸性天冬氨酸盐、酸性柠檬酸盐、柠檬酸镁、磷酸盐、酸性磷酸盐、富马酸盐和酸性富马酸盐、富马酸镁、乳酸盐、马来酸盐和酸性马来酸盐、草酸盐、酸性草酸盐、扑酸盐、酸性扑酸盐、硫酸盐、酸性硫酸盐、磷酸葡萄糖、酒石酸盐和酸性酒石酸盐、甘油磷酸盐、粘酸盐、酒石酸镁、2-氨基-乙磺酸盐、2-氨基-乙磺酸镁、甲磺酸盐、酒石酸胆碱、三氯乙酸盐和三氟乙酸盐。

29. 根据权利要求1所述的组合物,其甘蔗脂肪醇是选自:三十烷醇、二十六烷醇、六十烷醇、ecocontanol、二十四烷醇、三十二烷醇和四十烷醇。

30. 根据权利要求1所述的组合物,其甘蔗脂肪醇是为来自天然产物的提取物的形式,所述天然产物选自:小麦胚、稻谷胚、甘蔗或银杏叶。

31. 前述权利要求中任意一项所述的组合物在制备用于预防或治疗改变的脂质代谢及其并发症的药物中的应用,其中所述并发症选自心血管的、动脉粥样硬化的和/或栓塞性的疾病。

可用于治疗脂质代谢障碍的组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及活性成分的组合以及含有该组合的组合物,所述组合物用于医学和营养用途,用于制备可用于预防和/或治疗脂质代谢障碍和它们的并发症的药物或食品添加物。

[0002] 具体地,本发明涉及一种组合物,其包含下述物质作为活性成分:(a)用紫红曲霉(*Monascus purpureus*)发酵过的稻谷的提取物;(b)至少一种 ω -3脂肪酸;(c)L-肉碱或其盐;和下述活性成分中的一种或多种:(d)至少一种甘蔗脂肪醇(policosanol)或含有甘蔗脂肪醇的天然提取物;(e)白藜芦醇或含有白藜芦醇的天然提取物;(f)辅酶Q10;和(g)至少一种维生素。

背景技术

[0003] 与异常脂质代谢有关的心血管疾病在工业化国家中非常常见。例如,在意大利,它们占总死亡率的超过40%(Capocaccia R.,Farchi G.,Prati S.等人:La mortalità in Italia nell'anno 1989.Rapporto ISTISAN 1992/22)。我们的关于胆固醇和冠心病之间关系的知识,源自在过去的几年中进行的流行病学研究。在这些研究中得出的结论表明,严重的冠状动脉粥样硬化和冠心病的发展与血清胆固醇水平密切相关(McGill H.C.Jr.等人:The International Atherosclerosis Project.Lab.Invest.18:463-653,1968;Keys A.:Seven Countries:Death and Coronary Heart Disease.Harvard University Press,Cambridge,1980)。

[0004] 通过适当饮食来纠正饮食习惯,总是在高脂血症情况下首先采取的措施。但是,由于严格饮食纪律的普遍耐受不良、高胆固醇血症的严重性或遗传型抗性,不总是实现令人满意的结果。

[0005] 为了在这些患者中实现所需的结果,即甘油三酯和胆固醇的血液水平的正常化,必须求助于药理学治疗。降血脂药分成2类:最主要减少胆固醇的那些,和主要减少甘油三酯的那些。

[0006] 前一组药物包括他汀类、普罗布考和树脂,而后一组包括贝特类、烟酸和属于 ω -3系列的脂肪酸。

[0007] 他汀类(洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀等)是羟基-甲基-戊二酰基-辅酶A(HMG-CoA)还原酶的抑制剂。通过抑制该酶,它们减少肝脏的胆固醇合成(Lancet 1994; 334:1383-1389)。为了补偿细胞内胆固醇的减少,肝细胞生成LDL和VLDL脂蛋白的几种受体,从而将所述脂蛋白从血流中去除。

[0008] 他汀类是比其它抗胆固醇血剂(anticholesterolaemic agent)更好地被耐受的药物,但是也不是没有缺点,这些药物最经常引起的副作用是胃肠道障碍、皮疹和头痛。

[0009] 已经报道,尽管他汀类导致由冠心病引起的死亡数目的减少,但是在治疗的患者中已经观察到由其它事件(诸如肿瘤或创伤)造成的死亡的增加(Davey-Smith G.,Song F.,Sheldon T.A.:Cholesterol lowering and mortality:the importance of

considering initial level at risk.BMJ,1993;306:1367-1373;Ravnshov U.: Cholesterol lowering trials in coronary heart disease:frequency of citation and outcome.BMJ1992;305:15-19)。在动物和人受试者中的实验的结果已经提示,为了降低胆固醇水平,使用他汀类的药理学治疗应当仅施用给在短期内处于冠状动脉疾病的高危中的患者(JAMA,1996;275:55-60)。

[0010] 红曲米(Red yeast rice)是在稻谷上生长的酵母(紫红曲霉)的产物,并在某些亚洲国家被用作膳食主要成分。它含有几种共同地称作莫那可林(monacolin)的化合物,即已知抑制胆固醇合成的物质。在它们中,“莫那可林K”是HMG-CoA还原酶的有效抑制剂。

[0011] 在American Journal of Clinical Nutrition,Vol.69,No.2,231-236(1999年2月)中,描述了红曲米补充的胆固醇降低作用。

[0012] 已知 ω -3脂肪酸的甘油三酯降低作用和它们的升高高密度脂蛋白(HDL)水平的作用。

[0013] 在BMJ.2006年4月1日;332(7544):752-760中,描述了 ω -3脂肪酸用于治疗心血管疾病的应用。

[0014] 甘蔗脂肪醇是长链脂族醇。甘蔗脂肪醇的实例是三十烷醇、二十六烷醇、六十烷醇、eicocontanol、二十四烷醇、三十二烷醇和四十烷醇。甘蔗脂肪醇可以以原样存在,或以来自含有它的天然产物的提取物的形式存在,所述天然产物例如小麦胚或稻谷胚、甘蔗的蜡状角质层或银杏叶。甘蔗脂肪醇被广泛地用于医学和营养学领域。

[0015] 在Nutr Rev.2003Nov;61(11):376-83中,描述了甘蔗脂肪醇用于治疗心血管疾病的应用。

[0016] 白藜芦醇(反式-3,4',5-三羟基均二苯乙烯)是在许多植物物种(包括葡萄和其它)中发现的多酚分子。

[0017] 在Free Radic Res.2000Jul;33(1):105-14中,描述了白藜芦醇用于抑制脂质过氧化的应用。

[0018] 辅酶Q10在人类中的应用现已非常公知,因此不需要进行特别的解释,并且该物质可以从市场上获得。本领域专家可以参考本申请人提交的专利文献,该物质在那些文献中已被充分述及。

[0019] 维生素B6是一种水溶性的维生素,且是在医学和营养学领域中广泛使用的复合维生素B族的一部分。几种形式的维生素是已知的,但是磷酸吡哆醛(PLP)是活性形式,且是许多氨基酸代谢反应的辅因子,所述反应包括氨基交换、脱氨基和脱羧基。PLP也是控制葡萄糖从糖原释放的酶反应所必需的。

[0020] 维生素B12(也称作钴胺)是一种水溶性的维生素,其在脑和神经系统的正常功能和血液形成中起关键作用。它是8种B族维生素之一。它通常参与人体的每个细胞的代谢,特别是影响DNA合成和调节,但是也影响脂肪酸合成和能量生成。作为最大的且结构最复杂的维生素,它在工业上仅通过细菌发酵合成来生产。

[0021] 维生素B12也被广泛地用于医学和营养学领域。

[0022] L-肉碱是从氨基酸赖氨酸和甲硫氨酸生物合成的一种季铵化合物。在活细胞中,在分解脂类(脂肪)以产生代谢能的过程中,需要它将脂肪酸从胞质溶胶运输进线粒体中。

[0023] 在US4255449中报道,L-肉碱可用于增加HDL胆固醇和用于治疗可能由高胆固醇水

平引起的疾病。

[0024] 在W0040916029中报道,L-肉碱可用于治疗心血管疾病。

[0025] 尽管存在其它可得到的出版物,其中证实了本发明的化合物可用于预防和/或治疗高甘油三酯血症和高胆固醇血症和有关的疾病状态,它们都没有提示本发明的组合物所表现出的意外协同效应。

发明内容

[0026] 现在已经意外地发现,与下述活性成分或它们的最小组合的单独的、独立的施用相比,包含下述物质作为活性成分的组合物的协同使用(该术语在下文中精确地定义)能够增强对要实现的抗胆固醇血作用和抗甘油三酯血作用的影响:(a)用紫红曲霉发酵过的稻谷的提取物;(b)至少一种 ω -3脂肪酸;(c)L-肉碱或其盐;和下述活性成分中的一种或多种:(d)至少一种甘蔗脂肪醇或含有甘蔗脂肪醇的天然提取物;(e)白藜芦醇或含有白藜芦醇的天然提取物;(f)辅酶Q10;和(g)至少一种维生素。

[0027] 因此,本发明的一个目的是协同的联合组合物,其包含下述物质作为活性成分:(a)用紫红曲霉发酵过的稻谷的提取物;(b)至少一种 ω -3脂肪酸;(c)L-肉碱或其盐;和下述活性成分中的一种或多种:(d)至少一种甘蔗脂肪醇或含有甘蔗脂肪醇的天然提取物;(e)白藜芦醇或含有白藜芦醇的天然提取物;(f)辅酶Q10;和(g)至少一种维生素。

[0028] 本发明的另一个目的是协同组合物,其包含下述物质作为活性成分:(a)用紫红曲霉发酵过的稻谷的提取物;(b)至少一种 ω -3脂肪酸;(c)L-肉碱或其盐;(d)至少一种甘蔗脂肪醇或含有甘蔗脂肪醇的天然提取物;(e)白藜芦醇或含有白藜芦醇的天然提取物;(f)辅酶Q10;和任选地(g)至少一种维生素。

[0029] 本发明的另一个目的是协同组合物,其包含下述物质作为活性成分:(a)用紫红曲霉发酵过的稻谷的提取物,其剂量为1mg至3000mg,优选的剂量是10mg至2000mg,最优选的剂量是200mg;(b)至少一种 ω -3脂肪酸,其剂量为1mg至2000mg,优选的剂量是10mg至1000mg,最优选的剂量是600mg;(c)L-肉碱或其盐(作为内盐),其剂量为1mg至3000mg,优选的剂量是10mg至1000mg,最优选的剂量是100mg;(d)至少一种甘蔗脂肪醇或含有甘蔗脂肪醇的天然提取物,其剂量为0.1mg至1000mg,优选的剂量是1mg至100mg,最优选的剂量是10mg;(e)白藜芦醇或含有白藜芦醇的天然提取物,其剂量为0.1mg至1000mg,优选的剂量是1mg至100mg,最优选的剂量是10mg;(f)辅酶Q10,其剂量为0.1mg至1000mg,优选的剂量是1mg至100mg,最优选的剂量是10mg;(g)维生素B6,其剂量为0.03mg至300mg,优选的剂量是0.3mg至30mg,最优选的剂量是3mg;和(h)维生素B12,其剂量为0.025微克至250微克,优选的剂量是0.25微克至25微克,最优选的剂量是2.5 μ g(微克)。

[0030] 本发明的另一个目的是协同组合物,其包含下述物质作为活性成分:(a)剂量为200mg的用紫红曲霉发酵过的稻谷的提取物,其包含3mg莫那可林K;(b)剂量为600mg的鱼油,其包含120mg DHA和165mg EPA;(c)剂量为147mg的L-肉碱酒石酸盐,其对应100mg L-肉碱内盐;(d)剂量为10mg的包含甘蔗脂肪醇的甘蔗提取物;(e)剂量为10mg的白藜芦醇;(f)剂量为10mg的辅酶Q10;(g)剂量为3mg的维生素B6;和(h)剂量为2.5微克的维生素B12;

[0031] 本发明的另一个目的是上述的组合物,其用作抗胆固醇血剂和抗甘油三酯血剂,和用于增加HDL胆固醇。

[0032] 本发明的另一个目的是上述的组合物,其用于预防或治疗改变的脂质代谢及其并发症,其中所述并发症选自:心血管的、动脉粥样硬化的和/或栓塞性的疾病。

[0033] 本发明的另一个目的是上述的组合物,其用于制备药物,所述药物用于预防或治疗改变的脂质代谢及其并发症、其中所述并发症选自:心血管的、动脉粥样硬化的和/或栓塞性的疾病。

[0034] 本发明的另一个目的是上述的组合物,其用于制备饮食添加物,所述饮食添加物用于预防或治疗改变的脂质代谢及其并发症、其中所述并发症选自:心血管的、动脉粥样硬化的和/或栓塞性的疾病。

[0035] 本发明的另一个目的是用于增加HDL胆固醇以及用于降低胆固醇和甘油三酯的方法,所述方法包括:给有此需要的患者施用合适量的上述组合物。

[0036] 本发明的另一个目的是预防或治疗改变的脂质代谢及其并发症的方法,其中所述并发症选自心血管的、动脉粥样硬化的和/或栓塞性的疾病,所述方法包括:给有此需要的患者施用合适量的上述组合物。

[0037] 本发明的组合物可以另外包含:其它维生素、辅酶、矿物质和抗氧化剂;或可用于治疗脂质代谢障碍的其它活性成分。

[0038] L-肉碱的盐是指,L-肉碱与不会产生毒作用或副作用的酸形成的任意盐。

[0039] 这样的盐的非限制性实例是:氯化盐、溴化盐、乳酸盐、天冬氨酸盐、酸性天冬氨酸盐、酸性柠檬酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、富马酸盐和酸性富马酸盐、富马酸盐、乳酸盐、马来酸盐和酸性马来酸盐、草酸盐、酸性草酸盐、扑酸盐、酸性扑酸盐、硫酸盐、酸性硫酸盐、磷酸葡萄糖、酒石酸盐和酸性酒石酸盐、甘油磷酸盐、粘酸盐、酒石酸盐、2-氨基-乙磺酸盐、2-氨基-乙磺酸盐、甲磺酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐和三氟乙酸盐。

[0040] 在出版物Int.J.of Pharm.33(1986),201-217中,给出了FDA批准的药学上可接受的盐的列表。

具体实施方式

[0041] 根据本发明使用的紫红曲霉是,用红酵母(紫红曲霉)发酵过的红曲(水稻(*Oryza sativa*))的提取物,其含有1.5%的莫那可林K。

[0042] 根据本发明的 ω -3脂肪酸可能成酯或成盐。这些脂肪酸可以通过合成获得,或者优选从鱼油获得。在该情况下,根据它们的特征,有可能使用 ω -3脂肪酸的各种混合物。优选地, ω -3脂肪酸是长链脂肪酸(20至22个碳原子)。最优选的是5,8,11,14,17-二十碳五烯酸(EPA)和顺式0,13,16,19-二十二碳六烯酸(DHA)。这些 ω -3脂肪酸可能分别与醇或碱成酯或成盐,形成药学上可接受的衍生物。单独的 ω -3脂肪酸或其酯或盐或其混合物可以从市场上获得,或者可以通过已知方法制备。尤其可以配制混合物,用于根据本发明的组合中。

[0043] 根据本发明的甘蔗脂肪醇是长链脂族醇类。甘蔗脂肪醇的实例是三十烷醇、二十六烷醇、六十烷醇、eicocontanol、二十四烷醇、三十二烷醇和四十烷醇。甘蔗脂肪醇可以以原样存在,或以来自含有它的天然产物的提取物的形式存在,所述天然产物例如小麦胚或稻谷胚、甘蔗的蜡状角质层或银杏叶。

[0044] 根据本发明的白藜芦醇是在许多植物物种(包括葡萄和其它)中发现的多酚分子。

多酚(包括黄酮类、黄酮醇类、儿茶素类和芪类)存在于人饮食的植物材料中,其中它们起抗氧化剂的作用,并保护植物免于细菌、真菌和紫外线辐射的损害。由于白藜芦醇存在于葡萄酒中,已经假定它可能是“法式矛盾”的原因,所述法式矛盾是这样的流行病学现象:其中,法国人群具有明显更低的心血管疾病发病率,即使法国人消耗的饮食中的脂肪比其它人群更高。

[0045] 根据本发明的紫红曲霉、 ω -3脂肪酸、甘蔗脂肪醇、白藜芦醇、辅酶Q10、维生素B6、维生素B12和L-肉碱可以以“协同方式”施用。前述化合物的“协同方式”是指,共同施用(即基本上并行地或相继地补充)紫红曲霉和下述的至少一种: ω -3脂肪酸、至少一种甘蔗脂肪醇、白藜芦醇、辅酶Q10、维生素B6、维生素B12和L-肉碱,或者,联合地和在混合物中施用包含前述活性成分的组合物,所述混合物任选地另外包含一种或多种药学上可接受的赋形剂或稀释剂,两种方式没有差别。

[0046] 本发明的组合物以任意合适的形式口服给药。给药形式的一个实例是:在药囊、丸剂、管形瓶、膏剂、凝胶或脂质体中的液体、半液体或固体形式。

[0047] 根据本发明的紫红曲霉、 ω -3脂肪酸、甘蔗脂肪醇、白藜芦醇、辅酶Q10、维生素B6、维生素B12和L-肉碱是已知的化合物,可从市场上容易地得到。

[0048] 根据本发明的组合物由医学领域的从业人员熟悉的且已经在使用中的活性成分组成。所述活性成分不具有本领域已知的抗血脂药(他汀类、普罗布考、树脂和贝特类)的副作用。

[0049] 它们的获得因此是非常容易的,因为这些是目前已经长时间面市的产品,且具有适合人类施用的等级。

[0050] 对于任意化合物,最初可以在细胞培养试验中或在动物模型(通常小鼠或大鼠)中估测治疗有效剂量。

[0051] 所述动物模型也可以用于确定适当的浓度范围和给药途径。这样的信息然后可以用于确定对于在人类中施用而言有用的剂量和途径。

[0052] 对于人受试者而言,精确有效剂量取决于:疾病状态的严重性,受试者的一般健康,受试者的年龄、体重和性别,饮食,给药时间和频率,联合用药,对治疗的反应敏感性和耐受性/应答。

[0053] 这意味着,除了考虑下面所证明的协同效应以外,单个组分的剂量和比率可以由本领域专家用常规的临床前试验和临床试验来确定,或者用关于食物疗法产品配方的通常考虑来确定。

[0054] 本发明涵盖的组合物完全是常规的,且可通过制药工业中的普通实践方法获得。连同活性成分一起,根据本发明的组合物包含至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。特别有用的可为配制佐剂,例如增溶剂、分散剂、助悬剂和乳化剂。一般参考工具是Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook,最新版。

[0055] 下面的非限制性实施例进一步解释了本发明。

[0056] 实施例1

[0057] 在db/db小鼠中的血清脂质降低活性

[0058] 使用经历高胆固醇饮食(DP/104,Altromin-Rieper)约25天的雄性CD1小鼠。在开始高胆固醇饮食之前,允许7天的适应期。

[0059] 将小鼠圈养在笼内,所述笼子具有不锈钢盖-送饲料和灭菌且无尘的垫层。在光-暗周期下圈养动物,保持温度和湿度恒定。如下评估动物室的参数:22±2℃温度、55±10%相对湿度、约15-20次滤过空气更换/小时和人工灯的12小时昼夜周期(早晨7点,晚上7点)。监测环境条件。

[0060] 将小鼠分组(每组10只小鼠),以下面报告的剂量,每天用本发明的化合物或它们的组合口服治疗(1mL),每天2次:

[0061] 莫那可林 K 2 mg/kg (溶解于水中);
 鱼油 200 mg/kg (溶解于乙醇中);
 二十六烷醇 25 mg/kg (溶解于乙醇中);
 白藜芦醇 5 mg/kg (溶解于乙醇中);
 辅酶 Q10 50 mg/kg (溶解于水中);
 [0062] 维生素 B6 0.3 mg/kg (溶解于水中);
 维生素 B12 0.25 mg/kg (溶解于水中);
 L-肉碱 20 mg/kg (溶解于水中)。

[0063] 在治疗开始时,检查动物的体重,并按照计划监测动物的水消耗和饲料消耗。

[0064] 在第18天,评价血浆胆固醇、甘油三酯和HDL胆固醇。

[0065] 在最后一次治疗后7个半小时,在吸收后条件(从早晨9点至下午4点半禁食),在Jelco22G导管(Johnson and Johnson)辅助下,从尾静脉采集血液样品。

[0066] 得到的结果报告在下面的表1-3中。

[0067] 表1

[0068] 用本发明的化合物或它们的组合或载体口服治疗(每天2次,17天;第18天1次)的经历高胆固醇饮食的雄性CD1小鼠(每组10只小鼠)的血浆总胆固醇水平。在最后一次治疗后8小时,在吸收后状态(从早晨9点至下午5点禁食),收集血液。

[0069] 平均值±标准误差。

[0070] Student氏t-检验。

[0071]

组	治疗	总胆固醇 (mg/dL) 平均值±标准误差	% 降低	Student 氏 t-检验	
				P<	VS
1	对照 (高胆固醇饮食)	366.8±17.3	-	-	-

[0072]

2	标准饮食 (载体)	143.4±16.1	- 60	0.001	对照
3	莫那可林 K 2 mg/kg	289.7±21.0	-21	0.05	对照
4	鱼油 200 mg/kg	337.4±23.4	-8	NS	对照
5	二十六烷醇 25 mg/kg	307.2±23.9	-16	NS	对照
6	白藜芦醇 5 mg/kg	352.1±19.1	-4	NS	对照
7	辅酶 Q10 50 mg/kg	355.8±25.2	-3	NS	对照
8	维生素 B6 0.3 mg/kg	348.5±18.5	-5	NS	对照
9	维生素 B12 0.25 mg/kg	352.1±20.2	-4	NS	对照
10	L-肉碱 20 mg/kg	322.8±21.1	-12	NS	对照
11	莫那可林 K 鱼油	278.7±26.7	-24	0.05	对照
12	莫那可林 K 二十六烷醇	264.1±22.3	-28	0.01	对照
13	莫那可林 K 白藜芦醇	282.4±24.6	-23	0.05	对照
14	莫那可林 K L-肉碱	286.1±23.1	-22	0.05	对照
15	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇	263.1±24.7	-28	0.01	对照
16	莫那可林 K 鱼油 白藜芦醇	278.7±25.8	-24	0.05	对照
17	莫那可林 K 鱼油 L-肉碱	275.3±27.6	-25	0.05	对照
18	鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇	278.8±26.9	-24	0.05	对照

[0073]

19	鱼油 二十六烷醇 L-肉碱	275.0±26.7	-25	0.01	对照
20	鱼油 白藜芦醇 L-肉碱	333.7±24.8	-9	NS	对照
21	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇	253.4±24.3	-31	0.01	对照
22	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 L-肉碱	256.7±24.8	-30	0.01	对照
23	莫那可林 K 鱼油 白藜芦醇 L-肉碱	268.7±26.6	-24	0.05	对照
24	鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 L-肉碱	282.0±26.0	-23	0.05	对照
25	莫那可林 K 二十六烷醇 白藜芦醇 L-肉碱	256.8±27.1	-30	0.01	对照
26	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 维生素 B6 维生素 B12 L-肉碱	176.0±33.6	-52	0.001	对照
27	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 维生素 B6	190.7±30.3	-48	0.001	对照

[0074]

	维生素 B12 L-肉碱				
28	鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 维生素 B6 维生素 B12 L-肉碱	242.1±31.1	-34	0.01	对照
29	莫那可林 K 二十六烷醇 白藜芦醇 维生素 B6 维生素 B12 L-肉碱	276.1±26.6	-25	0.01	对照
30	莫那可林 K 鱼油 白藜芦醇- 维生素 B6 维生素 B12 L-肉碱	220.0±28.6	-40	0.001	对照
31	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 辅酶 Q10 L-肉碱	183.4±29.5	-50	0.001	对照
			-30	0.05	15
			-34	0.05	16
			-33	0.05	17
			-34	0.05	18
			-33	0.05	19
			-45	0.05	20
32	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 辅酶 Q10 L-肉碱	220.3±29.4	-40	0.001	对照
33	鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 辅酶 Q10 L-肉碱	242.0±33.7	-34	0.01	对照
34	莫那可林 K	223.7±34.5	-39	0.001	对照

[0075]

	二十六烷醇 白藜芦醇 辅酶 Q10 L-肉碱				
35	莫那可林 K 鱼油 白藜芦醇 辅酶 Q10 L-肉碱	234.7±35.7	-36	0.01	对照
36	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 辅酶 Q10 维生素 B6 维生素 B12 L-肉碱	94.3±6.2	-74	0.001	对照
			-63	0.001	15
			-63	0.001	21
			-63	0.001	22
			-63	0.001	25
			-46	0.05	26
			-51	0.01	27
			-61	0.001	28
			-48	0.05	31

[0076] 表2

[0077] 用本发明的化合物或它们的组合或载体口服治疗(每天2次,17天;第18天1次)的经历高胆固醇饮食的雄性CD1小鼠(每组10只小鼠)的血浆甘油三酯水平。在最后一次治疗后8小时,在吸收后状态(从早晨9点至下午5点禁食),收集血液。

[0078] 平均值±标准误差。

[0079] Student氏t-检验。

[0080]

组	治疗	甘油三酯 (mg/dL) 平均值±标准误差	% 降低	Student 氏 t-检验	
				P<	VS
1	对照 (高胆固醇饮食)	202.5±19.7	-	-	-
2	标准饮食	35.5±6.3	- 82	0.001	对照

[0081]

	(载体)				
3	莫那可林 K 2 mg/kg	186.3±20.8	-8	NS	对照
4	鱼油 200 mg/kg	182.2±20.7	-10	NS	对照
5	二十六烷醇 25 mg/kg	172.1±12.3	-15	NS	对照
6	白藜芦醇 5 mg/kg	157.9±12.4	-22	0.05	对照
7	辅酶 Q10 50 mg/kg	196.4±22.1	-3	NS	对照
8	维生素 B6 0.3 mg/kg	194.3±16.7	-4	NS	对照
9	维生素 B12 0.25 mg/kg	194.5±17.4	-4	NS	对照
10	L-肉碱 20 mg/kg	192.3±16.4	-5	NS	对照
11	莫那可林 K 鱼油	172.3±15.4	-15	NS	对照
12	莫那可林 K 二十六烷醇	158.0±12.5	-22	0.05	对照
13	莫那可林 K 白藜芦醇	143.8±11.2	-29	0.01	对照
14	莫那可林 K L-肉碱	178.3±13.4	-12	NS	对照
15	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇	135.7±13.9	-33	0.01	对照
16	莫那可林 K 鱼油 白藜芦醇	135.1±14.2	-33	0.01	对照
17	莫那可林 K 鱼油 L-肉碱	149.9±12.1	-26	0.05	对照
18	鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇	131.6±11.7	-35	0.01	对照
19	鱼油	141.8±16.7	-30	0.01	对照

[0082]

	二十六烷醇 L-肉碱				
20	鱼油 白藜芦醇 L-肉碱	135.6±13.3	-33	0.01	对照
21	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇	146.8±15.9	-27	0.01	对照
22	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 L-肉碱	137.8±14.4	-32	0.01	对照
23	莫那可林 K 鱼油 白藜芦醇 L-肉碱	125.6±11.6	-38	0.01	对照
24	鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 L-肉碱	131.6±14.5	-35	0.01	对照
25	莫那可林 K 二十六烷醇 白藜芦醇 L-肉碱	137.7±14.8	-32	0.01	对照
26	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 维生素 B6 维生素 B12 L-肉碱	83.0±15.0	-59	0.001	对照
27	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 维生素 B6 维生素 B12	81.0±17.1	-60	0.001	对照

[0083]

	L-肉碱				
28	鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 维生素 B6 维生素 B12 L-肉碱	117.5±13.6	-42	0.001	对照
29	莫那可林 K 二十六烷醇 白藜芦醇 维生素 B6 维生素 B12 L-肉碱	121.5±12.0	-40	0.001	对照
30	莫那可林 K 鱼油 白藜芦醇- 维生素 B6 维生素 B12 L-肉碱	107.3±13.2	-47	0.001	对照
31	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 辅酶 Q10 L-肉碱	85.3±19.2	-58	0.001	对照
			-37	0.05	15
			-37	0.05	16
			-43	0.01	17
			-35	0.05	18
			-40	0.05	19
			-37	0.05	20
32	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 辅酶 Q10 L-肉碱	81.0±21.1	-60	0.001	对照
33	鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 辅酶 Q10 L-肉碱	91.1±23.0	-55	0.001	对照
34	莫那可林 K 二十六烷醇	113.4±15.3	-44	0.001	对照

[0084]

	白藜芦醇 辅酶 Q10 L-肉碱				
35	莫那可林 K 鱼油 白藜芦醇 辅酶 Q10 L-肉碱	111.4±15.7	-45	0.001	对照
36	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 辅酶 Q10 维生素 B6 维生素 B12 L-肉碱	15.2±10.2	-92	0.001	对照
			-89	0.001	15
			-89	0.001	21
			-89	0.001	22
			-89	0.001	25
			-82	0.01	26
			-81	0.01	27
			-87	0.001	28
			-82	0.01	31

[0085] 表3

[0086] 用本发明的化合物或它们的组合或载体口服治疗(每天2次,17天;第18天1次)的经历高胆固醇饮食的雄性CD1小鼠(每组10只小鼠)的血浆HDL-胆固醇水平。在最后一次治疗后8小时,在吸收后状态(从早晨9点至下午5点禁食),收集血液。

[0087] 平均值±标准误差。

[0088] Student氏t-检验。

[0089]

组	治疗	HDL-胆固醇 (mg/dL)	%增加	Student 氏 t-检验	
				P<	VS
1	对照 (高胆固醇饮食)	23.0±2.3	-	-	-
2	标准饮食 (载体)	30.6±2.4	+33	0.05	对照
3	莫那可林 K	25.3±2.1	+10	NS	对照

[0090]

	2 mg/kg				
4	鱼油 200 mg/kg	27.6±1.8	+20	NS	对照
5	二十六烷醇 25 mg/kg	26.4±2.0	+15	NS	对照
6	白藜芦醇 5 mg/kg	23.7±1.9	+3	NS	对照
7	辅酶 Q10 50 mg/kg	23.9±2.2	+4	NS	对照
8	维生素 B6 0.3 mg/kg	24.1±2.5	+5	NS	对照
9	维生素 B12 0.25 mg/kg	24.3±2.3	+5	NS	对照
10	L-肉碱 20 mg/kg	27.8±2.1	+21	NS	对照
11	莫那可林 K 鱼油	29.2±2.6	+27	NS	对照
12	莫那可林 K 二十六烷醇	28.3±2.4	+23	NS	对照
13	莫那可林 K 白藜芦醇	25.8±2.1	+12	NS	对照
14	莫那可林 K L-肉碱	29.4±2.5	+27	NS	对照
15	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇	30.6±2.6	+33	0.05	对照
16	莫那可林 K 鱼油 白藜芦醇	30.8±2.8	+34	0.05	对照
17	莫那可林 K 鱼油 L-肉碱	34.5±3.2	+50	0.01	对照
18	鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇	30.6±2.7	+33	0.05	对照
19	鱼油 二十六烷醇 L-肉碱	32.6±3.2	+42	0.05	对照

[0091]

20	鱼油 白藜芦醇 L-肉碱	32.4±3.4	+41	0.05	对照
21	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇	32.9±3.1	+43	0.05	对照
22	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 L-肉碱	34.0±2.9	+47	0.01	对照
23	莫那可林 K 鱼油 白藜芦醇 L-肉碱	34.5±3.3	+50	0.01	对照
24	鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 L-肉碱	34.7±3.4	+51	0.01	对照
25	莫那可林 K 二十六烷醇 白藜芦醇 L-肉碱	33.4±3.5	+45	0.05	对照
26	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 维生素 B6 维生素 B12 L-肉碱	34.3±3.2	+49	0.05	对照
27	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 维生素 B6 维生素 B12 L-肉碱	34.1±3.0	+48	0.01	对照
28	鱼油	33.6±3.2	+46	0.01	对照

[0092]

	二十六烷醇 白藜芦醇 维生素 B6 维生素 B12 L-肉碱				
29	莫那可林 K 二十六烷醇 白藜芦醇 维生素 B6 维生素 B12 L-肉碱	33.8±3.1	+47	0.05	对照
30	莫那可林 K 鱼油 白藜芦醇- 维生素 B6 维生素 B12 L-肉碱	33.5±3.3	+45	0.05	对照
31	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 辅酶 Q10 L-肉碱	33.5±3.2	+45	0.05	对照
32	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 辅酶 Q10 L-肉碱	35.4±3.6	+54	0.01	对照
33	鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 辅酶 Q10 L-肉碱	33.6±3.2	+46	0.05	对照
34	莫那可林 K 二十六烷醇 白藜芦醇 辅酶 Q10	33.3±3.3	+45	0.05	对照

[0093]

	L-肉碱				
35	莫那可林 K 鱼油 白藜芦醇 辅酶 Q10 L-肉碱	34.5±3.1	+50	0.01	对照
36	莫那可林 K 鱼油 二十六烷醇 白藜芦醇 辅酶 Q10 维生素 B6 维生素 B12 L-肉碱	45.6±4.6	+83	0.001	对照
			+49	0.01	15
			+39	0.05	21
			+34	0.05	22
			+36	0.05	25
			+33	0.05	26
			+34	0.05	27
			+36	0.05	28
			+36	0.05	31

[0094] 上面报告的结果清楚地证实了根据本发明的组合与单一成分或它们的最小组合相比的意外的协同效应。

[0095] 在下面,报告了本发明的组合物的一些实施例。

[0096] 组合物1

- (a) 红曲提取物 200 mg
- (b) 鱼油 600 mg
- (c) L-肉碱酒石酸盐 147 mg

(d) 甘蔗脂肪醇 (甘蔗提取物) 10 mg

[0097]

(e) 白藜芦醇 10 mg

(f) 辅酶 Q10 10 mg

(g) 维生素 B6 3 mg

(h) 维生素 B12 2.5 μg (微克)。