

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/70
// (A61K31/70, 31 : 70)



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99812871.6

[45] 授权公告日 2005 年 2 月 23 日 [11] 授权公告号 CN 1190200C

[22] 申请日 1999. 10. 16 [21] 申请号 99812871. 6
[30] 优先权
 [32] 1998. 10. 29 [33] US [31] 98 - 106, 080
 [32] 1999. 3. 22 [33] EP [31] 99105035. 2
[86] 国际申请 PCT/EP1999/007865 1999. 10. 16
[87] 国际公布 WO2000/025795 英 2000. 5. 11
[85] 进入国家阶段日期 2001. 4. 29
[71] 专利权人 默克专利股份有限公司
 地址 德国达姆施塔特
[72] 发明人 H • 布赫尔兹 J • 麦都斯基
 审查员 刘桂英

[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 李华英

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

[54] 发明名称 包括生物黄酮醇类的混合物的组合物

[57] 摘要

本发明涉及含有如异槲皮素、槲皮素 - 4' - 糖苷、芸香苷和槲皮素的两种或三种生物黄酮醇类混合物的新型组合物，它们在其药代动力学上显示出差异。 这些组合物因其抗氧化剂特性而用作具有防止破坏人体组织的特性的食品增补剂。 此外，这些组合物可以确保在延长的时间期限内 在人血浆中持续存在具有相同糖苷配基的生物黄酮醇类。

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

1.口服用组合物，它包括生物黄酮醇类异槲皮素和芸香苷，其中，包括1: 4摩尔比的异槲皮素和芸香苷。

2.根据权利要求1所述的组合物，其还包括槲皮素。

3.根据权利要求1所述的组合物，其特征在于，在对人体给药时它维持黄酮醇类在血浆中的浓度以确保相似的药理和营养活性直到24小时。

4.权利要求1-3的任一项的组合物在制备药物中的应用，所述药物适用于防止对人体器官、组织和细胞氧化性损害。

5.药物组合物，它含有药物活性组分、药物上可接受的载体和权利要求1-3的任一项的组合物。

6.食物增补剂，其特征在于，含有权利要求1-3的任一项的组合物。

包括生物黄酮醇类的混合物的组合物

本发明涉及含有类似于异槲皮素、槲皮素-4'-糖苷、芸香苷和槲皮素的两种或三种生物黄酮醇类混合物的新型组合物，它们在其药代动力学上显示出差异。这些组合物因其抗氧化剂特性而用作具有防止破坏人体组织的特性的食品增补剂。此外，这些组合物可以确保在人血浆中持续存在生物黄酮醇类。

身体组织结构对由氧化性应激反应例如由老龄化、慢性环境压力、炎症或一般代谢功能障碍过程中活性氧的种类的蓄积导致的损害敏感。活性氧的种类在人体疾病（例如癌症、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、炎性肠疾病、免疫系统功能障碍、大脑功能衰退、结缔组织功能障碍）病因学中的作用已经得到充分明确。与活性氧长期接触导致慢性胞内损害、氧化性应激反应和早熟性老化。人体细胞具有由饮食抗氧化剂所维持的代谢抗氧化剂防御功能。对抗氧化剂防御代谢过程的早期观察结果涉及黄酮类化合物。

槲皮素（一种糖苷配基）、异槲皮素（一种槲皮素糖苷）和芸香苷（一种槲皮素芸香苷）属于黄酮醇类，它们因其抗氧化剂特性而成为近来广泛研究的对象。糖苷配基的糖基化使得分子对游离基的反应性较低且更使所述分子水溶性更好。糖基化的种类和位置是具有相同糖苷配基的黄酮醇类中药代动力学差异的原因。

常用的糖基化位置是：黄酮类、异黄酮类和二氢黄酮类中的 7-羟基；黄酮醇类和二氢黄酮醇类中的 3-和 7-羟基；以及花色素中的 3-和 5-羟基。大多数通常在糖苷形成过程中涉及的糖是葡萄糖，不过也可以是半乳糖、鼠李糖、木糖和阿拉伯糖以及几种二糖类。例如，洋葱主要含有异槲皮素；苹果含有各种槲皮素糖苷类、半乳糖苷类、阿拉伯糖苷类、鼠李糖苷类、木糖苷类和葡萄糖苷类。许多植物含有槲皮素二糖、芸香苷。

黄酮醇类由动物细胞代谢、尤其是由肝脏细胞代谢。在体内没有黄酮醇类的残余物蓄积（参见 Havsteen B. (1983), “类黄酮，一类高药理功效的天然产物” - 《生化药理学》(Biochemical Pharmacology) 32 (7), 1141-1148)。

另外，黄酮醇类的吸收动力学高度依赖于其化学结构。异槲皮素、芸香苷和槲皮素的生物利用度不同。芸香苷的生物利用度仅为异槲皮素的 30%。Hollman (参见 Hollman, P. C. H. 等 (1997) “饮食抗氧化剂黄酮醇槲皮素在人体内的生物利用度” - 《癌症通讯》(Cancer Lett.) 114; 139-140) 通过使用钠-葡萄糖吸收机理使异槲皮素得到主动吸收这一事实解释了异槲皮素的优良吸收作用。槲皮素可以作为一种糖苷配基被吸收且以其游离形式存在于人体血浆中 (参见 Noteborn, H. P. J. M. 等 (1997) “槲皮素和与糖接合的衍生物在特殊转运系统中的口服吸收和代谢” - 《癌症通讯》(Cancer Lett.) 114; 175-177; Conquer, J. A. 等 (1998) “补充槲皮素明显增加健康受试者体内的槲皮素血浆浓度而不会对心脏病的选择性危害因素产生影响” - 《营养物质杂志》(J. Nutr. Mar.) 1; 128 (3): 593-597) 且当作为一种糖苷被吸收时它可以以糖基化形式存在。已经证实槲皮素优选以其单糖苷类的形式被吸收 (参见 Papanga, G. Rice-Evans, C. A. (1997) “作为糖苷类的黄酮类化合物在人体血浆中的鉴定” - 《FEBS 通讯》(FEBS Lett.) 401 (1): 78-82; 和 Hollman, P. C. H. 等 (1997) “来自各种食品的抗氧化剂类黄酮化合物槲皮素在人体中的相对生物利用度” - 《FEBS 通讯》(FEBS Lett.) 11 月 24 日; 418 (1-2): 152-156)。

正如所预计的，所有这些化合物槲皮素、异槲皮素、槲皮素-4'-糖苷和芸香苷在其药代动力学方面均不同。

对于口服给予异槲皮素来说，达到峰值的时间约为 0.70 小时 (参见 Hollman, P. C. H. 等 (1997) 饮食类黄酮化合物槲皮素在人体中的吸收的测定; Proefschrift)。对于游离槲皮素来说，可以将达到峰值的时间约估计为 3 小时 (参见 Da Silva, E. L. 等 (1998) “通

过槲皮素和槲皮素单糖苷类抑制哺乳动物低密度脂蛋白中 15-脂氧化酶依赖性脂质过氧化作用”-《生物化学和生物物理学档案》(Archives of Biochemistry and Biophysics) 349, (2) 1 月 15 日, 313-320)。对于芸香苷来说, 达到峰值的时间约为 7-9 小时(参见 Hollman)。

在达到峰值(不同的时间期限)后, 黄酮醇类的浓度通过代谢快速降低。

因此, 迄今为止不能够在延长的时间内在人体血浆中获得持续存在的生物黄酮醇类。

然而, 需要具有口服应用的这些特殊抗氧化剂的制剂以便在延长的时间期限内人体血浆中产生具有相同糖苷配基的增加和持续存在浓度的生物黄酮醇类。

因此, 需要一种在延长的时间过程中提高人体血浆中抗氧化剂活性的组合物以便防止对人体组织的损害。

目前已经发现两种或三种黄酮醇类的混合物在对人体联合给药时可确保黄酮醇类在血浆中的浓度极为类似, 从而保证在延长的时间期限内产生类似的药理和营养(nutraceutical)活性。

因此, 本发明的目的在于一种口服应用的组合物, 它包括生物黄酮醇类异槲皮素(槲皮素-3-糖苷)或槲皮素-4'-糖苷和芸香苷并且可以包括或不包括槲皮素。

已经发现按照 1: 1.5: 3 或类似摩尔比组成的异槲皮素或槲皮素-4'-糖苷、槲皮素和芸香苷的混合物可确保药理和营养(nutraceutical)活性的延长时间期限达 48 小时。

本发明的这些抗氧化剂的组合物非常适合于治疗类似于心血管疾病这样的疾病或预防肿瘤生长。

除此之外, 槲皮素的抗病毒特性在这些组合物中也是有效的。

在本发明的一个优选的实施方案中, 所述的组合物包括约 1: 4 摩尔比的异槲皮素和芸香苷。当对人体给药时, 该组合物可确保黄酮醇类在血浆中的持续高浓度达 24 小时, 从而保证了 24 小时时间期限过程中的类似药理活性。

已经发现这些组合物可最有效地预防和防御应激功能障碍、尤其是抵抗对活组织的氧化性损害。此外，本发明的组合物可确保药理和营养（nutraceutical）有效性持续延长的时间期限，而该时间期限是用这些特定抗氧化剂所特别设计的治疗方案、例如治疗心血管疾病或预防肿瘤生长所需要的。它们的浓度的连续性作用通过其在人体内特定浓度动力学的总和来获得。

具有相同糖苷配基的黄酮醇类混合物的每日剂量约为 100mg 槲皮素糖苷和 400mg 芸香苷。可以将所述剂量增加至预计的约 400mg 槲皮素糖苷和 1600mg 芸香苷的最高剂量，从而如上所述将黄酮醇类的比例维持在 1: 4。对于 1: 1.5: 3 摩尔比的异槲皮素或槲皮素-4'-糖苷、槲皮素和芸香苷的混合物来说，建议类似的每日剂量约为 100mg 槲皮素糖苷、150mg 槲皮素和 300mg 芸香苷直到约 400mg 槲皮素糖苷、600mg 槲皮素和 1200mg 芸香苷的最高剂量，始终维持所述比例。

本发明组合物可以以含有可用的赋形剂的片剂、胶囊剂或糖浆剂的形式使用。

优选将本发明的组合物用作食品增补剂，不过也可以在药物治疗中给予它们。

本发明通过口服给予上述组合物而获得了：

- 一种维持高浓度的生物黄酮醇类在人体血浆中持续存在延长的时间期限的方法；
- 一种防止对人体器官、组织和细胞的氧化性损害的方法；
- 一种维持对由氧化性损害导致的疾病或功能障碍的药理疗法的方法；
- 一种预防心血管疾病和其它对血管组织的损害、细菌和病毒感染、涉及氧化性损害的代谢功能障碍或肿瘤生长的方法。

另外的组分应是用于上述方法之一的组合物中的成分的决定因素取决于特殊的适应征。通常的情况是，如果将所述的组合物作为防止或预防的方式给药，那么有用的其它组分可以是作为食品增补剂中使用的公知量的维生素、Mg、Ca、K、Fe 的盐和微量元素。用于维持药

理治疗方法的组合物可以与它们不同。

因此，使用包括异槲皮素或槲皮素-4'-糖苷和芸香苷并可以包括或不包括槲皮素的混合物和其它组分制备高效的食品抗氧化剂组合物。这些组合物的有利特性通过构建一类具有延缓释放生物类黄酮醇的生物黄酮类化合物复合物的作用来产生。

本发明的主题在于：对人体口服给予包括上述合适摩尔比的异槲皮素或槲皮素-4'-糖苷和芸香苷并可以包括或不包括槲皮素的混合物可充分防止氧化性损害，这是因为生物黄酮醇类的持续存在保证了在延长的时间期限过程中的类似药理和营养物（nutraceutical）活性。

将上下文引用的全部申请、专利和公开出版物的全部内容引入本文作为参考。

本领域普通技术人员易于根据上述描述确定本发明的主要特征且可以对本发明作各种改变和修改以使之适合于各种应用和条件，而不会脱离其实质和范围。

实施例 1

通过混合 400mg 芸香苷与 100mg 异槲皮素来制备本发明的一种组合物。该方案的结果如图 1 中所示。

