

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/66

A61P 9/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00800654.7

[43]公开日 2002 年 7 月 17 日

[11]公开号 CN 1359295A

[22]申请日 2000.4.19 [21]申请号 00800654.7

[30]优先权

[32]1999.4.22 [33]IT [31]RM99A000248

[86]国际申请 PCT/IT00/00158 2000.4.19

[87]国际公布 WO00/64426 英 2000.11.2

[85]进入国家阶段日期 2000.12.22

[71]申请人 希格马托保健科学股份公司

地址 意大利罗马

[72]发明人 C·卡瓦扎

[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 3 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用作食品添加剂或药物的含肉碱和肌醇
磷酸的组合物

[57]摘要

本发明公开了一种适于预防和/或治疗心血管和中
枢神经疾病、组 织缺氧形态、肌肉能量不足、炎症类异
常、血液凝固变化如血栓形成, 以及组织增生状态,其可
以采取食品添加剂、饮食补品或有效药物的 形式,其含
有作为特征活性组分的(a)丙酰基 L-肉碱或其可药用
盐; 和(b)肌醇磷酸,特别是肌醇六磷酸(IP6)。

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

权 利 要 求 书

1. 一种联合组合物，其中含有：

- (a) 丙酰基 L-肉碱或其可药用盐；和
- (b) 肌醇磷酸。

2. 权利要求 1 的组合物，其中所述肌醇磷酸选自肌醇单磷酸、肌醇四磷酸、肌醇五磷酸和肌醇六磷酸。

3. 权利要求 1 的组合物，其中组分(a)进一步含有选自 L-肉碱、乙酰基 L-肉碱、丁酰基 L-肉碱、戊酰基 L-肉碱、异戊酰基 L-肉碱或其可药用盐或其混合物的“肉碱”。

4. 权利要求 1-3 的组合物，其中组分(b)进一步含有肌醇。

5. 权利要求 1-4 的组合物，其中(a):(b)的重量比例是 1:10 至 1:1。

6. 上述权利要求任一项的组合物，其中组分(b)以含有该组分的植物产品或植物产品的提取物存在。

7. 权利要求 6 的组合物，其中所述植物产品是麸糠或棕米和/或它们的提取物。

8. 上述权利要求任一项的组合物，其中 L-肉碱或烷酰基 L-肉碱的可药用盐选自：氯化物；溴化物；碘化物；天门冬氨酸盐，酸式天门冬氨酸盐；柠檬酸盐，酸式柠檬酸盐；酒石酸盐；磷酸盐，酸式磷酸盐；富马酸盐，酸式富马酸盐；甘油磷酸盐；葡糖磷酸盐；乳酸盐；马来酸盐，酸式马来酸盐；乳清酸盐；酸式草酸盐；硫酸盐，酸式硫酸盐，三氯乙酸盐，三氯乙酸盐和甲磺酸盐。

9. 上述权利要求任一项的组合物, 其中进一步含有维生素类物质、辅酶类物质、无机物和抗氧化剂。

10. 上述权利要求任一项的组合物，以食品添加剂的形式口服施用。

11. 上述权利要求 1-9 任一项的组合物, 以药物的形式经口服、非肠道、直肠或经皮施用。

12. 权利要求 10 的食品添加剂，用于预防因组织缺氧状态、心或神经障碍、肌肉能量不足、虚弱和疲劳、炎症类异常，和组织增生状态。

13. 权利要求 11 的药物，用于治疗自由基诱发的病理，用于治疗因组织缺氧或衰老所致的心血管或脑疾病，血液凝固的变化如血栓形成，炎症类异常、伴随有虚弱和疲劳的肌肉能量不足，和作为佐剂用于组织增生状态的治疗。

14. 权利要求 12 的食品添加剂, 是片剂、丸剂、胶囊、颗粒剂或糖浆剂的形式。

15. 权利要求 13 的药物, 是片剂、丸剂、胶囊、颗粒剂、糖浆剂、栓剂、瓶剂或滴剂的形式。

16. 一种联合组合物在制备用于预防和/或治疗因慢性或急性组织缺氧、能量不足、炎症类异常、神经和肌肉虚弱所致的心血管或中枢神经疾病和组织增生状态的食品添加剂或药物中的应用，该组合物含有下列特征活性组分：

(a) 丙酰基 L-肉碱或其可药用盐； 和

(b) 肌醇磷酸，选自肌醇单磷酸、肌醇四磷酸、肌醇五磷酸和肌醇六磷酸(IP6)。

17. 权利要求 16 的应用，其中组分(a)进一步含有选自 L-肉碱、乙酰基 L-肉碱、丁酰基 L-肉碱、戊酰基 L-肉碱、异戊酰基 L-肉碱或其可药用盐或其混合物的“肉碱”，而组分(b)进一步含有肌醇。

说明书

用作食品添加剂或药物的含肉碱和肌醇磷酸的组合物

本发明涉及一种用于预防和/或治疗心血管和中枢神经疾病、多种组织缺氧形态、肌性能量不足、炎症类异常、血液凝集的变化如血栓形成以及组织增生状态的组合物。

因此，所述组合物可以采取食品添加剂或有效药物的形式并且发挥作用，这取决于该组合物对其所施用的特定个体的关系是支持或预防作用，或是严格的治疗作用。

更具体地说，本发明涉及经口服、非肠道、直肠或经皮给药的组合物，该组合物含有混合在一起的特征组分：

(a) 丙酰基 L-肉碱或其可药用盐，任选地与另一种“肉碱”组合，其中“肉碱”是指 L-肉碱或烷酰基 L-肉碱，所述烷酰基 L-肉碱选自乙酰基 L-肉碱、丁酰基 L-肉碱、戊酰基 L-肉碱和异戊酰基 L-肉碱或它们的可药用盐；和

(b) 肌醇磷酸，选自肌醇单磷酸、肌醇四磷酸、肌醇五磷酸，特别是肌醇六磷酸(IP6)。

肉碱和肌醇六磷酸重要的代谢和药理学作用皆为人们所熟知，它们已经产生多种有益的药理学和临床发现。

对于肉碱类物质，其在脂肪酸的 β -氧化过程和 ATP 合成中的作用业已公知。

它们还具有重要的抗氧化活性，通过其保护磷脂细胞膜抵抗脂质过氧化作用以及抗心肌和内皮细胞水平诱发的氧化应激证实了这种活性。肉碱类化合物的这些生物化学效应反映在当将其应用于治疗多种形式的动脉粥样硬化、心肌局部缺血、外周血管病或糖尿病时可以收到良好的效果。

对于肌醇六磷酸(IP6)，许多生物化学和临床性的研究实验已经公开，其中详尽指出了其在预防和治疗多种病变中的活性和用途。虽然

对这种化合物的关注可以追溯回多年以前，当某些含有高百分比 IP6 的植物种子长时间维持其出芽能力不受损的性能被归因于 IP6 的抗氧化剂作用时，仅仅是最近研究人员才开始发现其抗血栓形成和抗动脉粥样硬化性质、其抗梗塞诱发性损害的心脏保护性能及其抗肿瘤病变发生的保护作用。这些性质部分与其高抗氧化剂能力有关，并且另一方面，与其干扰细胞因子和通过激活受体调节细胞传导系统所诱发的其它产物的释放的性能有关。

事实上人们公认肌醇六磷酸，IP6 或植酸钙镁，是以高百分比存在于所有组织和细胞中。IP6 构成多种谷类和豆类，例如稻米、小麦和大豆的 1-5% (重量)，其中它占磷储备的约 50%。在临床实践中，其中成功应用 IP6 的主要领域首先涉及高胆固醇血症、动脉粥样硬化和高钙血的治疗和肾结石的消散。在试验上用它抑制 ADP 诱发的血小板聚集或器官如心脏的再灌注损害获得了同样有希望的结果。

此外，在那些氧利用能力似乎降低的情况中，如在器官局部缺血、溶血性贫血、肺功能不全和红细胞增多中，IP6 与红细胞结合可导致可利用氧的利用率增高。

应回想，IP6 的这种活性的基本主要因素是其有效的抗氧化剂作用首先与其铁螯合性能有关。

对于 IP6 的血管保护、神经保护和抗缺氧作用，其与红细胞的结合提高了其对那些可由红细胞自身释放的铁离子的稳定性，此外，通过增强其与氧的亲合力，可在缺氧组织的水平上使氧的可利用量更高。

虽然 IP6 的抗氧化剂作用可解释其在代谢和心血管水平的良好活性，而在最新研究中提出的其它机理已用来考虑其抗炎、免疫刺激剂和抗癌性质。

IP6 和肌醇五磷酸，IP5 是存在于细胞内的主要肌醇磷酸。除了改变血红蛋白对氧的亲合力和充当神经递质以外，它们在信号由细胞表面向其内部的传导中，在基因激活以及细胞因子和细胞生长调节因子的形成中起重要功能。

在 IP6 的抗癌作用的情况中，人们假定 IP6 去磷酸化成为 IP5 和

IP3 并且以降低磷酸化为特征减少肌醇磷酸类化合物的聚集，调节或抑制细胞生长的流行。此外，IP6 能够阻断磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI-3-激酶) 的作用并且由此阻断表皮生长因子和由蛋白激酶活化调节的细胞外信号的传导。

另一个与 IP6 抗癌活性有关的因素是其去磷酸化生成 IP3 被认为与有关钙通道的打开相关，其增加不但是细胞增殖的决定性要素，而且在诱导细胞编程性死亡中是一个重要因素。另外发现，IP6 竞争胰岛素生长因子受体 (IGF-II)，结果证明其基因过度表达产生了不同的肿瘤系。已发现任何情况下的 IGF 受体在启动细胞增殖中至关重要。

在 IP6 的抗炎、免疫刺激和抗癌作用中，认为存在两种不同的机理。一种是抗氧化剂 (例如水杨酸) 多特有的抑制基因传递经 NK-kb-IkB 系统的激活，而另一种是经肌醇磷酸集合体调节生长因子。从实际观点看，在抗癌领域中，证明 IP6 的应用可以以剂量依赖性活性有效抑制动物中由氧化偶氮甲烷诱发的结肠癌。

其应用似乎在由 7,12-二甲基苯并蒽 (DMBA) 诱发或由甲基硝基脲诱发的乳腺癌中也有效。在肺、前列腺和肝脏的癌症中应用 IP6 也获得了良好的结果。在人体对象中进行的主要基于腺癌和白血病细胞的试验已经证实了 IP6 的抗癌功效。

现在令人惊奇地发现一种其特征组分如下的混合组合物：

- (a) 丙酰基 L-肉碱或一种其可药用盐；和
- (b) 肌醇磷酸，选自肌醇单磷酸、肌醇四磷酸、肌醇五磷酸，特别是肌醇六磷酸 (IP6)；

在预防和/或治疗心血管和中枢神经疾病和多种组织缺氧状态、炎症类异常、肌性能量不足和组织增生状态中极其有效，因其组分之间具有有效、意料外的协同作用。

另外发现，组分 (a) 适宜进一步含有另一种“肉碱”，其选自 L-肉碱、乙酰基 L-肉碱、丁酰基 L-肉碱、戊酰基 L-肉碱和异戊酰基 L-肉碱，或它们的可药用盐或其混合物，并且组分 (b) 可以另外含有肌醇。

组分 (a) 和组分 (b) 的优选重量比例可以是 1:10 至 1:1。

组分(b)可以以含有高百分比肌醇磷酸类化合物的植物产品或植物产品的提取物的形式存在于组合物中。适用的植物产品例如是麸糠和棕米。

本发明的组合物可以用作主要具有预防作用的食物添加剂或营养添加剂，用作治疗症状明显的病症的药物。

由“肉碱类化合物”和肌醇磷酸类化合物的组合，特别是丙酰基 L-肉碱和 IP6 的组合，获得的令人惊奇的协同作用已通过若干药理学试验(其中的一些在下文中描述)证实，选择这些药理学试验的方式是它们能够提供有关在预防学/营养学领域中和在严格的治疗剂中实际应用这种组合物的非常有预见性的提示。

毒理学实验

已知 L-肉碱和丙酰基 L-肉碱以及肌醇六磷酸(IP6)的特征是低毒和耐受性良好。通过对大鼠和小鼠以 L-肉碱和 IP6 分别为 1g/kg 和 750mg/kg 的剂量，和丙酰基 L-肉碱和 IP6 分别为 750mg/kg 和 500mg/kg 的剂量单独口服给药没有任何毒性反应或检测到耐受性，由此证实这些有益特征。在大鼠中腹膜内给予 500mg 丙酰基 L-肉碱和 300mg 肌醇六磷酸也被很好耐受并且没有检测到毒性作用。包括对大鼠每天口服给予 300mg/kg 丙酰基 L-肉碱和 200mg/kg IP6 连续 30 天的试验结果也证实了这些良好的低毒性特征。在这些试验结束时，经此处理的动物的生长没有减少，对于血细胞比容值或其它血液化学变量，例如血清葡萄糖、BUN 和胆固醇检测不出细微变化。

此外，在尸体解剖时检测不到重大异常，检测的主要实质性器官也没有组织异常。

通过角叉菜胶水肿试验评定的抗炎活性

为了评价新组合物的抗炎作用，采用角叉菜胶水肿试验，其中用角叉菜胶注射大鼠爪。

将 0.1mL 的 1% 角叉菜胶溶液(Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA)注射在大鼠右爪的下足底区域引起该爪明显水肿，注射后 4-5 小时水肿达到最大强度。通过汞体积描记法在不同的时间间隔测量水肿

直至角叉菜胶注射后第 4 个小时。

在下足底角叉菜胶注射之前半小时口服给予丙酰基 L-肉碱 (250mg/kg) 和 IP6 (250mg/kg)。这个试验的结果 (参见表 1) 显示, 丙酰基 L-肉碱和肌醇六磷酸对于角叉菜胶诱发的炎症反应具有轻度抑制作用, 而它们的联合应用能够几乎完全抑制角叉菜胶诱发的水肿, 由此证明丙酰基 L-肉碱和肌醇六磷酸的意外且令人惊奇的协同作用。

表 1
通过角叉菜胶水肿试验评定的抗炎活性

	% 抑制率		
	1 小时后	2 小时后	4 小时后
丙酰基 L-肉碱 250mg/kg	--	15±0.3	8±0.9
IP6 250mg/kg	15±1.1	20±2.1	15±0.6
丙酰基 L-肉碱 250mg/kg+IP6 250mg/kg	00±4.8	80±7.1	50±3.9

通过胶原诱发关节炎试验评估的抗炎活性

按照 Trentham 所述技术 (Trentham D. R., 实验医学杂志 (J. Exp. Med.), 146: 857, 1977) 利用胶原诱发 II 型关节炎试验得以证实本发明组合物的抗炎作用。在这个试验中, 通过在尾部基底皮内注射 100μg 乳化在弗氏完全佐剂 (Difco labs., 底特律, 美国) 中的天然胶原使一组小鼠免疫。

3 周后, 再次用相同剂量的乳化胶原腹膜内注射由此处理的动物。自胶原注射当天始用丙酰基 L-肉碱 (200mg/kg) 或用肌醇六磷酸 (200mg/kg) 或用这两种化合物的组合物口服给药处理直至第 6 周结束。

一组动物未接受处理并且作为对照组。通过 1-4 的评分值来评定水肿强度。该试验的结果也证明丙酰基 L-肉碱和肌醇六磷酸之间的强有力的协同作用。事实上, 当丙酰基 L-肉碱单用时表现出对胶原诱发水肿无抑制作用, 同时 IP6 只产生轻度的降低作用 (约 20%), 当两种

化合物联合给药时，水肿抑制率高于 80%。

抗血小板聚集活性

本发明组合物的抗血小板聚集活性是在得自健康志愿者的血样中评定。用柠檬酸钠处理血样并且离心(145xg 5 分钟, 22℃下), 将血小板的数量计数(CA 580=4 血小板计数器-DelCon)。通过加入 PPP(血小板贫乏血浆)这个数量达到 300000 血小板/ml 的值, 如果需要, 通过在 22℃下将血液在 1600xg 离心 10 分钟获得。

所用凝集剂是胶原(2.5ng/ml, 5ng/ml)并且按照 Born 所述方法(Born G. V., 自然 (Nature), 194: 927, 1962)用光度计测量诱发的凝集。在基底条件下和在用丙酰基 L-肉碱和 IP6 单独或联合温育 10 分钟后测量血小板凝集作用。

所用丙酰基 L-肉碱的剂量是 10ng 和 20ng/ml, 而 IP6 的剂量是 4ng 和 8ng/ml。

该试验的结果表明, 虽然单用丙酰基 L-肉碱无法抑制胶原的凝集作用, 单用 IP6 使凝集作用降低了 40%。但这两种化合物的组合物表现出对凝集作用的完全抑制(100%), 这是在丙酰基 L-肉碱和 IP6 之间存在有效的协同作用。

抗动脉粥样硬化活性

在多组大鼠(雄性 Wistar 大鼠)中评价新组合物的抗动脉粥样硬化活性, 按照 Malinow 推荐的方案(Malinow M. R., 动脉粥样硬化 (Atherosclerosis), 48:105, 1983), 连续 6 周给予大鼠致动脉粥样硬化饲料, 该饲料由 24% 酪蛋白、1% 胆甾醇、15% 棉花油、60% 蔗糖和维生素 D₂ 200mUst/g 组成。在处理的第 6 周结束时, 形成明显的动脉粥样硬化血管损害, 尤其表现在异常主动脉水平上。通过形态学方法, 测量异常动脉的厚度和苏丹 IV 引起染色的强度、利用 1-5 的渐近评分体系, 评估这些损害的严重程度。在这些试验中, 大鼠每天与它们的致动脉粥样硬化饲料一起接受 150mg/kg 的丙酰基肉碱和 100mg/kg IP6。对由此处理的大鼠的试验的结果显示, 虽然丙酰基 L-

肉碱和 IP6 单用只表现出轻度保护作用，联合给予这两种化合物几乎完全抑制动脉粥样硬化损害的发生，如形态学试验和苏丹 IV 染色所示，在这种情况下，也证实了联合施用丙酰基 L-肉碱和 IP6 的强协同作用。

对肌肉运动的作用

由于富含磷酸根的 IP6 是有效的能量库，可以按照 Zheng 所述技术 (Zheng R. L., Acta. Pharmacol. Sinica, 14: 47, 1993) 进行一组实验来建立是否其给药可以在被迫在灌满水的长方形槽内游泳的小鼠中提高游泳耐久时间，和是否其作用可通过将 IP6 与肉碱(例如丙酰基 L-肉碱)联合应用得以加强。该试验是基于用丙酰基 L-肉碱(200mg/kg) 或用 IP6 (100mg/kg) 单独或这两种化合物的合用处理的多组动物进行。

在试验前 3 天口服给予化合物。在由此处理的动物中，测量游泳耐受时间，与对照动物对比。在单独用丙酰基 L-肉碱处理的大鼠中和单独用 IP6 处理的那些大鼠中平均游泳耐受时间略有提高，而且发现在用丙酰基 L-肉碱和 IP6 的组合物处理的动物中游泳时间明显延长，由此证明了显著的协同作用(参见表 2)。

在另一组试验中，评估丙酰基 L-肉碱和 IP6 的组合物对强迫肌肉运动的影响，已知它可以对肌肉结构产生活氧类物质(ROS)、炎症和损害。

强迫肌肉运动是在多组大鼠中按照 Li 所述方法 (Li J. X., Acta Pharmacologica Sinica, 20: 126, 1999) 和 Husain 所述方法 (Husain K., 病理生理学 (Pathophysiology) 4:69, 1997) 使动物在可控速度和倾斜角的移动皮带上跑动来试验。令动物在约 5° 的斜坡以 28m/分钟的速度跑动。动物的耐力在运动约 85 分钟后达到疲劳点。

试验是在这样的动物组中完成，它在运动前 3 天内，单独接受 200mg/kg 丙酰基 L-肉碱或 100mg/kg IP6 或它们的组合物。在运动结束后分别 5 和 30 分钟时，由处死的动物中采集腓肠肌，并且按照 Ohkawa 所述方法 (Ohkawa H., 生物化学年报 (Anal. Biochem), 95:

351, 1979) 通过与硫代巴比土酸反应的方式测定丙醛酸 (malondialdehyde) (MDA) 含量, 丙醛酸含量是脂质过氧化水平的一个指征。

由表 3 的结果显然可看出, 通过测定减少 MDA 的增加, 丙酰基 L-肉碱和 IP6 单用都能够降低肌肉匀浆中肌肉的脂质过氧化水平, 相反, 这种增加在对照小鼠中运动结束 5 分钟后极其明显。另一方面, 丙酰基 L-肉碱和 IP6 的组合物在被处理动物肌肉中几乎完全抵抗了脂质过氧化作用, 由此证实在这种情况中, 丙酰基 L-肉碱和 IP6 具有协同作用。

表 2
游泳耐力试验

处理	游泳时间(分钟)
对照	98±15
丙酰基 L-肉碱	116±19
IP6	136±16
丙酰基 L-肉碱 + IP6	184±22

表 3
肌肉疲劳试验

处理	肌肉内的 MDA 含量[nmol. g ⁻¹ (WW)]	
	5 分钟后	30 分钟后
对照	234±9	225±11
丙酰基 L-肉碱	210±10	212±14
IP6	200±16	205±8
丙酰基 L-肉碱 + IP6	175±12	181±12

对神经元缺氧的影响

为了评价本发明组合物对神经元水平的缺氧引起的损害的保护作用, 试验是在鸡脑神经元的培养物上进行, 其中细胞呼吸的降低是通

过将 NaCN 引入该培养物中诱发的。通过测定未处理培养物中或在分别加入 100 和 50mg/L 的丙酰基 L-肉碱或 IP6 的培养物中所存在的 ATP 浓度来评价神经元培养物的能量代谢。按照 Pettman (Pettman B., 自然, 281: 278, 1979) 所述技术制备鸡脑神经元培养物。细胞毒性的缺氧是通过在培养基中加入终浓度为 1mmol/L 的 NaCN 而诱导的。120 分钟后, 用无 NaCN 培养基更换该培养基, 通过用冰冷缓冲溶液洗涤阻断细胞的代谢。按照 Werner 所述方法 (Werner A. J., 《应用色谱生物医学》(Chromatogr. Biomed. Appl.), 421: 257, 1987) 进行 ATP 测定。

这些试验的结果表示在表 4 中。ATP 的测量结果显示, ATP 水平基本上被缺氧减少并且在再氧合 30 分钟后仍维持在低水平, 而当丙酰基 L-肉碱或 IP6 单独存在或联合存在时, 可观察到 ATP 水平的降低被减小并且 ATP 水平的恢复更加迅速。

表 4
对神经元缺氧的影响

处理	再氧合时间后 ATP nmol/g 蛋白	
	0	30 分钟
对照	9.2±0.9	14.4±1.2
丙酰基 L-肉碱	11.1±1.6	16.3±2.2
IP6	12.4±2.1	16.9±1.9
丙酰基 L-肉碱 + IP6	15.8±2.4	23.7±2.3

抗增殖作用

鉴于许多研究试验上证实了 IP6 预防性化疗抗癌作用, 特别是抗结肠癌和乳腺癌作用, 评价本发明组合物的抗增殖活性, 这与试验上通过皮下注射杀鱼菌素在小鼠中诱发的皮肤组织增殖有关, 杀鱼菌素类似于佛波豆蔻酯, 能够引起癌样增殖皮肤异常 (Fujiki A., 生物化学和生物物理学研究通讯 (Biochem. Biophys. Res. Comm.), 90: 976, 1979)。

由于由杀鱼菌素引起的皮肤反应伴随有鸟氨酸脱羧酶活性的增

高，这种酶可被视作是增殖反应及其不同严重程度的标识。

对于这些试验，以 5 μ g/只小鼠的剂量将杀鱼菌素皮下注射到小鼠的脱毛背部。

杀鱼菌素注射之前 1 周，不同组的动物口服给予丙酰基 L-肉碱 (200mg/kg) 或 IP6 (100mg/kg) 或两种化合物的组合物。杀鱼菌素注射 5 小时后，按照 O'Brien 所述方法 (O'Brien T.G., 癌症研究, 42: 2841, 1982) 在动物的表皮匀浆上进行鸟氨酸脱羧酶分析。

按照 Lowry 所述技术 (Lowry O.H., 生物化学杂志, 193: 265, 1951) 评估表皮提取物蛋白中的鸟氨酸脱羧酶浓度。由表 5 所示结果显然可看出，由杀鱼菌素诱发的鸟氨酸脱羧酶活性增高被丙酰基 L-肉碱或 IP6 单独的预给药显著降低。然而，当两种化合物以联合应用时，对鸟氨酸脱羧酶活性的降低作用更加明显。

表 5
抗增殖活性

处理	鸟氨酸脱羧酶活性 CO ₂ 的 nMol/60 分钟/mg 蛋白质
对照	0.055 $\pm$ 0.004
杀鱼菌素	2.6 $\pm$ 0.4
丙酰基 L-肉碱	2.1 $\pm$ 0.2
IP6	1.95 $\pm$ 0.2
丙酰基 L-肉碱 + IP6	0.58 $\pm$ 0.9

L-肉碱或烷酰基 L-肉碱的可药用盐的含义是这些活性成分与不产生有害毒性或副作用的酸形成的任何盐。这些酸为制药专业人员熟知。

适用盐的非限定实例如下：氯化物；溴化物；碘化物；天门冬氨酸盐，酸式天门冬氨酸盐；柠檬酸盐，酸式柠檬酸盐；酒石酸盐；磷酸盐，酸式磷酸盐；富马酸盐，酸式富马酸盐；甘油磷酸盐；葡糖磷酸盐；乳酸盐；马来酸盐，酸式马来酸盐；乳清酸盐；草酸盐，酸式

草酸盐；硫酸盐，酸式硫酸盐，三氯乙酸盐，三氯乙酸盐和甲磺酸盐。

FDA 许可的可药用盐的目录列于国际药理学杂志(Int. J. of Pharm.) 33, (1986), 201-217 中；后者在此引入作为参考。

本发明的组合物还可以含有维生素类、辅酶类、无机物和抗氧化剂。

用于制备适于特定给药途径的复合物的适当赋形剂对于药学和食品工业的专业人员而言是显而易见的。

本发明的复合物的举例说明、非限定实例如下所述：

- | | | |
|----|---|-------|
| 1) | 丙酰基 L-肉碱 | 250mg |
| | 肌醇六磷酸 | 250mg |
| 2) | L-肉碱 | 150mg |
| | 丙酰基 L-肉碱 | 150mg |
| | 肌醇六磷酸 | 300mg |
| 3) | 肉碱混合物 | 300mg |
| | (L-肉碱 75mg, 乙酰基 L-肉碱 75mg, 丙酰基 L-肉碱 75mg, 异戊酰基 L-肉碱 75mg) | |
| | 肌醇六磷酸 | 300mg |
| 4) | 丙酰基 L-肉碱 | 200mg |
| | 肌醇六磷酸 | 200mg |
| | 肌苷 | 100mg |
| 5) | 肉碱混合物 | 200mg |
| | (L-肉碱 50mg, 乙酰基 L-肉碱 50mg, 丙酰基 L-肉碱 50mg, 异戊酰基 L-肉碱 50mg) | |
| | 肌醇磷酸复合物 | 200mg |
| | (肌醇六磷酸 100mg, 肌醇五磷酸 50mg, 肌醇四磷酸 50mg) | |
| | 肌苷 | 100mg |
| 6) | 乙酰基 L-肉碱 | 200mg |
| | 丙酰基 L-肉碱 | 200mg |
| | 肌醇六磷酸 | 400mg |

	肌苷	200mg
7)	丙酰基 L-肉碱	200mg
	肌醇六磷酸	200mg
	肌苷	100mg
	辅酶 Q ₁₀	20mg
	维生素 E	5mg
	β-胡萝卜素	10mg
	生物类黄酮	25mg
	维生素 C	25mg
	硒	50mg
	植物纤维	50μg
	硬脂酸镁	5mg
8)	丙酰基 L-肉碱	200mg
	肌醇六磷酸	200mg
	肌苷	100mg
	肌酸	100mg
	维生素 B ₁	1mg
	维生素 B ₂	3mg
	维生素 B ₆	5mg
	烟酰胺	5mg
	维生素 E	5mg
	β-胡萝卜素	10mg
	维生素 B ₁₂	2μg
	叶酸	700μg