

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02814366.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/7034 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 36/16 (2006.01)

A61P 21/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年8月30日

[11] 授权公告号 CN 1272016C

[22] 申请日 2002.7.16 [21] 申请号 02814366.3

[30] 优先权

[32] 2001.7.17 [33] FR [31] 01/09506

[86] 国际申请 PCT/FR2002/002519 2002.7.16

[87] 国际公布 WO2003/007973 法 2003.1.30

[85] 进入国家阶段日期 2004.1.16

[71] 专利权人 科学研究和应用咨询公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 Y·克里斯滕

审查员 赵明强

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 3 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

银杏提取物在制备用于治疗肌肉减少症的药物中的用途

[57] 摘要

本发明涉及银杏提取物在制备用于治疗肌肉减少症的药物中的用途，所述提取物尤其包含 20 至 30% 的黄酮糖苷、总计 2.5 至 4.5% 的银杏内酯 A、B、C 和 J、2 至 4% 的白果内酯、低于 10% 的原花色素和至少 10ppm 的烷基酚类化合物。

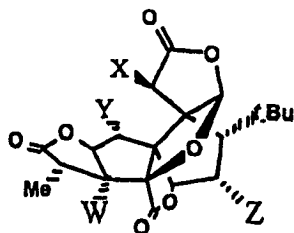
1. 至少包含黄酮糖苷和/或一种或多种银杏内酯的银杏提取物在制备用于预防或治疗肌肉减少症的药物中的用途。

2. 根据权利要求1所述的用途，其特征在于：黄酮糖苷和/或一种或多种银杏内酯在用于制备所述药物的银杏提取物中的含量至少达到以重量计25%的水平。

3. 根据权利要求1所述的用途，其特征在于：所述银杏提取物包含20%至30%的黄酮糖苷、总计2.5%至4.5%的银杏内酯A、B、C及J、2%至4%的白果内酯、低于10%的原花色素和低于10ppm的烷基酚类化合物。

4. 根据权利要求3所述的用途，其特征在于：所述银杏提取物包含低于5ppm的烷基酚类化合物。

5. 根据权利要求3或4所述的用途，其特征在于：至少一部分的银杏内酯A、B、C及J被通式(I)的化合物所替代，



(I)

其中W、X、Y和Z各自代表H、OH、直链或支链烷氧基或O-G<sub>s</sub>基团，G<sub>s</sub>-OH代表单糖或二糖，或它们的衍生物或类似物之一，条件是至少W、X、Y或Z的其中之一代表O-G<sub>s</sub>基团。

6. 根据权利要求5所述的用途，其特征在于：通式(I)化合物是这样的化合物，其中X代表OH或O-G<sub>s</sub>基团，G<sub>s</sub>-OH代表单糖或二糖，或它们的衍生物或类似物之一，且：

- W代表OH或O-G<sub>s</sub>基团，Y代表H且Z代表H；
- 或W代表OH或O-G<sub>s</sub>基团，Y代表OH或O-G<sub>s</sub>基团且Z代表H；

- 或 W 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团, Y 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团且 Z 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团;

- 或 W 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团, Y 代表 H 且 Z 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团;

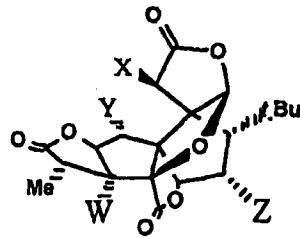
- 或 W 代表 H, Y 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团且 Z 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团;

- 或 W 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团, Y 代表直链或支链烷氧基且 Z 代表 H.

7. 根据权利要求 1 所述的用途, 其特征在于: 所述银杏提取物包含总计 5.5% 至 8% 的银杏内酯 A、B、C 及 J、40% 至 60% 的黄酮糖苷和 5% 至 7% 的白果内酯。

8. 根据权利要求 7 所述的用途, 其特征在于: 所述银杏提取物包含总计 6.5% 至 7.5% 的银杏内酯 A、B、C 及 J、45% 至 55% 的黄酮糖苷和 5.5% 至 6.5% 的白果内酯。

9. 根据权利要求 7 或 8 所述的用途, 其特征在于: 至少一部分的银杏内酯 A、B、C 及 J 被通式 (I) 的化合物所替代,



(I)

其中 W、X、Y 和 Z 各自代表 H、OH、直链或支链烷氧基或 O-G<sub>s</sub> 基团, G<sub>s</sub>-OH 代表单糖或二糖, 或它们的衍生物或类似物之一, 条件是至少 W、X、Y 或 Z 的其中之一代表 O-G<sub>s</sub> 基团。

10. 根据权利要求 9 所述的用途, 其特征在于: 通式 (I) 化合物是这样的化合物, 其中 X 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团, G<sub>s</sub>-OH 代表单糖或二糖或其衍生物或类似物之一, 且:

- W 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团, Y 代表 H 且 Z 代表 H;

- 或 W 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团, Y 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团且 Z 代表 H;

- 或 W 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团, Y 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团且 Z 代表 OH

或 O-G<sub>n</sub> 基团;

- 或 W 代表 OH 或 O-G<sub>n</sub> 基团, Y 代表 H 且 Z 代表 OH 或 O-G<sub>n</sub> 基团;
- 或 W 代表 H, Y 代表 OH 或 O-G<sub>n</sub> 基团且 Z 代表 OH 或 O-G<sub>n</sub> 基团;
- 或 W 代表 OH 或 O-G<sub>n</sub> 基团, Y 代表直链或支链烷氧基且 Z 代表 H.

## 银杏提取物在制备用于治疗肌肉减少症的药物中的用途

本专利申请涉及银杏提取物在制备用于治疗肌肉减少症 (sarcopenia) 的药物中的用途。

肌肉减少症是一种影响大多数老年人且表现为其肌肉量随年龄增长而减少的肌肉病(参见例如 Chumlea 等人, *Nutrition, Health & Aging*, 1(1), 7-12)。迄今还没有发现令人满意的用于这种病变的治疗方法。

实际上, 假设已显示例如使用生长激素 (GH) 的治疗方法能够增加肌肉量, 这种非常昂贵的治疗仍表现出一些不良副作用 (其中所述治疗甚至能缩短被治疗患者的预期寿命)。

本申请人现已发现: 施用银杏提取物可以预防肌肉减少症或在已患有这种疾病的老年患者中减缓其进展。

本发明因此主要涉及银杏提取物在制备用于预防肌肉减少症或在已患有这种疾病的老年患者中减缓其进展的药物中的用途。

事实上, 根据本发明, 当用银杏提取物治疗老年患者时, 将其肌肉量  $M_m$  除以其的总体重  $M_t$  得到的关系  $R$  倾向于保持稳定, 或在大多数情况下倾向于增高。优选地, 由此获得的经过至少一个月的治疗期后的  $R$  的增高大于或等于 5%, 且更优选大于或等于 6% 或甚至 8% 或 10%。

根据本发明可以使用的银杏提取物是那些包含至少黄酮糖苷和/或一种或多种银杏内酯 (ginkgolide) 的银杏提取物。优选地, 黄酮糖苷和/或一种或多种银杏内酯在用于制备本发明药物的银杏提取物中的含量至少达到以重量计 25% 的水平、更优选至少达到以重量计 30% 且仍更优选至少达到以重量计 50% 的水平。而且, 本发明所使用的银杏提取物中的烷基酚类化合物的比例优选低于 10 ppm、更优选低于 5 ppm 且仍更优选低于 1 ppm。如果适当的话, 一种或多种银杏内酯可被其乙酰化同系物、烷氧基化同系物或其糖基化同系物替代 (如例如以下所述的通式 (I) 化合物)。

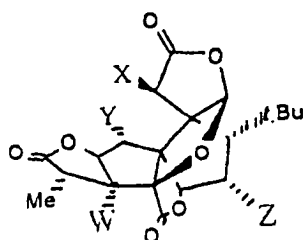
优选地,用于制备本发明药物的银杏提取物富含黄酮糖苷和/或银杏内酯。其可例如 EGb 761<sup>®</sup>型提取物。根据本发明的另一个实施例,用于制备本发明药物的银杏提取物是任何含有黄酮糖苷、银杏内酯和白果内酯 (bilobalide) 的银杏提取物,例如 CP 401 型提取物。

EGb 761<sup>®</sup>型提取物是指组成与标准提取物 EGb 761<sup>®</sup>的组成大致相同的提取物,所述标准提取物 EGb 761<sup>®</sup>尤其已在以下文章中定义: K. Drieu, *La presse médicale*, 31, 1986 年 9 月 25 日,银杏提取物 (EGb 761<sup>®</sup>) 增刊, 1455-1457; 或已在专利 EP 431535 和 EP 431536 中定义; 因此 EGb 761<sup>®</sup>型提取物特指包含 20%至 30%的黄酮糖苷、总计 2.5%至 4.5%的银杏内酯 A、B、C 及 J、2%至 4%的白果内酯、低于 10%的原花色素 (proanthocyanidines) 和低于 10 ppm (优选低于 5 ppm 且仍更优选低于 1 ppm) 的烷基酚类化合物的银杏提取物,优选指的是包含 22%至 36%的黄酮糖苷、总计 2.5%至 3.5%的银杏内酯 A、B、C 及 J、2.5%至 3.5%的白果内酯、低于 8%的原花色素和低于 10 ppm (优选低于 5 ppm 且仍更优选低于 1 ppm) 的烷基酚类化合物的银杏提取物,尤其是指包含约 24%的黄酮糖苷、总计 3.1%的银杏内酯 A、B、C 及 J、2.9%的白果内酯、6.5%的原花色素和低于 1 ppm 的烷基酚类化合物的银杏提取物。

CP 401 型提取物是指如那些在专利 US 5,389,370 中所列出的提取物,尤其是包含总计 5.5%至 8%的银杏内酯 A、B、C 及 J、40%至 60%的黄酮糖苷和 5%至 7%的白果内酯的银杏提取物,优选包含总计 6.5%至 7.5%的银杏内酯 A、B、C 及 J、45%至 55%的黄酮糖苷和 5.5%至 6.5%的白果内酯的银杏提取物,且尤其是包含总计约 7%的银杏内酯 A、B、C 及 J、50%的黄酮糖苷和 6%的白果内酯的提取物。

扩展而言,其中银杏内酯被其如下所述的通式 (I) 的同系物所替代的 EGb 761<sup>®</sup>型或 CP 401 型提取物也与 EGb 761<sup>®</sup>或 CP 401 型提取物相当。

根据本发明的一个实施例,至少一部分的一种或多种银杏内酯可被通式 (I) 的化合物所替代,



(I)

其中 W、X、Y 和 Z 各自代表 H、OH、直链或支链烷氧基或 O-G<sub>s</sub> 基团，G<sub>s</sub>-OH 代表单糖或二糖，或它们的衍生物或类似物之一，已知至少 W、X、Y 或 Z 的其中之一代表 O-G<sub>s</sub> 基团。

优选地，前述通式 (I) 化合物是这种化合物，其中 X 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团，G<sub>s</sub>-OH 代表单糖或二糖，或它们的衍生物或类似物之一，且：

- W 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团，Y 代表 H 且 Z 代表 H；
- 或 W 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团，Y 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团且 Z 代表 H；
- 或 W 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团，Y 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团且 Z 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团；

- 或 W 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团，Y 代表 H 且 Z 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团；

- 或 W 代表 H，Y 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团且 Z 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团；

- 或 W 代表 OH 或 O-G<sub>s</sub> 基团，Y 代表直链或支链烷氧基且 Z 代表 H。

为制备通式 (I) 的化合物，本领域技术人员可参阅 PCT 专利申请 WO 98/52959。

包含银杏提取物的药物组合物可以是固体形式，例如粉末剂、颗粒剂、片剂、明胶胶囊、脂质体、栓剂或贴剂 (patch)。适当的固体载体可以是例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮和蜡。

包含银杏提取物的药物组合物也可以以液体形式存在，例如溶液剂、乳剂、混悬剂或糖浆剂。适当的液体载体可以是例如水、有机溶剂如一种或多种二元醇，以及它们以不同比例在水中的混合物。

本发明药物的施用可通过局部、口服或胃肠外途径、通过注射 (肌内、皮下、静脉内等) 等途径进行。

根据提取物中活性成分的浓度和患者的肌肉减少症的严重程度，银杏提取物的预计日施用剂量介于 0.1 mg 至 10 g 之间。最终决定可由主治医师或兽医作出。

除非另行定义，本文使用的所有技术和科学术语具有与熟悉本发明所属领域的专业人员通常所理解的相同的含义。同样，文中提及的所有出版物、专利申请、所有专利和所有其它文献均在此引入作为参考。

为了显示使用上述银杏提取物治疗肌肉减少症的优越性，可进行下列实验。为获得相同的结果，亦可进行其它旨在例如确定身体构成和特别是脂肪量和非脂肪量之间的关系的实验（参见 Chumlea 等人，*Nutrition, Health & Aging*, 1(1), 7-12）。

## 药理学部分

### 大鼠的体重增加和比目鱼肌量增加的比较测定：

#### 方法 1

设立 3 组大鼠：一组为 12 只年轻 Wistar 大鼠（4 月龄），另两组为老年 Wistar 大鼠（22 月龄），其中一组由 11 只接受正常饮水达 5 周的大鼠组成，另一组由 12 只接受含有 75 mg/kg 的标准银杏提取物 EGb 761<sup>®</sup> 的饮用水的大鼠组成。称重后，于 4 个月零 2 周龄时处死年轻 Wistar 大鼠而于 22 个月零 3 周龄时处死老年 Wistar 大鼠。在全部各组中，称量跖肌（右侧肌肉）的重量并进行冷冻，用于对肌纤维和线粒体（左侧肌肉）的可能的改变进行结构族分析（typing analysis）。

确定了以治疗大鼠相比未治疗大鼠的跖肌重量的平均增加表示的治疗作用，以及以跖肌重量相对于大鼠总重量的关系的增加表示的治疗作用。

#### 方法 2

设立两组大鼠用于实验，每组 30 至 45 只雄性 Fischer 344 系大鼠。在实验开始时，第 1 组大鼠为 12 月龄，第 2 组大鼠为 24 月龄。

将各组中的大鼠分成 3 个亚组。各个第 1 亚组的大鼠用口服施用的日

剂量为 100 mg/kg 的 EGb 761<sup>®</sup>治疗; 各个第 2 亚组的大鼠用口服施用的日剂量为 50 mg/kg 的 EGb 761<sup>®</sup>治疗; 最后各个第 3 亚组的大鼠不接受任何治疗。在治疗开始时对所有大鼠称重并记录它们的体重。在同样条件下治疗并存活一个月后, 在通过断头术处死大鼠前进行最后一次称重。随后摘除它们的比目鱼肌以称重。

对给予 EGb 761<sup>®</sup>或未给予 EGb 761<sup>®</sup>治疗的大鼠总重量的增加进行了比较。对给予 EGb 761<sup>®</sup>或未给予 EGb 761<sup>®</sup>治疗的大鼠的比目鱼肌量也进行了比较。这些比较使 EGb 761<sup>®</sup>疗法的有益作用突显出来。实际上, 后者减少了治疗受试对象相比未治疗受试对象的与年龄有关的肌肉丧失。

在方法 1 的情况下所获得的结果:

与未治疗动物相比, 治疗动物的重量增加较少 (对照组老年大鼠的重量在 5 周内增加了 23% 而治疗组老年大鼠的重量在同样时间内增加了 13.5%)。

在研究期末时跖肌重量的测量提供了以下结果:

年轻大鼠	老年未治疗大鼠	老年治疗大鼠
334.63 ± 17.82	273.00 ± 16.12	296.50 ± 21.81

最后指出: 与未治疗大鼠相比, 治疗大鼠的跖肌重量增加了 8.60%, 同时治疗大鼠的肌肉重量相对于总重量的关系增加了 26.19%。

结果可见: 用标准银杏提取物 EGb 761<sup>®</sup>进行的治疗确实可使老年受试对象的肌肉量丧失减少。