

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580025838.5

[51] Int. Cl.

*A61K 31/202 (2006.01)*  
*A61K 31/366 (2006.01)*  
*A61K 31/122 (2006.01)*  
*A61K 31/05 (2006.01)*  
*A61K 31/045 (2006.01)*  
*A61K 31/175 (2006.01)*

[43] 公开日 2007年7月4日

[11] 公开号 CN 1993119A

[51] Int. Cl. (续)

*A61K 33/04 (2006.01)*  
*A61K 33/30 (2006.01)*  
*A61K 47/00 (2006.01)*  
*A61P 3/10 (2006.01)*  
*A61P 3/04 (2006.01)*  
*A61P 3/06 (2006.01)*  
*A61P 9/12 (2006.01)*  
*A61P 9/00 (2006.01)*

[22] 申请日 2005.7.19

[21] 申请号 200580025838.5

[30] 优先权

[32] 2004.8.3 [33] IT [31] RM2004A000395

[86] 国际申请 PCT/IT2005/000414 2005.7.19

[87] 国际公布 WO2006/013602 英 2006.2.9

[85] 进入国家阶段日期 2007.1.30

[71] 申请人 希格马托制药工业公司

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 陈轶兰

权利要求书9页 说明书12页

[54] 发明名称

含他汀类药物和  $\omega$ -3 脂肪酸的组合物

[57] 摘要

本发明描述了包含至少一种任选被酯化或成盐的  $\omega$ -3 脂肪酸、至少一种他汀类药物、辅酶 Q10、白藜芦醇、至少一种甘蔗脂肪醇、泛硫乙胺、硒和锌的组合。该组合具有协同作用，且可用于治疗由胰岛素抵抗造成的疾病形式和心血管疾病。

1. 基本上由至少一种任选被酯化或成盐的 $\omega$ -3 脂肪酸、至少一种他汀类药物、辅酶 Q10、白藜芦醇、至少一种甘蔗脂肪醇、泛硫乙胺、硒和锌组成的组合。

2. 根据权利要求 1 的组合, 其中, 他汀类药物选自辛伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀和罗苏伐他汀。

3. 根据权利要求 1 或 2 的组合, 其中,  $\omega$ -3 脂肪酸是长链的。

4. 根据任何前述权利要求的组合, 其中,  $\omega$ -3 脂肪酸选自顺式-5, 8, 11, 14, 17-二十碳五烯酸 (EPA) 和顺式-4, 7, 10, 13, 16, 19-二十二碳六烯酸 (DHA)、它们的酯或药学可接受的盐之一。

5. 根据权利要求 4 的组合, 其中, 顺式-5, 8, 11, 14, 17-二十碳五烯酸和顺式-4, 7, 10, 13, 16, 19-二十二碳六烯酸 (DHA), 它们的酯或药学可接受的盐之一的比例是 1: 1。

6. 根据任何前述权利要求的组合, 其中, 甘蔗脂肪醇选自三十醇、二十六醇、六十醇、ecocontanol、二十四醇、三十二醇和四十醇。

7. 根据权利要求 6 的组合, 其中, 甘蔗脂肪醇照原样存在, 或者以来自包含它的天然产物的提取物的形式存在。

8. 根据权利要求 7 的组合, 其中, 天然产物选自小麦或大米胚芽、甘蔗的蜡状角质层、和银杏叶。

9. 包含任选与至少一种药学可接受的载体或赋形剂混合的权利要求 1-8 任一项的组的药物组合物。

10. 根据权利要求 9 的药物组合物, 适合于以下剂量的给药:

- a.  $\omega$ -3 脂肪酸: 500 mg-2 g/天;
- b. 辛伐他汀: 10 mg-40 mg/天;
- c. 辅酶 Q10: 5 mg-50 mg/天;
- d. 白藜芦醇: 1 mg-5 mg/天;
- e. 甘蔗脂肪醇: 二十六醇: 5 mg-15 mg/天;

f. 泛硫乙胺: 10 mg-30 mg/天;

g. 硒: 25  $\mu$ g-75  $\mu$ g/天;

h. 锌: 5 mg-15 mg/天。

11. 根据权利要求 9 或 10 的药物组合物, 适合于权利要求 1-8 任一项的组分的组分以单元形式, 或以协调的序贯形式给药。

12. 包含任选与至少一种人用或动物用可接受的载体或赋形剂混合的权利要求 1-8 任一项的组分的食品补充剂。

13. 权利要求 1-8 任一项的组合作为药物的应用。

14. 权利要求 1-8 任一项的组合在制备治疗 2 型糖尿病和胰岛素抵抗的药物中的应用。

15. 权利要求 1-8 任一项的组合在制备具有抗血脂作用的药物中的应用。

16. 权利要求 1-8 任一项的组合在制备对心血管系统具有保护作用的药物中的应用。

17. 权利要求 1-8 任一项的组合在制备用于治疗涉及胰岛素抵抗的疾病的药物中的应用。

18. 根据权利要求 17 的应用, 其中, 所述疾病选自 2 型糖尿病及其并发症、X 综合征、多囊性卵巢综合征、肥胖、高血压、高脂血症和高胆固醇血症。

19. 权利要求 1-8 任一项的组合在制备对于治疗 2 型糖尿病和胰岛素抵抗具有联合作用, 和对心血管系统具有抗血脂和保护作用的药物中的应用。

20. 治疗 2 型糖尿病和胰岛素抵抗的方法, 包括给有此需求的对象施用基本上由至少一种任选被酯化或成盐的  $\omega$ -3 脂肪酸、至少一种他汀类药物、辅酶 Q10、白藜芦醇、至少一种甘蔗脂肪醇、泛硫乙胺、硒和锌组成的组合。

21. 根据权利要求 20 的方法, 其中, 他汀类药物选自辛伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀和罗苏伐他汀。

22. 根据权利要求 20 的方法, 其中,  $\omega$ -3 脂肪酸是长链的。

23. 根据权利要求 22 的方法, 其中,  $\omega$ -3 脂肪酸选自顺式-5, 8, 11, 14, 17-二十碳五烯酸 (EPA) 和顺式-4, 7, 10, 13, 16, 19-二十二碳六烯酸 (DHA)、它们的酯或药学可接受的盐之一。

24. 根据权利要求 23 的方法, 其中, 顺式-5, 8, 11, 14, 17-二十碳五烯酸和顺式-4, 7, 10, 13, 16, 19-二十二碳六烯酸 (DHA), 它们的酯或药学可接受的盐之一的比例是 1: 1。

25. 根据权利要求 20 的方法, 其中, 甘蔗脂肪醇选自三十醇、二十六醇、六十醇、eicocontanol、二十四醇、三十二醇和四十醇。

26. 根据权利要求 25 的方法, 其中, 甘蔗脂肪醇照原样存在, 或者以来自包含它的天然产物的提取物的形式存在。

27. 根据权利要求 26 的方法, 其中, 天然产物选自小麦或大米胚芽、甘蔗的蜡状角质层、和银杏叶。

28. 根据权利要求 20 的方法, 其中, 所述组合任选与至少一种药学可接受的载体或赋形剂混合。

29. 根据权利要求 28 的方法, 其中, 所述组合适合于以下剂量的给药:

- a.  $\omega$ -3 脂肪酸: 500 mg-2 g/天;
- b. 辛伐他汀: 10 mg-40 mg/天;
- c. 辅酶 Q10: 5 mg-50 mg/天;
- d. 白藜芦醇: 1 mg-5 mg/天;
- e. 甘蔗脂肪醇: 二十六醇: 5 mg-15 mg/天;
- f. 泛硫乙胺: 10 mg-30 mg/天;
- g. 硒: 25  $\mu$ g-75  $\mu$ g/天;
- h. 锌: 5 mg-15 mg/天。

30. 根据权利要求 20 的方法, 其中, 所述组合的组分以单元形式, 或以协调的序贯形式给药。

31. 根据权利要求 20 的方法, 其中, 所述组合以药物组合物或食品补充剂的形式给药。

32. 治疗需要抗血脂作用的对象的方法，包括给所述对象施用基本上由至少一种任选被酯化或成盐的 $\omega$ -3脂肪酸、至少一种他汀类药物、辅酶 Q10、白藜芦醇、至少一种甘蔗脂肪醇、泛硫乙胺、硒和锌组成的组合。

33. 根据权利要求 32 的方法，其中，他汀类药物选自辛伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀和罗苏伐他汀。

34. 根据权利要求 32 的方法，其中， $\omega$ -3 脂肪酸是长链的。

35. 根据权利要求 33 的方法，其中， $\omega$ -3 脂肪酸选自顺式-5, 8, 11, 14, 17-二十碳五烯酸 (EPA) 和顺式-4, 7, 10, 13, 16, 19-二十二碳六烯酸 (DHA)、它们的酯或药学可接受的盐之一。

36. 根据权利要求 35 的方法，其中，顺式-5, 8, 11, 14, 17-二十碳五烯酸和顺式-4, 7, 10, 13, 16, 19-二十二碳六烯酸 (DHA)，它们的酯或药学可接受的盐之一的比例是 1: 1。

37. 根据权利要求 32 的方法，其中，甘蔗脂肪醇选自三十醇、二十六醇、六十醇、ecocontanol、二十四醇、三十二醇和四十醇。

38. 根据权利要求 37 的方法，其中，甘蔗脂肪醇照原样存在，或者以来自包含它的天然产物的提取物的形式存在。

39. 根据权利要求 38 的方法，其中，天然产物选自小麦或大米胚芽、甘蔗的蜡状角质层和银杏叶。

40. 根据权利要求 32 的方法，其中，所述组合任选与至少一种药学可接受的载体或赋形剂混合。

41. 根据权利要求 32 的方法，其中，所述组合适合于以下剂量的给药：

- a.  $\omega$ -3 脂肪酸: 500 mg-2 g/天;
- b. 辛伐他汀: 10 mg-40 mg/天;
- c. 辅酶 Q10: 5 mg-50 mg/天;
- d. 白藜芦醇: 1 mg-5 mg/天;
- e. 甘蔗脂肪醇: 二十六醇: 5 mg-15 mg/天;

f. 泛硫乙胺: 10 mg-30 mg/天;

g. 硒: 25  $\mu$ g-75  $\mu$ g/天;

h. 锌: 5 mg-15 mg/天。

42. 根据权利要求 32 的方法, 其中, 所述组合的组分以单元形式, 或以协调的序贯形式给药。

43. 根据权利要求 32 的方法, 其中, 所述组合以药物组合物或食品补充剂的形式给药。

44. 治疗对心血管系统需要保护作用的对象的方法, 包括给所述对象施用基本上由至少一种任选被酯化或成盐的  $\omega$ -3 脂肪酸、至少一种他汀类药物、辅酶 Q10、白藜芦醇、至少一种甘蔗脂肪醇、泛硫乙胺、硒和锌组成的组合。

45. 根据权利要求 44 的方法, 其中, 他汀类药物选自辛伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀和罗苏伐他汀。

46. 根据权利要求 44 的方法, 其中,  $\omega$ -3 脂肪酸是长链的。

47. 根据权利要求 46 的方法, 其中,  $\omega$ -3 脂肪酸选自顺式-5, 8, 11, 14, 17-二十碳五烯酸 (EPA) 和顺式-4, 7, 10, 13, 16, 19-二十二碳六烯酸 (DHA)、它们的酯或药学可接受的盐之一。

48. 根据权利要求 47 的方法, 其中, 顺式-5, 8, 11, 14, 17-二十碳五烯酸和顺式-4, 7, 10, 13, 16, 19-二十二碳六烯酸 (DHA), 它们的酯或药学可接受的盐之一的比例是 1: 1。

49. 根据权利要求 44 的方法, 其中, 甘蔗脂肪醇选自三十醇、二十六醇、六十醇、ecocontanol、二十四醇、三十二醇和四十醇。

50. 根据权利要求 49 的方法, 其中, 甘蔗脂肪醇照原样存在, 或者以来自包含它的天然产物的提取物的形式存在。

51. 根据权利要求 50 的方法, 其中, 天然产物选自小麦或大米胚芽、甘蔗的蜡状角质层和银杏叶。

52. 根据权利要求 44 的方法, 其中, 所述组合任选与至少一种药学可接受的载体或赋形剂混合。

53. 根据权利要求 52 的方法, 其中, 所述组合适合于以下剂量的给药:

- a.  $\omega$ -3 脂肪酸: 500 mg-2 g/天;
- b. 辛伐他汀: 10 mg-40 mg/天;
- c. 辅酶 Q10: 5 mg-50 mg/天;
- d. 白藜芦醇: 1 mg-5 mg/天;
- e. 甘蔗脂肪醇: 二十六醇: 5 mg-15 mg/天;
- f. 泛硫乙胺: 10 mg-30 mg/天;
- g. 硒: 25  $\mu$ g-75  $\mu$ g/天;
- h. 锌: 5 mg-15 mg/天。

54. 根据权利要求 44 的方法, 其中, 所述组合的组分以单元形式, 或以协调的序贯形式给药。

55. 根据权利要求 44 的方法, 其中, 所述组合以药物组合物或食品补充剂的形式给药。

56. 治疗涉及胰岛素抵抗的疾病的方法, 包括给有此需求的对象施用基本上由至少一种任选被酯化或成盐的  $\omega$ -3 脂肪酸、至少一种他汀类药物、辅酶 Q10、白藜芦醇、至少一种甘蔗脂肪醇、泛硫乙胺、硒和锌组成的组合。

57. 根据权利要求 56 的方法, 其中, 他汀类药物选自辛伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀和罗苏伐他汀。

58. 根据权利要求 56 的方法, 其中,  $\omega$ -3 脂肪酸是长链的。

59. 根据权利要求 58 的方法, 其中,  $\omega$ -3 脂肪酸选自顺式-5, 8, 11, 14, 17-二十碳五烯酸 (EPA) 和顺式-4, 7, 10, 13, 16, 19-二十二碳六烯酸 (DHA)、它们的酯或药学可接受的盐之一。

60. 根据权利要求 59 的方法, 其中, 顺式-5, 8, 11, 14, 17-二十碳五烯酸和顺式-4, 7, 10, 13, 16, 19-二十二碳六烯酸 (DHA), 它们的酯或药学可接受的盐之一的比例是 1: 1。

61. 根据权利要求 56 的方法, 其中, 甘蔗脂肪醇选自三十醇、二

十六醇、六十醇、ecocontanol、二十四醇、三十二醇和四十醇。

62. 根据权利要求 61 的方法, 其中, 甘蔗脂肪醇照原样存在, 或者以来自包含它的天然产物的提取物的形式存在。

63. 根据权利要求 62 的方法, 其中, 天然产物选自小麦或大米胚芽、甘蔗的蜡状角质层和银杏叶。

64. 根据权利要求 56 的方法, 其中, 所述组合任选与至少一种药学可接受的载体或赋形剂混合。

65. 根据权利要求 64 的方法, 其中, 所述组合适合于以下剂量的给药:

- a.  $\omega$ -3 脂肪酸: 500 mg-2 g/天;
- b. 辛伐他汀: 10 mg-40 mg/天;
- c. 辅酶 Q10: 5 mg-50 mg/天;
- d. 白藜芦醇: 1 mg-5 mg/天;
- e. 甘蔗脂肪醇: 二十六醇: 5 mg-15 mg/天;
- f. 泛硫乙胺: 10 mg-30 mg/天;
- g. 硒: 25  $\mu$ g-75  $\mu$ g/天;
- h. 锌: 5 mg-15 mg/天。

66. 根据权利要求 56 的方法, 其中, 所述组合的组分以单元形式, 或以协调的序贯形式给药。

67. 根据权利要求 56 的方法, 其中, 所述组合以药物组合物或食品补充剂的形式给药。

68. 根据权利要求 56 的方法, 其中, 所述疾病选自 2 型糖尿病及其并发症、X 综合征、多囊性卵巢综合征、肥胖、高血压、高脂血症和高胆固醇血症。

69. 联合治疗 2 型糖尿病和胰岛素抵抗, 并对心血管系统发挥抗血脂作用和保护作用的方法, 包括给有此需求的对象施用基本上由至少一种任选被酯化或成盐的  $\omega$ -3 脂肪酸、至少一种他汀类药物、辅酶 Q10、白藜芦醇、至少一种甘蔗脂肪醇、泛硫乙胺、硒和锌组成的组合。

70. 根据权利要求 69 的方法, 其中, 他汀类药物选自辛伐他汀、



洛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀和罗苏伐他汀。

71. 根据权利要求 69 的方法, 其中,  $\omega$ -3 脂肪酸是长链的。

72. 根据权利要求 71 的方法, 其中,  $\omega$ -3 脂肪酸选自顺式-5, 8, 11, 14, 17-二十碳五烯酸(EPA)和顺式-4, 7, 10, 13, 16, 19-二十二碳六烯酸(DHA)、它们的酯或药学可接受的盐之一。

73. 根据权利要求 72 的方法, 其中, 顺式-5, 8, 11, 14, 17-二十碳五烯酸和顺式-4, 7, 10, 13, 16, 19-二十二碳六烯酸(DHA), 它们的酯或药学可接受的盐之一的比例是 1: 1。

74. 根据权利要求 69 的方法, 其中, 甘蔗脂肪醇选自三十醇、二十六醇、六十醇、eicocontanol、二十四醇、三十二醇和四十醇。

75. 根据权利要求 74 的方法, 其中, 甘蔗脂肪醇照原样存在, 或者以来自包含它的天然产物的提取物的形式存在。

76. 根据权利要求 75 的方法, 其中, 天然产物选自小麦或大米胚芽、甘蔗的蜡状角质层和银杏叶。

77. 根据权利要求 69 的方法, 其中, 所述组合任选与至少一种药学可接受的载体或赋形剂混合。

78. 根据权利要求 77 的方法, 其中, 所述组合适合于以下剂量的给药:

- a.  $\omega$ -3 脂肪酸: 500 mg-2 g/天;
- b. 辛伐他汀: 10 mg-40 mg/天;
- c. 辅酶 Q10: 5 mg-50 mg/天;
- d. 白藜芦醇: 1 mg-5 mg/天;
- e. 甘蔗脂肪醇: 二十六醇: 5 mg-15 mg/天;
- f. 泛硫乙胺: 10 mg-30 mg/天;
- g. 硒: 25  $\mu$ g-75  $\mu$ g/天;
- h. 锌: 5 mg-15 mg/天。

79. 根据权利要求 69 的方法, 其中, 所述组合的组分以单元形式, 或以协调的序贯形式给药。

80. 根据权利要求 69 的方法, 其中, 所述组合以药物组合物或食品补充剂的形式给药。

81. 根据权利要求 69 的方法, 其中, 所述疾病选自 2 型糖尿病及其并发症、X 综合征、多囊性卵巢综合征、肥胖、高血压、高脂血症和高胆固醇血症。

## 含他汀类药物和 $\omega$ -3脂肪酸的组合物

本发明涉及活性成分的组合，还涉及包含该组合的组合物在医学中的应用和在制备用于治疗2型糖尿病和心血管疾病的药物中的应用。

糖尿病是一种全世界广泛分布的疾病，并且伴随有严重的临床并发症，其中涉及微血管区，如糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病和肾病，和涉及大血管区，如动脉粥样硬化、周围血管病变、心肌梗塞和中风。

胰岛素抵抗是2型糖尿病及其微血管和大血管并发症的特征，也参与X综合征、多囊性卵巢综合征、肥胖、高血压、高脂血症和高胆固醇血症(J. Am. Osteopath. Assoc., 2000 Oct.; 100(10): 621-34; Jama, 2002 Nov., 27; 288(20): 2579-88)。

已知高脂血症、高胆固醇血症和高血压在冠心病(CHD)的发作中起着决定性作用。

还已知蛋白质糖基化的增加参与糖尿病的上述并发症(Diabetologia 2001 Feb; 44(2): 129-46)。

所述并发症对人们的生活和健康构成了严重的威胁。

糖尿病性疾病的各种临床形式是已知的，最常见的是2型和1型糖尿病。2型糖尿病的特征在于对胰岛素作用的敏感性降低(胰岛素抵抗)，并使得身体的胰岛素水平提高来试图代偿这种不足，结果是葡萄糖水平提高。已有很多报道证实，除了2型糖尿病本身以外，胰岛素抵抗还参与很多疾病状况，如血脂异常、肥胖、动脉高血压和糖尿病性疾病本身特征性的某些大血管和微血管表现。胰岛素抵抗与肥胖、高血压和血脂异常的组合被称为X综合征。

诸如双胍和磺酰脲类药物等用了很多年的药物在市场上出售用于2型糖尿病的治疗。很多这些药物，例如二甲双胍，存在胃肠道紊乱，

在肾、心脏、肝、肺功能不全等状况中发生酸中毒的危险的副作用。磺酰脲类有低血糖发作的可能的副作用。近来推向市场的药物是噻唑烷二酮类，它诸如肝脏毒性、LDL 胆固醇升高、体重增加以及水肿等副作用已经引发了关注。

高脂血症是糖尿病性疾病的严重方面，它与经常存在的高血压一起构成了动脉粥样硬化和心血管疾病的危险因素，其中心血管疾病是糖尿病死亡的主要原因。

心血管疾病被认识到是高生活标准的工业化国家中死亡的主要原因。

在患者的劳动能力丧失和伤残方面，以及在健康设施和保险的实际花费方面，社会花费是巨大的。

血脂异常经常与糖尿病有关，并且也是糖尿病的后果。

在 WO 02/43659 中描述了他汀类药物 (statin)、二十二碳六烯酸、维生素 E、C、B6 和 B12、叶酸和钙的组合，用于减少心血管疾病的危险因素，如高胆固醇血症和高血压。在该文献中没有提及胰岛素抵抗。

正在不断增加对于被认为是这些疾病潜在的所谓危险因素的关注，并且对于能够作用于该病理情形的各种不同来源，同时又不伴有严重的副作用的药物仍然存在需求，所述严重的副作用甚至可使得必需中断治疗，如同某些抗糖尿病药的情况。

### 发明概述

现已令人惊讶地发现其具体药理作用已知的物质的特定组合尤其适用于治疗胰岛素抵抗，和与之相关的病理学方面，以及心血管疾病。

本发明的组合基本上包含至少一种任选被酯化或成盐的  $\omega$ -3 脂肪酸、至少一种他汀类药物、辅酶 Q10、白藜芦醇、至少一种甘蔗脂肪醇、泛硫乙胺、硒和锌。

本发明的独特组合对于胰岛素抵抗发挥令人惊讶的作用，这种作用在我们对其各个单个组分的知识基础上是不可预见的，并且在任何情况下，它们的组合导致了意想不到的协同作用。

因此，获得这种组合的优点对于本领域专家来说是显而易见的。事实上，治疗胰岛素抵抗和与之相关的病理学形式，尤其是在涉及异常脂质状态方面，以及同时治疗影响心循环系统的并发症或危险，这些都是可能的。

本发明的组合也可以用于治疗心血管疾病，而不必定存在治疗胰岛素抵抗的任何需要。

因此，本发明的一个目的是包含至少一种任选被酯化或成盐的 $\omega$ -3脂肪酸、至少一种他汀类药物、辅酶Q10、白藜芦醇、至少一种甘蔗脂肪醇、泛硫乙胺、硒和锌的组合。

本发明的组合还可以包含其它有用的元素，这基本上不会有损其活性。

本发明另一个目的是包含任选与一种或多种药学可接受的载体或赋形剂混合的上述组合的药物组合物。

本发明的组合还可以配制成食品补充剂，这构成了本发明的进一步的目的。

本发明的其它目的是上述组合作为药物的各种应用，尤其是用于制备具有抗血脂作用和对心血管系统的保护作用的治疗胰岛素抵抗和2型糖尿病的药物。

特别地，本发明提供了上述组合在制备用于治疗涉及胰岛素抵抗的疾病，例如2型糖尿病、X综合征、多囊性卵巢综合征、肥胖、高血压、高脂血症和高胆固醇血症的药物中的应用。

本发明的药物可以用于治疗单个疾病状态，或者对其发挥预防或保护作用，或者治疗包括一个或多个上述治疗方面的复杂病理学情形。例如，具有联合作用的药物用于治疗2型糖尿病和胰岛素抵抗，且对心血管系统具有抗血脂和保护作用，尤其是伴有肥胖的某些严重形式的2型糖尿病。

### 发明的详细描述

本发明的组合基本上由药物领域已知的且已经用于临床实践的活

性成分组成。由于它们是已经上市了一段时间的产品，并且是适合于对人或动物给药的级别，因此它们非常容易获得。

他汀类药物是用于降低胆固醇水平的已知种类的药物。他汀类药物在市场上可以获得，或者可以根据文献中所述的已知方法制备。

任何他汀类药物都适合于本发明目的。他汀类药物的例子是辛伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀和罗苏伐他汀。在这些他汀类药物中，优选的是辛伐他汀。

根据本发明，根据它们的药理学特性和以本领域专家的普通知识为基础，联合多种他汀类药物也是可能的。

$\omega$ -3 脂肪酸降低甘油三酯的作用和提高高密度脂蛋白 (HDL) 水平的作用是已知的。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  $\omega$ -3 脂肪酸的各种混合物。优选地， $\omega$ -3 脂肪酸是长链脂肪酸 (20-22 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)。在本发明的优选实施方案中， $\omega$ -5 脂肪酸是顺式-4, 7, 10, 13, 16, 19-二十二碳六烯酸 (DHA)，最优选以 1: 1 的比例。这些  $\omega$ -3 脂肪酸可以任选分别与醇或碱酯化或成盐为药学可接受的衍生物。 $\omega$ -3 脂肪酸或其酯或盐单独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本发明的组合。

辅酶 Q10 在人类中的应用现已非常公知了，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。

类似考虑也适用于白藜芦醇。

甘蔗脂肪醇类是长链脂族醇类。甘蔗脂肪醇的实例是三十醇、二十六醇、六十醇、eococtanol、二十四醇、三十二醇和四十醇。甘蔗脂肪醇可以就原样存在，或者以来自包含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或大米胚芽，甘蔗的蜡状角质层，或银杏叶。参见例如 WO 99/06039。

泛硫乙胺在组合物中用于毛发美容，还在组合物中用于治疗血脂

异常，例如如 WO 2004/041257 中所述。因此，它是本领域专家可以获得的公知化合物。

硒和锌通常用在食品补充剂中，如多个专利例如 EP 0 797 993 和 US 6.602.512 中所述。

已经提到了，各个单个组分已经长期用于人类对象，因此它们的药理毒理特征是已知的。

这意味着除了考虑下面所证明的协同作用以外，各个单个组分的剂量和比例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。

建议用于制备人用药物组合物的各个化合物的量如下：

ω-3 脂肪酸：500 mg-2 g/天，优选 1 g/天；

辛伐他汀：10 mg-40 mg/天，优选 10 mg/天；

辅酶 Q10：5 mg-50 mg/天，优选 10 mg/天；

白藜芦醇：1 mg-5 mg/天，优选 2.5 mg/天；

甘蔗脂肪醇：二十六醇：5 mg-15 mg/天，优选 10 mg/天；

泛硫乙胺：10 mg-30 mg/天，优选 20 mg/天；

硒：25 μg-75 μg/天，优选 50 μg/天；

锌：5 mg-15 mg/天，优选 10 mg/天。

药物组合物可以具有单元形式，其中活性成分存在于单一药物形式(片剂、囊剂、胶囊、小瓶)中，或者活性成分可以以协调的序贯方式给药。在后一种情况下，可以配制药物组合物，在单独的容器中提供组分，同时附有说明书指导其序贯给药。

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。根据所选的给药途径，组合物可为适于口服、胃肠外或静脉内给药的固体或液体的形式。连同活性成分一起，本发明组合物包含至少一种药学可接受的载体或赋形剂。特别有用的可为制剂辅料，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, 最近一版。

下面实施例进一步解释了本发明。

## 实施例 1

### db/db 小鼠中的抗糖尿病活性和降低血清脂质的活性

实验动物突变使得有可能开发出呈现伴随有肥胖、高脂血症和胰岛素抵抗的非胰岛素依赖型糖尿病的模式，从而使我们能够测试新的抗糖尿病化合物的效力(Reed 和 Scribner, Diabetes, obesity and metabolism 1: 75 - 86, 1999)。

经常使用的遗传性糖尿病小鼠模型是 C57BL/KsJ db/db 小鼠。

该模型的遗传基础是苗条蛋白受体基因的缺陷，其引起来普汀抵抗，并导致饮食过量、肥胖、高胰岛素血症和胰岛素抵抗，随后是胰岛素分泌不足和高血糖的症状(Kodama 等人, Diabetologia 37: 739 - 744, 1994; Chen 等人, Cell 84: 491 - 495, 1996)。由于高血糖伴随有肥胖和胰岛素抵抗，因此 db/db 小鼠具有接近于人 2 型糖尿病的特征，对于测试胰岛素敏化化合物有用。

在本实验中使用的 C57BL/KsJ db/db 小鼠是由 Jackson Lab (经由 Ch. River) 提供的。在标准条件 ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ;  $55 \pm 15\%$  湿度; 15-20 次换气/小时; 12 小时光照-黑暗循环, 从 7 a.m. 到 7 p.m. 光照) 下用标准 4 RF21 饮食 (Mucedola) 适应 10 天以后, 在吸收完毕的状态下 (从 8.30 a.m. 到 4.30 p.m. 禁食), 借助于 Jelco 22G 导管 (Johnson and Johnson) 从尾静脉中抽取血样。检查血浆中的葡萄糖、胰岛素、甘油三酯、胆固醇、游离脂肪酸和尿素水平, 以确保治疗组中小鼠的分布很好匹配。

在治疗开始时, 检查动物的体重, 并安排时间监测动物的水消耗和饲料消耗。

将小鼠分组, 并用下列物质每天两次口服进行治疗:

$\omega$ -3 脂肪酸 (EPA +DHA 1: 1) 200 mg/kg;

辛伐他汀 100 mg/kg;

$\omega$ -3 脂肪酸 (200 mg/kg) + 辛伐他汀 (100 mg/kg);

$\omega$ -3 脂肪酸 (200 mg/kg) + 辛伐他汀 (100 mg/kg); 辅酶 Q10 (50



mg/kg) + 白藜芦醇 (5 mg/kg) + 甘蔗脂肪醇 (二十六醇 25 mg/kg) + 泛硫乙胺 (100 mg/kg) + 硒 (0.5  $\mu$ g/kg) + 锌 (2.5 mg/kg)。在实验过程中, 监测血清葡萄糖水平、葡萄糖耐量 (OGTT)、多个脂质状态变量和体重增加。

本发明的组合能够在饲喂条件下 (表 1); 在吸收完毕的条件下 (表 2); 和在禁食条件下 (表 3) 降低血清葡萄糖水平; 且能够改善葡萄糖耐量 (表 4), 和降低果糖胺水平, 后者是蛋白质糖基化的指示物 (表 5), 如上所讨论, 蛋白质糖基化在糖尿病的微血管和大血管并发症的发生中起着重要作用。

本发明的组合还在降低血清甘油三酯水平 (表 6) 和提高 HDL-胆固醇水平 (表 7) 方面显示出了良好的能力。

HDL-胆固醇值的提高构成了动脉粥样硬化危险降低和诸如动脉粥样硬化和梗死等心血管并发症危险降低的指示。

表 1

用表中所示化合物和剂量每天 2 次口服治疗 12 天的 db/db 小鼠的血糖水平。在最后一次治疗后大约 15 小时, 在饲喂条件下取样。

平均值  $\pm$  S. E. 和相对于对照的变异 (%)。

化合物	葡萄糖 mg/dl	% 变异	P (Student's t-检验)
对照	487 $\pm$ 25		
辛伐他汀	450 $\pm$ 21	-7.6	NS
$\omega$ -3	466 $\pm$ 28	-4.3	NS
$\omega$ -3 + 辛伐他汀	403 $\pm$ 34	-17.2	NS
$\omega$ -3 (200 mg/kg) + 辛伐他汀 (100 mg/kg) + 辅酶 Q10 (50 mg/kg) + 白藜芦醇 (5 mg/kg) + 二十六醇 (25 mg/kg) +	303 $\pm$ 16	-37.8	相对于对照 P < 0.001

泛硫乙胺 (100 mg/kg) +  
 硒 (0.5  $\mu$ g/kg) +  
 锌 (2.5 mg/kg)  
 每组的动物数目: 6。

表 2

用表中所示化合物和剂量每天 2 次口服治疗 12 天的 db/db 小鼠的血糖水平。在吸收完毕的条件下 (从 9 a.m. 到 5 p.m. 禁食) 和在最后一次治疗后 8 小时取样。

平均值  $\pm$  S. E. 和相对于对照的变异 (%)。

化合物	葡萄糖 mg/dl	% 变异	P (Student's t-检验)
对照	414 $\pm$ 11		
辛伐他汀	419 $\pm$ 33	1.2	NS
$\omega$ -3	421 $\pm$ 30	1.6	NS
$\omega$ -3 + 辛伐他汀	409 $\pm$ 11	-1.2	NS
$\omega$ -3 (200 mg/kg) + 辛伐他汀 (100 mg/kg) + 辅酶 Q10 (50 mg/kg) + 白藜芦醇 (5 mg/kg) + 二十六醇 (25 mg/kg) + 泛硫乙胺 (100 mg/kg) + 硒 (0.5 $\mu$ g/kg) + 锌 (2.5 mg/kg) 每组的动物数: 6。	216 $\pm$ 16	-47.8	相对于对照 P<0.001

表 3

用表中所示化合物和剂量每天 2 次口服治疗 18 天的 db/db 小鼠的血糖水平。在禁食 18 小时和最后一次治疗后 5 小时的小鼠中取样。

平均值 ± S. E. 和相对于对照的变异(%)。

化合物	葡萄糖 mg/dl	% 变异	P (Student's t-检验)
对照	344 ± 35		
辛伐他汀	325 ± 27	-5.5	NS
ω-3	314 ± 21	-8.7	NS
ω-3 + 辛伐他汀	384 ± 20	11.6	NS
ω-3 (200 mg/kg) + 辛伐他汀(100 mg/kg)+ 辅酶 Q10 (50 mg/kg)+ 白藜芦醇(5 mg/kg) + 二十六醇(25 mg/kg) + 泛硫乙胺(100 mg/kg) + 硒(0.5 μg/kg) + 锌(2.5 mg/kg)	144 ± 3	-58.0	相对于对照 P<0.001
每组的动物数: 6。			

表 4

用表中所示化合物和剂量每天 2 次口服治疗 18 天的 db/db 小鼠血液中的 OGTT 的曲线下面积(AUC)。

在禁食 18 小时和最后一次治疗后 5 小时的小鼠中进行 OGTT 试验(葡萄糖 3 g/kg)。

平均值 ± S. E. 和相对于对照的变异(%)。

化合物	AUC 葡萄糖 u. a.	% 变异	P (Student's t-检验)
对照	51182 ± 2392		
辛伐他汀	48174 ± 3555	-5.9	NS
ω-3	46476 ± 1827	-9.2	NS
ω-3 + 辛伐他汀	45192 ± 1546	-11.7	NS

ω-3 (200 mg/kg) + 辛伐他汀 (100 mg/kg) + 辅酶 Q10 (50 mg/kg) + 白藜芦醇 (5 mg/kg) + 二十六醇 (25 mg/kg) + 泛硫乙胺 (100 mg/kg) + 硒 (0.5 μg/kg) + 锌 (2.5 mg/kg) 动物数: 6。	24527 ± 889	-52.1	相对于对照 P<0.001
--	-------------	-------	---------------

表 5

用表中所示化合物和剂量每天 2 次口服治疗 25 天的 db/db 小鼠的血浆果糖胺水平。在吸收完毕的条件下 (从 9 a.m. 到 4.30 p.m. 禁食) 和在最后一次治疗后 7.30 小时取样。

平均值 ± S. E. 和相对于对照的变异 (%)。

化合物	果糖胺 mM	% 变异	P Student's t-检验
对照	0.80 ± 0.03		
辛伐他汀	0.78 ± 0.12	-2.5	NS
ω-3	0.81 ± 0.04	1.3	NS
ω-3 + 辛伐他汀	0.82 ± 0.02	2.5	NS
ω-3 (200 mg/kg) + 辛伐他汀 (100 mg/kg) + 辅酶 Q10 (50 mg/kg) + 白藜芦醇 (5 mg/kg) + 二十六醇 (25 mg/kg) + 泛硫乙胺 (100 mg/kg) + 硒 (0.5 μg/kg) + 锌 (2.5 mg/kg)	0.41 ± 0.04	-48.8	相对于对照 P<0.001

每组的动物数: 6。

表 6

用表中所示化合物和剂量每天 2 次口服治疗 25 天的 db/db 小鼠的血浆甘油三酯水平。在吸收完毕的条件下(从 9 a. m. 到 4. 30 p. m. 禁食)和在最后一次治疗后 7. 30 小时取样。

平均值  $\pm$  S. E. 和相对于对照的变异(%)。

化合物	甘油三酯 mg/dl	% 变异	P Student's t-检验
对照	95.4 $\pm$ 6.2		
辛伐他汀	79.7 $\pm$ 5.1	-16.5	NS
$\omega$ -3	88.3 $\pm$ 10.7	-7.4	NS
$\omega$ -3 + 辛伐他汀	73.5 $\pm$ 4.5	-22.9	相对于对照 0.05
$\omega$ -3 (200 mg/kg) + 辛伐他汀(100 mg/kg)+ 辅酶 Q10 (50 mg/kg)+ 白藜芦醇(5 mg/kg) + 二十六醇(25 mg/kg) + 泛硫乙胺(100 mg/kg) + 硒(0.5 $\mu$ g/kg) + 锌 (2.5 mg/kg)	45.3 $\pm$ 2.3	-52.5	相对于对照 0.001

每组的动物数: 6。

表 7

用表中所示化合物和剂量每天 2 次口服治疗 25 天的 db/db 小鼠的血浆 HDL-胆固醇水平。在吸收完毕的条件下(从 9 a. m. 到 4. 30 p. m. 禁食)和在最后一次治疗后 7. 30 小时取样。

平均值  $\pm$  S. E. 和相对于对照的变异(%)。

化合物	HDL-胆固醇	%	P
-----	---------	---	---

	mg/dl	变异	Student's t-检验
对照	82.0 ± 5.1		
辛伐他汀	72.4 ± 4.6	-11.7	NS
ω-3	74.8 ± 3.8	-8.8	NS
ω-3 + 辛伐他汀	78.4 ± 4.1	-4.4	NS
ω-3 (200 mg/kg) + 辛伐他汀 (100 mg/kg) + 辅酶 Q10 (50 mg/kg) + 白藜芦醇 (5 mg/kg) + 二十六醇 (25 mg/kg) + 泛硫乙胺 (100 mg/kg) + 硒 (0.5 μg/kg) + 锌 (2.5 mg/kg)	98.0 ± 3.5	19.5	相对于对照 0.05

以上报告的结果清楚地证明了，与基于各个单个组分所预期的相比，或甚至与基于辛伐他汀和 ω-3 脂肪酸的组合所预期的相比，本发明的组合有意想不到的协同作用。