

[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 200810034850.8

[51] Int. Cl.

A61K 33/34 (2006.01)

A23L 1/304 (2006.01)

A23L 2/38 (2006.01)

C12G 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/191 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 8 月 13 日

[11] 公开号 CN 101239073A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 33/32 (2006.01)

A61K 33/30 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

[22] 申请日 2008.3.19

[21] 申请号 200810034850.8

[71] 申请人 朱元昌

地址 200032 上海市肇嘉浜路 661 号 1304 室

共同申请人 朱 亮 朱 洪

[72] 发明人 朱元昌 朱 亮 朱 洪

[74] 专利代理机构 上海正旦专利代理有限公司

代理人 吴桂琴

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

一种预防和治疗 II 型糖尿病的复合制剂

[57] 摘要

本发明属药物学和微量元素化学领域，涉及一种预防和治疗 II 型糖尿病的复合制剂。本发明以铬、锰、铜和锌微量元素为药物活性成分制成复合制剂，可根据不同需要添加或不添加辅料，进一步制备药品或各类保健品。本制剂能使血糖迅速进入细胞消除血糖在血管中的堵塞，消除血糖过高和并发症的危害，能双向调节血糖，防止低血糖的发生，联合治疗药物服用能有效地降糖并改善和延缓各种并发症的进展。本制剂无明显的副作用，生产简便，环保，无污染环境(大气，土壤，水源等)以及废水处理等问题；且生产成本不高。

1、一种预防和治疗 II 型糖尿病的复合制剂，其特征是以铬、锰、铜、锌微量元素为药物活性成分，所述的微量元素分别选自下述含该元素的不同类型化合物：氯化物，硫酸盐，醋酸盐，碳酸盐，乳酸盐，氧化物，葡萄糖酸盐，吡啶甲酸盐和氨基酸螯合物以及其他的易溶有机酸的盐类。

2、按权利要求 1 所述的预防和治疗 II 型糖尿病的复合制剂，其特征是其中所述的含该元素的化合物分别是：

铬元素选自三氯化铬，硫酸铬，吡啶甲酸铬，葡萄糖酸铬或氨基酸铬；

锰元素选自硫酸锰或氯化锰；

铜元素选自硫酸铜或氯化铜；

锌元素选自硫酸锌，氧化锌或醋酸锌。

3、按权利要求 2 所述的预防和治疗 II 型糖尿病的复合制剂，其特征是其中所述的含该元素的化合物是：三氯化铬，硫酸锰，硫酸铜和硫酸锌。

4、按权利要求 2 或 3 所述的预防和治疗 II 型糖尿病的复合制剂，其特征是所述的化合物组份的重量配比是：

三氯化铬：硫酸锰：硫酸铜：硫酸锌为 0.25~2：3~15：4~12：15~60；按各微量元素的重量计相当铬：锰：铜：锌为 0.05~0.4：1~5：1~3：3~10；相当摄入量铬 50~400 微克、锰 1~5 毫克、铜 1~3 毫克、3~15 锌毫克/人.天。

5、按权利要求 1 所述的预防和治疗 II 型糖尿病的复合制剂，其特征是所述制剂根据不同需要添加或不添加辅料，制成药品或各类保健品。

6、按权利要求 5 所述的预防和治疗 II 型糖尿病的复合制剂，其特征是所述的药品或各类保健品包括中药或中药提取物和各类食品，饮料，酒类。

一种预防和治疗 II 型糖尿病的复合制剂

技术领域

本发明属药物学和微量元素化学领域，具体涉及一种预防和治疗 II 型糖尿病的复合制剂。

背景技术

糖尿病目前已成为全球发病人数最多的三类疾病之一且日趋年轻化，据有关统计报道，我国已有超过 5 千万的糖尿病患者，其中 90%以上是 II 型糖尿病患者。II 型糖尿病又称非胰岛素依赖性糖尿病 (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus)，近年来其发病率呈持续升高之势；预测到 2025 年我国的糖尿病患者人数将超过 1 亿；上海目前的糖尿病患者已超过 200 万，约占全市人口 15%。糖尿病患者除了有多种临床表现外还常有各类并发症伴随出现，如各种炎症，感染，皮肤溃疡，结核病，四肢麻木刺痛，行走困难，瘫痪，坏疽，眼和心脑血管病变诸如脑卒中和心肌梗塞等病变，严重损害患者健康甚至危及生命。有研究调查显示，约 70%的糖尿病患者最终死于心脑血管病变并发症。由此可见，II 型糖尿病影响了数千万患者的个人和家庭幸福，国家丧失了数千万的劳动力并每年支出成千亿的医疗或与之有关的手术治疗费用。

目前治疗糖尿病以磺酰脲类药物 (Sulfonylureas) 双胍类 (Biguanides) 为主要的治疗药物；其他治疗药物还有胰岛素注射液和葡萄糖苷酶抑制剂等。双胍类药物由于副作用严重在国外已早被淘汰外；磺酰脲类药物常出现有多种胃肠道副反应以及引起过敏，白血球减少和低血糖反应，另外，有一个根本的问题即它们长期不断地刺激 β 细胞以促进分泌更多的胰岛素，最后必然导致 β 细胞的衰竭而不再分泌胰岛素的境地！这就是为什么 II 型糖尿病人在后期需要每天外源注入胰岛素的原因并仍然无法降低血糖和阻止并发症的逐步进展。

当前，国内外在糖尿病的防治研发方面仍局限于诸如制订新的诊断标准，饮食控制，降低食欲，继续寻找促使分泌更多的胰岛素药物而未见有

研究如何可以用排堵降糖的办法使血糖畅通进入细胞内部，从根本上解决血糖居高不下的关键问题；亦未见有研究有关“患病”的胰岛组织“康复”的问题。

发明内容

本发明的目的是提供一种预防和治疗 II 型糖尿病的复合制剂。具体涉及一种含多种人体生理功能必需微量元素的预防和治疗 II 型糖尿病的复合制剂。

本发明复合制剂以铬、锰、铜和锌微量元素为药物活性成分，所述的微量元素分别选自下述含所述元素的不同类型化合物：氯化物（chlorides），硫酸盐（sulfates），醋酸盐（acetates），碳酸盐（carbonates），乳酸盐（lactates），氧化物（oxides），葡萄糖酸盐（gluconates），吡啶甲酸盐（picolimates）和各种氨基酸螯合物（aminoacid chelates）以及其他的易溶有机酸的盐类。

本发明所述的有关人体必需微量元素具有下述生理功能：

1. 增加葡萄糖耐受因子（GTF）的量，在胰岛素和胰岛素受体之间架设起一个通道或桥梁，使血糖能迅速地进入细胞内部生成维持一切生命活动所需要的生物能，ATP，能解决血糖在血管中的堵塞问题亦能消除随后一系列的症和并发症的出现；
2. 增加细胞膜上胰岛素受体的数目即是增加葡萄糖进入细胞的通道，加速血糖更为通畅地进入细胞而降低血糖；
3. 使不能正常分泌胰岛素有缺陷的胰岛细胞康复正常和防止胰岛细胞发生问题不能正常地分泌胰岛素；
4. 增加胰小岛 β 细胞的数目，生产更多的胰岛素。

本发明上述药物活性成分分别优选自下述各元素的化合物：

其中，所述的铬元素选自三氯化铬，硫酸铬，吡啶甲酸铬，葡萄糖酸铬或氨基酸铬；

所述的锰元素选自硫酸锰或氯化锰；

所述的铜元素选自硫酸铜或氯化铜；

所述的锌元素选自硫酸锌，氧化锌或醋酸锌。

本发明复合制剂中所述化合物组份的重量配比如下：

三氯化铬，硫酸锰，硫酸铜和硫酸锌的重量比为 0.25~2: 3~15: 4~12: 15~60，其中，按铬、锰、铜、锌微量元素各元素的重量计：其重量比是 0.05~0.4: 1~5: 1~3: 3~10，相当摄入量铬元素 50~400 微克、锰元素 1~5 毫克、铜元素 1~3 毫克、锌元素 3~15 毫克/人.天。

上述各元素可以选自多种不同化学形式的化合物；而某一元素的生化功能主要由该元素在化合物中的数量和化合价决定，而不是所述不同化合物的不同阴离子。例如 3.74 毫克氧化锌中的锌元素的含量和 13.2 毫克硫酸锌中锌元素的含量是相同的，均为 3 毫克；进入体内起的作用均相同；所以用各元素的重量来表示更优于用元素化合物的重量来表示。

所述的各元素的原料质量标准按照中国药典 2005 年版制订的标准执行。

本复合制剂通过下述方法制备：

微量元素溶液配制：

- 1) 600 毫升烧杯中加入蒸馏水 300 毫升；
- 2) 精确称量药用级或分析纯级各化合物（至小数点后 4 位）三氯化铬 0.2562g, 硫酸锰 0.6875~0.9015g, 硫酸铜 0.9825g, 硫酸锌 3.3000~3.5500g 加入烧杯中；
- 3) 加热并搅拌至所有溶质全部溶解后，停止加热，溶液加玻盖，放置，自然冷却至室温，然后将烧杯内溶液全部移至 1 升的容量瓶中，烧杯的蒸馏水淋洗液也移入容量瓶中，加入蒸馏水，滴加蒸馏水至刻度，塞瓶塞，颠倒容量瓶使溶质扩散均匀分布；
- 4) 吸取 3) 的溶液 10 毫升至 500 毫升容量瓶中，加蒸馏水至刻度，塞瓶塞，颠倒容量瓶使溶质均匀稀释；微量元素测定，该溶液每一毫升中含铬元素 1 微克，锰元素 5 微克，铜元素 5 微克和锌元素 15~21 微克。

5) 制备本复合制剂

按常规方法，取 4) 的溶液，添加或不添加辅料制备药剂学上允许的剂型。

本发明所述制剂可以根据不同需要添加或不添加辅料，制成药品或各

类保健品，达到降糖和预防糖尿病的效果，每日服用。所述的药品或各类保健品包括中药或中药提取物和各类食品，饮料，酒类。

本复合制剂不添加辅料制成为药品时，各组份的剂量可以按照本发明所述配方量，或按配方量增大至5倍或5倍以上。

本发明的突出的贡献是：提供了排除葡萄糖堵塞在血管中使之迅速进入细胞而降糖的新思路和新方法；提供了使胰岛细胞恢复健康又增加胰岛素分泌量的正常方法而不是用药物刺激胰岛细胞多分泌胰岛素。具体体现为：

- a. 通过增加 GTF 和 GTF 受体数目的方法使血糖迅速进入细胞内部达到排堵降糖的目的，从根本上解决发病原因—胰岛素抵抗血糖居高不下的问题；
- b. 使患病的胰岛组织恢复健康，正常地分泌胰岛素；
- c. 增加胰小岛和 β 细胞的数目增加胰岛素的分泌，而不是通过药物的刺激增加胰岛素，避免了 β 细胞衰竭的可能。

动物实验结果显示，本复合制剂还能双向调节血糖，防止低血糖的发生，而血糖波动过大常是糖尿病发病前的征兆。在糖尿病发病前服用本复合制剂，可预防发病；在发病初期服用，可快速使血糖正常，消除症状；在患病的中，后期可使病情缓解，甚至在每日注射胰岛素的情况下血糖仍然居高不下的情况下，联合服用本复合制剂亦能有效地降糖并改善和延缓各种并发症的进展。

本复合制剂生产简便，环保，无污染环境（大气，土壤，水源等）以及废水处理等问题；药厂或保健品厂利用原有设备即可投产，且生产成本不高：适于成为广大亿万人民都能购买的糖尿病的防治药物或保健产品。

具体实施方式

实施例 1 动物试验

试验动物和饲料：Wistar 系大鼠：雌性 200-220 克，8 周龄（购自中国医学科学院实验动物研究所）。

饲料（购自中国医学科学院实验动物研究所），成分测定结果为：高

热量饲料含粗蛋白 23.3%，脂肪 12.9%，碳水化合物 48.86%，每 100 克所含热量为 404.7kca；正常饲料含粗蛋白 18.2%，脂肪 3.9%，碳水化合物 58.43%，每 100 克所含热量为 341.6kca。

微量元素溶液配制：

- 1) 600 毫升烧杯中加入蒸馏水 300 毫升；
- 2) 精确称量药用级或分析纯级各化合物（至小数点后 4 位）三氯化铬 0.2562g, 硫酸锰 0.6875g, 硫酸铜 0.9825g, 硫酸锌 3.3000g 加入烧杯中；
- 3) 加热并搅拌至所有溶质全部溶解后，停止加热，溶液加玻璃盖，放置，自然冷却至室温，然后将烧杯内溶液全部移至 1 升的容量瓶中，烧杯的蒸馏水淋洗液也移入容量瓶中，加入蒸馏水，滴加蒸馏水至刻度，塞瓶塞，颠倒容量瓶使溶质扩散均匀分布；
- 4) 吸取 3) 的溶液 10 毫升至 500 毫升容量瓶中，加蒸馏水至刻度（稀释 50 倍）；微量元素测定，该溶液每一毫升中含铬 1 微克，锰 5 微克，铜 5 微克和锌 15 微克（按大鼠体重约为成人体重的 1/200 算，大鼠的各微量元素的日摄入量均较人类小 200 倍）。

上述正常 Wistar 系雌性大鼠 30 只，200~220 克，随机分正常饲料组（灌胃 1ml 蒸馏水），高热饲料组（1ml 蒸馏水），微量元素的水溶液组（1ml 微量元素水溶液）。正常饲料组和高热量饲料组动物每天灌 1ml 蒸馏水 1 次；微量元素组动物灌上述的微量元素水溶液 1ml, 每天 1 次。于实验第 9 周时禁食 12 小时，由眼眶取穴血，测定血清血糖，甘油三酯，胰岛素等指标。给予大鼠腹腔注射戊巴比妥钠液（注射量 30mg/Kg），待大鼠麻醉后剥离下腹部腹腔内生殖器和肾周围的脂肪组织，称取脂肪组织重量，计算脂肪指数（即脂肪组织与体重的重量比）。

数据采用 $\text{mean} \pm \text{S.E}$ 形式表示，采用 t -检验方法进行组间比较。胰岛素敏感度按下述公式计算：

胰岛素敏感度 = $1 / [\ln \text{胰岛素浓度（空腹）} + \text{血糖浓度（空腹）}]$

结果显示，高热饲料组大鼠与正常饲料对照组大鼠相比，脂肪指数和血清甘油三酯胰岛素含量均显著升高，同时空腹血清血糖值和胰岛素值显著增加，胰岛素敏感度显著降低（ $p < 0.05$ ）；微量元素溶液组大鼠与高

热饲料组相比，脂肪指数和血清甘油三酯胰岛素含量没有显著变化，但空腹血清血糖值和胰岛素值显著增加，胰岛素敏感度显著降低 ($p < 0.05$)。

实验结果显示，高热量饲料组诱发 II 型糖尿病的大鼠模型在喂养期间血糖明显升高并伴有胰岛素敏感度的降低和胰岛素分泌的增加；模型动物与人类情况极为相似。而试验组大鼠在高热量饲料的条件下由于上述微量元素的作用机理，使血糖迅速进入细胞，其血糖值甚至低于正常饲料组大鼠的血糖浓度，亦无过度刺激胰岛组织分泌更多的胰岛素，证实本发明的复合制剂具有有效的降血糖作用。

表 1 是大鼠肥胖模型造模以及微量元素溶液对肥胖大鼠代谢的药理作用。

表 1

指标	正常饲料组	高热饲料组	微量元素溶液
7 周后体重 (g)	223.6 \pm 5.1	230.7 \pm 5.5	231.9 \pm 3.7
脂肪指数	0.028 \pm 0.002**	0.042 \pm 0.002	0.039 \pm 0.004
甘油三酯 (mmol/L)	0.501 \pm 0.041*	0.901 \pm 0.089	0.884 \pm 0.085
血糖 (mmol/L)	4.910 \pm 0.263*	5.549 \pm 0.139	4.530 \pm 0.133**
胰岛素 (IU/L)	8.087 \pm 0.658**	11.887 \pm 0.758	8.891 \pm 0.775*
胰岛素敏感度	0.278 \pm 0.010*	0.245 \pm 0.005	0.275 \pm 0.007*

每组 n=10，与高热饲料组相比*p < 0.05, **p < 0.01

本实验采用的主要试验仪器和试剂：其中，
 III 型半自动生化仪，北京中生生物工程高技术公司生产；
 SN-682 放射免疫 γ -计数器，上海核福光电仪器有限公司生产；
 血糖和甘油三酯试剂盒由北京中生生物工程高技术公司生产；
 胰岛素放免测定盒由北京北方生物技术研究所以生产。

实施例 2 动物试验：

试验动物和饲料：Wistar 系大鼠：雌性 200-220 克，8 周龄（中国医学科学院实验动物研究所）。

饲料（中国医学科学院实验动物研究所），成分测定结果为：高热量饲料含粗蛋白 23.3%，脂肪 12.9%，碳水化合物 48.86%，每 100 克所含热量为 404.7kca；正常饲料含粗蛋白 18.2%，脂肪 3.9%，碳水化合物 58.43%，每 100 克所含热量为 341.6kca。

微量元素溶液配制：

- 1) 600 毫升烧杯中加入蒸馏水 300 毫升；
- 2) 精确称量药用级或分析纯级各化合物（至小数点后 4 位）三氯化铬 0.2562g, 氯化锰 0.9015g, 硫酸铜 0.9825g, 醋酸锌 3.5500g 加入烧杯中；
- 3) 加热并搅拌至所有溶质全部溶解后，停止加热，溶液加玻盖，放置，自然冷却至室温，然后将烧杯内溶液全部移至 1 升的容量瓶中，烧杯的蒸馏水淋洗液也移入容量瓶中，加入蒸馏水，滴加蒸馏水至刻度，塞瓶塞，颠倒容量瓶使溶质扩散均匀分布；
- 4) 吸取 3) 的溶液 10 毫升至 500 毫升容量瓶中，加蒸馏水至刻度，塞瓶塞，颠倒容量瓶使溶质均匀稀释；微量元素测定，该溶液每一毫升中含铬 1 微克，锰 5 微克，铜 5 微克和锌 21 微克。

上述正常 Wistar 系雌性大鼠 30 只，200~220 克，随机分正常饲料组（灌胃 1ml 蒸馏水），高热饲料组（1ml 蒸馏水），微量元素的水溶液组（1ml 微量元素水溶液）。正常饲料组和高热量饲料组动物每天灌 1ml 蒸馏水 1 次；微量元素组动物灌上述的微量元素水溶液 1ml, 每天 1 次。于实验第 9 周时禁食 12 小时，由眼眶取穴血，测定血清血糖，甘油三酯，胰岛素等指标。给予大鼠腹腔注射戊巴比妥钠液（注射量 30mg/Kg），待大鼠麻醉后剥离下腹部腹腔内生殖器和肾周围的脂肪组织，称取脂肪组织重量，计算脂肪指数（即脂肪组织与体重的重量比）。

数据采用 $\text{mean} \pm \text{S.E}$ 形式表示，采用 t -检验方法进行组间比较。胰岛素敏感度按下述公式计算：

胰岛素敏感度 = $1 / [\ln \text{胰岛素浓度（空腹）} + \text{血糖浓度（空腹）}]$

结果显示, 高热饲料组大鼠与正常饲料对照组大鼠相比, 脂肪指数和血清甘油三酯胰岛素含量均显著升高, 同时空腹血清血糖值和胰岛素值显著增加, 胰岛素敏感度显著降低 ($p < 0.05$); 微量元素溶液组大鼠与高热饲料组相比, 脂肪指数和血清甘油三酯胰岛素含量没有显著变化, 但空腹血清血糖值和胰岛素值显著增加, 胰岛素敏感度显著降低 ($p < 0.05$)。