

[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 200410047859.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 7 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1323665C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 3/06 (2006.01)

[22] 申请日 2004.6.16

[21] 申请号 200410047859.4

[73] 专利权人 鲁南制药集团股份有限公司

地址 276005 山东省临沂市红旗路 209 号

[72] 发明人 赵志全

[56] 参考文献

CN1457786A 2003.11.26

US6316460B1 2001.11.13

US 5260440A 1993.11.9

乳酸脱氢酶同工酶分析在心脏病诊疗中的探讨 江木林, 陈晓舟, 杨国锋, 宁夏医学杂志, 第 23 卷第 8 期 2001

心绞痛的药物治疗平价 钟尹元, 中国药物与临床, 第 4 卷第 3 期 2004

血清乳酸脱氢酶及其同工酶测定在冠心病中的应用 董志远, 寇丽筠, 国外医学临床生物化学与检验学分册, 第 15 卷第 2 期 1994

审查员 黄海波

权利要求书 1 页 说明书 18 页

[54] 发明名称

治疗高血脂症的组合物

[57] 摘要

本发明提供一种新的治疗高脂血症的药物组合物, 其特征是含有有效量的烟酸 (Nicotinic Acid) 和罗苏伐他汀 (Rosuvastatin) 钙, 重量比 (以游离酸计) 为 (15 ~ 160) : 1, 优选重量比为 (30 ~ 160) : 1, 进一步优选重量比为 100 : 1。烟酸和罗苏伐他汀钙两药合用, 其降脂作用明显优于相同剂量的单方, 表明两药合用有协同作用, 同时又无明显的毒性作用。上述组合物对预防治疗高血脂伴不稳定型心绞痛取得了意外的显著效果, 明显优于相同剂量的单方, 协同作用明显。是冠心病患者的理想选择。

-
1. 一种包括烟酸和罗苏伐他汀或罗苏伐他汀盐、罗苏伐他汀酯的药物组合物在制备治疗冠心病药物中的用途。

治疗高血脂症的组合物

所属技术领域

本发明涉及治疗高血脂症的新的组合物，特别是含有烟酸与罗苏伐他汀钙及药用辅料的组合物。

背景技术：

罗苏伐他汀（Rosuvastatin）是国内外进行了广泛研究并已在多国上市的 HMG-CoA 还原酶抑制剂，它通过在体内选择性地抑制胆固醇合成过程中的限速酶 HMG-CoA 还原酶，使胆固醇的合成减少，也使低密度脂蛋白受体合成增加，主要作用部位在肝脏，结果使血胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平降低，由此对动脉粥样硬化和冠心病的防治产生作用。本品还降低血清甘油三酯水平和增高高密度脂蛋白水平。罗苏伐他汀有 5、10、20 和 40mg 的片剂。在临床试验中，多数病人服用 5 或 10mg 的开始剂量就达到了国家胆固醇教育计划(National Cholesterol Education Program)推荐的目标 LDL-C 水平。20mg 剂量可以作为胆固醇水平非常高的病人的初始剂量，而 40mg 的剂量仅应在 20mg 剂量治疗疗效不足时使用。Shepherd 教授最近完成了一项他汀类药物降脂作用比较的临床试验，用药 8 周的结果显示：罗苏伐他汀 10mg (n=539)LDL-C 达标率为 80%，而阿托伐他汀 10mg(n=529)达标率为 63%($P<0.001$)，阿托伐他汀 20mg (n=925) LDL-C 达标率为 74% ($P<0.01$)。Jones PH 的研究显示：罗苏伐他汀 10mg 降低 LDL-C46%，而阿托伐他汀从 10mg 递增到 20mg、40mg，LDL-C 分别降低 37% ($P<0.001$)、43%和 48%；辛伐他汀从 10mg 递增到 20mg、40mg，LDL-C 分别降低 28%、35%和 39% (P 值均 <0.001)；普伐他汀从 10mg 递增到 20mg、40mg，降低 LDL-C 分别为 20%、24%和 30% (P 值均 <0.001)。Brown WV 等将罗苏伐他汀的降脂活性和安全性与普伐他汀和辛伐他汀进行了 52 周的临床随机双盲对照研究，结果表明，在用药 12 周后，罗苏伐他汀 5mg 和 10mg 剂量组的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 分别下降了 39.1%和 47.4%，与普伐他汀 20mg 组（下降 26.5%）和辛伐他汀 20mg 组（下降 34.6%）有显著差异 ($P<0.05$)。用药 52 周后，罗苏伐他汀 5mg 和 10mg 组达到美国国家胆固醇教育计划推荐 LDL-C 目标的比率分别为 88%和 87.5%，而普伐他汀组仅为 60%，辛伐他汀组为 72.5%，（在后 40 周，未达目标的患

者剂量加倍)所有实验组患者均耐受良好^[1]。纵然罗苏伐他汀有着如此强效的优势,但其不良反应和其它他汀类药物相比较要严重一些,在上市之前的临床试验中,大剂量(80 mg)组有7例患者发生了危及生命的横纹肌溶解症,因此当时其安全性就受到过质疑。上市前临床试验中还发现,罗苏伐他汀还可损害一些患者的肾功能(未观察到其他他汀类有类似不良反应)。最终,FDA因考虑到罗苏伐他汀的优势(药效稍强于其他他汀类)而批准其上市,但建议服用剂量从5mg~10mg开始,最大剂量不超过40mg。

烟酸及其衍生物在脂肪组织中可通过降低环磷酸腺苷(cAMP)水平而抑制激素敏感性脂肪酶,直接抑制脂肪的分解代谢,使TG不易分解为游离脂肪酸(FFA),导致血液中FFA浓度降低,肝脏合成TG的原料缺乏,以致于VLDL合成减少,继发性地引起LDL产生减少。此外,本药直接抑制肝脏合成VLDL也可能是降低LDL的原因。烟酸及其衍生物能通过减少VLDL产生而降低LDL、TG水平,进而减少TC水平,即降低具有致动脉粥样硬化(AS)作用的血浆脂蛋白水平,升高具有抗AS作用的HDL水平。

目前,该领域的研究趋势是将两种不同作用机制的血脂调节药制成复方制剂,可以发挥协同作用,同时减少毒副作用。

欧洲专利申请EP0373507公开了HMG-CoA还原酶抑制剂普伐他汀、洛伐他汀、velostatin分别为5mg、10mg、20mg、40mg和烟酸500mg的组合物的制备,但没有公开其有益效果及最佳配比的实验数据,但没有涉及烟酸或烟酸的衍生物与罗苏伐他汀组合物及最佳配比。

《洛伐他汀和烟酸肌醇单用和合用治疗高血脂症的比较》,发表于《心血管病学进展》1996年第17卷第六期,公开洛伐他汀和烟酸肌醇合用治疗高血脂症;《普伐他汀和烟酸肌醇单用和合用治疗高血脂症的疗效观察》,发表于《中国动脉硬化杂志》1997年,第5卷第3期,公开普伐他汀和烟酸肌醇合用治疗高血脂症。二者均未涉及烟酸或烟酸的衍生物和罗苏伐他汀组合物及最佳配比。

美国专利US5260305A公开了HMG-CoA还原酶抑制剂普伐他汀和烟酸及其衍生物的组合物的制备,具体公开了规格为普伐他汀5mg、10mg、20mg、40mg和阿昔莫司750mg的组合物的制备,但没有公开其有益效果及最佳配比的实验数据,更没有涉及烟酸或烟酸的衍生物和罗苏伐他汀组合物及最佳配比。

发明目的:

本发明的目的是通过一系列科学的筛选实验,提供一种新的治疗高脂血症的药物组合物,其优点是作用强、毒副作用低和使用方便。本药物含有特定比例的烟酸和罗苏伐他汀钙,由于两种药物作用机制不同,组成组合物后降脂作用将更加全面,并且两类药物合用有协同作用,其降脂作用明显优于相同剂量的单方;虽然罗苏伐他汀钙有着较强大的降脂效果,但大剂量的罗苏伐他汀存在发生可危机生命的横纹肌溶解症的风险,通过和烟酸或烟酸的衍生物伍用,显著降低了组合物中罗苏伐他汀的用量,使组合物在有效降低血脂水平的同时,大大降低了罗苏伐他汀钙的用药风险性,同时本组合物一日只需用药一次,用药方便,这将大大提高患者的顺应性。

技术方案:

本发明的组合物由烟酸或烟酸可药用的酯和罗苏伐他汀钙以及药用辅料组成,其中烟酸和罗苏伐他汀钙的重量比为 15~160: 1 (罗苏伐他汀钙的重量以游离酸计,下同),优选的比例是 30~160: 1,进一步优选的比例是 100: 1,其中烟酸优选做成缓释部分。该组合物的药物制剂的剂型,包括片剂、胶囊、颗粒剂、丸剂、滴丸等固体制剂,可以按照本领域公知的一般制剂方法制备,烟酸含量相当于 150~1000mg 的日剂量,罗苏伐他汀钙含量相当于 2~40 mg 的日剂量,其中优选罗苏伐他汀钙含量相当于 5~20 mg 的日剂量。

本发明的组合物在制成固体制剂,如片剂或胶囊时,为达到持久的治疗效果,优选地将有效量的烟酸制成缓释部分,再与有效量的罗苏伐他汀钙共同制成缓释制剂,如缓释片、缓释胶囊等。相应地,可药用的辅料包括稀释剂,如淀粉、乳糖、甘露醇、预胶化淀粉、糊精、微晶纤维素;崩解剂,如羧甲基淀粉钠、羟丙基淀粉、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠;缓释剂,如乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素-4M、羟丙基甲基纤维素-15M;优特奇 RS-100、RL100、RS30D、RL30D、NE30D,以及苏丽丝(乙基纤维素的水分散体)粘合剂,如聚乙烯吡咯烷酮,交联聚乙烯吡咯烷酮,润滑剂,如硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶等。

本发明的组合物通过药理方面的研究工作,表明当用本发明的组合物时,尤其是采用优选的配比时,与单独应用有效量的烟酸和罗苏伐他汀钙时相比,本发明的组合物给出令人吃惊的更好效果,同时毒性没有增加,在达到相同降脂效果的情况下,两类药物伍用大大降低了每种药物的使用剂量,这就显著降低了烟酸类药物的不良反应和罗苏伐他汀钙的用药风险。本发明的组合物可以每日 1~2 次给药,优选为每日一次。

本发明中罗苏伐他汀可以为任何一种可以药用的盐,即合适的罗苏伐他汀生理可

接受的盐，包括衍生自无机的和有机的碱所形成的盐，为钠盐、钙盐、钾盐、镁盐、锌盐、铁盐。罗苏伐他汀可以药用的酯为合适的罗苏伐他汀生理可接受的酯，包括衍生自脂肪醇、芳香醇、杂环醇所形成的酯，为甲酯、乙酯、烯丙酯、苯酯。

本发明中烟酸的衍生物包括阿昔莫司（Acipimox）、烟酸肌醇酯、维生素 E 烟酸酯。

具体实施方式：

现通过如下实例进一步说明本发明的内容，但本发明的应用范围不仅限于下列实例。

实例 1

a、	烟酸	500g
	乳糖	30g
	羧甲基淀粉钠	30g
	微晶纤维素	18g
	6%PVP 的无水乙醇溶液	100g
	硬脂酸镁	2g

制备工艺：烟酸过 100 目筛，乳糖、羧甲基淀粉钠、微晶纤维素过 80 目筛，称取处方量的烟酸和乳糖、羧甲基淀粉钠、微晶纤维素混合均匀，加入 6%PVP 无水乙醇溶液适量制粒，60℃干燥，16 目筛整干颗粒，干颗粒中加入处方量的硬脂酸镁。

b、	罗苏伐他汀钙（其重量以游离酸计，下同）	5g
	羟丙基纤维素	15g
	预胶化淀粉	10g
	6%PVP 的无水乙醇溶液	30g
	山榆酸甘油酯	1g

制备工艺：罗苏伐他汀钙过 100 目筛，羟丙基纤维素、预胶化淀粉过 80 目筛，称取处方量的罗苏伐他汀钙和羟丙基纤维素、预胶化淀粉混合均匀，加入 6%PVP 的无水乙醇溶液适量制粒，60℃干燥，16 目筛整干颗粒，干颗粒中加入处方量的山榆酸甘油酯。

c、将上述 a,b 两种组分采用双层压片机冲压片即得双层片。

实例 2

a、	烟酸	500g
	乳糖	30g
	羧甲基淀粉钠	30g
	微晶纤维素	18g
	6%PVP 的无水乙醇溶液	100g
	硬脂酸镁	2g

制备工艺：烟酸过 100 目筛，乳糖、羧甲基淀粉钠、微晶纤维素过 80 目筛，称取处方量的烟酸和乳糖、羧甲基淀粉钠、微晶纤维素混合均匀，加入 6%PVP 无水乙醇溶液适量制粒，60℃干燥，16 目筛整干颗粒，干颗粒中加入处方量的硬脂酸镁。

b、	罗苏伐他汀钙	10g
	羟丙基纤维素	30g
	预胶化淀粉	20g
	6%PVP 的无水乙醇溶液	50g
	山榆酸甘油酯	2g

制备工艺：罗苏伐他汀钙过 100 目筛，羟丙基纤维素、预胶化淀粉过 80 目筛，称取处方量的罗苏伐他汀钙和羟丙基纤维素、预胶化淀粉混合均匀，加入 6%PVP 的无水乙醇溶液适量制粒，60℃干燥，16 目筛整干颗粒，干颗粒中加入处方量的山榆酸甘油酯。

c、将上述 a,b 两种组分采用双层压片机冲压片即得双层片。

实例 3

a、	烟酸	300g
	羟丙基甲基纤维素-4M	40g
	微晶纤维素	30g
	8%PVP 的无水乙醇溶液	150g
	硬脂酸镁	2g

制备工艺：烟酸过 100 目筛，羟丙基甲基纤维素-4M、微晶纤维素过 80 目筛，称取处方量的烟酸和羟丙基甲基纤维素-4M、微晶纤维素混合均匀，加入 8%PVP 无水乙醇溶液适量制粒，60℃干燥，16 目筛整干颗粒，干颗粒中加入处方量的硬脂酸镁。

b、	罗苏伐他汀钙	20g
----	--------	-----

羧甲基纤维素钠	30g
乳糖	20g
6%PVP 的 95%乙醇溶液	50g
硬酯酸镁	2g

制备工艺：罗苏伐他汀钙过 100 目筛，羧甲基纤维素钠、乳糖过 80 目筛，称取处方量的罗苏伐他汀钙和羧甲基纤维素钠、乳糖混合均匀，加入 6%PVP 的 95%乙醇溶液适量制粒，60℃干燥，16 目筛整干颗粒，干颗粒中加入处方量的硬脂酸镁。

c、将上述 a,b 两种组分采用双层压片机冲压即得双层片。

实例 4

a、	烟酸	1200g
	甘露醇	10g
	乳糖	40g
	微晶纤维素	20g
	6%PVP 的 95%乙醇溶液	120g
	硬酯酸镁	2g

制备工艺：烟酸过 100 目筛，甘露醇、乳糖、微晶纤维素过 80 目筛，称取处方量的烟酸和甘露醇、乳糖、微晶纤维素混合均匀，加入 6%PVP 的 95%乙醇溶液适量制粒，60℃干燥，16 目筛整干颗粒，干颗粒中加入处方量的硬脂酸镁。

b、	罗苏伐他汀钙	30g
	预胶化淀粉	50g
	甘露醇	50g
	6%PVP 的 95%乙醇溶液	100g
	微粉硅胶	5g

制备工艺：罗苏伐他汀钙过 100 目筛，预胶化淀粉、甘露醇过 80 目筛，称取处方量的罗苏伐他汀钙和预胶化淀粉、甘露醇混合均匀，加入 6%PVP 的 95%乙醇溶液适量制粒，60℃干燥，16 目筛整干颗粒，干颗粒中加入处方量的硬脂酸镁。

c、将上述 a,b 两种组分采用双层压片机冲压即得双层片。

实例 5

a、	烟酸	1200g
	乳糖	30g
	羟丙基甲基纤维素-15M	20g
	8%PVP 的 95%乙醇溶液	150g
	山榆酸甘油酯	2g

制备工艺：烟酸过 100 目筛，乳糖、羟丙基甲基纤维素-15M 过 80 目筛，称取处方量的烟酸和乳糖、羟丙基甲基纤维素-15M 混合均匀，加入 8%PVP 的 95%乙醇溶液适量制粒，60℃干燥，16 目筛整干颗粒，干颗粒中加入处方量的山榆酸甘油酯。

b、	罗苏伐他汀钙	10g
	羟丙基纤维素	15g
	糊精	20g
	6%PVP 的 95%乙醇溶液	50g
	滑石粉	2g

制备工艺：罗苏伐他汀钙过 100 目筛，羟丙基纤维素、糊精过 80 目筛，称取处方量的罗苏伐他汀钙和羟丙基纤维素、糊精混合均匀，加入 6%PVP 的 95%乙醇溶液适量制粒，60℃干燥，16 目筛整干颗粒，干颗粒中加入处方量的滑石粉。

c、将上述 a,b 两种组分采用双层压片机冲压即得双层片。

实例 6

a、	烟酸	500g
	空白丸芯	250g
	7%PVP 溶液（溶剂为 90%乙醇）	200g

制备工艺：将烟酸过 120 目筛，处方量称取，倒入下料斗中。开造粒包衣机（台湾元成机械厂），入风压力 0.5bar，入风温度 30℃，喷枪压力（CYL）3bar，雾化压力（CAP1）0.8bar，倒入空白丸芯，造粒，下料速度 4rpm，蠕泵 12%，转盘转速 145rpm，喷 7%PVP 溶液（溶剂为 90%乙醇）。造粒结束，50℃烘干，出料。

b、	罗苏伐他汀钙	15g
	空白丸芯	90g
	7%PVP 溶液（溶剂为 90%乙醇）	50g

制备工艺：将罗苏伐他汀钙过 120 目筛，处方量称取，倒入下料斗中。开造粒

包衣机，入风压力 0.5bar，入风温度 30℃，CYL3bar，CAP1 0.8bar，倒入空白丸芯，造粒，下料速度 4rpm，蠕泵 6%，转盘转速 160 rpm，喷 7%PVP 溶液（溶剂为 90%乙醇）。造粒结束，45℃烘干，出料。

c、将 a 和 b 制得的小丸采用硬胶囊药物填充机按照每两粒胶囊中含烟酸与罗苏伐他汀钙的重量分别为 200mg 和 30mg 进行填充，即可。

实例 7

a、	烟酸	750g
	空白丸芯	250g
	7%PVP 溶液（溶剂为 90%乙醇）	200g

制备工艺：将烟酸过 120 目筛，处方量称取，倒入下料斗中。开造粒包衣机，入风压力 0.5bar，入风温度 30℃，CYL3bar，CAP1 0.8bar，倒入空白丸芯，造粒，下料速度 4rpm，蠕泵 12%，转盘转速 145 rpm，喷 7%PVP 溶液（溶剂为 90%乙醇）。造粒结束，50℃烘干，出料。

b、	a 中制得的含烟酸小丸	
	Surelease	90g
	滑石粉	1g
	纯水	50g

制备工艺：将 a 中制得的含烟酸小丸倒入转盘，开造粒包衣机，入风压力 1.0bar，入风温度 30℃，CYL3bar，CAP1 1.5bar，蠕泵 5%，转盘转速 180 rpm，喷入 Surelease 的纯水溶液。包衣结束，50℃烘干，出料。

c、按照实例 5 中 b 的要求制得罗苏伐他汀钙小丸，与本例 b 中制得的烟酸小丸采用硬胶囊药物填充机按照每两粒胶囊中含烟酸与罗苏伐他汀钙的重量分别为 300mg，和 30mg 进行填充，即可。

实例 8

a、	烟酸	500g
	空白丸芯	200g
	7%PVP 溶液（溶剂为 90%乙醇）	200g

制备工艺：将烟酸过 120 目筛，处方量称取，倒入下料斗中。开造粒包衣机，

入风压力 0.5bar, 入风温度 30℃, CYL3bar, CAP1 0.8bar, 倒入空白丸芯, 造粒, 下料速度 4rpm, 蠕泵 12%, 转盘转速 165 rpm, 喷入 7%PVP 溶液(溶剂为 90%乙醇)。造粒结束, 50℃烘干, 出料。

b、	罗苏伐他汀钙	20g
	空白丸芯	150g
	7%PVP 溶液(溶剂为 90%乙醇)	150g

制备工艺: 将罗苏伐他汀钙过 120 目筛, 处方量称取, 倒入下料斗中。开造粒包衣机, 入风压力 0.5bar, 入风温度 30℃, CYL3bar, CAP1 0.8bar, 倒入空白丸芯, 下料速度 4rpm, 蠕泵 12%, 转盘转速 120 rpm, 喷入 7%PVP 溶液(溶剂为 90%乙醇)。造粒结束, 45℃烘干, 出料。

c、将 a 与 b 制得的小丸采用硬胶囊药物填充机按照每两粒胶囊中含烟酸与罗苏伐他汀钙的重量分别为 200mg 和 40mg 进行填充, 即可。

实例 9

a、	烟酸	750g
	空白丸芯	300g
	7%PVP 溶液(溶剂为 90%乙醇)	200g

制备工艺: 将烟酸过 120 目筛, 处方量称取, 倒入下料斗中。开造粒包衣机, 入风压力 0.5bar, 入风温度 30℃, CYL3bar, CAP1 0.8bar, 倒入空白丸芯, 造粒, 下料速度 4rpm, 蠕泵 12%, 转盘转速 145 rpm, 喷入 7%PVP 溶液(溶剂为 90%乙醇)。造粒结束, 50℃烘干, 出料。

b、	a 中制得的含烟酸小丸	
	乙基纤维素	40g
	硬脂酸	70g
	聚乙二醇-6000	6g
	滑石粉	12g
	95%乙醇	1000g

制备工艺: 将 a 中制得的含烟酸小丸倒入下料斗中。开造粒包衣机, 入风温度 30℃, 入风压力 0.5bar, 入风温度 30℃, CYL3bar, CAP1 1.0bar, 蠕泵 6%, 转盘转速 175 rpm, 喷入乙基纤维素、硬脂酸和聚乙二醇-6000 的 95%乙醇溶液。包衣结

束，50℃烘干，出料。

c、	罗苏他汀	20g
	空白丸芯	150g
	7%PVP 溶液（溶剂为 90%乙醇）	150g

制备工艺：将罗苏伐他汀钙过 120 目筛，处方量称取，倒入下料斗中，开造粒包衣机，入风压力 0.5bar，入风温度 30℃，CYL3bar，CAP1 0.8bar，倒入空白丸芯，造粒。下料速度 4rpm，蠕泵 12%，转盘转速 120rpm，喷入 7%PVP 溶液（溶剂为 90%乙醇）。造粒结束，45℃烘干，出料。

d、将 b 与 c 制得的小丸采用硬胶囊药物填充机按照每两粒胶囊中含烟酸与罗苏伐他汀钙的重量分别为 800mg 和 5mg 进行填充，即可。

实例 10 烟酸和罗苏伐他汀钙复方治疗大鼠高血脂症的配比筛选

[摘要] 本试验目的在于通过筛选确定毒性低、作用强和使用方便的烟酸和罗苏伐他汀钙复方制剂配伍组成。采用正常 Wistar 大鼠或高脂饲料致大鼠高血脂症模型。受试品烟酸为鲁南制药股份有限公司生产，罗苏伐他汀钙由 AstraZeneca 公司生产。结果发现，饲以高脂饲料 14 天后，大鼠血清中总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇均明显升高，形成高血脂症模型。给模型大鼠灌服烟酸（150~800mg/kg）和（或）罗苏伐他汀钙（5~40mg/kg，以游离酸计，下同）14 天后，血清中总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇均明显下降，高密度脂蛋白胆固醇升高。单用其中一种药或两药伍用，其效果随剂量递增加强。

结果表明，烟酸和罗苏伐他汀钙伍用对高脂饲料所致的大鼠高血脂症有明显治疗作用，效果与两种药物的剂量相关。从药效和毒性两方面分析，罗苏伐他汀钙 5mg/kg 和烟酸 500mg/kg 伍用效果较好。

1 试验目的

通过筛选确定烟酸或烟酸和罗苏伐他汀钙复方制剂组成，以达到复方制剂毒副作用低、作用全面和增强、使用方便（如每日 1 次用药）之目的。在上述实验基础上按有关要求，进行复方制剂的量效关系和多组份相互影响的试验，为申报开发复方制剂提供实验依据。

2 受试药物

2.1 烟酸

批号：0306004

纯度：大于 99.7%

生产单位：鲁南制药股份有限公司

保存条件：阴凉干燥处保存，有效期 1 年半。

配制方法：临用前用 1%CMC 混匀，配成试验所需浓度。

2.2 罗苏伐他汀钙 (Rosuvastatin Calcium)

批 号：030206

纯 度：大于 99.0%

生产单位：阿斯利康公司

保存条件：阴凉干燥处保存，有效期 2 年。

配制方法：临用前用 1%CMC 混匀，配成试验所需浓度。

3 实验动物

3.1 品系和来源

Wistar 大鼠, 军事医学科学院医学实验动物中心繁殖, 实验动物质量许可证号为医动字 D01-3039。

3.2 体重和性别

年龄为 9 周~10 周。体重 180-220g。雄性。

3.3 饲养条件

动物实验室空气定时排风、光照良好，常温。每笼饲养 5 只动物，饲以本院实验动物中心专门为大鼠配制的膨化饲料，自由饮水。动物实验条件合格证号为医动字 D01-2051。试验开始前，观察动物进食、活动及粪便等 1 周，选择健康动物进入试验。

4 大鼠高脂血症模型制备^[2]

大鼠高脂血症模型采用高脂饲料致高脂血症法。高脂饲料配方如下：基础饲料 87.3%、胆固醇 2%、猪油 10%、甲基硫氧嘧啶 0.2%、猪胆盐 0.5%，各成分保证混合均匀。连续 2 周。给药期间隔天给予高脂饲料，其余时间给予正常饲料。

5 烟酸和罗苏伐他汀钙对正常大鼠血脂的影响^[2]

5.1 剂量选择

临床上烟酸用于降血脂的剂量为 1000~2000mg/次（按人体重 60 kg 计算，上述

剂量为 16.8~33.6mg/kg), 3 次 / 日, 按体表面积为单位的剂量等效原则推算, 上述人常用剂量换算成大鼠剂量约为 300mg/kg/day。本试验采用 1 次 / 日给药方法, 故在本试验中烟酸剂量设为 150、300、500、800 mg/kg。

临床上罗苏伐他汀的剂量为 5~20mg/次 (按人体重 60 kg 计算, 上述剂量为 0.1-0.3mg/kg), 1 次 / 日, 每日量最大不超过 40mg^[4]。按体表面积为单位的剂量等效原则推算, 上述人常用剂量换算成大鼠剂量约为 0.5-1.5mg/kg。结合文献报道, 将本试验中罗苏伐他汀钙剂量设为 5、10、20、40mg/kg。

5.2 组别设置

依据上述剂量设置, 按血清总胆固醇水平均衡原则, 把正常动物按照随机原则分为: (1) 正常对照组; (2) 烟酸 150 mg/kg 组; (3) 烟酸 300 mg/kg 组; (4) 烟酸 500 mg/kg 组; (5) 烟酸 800 mg/kg 组; (10) 罗苏伐他汀钙 5mg/kg 组; (11) 罗苏伐他汀钙 10mg/kg 组; (12) 罗苏伐他汀钙 20mg/kg 组; (13) 罗苏伐他汀钙 40mg/kg 组; (14) 烟酸 300 mg/kg 和罗苏伐他汀钙 10mg/kg 组; (15) 烟酸 300 mg/kg 和罗苏伐他汀钙 20mg/kg 组; (16) 烟酸 500 mg/kg 和罗苏伐他汀钙 5mg/kg 组; (17) 烟酸 500 mg/kg 和罗苏伐他汀钙 10mg/kg 组; (18) 烟酸 500 mg/kg 和罗苏伐他汀钙 20mg/kg 组; (19) 烟酸 500 mg/kg 和罗苏伐他汀钙 40mg/kg 组; (20) 烟酸 800 mg/kg 和罗苏伐他汀钙 5mg/kg 组; (21) 烟酸 800 mg/kg 和罗苏伐他汀钙 10mg/kg 组; 每组 6 只, 雄性。

5.4 给药

临床给药途径为口服, 故本试验采用灌胃法给药, 连续灌胃 4 天。灌胃均在动物进食后进行。每天 1 次。给药体积为 0.3ml/100g 体重。14:00~16:00 给药。

5.5 检测指标

血清化学指标包括总胆固醇(TC)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酸激酶(CK)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-L)。其中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酸激酶(CK)检测试剂采用北京中生生物工程高技术公司产品, 用 SABA/18 全自动生化分析仪测定; 其余试剂采用日本罗氏试剂公司产品, 用日立 7020 自动生化分析仪测定。测定方法参照试剂说明书取血样前禁食 16 小时。

6 烟酸和罗苏伐他汀钙对模型大鼠血脂的影响

6.1 剂量依据

同正常大鼠实验。

6.2 组别设置

依据上述剂量设置,按血清总胆固醇水平均衡原则,把正常动物按照随机原则分为:(1)正常对照组;(2)模型对照组;(3)烟酸 150 mg/kg 组;(4)烟酸 300 mg/kg 组;(5)烟酸 500 mg/kg 组;(6)烟酸 800 mg/kg 组;(11)罗苏伐他汀钙 5mg/kg 组;(12)罗苏伐他汀钙 10mg/kg 组;(13)罗苏伐他汀钙 20mg/kg 组;(14)罗苏伐他汀钙 40mg/kg 组;(15)烟酸 300 mg/kg 和罗苏伐他汀钙 10mg/kg 组;(16)烟酸 300 mg/kg 和罗苏伐他汀钙 20mg/kg 组;(17)烟酸 500 mg/kg 和罗苏伐他汀钙 5mg/kg 组;(18)烟酸 500 mg/kg 和罗苏伐他汀钙 10mg/kg 组;(19)烟酸 500 mg/kg 和罗苏伐他汀钙 20mg/kg 组;(20)烟酸 500 mg/kg 和罗苏伐他汀钙 40mg/kg 组;(21)烟酸 800 mg/kg 和罗苏伐他汀钙 5mg/kg 组;(22)烟酸 800 mg/kg 和罗苏伐他汀钙 10mg/kg 组;每组 10 只,雄性。

6.3 给药

临床给药途径为口服,故本试验采用灌胃法给药,连续灌胃 14 天。灌胃均在动物进食后进行。每天 1 次。给药体积为 0.3ml/100g 体重。

6.4 检测指标

同正常大鼠实验。

7 试验结果

7.1 烟酸和罗苏伐他汀钙对正常大鼠血脂的影响

正常大鼠给药 4 天后,烟酸、罗苏伐他汀钙和联合用药组的总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇均有所降低,高密度脂蛋白胆固醇升高(表 1)。给药后血清甘油三酯略有下降,但无统计学差异。联合用药组的效果优于单药。

1 烟酸和罗苏伐他汀钙及配伍对正常大鼠血脂的影响

组别	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)
正常对照组	2.07±0.28	0.88±0.56	0.44±0.10	0.83±0.09
烟酸150mg/kg	1.90±0.25	0.81±0.43	0.40±0.12	0.85±0.11
烟酸300mg/kg	1.87±0.28	0.79±0.39	0.39±0.15	0.87±0.13
烟酸500mg/kg	1.75±0.31	0.72±0.44	0.34±0.13	0.90±0.12
烟酸800mg/kg	1.67±0.29	0.69±0.36	0.33±0.25	0.92±0.22
罗苏伐他汀钙5mg/kg	2.00±0.11	0.73±0.32	0.39±0.09	1.11±0.30
罗苏伐他汀钙10mg/kg	1.92±0.37	0.68±0.08	0.36±0.10	1.10±0.14*
罗苏伐他汀钙20mg/kg	1.83±0.26	0.67±0.20	0.32±0.10	1.06±0.19
罗苏伐他汀钙40mg/kg	1.73±0.33	0.60±0.21	0.35±0.22	1.05±0.47
烟300 罗苏10 mg/kg	1.63±0.35	0.61±0.13	0.33±0.11	1.01±0.46
烟300 罗苏20 mg/kg	1.54±0.29	0.67±0.19	0.35±0.14	1.10±0.15
烟500 罗苏5 mg/kg	1.50±0.34	0.63±0.22	0.36±0.23	1.12±0.19
烟500 罗苏10 mg/kg	1.51±0.18	0.66±0.34	0.32±0.19	1.09±0.25
烟500 罗苏20 mg/kg	1.46±0.40*	0.62±0.26	0.35±0.30	1.05±0.22
烟500 罗苏40 mg/kg	1.70±0.25	0.59±0.33	0.32±0.09	1.11±0.31
烟800 罗苏5 mg/kg	1.41±0.33*	0.61±0.29	0.37±0.17	1.13±0.19
烟800 罗苏10 mg/kg	1.58±0.27	0.58±0.16	0.31±0.20	1.08±0.41

注：* 与正常对照组比较，*P<0.05，**P<0.01

7.2 烟酸和罗苏伐他汀钙对模型大鼠血脂的影响

大鼠饲以高脂饲料 14 天后分组给药。烟酸的剂量从 300~800mg/kg，罗苏伐他汀钙的剂量从 5~40mg/kg，组成联合用药组。给药 14 天后，与模型对照组比较，烟酸和罗苏伐他汀钙各剂量组血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇均下降。（表 2）。综合分析，烟酸 500mg/kg 和罗苏伐他汀钙 5mg/kg、烟酸 800mg/kg 和罗苏伐他汀钙 10mg/kg 联合用药效果显著，对血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇均表现出协同作用。

部分烟酸剂量组及与罗苏伐他汀钙联合用药组大鼠血清丙氨酸氨基转移酶升高，高剂量组升高幅度大（表 3）。各组大鼠血清中肌酸激酶活性变化趋势与血清丙氨酸氨基转移酶相似。因此在复方中应尽可能降低罗苏伐他汀钙的剂量，以烟酸 500mg/kg 和罗苏伐他汀钙 5mg/kg 剂量，配伍较好，对血清中肌酸激酶与血清丙氨酸氨基转移酶活性的影响较小。

表 2 烟酸和罗苏伐他汀钙及复方对模型大鼠血脂的影响

组别	血清总胆固醇 (mmol/L)	血清甘油三酯 (mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)
正常对照组	1.93±0.30	0.63±0.13	0.41±0.10	1.07±0.20

模型对照组	5.75±0.33 ^{***}	2.27±0.26 ^{***}	3.26±0.09 ^{***}	0.99±0.11
烟酸150mg/kg	5.56±0.35	2.24±0.15	3.20±0.25	1.08±0.14
烟酸300mg/kg	5.17±0.40 ^{**}	2.20±0.23	3.01±0.29 [*]	0.99±0.18
烟酸500mg/kg	4.77±0.36 ^{***}	2.03±0.34	2.65±0.38 ^{***}	1.15±0.26
烟酸800mg/kg	4.49±0.50 ^{***}	1.59±0.17 ^{***}	2.11±0.23 ^{***}	1.21±0.33 [*]
罗苏伐他汀钙5 mg/kg	4.77±0.47 ^{***}	2.20±0.15	2.96±0.61	0.94±0.14
罗苏伐他汀钙10 mg/kg	4.36±0.44 ^{***}	2.10±0.20	2.77±0.59 [*]	0.98±0.15
罗苏伐他汀钙20mg/kg	4.22±0.38 ^{***}	1.41±0.41 ^{***}	2.20±0.26 ^{***}	1.17±0.31
罗苏伐他汀钙40 mg/kg	3.77±0.37 ^{***}	1.21±0.10 ^{***}	1.99±0.45 ^{***}	1.27±0.25 ^{**}
烟300 罗苏10 mg/kg	4.06±0.34 ^{***}	1.78±0.13 ^{**}	2.45±0.32 ^{***}	1.13±0.15
烟300 罗苏20 mg/kg	3.88±0.27 ^{***}	1.65±0.25 ^{***}	2.37±0.37 ^{***}	1.27±0.18 ^{***}
烟500 罗苏5 mg/kg	3.46±0.56 ^{***}	1.19±0.16 ^{***}	1.56±0.25 ^{***}	1.51±0.20 ^{***}
烟500 罗苏10 mg/kg	3.57±0.29 ^{***}	1.32±0.47 ^{***}	1.69±0.29 ^{***}	1.43±0.31 ^{**}
烟500 罗苏20 mg/kg	3.46±0.35 ^{***}	1.28±0.35 ^{**}	1.72±0.39 ^{***}	1.46±0.22 ^{**}
烟500 罗苏40 mg/kg	3.61±0.37 ^{***}	1.33±0.22 ^{***}	1.58±0.41 ^{***}	1.44±0.35 ^{**}
烟800 罗苏5 mg/kg	3.59±0.26 ^{***}	1.27±0.34 ^{***}	1.56±0.34 ^{***}	1.50±0.27 ^{***}
烟800 罗苏10 mg/kg	3.25±0.41 ^{***}	1.08±0.18 ^{***}	1.40±0.17 ^{***}	1.55±0.34 ^{***}

注：与正常对照组比较，###P<0.001；与模型对照组比较，*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001

表3 烟酸和罗苏伐他汀钙及复方对模型大鼠血清丙氨酸氨基转移酶和肌酸激酶的影响

组别	丙氨酸氨基转移酶 (nmol·s ⁻¹ /L)	肌酸激酶 (U/L)
正常对照组	527.9±144.8	507.2±194.6 ^{**}
模型对照组	683.5±245.6	287.2±68.5
烟酸150mg/kg	650.4±234.5	256.3±55.7
烟酸300mg/kg	679.5±325.4	280.6±46.9
烟酸500mg/kg	643.7±267.7	265.8±33.4
烟酸800mg/kg	688.2±198.1	271±125
罗苏5 mg/kg	826.1±328.8	345.6±219.5
罗苏10 mg/kg	859.4±309.9 [*]	363.4±126.0
罗苏20 mg/kg	868.7±620.6	589.2±335.8 [*]
罗苏40 mg/kg	1504.0±864.9 ^{**}	1450.2±1385.2 [*]
烟300 罗苏10 mg/kg	589.3±156.4	325.6±103.5
烟300 罗苏20 mg/kg	867.2±187.5	469.3±121.8
烟500 罗苏5 mg/kg	736.9±209.6	300.4±201.6
烟500 罗苏10 mg/kg	802.7±179.3	335.6±179.5
烟500 罗苏20 mg/kg	833.5±236.7	509.2±302.4
烟500 罗苏40 mg/kg	1407.8±809.1 ^{***}	1523.7±1092.7 [*]
烟800 罗苏5 mg/kg	765.1±207.5	320.9±220.4
烟800 罗苏10 mg/kg	695.8±193.9	473.1±187.9

注：与模型对照组比较，*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001

8 结论

烟酸和罗苏伐他汀钙伍用对高脂饲料所致的大鼠高脂血症有明显治疗作用，降脂效果与两种药物的剂量相关，其中以烟酸 500mg/kg 和罗苏伐他汀钙 5mg/kg 剂量，伍用效果显著，同时又无明显的毒性作用。此外，本试验结果发现，较高剂量的烟酸每日给药 1 次也有显著的降血脂作用，且毒性小，这为烟酸和罗苏伐他汀钙组成复方，实现每日给药 1 次提供了实验依据。

实例 11. 不同释放时间的烟酸和罗苏伐他汀钙复方对临床高血脂患者不稳定型心绞痛的预防治疗效果

1 试验目的

将动物试验筛选所确定的烟酸与罗苏伐他汀钙复方制剂（重量比为 100: 1），用于高血脂伴不稳定型心绞痛患者，以观察其预防治疗效果。

2 受试药物

2.1 药品名称：烟酸

批 号：0304001

纯 度：大于 99.6%

生产单位：鲁南制药股份有限公司

保存条件：阴凉干燥处保存，有效期 1 年半。

2.2 药品名称：罗苏伐他汀（Rosuvastatin）

批 号：030205

纯 度：大于 99.0%

生产单位：阿斯利康公司

2.3 药品名称：烟酸罗苏伐他汀（Rosuvastatin）普通片，每片含烟酸 500mg，罗苏伐他汀钙 5mg。

批 号：0305003

生产单位：鲁南制药股份有限公司

保存条件：阴凉干燥处保存，有效期 1 年半。

2.4 药品名称：烟酸罗苏伐他汀（Rosuvastatin）缓释片，每片含烟酸 500mg，罗苏伐他汀钙 5mg。

批 号：0304002

生产单位：鲁南制药股份有限公司

保存条件：阴凉干燥处保存，有效期1年半。

3 受试患者选择

临床确诊的各型高血脂伴不稳定型心绞痛的患者。

4. 给药方案

将所有受试患者按照心肌缺血事件发生频率和心肌梗死面积均衡的原则，随机分为安慰剂对照组、烟酸组、罗苏伐他汀钙组、烟酸罗苏他汀普通片组和烟酸罗苏他汀缓释片组。剂量设置依据，根据动物实验所得到的罗苏伐他汀钙和烟酸组合物的最佳比例以及两种药物临床的常用剂量，将给药剂量设定为，罗苏伐他汀钙 5mg，烟酸 500mg，每晚顿服。

5.检测指标

心绞痛发作频率，血清乳酸脱氢酶（LDH）活性。

6.试验结果

高血脂伴不稳定型心绞痛的患者在用药前的一周内测定心绞痛的发作频率和血清乳酸脱氢酶的活性，随机分组后，给予相应的药物治疗，在给药后的第16周再次测定心绞痛的发作频率和血清乳酸脱氢酶活性。结果如下：

组别	心绞痛发作频率 次/周	血清 LDH U · L ⁻¹
安慰剂对照组	5.9±2.9	251.4±45.2
烟酸组	4.5±2.4	205.6±50.6*
罗苏伐他汀钙组	3.0±1.8*	205.2±43.4
烟+罗普通片组	2.1±1.0**	148.9±53.1***
烟+罗缓释片组	0.8±1.2****#&&	105.7±43.9****#&&

注：*与安慰剂组相比较，P<0.05，***与安慰剂组相比较，P<0.001

#与烟酸组相比较，P<0.05，###与烟酸组相比较，P<0.001

&与罗苏伐他汀钙组相比较，P<0.05，&&与罗苏伐他汀钙组相比较，P<0.01

7.结论

烟酸 500mg 和罗苏伐他汀钙 5mg 伍用对临床高血脂伴不稳定型心绞痛患者具有协同性的预防治疗效果。而其中缓释片的效果最为理想。

参考文献

- [1] Brown WV, Bays HE et al , Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blinded, 52-week trial.
- [2] 徐叔云, 卞如濂, 陈修主编. 药理学实验方法学(第三版), 人民卫生出版社出版, 2002年1月, 1201-1202
- [3] Al-Shurbaji A, et al. The effect of Acipimox on triacylglycerol metabolism in rat. Scand J Clin Lab Invest, 1990, 50(2):203-208
- [4] Crestor (Rosuvastatin) 说明书