

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410098417.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/616 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 6 月 14 日

[11] 公开号 CN 1785196A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/366 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

[22] 申请日 2004.12.10

[21] 申请号 200410098417.2

[71] 申请人 张 鹏

地址 264200 山东省威海市文化路市政府生活区 A2 楼 023 号

[72] 发明人 张 鹏

[74] 专利代理机构 中国船舶专利中心

代理人 张文庆

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称

一种防治心脑血管疾病的复合制剂

[57] 摘要

本发明公开了一种防治心脑血管疾病的复合制剂，该制剂由阿司匹林、叶酸、辛伐他汀、雷米普利组成，加入适量赋形剂制成肠溶片，用于 55 岁以上的健康或亚健康人群预防和治疗因动脉粥样硬化而引起的高血脂症、高血压病、冠心病、脑中风及糖尿病等。本发明为复方制剂，药物中的四种成分相互提携支持，使疗效得到大幅提升，因而用于心脑血管疾病预防和治疗效果好，不良反应少。

1、一种防治心脑血管疾病的复合制剂，其特征在于：该制剂由阿司匹林、叶酸、辛伐他汀、雷米普利组成，加入适量赋形剂制成肠溶片，每片含阿司匹林 50-100mg、叶酸 0.5-1.5mg、辛伐他汀 10-40mg、雷米普利 2.5-10mg。

一种防治心脑血管疾病的复合制剂

技术领域

本发明涉及心脑血管疾病防治技术，特别是一种防治心脑血管疾病的复合制剂。

背景技术

心脑血管疾病是危机人类生命最常见的疾病，1990 年世界范围的前 10 位的死亡疾病，在发达地区第一位冠心病占 24.7%，第二位脑卒中占 13.1%；在发展地区冠心病仅次于呼吸道疾病居第二位占 9%，脑卒中居第三位占 7.5%。心脑血管疾病的病理基础是动脉粥样硬化（以下简称动脉硬化），动脉硬化多见于 40 以上的中老年人。动脉硬化的发生与血脂增高和血管内壁损伤有关。动脉硬化的危险因素主要有：

1. 高血脂症。研究表明：20-40 岁人群，血浆胆固醇浓度超过 5.68mmol/L（220mg/dL）时，心肌梗塞的发病率就显著增高，且冠心病死亡危险随胆固醇水平上升而逐步升高。

2. 高血压。高血压是引起动脉硬化的一项特别重要的危险因素，如中年男性收缩压大于 160mmHg 或舒张压大于 95mmHg，动脉硬化的危险性要比血压正常的男性人群增高 5 倍以上；

3. 凝血因素。血小板黏附聚集、血栓形成是动脉硬化及其并发症的直接相关因素。凝血因素的变化与急性冠脉综合症、脑血管疾病的发生有密切的关系，血小板在局部黏附是缺血发生的直接原因；

4. 同型半胱氨酸（HCY）。HCY 是含硫氨基酸的中间代谢产物。血清 HCY 水平随年龄增加而升高，男性显著高于女性。HCY 可引起内皮细胞化学性损伤，HCY 与动脉硬化和血栓形成有关。美国健康医生研究表明：HCY 是冠心病独立的危险因素。

此外，吸烟及糖尿病等也是心脑血管疾病的危险因素之一。

心脑血管疾病是多种因素综合作用的结果，其防治历来是对其危险因素采取分别对待，孤立处理，血压高了降血压，血脂高了降血脂。但这种防治方法实施的效果一直不够理想。

发明内容

本发明的任务是提供一种新的心脑血管疾病防治制剂，以解决当前心脑血管疾病防治效果普遍不够理想的问题。

本发明因此提出一种防治心脑血管疾病复合制剂，该制剂由阿司匹林、叶酸、辛伐他汀、雷米普利组成，加入适量赋形剂制成肠溶片，每片含阿司匹林 50—100mg、叶酸 0.5—1.5mg、辛伐他汀 10—40mg、雷米普利 2.5—10mg。赋形剂为乳糖、糊精或羟基纤维素。其制备工艺为：分别取规定量的阿司匹林、叶酸、辛伐他汀、雷米普利，加入适量的赋形剂，混合均匀，压制成肠衣片，分装，灭菌而成。

本发明的各组分均为防治心脑血管疾病疗效显著的药品，其中：

阿司匹林（乙酰水杨酸）：该药通过抑制环氧化酶介导的前列腺素的合成而抗血小板聚集，防止血栓形成引起的缺血性心脑血管病。对于 55-64 岁人群，每日口服 75mg 阿司匹林，应用两年，缺血性心脏事件风险减少 32%（23%-40%），脑卒中风险减少 16%（7%-25%）。

叶酸（Folic Acid，维生素 M）：在体内为同型半胱氨酸（HCY）甲基化转化为蛋氨酸过程中，提供甲基（5-甲基四氢叶酸），从而降低同型半胱氨酸水平，减少同型半胱氨酸对血管内皮细胞损伤等作用。55-64 岁人群日服 0.8mg 叶酸可使 HCY 水平下降 3mmol/L，缺血性心脏病事件风险减少 24%（15%-33%）。

辛伐他汀（Simvastatin）：口服吸收后水解为相应的 β 羟酸结构，该结构主要代谢产物为催化胆固醇合成早期限速酶-3 羟基甲基或二酰酶 A（HMG-CoA）还原酶的特异性抑制剂。辛伐他汀能极有效地降低总胆固醇、低密度脂蛋白（LDL）胆固醇、甘油三酯和极低密度脂蛋白胆固醇及升高高密度脂蛋白胆固醇的血浆浓度。Law 等

报道 55~64 岁人群每日口服辛伐他汀 40mg 或 80mg, 或者阿伐他汀 10mg, 2 年, 可使 LDL 胆固醇下降 1.8mmol/L(70mg/dl), IHD 事件风险减少 61% (51%-71%), 脑卒中风险减少 17% (9%-25%)。

雷米普利 (Ramipril): 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI), 雷米普利较其他血管紧张素转换酶抑制剂有更多的优点: 半衰期长, 更强的溶性, 更有效的抑制组织 ACE, 全面保护脏器 (心、肾等), 更强的增加缓激肽促进血管保护作用, 抑制血管平滑肌细胞生长、迁移及细胞外基质合成, 因此美国 FDA 批准将雷米普利用于降低心脑血管事件。HOPE (心梗结果预防评价) 研究: 9297 例冠状动脉疾病和至少伴有一个其他危险因素和糖尿病的患者, 随机接收雷米普利 10mg/d, 一年后即开始出现危险减少, 4.5 年后因组合终点 (心肌梗、卒中、死于心血管事件) 减少 22% ($P<0.001$), 总死亡率、心肌梗塞、心脏停搏、血管重建分别减少 16%、32%、37%、15%, 新发糖尿病下降 34% ($P<0.001$), 亚组分析提示不管是否有糖尿病、高血压、冠状动脉病或年龄大于 63 岁, 雷米普利均有良好作用, 独立的使危险下降, 且于血压下降无关。HOPE 研究还表明在血压下降 3/2mmHg, 中风危险性下降 32% (O'Keefe JH 等)。

本发明由于是复合制剂, 药物中的四种成分相互提携支持, 使药效得到大幅提升, 因而防治效果好, 不良反应少。本发明具有抗血小板功能、降低血浆同型半胱氨酸水平、降低血脂浓度和降低血压等综合作用, 可用于预防和治疗因动脉硬化而引起的心脑血管疾病, 适用于 55 岁以上防治冠心病、高血压症、高血脂症、糖尿病和脑中风的老人。每日 1-2 片, 口服。预测疗效: 可减少缺血性心脏病事件 $\geq 65\%$, 减少脑卒中事件 $\geq 60\%$ 。

本发明禁止用于胃及十二指肠溃疡、明显的出血倾向、对乙酰水杨酸类过敏、活动型肝炎或无法解释的持续转氨酶升高、血管神经性水肿、肾动脉狭窄、血流动力学相关的左心室流入、流出障碍及低血压患者。

具体实施方式

实施例 1：取阿司匹林 5000g、叶酸 50g、辛伐他汀 1000g、雷米普利 250g，加适量乳糖、糊精或羟甲基纤维素等，混合均匀，制成肠溶片剂 10 万粒，分装，灭菌。

实施例 2：取阿司匹林 7500g、叶酸 100g、辛伐他汀 2000g、雷米普利 500g，加适量乳糖、糊精或羟甲基纤维素等，混合均匀，制成肠溶片剂 10 万粒，分装，灭菌。

实施例 3：取阿司匹 10000g、叶酸 500g、辛伐他汀 4000g、雷米普利 1000g，加适量乳糖、糊精或羟甲基纤维素等，混合均匀，制成肠溶片剂 10 万粒，分装，灭菌。