

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016年10月13日 (13.10.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/161683 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/165 (2006.01) A61K 31/366 (2006.01)
A61K 31/765 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/078263
- (22) 国际申请日: 2015年5月5日 (05.05.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510167319.8 2015年4月9日 (09.04.2015) CN
- (71) 申请人: 兆科药业(广州)有限公司 (ZHAOKE PHARMACEUTICAL (GUANGZHOU) COMPANY LIMITED) [CN/CN]; 中国广东省广州市南沙区珠江工业园美德三路1号, Guangdong 511466 (CN)。
- (72) 发明人: 李小羿 (LI, Xiaoyi); 中国香港特别行政区新界沙田香港科学院科技大道西二号生物资讯中心110-111室, Hong Kong (CN)。戴向荣 (DAI, Xi-anrong); 中国安徽省合肥高新技术产业开发区, Anhui 230088 (CN)。叶文锐 (YE, Wenrui); 中国安徽省合肥高新技术产业开发区, Anhui 230088 (CN)。
- (74) 代理人: 北京集佳知识产权代理有限公司 (UNITALEN ATTORNEYS AT LAW); 中国北京市朝

阳区建国门外大街22号赛特广场7层, Beijing 100004 (CN)。

- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: STATIN PHARMACEUTICAL COMPOSITION, AND CAPSULE FORMULATION AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 一种他汀类药物组合物及胶囊制剂、其制备方法

(57) Abstract: Disclosed is a statin pharmaceutical composition, comprising components of the following mass fractions: 0.1-10% of statins, 0.01-5% colchicine and 85-98% polyethylene glycol 1000 vitamin E succinate. In the statin pharmaceutical composition, polyethylene glycol 1000 vitamin E succinate can inhibit P-glycoproteins in advance, and can prevent statins from interacting with colchicine by affecting P-glycoproteins, thereby reducing the gastrointestinal toxicity of colchicine and other toxicities. At the same time, polyethylene glycol 1000 vitamin E succinate improves the bioavailability of colchicine, reduces the therapeutically effective dose of colchicine, and further reduces the toxicity of colchicine.

(57) 摘要: 一种他汀类药物组合物, 包括以下质量分数的组分: 0.1~10%的他汀类药物、0.01~5%的秋水仙碱和85~98%的聚乙二醇1000维生素E琥珀酸酯。他汀类药物组合物中, 聚乙二醇1000维生素E琥珀酸酯能够事先抑制P-糖蛋白, 可以避免他汀类药物通过影响P-糖蛋白而与秋水仙碱发生相互作用, 从而降低了秋水仙碱的胃肠毒性以及其它毒性。同时, 聚乙二醇1000维生素E琥珀酸酯提高了秋水仙碱的生物利用度, 降低了秋水仙碱的治疗有效剂量, 进一步降低了秋水仙碱的毒性。



WO 2016/161683 A1

一种他汀类药物组合物及胶囊制剂、其制备方法

本申请要求于 2015 年 4 月 9 日提交中国专利局、申请号为 201510167319.8、发明名称为“一种他汀类药物组合物及胶囊制剂、其制备方法”的中国专利申请的优先权,其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明属于医药技术领域,尤其涉及一种他汀类药物组合物及胶囊制剂、其制备方法。

背景技术

心血管疾病泛指由于高脂血症、血液黏稠、动脉粥样硬化、高血压等所导致的心脏及全身组织发生缺血性或出血性疾病。是一种严重威胁人类,特别是50岁以上中老年人健康的常见病,全世界每年死于心脑血管疾病的人数高达1500万人,居各种死因首位。

他汀类药物是治疗心血管疾病的常用药物,但是现有的他汀类药物并不能针对性的纠正心血管疾病炎症的发生和发展。动脉粥样硬化斑块易于受损,使得中性粒细胞易于浸润,进而引起攻击性的炎症反应,导致斑块不稳定,增加了斑块增大和破裂的风险,因而增加了临床心血管疾病的风险。因此,针对性抑制斑块中中性粒细胞的功能可增加斑块的稳定性,进而减少心血管疾病的发生。

秋水仙碱被广泛用于痛风的治疗,而且其具有独特的抗炎作用,包括通过抑制微管蛋白来抑制中性粒细胞功能。

虽然秋水仙碱与他汀类药物合用可以增强治疗稳定型冠心病的效果,但是,秋水仙碱的治疗指数较窄,有效浓度(0.3~4ng/mL)与毒性浓度(>5ng/mL)间距较小,而且,秋水仙碱本身是P-糖蛋白的底物,在与P-糖蛋白抑制药物(包括红霉素、环孢素A、维拉帕米等)联用时可显著增加其在血液中的浓度,达到毒性浓度,诱发严重的不良反应,甚至某些食物(如西柚汁)也具有该作用。更为重要的是,胺碘酮、辛伐他汀和阿托伐他汀钙都可抑制P-糖蛋白,都可显著增加体内秋水仙碱浓度,进而使得秋水仙碱的肌肉毒性显著增强。因此,将他汀类药物与秋水仙碱联合使用作为长期用药时,保障联合用药的安全性是一个尤为重要的问题。

发明内容

本发明的目的在于提供一种他汀类药物组合物及胶囊制剂、其制备方法，本发明提供的他汀类药物组合物具有较低的毒性。

本发明提供一种他汀类药物组合物，包括以下质量分数的组分：

0.1~10%的他汀类药物、0.01~5%的秋水仙碱和 85~98%的聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯。

优选的，所述他汀类药物包括辛伐他汀、阿托伐他汀钙、普伐他汀钙和瑞舒伐他汀钙中的一种或几种。

优选的，所述他汀类药物包括辛伐他汀、阿托伐他汀钙和瑞舒伐他汀钙中的一种或几种；

所述他汀类药物的质量分数为 1~8%。

优选的，所述秋水仙碱的质量分数为 0.02~3%。

优选的，所述聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯的质量分数为 90~97%。

本发明提供一种胶囊制剂，包括内容物，所述内容物包括上述他汀类药物组合物和辅料。

优选的，所述辅料包括月桂酸聚乙二醇甘油酯、聚乙二醇 200、聚乙二醇 300、聚乙二醇 400、聚乙二醇 600、乙醇、丙二醇和辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯中的一种或几种；

所述辅料在所述内容物中的质量分数为 5~19%。

优选的，所述辅料包括聚乙二醇 200、丙二醇和辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯中的一种或几种；

所述辅料在所述内容物中的质量分数为 8~15%。

本发明提供一种胶囊制剂的制备方法，包括以下步骤：

A) 以质量分数计，将 80~90%的聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯和辅料混合，得到混和辅料，

B) 以质量分数计，将 0.1~10%的他汀类药物、0.01~5%的秋水仙碱与所述步骤 A) 得到的混和辅料混合，得到内容物；

C) 将所述步骤 B) 得到的内容物填充入胶囊，得到胶囊制剂。

-3-

优选的, 所述步骤 A) 中混合的温度为 38~80℃;

所述步骤 B) 中混合的温度为 38~80℃。

本发明提供了一种他汀类药物组合物, 包括以下质量分数的组分: 0.1~10%的他汀类药物、0.01~5%的秋水仙碱和 85~98%的聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯。本发明提供的他汀类药物组合物中, 聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯能够事先抑制 P-糖蛋白, 可以避免他汀类药物通过影响 P-糖蛋白而与秋水仙碱发生相互作用, 从而降低了秋水仙碱的胃肠毒性以及其它毒性。同时, 聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯提高了秋水仙碱的生物利用度, 降低了秋水仙碱的治疗有效剂量, 进一步降低了秋水仙碱的毒性。

具体实施方式

本发明提供了一种他汀类药物组合物, 包括以下质量分数的组分: 0.1~10%的他汀类药物、0.01~5%的秋水仙碱和 85~98%的聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯。

本发明提供的他汀类药物组合物中的聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯能够避免他汀类药物通过影响 P-糖蛋白而与秋水仙碱发生相互作用, 从而降低了秋水仙碱的胃肠毒性以及其它毒性。

本发明提供的他汀类药物组合物包括他汀类药物, 所述他汀类药物优选包括辛伐他汀、阿托伐他汀钙、普伐他汀钙和瑞舒伐他汀钙中的一种或几种, 更优选包括辛伐他汀、阿托伐他汀钙和瑞舒伐他汀钙中的一种或几种, 最优选包括辛伐他汀和/或阿托伐他汀钙; 所述他汀类药物在所述他汀类药物组合物中的质量分数为 0.1~10%, 优选为 1~8%, 更优选为 2~6%。

本发明提供的他汀类药物组合物包括秋水仙碱, 所述秋水仙碱在所述他汀类药物组合物中的质量分数为 0.01~5%, 优选为 0.02~3%, 更优选为 0.03~1%。

本发明提供的他汀类药物组合物包括聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯, 所述聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯在所述他汀类药物组合物中的质量分数为 85~98%, 优选为 90~97%, 更优选为 93~96%。在本发明中, 所述聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯被吸收入体内后能够被转化为维生

素 E，补充一定量的维生素 E 对稳定型冠心病患者是有益的。

本发明还提供了一种胶囊制剂，包括内容物，所述内容物由上述技术方案所述他汀类药物组合物和辅料制成，所述他汀类药物组合物为上述技术方案所述的他汀类药物组合物，在此不再赘述。

在本发明中，所述辅料包括月桂酸聚乙二醇甘油酯、聚乙二醇 200、聚乙二醇 300、聚乙二醇 400、聚乙二醇 600、乙醇、丙二醇和辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯中的一种或几种，优选为聚乙二醇 200、丙二醇和辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯中的一种或几种，更优选为聚乙二醇 200 和/或丙二醇；所述辅料在所述内容物中的质量分数优选为 5~19%，更优选为 8~15%，最优选为 9~13%。本发明采用上述配比的辅料与聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯结合，能够得到温度敏感性的胶囊制剂，使得胶囊内容物在室温条件下以固态形式呈现，在人体胃肠道内时，胶囊内容物转变为液态，有利于胶囊内容物的稳定和均匀性，同时也方便于胶囊的制备。最终使得胶囊制剂能够更安全和有效地治疗稳定型冠心病。

本发明提供的胶囊制剂还包括包覆内容物的胶囊，所述胶囊可以是硬胶囊也可以是软胶囊，优选采用硬胶囊，所述胶囊的型号优选为 000 号、00 号或 0 号。

本发明还提供了一种胶囊制剂的制备方法，包括以下步骤：

A) 以质量分数计，将 80~90% 的聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯和 5~19% 的辅料混合，得到混和辅料，

所述辅料包括月桂酸聚乙二醇甘油酯、聚乙二醇 200、聚乙二醇 300、聚乙二醇 400、聚乙二醇 600、乙醇、丙二醇和辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯中的一种或几种；

B) 以质量分数计，将 0.1~10% 的他汀类药物、0.01~5% 的秋水仙碱与所述步骤 A) 得到的混和辅料混合，得到内容物；

C) 将所述步骤 B) 得到的内容物填充入胶囊，得到胶囊制剂。

以质量分数计，本发明将 80~90% 的聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯和 5~19% 的辅料混合，得到混和辅料，本发明优选将所述聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯加热至液态，然后再将液态的聚乙二醇 1000 维生素 E

琥珀酸酯与辅料混合，得到混和辅料。本发明将聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯与辅料以一定的配比结合，制成一种温度敏感性的胶囊制剂，使得胶囊内容物在室温条件下以固态形式呈现，在人体胃肠道内时，胶囊内容物转变为液态；有利于胶囊内容物的稳定和均匀性，同时也方便于胶囊的制备。

在本发明中，所述聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯的来源与上述技术方案中聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯的来源一致，在此不再赘述；所述辅料的种类和来源与上述技术方案中所述的胶囊制剂中的辅料一致，在此不再赘述。在本发明中，所述聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯的质量分数为 80~90%，优选为 82~88%，更优选为 83~86%；所述辅料的质量分数为 5~19%，优选为 8~15%，更优选为 9~13%。

在本发明中，所述聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯的加热温度优选为 38~80℃，更优选为 40~70℃，最优选为 50~60℃；本发明对所述聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯的加热时间没有特殊的限制，能够将其融化至液态即可；所述聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯与辅料混合的温度优选为 38~80℃，更优选为 40~70℃，最优选为 50~60℃，本发明对所述聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯与辅料混合的时间没有特殊的限制，能够将两者混合均匀即可。

得到混和辅料后，以质量分数计，本发明将 0.1~10%的他汀类药物、0.01~5%的秋水仙碱与所述步骤 A) 得到的混和辅料混合，得到内容物，本发明优选将他汀类药物和秋水仙碱分别进行粉碎后，再与得到的混和辅料混合，得到内容物。在本发明中，所述他汀类药物和秋水仙碱的种类和来源与上述技术方案中他汀类药物和秋水仙碱的种类和来源一致，在此不再赘述。在本发明中，所述他汀类药物的质量分数为 0.1~10%，优选为 1~9%，更优选为 2~6%；所述秋水仙碱的质量分数为 0.01~5%，优选为 0.02~1%，更优选为 0.03~0.2%。本发明对所述他汀类药物和秋水仙碱粉碎的方法和粒径没有特殊的限制，采用本领域技术人员常用的粉碎方法即可。

在本发明中，所述他汀类药物、秋水仙碱和所述混和辅料混合的温度

优选为 38~80℃，更优选为 40~70℃，最优选为 50~60℃；本发明对所述他汀类药物、秋水仙碱和所述混和辅料混合的时间没有特殊的限制，能够将上述的物料混合均匀即可。

得到内容物后，本发明将所述内容物填充入胶囊，得到胶囊制剂，在本发明中，所述胶囊的种类和型号与上述技术方案中胶囊的种类和型号一致，在此不再赘述。本发明优选将得到的内容物填充入胶囊后，冷却至室温，得到胶囊制剂。本发明提供的胶囊制剂在室温（25℃）条件下，胶囊内的内容物呈固态，但在人体温度（37℃）条件下，内容物呈液态，有利于胶囊内容物的稳定和均匀性，同时也方便于胶囊的制备。

本发明提供了一种他汀类药物组合物，包括以下质量分数的组分：0.1~10%的他汀类药物、0.01~5%的秋水仙碱和 85~98%的聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯。本发明提供的他汀类药物组合物中，聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯能够事先抑制 P-糖蛋白，可以避免他汀类药物通过影响 P-糖蛋白而与秋水仙碱发生相互作用，从而降低了秋水仙碱的胃肠毒性以及其它毒性。同时，聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯提高了秋水仙碱的生物利用度，降低了秋水仙碱的治疗有效剂量，进一步降低了秋水仙碱的毒性。

进一步的，由于本发明提供的他汀类药物组合物中，治疗冠心病的有效成分他汀类药物和秋水仙碱并未发生改变，所以，本发明提供的他汀类药物组合物在降低了秋水仙碱毒性的同时，保持了对冠心病较好的治疗疗效。

本发明还提供了一种胶囊制剂及胶囊制剂的制备方法，本发明将聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯与辅料以一定的配比结合，制成一种温度敏感性的胶囊制剂，使得胶囊内容物在室温条件下以固态形式呈现，在人体胃肠道内时，胶囊内容物转变为液态；有利于胶囊内容物的稳定和均匀性，同时也方便于胶囊的制备。本发明提供的胶囊制剂还能够增加其用药顺应性和耐受性，最终安全有效的治疗稳定型冠心病患者。

为了进一步说明本发明，以下结合实施例对本发明提供的一种他汀类药物组合物及胶囊制剂、其制备方法进行详细描述，但不能将其理解为对

本发明保护范围的限定。

实施例 1 药代动力学实验 1

按照表 1 中的配方进行雌性大鼠药代动力学实验,表 1 为本发明实施例 1 的原料配比及给药量。实验动物为雌性大鼠 (180g~200g), 每组 6 只, 在给予受试品溶液后 15min、30min、45min、1h、1.5h、3h、4h、6h 和 24h 时间点分别采集 0.3ml 血样 (抗凝), 利用 HPLC 测定血浆中的秋水仙碱浓度, 计算药代动力学参数。实验结果如表 2 所示, 表 2 为本发明实施例 1 的药代动力学实验结果, 表 2 中记载的数据为各组实验数据的平均值 \pm 标准差。

表 1 本发明实施例 1 的原料配比及给药量

组别	受试品	溶媒	药物浓度 (mg/ml)	给药量 (mg/kg)
1	秋水仙碱	蒸馏水	1.25 mg/ml	5mg/kg
2	秋水仙碱	10%聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯溶液	1.25 mg/ml	5mg/kg
3	(1)秋水仙碱; (2)阿托伐他汀钙	蒸馏水	(1) 1.25 mg/ml; (2) 20 mg/ml	(1)5mg/kg; (2)80 mg/kg
4	(1)秋水仙碱; (2)阿托伐他汀钙	10%聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯溶液	(1) 1.25 mg/ml; (2) 20 mg/ml	(1)5mg/kg; (2)80mg/kg

表 2 本发明实施例 1 的药代动力学实验结果 (秋水仙碱浓度比较)

组别	t_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	AUC (h·ng/ml)
组别 1	0.25 \pm 0.01	36.9 \pm 7.5	30.5 \pm 6.5
组别 2	0.33 \pm 0.13	72.9 \pm 9.8 **	65.4 \pm 11.2**
组别 3	0.25 \pm 0.01	46.5 \pm 6.9 *	39.4 \pm 5.3*
组别 4	0.29 \pm 0.10	77.9 \pm 7.9 **	70.4 \pm 12.4*

注: *表示 p 值 <0.05 , **表示 p 值 <0.01 , 即与组别 1 相比, 两者差异具有统计学意义显著性。

结果表明, 与组别 1 (以蒸馏水为溶媒) 相比, 组别 2 和组别 4 (以 10%聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯为溶媒) 的秋水仙碱 C_{max} 和 AUC 均增加了约 100%; 而且虽然阿托伐他汀钙显著增加了秋水仙碱的 C_{max} 和 AUC (约 30%), 但是当以 10%聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯为溶媒时, 这种显著增加作用消失了。表明 10%聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯不但显著增加了秋水仙碱的生物利用度 (使得治疗有效剂量得以降

低), 还阻止了阿托伐他汀与秋水仙碱的相互作用(药代动力学方面)。

实施例 2 药代动力学实验 2

实验动物为 350g~400g 雄性大鼠, 每组 5 只, 均在麻醉状态下行胆管插管和颈动脉插管(实验过程维持麻醉状态), 分别采用如表 3 所示的 4 组药物对其进行尾静脉注射。具体给药方法为: 先注射给予聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯(以含 50%浓度丙二醇的生理盐水为溶媒), 30 min 后再给予秋水仙碱(以含 50%浓度丙二醇的生理盐水为溶媒)。在给予秋水仙碱后每隔 10 min 采集一次胆汁和血液(共 12 次), 测定胆汁和血浆中的秋水仙碱浓度, 计算药代动力学参数。结果如表 4 所示, 表 4 为本发明实施例 2 的大鼠胆汁和血浆中秋水仙碱的药代动力学参数。表 4 所示的结果表明, 聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯可显著减少秋水仙碱在胆汁中的分泌, 呈剂量依赖性, 最大减少幅度可达约 75%。

表 3 本发明实施例 2 的给药配方及给药量

组别	受试品	剂量
1	秋水仙碱	10 mg/kg
2	秋水仙碱+聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯	10 mg/kg + 2 mg/kg
3	秋水仙碱+聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯	10 mg/kg + 10 mg/kg
4	秋水仙碱+聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯	10 mg/kg + 50 mg/kg

表 4 本发明实施例 2 的大鼠胆汁和血浆中秋水仙碱药代动力学参数

		组别 1	组别 2	组别 3	组别 4
胆汁	C _{max} (µg/µl)	2.5 ± 0.3	2.15 ± 0.24	1.29 ± 0.21**	0.63 ± 0.12**
	CL (ml/min·kg)	11.3 ± 0.34	10.5 ± 0.45	6.9 ± 0.69**	3.5 ± 0.34 **
血浆	C _{max} (µg/ml)	5.98 ± 0.23	6.14 ± 0.54	7.31 ± 0.43**	8.56 ± 0.56**
AUC(胆汁)/AUC(血浆)比值		178.5 ± 7.8	164.3 ± 4.5	89.5 ± 5.6 **	59.4 ± 4.8**

注: CL 表示清除率, **表示与组别 1 相比, p 值<0.01。

实施例 3 大鼠腹泻实验

实验动物为 300g~350g 雄性大鼠, 每组 5 只, 按照表 5 中的给药方案给药。表 5 为本发明实施例 3 的给药配方及给药量。具体给药方法为: 先尾静脉注射给予聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯(以含 50%浓度丙二醇的生理盐水为溶媒), 10 min 后再尾静脉注射给予秋水仙碱(以含 50%浓度丙二醇的生理盐水为溶媒)。

在给药前、给药后第二天记录大鼠的粪便形状并评分, 腹泻评价标准

为：0分（正常粪便）；1分（轻度，湿软粪便）；2分（中度，未成形液态粪便，伴有小粪便颗粒）；3分（重度，未成形液态粪便，未见小粪便颗粒，肛周染有粪便颜色）。

结果如表6所示，表6为本发明实施例3中大鼠的腹泻评分。如表6所示的结果表明，与单用秋水仙碱相比，聚乙二醇1000维生素E琥珀酸酯给药组的大鼠腹泻评分呈剂量依赖性减少，最大减少幅度可达约50%，从重度减少为轻中度。

表5 本发明实施例3的给药配方及给药量

组别	受试品	剂量
1	秋水仙碱	0.7 mg/kg
2	秋水仙碱 + 聚乙二醇1000 维生素E琥珀酸酯	0.7 mg/kg + 5 mg/kg
3	秋水仙碱 + 聚乙二醇1000 维生素E琥珀酸酯	0.7 mg/kg + 20 mg/kg
4	秋水仙碱 + 聚乙二醇1000 维生素E琥珀酸酯	0.7 mg/kg + 80 mg/kg

表6 本发明实施例3中大鼠腹泻评分

	给药前	给药后第二天
组别1	0	3 ± 0
组别2	0	2.8 ± 0.45
组别3	0	2.2 ± 0.45**
组别4	0	1.4 ± 0.55**

注：**表示，与组别1相比，p值<0.01。

实施例4 胶囊制剂的制备

表7 本发明实施例4中胶囊制剂的配方

秋水仙碱	0.3 g
阿托伐他汀钙	40 g
聚乙二醇1000 维生素E琥珀酸酯	850 g
丙二醇	100 g

先在60℃条件下融化聚乙二醇1000 维生素E琥珀酸酯，再加入丙二醇，混匀10 min（在60℃条件下），然后再加入秋水仙碱和阿托伐他汀钙（事先经过粉碎）并混匀30min（在60℃条件下，呈液态），最后填充入000号硬胶囊中，制成1000粒胶囊，冷却至室温时胶囊内容物为固态。

实施例5 胶囊制剂的制备

表8 本发明实施例5中胶囊制剂的配方

秋水仙碱	0.3 g
瑞舒伐他汀钙	20 g

-10-

聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯	850 g
聚乙二醇 200	100 g

先在 60℃ 条件下熔化聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯, 再加入聚乙二醇 200, 混匀 10 min (在 60℃ 条件下), 然后再加入秋水仙碱和瑞舒伐他汀钙 (事先经过粉碎) 并混匀 30 min (在 60℃ 条件下, 呈液态), 最后填充入 000 号硬胶囊中, 制成 1000 粒胶囊, 冷却至室温时胶囊内容物为固态。

实施例 6 秋水仙碱辛伐他汀复方胶囊的制备

表 9 本发明实施例 6 中胶囊制剂的配方

秋水仙碱	0.3 g
辛伐他汀	40 g
聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯	800 g
辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯	150 g

先在 60℃ 条件下熔化聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯, 再加入辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯, 混匀 10 min (在 60℃ 条件下), 然后再加入秋水仙碱和辛伐他汀 (事先经过粉碎) 并混匀 30 min (在 60℃ 条件下, 呈液态), 最后填充入 000 号硬胶囊中, 制成 1000 粒胶囊, 冷却至室温时胶囊内容物为固态。

以上所述仅是本发明的优选实施方式, 应当指出, 对于本技术领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明原理的前提下, 还可以做出若干改进和润饰, 这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

权 利 要 求

1、一种他汀类药物组合物，包括以下质量分数的组分：

0.1~10%的他汀类药物、0.01~5%的秋水仙碱和 85~98%的聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯。

2、根据权利要求 1 所述的他汀类药物组合物，其特征在于，所述他汀类药物包括辛伐他汀、阿托伐他汀钙、普伐他汀钙和瑞舒伐他汀钙中的一种或几种。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的他汀类药物组合物，其特征在于，所述他汀类药物包括辛伐他汀、阿托伐他汀钙和瑞舒伐他汀钙中的一种或几种；

所述他汀类药物的质量分数为 1~8%。

4、根据权利要求 1 或 2 所述的他汀类药物组合物，其特征在于，所述秋水仙碱的质量分数为 0.02~3%。

5、根据权利要求 1 或 2 所述的他汀类药物组合物，其特征在于，所述聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯的质量分数为 90~97%。

6、一种胶囊制剂，包括内容物，所述内容物包括如权利要求 1~5 任一项所述的他汀类药物组合物和辅料。

7、根据权利要求 6 所述的胶囊制剂，其特征在于，所述辅料包括月桂酸聚乙二醇甘油酯、聚乙二醇 200、聚乙二醇 300、聚乙二醇 400、聚乙二醇 600、乙醇、丙二醇和辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯中的一种或几种；

所述辅料在所述内容物中的质量分数为 5~19%。

8、根据权利要求 6 所述的胶囊制剂，其特征在于，所述辅料包括聚乙二醇 200、丙二醇和辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯中的一种或几种；

所述辅料在所述内容物中的质量分数为 8~15%。

9、一种胶囊制剂的制备方法，包括以下步骤：

A) 以质量分数计，将 80~90%的聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯和辅料混合，得到混和辅料，

B) 以质量分数计，将 0.1~10%的他汀类药物、0.01~5%的秋水仙碱

—12—

与所述步骤 A) 得到的混和辅料混合, 得到内容物;

C) 将所述步骤 B) 得到的内容物填充入胶囊, 得到胶囊制剂。

10、根据权利要求 9 所述的胶囊制剂, 其特征在于, 所述步骤 A) 中混合的温度为 38~80℃;

所述步骤 B) 中混合的温度为 38~80℃。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/078263

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/165 (2006.01) i; A61K 31/765 (2006.01) i; A61K 31/366 (2006.01) i; A61K 9/48 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/-; A61K 9/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI; EPODOC; CNKI; CNPAT; GOOGLE; Scholar; ISI Web of Knowledge: colchicine, TPGS, statin, Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Pglycoprotein

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HUANG, Congwu et al., "Synergistic effects of colchicine combined with atorvastatin in rats with hyperlipidemia" <i>Lipids in Health and Disease</i> , no.67, volume 13, 31 December 2014 (31.12.2014) pages 1-6	1-10
Y	YU, Yongxin et al., "Development on application of Polyethylene 1000 Vitamin E and Succinate" <i>Shenyang Pharmaceutical University Journal</i> , no. 6, volume 23, 30 June 2006 (30.06.2006) pages 407-412	1-10
A	LI, Yi et al., "Application of colchicine on angiocardopathy" <i>Chinese Circulation Journal</i> , no.7, volume 28, 30 November 2013 (30.11.2013), pages 558-559	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
22 December 2015

Date of mailing of the international search report
12 January 2016

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer
CUI, Chuanming
Telephone No. (86-10) 62413775

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/078263

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/165(2006.01)i; A61K 31/765(2006.01)i; A61K 31/366(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K31/-; A61K9/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI; EPODOC; CNKI; CNPAT; GOOGLE Scholar; ISI Web of Knowledge:他汀, 秋水仙碱, 维生素E琥珀酸酯, P-糖蛋白, colchicine, TPGS, statin, Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, P-glycoprotein</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>HUANG, Congwu等. "Synergistic effects of colchicine combined with atorvastatin in rats with hyperlipidemia" Lipids in Health and Disease, 第13卷, 第67期, 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31), 第1-6页</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>于永新等. "聚乙二醇1000 维生素E 琥珀酸酯应用进展" 沈阳药科大学学报, 第23卷, 第6期, 2006年 6月 30日 (2006 - 06 - 30), 第407-412页</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>李艺 等. "秋水仙碱在心血管疾病中的作用" 中国循环杂志, 第28卷, 第7期, 2013年 11月 30日 (2013 - 11 - 30), 第558-559页</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	HUANG, Congwu等. "Synergistic effects of colchicine combined with atorvastatin in rats with hyperlipidemia" Lipids in Health and Disease, 第13卷, 第67期, 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31), 第1-6页	1-10	Y	于永新等. "聚乙二醇1000 维生素E 琥珀酸酯应用进展" 沈阳药科大学学报, 第23卷, 第6期, 2006年 6月 30日 (2006 - 06 - 30), 第407-412页	1-10	A	李艺 等. "秋水仙碱在心血管疾病中的作用" 中国循环杂志, 第28卷, 第7期, 2013年 11月 30日 (2013 - 11 - 30), 第558-559页	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
Y	HUANG, Congwu等. "Synergistic effects of colchicine combined with atorvastatin in rats with hyperlipidemia" Lipids in Health and Disease, 第13卷, 第67期, 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31), 第1-6页	1-10												
Y	于永新等. "聚乙二醇1000 维生素E 琥珀酸酯应用进展" 沈阳药科大学学报, 第23卷, 第6期, 2006年 6月 30日 (2006 - 06 - 30), 第407-412页	1-10												
A	李艺 等. "秋水仙碱在心血管疾病中的作用" 中国循环杂志, 第28卷, 第7期, 2013年 11月 30日 (2013 - 11 - 30), 第558-559页	1-10												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <table border="0"> <tr> <td>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</td> <td>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</td> </tr> <tr> <td>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</td> <td>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</td> <td>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</td> <td>"&" 同族专利的文件</td> </tr> <tr> <td>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</td> <td></td> </tr> </table>			"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件	"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性	"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性	"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	"&" 同族专利的文件	"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件			
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件													
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性													
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性													
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	"&" 同族专利的文件													
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件														
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期													
2015年 12月 22日	2016年 1月 12日													
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员													
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	崔传明													
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)62413775													