[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/33 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680011663.7

[43] 公开日 2008 年 6 月 25 日

[11] 公开号 CN 101208083A

[22] 申请日 2006.3.8
[21] 申请号 200680011663.7
[30] 优先权
[32] 2005. 3. 8 [33] US [31] 60/659,099
[86] 国际申请 PCT/US2006/008404 2006.3.8
[87] 国际公布 WO2006/096806 英 2006.9.14
[85] 进入国家阶段日期 2007.10.10
[71] 申请人 瑞莱恩特医药品有限公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 阿卜杜勒·法齐 乔治·博博泰斯
肖芭·查格姆
[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司
代理人 高龙鑫
权利要求书 2 页 说明书 24 页

[54] 发明名称

利用他汀和 Omega－3 脂肪酸治疗及其组合产品

[57] 摘要

一种单位剂型的药物组合物，其包括基本上均相的溶液，该溶液包括基本溶解在溶剂系统中的他汀，该溶剂系统包括天然或合成的 omega－3 脂肪酸或药物学可接受的酯、衍生物、结合物、前体或其盐、或其混合物，其中所述溶剂系统中不溶解的他汀少于 10％。

1. 单位剂型的药物组合物，其包括基本上均相的溶液，所述溶液包括基本溶解在溶剂系统中的他汀，所述溶剂系统包括天然或合成的 omega-3 脂肪酸或其药学可接受的酯、其衍生物、其结合物、其前体或其盐、或它们的混合物，其中所述溶剂系统中不溶解的他汀少于 10%。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述他汀和 omega-3 脂肪酸是该药物组合物中的唯一活性成分。

3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述溶剂系统进一步包括至少一种增溶剂，其占溶剂系统总重量的 50 wt%或更少。

4. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其中所述的至少一种增溶剂包括亲水溶剂。

5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物，其中所述亲水溶剂占溶剂系统总重量的 20 wt%或更少。

6. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其中所述的至少一种增溶剂包括表面活性剂。

7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物，其中所述表面活性剂占溶剂系统总重量的 20 wt %或更少。

8. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其中所述的至少一种增溶剂包括亲水溶剂和表面活性剂。

9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物，其中所述亲水溶剂和表面活性剂共占溶剂系统总重量的 20 wt%或更少。

10. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中当所述药物组合物于室温和 60%的相对湿度下储存至少一个月时，从溶液中析出的他汀不多于 10%。

11. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述他汀是斯伐他汀。

12. 单位剂型的药物组合物，其包括他汀和天然或合成的 omega-3 脂肪酸或其药学可接受的酯、其衍生物、其结合物、其前体或其盐、或它们的混合物，其中在室温和 60%的相对湿度保存一个月后，组合物中在起始测量时间（t_0）的起始他汀量至少能够保留 90%。

13. 治疗患有一种或多种以下疾病的患者的方法：高甘油三酯血症、

高胆固醇血症、冠心病（CHD）、心脏衰竭、心律失常、缺血性痴呆、高血压、凝血相关疾病、肾病、视网膜病变、认知障碍、自身免疫疾病、炎性疾病、代谢综合症、血管疾病、动脉粥样硬化性疾病及其相关疾病，所述方法包括给予所述患者如权利要求 1 所述的药物组合物。

14.根据权利要求 13 所述的方法，其中在第一次对患者施用所述药物组合物之前，患者的甘油三酯水平为约 200 至约 499 mg/dl。

15.根据权利要求 13 所述的方法，其中在第一次对患者施用所述药物组合物之前，患者的甘油三酯水平高于 499 mg/dl。

16.根据权利要求 13 所述的方法，其中在第一次对患者施用所述药物组合物之前，患者的甘油三酯水平为约 150 至约 199 mg/dl。

17.治疗和/或预防和/或减少患者心脏疾病和/或心血管疾病和/或血管疾病和/或综合症的方法，其包括给予所述患者如权利要求 1 所述的药物组合物。

18.根据权利要求 17 所述的方法，其中在第一次对患者施用所述药物组合物之前，患者的甘油三酯水平为约 200 至约 499 mg/dl。

19.根据权利要求 17 所述的方法，其中在第一次对患者施用所述药物组合物之前，患者的甘油三酯水平高于 499 mg/dl。

20.根据权利要求 17 所述的方法，其中在第一次对患者施用所述药物组合物之前，患者的甘油三酯水平为约 150 至约 199 mg/dl。

利用他汀和 Omega-3 脂肪酸治疗及其组合产品

本申请要求 2005 年 3 月 8 日申请的临时专利申请 60/659,099 的优先权。在此通过引用的方式将该临时申请的全部内容并入本文。

技术领域

本发明涉及一种方法，该方法使用单位剂型的他汀类和 omega-3 脂肪酸组合治疗患高甘油三酯血症、高胆固醇血症、冠心病（CHD）、心脏衰竭、心律失常、缺血性痴呆(ischemic dementia)、高血压、凝血相关疾病、肾病、视网膜病变、认知障碍、自身免疫疾病、炎性疾病、代谢综合症、血管疾病、动脉粥样硬化性疾病及其相关疾病的患者，治疗和/或预防和/或减少心脏疾病和/或心血管疾病和/或血管疾病和/或综合症。本发明还涉及他汀和 omega-3 脂肪酸的单一施用组合产品。

背景技术

在人类中，胆固醇和甘油三酯是血流中脂蛋白复合物的一部分，而且可以通过超速离心法分为高密度脂蛋白(HDL)部分、中密度脂蛋白(IDL)部分、低密度脂蛋白(LDL)和极低密度脂蛋白(VLDL)部分。胆固醇和甘油三酯在肝中合成，并入 VLDL，释放到血浆中。高水平的总胆固醇（total-C）、LDL-C、和载脂蛋白 B(LDL-C 和 VLDL-C 的膜复合体)会导致人类的动脉粥样硬化症，还会降低 HDL-C 及其转移复合体(载脂蛋白 A)的水平，其与动脉粥样硬化症的发生有关。而且，人类的心血管发病率和死亡率与总胆固醇和 LDL-C 水平成正比，且与 HDL-C 水平而成反比。另外，研究人员发现非 HDL 胆固醇是高甘油三酯血症、血管疾病、动脉粥样硬化病及其相关疾病的重要指标。事实上，最近降低非 HDL 胆固醇已被视为 NCEP ATP III 的治疗目标。

如他汀类和 omega-3 脂肪酸的试剂已经用于治疗心肌梗塞（MI）后和成年人高胆固醇症以及高甘油三酯症的内源性高脂血症，这些病症通常被归类为“心血管疾病”。

例如，他汀类，其为 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶的

抑制剂，已经用于治疗高血脂症和动脉粥样硬化。典型地，他汀的单一治疗已经用于治疗胆固醇水平，尤其是当患者不处于可接受的 LDL-C 水平时。他汀类抑制 HMG-CoA 还原酶，后者控制体内胆固醇生产的速率。他汀通过减慢胆固醇的生产和提高肝脏去除已经存在于血液中的 LDL-胆固醇的能力来降低胆固醇。因此，他汀类的主要作用是降低 LDL-胆固醇的水平。已证明他汀类可将 CHD 的危险降低大约三分之一。然而，他汀类对 TG-HDL 轴仅具有一般效果。

海洋生物油，通常也称为鱼油，是两种 omega-3 脂肪酸的良好来源，所述 omega-3 脂肪酸为二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)，其可调节脂代谢。已发现 Omega-3 脂肪酸对心血管疾病，特别是轻度高血压、高甘油三酯血症的风险因子和对凝血因子 VII 磷脂复合物的活性有有益效果。Omega-3 脂肪酸降低血清甘油三酸酯，增加血清 HDL 胆固醇，降低收缩压和舒张压以及脉搏率，并且降低血液凝血因子 VII-磷脂复合物的活性。而且，omega-3 脂肪酸似乎有良好的耐受性，不会引起任何严重的副作用。

omega-3 脂肪酸的一种形式是由含有 DHA 和 EPA 的鱼油获得的 omega-3 长链多不饱和脂肪酸的浓缩物，而且以 Omacor®的商标出售。该形式的 omega-3 脂肪酸在例如美国专利 5,502,077、5,656,667 和 5,698,594 中有所描述，在此通过引用的方式将所有这些专利的全部内容并入本文。

高胆固醇血症或混合型血脂异常的患者经常呈现出 LDL 胆固醇大于 190 mg/dl，且甘油三酸酯水平为 200 mg/dl 或以上的血液水平。在患有混合型血脂异常症或高胆固醇血症且甘油三酯增加或没有增加的患者中，利用食疗或单一药物治疗不总是足以将 LDL 胆固醇和甘油三酸酯降低至目标值。在这些患者中，抗血脂异常剂和 omega-3 脂肪酸的互补组合治疗可能是理想的。

研究已检测了鱼油和他汀治疗的效果。一项研究发现鱼油和洛伐他汀（lovastatin）会增加血浆 LDL 胆固醇和 VLDL 胆固醇。Saify 等人 *Pakistan J. of Pharm. Sci.* (2003) 16(2): 1-8。

Nakamura 等人研究了纯化的 EPA 和他汀类对高脂血症患者的效果。对于甘油三酯基线水平为 2.07 mmol/l（约 182 mg/dl）且已经过普伐他汀

（pravastatin）5-20 mg/天或斯伐他汀（simvastatin）5 mg/天治疗的患者，再用纯化的（>90%）EPA 乙酯以 900 mg/天或 1800 mg/天治疗 3 个月。据报道，与基线单一治疗相比，组合治疗显著降低了甘油三酯水平，并显著提高了 HDL-C 水平。对于 LDL-C 水平没有报道。Nakamura 等人，*Int. J. Clin. Lab Res.* 29:22- 25 (1999)。

Davidson 等人研究了海洋生物油和斯伐他汀对混合型高脂血症患者的效果。用 10 mg/天的斯伐他汀和安慰剂、7.2 g/天的海洋生物油（SuperEPA®1200）和安慰剂、或斯伐他汀和 SuperEPA®的组合治疗甘油三酯基线水平为 274.7mg/dl 至 336.8mg/dl 的患者达 12 周。该研究中使用的 7.2 g 海洋生物油中的 omega-3 脂肪酸含量为 3.6 g， EPA/DHA 的比例为 1.5。与单独使用海洋生物油相比，组合治疗显著提高了 HDL-C 水平。另外，组合治疗也显著降低了甘油三酯和非 HDL-C 的水平。然而，据报道，与单独使用斯伐他汀的治疗相比，非 HDL-C 在组合治疗中减少的程度较小。Davidson 等人，*Am J Cardiol* (1997) 80: 797-798。

Hong 等人研究了鱼油和斯伐他汀对冠心病和混合型血脂异常患者的效果。对甘油三酯基线水平为 292.8mg/dl 或 269.5 mg/dl 的患者首先使用斯伐他汀以 10-20 mg/天治疗 6-12 周。其后，用斯伐他汀和安慰剂或斯伐他汀和 3 g/天鱼油（Meilekang™）治疗所述患者。与基线和安慰剂相比，组合治疗显著降低了甘油三酯水平。另外，与基线相比，组合治疗在数值上提高了 HDL-C 水平，并且在数值上降低了 LDL-C 水平。然而，HDL-C 和 LDL-C 水平的变化不具有统计学显著性。Hong 等人，*Chin. Med. Sci. J.* 19:145- 49 (2004) 。

Contacos 等人研究了鱼油和普伐他汀对混合型高脂血症患者的效果。对甘油三酯基线水平为 4.6 至 5.5 mmol/l（404 至 483 mg/dl）的患者首先使用 40 mg/天的普伐他汀、6g/天的鱼油（Himega™，含 3g 的 omega-3 脂肪酸，EPA/DHA 比例为 2:1）或安慰剂治疗 6 周。其后，使用普伐他汀和鱼油对所有患者再治疗 12 周。使用普伐他汀的最始治疗显著地降低了 LDL-C 水平。普伐他汀和鱼油的组合治疗也显著降低了甘油三酯和 LDL-C 水平。然而在普伐他汀单一治疗中加入鱼油仅导致 LDL-C 水平数值上的增加，此增加不具有统计学显著性。单独使用鱼油治疗显著降低了甘油三

酯水平，但提高了 LDL-C 水平。与单独使用鱼油相比（但不与基线相比），本组中的组合治疗显著降低了 LDL-C 水平。Contacos 等人，*Arterioscl. Thromb.* 13:1755-62 (1993)。

Singer 研究了鱼油和氟伐他汀（fluvastatin）对混合型高脂血症患者的效果。对基线甘油三酯水平为 258mg/dl 的患者首先使用氟伐他汀以 40 mg/天治疗 2 个月，此后，用鱼油（18%EPA 和 12%DHA）以 3 g/天再治疗 2 个月。其后，在最后 2 个月单独用氟伐他汀继续治疗所述患者。氟伐他汀单一治疗显著降低了甘油三酯和 LDL-C 水平，并且显著提高了 HDL-C 水平。与单独使用氟伐他汀相比，组合治疗显著降低了甘油三酯和 LDL-C 水平，并且导致了甘油三酯和 LDL-C 水平在数值上的额外降低。与单一治疗相比，组合治疗在数值上提高了 HDL-C 水平，尽管使用组合治疗对 HDL-C 水平的提高不具有统计学显著性。Singer, *Prost. Leukotr. Ess. Fatty Acids* 72:379-80 (2005)。

Liu 等人研究了鱼油和斯伐他汀对高脂血症患者的效果。对甘油三酯基线水平为 1.54 至 1.75 mmol/l（约 136 至 154 mg/dl）的患者用 10 mg/天的斯伐他汀、9.2g/天的鱼油（Eskimo-3）或斯伐他汀和 Eskimo-3 的组合治疗 12 周。所述鱼油含有 18%EPA、12%DHA 和总共 38%的 omega-3 脂肪酸。与基线相比，组合治疗显著降低了甘油三酯和 LDL-C 水平，显著提高了 HDL-C 水平，并且与单独使用斯伐他汀相比，其显著降低了甘油三酯水平。Liu 等人，*Nutrition Research* 23 (2003) 1027- 1034。

另一项研究总结出在肾脏移植后的血脂异常症中，在餐后进行低剂量普伐他汀和鱼油组合治疗可以更有效地改变肾脏移植后的血脂谱。Grekas 等人，*Nephron* (2001) 88: 329-333。一篇文章概述了用于血脂异常症的组合药物治疗，包括每天使用他汀类和 3-7 mg 鱼油的组合。该研究显示出与单独使用他汀的患者相比，所述组合治疗可以进一步降低甘油三酯、总胆固醇和载脂蛋白 E 水平。Alaswad 等人 *Curr. Atheroscler. Rep.* (1999) 1: 44-49。在另一项研究中，发现食用鱼油和洛伐他汀的组合可以降低极低密度脂蛋白（VLDL）和低密度脂蛋白（LDL）。Huff 等人，*Arterosclerosis and Thrombosis*, 12(8): 901-910 (August 1992)。

其他研究调查了他汀类在与 omega-3 脂肪酸组合施用中的效果，总结

出富含 omega-3 脂肪酸的饮食提高了斯伐他汀降低胆固醇的效果，抵消了斯伐他汀的空腹胰岛素升高效果，并且不会降低 β 胡萝卜素和泛醇 10 的血清水平。JuIa 等人，*JAMA* 287 (5) 598-605 (February 6, 2002)。另一项研究显示出通过使用 EPA 和 DHA 以及他汀类(例如斯伐他汀)而增加硫代巴比妥酸-丙二醛复合物（hiobarbituric acid-malondialdehyde complex，TBA-MDA）不会影响该结果。Grundt 等人，*Eur. J of Clin. Nutr.* (2003) 57: 793-800。

美国专利 6,720,001 公开了一种稳定的用于递送多功能药物的药用水包油型乳剂，其包含所述药物、水相、油相和乳化剂。他汀类被列在所要求保护的可能的多功能药物中，鱼油被列在所要求保护的用于油相的 7 个任选的组分之一。而且，美国专利申请（公开号：2002/0077317）要求保护他汀与多不饱和脂肪酸（PUFAs）（EPA 和 DHA）的组合物，而美国专利申请（公开号：2003/0170643）要求保护一种治疗患者的方法，其通过给予一种能降低 apoB 和/或包含 apoB 的脂蛋白和/或导致动脉粥样化的脂蛋白组分的血浆浓度的治疗剂，通过使用鱼油与他汀类的组合刺激 post-ER 预分泌蛋白水解(PERPP)来治疗患者的方法，所述他汀类例如是普伐他汀、洛伐他汀、斯伐他汀、阿托伐他汀（atorvastatin）、氟伐他汀和西立伐他汀（cerivastatin）

也研究了他汀类和浓缩的 omega-3 脂肪酸，特别是 Omacor® omega-3 酸的效果。例如，Hansen 等人研究了洛伐他汀（40 mg/天）与鱼油浓缩物（6 g/天 Omacor® omega-3 酸）组合对高胆固醇症患者的效果。用 Omacor® 以 6 g/天对甘油三酯基线水平为 1.66 mmol/l（约 146 mg/dl）的患者治疗 6 周，其后使用洛伐他汀以 40mg/天再治疗 6 周，再用 Omacor®和洛伐他汀组合治疗最后 6 周。洛伐他汀单一治疗导致 HDL-C 水平的显著提高，甘油三酯和 LDL-C 水平的显著降低。在组合治疗后，甘油三酯和 LDL-C 水平进一步显著降低。Hansen 等人，*Arteriosclerosis and Thrombosis* 14(2): 223-229 (February 1994)。

Nordoy 等人研究了阿托伐他汀和 omega-3 脂肪酸对高脂血症患者的效果。用阿托伐他汀以 10 mg/天对甘油三酯基线水平为 3.84 mmol/l（大约 337 mg/dl）或 4.22 mmol/l（约 371 mg/dl）的患者治疗 5 周，其后，用 2g/

天 Omacor®或安慰剂补充阿托伐他汀治疗再治疗 5 周。与基线相比，阿托伐他汀单一治疗显示出显著地提高了 HDL-C 水平，且显著地降低了甘油三酯和 LDL-C 水平。与单独使用阿托伐他汀相比，组合治疗进一步提高了 HDL-C 水平。与阿托伐他汀单一治疗相比，组合治疗在数值上进一步略微降低了甘油三酯和 LDL-C 水平；然而，所述降低是不明显的，甘油三酯和 LDL-C 水平在数值上的减少小于用“阿托伐他汀+安慰剂”组获得的减少。该研究总结出在他汀类（例如阿托伐他汀）治疗中加入 omega-3 脂肪酸是治疗混合型高脂血症的有效替代方法，因为所述脂肪酸进一步提高了 HDL-C 并且降低了收缩压。Nordoy 等人， *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* (2001) 11: 7-16。

Salvi 等人研究了 Omacor®和斯伐他汀对家族性高胆固醇血症患者的效果。对甘油三酯基线水平为 1.355 mmol/l（约 119mg/dl）且已经用 20-40 mg/天的斯伐他汀治疗的患者，再用 Omacor®以 6 g/天治疗 4 周。经显示，与基线单一治疗相比，在 2 周后，组合治疗显著地降低了甘油三酯和 LDL-C 水平。Salvi 等人，Curr. Ther. Res. 53:717-21 (1993)。另一项研究调查了 omega-3 脂肪酸（2 g Omacor®omega-3 酸，每天 2 次）用于治疗具有已经用斯伐他汀治疗且已确定患有 CHD 和 IIb 型高脂血症的患者的效果。该研究总结出所述 Omacor®omega-3 脂肪酸在降低已服用斯伐他汀的患者的血清甘油三酯水平方面是有效的。Bhatnagar 等人，Eur. Heart J Supplements (2001) 4 (Suppl. D): D53-D58。

Chan 等人研究了空腹状态下阿托伐他汀（40 mg/天）和鱼油（4 Omacor®omega-3 酸胶囊，在晚上口服，4g/天）对患有血脂异常症的肥胖、胰岛素耐受患者进行组合治疗。用 40 mg/天的阿托伐他汀和安慰剂；4g/天的 Omacor®和安慰剂；阿托伐他汀和 Omacor®的组合；或安慰剂的组合对甘油三酯基线水平为 1.7 至 2.0 mmol/l(约 150 至 170 mg/dl)的患者治疗 6 周。与安慰剂组比较，组合治疗显著降低了甘油三酯、非 HDL-C 和 LDL-C 水平，并且显著提高了 HDL-C 水平。Chan 等人，*Diabetes*, 51: 2377-2386 (Aug. 2002)。另一篇文章研究了阿托伐他汀（40 mg/天）和鱼油（4 g/天 Omacor®omega-3 酸，晚上服用）对患有血脂异常症和胰岛素耐受的肥胖人群的作用。所述治疗组在晚上接受安慰剂、阿托伐他汀、Omacor®omega-3

酸或其组合。该文章总结出他汀类和鱼油的组合治疗可能是用于矫正肥胖人群中血脂异常症的最佳方法。

Chan 等人，*Eur. J of Clin. Invest.* (2002) 32: 429- 436。另一篇文章研究了阿托伐他汀（40 mg/天）和鱼油（4 g/天 Omacor®omega-3 酸，晚上服用）对患血脂异常症的肥胖个体中高敏感性 C 反应蛋白的血浆浓度的作用。该文章总结出尽管鱼油补充对血浆 hs-CRP 没有作用，但向他汀类中加入鱼油可以进一步通过促进血浆甘油三酯的降低和 HDL-C 的提高来优化脂质调节作用。Chan 等人，*Clinical Chemistry* (2002) 48(6): 877-883。

Nordoy 等人研究了 omega-3 脂肪酸（3.6 g/天经 4 g/天的 Omacor®omega-3 酸）和斯伐他汀（20 mg/天）对患有混合型高脂血症患者的作用。该研究总结出补充脂肪酸降低了止血风险，并显著降低餐后高脂血症。Nordoy 等人，*Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* (2000) 20:259-265。

Nordoy 等人还研究了斯伐他汀和 omega-3 脂肪酸治疗患有高脂血症患者的功效和安全性。Nordoy 等人， *J. of Internal Medicine*, 243:163-170 (1998)。用 20 mg/天的斯伐他汀或安慰剂对甘油三酯基线水平为 2.76 mmol/l（约 243 mg/dl）或 3.03 mmol/l（约 266 mg/dl）的患者治疗 5 周，然后，用斯伐他汀以 20 mg/天对所有患者再治疗 5 周。其后，用 4 g/天的 Omacor®或安慰剂对患者再治疗 5 周。用 omega-3 脂肪酸与斯伐他汀给药会导致血清总胆固醇和甘油三酯水平适度降低。与基线单一治疗相比，添加 Omacor®会略微降低 HDL-C 水平，且略微提高 LDL-C 水平。

Duttington 等人调查了 Omacor®omega-3 酸和斯伐他汀的组合在确诊冠心病和长期高甘油三酯症的患者中的功效、安全性和耐受性。在双盲试验中，用 10-40mg/天的斯伐他汀和 2g/天的 Omacor®或安慰剂对平均甘油三酯基线水平>2.3 mmol/l（患者的血清甘油三酯水平平均为 4.6 mmol/l）的患者治疗 24 周，其后，在开放研究中，两组患者均接受了 Omacor®再治疗 24 周。与基线单一治疗相比，组合治疗在 12 周内显著降低了甘油三酯水平。尤其是，服用斯伐他汀和 Omacor®omega-3 酸的患者的血清甘油三酯水平降低了 20-30%。另外，这些患者中的 VLDL 胆固醇水平降低了 30-40%。与基线单一治疗相比，LDL-C 水平仅在 48 周后显著降低，尽管在第 12 和 24 周时有数值上的降低（统计学非显著的）。Durrington 等人，

Heart, 85:544-548 (2001)。

许多治疗性物质对环境有敏感性的影响，它们的活性形式转化成功效一般较其低的降解产物。除了功效较低外，该降解产物还可引起不良的副反应。因此，施用时需要尽可能纯的治疗性物质；即是说，使降解物质和杂质的百分比最小化。

已知某些他汀类对酸性环境表现敏感，在此环境中所述他汀类会降解成它们的内酯类形式和不同的异构体。例如，普伐他汀、阿托伐他汀、伊伐他汀和氟伐他汀会在酸性环境下转换成它们的内酯类形式。

已知内酯类形式的他汀类，例如洛伐他汀和斯伐他汀，对碱性环境表现敏感，在此环境中所述他汀类会转换成酸性形式。例如，已知斯伐他汀的内酯环在水溶液中易于水解形成 β 羟基酸。在碱性溶液中的羟基酸转换是快速且为不可逆的。Ellison 等人，*Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*, 22:359-388 (1993)。他汀类降解的其他机制可以在酸性环境下发生，例如普伐他汀的异构化作用。(Serrajuddin 等人，*Biopharm. Sci.* 80:830-834 (1991)；Kearney 等人，*Pharm. Res.* 10:1461-1465 (1993))。

因此，提供不随时间降解的他汀类和 omega-3 脂肪酸的单位剂型是有用的。

PCT专利申请(公开号:WO 2006/013602)说明了一种以单剂型(unitary form)给药或分别同时给药(coordinated)或顺次给药的组合物，其包含至少一种 omega-3 脂肪酸，任选为酯化或盐化物，至少一种他汀、辅酶 Q10、白藜芦醇、至少一种二十八烷醇、泛硫乙胺、硒和锌。

美国专利申请（公开号：2006/0034815）公开了一种药物组合物，其包括一种 omega-3 油和一种或多种他汀盐，其中至少约 80 wt%的他汀以固体颗粒的形式存在于多相悬浮液中。在另一个实施例中，该公布文本提供了一种包括 omega-3 油和一种或多种他汀盐的药物组合物，其中多至 15 wt%的他汀为溶液，而剩余的他汀以多相悬浮液的形式存在。

发明内容

尽管在先研究显示了 omega-3 脂肪酸和某些他汀类对冠心病与其他血管疾病的相关性，然而本领域中对他汀类和 omega-3 脂肪酸组合产品例如

均相形式的单位剂型的需求仍未得到满足。本领域对单独施用或单位剂型产品的施用方法的需求也未能得到满足。还需要进一步提供一种他汀和omega-3 脂肪酸的均相单位剂型，其可以避免随时间的显著降解。

本发明通过提供一种药物组合物从而满足了本领域以及其他领域的需求，所述药物组合物例如为一种单位制剂，其包括他汀类和 omega-3 脂肪酸，其中他汀类包含在含有 omega-3 脂肪酸的均相溶液中。在实施方式的一个方面中，该组合产品用于治疗患高甘油三酯血症、高胆固醇血症、冠心病（CHD）、心脏衰竭、心律失常、缺血性痴呆、高血压、凝血相关疾病、肾病、视网膜病变、认知障碍、自身免疫疾病、炎性疾病、代谢综合症、血管疾病、动脉粥样硬化性疾病及其相关疾病的患者，以及治疗和/或预防和/或减少心脏疾病和/或心血管疾病和/或血管疾病和/或综合症。

本发明的另一个实施方式包括他汀和 omega-3 脂肪酸的单位剂型，其中在室温和 60%的相对湿度下存放一个月后，剂型中在起始测量时间（t_0）的起始他汀量至少能够保留 90%。

在本发明的另一实施方式中，他汀和 omega-3 脂肪酸的单位剂型利用了他汀在 omega-3 酸中的非预期的高溶解性。因此他汀和 omega-3 酸的组合施用仅需要少量的增溶剂以形成均相组合物。

在优选的实施方式中，该药物组合物包括 Omacor®omega-3 脂肪酸，如在美国专利 5,502,077，5,656,667 和 5,698,594 中描述的。在其他优选的实施方式中，该药物组合物包含浓度为所述组合物的总脂肪酸含量的至少 40 wt%的 omega-3 脂肪酸。

在其他优选实施方式中，所述 omega-3 脂肪酸包括占所述组合物的总脂肪酸含量的至少 50 wt%的 EPA 和 DHA，并且，所述 EPA 和 DHA 的重量比(EPA：DHA)为 99:1 至 1:99，优选的是 1:2 至 2:1。

在本发明的变化形式中，他汀包括但不限于斯伐他汀、罗苏伐他汀（rosuvostatin）、普伐他汀、阿托伐他汀、洛伐他汀和氟伐他汀。在优选实施方式中，omega-3 脂肪酸组合中使用的他汀是斯伐他汀。

在本发明进一步优选的实施方式中，在第一次对患者施用本发明的药物组合物之前，患者血清内的甘油三酯水平为约 150 至约 199 mg/dl，或约 200 至约 499 mg/dl，或高于约 499 mg/dl。

本发明还包括有效量的他汀和omega-3脂肪酸在制造用于本文中提到的任何治疗方法的药物中的应用。

在检查下文或通过实践本发明而有所学习时，本发明的其他特征和优点将对本领域技术人员变得显而易见。

具体实施方式

本发明涉及他汀类和omega-3脂肪酸在治疗甘油三酯血症、高胆固醇血症、冠心病（CHD）、心脏衰竭、心律失常、缺血性痴呆、高血压、凝血相关疾病、肾病、视网膜病变、认知障碍、自身免疫疾病、炎性疾病、代谢综合症、血管疾病、动脉粥样硬化性疾病及其相关疾病的患者，以及治疗和/或预防和/或减少心脏疾病和/或心血管疾病和/或血管疾病和/或综合症，并涉及包括一种或多种他汀类和一种或多种omega-3脂肪酸的组合产品或单位剂型。优选地，该一种或多种他汀类和一种或多种omega-3脂肪酸是组合产品中的唯一活性成分。

本发明可包括目前通常认为安全的剂量的已知的或未知的他汀。目前6种广泛可利用的他汀为：阿托伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀和斯伐他汀。在撰写本申请时，第7种他汀，西立伐他汀（cerivastatin）已经退出了美国市场。然而，本领域的技术人员可以想到如果西立伐他汀最终被确定为安全有效的，则西立伐他汀可以以本发明的某些实施方式使用。

通常，他汀类的效果是剂量依赖性的，即是剂量越高，其治疗效果越大。然而，每种他汀的效果是不同的，因此，一种他汀的治疗效果的水平不一定与其他他汀类的治疗效果的水平直接相关。例如，他汀之间的生物利用度变化很大。特别的，已知斯伐他汀的生物利用度小于5%，而氟伐他汀的生物利用度大约是24%。他汀的吸收率变化范围从洛伐他汀的30%到氟伐他汀的98%。所有他汀类都有首过代谢，例外的是普伐他汀。普伐他汀也是他汀类中蛋白结合(protein-bound)最少的（大约50%），而其他他汀有大约90%的蛋白结合。因此，他汀相互间具有不同的性质。本发明的组合产品所包括的各种他汀或众多他汀也是有差别的。在先技术中没有说明这些组合。

本文使用的术语“omega-3 脂肪酸”包括天然或合成的 omega-3 脂肪酸、或其药学可接受的酯、其衍生物、其结合物（参见，例如 Zaloga 等人的美国专利申请公布 2004/0254357，和 Horrobin 等人的美国专利 6,245,811，通过引用的方式将其并入本文）、其前体或其盐及它们的混合物。Omega-3 脂肪酸油的实例包括，但不限于 omega-3 多不饱和的长链脂肪酸，例如二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)和 α-亚麻酸；Omega-3 脂肪酸与甘油的酯，例如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯；以及 Omega-3 脂肪酸与伯醇、仲醇或叔醇的酯，例如脂肪酸甲酯和脂肪酸乙酯。优选的 Omega-3 脂肪酸油是长链脂肪酸，例如 EPA 或 DHA，其甘油三酯、其乙酯及其混合物。Omega-3 脂肪酸或其酯、其衍生物、其结合物、其前体、其盐、及它们的混合物可以以它们的纯品形式使用或作为例如鱼油，优选纯化的鱼油浓缩物，的油的组分使用。适用于本发明的 Omega-3 脂肪酸的市售实例包括 Incromega F2250、F2628、E2251、F2573、TG2162、TG2779、TG2928、TG3525 和 E5015 (Croda International PLC, Yorkshire, England)、以及 EPAX6000FA、EPAX5000TG、EPAX4510TG、EPAX2050TG、K85TG、K85EE、K80EE 和 EPAX7010EE(Pronova Biocare a.s., 1327 Lysaker, Norway)。

优选的组合物包括如在美国专利 5,502,077、5,656,667 和 5,698,694 中所述的 omega-3 脂肪酸，在此通过引用的方式将所有这些专利的全部内容并入本文。

另一种优选的组合物包括浓度为至少 40wt%，优选至少 50wt%，更优选至少 60wt%，再更优选至少 70wt%，最优选至少 80wt%，或进一步为至少 90wt%的 omega-3 脂肪酸。优选地，omega-3 脂肪酸包括至少 50wt%，更优选至少 60wt%，再更优选至少 70wt%，最优选至少 80wt%，例如约 84wt%的 EPA 和 DHA。优选地，omega-3 脂肪酸包括约 5～100wt%，更优选约 25～75wt%，再更优选约 40～55%，且最优选约 46wt%的 EPA。优选地，omega-3 脂肪酸包括约 5～100wt%，优选约 25～75wt%，更优选约 30～60wt%，且最优选约 38wt%的 DHA。除非另有说明，以上所有重量百分比都是与组合物中总脂肪酸重量相比。测量重量百分比的方法在美国专利 5,502,077、5,656,667 和 5,698,694 有说明。例如，可基于例如 omega-3 脂肪酸的乙酯形式测定重量百分比，即使也存在其他形式。

EPA：DHA 的比例可以为 99：1～1：99，优选 4：1～1：4，更优选 3：1～1：3，最优选 2：1～1：2。omega-3 脂肪酸可以包括纯 EPA 或纯 DHA。

所述 omega-3 脂肪酸组合物可任选地包括诸如 α 生育酚等的化学抗氧剂，诸如大豆油和部分氢化的植物油等的油，和诸如分馏的椰子油、卵磷脂及其混合物等的润滑剂。

Omega-3 脂肪酸的最优选形式是 Omacor®omega-3 酸(K85EE, Pronova Biocare A.S., Lysaker, Norway)，且优选包括如下特征（每个剂型）：

测试	最小值	最大值
二十碳五烯酸 C20:5	430 mg/g	495 mg/g
二十二碳六烯酸 C22:6	347 mg/g	403 mg/g
EPA 和 DHA	800 mg/g	880 mg/g
总 n-3 脂肪酸	90 % (w/w)	

他汀和 omega-3 脂肪酸的组合产品可以以本领域已知的形式施用：胶囊、片剂、可分散在饮料中的粉剂、或其他固体口服剂型、液体、软胶囊或其他方便的剂型，诸如于胶囊中的口服液体。在一些实施方式中，胶囊包括硬明胶。组合产品还可包含在适用于注射或输液的液体中。

本发明的活性成分还可以与一种或多种非活性药物成分(在本文中一般也称作“赋形剂”)一同施用。也可以使用例如有助于溶解、悬浮、增稠、稀释、乳化、稳定、保存、保护、着色、调味以及使所述活性成分形成可应用和有效的安全、方便的制剂等非活性成分。因此，非活性成分可包括胶态二氧化硅、交联聚维酮、乳糖一水合物、卵磷脂、微晶纤维素、聚乙烯醇、聚维酮、十二烷基硫酸钠、硬脂富马酸钠、滑石粉、二氧化钛和黄原胶。

可用的表面活性剂包括乙酸甘油酯(glycerol acetates)和乙酰化甘油脂肪酸酯(acetylated glycerol fatty acid esters)。优选的乙酸甘油酯包括乙酸甘油酯(acetin)、二乙酸甘油酯、三乙酸甘油酯和它们的混合物。优选的乙酰化甘油脂肪酸酯包括乙酰化甘油一酸酯、乙酰化甘油二酸酯和它们的混合物。另外，表面活性剂可以是甘油脂肪酸酯。该脂肪酸组分大约有 6-22 个碳原子。甘油脂肪酸酯可以是甘油单酯、甘油二酯、甘油三酯或它们的混合物。优选的甘油

脂肪酸酯包括甘油单酯、甘油二酯、脂肪酸具有 6-12 个碳原子的中链甘油三酯及其混合物。例如 Capmul®MCM（中链甘油单或二酯）。

表面活性剂可以是丙二醇酯(propylene glycol esters)。优选的丙二醇酯包括碳酸丙二酯(propylene carbonate)、丙二醇单乙酸酯(propylene glycol monoacetate)、丙二醇二乙酸酯、丙二醇脂肪酸酯、乙酰化丙二醇脂肪酸酯及其混合物。另外，丙二醇脂肪酸酯可以是丙二醇脂肪酸单酯、丙二醇脂肪酸二酯或其混合物。脂肪酸含有 6-22 个碳原子。优选的丙二醇酯是丙二醇单辛酸酯（Capryol®）、丙二醇二辛酸酯、丙二醇二癸酸酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯及其混合物。

另外一组表面活性剂是乙二醇酯(ethylene glycol esters)。乙二醇酯包括单乙二醇单乙酸酯、二乙二醇酯、聚乙二醇酯及其混合物。其他的实例包括乙二醇单乙酸酯、乙二醇二乙酸酯、乙二醇脂肪酸单酯、乙二醇脂肪酸二酯及其混合物。另外，乙二醇酯可以是聚乙二醇脂肪酸单酯、聚乙二醇脂肪酸二酯或其混合物。而且，脂肪酸组分包含 6-22 个碳原子。特别优选通过聚乙二醇与甘油三酸酯或植物油或其混合物的酯交换反应而获得的乙二醇酯，其包括例如以 Labrafil®和 Labrasol®出售的聚乙二醇。

聚氧乙烯-山梨糖醇酐-脂肪酸酯（也称为聚山梨醇酯），例如 4~25 个烯烃部分，如已知以商品名 Tween®销售的的单月桂基酯(mono-lauryl esters)和三月桂基酯(tri-lauryl esters)、棕榈基酯(palmityl esters)、硬脂酰基酯(stearyl esters)和油基酯(oleyl esters)，也适于作为表面活性剂。

一组优选的表面活性剂包括丙二醇单辛酸酯、甘油与长链脂肪酸的聚乙二醇酯的混合物、聚乙氧基化蓖麻油、壬基酚聚氧乙烯醚（Tergitol®）、甘油酯、油酰基聚乙二醇甘油酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、聚乙二醇-聚丙二醇共聚物和聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。

可用的亲水溶剂包括醇，例如与水混溶的醇，例如无水乙醇，或甘油。其他醇包括乙二醇，例如可从氧化物如乙烯氧化物得到的任何乙二醇，例如 1,2-丙二醇。其他例子有多元醇，例如聚烷撑二醇，例如聚（C2-3）烷撑二醇。典型的例子是聚乙二醇。其他的亲水组分可优选包括 N-烷基吡咯烷酮，例如 N-（C1-14 烷基）吡咯烷酮，例如 N-甲基吡咯烷酮；三（C1-4 烷基）柠檬酸酯，例如柠檬酸三乙酯；二甲基异山梨醇(dimethylisosorbide)；（C5-C13）链烷酸，

例如辛酸或碳酸丙二酯。

亲水溶剂可包括一个主要的或单一(sole)的组分，例如醇，例如 C1-4 醇，例如乙醇，或可另选包括共组分(co-component)，例如可以是选自部分低醚或低链烷醇的。优选的部分低醚例如是 Transcutol®（其分子式为 C_2H_5-[O-$(CH_2)_2$]$_2$-OH）、Glycofurol®（也称为四氢糠醇聚乙二醇醚），或者低链烷醇，如乙醇。

他汀和浓缩的omega-3脂肪酸的组合产品利用了他汀在omega-3脂肪酸油中的溶解性。在组合产品中，他汀基本溶解在 omega-3 脂肪酸油中，从而提供了基本均相的组合物。因此，组合产品不需要利用大量的增溶剂去溶解他汀，所述增溶剂例如是表面活性剂、亲水或疏水溶剂、油或它们的组合。优选地，他汀不使用大量增溶剂(非 omega-3 脂肪酸油)而包含在药物组合物中，且他汀基本溶解(即在溶剂系统中少于 10%，优选少于 5%的他汀未溶解)。在优选的实施方式中，他汀完全溶解。在优选的实施方式中，如果存在增溶剂，非 omega-3 脂肪酸油的增溶剂的量少于剂型中溶剂系统总重量的 50 wt%或更小，优选少于 40 wt%或更小，更优选少于 30 wt%或更小，进一步更优选少于 20 wt%或更小，再更优选少于 10 wt%或更小，且最优选少于 5 wt%或更小。在一些实施方式中，溶剂系统不包含非 omega-3 脂肪酸油的增溶剂。如本文使用的“溶剂系统”包括 omega-3 脂肪酸油。在其它优选实施方式中，omega-3 脂肪酸油与其它增溶剂的重量比为至少 0.5 比 1，更优选至少 1 比 1，进一步更优选至少 5 比 1，且最优选至少 10 比 1。

在一些优选实施方式中，如果存在表面活性剂或亲水溶剂或它们的组合，则其在溶剂系统中所用的量少于剂型中溶剂系统总重量的 20 wt%或更小，更优选少于 10 wt%或更小，且最优选少于 5 wt%或更小。在某些实施方式中，溶剂系统中所用的表面活性剂或亲水溶剂或它们的组合的量介于 1 至 10 wt%，优选的介于 2 至 8 wt%。优选地，使用两种或多种表面活性剂、亲水溶剂或其组合（即一种或多种表面活性剂或一种或多种亲水溶剂）。

在优选的实施方式中，omega-3 脂肪酸油的含量为剂型中溶剂系统总重量的至少 30 wt%，更优选至少 40 wt%，进一步优选至少 50 wt%，且最优选至少 60 wt%。在一些实施方式中，其量可以是至少 70 wt%，至少 80 wt%或至少 90 wt%。

剂型在室温(约 23°C 至 27°C，优选约 25°C)和 60%的相对湿度下，至少一个月，优选至少六个月，更优选至少一年，且最优选至少两年的期间内是稳定的。对于"稳定的"，发明者意指溶解了的他汀不会以任何可察觉的程度从溶液中析出，例如为少于 10%，优选少于 5%的析出量。

另外，该剂型保护了他汀使其免于降解。本发明的一个实施方式包括他汀和 omega-3 脂肪酸的单位剂型，其中在室温和 60%的相对湿度下存放一个月后，剂型中在起始测量时间（t_0）的起始他汀量至少能够保留 90 %。

浓缩的 omega-3 脂肪酸可以按约 0.1 g～约 10 g，更优选约 0.5 g～约 8 g，最优选约 0.75 g～约 4 g 的每日量给药。优选地，施用单位剂型时，omega-3 脂肪酸剂量约为 0.1 g～约 2 g，优选约 0.5 g～约 1.5 g，更优选约 1 g。

在本发明的一个实施例中，他汀量一般为约 2 mg 到 80 mg，更优选约 5 mg~约 60 mg，且最优选约 10 mg~40 mg。

普伐他汀由 Bristol-Myers Squibb，Princeton，NJ 以商品名为 Pravachol® 销售，其为亲水的。普伐他汀在无食物时，即空腹时，吸收最好。在组合产品中，普伐他汀的剂量优选为 2.5~80 mg，优选 5~60 mg，且更优选 10~40 mg。在一个变化形式中，在约就寝时间，以例如 10 pm 剂量服用使用普伐他汀的组合产品。

洛伐他汀由 Merck，Whitehouse Station，NJ 以商品名 Mevacor®销售，其为疏水的。与普伐他汀不同，洛伐他汀应当随进餐服用，因此，在一些实施方式中，浓缩 omega-3 脂肪酸和洛伐他汀的组合产品应当随食物服用。组合产品中的洛伐他汀的剂量优选为 2.5~100 mg，优选 580 mg，且更优选 10~40 mg。

斯伐他汀由 Merck，Whitehouse Station，NJ 以商品名 Zocor®销售，其为疏水的。在浓缩的 omega-3 脂肪酸的组合产品中，斯伐他汀的剂量优选为 1~100 mg，优选 5~60 mg，且更优选 5~40 mg。

阿托伐他汀由 Pfizer，New York，NY 以商品名 Lipitor®销售，其为疏水的，并且已知是合成的他汀。在组合产品中，阿托伐他汀的剂量优选为 2.5~100 mg，优选为 5~80 mg，且更优选为 10~40mg。

氟伐他汀由 Novartis，East Hanover，NJ 以商品名 Lescol®销售，其为亲水的，并且已知是合成的他汀。在组合产品中，氟伐他汀的剂量优选为 5~160 mg，优选 10~120 mg，且更优选 20~80 mg。

罗苏伐他汀由 Astra Zeneca，Wilmington，DE 以商品名 Crestor®销售。在组合产品中，罗苏伐他汀的剂量优选为 1~80 mg，优选 2~60 mg，更优选 5~40 mg。

斯伐他汀是本发明最优选的他汀形式，在组合产品的单位剂型中是 1~30 mg。优选的每日剂量是 5~80 mg。

他汀和 omega-3 脂肪酸的每日剂量可以以 1 到 10 个剂量给药，最优选每日服用 1 到 4 次所需的剂量数。所述给药优选为口服给药，尽管也可以使用其他能提供他汀和 omega-3 脂肪酸的单位剂型的给药形式。

本发明的他汀和 omega-3 脂肪酸的组合的效果比两种单独施用的药物的任何组合或叠加的预期效果大。而且，所述两种药物的组合或叠加效果取决于患者血液中的脂质参数的初始水平。例如，患者的甘油三酯水平低于 150 mg/dl 一般属于正常，150～199 mg/dl 属于较高，如果在大约 200～499 mg/dl 属于高，500 mg/dl 或以上属于非常高。对于任何给出的脂质参数，本发明可以在 48 周内，优选 24 周内，更优选 12 周内，且最优选 6 周、4 周或 2 周内，将 “非常高”的水平降到“高”或“较高”的水平。本发明也可在 48 周内，优选 24 周内，更优选 12 周内，且最优选 6 周、4 周或 2 周内，将 “高”的水平降低到“较高”或“正常”的水平。

在一些实施方式中，与现有技术的配方相比，本发明的配方采用以常规最大强度剂量给予一种或两种活性成分，使得每种活性成分获得了改善的功效。在另一些实施方式中，与现有技术的配方相比，本发明的配方可以降低他汀类和/或 omega-3 脂肪酸的剂量，同时仍维持或甚至提高了每种活性成分的功效。

由于降低了剂量，并减少了赋形剂（例如表面活性剂），因而减少了任何不利的副作用。

他汀和 omega-3 脂肪酸组合产品通过提高他汀和 omega-3 脂肪酸的功效而克服了现有技术的局限性，并使得治疗效果比 omega-3 脂肪酸和他汀类的多次给药具有更大的功效，且减少了赋形剂的使用。

可通过本领域技术人员已知的任何方法，通过将他汀(类)与 omega-3 脂肪酸，以及任选的亲水溶剂和/或表面活性剂和/或其他增溶制和/或其他赋形剂组合生产该组合产品。一个优选的方法包括提供亲水溶剂，如乙醇，优选为剂型中溶剂系统总重量的至少 1～5 wt%，再向其中添加他汀(类)、表面活性剂、以

及 omega-3 脂肪酸，从而形成第一混合物，所述表面活性剂优选为剂型中溶剂系统总重量的至少 1～5 wt%，所述 omega-3 脂肪酸优选为剂型中溶剂系统总重量的至少 10～50 wt%。优选将他汀(类)、表面活性剂和 omega-3 脂肪酸顺次添加到亲水溶剂内，优选同时进行混合。其后，优选混合第一混合物直至他汀在第一混合物中溶解。其后，剩余的 omega-3 脂肪酸与第一混合物组合形成第二混合物。

实施例

实施例 1：测定 omega-3 脂肪酸中斯伐他汀的溶解性

配方 1		
成分	Wt/胶囊	Wt
K85EE	1000 mg	50 g
斯伐他汀	1 mg	0.05 g

混合 5 分钟。观察到澄清溶液

配方 2		
成分	Wt/胶囊	Wt
K85EE	1000 mg	50 g
斯伐他汀	2 mg	0.1 g

混合 10 分钟。观察到澄清溶液

配方 3		
成分	Wt/胶囊	Wt
K85EE	1000 mg	50 g
斯伐他汀	4 mg	0.2 g

混合 10 分钟。观察到澄清溶液

配方 4		
成分	Wt/胶囊	Wt
K85EE	1000 mg	50 g
斯伐他汀	6 mg	0.3 g

混合 10 分钟。观察到澄清溶液

配方 5		
成分	Wt/胶囊	Wt
K85EE	1000 mg	50 g
斯伐他汀	8 mg	0.4 g

混合 15 分钟。观察到澄清溶液

配方 6		
成分	Wt/胶囊	Wt
K85EE	1000 mg	50 g
斯伐他汀	9 mg	0.45 g

混合 30 分钟。观察到浑浊溶液。静置沉淀。一周后观察到沉淀。

实施例 2：斯伐他汀和 omega-3 酸的药物组合物

配方 1：

K85EE 1000 mg

斯伐他汀 25 mg

添加 2%的聚氧乙烯蓖麻油(cremophor)以溶解斯伐他汀。混合 30 分钟。在混合 30 分钟期间，将聚氧乙烯蓖麻油的浓度从 2%提高到 5%，再到 7%。2 小时后观察沉淀。

配方 2：

K85EE 1000 mg

斯伐他汀 25 mg

添加 2%的 Labrasol 以溶解斯伐他汀。混合 10 分钟。将 labrasol 的浓度从 2%提高到 5%，再混合 20 分钟。2 小时后观察沉淀。

配方 3：

K85EE 1000 mg

斯伐他汀 25 mg

添加 5%的 Tegitol NP-9 以溶解斯伐他汀。混合 10 分钟。将 labrasol 的浓度从 5%提高到 10%，再混合 30 分钟。2 小时后观察沉淀。

配方 4：

K85EE 1000 mg

斯伐他汀 25 mg

添加 10%的 Tegitol NP-9 和 5%的 Labrasol 的混合物。混合 20 分钟。观察到清液。

配方 5：

K85EE 1000 mg

斯伐他汀 15 mg

聚氧乙烯蓖麻油+聚山梨醇酯 80 的浓度比为 2：1

Labrasol 10%

在烧杯中混合 10%的聚氧乙烯蓖麻油和 5%的聚山梨醇酯，再加入斯伐他汀。均匀混合直到所有的药物都湿润再加入 10% Labrasol。混合均匀。向烧杯中倒入油并混合 15 分钟。观察到浑浊溶液。

配方 6：

K85EE 1000 mg

斯伐他汀 15 mg

Capmul PG-8 10%

向斯伐他汀中添加 10%的 Capmul PG-8。均匀混合直到所有的药物都湿润再添加油。均匀混合 15 分钟。观察到澄清溶液。

配方 7：

K85EE 1000 mg

斯伐他汀 15 mg

Transcutol P 5%

向斯伐他汀中添加 5%的 Transcutol P。均匀混合直到所有的药物都湿润再添加油。均匀混合 15 分钟。观察到澄清溶液。

配方 8：

K85EE 1000 mg

斯伐他汀 15 mg

Capmul PG-8 4%

Transcutol P 2%

向斯伐他汀中添加 Capmul PG-8。均匀混合直到药物湿润。添加 Transcutol

P 并混合均匀。最后添加油并且混合 15 分钟。观察到澄清溶液。

配方 9：
K85EE 1000 mg
斯伐他汀 20 mg
Capmul PG-8 12%
向斯伐他汀中添加 12%的 Capmul PG-8。均匀混合直到所有的药物都湿润再添加油。均匀混合 15 分钟。观察到澄清溶液。

配方 10：
K85EE 1000 mg
斯伐他汀 20 mg
Transcutol P 8%
向斯伐他汀中添加 8%的 Transcutol P。均匀混合直到所有的药物都湿润再添加油。均匀混合 15 分钟。观察到澄清溶液。

配方 11：
K85EE 1000 mg
斯伐他汀 20 mg
Transcutol P 4%
Capmul PG-8 6%
向斯伐他汀中添加 Transcutol P。均匀混合直到药物湿润。添加 Capmul PG 并混合均匀。最后添加油并且混合 15 分钟。观察到澄清溶液。

配方 12：
K85EE 1000 mg
斯伐他汀 15 mg
Capryol 90 2%
向斯伐他汀中添加 2%的 Capryol 90。均匀混合直到药物湿润，再向烧杯中缓慢倒入油并混合 10 分钟。观察到浑浊溶液。

配方 13：

K85EE 1000 mg

斯伐他汀 15 mg

Capryol 90 8%

向斯伐他汀中添加 2%的 Capryol 90。均匀混合直到药物湿润，再向烧杯中缓慢倒入油并混合 10 分钟。再添加 6%的 Capryol 90 并混合均匀。观察到澄清溶液。

配方 14：

K85EE 1000 mg

斯伐他汀 15 mg

Lauro Glycol 90 5%

向斯伐他汀中添加 5%的 Lauro Glycol 90。均匀混合直到药物湿润，再向烧杯中缓慢倒入油并混合 10 分钟。观察到浑浊溶液。

配方 15：

K85EE 1000 mg

斯伐他汀 15 mg

Lauro Glycol 90 12%

向斯伐他汀中添加 5%的 Lauro Glycol 90。均匀混合直到药物湿润，再向烧杯中缓慢倒入油并混合 10 分钟。再添加 7%的 Lauro Glycol 90 并混合均匀。观察到澄清溶液。

配方 16：

K85EE 1000 mg

斯伐他汀 15 mg

Labrafil M 1944CS 15%

向斯伐他汀中添加 15%的 Labrafil。均匀混合直到药物湿润，再向烧杯中缓慢倒入油并混合 10 分钟。观察到浑浊溶液。

配方 17：
K85EE 1000 mg
斯伐他汀 15 mg
Plurol Oleique CC497 12%
油组分 –1000 mg
向斯伐他汀中添加 12%的 Plurol Oleique。均匀混合直到药物湿润，再向烧杯中缓慢倒入油并混合 10 分钟。观察到浑浊溶液。

配方 18：
K85EE 1000 mg
斯伐他汀 15 mg
Capryol 90 5%
Lauro Glycol 90 5%
向斯伐他汀中添加 5%的 Capryol 90。均匀混合直到药物湿润，再添加 Lauro Glycol 并混合均匀。向烧杯中缓慢倒入油并且混合 10 分钟。观察到澄清溶液。

配方 19：
K85EE 1000 mg
斯伐他汀 15 mg
Capryol 90 5%
Capmul PG-8 5%
向斯伐他汀中添加 5%的 Capryol 90。均匀混合直到药物湿润，再添加 Capmul PG-8 并混合均匀。向烧杯中缓慢倒入油并且混合 10 分钟。观察到澄清溶液。

配方 20：
K85EE 1000 mg
斯伐他汀 15 mg

Capryol 90 5%

聚氧乙烯蓖麻油 5%

向斯伐他汀中添加 5%的 Capryol 90。均匀混合直到药物湿润，再添加聚氧乙烯蓖麻油并混合均匀。向烧杯中缓慢倒入油并且混合 10 分钟。观察到轻微浑浊溶液。

配方 21：

K85EE 1000 mg

斯伐他汀 15 mg

Capryol 90 5%

Capmul PG-8 2%

向斯伐他汀中添加 5%的 Capryol 90。均匀混合直到药物湿润，再添加 2%的 Capmul PG-8 并混合均匀。向烧杯中缓慢倒入油并且混合 10 分钟。观察到轻微浑浊溶液。

实施例 3：他汀和 omega-3 酸的单位剂型配方

配方 1：明胶胶囊

K85EE 1000 mg

斯伐他汀 20 mg

无水乙醇 39.5 mg

Capmul MCM 20 mg

配方 2：明胶胶囊

EPAX7010EE 750 mg

阿托伐他汀 10 mg

聚乙二醇 17.5 mg

Tergitol NP-9 10 mg

配方 3：明胶胶囊

TG2162 850 mg

氟伐他汀 30 mg

聚乙二醇 15 mg

Capryol 90 15 mg

通过引用的方式，将在此引述的所有文献的全部内容并入本文。