



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110898024 A

(43)申请公布日 2020.03.24

(21)申请号 201911297724.6

*A61K 47/38*(2006.01)

(22)申请日 2019.12.17

*A61K 47/32*(2006.01)

*A61P 9/10*(2006.01)

(71)申请人 卓和药业集团有限公司

地址 214000 江苏省无锡市锡山经济技术  
开发区芙蓉中四路219号

(72)发明人 张峰 郁晨燕 李晓明

(74)专利代理机构 北京商专润文专利代理事务  
所(普通合伙) 11317

代理人 苏霞

(51)Int.Cl.

*A61K 9/22*(2006.01)

*A61K 9/36*(2006.01)

*A61K 9/52*(2006.01)

*A61K 31/045*(2006.01)

*A61K 31/495*(2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54)发明名称

一种治疗心绞痛的药物组合物及制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种治疗心绞痛的药物组合物,其包括主药和冰片,所述主药选自雷诺嗪、盐酸雷诺嗪或雷诺嗪药学上可接受的盐。本公开的治疗心绞痛的药用组合物,特别是针对治疗不稳定型心绞痛、稳定性心绞痛有着显著的临床疗效,同时能够降低给药剂量、提高药物效价,从而大大降低药物的副作用。

1. 一种治疗心绞痛的药物组合物,其包括主药和冰片,所述主药选自雷诺嗪、盐酸雷诺嗪或雷诺嗪药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述主药和冰片的重量比为1:1至10:1,优选为5:1至8:1,优选所述雷诺嗪药学上可接受的盐选自雷诺嗪的盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、磷酸盐、乳酸盐、丙酮酸盐、乙酸盐、苯磺酸盐、对苯磺酸盐、谷氨酸盐或其混合物。

3. 如权利要求1或2所述的药物组合物,其中还包括非功能性辅料,所述非功能性辅料选自微晶纤维素、甲基丙烯酸丙烯酸乙酯共聚物、羟丙甲基纤维素、滑石粉、硬脂酸镁、欧巴代或其混合物。

4. 如权利要求1至3中任一权利要求所述的药物组合物,其中所述药物组合物为片剂或胶囊剂,优选片剂为缓释片剂,优选胶囊剂为缓释胶囊剂。

5. 一种治疗心绞痛的药物组合物的制备方法,包括以下步骤:

将主药、微晶纤维素、甲基丙烯酸丙烯酸乙酯共聚物混合,得到混合物;

将所述混合物溶于碱溶液,得到缓释颗粒;以及

将冰片、滑石粉和硬脂酸镁,与所述缓释颗粒混合,得到所述药物组合物。

6. 如权利要求5所述的药物组合物的制备方法,其中所述主药选自雷诺嗪、盐酸雷诺嗪或雷诺嗪药学上可接受的盐,优选所述主药和冰片的重量比为1:1至10:1,优选为5:1至8:1,优选所述雷诺嗪药学上可接受的盐选自雷诺嗪的盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、磷酸盐、乳酸盐、丙酮酸盐、乙酸盐、苯磺酸盐、对苯磺酸盐、谷氨酸盐或其混合物,优选碱溶液选自氢氧化钠溶液、氢氧化钾溶液、碳酸钾溶液、碳酸钠溶液、碳酸氢钾溶液、甲醇钠溶液、乙醇钠溶液或其混合物。

7. 如权利要求5或6所述的药物组合物的制备方法,其中所述混合物通过高速制粒机混合,优选混合时间为5至8min,优选所述混合物溶于碱溶液后还包括搅拌步骤,优选所述搅拌时间为3至5min,优选制粒后还包括干燥步骤,优选所述干燥温度为30℃至100℃,更优选为40℃至80℃,甚至优选为60℃,优选干燥时间为30至50min,或控制颗粒水分 $\leq 3.0\%$ 。

8. 如权利要求1至7所述的药物组合物制备方法,其中所述缓释颗粒中大于70%的缓释颗粒的粒径为20目到80目。

9. 如权利要求5至8中任一权利要求所述的药物组合物的制备方法,其中所述药物组合物为片剂或胶囊剂,优选片剂为缓释片剂,优选胶囊剂为缓释胶囊剂。

10. 如权利要求9所述的药物组合物的制备方法,其中还包括将所述片剂进行包衣,优选使用欧巴代进行包衣。

## 一种治疗心绞痛的药物组合物及制备方法

### [0001] 领域

[0002] 本发明涉及药物制剂技术领域,尤其涉及一种治疗心绞痛的药物组合物及制备方法。

### [0003] 背景

[0004] 心绞痛(angina pectoris)是由于心肌急剧的、暂时的供氧和需氧不平衡所引起的临床综合征。其临床特征为阵发性前胸压榨样疼痛感觉,主要位于胸骨后部,可放射至心前区、左上肢、颈部、左肩部和后背部,常发生于劳累或情绪激动时,持续时间为数分钟,休息或用硝酸酯制剂后上述症状迅速消失本病多见于男性,多数病人在40岁以上,劳累、情绪激动、饱食、受寒、阴雨天气、急性循环衰竭等为常见的诱因。典型的心绞痛常在相似条件下,早晨多发;疼痛一般持续3~5钟后会逐渐缓解,可数天或数星期发作一次,亦可一日内发作多次。

[0005] 临床上将心绞痛分为稳定心绞痛、不稳定性心绞痛和变异性心绞痛三种临床类型。稳定型心绞痛(stable angina pectoris)是临床最常见的一种心绞痛。它是指在相当长的一段时间内(1个月以上)病情比较稳定,心绞痛发生的频率、持续的时间、诱因及缓解方式均相当固定。其稳定性包含两方面的含义:其一是指病情稳定;其二是指冠状动脉粥样硬化斑块稳定,无溃疡、破裂、夹层及血栓形成等不稳定因素。稳定性心绞痛的病理基础是冠状动脉粥样硬化斑块所致的固定性狭窄。

[0006] 不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris)是一种冠心病的急性心脏事件,是急性冠状动脉综合征的重要组成部分,是介于慢性稳定性心绞痛和急性心肌梗死之间的中间临床综合征。以冠状动脉粥样硬化斑块不稳定为基本病理生理特点。由于不稳定型心绞痛的病情变化多端,可逆转为稳定型心绞痛,也可能迅速进展为急性心肌梗死甚至猝死,因此,对其正确认识与处理,具有重要的临床意义。

[0007] 变异型心绞痛为自发性心绞痛的一种。1959年将冠状动脉痉挛引起的缺血性心绞痛命名为“变异性心绞痛”,指出此心绞痛的发作与活动无关。痛多发生于休息时和日常活动时,较一般心绞痛重,时间长,时间从几十秒到30min不等;有的表现一系列短阵发作,每次持续1~2min,间隔数分钟后又出现,呈周期性,常在每天一定时间发生,尤以半夜或凌晨多见,患者发作时血压升高,少数发作时血压下降,与劳累、精神紧张无关,无明显诱因,也不因卧床而缓解。

[0008] 目前抗心绞痛药物主要有1.硝酸酯类:该类药物的作用是:①降低心肌耗氧量小剂量硝酸甘油可明显扩张静脉血管,减少回心血量,心室内压减小,心室壁张力降低,射血时间缩短,心肌耗氧量减少。稍大剂量也可显著舒张动脉血管,降低了心脏的射血阻力,从而降低了左室内压和心室壁张力,降低心肌耗氧;②扩张冠状动脉增加缺血区血液灌注;③降低左室充盈压,增加心内膜供血,改善左室顺应性;④保护缺血的心肌细胞减轻缺血损伤。

[0009] 2.β受体拮抗剂,该类药物的作用是:①降低心肌耗氧量,β受体拮抗药通过拮抗β受体使心肌收缩力减弱、心肌纤维缩短速度减慢、减慢心率及降低血压,可明显减少心肌耗

氧量。但它抑制心肌收缩力可增加心室容积,延长心室射血时间,导致心肌耗氧增加,但总效应仍是减少心肌耗氧量。②改善心肌缺血区供血冠脉血管 $\beta$ 受体阻断后,非缺血区与缺血区血管张力差增加促使血液流向已代偿性扩张的缺血区,从而增加缺血区血流量。其次,由于心率减慢,心舒张期相对延长,有利于血液从心外膜血管流向易缺血的心内膜区。此外,也可增加缺血区侧枝循环,增加缺血区血液灌注量。

[0010] 3. 钙离子拮抗剂,该类药物的作用是:①降低心肌耗氧量钙通道阻滞药能使心肌收缩力减弱,心率减慢,血管平滑肌松弛,血压下降,心脏负荷减轻,从而使心肌耗氧减少。②舒张冠状血管本类药物对冠脉中较大的输送血管及小阻力血管有扩张作用,特别是对处于痉挛状态的血管有显著的解除痉挛作用,从而增加缺血区的血液灌注。此外还可增加侧枝循环,改善缺血区的供血和供氧。③保护缺血心肌细胞 $Ca^{2+}$ 通道阻滞药通过抑制外钙内流,减轻缺血心肌细胞的 $Ca^{2+}$ 超负荷而保护心肌细胞,对急性心肌梗死者,能缩小梗死范围。④抑制血小板聚集不稳定型心绞痛与血小板粘附和聚集、冠状动脉血流减少有关,大多数急性心肌梗死也是由动脉粥样硬化斑块破裂,局部形成血栓突然阻塞冠状动脉所致。钙通道阻滞药阻滞 $Ca^{2+}$ 内流,降低血小板内 $Ca^{2+}$ 浓度,抑制血小板聚集。

[0011] 另外,雷诺嗪是目前治疗心绞痛的首选药物,其具有独特的作用机制,具有抗心肌缺血、抗心律失常和抗心力衰竭作用,其缓释制剂于2006年1月被FDA批准,剂型是雷诺嗪缓释薄膜包衣片,规格有500mg和1000mg。雷诺嗪是哌嗪类衍生物,作用机制为部分地抑制脂肪酸代谢,即减少脂肪酸氧化,并引起诱发葡萄糖代谢,由于葡萄糖代谢比脂肪酸代谢更有效,因此该药可以使心脏更为有效地利用氧气,这是因为在心肌缺血时,心肌代谢的调整机制倾向于将能量代谢的底物转化为葡萄糖,以提高氧气的利用效率。此时葡萄糖作为能量代谢的底物,其利用增加,这是因为产生同样的能量,脂肪酸氧化需要比葡萄糖代谢消耗更多的氧。临床试验和动物实验表明,该药能够明显改善心绞痛患者的症状和提高患者的运动耐量,对动物还发现该药可充分增高心脏射血分数,而且心肌耗氧量随射血分数的升高而降低。鉴于上述全新的作用机制,口服雷诺嗪后不引起心率减慢和血压下降。还可防止乳酸酸中毒,大大增强了使用安全性。

[0012] 目前雷诺嗪不良反应一般表现眩晕(6.2%)、头痛(5.5%)、便秘(4.5%)及恶心(4.4%)。但是据现有资料显示雷诺嗪具有QT-间期延长的风险,该风险很可能就是导致该药心血管死亡时间的主因,目前临床资料显示雷诺嗪心血管死亡事件并没有比其他治疗药物降低,在临床中必须注意。

[0013] 另外该药物能够促进动物模型的肠内肿瘤增加,鼠(自发肠内肿瘤模型)肠内细胞的异形性、侵袭性增加。由于药物的效价较低,每次需服用500mg或1000mg,这也是不良反应发生的药理基础。

#### [0014] 概述

[0015] 一方面,本公开涉及一种治疗心绞痛的药物组合物,其包括主药和冰片,所述主药选自雷诺嗪、盐酸雷诺嗪或雷诺嗪药学上可接受的盐。

[0016] 另一方面,本公开涉及药物组合物的制备方法,包括以下步骤:

[0017] 将主药、微晶纤维素、甲基丙烯酸丙烯酸乙酯共聚物混合,得到混合物;

[0018] 将所述混合物溶于碱溶液,得到缓释颗粒;以及

[0019] 将冰片、滑石粉和硬脂酸镁,与上述缓释颗粒混合,得到所述药物组合物。

[0020] 详述

[0021] 在以下的说明中,包括某些具体的细节以对各个公开的实施方案提供全面的理解。然而,相关领域的技术人员会认识到,不采用一个或多个这些具体的细节,而采用其他方法、部件、材料等的情况下仍实现实施方案。除非本公开中另有要求,在整体说明书和所附的权利要求中,词语“包括”、“包含”、“含有”和“具有”应解释为开放式的、含括式的意义,即“包括但不限于”。

[0022] 在整体说明书中提到的“一实施方案”、“实施方案”、“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”意指在至少一实施方案中包括与该实施方案所述的相关的具体参考要素、结构或特征。因此,在整个说明书中不同位置出现的短语“在一实施方案中”或“在实施方案中”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”不必全部指同一实施方案,此外,具体要素、结构或特征可以任何适当的方式在一个或多个实施方案中结合。

[0023] 定义

[0024] 在本公开中,术语“制粒”系指改善粉末流动性而使较细颗粒团聚成粗粉团粒的工艺。制粒是把粉末、熔融液、水溶液等状态的物料经加工制成具有一定形状与大小粒状物的操作。

[0025] 在本公开中,术语“冰片”系指片脑、桔片、龙脑香、梅花冰片、羯布罗香、梅花脑、冰片脑、梅冰等,是龙脑香科植物龙脑香的树脂和挥发油加工品提取获得的结晶,是近乎于纯粹的右旋龙脑。亦有用化学方法合成。

[0026] 在本公开中,术语“滑石粉”系指硅酸镁盐类矿物滑石族滑石,主要成分为含水硅酸镁,经粉碎后,用盐酸处理,水洗,干燥而成。

[0027] 在本公开中,术语“微晶纤维素”系指一种纯化的、部分解聚的纤维素,白色、无臭、无味,由多孔微粒组成的结晶粉末,主要用作填充剂。

[0028] 在本公开中,术语“甲基丙烯酸丙烯酸乙酯共聚物”系指一种新型的丙烯酸树脂,具有理化性质稳定、无毒、无刺激性等优点,主要用作缓控释制剂的包衣材料,有关物质主要为甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的单体成分。

[0029] 在本公开中,术语“羟丙甲基纤维素”具有热凝胶性质,水溶液具有表面活性,透明度高、性能稳定,主要用作粘合剂。

[0030] 在本公开中,术语“硬脂酸镁”系指白色轻松无砂性的细粉,主要用作润滑剂,适量的润滑剂可以产生抗粘性、增流性和润滑性,但过量的润滑剂会对片剂产生软化作用,导致片剂硬硬度降低,脆碎度增大,并且疏水性的硬脂酸镁也会导致片剂的崩解延迟和溶出降低。

[0031] 在本公开中,术语“欧巴代”系指一种薄膜包衣材料,用来满足不同片剂品种的包衣需要。

[0032] 在本公开中,术语“纯化水”系指饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得的供药用的水,不含任何添加剂。

[0033] 在本公开中,术语“目”系指计量单位,计量单位目粒度是指原料颗粒的尺寸,一般以颗粒的最大长度来表示。网目是表示标准筛的筛孔尺寸的大小。在泰勒标准筛中,所谓网目就是1英寸长度内的筛孔数目,并简称为目。

## 具体实施方式

[0034] 一方面,本公开涉及一种治疗心绞痛的药物组合物,其包括主药和冰片,所述主药选自雷诺嗪、盐酸雷诺嗪或雷诺嗪药学上可接受的盐。

[0035] 在某些实施方案中,主药和冰片的重量比为1:1至10:1。

[0036] 在某些实施方案中,主药和冰片的重量比为5:1至8:1。

[0037] 在某些实施例中,能够用于本公开的雷诺嗪的可药用盐的示例性实例包括但不限于雷诺嗪的盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、磷酸盐、乳酸盐、丙酮酸盐、乙酸盐、苯磺酸盐、对苯磺酸盐和谷氨酸盐。

[0038] 在某些实施例中,还包括非功能性辅料。

[0039] 在某些实施例中,能够用于本公开的非功能性辅料的示例性实例包括但不限于微晶纤维素、甲基丙烯酸丙烯酸乙酯共聚物、羟丙甲基纤维素、滑石粉、硬脂酸镁以及欧巴代。

[0040] 在某些实施方案中,药物组合物为片剂或胶囊剂。

[0041] 在某些实施方案中,片剂为缓释片剂。

[0042] 在某些实施方案中,胶囊剂为缓释胶囊剂。

[0043] 另一方面,本公开涉及药物组合物的制备方法,包括以下步骤:

[0044] 将主药、微晶纤维素、甲基丙烯酸丙烯酸乙酯共聚物混合,得到混合物;

[0045] 将所述混合物溶于碱溶液,得到缓释颗粒;以及

[0046] 将冰片、滑石粉和硬脂酸镁,与所述缓释颗粒混合,得到所述药物组合物。

[0047] 在某些实施例中,能够用于本公开的主药的示例性实例包括但不限于雷诺嗪、盐酸雷诺嗪以及雷诺嗪药学上可接受的盐。

[0048] 在某些实施方案中,主药和冰片的重量比为1:1至10:1。

[0049] 在某些实施方案中,主药和冰片的重量比为5:1至8:1。

[0050] 在某些实施例中,能够用于本公开的雷诺嗪的可药用盐的示例性实例包括但不限于雷诺嗪的盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、磷酸盐、乳酸盐、丙酮酸盐、乙酸盐、苯磺酸盐、对苯磺酸盐和谷氨酸盐。

[0051] 在某些实施例中,能够用于本公开的碱溶液的示例性实例包括但不限于氢氧化钠溶液、氢氧化钾溶液、碳酸钾溶液、碳酸钠溶液、碳酸氢钾溶液、甲醇钠溶液和乙醇钠溶液。

[0052] 在某些实施例中,制粒前还包括将混合物通过高速制粒机混合。

[0053] 在某些实施例中,混合时间为约5至8min。

[0054] 在某些实施例中,缓释部溶于碱溶液后还包括搅拌步骤。

[0055] 在某些实施例中,搅拌时间为约3至5min。

[0056] 在某些实施例中,制粒后还包括干燥步骤。

[0057] 在某些实施例中,干燥温度为约30℃至100℃。

[0058] 在某些实施例中,干燥温度为约0℃至80℃。

[0059] 在某些实施例中,干燥温度为约60℃。

[0060] 在某些实施例中,干燥时间为约30至50min,或控制颗粒水分 $\leq 3.0\%$ 。

[0061] 在某些实施例中,缓释颗粒中大于70%的缓释颗粒的粒径为约20目到80目。

[0062] 在某些实施例中,药物组合物为片剂或胶囊剂。

[0063] 在某些实施例中,药物组合物为缓释片剂。

[0064] 在某些实施例中,药物组合物为缓释胶囊剂。

[0065] 在某些实施例中,将片剂进行包衣。

[0066] 在某些实施例中,使用欧巴代进行包衣。

[0067] 实施例1

[0068] 本实施例公开了一种治疗心绞痛的药物组合物,该复合肥组合物的剂型为缓释片剂,该制剂由以下组份组成:

| 成分            | 用量/片   |
|---------------|--------|
| 雷诺嗪           | 300mg  |
| 冰片            | 60mg   |
| 微晶纤维素         | 42mg   |
| 甲基丙烯酸丙烯酸乙酯共聚物 | 40mg   |
| 羟丙甲基纤维素       | 8mg    |
| 氢氧化钠          | 1.5mg  |
| 硬脂酸镁          | 8.5mg  |
| 滑石粉           | 60mg   |
| 欧巴代           | 35mg   |
| 纯化水           | 0.15mg |

[0070] 制备工艺:

[0071] 1、将处方中的雷诺嗪、微晶纤维素、甲基丙烯酸丙烯酸乙酯共聚物用高速制粒机混合均匀。

[0072] 2、将氢氧化钠溶于纯化水中,加入到上述混合均匀的物料中,然后搅拌制粒。

[0073] 3、60℃干燥,即得缓释颗粒,备用。

[0074] 4、将冰片和滑石粉共同研细,加入到上述缓释颗粒中,用三维混合机或功能相同的设备混合均匀,然后再加入硬脂酸镁混合均匀。

[0075] 5、将混合颗粒压制成片,使用欧巴代进行包衣,其中压片时控制压片机平均主压力5.0~11.0KN,设定压片转速 $\leq 30.0$ rpm,取样检查片芯的性状、重量差异、硬度、脆碎度,确认片芯质量应符合要求,按确认的压片参数压片。

[0076] 实施例2

[0077] 本实施例公开了一种治疗心绞痛的药物组合物,该复合肥组合物的剂型为缓释片剂,该制剂由以下组份组成:

| 成分    | 用量/片  |
|-------|-------|
| 雷诺嗪   | 300mg |
| 冰片    | 30mg  |
| 微晶纤维素 | 42mg  |

|        |               |        |
|--------|---------------|--------|
| [0079] | 甲基丙烯酸丙烯酸乙酯共聚物 | 40mg   |
|        | 羟丙甲基纤维素       | 8mg    |
|        | 氢氧化钠          | 1.5mg  |
|        | 硬脂酸镁          | 8.5mg  |
|        | 滑石粉           | 30mg   |
|        | 欧巴代           | 35mg   |
|        | 纯化水           | 0.15mg |

[0080] 制备工艺:

[0081] 1、将处方中的雷诺嗪、微晶纤维素、甲基丙烯酸丙烯酸乙酯共聚物用高速制粒机混合均匀。

[0082] 2、将氢氧化钠溶于纯化水中,加入到上述混合均匀的物料中,然后搅拌制粒。

[0083] 3、60℃干燥,即得缓释颗粒,备用。

[0084] 4、将冰片和滑石粉共同研细,加入到上述缓释颗粒中,用三维混合机或功能相同的设备混合均匀,然后再加入硬脂酸镁混合均匀。

[0085] 5、将混合颗粒压制成片,使用欧巴代进行包衣。

[0086] 实施例3

[0087] 本实施例公开了一种治疗心绞痛的药物组合物,该药物组合物的剂型为缓释胶囊,该制剂由以下组份组成:

| 成分            | 用量/片   |
|---------------|--------|
| 雷诺嗪           | 300mg  |
| 冰片            | 37.5mg |
| 微晶纤维素         | 42mg   |
| 甲基丙烯酸丙烯酸乙酯共聚物 | 40mg   |
| 羟丙甲基纤维素       | 8mg    |
| 氢氧化钠          | 1.5mg  |
| 硬脂酸镁          | 8.5mg  |
| 滑石粉           | 37.5mg |
| 纯化水           | 0.15mg |

[0089] 制备工艺:

[0090] 1、将处方中的雷诺嗪、微晶纤维素、甲基丙烯酸丙烯酸乙酯共聚物用高速制粒机混合均匀。

[0091] 2、将氢氧化钠溶于纯化水中,加入到上述混合均匀的物料中,然后搅拌制粒。

[0092] 3、60℃干燥,即得缓释颗粒,备用。

[0093] 4、将冰片和滑石粉共同研细,加入到上述缓释颗粒中,用三维混合机或功能相同的设备混合均匀,然后再加入硬脂酸镁混合均匀。

[0094] 5、将上述混合物料充填硬胶囊中,即得胶囊剂。

[0095] 试验数据

[0096] 本发明实施例1-3所制得的制剂采用合适方检测方法,模拟体内释放条件测定释放曲线。

[0097] 实施例1-3中含药包衣颗粒的溶出试验数据如表1所示。

[0098] 表1:上述实施例1-3中两种药物释放试验数据

[0099]

| t/h | 盐酸溶液 (%)  |    |           |    |           |    | pH4.5 醋酸盐缓冲液 (%) |    |           |    |           |    | pH6.0 磷酸缓冲液 (%) |    |           |    |           |    |
|-----|-----------|----|-----------|----|-----------|----|------------------|----|-----------|----|-----------|----|-----------------|----|-----------|----|-----------|----|
|     | 实施<br>例 1 |    | 实施<br>例 2 |    | 实施<br>例 3 |    | 实施<br>例 1        |    | 实施<br>例 2 |    | 实施<br>例 3 |    | 实施<br>例 1       |    | 实施<br>例 2 |    | 实施<br>例 3 |    |
| 0   | 0         | 0  | 0         | 0  | 0         | 0  | 0                | 0  | 0         | 0  | 0         | 0  | 0               | 0  | 0         | 0  | 0         | 0  |
| 1   | 18        | 16 | 15        | 17 | 18        | 16 | 19               | 17 | 18        | 16 | 19        | 18 | 15              | 18 | 16        | 18 | 19        | 16 |
| 2   | 25        | 26 | 27        | 26 | 24        | 26 | 27               | 25 | 26        | 25 | 26        | 27 | 26              | 25 | 28        | 26 | 28        | 29 |
| 4   | 39        | 42 | 43        | 40 | 45        | 43 | 41               | 40 | 38        | 39 | 42        | 46 | 43              | 42 | 43        | 40 | 46        | 46 |
| 6   | 51        | 53 | 52        | 50 | 51        | 56 | 55               | 58 | 57        | 56 | 55        | 57 | 59              | 55 | 56        | 52 | 53        | 55 |
| 8   | 65        | 66 | 67        | 66 | 67        | 68 | 69               | 66 | 62        | 66 | 62        | 63 | 61              | 62 | 61        | 63 | 65        | 67 |
| 10  | 85        | 89 | 88        | 89 | 83        | 81 | 79               | 80 | 79        | 79 | 80        | 91 | 88              | 84 | 83        | 88 | 89        | 88 |
| 12  | 98        | 98 | 97        | 96 | 97        | 95 | 96               | 97 | 97        | 96 | 98        | 96 | 95              | 96 | 96        | 97 | 98        | 95 |

[0100] 药效学实验结果

[0101] 1. 实验动物及分组

[0102] 新西兰兔48只,体重2kg左右,随机6组,每组8只,分为模型组,空白组、给药组(低剂量组、中剂量组和高剂量组)、模型组给予高脂饲料(胆固醇、蛋黄粉、猪油)8周,以造成动脉粥样硬化,同时在造模第7周开始,耳缘静脉注射1 $\mu$ g/kg/d进而形成心肌缺血诱发心绞痛。

[0103] 2. 给药计划

[0104] 除了模型组外,每组给药,具体给药方式如下。

[0105]

| 组别   | 药物组方类别 | 给药量        | 备注       |
|------|--------|------------|----------|
| 空白组  | —      | 0          | 正常饲喂,不造模 |
| 模型组  | —      | 0          | 高脂饲料,造模  |
| 单方组  | 雷诺嗪    | 80mg       | 高脂饲料,造模  |
| 低剂量组 | 雷诺嗪+冰片 | 27mg+2.7mg | 高脂饲料,造模  |
| 中剂量组 | 雷诺嗪+冰片 | 40mg+4.0mg | 高脂饲料,造模  |
| 高剂量组 | 雷诺嗪+冰片 | 56mg+5.6mg | 高脂饲料,造模  |

[0106] 3. 观察指标

[0107] 3.1 血清一氧化氮(NO)、血清内皮素(ET)、血清脂质过氧化物(MDA)等相关指标

| 组别   | n | NO (umol/L)  | ET (pg/L)     | MDA (nmol/L) |
|------|---|--------------|---------------|--------------|
| 空白组  | 8 | 58.57±15.69  | 342.69±50.12  | 2.31±0.39    |
| 模型组  | 8 | 124.61±22.39 | 396.15±61.25  | 3.29±0.64    |
| 单方组  | 8 | 87.25±16.95* | 369.12±36.92* | 2.68±0.97*   |
| 低剂量组 | 8 | 96.37±20.39* | 371.56±39.25* | 2.78±0.39*   |
| 中剂量组 | 8 | 89.25±19.26* | 367.23±51.25* | 2.59±0.27*   |
| 高剂量组 | 8 | 86.39±21.94* | 357.59±46.26* | 2.36±0.35*   |

[0109] 注:与模型组比较:\*P<0.01,\*组间比较P>0.05

[0110] 3.2垂体后叶素诱发心电图T波变化

| 组别   | n | 1min       | 5min       | 10min      | 30min      |
|------|---|------------|------------|------------|------------|
| 空白组  | 8 | 0.27±0.19  | 0.23±0.13  | 0.31±0.39  | 0.15±0.09  |
| 模型组  | 8 | 0.61±0.13  | 0.55±0.25  | 0.59±0.64  | 0.37±0.13  |
| 单方组  | 8 | 0.25±0.95* | 0.29±0.92* | 0.39±0.28* | 0.17±0.12* |
| 低剂量组 | 8 | 0.35±0.12* | 0.25±0.21* | 0.32±0.30* | 0.32±0.15* |
| 中剂量组 | 8 | 0.31±0.09* | 0.26±0.34* | 0.36±0.18* | 0.31±0.39* |
| 高剂量组 | 8 | 0.32±0.13* | 0.27±0.23* | 0.33±0.09* | 0.26±0.13* |

[0113] 注与模型组比较:\*P<0.01,\*组间比较P>0.05

[0114] 由药效学实验结果可见,给与复方剂量的药物与单方组比较可以大大降低主药雷诺嗪的用量,同时降低给药剂量的复方组可有效发挥治疗效果,由此可以降低由于药物剂量效应带来的副作用。

[0115] 因此,本公开的治疗心绞痛的药用组合物,特别是针对治疗不稳定型心绞痛、稳定性心绞痛有着显著的临床疗效,同时能够降低给药剂量、提高药物效价,从而大大降低药物的副作用。

[0116] 从前述中可以理解,尽管为了示例性说明的目的描述了本公开的具体实施方案,但是在不偏离本公开的精神和范围的条件下,本领域所述技术人员可以作出各种变形或改进、这些变形或修改都应落入本公开所附权利要求的范围。