

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[ 51 ] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 45/06

A61K 31/192 A61K 9/08

A61K 9/20 A61P 29/00



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410023815.8

[43] 公开日 2005 年 1 月 12 日

[11] 公开号 CN 1562370A

[22] 申请日 2004.3.17

[21] 申请号 200410023815.8

[71] 申请人 福建省闽东力捷迅药业有限公司

地址 350005 福建省福州市古田路 121 号华  
福大厦四层

[72] 发明人 陈可冀 吴晓华 殷惠军 蒋跃绒  
郑瑟瑟 李晓丹 邹添国

[74] 专利代理机构 福州元创专利代理有限公司

代理人 蔡学俊

权利要求书 1 页 说明书 2 页

[54] 发明名称 抗炎抗风湿复方制剂

[57] 摘要

本发明涉及一种抗炎抗风湿复方制剂，其特征在于该复方制剂是由没食子酸丙酯系列物中的一种物质或者其中两种以上物质的组合物与非特异性抑制环氧化酶 II 的非甾体类抗炎抗风湿类药物中的一种药物为主要原料制成，所述两种主要原料的分子摩尔比为 10 : 1 - 1 : 10。本发明复方制剂的优点在于克服了非特异性抑制环氧化酶 II 的非甾体类抗炎抗风湿类药物因抑制 COX - 1 所引起的不良反应，保留抗炎强度；克服特异性抑制环氧化酶 II 的非甾体类抗炎抗风湿类药物可能引起的心血管及肾等方面的副作用，以及血栓倾向；同时该复方制剂成本低，可以为患者提供价廉且疗效好的药物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

- 1、一种抗炎抗风湿复方制剂，其特征在于该复方制剂是由没食子酸丙酯系列物中的一种物质或者其中两种以上物质的组合物与非特异性抑制环氧化酶 II 的非甾体类抗炎抗风湿类药物中的一种药物为主要原料制成，所述两种主要原料的分子摩尔比为 10：1—1：10。
- 2、据权利要求 1 所述的抗炎抗风湿复方制剂，其特征在于，所述两种主要原料的分子摩尔比为 5：1—1：5。
- 3、据权利要求 1 所述的抗炎抗风湿复方制剂，其特征在于，所述的没食子酸丙酯系列物是没食子酸、没食子酸甲酯、没食子酸乙酯、没食子酸丙酯、没食子酸丁酯、没食子酸戊酯或者其中两种以上物质的组合物，。
- 4、据权利要求 1 所述的抗炎抗风湿复方制剂，其特征在于，所述的没食子酸丙酯系列物采用没食子酸丙酯为最佳
- 5、据权利要求 1，2，3 或 4 所述的抗炎抗风湿复方制剂，其特征在于，所述非特异性抑制环氧化酶 II 的非甾体类抗炎药为丙酸衍生物（如布洛芬、萘普生、恶丙嗪、或洛索洛芬等）、苯酰胺衍生物（如双氯酚酸钠等）、吲哚酰胺类（如吲哚美辛、舒林酸、或阿西美辛等）、依托度酸、萘丁美酮、炎痛昔康、美洛昔康、或尼美舒利等。
- 6、根据权利要求 1，2，3 或 4 所述的抗炎抗风湿复方制剂，其特征在于，还可以包括因制备相关剂型所需要的适当药物基质和赋型剂。
- 7、根据权利要求 5 所述的抗炎抗风湿复方制剂，其特征在于，还可以包括因制备相关剂型所需要的适当药物基质和赋型剂。
- 8、根据权利要求 5 所述的抗炎抗风湿复方制剂，其特征在于可以是经口途径服用剂型，也可以是注射剂型。
- 9、根据权利要求 6 所述的抗炎抗风湿复方制剂，其特征在于可以是经口途径服用剂型，也可以是注射剂型。

## 抗炎抗风湿复方制剂

### 所属技术领域

本发明涉及一组安全、有效、副作用低的抗炎抗风湿复方制剂。

### 背景技术

非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 是治疗抗炎抗风湿的基本药物, 主要通过抑制环氧合酶 (COX) 阻断花生四烯酸合成炎症介质一前列腺素 (PGs), 从而发挥止痛及抗炎作用。研究发现, 环氧合酶 (COX) 可分为 COX-1 与 COX-2 二种异构体。COX-1 是结构酶, 介导生理性前列腺素形成, 主要在胃肠、肾及血小板合成, 通过各种机制调节外周血管张力, 维持肾血流量, 增加肾排钠利尿和排钾作用, 保护和调节胃肠道及血小板的正常生理功能。COX-2 是诱导酶, 介导病理性前列腺素形成, 主要存在于炎症部位, 如滑膜细胞、内皮细胞和巨噬细胞, 在外界刺激因子的作用下, 促使炎症介质合成并引起炎症反应、发热和疼痛。NSAID 使 PGs 的合成受阻, 胃粘膜失去屏障而造成胃粘膜损伤, 可引起胃肠道不良反应, 如消化不良、恶心、呕吐、胃炎、胃十二指肠溃疡和出血等。也可使肾脏血管收缩, 肾血流量减少和肾小球滤过率降低, 引起缺血性肾损伤、水钠潴留、浮肿、高血钾、血尿、蛋白尿, 长期大量使用可发生间质性肾炎和肾乳头坏死。因此寻找 COX-2 特异性抑制剂对减少副作用就显得非常重要。

目前 NSAIDs 分为 COX 非选择性抑制剂和 COX-2 选择性抑制剂二类。COX-2 选择性抑制剂由于减少了抑制 COX1, 显著降低了传统 COX 非选择性抑制剂所导致的严重胃肠道不良反应, 因而具有良好的胃肠道安全性, 但其疗效并不比非选择性的 NSAIDs 高, 并出现了新的心血管及肾等方面的副作用。同时 COX-2 选择性抑制剂平均日服用药品价格在 8-10 元, 是 COX 非选择性抑制剂的几倍乃至几十倍; 由于目前该类所有药物只能缓解症状, 无法根除其疾病, 病人需要长期服用, 疗效、副作用、价格就成为病人关注的三大问题。

### 发明内容

本发明的目的主要是提供一种安全、有效、副作用低、价格低廉的抗炎抗风湿复方制剂。

本发明的特征在于该复方制剂是由没食子酸丙酯系列物中的一种物质或者其中两种以上物质的组合物与非特异性抑制环氧合酶 II 的非甾体类抗炎抗风湿类药物中的一种药物为主要原料制成, 所述两种主要原料的分子摩尔比为 10: 1—1: 10。所述两种主要原料的分子摩尔比最佳为 5: 1—1: 5。

所述的没食子酸丙酯系列物是没食子酸、没食子酸甲酯、没食子酸乙酯、没食子酸丙酯、没食子酸丁酯、没食子酸戊酯或者其中两种以上物质的组合物,。所述的没食子酸丙酯系列物采用没食子酸丙酯为最佳

所述非特异性抑制环氧合酶 II 的非甾体类抗炎药为丙酸衍生物 (如布洛芬、萘普生、恶丙嗪、或洛索洛芬等)、苯甲酸衍生物 (如双氯酚酸钠等)、吲哚酰胺类 (如吲哚美辛、舒林酸、或阿西美辛等)、依托度酸、萘丁美酮、炎痛昔康、美洛昔康、或尼美舒利等。

在实际生产中上述的抗炎抗风湿复方制剂,,还可以包括因制备相关剂型所需要的适当药物基质和赋型剂。

本发明复方制剂中的没食子酸丙酯系列物在一定浓度下作为特异性 COX-1 的激动剂可以有效的抵抗因非特异性抑制环氧化酶 II 的非甾体类抗炎抗风湿类药物引起的 COX-1 抑制作用,避免因 COX-1 抑制引起的诸多不良反应,如消化不良、恶心、呕吐、胃炎、胃十二指肠溃疡和出血等。也可避免因此引起的肾脏血管收缩,肾血流量减少和肾小球滤过率降低,引起缺血性肾损伤、水钠潴留、浮肿、高血钾、血尿、蛋白尿,长期大量使用可发生间质性肾炎和肾乳头坏死的副作用;又可以避免因过度特异性抑制 COX-2 引起的心血管及肾等方面的副作用,以及血栓倾向;同时保留了非甾体类抗炎抗风湿类药物抗炎强度;该复方制剂中的没食子酸丙酯系列物本身具有活血化淤、清除自由基、抗血小板聚集作用。本发明复方制剂的优点在于克服了非特异性抑制环氧化酶 II 的非甾体类抗炎抗风湿类药物因抑制 COX-1 所引起的不良反应,保留抗炎强度;克服特异性抑制环氧化酶 II 的非甾体类抗炎抗风湿类药物可能引起的心血管及肾等方面的副作用,以及血栓倾向;同时该复方制剂成本低,可以为患者提供价廉药物。因此该发明涉及的复方制剂具有安全、有效、副作用低、价格便宜的特点,适合病人长期用药。

具体实施方式

下列实施例是说明性的,无论如何不应被解释为对本发明的范围的限制。

实施例一: 片剂

- |                         |   |      |
|-------------------------|---|------|
| 1、吲哚美辛:                 | : | 25mg |
| 2、没食子酸丙酯                | : | 15mg |
| 3、微晶纤维素、水、胶体二氧化硅等基质和赋型剂 | : | 适量   |

上述药物及基质通过适当的混合、溶解、造粒、混合、干燥、软化及压片等工序完成制片。

实施例二: 注射剂

- |           |   |      |
|-----------|---|------|
| 1、哌美辛:    | : | 25mg |
| 2、没食子酸丙酯  | : | 15mg |
| 3、乙醇      | : | 适量   |
| 4、水       | : | 适量   |
| 5、甘露醇等赋型剂 | : |      |

将 1、2 加入乙醇中溶解,加入甘露醇及水,混和,溶液通过无菌过滤,分装、冷冻干燥,封口、扎盖即得冻干粉针剂。