



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101897967 A

(43) 申请公布日 2010. 12. 01

(21) 申请号 200910141570. 1

(22) 申请日 2009. 05. 31

(71) 申请人 邬林祥

地址 010080 内蒙古自治区呼和浩特市金川  
经济开发区金二道元和药业

申请人 邬林云

(72) 发明人 邬林祥 邬林云

(51) Int. Cl.

A61K 45/00(2006. 01)

A61K 36/185(2006. 01)

A61P 3/06(2006. 01)

A61K 31/22(2006. 01)

A61K 31/366(2006. 01)

A61K 31/40(2006. 01)

A61K 31/405(2006. 01)

A61K 31/47(2006. 01)

A61K 31/505(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

一种治疗血脂异常的沙棘黄酮复方制剂

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗血脂异常的沙棘黄酮复方制剂,如下成份组成:沙棘黄酮和任一的他汀类药物组成复方制剂。本发明的优点是根据联合用药充分发挥药物互补协同作用,有利于全面调节血脂异常,并减少与某一剂量增大相关的不良反应,天然植物药沙棘黄酮的有效成分组合其它类降脂化学药物制成复方制剂,既能降低 TC、LDL-C、TG 又能升高 HDL-C,可有效的调节血脂异常,使血脂水平达标。本发明复合制剂具有疗程短、见效快、副作用小,成本低的特点。

1. 一种治疗血脂异常的沙棘黄酮复方制剂,其特征在于,其包含有如下成份:沙棘黄酮、任一的 HMG-COA 还原酶抑制剂及其可药用盐为主要成份、配以可药用载体组成,其中沙棘黄酮纯度按 100% 计,每制剂单位中,沙棘黄酮为 5-500mg,所述 HMG-COA 还原酶抑制剂为 0.5-150mg。

2. 根据权利要求 1 所述一种治疗血脂异常的沙棘黄酮复方制剂,其特征在于,每制剂单位中所述沙棘黄酮为 10mg-160mg,所述 HMG-COA 还原酶抑制剂为 0.5mg-80mg。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的一种治疗血脂异常的沙棘黄酮复方制剂,其特征在于,所述 HMG-COA 还原酶抑制剂选自氟伐他汀,或普法他汀,或辛伐他汀,或洛伐他汀,或匹伐他汀,或阿托伐他汀,或瑞舒伐他汀及其可药用盐的任一种。

4. 根据权利要求 1 所述一种治疗血脂异常的沙棘黄酮复方制剂,其特征在于,所述复方制剂为胶囊剂、软胶囊、颗粒剂、片剂、散剂或缓控释剂。

## 一种治疗血脂异常的沙棘黄酮复方制剂

### 技术领域：

[0001] 本发明涉及一种治疗血脂异常的沙棘黄酮复方制剂，属于药物领域。

### 背景技术：

[0002] 心血管疾病是危害人类健康（特别是中老年）最常见、最严重的疾病之一，血脂异常是动脉粥样硬化、冠心病以及其他心脑血管疾病的重要危险因素，调脂药可降低这些疾病的发生率和死亡率，对心血管疾病的防治产生积极的作用和深远的影响。

[0003] 血脂异常通常包括总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和甘油三酯水平的升高以及高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平的低下。判断血脂异常症，临床上常检测血总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平，通常分为高胆固醇血症、高甘油三酯血症和混合型血脂异常症3种。其治疗方法是降低血TC、TG和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平，提高血HDL-C水平。

[0004] 上世纪80年代以前，我国血脂异常的患者还比较少，近30年来，随着人们生活水平的不断提高，血脂异常的患者急剧增多，目前我国共有1.6亿人患血脂异常，成人血脂异常患病率为18.6%。所以研究开发调节血脂、降低胆固醇药物受到了极大关注。

[0005] 目前单独一种药物还没有能够同时降低TC、LDL-C、TG和升高HDL-C而使血脂达到正常水平，所以开发一种能够同时降低TC、LDL-C、TG和升高HDL-C而使血脂达到正常水平的药物非常重要。

### 发明内容：

[0006] 本发明的目的在于提供一种成本低、副作用小，同时能够有效调节血脂的一种治疗血脂异常的沙棘黄酮复方制剂，它能够降低胆固醇、降低低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯以及升高高密度脂蛋白胆固醇。

[0007] 本发明的目的由如下技术方案实施：一种治疗血脂异常的沙棘黄酮复方制剂包含有如下成份：沙棘黄酮、任一的HMG-COA还原酶抑制剂及其可药用盐为主要成份、配以可药用载体组成，其中沙棘黄酮纯度按100%计，每制剂单位中，沙棘黄酮为5-500mg，所述HMG-COA还原酶抑制剂为0.5-150mg。

[0008] 一种治疗血脂异常的沙棘黄酮复方制剂，沙棘黄酮纯度按100%计，每制剂单位优选的所述沙棘黄酮为10---160mg，所述HMG-COA还原酶抑制剂为0.5---80mg份。

[0009] 所述HMG-COA还原酶抑制剂选自氟伐他汀（fluvastatin），或普伐他汀（pravastatin），或辛伐他汀（simvastatin），或洛伐他汀（lovastatin），或匹伐他汀（pitavastatin），或阿托伐他汀（atorvastatin），或瑞舒伐他汀（rosuvastatin）及其可药用盐的任一种。

[0010] 所述复方制剂为胶囊剂、软胶囊、颗粒剂、片剂、散剂或缓控释剂。

[0011] 本发明的优点是根据联合用药充分发挥药物互补协同作用，有利于全面调节血脂异常，并减少与某一剂量增大相关的不良反应，天然植物药沙棘黄酮的有效成分组合其它

类降脂化学药物制成复方制剂,既能降低 TC、LDL-C、TG 又能升高 HDL-C,可有效的调节血脂异常,使血脂水平达标。本发明复合制剂具有疗程短、见效快、副作用小,成本低的特点。

#### 具体实施方式：

[0012] 以下通过实施例进一步阐述本发明药物,这些实施例仅用于举例说明的目的,并没有限制本发明的范围。

[0013] 实施例 1-25 列表如下：

[0014] 实施例中使用制药工业中的常规方法,按下表配方加以可药用载体制备成片剂,其中沙棘黄酮(按沙棘黄酮纯度为 100%计)由内蒙古宇航人药业有限公司提供。

[0015]

实施例	沙棘黄酮 (mg/片)	他汀类药物 (mg/片)
1	沙棘黄酮 5mg	氟伐他汀钠 150mg
2	沙棘黄酮 10mg	氟伐他汀钠 80mg
3	沙棘黄酮 160mg	氟伐他汀钠 25mg
4	沙棘黄酮 250mg	氟伐他汀钠 10mg
5	沙棘黄酮 500mg	氟伐他汀钠 5mg
6	沙棘黄酮 5mg	普法他汀 60mg
7	沙棘黄酮 40mg	普法他汀 40mg
8	沙棘黄酮 100mg	普法他汀 20mg
9	沙棘黄酮 300mg	普法他汀 10mg
10	沙棘黄酮 5mg	阿法他汀钙 60mg
11	沙棘黄酮 80mg	阿法他汀钙 40mg
12	沙棘黄酮 160mg	阿法他汀钙 20mg
13	沙棘黄酮 400mg	阿法他汀钙 10mg
14	沙棘黄酮 5mg	辛伐他汀 40mg
15	沙棘黄酮 80mg	辛伐他汀 20mg
16	沙棘黄酮 160mg	辛伐他汀 10mg

17	沙棘黄酮 400mg	辛伐他汀 5mg
18	沙棘黄酮 5mg	洛伐他汀 60mg
19	沙棘黄酮 60mg	洛伐他汀 40mg
20	沙棘黄酮 200mg	洛伐他汀 20mg
21	沙棘黄酮 500mg	洛伐他汀 10mg
22	沙棘黄酮 5mg	匹伐他汀钙 4mg
23	沙棘黄酮 30mg	匹伐他汀钙 2mg
24	沙棘黄酮 100mg	匹伐他汀钙 1mg
25	沙棘黄酮 160mg	匹伐他汀钙 0.5mg

[0016]

[0017] 实施例 26 : 本发明一种治疗血脂异常的沙棘黄酮复方制剂的疗效动物试验 :

[0018] 实验目的 : 研究比较本发明实施例与单用对应的他汀类药物的降脂效果

[0019] 1、实验方法 : 120 只大鼠随机分为对照组、辛伐他汀、本发明实施例 14、15、16、17 组。均喂饲高脂饲料 4 周, 第五周开始, 除对照组外开始分别灌服辛伐他汀、本发明实施例 14、15、16、17。分别在用药前、用药 8 周取静脉血检测, 测定总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、甘油三酯 (TG)。结果显示, 用药 8 周时本发明实施例 14、15、16、17 的 TC、LDL-C、甘油三酯 (TG) 较单独用药组明显降低, HDL-C 升高。提示本发明用药能够更有效地降低 TC、LDL-C 和甘油三酯 (TG) 水平, 且具有良好的安全性, (见表 1)。

[0020] 表 1 : 辛伐他汀组、实施例 14-17 分别与对照组比较给药前后血脂水平 (mmol/L)

[0021]

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
辛伐他汀组与对照组比较	↓ **	↓ *	↑ *	↓ **
实施例 14-17 与对照组比较	↓ ***	↓ ***	↑ ***	↓ ***

[0022] 注 : \* :  $p > 0.05$  疗效无显著差异 ; \*\* :  $p < 0.05$  疗效显著差异 ; \*\*\* :  $p < 0.01$  疗效非常显著差异。

[0023] 2、实验方法 : 140 只大鼠随机分为对照组、氟伐他汀钠, 本发明实施例 1、2、3、4、5 组。均喂饲高脂饲料 4 周, 第五周开始, 除对照组外开始分别灌服氟伐他汀钠、本发明实施例 1、2、3、4、5。分别在用药前、用药 8 周取静脉血检测, 测定总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、甘油三酯 (TG)。结果显示, 用药 8 周时本发明实施例 1、2、3、4、5 组的 TC、LDL-C、甘油三酯 (TG) 较单独用药组明显降低, HDL-C 升高。

提示本发明用药能够更有效地降低 TC、LDL-C 和甘油三酯 (TG) 水平,且具有良好的安全性,(见表 2)。

[0024] 表 2:氟伐他汀钠组、实施例 1-5 分别与对照组比较给药前后血脂水平 (mmol/L)

[0025]

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
氟伐他汀钠组与对照组比较	↓ **	↓ *	↑ *	↓ **
实施例 1-5 与对照组比较	↓ ***	↓ ***	↑ ***	↓ ***

[0026] 注:\* : $p > 0.05$  疗效无显著差异; \*\* : $p < 0.05$  疗效显著差异; \*\*\* : $p < 0.01$  疗效非常显著差异。

[0027] 3、实验方法:120 只大鼠随机分为对照组、普法他汀、本发明实施例 6、7、8、9 组。均喂饲高脂饲料 4 周,第五周开始,除对照组外开始分别灌服普法他汀、本发明实施例 6、7、8、9 所得药品。分别在用药前、用药 8 周取静脉血检测,测定总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、甘油三酯 (TG)。结果显示,用药 8 周时本发明实施例 6、7、8、9 的 TC、LDL-C、甘油三酯 (TG) 较单独用药组明显降低,HDL-C 升高。提示本发明用药能够更有效地降低 TC、LDL-C 和甘油三酯 (TG) 水平,且具有良好的安全性,(见表 3)。

[0028] 表 3:普法他汀组、实施例 6-9 分别与对照组比较给药前后血脂水平 (mmol/L)

[0029]

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
普法他汀组与对照组比较	↓ **	↓ *	↑ *	↓ **
实施例 6-9 与对照组比较	↓ ***	↓ ***	↑ ***	↓ ***

[0030] 注:\* : $p > 0.05$  疗效无显著差异; \*\* : $p < 0.05$  疗效显著差异; \*\*\* : $p < 0.01$  疗效非常显著差异。

[0031] 4、实验方法:120 只大鼠随机分为对照组、阿法他汀钙、本发明实施例 10、11、12、13 组。均喂饲高脂饲料 4 周,第五周开始,除对照组外开始分别灌服阿法他汀钙、本发明实施例 10、11、12、13 所得药品。分别在用药前、用药 8 周取静脉血检测,测定总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、甘油三酯 (TG)。结果显示,用药 8 周时本发明实施例 10、11、12、13 的 TC、LDL-C、甘油三酯 (TG) 较单独用药组明显降低,HDL-C 升高。提示本发明用药能够更有效地降低 TC、LDL-C 和甘油三酯 (TG) 水平,且具有良好的安全性,(见表 4)。

[0032] 表 4:阿法他汀钙组、实施例 10-13 分别与对照组比较给药前后血脂水平 (mmol/L)

[0033]

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
阿法他汀钙组与对照组比较	↓ **	↓ *	↑ *	↓ **
实施例 10-13 与对照组比较	↓ ***	↓ ***	↑ ***	↓ ***

[0034] 注：\*： $p > 0.05$  疗效无显著差异；\*\*： $p < 0.05$  疗效显著差异；\*\*\*： $p < 0.01$  疗效非常显著差异。

[0035] 5、实验方法：120 只大鼠随机分为对照组、洛伐他汀、本发明实施例 18、19、20、21 组。均喂饲高脂饲料 4 周，第五周开始，除对照组外开始分别灌服洛伐他汀、本发明实施例 18、19、20、21 所得药品。分别在用药前、用药 8 周取静脉血检测，测定总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、甘油三酯 (TG)。结果显示，用药 8 周时本发明实施例 18、19、20、21 的 TC、LDL-C、甘油三酯 (TG) 较单独用药组明显降低，HDL-C 升高。提示本发明用药能够更有效地降低 TC、LDL-C 和甘油三酯 (TG) 水平，且具有良好的安全性，(见表 5)。

[0036] 表 5：洛伐他汀组、实施例 18-21 分别与对照组比较给药前后血脂水平 (mmol/L)

[0037]

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
洛伐他汀组与对照组比较	↓ **	↓ *	↑ *	↓ **
实施例 18-21 与对照组比较	↓ ***	↓ ***	↑ ***	↓ ***

[0038] 注：\*： $p > 0.05$  疗效无显著差异；\*\*： $p < 0.05$  疗效显著差异；\*\*\*： $p < 0.01$  疗效非常显著差异。

[0039] 6、实验方法：120 只大鼠随机分为对照组、匹伐他汀钙、本发明实施例 22、23、24、25 组。均喂饲高脂饲料 4 周，第五周开始，除对照组外开始分别灌服匹伐他汀钙、本发明实施例 22、23、24、25 所得药品。分别在用药前、用药 8 周取静脉血检测，测定总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、甘油三酯 (TG)。结果显示，用药 8 周时本发明实施例 22、23、24、25 的 TC、LDL-C、甘油三酯 (TG) 较单独用药组明显降低，HDL-C 升高。提示本发明用药能够更有效地降低 TC、LDL-C 和甘油三酯 (TG) 水平，且具有良好的安全性，(见表 6)。

[0040] 表 6：匹伐他汀钙组、实施例 22-25 分别与对照组比较给药前后血脂水平 (mmol/L)

[0041]

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
匹伐他汀钙组与对照组比较	↓ **	↓ *	↑ *	↓ **
实施例 22-25 与对照组比较	↓ ***	↓ ***	↑ ***	↓ ***

[0042] 注：\* : $p > 0.05$  疗效无显著差异；\*\* : $p < 0.05$  疗效显著差异；\*\*\* : $p < 0.01$  疗效非常显著差异。

[0043] 讨论

[0044] 本品为调血脂药,适用于治疗原发性高胆固醇血症,杂合子家族性高胆固醇血症和以胆固醇增高为主的混合型高脂血症,各型高脂蛋白血症。他汀类药物是 HMG-CoA 还原酶抑制药,其降低 TG(甘油三脂)水平作用较弱、升高 HDL-C(高密度脂蛋白)水平作用也较弱。本发明用药能增加降低高脂血症患者的总胆固醇、甘油三脂、LDL-C 的效果和明显提高高密度脂蛋白水平。所以本发明的使用可以调节血脂,具有协同效果,疗效显著增加,发挥了单独使用所没有的疗效。