

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/366
A61K 9/48 A61P 3/06



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410049985.3

[43] 公开日 2005 年 3 月 16 日

[11] 公开号 CN 1593401A

[22] 申请日 2004. 6. 24
[21] 申请号 200410049985.3
[71] 申请人 王智瑛
地址 100083 北京市北京大学医学部药学院
药剂学系
[72] 发明人 王智瑛 武凤兰 莫成林

[74] 专利代理机构 北京万科园知识产权代理有限公司
代理人 张亚军 曹诗健

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 一种易吸收型辛伐他汀软胶囊组合物

[57] 摘要

本发明公开的一种易吸收型辛伐他汀软胶囊组合物属于治疗高胆固醇血症的药物的技术领域，采用辛伐他汀溶解于或混悬于溶剂中制成的软胶囊组合物，辛伐他汀以分子态或微晶态溶解或混悬于溶剂中，克服了现有技术中普通片剂或硬胶囊颗粒的辛伐他汀的溶出速度慢，难于吸收的缺点，具有起效快、生物利用度高的优点。

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

1. 一种易吸收型辛伐他汀软胶囊组合物，其特征在于它包含下列重量份的组分：辛伐他汀 5~40、溶剂 200~1000。
2. 根据权利要求 1 所述的辛伐他汀软胶囊组合物，其特征在于它进一步包括下列重量份的组分：表面活性剂 5~100 和/或抑晶剂 20~100。
3. 根据权利要求 1 所述的辛伐他汀软胶囊组合物，其特征在于它为溶液状态、混悬液状态或半固体状态。
4. 根据权利要求 1 所述的辛伐他汀软胶囊组合物，其特征在于所述的溶剂为去氢大豆油、植物油、芳香油、聚乙二醇类物质、甘油、丙二醇、异丙醇、或它们中两种或两种以上组成的互溶混合物。
5. 根据权利要求 2 所述的辛伐他汀软胶囊组合物，其特征在于所述的抑晶剂为聚乙烯吡咯烷酮类物质。
6. 根据权利要求 2 所述的辛伐他汀软胶囊组合物，其特征在于所述的抑晶剂为聚乙烯吡咯烷酮 K30。
7. 根据权利要求 2 所述的辛伐他汀软胶囊组合物，其特征在于所述的表面活性剂为吐温或司盘类物质。
8. 根据权利要求 2 所述的辛伐他汀软胶囊组合物，其特征在于所述的表面活性剂为吐温 80。
9. 根据权利要求 4 所述的辛伐他汀软胶囊组合物，其特征在于所述的聚乙二醇类物质为不同分子量的聚乙二醇。
10. 根据权利要求 4 所述的辛伐他汀软胶囊组合物，其特征在于所述的聚乙二醇类物质为聚乙二醇 400。

一种易吸收型辛伐他汀软胶囊组合物

技术领域

本发明涉及一种治疗高胆固醇血症的药物，更具体地说，本发明涉及一种辛伐他汀软胶囊组合物。

背景技术

高胆固醇血症作为冠心病的重要危险因素已经得到了广泛的证实，降低血清胆固醇水平可降低冠心病的发病率和死亡率，2000年，降血脂药（降胆固醇药）已成为全球第二大治疗药物类别。目前国内外临床上常用的降血脂药物有：胆汁酸螯合剂、烟酸类、苯氧芳酸衍生物、HMG-CoA还原酶抑制剂等。但是，从近几年世界药品市场来看，其中发展较快的品种首推HMG-CoA还原酶抑制剂。3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂是80年代中后期用于临床的一类降胆固醇药物，以其疗效确切、副作用低而在调脂市场上一支独秀，目前已有洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀及阿托伐他汀5个产品上市。其中作用较强的辛伐他汀，由于具有可靠的长期安全性和有效性数据的强力支持，现已成为处方量最大的调脂药物之一，2002年的全球销售额高达55.80亿美元。1997年，辛伐他汀由杭州默沙东制药引入我国，主要适应证为高脂血症和冠心病；1998年，辛伐他汀片被列为“国家基本药物品种”，目前国内主要生产厂家总共约24家，以普通片剂及硬胶囊剂为主。

辛伐他汀(Simvastatin)是一个半合成的洛伐他汀的2,2-二甲基丁酸类似物，为无活性内酯前药。辛伐他汀口服吸收到达肝脏后，经水解大部分转化为活性代谢物 β -羟酸结构，可降低肝脏胆固醇的合成及调节低密度脂蛋白受体、促进低密度脂蛋白清除而降低细胞内胆固醇水平，中度降低血清甘油三酯水平和增高高密度脂蛋白水平。临床上，辛伐他汀对治疗原发性高胆固醇血症、杂合子家族性高胆固醇血症及伴有肾病综合征高胆固醇血症有明显疗效，此外还有研究发现，辛伐他汀在预防心血管疾病、抗增殖与恶性疾病以及治疗骨质疏松、转移性骨病、溶骨病等非降脂方面具有确切的疗效。

辛伐他汀是一种难溶于水的晶体或粉末，对光敏感，在空气中易降解。因此普通片剂及硬胶囊剂的辛伐他汀存在着溶出速度慢，不易吸收的缺点。

发明内容

本发明为了提高辛伐他汀的生物利用度，提出了一种易吸收型的辛伐他汀软胶囊组合物。

本发明的具体技术方案为：

本发明提出的易吸收型辛伐他汀软胶囊组合物，包含下列重量份的组分：
辛伐他汀 5~40、溶剂 200~1000。

它可以进一步包括下列重量份的组分：表面活性剂 5~100 和/或抑晶剂 20~100。

本发明的辛伐他汀软胶囊组合物可以只包含辛伐他汀和溶剂，也可以进一步包含表面活性剂和抑晶剂中的一种，或两种都包含。

本发明的辛伐他汀软胶囊组合物，可以为溶液状态、混悬液状态或半固体状态。

所述的溶剂优选为去氢大豆油、植物油、芳香油、聚乙二醇类物质、甘油、丙二醇、异丙醇、或它们中两种或两种以上组成的互溶混合物。

所述的表面活性剂优选为吐温或司盘类物质，例如吐温 80、吐温 60、司盘 80、司盘 60，进一步优选为吐温 80。

所述的抑晶剂优选为聚乙烯吡咯烷酮类物质，进一步优选为聚乙烯吡咯烷酮 K30。

所述的聚乙二醇类物质优选为不同分子量的聚乙二醇，进一步优选为聚乙二醇 400。

本发明的辛伐他汀软胶囊组合物的制备方法为常规方法，具体方法可以为：将表面活性剂和/或抑晶剂加入溶剂混合，然后将辛伐他汀溶于或混悬于其中即可。

本发明的辛伐他汀软胶囊组合物和软胶囊壳制成软胶囊制剂。

使用通常使用的软胶囊材（由明胶、甘油、纯水、适量避光剂和防腐剂制成）和软胶囊机将本发明的组合物制备成软胶囊剂。

动物试验：采用 SD 大鼠为试验动物，以市售辛伐他汀片剂舒降之（20mg，杭州默沙东）为参比制剂（对照组），以本发明辛伐他汀软胶囊组合物（由实施例 1 制备）为样品制剂（样品组），两种制剂以 100mg/Kg 体重剂量通过口服灌胃给药，测定辛伐他汀在大鼠血浆中的浓度，并计算辛伐他汀的 AUC 及两种制剂的血浆 AUC 的样品制剂/参比制剂 AUC 比值，进而计算辛伐他汀软胶囊的相对生物利用度，测定结果见下表。

两组给药后的血浆辛伐他汀浓度-时间数据及 AUC 数据表（n=5）

	血浆中浓度($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)											AUC $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$	AUC 比值
	0.25h	0.5h	1h	1.5h	2h	2.5h	3h	4h	6h	8h	11h		
对照组	0.0555	0.180	0.248	0.320	0.470	0.264	0.117	0.138	0.115	0.0248	0.0333	1.369	1.15
样品组	0.0461	0.182	0.374	0.199	0.269	0.447	0.153	0.129	0.0881	0.0959	0.0864	1.577	

由测定数据表明，本发明所研制的辛伐他汀软胶囊组合物在相同给药条件下达峰时间为 1h 左右，早于辛伐他汀普通片剂（2h 左右），且本发明的辛伐他汀软胶囊组合物的生物利用度更高。

在本发明软胶囊组合物中，辛伐他汀以分子态或微晶态溶解或混悬于溶剂

中，使小剂量的辛伐他汀的分散均匀度比在片剂中好，且起效快，生物利用度较高；同时，本发明可以为医患双方提供一种更新、更好的剂型可能。

具体实施方式

下面以具体实施例的方式进一步说明本发明，但本发明并不局限于这些实施例。

实施例 1

称取明胶、甘油、纯水适量制成溶胶，加热该溶胶，加入适量避光剂和防腐剂，制备胶皮。

称取 30.0g 辛伐他汀，将其分散于由 830.0g 聚乙二醇 400 和 40.0g 聚乙烯吡咯烷酮 K30 组成的混合溶剂中，使成为溶液状态，经软胶囊机制备成 3000 粒软胶囊，干燥、清洗、干燥，即得含有本发明组合物的软胶囊。

实施例 2

称取明胶、甘油、纯水适量制成溶胶，加热该溶胶，加入适量避光剂和防腐剂，制备胶皮。

称取 30.0g 辛伐他汀，将其分散于由 800.0g 植物油和 70.0g 吐温 80 组成的混合溶剂中，使成为混悬液状态，经软胶囊机制备成 3000 粒软胶囊，干燥、清洗、干燥，即得含有本发明组合物的软胶囊。

实施例 3

称取明胶、甘油、纯水适量制成溶胶，加热该溶胶，加入适量避光剂和防腐剂，制备胶皮。

称取 30.0g 辛伐他汀，将其分散于由 800.0g 聚乙二醇 400 和 70.0g 吐温 80 组成的混合溶剂中，使成为半固体状态，经软胶囊机制备成 3000 粒软胶囊，干燥、清洗、干燥，即得含有本发明组合物的软胶囊。

实施例 4

制备方法和实施例 1 相同，不同的是辛伐他汀软胶囊组合物的配方不同，每粒软胶囊中含有：5mg 辛伐他汀、200 mg 甘油、75 mg 聚乙二醇 400。

实施例 5

制备方法和实施例 1 相同，不同的是辛伐他汀软胶囊组合物的配方不同，每粒软胶囊中含有：40 mg 辛伐他汀、40 mg 吐温 80、20 mg 聚乙烯吡咯烷酮 K30、700 mg 植物油。

实施例 6

制备方法和实施例 1 相同，不同的是辛伐他汀软胶囊组合物的配方不同，每粒软胶囊中含有：20mg 辛伐他汀、20mg 吐温 80、40mg 聚乙烯吡咯烷酮 K30、520mg 丙二醇。

实施例 7

制备方法和实施例 1 相同，不同的是辛伐他汀软胶囊组合物的配方不同，每粒软胶囊中含有：10mg 辛伐他汀、20mg 吐温 80、20mg 聚乙烯吡咯烷酮 K30、

350mg 异丙醇。