



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115887462 A

(43) 申请公布日 2023.04.04

(21) 申请号 202211208791.8

(22) 申请日 2022.09.30

(66) 本国优先权数据

202111162584.9 2021.09.30 CN

(71) 申请人 上海汇伦医药股份有限公司

地址 200241 上海市闵行区元江路525号5
幢10层

(72) 发明人 李文华 李长军 谢东方 朱雯婷
刘华丽

(51) Int. Cl.

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

权利要求书2页 说明书14页 附图2页

(54) 发明名称

一种口服药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种口服药物组合物,具体涉及含有S-(+)-N,N-二甲基-a-[2-(萘氧基)乙基]苯甲胺和(S)-2-(2-羟基甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-[N-(2-嘧啶基甲基)氨基甲酰基]嘧啶的口服药物组合物,本发明的组合物含有两种化合物重量比为6:20或6:10或3:20,本发明的药物组合物能够协同的用于治疗男性勃起功能障碍和/或早泄。

1. 一种药物组合物,其特征在于,所述组合物中含有达泊西汀和阿伐那非,所述组合物中含达泊西汀与阿伐那非的重量比为6:20,3:20或6:10。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,达泊西汀和阿伐那非的重量比为6:20或3:20。

3. 根据权利要求2所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物中含有达泊西汀为60mg或30mg,阿伐那非为200mg。

4. 权利要求1所述的药物组合物在制备治疗勃起功能障碍、早泄、勃起功能障碍伴有早泄的药物的用途。

5. 根据权利要求4所述的用途,所述药物组合物含有达泊西汀和阿伐那非的重量比为6:20或3:20。

6. 根据权利要求4所述的用途,所述药物组合物含有达泊西汀为60mg或30mg,阿伐那非200mg。

7. 一种药物制剂,所述药物制剂中,含有如权利要求1所述药物组合物,以及赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂。

8. 根据权利要求7所述的药物制剂,还进一步含有有机酸,和/或碳酸盐。

9. 根据权利要求8所述的药物制剂,其中,有机酸的粒径 D_{90} 为50~200 μm ;

和/或,所述阿伐那非的粒径 D_{90} 为10~150 μm 。

10. 一种含有权利要求1所述药物组合物的双层片,所述双层片含有第一活性成分层和第二活性成分层;所述第一活性层含有阿伐那非、有机酸、碳酸盐;所述第二活性层含有达泊西汀。

11. 根据权利要求10所述的双层片,有机酸为富马酸,碳酸盐为碳酸钙。

12. 根据权利要求10所述的双层片,所述有机酸的粒径 D_{90} 为50~200 μm ;

和/或,所述有机酸的粒径 D_{90} 为80~150 μm ;

和/或,所述阿伐那非的粒径 D_{90} 为10~150 μm ;

和/或,所述阿伐那非的粒径 D_{90} 为15~120 μm ;

和/或,所述阿伐那非的粒径 D_{90} 为20~90 μm 。

13. 根据权利要求10所述的双层片,所述第一活性成分层中,含有阿伐那非颗粒、富马酸颗粒和碳酸盐;所述第二活性成分层含有达泊西汀;所述阿伐那非的粒径 D_{90} 为10~150 μm ,所述富马酸的粒径 D_{90} 为50~200 μm 。

14. 根据权利要求10所述的双层片,所述第一活性成分层含有阿伐那非100mg或200mg;所述第二活性成分层含有达泊西汀60mg或30mg。

15. 根据权利要求10所述的双层片,在第一活性成分层中,以双层片的总重量计,含有5~30%重量的富马酸;和/或,含有0.1%-5%重量的碳酸盐。

16. 一种双层片,含有第一活性成分层和第二活性成分层;所述第一活性层含有阿伐那非颗粒、富马酸颗粒和碳酸盐;所述第二活性层含有达泊西汀;第一活性层含有阿伐那非200mg;且阿伐那非的粒径 D_{90} 为10~150 μm ;第二活性成分层含有达泊西汀60mg或30mg。

17. 根据权利要求16所述的双层片,以双层片总重量计,在第一活性成分层中,含有富马酸5~30%重量,含有碳酸盐0.1%-5%重量。

18. 根据权利要求16所述的双层片,以双层片总重量计,含有崩解剂1-15%重量;

赋形剂10-60%重量；
粘合剂0.5-5%重量；
助流剂0.1-3.0%重量；
润滑剂0.1-5.0%重量。

19. 一种权利要求16所述双层片的制备方法,包括以下步骤:

- (1) 将阿伐那非、富马酸粉碎至所需粒径;
- (2) 将阿伐那非、粘合剂、赋形剂湿法制粒,得到阿伐那非颗粒;
- (3) 将富马酸、粘合剂湿法制粒,得到富马酸颗粒;
- (4) 将阿伐那非颗粒、富马酸颗粒、碳酸盐、润滑剂、崩解剂混合均匀;
- (5) 将达泊西汀、赋形剂、崩解剂、助流剂、润滑剂混合均匀;
- (6) 将步骤(4)和步骤(5)的粉末进行双层片压制,得到双层片。

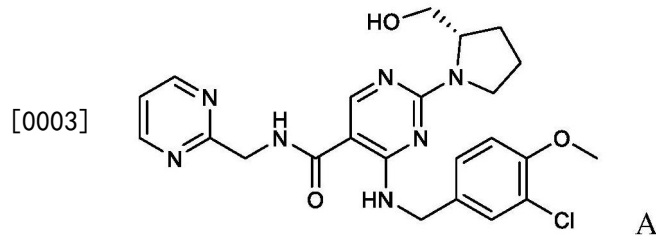
一种口服药物组合物

技术领域

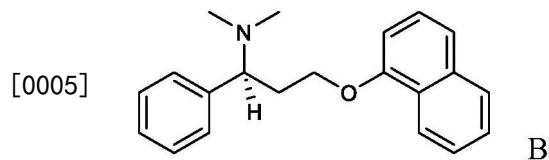
[0001] 本发明涉及药物领域,具体涉及一种含有S-(+)-N,N-二甲基-a-[2-(萘氧基)乙基]苯甲胺和(S)-2-(2-羟基甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-[N-(2-嘧啶基甲基)氨基甲酰基]嘧啶的口服药物组合物,以及该组合物在制备治疗勃起功能障碍以及早泄的药物的用途。

背景技术

[0002] 化学名称为(S)-2-(2-羟基甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-[N-(2-嘧啶基甲基)氨基甲酰基]嘧啶(以下称化合物A,或阿伐那非),是磷酸二酯酶-5(PDE5)抑制剂,用于治疗男性勃起功能障碍(ED),其具有如下结构:



[0004] 化学名称为S-(+)-N,N-二甲基-a-[2-(萘氧基)乙基]苯甲胺或其盐酸盐(以下称化合物B,或达泊西汀),是选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective serotonin reuptake inhibitor,SSRI)。临床上用于治疗抑郁症以及早泄(premature ejaculation,PE),其具有如下结构式



[0006] S-(+)-N,N-二甲基-a-[2-(萘氧基)乙基]苯甲胺口服能够快速吸收,并快速代谢。口服化合物I的 C_{max} 为1h,其上市口服制剂中,含达泊西汀盐酸盐,以游离碱计,规格为30mg和60mg。

[0007] 专利文献1中公开了化合物B与化合物A的组合物,两者比例为1:0.2-10,可用于预防或治疗阳痿和早泄并避免因使用阿伐那非造成机体不利变化,所述的机体不利变化是指血压不必要的过度和/或长时间降低。专利文献1的实施例中还进一步公开了盐酸达泊西汀与阿伐那非两者的比例包括1:2(45mg:90mg),2:1(45mg:22.5mg),1:5(45mg:225mg),1:3(45mg:135mg),1:4(45mg:180mg)等。

[0008] 专利文献2中公开了含有达泊西汀和PDE5抑制剂的口崩片,PDE5抑制剂包括洛地那非(lodenafil)、西地那非、他达那非等,专利文献2说明书实施例4公开化合物B与化合物A的口崩片,两者的含量分别为20%和16.66%,并未具体描述两者的其他比例。

[0009] 专利文献3中公开了含有达泊西汀和PDE5抑制剂的泡腾片,PDE5抑制剂包括洛地那非(lodenafil)、西地那非、他达那非等,说明书中描述了两者的比例范围在6:1至1:6之

间,优选在4:1至1:4,更优选2:1至1:2。在说明书实施例4中记载了含有化合物B与化合物A的制剂处方,未具体描述两者的比例。

[0010] 现有技术中尽管公开了S-(+)-N,N-二甲基-a-[2-(萘氧基)乙基]苯甲胺与不同PDE5抑制剂的复方药物组合物,但均未涉及两者最佳剂量的复方药物组合物,未能实现两个药物联合用药的最佳效果。

[0011] 专利文献1:CN103340869 A

[0012] 专利文献2:EP2698145 B1

[0013] 专利文献3:US20150231092 A1

发明内容

[0014] 本发明提供一种S-(+)-N,N-二甲基-a-[2-(萘氧基)乙基]苯甲胺或其盐酸盐与(S)-2-(2-羟基甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-[N-(2-嘧啶基甲基)氨基甲酰基]嘧啶的固定剂量的药物组合物,使得两者形成协同效应,最优地用于治疗男性勃起功能障碍、早泄或同时患有勃起功能障碍及早泄的患者。

[0015] 因此,本发明通过以下技术方案实现上述之目的:

[0016] 本发明第一方面,提供一种药物组合物,所述组合物中含有达泊西汀和阿伐那非,所述组合物中含达泊西汀为与阿伐那非的重量比为6:20,或3:20,或6:10。

[0017] 优选的,所述组合物中含有达泊西汀和阿伐那非,所述组合物中含达泊西汀为与阿伐那非的重量比为6:20。

[0018] 优选的,所述组合物中含有达泊西汀和阿伐那非,所述组合物中含达泊西汀为与阿伐那非的重量比为3:20。

[0019] 达泊西汀与阿伐那非的药物组合物中,优选含有达泊西汀60mg或30mg,含有阿伐那非200mg或100mg。特别优选含有达泊西汀60mg或30mg,含有阿伐那非200mg。本发明所述的达泊西汀包括达泊西汀盐酸盐,所述组合物中达泊西汀的含量以其游离碱的含量计算。如含有达泊西汀60mg,对应含有达泊西汀盐酸盐67.16mg。

[0020] 本发明的组合物当含有达泊西汀60mg或30mg,阿伐那非100mg或200mg,特别是含有达泊西汀60mg或30mg,阿伐那非200mg时,能实现两者的最佳剂量组合,形成协同效应。

[0021] 本发明第二方面,提供一种含有达泊西汀和阿伐那非的口服药物制剂,所述药物制剂含达泊西汀为与阿伐那非的重量比为6:20,或3:20,或6:10。

[0022] 优选的,药物制剂含有达泊西汀60mg,阿伐那非100mg,或含有达泊西汀60mg,阿伐那非200mg,或含有达泊西汀30mg,阿伐那非200mg。

[0023] 优选的,药物制剂含有达泊西汀含有达泊西汀60mg,阿伐那非200mg;或含有达泊西汀30mg,阿伐那非200mg。

[0024] 本发明所述口服药物制剂中,进一步含有药学上可接受的辅料。所述辅料可根据制备成所述组合物的需要选择或添加,非限制性包括:赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等,并可按照常规的方法制备成固体口服剂型,如片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂等剂型。

[0025] 赋形剂任选自乳糖、甘露糖醇、蔗糖、葡萄糖、微晶纤维素、淀粉中的一种或多种;粘合剂任选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素等;崩解剂包括微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素等;润滑剂包括硬脂酸镁、硬

脂酸钙、滑石、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠等。

[0026] 在本发明的一些具体实施方式中,赋形剂为乳糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、微晶纤维素中的一种或多种。

[0027] 在本发明的一些具体实施方式中,粘合剂为羟丙纤维素。

[0028] 在本发明的一些具体实施方式中,崩解剂为低取代羟丙纤维素、交联羧甲纤维素钠。

[0029] 在本发明的一些具体实施方式中,润滑剂为硬脂酸镁。

[0030] 在本发明的一些具体实施方式中,所述药物制剂中,还进一步包含有机酸;优选的有机酸包括:富马酸、苹果酸、枸橼酸。

[0031] 在本发明的一些具体实施方式中,所述药物制剂中还含有助流剂,所述助流剂任选自胶态二氧化硅、硬脂酸镁。

[0032] 在本发明的一些具体实施方式中,所述药物制剂中,还进一步包含碳酸盐,所述碳酸盐包括:碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钙。进一步优选的碳酸盐为碳酸钙。所述碳酸盐在药物制剂中,以药物制剂总重量计,重量比为0.1%-5%;优选的重量比为0.5%-3%。

[0033] 以药物制剂总重量计,本发明含有崩解剂1-15%重量;优选的含有崩解剂1-10%重量;

[0034] 含有赋形剂10-60%重量,优选的含有赋形剂15-50%重量;

[0035] 含有粘合剂0.5-5%重量,优选的含有粘合剂1.0-3.0%重量;

[0036] 含有助流剂0.1-3.0%重量,优选的含有助流剂0.2-2.0%重量;

[0037] 含有润滑剂0.1-5.0%重量,优选的含有润滑剂1.0-3.0%重量。

[0038] 在本发明的一些具体实施方式中,药物制剂含有:达泊西汀60mg,阿伐那非200mg;或含有达泊西汀30mg,阿伐那非200mg;以及选自甘露醇、乳糖、微晶纤维素的赋形剂,选自羟丙纤维素的粘合剂;选自硬脂酸镁的润滑剂;选自低取代羟丙基纤维素、交联羧甲纤维素钠的崩解剂。

[0039] 本发明通过研究还发现,在含有阿伐那非和盐酸达泊西汀的口服药物制剂中,阿伐那非的粒径大小对药物制剂的溶出度产生了显著的影响,通过控制阿伐那非的粒径范围,能够进一步有效的提高阿伐那非和盐酸达泊西汀药物制剂的溶出度,进而提高药物在体内的生物利用度。这在阿伐那非单独制剂中,如阿伐那非片,粒径大小对溶出的影响是完全无法预料的,因为在阿伐那非单独制剂中粒径并不是其考虑因素。

[0040] 因此,本发明再一方面,在含有阿伐那非和盐酸达泊西汀的口服药物制剂中,所述阿伐那非以特定粒径范围存在于所述药物组合物中,所述阿伐那非粒径 D_{90} 为10~150 μm 。在本发明的一些具体实施方式中,所述阿伐那非的粒径 D_{90} 为15~120 μm ;

[0041] 在一些具体实施方式中,所述阿伐那非的粒径 D_{90} 为20~90 μm ;

[0042] 在一些具体实施方式中,所述阿伐那非的粒径 D_{90} 为20~70 μm ;

[0043] 在一些具体实施方式中,所述阿伐那非的粒径 D_{90} 为20~50 μm 。

[0044] 在本发明的一些具体实施方式中,口服药物制剂含有:达泊西汀60mg,阿伐那非200mg;或含有达泊西汀30mg,阿伐那非200mg;以及选自甘露醇、乳糖、微晶纤维素的赋形剂,选自羟丙纤维素的粘合剂;选自硬脂酸镁的润滑剂;选自低取代羟丙基纤维素、交联羧甲纤维素钠的崩解剂;且所述阿伐那非的粒径 D_{90} 为10~150 μm 。

[0045] 在一些具体实施方式中,所述阿伐那非与赋形剂、粘合剂通过湿法制粒制备成阿伐那非颗粒;所述赋形剂任选自乳糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、微晶纤维素;所述粘合剂为羟丙纤维素。

[0046] 本发明含有阿伐那非和盐酸达泊西汀的口服药物制剂中,当存在有机酸时,若有机酸的粒径太小,会导致制粒过程难以进行,物料聚集成硬球;而有机酸粒径过大时,则无法有效制粒,并影响颗粒的流动性和可压性。本发明出乎意料的发现,当有机酸的粒径控制在特定范围内时,能有效避免前述问题。

[0047] 因此,本发明再一方面,在含有阿伐那非和盐酸达泊西汀的口服药物制剂中,还进一步含有有机酸,所述有机酸的粒径 D_{90} 为50~200 μm ;

[0048] 在一些具体实施方式中,所述有机酸的粒径 D_{90} 为60~160 μm ;优选的,在一些具体实施方式中,所述有机酸的粒径 D_{90} 为80~150 μm 。

[0049] 在本发明的一些具体实施方式中,所述有机酸优选富马酸;所述药物制剂中,以药物制剂的总重量计,含有5~30%重量的富马酸。

[0050] 在本发明的一些具体实施方式中,所述富马酸与粘合剂通过湿法制粒制备成富马酸颗粒。优选的,所述粘合剂为羟丙纤维素。

[0051] 在本发明的一些具体实施方式中,所述口服药物制剂含有阿伐那非颗粒、富马酸颗粒;且所述阿伐那非颗粒中阿伐那非的粒径 D_{90} 为10~150 μm ,所述富马酸颗粒中富马酸的粒径 D_{90} 为50~200 μm 。

[0052] 在本发明的一些具体实施方式中,所述口服药物制剂含有阿伐那非颗粒、富马酸颗粒和碳酸钙;所述颗粒中阿伐那非的粒径 D_{90} 为15~120 μm ,富马酸的粒径 D_{90} 为60~160 μm 。

[0053] 在本发明的一些具体实施方式中,口服药物制剂含有:泊西汀60mg,阿伐那非200mg;或含有达泊西汀30mg,阿伐那非200mg;以及含有选自富马酸的有机酸,选自甘露醇、乳糖、微晶纤维素的赋形剂,选自羟丙纤维素的粘合剂;选自硬脂酸镁的润滑剂;选自低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠的崩解剂;所述有机酸的粒径 D_{90} 为50~200 μm ,所述有机酸与粘合剂制备成颗粒。

[0054] 在本发明的一些具体实施方式中,口服药物制剂含有:达泊西汀60mg,阿伐那非200mg;或含有达泊西汀30mg,阿伐那非200mg;以及含有选自富马酸的有机酸,选自甘露醇、乳糖、微晶纤维素的赋形剂,选自羟丙纤维素的粘合剂;选自硬脂酸镁的润滑剂;选自低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠的崩解剂;所述阿伐那非的粒径 D_{90} 为10~150 μm ,所述阿伐那非与赋形剂、粘合剂制备成阿伐那非颗粒。

[0055] 本发明的药物制剂辅料中含有碳酸盐,而达泊西汀以盐酸盐的形式存在,若碳酸盐和盐酸达泊西汀直接与辅料混合后制粒再压片,碳酸盐可能潜在地与盐酸达泊西汀缓慢作用,导致制剂的长期稳定性和高湿度下的稳定性差,并可能导致药物施用后,在体内的溶出度下降而无法发挥最佳治疗效果。本发明通过将阿伐那非和盐酸达泊西汀分别置于两层中,能够有效解决上述问题,并得到稳定性和溶出度均符合要求的药物制剂。

[0056] 因此,本发明再一方面,提供一种含有阿伐那非和达泊西汀的双层片剂,所述双层片剂中含有第一活性成分层和第二活性成分层;所述第一活性层含有阿伐那非;所述第二活性层含有达泊西汀;

[0057] 在本发明的一些具体实施方式中,第一活性成分层中还含有碳酸盐、有机酸;优选的有机酸包括:富马酸、苹果酸、枸橼酸;进一步优选的有机酸为富马酸;优选的碳酸盐包括:碳酸钙、碳酸氢钠、碳酸钠;进一步优选的碳酸盐为碳酸钙。以药物组合物的总重量计,含有5~30%重量的有机酸,含有0.1%-5%重量的碳酸盐;优选的含有0.5%-3%重量的碳酸盐。

[0058] 在本发明的一些具体实施方式中,第一活性成分层和/或第二活性成分层中还含有药学上可接受的辅料,所述辅料包括:赋形剂(或称为填充剂)、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂等。

[0059] 在本发明的一些具体实施方式中,第一活性成分层或第二活性成分层中的赋形剂各自独立的任选自乳糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、微晶纤维素、淀粉中的一种或多种。

[0060] 在本发明的一些具体实施方式中,第一活性成分层或第二活性成分层中的粘合剂为羟丙纤维素。

[0061] 在本发明的一些具体实施方式中,第一活性成分层或第二活性成分层中的崩解剂各自独立的任选自低取代羟丙纤维素、交联羧甲纤维素钠。

[0062] 在本发明的一些具体实施方式中,第一活性成分层的崩解剂选自低取代羟丙纤维素;第二活性成分层崩解剂选自交联羧甲纤维素钠。

[0063] 在本发明的一些具体实施方式中,第一活性成分层或第二活性成分层中的润滑剂为硬脂酸镁。

[0064] 在本发明的一些具体实施方式中,第一活性成分层的赋形剂为甘露醇,第二活性成分层中的赋形剂为乳糖和/或微晶纤维素。

[0065] 在本发明的一些具体实施方式中,第二活性成分层中含有助流剂,所述助流剂选自胶态二氧化硅。

[0066] 本发明再一方面,提供一种含有阿伐那非和达泊西汀的双层片剂,所述双层片剂中含有第一活性成分层和第二活性成分层;所述第一活性成分层含有阿伐那非;所述第二活性成分层含有达泊西汀;

[0067] 所述第一活性成分层含有阿伐那非100mg或200mg;所述第二活性成分层含有达泊西汀30mg或60mg;

[0068] 所述第一活性成分层可进一步含有有机酸和/或碳酸盐;优选的,所述第一活性成分层可进一步含有富马酸和/或碳酸钙。

[0069] 所述第一活性成分层中,阿伐那非的粒径 D_{90} 为10~150 μm ;和/或,所述第一活性成分层的富马酸的粒径 D_{90} 为50~200 μm ;

[0070] 所述第一活性成分层中,阿伐那非、富马酸各自与辅料湿法制粒形成阿伐那非颗粒和富马酸颗粒;所述阿伐那非颗粒含有阿伐那非、赋形剂、粘合剂;赋形剂包括乳糖、甘露糖醇、蔗糖、葡萄糖、微晶纤维素、淀粉,优选的赋形剂为甘露糖醇;粘合剂包括聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素;优选的粘合剂为羟丙基纤维素。

[0071] 所述富马酸颗粒含有富马酸、粘合剂;所述粘合剂包括聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素;优选的粘合剂为羟丙基纤维素。

[0072] 在本发明的一些具体实施方式中,所述双层片含有阿伐那非颗粒和富马酸颗粒,且所述阿伐那非的粒径 D_{90} 为10~150 μm ,所述富马酸的粒径 D_{90} 为50~200 μm 。

[0073] 在本发明的一些具体实施方式中,所述双层片含有阿伐那非颗粒、富马酸颗粒和碳酸盐,且所述阿伐那非的粒径 D_{90} 为10~150 μm ,所述富马酸的粒径 D_{90} 为50~200 μm 。

[0074] 在本发明的一些具体实施方式中,所述双层片剂含有阿伐那非颗粒、富马酸颗粒和碳酸盐,且所述阿伐那非的粒径 D_{90} 为20~90 μm ,所述富马酸的粒径 D_{90} 为60~160 μm 。

[0075] 在本发明的一些具体实施方式中,所述双层片剂中,以片剂的总重量计,含有5~30%重量的富马酸。

[0076] 在本发明的一些具体实施方式中,所述双层片剂中,以片剂的总重量计,所述碳酸盐重量比为0.1%-5%;优选的重量比为0.5%-3%。

[0077] 在本发明的一些具体实施方式中,所述的第一活性成分层中,含有阿伐那非颗粒、富马酸颗粒、碳酸盐以及崩解剂、润滑剂。在所述的第二活性成分层中,含有达泊西汀、赋形剂、崩解剂、润滑剂、助流剂。

[0078] 以双层片的总重量计,本发明含有崩解剂1-15%重量;优选的含有崩解剂1-10%重量;

[0079] 含有赋形剂10-60%重量,优选的含有赋形剂15-50%重量;

[0080] 含有粘合剂0.5-5%重量,优选的含有粘合剂1.0-3.0%重量;

[0081] 含有助流剂0.1-3.0%重量,优选的含有助流剂0.2-2.0%重量;

[0082] 含有润滑剂0.1-5.0%重量,优选的含有润滑剂1.0-3.0%重量。

[0083] 本发明再一方面,提供一种含有达泊西汀和阿伐那非的双层片剂的制备方法,所述方法包括以下步骤:

[0084] (1) 将阿伐那非、有机酸分别粉碎至目标粒径范围;

[0085] (2) 将阿伐那非、赋形剂、粘合剂湿法制粒,得到阿伐那非颗粒;

[0086] (3) 将有机酸、粘合剂湿法制粒,得到富马酸颗粒;

[0087] (4) 将阿伐那非颗粒、有机酸颗粒、碳酸盐、辅料混合均匀,得到第一层混合粉末;

[0088] (5) 将达泊西汀、辅料混合均匀,得到第二层混合粉末;

[0089] (6) 将第一层混合粉末与第二层混合粉末进行双层片压制,得到双层片;

[0090] (7) 可选的,对双层片进行包衣。

[0091] 所述制备方法中,第一层和第二层的辅料相同或不不同的任选自崩解剂、赋形剂、润滑剂、助流剂。

[0092] 本发明再一方面,提供一种含有达泊西汀和阿伐那非的双层片剂在制备治疗男性勃起功能障碍、早泄、勃起功能障碍伴有早泄的药物的用途。所述双层片剂含有达泊西汀与阿伐那非的重量比为6:20,或3:20,或6:10。优选的,所述双层片剂含有达泊西汀60mg,阿伐那非100mg,或所述双层片剂含有达泊西汀60mg,阿伐那非200mg。或所述双层片剂含有达泊西汀30mg,阿伐那非200mg。

附图说明

[0093] 图1PCA诱导后30min内Wistar大鼠射精总次数柱状图,*** $P < 0.001$,与Vehicle组比较, $N = 3$ 。

[0094] 图2PCA诱导后30min内Wistar大鼠初次射精潜伏期柱状图,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$,与Vehicle组比较,# $P < 0.05$,H065组与达泊西汀组比较, $N = 3$ 。

[0095] 图3PCA诱导后30min内Wistar大鼠储精囊收缩次数柱状图,***P<0.001,与Vehicle组比较,N=3。

具体实施方式

[0096] 本发明通过上述优选的具体实施方案用于说明本发明之精神,而非对本发明的范围进一步限定。如无特别说明,本发明实施例所使用的实验原料、实验动物均可通过本领域的常规方法获得。达泊西汀或阿伐那非可参考CN1020093C中的方法以及W00119802中公开的方法制备。

[0097] 术语解释

[0098] 本发明中,“D₉₀”是指累计粒度分布数达到90%时所对应的粒径。

[0099] ejaculation number、ejaculation frequency均可表示射精次数。

[0100] 实施例1

[0101] 本发明筛选以下不同比例的达泊西汀和阿伐那非。

	达泊西汀/mg	阿伐那非/mg
组合A	60	200
组合B	60	100
组合C	60	50
组合D	30	200
组合E	30	100
组合F	30	50
组合G	45	180
组合H	60	0
组合J	0	200

[0103] 实施例2

[0104] 动物性行为观察实验

[0105] 本发明用于评价药物效果的动物采用原发性早泄大鼠动物模型,其建立方法可采用文献中报道的方法,如《中华男科学杂志》,2016年,22(7),579-583中描述的方法。筛选EF(射精次数,ejaculation frequency)平均值大于3的雄性SD大鼠50只,即属于射精过快的雄鼠,每组5只,分10组,注射给药,其中对照组用生理盐水注射,给药剂量对应人体以60kg计算,换算比例0.162,如对于组合A,大鼠的给药剂量为260mg/(60kg*0.162)=26.7mg/kg。

[0106] 将本发明不同组合的药物溶解后静脉注射雄性SD大鼠,每周进行1次实验,共进行4周。给药后15分钟与发情的雌性大鼠同笼,记录并观察雄性大鼠与雌性大鼠的性行为。采用以下3个指标评价本发明的药物有效性:

[0107] 1、跨骑潜伏期(mount latency,ML):表示与雌鼠同笼至第1次爬高或跨骑所需要的时间(单位:秒);

[0108] 2、跨骑次数(mount frequency,MF):雄鼠第1次射精前发生跨骑行为的次数。射精过快的雄鼠MF低,射精延迟的雄鼠MF值高。该指标可用于反应患者(人)的阴茎敏感性相关。

[0109] 3、射精潜伏期(ejaculation latency,EL):表示第1次插入至射精所需要的时间(单位:秒),若未射精,则排除统计;该指标可用于反应PE患者(人)的射精时间是否能够得

到延长；

[0110] 计算实验每组雄鼠该3个指标的平均值，数据如下表。

	组合 A	组合 B	组合 C	组合 D	组合 E	组合 F	组合 G	对照 组	组合 H	组合 J
[0111] 跨骑潜伏期 (ML)	11.3	13.4	13.7	11.6	13.9	14.3	14.5	15.3	15.0	13.5
跨骑次数 (MF)	34.6	12.4	8.1	32.5	9.6	8.3	17.6	6.4	7.5	12.7
射精潜伏期 (EL)	1050	705	283	978	357	252	694	174	265	180

[0112] 上述动物模型实验表明，①与对照组雄鼠相比，给与不同剂量组合的达泊西汀与阿伐那非组合物，能在一定程度上缩短跨骑潜伏期(ML)，除组合A和组合D外，其他组合无显著差异；②本发明组合中，跨骑次数(MF)显著增加，表明组合A或D能够降低雄鼠阴茎的敏感性，利于延迟射精；③本发明的组合中，组合A或组合D能够显著增延长射精潜伏期(EL)，表明本发明的组合A或组合D能够延长雄鼠的射精时间。

[0113] 实施例3

[0114] 动物勃起功能实验

[0115] 用雄性兔子来测试不同比例组合物刺激勃起的活性，实验操作参见文献Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 20, 1993, 177-183。使用体重在2.5-3.0kg，周龄21-23周的雄性白兔50只，分10组，每组5只，将组合A至组合J的药物混悬于0.5%的CMC-Na中，并进行喂养，对照组空白，用游标卡尺测定雄性兔子的阴茎长度(单位mm)。结果如下：

给药后的不同时间点测量的长度	组合 A	组合 B	组合 C	组合 D	组合 E	组合 F	组合 G	对照 组	组合 H	组合 J
[0116] 15min 时平均长度	12.1	10.5	7.9	11.8	8.3	6.4	10.9	N/A	N/A	11.1
45min 时平均长度	12.0	9.3	5.1	10.8	6.7	2.9	7.6	N/A	N/A	7.8
90min 时平均长度	8.3	5.4	3.0	8.1	2.6	1.3	4.1	N/A	N/A	2.5
150min 时平均长度	4.3	2.3	<1.0	4.4	<1.0	<1.0	1.9	N/A	N/A	<1.0
210min 时平均长度	2.6	1.3	<1.0	2.3	<1.0	<1.0	<1.0	N/A	N/A	<1.0

[0117] N/A表示雄性兔子阴茎未勃起或不可测量。

[0118] 上述动物模型实验表明,组合A(达泊西汀60mg+阿伐那非200mg)或组合D(达泊西汀30mg+阿伐那非200mg)能够快速起效使雄性兔子勃起,且勃起后的持续时间显著延长,在较长的时间范围内,仍能够测量雄兔的阴茎长。

[0119] 实施例4

[0120] 片剂制备方法

[0121] 1) 阿伐那非总混颗粒:

[0122] ①将阿伐那非和富马酸分别粉碎,控制目标粒径;

[0123] ②富马酸颗粒:配制粘合剂,采用粘合剂溶液对富马酸进行制粒,干燥,干整粒后备用;

[0124] ③阿伐那非颗粒:采用粘合剂溶液对甘露醇、阿伐那非进行湿法制粒,干燥,干整粒后备用;

[0125] ④混合:将富马酸颗粒、低取代羟丙纤维素、碳酸钙、阿伐那非颗粒、硬脂酸镁混合均匀,备用;

[0126] 2) 达泊西汀混粉:将交联羧甲基纤维素钠、乳糖微晶纤维素、盐酸达泊西汀、胶态二氧化硅、硬脂酸镁进行混合,备用;

[0127] 3) 压片:将阿伐那非总混颗粒和达泊西汀混粉进行双层片压制,备用。

[0128] 4) 包衣

[0129] 粒径测定方法

[0130] 取样品适量,按照粒度和粒度分布测定法第三法,使用激光粒度仪器,检测器遮光比在5%~15%范围内,分散压力为6~8bar,连续测量3次取平均值,

[0131] 实施例5粒径筛选

[0132] 阿伐那非粒径

[0133] 制备得到的不同粒径的阿伐那非,研究其对颗粒可压性及片剂溶出度的影响,结果见下表。

[0134] 不同粒径阿伐那非制备的片剂溶出度、可压性(桨法50rpm、纯化水、900mL)

[0135]

	1	2	3	4	5	6
粒径(D ₉₀)	120μm	90μm	46μm	35μm	27μm	16μm
硬度	49N	59N	70N	75N	83N	103N
片数	N=3	N=3	N=3	N=3	N=3	N=3
时间(min)	溶出度(%)	溶出度(%)	溶出度(%)	溶出度(%)	溶出度(%)	溶出度(%)
5	13.2	16.1	19.9	31.5	24.2	30.2
10	20.4	29.9	34.6	43.1	35.9	38.7
15	30.2	39.1	43.0	50.2	43.2	43.3
30	44.6	54.9	56.8	63.3	59.4	63.8
45	50.5	63.0	62.7	70.2	68.3	70.8
60	60.1	70.2	68.6	74.6	72.5	75.0

[0136] 根据上述结果,当阿伐那非粒度范围D₉₀在20~90μm时,双层片中,阿伐那非具有较好的溶出度。但在D₉₀为90μm时,制备颗粒的可压性稍差(硬度小于60N)。当D₉₀为16μm时,制

备的颗粒压片时会导致涩冲。

[0137] 富马酸粒径

[0138] 制备不同粒径的富马酸,研究粒径其对片剂可压性及制粒过程的影响,结果见下表。

	1	2	3	4
粒径 (D ₉₀)	60 μm	80 μm	130 μm	160 μm
片数	N=3	N=3	N=3	N=3
[0139] 可压性判断	湿法制粒过程中聚集成球, 颗粒无法压片	颗粒可压性良好	颗粒可压性良好	颗粒可压性差
片剂硬度	——	100N	90N	40N

[0140] 当富马酸粒径在80-160μm范围内时,片剂具可压性,特别是当粒径在80-130μm范围内,具有良好的可压性。

[0141] 实施例6

[0142] 参照实施例4的制备方法和实施例5的优选粒径范围,按照如下原辅料组成制备阿伐那非达泊西汀双层片剂(200mg/60mg)。

原辅料			含量/单位剂量
			mg/片
[0143] 阿伐那非层	阿伐那非颗粒	阿伐那非	200.00
		甘露醇	60.00
		羟丙纤维素	6.77
		纯化水	适量
	富马酸颗粒	富马酸	80.00
		羟丙纤维素	1.70
		纯化水	适量
	辅料	低取代羟丙纤维素	19.53
		碳酸钙	7.00
		硬脂酸镁	8.00

	阿伐那非层片芯	383.00	
[0144]	达泊西汀层	盐酸达泊西汀	67.16
		微晶纤维素	117.00
		交联羧甲纤维素钠	8.00
		胶态二氧化硅	5.00
		硬脂酸镁	2.80
		达泊西汀层片芯	199.96
	双层片片芯重量	582.96	
	包衣层	胃溶型薄膜包衣预混剂	5.83
		纯化水	适量

[0145] 实施例7

[0146] 参照实施例4的制备方法和实施例5的优选粒径范围,按照如下原辅料组成制备阿伐那非达泊西汀双层片剂(200mg/30mg)。

原辅料			含量/单位剂 量	
			mg/片	
[0147]	阿伐那非层	阿伐那非颗粒	阿伐那非	200.00
			甘露醇	60.00
			羟丙纤维素	6.77
			纯化水	适量
	富马酸颗粒	富马酸	80.00	
		羟丙纤维素	1.70	
		纯化水	适量	
	辅料	低取代羟丙纤维素	19.53	
		碳酸钙	7.00	
		硬脂酸镁	8.00	
	阿伐那非层片芯			383.00
	达泊西汀层		盐酸达泊西汀	33.58
			乳糖	58.50
[0148]			交联羧甲纤维素钠	4.00
			胶态二氧化硅	2.50
			硬脂酸镁	1.40
			达泊西汀层片芯	99.98
	双层片片芯重量			482.98

[0149] 实施例8

[0150] 溶出实验

[0151] 取上述实施例6的双层片,照溶出度测定法(中国药典2020年版四部0931溶出度与释放度测定法第二法(桨法))进行体外溶出度研究,采用溶出度与释放度测定法第二法(桨法)的装置,以pH1.0盐酸溶液900mL为介质,转速为50rpm,介质温度为37℃±0.5℃,在时间点5min、10min、15min、30min、45min、60min取溶液过滤,测定阿伐那非、达泊西汀的含量。分别计算每片在不同时间的累积溶出度。溶出曲线结果如下:

[0152] 双层片剂0天在pH1.0溶出介质中的溶出曲线(桨法50rpm)

API	time	5min	10min	15min	30min	45min	60min
[0153] 阿伐那非	mean	49.6%	94.7%	96.1%	96.9%	97.2%	97.4%
	RSD	2.0%	1.3%	2.0%	2.3%	2.7%	2.9%
达泊西汀	mean	46.5%	87.3%	90.1%	95.6%	96.5%	97.1%
	RSD	13.0%	12.9%	11.2%	6.7%	4.6%	3.1%

[0154] 双层片剂加速3月在pH1.0溶出介质中的溶出曲线(桨法50rpm)

API	time	5min	10min	15min	30min	45min	60min
[0155] 阿伐那非	mean	42.6%	92.3%	93.4%	95.4%	95.8%	96.1%
	RSD	4.5%	2.4%	2.0%	2.1%	2.0%	2.2%
达泊西汀	mean	50.2%	88.4%	90.0%	94.2%	95.6%	96.9%
	RSD	18.0%	10.9%	9.9%	7.8%	3.4%	3.0%

[0156] 实施例9

[0157] 稳定性实验

[0158] 将实施例6或7的双层片处方进行加速 $40 \pm 2^\circ\text{C}$, RH $75 \pm 5\%$ 和长期 $30 \pm 2^\circ\text{C}$, RH $65 \pm 5\%$ 稳定性考察,对应的稳定性有关物质数据(阿伐那非和达泊西汀双层片对应的所有的杂质)如下:

有关物质		
条件	最大单杂 (%)	总杂 (%)
0d	0.07	0.26
加速 1M	0.06	0.28
[0159] 加速 2M	0.06	0.29
加速 3M	0.04	0.20
加速 6 月	0.08	0.30
长期 3M	0.03	0.17
长期 6 月	0.05	0.25

[0160] 实施例10

[0161] 采用以下动物模型及方法,研究本发明药物制剂的动物体内效果。

[0162] 实验步骤:

[0163] 雄性Wistar大鼠,体重300g左右,适应一周后开始实验。实验当天,预先灌胃给予达泊西汀、本发明的制剂(200mg:60mg,压片前的粉末)(Vehicle组用20%磺丁基- β -环糊精代替),使用舒泰50 20mg/kg i.p.联合噻拉嗪8mg/kg i.p.麻醉动物后,用保温毯维持大鼠体温 37°C ,手术暴露动物储精囊及海绵体肌。诱导PE造模时(腹腔注射PCA5mg/kg)应确保每只动物均是在给药1.5h后,继续记录诱导后30min内各指标的数据变化。

[0164] 数据分析

[0165] 记录动物射精引起的储精囊压力及海绵体肌肉肌电变化

[0166] A.30min内,动物实际射精次数(ejaculation number)及初次射精潜伏期(ejaculation latency)

[0167] B.30min内,储精囊收缩的次数(seminal vesicle contraction),初次收缩潜伏期,压力峰值及时长等

[0168] C.30min内,海绵体肌电相关:肌肉收缩的次数,初次收缩潜伏期,压力峰值及时长等

[0169] 实验数据采用Mean±S.E.M表示,GraphPad Prism 8.0软件进行统计分析。多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),Tukey's multiple comparisons test进行统计分析。P<0.05为具有统计学差异,P<0.01为具有显著性统计学差异,P<0.001为具有极为显著性统计学差异。

[0170] 实验结果

组别	动物编号	实际射精次数	初次射精潜伏期(s)	储精囊收缩次数
Vehicle 组	1	18	463	22
	2	21	497	24
	4	16	665	19
	平均值	18.3	541.7	21.7
达泊西汀组	5	4	1086	7
	6	5	1154	7
	7	4	1106	8
	平均值	4.3	1115.3	7.3
阿伐那非达泊西汀组	8	0	1800	0
	9	4	1377	6
	10	1	1678	3
	平均值	1.7	1618.3	3.0

[0171] [0172] 本研究通过PCA诱导Wistar大鼠早泄模型,监测受试药物的潜在效果。从大鼠射精次数、初次射精潜伏期、储精囊收缩次数等相关指标统计分析,揭示本发明的药物组合物能最大效果延长射精潜伏期,并且大幅减少射精次数。与达泊西汀治疗PE效果相比,本发明的药物制剂治疗PE的药效更佳。

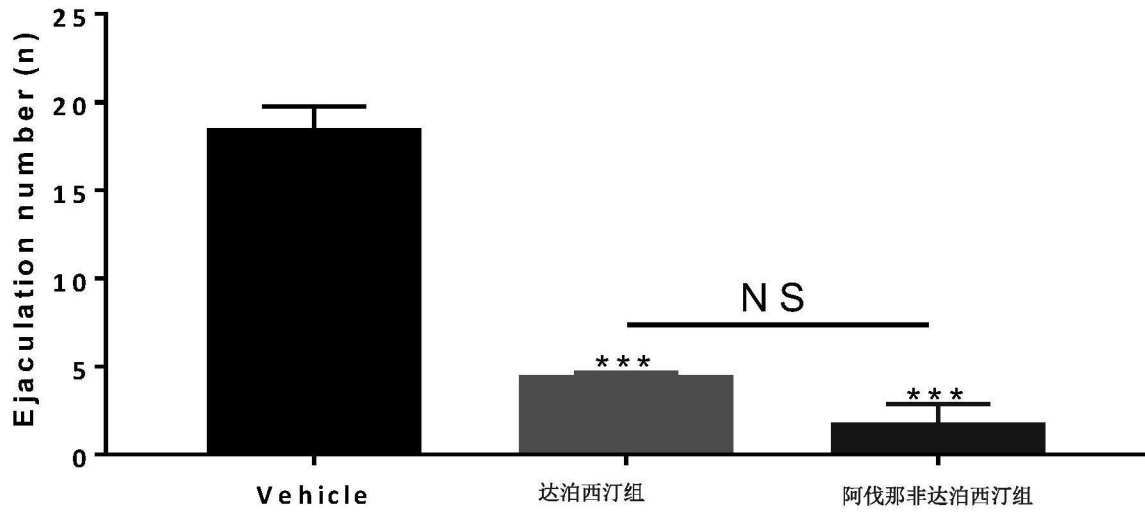


图1

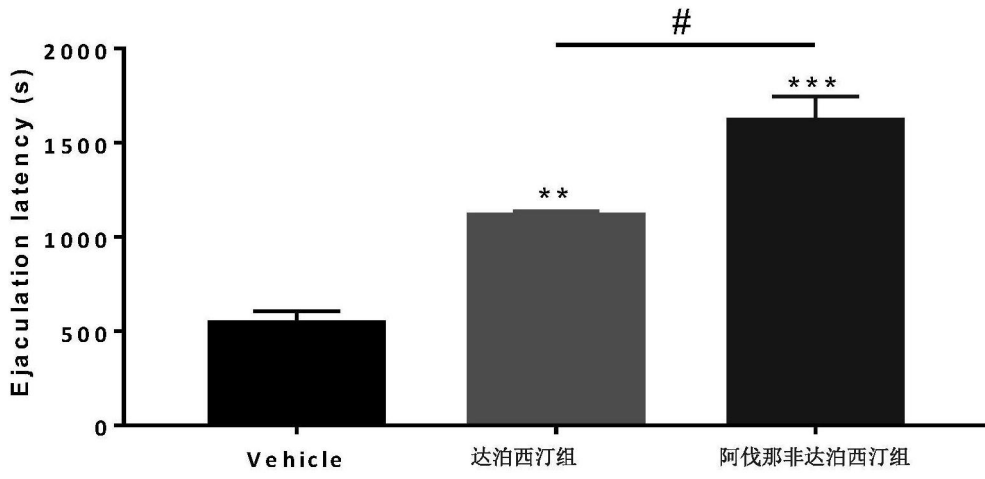


图2

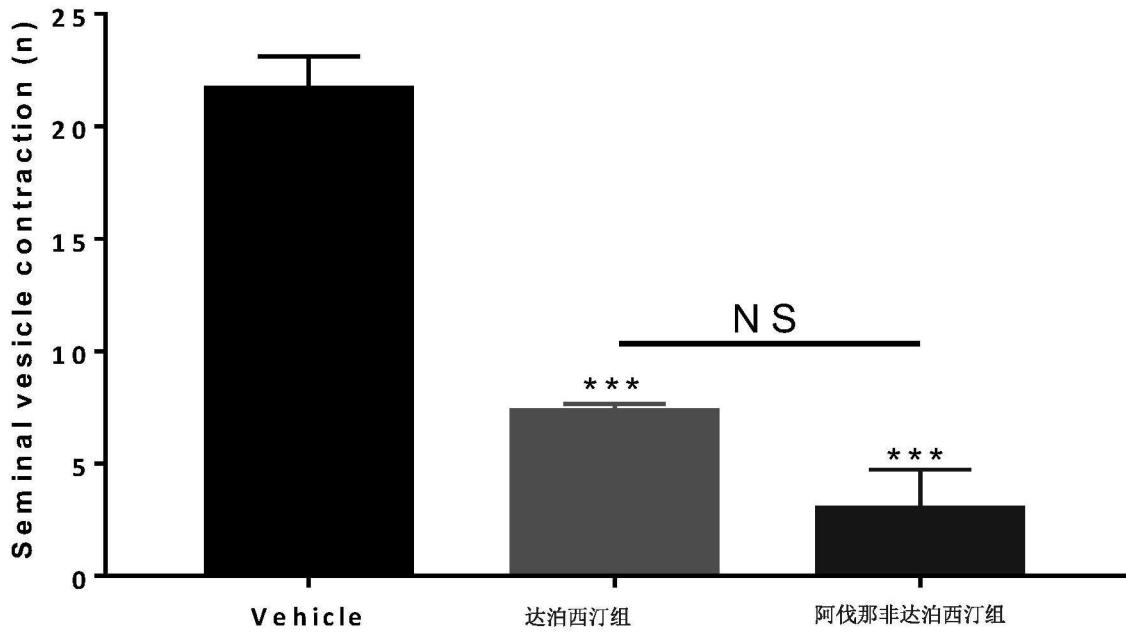


图3