



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105193749 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 30

(21) 申请号 201510572578. 9

(22) 申请日 2015. 09. 10

(71) 申请人 青岛蓝盛洋医药生物科技有限责任公司

地址 266109 山东省青岛市高新区河东路
368 号青岛蓝色生物医药产业园 2# 楼
108 室

(72) 发明人 刘学键

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 31/4985(2006. 01)

A61P 13/00(2006. 01)

A61P 15/10(2006. 01)

C07D 471/14(2006. 01)

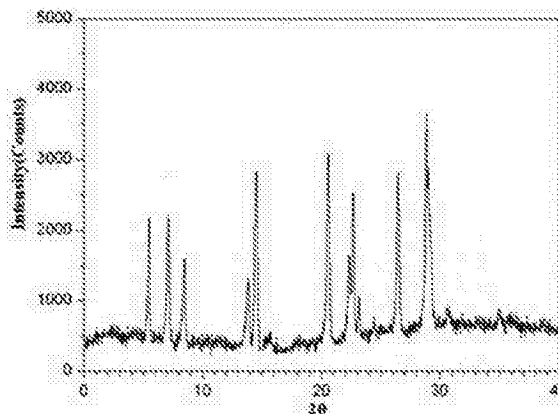
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

一种治疗泌尿外科类疾病的药物他达拉非组合物片剂

(57) 摘要

本发明涉及一种治疗泌尿外科类疾病的药物他达拉非组合物片剂,属于医药技术领域。所述的片剂由内加原辅料、粘合剂和润滑剂制成,所述内加原辅料由他达拉非、羧甲淀粉钠、淀粉、乳糖、微晶纤维素组成,所述粘合剂由十二烷基硫酸钠、纯化水制成,所述润滑剂为硬脂酸镁。所述的他达拉非为新晶型化合物,使用 Cu-K α 射线测量得到的 X-射线粉末衍射图如图 1 所示,是一种不同于现有技术报道的他达拉非,经试验发现,该新晶型结构的化合物具有明显改善的水溶性,杂质含量低,稳定性好,该他达拉非新晶型化合物制备的片剂较现有技术相比溶出度高,稳定性好,杂质含量低,提高了临床应用的安全性。



1. 一种治疗泌尿外科类疾病的药物他达拉非组合物片剂,其特征在于:所述的组合物片剂由内加原辅料、粘合剂制成;所述内加原辅料包括他达拉非,所述他达拉非为晶体,使用 Cu-K α 射线测量得到的 X-射线粉末衍射图如图 1 所示。

2. 根据权利要求 1 所述的治疗泌尿外科类疾病的药物他达拉非组合物片剂,其特征在于:以重量份计,所述内加原辅料由 2 重量份的他达拉非、4.3 重量份的羧甲淀粉钠、3.5 重量份的淀粉、21 重量份的乳糖、4 重量份的微晶纤维素组成。

3. 根据权利要求 1 所述的治疗泌尿外科类疾病的药物他达拉非组合物片剂,其特征在于:以重量份计,所述粘合剂由 0.1 重量份的十二烷基硫酸钠和 16 重量份的纯化水中制成。

4. 根据权利要求 1 所述的治疗泌尿外科类疾病的药物他达拉非组合物片剂,其特征在于:以重量份计,所述润滑剂为 0.2 重量份的硬脂酸镁。

5. 一种制备如权利要求 1 所述的治疗泌尿外科类疾病的药物他达拉非组合物片剂的方法,其特征在于包括以下步骤:

(1) 原辅料处理:用振荡筛将乳糖过 80 目筛,将微晶纤维素过 40 目筛;

(2) 称量:根据处方量称量各原辅料;

(3) 原辅料预混合:将处方量的他达拉非与 2/7 的乳糖的比例手工预混后,置粉碎机中一起 100 目粉碎;

(4) 粘合剂配制:将处方量的十二烷基硫酸钠加入到纯化水中制成粘合剂;

(5) 制粒:将已粉碎的他达拉非与乳糖 1:3 混合粉和剩余的乳糖及其他内加辅料加入高速混合制粒机中,开启搅拌电机低速混合 10 分钟,加入配制好的粘合剂,低速湿混 120-180 秒制软材,选择 18 目尼龙网安装在摇摆式颗粒机中制粒;

(6) 干燥:将沸腾干燥机进风温度控制在 50 $^{\circ}$ C -60 $^{\circ}$ C,将湿颗粒置于沸腾干燥机中,干燥时注意检查干燥器上下密封情况和颗粒沸腾情况并翻翻颗粒,达到均匀的干燥,每隔 30 分钟抖袋 1 次,干燥 120-150 分钟;

(7) 总混:将干燥后颗粒与硬脂酸镁置于三维运动混合机,设置电机运转频率 200r/min,开启混合机混合 5 分钟;

(8) 压片:选择高速压片机压片,调节压力使片子能成型且硬度在 5-8kgf;

(9) 包装。

6. 根据权利要求 1 所述的治疗泌尿外科类疾病的药物他达拉非组合物片剂,其特征在于,所述的他达拉非晶体的制备方法包括以下步骤:

将他达拉非溶解于 35 $^{\circ}$ C 体积为他达拉非重量的 5 倍的二甲亚砜、3-甲基吡啶的混合溶剂中,二甲亚砜与 3-甲基吡啶的体积比为 3:1;先以 25ml/min 的速度加入体积总量为他达拉非重量的 9 倍的水与四氢呋喃的混合溶剂 A,水与四氢呋喃的体积比为 4:1.5,边加边搅拌,控制温度 35 $^{\circ}$ C,养晶 1 小时;然后再以 15ml/min 的速度加入体积总量为他达拉非重量的 12 倍的水与四氢呋喃的混合溶剂 B,水与四氢呋喃的体积比为 3:1,养晶 2.5 小时后,以 20 $^{\circ}$ C / 小时的速度降温至 -5 $^{\circ}$ C,然后保持搅拌速度 260 转 / 分钟搅拌析晶、养晶 2 小时;过滤,45 $^{\circ}$ C、减压干燥得到他达拉非晶体化合物。

一种治疗泌尿外科类疾病的药物他达拉非组合物片剂

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及一种治疗泌尿外科类疾病的药物他达拉非组合物片剂。

背景技术

[0002] 他达拉非目前作为 Cialis 销售。Cialis 是 EliLilly 研制的,用于治疗阳痿。在该性能方面,据报导,他达拉非通过抑制环鸟苷酸 (cGMP) - 特定的磷酸二酯酶 5 型 (PDE5) 起作用。PDE5 的抑制大概通过提高 cGMP 的量导致平滑肌松弛和增加血流而减轻阳痿。

[0003] 同质多晶现象,即,出现不同的晶形,是一些分子和分子配合物的特性。单一分子,如他达拉非,可能产生许多晶形,它们具有不同的晶体结构和物理性能,如熔点、X 射线衍射图、红外吸收指纹和固态 NMR 光谱。一种晶形可能产生不同于另外晶形的热活动方式。热活动方式可以通过例如毛细管熔点法、热重分析 (“TGA”) 和差示扫描量热法 (“DSC”) 的技术在实验室内测量,这些方法已经用于区别多晶的形式。

[0004] 不同的晶形物理性能的差异源于在块状固体中相邻的分子或配合物的取向和分子间相互作用。相应地,与其它相同化合物或配合物的晶形的相比,多晶形物是共用相同分子式而具有不同的有益物理性能的独特固体。

[0005] 药物化合物的一个最重要的物理性能是其在水溶液中的溶解度,特别是其在患者胃液中的溶解度。例如,当通过胃肠道的吸收缓慢时,往往希望对在患者的胃或肠内条件不稳定的药物缓慢溶解,从而不在有害的环境内蓄积。相同药物化合物的不同晶形或多晶形物可能并且据报道称具有不同的水溶解度。

[0006] 他达拉非被认为是基本上不溶于水且仅微溶于某些有机溶剂例如 甲醇、乙醇和丙酮的固体。美国专利 No. 6, 841, 167 报道他达拉非在 25 °C 具有约 2 μg/ml 水的水溶解度。

[0007] 他达拉非为难溶性药物,生物利用度比较低,因此服用的无效剂量比较大,会产生多种不良效应,不合理用药可造成视力损伤或丧失。针对他达拉非的药物制剂在提高药物的生物利用度,降低不良反应的发生的,对于他达拉非在临床上广泛应用于治疗男性功能障碍尤为重要。

[0008] 现有技术应用不同的方法来克服他达拉非明显不良的水溶解性。公开的国际专利申请 WO 01/08686 似乎公开了与稀释剂、滑润剂、亲水性结合剂和崩解剂混合的以“游离药物”型含有他达拉非的药物制剂。

[0009] 应用来改善溶解性的另一技术包括使用他达拉非的“共沉淀物”制备制剂,其中他达拉非和载体在非水性水易混合溶剂和(任选)水中的“紧密结合物”,是使用其中载体是基本上不溶解的水性“共沉淀介质”从“紧密结合物”中共同沉淀出来的。参见美国专利 No. 5, 985, 326, 其中一些清楚的信息还是不存在的。

[0010] 本发明人从他达拉非固体化学物质存在状态研究入手,经过大量的试验制备出了一种他达拉非晶体化合物,经过试验惊喜地发现,该新晶型结构的化合物具有明显改善的

水溶性,杂质含量低,稳定性好,该他达拉非新晶型化合物制备的片剂较现有技术相比溶出度高,稳定性好,杂质含量低,提高了临床应用的安全性。

发明内容

[0011] 本发明的发明目的在于提供一种治疗泌尿外科类疾病的药物他达拉非组合物片剂。

[0012] 为了完成本发明的目的,采用的技术方案为:

本发明涉及一种治疗泌尿外科类疾病的药物他达拉非组合物片剂,所述的组合物片剂由内加原辅料、粘合剂制成;所述内加原辅料包括他达拉非,他达拉非为晶体,使用 Cu-K α 射线测量得到的 X-射线粉末衍射图如图 1 所示。

[0013] 作为优选,以重量份计,所述内加原辅料由 2 重量份的他达拉非、4.3 重量份的羧甲淀粉钠、3.5 重量份的淀粉、21 重量份的乳糖、4 重量份的微晶纤维素组成。

[0014] 作为优选,以重量份计,所述粘合剂由 0.1 重量份的十二烷基硫酸钠和 16 重量份的纯化水制成。

[0015] 作为优选,以重量份计,所述润滑剂为 0.2 重量份的硬脂酸镁。

[0016] 作为优选,所述的组合物片剂的制备方法包括以下步骤:

- (1) 原辅料处理:用振荡筛将乳糖过 80 目筛,将微晶纤维素过 40 目筛;
- (2) 称量:根据处方量称量各原辅料;
- (3) 原辅料预混合:将处方量的他达拉非与 2/7 的乳糖的比例手工预混后,置粉碎机中一起 100 目粉碎;
- (4) 粘合剂配制:将处方量的十二烷基硫酸钠加入到纯化水中制成粘合剂;
- (5) 制粒:将已粉碎的他达拉非与乳糖混合粉(1:3)和剩余的乳糖及其他内加辅料加入高速混合制粒机中,开启搅拌电机低速(I速)混合 10 分钟,加入配制好的粘合剂,低速(I速)湿混 120-180 秒制软材,选择 18 目尼龙网安装在摇摆式颗粒机中制粒;
- (6) 干燥:将沸腾干燥机进风温度控制在 50℃-60℃,将湿颗粒置于沸腾干燥机中,干燥时注意检查干燥器上下密封情况和颗粒沸腾情况并翻翻颗粒,达到均匀的干燥,每隔 30 分钟抖袋 1 次,干燥 120-150 分钟;
- (7) 总混:将干燥后颗粒与硬脂酸镁置于三维运动混合机,设置电机运转频率 200r/min,开启混合机混合 5 分钟;
- (8) 压片:选择高速压片机压片,调节压力使片子能成型且硬度在 5-8kgf;
- (9) 包装。

[0017] 本发明组合物中的他达拉非晶体的制备方法包括以下步骤:

将他达拉非溶解于 35℃ 体积为他达拉非重量的 5 倍的二甲亚砷、3-甲基吡啶的混合溶剂中,二甲亚砷与 3-甲基吡啶的体积比为 3:1;先以 25ml/min 的速度加入体积总量为他达拉非重量的 9 倍的水与四氢呋喃的混合溶剂 A,水与四氢呋喃的体积比为 4:1.5,边加边搅拌,控制温度 35℃,养晶 1 小时;然后再以 15ml/min 的速度加入体积总量为他达拉非重量的 12 倍的水与四氢呋喃的混合溶剂 B,水与四氢呋喃的体积比为 3:1,养晶 2.5 小时后,以 20℃/小时的速度降温至 -5℃,然后保持搅拌速度 260 转/分钟搅拌析晶、养晶 2 小时;过滤,45℃、减压干燥得到他达拉非晶体化合物。

[0018] 下面对本发明的技术方案做进一步的解释和说明：

本发明通过对结晶条件的精细控制，制备出了一种与现有技术不同的他达拉非新晶型，该他达拉非晶体的 X-射线粉末衍射图与现有技术不同。同时由于该晶型的特有性质，经试验发现，该新晶型结构的化合物具有明显改善的水溶性，杂质含量低，稳定性好，该他达拉非新晶型化合物制备的片剂较现有技术相比溶出度高，稳定性好，杂质含量低，提高了临床应用的安全性。

附图说明

[0019] 图 1 为本发明实施例 1 制备的他达拉非晶体使用 Cu-K α 射线测量得到的 X-射线粉末衍射图谱。

具体实施方式

[0020] 下面通过具体实施例对本发明的发明内容作进一步详细的说明，但并不因此而限定本发明的内容。

[0021] 实施例 1:他达拉非晶体的制备

将他达拉非溶解于 35℃ 体积为他达拉非重量的 5 倍的二甲亚砜、3-甲基吡啶的混合溶剂中，二甲亚砜与 3-甲基吡啶的体积比为 3:1；先以 25ml/min 的速度加入体积总量为他达拉非重量的 9 倍的水与四氢呋喃的混合溶剂 A，水与四氢呋喃的体积比为 4:1.5，边加边搅拌，控制温度 35℃，养晶 1 小时；然后再以 15ml/min 的速度加入体积总量为他达拉非重量的 12 倍的水与四氢呋喃的混合溶剂 B，水与四氢呋喃的体积比为 3:1，养晶 2.5 小时后，以 20℃ / 小时的速度降温至 -5℃，然后保持搅拌速度 260 转 / 分钟搅拌析晶、养晶 2 小时；过滤，45℃、减压干燥得到他达拉非晶体化合物。

[0022] 制备得到的他达拉非晶体使用 Cu-K α 射线测量得到的 X-射线粉末衍射图如图 1 所示。

[0023] 实施例 2:他达拉非片的制备：

处方：以重量份计，实施例 1 制得的他达拉非晶型化合物 2 份，羧甲淀粉钠 4.3 份，淀粉 3.5 份，乳糖 21 份，微晶纤维素 4 份，十二烷基硫酸钠 0.1 份，纯化水 16 份，硬脂酸镁 0.2 份。

[0024] 制备方法：

- (1) 原辅料处理：用振荡筛将乳糖过 80 目筛，将微晶纤维素过 40 目筛；
- (2) 称量：根据处方量称量各原辅料；
- (3) 原辅料预混合：将处方量的他达拉非与 2/7 的乳糖的比例手工预混后，置粉碎机中一起 100 目粉碎；
- (4) 粘合剂配制：将处方量的十二烷基硫酸钠加入到纯化水中制成粘合剂；
- (5) 制粒：将已粉碎的他达拉非与乳糖混合粉(1:3)和剩余的乳糖及其他内加辅料加入高速混合制粒机中，开启搅拌电机低速(I 速)混合 10 分钟，加入配制好的粘合剂，低速(I 速)湿混 120-180 秒制软材，选择 18 目尼龙网安装在摇摆式颗粒机中制粒；
- (6) 干燥：将沸腾干燥机进风温度控制在 50℃ -60℃，将湿颗粒置于沸腾干燥机中，干燥时注意检查干燥器上下密封情况和颗粒沸腾情况并翻翻颗粒，达到均匀的干燥，每隔 30

分钟抖袋 1 次,干燥 120-150 分钟;

(7) 总混:将干燥后颗粒与硬脂酸镁置于三维运动混合机,设置电机运转频率 200r/min,开启混合机混合 5 分钟;

(8) 压片:选择高速压片机压片,调节压力使片子能成型且硬度在 5-8kgf;

(9) 包装。

[0025] 试验例 1:水溶性试验

本实验例对实施例 1 的他达拉非化合物晶体的溶解性性能进行试验分析。具体实验方法为:在带有恒温夹套的小容量瓶中加入适量的蒸馏水,在 25℃ 下加入他达拉非至不再溶解为止,启动电磁搅拌器,恒温下持续搅拌,在实验过程中体系始终处于两相共存的状态,70 分钟后体系的液相中他达拉非浓度即为该温度下的溶解度。在 2 小时后进行取样分析,取相邻两次结果相近的平均值作为实验测定值,取样前,为了使固液充分分离,停止搅拌后,未溶的他达拉非沉淀到小容量瓶的底部,用注射器抽取少量上部清液,用 0.45 微米的滤纸过滤,从滤液中取样品,通过 HPLC 测出他达拉非的含量,具体见表 1。

[0026] 表 1 室温下本发明实施例 1-3 的他达拉非晶体化合物在水中的溶解性

浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	实施例 1	市售
一次	4.51	1.98
二次	4.55	2.02
平均值	4.53	2.00

从上表分析,本发明提供的他达拉非晶体化合物的水溶性是市售产品 2 倍多。

[0027] 试验例 2:溶出度试验

本实验例是对本发明实施例 2 制备的他达拉非片剂与使用市售他达拉非制备成的片剂、崩解片、咀嚼片(对比例 1、2、3)的溶出性能进行实验分析。除了原料药使用的不同之外,对比例 1、2、3 采用实施例 2 的处方和制备方法。样品分别按照《中国药典》2005 版第二部附录 XC 第一法测定溶出度,溶剂使用 PH4.5 的醋酸缓冲溶液作为溶出液,并通过高效液相色谱分析测取他达拉非的溶出量确定溶出度,实验结果参考表 2。

表 2 他达拉非制剂的体外溶出试验结果

时间		2min	5min	10min	15min	20min	30min	45min
溶 出 浓 度%	实施例 2	78.23	89.45	98.13	98.46	98.85	99.10	99.88
	对比例 1	20.38	47.52	69.98	78.55	83.87	85.68	90.33
	对比例 2	37.46	67.25	87.32	90.24	94.68	95.51	97.12
	对比例 3	23.16	47.22	70.18	78.55	87.02	87.58	91.37

从表 2 可以看出,本发明的他达拉非片剂溶出较快,累计浓度很快达到 95% 以上,45min 后几乎完全溶出,明显高于市售产品。

[0028] 试验例 3:稳定性试验

本实验例是对实施例 2 进行加速试验,在温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $75\% \pm 5\%$ 的条件下进行加速试验,考察 6 个月,分别于第 1、2、3、6 月取样,按稳定性重点考察项目进行考察,参见表 3。

[0029] 表 3 他达拉非制剂的稳定性试验

实施例	时间(月)	性状	单个杂质(%)	总杂质(%)
实施例 2	0	类白色片	0.01	0.05
	1	类白色片	0.02	0.06
	2	类白色片	0.04	0.08
	3	类白色片	0.05	0.09
	6	类白色片	0.07	0.12

结论:通过对实验例 2 制备样品进行加速试验 6 个月,各项考察指标与 0 月检测结果比较,均未见明显变化,且杂质含量低。

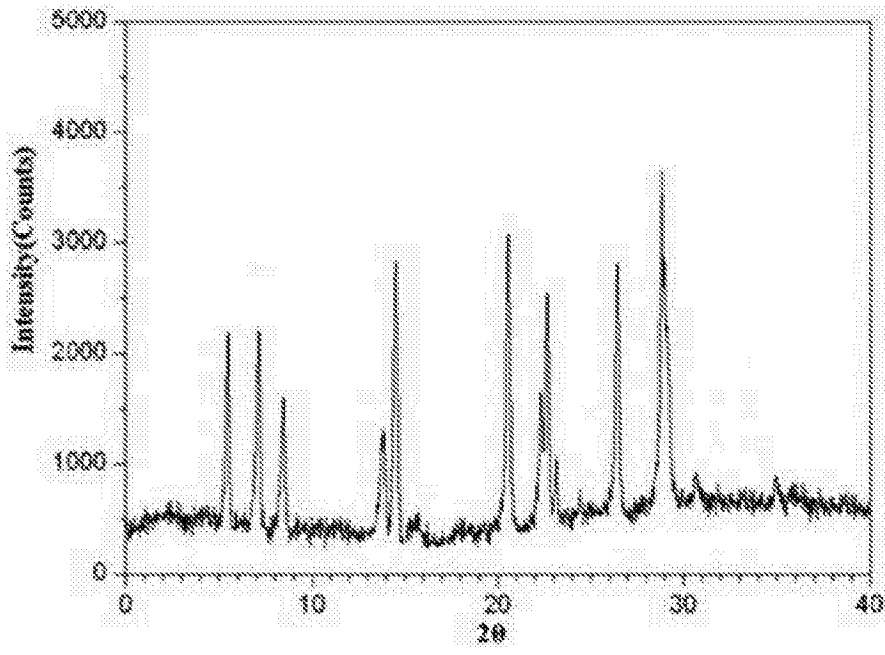


图 1