(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118284408 A
(43)申请公布日 2024.07.02

(21)申请号 202280077312.5
(22)申请日 2022.10.24
(30)优先权数据
21382964.1 2021.10.25 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.05.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2022/079659 2022.10.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/072872 EN 2023.05.04
(71)申请人 法玛利德尔公司
地址 西班牙
(72)发明人 努里亚·桑斯梅嫩德斯
安格尔·穆奥斯鲁伊斯
路易斯·纳西索·桑特塞尔纳
安东尼奥·波托莱斯佩雷斯
埃米利奥·巴尔加斯卡斯特里隆
吉列尔莫·鲁维奥门科
拉克尔·奥卡哈达科尔多巴
埃斯特尔·杜阿尔特冈萨雷斯
乔斯·卡洛斯·伊格莱西亚斯桑切斯
安东尼娅·戈麦斯卡尔沃
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 张珊珊 陈九洲
(51)Int.Cl.
A61K 9/14(2006.01)
A61K 9/10(2006.01)
A61K 47/36(2006.01)
A61K 47/40(2006.01)
A61K 31/18(2006.01)
A61K 31/4985(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61K 31/58(2006.01)
A61P 13/08(2006.01)
A61P 15/10(2006.01)

权利要求书2页 说明书30页

(54)发明名称

他达拉非经口混悬剂

(57)摘要

本发明涉及他达拉非经口混悬剂,其包含0.01%至5%w/v的他达拉非、环糊精、共加工的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠、黄原胶以及作为载剂的水。该混悬剂是化学和物理上稳定的,并且显示出与商业他达拉非膜包衣片剂相当的溶出曲线。他达拉非混悬剂适用于治疗男性勃起功能障碍和良性前列腺增生。本发明还涉及固定剂量组合剂型,其包含所述他达拉非混悬剂以及坦索罗辛(特别是调节释放的丸粒剂形式)或度他雄胺。所述组合形式可用于治疗与良性前列腺增生相关的下尿路症状。本发明还涉及用于制备所述他达拉非组合物的方法。

CN 118284408 A

1.水性混悬剂形式的用于经口施用的药物组合物,所述药物组合物包含:

a)他达拉非,其量为0.01%w/v至5%w/v;

b)环糊精;

c)共加工的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(MCC-NaCMC);

d)黄原胶;和

e)水。

2.根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,他达拉非的量为0.02%w/v和2.0%w/v,优选地为0.05%w/v至1.5%w/v,更优选地为0.08%w/v至1.2%w/v,还更优选地为0.09%w/v至1.1%w/v,并且还更优选地为0.1%w/v至1.0%w/v。

3.根据权利要求1至2所述的组合物,其特征在于,环糊精的量为0.01%w/v至0.25%w/v,优选地为0.02%w/v至0.20%w/v,并且更优选地为0.03%w/v至0.10%w/v。

4.根据权利要求3所述的组合物,其特征在于,所述环糊精选自α-环糊精、β-环糊精、γ-环糊精、高度支化的环糊精(HBCD)、及其混合物,优选选自α-环糊精和β-环糊精。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的组合物,其特征在于,共加工的CMC-NaCMC的量为0.5%w/v至2.0%w/v,优选地为0.6%w/v至1.4%w/v,更优选地为0.7%w/v至1.3%w/v,还更优选地为0.8%w/v至1.2%w/v,还更优选地为0.9%w/v至1.1%w/v,并且还更优选地为约1.0%w/v。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的组合物,其特征在于,黄原胶的量为0.10%w/v至1.50%w/v,优选地为0.20%w/v至1.00%w/v,更优选地为0.25%w/v至0.90%w/v,还更优选地为0.30%w/v至0.85%w/v,还更优选地为0.35%w/v至0.75%w/v,还更优选地为0.40%w/v至0.65%w/v,并且还更优选地为0.45%w/v至0.60%w/v。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的组合物,所述组合物的特征在于,所述组合物包含表面活性剂,优选为月桂基硫酸钠,其量为0.010%w/v至0.100%w/v,更优选地为0.020%w/v至0.085%w/v,并且还更优选地为0.030%w/v至0.090%w/v。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的组合物,其特征在于,所述组合物包含防腐剂,优选地浓度为0.001%w/v至5%w/v。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的组合物,其特征在于,所述组合物包含pH调节剂,所述pH调节剂用于将所述组合物的pH调节至2.5至7、优选4.0至6.5、更优选5.5至6的值。

10.根据权利要求9所述的组合物,其特征在于,所述pH调节剂是缓冲剂,所述缓冲剂是柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐-磷酸盐缓冲剂、Tris缓冲剂和磷酸盐缓冲剂。

11.固定剂量组合剂型,其包含根据权利要求1至10中任一项所述的他达拉非水性混悬剂,以及第二药物,所述第二药物选自坦索罗辛或其可药用盐以及度他雄胺或其可药用盐。

12.根据权利要求11所述的固定剂量组合剂型,其特征在于,所述固定剂量组合剂型包含坦索罗辛,优选为盐酸坦索罗辛,其优选为调节释放的丸粒剂的形式。

13.用于制备根据权利要求1至10中任一项所述的组合物的方法,其特征在于,所述方法包括以下步骤:

(v)将环糊精、共加工的MCC-NaCMC和黄原胶与总水量的一部分混合以获得均质混合物;

(vi)另外将他达拉非与总水量的另一部分混合,以获得均质混合物;

(vii)将步骤(ii)的混合物添加至步骤(i)的混合物;

(viii)添加剩余的水。

14.根据权利要求1至10中任一项所述的组合物或者根据权利要求11至12中任一项所述的固定剂量组合剂型,其用于治疗。

15.根据权利要求1至10中任一项所述的组合物,其用于治疗男性勃起功能障碍或用于治疗良性前列腺增生;或者根据权利要求11至12中任一项所述的固定剂量组合剂型,其用于治疗良性前列腺增生。

他达拉非经口混悬剂

技术领域

[0001] 本发明涉及经口混悬剂形式的他达拉非(tadalafil)药物组合物,其是稳定的并且与市场上可获得的固体经口他达拉非制剂相比提供相当的溶出曲线。

现有技术

[0002] 他达拉非是5型磷酸二酯酶(phosphodiesterase type 5,PDE5)的选择性抑制剂。已知他达拉非对PDE5的抑制在不同组织中,特别是在性刺激下的阴茎海绵体中,以及还在前列腺、膀胱和肺组织中产生提高水平的环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate,cGMP),导致血管平滑肌松弛、提高这些组织中的血液灌注和/或血管舒张。基于这种药理学机制,他达拉非用于治疗不同病症的治疗,特别是用于勃起功能障碍、用于良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia,BPH)以及还用于肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension,PAH)的治疗。

[0003] 例如,药物Cialis®含有他达拉非作为活性成分,并可作为2.5mg、5mg、10mg和20mg强度的膜包衣片剂获得。它们中的所有都指定用于治疗勃起功能障碍,并且可用的不同剂量旨在满足特定患者的需求。通常来说,建议在预期的性活动之前服用10mg或20mg的唯一剂量。然而,在一些情况下,较低剂量(2.5mg或5mg)的每日一次方案可能是有利的。

[0004] 另一方面,5mg强度的片剂也指定用于治疗良性前列腺增生(BPH)的体征和症状。

[0005] 固体药物制剂,如片剂或胶囊剂,是可用于施用活性成分的最常见形式。然而,在某些情况下,其使用并不完全令人满意,例如对于吞咽困难的患者。对于这些患者,替代性液体制剂的可用性可以是有用的。此外,液体制剂可提供另外的优点,例如更方便的施用而不需要吞咽液体,以及更好地定制活性成分即他达拉非的所需剂量的可能性。

[0006] 然而,液体制剂的制备通常比标准片剂和胶囊剂的制备更复杂,并且对于那些几乎不溶于水的活性成分(例如他达拉非)来说尤其具有挑战性。对于这些情况,混悬剂制剂通常是不错的选择。然而,化学和物理稳定的混悬剂的配制,即,化学降解和沉降问题二者的最小化,不是微不足道的。此外,还期望开发仅含有除水之外的少量赋形剂的简单制剂,这既是出于经济原因,并且也是为了降低与赋形剂相关的不良作用或不耐受问题的可能风险。

[0007] 开发新的他达拉非混悬剂制剂的另一个挑战是,要求该制剂提供与市场上已经可获得的商业固体制剂(即Cialis®膜包衣片剂)相当的药代动力学曲线。对于低溶解性药物,如他达拉非,溶出通常是吸收限制步骤,并因此,体外溶出研究通常提供与体内吸收行为的良好相关性。因此,在这方面,提供类似于Cialis®膜包衣片剂的体外溶出曲线的他达拉非混悬剂制剂将是主要目标。

[0008] 另一方面,对于治疗某些病症,他达拉非与其他活性成分的组合使用可以是有利的。特别地,例如,在本领域中已广泛报道了他达拉非和坦索罗辛(tamsulosin)(其为肾上腺素能α1-受体拮抗剂)的组合用于治疗患有与良性前列腺增生(BPH)相关的下尿路症状(lower urinary tract symptom,LUTS)的患者,例如,如Sebastianelli et al.,

J.Clin.Med.,2019,8,1126中所公开的。另外,组合他达拉非与度他雄胺(dutasteride)(其为睾酮5α还原酶抑制剂)的优点也已在本领域中公开,例如,如Özkıdık et al.,Turk.J.Urol.,2018,44,294中所公开的。

[0009] 因此,将期望他达拉非混悬剂制剂还涵盖与其他药物,特别是与坦索罗辛或与度他雄胺的某些可用的固定剂量组合。然而,由于每种组合药物的不同理化特性和施用要求,这些种类的组合制剂将特别难以制备。特别地,例如,由于已知坦索罗辛优选以延迟释放形式提供(因为其提供了更持续的坦索罗辛释放),所以他达拉非-坦索罗辛的组合特别具有挑战性(Prabhu et al.,Drugs Ther.Perspect.,2019,35,181-184)。

[0010] 现有技术中已公开了一些他达拉非混悬剂。例如,国际专利申请WO-A-2020/039263涉及不溶性药物的经口混悬剂制剂,通常包括例如喹硫平(quetiapine)、西地那非(sildenafil)、他达拉非、西那卡塞(cinacalcet)、替格瑞洛(ticagrelor)、霉酚酸酯(mycophenolate)、阿瑞匹坦(aprepitant)、唑尼沙胺(zonisamide)或pirimidone。提供了合适赋形剂的广泛列表,包括助悬剂、黏合剂/填充剂和缓冲剂。对于润湿性差且log P高于2.5的药物,例如他达拉非,混悬剂含有300至400mg/ml的甘油。

[0011] 国际专利申请WO-A-2018/142189公开了制造生物利用度提高的纳米粒或他达拉非或枸橼酸西地那非的稳定混悬剂的方法。该方法包括制备活性成分在二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide,DMSO)中的溶液,并在连续均化下将该溶液添加至分散剂的水溶液,所述分散剂优选为卵磷脂、明胶、淀粉或其组合。

[0012] 本领域迄今为止可用的建议未能满足对于他达拉非混悬剂的所有期望要求。因此,仍然需要提供他达拉非混悬剂,其是化学和物理上稳定的、其是简单的并且其提供与Cialis®商业膜包衣片剂相当的体外溶出曲线。

[0013] 发明目的

[0014] 本发明的目的是水性经口混悬剂形式的他达拉非药物组合物。

[0015] 本发明的另一个方面是包含所述他达拉非药物组合物和坦索罗辛的固定剂量组合剂型。

[0016] 本发明的另一个方面是包含所述他达拉非药物组合物和度他雄胺的固定剂量组合剂型。

[0017] 本发明的另一个方面是用于制备所述他达拉非药物组合物的方法。

[0018] 本发明的另一个方面是用于医药的他达拉非组合物和固定剂量组合剂型。

发明内容

[0019] 本发明的目的是水性混悬剂形式的用于经口施用的药物组合物,所述药物组合物包含:

[0020] a)他达拉非,其量为0.01%w/v至5%w/v;

[0021] b)环糊精;

[0022] c)共加工的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(microcrystalline cellulose and sodium carboxymethyl cellulose,MCC-NaCMC);

[0023] d)黄原胶;以及

[0024] e)水。

[0025] 本发明的作者已经开发了水性混悬剂形式的液体药物组合物,其包含他达拉非作为活性成分,并且其包含环糊精、共加工的MCC-NaCMC和黄原胶的组合,出乎意料地,该组合物不仅具有最佳的理化特性,而且还提供了与市售Cialis®膜包衣片剂非常相似的体外溶出曲线。

[0026] 在本说明书中以及在权利要求书中,除非上下文另有明确指示,否则通常前面没有数量词修饰的单数表述意指也包括复数形式。此外,前面有术语"约"或"大约"的数值意在包括确切的指定值以及在这样的值上下的特定变化,即指定量的±5%的变化。由下端点和上端点限定的数值范围意指也包括所述的指定端点。

[0027] 除非另有说明,否则在本说明书中以及在权利要求书中,所公开的组合物中每种组分的百分比是重量/体积(%w/v),即每种组分在100ml组合物中的克数。

[0028] 用于制备本发明组合物的赋形剂在本领域中是公知的,并且可广泛获得,并且描述于例如参考书P.J.Sheskey,W.G.Cook and C.G.Cable,Handbook of Pharmaceutical Excipients,第八版,Pharmaceutical Press,2017[ISBN:978-0-8571-1271-2]中。此外,用于制备组合物的常用赋形剂和程序描述于J.P Remington and A.R.Genaro,Remington,The Science and Practice of Pharmacy,第20版,Lippincott,Williams&Wilkins,Philadelphia,2000[ISBN:0-683-306472]一书中或M.E.Aulton and K.M.G.Taylor,Aulton's Pharmaceutics,the design and manufacture ofmedicines,第4版,Churchill Livingstone Elsevier,2013[ISBN:978-0-7020-4290-4]一书中。

[0029] 他达拉非

[0030] 本发明的药物组合物包含他达拉非作为活性成分。

[0031] 他达拉非是产品(6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2-甲基-2,3,12,12a-四氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,4(6H,7H)-二酮(CAS 171596-29-5)的国际非专有名称(International Non-proprietary Name,INN)。

[0032] 他达拉非可以像这样,即作为游离碱或以其可药用盐的形式用于组合物中。在一个优选的实施方案中,他达拉非作为游离碱使用。

[0033] 用于制备他达拉非的方法是本领域已知的,例如,如在R.Vardanyan and V.Hruby,Synthesis of best-seller drugs,Elsevier,2016一书的第38章(Drugs for Treatment of Erectiledisfunction)中所公开的。他达拉非也可从数家供应商处商购获得。

[0034] 本发明的组合物包含水性混悬剂形式的他达拉非,其浓度为0.01%至5.0%,优选地浓度为0.02%至2.0%,更优选地浓度为0.05%至1.5%,还更优选地浓度为0.08%至1.2%,还更优选地浓度为0.09%至1.1%,并且还更优选地浓度为0.1%至1.0%。

[0035] 本发明的作者已经发现,本发明的混悬剂在所述他达拉非浓度的范围是化学和物理上稳定的,并且这一事实允许根据具体的治疗需要来制备不同浓度活性成分的混悬剂。

[0036] 在一个具体实施方案中,他达拉非的浓度为0.01%至0.40%,优选地浓度为0.02%至0.30%,更优选地浓度为0.05%至0.20%,还更优选地浓度为0.08%至0.15%,还更优选地浓度为0.09%至0.12%,并且还更优选地为约0.1%。

[0037] 在另一个具体实施方案中,他达拉非的浓度为0.1%至4.0%,优选地浓度为0.2%至3.0%,更优选地浓度为0.5%至2.0%,还更优选地浓度为0.8%至1.5%,还更优选地浓

度为0.9%至1.2%,并且还更优选地为约1.0%。

[0038] 用于本发明组合物中的他达拉非颗粒的尺寸没有限制,并且任何颗粒尺寸都可以是合适的。所述颗粒尺寸可表示为例如体积直径Dv,如本领域所公知的,其表示与颗粒具有相同体积的球体的直径。特别地,例如,颗粒尺寸可表示为体积中值直径(Dv90或Dv0.9),其表示产品中的90%具有更小颗粒尺寸的直径。颗粒尺寸可根据技术人员已知的方法以体积直径来确定,所述方法例如基于使用合适装置的激光衍射,所述合适装置例如如Malvern Mastersizer 3000(Malvern Instruments Ltd.,Malvern,Worcestershire,UK)等。

[0039] 适用于本发明组合物的他达拉非颗粒可具有例如10至100微米的Dv90值。在一些具体实施方案中,他达拉非颗粒具有Dv90<50微米,或Dv90<40微米,或Dv90<20微米,或Dv90<15微米。

[0040] 环糊精

[0041] 如本领域所公知的,环糊精是来源于含有至少六个通过(1→4)葡萄糖苷键连接的D-(+)-吡喃葡萄糖单元的淀粉的环状寡糖。其中最常用的形式是α-环糊精、β-环糊精和γ-环糊精,该形式分别具有6、7和8个葡萄糖单元。具有大分子量(通常约462kDa)的高度支化的环糊精(highly-branched cyclodextrins,HBCD)也是可用的,并且也包括在环糊精类别内。

[0042] 术语环糊精还意在包括环糊精衍生物,典型地,甲基环糊精、2-羟基乙基环糊精或2-羟基丙基环糊精等。因此,例如,二甲基-β-环糊精、三甲基-β-环糊精、2-羟基乙基-β-环糊精、2-羟基丙基-β-环糊精和磺丁基醚-β-环糊精意在被包括在β-环糊精基团内。

[0043] 环糊精通常是通过使用专门的细菌来酶促降解淀粉而制造的,并且可从商业供应商处广泛获得。

[0044] 具体地,HBCD是通过分支酶的环化反应从糯玉米淀粉中产生的,例如,如在Tanaka et al.,Carbohydr.Res.,1996,295,91-101中或者在Takata etal.,J.Bacteriol.,1996,178,1600-1606中或者在Takata et al.,J.Ferment.Bioeng.,1997,84,119-123中或者在Fuji et al.,Biocatal.Biotransformation,2003,21,167-172中所公开的。HBCD也可从不同的供应商处商购获得,例如,从Glico Nutrition公司以名称Cluster Dextrin®商购获得。

[0045] 组合物中环糊精的量通常为0.01%至0.25%,优选地为0.02%至0.20%,并且更优选地为0.03%至0.10%。环糊精的优选地浓度为,例如,约0.03%、或约0.04%、或约0.05%、或约0.06%、或约0.07%、或约0.08%、或约0.09%、或约0.10%。

[0046] 任何类型的环糊精都可用于制备本发明的组合物。具体地,环糊精可选自α-环糊精、β-环糊精、γ-环糊精、高度支化的环糊精(HBCD)、及其混合物。在一个实施方案中,环糊精选自α-环糊精和β-环糊精。

[0047] 在一个实施方案中,环糊精是高度支化的环糊精(HBCD)。

[0048] 在一个实施方案中,环糊精是β-环糊精。

[0049] 在一个实施方案中,环糊精是α-环糊精。

[0050] 在一个实施方案中,环糊精是γ-环糊精。

[0051] 共加工的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠

[0052] 根据本发明的药物组合物的另一组分是共加工的微晶纤维素(microcrystalline

cellulose,CMC)和羧甲基纤维素钠(sodiumcarboxymethylcellulose,NaCMC),也称为微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(carmellose sodium)(欧洲药典7.0(European Pharmacopoeia 7.0)),或者称为微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(carboxymethylcellulose sodium)(美国药典(U.S.Pharmacopoeia))。其在本文中可缩写为共加工的MCC-NaCMC。

[0053] 如本领域所公知的,MCC-NaCMC是微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的喷雾干燥或散装干燥的共混物。其可例如从JRS Pharma公司以商品名Vivapur® MCG以数个级别商购获得,所述数个级别通常在MCC和NaCMC的比例和/或颗粒尺寸上不同。共加工的MCC-NaCMC中NaCMC的量通常不高于约22重量%,通常包含约5重量%至约22重量%。所有类型和级别的共加工的MCC-NaCMC都适用于本发明组合物中。例如,可使用以下级别:Vivapur® MCG 581P、Vivapur® MCG 591P、Vivapur® MCG 611P或Vivapur® MCG 811P。

[0054] 组合物中的共加工的CMC-NaCMC的量通常为0.5%至2.0%,优选地为0.6%至1.4%,更优选地为0.7%至1.3%,还更优选地为0.8%至1.2%,还更优选地为0.9%至1.1%,并且还更优选地为约1.0%。

[0055] 黄原胶

[0056] 如所公知的,黄原胶是由D-葡萄糖、D-甘露糖和D-葡萄糖醛酸单元形成的高分子量多糖。其通常由黄单胞菌属(Xanthomonas)细菌产生。

[0057] 黄原胶可例如以名称Keltrol® (CP Kelco)或Rhodopol® (Solvay)等从许多公司商业获得。根据不同的颗粒尺寸,其也可以以不同的级别获得,并且它们中的所有都适用于制备根据本发明的混悬剂。

[0058] 组合物中黄原胶的量通常为0.10%至1.50%,优选地为0.20%至1.00%,更优选地为0.25%至0.90%,还更优选地为0.30%至0.85%,还更优选地为0.35%至0.75%,还更优选地为0.40%至0.65%,并且还更优选地为0.45%至0.60%。

[0059] 在一个实施方案中,黄原胶的量为0.10%至0.75%,优选地为0.20%至0.60%,还更优选地为0.25%至0.40%,并且还更优选地为约0.30%。

[0060] 在一个实施方案中,黄原胶的量为0.10%至0.75%,优选地为0.25%至0.65%,更优选地为0.36%至0.54%,还更优选地为0.40%至0.50%,并且还更优选地为约0.45%。

[0061] 在一个实施方案中,黄原胶的量为0.20%至1.50%,优选地为0.30%至0.95%,更优选地为0.42%至0.80%,还更优选地为0.48%至0.72%,还更优选地为0.55%至0.65%,并且还更优选地为约0.60%。

[0062] 另外可选的成分

[0063] 表面活性剂

[0064] 本发明的组合物可任选地含有表面活性剂。如所公知的,表面活性剂是两亲性分子,即分子的一部分是亲水性的并且一部分是亲脂性的,并且其可以是离子或非离子的。

[0065] 优选地,组合物包含表面活性剂。

[0066] 在一个实施方案中,组合物包含非离子表面活性剂。其可选自例如脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯15羟基硬脂酸酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧乙烯烷基醚或壬基酚聚氧乙烯醚等。

[0067] 在一个实施方案中,组合物包含阴离子表面活性剂,通常选自月桂基硫酸钠和多库酯钠。

[0068] 当将表面活性剂添加至根据本发明的组合物时,其存在的比例通常可为约0.001%至约2%。

[0069] 在一个优选实施方案中,组合物包含月桂基硫酸钠,优选地其量为0.010%至0.100%,优选地为0.020%至0.085%,并且更优选地为0.030%至0.090%。

[0070] 防腐剂

[0071] 组合物可还包含防腐剂以确保其免受微生物污染。合适的防腐剂是,例如如,对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸乙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、苯扎氯铵、氯化苄乙氧铵、苯甲醇、溴硝醇、氯己定、氯甲酚、氯二甲酚、咪唑烷脲(imidurea)、甲酚、苯酚、山梨酸、山梨酸钾或硫柳汞等,或其混合物。

[0072] 优选地,组合物包含防腐剂。

[0073] 如本领域所公知的,防腐剂的量通常取决于所使用的具体防腐剂,并且通常可为约0.001%至约5%。如本领域参考书中所公开的,本领域技术人员在每种情况下选择合适的量应该没有困难。

[0074] 在一个实施方案中,防腐剂选自对羟基苯甲酸酯、苯甲酸及其钠盐或钾盐以及其混合物,浓度通常为约0.01%至约1.00%,优选地浓度为0.05%至0.50%。在一个实施方案中,防腐剂选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、山梨酸、山梨酸钾、及其混合物。在一个实施方案中,防腐剂是对羟基苯甲酸酯或对羟基苯甲酸酯的混合物,例如选自对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠及其混合物。在一个具体实施方案中,防腐剂是对羟基苯甲酸甲酯钠和对羟基苯甲酸丙酯钠的混合物。在另一个实施方案中,防腐剂选自山梨酸、山梨酸钾及其混合物。在另一个实施方案中,防腐剂是苯甲酸和苯甲酸钠的混合物。

[0075] pH调节剂

[0076] 本发明的组合物可任选地含有pH调节剂以将混悬剂的pH维持在期望的pH范围内。组合物的pH通常为2.5至7,优选4.0至6.5,更优选5.5至6。

[0077] 组合物中pH调节剂的量和类型使得适合于提供期望的pH值,如可以由本领域技术人员所容易地确定和调节的。

[0078] 优选地,组合物包含pH调节剂。

[0079] 如果存在的话,pH调节剂通常以约1%至约4%、优选地约1.5%至约3.5%、并且更优选地约2%至约3%的量存在。

[0080] pH调节剂可以是酸化剂,例如如柠檬酸、乙酸、盐酸、乳酸、磷酸或硫酸,以及/或者碱化剂,例如如氨溶液、二乙醇胺、单乙醇胺、碳酸氢钾、碳酸氢钠、柠檬酸钾、柠檬酸钠、碳酸氢钠或硼酸钠。通常来说,所述酸化剂和碱化剂作为缓冲剂组合使用,通常包含酸及其共轭碱,例如柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐-磷酸盐缓冲剂、Tris缓冲剂或磷酸盐缓冲剂等。

[0081] 优选地的缓冲剂是柠檬酸盐缓冲剂,其通常可用柠檬酸钠和柠檬酸制备,例如使

用重量比为8:1至5:1、优选地约7:1的柠檬酸钠和无水柠檬酸。

[0082] 甜味剂

[0083] 任选地,组合物可包含甜味剂以改善混悬剂的适口性,例如可使用强甜味剂。强甜味剂通常意指那些非营养性的高强度甜味剂,其通常是蔗糖的约100至约13000倍甜。

[0084] 用于本发明组合物中的合适的强甜味剂是例如阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、阿力甜、新橙皮苷二氢查耳酮、纽甜、糖精、糖精钠、三氯蔗糖、奇异果甜蛋白、或其混合物。优选地,甜味剂选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精和糖精钠。

[0085] 甜味剂的量可根据甜味剂的甜味强度而广泛变化,但通常量为0.0001%至0.5%。

[0086] 矫味剂

[0087] 组合物可任选地还包含用于向组合物提供令人愉快的风味和/或气味的矫味剂。合适的矫味剂包括天然和人工香料。天然香料包括天然油,以及来自植物、叶、花朵和果实的提取物。一些合适的香料是例如薄荷醇、肉桂(cinnamon)、丁香(clove)、茴香(anise)、桉木(eucalyptus)、薄荷(peppermint)、留兰香(spearmint)、百里香(thyme)、香草(vanilla)、巧克力(chocolate)、水果香料(fruit flavour)(例如樱桃香料(cherry flavour)、葡萄香料(grape flavour)、橙香料(orange flavour)、香蕉香料(banana flavour)、草莓香料(strawberry flavour)、柠檬香料(lemon flavour)、苹果香料(apple flavour)、桃香料(peach flavour)、覆盆子香料(raspberry flavour)、菠萝香料(pineapple flavour)和杏香料(apricot flavour)等),及其组合。

[0088] 矫味剂的量可以由熟练的配方师容易地调节,这取决于具体的矫味剂和期望的感官效果。通常来说,矫味剂(如果存在于组合物中的话)的量为约0.001%w/v至约0.1%。

[0089] 组合物

[0090] 水是制剂的主要溶剂。通常来说,使用用于药物用途的纯化水,其可商购获得,通常通过蒸馏、离子交换或任何其他合适的方法从可饮用水获得。水的确切百分比没有量化,因为其被调整到一定的最终体积,以提供每种成分的期望浓度。

[0091] 优选地,本发明混悬剂的溶剂由水组成,即,该组合物优选不含有任何另外的有机溶剂,特别是其不含有甘油。

[0092] 在一个实施方案中,本发明的混悬剂不包含选自以下的润湿剂:乙醇、异丙醇、丙-1-醇、甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、及其组合;甚至更特别地,其不包含甘油。

[0093] 本发明的组合物为混悬剂形式。如药物制剂中公知的,混悬剂是由分散在液体中的不溶解或不混溶的固体组成的两相体系。他达拉非是可溶性差的药物,其以固体分散相存在于混悬剂中。

[0094] 本发明的混悬剂的黏度通常为100至3000cP。优选地,本发明的混悬剂的黏度为125至2500cP,并且更优选的黏度为150至1500cP。

[0095] 在一个实施方案中,本发明涉及水性混悬剂形式的用于经口施用的药物组合物,所述药物组合物包含:

[0096] a)他达拉非,其量为0.01%至5%,优选地为0.02%至2.0%,更优选地为0.05%至1.5%,还更优选地为0.08%至1.2%,还更优选地为0.09%至1.1%,并且还更优选地为0.1%至1.0%;

[0097] b)环糊精,其量优选地为0.01%至0.25%,更优选地为0.02%至0.20%,并且还更

优选地为0.03％至0.10％;其中环糊精优选选自α-环糊精和β-环糊精;

[0098] c)共加工的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(MCC-NaCMC),其量优选地为0.5％至2.0％,更优选地为0.6％至1.4％,还更优选地为0.7％至1.3％,还更优选地为0.8％至1.2％,还更优选地为0.9％至1.1％,并且还更优选地为约1.0％;

[0099] d)黄原胶,其量优选地为0.10％至1.50％,更优选地为0.20％至1.00％,还更优选地为0.25％至0.90％,还更优选地为0.30％至0.85％,还更优选地为0.35％至0.75％,还更优选地为0.40％至0.65％,并且还更优选地为0.45％至0.60％;

[0100] e)水;

[0101] f)任选的表面活性剂,其量优选地为0.001％至约2％,更优选地为0.010％至0.100％,还更优选地为0.020％至0.085％,并且还更优选地为0.030％至0.090％,其中表面活性剂优选选自月桂基硫酸钠和多库酯钠,并且更优选为月桂基硫酸钠;

[0102] g)任选的防腐剂,其量优选地为0.001％至5％,更优选地为0.01％至1.00％,还更优选地为0.05％至0.50％,其中防腐剂优选选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸乙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、苯扎氯铵、氯化苄乙氧铵、苯甲醇、溴硝醇、氯己定、氯甲酚、氯二甲酚、咪唑烷脲、甲酚、苯酚、山梨酸、山梨酸钾、硫柳汞及其混合物,更优选选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、山梨酸、山梨酸钾及其混合物,还更优选选自对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠及其混合物,并且

[0103] 还更优选为对羟基苯甲酸甲酯钠和对羟基苯甲酸丙酯钠的混合物;

[0104] h)任选的pH调节剂,用于将组合物的pH调节至2.5至7、优选4.0至6.5、更优选5.5至6的值;其中pH调节剂优选为柠檬酸盐缓冲剂;

[0105] i)任选的甜味剂,其量优选地为0.0001％至0.5％,其中甜味剂优选地选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、阿力甜、新橙皮苷二氢查耳酮、纽甜、糖精、糖精钠、三氯蔗糖、奇异果甜蛋白、及其混合物;更优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精和糖精钠;以及

[0106] j)任选的矫味剂,优选地其量为0.001％至0.1％;

[0107] 其中百分比表示为重量/体积(w/v),即每100ml混悬剂中每种组分的g。

[0108] 在一个实施方案中,组合物包含组分a)至f),并且组分g)至j)是任选的,对应于本发明的一个优选实施方案,其中组合物还包含表面活性剂。

[0109] 在一个实施方案中,组合物包含组分a)至g),并且组分h)至j)是任选的,对应于本发明的一个优选实施方案,其中组合物还包含表面活性剂和防腐剂。

[0110] 在一个实施方案中,组合物包含组分a)至h),并且组分i)至j)是任选的,对应于本发明的一个优选实施方案,其中组合物还包含表面活性剂、防腐剂和pH调节剂。

[0111] 在一个具体实施方案中,如上文所限定的,组合物由上述组分a)至j)强制或任选地组成,即,其不包含任何另外的赋形剂或活性成分。

[0112] 在一个实施方案中,本发明涉及水性混悬剂形式的用于经口施用的药物组合物,所述药物组合物包含:

[0113] a)他达拉非,其量为0.01％至0.40％,优选地为0.02％至0.30％,更优选地为

0.05%至0.20%,还更优选地为0.08%至0.15%,还更优选地为0.09%至0.12%,并且还更优选地为约0.1%;

[0114] b)环糊精,其量优选地为0.01%至0.25%,更优选地为0.02%至0.20%,并且还更优选地为0.03%至0.10%;其中环糊精优选选自α-环糊精和β-环糊精;

[0115] c)共加工的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(MCC-NaCMC),其量优选地为0.5%至2.0%,更优选地为0.6%至1.4%,还更优选地为0.7%至1.3%,还更优选地为0.8%至1.2%,还更优选地为0.9%至1.1%,并且还更优选地为约1.0%;

[0116] d)黄原胶,其量优选地为0.10%至0.75%,更优选地为0.25%至0.65%,还更优选地为0.36%至0.54%,还更优选地为0.40%至0.50%,并且还更优选地为约0.45%;

[0117] e)水;

[0118] f)任选的表面活性剂,其量优选地为0.001%至2%,更优选地为0.010%至0.100%,还更优选地为0.020%至0.085%,并且还更优选地为0.030%至0.090%,其中表面活性剂优选选自月桂基硫酸钠和多库酯钠,并且

[0119] 更优选为月桂基硫酸钠;

[0120] g)任选的防腐剂,其量优选地为0.001%至5%,更优选地为0.01%至1.00%,还更优选地为0.05%至0.50%,其中防腐剂优选选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸乙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、苯扎氯铵、氯化苄乙氧铵、苯甲醇、溴硝醇、氯己定、氯甲酚、氯二甲酚、咪唑烷脲、甲酚、苯酚、山梨酸、山梨酸钾、硫柳汞及其混合物,更优选选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、山梨酸、山梨酸钾及其混合物,还更优选选自对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠及其混合物,并且

[0121] 还更优选为对羟基苯甲酸甲酯钠和对羟基苯甲酸丙酯钠的混合物;

[0122] h)任选的pH调节剂,用于将组合物的pH调节至2.5至7、优选4.0至6.5、更优选5.5至6的值;其中,pH调节剂优选为柠檬酸盐缓冲剂;

[0123] i)任选的甜味剂,其量优选地为0.0001%至0.5%,其中甜味剂优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、阿力甜、新橙皮苷二氢查耳酮、纽甜、糖精、糖精钠、三氯蔗糖、奇异果甜蛋白、及其混合物;更优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精和糖精钠;以及

[0124] j)任选的矫味剂,优选地其量为0.001%至0.1%;

[0125] 其中百分比表示为重量/体积(w/v),即每100ml混悬剂中每种组分的克数。

[0126] 在一个实施方案中,组合物包含组分a)至f),并且组分g)至j)是任选的,对应于本发明的一个优选实施方案,其中组合物还包含表面活性剂。

[0127] 在一个实施方案中,组合物包含组分a)至g),并且组分h)至j)是任选的,对应于本发明的一个优选实施方案,其中组合物还包含表面活性剂和防腐剂。

[0128] 在一个实施方案中,组合物包含组分a)至h),并且组分i)至j)是任选的,对应于本发明的一个优选实施方案,其中组合物还包含表面活性剂、防腐剂和pH调节剂。

[0129] 在一个具体实施方案中,如上文所限定的,组合物由上述组分a)至j)强制或者任选地组成,即,其不包含任何另外的赋形剂或活性成分。

[0130] 在一个实施方案中,本发明涉及水性混悬剂形式的用于经口施用的药物组合物,所述药物组合物包含:

[0131] a)他达拉非,其量为0.1%至4.0%,优选地为0.2%至3.0%,更优选地为0.5%至2.0%,还更优选地为0.8%至1.5%,还更优选地为0.9%至1.2%,并且还更优选地为约1.0%;

[0132] b)环糊精,其量优选地为0.01%至0.25%,更优选地为0.02%至0.20%,并且还更优选地为0.03%至0.10%;其中环糊精优选选自α-环糊精和β-环糊精;

[0133] c)共加工的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(MCC-NaCMC),其量优选地为0.5%至2.0%,更优选地为0.6%至1.4%,还更优选地为0.7%至1.3%,还更优选地为0.8%至1.2%,还更优选地为0.9%至1.1%,并且还更优选地为约1.0%;

[0134] d)黄原胶,其量优选地为0.20%至1.50%,更优选地为0.30%至0.95%,更优选地为0.42%至0.80%,还更优选地为0.48%至0.72%,还更优选地为0.55%至0.65%,并且还更优选地为约0.60%;

[0135] e)水;

[0136] f)任选的表面活性剂,其量优选地为0.001%至2%,更优选地为0.010%至0.100%,还更优选地为0.020%至0.085%,并且还更优选地为0.030%至0.090%,其中表面活性剂优选选自月桂基硫酸钠和多库酯钠,并且更优选为月桂基硫酸钠;

[0137] g)任选的防腐剂,其量优选地为0.001%至5%,更优选地为0.01%至1.00%,还更优选地为0.05%至0.50%,其中防腐剂优选选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸乙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、苯扎氯铵、氯化苄乙氧铵、苯甲醇、溴硝醇、氯己定、氯甲酚、氯二甲酚、咪唑烷脲、甲酚、苯酚、山梨酸、山梨酸钾、硫柳汞及其混合物,更优选选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾及其混合物,还更优选选自对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠及其混合物,并且还更优选为对羟基苯甲酸甲酯钠和对羟基苯甲酸丙酯钠的混合物;

[0138] h)任选的pH调节剂,用于将组合物的pH调节至2.5至7、优选4.0至6.5、更优选5.5至6的值;其中,pH调节剂优选为柠檬酸盐缓冲剂;

[0139] i)任选的甜味剂,其量优选地为0.0001%至0.5%,其中甜味剂优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、阿力甜、新橙皮苷二氢查耳酮、纽甜、糖精、糖精钠、三氯蔗糖、奇异果甜蛋白、及其混合物;更优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精和糖精钠;以及

[0140] j)任选的矫味剂,优选地其量为0.001%至0.1%;

[0141] 其中百分比表示为重量/体积(w/v),即每100ml混悬剂中每种组分的克数。

[0142] 在一个实施方案中,组合物包含组分a)至f),并且组分g)至j)是任选的,对应于本发明的一个优选实施方案,其中组合物还包含表面活性剂。

[0143] 在一个实施方案中,组合物包含组分a)至g),并且组分h)至j)是任选的,对应于本发明的一个优选实施方案,其中组合物还包含表面活性剂和防腐剂。

[0144] 在一个实施方案中,组合物包含组分a)至h),并且组分i)至j)是任选的,对应于本发明的一个优选实施方案,其中组合物还包含表面活性剂、防腐剂和pH调节剂。

[0145] 在一个具体实施方案中,如上文所限定的,组合物由上述组分a)至j)强制或任选地组成,即,其不包含任何另外的赋形剂或活性成分。

[0146] 在一个实施方案中,本发明涉及水性混悬剂形式的用于经口施用的药物组合物,所述药物组合物包含:

[0147] a)他达拉非,其量为0.1%至4.0%,优选地为0.2%至3.0%,更优选地为0.5%至2.0%,还更优选地为0.8%至1.5%,还更优选地为0.9%至1.2%,并且还更优选地为约1.0%;

[0148] b)环糊精,其量优选地为0.01%至0.25%,更优选地为0.02%至0.20%,并且还更优选地为0.03%至0.10%;其中环糊精优选选自α-环糊精和β-环糊精;

[0149] c)共加工的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(MCC-NaCMC),其量优选地为0.5%至2.0%,更优选地为0.6%至1.4%,还更优选地为0.7%至1.3%,还更优选地为0.8%至1.2%,还更优选地为0.9%至1.1%,并且还更优选地为约1.0%;

[0150] d)黄原胶,其量优选地为0.10%至0.75%,更优选地为0.20%至0.60%,还更优选地为0.25%至0.40%,并且还更优选地为约0.30%;

[0151] e)水;

[0152] f)任选的表面活性剂,其量优选地为0.001%至2%,更优选地为0.010%至0.100%,还更优选地为0.020%至0.085%,并且还更优选地为0.030%至0.090%,其中表面活性剂优选选自月桂基硫酸钠和多库酯钠,并且

[0153] 更优选为月桂基硫酸钠;

[0154] g)任选的防腐剂,其量优选地为0.001%至5%,更优选地为0.01%至1.00%,还更优选地为0.05%至0.50%,其中防腐剂优选选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸乙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、苯扎氯铵、氯化苄乙氧铵、苯甲醇、溴硝醇、氯己定、氯甲酚、氯二甲酚、咪唑烷脲、甲酚、苯酚、山梨酸、山梨酸钾、硫柳汞及其混合物,更优选选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾及其混合物,还更优选选自对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠及其混合物,并且还更优选为对羟基苯甲酸甲酯钠和对羟基苯甲酸丙酯钠的混合物;

[0155] h)任选的pH调节剂,用于将组合物的pH调节至2.5至7、优选4.0至6.5、更优选5.5至6的值;其中,pH调节剂优选为柠檬酸盐缓冲剂;

[0156] i)任选的甜味剂,其量优选地为0.0001%至0.5%,其中甜味剂优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、阿力甜、新橙皮苷二氢查耳酮、纽甜、糖精、糖精钠、三氯蔗糖、奇异果甜蛋白、及其混合物;更优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精和糖精钠;以及

[0157] j)任选的矫味剂,优选地其量为0.001%至0.1%;

[0158] 其中百分比表示为重量/体积(w/v),即每100ml混悬剂中每种组分的克数。

[0159] 在一个实施方案中,组合物包含组分a)至f),并且组分g)至j)是任选的,对应于本发明的一个优选实施方案,其中组合物还包含表面活性剂。

[0160] 在一个实施方案中,组合物包含组分a)至g),并且组分h)至j)是任选的,对应于本发明的一个优选实施方案,其中组合物还包含表面活性剂和防腐剂。

[0161] 在一个实施方案中,组合物包含组分a)至h),并且组分i)至j)是任选的,对应于本发明的一个优选实施方案,其中组合物还包含表面活性剂、防腐剂和pH调节剂。

[0162] 在一个具体实施方案中,如上文所限定的,组合物由上述组分a)至j)强制或任选地组成,即,其不包含任何另外的赋形剂或活性成分。

[0163] 另外,以上公开的所有组合物还可任选地包含着色剂,以改善它们的外观并使它们在感官上更有吸引力。

[0164] 如本领域所公知的,可使用任何适用于药物的着色剂,例如,在同前的"Handbook ofPharmaceutical Ingredients"一书的"Coloring Agents"章节中公开的那些。

[0165] 与坦索罗辛或与度他雄胺组合

[0166] 包含他达拉非作为活性成分的经口混悬剂形式的本发明组合物可任选地还包含一种或更多种合适的另外活性成分或者与一种或更多种合适的另外活性成分组合,以提供固定剂量组合剂型。

[0167] 一种特别可用的治疗策略是组合使用他达拉非和坦索罗辛来治疗患有与良性前列腺增生(BPH)相关的下尿路症状(LUTS)的患者,例如如在同前的Sebastianelli et al.中所公开的。另一种可用的组合是用于治疗继发于BPH的LUTS的他达拉非和度他雄胺。

[0168] 坦索罗辛是物质(R)-5-(2-((2-(2-乙氧基苯氧基)乙基)氨基)丙基)-2-甲氧基苯磺酰胺的国际非专有名称(INN)。坦索罗辛是α1肾上腺素受体拮抗剂,并且也作为单一治疗用于治疗与良性前列腺增生(BPH)相关的下尿路症状(LUTS)来使用。坦索罗辛可作为游离碱或作为其可药用盐或溶剂合物使用。坦索罗辛通常作为盐酸盐销售。

[0169] 度他雄胺是物质(1S,3aS,3bS,5aR,9aR,9bS,11aS)-N-[2,5-双(三氟甲基)苯基]-9a,11a-二甲基-7-氧代-1,2,3,3a,3b,4,5,5a,6,9b,10,11-十二氢茚并[5,4-f]喹啉-1-甲酰胺的国际非专有名称(INN)。度他雄胺是5α-还原酶抑制剂,其通常用于治疗良性前列腺增生(BPH)的症状。度他雄胺也可作为其可药用盐或溶剂合物使用。优选使用游离碱。

[0170] 用于制备坦索罗辛和度他雄胺的方法是本领域公知的,例如,如分别公开于R.Vardanyan and V.Hruby,Synthesis of best-seller drugs,Elsevier,2016一书的第12章(Adrenoblockers)和第27章(Steroid Hormones)中的。坦索罗辛及其可药用盐,特别是盐酸坦索罗辛,以及度他雄胺,也可从数家供应商处商购获得。

[0171] 包含他达拉非和坦索罗辛或者包含他达拉非和度他雄胺的固定剂量剂型的制备在治疗上是有利的,特别是对于提高药物依从性。此外,在组合经口剂型中包含本文中公开的他达拉非混悬剂的优点是特别有用的。

[0172] 因此,本发明的另一个方面是包含根据本发明的他达拉非水性混悬剂以及坦索罗辛或其可药用盐的固定剂量组合剂型。

[0173] 坦索罗辛通常以调节释放的经口剂型的形式用于治疗中,这是因为延迟或延长释放已被证明对治疗与良性前列腺增生(BPH)相关的下尿路症状(LUTS)具有治疗优势。

[0174] 因此,固定剂量组合剂型优选包含调节释放的丸粒剂形式的坦索罗辛。

[0175] 有利地,对于本发明的这个方面,组合剂型中的他达拉非混悬剂和坦索罗辛丸粒剂一起提供,但物理上分开,以在施用之前组合。

[0176] 出乎意料地,本发明的作者已经发现,根据本发明的他达拉非混悬剂具有最佳的特性,特别是最佳的黏性和流变特性,因此如果需要的话,该他达拉非混悬剂允许容易地与

其他颗粒形式的固体成分,特别是与坦索罗辛丸粒剂组合,因此仅轻轻摇动的情况下就可容易地获得均质混合物,并因此其可容易地吞咽并且还具有良好的适口性。

[0177] 有利地,该固定剂量组合剂型适合于递送以下剂量的两种组分:

[0178] -他达拉非,其剂量为1mg至10mg,优选地为2mg至8mg,更优选地为3mg至7mg,还更优选地为4mg至6mg,并且还更优选地为约5mg;以及

[0179] -坦索罗辛,其剂量为0.05mg至1mg,优选地为0.08mg至0.8mg,更优选地为0.15mg至0.65mg,还更优选地为0.30mg至0.50mg,并且还更优选地为约0.4mg。

[0180] 优选的固定剂量组合剂型包含约5mg他达拉非和约0.4mg坦索罗辛。

[0181] 有利地,例如,该组合可在单剂量小瓶中提供,其中将合适剂量的他达拉非(作为本发明的他达拉非混悬剂)置于小瓶中,并且将合适剂量的坦索罗辛(优选作为坦索罗辛丸粒剂)封装在盖中,该盖具有待穿孔以在施用之前将丸粒剂释放到他达拉非混悬剂中的装置。然后,在轻轻摇动的情况下可将两种组分容易地混合,以提供两种成分的均质混合物。

[0182] 任何浓度的他达拉非混悬剂都可用于其与坦索罗辛的组合使用。因此,计算混悬剂的合适体积以提供与坦索罗辛组合的合适剂量。

[0183] 任何类型的调节释放的坦索罗辛丸粒剂都可用于与他达拉非混悬剂组合。

[0184] 如本领域所公知的,药物丸粒剂是多颗粒药物递送系统,其中整个剂量被分成具有球形形状和窄的颗粒尺寸分布(在约0.1mm至约1.5mm的范围内)的多个亚单元。

[0185] 通常来说,丸粒剂包含含有活性成分即坦索罗辛的芯以及一层或更多层包衣层,所述包衣层包含一种或更多种调节释放的聚合物。所述调节释放的膜包衣可进一步分类为延迟释放(例如,胃抗性)包衣或延长释放包衣。

[0186] 如本领域所公知的,膜包衣方法涉及将包衣液体施加到含有活性成分的芯上。膜包衣制剂通常包含聚合物、增塑剂和溶剂/载剂。其中一些常见的调节释放的包衣聚合物是一些纤维素衍生物,例如乙基纤维素和乙酸纤维素;甲基丙烯酸甲酯共聚物;甲基丙烯酸共聚物;以及邻苯二甲酸酯,例如羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯和聚(乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯)等。

[0187] 例如,可使用惰性球体(通常为糖球体)并在其上涂覆合适的他达拉非溶液或混悬剂(例如含有他达拉非以及黏合剂和任选的其他赋形剂的水溶液或混悬剂)来制备芯。或者,如本领域所公知的,丸粒剂的芯可通过挤出/滚圆方法来制备。

[0188] 另外,还可使用未包衣的调节释放的丸粒剂,其可通过将坦索罗辛包埋在调节释放的基质组合物中并经由挤出/滚圆产生丸粒剂来制备。

[0189] 可用于本发明的坦索罗辛延迟释放丸粒剂的一些实例是例如在以下专利文献中公开的那些:

[0190] EP-A-3473245,WO-A-2004/043449,WO-A-2005/060939,WO-A-2005/004851,WO-A-2007/021101,WO-A-2007/117110,WO-A-2014/203137,WO-A-2016/155682和WO-A-2018/030862。

[0191] 在一个实施方案中,本发明的一个方面涉及固定剂量组合剂型,所述固定剂量组合剂型包含:

[0192] A)水性混悬剂形式的用于经口施用的药物组合物,所述药物组合物包含:

[0193] a)他达拉非,其量为0.01%w/v至5%,优选地为0.02%至2.0%,更优选地为

0.05％至1.5％,还更优选地为0.08％至1.2％,还更优选地为0.09％至1.1％,并且还更优选地为0.1％至1.0％;

[0194] b)环糊精,其量优选地为0.01％至0.25％,更优选地为0.02％至0.20％,并且还更优选地为0.03％至0.10％;其中环糊精优选选自α-环糊精和β-环糊精;

[0195] c)共加工的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(MCC-NaCMC),其量优选地为0.5％至2.0％,更优选地为0.6％至1.4％,还更优选地为0.7％至1.3％,还更优选地为0.8％至1.2％,还更优选地为0.9％至1.1％,并且还更优选地为约1.0％;

[0196] d)黄原胶,其量优选地为0.10％至1.50％,更优选地为0.20％至1.00％,还更优选地为0.25％至0.90％,还更优选地为0.30％至0.85％,还更优选地为0.35％至0.75％,还更优选地为0.40％至0.65％,并且还更优选地为0.45％至0.60％;

[0197] e)水;

[0198] f)任选的表面活性剂,其量优选地为0.001％至2％,更优选地为0.010％至0.100％,还更优选地为0.020％至0.085％,并且还更优选地为0.030％至0.090％,其中表面活性剂优选选自月桂基硫酸钠和多库酯钠,并且

[0199] 更优选为月桂基硫酸钠;

[0200] g)任选的防腐剂,其量优选地为0.001％至5％,更优选地为0.01％至1.00％,还更优选地为0.05％至0.50％,其中防腐剂优选选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸乙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、苯扎氯铵、氯化苄乙氧铵、苯甲醇、溴硝醇、氯己定、氯甲酚、氯二甲酚、咪唑烷脲、甲酚、苯酚、山梨酸、山梨酸钾、硫柳汞及其混合物,更优选选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、山梨酸、山梨酸钾及其混合物,还更优选选自对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠及其混合物,并且

[0201] 还更优选是对羟基苯甲酸甲酯钠和对羟基苯甲酸丙酯钠的混合物;

[0202] h)任选的pH调节剂,用于将组合物的pH调节至2.5至7、优选4.0至6.5、更优选5.5至6的值;其中pH调节剂优选为柠檬酸盐缓冲剂;

[0203] i)任选的甜味剂,其量优选地为0.0001％至0.5％,其中甜味剂优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、阿力甜、新橙皮苷二氢查耳酮、纽甜、糖精、糖精钠、三氯蔗糖、奇异果甜蛋白、及其混合物;更优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精和糖精钠;以及

[0204] j)任选的矫味剂,优选地其量为0.001％至0.1％;

[0205] 其中百分比表示为重量/体积(w/v),即每100ml混悬剂中的每种组分的g;

[0206] 其中优选地,组合物包含组分a)至f)并且组分g)至j)是任选的,更优选地组合物包含组分a)至g)并且组分h)至j)是任选的,并且还更优选地组合物包含组分a)至h)并且组分i)至j)是任选的;并且其中,优选地,组合物由如上所限定的上述组分a)至j)强制或任选地组成,即所述组合物不包含任何另外的赋形剂或活性成分;以及

[0207] B)坦索罗辛或其可药用盐,其中优选坦索罗辛是调节释放的丸粒剂的形式。

[0208] 在另一个实施方案中,本发明的一个方面涉及组合经口剂型,所述组合经口剂型包含:

[0209] A)水性混悬剂形式的用于经口施用的药物组合物,所述药物组合物包含:

[0210] a)他达拉非,其量为0.01%至0.40%,优选地为0.02%至0.30%,更优选地为0.05%至0.20%,还更优选地为0.08%至0.15%,还更优选地为0.09%至0.12%,并且还更优选地为约0.1%;

[0211] b)环糊精,其量优选地为0.01%至0.25%,更优选地为0.02%至0.20%,并且还更优选地为0.03%至0.10%;其中环糊精优选选自α-环糊精和β-环糊精;

[0212] c)共加工的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(MCC-NaCMC),其量优选地为0.5%至2.0%,更优选地为0.6%至1.4%,还更优选地为0.7%至1.3%,还更优选地为0.8%至1.2%,还更优选地为0.9%至1.1%,并且还更优选地为约1.0%;

[0213] d)黄原胶,其量优选地为0.10%至0.75%,更优选地为0.25%至0.65%,还更优选地为0.36%至0.54%,还更优选地为0.40%至0.50%,并且还更优选地为约0.45%;

[0214] e)水;

[0215] f)任选的表面活性剂,其量优选地为0.001%至2%,更优选地为0.010%至0.100%,还更优选地为0.020%至0.085%,并且还更优选地为0.030%至0.090%,其中表面活性剂优选选自月桂基硫酸钠和多库酯钠,并且更优选为月桂基硫酸钠;

[0216] g)任选的防腐剂,其量优选地为0.001%至5%,更优选地为0.01%至1.00%,还更优选地为0.05%至0.50%,其中防腐剂优选选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸乙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、苯扎氯铵、氯化苄乙氧铵、苯甲醇、溴硝醇、氯己定、氯甲酚、氯二甲酚、咪唑烷脲、甲酚、苯酚、山梨酸、山梨酸钾、硫柳汞及其混合物,更优选选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、山梨酸、山梨酸钾及其混合物,还更优选选自对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠及其混合物,并且还更优选是对羟基苯甲酸甲酯钠和对羟基苯甲酸丙酯钠的混合物;

[0217] h)任选的pH调节剂,用于将组合物的pH调节至2.5至7、优选4.0至6.5、更优选5.5至6的值;其中pH调节剂优选为柠檬酸盐缓冲剂;

[0218] i)任选的甜味剂,其量优选地为0.0001%至0.5%,其中甜味剂优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、阿力甜、新橙皮苷二氢查耳酮、纽甜、糖精、糖精钠、三氯蔗糖、奇异果甜蛋白、及其混合物;更优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精和糖精钠;以及

[0219] j)任选的矫味剂,优选地其量为0.001%至0.1%;

[0220] 其中百分比表示为重量/体积(w/v),即每100ml混悬剂中的每种组分的g;

[0221] 其中优选地,组合物包含组分a)至f)并且组分g)至j)是任选的,更优选地组合物包含组分a)至g)并且组分h)至j)是任选的,并且还更优选地组合物包含组分a)至h)并且组分i)至j)是任选的;

[0222] 并且其中,优选地,组合物由如上所限定的上述组分a)至j)强制或

[0223] 任选地组成,即所述组合物不包含任何另外的赋形剂或活性成分;以及

[0224] B)坦索罗辛或其可药用盐,其中优选坦索罗辛是调节释放的丸粒剂的形式。

[0225] 本发明的另一个方面是包含根据本发明的他达拉非水性混悬剂以及度他雄胺或

其可药用盐的固定剂量组合剂型。

[0226] 优选地,度他雄胺用作游离碱。

[0227] 度他雄胺在与他达拉非接触时容易降解。因此,有利地,将组合剂型中的他达拉非和度他雄胺一起提供,但是物理上分开以避免度他雄胺降解。例如,两种活性成分可置于同一包装内的分开的隔室中,仅在摄入之前不久被组合。或者,度他雄胺可包含在他达拉非混悬剂内,但是使用某种保护屏障以避免相互作用,例如,使用包衣的度他雄胺颗粒剂或将度他雄胺包含在油球内,例如作为微乳剂制剂。

[0228] 如上所讨论的,根据本发明的他达拉非混悬剂具有最佳的特性,特别是最佳的黏性和流变特性,因此其允许容易地与颗粒形式的其他固体成分组合,例如,与例如作为散剂或颗粒剂提供的度他雄胺颗粒剂组合。以这种方式,仅轻轻摇动就可以容易地获得包含他达拉非和度他雄胺的均质混合物,并因此该混合物可以容易地吞咽并且还具有良好的适口性。

[0229] 有利地,该固定剂量组合剂型适合于递送以下剂量的两种组分:

[0230] -他达拉非,其剂量为1mg至10mg,优选地为2mg至8mg,更优选地为3mg至7mg,还更优选地为4mg至6mg,并且还更优选地为约5mg;以及

[0231] -度他雄胺,其剂量为0.05mg至1.5mg,优选地为0.1mg至1.0mg,更优选地为0.2mg至0.8mg,还更优选地为0.4mg至0.6mg,并且还更优选地为约0.5mg。

[0232] 优选的固定剂量组合剂型包含约5mg的他达拉非和约0.5mg的度他雄胺。

[0233] 有利地,例如,该组合可在单剂量小瓶中提供,其中将合适剂量的他达拉非(作为本发明的他达拉非混悬剂)置于小瓶中,并且将合适剂量的度他雄胺(例如,作为散剂或颗粒剂)封装在盖中,该盖具有待被穿孔以在施用之前将度他雄胺散剂或颗粒剂释放到他达拉非混悬剂中的装置。然后在轻轻摇动的情况下,可将两种成分容易地混合,以提供两种成分的均质混合物。

[0234] 任何浓度的他达拉非混悬剂都可用于其与度他雄胺的组合使用。因此,计算混悬剂的合适体积,以提供与度他雄胺组合的合适剂量。

[0235] 优选地,度他雄胺是以散剂或颗粒剂的形式,与他达拉非混悬剂组合。可使用所述散剂或颗粒剂的任何特定制剂。通常来说,所述散剂或颗粒剂提供度他雄胺的立即释放。

[0236] 由于在每个组合剂量中待施用的度他雄胺的量较低,通常在约0.05至约1.5mg的范围内,因此度他雄胺散剂或颗粒剂的制剂优选包含至少一种充当填充剂的稀释剂,以便具有与他达拉非混悬剂均质混合的散剂或颗粒剂的最佳量,所述量通常为50mg至1000mg。合适的稀释剂是例如:右旋糖、乳糖、蔗糖、麦芽糖、甘露糖醇、麦芽糖醇、山梨糖醇、木糖醇、磷酸钙、碳酸钙、碳酸钠、硫酸钙、微晶纤维素、粉状纤维素、淀粉或预胶化淀粉等,或者其混合物。

[0237] 通常来说,为了制备度他雄胺粉末制剂,将散剂形式的度他雄胺与赋形剂(通常与稀释剂)混合。任选地,可添加另外的赋形剂,例如如本领域公知的例如助流剂或着色剂。合适的助流剂包括胶体二氧化硅、氧化镁、硅酸镁、硬脂酸钠和滑石等。

[0238] 当度他雄胺是以颗粒剂的形式时,制剂优选还包含黏合剂,例如选自明胶、聚维酮、羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚乙二醇、蔗糖、淀粉和预胶化淀粉等、及其混合物。

[0239] 可按照标准方法,通过干法制粒或湿法制粒来制备颗粒剂。例如,在同前的

M.E.Aulton和K.M.G.Taylor一书的第28章(“Powders,granules and granulation”)中公开了用于制备散剂和颗粒剂制剂的合适方法。

[0240] 在一个实施方案中,本发明的该方面涉及固定剂量组合剂型,所述固定剂量组合剂型包含:

[0241] A)水性混悬剂形式的用于经口施用的药物组合物,所述药物组合物包含:

[0242] a)他达拉非,其量为0.01%w/v至5%,优选地为0.02%至2.0%,更优选地为0.05%至1.5%,还更优选地为0.08%至1.2%,还更优选地为0.09%至1.1%,并且还更优选地为0.1%至1.0%;

[0243] b)环糊精,其量优选地为0.01%至0.25%,更优选地为0.02%至0.20%,并且还更优选地为0.03%至0.10%;其中环糊精优选选自α-环糊精和β-环糊精;

[0244] c)共加工的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(MCC-NaCMC),其量优选地为0.5%至2.0%,更优选地为0.6%至1.4%,还更优选地为0.7%至1.3%,还更优选地为0.8%至1.2%,还更优选地为0.9%至1.1%,并且还更优选地为约1.0%;

[0245] d)黄原胶,其量优选地为0.10%至1.50%,更优选地为0.20%至1.00%,还更优选地为0.25%至0.90%,还更优选地为0.30%至0.85%,还更优选地为0.35%至0.75%,还更优选地为0.40%至0.65%,并且还更优选地为0.45%至0.60%;

[0246] e)水;

[0247] f)任选的表面活性剂,其量优选地为0.001%至2%,更优选地为0.010%至0.100%,还更优选地为0.020%至0.085%,并且还更优选地为0.030%至0.090%,其中表面活性剂优选选自月桂基硫酸钠和多库酯钠,并且更优选为月桂基硫酸钠;

[0248] g)任选的防腐剂,其量优选地为0.001%至5%,更优选地为0.01%至1.00%,还更优选地为0.05%至0.50%,其中防腐剂优选选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸乙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、苯扎氯铵、氯化苄乙氧铵、苯甲醇、溴硝醇、氯己定、氯甲酚、氯二甲酚、咪唑烷脲、甲酚、苯酚、山梨酸、山梨酸钾、硫柳汞及其混合物,更优选选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、山梨酸、山梨酸钾及其混合物,还更优选选自对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠及其混合物,并且还更优选是对羟基苯甲酸甲酯钠和对羟基苯甲酸丙酯钠的混合物;

[0249] h)任选的pH调节剂,用于将组合物的pH调节至2.5至7、优选4.0至6.5、更优选5.5至6的值;其中pH调节剂优选为柠檬酸盐缓冲剂;

[0250] i)任选的甜味剂,其量优选地为0.0001%至0.5%,其中甜味剂优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、阿力甜、新橙皮苷二氢查耳酮、纽甜、糖精、糖精钠、三氯蔗糖、奇异果甜蛋白、及其混合物;更优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精和糖精钠;以及

[0251] j)任选的矫味剂,优选地其量为0.001%至0.1%;

[0252] 其中百分比表示为重量/体积(w/v),即每100ml混悬剂的每种组分的g;

[0253] 其中优选地,组合物包含组分a)至f)并且组分g)至j)是任选的,更优选地组合物包含组分a)至g)并且组分h)至j)是任选的,并且还更优选地组合物包含组分a)至h)并且组

分i)至j)是任选的;

[0254] 并且其中,优选地,组合物由如上所限定的上述组分a)至j)强制或

[0255] 任选地组成,即所述组合物不包含任何另外的赋形剂或活性成分;以及

[0256] B)度他雄胺或其可药用盐,其中优选度他雄胺是散剂或颗粒剂的形式。

[0257] 在另一个实施方案中,本发明的一个方面涉及组合经口剂型,所述组合经口剂型包含:

[0258] A)水性混悬剂形式的用于经口施用的药物组合物,所述药物组合物包含:

[0259] a)他达拉非,其量为0.01%至0.40%,优选地为0.02%至0.30%,更优选地为0.05%至0.20%,还更优选地为0.08%至0.15%,还更优选地为0.09%至0.12%,并且还更优选地为约0.1%;

[0260] b)环糊精,其量优选地为0.01%至0.25%,更优选地为0.02%至0.20%,并且还更优选地为0.03%至0.10%;其中环糊精优选选自α-环糊精和β-环糊精;

[0261] c)共加工的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(MCC-NaCMC),其量优选地为0.5%至2.0%,更优选地为0.6%至1.4%,还更优选地为0.7%至1.3%,还更优选地为0.8%至1.2%,还更优选地为0.9%至1.1%,并且还更优选地为约1.0%;

[0262] d)黄原胶,其量优选地为0.10%至0.75%,更优选地为0.25%至0.65%,还更优选地为0.36%至0.54%,还更优选地为0.40%至0.50%,并且还更优选地为约0.45%;

[0263] e)水;

[0264] f)任选的表面活性剂,其量优选地为0.001%至2%,更优选地为0.010%至0.100%,还更优选地为0.020%至0.085%,并且还更优选地为0.030%至0.090%,其中表面活性剂优选选自月桂基硫酸钠和多库酯钠,并且更优选为月桂基硫酸钠;

[0265] g)任选的防腐剂,其量优选地为0.001%至5%,更优选地为0.01%至1.00%,还更优选地为0.05%至0.50%,其中防腐剂优选选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸乙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、苯扎氯铵、氯化苄乙氧铵、苯甲醇、溴硝醇、氯己定、氯甲酚、氯二甲酚、咪唑烷脲、甲酚、苯酚、山梨酸、山梨酸钾、硫柳汞及其混合物,更优选选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、山梨酸、山梨酸钾及其混合物,还更优选选自对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠及其混合物,并且还更优选是对羟基苯甲酸甲酯钠和对羟基苯甲酸丙酯钠的混合物;

[0266] h)任选的pH调节剂,用于将组合物的pH调节至2.5至7、优选4.0至6.5、更优选5.5至6的值;其中pH调节剂优选为柠檬酸盐缓冲剂;

[0267] i)任选的甜味剂,其量优选地为0.0001%至0.5%,其中甜味剂优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、阿力甜、新橙皮苷二氢查耳酮、纽甜、糖精、糖精钠、三氯蔗糖、奇异果甜蛋白、及其混合物;更优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精和糖精钠;以及

[0268] j)任选的矫味剂,优选地其量为0.001%至0.1%;

[0269] 其中百分比表示为重量/体积(w/v),即每100ml混悬剂的每种组分的g;

[0270] 其中优选地,组合物包含组分a)至f)并且组分g)至j)是任选的,更优选地组合物

包含组分a)至g)并且组分h)至j)是任选的,并且还更优选地组合物包含组分a)至h)并且组分i)至j)是任选的;并且其中,优选地,组合物由如上所限定的上述组分a)至j)强制或任选地组成,即所述组合物不包含任何另外的赋形剂或活性成分;以及

[0271] B)度他雄胺或其可药用盐,其中优选度他雄胺是散剂或颗粒剂的形式。

[0272] 制备方法

[0273] 本发明的另一个方面是用于制备该组合物的方法。

[0274] 用于制备本发明的组合物的合适方法包括以下步骤:

[0275] (i)将环糊精、共加工的MCC-NaCMC和黄原胶与总水量的一部分混合以获得均质混合物;

[0276] (ii)另外将他达拉非与总水量的另一部分混合,以获得均质混合物;

[0277] (iii)将步骤(ii)的混合物添加至步骤(i)的混合物;

[0278] (iv)添加剩余的水。

[0279] 所有成分均在连续搅拌下添加。例如,步骤(i)和(ii)可在提供有搅拌系统的不锈钢反应器中进行。

[0280] 在步骤(i)中,用于制备第一混合物的水的确切比例不是关键的,并且可以是例如总水量的约30%至约75%。

[0281] 当组合物包含pH调节剂、防腐剂和/或甜味剂时,它们优选地也在步骤(i)中添加。

[0282] 通常来说,根据制造商的说明,在添加共加工的MCC-NaCMC之后,通常通过数个搅拌步骤将其激活。例如,通过使混合物经受两个连续的搅拌步骤,首先以中等搅拌速度例如最大800r.p.m.持续约10分钟至60分钟,并随后进行第二个更剧烈的搅拌步骤例如以约1000至1500r.p.m.持续约2分钟至15分钟。通常来说,在两个搅拌步骤之间和之后,将混合物静置不搅拌约5分钟至60分钟。

[0283] 在步骤(ii)中,用于制备第二混合物的水的量也不是关键的,并且可以为例如总水量的约5%至约25%。

[0284] 在步骤(ii)中获得的混合物为混悬剂。

[0285] 当组合物包含表面活性剂时,其通常在步骤(ii)中与他达拉非一起添加。

[0286] 如果存在矫味剂,优选在将混合物(i)和(ii)组合之后将其添加。

[0287] 然后将获得的最终混悬剂分配到合适的容器中。

[0288] 例如,可将混悬剂包装在提供有合适的剂量系统的高密度聚乙烯瓶中,所述剂量系统例如如适合于每次按压时分配固定体积的混悬剂的剂量泵,或任何其他合适的测量装置,例如刻度杯、经口注射器或滴管。

[0289] 在一个实施方案中,剂量装置是适合于每次按压时分配固定体积的混悬剂的剂量泵。

[0290] 在另一个实施方案中,剂量装置是有刻度的注射器。

[0291] 优选地,与混悬剂中合适浓度的他达拉非所组合的剂量装置适合于递送1mg至50mg的他达拉非的他达拉非剂量,优选2,5至20mg的他达拉非的他达拉非剂量,例如约2.5mg、5mg、10mg或20mg的剂量。

[0292] 组合物的用途

[0293] 根据本发明的他达拉非组合物可适用于任何一种已知的他达拉非治疗适应证。

[0294] 出乎意料的是,如在实施例5中所示的,尽管被配制成不同的形式(即配制为膜包衣片剂),但以混悬剂的特定组合为特征的根据本发明的混悬剂能够提供与商业Cialis®产品相似的溶出度曲线。因此,本发明能够提供与Cialis®相同的治疗作用,但是以更方便和有利的剂型。

[0295] 其以水性混悬剂形式的存在有利于经口施用,同时还允许针对每种治疗适应证和/或每名特定患者的特定要求来调整剂量。

[0296] 因此,本发明的另一个方面是用于治疗的本发明的药物组合物。

[0297] 在一个具体实施方案中,根据本发明的药物组合物被指定用于治疗男性勃起功能障碍。

[0298] 勃起功能障碍,也称为男性性功能障碍,被理解为意指男性持续无法实现或维持足以进行满意的性活动的阴茎勃起。

[0299] 因此,本发明的一个具体方面是用于治疗男性勃起功能障碍的本发明的药物组合物,或者治疗男性勃起功能障碍的方法,该方法包括向有此需要的患者施用本发明的药物组合物。

[0300] 通常来说,使用约10mg或约20mg的他达拉非的剂量,在预期的性活动之前服用。或者,也可使用约2.5mg或约5mg的每日一次方案。本领域技术人员针对该治疗适应证将不难选择合适的治疗有效剂量和/或剂量方案。

[0301] 在另一个实施方案中,根据本发明的药物组合物被指定用于治疗良性前列腺增生(BPH)。

[0302] 如所公知的,良性前列腺增生(BPH)是年龄相关的与前列腺增大和膀胱出口梗阻有关的现象。BPH的治疗通常涉及BPH的体征和症状的治疗,以便改善症状并降低急性尿潴留的风险和BPH相关手术的风险。

[0303] 因此,本发明的另一个方面是用于治疗良性前列腺增生的本发明的药物组合物,或者治疗良性前列腺增生的方法,该方法包括向有此需要的患者施用本发明的药物组合物。

[0304] 通常来说,在BPH的治疗中使用约5mg的他达拉非的剂量。本领域技术人员针对该治疗适应证将不难选择合适的治疗有效剂量和/或剂量方案。

[0305] 本发明的另一个方面是用于治疗的包含他达拉非和坦索罗辛的经口剂型。

[0306] 更具体的一个方面是用于治疗良性前列腺增生的包含他达拉非和坦索罗辛的经口剂型,或者治疗良性前列腺增生的方法,该方法包括向有此需要的患者施用包含他达拉非和坦索罗辛的经口剂型。

[0307] 本发明的另一个方面是用于治疗的包含他达拉非和度他雄胺的经口剂型。

[0308] 更具体的一个方面是用于治疗良性前列腺增生的包含他达拉非和度他雄胺的经口剂型,或者治疗良性前列腺增生的方法,该方法包括向有此需要的患者施用包含他达拉非和度他雄胺的经口剂型。

[0309] 本发明涉及以下实施方案:

[0310] 1.水性混悬剂形式的用于经口施用的药物组合物,所述药物组合物包含:

[0311] a)他达拉非,其量为0.01%w/v至5%w/v;

[0312] b)环糊精;

[0313] c)共加工的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(MCC-NaCMC);

[0314] d)黄原胶;和

[0315] e)水。

[0316] 2.根据实施方案1的组合物,其特征在于,他达拉非的量为0.02%w/v和2.0%w/v,优选地为0.05%w/v至1.5%w/v,更优选地为0.08%w/v至1.2%w/v,还更优选地为0.09%w/v至1.1%w/v,并且还更优选地为0.1%w/v至1.0%w/v。

[0317] 3.根据实施方案1的组合物,其特征在于,他达拉非的量为0.01%w/v至0.40%w/v,优选地为0.02%w/v至0.30%w/v,更优选地为0.05%w/v至0.20%w/v,还更优选地为0.08%w/v至0.15%w/v,还更优选地为0.09%w/v至0.12%w/v,并且还更优选地为约0.1%w/v。

[0318] 4.根据实施方案1的组合物,其特征在于他达拉非的量为0.1%w/v至4.0%w/v,优选地为0.2%w/v至3.0%w/v,更优选地为0.5%w/v至2.0%w/v,还更优选地为0.8%w/v至1.5%w/v,还更优选地为0.9%w/v至1.2%w/v,并且还更优选地为约1.0%w/v。

[0319] 5.根据实施方案1至4中任一项的组合物,其特征在于,环糊精的量为0.01%w/v至0.25%w/v,优选地为0.02%w/v至0.20%w/v,并且更优选地为0.03%w/v至0.10%w/v。

[0320] 6.根据实施方案1至5中任一项的组合物,其特征在于,环糊精选自α-环糊精、β-环糊精、γ-环糊精和高度支化的环糊精(HBCD)。

[0321] 7.根据实施方案6的组合物,其特征在于,环糊精选自α-环糊精和β-环糊精,并且优选为α-环糊精。

[0322] 8.根据实施方案1至7中任一项的组合物,其特征在于,共加工的CMC-NaCMC的量为0.5%w/v至2.0%w/v,优选地为0.6%w/v至1.4%w/v,更优选地为0.7%w/v至1.3%w/v,还更优选地为0.8%w/v至1.2%w/v,还更优选地为0.9%w/v至1.1%w/v,并且还更优选地为约1.0%w/v。

[0323] 9.根据实施方案1至8中任一项的组合物,其特征在于,黄原胶的量为0.10%w/v至1.50%w/v,优选地为0.20%w/v至1.00%w/v,更优选地为0.25%w/v至0.90%w/v,还更优选地为0.30%w/v至0.85%w/v,还更优选地为0.35%w/v至0.75%w/v,还更优选地为0.40%w/v至0.65%w/v,并且还更优选地为0.45%w/v至0.60%w/v。

[0324] 10.根据实施方案9的组合物,其特征在于,黄原胶的量为0.10%w/v至0.75%w/v,优选地为0.20%w/v至0.60%w/v,更优选地为0.25%w/v至0.40%w/v,并且还更优选地为约0.30%w/v。

[0325] 11.根据实施方案9的组合物,其特征在于,黄原胶的量为0.10%w/v至0.75%w/v,优选地为0.25%w/v至0.65%w/v,更优选地为0.36%w/v至0.54%w/v,还更优选地为0.40%w/v至0.50%w/v,并且还更优选地为约0.45%w/v。

[0326] 12.根据实施方案9的组合物,其特征在于,黄原胶的量为0.20%w/v至1.50%w/v,优选地为0.30%w/v至0.95%w/v,更优选地为0.42%w/v至0.80%w/v,还更优选地为0.48%w/v至0.72%w/v,还更优选地为0.55%w/v至0.65%w/v,并且还更优选地为约0.60%w/v。

[0327] 13.根据实施方案1至12中任一项的组合物,其特征在于,所述组合物包含表面活性剂,优选地为0.001%至2%。

[0328] 14.根据实施方案13的组合物,其特征在于,表面活性剂是阴离子表面活性剂,优选选自月桂基硫酸钠和多库酯钠。

[0329] 15.根据实施方案14的组合物,其特征在于,表面活性剂是月桂基硫酸钠,优选地其量为0.010%w/v至0.100%w/v,优选地为0.020%w/v至0.085%w/v,并且更优选地为0.030%w/v至0.090%w/v。

[0330] 16.根据实施方案1至15中任一项的组合物,其特征在于,组合物包含防腐剂,优选地浓度为0.001%w/v至5%w/v,更优选地浓度为0.01%w/v至1.00%w/v,并且还更优选地浓度为0.05%w/v至0.50%w/v。

[0331] 17.根据实施方案16的组合物,其特征在于,防腐剂选自:对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲酸钾、山梨酸、山梨酸钾、及其混合物,优选选自对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠及其混合物,并且更优选为对羟基苯甲酸甲酯钠和对羟基苯甲酸丙酯钠的混合物。

[0332] 18.根据实施方案1至17中任一项的组合物,其特征在于,所述组合物包含pH调节剂,所述pH调节剂用于将组合物的pH调节至2.5至7、优选4.0至6.5、更优选5.5至6的值。

[0333] 19.根据实施方案18的组合物,其特征在于,pH调节剂是缓冲剂,所述缓冲剂是柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐-磷酸盐缓冲剂、Tris缓冲剂和磷酸盐缓冲剂。

[0334] 20.根据实施方案19的组合物,其特征在于,pH调节剂是柠檬酸盐缓冲剂。

[0335] 21.根据实施方案1至20中任一项的组合物,其特征在于,所述组合物包含甜味剂,优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、阿力甜、新橙皮苷二氢查耳酮、纽甜、糖精、糖精钠、三氯蔗糖、奇异果甜蛋白、或其混合物,更优选选自阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精和糖精钠。

[0336] 22.根据实施方案21的组合物,其特征在于,甜味剂的量为0.0001%w/v至0.5%w/v。

[0337] 23.根据实施方案1至22中任一项的组合物,其特征在于,所述组合物包含矫味剂。

[0338] 24.根据实施方案23的组合物,其特征在于,矫味剂的量为0.001%w/v至0.1%w/v。

[0339] 25.根据实施方案1至24中任一项的组合物,其特征在于,所述组合物由以下组成:a)他达拉非;b)环糊精;c)共加工的MCC-NaCMC;d)黄原胶;e)水;f)任选的表面活性剂;g)任选的防腐剂;h)任选的pH调节剂;i)任选的甜味剂;和j)任选的矫味剂。

[0340] 26.根据实施方案25的组合物,其特征在于,所述组合物由以下组成:a)他达拉非;b)环糊精;c)共加工的MCC-NaCMC;d)黄原胶;e)水;f)表面活性剂;g)任选的防腐剂;h)任选的pH调节剂;i)任选的甜味剂;和j)任选的矫味剂。

[0341] 27.根据实施方案26的组合物,其特征在于,所述组合物由以下组成:a)他达拉非;b)环糊精;c)共加工的MCC-NaCMC;d)黄原胶;e)水;f)表面活性剂;g)防腐剂;h)任选的pH调节剂;i)任选的甜味剂;和j)任选的矫味剂。

[0342] 28.根据实施方案27的组合物,其特征在于,组合物由以下组成:a)他达拉非;b)环糊精;c)MCC-NaCMC;d)黄原胶;e)水;f)表面活性剂;g)防腐剂;h)pH调节剂;i)任选的甜味剂;和j)任选的矫味剂。

[0343] 29.根据实施方案1至28中任一项的组合物,其特征在于,所述组合物还包含:k)任

选的着色剂。

[0344] 30.根据实施方案1至29中任一项的组合物,其特征在于,所述组合物不包含选自以下的润湿剂:乙醇、异丙醇、丙-1-醇、甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、及其组合;更具体地所述组合物不包含甘油。

[0345] 31.固定剂量组合剂型,其包含根据实施方案1至30中任一项的他达拉非水性混悬剂,以及第二药物,所述第二药物选自坦索罗辛或其可药用盐以及度他雄胺或其可药用盐。

[0346] 32.根据实施方案31的固定剂量组合剂型,其特征在于,所述组合物包含坦索罗辛或其可药用盐,优选包含盐酸坦索罗辛形式的坦索罗辛。

[0347] 33.根据实施方案32的固定剂量组合剂型,其特征在于,坦索罗辛是调节释放的丸粒剂的形式。

[0348] 34.根据实施方案32或33中任一项的固定剂量组合剂型,其特征在于,所述组合物适合于递送以下剂量的两种组分:

[0349] -他达拉非,其剂量为1mg至10mg,优选地为2mg至8mg,更优选地为3mg至7mg,还更优选地为4mg至6mg,并且还更优选地为约5mg;以及

[0350] -坦索罗辛,其剂量为0.05mg至1mg,优选地为0.08mg至0.8mg,更优选地为0.15mg至0.65mg,还更优选地为0.30mg至0.50mg,并且还更优选地为约0.4mg。

[0351] 35.根据实施方案32至34中任一项的固定剂量组合剂型,其特征在于,所述固定剂量组合剂型以单剂量小瓶提供,其中他达拉非混悬剂置于小瓶中并且坦索罗辛封装在盖中。

[0352] 36.根据实施方案31的固定剂量组合剂型,其特征在于,所述固定剂量组合剂型包含度他雄胺或其可药用盐,优选包含度他雄胺游离碱。

[0353] 37.根据实施方案36的固定剂量组合剂型,其特征在于,度他雄胺是散剂或颗粒剂的形式。

[0354] 38.根据实施方案36或37中任一项的固定剂量组合剂型,其特征在于,所述固定剂量组合剂型适合于递送以下剂量的两种组分:

[0355] -他达拉非,其剂量为1mg至10mg,优选地为2mg至8mg,更优选地为3mg至7mg,还更优选地为4mg至6mg,并且还更优选地为约5mg;以及

[0356] -度他雄胺,其剂量为0.05mg至1.5mg,优选地为0.1mg至1.0mg,更优选地为0.2mg至0.8mg,还更优选地为0.4mg至0.6mg,并且还更优选地为约0.5mg。

[0357] 39.根据实施方案36至38中任一项的固定剂量组合剂型,其特征在于,所述固定剂量组合剂型以单剂量小瓶提供,其中他达拉非混悬剂置于小瓶中并且度他雄胺封装在盖中。

[0358] 40.用于制备根据实施方案1至30中任一项所述的组合物的方法,其特征在于,所述方法包括以下步骤:

[0359] (i)将环糊精、共加工的MCC-NaCMC和黄原胶与总水量的一部分混合以获得均质混合物;

[0360] (ii)另外将他达拉非与总水量的另一部分混合,以获得均质混合物;

[0361] (iii)将步骤(ii)的混合物添加至步骤(i)的混合物;

[0362] (iv)添加剩余的水。

[0363] 41.根据实施方案1至30中任一项的组合物或者根据实施方案31至39中任一项的固定剂量组合剂型,其用于治疗。

[0364] 42.根据实施方案1至30中任一项的组合物,其用于治疗男性勃起功能障碍或良性前列腺增生。

[0365] 43.根据实施方案31至39中任一项的固定剂量组合剂型,其用于治疗良性前列腺增生。

实施例

[0366] 实施例1:包含1%他达拉非的混悬剂组合物

[0367] 使用在下表中列出的成分制备具有1%他达拉非的强度的实施例1A至1D:

[0368]

成分	% (w/v) (g/100 ml)				
	1A	1B	1C	1D	1E
他达拉非	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
环糊精	0.100	0.100	0.120	0.100	0.033
MCC-NaCMC	1.000	1.000	1.000	1.200	1.000
黄原胶	0.500	0.600	0.600	0.600	0.300
月桂基硫酸钠(SLS)	0.03-0.09	0.03-0.09	0.03-0.09	0.03-0.09	0.03-0.09
柠檬酸盐缓冲剂	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3
甜味剂	0.0001-0.5	0.0001-0.5	0.0001-0.5	0.0001-0.5	0.0001-0.5
防腐剂	0.05-0.5	0.05-0.5	0.05-0.5	0.05-0.5	0.05-0.5
纯化水	适量100ml	适量100ml	适量100ml	适量100ml	适量100ml

[0369] 使用的MCC-NaCMC是VivaPur MCG 811P(JRS Pharma)。他达拉非的粒度是Dv90 11.2微米(组合物1A至1D)或10.5微米(组合物1E)。对于组合物1A、1B、1C和1D,使用的环糊精是HBCD(Cluster Dextrin,Glico Nutrition),以及对于组合物1E,环糊精是α-环糊精(Cavamax®W6Pharma,Wacker Chemie AG)。

[0370] 对于制备组合物1A、1B、1C、1D和1E,使用了如下所公开的类似的方法。

[0371] 用等同于最终批次的约50%的纯化水对配备有搅拌系统的不锈钢反应器进行填充,并随后在连续搅拌下向反应器中逐步添加无水柠檬酸、柠檬酸钠、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠、阿斯巴甜和环糊精,直至完全溶解。随后,缓慢添加MCC-NaCMC和黄原胶,并适当搅拌混合物以激活MCC-NaCMC。

[0372] 用总水量的约15%对配备有搅拌的第二不锈钢反应器进行填充,并随后在搅拌下逐步添加SLS和他达拉非,并将混合物在搅拌下均质化约10分钟。将该混合物与第一反应器的内容物混合,用水仔细地冲洗反应器以收集黏附在壁上的所有物质,并最终添加剩余的水至最终体积,维持连续搅拌,直至获得均质混悬液。

[0373] 在所有四种情况下,最终产物都是白色或几乎白色的黏性混悬剂(230cP至

2550cP)。pH值为约5.7。

[0374] 将混悬剂填充至30ml的PET琥珀色瓶中,所述PET琥珀色瓶配备有适合于在泵的每次冲程下分配0.5ml混悬剂的泵,或者配备有用带有适合于测量所需剂量的注射器的防儿童开启的盖(child-resistant cap)封闭的塞。

[0375] 实施例2:包含0.1%他达拉非的混悬剂组合物

[0376] 使用在下表中列出的成分制备具有0.1%他达拉非的强度的实施例2A、2B和2C:

[0377]

成分	% (w/v) (g/100ml)			
	2A	2B	2C	2D
他达拉非	0.100	0.100	0.100	0.100
环糊精	0.100	0.100	0.100	0.100
MCC-NaCMC	1.000	1.000	1.000	1.000

[0378]

黄原胶	0.450	0.360	0.540	0.450
月桂基硫酸钠 (SLS)	0.03-0.09	0.03-0.09	0.03-0.09	0.03-0.09
柠檬酸盐缓冲剂	2-3	2-3	2-3	2-3
甜味剂	0.0001-0.5	0.0001-0.5	0.0001-0.5	0.0001-0.5
防腐剂	0.05-0.5	0.05-0.5	0.05-0.5	0.05-0.5
纯化水	适量100ml	适量100ml	适量100ml	适量100ml

[0379] 所有组合物中使用的MCC-NaCMC是VivaPur MCG 811P(JRS Pharma)。他达拉非的粒度为Dv90 11.2微米。

[0380] 组合物2A、2B和2C中使用的环糊精是HBCD(Cluster Dextrin,Glico Nutrition),以及组合物2D中使用的环糊精是α-环糊精(Cavamax® W6Pharma,Wacker Chemie AG)。

[0381] 对于制备组合物2A、2B、2C和2D,所遵循的方法类似于实施例1中所述的方法。

[0382] 在所有三种情况下,最终产物都是白色或几乎白色的黏性混悬剂(270cP至420cP)。所有产物(2A、2B、2C和2D)的pH值为约5.7。

[0383] 实施例3:包含0.1%他达拉非混悬剂和延迟释放坦索罗辛丸粒剂的固定剂量组合。

[0384] 使用实施例2的混悬剂组合物和调节释放的坦索罗辛丸粒剂在单剂量小瓶中制备他达拉非和坦索罗辛的固定剂量组合。

[0385] 类似于如WO-A-2018/030862中所公开的来制备坦索罗辛调节释放的丸粒剂。

[0386] 坦索罗辛在最终的延迟释放丸粒剂中的含量为0.125重量%。

[0387] 用5ml实施例2A的混悬剂(等同于5mg的他达拉非)对临时单剂量小瓶进行填充。用320mg的坦索罗辛丸粒剂(等同于0.4mg的坦索罗辛)对盖进行填充。

[0388] 这些临时单剂量小瓶的盖适合于在施用之前立即被刺穿,以允许丸粒剂被释放到小瓶中。因此,通过轻轻摇动将混合物制备成均质化的,并准备用于施用。

[0389] 实施例4:包含0.1%他达拉非混悬剂和度他雄胺的固定剂量组合。

[0390] 使用实施例2的混悬剂组合物和度他雄胺粉末制剂在单剂量小瓶中制备他达拉非和度他雄胺的固定剂量组合。

[0391] 通过将度他雄胺(0.125重量%)、无水乳糖(约59重量%至75重量%)、微晶纤维素(约24重量%至40重量%)和胶体二氧化硅(约0.5重量%至1.0重量%)彻底混合来制备度他雄胺粉末制剂。

[0392] 用5ml实施例2A的混悬剂(等同于5mg的他达拉非)对临时单剂量小瓶进行填充。用400mg的度他雄胺粉末制剂(等同于0.5mg的度他雄胺)对盖进行填充。

[0393] 这些临时单剂量小瓶的盖适合于在施用之前立即被刺穿,以允许度他雄胺散剂被释放到小瓶中。因此,通过轻轻摇动将混合物制备成均质化的,并准备用于施用。

[0394] 实施例5:本发明的混悬剂与Cialis®膜包衣片剂相比的溶出测定

[0395] 为了评估他达拉非在所制备的混悬剂中的溶出行为,与Cialis®商业膜包衣片剂相比,进行了比较溶出测定。

[0396] 对于实施例1A、1B、1C和1D,比较溶出测定通过将2ml的每种混悬剂或者一片20mg Cialis®膜包衣片剂(用于比较)置于容器中来进行。

[0397] 对于实施例1E,比较溶出测定通过将0.5ml的混悬剂或者一片5mg Cialis®膜包衣片剂(用于比较)置于容器中来进行。

[0398] 对于实施例2A、2B、2C和2D,比较溶出测定通过将5ml的每种混悬剂或者一片5mg Cialis®膜包衣片剂(用于比较)置于容器中来进行。实施例2D的比较测定独立于实施例2A、2B和2C的比较测定来进行,并因此对于该比较测试,进行了参考化合物Cialis®的独立溶出测定。

[0399] 对于每次测定,使用了900ml的溶出介质。

[0400] 例如,通过以下来制备溶出介质:使用纯化水并且使用HCl(pH 1.2)或乙酸盐缓冲剂(pH 4.5)或磷酸盐缓冲剂(pH 6.8),例如如欧洲药典6.0(European Pharmacopoeia 6.0)(Eur.Phar.6.0)第2.9.3章:Dissolution Test for Solid Dosage Forms中所公开的,将pH调节至以下值1.2、4.5和6.8,每一者中加0.5% SLS。

[0401] 溶出测定在以50rpm搅拌的情况下进行。在以下时间点获取样品:0、5、10、15、20、30和45分钟,并使用HPLC,使用如下所公开的装置和条件分析在样品中溶出的他达拉非的量:

柱	Luna C_{18}.尺寸 250 × 4.6 mm，5 μm
温度	25℃
流动相流量	1.0 ml/分钟
检测	UV 吸光度，λ他达拉非 ＝285 nm
[0402] 注射体积	20 μl
色谱持续时间	7 分钟
流动相	（A/B）50:50
	A：H2O + 0.2% TFA
	B：乙腈

[0403] 对每个样品重复测定6次,并计算平均值。对于Cialis®膜包衣片剂,将溶出测定重复12次,并计算平均值。

[0404] 在三种pH条件下,每个时间点的他达拉非溶出的百分比总结在下表中：

[0405]

	实施例1A			实施例1B			实施例1C		
t(分钟)	*1.2*	*4.5*	*6.8*	*1.2*	*4.5*	*6.8*	*1.2*	*4.5*	*6.8*
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	61.6	68.5	62.6	61.8	69.2	66.2	69.4	65.9	73.5
10	68.7	80.4	68.2	68.7	75.0	74.0	77.0	73.9	78.9
15	72.0	82.1	75.4	70.7	80.2	80.8	80.1	78.9	82.4
20	73.0	85.6	80.5	73.3	84.1	87.1	82.3	82.8	85.5
30	77.6	90.9	85.0	74.4	86.5	89.6	83.4	87.7	88.6

[0406]

45	80.0	97.2	91.1	76.4	89.9	92.3	85.7	90.6	90.2

[0407]

	实施例1D			参考 (Cialis® 20 mg)		
t(分钟)	*1.2*	*4.5*	*6.8*	*1.2*	*4.5*	*6.8*
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	60.7	74.8	65.8	50.8	51.2	47.3
10	68.8	81.8	72.6	67.3	73.6	71.8
15	72.9	85.6	76.7	75.9	83.3	81.5
20	75.6	88.0	83.0	82.9	87.7	86.6
30	81.5	92.9	86.2	88.2	91.4	91.9
45	81.2	97.3	91.7	90.1	94.7	95.1

[0408]

	实施例1E			参考 (Cialis® 5 mg)		
t(分钟)	*1.2*	*4.5*	*6.8*	*1.2*	*4.5*	*6.8*
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	62.7	71.6	66.8	52.8	53.2	55.7
10	76.1	83.7	78.8	70.8	74.3	75.7
15	81.7	89.3	86.6	79.8	85.0	87.7
20	85.1	92.3	90.5	85.0	90.0	92.8
30	87.4	95.9	94.6	90.1	94.8	97.5
45	92.2	98.4	97.3	92.5	96.6	100.6

[0409]

	实施例2A			实施例2B		
t(分钟)	*1.2*	*4.5*	*6.8*	*1.2*	*4.5*	*6.8*
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	68.3	78.0	76.0	68.5	76.3	76.4
10	71.0	80.3	78.5	71.0	80.1	78.6
15	72.8	83.3	80.9	71.9	82.3	81.1
20	74.7	86.1	83.2	74.0	84.2	83.0
30	75.1	88.2	86.0	75.3	86.2	85.9
45	74.7	91.3	89.6	78.1	89.0	88.0

[0410]

	实施例2C			参考 (Cialis® 5 mg)		
t(分钟)	*1.2*	*4.5*	*6.8*	*1.2*	*4.5*	*6.8*
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	63.2	68.7	66.7	45.0	62.9	60.2
10	66.9	74.6	73.3	62.1	74.5	76.2
15	68.8	77.7	76.2	73.0	81.2	84.9
20	69.9	80.3	77.9	77.8	85.0	86.6
30	70.7	83.2	80.7	82.3	87.9	90.5
45	73.7	85.3	83.5	83.2	90.6	92.4

[0411]

	实施例2D			参考 (Cialis® 5 mg)		
t(分钟)	1.2	4.5	6.8	1.2	4.5	6.8
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	72.7	82.8	79.0	52.8	53.2	55.7
10	78.4	85.5	83.4	70.8	74.3	75.7
15	77.7	90.2	89.7	79.8	85.0	87.7
20	77.7	89.9	90.3	85.0	90.0	92.8
30	80.5	97.9	94.5	90.1	94.8	97.5
45	80.2	99.2	99.7	92.5	96.6	100.6

[0412] 为了定量比较参考化合物(Cialis® 20mg膜包衣片剂或Cialis® 5mg膜包衣片剂)与根据本发明的混悬剂之间的溶出相似性,使用相似性因子f_2,如在Moore et al., Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles,Pharm.Tech.,1996,20(6),64-74中或在Helmy etal.,In vitro dissolution similarity as a surrogate for in vivo bioavailability and therapeutic equivalence,Dissolution Technologies,2016年8月,32-39中以及在生物等效性研究指南(Guideline on the investigation of bioequivalence)CMPM/EWP/QWP/1401/98Rev.1中所公开的。

[0413] 如本领域中公知的,因子f_2是从测试产物和参考产物中所获得的溶出曲线之间相似性的量度。该因子是使用以下等式由每个取样时间的溶出曲线的平均值计算得出的:

[0414] $$f_2 = 50 \times \log\left\{\left[1 + \left(\frac{1}{n}\right)\sum_{t=1}^{n}(R_t - P_t)\right]^{-0.5} \times 100\right\}$$

[0415] 其中:

[0416] • n=取样次数的数目

[0417] • Rt=参考药物在时间t时溶出的平均百分比

[0418] • Pt=测试药物在时间t时溶出的平均百分比

[0419] 其中溶出药物的百分比超过85%的那些点不被考虑在f2计算中。

[0420] 将每个样品vs.相应的参考化合物(Cialis® 5mg或20mg)并且在每个pH值(1.2、4.5和6.8)下进行比较。

[0421] f_2的值为0至100不等。如果该值等于或大于50,则认为该产物符合与参考产物相关的相似性因子。

[0422] 此外,当在溶出测定中的两种制剂中超过85%的物质在15分钟时已经溶出时,不需要计算f_2的精确值,并且认为也满足了相似性因子。

[0423] 下表总结了经测定的组合物的相似性因子f_2的值。值"n.c."意指不计算相似性因子f_2,因为在15分钟时已经达到超过85%的溶出度。

[0424]

	pH=1.2	pH=4.5	pH=6.8

实施例1A	53.87	51.31	52.26
实施例1B	51.44	51.37	50.96
实施例1C	50.30	54.51	43.32
实施例1D	59.26	41.92	50.53
实施例1E	61.84	n.c.(>85%溶出度)	n.c.(>85%溶出度)
实施例2A	47.43	54.25	53.65
实施例2B	47.91	56.67	53.15
实施例2C	48.85	68.57	57.26
实施例2D	47.26	n.c.(>85%溶出度)	n.c.(>85%溶出度)

[0425] 可观察到,对于所有经测定的混悬剂,所测定的三个pH条件中的至少两个由于f_2的值超过50或者由于在15分钟时达到了超过85%的溶出度而满足相似性因子。

[0426] 实施例6:稳定性测定

[0427] 对实施例1(1A、1B、1C、1D和1E)和实施例2(2A、2B、2C和2D)的组合物进行稳定性的测试,并且为此,在一些情况下将其在25℃±2℃和60%±5%相对湿度(relative humidity,RH)下储存长达9个月,并且其中的所有都在40℃±2℃和75%±5%RH下储存长达6个月。在1、3、6和9个月之后,通过HPLC分析了每种组合物的样品,用UV检测他达拉非、他达拉非相关的物质以及其他杂质。测定中还评估了其他稳定性参数,如外观、黏性、pH、微生物测试、防腐剂含量和他达拉非的溶出度。

[0428] 发现所有经测试的样品均符合所需的稳定性标准。