



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102631663 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 20

(21) 申请号 201210131093. 2

A61P 15/10(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 05. 02

审查员 韦炜

(73) 专利权人 张风帆

地址 617000 四川省攀枝花市东区人民街
154 号 3 栋 3 单元 12 号

(72) 发明人 张风帆

(51) Int. Cl.

A61K 38/02(2006. 01)

A61K 31/4172(2006. 01)

A61K 31/405(2006. 01)

A61K 31/198(2006. 01)

A61K 33/06(2006. 01)

A61K 33/14(2006. 01)

A61K 33/30(2006. 01)

权利要求书2页 说明书12页

(54) 发明名称

一种治疗男性不育、阳痿早泄的制剂及其应用

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗男性不育、阳痿早泄的复方氨基酸组合物,这种组合物包括精氨酸和脯氨酸或者其衍生物或者药学上可接受的盐或酯,优选还包括苏氨酸、山梨醇、硫酸镁等,本发明优选将上述组合物制成外用制剂,本发明的组合物各组分以及组分之间相互的药理毒理明确,从而可以保证用药安全,无毒副作用,同时,由于成分简单的几种物质也能达到较好的治疗效果,所以成本低廉,大大降低了患者的治疗费用;再次,本发明优选将所述组合物制成外用制剂,显效迅速,同时避免了口服等药用途径对其他器官的毒副作用,用药量也大大减少,提高了药用的安全性的同时减低了治疗费用,具有显著的经济效益和社会效益。

1. 一种治疗男性不育、阳痿早泄的制剂,包括有效成分和辅料,其特征在于:所述有效成分由下述的A、B、C和山梨醇组成,其中

A 为 L-精氨酸,或 L-精氨酸的药学上可接受的盐;

B 为 L-脯氨酸,或 L-脯氨酸的药学上可接受的盐,

C 为 L-苏氨酸,或 L-苏氨酸的药学上可接受的盐;

所述 A、B、C 成分的含量,按重量份计为

A7.2 ~ 16.3 份 B4.9 ~ 11.2 份 ;C5.5 ~ 12.7 份,

并且所述制剂为外用制剂。

2. 一种治疗男性不育、阳痿早泄的制剂,包括有效成分和辅料,其特征在于:所述有效成分由权利要求 1 中所述的有效成分和下述有效成分组成:

L-色氨酸 L-谷氨酸 甘氨酸 L-苯丙氨酸 L-甲硫氨酸 L-赖氨酸 硫酸鱼精蛋白,所述制剂为外用制剂。

3. 根据权利要求 2 所述的一种治疗男性不育、阳痿早泄的制剂,其特征在于:其中的有效成分按重量份计为,

A	7.2~16.3 份
B	4.9~11.2 份
C	5.5~12.7 份
L-色氨酸	0.85~1.9 份
L-谷氨酸	2.50~5.70 份
甘氨酸	3.50~7.90 份
L-苯丙氨酸	3.50~7.90 份
L-甲硫氨酸	2.50~5.70 份
L-赖氨酸	2.90~6.80 份
硫酸鱼精蛋白	1.00~8.00 份。

4. 一种治疗男性不育、阳痿早泄的制剂,包括有效成分和辅料,其特征在于:所述有效成分由权利要求 3 的有效成分和下述成分有效组成,

L-丝氨酸 L-丙氨酸 L-异亮氨酸 L-亮氨酸

L-门冬氨酸 L-酪氨酸 L-缬氨酸 L-组氨酸 L-胱氨酸,所述制剂为外用制剂。

5. 根据权利要求 4 所述的一种治疗男性不育、阳痿早泄的制剂,其特征在于:所述的有效成分按重量份计为,

A	7.2~16.3 份
B	4.9~11.2 份
C	5.5~12.7 份
L-色氨酸	0.85~1.9 份
L-谷氨酸	2.50~5.70 份
甘氨酸	3.50~7.90 份
L-苯丙氨酸	3.50~7.90 份
L-甲硫氨酸	2.50~5.70 份
L-赖氨酸	2.90~6.80 份
硫酸鱼精蛋白	1.00~8.00 份
L-丝氨酸	1.90~4.50 份,
L-丙氨酸	2.5~5.70 份,
L-异亮氨酸	2.50~5.70 份,
L-亮氨酸	3.4~7.9 份,
L-门冬氨酸	1.50~3.3 份,
L-酪氨酸	0.2~0.30 份,
L-缬氨酸	3.20~7.1 份,
L-组氨酸	3.0~6.8 份,
L-胱氨酸	0.2~0.4 份。

6. 一种治疗男性不育、阳痿早泄的制剂,包括有效成分和辅料,其特征在于:所述有效成分由权利要求5的有效成分和硫酸镁组成,所述制剂为外用制剂。

7. 根据权利要求6所述的一种治疗男性不育、阳痿早泄的制剂,其特征在于:所述有效成分硫酸镁的含量,按重量份计为1-3份。

8. 一种治疗男性不育、阳痿早泄的制剂,包括有效成分和辅料,其特征在于:所述有效成分由权利要求7的有效成分和硫酸锌、氯化钙和氯化钾组成,所述制剂为外用制剂。

9. 根据权利要求1-8任意一项的制剂,其特征在于:所述外用制剂为喷雾剂。

10. 权利要求1-8任意一项的制剂在制备治疗男性不育、阳痿早泄的药物中的应用,其特征在于:将所述制剂制成外用药物。

一种治疗男性不育、阳痿早泄的制剂及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种复方氨基酸组合物,具体涉及一种治疗男性不育、阳痿早泄的复方氨基酸组合物。

背景技术

[0002] 现代人出门以车代步,长期保持坐的姿势,这些都可造成茎睾部位血运不畅,从而也造成茎睾部位营养不济,从而造成男性不育、阳痿、早泄,这已经是一个世界性医学问题,是成年男性的常见病和多发病。据民政部不完全统计调查发现,三分之一离婚案由性生活不和谐引起,不育不孕引起的离婚率也在逐年增高,这已经成为严重的社会问题。研究和生产用于治疗男性不育、阳痿、早泄的高效、无毒副作用的药物,不仅是患者的需要,也是社会的需要。

[0003] 目前国内外治疗男性不育、阳痿、早泄的药物很多,包括中药、中成药和西药等等,但效果并不理想,这些药存在着治疗费高、副作用大、患者用药痛苦等问题。

[0004] 首先,中药是一种常用的治疗男性不育、阳痿早泄的药物类型,目前,往往采用各种中药组成的中药复方制剂进行治疗,比如,申请号为 200910308936. X 的中国专利申请,申请号为 200710113612. 1 的中国专利,申请号为 201010602969. 8 的中国专利申请等,这些中药制剂虽然在治疗男性不育、阳痿早泄方面具有一定效果,或者很好的效果,但是这些中药制剂往往组成成分较多,很多药物含有十几种甚至数十种中药,里面含有的化学成分复杂,其复杂的化学成分间的相互作用大多不明了,所以,其药物的安全性堪忧,对患者造成潜在的用药危险,而且这些药物往往起效慢,需要长期服用,治疗费用高。

[0005] 其次,西药因其起效快药理毒理作用相对明确等优点,在实际应用中越来越多,其中,以环磷酸鸟苷特异性磷酸二酯酶 -5 (PDE5) 的选择性抑制剂应用最多,这其中,最出名的是西地那非,即“伟哥”。这类西药虽然具有起效快药理毒理作用相对明确等优点,但是,也存在以下缺点:一是费用高,尤其是服用还在专利保护期的西药,价格昂贵,二是常常具有副作用,甚至有致命的副作用,据临床研究,服用西地那非后进行性行为,发生心脏异常的几率增加,包括心绞痛、头晕、恶心并可能造成心源性猝死。虽然目前有很多针对西地那非的化学结构改进,但是上述缺点仍然或多或少的存在。

[0006] 另外,也有将一些功能性肽应用于治疗男性不育阳痿早泄的报道,比如申请号为 97194970. 7 的中国专利,但是其治疗效果仍然不理想,且费用较高。

[0007] 而目前还未见将氨基酸或者复方氨基酸用于治疗男性不育、阳痿早泄的报道。

[0008] 另一方面,上述药物,最常见的药物制剂是口服制剂,不论是中药复方制剂还是西药还是功能性肽,口服制剂由于剂型本身的吸收利用的特点,这些营养物质进入人体后,大多被人体其它器官,组织吸收利用,被茎睾吸收利用的营养物质少之又少,但加大口服剂量,又会对其它脏器加大其毒副作用;

[0009] 为了解决这些问题,有将中药复方制成外用制剂的报道,比如申请号为 200810151934. X 的中国专利,但是,一方面由于中药复方本身成分复杂的原因,另一方面由

于中药复方中很多有效成分分子量较大,难以经过皮肤表面吸收,所以治疗效果也差强人意。

[0010] 人们迫切希望有一种无毒副作用,疗效显著的药物问世。

发明内容

[0011] 本发明的目的之一是提供一种高效、安全无副作用的用于治疗男性不育、阳痿早泄的复方氨基酸组合物。

[0012] 本发明解决上述技术问题的技术方案为:一种治疗男性不育、阳痿早泄的复方氨基酸组合物,包括下述的 A 成分,

[0013] A 为 L-精氨酸或 D-精氨酸或 DL 精氨酸,或上述三种精氨酸的衍生物,或上述三种精氨酸的药学上可接受的盐或酯,或含有上述三种精氨酸的肽;

[0014] 众所周知,氨基酸在机体的含氮代谢,蛋白质合成和更新中占有重要地位,并参与激素、酶、维生素和其它生物活性物质的合成。如氨基酸的不足,不仅导致精子生存障碍,而且严重影响精子抗源活性,氨基酸还能引起子宫和宫颈的收缩缩短,可预料到精液中氨基酸浓度降低,可影响精子在女性生殖道中的运动过程。

[0015] 另一方面,常常用于治疗男性不育、阳痿早泄的中药,比如驴鞭,枸杞子,肉苁蓉等常用成分,以现代医学和营养学研究,发现这些药物中大都含有较高的氨基酸,蛋白质,维生素及微量元素等营养物质,尤以氨基酸,蛋白质含量最高。

[0016] 本申请的发明人受到上述理论的启发,从而提出以营养论治的观点,通过对参与蛋白合成的 20 种氨基酸进行大量摸索实验,结果表明,精氨酸对于男性不育、阳痿早泄的治疗效果显著。

[0017] 精氨酸是人类精子蛋白和生殖系统器官组织的主要构成成分,精氨酸也是生成和修复人体器官组织的重要物质,具有控制体内细胞退化功能。精氨酸能促进 NO 的产生,帮助放松血管,这和万艾可的基本功能一样且无副作用,当然精氨酸主要生理营养作用还有在于它是生成发育修复人体器官组织的基本物质。

[0018] 作为优选:还包括下述的 B 成分,

[0019] B 为 L-脯氨酸或 D-脯氨酸或 DL 脯氨酸,或上述三种脯氨酸的衍生物,或上述三种脯氨酸的药学上可接受的盐或酯,或含有上述三种脯氨酸的肽,

[0020] 进一步的,所述 A、B 成分的含量,按重量份计为

[0021] A7.2 ~ 16.3 份 B4.9 ~ 11.2 份。

[0022] 脯氨酸目前的临床应用一般为复方氨基酸大输液原料之一,主要用于营养不良、蛋白质缺乏、严重肠道疾病、烫伤以及外科手术后的蛋白质补充,其可提高植物抗寒性、对牙釉质具有修复作用;

[0023] 本申请的发明人通过大量实验,结果表明:脯氨酸与精氨酸配合使用,比单用精氨酸具有更好的治疗男性不育、阳痿早泄的疗效;同时结果还表明,只要是包含有精氨酸和脯氨酸的结构,不同旋光型的精氨酸、脯氨酸,或者他们的衍生物,比如精氨酸糖苷,或者药学上可接受的盐或酯,比如精氨酸盐酸盐,或者由他们形成的肽,都能达到相似的治疗效果,这与中医的“营养说”也是一致的,因为他们都共同含有相同的基本营养成分精氨酸和脯氨酸。

[0024] 作为优选 :还包括下述的 C 组分,

[0025] 所述 C 组分为 L- 苏氨酸或 D- 苏氨酸或 DL 苏氨酸,或上述三种苏氨酸的衍生物,或上述三种苏氨酸的药学上可接受的盐或酯,或含有上述三种苏氨酸的肽,

[0026] 进一步的,所述 C 组分的含量,按重量份计为 5.5 ~ 12.7 份。

[0027] 苏氨酸作为一种必需氨基酸,目前常用于饲料添加剂,用于平衡氨基酸促进蛋白质合成与沉积、具有免疫和调节脂肪代谢等作用;

[0028] 在前述两种氨基酸的基础上,本发明的发明人通过大量实验,结果发现再加入苏氨酸,能进一步提高治疗男性不育、阳痿早泄的疗效,同时表明,只要是包含有苏氨酸的结构,不同旋光型的苏氨酸,或者他们的衍生物,或者药学上可接受的盐或酯,比如苏氨酸盐酸盐,或者由他们形成的肽,都能达到相似的治疗效果。

[0029] 进一步的 :还包括下述成分

[0030] L- 色氨酸 L- 谷氨酸 甘氨酸 L- 苯丙氨酸

[0031] L- 甲硫氨酸 硫酸鱼精蛋白

[0032] 更进一步的 :还包括按重量份计的下述成分

[0033]

L-色氨酸	0.85~1.9 份
L-谷氨酸	2.50~5.70 份
甘氨酸	3.50~7.90 份
L-苯丙氨酸	3.50~7.90 份
L-甲硫氨酸	2.50~5.70 份
L-赖氨酸	2.90~6.80 份

硫酸鱼精蛋白 1.00~8.00 份。

[0034] 本发明的发明人通过大量实验,结果发现,进一步加入上述成分,能够使营养更全面更均衡。

[0035] 同理,上述的氨基酸,可以是不同旋光型的,也可以是它们的衍生物以及药学上可接受的盐或者酯,或者由它们形成的肽。

[0036] 进一步的优选方案 :还包括按重量份计的下述成分

[0037] L- 丝氨酸 L- 丙氨酸 L- 异亮氨酸 L- 亮氨酸

[0038] L- 门冬氨酸 L- 酪氨酸 L- 缬氨酸 L- 组氨酸 L- 胱氨酸。

[0039] 更进一步的 :还包括按重量份计的下述成分,

[0040] L- 丝氨酸 1.90 ~ 4.50 份,

[0041] L- 丙氨酸 2.5 ~ 5.70 份,

[0042] L- 异亮氨酸 2.50 ~ 5.70 份,

[0043] L- 亮氨酸 3.4 ~ 7.9 份,

[0044] L- 门冬氨酸 1.50 ~ 3.3 份,

[0045] L- 酪氨酸 0.2 ~ 0.30 份,

[0046] L- 缬氨酸 3.20 ~ 7.1 份,

[0047] L- 组氨酸 3.0 ~ 6.8 份,

[0048] L- 胱氨酸 0.2 ~ 0.4 份。

[0049] 从营养理论的角度,发明人还筛选了上述成分,以使得营养更均衡更全面。

[0050] 进一步的:还包括山梨醇。

[0051] 山梨醇是在复方氨基酸制剂中常用的组分,其在复方氨基酸注射液中所起的作用主要有:一是提高氨基酸的利用率;二是平衡氨基酸中的碳氮之比;三是可避免葡萄糖灭菌时引起糖中醛基与氨基酸中的氨基酸发生美拉德反应而产生焦色素,并且也不产生热源;而在本发明中,发明人通过实验发现山梨醇可与果糖互相转化,NAD 依赖的山梨醇脱氢酶催化山梨醇转化为果糖,山梨醇与果糖之间通过 NAD 酮糖还原酶也可以互相转化,在有氧条件下,山梨醇可以被精子氧化,同时葡萄糖也可以转化为山梨醇。山梨醇、果糖能提供精子活动所需能量,无糖或含量低时精子活动差,不易受孕,所以,加入山梨醇后,能进一步加强疗效,尤其是对于男性不育的疗效。另外,山梨醇对皮肤、粘膜有轻微刺激作用,可使局部血管扩张,促进血液循环,在用作外用制剂时,可加快皮肤对药物的充分吸收。

[0052] 再进一步的:还包括硫酸镁。

[0053] 微量元素镁对体内许多酶具有激活作用,因为它参与几乎所有蛋白质的合成和能量代谢,镁几乎介入所有体内代谢功能,镁能增强男性生育功能,提高精子活力,缺镁也是导致男性早泄原因之一,所以把镁又叫作男性的“保健素”,加入到本发明的组合物中,能进一步提高疗效。同时当本发明的组合物制成外用制剂时,镁在本组合物中还可起渗透剂作用,帮助其它组分快速吸收。

[0054] 作为优选:所述 C 组分的含量,按重量份计为 5.5 ~ 12.7 份。

[0055] 所述山梨醇的含量,根据一般氨基酸制剂的加入量即可。

[0056] 作为优选:所述硫酸镁的含量,按重量份计为 1-3 份。

[0057] 更进一步的优选方案:还加入了硫酸锌、氯化钙和氯化钾,200ml 的组合物溶液里面,硫酸锌可加入 100mg 左右,氯化钙可加入 200mg 左右,氯化钾可以加入 100mg 左右。

[0058] 锌是精子代谢必需物质,并能增强精子活力。锌有助于精子核酸与蛋白质代谢,并能提高性能力,人体睾丸、前列腺、精液当中,都含有高浓度的锌。当人体内锌的含量缺乏时,性功能会因此而低下,合成睾丸素、酶发生紊乱,男子将会引起阳痿,锌对激发精子活动有着特殊的作用,缺锌会造成精子活动力的下降,长期处于缺锌状态而未能及时补充,可出现精子数量明显减少,睾丸萎缩,最后导致不育。人体很容易缺锌,特别是已婚青年男性,因为他们正处在性生活高峰阶段,即在饮食摄入锌相对不足情况下,又随精液失掉了相当一部分锌。总之,锌在性生活中占主导地位,对维持生殖功能起着重要作用。研究发现,精子的成熟、运输和在女性生殖道内移动与获能等漫长的受精前过程中,锌对于维持这种生理状态起着重要作用,精子在射精过程中吸收精浆中的锌,与细胞核染色质的硫基结合,以免使得染色质过早解聚,从而有利于受精,锌还可以延缓精子膜的脂质氧化,起到维持细胞膜结构的稳定性和通透性作用,使精子保持良好的活动性。另外,睾丸的间质细胞合成睾丸酮过程需要有许多酶参加,当体内缺锌时可引起这些酶的性质和功能的改变,使得睾丸间质细胞合成和分泌睾丸酮量的减少等等。锌也是合成男性荷尔蒙时的必需营养素。

[0059] 钙对精子的运动获能,维持透明质酸酶的活性及在受精过程中起着举足轻重的作用。若机体缺钙,会使精子顶体蛋白酶的活性降低,从而影响精子活动能力,精子活动能力

的强弱直接关系到受孕几率的大小。其影响因素有很多,除了生殖系统病变及自身器质性缺陷外,在精子成活的阴囊中也有些微量元素时时刻刻对精子的生存质量产生着巨大影响。1 细胞外钙,当精子通过男、女性生殖道时,细胞外钙因环境而明显改变,由于螯合物如枸橼酸盐的存在,游离钙和总钙存在差异,特别是在精浆中,细胞外游离钙浓度从附睾管到最后排出体外,呈明显降低。精子浆膜中存在钙泵,精子在附睾的运行中钙泵被激活。此外精浆中含有依赖钙调蛋白激活因子,钙泵的激活与细胞外钙浓度降低有关,在精子的运动启动中起重要调节作用。钙离子除与精子运动有关外,对精子的顶体反应起促进作用;2 细胞内钙,由于一般情况下,精子膜不允许钙离子通过,所以精子细胞内钙的含量较低,先已证实在精子质膜上存在非常有效而精细调节精子尾部低浓度的钙泵。精子质膜上得钙泵在附睾的转运过程中也可以被激活。因此,钙泵的激活并以此调节细胞内外钙离子的浓度差异可能在精子运动中的启动、活力的强弱等方面起重要作用,细胞内钙对精子的运动作用主要分为两类:一波形运动减弱;二运动完全受抑。细胞内微摩尔的钙水平即可对精子尾部的运动产生较大影响;3 钙调蛋白,钙调蛋白分布于精子的头尾两部位,而头部的含量高于精子尾部,此外,钙调蛋白时鞭毛和轴丝的主要组成成分。微摩尔的钙对鞭毛运动所起的作用与钙调蛋白所起的作用相似。钙调蛋白对精子的运动与钙离子有关,当然不能排除其它钙结合蛋白的存在。

[0060] 氯化钾,钾是维持碳水化合物、蛋白质代谢。当葡萄糖和氨基酸通过细胞膜进入细胞内合成糖原和蛋白质时,没有钾离子参与就不可能完成。因此,钾缺乏将会影响糖和蛋白质的代谢。三磷酸腺苷是人体内的储能物质,它的生存液需要钾离子参与,钾也是维持细胞内的正常渗透压,细胞内外渗透压必须保持平衡,否则就会影响到机体的新陈代谢。钾是细胞内液中的主要阴离子,对于维持细胞内外液的渗透压平衡有重要作用。钾有延长精子寿命、活力的作用。

[0061] 在选择了前述的组分后,发明人又通过大量实验,进一步优化了各组分的含量,如上述,从而达到更为理想的治疗效果。

[0062] 上述组合物的一种典型制备方法如下:

[0063] 制备 200ml 的上述复方氨基酸组合物,用注射用水淋洗生产设备,整个生产过程中氨基酸原料用经 0.22 μ m 孔径过滤的氮气保护;取注射用水适量,煮沸加入 10 克山梨醇使其溶解,然后冷却至 65℃,根据氨基酸组合物所含组份原料称量好后逐一投入配制罐中;

[0064] 在氮气保护下,调节氮气流量至表压 0.1bar,开启搅拌器,使原料溶解后加入注射用水至全量,强烈搅拌下缓缓加入适量氢氧化钠,并按要求调节组合物的 PH 值至 6.70-7.20;

[0065] 配制好的复方氨基酸组合液经过滤器泵入灌装罐内,经自动灌装机在氮气流保护下将精滤液灌装到非 PVC 袋中,每袋 50ml,封口,于 115℃灭菌 30min,灯检,加外袋和阻氧剂后即得。

[0066] 本发明的目的之二,是提供上述组合物的制剂。

[0067] 采用的技术方案为,优选制成外用制剂。

[0068] 所述外用制剂,一般指经皮吸收或者经粘膜吸收的制剂,包括但不限于膏剂、凝胶剂、喷雾剂、搽剂、贴剂,这些剂型的制备方法是以上述制成的组合液为原料,加入相应的

辅料,按照各自剂型的本领域技术人员通晓的一般制备方法进行制备即得。

[0069] 通过增加不同成份的氨基酸,能进一步使氨基酸组合物达到营养平衡,通过外用,透过皮肤,切近病灶,对茎睾提供全面的营养,在坚持使用之下,改善生殖系统的营养水平,恢复其性功能水平。

[0070] 本发明的发明目的之三,是提供上述的治疗男性不育、阳痿早泄的复方氨基酸组合物在制备治疗治疗男性不育、阳痿早泄的药物中的应用。

[0071] 本发明创造性地将氨基酸组合物制成外用制剂,经皮给药,临床实验结果表明吸收完全,疗效确切。

[0072] 本发明的有益效果为:首先,本发明通过大量实验,筛选了几种氨基酸并优选硫酸镁作为微量元素组成组合物,对男性不育、阳痿早泄有显著作用,且各组分之间相得益彰,产生了明显的协同作用;其次,本发明的组合物各组分以及组分之间相互的药理毒理明确,从而可以保证用药安全,无毒副作用,同时,由于成分简单的几种组分组成的组合物也能达到很好的治疗效果,所以可以做到成本低廉,大大降低了患者的治疗费用;再次,本发明优选将所述组合物制成外用制剂,显效迅速,同时避免了口服等药用途径对其他器官的毒副作用,用药量也大大减少,提高了药用的安全性的同时减低了治疗费用,具有显著的经济效益和社会效益。

具体实施方式

[0073] 下面结合具体实施方式对本发明作进一步的详细描述。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于下述实施例。

[0074] 实施例 1

[0075] 下述的组合物 1-20 是采用不同组分和不同的比例组成的组合物,见表 1

[0076] 表 1:不同组分和不同比例的组合物,表中的数值单位为 g(“组合物 1”简称“组 1”,其余类推)

[0077]

	L- 精 氨酸	L- 脯 氨酸	L- 苏 氨酸	L- 色 氨酸	L- 谷 氨酸	甘 氨 酸	L- 苯 丙 氨 酸	L- 甲硫 氨酸	L- 赖 氨酸	硫 酸 鱼 精 蛋白	山 梨 醇	硫 酸 镁
组 1	0.1	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
组 2	10	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
组 3	7.2	4.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
组 4	7.2	11.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
组 5	16.3	4.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
组 6	16.3	11.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
组 7	11.7	8.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
组 8	7.2	11.2	5.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
组 9	7.2	11.2	12.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
组 10	11.7	8.1	9.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
组 11	16.3	4.9	5.5	0	0	0	0	0	0	0	10	0
组 12	16.3	8.1	9.1	0	0	0	0	0	0	0	20	0
组 13	7.2	11.2	5.5	0	0	0	0	0	0	0	15	0
组 13	11.7	11.2	8.3	0	0	0	0	0	0	0	10	2
组 15	7.2	11.2	5.5	0	0	0	0	0	0	0	20	2
组 16	16.3	8.1	5.5	0	0	0	0	0	0	0	16	1
组 17	10.8	4.9	5.5	0	0	0	0	0	0	0	12	3
组 18	7.2	11.2	5.5	1.2	3.9	6.8	7.2	2.8	6.8	8.0	20	2
组 19	10.8	4.9	9.1	1.9	5.5	3.5	3.6	5.2	2.9	1.0	12	3

[0078] 组 20 是在组 18 的基础上,再分别加入 L- 丝氨酸 3.50g, L- 丙氨酸 4.20g, L- 异亮氨酸 3.60g, L- 亮氨酸 5.6g, L- 门冬氨酸 2.6g, L- 酪氨酸 0.25g, L- 缬氨酸 5.60g, L- 组氨酸 4.9g, L- 胱氨酸 0.3g, 硫酸锌 0.3g, 氯化钙 0.6g, 氯化钾 0.5g。

[0079] 实施例 2

[0080] 先将实施例 1 的组合物制成溶液,以组合物 17 为例:

[0081] 用注射用水淋洗生产设备,整个生产过程中氨基酸原料用经 0.22 μ m 孔径过滤的氮气保护;取注射用水煮沸然后加入 10 克山梨醇使其溶解,然后冷却至 65℃,根据实施例 1 中组合物 17 的各种原料的质量称量好后逐一投入配制罐中;

[0082] 在氮气保护下,调节氮气流量至表压 0.1bar,开启搅拌器,使原料溶解后加入注射用水至 200ml,强烈搅拌下缓缓加入适量氢氧化钠,并按要求调节组合物的 PH 值至 6.9;

[0083] 配制好的组合物溶液经过滤器泵入灌装罐内,经自动灌装机在氮气流保护下将精滤液灌装到非 PVC 袋中,每袋 50ml,封口,于 115℃灭菌 30min,灯检,即得组合物溶液;

[0084] 组合物 18 和 19 加入的注射用水为 400ml,组合物 20 加入的注射用水为 1000ml,其余与上述的制备方法相同;

[0085] 然后按照喷雾剂的一般工序将上述溶液制成喷雾剂,即一共 20 种不同的喷雾剂。

[0086] 实施例 3 对男性不育的临床治疗效果实验

[0087] 实验对象:在某男科医院选取 550 名年龄为 24-40 岁的已婚男性,带有少精子症,弱精子症且无先天畸形,精路梗阻,精索静脉曲张 II 度以上;

[0088] 诊断标准:少精子症是指患者精子数低于 $20 \times 10^6/\text{ml}$;弱精子症是指患者精子活动力 a 级 +b 级 $< 50\%$ 或 a 级 $< 25\%$ 者,或活率 $< 60\%$,游动速度 $< 2.5\mu\text{m/s}$;

[0089] 实验药物:以实施例 1 中的组合物 1、2、4、7、8、13、15、18、20 一共 9 种组合物制成的喷雾剂;

[0090] 治疗方法:每日 2-3 次,每次 3-4ml,喷雾在茎睾部位,疗程 180 天,若 180 天内配偶怀孕则停用。

[0091] 对照药物:根据申请号为 201010602969.8 的中国专利申请的技术方案所制备的药物作为对照药 1,对照药 1 按照专利申请中提供的方法进行给药,疗程 180 天;仅含有 L-精氨酸的药物制成的喷雾剂作为对照药 2,按照前述的实验药物的治疗方法进行给药。

[0092] 将上述 550 名实验对象随机分成 11 组,每组 50 名,各组分别用组合物 1、2、4、7、8、13、15、18、20 和对照药 1、2 进行给药治疗;

[0093] 疗效判定标准:

[0094] 1. 痊愈:配偶受孕;

[0095] 2 显效:虽未受孕,经治疗后精子数量已正常 ($\geq 40 \times 10^6/\text{ml}$ 或精子活动力已正常 (a 级 +b 级 $\geq 50\%$ 或 a 级) 25% 者

[0096] 3. 有效:精液常规检查,精子浓度和精子活动力有群级间改善

[0097] 4. 无效:治疗前后无变化。

[0098] 经治疗后的疗效见表 2:

[0099] 表 2 对男性不育的治疗效果统计表

[0100]

	例数	疗效				
		痊愈	显效	有效	无效	总有效率
组合物 1	50	18	16	8	8	42 (82.0%)
组合物 2	50	19	11	12	8	42 (82.0%)
组合物 4	50	11	8	7	7	43 (86.0%)
组合物 7	50	12	9	5	6	44 (88.0%)
组合物 8	50	20	16	10	4	46 (92.0%)
组合物 13	50	25	12	11	2	48 (96.0%)
组合物 15	50	28	15	6	1	49 (98.0%)
组合物 18	50	38	10	1	1	49 (98.0%)

[0101]

组合物 20	50	42	6	1	1	49 (98.0%)
对照药 1	50	16	10	16	8	42 (82.0%)
对照药 2	50	13	15	10	12	38 (76.0%)

[0102] 表 2 的结果表明,对于男性不育的治疗:

[0103] (1) 本发明的组合物具有显著的治疗效果,总有效率可以达到 98.0%;

[0104] (2) 本发明的组合物,单独采用精氨酸也具有较好的治疗效果,而加入脯氨酸,继而加入苏氨酸,三种氨基酸成分具有明显的协同增效的效果;

[0105] (3) 本发明的组合物,在氨基酸组分的基础上,加入山梨醇和硫酸镁后,疗效显著增强;

[0106] (4) 本发明的组合物,采用 18 种氨基酸以及硫酸鱼精蛋白等后,由于营养更全面更均衡的原因,其对于不育的治疗效果尤其明显,痊愈率大大增加;

[0107] (5) 与现有的药物相比,即使采用本发明的两种氨基酸制成喷雾剂,也能基本达到现有药物的疗效,但是其毒副作用小、治疗费用低是显而易见的。

[0108] 实施例 4 对阳痿的临床治疗效果实验

[0109] 实验对象:在某男科医院选 440 名年龄 25-45 岁 ED 的受试者(选取重度阳痿和中度阳痿患者),排除下丘脑垂体异常和原发性性腺发育不全及泌尿生殖器器质性病因,畸形等。

[0110] 其中:

[0111] 重度阳痿:性欲消失,无论刺激性敏感区,接受异性刺激,还是手淫,阴茎无勃起反应,房事时阴茎不能勃起,不能进入阴道,阴茎无勃起角度和硬度,性交活动基本停止,无性交快感。

[0112] 中度阳痿:性要求减弱,刺激性敏感区后阴茎勃起反应慢,受到异性性刺激后不能立即勃起,房事时阴茎经常不能勃起,或虽能勃起却不能持久,房事时阴茎不能进入阴道,见硬度极差,性交频明显减少,性快感显著减退。

[0113] 轻度阳痿:性要求基本正常,受到异性性刺激后能较快勃起,手淫可引起勃起,房

事时阴茎勃起但不能持久,或者需用手帮助才能进入阴道,阴茎勃而不坚,性交频率减少,性快感尚可以。

[0114] 药物:以实施例 3 的 8 种组合物为实验药物

[0115] 治疗方法:每日 3 次,每次 3ml,外用喷或涂搽整个阴囊及阴茎。疗程 30 天,连续使用上述实验药物 30 天,并对受试者进行几个月随访观察。

[0116] 对照药物:以市售的“伟哥”作为对照药 1,对照药 1 按照“伟哥”的药品说明书所示的方法给药,疗程 30 天;仅含有 L-精氨酸的药物制成的喷雾剂作为对照药 2,按照前述的实验药物的治疗方法进行给药。

[0117] 将上述 440 名实验对象随机分成 11 组,每组 40 名,各组分别用组合物 1、2、4、7、8、13、15、18、20 和对照药 1、2 进行给药治疗;

[0118] 疗效判定标准:

[0119] 1. 痊愈:显著疗效、性能力明显提高;

[0120] 2 显效:性生活质量得到明显改善,自我满足感较强,取得一定疗效;

[0121] 3. 无效:治疗前后无明显变化。

[0122] 不良反应:口服对照药 1 时出现心绞痛、头晕、恶心等;外用组合物 1、2、4、7、13、15、18 以及对照药 2 时出现皮肤瘙痒红肿等

[0123] 经治疗后的疗效见表 3:

[0124] 表 3 对阳痿的治疗效果统计表

[0125]

	例数	疗效				不良反应	
		痊愈	显效	无效	总有效率	例数	比率

[0126]

组合物 1	40	15	17	8	32 (80.0%)	0	0
组合物 2	40	14	19	7	33 (82.5%)	0	0
组合物 4	40	20	14	6	34 (85.0%)	1	2.5%
组合物 7	40	22	14	4	36 (90.0%)	0	0
组合物 8	40	25	13	2	38 (95.0%)	0	0
组合物 13	40	28	11	1	39 (97.5%)	0	0
组合物 15	40	32	8	0	40 (100.0%)	1	2.5%
组合物 18	40	34	6	0	40 (100.0%)	0	0
组合物 20	40	36	4	0	40 (100.0%)	0	0
对照药 1	40	30	9	1	39 (97.5%)	15	37.5%
对照药 2	40	10	20	10	30 (75.0%)	0	0

[0127] 表 3 的结果表明,对于阳痿的治疗:

- [0128] (1) 本发明的组合物具有显著的治疗效果,总有效率可以达到 100.0% ;
- [0129] (2) 本发明的组合物,三种氨基酸组分具有明显的协同增效的效果 ;
- [0130] (3) 本发明的组合物,在氨基酸组分的基础上,加入山梨醇和硫酸镁后,疗效显著增强 ;
- [0131] (4) 本发明的组合物,加入 18 种氨基酸以及硫酸鱼精蛋白后,对于阳痿的治疗效果也进一步增强,尤其痊愈人数明显增多 ;
- [0132] (5) 与目前最常用的治疗 ED 的“伟哥”相比,本发明的组合物能达到甚至超过其治疗效果,同时,不良反应很小,本发明的组合物几乎没有观察到不良反应发生,仅在两组实验中各发现一例皮肤轻度瘙痒的现象,该现象是否与施用本发明的药物有关,尚属未知,也可能与加入了山梨醇有关,但是症状非常轻微 ;而且,本发明的组合物采用外用制剂,其起效快、毒副作用小、治疗费用低是显而易见的。
- [0133] 实施例 5 对早泄的临床治疗效果实验
- [0134] 实验对象 :在某男科医院选取 540 名年龄 24-43 岁原发性早泄受试者 (均选取重度早泄和中度早泄患者),排除前列腺炎、尿道炎等原因引起的早泄,并排除心、肝、肾及神经系统等原发性疾病 ;
- [0135] 早泄诊断标准 :1、自首次性生活开始射精潜伏期一直低于 2min ;2、阴茎在阴道内连续抽动次数 < 20 次即射精 ;3、性伴侣满意率低于 50%。
- [0136] 严重早泄 :阴茎不能插入阴道内,或能插入但不抽动即射精。
- [0137] 中度早泄 :阴茎插入阴道能抽动 1-15 次,时间少于 1min,不能控制制射精。
- [0138] 轻度早泄 :阴茎插入阴道内时间 1-3min,能抽动 15 次以上,但不能控制性高潮。
- [0139] 药物 :以实施例 3 的 9 种组合物为实验药物
- [0140] 治疗方法 :每天按时外用上述组合物每日 3 次,每次 3ml,共 45 天,药液涂搽或喷雾在茎睾部位。
- [0141] 将上述 540 名实验对象随机分成 9 组,每组 60 名,各组分别用组合物 1、2、4、7、8、13、15、18 和 20 进行给药治疗 ;
- [0142] 疗效判定标准 :以射精潜伏期作为评价标准
- [0143] 1. 痊愈 :射精潜伏期达到 8.25min 及以上 ;
- [0144] 2 显效 :射精潜伏期达到 3min 及以上 ;
- [0145] 3 有效 :射精潜伏期达到 2min 以上 ;
- [0146] 4. 无效 :治疗前后无明显变化。
- [0147] 经治疗后的疗效见表 4 :
- [0148] 表 4 对早泄的治疗效果统计表
- [0149]

	例	疗效
--	---	----

[0150]

	数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
组合物 1	60	9	18	20	13	47 (78.33%)
组合物 2	60	10	19	19	12	48 (80.0%)
组合物 4	60	12	16	22	10	50 (83.33%)
组合物 7	60	15	18	18	9	51 (85.0%)
组合物 8	60	18	18	16	8	52 (86.67%)
组合物 13	60	20	16	17	7	53 (88.33%)
组合物 15	60	25	15	15	5	55 (91.67%)
组合物 18	60	28	15	12	5	55 (91.67%)
组合物 20	60	35	16	5	4	56 (93.33%)

[0151] 表 4 的结果表明,对于早泄的治疗:

[0152] (1) 本发明的组合物具有显著的治疗效果,总有效率可以达到 93.33%,患者症状不同程度的得到改善;

[0153] (2) 本发明的组合物,三种氨基酸组分具有明显的协同增效的效果;

[0154] (3) 本发明的组合物,在氨基酸组分的基础上,加入山梨醇和硫酸镁后,疗效显著增强;

[0155] (4) 本发明的组合物,加入 18 种氨基酸和硫酸鱼精蛋白后,痊愈率明显提高;

[0156] (5) 相比于现有的药物,本发明的组合物采用外用制剂的起效快、毒副作用小、治疗费用低是显而易见的。