



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103040835 A

(43) 申请公布日 2013.04.17

(21) 申请号 201310011700.6

(22) 申请日 2013.01.14

(71) 申请人 常州市亚邦医药研究所有限公司

地址 213163 江苏省常州市武进区人民西路
105 号

申请人 亚邦医药股份有限公司

江苏亚邦爱普森药业有限公司

(72) 发明人 陈再新 王淑娟 赵晓红 毛白杨

庄鹏飞 徐丽洁 孙海棠

(51) Int. Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

一种含有枸橼酸西地那非的药用组合物及其
制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种含有枸橼酸西地那非和
PD-1 型预胶化淀粉的药用组合物及其制备方法。
采用本发明所提供的含有枸橼酸西地那非和
PD-1 型预胶化淀粉的药用组合物及其制备方法
所制得的药物制剂,于 37℃ 水中可在 15 秒至 30
秒内完全崩解,且能通过 600 ~ 710 μm 的筛网。

1. 一种含有枸橼酸西地那非和 PD-1 型预胶化淀粉的药用组合物,其特征在于该药用组合物在于 37℃ 水中可在 15 秒至 30 秒内完全崩解,且能通过 600 ~ 710 μm 的筛网。

2. 根据权利要求 1 所述的药用组合物,其特征在于按片芯总重量计算,该药用组合物含有枸橼酸西地那非 20% ~ 50% (按西地那非计)。

3. 根据权利要求 1 和 2 所述的药用组合物,其特征在于其单位剂型含有 20mg 或 50mg 或 100mg 的枸橼酸西地那非 (按西地那非计)。

4. 根据权利要求 1 所述的药用组合物,其特征在于崩解剂选用了 PD-1 型预胶化淀粉,并与交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钙、低取代羟丙纤维素中的一种或几种联合使用。

5. 根据权利要求 1 和 4 所述的药用组合物,其特征在于 PD-1 型预胶化淀粉和一起联合使用的交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钙、低取代羟丙纤维素中的一种或几种的粒径均小于 400 μm 。

6. 根据权利要求 1、4 和 5 所述的药用组合物,其特征在于在单位剂型中含有 PD-1 型预胶化淀粉和一起联合使用的交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钙、低取代羟丙纤维素中的一种或几种的重量百分比为 10% ~ 50%,优选 20% ~ 30%。

7. 根据权利要求 1、4 ~ 6 所述的药用组合物,其特征在于在单位剂型中含有 PD-1 型预胶化淀粉的重量百分比为 0.5% ~ 10%,优选 2% ~ 4%。

8. 根据权利要求 1 所述的药用组合物,其特征在于填充剂选自乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙、甘露醇、羟丙纤维素中的一种或几种。

9. 根据权利要求 1 和 8 所述的药用组合物,其特征在于在单位剂型中含填充剂的重量百分比为 10% ~ 50%,优选 20% ~ 30%。

10. 根据权利要求 1 所述的药用组合物,其特征在于矫味剂选自阿斯巴甜、糖精钠、柠檬香精、甜菊苷、桔子香精中的一种或几种。

11. 根据权利要求 1 所述的药用组合物,其特征在于粘合剂选自羟丙纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲纤维素中的一种或几种。

12. 根据权利要求 1 所述的药用组合物,其特征在于润滑剂选自硬脂酸镁和滑石粉中的一种或二种。

13. 根据权利要求 1 ~ 12 所述的药用组合物,其制备方法包括以下步骤:

(a) 将原料、内加崩解剂、填充剂及内加矫味剂混合通过 80 ~ 120 目筛,加入流化床制粒机中,开风,加热,使辅料处于流化状态,向里面喷入含有矫味剂和粘合剂的溶液,制粒,50 ~ 60℃ 条件干燥,整粒;

(b) 将 (a) 步中制得的颗粒,加入外加崩解剂和润滑剂混合均匀,压片,即得。

14. 根据权利要求 13 所述的药用组合物的制备方法,其特征在于将矫味剂分成两部分,一部分添加到内部物料中,另一部分加入到粘合剂溶液中。

一种含有枸橼酸西地那非的药用组合物及其制备方法

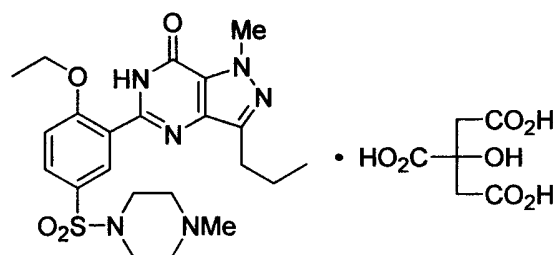
技术领域

[0001] 本发明涉及一种含有枸橼酸西地那非和 PD-1 型预胶化淀粉的药用组合物及其制备方法,属于药物制剂领域。

背景技术

[0002] 枸橼酸西地那非,化学名为 1-甲基-3-正丙基-5-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,2-d]嘧啶-7-酮枸橼酸盐,结构式如下所示:

[0003]



[0004] 枸橼酸西地那非由美国辉瑞制药公司开发,最早作为一个用于治疗心血管疾病的 5-磷酸二酯酶抑制剂而进入临床研究,但在 1998 年 3 月却以治疗男性阴茎勃起功能障碍的适应症获得美国联邦食品和药品管理局的上市许可。而近年来的研究表明,枸橼酸西地那非还可以用于治疗肺动脉高压。

[0005] 国内外已有大量临床研究数据显示,西地那非单独使用或与其他药物联合使用均可治疗各种类型的肺动脉高压疾病(包括新生儿持续性肺动脉高压和先天性心脏病肺动脉高压以及高原肺动脉高压等)。2005 年 6 月,美国 FDA 批准其为第一个口服用于治疗早期肺动脉高压的药物,批准剂量为 20mg,每日 3 次。目前治疗肺动脉性肺动脉高压的三条主要途径是前列环素途径、内皮素途径以及一氧化氮途径。一氧化氮可弥散通过细胞膜,在肺血管平滑肌细胞内激活可溶性鸟苷酸环化酶,升高环鸟苷酸(cGMP)水平,从而发挥舒张肺血管平滑肌、降低肺血管阻力的作用。cGMP 主要被 5 型磷酸二酯酶(Phosphodiesterase-5, PDE-5)降解。西地那非则是一种选择性的 PDE-5 抑制剂,通过减少 cGMP 的降解,而发挥治疗作用。

[0006] 如大多数口服固体剂型一样,目前市场上的枸橼酸西地那非片剂可能难以被儿科或老年人群以及吞咽困难和阻塞患者吞咽,均需大量水送服。该片剂在 37℃ 水中 3~5 分钟崩解,15 分钟内慢慢溶蚀达到全部溶出。因此,在给无法吞咽、昏迷或新生儿患者口服用药时,存在很大困难,且普通片剂的口感差也成为水分散服用的一个弊端。

[0007] 与普通片剂相比,口腔速崩片能在口腔通过唾液崩解迅速释放药物。口腔粘膜血管丰富,药物被吸收后通过颈内静脉到达心脏随血液循环向全身分布,可避免胃肠道的降解作用和肝脏首过作用,故可提高某些药物的生物利用度。服用时不用水或少量水能在口腔内 15~30s 内崩解。

发明内容

[0008] 本发明目的在于提供一种含有枸橼酸西地那非和 PD-1 型预胶化淀粉的药用组合物及其制备方法,该药用组合物可在口腔内迅速崩解,适合患者在无水条件下服用以及老年、昏迷、幼儿等吞咽困难的患者服用。本发明提供的含有枸橼酸西地那非和 PD-1 型预胶化淀粉的药用组合物能在口腔唾液中 15 ~ 30s 内迅速崩解而释放药物,药物可经口腔粘膜血管吸收迅速进入血液循环,避免胃肠道的降解作用和肝脏首过作用,显效迅速,保证良好的生物利用度。

[0009] 本发明所提供的一种含有枸橼酸西地那非和 PD-1 型预胶化淀粉的药用组合物,其药物活性成分为枸橼酸西地那非,重量百分比含量为 20% ~ 50% (按西地那非计)。此外,该药用组合物还含有崩解剂、填充剂、矫味剂、粘合剂、润滑剂。

[0010] 口腔速崩片应尽量保证药物体积小、崩解后成分不宜过多,口味较易接受,以提高患者的顺应性。本发明选择了 PD-1 型预胶化淀粉为崩解剂。PD-1 型预胶化淀粉是由粗淀粉物理变性而成,因水不溶物的水合作用而产生的高度膨胀力。在药物制剂中添加 1 ~ 5% 就能产生相当于超级崩解剂交联羧甲基纤维素钠或交联聚乙烯吡咯烷酮的优秀崩解性能和溶出效果。此外,PD-1 型预胶化淀粉含有较少量的水溶性成分,从而使得其在所有超级崩解剂中具有最佳的贮藏稳定性。

[0011] 本发明选用 PD-1 型预胶化淀粉作为主要崩解剂,并与自交联聚乙烯吡咯烷酮,交联羧甲基纤维素钠,交联羧甲基纤维素钙,低取代羟丙纤维素中的一种或几种联合使用。在控制片重尽可能小的情况下,使得药物可达到迅速崩解、快速释药的目的。其中选用的崩解剂的粒径在 400 μm 以下。在单位剂型中含有 PD-1 型预胶化淀粉和一起联合使用的交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钙、低取代羟丙纤维素中的一种或几种的重量百分比为 10% ~ 50%,优选 20% ~ 30%。在单位剂型中含有 PD-1 型预胶化淀粉的重量百分比为 0.5% ~ 10%,优选 2% ~ 4%。

[0012] 本发明所提供的含有枸橼酸西地那非和 PD-1 型预胶化淀粉的药用组合物,其处方组成中的填充剂选自乳糖,微晶纤维素、磷酸氢钙、甘露醇、羟丙纤维素中的一种或几种。在单位剂型中含填充剂的重量百分比为 10% ~ 50%,优选 20% ~ 30%。

[0013] 本发明所提供的含有枸橼酸西地那非和 PD-1 型预胶化淀粉的药用组合物,其处方组成中的矫味剂选自阿斯巴甜、糖精钠、柠檬香精、甜菊苷、桔子香精中的一种或几种。

[0014] 本发明所提供的含有枸橼酸西地那非和 PD-1 型预胶化淀粉的药用组合物,其处方组成中的粘合剂选自羟丙纤维素,聚乙烯吡咯烷酮,羟丙甲纤维素中的一种或几种;润滑剂选自硬脂酸镁和滑石粉中的一种或几种。

[0015] 本发明所提供的含有枸橼酸西地那非和 PD-1 型预胶化淀粉的药用组合物,其制备方法包括以下步骤:

[0016] (a) 将原料、内加崩解剂、填充剂及内加矫味剂混合通过 80 ~ 120 目筛,加入流化床制粒机中,开风,加热,使辅料处于流化状态,向里面喷入含有矫味剂和粘合剂的溶液,制粒,50 ~ 60℃ 条件干燥,整粒;

[0017] (b) 将 (a) 步中制得的颗粒,加入外加崩解剂和润滑剂混合均匀,压片,即得。

[0018] 该制备方法的特征在于将矫味剂分成两部分,一部分添加到内部物料中,另一部分加入到粘合剂溶液中,通过流化床喷雾干燥造粒,均匀分布在细颗粒内部和表面,大大提

高甜味、香味的均匀分布,从而达到对药味的掩埋效果。

[0019] 采用以上本发明所提供的含有枸橼酸西地那非和 PD-1 型预胶化淀粉的药用组合物及其制备方法所制得的药物制剂,于 37℃ 水中可在 15 秒至 30 秒内完全崩解,且能通过 600 ~ 710 μm 的筛网。

具体实施方式

[0020] 以下典型实施例用来举例说明本发明,在本领域内的技术人员对本发明所做的简单替换或改进等均属于本发明所保护的技术方案之内。

[0021] 实施例 1:

[0022] 本发明制剂处方按片芯重量由以下组分组成:

[0023]	枸橼酸西地那非	100g (按西地那非计)
	微晶纤维素	45g
	PD-1 型预胶化淀粉	4g
	交联羧甲基纤维素钠	40g(内加)+10g(外加)
	桔子香精	1.0g(内加)+0.6g(外加)
	阿斯巴甜	1.0g(内加)+0.6g(外加)
	2%的羟丙基纤维素	适量
	硬脂酸镁	0.5g
	滑石粉	1.0g
共制成		1000 片

[0024] 制备工艺:

[0025] (a) 将枸橼酸西地那非、微晶纤维素、内加的交联羧甲基纤维素钠、内加的桔子香精和阿斯巴甜,混合通过 100 目筛,加入流化床制粒机中,开风机,加热,使辅料处于流化状态,向里面喷入含有外加的桔子香精和阿斯巴甜的雾化的 2%羟丙基纤维素粘合剂制粒,然后于 50 ~ 60℃ 条件干燥,20 目整粒;

[0026] (b) 将 (a) 步所制的颗粒,加入 PD-1 型预胶化淀粉、外加的交联羧甲基纤维素钠和润滑剂混合均匀,压片,即得。

[0027] 本实施例所制备的含有枸橼酸西地那非和 PD-1 型预胶化淀粉的口腔速崩片,于 37℃ 水中,可在 20 秒内完全崩解,且能通过 600 ~ 710 μm 的筛网。

[0028] 实施例 2:

[0029] 本发明制剂处方按片芯重量由以下组分组成:

[0030]	枸橼酸西地那非	50g (按西地那非计)
	磷酸氢钙	25g
	PD-1 型预胶化淀粉	3g
	交联聚乙烯吡咯烷酮	20g(内加)+10g(外加)
	柠檬香精	0.6g(内加)+0.4g(外加)
	甘露醇	0.6g(内加)+0.4g(外加)
	5%的 PVPK30	适量
	滑石粉	0.7g
	共制成	1000 片

[0031] 制备工艺：

[0032] (a) 将枸橼酸西地那非、磷酸氢钙、内加的交联聚乙烯吡咯烷酮、内加的柠檬香精和甘露醇，混合通过 100 目筛，加入流化床制粒机中，开风机，加热，使辅料处于流化状态，向里面喷入含有外加的柠檬香精和甘露醇的雾化的 5% 的 PVPK30 粘合剂制粒，然后于 50 ~ 60℃ 条件干燥，40 目整粒。

[0033] (b) 将 (a) 步所制的颗粒，加入 PD-1 型预胶化淀粉、外加的交联聚乙烯吡咯烷酮和润滑剂混合均匀，压片，即得。

[0034] 本实施例所制备的含有枸橼酸西地那非和 PD-1 型预胶化淀粉的口腔速崩片，于 37℃ 水中，可在 20 秒内完全崩解，且能通过 600 ~ 710 μm 的筛网。

[0035] 实施例 3：

[0036] 本发明制剂处方按片芯重量由以下组分组成：

[0037]	枸橼酸西地那非	20g (按西地那非计)
	乳糖	12g
	PD-1 型预胶化淀粉	1g
	交联羧甲基纤维素钙	10g(内加)+5g(外加)
	甜菊苷	0.4g(内加)+0.1g(外加)
	阿斯巴甜	0.4g(内加)+0.1g(外加)
	2%的羟丙基甲基纤维素	适量
	硬脂酸镁	0.2g
	共制成	1000 片

[0038] 制备工艺：

[0039] (a) 将枸橼酸西地那非、乳糖、内加的交联羧甲基纤维素钙、内加的甜菊苷和阿斯巴甜，混合通过 120 目筛，加入流化床制粒机中，开风机，加热，使辅料处于流化状态，向里面喷入含有外加的甜菊苷和阿斯巴甜的雾化的 2% 的羟丙基甲基纤维素粘合剂制粒，然后于 50 ~ 60℃ 条件干燥，30 目整粒。

[0040] (b) 将 (a) 步所制的颗粒，加入 PD-1 预胶化淀粉、外加的交联羧甲基纤维素钙和润滑剂混合均匀，压片，即得。

[0041] 本实施例所制备的含有枸橼酸西地那非和 PD-1 型预胶化淀粉的口腔速崩片，于

37℃水中,可在 18 秒内完全崩解,且能通过 600 ~ 710 μm 的筛网。