

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710037549.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 8 月 20 日

[11] 公开号 CN 101244049A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 47/40 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

[22] 申请日 2007.2.14

[21] 申请号 200710037549.8

[71] 申请人 中国科学院上海药物研究所

地址 201203 上海市浦东新区张江高科技园
区祖冲之路 555 号

[72] 发明人 李亚平 顾王文 陈伶俐

[74] 专利代理机构 北京金信立方知识产权代理有限公司

代理人 朱 梅 徐志明

权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图 2 页

[54] 发明名称

盐酸克仑特罗双层缓释片及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种平喘用的盐酸克仑特罗双层缓释片，它包括速释层和缓释层两层。速释层含有占双层片剂总重量 0.02 ~ 0.1% 的盐酸克仑特罗；0.1 ~ 15% 的崩解剂和 10 ~ 25% 的填充剂。缓释层中含有占双层片剂总重量 0.03 ~ 0.15% 的盐酸克仑特罗；40 ~ 70% 的缓释材料和 2 ~ 25% 的填充剂。盐酸克仑特罗双层缓释片中速释层能快速释放药物，具有起效快，迅速缓解症状的作用；缓释层中药物缓慢释放，血药浓度平稳，副作用减少，且能减少使用次数，提高病人用药的依从性。

1、一种盐酸克仑特罗双层缓释片，其特征在于，包括速释层和缓释层。

2、如权利要求1所述的盐酸克仑特罗双层缓释片，其特征在于，速释层和缓释层的重量比为1:2~1:6；速释层和缓释层的厚度比为1:0.5~1:2；速释层和缓释层中的盐酸克仑特罗重量比为0.1:1~1:0.1。

3、如权利要求1或2所述的盐酸克仑特罗双层缓释片，其特征在于，所述速释层含有占双层片剂总重量0.02~0.1%的盐酸克仑特罗、0.1~15%的崩解剂和10~25%的填充剂。

4、如权利要求3所述的盐酸克仑特罗双层缓释片，其特征在于，所述速释层为一种口崩型制剂，能含在口腔中或舌下，迅速释放药物而产生疗效。

5、如权利要求3所述的盐酸克仑特罗双层缓释片，其特征在于，所述速释层还含有硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶、甜菊甙和阿斯巴坦中的一种或几种的混合物。

6、如权利要求3所述的盐酸克仑特罗双层缓释片，其特征在于，所述速释层所含崩解剂为交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代的羟丙基纤维素、淀粉、羟丙基淀粉、枸橼酸、碳酸氢钠、十二烷基硫酸钠和胶体硅酸镁铝中的一种或几种的混合物；所述速释层所含的填充剂为微晶纤维素、乳糖、淀粉、甘露醇、预胶化淀粉、糖粉、糊精、硫酸钙、葡萄糖中的一种或几种混合物。

7、如权利要求1或2所述的盐酸克仑特罗双层缓释片，其特征在于，所述缓释层含有占双层片剂总重量0.03~0.15%的盐酸克仑特罗、40~70%的缓释材料、和2~25%的填充剂。

8、如权利要求7所述的盐酸克仑特罗双层缓释片，其特征在于，所述缓释层所含的缓释材料为羟丙甲基纤维素、卡波姆、乙基纤维素、聚丙烯酸树脂类、巴西棕榈蜡、硬脂醇、单硬脂酸甘油酯、聚乙二醇、聚乙二醇单硬脂酸酯、甘油三酯、醋酸纤维素酞酸酯、羟丙甲基纤维素酞酸酯、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、甲基纤维素、海藻酸盐、脱乙酰壳多糖、聚氯乙烯、聚乙烯、十六醇、十八醇中的一种或几种的混合物；所述缓释层所含的填充剂为预胶化淀粉、乳糖、微晶纤维素、淀粉、硫酸钙、糊精、磷酸氢钙、硬脂酸镁和微粉硅胶中的一种或几种的混合物。

9、如权利要求1或2所述的盐酸克仑特罗双层缓释片，其特征在于，所述速释层含有占双层片剂总重量0.02~0.07%的盐酸克仑特罗、0.6~6%的崩解剂和10~20%的填充剂；所述缓释层含有占双层片剂总重量0.03~0.1%的盐酸克仑特罗、50~65%的缓释材料、和8~25%的填充剂。

10、一种如权利要求1~9任意一项所述的盐酸克仑特罗双层缓释片的制备方法，其特征在于，该方法包括：

速释层的组分混合后，通过粉末直接压片，或者干法制粒或湿法制粒后压片，制备所述速释层；

缓释层的组分混合后，通过粉末直接压片，或者干法制粒、湿法制粒、熔融后制粒或制小丸后压片，制备所述缓释层；

上述制备的速释层和缓释层制成双层片。

盐酸克仑特罗双层缓释片及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种治疗支气管哮喘的药物，尤其涉及一种能够治疗支气管哮喘的盐酸克仑特罗双层缓释片及其制备方法，所述的双层缓释片其中一层是速释层，另一层为缓释层。

背景技术

支气管哮喘是一种常见的过敏性疾病。发病时，由于支气管平滑肌痉挛、粘膜肿胀，管腔变狭窄，加上分泌物滞积，导致通气阻塞，呼吸困难。近年来，由于环境污染的日益严重，支气管哮喘的发病率呈上升趋势。因此，治疗支气管哮喘的药物研究一直是药学工作者义不容辞的使命之一。盐酸克仑特罗，又名克仑特罗、氨哮素、克喘素、氨必妥、双氯醇胺、安喘定，英文名 Clenbuterol Hydrochloride，为强效的选择性肾上腺素 β_2 受体激动剂，能引起支气管平滑肌舒张，用于治疗支气管哮喘、喘息性支气管炎和伴肺气肿的支气管炎等，在哮喘发作时对痉挛性收缩的支气管平滑肌尤为敏感，可解除痉挛、平喘，使呼吸功能恢复正常。盐酸克仑特罗还可对支气管上皮的纤毛运动有促进作用，增进呼吸道防御功能，具有祛痰、镇咳的作用。

现有的盐酸克仑特罗制剂主要有普通片剂、气雾剂、栓剂、膜剂、贴剂（中国专利 CN1634005A），这些制剂的缺点是作用时间短，普通片平喘作用仅维持 4~6 小时，气雾剂吸入维持 2~4 小时，血药浓度不稳，容易引起严重的副反应。

盐酸克仑特罗的化学名为 α -[(叔丁氨基)甲基]-4-氨基-3, 5-二氯苯甲醇盐酸盐, 临床应用时, 药物剂量小, 但副作用大, 血药浓度超过治疗血药浓度范围时可能出现肌肉震颤、心慌、心悸、头疼、恶心、呕吐等症状, 特别是对于高血压、心脏病、甲亢、青光眼、前列腺肥大等疾病患者危险性较大, 可能会加重病情, 因此, 采用缓释剂, 使其血药浓度平稳, 就能有效地减少副作用的发生。但是, 哮喘病人发作时呼吸困难, 异常痛苦, 因此, 需要制剂具有速释效果, 迅速缓解症状。

为了克服上述的缺点, 本发明提供了一种双层缓释片, 其中一层为速释层, 另一层为缓释层。

发明内容

本发明的目的在于提供一种盐酸克仑特罗双层缓释片, 其中一层为速释层, 能快速释放药物, 具有起效快, 迅速缓解症状的作用, 另一层为缓释层, 药物缓慢释放, 使血药浓度平稳, 减少副作用, 且能减少使用次数, 提高病人用药的依从性。

本发明的盐酸克仑特罗双层缓释片的特征为, 速释层为一种口崩型制剂, 能含在口腔中或舌下, 迅速释放药物而产生疗效。速释层和缓释层的重量比为 1: 2 ~ 1: 6, 速释层和缓释层的厚度比为 1: 0.5 ~ 1: 2, 速释层和缓释层中的盐酸克仑特罗重量比为 0.1: 1 ~ 1: 0.1。从而起效快, 而后血药浓度缓慢平稳的目的。

本发明的盐酸克仑特罗双层缓释片中, 速释层含有占双层片剂总重量 0.02 ~ 0.1 % 的盐酸克仑特罗; 0.1 ~ 15 % 的崩解剂和 10 ~ 25 % 的填充剂。崩解剂优选为交联羧甲基纤维素钠 (CCNa)、交联聚维酮

(PVPP)、羧甲基淀粉钠(CMS Na)、低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)、淀粉、羟丙基淀粉、枸橼酸、碳酸氢钠、十二烷基硫酸钠和胶体硅酸镁铝中的一种或几种的混合物。填充剂优选为微晶纤维素、乳糖、淀粉、甘露醇、预胶化淀粉、糖粉、糊精、硫酸钙、葡萄糖中的一种或几种混合物。另外，速释层中还可以含有硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶、甜菊甙和阿斯巴坦中的一种或几种的混合物。

盐酸克仑特罗双层缓释片的缓释层含有占双层片剂总重量 0.03 ~ 0.15 % 的盐酸克仑特罗；40 ~ 70 % 的缓释材料和 2 ~ 25 % 的填充剂。缓释材料优选为羟丙甲基纤维素，卡波姆，乙基纤维素、聚丙烯酸树脂类、巴西棕榈蜡、硬脂醇、单硬脂酸甘油酯、聚乙二醇、聚乙二醇单硬脂酸酯、甘油三酯、醋酸纤维素酞酸酯(CAP)、羟丙甲基纤维素酞酸酯(HPMCP)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、甲基纤维素(MC)、海藻酸盐、脱乙酰壳多糖、聚氯乙烯、聚乙烯、十六醇、十八醇中的一种或几种的混合物。其填充剂优选为预胶化淀粉、乳糖、微晶纤维素、淀粉、硫酸钙、糊精、磷酸氢钙、硬脂酸镁和微粉硅胶中的一种或几种的混合物。

在本发明优选的实施方案中，其中，所述速释层含有占双层片剂总重量 0.02 ~ 0.07 % 的盐酸克仑特罗、0.6 ~ 6 % 的崩解剂和 10 ~ 20 % 的填充剂；所述缓释层含有占双层片剂总重量 0.03 ~ 0.1 % 的盐酸克仑特罗、50 ~ 65 % 的缓释材料、和 8 ~ 25 % 的填充剂。

本发明还提供一种上述盐酸克仑特罗双层缓释片的制备方法，其特征为，该方法包括：

速释层的组分混合后，通过粉末直接压片，或者干法制粒或湿法制粒后压片，制备所述速释层；

缓释层的组分混合后，通过粉末直接压片，或者干法制粒、湿法制粒、熔融后制粒或制小丸后压片，制备所述缓释层；

上述制备的速释层和缓释层制成双层片。

制备的盐酸克仑特罗双层缓释片体外溶出曲线中，2 小时释药约 50%，5 小时释药约 70%，10 小时释药约 90%，表明具有明显的缓释效果。普通的盐酸克仑特罗片 1 小时之内即近 100% 释药。

稳定性试验表明：6 个月的加速试验中盐酸克仑特罗的含量为 0 月的 96%，12 个月的长期试验中盐酸克仑特罗的含量为 0 月的 97%，其他各项指标均符合规定，证明该盐酸克仑特罗双层缓释片稳定。

体内试验表明：血药浓度达到 20ng/ml，盐酸克仑特罗双层片只需 1.5 小时，而普通盐酸克仑特罗片需 3 小时，说明盐酸克仑特罗双层片起效快。另外，盐酸克仑特罗双层片在人体内的药时曲线平稳，血药浓度保持在 30ng/ml 之内。普通的盐酸克仑特罗片最大的血药浓度达到 44ng/ml，但是 20 小时的血药浓度以近 0，而盐酸克仑特罗双层片 20 小时的血药浓度有 20ng/ml。说明盐酸克仑特罗双层片比普通片的药时曲线更平稳，给药时间能延长以及副作用减小。

所以，本发明的盐酸克仑特罗双层缓释片中，其速释层能快速释放药物，具有起效快，迅速缓解症状的作用；缓释层中药物缓慢释放，血药浓度平稳，副作用减少，且能减少使用次数，提高病人用药的依从性。

附图说明

图1为本发明实施例20测定的体外溶出曲线图。

图2为本发明实施例21和普通的盐酸克仑特罗片的体内药时的曲线比较图。

图3为表示本发明实施例22的稳定性试验结果的图。

具体实施方式

下面,将通过实施例,对本发明进行进一步的说明,但本发明并不局限于这些实施例,在本发明权利要求所阐明的范围内,可进行各种改变或等同替换。

实施例1

配方1:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	3mg	盐酸克仑特罗	8mg
甘露醇	0.5g	乙基纤维素	5g
L-HPC	0.3g	卡波姆	1.5g
淀粉	0.5g	乳糖	2g
乳糖	0.5g	硬脂酸镁	500mg
		100片	

制备工艺:将主药和所有辅料分别过100目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀,粉末直接压片制速释层,厚度为0.15cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗,等量递加法加入乙基纤维素、卡波姆和乳糖,75%乙醇15ml制软材,16目筛粒,45℃干燥,18目筛整粒,加入硬脂酸镁后压片制缓释层,厚度为0.17cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 2

配方 2:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	5mg	盐酸克仑特罗	5mg
微晶纤维素 PH102	1.0g	聚丙烯酸树脂	6g
CMS Na	0.65g	预胶化淀粉	1.5g
淀粉	0.25g	硬脂酸镁	500mg
乳糖	0.25g		
100 片			

制备工艺：先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀，粉末直接压片制速释层，厚度为 0.14cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗，等量递加法加入聚丙烯酸树脂和预胶化淀粉，水 15ml 为润湿剂制软材，16 目筛粒，65℃干燥，18 目筛整粒，加入硬脂酸镁后压片制缓释层，厚度为 0.18cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 3

配方 3:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	5mg	盐酸克仑特罗	9mg
乳糖	1g	羟丙甲基纤维素 K15M	6g
CCNa	1.3g	磷酸氢钙	1.5g
微晶纤维素 PH101	0.6g		
100 片			

制备工艺：先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀，3% 淀粉浆 10ml 制软材，16 目筛制粒，55℃干燥，18 目筛整粒，制速释层，厚度为 0.14cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗，等量递加法加入羟丙甲基纤维素和磷酸氢钙，乙醇 15ml 制软材，16 目筛粒，45℃干燥，18

目筛整粒，加入微晶纤维素，混匀后压片制缓释层，厚度为 0.18cm。

在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 4

配方 4:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	3mg	盐酸克仑特罗	12mg
甘露醇	1g	羟丙甲基纤 K4M 纤维素	5g
PVPP	0.5g	羟丙甲基纤维素 K100M	2g
乳糖	0.6g	微晶纤维素 PH301	1g
		糊精	0.2g
		100 片	

制备工艺：先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀，5% 淀粉浆 12ml 制软材，16 目筛制粒，55℃干燥，18 目筛整粒，制速释层，厚度为 0.15cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗，等量递加法加入羟丙甲基纤维素、糊精和微晶纤维素等其他辅料，混合均匀，粉末直接压片制缓释层，厚度为 0.15cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 5

配方 5:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	4mg	盐酸克仑特罗	5mg
CMS Na	0.2g	羟丙甲基纤维素 K4M	1g
PVPP	0.4g	羟丙甲基纤维素 K100M	1.5g
甘露醇	1.2g	乙基纤维素	4.5g
		预胶化淀粉	2g
		100 片	

制备工艺：先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀，粉末直接压片制速释层，厚度为 0.15cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗，等量递加法加入羟丙甲基纤维素、乙基纤维素和预胶化淀粉等其他辅料，混合均匀，干法制粒，先压成薄片，过 18 目筛制粒，制缓释层，厚度为 0.18cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 6

配方 6:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	3.5mg	盐酸克仑特罗	8mg
L-HPC	0.1g	乙基纤维素	5g
PVPP	0.5g	羟丙甲基纤维素 K100M	2g
乳糖	1.5g	甘露醇	1.5g
		硬脂酸镁	300mg
			100 片

制备工艺：先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀，10% 淀粉浆 15ml 制软材，16 目筛制粒，40℃ 干燥，18 目筛整粒，制速释层，厚度为 0.16cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗，等量递加法与乙基纤维素、羟丙甲基纤维素、甘露醇混合，干法制粒，18 目整粒，加入硬脂酸镁后压片制缓释层，厚度为 0.18cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 7

配方 7:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	3.5mg	盐酸克仑特罗	8mg
CMS Na	0.4g	羟丙甲基纤维素 K4M	1g
PVPP	0.2g	羟丙甲基纤维素 K100M	2g
甘露醇	1.5g	乙基纤维素	4g
		预胶化淀粉	1.5g
		微粉硅胶	100mg
		100 片	

制备工艺：先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀，粉末直接压片制速释层，厚度为 0.12cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗，加入乙基纤维素、预胶化淀粉，用水制软材，制粒，干燥整粒，羟丙甲基纤维素用乙醇制软材，制粒，干燥整粒，将两种颗粒混合均匀，加微粉硅胶助流，压片制缓释层，厚度为 0.18cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 8

配方 8:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	3mg	盐酸克仑特罗	8mg
CC Na	0.1g	乙基纤维素	5g
PVPP	0.5g	羟丙甲基纤维素 K100M	2g
微晶纤维素 PH301	1.5g	甘露醇	1.5g
		硬脂酸镁	300mg
		100 片	

制备工艺：先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀，粉末直接压片制速释层，厚度为 0.14cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗，等量

递加法与乙基纤维素、羟丙甲基纤维素、甘露醇混合，干法制粒，18目整粒，加入硬脂酸镁后压片制缓释层，厚度为 0.15cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 9

配方 9:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	3.5mg	盐酸克仑特罗	9mg
CMSNa	0.3g	羟丙甲基纤维素 K4M	3g
PVPP	0.3g	羟丙甲基纤维素 K100M	3g
甘露醇	1.5g	乙基纤维素	1g
		乳糖	1.5g

100 片

制备工艺：先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。取速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀，粉末直接压片制速释层，厚度为 0.10cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗，等量递加法加入羟丙甲基纤维素、乙基纤维素和乳糖等其他辅料，混合均匀，50%乙醇 25ml 制软材，16 目筛制粒，60℃干燥，18 目筛整粒制缓释层，厚度为 0.18cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 10

配方 10:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	3mg	盐酸克仑特罗	5mg
微晶纤维素 PH301	0.2g	聚丙烯酸树脂	6.5g
CMS Na	0.6g	预胶化淀粉	2g
淀粉	0.75g	硬脂酸镁	100mg
乳糖	0.55g		

100 片

制备工艺：先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。取速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀，粉末直接压片制速释层，厚度为 0.12cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗，等量递加法加入聚丙烯酸树脂和预胶化淀粉，干法制粒，18 目筛整粒，加入硬脂酸镁后压片制缓释层，厚度为 0.19cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 11

配方 11:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	6mg	盐酸克仑特罗	9mg
甘露醇	0.5g	巴西棕榈蜡	2.7g
羟丙基淀粉	0.5g	硬脂醇	3.5g
微晶纤维素 PH301	0.8g	微晶纤维素 PH301	1g
		糊精	0.5g
		100 片	

制备工艺：先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀，干法制粒，18 目筛整粒，制速释层，厚度为 0.12cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗，等量递加法加入巴西棕榈蜡、硬脂醇，50~60℃熔融，加入微晶纤维素制粒，40℃干燥，18 目筛整粒后制缓释层，厚度为 0.18cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 12

配方 12:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	3.5mg	盐酸克仑特罗	8mg
碳酸氢钠	0.3g	单硬脂酸甘油酯	7g
枸橼酸	0.3g	硫酸钙	1.5g
硫酸钙	1.5g	硬脂酸镁	100mg
		100 片	

制备工艺：先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀，粉末直接压片制速释层，厚度为 0.15cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗，等量递加法加入单硬脂酸甘油酯和硫酸钙，混合均匀，50~60℃熔融，制粒，40℃干燥，18 目筛整粒后加入硬脂酸镁制缓释层，厚度为 0.15cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 13

配方 13:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	4mg	盐酸克仑特罗	8mg
甘露醇	0.5g	聚乙二醇	5.5g
十二烷基硫酸钠	0.6g	甘油三酯	1.5g
淀粉	1.0g	淀粉	0.5g
硬脂酸镁	0.1g	糊精	1.0g
		100 片	

制备工艺：先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀，5% 淀粉浆 12ml 制软材，16 目筛制粒，55℃干燥，18 目筛整粒，制速释层，厚度为 0.14cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗，等量递加法加入聚乙二醇和甘油三酯，混合均匀，60℃熔融，制粒，40℃干燥，18 目筛整粒，加入淀粉和糊精，压片制缓释层，厚度为 0.15cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 14

配方 14:

速释层:		缓释层:	
盐酸克仑特罗	3.5mg	盐酸克仑特罗	4mg
甘露醇	0.5g	CAP	5.5g
胶体硅酸镁铝	0.6g	MC	1.5g
预胶化淀粉	1g	微晶纤维素 PH301	1g
微粉硅胶	0.01g	糊精	0.5g

100 片

制备工艺: 先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀, 粉末直接压片制速释层, 厚度为 0.15cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗, 等量递加法加入 CAP、MC, 糊精, 加乙醇制粒, 40℃干燥, 18 目筛整粒后加微晶纤维素混合均匀, 压片制缓释层, 厚度为 0.15cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 15

配方 15:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	4mg	盐酸克仑特罗	5mg
糊精	1.4g	HPMCP	7g
PVPP	0.6g	微晶纤维素 PH101	1.5g
葡萄糖	2g		
阿斯巴坦	0.1g		

100 片

制备工艺: 先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀, 干法制粒, 18 目筛整粒, 制速释层, 厚度为 0.14cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗, 等量递加法加入 HPMCP, 混合均匀, 60℃熔融, 加糊精, 挤压制小丸, 加微晶纤维素制缓释层, 厚度为 0.16cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 16

配方 16:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	3mg	盐酸克仑特罗	6mg
甘露醇	0.75g	HPMCAS	7g
淀粉	0.6g	淀粉	1g
乳糖	0.75g	微晶纤维素 PH301	0.5g
		100 片	

制备工艺：先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀，5% 淀粉浆 12ml 制软材，16 目筛制粒，55℃干燥，18 目筛整粒，制速释层，厚度为 0.13cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗，等量递加法加入 HPMCAS，混合均匀，60℃熔融，挤压制小丸，加微晶纤维素和淀粉制缓释层，厚度为 0.17cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 17

配方 17:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	4mg	盐酸克仑特罗	8mg
预胶化淀粉	1g	海藻酸钠	6.5g
CCNa	0.6g	羟丙甲基纤维素 K100M	0.5g
乳糖	0.5g	微晶纤维素 PH301	1.5g
硬脂酸镁	0.1g	硬脂酸镁	0.1g
		100 片	

制备工艺：先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀，干法制粒，制速释层，厚度为 0.14cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗，等量递加法加入羟丙甲基纤维素、海藻酸钠和微晶纤维素等其他辅料，混合均匀，用水制软材，16 目筛制粒，55℃干燥，18 目筛整粒，加硬脂酸

镁压片制缓释层，厚度为 0.18cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 18

配方 18:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	8mg	盐酸克仑特罗	6mg
葡萄糖	1.5g	聚氯乙烯	7g
L-HPC	0.6g	淀粉	1.5g
甜菊甙	0.2g	微粉硅胶	0.01g
		100 片	

制备工艺：先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀，5% 淀粉浆 8ml 制软材，16 目筛制粒，65℃ 干燥，18 目筛整粒，制速释层，厚度为 0.14cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗，等量递加法加入聚氯乙烯，55℃ 熔融，加淀粉搅拌成团，制粒，40℃ 干燥，18 目整粒，加微粉硅胶混合均匀，压片制缓释层，厚度为 0.15cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 19

配方 19:

速释层		缓释层	
盐酸克仑特罗	4mg	盐酸克仑特罗	8mg
甘露醇	1.5g	十六醇	5g
PVPP	0.6g	十八醇	2g
滑石粉	0.8g	硬脂酸镁	0.7g
		100 片	

制备工艺：先将主药和所有辅料分别过 100 目筛。将速释层中的盐酸克仑特罗和速释层中的其他辅料以等量递加法混合均匀，直接压片制速释层，厚度为 0.15cm。取缓释层中的盐酸克仑特罗，等量递加

法加入十六醇和十八醇，60℃熔融，冷却后制粒，18目整粒，加硬脂酸镁压片制缓释层，厚度为0.15cm。在双层缓释压片机上制备此盐酸克仑特罗双层缓释片。

实施例 20

以实施例 1 的配方和工艺制备的盐酸克仑特罗双层缓释片，以 0.001mol/L HCl 500ml 为溶出介质，每分钟 100 转，测定体外溶出曲线，见下图 1。在体外溶出曲线中，2 小时释药 50%，5 小时释药 70%，10 小时释药 90%。

实施例 21

以实施例 3 的配方和工艺制备盐酸克仑特罗双层缓释片，对健康志愿者进行体内试验，以普通片进行参考。

血浆样本的处理：取 15 mL 离心试管依次加入 0.2 mol/L NaOH 溶液 2 mL，0.5 mg/L 对苯二酚内标液 100 μ L，肝素抗凝血浆样本 1 mL，混匀，加乙醚-乙醇(8: 2)提取液 8 mL，封盖，用超声波仪提取 20 min，3000 转/min 离心 15 min；取上清液转移至另一洁净试管中，加入 0.2 mol/L NaOH 2 mL 混匀洗涤，3000 转/min 离心 5 min，取上清液层转移至一洁净试管中，置 60℃水浴上通氮气，挥干，残留用 0.1 mL 流动相溶解，取 20 μ L 供高效液相色谱仪测定，用内标法以峰面积定量。

色谱条件：Hypersil 硅胶柱 150 mm \times 4.6mm，粒径 3 μ m；流动相：乙腈：水：5 mol/L 醋酸铵（90：10：0.1）；流速 0.8 ml/min；紫外检测器波长：243 nm；柱温为室温。

体内药时曲线见图 2，试验表明：血药浓度达到 20ng/ml，盐酸克仑特罗双层片只需 1.5 小时，而普通盐酸克仑特罗片需 3 小时，说明盐酸克仑特罗双层片起效快。另外，盐酸克仑特罗双层片在人体内的药时曲线平稳，血药浓度保持在 30ng/ml 之内。普通的盐酸克仑特罗片最大的血药浓度达到 44ng/ml，但是 20 小时的血药浓度以近 0，而盐酸克仑特罗双层片 20 小时的血药浓度有 20ng/ml。说明盐酸克仑特罗双层片比普通片的药时曲线更平稳，给药时间能延长以及副作用减小。

实施例 22

以实施例 6 配方和工艺制备的盐酸克仑特罗双层缓释片进行稳定性试验，结果表明：6 个月的加速试验中盐酸克仑特罗的含量为 0 月的 96%，12 个月的长期试验中盐酸克仑特罗的含量为 0 月的 97%，其他各项指标均符合规定，证明该盐酸克仑特罗双层缓释片稳定。结果见图 3。

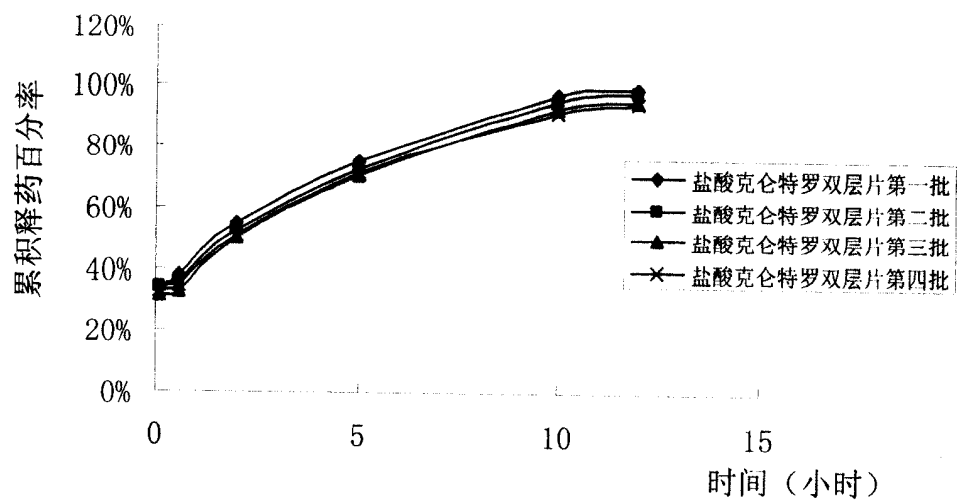


图 1

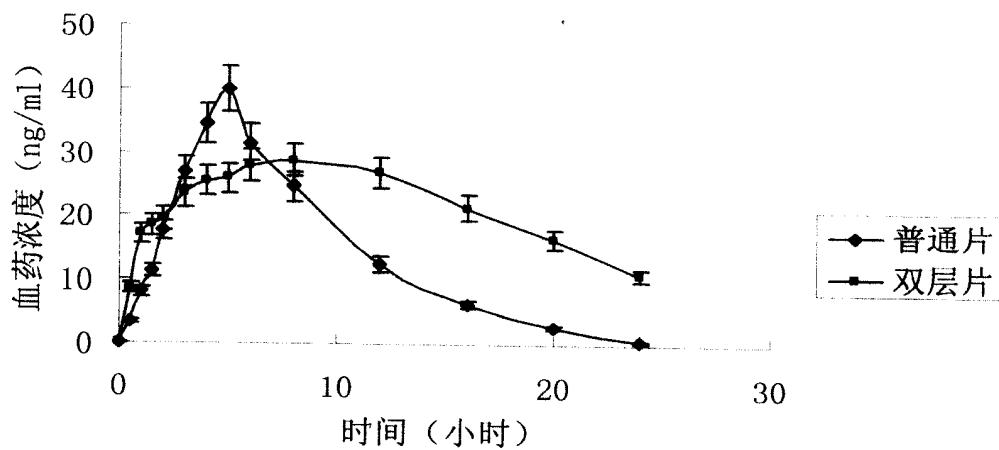


图 2

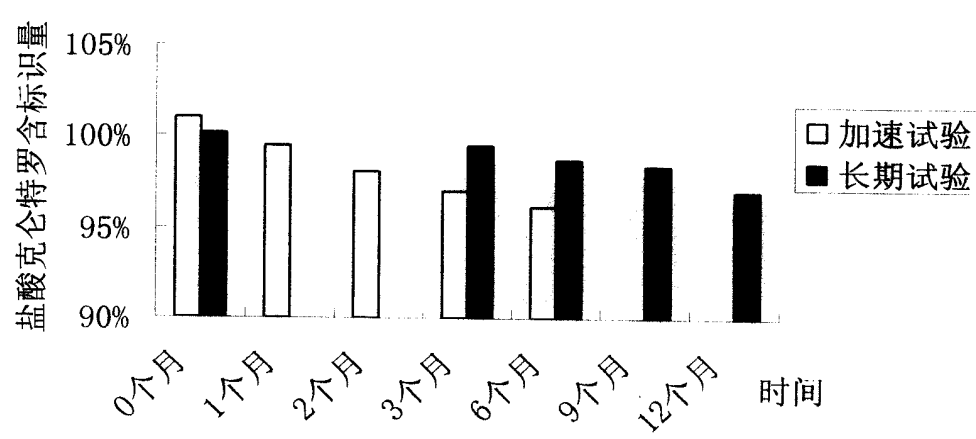


图 3