



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102670548 A

(43) 申请公布日 2012.09.19

(21) 申请号 201110060201.7

(22) 申请日 2011.03.14

(71) 申请人 北京天衡药物研究院

地址 100141 北京市丰台区蒋家坟 329 号北  
京天衡药物研究院

(72) 发明人 姜庆伟 刘全志 狄媛 吕玉珠  
马春辉 衣伟锋 梁希 姜静  
孙琪 杨勇

(51) Int. Cl.

A61K 9/24(2006.01)

A61K 9/32(2006.01)

A61K 9/36(2006.01)

A61K 31/4525(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 25/22(2006.01)

A61P 25/24(2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 20 页 附图 2 页

(54) 发明名称

盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片

(57) 摘要

本发明提供了一种新型盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片,肠溶包衣内的渗透泵型控释片采用乙基纤维素和聚维酮作为半透膜成膜材料,优选具有不对称的片型,可以克服半透膜老化现象,降低药物残留。本发明还提供了一种改善盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片抗老化性能的方法,其特征是采用乙基纤维素-聚维酮作为半透膜材料。此外,本发明还提供了乙基纤维素-聚维酮组合物用于制备具有抗老化性能的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片的用途。

1. 一种盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片, 包含盐酸帕罗西汀渗透泵型控释片和外层的肠溶衣, 其特征是渗透泵型控释片的半透膜采用乙基纤维素和聚维酮作为半透膜成膜材料。

2. 如权利要求 1 所述的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片, 其特征是渗透泵型控释片的半透膜成膜材料中乙基纤维素和聚维酮的重量比为 30 : 16 ~ 20。

3. 如权利要求 1 所述的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片, 其特征是渗透泵型控释片的半透膜成膜材料中乙基纤维素和聚维酮的重量比为 30 : 18。

4. 如权利要求 2 所述的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片, 其特征是渗透泵型控释片的半透膜包衣增重为 8% ~ 14%。

5. 如权利要求 3 所述的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片, 其特征是渗透泵型控释片的半透膜的包衣增重为 10% ~ 12%。

6. 如权利要求 1 ~ 5 任一权利要求所述的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片, 其特征是片型为片芯含药层凸起程度更大一些的不对称型, 含药层的外表面与片剂侧面的夹角角度为 130° ~ 150°。

7. 如权利要求 6 所述的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片, 其特征是含药层的外表面与片剂侧面的夹角角度为 135°。

8. 一种改善盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片抗老化性能的方法, 其特征是采用乙基纤维素 - 聚维酮组合物作为渗透泵型控释片的半透膜材料, 其中乙基纤维素 / 聚维酮的重量比为 30 : 16 ~ 20, 包衣增重为 8% ~ 14%。

9. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征是为乙基纤维素 / 聚维酮的重量比为 30 : 18, 半透膜的包衣增重为 10% ~ 12%。

10. 乙基纤维素 - 聚维酮组合物用于制备具有抗老化性能的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片的用途, 其特征是采用乙基纤维素 - 聚维酮组合物作为渗透泵型控释片的半透膜材料, 组合物中乙基纤维素 - 聚维酮的重量比为 30 : 16 ~ 20, 包衣增重为 8% ~ 14%。

11. 如权利要求 10 所述用途, 其特征是采用乙基纤维素 - 聚维酮组合物作为渗透泵型控释片的半透膜材料, 组合物中乙基纤维素 - 聚维酮的重量比为 30 : 18, 半透膜的包衣增重为 10% ~ 12%。

12. 一种具有抗老化性能的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片, 其特征是具有如下处方:

1)、片芯处方 (以 1000 片计):

含药层:

组成	用量
盐酸帕罗西汀 (以帕罗西汀计)	12.5~25g

蔗糖	50g
氯化钠	40g
十二烷基硫酸钠	15g
羧甲基纤维素钠	25g
聚维酮 k30	15g
8%聚维酮 k30 70%乙醇	适量
硬脂酸镁	2g

助推层：

组成	用量
羟丙甲纤维素 K4M	55g
微晶纤维素	20g
氯化钠	40g
聚维酮 K30	10g
氧化铁红	0.5g
8%聚维酮 K30 70%乙醇溶液	适量
硬脂酸镁	1g

2)、半透膜包衣液处方

组成	用量
乙基纤维素 N100	30g
聚维酮 K30	16g~20g
乙醇	1000ml

3)、隔离衣包衣液处方

组成	用量
胃溶型包衣粉	10g
水	100ml

4)、肠溶衣包衣液处方

组成	用量
优特奇 L30D-55	300g
柠檬酸三乙酯	20g
滑石粉	30g
水	650ml

13. 如权利要求 12 所述的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片,其特征是具有如下半透膜包衣液处方:

组成	用量
乙基纤维素 N100	30g
聚维酮 K30	18g
乙醇	1000ml

## 盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片,属于药物制剂领域。

### 背景技术

[0002] 盐酸帕罗西汀为选择性中枢神经 5-羟色胺再摄取抑制剂,用于治疗抑郁症、强迫症、惊恐障碍或社交焦虑障碍。

[0003] 本品最早上市的普通制剂,胃肠道不良反应严重,依从性差。因此,国外又上市了口服 1 次的肠溶缓释制剂。

[0004] 由于盐酸帕罗西汀缓释制剂是非恒速释药,药物的释放和吸收速率还受到病人体内胃肠液等因素的影响,故其血药浓度仍有较大的波动,难以控制和预料,具有一定的不确定性,其有效作用持续时间和副作用大小也因人而异,个体差异大,具有不可控性。

[0005] 渗透泵型控释制剂是以渗透压作为释药动力,以零级释放动力学为特征的一种制剂技术,应用最广的是双室型渗透泵控释片,具有含药层和助推层,分别构成药室和动力室。含药层是由药物和渗透促进剂及其他辅料组成,助推层是由一种或几种可溶胀的高分子材料及渗透促进剂组成。服用后水分由半透膜进入片芯,使含药层吸水软化,而助推层的高分子材料吸水膨胀,对药室产生挤压,使药物由释药小孔释放。保持渗透压恒定,即能保持水分进入片芯的速度恒定,进而使高分子材料吸水膨胀的速率恒定,维持持久恒定的渗透压,达到释药速率恒定。

[0006] 盐酸帕罗西汀适于制成双室型渗透泵控释片,有效血药浓度维持时间长、血药浓度波动小、副作用小、个体差异小、病人依从性好。

[0007] 半透膜在口服渗透泵制剂中对药物释放的控制相当重要。不同材料组成的半透膜,对水的渗透性不同,也就是与膜的渗透系数有关,最普遍使用的是醋酸纤维素,其它如乙基纤维素等也有文献提到。采用目前常用的半透膜材料,例如醋酸纤维素+聚乙二醇、乙基纤维素+聚乙二醇制备的渗透泵型控释片,在刚制备好的一段时间内,其释放性能良好,但储存一段时间后,其释放性能开始下降,储存时间越长,下降越明显,往往在药品规定有效期的后半期,释放性能明显下降,通俗的说法为老化。

### 发明内容:

[0008] 为了克服现有技术的缺陷,本发明提供了一种能够不受储存时间限制而在有效期内始终保持稳定释放性能的新型盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片,包含盐酸帕罗西汀渗透泵型控释片和外层的肠溶衣,在渗透泵型控释片的半透膜与肠溶衣之间,优选含有一层隔离衣。我们经过对盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片的半透膜材料的仔细研究和选择,意外地发现,半透膜采用乙基纤维素和聚维酮组合作为半透膜成膜材料,可以克服老化现象,使用该种材料的半透膜制成的双室型盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片,不但可以使药物缓慢而恒定的释放,延长有效血药浓度时间,并可使血药浓度更加平稳,减少不良反应,而且能够在其药品有效期内保持释放性能稳定,释药残留小。

[0009] 因此,本发明的目的首先在于提供了一种能够不受储存时间限制而在有效期内始终保持稳定的释放性能的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片。

[0010] 为了考察膜组成与膜老化之间的关系,我们设计了膜减重试验。膜减重试验是通过测定半透膜经过水浸泡处理后重量减少的程度来考察膜通透性的试验。具体的说,一般半透膜由成膜高分子材料(如醋酸纤维素和乙基纤维素,在水中不溶解)和增塑剂(如在水中溶解的聚乙二醇或在水中不溶的邻苯二甲酸二乙酯)或致孔剂(例如聚乙二醇、聚维酮,溶于水)组成,当膜在体内或体外遇水时,半透膜中的可溶性成份(未与成膜高分子材料结合的增塑剂或致孔剂)即会溶解,使膜产生微孔,水即从这些微孔(还有成膜高分子材料本身的微孔)进入片芯促使药物释放。其溶解的比例直接与膜的通透性相关,溶解越多,通透性越好。如果药物在放置过程中,增塑剂或致孔剂与成膜高分子材料不断相互结合,将造成可溶性成份的比例下降,膜的通透性下降,水进入片芯的速度下降,药物的释放速度也随之降低,此时膜减重试验的结果是减重下降。反之,如果在放置过程中,可溶性成份的比例始终保持不变,膜通透性即保持不变,水进入片芯的速度不变,药物的释放速度也保持不变,此时膜减重试验的结果是减重也保持不变。膜减重试验可以很好的反映膜的通透性和增塑剂(或致孔剂)与成膜高分子材料结合的程度,也就是说,膜减重试验可以直接反映膜的老化程度。

[0011] 膜减重试验表明,醋酸纤维素+聚乙二醇、乙基纤维素+聚乙二醇组合的半透膜在放置过程中均存在成膜高分子材料与聚乙二醇的持续相互结合,致使膜减重不断下降,膜通透性不断下降,释放速度也不断下降。其原因在于在放置过程中聚乙二醇与成膜高分子材料的相互结合不断加强,而通过自身溶解产生的致孔作用不断减弱;乙基纤维素+聚维酮的膜组合,在放置过程中二者不存在相互结合,膜减重试验结果表明在整个放置过程中,膜减重的比例始终保持恒定,膜通透性也保持恒定,释放速度也恒定,其原因在于聚维酮在膜中只有致孔作用,与成膜高分子材料的相互作用很小,在放置过程中,从膜中溶出的可溶性成份比例始终保持恒定,从而使膜的通透性保持恒定。综上,是否与成膜高分子材料持续结合,是由物质的性质决定的,聚维酮可以有效改善半透膜的老化。

[0012] 对比试验表明,在同样片芯的情况下,使用常见的半透膜材料包衣而得到的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片,例如采用醋酸纤维素+聚乙二醇、乙基纤维素+聚乙二醇作为半透膜材料包衣,均不同程度地存在老化现象;与之相比,本发明所述的采用乙基纤维素和聚维酮作为半透膜成膜材料的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片,消除了老化现象,能够在药物制剂的有效期内提供稳定的释放性能。

[0013] 乙基纤维素和聚维酮联用,通常是作为缓释微丸的成膜材料,至今没有见到用于渗透泵型控释片的半透膜的报道。究其原因,在于两种剂型的机理不同,因而要解决的技术问题也不同。缓释微丸的释药机理是基于扩散机理,由于缓释微丸的粒径很小,一个制剂单位内往往包含成百上千个微丸,因而表面积很大,膜控的目的在于提供合适的膜扩散系数,从而使药物缓慢释放,其释放特性符合 Higuchi 方程。其中最关键的一点,此时的膜并不是半透膜,不仅水能进入,药物也能经膜释放出来。而本发明所说的渗透泵型控释片,其机理是基于渗透压原理,其解决的技术问题是如何采用合适的半透膜来控制水分进入膜内,而药物不能从半透膜释放,必须从预先打好的释药孔来释放,其释放行为符合零级释放。由于二者机理不同,释放特性不同,要解决的技术问题不同,再加上乙基纤维素渗透性偏低的特点

性,使得本领域的普通技术人员无法意识到:在渗透泵型控释片中,半透膜可以采用乙基纤维素和聚维酮作为半透膜成膜材料,并能够有效地克服半透膜老化现象。

[0014] 本发明所述的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片,肠溶包衣内的盐酸帕罗西汀渗透泵控释片采用乙基纤维素和聚维酮作为半透膜成膜材料,在半透膜成膜材料中聚维酮占的比例越大,膜通透性越大,释放越快;包衣增重越大,膜扩散阻力越大,释放越慢。其中,对于乙基纤维素和聚维酮的重量比而言,如聚维酮的比例过大,则膜通透性过好导致释放会过快,反之,聚维酮的比例过小,则膜通透性太小释放会过慢,或半透膜的通透性随包衣增重变化过于敏感,使工艺难于控制。一般可以选择二者的重量比为 30 : 16 ~ 20,优选二者的重量比为 30 : 18。对于半透膜的包衣增重而言,增重过小膜过薄容易导致包衣不均匀,同时存在释放过程中膜破裂的危险;增重过大膜过厚导致工艺冗长,经济性差。一般乙基纤维素 / 聚维酮的重量比为 30 : 16 ~ 20 时包衣增重可以选择为 8% ~ 14%,二者的重量比为 30 : 18 时优选半透膜的包衣增重为 10% ~ 12%。乙基纤维素 / 聚维酮的重量比和半透膜的包衣增重二者可以综合考虑,如释放偏快,可以适当减小聚维酮的比例或增加包衣增重,反之,如释放偏慢,可以适当增加聚维酮的比例或减小包衣增重。

[0015] 本发明所述盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片的片芯,为双层片,一层为含药层,另一层为助推层,可以采用本领域公知的双室渗透泵控释片的辅料来构成。其中,上层含药层由药物、促渗透活性物质和其他辅料组成;下层助推层由亲水膨胀聚合物、促渗透活性物质和其他辅料以及染色剂组成,再在双层片外包以半透膜,并在上层(含药层)用激光打一小孔,可选地进行薄膜包衣。上述辅料中,促渗透活性物质包括蔗糖、葡萄糖、氯化钾、氯化钠、硫酸钠、硫酸钾、甘露醇等;亲水膨胀聚合物常用的有高分子量聚氧乙烯(PEO)、高黏度级别的羟丙甲纤维素(HPMC)、卡波姆(Carbomer)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)等;其他辅料包括填充剂、助悬剂、黏合剂、润滑剂、润湿剂等。

[0016] 本发明所述盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片,肠溶衣采用本领域公知的肠溶衣膜材料,包括肠溶成膜材料、抗粘剂、增塑剂,其中肠溶成膜材料优选优特奇 L30D-55。

[0017] 本发明所述盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片,在半透膜和肠溶衣之间,优选还含有隔离衣层,所述隔离衣层采用本领域公知的可作为隔离衣层的成膜材料,优选胃溶型包衣粉。

[0018] 本发明所述盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片的片型,可以是常规的对称型,即片剂的两面是对称的(见附图 1),含药层和助推层的外表面与片剂侧面的夹角的角度相同且均较小,例如本领域最常用的浅凹冲(即中华人民共和国制药机械行业标准 JB20022-2004 中的 A 型冲头)压制出来的片型,一般小于 120°。或者是含药层凸起度比助推层更大一些的不对称型(见附图 2),优选不对称型,其含药层的外表面与片剂侧面的夹角角度 130-150°,例如采用本领域最常用的深凹冲(即中华人民共和国制药机械行业标准 JB20022-2004 中的 B 型冲头)压制出来的片型,优选 135°。所述含药层和助推层的外表面与片剂侧面的夹角,具体来说指的是在片剂纵向剖面上,含药层或助推层的外表面与片剂侧面相交处的外表面曲线的切线与片剂侧面直线的夹角(见附图 3,分别为  $\theta_1$ 、 $\theta_2$ )。我们研究发现,不对称型相对于对称型,可以进一步降低药物释放末期的残留量,并且由于两侧曲率差异较大,可以在外形上区分含药层和助推层,凸鼓起的含药层和平坦的助推层使得药片在传输震动过程中就可以自动使含药层朝上,无需图像识别系统,极大的降低了

激光打孔的工艺成本。

[0019] 作为本发明优选的实施方式之一,本发明提供了一种具有抗老化性能的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片,具有如下处方:

[0020] 1、片芯处方(以1000片计):

[0021] 含药层:

名称	用量(g)
盐酸帕罗西汀(以帕罗西汀计)	12.5~25
蔗糖	50
氯化钠	40
十二烷基硫酸钠	15
羧甲基纤维素钠	25
聚维酮 K30	15
8%聚维酮 K30 70%乙醇溶液	适量
硬脂酸镁	2

[0024] 助推层:

名称	用量(g)
羟丙甲纤维素 K4M	55
微晶纤维素	20
氯化钠	40
聚维酮 K30	10
氧化铁红	0.5
8%聚维酮 K30 70%乙醇溶液	适量
硬脂酸镁	1

[0026] 2、半透膜包衣液处方

组成	用量
乙基纤维素 N100	30g
聚维酮 K30	16g~20g
乙醇	1000ml

[0028] 3、隔离衣包衣液处方



	组成	用量
[0029]	胃溶型包衣粉	10g
	水	100ml

## [0030] 4、肠溶衣包衣液处方

	组成	用量
[0031]	优特奇 L30D-55	300g
	柠檬酸三乙酯	20g
	滑石粉	30g
	水	650ml

[0032] 上述处方中,优选盐酸帕罗西汀(以帕罗西汀计)为 12.5g、25g。

[0033] 上述步骤中,半透膜的包衣增重优选 8%~14%;隔离衣的包衣增重可以为 2.5%~5.0%,肠溶衣的包衣增重可在 8%~10%。

[0034] 上述实施方式的进一步优选,本发明的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片具有如下半透膜包衣液处方:

	组成	用量
[0035]	乙基纤维素 N100	30g
	聚维酮 K30	18g
	乙醇	1000ml

[0036] 优选半透膜的包衣增重在 10%~12%。

[0037] 本发明所述盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片的制备工艺,可以按照制剂领域中渗透泵型控释片以及包肠溶衣的公知技术来进行具体操作,例如混合、制粒、压片、包衣等,具体流程包括制备渗透泵型控释片的片芯、半透膜包衣、热处理、打释药孔、包隔离衣、包肠溶衣等步骤。

[0038] 优选制备工艺如下:

[0039] 1、片芯制备工艺:

[0040] 片芯为双层片,一层为含药层,另一层为助推层。

[0041] 制备工艺如下:

[0042] 含药层:

[0043] (1) 盐酸帕罗西汀和其他含药层辅料过筛;

[0044] (2) 称取处方量的盐酸帕罗西汀和其他含药层辅料混合均匀(润滑剂除外);

[0045] (3) 加黏合剂/润湿剂制软材;

[0046] (4) 过筛制粒,干燥,过筛整粒;

[0047] (5) 加入处方量的润滑剂混合均匀。

[0048] 即得含药层颗粒。

[0049] 助推层：

[0050] (1) 称取处方量的渗透活性物质和其他辅料，混合均匀（润滑剂除外）；

[0051] (2) 加黏合剂 / 润湿剂制软材；

[0052] (3) 过筛制粒，干燥，过筛整粒；

[0053] (4) 加入处方量的润滑剂混合均匀。

[0054] 即得助推层颗粒。

[0055] 将两部分颗粒压成双层片。

[0056] 2、半透膜包衣液制备工艺

[0057] 称取处方量的聚维酮 K30 和乙基纤维素 (N-100)，加入溶剂中搅拌溶解完全，即得。

[0058] 3、半透膜包衣：将片芯置包衣机中包衣，定时取少量片剂称重，计算包衣增重。

[0059] 4、热处理，除去半透膜中的溶剂。

[0060] 5、激光打孔：使用激光打孔机将片剂从含药层一侧打孔，孔径 0.3 ~ 0.7mm。

[0061] 6、隔离衣包衣液制备工艺：称取处方量胃溶型包衣粉加入处方量的水中，搅拌均匀，即得。

[0062] 7、包隔离衣：将激光打孔的片剂置于包衣锅中包衣。

[0063] 8、肠溶衣包衣液制备工艺：称取处方量的柠檬酸三乙酯、滑石粉在水中用剪切机剪切 (10000rpm, 剪切 3min) 均匀，将处方量的优特奇 L30D-55 加入上述溶液中，搅拌均匀即得。

[0064] 9、包肠溶衣：将包完隔离衣的片剂置于包衣锅中包衣。

[0065] 上述步骤中，半透膜的包衣增重在 8% -14%，优选 10% ~ 12%；隔离衣的包衣增重可以为 2.5% ~ 5.0%，肠溶衣的包衣增重可在 8% ~ 10%。

[0066] 上述步骤中，压制双层片时，上下冲头可以都使用本领域常规的浅凹冲，压制成两面均为常规外形的对称型片芯，例如采用本领域压制常规片剂最常用的的浅凹冲，即中华人民共和国制药机械行业标准 JB20022-2004 中的 A 型冲头；优选分别采用深凹冲和浅凹冲压制成不对称型片芯，此时含药层冲头为深凹冲，例如可以采用本领域压制常规片剂最常用的的深凹冲，即中华人民共和国制药机械行业标准 JB20022-2004 中的 B 型冲头；助推层冲头为浅凹冲，例如采用本领域压制常规片剂最常用的的浅凹冲，即中华人民共和国制药机械行业标准 JB20022-2004 中的 A 型冲头，压出的片型为片芯含药层凸起角度更大一些的不对称型。

[0067] 此外，本发明还提供了一种改善盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片抗老化性能的方法，其特征是采用乙基纤维素 - 聚维酮组合物作为渗透泵控释片的半透膜材料，其中乙基纤维素 / 聚维酮的重量比为 30 : 16 ~ 20，包衣增重为 8% ~ 14%，优选二者的重量比为 30 : 18，半透膜的包衣增重为 10% ~ 12%。

[0068] 另外，本发明还提供了乙基纤维素 - 聚维酮组合物用于制备具有抗老化性能的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片的用途，其特征是采用乙基纤维素 - 聚维酮组合物作为渗透泵控释片的半透膜材料，组合物中乙基纤维素 / 聚维酮的重量比为 30 : 16 ~ 20，包衣增重为 8% ~ 14%，优选二者的重量比为 30 : 18，半透膜的包衣增重为 10% ~ 12%。

## 附图说明

- [0069] 图 1 普通对称型渗透泵控释片  
 [0070] 图 2 不对称型渗透泵控释片  
 [0071] 图 3 双室不对称型渗透泵片纵向剖面示意图

## 具体实施方式：

- [0072] 实施例 1  
 [0073] 一、处方  
 [0074] 1、片芯处方（以 1000 片计，规格：25mg，以帕罗西汀计）：  
 [0075] 含药层：

名称	用量 (g)
盐酸帕罗西汀（以帕罗西汀计）	25
蔗糖	50
氯化钠	40
十二烷基硫酸钠	15
羧甲基纤维素钠	25
聚维酮 K30	15
10%聚维酮 K30 70%乙醇溶液	适量
硬脂酸镁	2

- [0076]  
 [0077] 助推层：

名称	用量 (g)
羟丙甲纤维素 K4M	55
微晶纤维素	20
氯化钠	40
聚维酮 K30	10
氧化铁红	0.5
8%聚维酮 K30 70%乙醇溶液	适量
硬脂酸镁	1

- [0078]  
 [0079] 2、半透膜包衣液处方

[0080]	组成	用量
	乙基纤维素 N100	30g
	聚维酮 K30	16g
	乙醇	1000ml

[0081]

[0082] 二、详细制备工艺

[0083] 1、盐酸帕罗西汀片芯制备工艺：

[0084] 片芯为双层片，一层为含药层，另一层为助推层。

[0085] 制备工艺如下：

[0086] 含药层：

[0087] (1) 盐酸帕罗西汀过 100 目筛、十二烷基硫酸钠粉碎过 100 目筛，氯化钠、蔗糖粉碎过 80 目筛；

[0088] (2) 称取处方量的盐酸帕罗西汀、蔗糖、氯化钠、十二烷基硫酸钠、羧甲基纤维素钠、聚维酮 K30，置湿法制粒机中混合均匀；

[0089] (3) 用 8% 聚维酮 K30 的 70% 乙醇溶液制软材；

[0090] (4) 过 24 目筛制粒，40℃干燥，过 24 目筛整粒；

[0091] (5) 加入处方量的硬脂酸镁混合均匀。

[0092] 即得含药层颗粒。

[0093] 助推层：

[0094] (1) 氯化钠粉碎过 80 目筛；

[0095] (2) 称取处方量的羟丙甲纤维素 K4M、微晶纤维素、氯化钠、聚维酮 K30、氧化铁红，置湿法制粒机中混合均匀；

[0096] (3) 用 8% 聚维酮 K30 的 70% 乙醇溶液制软材；

[0097] (4) 过 24 目筛制粒，40℃干燥，过 24 目筛整粒；

[0098] (5) 加入处方量的硬脂酸镁混合均匀。

[0099] 即得助推层颗粒。

[0100] 将两部分颗粒用 8mm 圆冲压成双层片；含药层冲头为深凹冲（即中华人民共和国制药机械行业标准 JB20022-2004 中的 B 型冲头），助推层冲头为浅凹冲（即中华人民共和国制药机械行业标准 JB20022-2004 中的 A 型冲头），压好的片芯含药层的外表面与片剂侧面的夹角的角度为 135°。

[0101] 2、半透膜包衣液制备工艺

[0102] 称取处方量的聚维酮 K30 和乙基纤维素 (N-100)，加入乙醇中搅拌溶解完全，即得。

[0103] 3、半透膜包衣：将片芯置多功能包衣机中包衣，定时取少量片剂称重，计算包衣增重。

[0104] 包衣至增重约 8.0%。

[0105] 4、热处理:40℃干燥 16 小时。

[0106] 5、激光打孔:使用激光打孔机将片剂从含药层一侧打孔,孔径 0.3 ~ 0.7mm。

[0107] 三、释放度和含量的测定及结果

[0108] 【释放度测定】取本品,照释放度测定法(中国药典 2005 年版二部附录 XD 第二法),采用溶出度测定法(中国药典 2005 年版二部附录 XC) 第二法装置,以 50mmol/L 的三羟甲基氨基甲烷缓冲液(pH 7.5)1000ml 为释放介质,转速为每分钟 150 转,依法操作,经 2 小时、5 小时和 8 小时,分别取溶液 10ml,滤过,并即时在操作容器中补充相同温度、相同体积的释放介质,精密量取续滤液 20 μl,照含量测定项下色谱条件,注入液相色谱仪,记录色谱图;另精密称取盐酸帕罗西汀对照品适量,加少量甲醇助溶,并用释放介质定量稀释制成每 1ml 中含帕罗西汀 12.5 μg(规格:12.5mg)或 25 μg(规格:25mg)的溶液,做为对照品溶液,同法测定。分别按外标法以峰面积计算每片在缓冲液中不同时间的释放量。本品每片在 2 小时、5 小时和 8 小时时的释放量应分别相应为标示量的 30%以下、50 ~ 70%和 80%以上,均应符合规定。

[0109] 【含量测定】照高效液相色谱法(中国药典 2005 年版二部附录 VD) 测定。

[0110] 色谱条件与系统适用性用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以磷酸缓冲液(水-磷酸-三乙胺(100:0.6:0.3))-乙腈(7:3)为流动相;检测波长为 295nm;流速:2.0ml/min;理论板数按盐酸帕罗西汀峰计算应不低于 750。

[0111] 测定法取本品 10 片,每片分别如下操作:将本品置研钵中研磨,全部转移至 50ml 量瓶中,加甲醇适量,超声使帕罗西汀溶解,加甲醇稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 2ml,置 10ml 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。精密量取 10 μl,注入液相色谱仪,记录色谱图。另取盐酸帕罗西汀对照品适量,精密称定,加甲醇溶解并稀释制成每 1ml 中约含帕罗西汀 50 μg(规格:12.5mg)或 100 μg(规格:25mg)的溶液,同法测定。按外标法以峰面积计算每片含量,取 10 片的平均值,即得。

[0112] 释放度及含量测定结果如表 1:

[0113] 表 1 实施例 1 释放度及含量测定结果

室温长期 放置时间	取样时间(h)及释放度(%)			含量 (%)
	2h ( < 30%)	5h (50-70%)	8h ( > 80%)	
0 个月	18.9	58.7	99.6	101.2
6 个月	18.5	58.5	100.3	101.2
12 个月	18.7	59.2	99.8	101.3
24 个月	17.8	57.8	99.1	101.2

[0115]

[0116] 结果表明,实施例 1 的盐酸帕罗西汀渗透泵型控释片释放性能良好,长期放置基本没有老化现象。

[0117] 四、膜减重实验:

[0118] 实验方法:将半透膜从片芯上剥离,除去残留在其上面的片芯粉末,称重,放入含有 500ml 蒸馏水的溶出杯中,37℃,按中国药典 2005 年版二部附录 XC 溶出度测定第一法

(转篮法)操作,转速为每分钟 50 转,分别于 1h,2h 取样,50℃烘干,放冷至室温,称重。计算减重比。

[0119] 计算公式:膜减重百分比(%) =  $(1 - W_t/W_0) \times 100\%$

[0120]  $W_t$ :不同取样时间点烘干后的膜重量; $W_0$ :膜的初始重量,结果见下表 2:

[0121] 表 2 室温长期放置后的膜减重结果

室温长期 放置时间	膜减重百分比(%)	
	1h	2h
0 个月	34.6	34.7
6 个月	34.6	34.7
12 个月	34.6	34.6
24 个月	34.6	34.6

[0123] 膜减重实验表明,随着放置时间的延长,采用乙基纤维素和聚维酮制成的半透膜减重基本保持恒定,说明膜的稳定性和通透性基本保持恒定。

[0124] 实施例 2

[0125] 一、处方

[0126] 1、片芯处方:同实施例 1

[0127] 2、半透膜包衣液处方:

组成	用量
乙基纤维素 N100	30g
聚维酮 K30	18g
乙醇	1000ml

[0129] 二、详细制备工艺

[0130] 1、盐酸帕罗西汀片芯制备工艺:同实施例 1

[0131] 2、半透膜包衣液制备工艺

[0132] 称取处方量的聚维酮 K30 和乙基纤维素(N-100),加入乙醇中搅拌溶解完全,即得。

[0133] 3、半透膜包衣:将片芯置多功能包衣机中包衣,定时取少量片剂称重,计算包衣增重。

[0134] 包衣增重分别为 10.0%、12.0%。

[0135] 4、热处理:同实施例 1

[0136] 5、激光打孔:同实施例 1

[0137] 三、释放度及含量测定结果

[0138] 释放度测定方法:同实施例 1

[0139] 含量测定方法:同实施例 1

[0140] 释放度及含量测定结果如表 3:

[0141] 表 3 实施例 2 释放度及含量测定结果

	包衣增重	室温长期 放置时间	取样时间 (h) 及释放度 (%)			含量 (%)
			2h ( < 30%)	5h (50-70%)	8h ( > 80%)	
[0142]	10.0%	0 个月	23.7	64.8	100.4	102.1
		6 个月	23.4	64.7	99.8	102.3
		12 个月	23.8	64.1	100.0	102.3
		24 个月	22.6	64.2	99.4	102.2
	12.0%	0 个月	19.6	58.3	97.8	100.5
		6 个月	19.3	58.8	98.1	100.4
		12 个月	19.7	58.9	97.7	100.2
		24 个月	18.7	58.3	98.2	100.4

[0143] 结果表明,实施例 2 的盐酸帕罗西汀渗透泵控释片,在 30 : 18 的比例下,从 10.0%~12.0%的包衣增重下释放性能均良好,并且长期放置基本没有老化现象。

[0144] 四、膜减重实验:

[0145] 实验方法:同实施例 1,结果见下表 4:

[0146] 表 4 室温长期放置后的膜减重结果

	包衣增重	室温长期 放置时间	膜减重百分比 (%)	
			1h	2h
[0147]	10.0%	0 个月	37.3	37.4
		6 个月	37.3	37.4
		12 个月	37.3	37.4
		24 个月	37.3	37.3
	12.0%	0 个月	37.3	37.4
		6 个月	37.3	37.4
		12 个月	37.3	37.3
		24 个月	37.3	37.3

[0148] 膜减重实验表明,随着放置时间的延长,采用乙基纤维素和聚维酮制成的半透膜减重基本保持恒定,说明膜的稳定性和通透性基本保持恒定。

[0149] 实施例 3

[0150] 一、处方

[0151] 1、片芯处方:同实施例 1

[0152] 2、半透膜包衣液处方

[0153]	组成	用量
	乙基纤维素 N100	30g
	聚维酮 K30	20g
	乙醇	1000ml

[0154] 二、详细制备工艺

[0155] 1、盐酸帕罗西汀片芯制备工艺:同实施例 1

[0156] 2、半透膜包衣液制备工艺

[0157] 称取处方量的聚维酮 K30 和乙基纤维素 (N-100), 加入乙醇中搅拌溶解完全, 即得。

[0158] 3、半透膜包衣 : 将片芯置多功能包衣机中包衣, 定时取少量片剂称重, 计算包衣增重。

[0159] 包衣增重分别为 12.0%, 14.0%。

[0160] 4、热处理 : 同实施例 1。

[0161] 5、激光打孔 : 同实施例 1。

[0162] 三、释放度和含量测试及结果

[0163] 释放度测定方法 : 同实施例 1

[0164] 含量测定方法 : 同实施例 1

[0165] 释放度及含量测定结果如表 5 :

[0166] 表 5 实施例 3 释放度及含量测定结果

包衣增重	室温长期 放置时间	取样时间 (h) 及释放度 (%)			含量 (%)
		2h ( < 30%)	5h (50-70%)	8h ( > 80%)	
12.0%	0 个月	27.9	68.7	100.2	101.3
	6 个月	27.1	68.6	99.7	101.5
	12 个月	27.7	68.2	99.9	101.5
	24 个月	27.1	67.5	99.2	101.4
14.0%	0 个月	24.4	64.6	98.3	99.8
	6 个月	24.6	64.3	97.8	99.9
	12 个月	25.8	64.5	98.5	100.0
	24 个月	24.3	64.7	98.1	99.9

[0168]

[0169] 结果表明, 实施例 3 的盐酸帕罗西汀渗透泵控释片, 在 30 : 20 的比例下, 从 12.0% ~ 14.0% 的包衣增重下释放性能均良好, 并且长期放置基本没有老化现象。

[0170] 四、膜减重实验 :

[0171] 实验方法 : 同实施例 1, 结果见下表 6 :

[0172] 表 6 室温长期放置后的膜减重结果



[0173]

包衣增重	室温长期 放置时间	膜减重百分比 (%)	
		1h	2h
12.0%	0 个月	39.8	39.8
	6 个月	39.7	39.8
	12 个月	39.7	39.8
	24 个月	39.7	39.7
14.0%	0 个月	39.8	39.8
	6 个月	39.8	39.8
	12 个月	39.7	39.8
	24 个月	39.6	39.7

[0174] 膜减重实验表明,随着放置时间的延长,采用乙基纤维素和聚维酮制成的半透膜减重基本保持恒定,说明膜的稳定性和通透性基本保持恒定。

[0175] 实施例 4

[0176] 一、处方

[0177] 1、片芯处方:同实施例 1

[0178] 2、半透膜包衣液处方:同实施例 2

[0179] 二、详细制备工艺

[0180] 1、盐酸帕罗西汀片芯制备工艺:同实施例 2,不同之处仅在于压制双层片时,冲头都是浅凹冲,压制成常规的对称型片芯。

[0181] 2、半透膜包衣液制备工艺:同实施例 2

[0182] 3、半透膜包衣:工艺:同实施例 2,包衣增重为 11.0%。

[0183] 4、热处理:同实施例 1

[0184] 5、激光打孔:同实施例 1

[0185] 三、释放度和含量测试及结果

[0186] 释放度测定方法:同实施例 1

[0187] 含量测定方法:同实施例 1

[0188] 释放度及含量测定结果如表 7

[0189] 表 7 实施例 4 释放度及含量测定结果

[0190]

室温长期 放置时间	取样时间 (h) 及释放度 (%)			含量 (%)
	2h ( < 30%)	5h (50-70%)	8h ( > 80%)	
0 个月	20.4	62.3	93.5	99.7
6 个月	20.7	61.8	93.3	99.7
12 个月	20.1	62.1	93.6	99.8
24 个月	19.2	61.5	94.1	99.7

[0191] 结果表明,片芯为常规对称型的盐酸帕罗西汀渗透泵控释片,与实施例 2 中不对称型相比,同样具有抗老化的优点,仅仅是释放度略低,释放末点 8h 时残留量略大,但是累积释放还保持在 90%以上。

[0192] 四、膜减重实验:

[0193] 实验方法同实施例 1, 结果见下表 8:

[0194] 表 8 室温长期放置后的膜减重结果

	室温长期 放置时间	膜减重百分比 (%)	
		1h	2h
[0195]	0 个月	37.3	37.4
	6 个月	37.3	37.3
	12 个月	37.3	37.3
	24 个月	37.3	37.3

[0196] 膜减重实验表明, 随着放置时间的延长, 采用乙基纤维素和聚维酮制成的半透膜减重基本保持恒定, 说明膜的稳定性和通透性基本保持恒定。

[0197] 实施例 5 醋酸纤维素 + 聚乙二醇做半透膜材料 (对比实施例 1)

[0198] 一、处方

[0199] 1、片芯处方: 同实施例 1

[0200] 2、半透膜包衣液处方

	组成	用量
[0201]	醋酸纤维素	30g
	聚乙二醇 4000	15g
	水	100ml
	丙酮	900ml

[0202] 二、详细制备工艺

[0203] 1、盐酸帕罗西汀片芯制备工艺: 同实施例 1

[0204] 2、半透膜包衣液制备工艺

[0205] 称取处方量的聚乙二醇 4000 溶于水中, 将醋酸纤维素在聚乙二醇 4000 水溶液中分散, 加入处方量的丙酮, 搅拌至溶解, 即得。

[0206] 3、半透膜包衣: 将片芯置多功能包衣机中包衣, 定时取少量片剂称重, 计算包衣增重。

[0207] 包衣增重为 14.0%。

[0208] 4、热处理: 同实施例 1。

[0209] 5、激光打孔: 同实施例 1。

[0210] 三、释放度和含量测试及结果

[0211] 释放度测定方法: 同实施例 1

[0212] 含量测定方法: 同实施例 1

[0213] 释放度及含量测定结果如表 9:

[0214] 表 9 实施例 5 释放度及含量测定结果

室温长期 放置时间	取样时间 (h) 及释放度 (%)			含量 (%)
	2h ( < 30%)	5h (50-70%)	8h ( > 80%)	
[0215] 0 个月	26.5	65.7	99.8	101.2
6 个月	24.8	62.3	95.3	101.4
12 个月	20.7	57.8	90.1	101.5
24 个月	14.6	50.3	83.7	101.3

[0216] 结果表明,实施例 5 采用醋酸纤维素 + 聚乙二醇做半透膜材料的盐酸帕罗西汀渗透泵控释片,初始释放性能均良好,随着放置时间增加,不断老化,释放速度变慢,残留明显增加。

[0217] 四、膜减重实验：

[0218] 实验方法：同实施例 1,结果见下表 10：

[0219] 表 10 室温长期放置后的膜减重结果

室温长期 放置时间	膜减重百分比 (%)	
	1h	2h
[0220] 0 个月	30.1	30.2
6 个月	26.7	26.9
12 个月	20.8	20.8
24 个月	17.3	17.3

[0221] 膜减重实验结果说明,随着放置时间的延长,半透膜中聚乙二醇与醋酸纤维素的结合率不断增加,致使可溶解的聚乙二醇部分逐渐降低,使膜的通透性逐渐下降,释放速率逐渐降低,揭示膜老化始终伴随着醋酸纤维素 - 聚乙二醇的半透膜。

[0222] 实施例 6 乙基纤维素 + 聚乙二醇做半透膜材料 (对比实施例 2)

[0223] 一、处方

[0224] 1、片芯处方：同实施例 1

[0225] 2、半透膜包衣液处方

组成	用量
	乙基纤维素 N100
	30g
	聚乙二醇 4000
	19g
乙醇	900ml
	水
	100ml

[0227] 二、详细制备工艺

[0228] 1、盐酸帕罗西汀片芯制备工艺：同实施例 1

[0229] 2、半透膜包衣液制备工艺：

[0230] 称取处方量的聚乙二醇 4000 溶于水中,将乙基纤维素在聚乙二醇 4000 水溶液中分散,加入处方量的乙醇,搅拌至溶解,即得。

[0231] 3、半透膜包衣：将片芯置多功能包衣机中包衣,定时取少量片剂称重,计算包衣增

重。

[0232] 包衣增重为 10.2%。

[0233] 4、热处理：同实施例 1。

[0234] 5、激光打孔：同实施例 1。

[0235] 三、释放度和含量测试及结果

[0236] 释放度测定方法：同实施例 1

[0237] 含量测定方法：同实施例 1

[0238] 释放度及含量测定结果如表 11：

[0239] 表 11 实施例 6 释放度及含量测定结果

室温长期 放置时间	取样时间 (h) 及释放度 (%)			含量 (%)
	2h ( < 30%)	5h (50-70%)	8h ( > 80%)	
0 个月	24.8	64.3	99.6	101.7
6 个月	23.6	62.1	95.7	101.9
12 个月	21.3	57.9	91.2	101.7
24 个月	16.8	50.5	85.9	102.0

[0241]

[0242] 结果表明,实施例 6 采用乙基纤维素 + 聚乙二醇做半透膜材料的盐酸帕罗西汀渗透泵控释片,初始释放性能均良好,随着放置时间增加,不断老化,释放速度变慢,残留明显增加。

[0243] 四、膜减重实验：

[0244] 实验方法：同实施例 1,结果见下表 12：

[0245] 表 12 室温长期放置后的膜减重结果

室温长期 放置时间	膜减重百分比 (%)	
	1h	2h
0 个月	37.7	37.9
6 个月	35.4	35.5
12 个月	33.5	33.6
24 个月	30.9	30.9

[0247] 膜减重实验表明,随着放置时间的延长,采用乙基纤维素 + 聚乙二醇制成的半透膜减重不断下降,说明膜的通透性不断下降。

[0248] 实施例 7

[0249] 一、处方

[0250] 1、片芯处方：同实施例 1

[0251] 2、半透膜包衣液处方：同实施例 2

[0252] 3、隔离衣包衣液处方

	组成	用量
[0253]	胃溶型包衣粉	10g
	水	100ml
[0254] 4、肠溶衣包衣液处方		
	组成	用量
[0255]	优特奇 L30D-55	300g
	柠檬酸三乙酯	20g
	滑石粉	30g
	水	650ml

[0256] 二、详细制备工艺

[0257] 1、帕罗西汀片芯制备工艺：

[0258] 同实施例 1

[0259] 2、半透膜包衣液制备工艺

[0260] 称取处方量的聚维酮 K30 和乙基纤维素 (N-100)，加入乙醇中搅拌溶解完全，即得。

[0261] 3、包衣（半透膜）：将片芯置多功能包衣机中包衣，定时取少量片剂称重，计算包衣增重。包衣增重 10.5%。

[0262] 4、热处理：同实施例 1

[0263] 5、激光打孔：同实施例 1

[0264] 6、隔离衣包衣液制备工艺：称取处方量胃溶型包衣粉加入处方量的水中，搅拌均匀，即得。

[0265] 7、包隔离衣：将激光打孔的片剂置于包衣锅中包衣，增重为 2.5%~5.0%。

[0266] 8、肠溶衣包衣液制备工艺：称取处方量的柠檬酸三乙酯、滑石粉在水中用剪切机剪切（10000rpm，剪切 3min）均匀，将处方量的优特奇 L30D-55 加入上述溶液中，搅拌均匀即得。

[0267] 9、包肠溶衣：将包完隔离衣的片剂置于包衣锅中包衣，包衣增重为 9.0%。

[0268] 三、释放度和含量的测定及结果

[0269] 【释放度测定】酸中释放量取本品，照释放度测定法（中国药典 2005 年版二部附录 XD 第二法），采用溶出度测定法（中国药典 2005 年版二部附录 XC）第二法装置，以 0.1mol/L 盐酸溶液 750ml 为释放介质，转速为每分钟 150 转，依法操作，经 2 小时，取出本品，切开后置 100ml 量瓶中，加少量甲醇超声使溶解后，用释放介质稀释至刻度，摇匀，滤过，精密量取续滤液 1ml，置 10ml 量瓶中，用释放介质稀释至刻度，作为供试品溶液。精密量取 20  $\mu$ l，照含量测定项下色谱条件，注入液相色谱仪，记录色谱图；另精密称取盐酸帕罗西汀对照品适量，加少量甲醇助溶，并用释放介质定量稀释制成每 1ml 中含帕罗西汀 12.5  $\mu$ g（规格：12.5mg）或 25  $\mu$ g（规格：25mg）的溶液，同法测定。按外标法以峰面积计算每片含量 A，1-A 即为在酸中的释放量，应不大于帕罗西汀标示量的 10%。

[0270] 缓冲液中释放度取本品，照释放度测定法（中国药典 2005 年版二部附录 XD 第二法），采用溶出度测定法（中国药典 2005 年版二部附录 XC）第二法装置，以 0.1mol/L 盐酸溶液 750ml 为释放介质，转速为每分钟 150 转，依法操作，经 2 小时后，弃去盐酸溶液，在操

作容器中加入预热至 37℃ 的 50mmol/L 的三羟甲基氨基甲烷缓冲液 (pH 7.5) 1000ml, 转速不变, 继续操作, 经 2 小时、5 小时和 8 小时时, 分别取溶液 10ml, 滤过, 并即时在操作容器中补充相同温度、相同体积的释放介质, 精密量取续滤液 20 μl, 照含量测定项下色谱条件, 注入液相色谱仪, 记录色谱图; 另精密称取盐酸帕罗西汀对照品适量, 加少量甲醇助溶, 并用释放介质定量稀释制成每 1ml 中含帕罗西汀 12.5 μg (规格: 12.5mg) 或 25 μg (规格: 25mg) 的溶液, 做为对照品溶液, 同法测定。分别按外标法以峰面积计算每片在缓冲液中不同时间的释放量。本品每片在 2 小时、5 小时和 8 小时时的释放量应分别相应为标示量的 30% 以下、50 ~ 70% 和 80% 以上, 均应符合规定。

[0271] 【含量测定】同实施例 1

[0272] 释放度及含量测定结果如表 13:

[0273] 表 13 实施例 7 释放度及含量测定结果

[0274]

室温长期 放置时间	取样时间 (h) 及释放度 (%)				含量(%)
	0.1M HCl	pH7.5 缓冲液			
	2	2	5	8	
	(<10%)	(<30%)	(50~70%)	(>80%)	
0 个月	1.2	21.8	61.8	100.4	102.3
6 个月	0.9	21.4	61.7	99.8	102.3
12 个月	1.1	21.6	61.8	100.0	102.4
24 个月	0.8	21.5	62.1	99.4	102.5

[0275] 结果表明, 肠溶衣对盐酸帕罗西汀渗透泵控释片的释放行为没有影响。实施例 7 的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片, 在肠溶衣增重 9.0% 时, 酸中 2h 药物释放小于 10%; 半透膜乙基纤维素 / 聚维酮的重量比为 30 : 18 的比例下, 半透膜增重 10.5% 时药物的释放性能良好, 并且长期放置后基本没有老化现象。

[0276] 四、膜减重实验:

[0277] 实验方法: 除去外层肠溶衣和隔离衣后, 将半透膜从片芯上剥离, 除去残留在其上面的片芯粉末, 称重, 放入含有 500ml 蒸馏水的溶出杯中, 37℃, 按中国药典 2005 年版二部附录 X C 溶出度测定第一法 (转篮法) 操作, 转速为每分钟 50 转, 分别于 1h, 2h 取样, 50℃ 烘干, 放冷至室温, 称重。计算减重比。

[0278] 计算公式: 膜减重百分比 (%) =  $(1 - W_t / W_0) \times 100\%$

[0279]  $W_t$ : 不同取样时间点烘干后的膜重量;  $W_0$ : 膜的初始重量, 结果见下表 14:

[0280] 表 14 室温长期放置后的膜减重结果

室温长期 放置时间	膜减重百分比 (%)	
	1h	2h
0 个月	37.4	37.4
6 个月	37.4	37.4
12 个月	37.3	37.4
24 个月	37.3	37.3

[0282] 膜减重实验表明, 随着放置时间的延长, 采用乙基纤维素和聚维酮制成的半透膜减重基本保持恒定, 说明膜的稳定性和通透性基本保持恒定。

[0283] 实施例 8

[0284] 一、处方

[0285] 1、片芯处方（以 1000 片计，规格：12.5mg（以帕罗西汀计））：

[0286] 含药层：

名称	用量（g）
盐酸帕罗西汀（以帕罗西汀计）	12.5
蔗糖	50
氯化钠	40
十二烷基硫酸钠	15
羧甲基纤维素钠	25
聚维酮 K30	15
8%聚维酮 K30 70%乙醇溶液	适量
硬脂酸镁	2

[0288] 助推层：

名称	用量（g）
羟丙甲纤维素 K4M	55
微晶纤维素	20
氯化钠	40
聚维酮 K30	10
氧化铁红	0.5
8%聚维酮 K30 70%乙醇溶液	适量
硬脂酸镁	1

[0290] 2、半透膜包衣液处方：同实施例 2

[0291] 3、隔离衣包衣液处方：同实施例 7

[0292] 4、肠溶衣包衣液处方：同实施例 7

[0293] 二、详细制备工艺

[0294] 1、帕罗西汀片芯制备工艺：

[0295] 同实施例 1

[0296] 2、半透膜包衣液制备工艺

[0297] 称取处方量的聚维酮 K30 和乙基纤维素（N-100），加入乙醇中搅拌溶解完全，即得。

[0298] 3、包衣（半透膜）：将片芯置多功能包衣机中包衣，定时取少量片剂称重，计算包

衣增重。包衣增重 10.8%。

[0299] 4、热处理：同实施例 1

[0300] 5、激光打孔：同实施例 1

[0301] 6、隔离衣包衣液制备工艺：同实施例 7

[0302] 7、包隔离衣：同实施例 7

[0303] 8、肠溶衣包衣液制备工艺：同实施例 7

[0304] 9、包肠溶衣：将包完隔离衣的片剂置于包衣锅中包衣。包衣增重为 9.5%。

[0305] 三、释放度及含量测定结果

[0306] 测试方法：同实施例 7，释放度及含量测定结果如表 15：

[0307] 表 15 实施例 8 释放度及含量测定结果

[0308]

室温长期 放置时间	取样时间 (h) 及释放度 (%)				含量(%)
	0.1M HCl	pH7.5 缓冲液			
	2	2	5	8	
	(<10%)	(<30%)	(50~70%)	(>80%)	
0 个月	1.0	21.6	61.7	99.8	101.2
6 个月	1.2	21.4	61.4	99.7	101.3
12 个月	0.8	21.0	62.0	100.1	100.8
24 个月	0.9	21.3	61.3	100.2	100.7

[0309] 结果表明，肠溶衣对盐酸帕罗西汀渗透泵控释片的释放行为没有影响。实施例 8 的盐酸帕罗西汀渗透泵型肠溶控释片，在肠溶衣增重 9.5% 时，酸中 2h 药物释放小于 10%；半透膜乙基纤维素 / 聚维酮的重量比为 30 : 18 的比例下，半透膜增重 10.8% 时药物释放性能良好，并且长期放置后基本没有老化现象。

[0310] 四、膜减重实验：

[0311] 实验方法：同实施例 7，结果见下表 16：

[0312] 表 16 室温长期放置后的膜减重结果

室温长期 放置时间	膜减重百分比 (%)	
	1h	2h
0 个月	37.4	37.4
6 个月	37.3	37.4
12 个月	37.3	37.3
24 个月	37.3	37.3

[0314] 膜减重实验表明，随着放置时间的延长，采用乙基纤维素和聚维酮制成的半透膜减重基本保持恒定，说明膜的稳定性和通透性基本保持恒定。



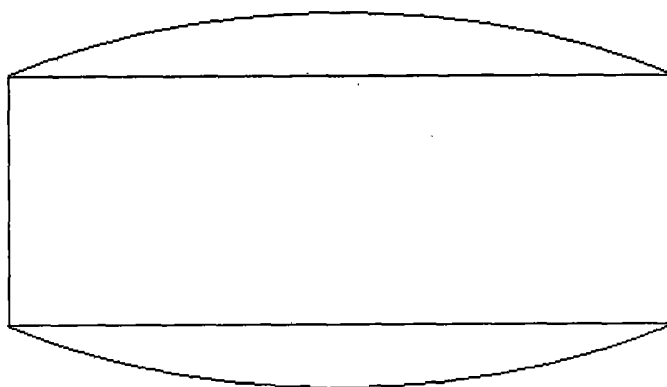


图 1

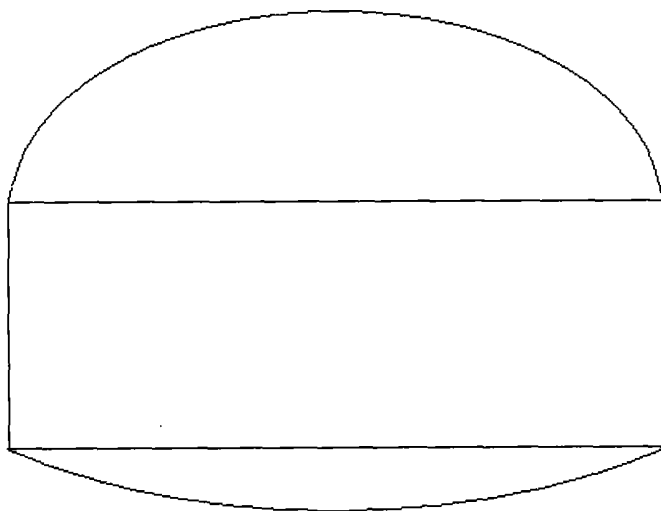


图 2

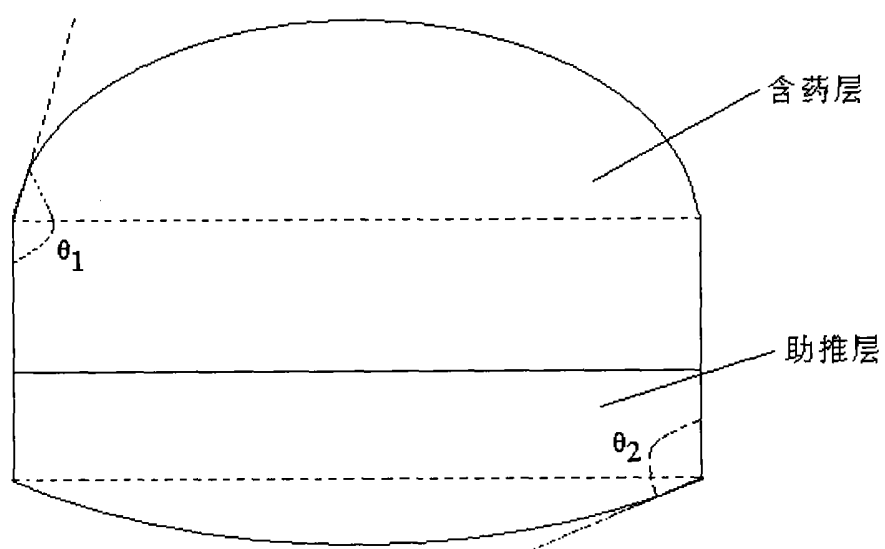


图 3