



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102670559 A

(43) 申请公布日 2012.09.19

(21) 申请号 201110060836.7

(22) 申请日 2011.03.14

(71) 申请人 北京天衡药物研究院南阳天衡制药
厂

地址 474150 河南省邓州市南环路东段

(72) 发明人 孟伟 张志永

(51) Int. Cl.

A61K 9/36(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 14 页

(54) 发明名称

硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片

(57) 摘要

本发明提供了一种新的单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片制剂,使用含有乙基纤维素(EC)和聚维酮(PVP)的半透膜包裹在药物片芯表面,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单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵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单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片的用途。

1. 一种单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片,其特征是半透膜采用乙基纤维素和聚维酮作为成膜材料。

2. 如权利要求 1 所述的硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片,其特征是乙基纤维素和聚维酮的重量比为 30 : 16 ~ 20。

3. 如权利要求 1 所述的硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片,其特征是乙基纤维素和聚维酮的重量比为 30 : 18。

4. 如权利要求 2 所述的硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片,其特征是半透膜包衣增重为 8%~14%。

5. 如权利要求 3 所述的硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片,其特征是半透膜的包衣增重为 10%~12%。

6. 一种改善单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片抗老化性能的方法,其特征是半透膜采用乙基纤维素和聚维酮作为成膜材料,乙基纤维素和聚维酮的重量比为 30 : 16 ~ 20,包衣增重为 8%~14%。

7. 如权利要求 6 所述改善单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片抗老化性能的方法,其特征是乙基纤维素和聚维酮的重量比为 30 : 18,包衣增重为 10%~12%。

8. 乙基纤维素和聚维酮组合物用于改善单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片抗老化性能的用途,其特征是所述组合物中乙基纤维素和聚维酮的重量比为 30 : 16 ~ 20,包衣增重为 8%~14%。

9. 如权利要求 8 所述用途,其特征是所述组合物中乙基纤维素和聚维酮的重量比为 30 : 18,包衣增重为 10%~12%。

10. 一种具有抗半透膜老化性能的单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片,其特征是具有如下处方:

1)、片芯处方(以 1000 片计)

组成	用量
硫酸沙丁胺醇(以沙丁胺醇计)	4g~8g
蔗糖	180g
微晶纤维素	40g
6%聚维酮 K30 80%乙醇溶液	适量
硬脂酸镁	2g

2)、半透膜处方

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

3)、薄膜包衣处方

组成	用量
胃溶型包衣粉	10g
水	100ml

11. 如权利要求 10 所述具有抗半透膜老化性能的单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片，其特征是具有如下半透膜处方：

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

硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片

技术领域

[0001] 本发明涉及一种新型硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片,属于药物制剂领域。

背景技术

[0002] 硫酸沙丁胺醇是人工合成的 β_2 受体激动剂,用于治疗支气管哮喘或喘息型支气管炎等伴有支气管痉挛的呼吸道疾病。1992 年在美国上市了每日给药 2 次的硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片。

[0003] 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:

[0004] 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单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片。我们经过对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单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵型控释片,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。

[0005] 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单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵型控释片。

[0006] 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。

[0007] 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。

[0008] 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硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片,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硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片,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。

[0009] 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特性,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。

[0010] 本发明所述的硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片,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,膜通透性越小,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 30 : 16 ~ 20,优选二者的重量比为 30 : 18,此时膜的通透性比较适中。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。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。一般乙基纤维素和聚维酮的重量比为 30 : 16 ~ 20 时,包衣增重为 8% ~ 14%,优选乙基纤维素和聚维酮的重量比为 30 : 18 时,包衣增重为 10% ~ 12%。

[0011] 本发明所述硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片制剂片芯可以采用单室渗透泵片常用辅

料,包括渗透活性物质、粘合剂、润滑剂等。

[0012] 本发明所述硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片制剂,其制备方法可以按照现有技术中本领域用以制备渗透泵控释片制剂的一般性操作来进行。含有乙基纤维素 (EC) 和聚维酮 (PVP) 的半透膜的包衣增重为 8%~14%,优选 10%~12%。

[0013] 作为本发明的一个优选实施方式之一,本发明提供了一种具有抗半透膜老化性能的单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片,具有如下处方:

[0014] 1)、片芯处方(以 1000 片计)

	组成	用量
	硫酸沙丁胺醇(以沙丁胺醇计)	4g~8g
	蔗糖	180g
[0015]	微晶纤维素	40g
	6%聚维酮 K30 80%乙醇溶液	适量
	硬脂酸镁	2g

[0016] 2)、半透膜处方

	组成	用量
	乙基纤维素 N100	30g
[0017]	聚维酮 K30	16g~20g
	乙醇	1000ml

[0018] 3)、薄膜包衣处方

	组成	用量
	胃溶型包衣粉	10g
[0019]	水	100ml

[0020] 上述处方中,优选硫酸沙丁胺醇(以沙丁胺醇计)为 4g、8g。

[0021] 作为优选,上述抗半透膜老化性能的单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片具有如下半透膜处方:

	组成	用量
	乙基纤维素 N100	30g
[0022]	聚维酮 K30	18g
	乙醇	1000ml

[0023] 此外,本发明还提供一种改善单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片抗老化性能的

方法,使用含有乙基纤维素 (EC) 和聚维酮 (PVP) 的半透膜包裹在药物片芯表面,其中 EC : PVP = 30 : 16 ~ 20,包衣增重为 8% ~ 14%。优选乙基纤维素和聚维酮的重量比为 30 : 18,包衣增重为 10% ~ 12%。片芯可以采用单室渗透泵片常用辅料,包括渗透活性物质、粘合剂、润滑剂等。

[0024] 另外,本发明还提供了乙基纤维素和聚维酮组合物用于改善单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片抗老化性能的用途,所述组合物用于制备单室型硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片半透膜,其特征是组合物中含有乙基纤维素和聚维酮的重量比为 30 : 16 ~ 20,此时包衣增重为 8% ~ 14%;优选重量比为 30 : 18,此时包衣增重为 10% ~ 12%。

具体实施方式：

[0025] 实施例 1 采用乙基纤维素 + 聚乙二醇做半透膜成膜材料的对照实施例

[0026] 一、处方

[0027] 1、片芯处方 (以 1000 片计规格 : 8mg, 以沙丁胺醇计)

	组成	用量
	硫酸沙丁胺醇 (以沙丁胺醇计)	8g
[0028]	蔗糖	180g
	微晶纤维素	40g
	6%聚维酮 K30 80%乙醇溶液	适量
[0029]	硬脂酸镁	2g

[0030] 2、半透膜处方

	组成	用量
	乙基纤维素 N100	30g
[0031]	聚乙二醇 4000	19g
	水	100ml
	乙醇	900ml

[0032] 3、薄膜包衣处方

	组成	用量
[0033]	胃溶型包衣粉	10g
	水	100ml

[0034] 二、制备工艺

[0035] 1、片芯制备

[0036] 将硫酸沙丁胺醇过 60 目筛,备用,称取处方量的硫酸沙丁胺醇、蔗糖、微晶纤维素

混合均匀,使用 6%聚维酮 K30 的 80%乙醇溶液制软材,过 24 目筛制粒,40℃烘干,过 24 目筛整粒,加入处方量的硬脂酸镁混匀,压片,压力控制在 50-70N。

[0037] 2 半透膜包衣液制备工艺

[0038] 称取处方量的聚乙二醇 4000 溶于水,乙基纤维素加入到聚乙二醇 4000 的水溶液中分散,加入处方量的乙醇搅拌至溶解,即得。

[0039] 3、包半透膜

[0040] 将压好的片剂置高效包衣机中包半透膜,增重为 11.2%。

[0041] 4、热处理

[0042] 将已包半透膜的片剂 40℃热处理 12h。

[0043] 5、打孔

[0044] 将已热处理的片剂置激光打孔机打孔,孔径 0.3-0.7mm。

[0045] 6、薄膜衣包衣液制备工艺

[0046] 称取处方量的薄膜包衣粉加入到水中,搅拌均匀,即得。

[0047] 7、包薄膜衣

[0048] 将已打孔片剂置高效包衣机中包薄膜衣,增重 3-4%。

[0049] 三、含量及释放度测定

[0050] 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 X D 第一法),采用溶出度测定法(中国药典 2005 年版二部附录 X C 第三法)装置,以水 200ml 为溶剂,转速为每分钟 50 转,依法操作,经 3 小时、6 小时和 8 小时分别取样 10ml,滤过,并即时补充同温等体积的水,取续滤液作为供试品溶液;另精密称取硫酸沙丁胺醇对照品适量,用水制成每 1ml 中约含沙丁胺醇 20 μg(规格:4mg)或 40 μg(规格:8mg)的溶液,作为对照品溶液。分别取供试品溶液和对照品溶液,照紫外-可见分光光度法(中国药典 2005 年版二部附录 IV A),采用 2cm 吸收池于 276nm 的波长处分别测定吸收度,计算每片在不同时间的释放量。本品每片在第 3 小时、6 小时和 8 小时的释放量应分别为标示量的 25%~50%,45%~85%与 80%以上,均应符合规定。

[0051] 含量测定:照高效液相色谱法测定(中国药典 2005 年版二部附录 V D)。

[0052] 色谱条件与系统适用性试验用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以甲醇-磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钠 9.77g,加水溶解并稀释至 1000ml,用磷酸调节 pH 值至 3.10±0.05)(15:85)为流动相,检测波长为 276nm。理论塔板数按硫酸沙丁胺醇峰计算应不低于 2000。测定法取本品 20 片,小心除去包衣,精密称定,研细,精密称取细粉适量(约含沙丁胺醇 4mg),置 50ml 量瓶中,加水适量,振摇使硫酸沙丁胺醇溶解,并稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 20 μl 注入液相色谱仪,记录色谱图;另取硫酸沙丁胺醇对照品适量,精密称定,用水溶解并定量稀释制成每 1ml 中含沙丁胺醇 80 μg 的溶液,同法测定。按外标法以峰面积计算,即得。

[0053] 释放度及含量测定结果见下表 1

[0054] 表 1 实施例 1 释放度及含量检测结果

[0055]

室温长期 放置时间	释放度 (%)			含量 (%)
	3h (25~50%)	6h (45~85%)	8h (>80%)	
0 个月	33.6	69.8	97.8	100.1
6 个月	30.7	67.2	93.6	100.2
12 个月	27.2	61.0	88.6	100.0
24 个月	20.5	56.5	82.6	100.2

[0056] 结果表明,实施例 1 采用乙基纤维素 + 聚乙二醇做半透膜材料的硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片,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。

[0057] 四、膜减重实验:

[0058] 实验方法:除去薄膜衣,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。

[0059] 计算公式:膜减重百分比(%) = $(1 - W_t/W_0) \times 100\%$

[0060] 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:

[0061] 表 2 室温长期放置后的膜减重结果

[0062]

室温长期 放置时间	膜减重百分比 (%)	
	1h	2h
0 个月	37.3	37.5
6 个月	34.2	34.3
12 个月	32.5	32.6
24 个月	29.8	29.9

[0063] 膜减重实验表明,随着放置时间的增加,采用乙基纤维素 + 聚乙二醇制成的半透膜的膜减重不断下降,说明膜的通透性不断下降。

[0064] 实施例 2:采用醋酸纤维素 + 聚乙二醇做半透膜成膜材料的对照实施例

[0065] 1、片芯处方:同实施例 1

[0066] 2、半透膜处方

[0067]

组成	用量
醋酸纤维素	30g
聚乙二醇 4000	14g
丙酮	900ml
水	100ml

[0068] 3、薄膜包衣处方：同实施例 1

[0069] 二、制备工艺

[0070] 1、片芯制备：同实施例 1

[0071] 2、半透膜包衣液的制备工艺

[0072] 称取处方量的聚乙二醇 4000 溶于水，醋酸纤维素加入到聚乙二醇 4000 的水溶液中分散，加入处方量的丙酮搅拌至溶解，即得。

[0073] 3、包半透膜

[0074] 将压好的片剂置高效包衣机中包半透膜，增重至 8.5%。

[0075] 4、热处理：同实施例 1

[0076] 5、打孔：同实施例 1

[0077] 6、薄膜衣包衣液制备工艺：同实施例 1

[0078] 7、包薄膜衣：同实施例 1

[0079] 三、释放度、含量测定及结果：

[0080] 测定方法：同实施例 1

[0081] 释放度及含量测定结果如表 3：

[0082] 表 3 实施例 2 释放度及含量测定结果

室温长期 放置时间	释放度 (%)			含量 (%)
	3h (25~50%)	6h (45~85%)	8h (>80%)	
[0083] 0 个月	33.6	69.6	98.8	99.6
6 个月	28.6	64.1	92.1	99.1
12 个月	24.5	60.4	87.6	99.2
24 个月	20.7	55.2	81.7	99.4

[0084] 结果表明，在实施例 2 采用的醋酸纤维素 + 聚乙二醇做半透膜材料的硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片，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。

[0085] 四、膜减重实验

[0086] 实验方法同实施例 1，结果见下表 4：

[0087] 表 4 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
[0088] 0 个月	24.3	24.4
6 个月	21.2	21.3
12 个月	15.5	15.5
24 个月	11.6	11.4

[0089] 膜减重实验结果说明，随着放置时间的增加，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。

[0090] 实施例 3 本发明采用乙基纤维素+聚维酮做半透膜成膜材料的实施例

[0091] 一、处方

[0092] 1、片芯处方:同实施例 1

[0093] 2、半透膜处方

[0094]

处方	用量
乙基纤维素 N100	30g
聚维酮 K30	16g
乙醇	1000ml

[0095] 3、薄膜包衣处方:同实施例 1

[0096] 二、制备工艺

[0097] 1、片芯制备:同实施例 1

[0098] 2、半透膜包衣液制备工艺

[0099] 称取处方量的乙基纤维素加入到乙醇中,搅拌至溶解后加入处方量的聚维酮搅拌至完全溶解,即得。

[0100] 3、包半透膜

[0101] 将压好的片剂置高效包衣机中包半透膜,增重至 8.0%。

[0102] 4、热处理:同实施例 1

[0103] 5、打孔:同实施例 1

[0104] 6、薄膜衣包衣液制备工艺:同实施例 1

[0105] 7、包薄膜衣:同实施例 1

[0106] 三、释放度及含量测定及结果:

[0107] 测定方法:同实施例 1

[0108] 释放度及含量测定结果如表 5:

[0109] 表 5 实施例 3 释放度及含量测定结果

[0110]

室温长期 放置时间	释放度 (%)			含量 (%)
	3h (25~50%)	6h (45~85%)	8h (>80%)	
0 个月	32.0	73.2	98.6	100.3
6 个月	31.9	71.4	97.8	100.2
12 个月	32.2	72.2	98.5	100.2
24 个月	32.6	71.9	96.8	100.1

[0111] 结果表明,实施例3的硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片,在30:16的比例下,在8.0%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。

[0112] 四、膜减重实验

[0113] 实验方法同实施例1,结果见下表6:

[0114] 表6 室温长期放置后的膜减重结果

[0115]

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

[0116] 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。

[0117] 实施例4 本发明采用乙基纤维素+聚维酮做半透膜成膜材料的实施例

[0118] 一、处方

[0119] 1、片芯处方:同实施例1

[0120] 2、半透膜处方

[0121]

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

[0122] 3、薄膜包衣处方:同实施例1

[0123] 二、制备工艺

[0124] 1、片芯制备:同实施例1

[0125] 2、半透膜包衣液制备工艺

[0126] 称取处方量的乙基纤维素加入到乙醇中,搅拌至溶解后加入处方量的聚维酮搅拌至完全溶解,即得。

[0127] 3、包半透膜

[0128] 将压好的片剂置高效包衣机中包半透膜,增重至分别为10.0%、12.0%。

[0129] 4、热处理:同实施例1

[0130] 5、打孔:同实施例1

[0131] 6、薄膜衣包衣液制备工艺:同实施例1

[0132] 7、包薄膜衣:同实施例1

[0133] 三、释放度、含量测定及结果:

[0134] 测定方法:同实施例1

[0135] 释放度及含量测定结果如表 7：

[0136] 表 7 实施例 4 释放度及含量测定结果

包衣增重	室温长期 放置时间	释放度 (%)			含量 (%)
		3h (25~50%)	6h (45~85%)	8h (>80%)	
10.0%	0 个月	34.6	75.6	96.0	99.7
	6 个月	34.9	74.2	95.7	99.5
	12 个月	34.2	74.8	94.1	99.4
	24 个月	34.8	74.9	96.2	99.5
12.0%	0 个月	31.8	68.8	98.6	100.5
	6 个月	31.9	68.1	98.0	100.3
	12 个月	31.1	67.9	98.2	100.4
	24 个月	31.6	67.8	98.2	100.4

[0138] 结果表明,实施例 4 的硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片,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。

[0139] 四、膜减重实验

[0140] 实验方法同实施例 1,结果见下表 8：

[0141] 表 8 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
10.0%	0 个月	37.4	37.4
	6 个月	37.4	37.4
	12 个月	37.4	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	37.4
	24 个月	37.3	37.3

[0143] 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。

[0144] 实施例 5 本发明采用乙基纤维素 + 聚维酮做半透膜成膜材料的实施例

[0145] 一、处方

[0146] 1、片芯处方 :同实施例 1

[0147] 2、半透膜处方

[0148]

处方	用量
乙基纤维素 N100	30g
聚维酮 K30	20g
乙醇	1000ml

[0149] 3、薄膜包衣处方：同实施例 1

[0150] 二、制备工艺

[0151] 1、片芯制备：同实施例 1

[0152] 2、半透膜包衣液制备工艺

[0153] 称取处方量的乙基纤维素加入到乙醇中，搅拌至溶解后加入处方量的聚维酮搅拌至完全溶解，即得。

[0154] 3、包半透膜

[0155] 将压好的片剂置高效包衣机中包半透膜，增重至分别为 12.0%、14.0%。

[0156] 4、热处理：同实施例 1

[0157] 5、打孔：同实施例 1

[0158] 6、薄膜衣包衣液制备工艺：同实施例 1

[0159] 7、包薄膜衣：同实施例 1

[0160] 三、释放度、含量测定及结果：

[0161] 测定方法：同实施例 1

[0162] 释放度及含量测定结果如表 9：

[0163] 表 9 实施例 5 释放度及含量测定结果

[0164]

包衣增重	室温长期 放置时间	释放度 (%)			含量 (%)
		3h (25~50%)	6h (45~85%)	8h (>80%)	
12.0%	0 个月	37.4	76.8	95.6	98.7
	6 个月	37.1	76.1	96.5	98.9
	12 个月	36.9	76.8	94.2	98.9
	24 个月	36.9	75.9	94.1	97.9
14.0%	0 个月	33.1	73.8	98.5	99.9
	6 个月	33.2	73.4	98.2	99.9
	12 个月	32.9	73.2	97.8	99.8
	24 个月	32.8	72.9	98.6	99.7

[0165] 结果表明，实施例 5 的硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片，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。

[0166] 四、膜减重实验

[0167] 实验方法同实施例 1 结果见下表 10:

[0168] 表 10 室温长期放置后的膜减重结果

[0169]

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	39.9
	6 个月	39.8	39.9
	12 个月	39.8	39.9
	24 个月	39.7	39.8
14.0%	0 个月	39.8	39.9
	6 个月	39.8	39.8
	12 个月	39.7	39.8
	24 个月	39.7	39.8

[0170] 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。

[0171] 实施例 6 本发明采用乙基纤维素+聚维酮做半透膜成膜材料的实施例

[0172] 一、处方

[0173] 1、片芯处方(以 1000 片计规格:4mg,以沙丁胺醇计)

[0174]

组成	用量
硫酸沙丁胺醇(以沙丁胺醇计)	4g
蔗糖	180g
微晶纤维素	40g
6%PVP K30 80%乙醇溶液	适量
硬脂酸镁	2g

[0175] 2、半透膜处方

[0176]

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

[0177] 3、薄膜包衣处方

	组成	用量
[0178]	胃溶型包衣粉	10g
	水	100ml

[0179] 二、制备工艺

[0180] 1、片芯制备：同实施例 1

[0181] 2、半透膜包衣液制备工艺

[0182] 称取处方量的乙基纤维素加入到乙醇中，搅拌至溶解后加入处方量的聚维酮搅拌至完全溶解，即得。

[0183] 3、包半透膜

[0184] 将压好的片剂置高效包衣机中包半透膜，增重至分别为 10.8%。

[0185] 4、热处理：同实施例 1

[0186] 5、打孔：同实施例 1

[0187] 6、薄膜衣包衣液制备工艺：同实施例 1

[0188] 7、包薄膜衣：同实施例 1

[0189] 三、释放度、含量测定及结果：

[0190] 测定方法：同实施例 1

[0191] 释放度及含量测定结果如表 11：

[0192] 表 11 实施例 6 释放度及含量测定结果

室温长期 放置时间	释放度 (%)			含量 (%)
	3h (25~50%)	6h (45~85%)	8h (>80%)	
[0193] 0 个月	33.5	73.9	98.7	100.1
6 个月	32.9	73.6	98.6	100.1
12 个月	33.4	73.9	98.9	100.4
24 个月	33.2	73.5	98.7	100.2

[0194] 结果表明，实施例 6 的硫酸沙丁胺醇（规格 4mg，以沙丁胺醇计）渗透泵控释片，在 30：18 的比例下，10.8% 的包衣增重下释放性能良好，并且长期放置基本没有老化现象。

[0195] 四、膜减重实验

[0196] 实验方法同实施例 1，结果见下表 12：

[0197] 表 12 室温长期放置后的膜减重结果

[0198]

室温长期 放置时间	膜减重百分比 (%)	
	1h	2h
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

[0199] 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。