

[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 200710039131.0

[51] Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/10 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 9 月 12 日

[11] 公开号 CN 101032473A

[22] 申请日 2007.4.5

[21] 申请号 200710039131.0

[71] 申请人 上海交通大学

地址 200240 上海市闵行区东川路 800 号

[72] 发明人 万钢俊 张悦粤 高 礼 李慧丽

[74] 专利代理机构 上海交达专利事务所

代理人 王锡麟 张宗明

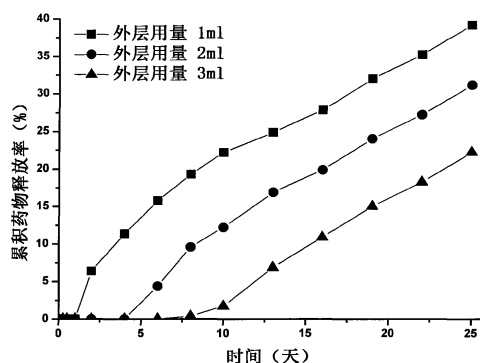
权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 1 页

[54] 发明名称

三明治型药物缓释膜及其制备方法

[57] 摘要

一种三明治型药物缓释膜，属于生物医药技术领域，其具有三明治型三层结构，包含的组分及其重量百分比分别为：普罗布考 4.5 ~ 22.1%、乙基纤维素 73.5 ~ 90.1%、增塑剂 4.4 ~ 4.5%。本发明还提供了该三明治型药物缓释膜的制备方法。本发明方法简单，制备的三明治型药物缓释膜膜体无色透明，柔韧性、机械强度高，无初期药物突释，药物释放速率比较平稳，符合零级释放。可以实现药物的滞后释放，滞后时间可控，符合临床治疗用药要求。



1、一种三明治型药物缓释膜，其特征在于，其具有三明治型三层结构，包含的组分及其重量百分比分别为：普罗布考 4.5~22.1%、乙基纤维素 73.5~90.1%、增塑剂 4.4~4.5%。

2、根据权利要求 1 所述的三明治型药物缓释膜，其特征是，所述的增塑剂为邻苯二甲酸二丁酯。

3、一种如权利要求 1 所述的三明治型药物缓释膜的制备方法，其特征在于，具体包括如下步骤：

(1) 将乙基纤维素和邻苯二甲酸二丁酯加入甲苯中，搅拌至乙基纤维素和增塑剂完全溶解，静止抽真空去除气泡，得到乙基纤维素—甲苯溶液；

(2) 在上述乙基纤维素—甲苯溶液中加入普罗布考，搅拌至普罗布考完全溶解，静止抽真空去除气泡，得到含药物的乙基纤维素—甲苯溶液；

(3) 将上述乙基纤维素—甲苯溶液浇铸于模具中，形成第一层不含药物的乙基纤维素空白膜，将该空白膜风干，再在该空白膜上浇铸一层上述含有药物的乙基纤维素—甲苯溶液，形成第二层含有药物的乙基纤维素膜，将该含有药物的膜风干，再在该含有药物的膜上浇铸一层上述乙基纤维素—甲苯溶液，形成第三层不含药物的乙基纤维素空白膜，将该空白膜风干后置于干燥器中保存，得到三明治型药物缓释膜。

4、根据权利要求 3 所述的三明治型药物缓释膜的制备方法，其特征是，步骤(1)中所述的乙基纤维素—甲苯溶液，其中乙基纤维素的重量百分比含量为 73.5~90.1%。

5、根据权利要求 3 或 4 所述的三明治型药物缓释膜的制备方法，其特征是，步骤(1)中所述的乙基纤维素，其分子量为 50000。

6、根据权利要求 3 所述的三明治型药物缓释膜的制备方法，其特征是，步骤(1)中所述的乙基纤维素—甲苯溶液，其中邻苯二甲酸二丁酯的重量百分比含量为 4.4~5.4%。

7、根据权利要求 3 所述的三明治型药物缓释膜的制备方法，其特征是，步骤(2)中所述的含药物的乙基纤维素—甲苯溶液，其中普罗布考的重量百分比

含量为 4.5~22.1%。

8、根据权利要求 3 所述的三明治型药物缓释膜的制备方法，其特征是，步骤（3）中所述的乙基纤维素—甲苯溶液，其浇铸量为 1~3ml。

9、根据权利要求 3 所述的三明治型药物缓释膜的制备方法，其特征是，步骤（3）中所述的含药物的乙基纤维素—甲苯溶液，其浇铸量为 3ml。

三明治型药物缓释膜及其制备方法

技术领域

本发明涉及的是一种医药技术领域药物缓释膜及其制备方法，具体涉及一种三明治型药物缓释膜及其制备方法。

背景技术

以介入微创手术为代表的心血管治疗是现代医学领域中快速发展的一种医疗手段，这种手术的优点是心肌缺血和冠心病等临床病症在手术后可立刻得到缓解，疗效显著；但传统的裸支架植入手术例中会有约 1/3 发生动脉的再狭窄。冠状动脉再狭窄的病理生理学是经典的损伤愈合反应的一种变异形式，由于球囊、斑块去除器械和支架等所致的血管壁损伤，启动了血栓形成、炎症反应、增殖和细胞外基质增生的过程，这些反应依次发生在术后数天、数周和数月并依次增加，这就需要依次对不同致病机制进行程序性用药。

普罗布考（丙丁酚，probucol，）主要作为降胆固醇及抗动脉粥样硬化药，对动脉粥样硬化有很好的预防和治疗作用，可针对再狭窄后期致病机制进行治疗，可制成片剂或胶囊服用，但口服吸收量不足 10%，因此有必要提高其生物利用度，通过介入手术等手段，可以将该药物放置于特定部位，在术后滞后一段时间再平稳释放出来，但这种方法会给病人带来更多痛苦。而通过将药物包裹后进行缓释，可以解决这些问题。

经对现有技术的文献检索发现，郭波红等在《广东药学》（2003 年第 13 卷第 1 期）发表的题为“乙基纤维素在缓控释制剂中的应用”的论文中，提出以，乙基纤维素作为制备缓释药物的材料，该材料具有限速、保护片芯、防潮、避光、矫味和增加流动性等作用，但其仍存在药物突释问题。

发明内容

本发明的目的在于克服现有技术中的不足，提供一种三明治型药物缓释膜及其制备方法，使其消除药物突释问题，实现对药物的滞后释放。

本发明是通过如下技术方案实现的,本发明的三明治型药物缓释膜具有三明治型三层结构,其包含的组分及其重量百分比含量分别为:普罗布考 4.5~22.1%、乙基纤维素 73.5~90.1%、增塑剂 4.4~5.4%。

所述的增塑剂为邻苯二甲酸二丁酯。

本发明的上述三明治型药物缓释膜的制备方法,具体包括如下步骤:

(1)将重量百分比为 73.5~90.1%、分子量为 50000 的乙基纤维素和 4.4~5.4%的邻苯二甲酸二丁酯加入甲苯中,磁力搅拌至完全溶解,静止抽真空去除气泡,得到乙基纤维素—甲苯溶液;

(2)在上述乙基纤维素—甲苯溶液中加入重量百分比为 4.5~22.1%的普罗布考,磁力搅拌至完全溶解,静止抽真空去除气泡,得到含有药物的乙基纤维素—甲苯溶液;

(3)将上述乙基纤维素—甲苯溶液浇铸于模具中,浇铸量为 1~3ml,形成第一层不含药物的乙基纤维素空白膜,将该空白膜风干,再在该空白膜上浇铸一层上述含有药物的乙基纤维素—甲苯溶液,浇铸量为 3ml,形成第二层含有药物的乙基纤维素膜,将该含有药物的膜风干,再在该含有药物的膜上浇铸一层上述乙基纤维素—甲苯溶液,浇铸量为 1~3ml,形成第三层不含药物的乙基纤维素空白膜,将该空白膜风干后置于干燥器中保存,得到三明治型药物缓释膜。

本发明的主要理论依据为:(1)冠状动脉再狭窄的病理生理学是经典的损伤愈合反应的一种变异形式,由于球囊、斑块去除器械和支架等所致的血管壁损伤,启动了血栓形成、炎症反应、增殖和细胞外基质增生的过程,这些反应依次发生在术后数天、数周和数月并依次增加,这就需要依次对不同致病机制进行程序性用药;(2)普罗布考对动脉粥样硬化有很好的预防和治疗作用,可用作防治再狭窄的后期药物,但口服吸收量小,需制备成缓、控释制剂以提高其生物利用度,同时需满足手术放入后药物滞后释放,以达到对再狭窄后期致病机制进行治疗的目的。

本发明的有益效果在于:(1)制备方法简单,膜体无色透明,柔韧性、机械强度好;(2)无初期药物突释;(3)药物释放速率比较平稳,用零级动力学方程进行拟合,拟合度达到 0.9989,符合零级释放;(4)实现了药物的滞后释放,

滞后时间可控，药物滞后释放时间可达 1-8 天。

附图说明

图 1 外层用量对本发明实施例的普罗布考体外释放的影响

具体实施方式

下面结合附图对本发明的实施例作详细说明：本实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施，给出了详细的实施方式和过程，但本发明的保护范围不限于下述的实施例。

实施例 1

一种三明治型药物缓释膜，包含的组分及其重量百分含量分别为：普罗布考 4.5%、乙基纤维素 90.1%、邻苯二甲酸二丁酯 5.4%。

该三明治型药物缓释膜的制备方法如下：

取 100mg 乙基纤维素、6mg 邻苯二甲酸二丁酯，将其加入 20ml 甲苯，室温下磁力搅拌至完全溶解，静止并抽真空去除气泡得乙基纤维素—甲苯溶液；再取 5mg 普罗布考加入该溶液中，室温下磁力搅拌至完全溶解，静止并抽真空去除气泡得含有药物的乙基纤维素—甲苯溶液；先在模具上浇铸 3ml 上述乙基纤维素—甲苯溶液，得到一层不含药物的乙基纤维素空白膜；膜风干后再在同一模具上浇铸 3ml 含有药物的乙基纤维素—甲苯溶液，得到第二层含有药物的乙基纤维素膜；膜风干后同第一层制法浇铸 3ml 上述乙基纤维素—甲苯溶液；膜风干后得到具有三明治三层结构的三明治型药物缓释膜。

实施例 2

一种三明治型药物缓释膜，包含的组分及其重量百分含量分别为：普罗布考 15.9%、乙基纤维素 79.3%、增塑剂 4.8%。

该三明治型药物缓释膜的制备方法如下：

除含有药物的乙基纤维素—甲苯溶液制备时是取 20mg 普罗布考加入乙基纤维素—甲苯溶液外，其余与实施例 1 相同。

实施例 3

一种三明治型药物缓释膜，包含的组分及其重量百分含量分别为：普罗布考 22.1%、乙基纤维素 73.5%、增塑剂 4.4%。

该三明治型药物缓释膜的制备方法如下：

除含有药物的乙基纤维素—甲苯溶液制备时是取 30mg 普罗布考加入乙基纤维素—甲苯溶液外，其余与实施例 1 相同。

实施例 4

一种三明治型药物缓释膜，包含的组分及其重量百分含量分别为：普罗布考 10.6%、乙基纤维素 84.5%、增塑剂 4.9%。

该三明治型药物缓释膜的制备方法如下：

取 100mg 乙基纤维素、6mg 邻苯二甲酸二丁酯，将其加入 20ml 甲苯，室温下磁力搅拌至完全溶解，静止并抽真空去除气泡得乙基纤维素—甲苯溶液；再取 5mg 普罗布考加入乙基纤维素—甲苯溶液，室温下磁力搅拌至完全溶解，静止并抽真空去除气泡得含有药物的乙基纤维素—甲苯溶液；先在模具上浇铸 1ml 乙基纤维素—甲苯溶液，得到一层不含药物的乙基纤维素空白膜；膜风干后再在同一模具上浇铸 3ml 含有药物的乙基纤维素—甲苯溶液，得到第二层含有药物的乙基纤维素膜；膜风干后同第一层制法浇铸 1ml 乙基纤维素—甲苯溶液；膜风干后得到具有三明治三层结构的三明治型药物缓释膜。

实施例 5

一种三明治型药物缓释膜，包含的组分及其重量百分含量分别为：普罗布考 7.4%、乙基纤维素 87.5%、增塑剂 5.1%。

该三明治型药物缓释膜的制备方法如下：

本实施例中所有溶液的配制同实施例 4，先在模具上浇铸 2ml 乙基纤维素—甲苯溶液，得到一层不含药物的乙基纤维素空白膜；膜风干后再在同一模具上浇铸 3ml 含有药物的乙基纤维素—甲苯溶液，得到第二层含有药物的乙基纤维素膜；膜风干后同第一层制法浇铸 2ml 乙基纤维素—甲苯溶液；膜风干后得到具有三明治三层结构的三明治型药物缓释膜。

实施例 6

一种三明治型药物缓释膜，包含的组分及其重量百分含量分别为：普罗布考 4.8%、乙基纤维素 89.9%、增塑剂 5.3%。

该三明治型药物缓释膜的制备方法如下：

本实施例中所有溶液的配制同实施例 4，先在模具上浇铸 3ml 乙基纤维素—甲苯溶液，得到一层不含药物的乙基纤维素空白膜；膜风干后再在同一模具上浇铸 3ml 含有药物的乙基纤维素—甲苯溶液，得到第二层含有药物的乙基纤维素膜；膜风干后同第一层制法浇铸 3ml 乙基纤维素—甲苯溶液；膜风干后得到具有三明治三层结构的三明治型药物缓释膜。

将实施例 4、5、6 中以不同外层浇铸用量制备的三明治型药物缓释膜置于盛有 5ml 磷酸盐缓冲溶液（PBS，pH7.4）的试管中，在 37℃恒温下磁力搅拌，每隔一定时间将试管中的悬浮液在室温下超速离心 30min，取出 3ml 上层清液，同时补充 3ml 新鲜溶液。在药物最大吸收波长处测定吸光度，代入标准曲线方程，计算各时间点的药物浓度，绘制出药物体外累积释放曲线，如图 1 所示。随着外层浇铸用量的增加，药物的时滞时间明显延长，充分体现了药物滞后释放时间的可控性。

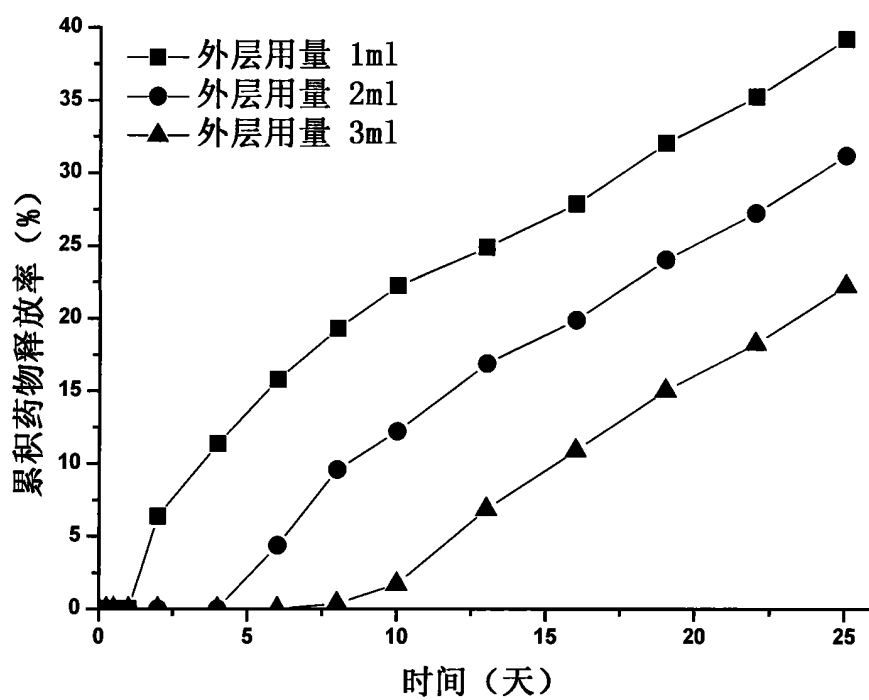


图 1