



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1692906 B

(45) 授权公告日 2010. 11. 10

(21) 申请号 200510045951. 1

代化 / 药物生产技术 4 2. 2002, 4(2), 53-57.

(22) 申请日 2005. 03. 01

审查员 姚张欢

(73) 专利权人 沈阳药科大学

地址 110015 辽宁省沈阳市沈河区文化路
103 号

(72) 发明人 潘卫三 李伟 聂淑芳 郭宏
欧阳德方 张志宏 杜生妮

(51) Int. Cl.

A61K 9/22(2006. 01)

A61K 31/4422(2006. 01)

A61P 9/12(2006. 01)

(56) 对比文件

US 20040111080 A1, 2004. 06. 10, 全文.

CN 2587413 Y, 2003. 11. 26, 全文.

甘勇, 潘卫三, 张汝华. 难溶性药物渗透泵
型控释制剂的研究进展. 世界科学技术 - 中药现

权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 1 页

(54) 发明名称

双面打孔的单室双层渗透泵控释系统

(57) 摘要

本发明涉及一种双面打孔的单室双层渗透泵控释系统, 该系统包括一个由助推层和含有药理活性物质的含药层所构成的芯体, 芯体包有半透性衣膜, 在系统两面中心或中心附近的包衣膜上各打有一个小孔。其优点是在生产中的打孔过程中不需要颜色识别装置、不需要加入颜料, 从而降低了成本、简化了工艺。更重要的是, 防止了由于识别错误所发生的误打现象, 消除了由于识别错误而给使用该装置的患者带来的发生严重副作用的风险。该系统适用于难溶性药物的口服给药, 该系统可以使所述的药理活性物质基本上以零级释放。

1. 一种双面打孔的单室双层渗透泵控释片,其中包括一个由助推层(4)和含有药理活性物质的含药层(3)所构成的芯体,其特征在于:所述芯体包有半透性衣膜(2),在控释片两面的包衣膜上各打有一个小孔,分别为含药层衣膜小孔(1)和助推层衣膜小孔(5),其由以下成分制成,成分按片芯重量百分比计算:

含药层:

格列吡嗪	3.0%
分子量 10 万的聚氧乙烯	53.3%
硬脂酸镁	适量
5%聚维酮 K30 乙醇溶液	适量

助推层:

分子量 700 的聚氧乙烯	27.4%
羟丙甲纤维素	1.4%
氯化钠	10.1%
聚维酮 K30	2.8%
硬脂酸镁	适量
5%聚维酮 K30 乙醇溶液	适量

包衣层,半透膜包衣液组成:

醋酸纤维素	96.5%
聚乙二醇 4000	3.5%
丙酮:水	95:5(v/v)。

2. 一种双面打孔的单室双层渗透泵控释片,其中包括一个由助推层(4)和含有药理活性物质的含药层(3)所构成的芯体,其特征在于:所述芯体包有半透性衣膜(2),在控释片两面的包衣膜上各打有一个小孔,分别为含药层衣膜小孔(1)和助推层衣膜小孔(5),其由以下成分制成,成分按片芯重量百分比计算:

含药层:

长春西汀	5.2%
分子量 10 万的聚氧乙烯	50.4%
硬脂酸镁	适量
10%聚维酮 K30 乙醇溶液	适量

助推层:

分子量 700 万的聚氧乙烯	25.3%
羟丙甲纤维素	3.9%
氯化钠	9.7%
聚维酮 K30	4.1%
硬脂酸镁	适量
10%聚维酮 K30 乙醇溶液	适量

包衣层,半透膜包衣液组成:

醋酸纤维素	93.5%
聚乙二醇 4000	6.5%

丙酮：水

97 : 3 (v/v)。

双面打孔的单室双层渗透泵控释系统

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,确切地说它是一种双面打孔的单室双层渗透泵控释系统。该单室双层渗透泵控释系统包括一个由助推层和含有药理活性物质的含药层所构成的芯体,所述芯体包有半透性衣膜,在系统两面中心或中心附近的包衣膜上各打有一个小孔。

背景技术

[0002] 单室双层渗透泵控释系统的目的是使难溶性药物能够以基本接近零级的释放速率释放药物,以降低和延迟药物的血浆峰浓度,同时不影响供药量。由于降低了血浆峰浓度,从而可以减少不希望的副作用。同时,由于延迟了血浆药物的峰浓度、延长了处于治疗浓度以上的血浆药物浓度的时间,所以可以将给药频率降至每天给药两次甚至一次,从而提高病人的顺应性。单室双层渗透泵控释系统的另一个优点是释药行为不受胃肠道条件的影响。

[0003] 目前人们所熟知的单室双层渗透泵控释系统是由构成片心或胶囊内容物的含药层、助推层、包裹在片心或胶囊内容物外部的半透性衣膜以及靠近含药层一面衣膜上的释药小孔组成的。当单室双层渗透泵控释系统接触生物介质时,生物介质中的水透过半透性衣膜进入单室双层渗透泵系统内部,使片心或胶囊内容物水化,其中含药层形成均一的溶液或混悬液,助推层膨胀,从而将药物从半透性衣膜的释药小孔中推出。此种仅在靠近含药层的半透性衣膜上打孔的单室双层渗透泵控释系统必须给含药层和助推层分别赋予不同的颜色,从而能够在生产的过程中借助一种颜色识别装置,将单室双层渗透泵控释系统的含药层识别出,然后在靠近含药层的半透性衣膜上打孔。

[0004] 此种单室双层渗透泵控释系统具有一些缺点。首先,颜色识别装置的使用,不仅增加了单室双层渗透泵控释系统生产的设备成本,更为重要的是,在生产过程中可能发生误打现象,即由于颜色识别错误,没有在靠近含药层的半透性衣膜上打孔,而在靠近助推层的半透性衣膜上打孔,其结果是渗透泵控释系统的成品率降低,更为重要的是,一旦这种因颜色识别错误而误打的单室双层渗透泵控释系统被患者服用,将会导致单室双层渗透泵控释系统在服用后不能释药,进而可能因片心过度膨胀而导致半透性衣膜破裂,造成大量药物的突释,从而给患者在使用过程中带来严重副作用的隐患。其次,为了给含药层和助推层赋予不同的颜色,通常要向片心的一层中加入颜料(一些本身就带有颜色的药物有时不需要加入颜料)。颜料本身没有药理作用,颜料的加入不但提高了生产的成本,同时也使生产工艺更加烦琐,更重要的是,由于渗透泵控释系统的包衣材料通常是醋酸纤维素或乙基纤维素等纤维素类物质,在打孔前的干燥过程中包衣膜会发白,很大程度上掩盖片心的颜色,故而即使使用颜料仍然有很高的误打比率。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种双面打孔的单室双层渗透泵控释系统,其中包括一个由助推层和含有药理活性物质的含药层所构成的芯体,所述芯体包有半透性衣膜,在系统两面中心或中心附近的包衣膜上各打有一个小孔。当该单室双层渗透泵控释系统接触生物介

质时,生物介质中的水透过半透性衣膜进入单室双层渗透泵控释系统内部,使片心水化,其中含药层形成均一的溶液或混悬液,助推层膨胀,由于含药层形成的溶液或混悬液粘度相对较低,而助推层的粘度很高甚至形成粘弹性物质,故而在释药过程中助推层不流出包衣膜外或极少流出包衣膜外,从而不改变单室双层渗透泵的释药行为。与已知的单室双层渗透泵控释系统相比,该单室双层渗透泵控释系统可以不向片心中加入颜料,在生产过程中也不需要使用颜色识别装置,并且不改变现有单室双层渗透泵控释系统的释药行为,从而在保证单室双层渗透泵控释系统释药行为不变的前提下降低了单室双层渗透泵控释系统的生产成本、简化了单室双层渗透泵控释系统的生产工艺、提高了单室双层渗透泵控释系统的成品率,更重要的是,避免了患者在使用该种单室双层渗透泵控释系统时所冒的由于误打而带来的发生严重副作用的风险。

[0006] 下面详细介绍本发明

[0007] 包衣

[0008] 用于本发明包衣的物质应该是具有良好成膜性、能形成水不溶性半透性衣膜的聚合物。适用的物质有非溶胀性的纤维素纤维素衍生物,如醋酸纤维素、乙基纤维素等。包衣中最好含有增塑剂,其用量可以是用于包衣的聚合物重量的 1-60%,最好是 10-50%,适用的增塑剂如聚乙二醇。

[0009] 芯体

[0010] 用于构成本发明芯体的物质主要是能够吸水膨胀的高分子物质,如各种分子量的聚氧乙烯、羟丙甲纤维素、阿拉伯胶、聚维酮等,芯体中还可以含有糖和 / 或盐作为渗透压促进剂,适用的糖和 / 或盐的例子有葡萄糖、乳糖、蔗糖、氯化钠、氯化钾。

[0011] 打孔

[0012] 本发明所涉及单室双层渗透泵系统的孔可以用激光或机械的方式打孔。

[0013] 药理活性物质

[0014] 本发明的药理活性物质可以是任何适用于单室双层渗透泵控释系统的难溶性物质,适用的药理活性物质几乎包括所有的可用于治疗的难溶性物质,例如抗心律失常药、血管舒张药、抗高血压药、口服抗糖尿病药、抗风湿药、消炎药等。

[0015] 药理活性物质的实例有盐酸尼卡地平、尼索地平、硝苯地平、氨氯地平、尼莫地平、尼群地平、格列吡嗪、格列齐特、双氯芬酸钠、美洛昔康、吡罗昔康、长春西汀等。

附图说明

[0016] 下面结合附图和实施例对本发明进一步说明。

[0017] 图 1 是双面打孔单室双层渗透泵控释系统第一、第三、第四、第五、第六、第七个实施例的纵剖面构造图

[0018] 图 2 是双面打孔单室双层渗透泵控释系统第二个实施例的纵剖面构造图

[0019] 图中 :1. 含药层衣膜小孔, 2. 半透性衣膜, 3. 含药层, 4. 助推层。5. 助推层衣膜小孔

具体实施方式

[0020] 实施例 1 :

[0021] 在图 1 所示实施例 1 中,含药层 (3) 与助推层 (4) 共同构成单室双层渗透泵片的片心,外面包一层半透性衣膜 (2),于单室双层渗透泵片的两面各打一个小孔 (4、5)。

[0022] 实施例 2:

[0023] 在图 2 所示实施例 2 中,含药层 (3) 与助推层 (4) 共同构成单室双层渗透泵胶囊的囊心物,外面包一层半透性衣膜 (2),于单室双层渗透泵胶囊的两面各打一个小孔 (4、5)

[0024] 实施例 3:

[0025] 盐酸尼卡地平单室双层渗透泵控释片

[0026] 如图 1 所示实施例 3 中,含药层 (3) 与助推层 (4) 共同构成单室双层渗透泵片的片心,外面包一层半透性衣膜 (2),于盐酸尼卡地平单室双层渗透泵片的两面各打一个小孔 (4、5)。本实施 3 例含如下成分 (组成按片心重量百分比计算)

[0027] 含药层:

[0028]	盐酸尼卡地平	14.2%
[0029]	聚氧乙烯 N80	31.7%
[0030]	泊洛沙姆	10.7%
[0031]	滑石粉	适量
[0032]	硬脂酸镁	适量
[0033]	10%聚维酮 K30 乙醇溶液	适量

[0034] 助推层:

[0035]	聚氧乙烯 WSR303	24.5%
[0036]	羟丙甲纤维素	1.2%
[0037]	氯化钠	3.6%
[0038]	聚维酮	10.7%
[0039]	硬脂酸镁	适量
[0040]	10%聚维酮 K30 乙醇溶液	适量

[0041] 包衣层:

[0042] 半透膜包衣液组成 (每 1000 片用)

[0043]	醋酸纤维素	98.5%
[0044]	聚乙二醇 (PEG4000)	1.5%
[0045]	丙酮:水	97:3(v/v)

[0046] 防潮包衣液组成 (每 1000 片用)

[0047]	羟丙甲纤维素	15g
[0048]	1,2-丙二醇	10ml
[0049]	滑石粉	10g

[0050] 二氧化钛 10g

[0051] 乙醇:水 500ml

[0052] 实施例 4

[0053] 尼索地平单室双层渗透泵控释片

[0054] 如图 1 所示实施例 4 中,含药层 (3) 与助推层 (4) 共同构成单室双层渗透泵片的片芯,外面包一层半透性衣膜 (2),于尼索地平单室双层渗透泵片的两面各打一个小孔 (4、

5)。本实施 4 例含如下成分（组成按片心重量百分比计算）

[0055]	含药层：	
[0056]	尼索地平	5.5%
[0057]	聚氧乙烯（分子量 10 万）	50.0%
[0058]	硬脂酸镁	适量
[0059]	10%聚维酮 K30 乙醇溶液	适量
[0060]	助推层：	
[0061]	聚氧乙烯（分子量 700 万）	27.8%
[0062]	羟丙甲纤维素	1.4%
[0063]	氯化钠	11.1%
[0064]	聚维酮（K30）	2.8%
[0065]	硬脂酸镁	适量
[0066]	10%聚维酮 K30 乙醇溶液	适量
[0067]	包衣层：	
[0068]	半透膜包衣液组成	
[0069]	醋酸纤维素	96.5%
[0070]	聚乙二醇 4000	3.5%
[0071]	丙酮：水	97：3(v/v)
[0072]	防潮包衣液组成（每 1000 片用）	
[0073]	羟丙甲纤维素	15g
[0074]	1,2-丙二醇	10ml
[0075]	滑石粉	10g
[0076]	二氧化钛	10g
[0077]	乙醇：水	500ml

[0078] 实施例 5

[0079] 格列齐特单室双层渗透泵控释片

[0080] 如图 1 所示实施例 5 中，含药层 (3) 与助推层 (4) 共同构成单室双层渗透泵片的片心，外面包一层半透性衣膜 (2)，于格列齐特单室双层渗透泵片的两面各打一个小孔 (4、5)。本实施 5 例含如下成分（组成按片心重量百分比计算）

[0081]	含药层：	
[0082]	格列齐特	10.7%
[0083]	聚氧乙烯 N10	40.2%
[0084]	羟丙甲纤维素	6.4%
[0085]	滑石粉	适量
[0086]	硬脂酸镁	适量
[0087]	10%聚维酮 K30 乙醇溶液	适量
[0088]	助推层：	
[0089]	聚氧乙烯 WSR303	22.3%
[0090]	羟丙甲纤维素	3.4%

- [0091] 氯化钠 3.6%
- [0092] 聚维酮 9.6%
- [0093] 硬脂酸镁 适量
- [0094] 10%聚维酮 K30 乙醇溶液 适量
- [0095] 包衣层：
- [0096] 半透膜包衣液组成（每 1000 片用）
- [0097] 醋酸纤维素 91.7%
- [0098] 聚乙二醇 (PEG4000) 8.3%
- [0099] 丙酮：水 95 : 5(v/v)
- [0100] 实施例 6
- [0101] 格列吡嗪单室双层渗透泵控释片
- [0102] 如图 1 所示实施例 6 中,含药层 (3) 与助推层 (4) 共同构成单室双层渗透泵片的片心,外面包一层半透性衣膜 (2),于格列吡嗪单室双层渗透泵片的两面各打一个小孔 (4、5)。本实施 6 例含如下成分（组成按片心重量百分比计算）
- [0103] 格列吡嗪 3.0%
- [0104] 聚氧乙烯（分子量 10 万） 53.3%
- [0105] 硬脂酸镁 适量
- [0106] 5%聚维酮 K30 乙醇溶液 适量
- [0107] 助推层：
- [0108] 聚氧乙烯（分子量 700 万） 27.4%
- [0109] 羟丙甲纤维素 1.4%
- [0110] 氯化钠 10.1%
- [0111] 聚维酮 (K30) 2.8%
- [0112] 硬脂酸镁 适量
- [0113] 5%聚维酮 K30 乙醇溶液 适量
- [0114] 包衣层：
- [0115] 半透膜包衣液组成
- [0116] 醋酸纤维素 96.5%
- [0117] 聚乙二醇 4000 3.5%
- [0118] 丙酮：水 95 : 5(v/v)
- [0119] 实施例 7
- [0120] 长春西汀单室双层渗透泵控释片
- [0121] 如图 1 所示实施例 7 中,含药层 (3) 与助推层 (4) 共同构成单室双层渗透泵片的片芯,外面包一层半透性衣膜 (2),于长春西汀单室双层渗透泵片的两面各打一个小孔 (4、5)。本实施 7 例含如下成分（组成按片心重量百分比计算）
- [0122] 含药层：
- [0123] 长春西汀 5.2%
- [0124] 聚氧乙烯（分子量 10 万） 50.4%
- [0125] 硬脂酸镁 适量

[0126]	10%聚维酮 K30 乙醇溶液	适量
[0127]	助推层：	
[0128]	聚氧乙烯（分子量 700 万）	25.3%
[0129]	羟丙甲纤维素	3.9%
[0130]	氯化钠	9.7%
[0131]	聚维酮（K30）	4.1%
[0132]	硬脂酸镁	适量
[0133]	10%聚维酮 K30 乙醇溶液	适量
[0134]	包衣层：	
[0135]	半透膜包衣液组成	
[0136]	醋酸纤维素	93.5%
[0137]	聚乙二醇 4000	6.5%
[0138]	丙酮：水	97 : 3(v/v)

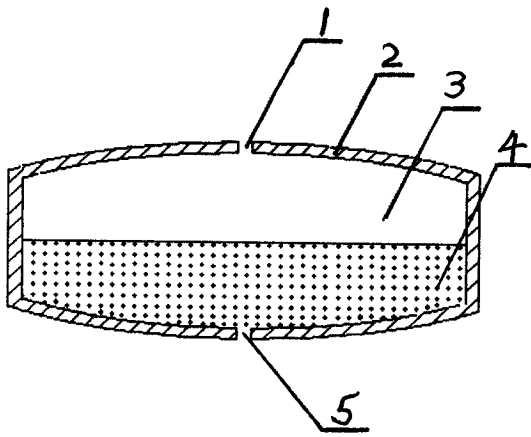


图 1

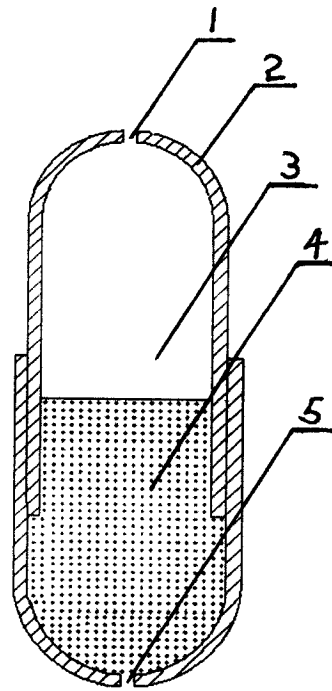


图 2