

[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 200710128956. X

[51] Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61K 31/366 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 1 月 28 日

[11] 公开号 CN 101352425A

[22] 申请日 2007.7.27

[21] 申请号 200710128956. X

[71] 申请人 鲁南制药集团股份有限公司

地址 276005 山东省临沂市红旗路 209 号

[72] 发明人 赵志全 刘全志 牛 童 杨文斌

权利要求书 3 页 说明书 17 页 附图 6 页

[54] 发明名称

一种复方渗透泵控释制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供一种新的治疗高脂血症的渗透泵控释药物组合物及其制备方法，其中一种为烟酸类药物，如阿昔莫司，另一种药物为他汀类药物，如辛伐他汀。其中烟酸类药物如阿昔莫司为控释部分，他汀类如辛伐他汀为速释部分；或者阿昔莫司和辛伐他汀均为控释部分。本发明的复方渗透泵制剂的优点是作用全面、毒副作用低和使用方便。

1. 一种含烟酸类药物和一种他汀类药物的渗透泵控释制剂，其特征在于，具有下述组成：

(1) 由烟酸类药物和渗透促进剂、填充剂、润滑剂制成片芯，及一层含有成膜材料、增塑剂和致孔剂的半渗透性质的薄膜包衣，和他汀类药物与粘合剂组成的薄膜衣；

或(2) 由烟酸类药物、他汀类药物、渗透促进剂，填充剂，润滑剂组成的片芯，及一层含有成膜材料、增塑剂和致孔剂的半渗透性质的薄膜包衣；

或(3) 由含烟酸类药物层、含他汀类药物层及隔离层组成的三层片芯，片芯中同时还包括渗透促进剂，填充剂，润滑剂，片芯的两表面曲率不同，其中烟酸类药物层表面为曲率较大，他汀类药物层表面曲率较小，及一层含有成膜材料、增塑剂和致孔剂的半渗透性质的薄膜包衣，和/或由高分子材料组成的隔离薄膜衣组成；

上述半渗透性质的薄膜包衣一侧或两侧开有释药小孔，或通过半透包衣膜中的致孔剂遇水溶解形成微孔，药物从小孔或微孔中释放。

2. 权利要求1所述的控释制剂，其特征在于，所述的药物活性成分一种是烟酸类药物，一种为他汀类药物，其烟酸类药物与他汀类药物的比例从5:1~100:1。
3. 权利要求1所述的控释制剂，其特征在于，所述烟酸类药物为阿昔莫司，他汀类药物为辛伐他汀，其比例5:1~50:1。
4. 权利要求1所述的控释制剂，其特征在于，所述的烟酸类药物为阿昔莫司，他汀类药物为辛伐他汀，其比例从10:1~30:1。
5. 权利要求1所述的控释制剂，其特征在于，所述的渗透促进剂选自低分子糖类包括蔗糖、山梨醇、甘露醇、葡萄糖、乳糖、果糖和无机盐类包括氯化钠、氯化钾、硫酸镁、硫酸钾、硫酸钠之一种或多种。
6. 权利要求1所述的控释制剂，其特征在于，所述的填充剂包括乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙、粉状纤维素或上述材料的混合物。
7. 权利要求1所述的控释制剂，其特征在于，片芯的粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮，羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素或上述材料的混合物。

8. 权利要求 1 所述的控释制剂, 其特征在于, 片芯的润湿剂为水、乙醇或上述材料的混合溶液。
9. 权利要求 1 所述的控释制剂, 其特征在于, 片芯的润滑剂为硬脂酸镁、滑石粉、硬脂酸、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、硬脂酸富马酸钠或上述材料的混合物。
10. 权利要求 1 所述的控释制剂, 其特征在于, 半透膜包括成膜材料、增塑剂、致孔剂。
11. 权利要求 10 所述的控释制剂, 其特征在于, 成膜材料包括醋酸纤维素、乙基纤维素、丙烯酸树脂类、醋酸纤维素醋酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯、聚乙烯醇或上述材料的混合物。
12. 权利要求 10 所述的控释制剂, 其特征在于, 增塑剂主要包括甘油, 丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸酯或上述材料的混合物。
13. 权利要求 10 所述的控释制剂, 其特征在于, 致孔剂包括甘油、丙二醇、聚乙二醇、蔗糖、甘露醇、山梨醇、乳糖、氯化钠、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素, 聚乙烯吡咯烷酮等可溶性物质或上述材料的混合物。
14. 权利要求 1 所述的控释制剂, 其特征在于, 他汀类药物与粘合剂组成的薄膜衣层包括他汀类药物、粘合剂、润滑剂、助溶剂。
15. 权利要求 14 所述的控释制剂, 其特征在于, 他汀类药物与黏合剂的比例从 1:0.1~1:10。
16. 权利要求 15 所述的控释制剂, 其特征在于, 他汀类药物与黏合剂的比例优选为 1:0.5~1:3。
17. 权利要求 14 所述的控释制剂, 其特征在于, 粘合剂包括聚乙烯吡咯烷酮, 羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素或上述材料的混合物。
18. 权利要求 14 所述的控释制剂, 其特征在于, 润滑剂包括硬脂酸镁、滑石粉 PEG、硬脂酸、富马酸钠或上述材料的混合物。
19. 权利要求 14 所述的控释制剂, 其特征在于, 助溶剂包括十二烷基硫酸钠、Tween-80 或上述材料的混合物。
20. 权利要求 1 所述的控释制剂, 其特征在于, 所述的隔离薄膜衣层包括欧巴代。

21. 权利要求 1 所述的控释制剂的制备方法, 其特征在于, 半透膜厚度控制在 0.05mm ~ 0.30mm, 包衣完毕后将包衣片置于干燥箱中干燥, 然后在包衣片上用激光单面打一个直径为 0.4mm ~ 1.2mm 的释药小孔。
22. 权利要求 1 所述的控释制剂, 阿昔莫司和辛伐他汀均在渗透泵内作为控释部分, 其特征在于, 为双速释放渗透泵制剂, 应用激光打孔机将进行双面打孔, 阿昔莫司面孔径为 0.4-1.0mm, 辛伐他汀面孔径为 0.5-1.5mm。
23. 权利要求 21 所述的阿昔莫司和辛伐他汀复方的渗透泵制剂, 其特征在于, 阿昔莫司面孔径为 0.5mm, 辛伐他汀面孔径为 0.8mm。
24. 权利要求 21 或 22 任一所述的阿昔莫司和辛伐他汀复方的渗透泵制剂, 其特征在于, 片芯两面具有不同的曲率。
25. 权利要求 21 或 22 任一所述的阿昔莫司和辛伐他汀复方的渗透泵制剂的制备方法, 其特征在于, 片芯采用三层压片机压片, 下冲为深凹型冲, 为阿昔莫司部分, 上层为浅凹型冲, 为辛伐他汀部分。
26. 权利要求 1 所述的渗透泵制剂, 其特征在于, 对于微孔型渗透泵, 致孔剂为包衣膜重量的 10% ~ 50%, 半透膜为片芯重量的 3% ~ 15%。
27. 权利要求 26 所述的渗透泵制剂, 其特征在于, 对于微孔型渗透泵, 致孔剂为包衣膜重量的比例优选为 35% ~ 45%, 半透膜为片芯重量的比例优选为 5% ~ 8%。
28. 权利要求 1 所述的渗透泵制剂, 其特征在于, 对于激光打孔型渗透泵, 致孔剂为包衣膜重量的 5% ~ 45%, 半透膜为片芯重量的 3% ~ 15%。
29. 权利要求 28 所述的渗透泵制剂, 其特征在于, 对于激光打孔型渗透泵, 致孔剂为包衣膜重量的比例优选为 15% ~ 35%, 半透膜为片芯重量的比例优选为 5% ~ 8%。

一种复方渗透泵控释制剂及其制备方法

技术领域

本发明属于药物领域，涉及一种含烟酸类药物和一种他汀类药物的渗透泵控释制剂及其制备方法，尤其是含有阿昔莫司和辛伐他汀的复方渗透泵控释制剂及其制备方法。

背景技术

随着医药科学的不断发展，人们认识到胆固醇、脂肪等含量过高是发生心血管疾病的基本病因，高血脂是发生冠心病及高血压的主要危险因素。因此，人们开始把血脂调节药的开发作为防治心血管疾病的重点。自 20 世纪 80 年代末起，降血脂药物大量推出，其中他汀类药物受到人们好评，其临床疗效之佳是其它各类调节血脂药物所不能相比的。十多年来，几个国际大规模冠心病防治试验的完成，证实他汀类药物可以降低冠心病的发病率和死亡率，而且能使已经形成的动脉粥样硬化斑块发展减缓，甚至减退，从而打破了冠心病不可逆转的传统观念，由“他汀”引发的一场血脂革命正在全球兴起。目前，医药界对调脂药在防治心血管疾病方面的作用充满信心，调脂疗法将成为 21 世纪预防心血管疾病的主要方法。

辛伐他汀为第二代他汀类调脂药物，本品本身无活性，口服吸收后的水解产物在体内竞争性地抑制胆固醇合成过程中的限速酶羟甲戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶。辛伐他汀 (simvastatin) 是国内外进行了广泛研究并已在多国上市的羟甲戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂，使胆固醇的合成减少，也使低密度脂蛋白受体合成增加，主要作用部位在肝脏，结果使血胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平降低，中度降低血清甘油三酯水平和增高血清高密度脂蛋白水平，由此可有效预防动脉粥样硬化和冠心病。

阿昔莫司 (Acipimox) 是一种人工合成的烟酸衍生物，能抑制脂肪组织的分解，减少游离脂肪酸自脂肪组织释放，从而降低甘油三酯 (TG) 在肝脏中的合成，并通过抑制 VLDL 和低密度脂蛋白 LDL 的合成，使血清中 TG 和总胆固醇 (TC) 的浓度下降。本品还可抑制肝脏脂肪酶的活性，减少高密度脂蛋白 (HDL) 的分解。该药口服吸收迅速，药后 2 小

时内血药浓度即达峰值，半衰期为 2 小时。该药不与血浆蛋白结合，不被代谢，主要以原形经尿排出。在临床上，阿昔莫司可有效治疗高甘油三酯症（W 型）、高胆固醇血症（Ifa 型）及高甘油三酯合并高胆固醇血症（Iib 型），是一种安全、有效、耐受性好的调血脂药。

目前，该领域的研究趋势是将两种不同作用机制的调血脂药制成复方制剂，从而使降脂作用更加全面，同时还可发挥协同作用，增强疗效，减少毒副作用。美国专利 US526030SA 公开了 HMG-COA 还原酶抑制剂普伐他汀和烟酸及其衍生物的组合，具体公开了规格为普伐他汀 5mg、10 mg、20 mg、40 mg 和阿昔莫司 750mg 的组合物的制备，但没有公开其有益效果及最佳配比的药理实验数据。中国专利申请 CN1425374A 公开了阿昔莫司和洛伐他汀组合物，公开的比例是阿昔莫司和洛伐他汀的重量比为 25~50:1，优选的比例是 25:1 或 37.5:1，但没有涉及阿昔莫司和辛伐他汀复方的最佳配比及相应药理实验数据。

渗透泵技术从 20 世纪 70 年代问世以来，一直是控制给药载体的典范，美国 Alza 公司于 1970 年首先开发了渗透泵片，将这类制剂定名为 OROS®系统或 OROS™技术。自 1983 年以来已有十多个产品上市，例如哌唑嗪、甲磺酸多沙唑嗪、维拉帕米、盐酸哌甲酯、依拉地平、硝苯地平、盐酸伪麻黄碱、硫酸沙丁胺醇、卡马西平、溴苯那敏、依那普利、地尔硫、他克林等药物的口服渗透泵制剂，多为一天用药一次的产品。渗透泵片在体内释药的最大特点，除均匀恒定外，其释药速率不受胃肠道可变因素如蠕动、pH、胃排空时间等的影响，而且适用于制备各种溶解度的药物，是迄今为止口服控释制剂中最为理想的一种。

发明内容

本发明的目的是通过一系列科学的处方设计，提供一种新的治疗高脂血症的渗透泵控释药物组合物，其优点是作用全面、毒副作用低和使用方便。本药物含有特定比例的烟酸类和他汀类药物，例如阿昔莫司和辛伐他汀，由于两药作用机制不同，组成组合物后降脂作用将更加全面，并且两药合用有协同作用，其降脂作用明显优于相同剂量的单方；此外，通过合理选择组合物中辛伐他汀的用量，使组合物在有效降低血脂水平的同时又无明显的毒副作用。更重要的，通过动物实验研究，我们发现应用本发明提供的渗透泵制备方法所制备的渗透泵控释片，在预防和治疗家兔的动脉粥样硬化斑块过程中，体现出意想不到的药效学作用。同时本组合物一日只需用药一次，用药方便，这将大大提高患者的顺应性。

所述烟酸类药物与他汀类药物的比例从 5:1~100:1，其中烟酸类药物为阿昔莫司，他汀类药物为辛伐他汀，其比例从 5:1~100:1，优选为 5:1~50:1，最优选 10:1~30:1。

由于复方制剂设计为一天给药一次，阿昔莫司的半衰期较短，仅为 2h，其最小有效血

药浓度为 0.2ug/ml。普通的速释制剂很难在给药间隔内维持有效的血药浓度，难以使复方药物产生更好的协同作用，采用渗透泵控释技术，使服药后药物在胃肠道平稳的释放出来，药物从渗透泵的释放速度使药物吸收的限速步骤，被肠道吸收，维持稳定的血药浓度，在一次给药的绝大多数时间内，使阿昔莫司和他汀类药物产生良好的协同作用。

辛伐他汀消除半衰期约 2~3h，稍长于阿昔莫司，文献报道，辛伐他汀为前药，其代谢产物在体内仍然有活性，因此采用了阿昔莫司在渗透泵内（控释部分）和辛伐他汀在半透膜外形成速释部分的双速释放（附图 1，2）和辛伐他汀和阿昔莫司均包裹在半透膜中的设计方案（附图 3，4），另外还采用的三层片芯的不对称双室双速释放设计（附图 5，6）。

为达到上述目的，本发明人在渗透泵技术上采用了单室渗透泵、双室渗透泵及微孔渗透泵技术，极大的丰富了剂型的选择空间。具有下述三种形式：

（1）由烟酸类药物和渗透促进剂、填充剂、润滑剂制成片芯，及一层含有高分子成膜材料、增塑剂和致孔剂的半渗透性质的薄膜包衣，和他汀类药物与粘合剂组成的薄膜衣；

或（2）由烟酸类药物、他汀类药物、渗透促进剂，填充剂，润滑剂组成的片芯，及一层含有高分子成膜材料、增塑剂和致孔剂的半渗透性质的薄膜包衣；

或（3）由含烟酸类药物层、含他汀类药物层及隔离层组成的三层片芯，片芯中同时还包括渗透促进剂，填充剂，润滑剂，片芯的两表面曲率不同，其中烟酸类药物层表面为曲率较大，他汀类药物层表面曲率较小，及一层含有高分子成膜材料、增塑剂和致孔剂的半渗透性质的薄膜包衣，和/或由高分子材料组成的隔离薄膜衣组成；

上述半渗透性质的薄膜包衣一侧或两侧开有释药小孔，或通过半透包衣膜中的致孔剂遇水溶解形成微孔，药物从小孔或微孔中释放。

上述的烟酸类药物为阿昔莫司，他汀类药物为辛伐他汀。

在半透膜所用的高分子成膜材料上，主要研究了醋酸纤维素和乙基纤维素两种膜材。其中醋酸纤维素为国内外较常采用的渗透泵控释膜材，由于目前国内还没有药用辅料级的醋酸纤维素，我们对乙基纤维素广泛的研究，得到了与醋酸纤维素相当的体外释放曲线和体内药时曲线。乙基纤维素性质较醋酸纤维素稳定，且国内已有药用辅料级乙基纤维素，对于本发明更具实用价值，且乙基纤维素溶于乙醇，在进行缓释包衣过程中不必使用醋酸纤维素使用的丙酮-乙醇-水体系，丙酮属于限制使用溶剂，对于药品生产工艺中使用的丙酮需严格控制残留量。此外，由于丙酮沸点低、易挥发，在包衣过程中容易发生爆炸，增加了使用时潜在的危险。因此本发明中采用的乙基纤维素制备渗透泵的方法，在工业化大生产中明显优于醋酸纤维素，具有现实的应用价值。

本发明方案(3)中采用的是双室渗透泵双控释技术(附图5,6),利用渗透泵释药原理,采用的不同孔径的释药孔对阿昔莫司和辛伐他汀的释药速率进行调节,其中阿昔莫司面孔径为0.4-1.0mm,优选0.5mm,辛伐他汀面孔径为0.5-1.5,优选0.8mm。可将辛伐他汀的释药速率控制在8h释药90%左右,避免多剂量给药造成药物的蓄积。同时采用片芯的不对称外形设计,阿昔莫司层表面曲率较大,阿辛他汀层表面曲率较小。由于在包衣过程中由于对称形片芯在包衣锅中的翻滚并不是完全随机的,小曲率面不易翻滚而使大曲率面有更多几率朝上,从而接受包衣,使其表面形成的衣膜较厚,从而在释放过程中的衣膜的透水速率较慢,释药速率较慢(通常情况形渗透泵片的释药速率与半透膜透水的速率成正比),与孔径不同的释药孔配合,可以得到的更好的双速控释效果。此外,采用不对称可以便于识别两面以进行分别打孔。本发明的技术方案中,在压制片芯过程时,采用三层压片机压片,采用不同曲率的冲头,得到不同曲率的两面,例如,下冲为深凹型冲,为阿昔莫司部分,曲率较大,上层为浅凹型冲,为辛伐他汀部分,曲率较小。这样可以较容易地区分不同药物的两面,从而准确地打不同孔径的孔。

上述单室/不对称双室激光打孔渗透泵片和单室/不对称双室微孔渗透泵片,具有下述三种形式:

(1)由阿昔莫司和渗透促进剂、填充剂、润滑剂制成片芯,及一层含有高分子成膜材料、增塑剂和致孔剂的半渗透性质的薄膜包衣,和辛伐他汀与粘合剂组成的薄膜衣;

主要处方组成(按1000片计)

片芯组成:

阿昔莫司	100~300g
------	----------

渗透促进剂	50~300g
-------	---------

填充剂	3~10g
-----	-------

润滑剂	3~10g
-----	-------

半透膜:

成膜材料	10~50g
------	--------

增塑剂	2~20g
-----	-------

致孔剂	2~20g
-----	-------

辛伐他汀包衣层:

辛伐他汀	10~30g
------	--------

黏合剂	3~30g
-----	-------

制成 1000 片

或（2）由阿昔莫司、辛伐他汀、渗透促进剂，填充剂，润滑剂组成的片芯，及一层含有高分子成膜材料、增塑剂和致孔剂的半渗透性质的薄膜包衣；

主要处方组成（按 1000 片计）

片芯组成：

阿昔莫司	100~300g
渗透促进剂	50~300g
辛伐他汀	10~30g
黏合剂	3~30g
填充剂	3~10g
润滑剂	3~10g
半透膜：	
成膜材料	10~50g
增塑剂	2~20g
致孔剂	2~20g
制成	1000 片

或（3）由含阿昔莫司层、含辛伐他汀层及隔离层组成的三层片芯，片芯中同时还包括渗透促进剂，填充剂，润滑剂，片芯的两表面曲率不同，其中阿昔莫司药物层表面为曲率较大，辛伐他汀药物层表面曲率较小，及一层含有高分子成膜材料、增塑剂和致孔剂的半渗透性质的薄膜包衣，和/或由高分子材料组成的隔离薄膜衣组成；

主要处方组成（按 1000 片计）

阿昔莫司层：

阿昔莫司	100~300g
润滑剂	3~10g
渗透促进剂	50~200g
填充剂	3~10g
隔离层：	20~100g

辛伐他汀层：

辛伐他汀	10~30g
渗透促进剂	20~100g
其他辅料:	
黏合剂	3~30g
成膜材料	10~50g
增塑剂	2~20g
致孔剂	2~20g
制成	1000 片

上述三种形式的渗透泵控释制剂，如果需要，均可以外包高分子材料组成的隔离薄膜衣。

上述半渗透性质的薄膜包衣一侧或两侧开有释药小孔，或通过半透包衣膜中的致孔剂遇水溶解形成微孔，药物从小孔或微孔中释放。

上述片芯含主药、渗透促进剂、黏合剂、润滑剂，半透膜中含成膜材料、致孔剂及增塑剂，速释药物层含药物、黏合剂、增塑剂、抗黏剂。

对于激光打孔型渗透泵，致孔剂为包衣膜重量的 5 % ~ 45 %，优选 15 % ~ 35 %，半透膜为片芯重量的 3 % ~ 15 %，优选 5 % ~ 8 %。

对于微孔型渗透泵，致孔剂为包衣膜重量的 10 % ~ 50 %，优选 35 % ~ 45 %，半透膜为片芯重量的 3 % ~ 15 %，优选 5 % ~ 8 %。

对上述的渗透泵控释片，其中所述的致孔剂，可以为甘油、丙二醇、聚乙二醇、蔗糖、甘露醇、乳糖、氯化钠、山梨醇、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素，聚乙烯吡咯烷酮等可溶性物质或上述材料的混合物，优选为聚乙二醇（分子量 2000~6000）或羟丙基纤维素和羟丙甲基纤维素。

上述的渗透泵控释片，其中所述的成膜材料，可以为醋酸纤维素、乙基纤维素、丙烯酸树脂类、醋酸纤维素醋酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯、聚乙烯醇或上述材料的混合物。优选为醋酸纤维素和乙基纤维素。

上述的渗透泵控释片，其中所述的渗透促进剂，可以为低分子糖类为蔗糖、山梨醇、甘露醇、葡萄糖、乳糖、果糖；无机盐类为氯化钠、氯化钾、硫酸镁、硫酸钾、硫酸钠之一种或多种，优选为果糖，乳糖、氯化钠和甘露醇。

上述的渗透泵控释片，其中所述的半透膜中包含增塑剂。其中，所述的增塑剂，可以为甘油，丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸酯或上述材料的

混合物，优选为癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯和聚乙二醇。

上述的渗透泵控释片，其中所述的片芯中还可以包含填充剂，包括乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙、粉状纤维素或上述材料的混合物。

上述的渗透泵控释片，其中所述的片芯中还可以包含助渗剂。其中，所述的助渗剂可以为微晶纤维素、海藻酸、海藻酸盐、丙二醇海藻酸酯、聚乙二醇中的一种或两种以上组成的混合物，优选为微晶纤维素、海藻酸或丙二醇海藻酸酯和聚氧乙烯。

上述的渗透泵控释片，其中所述的片芯的黏合剂为聚乙烯吡咯烷酮，羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素或上述材料的混合物等。

上述的渗透泵控释片，片芯的润湿剂为水、乙醇或上述材料的混合溶液等。

上述的渗透泵控释片，其中所述的片芯中还可以包含润滑剂。其中，所述的润滑剂，可以为硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、单硬脂酸甘油酯、硬脂富马酸钠、聚氧乙烯单硬脂酸酯、单月桂蔗糖酸酯、月桂醇硫酸钠、月桂醇硫酸镁、十二烷基硫酸镁、滑石粉中的一种或两种以上组成的混合物，优选为硬脂酸镁。

上述的渗透泵控释片，其中所述的半透膜包括成膜材料、增塑剂、致孔剂。

成膜材料包括：醋酸纤维素、乙基纤维素、丙烯酸树脂类、醋酸纤维素醋酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯、聚乙烯醇或上述材料的混合物。增塑剂包括甘油，丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸酯或上述材料的混合物。致孔剂包括甘油、丙二醇、聚乙二醇、蔗糖、甘露醇、山梨醇、乳糖、氯化钠、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素，聚乙烯吡咯烷酮等可溶性物质或上述材料的混合物。

上述的渗透泵控释片，其中所述的他汀类药物与黏合剂组成的薄膜衣层为速释药物层，包括他汀类药物、黏合剂、润滑剂、助溶剂。他汀类药物与黏合剂的比例从 1:0.1~1:10，优选为 1:0.5~1:3。黏合剂包括聚乙烯吡咯烷酮，羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素或上述材料的混合物。润滑剂包括硬脂酸镁、滑石粉 PEG、硬脂酸、富马酸钠或上述材料的混合物。助溶剂包括聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、聚山梨酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油，Tween-80 或上述材料的混合物，优选十二烷基硫酸钠、Tween-80，其中按 1000 片计，助溶剂 3~10g，润滑剂 3~10g。

上述的渗透泵控释片，其中所述的速释药物层中还可以包含增塑剂，可以为柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸酯类、聚乙二醇中得一种或两种以上的混合物。

上述的渗透促进剂、填充剂、助溶剂、成膜材料、增塑剂以及润滑剂等辅料，可以根据药物性质、剂型设计要求、释放效果以及具体应用，进行确定。对于本领域技术人员来

说，可以通过常规试验确定其适宜用量。

另外，如果需要，还可以在半透膜外包裹隔离薄膜衣层。可以选用药学上常规的高分子薄膜包衣材料，例如欧巴代 II®，通过常规的薄膜包衣技术进行包衣。

附图说明：

附图 1 含速释层渗透泵制剂的结构示意图

附图 2 含速释层渗透泵制剂的结构示意图

附图 3 渗透泵制剂的结构示意图

附图 4 渗透泵制剂的结构示意图

附图 5 不对称双室激光打孔型渗透泵示意图；

附图 6 不对称双室微孔型渗透泵示意图；

附图 7 实施例 1 阿昔莫司释放曲线 (n=6)

附图 8 实施例 1 辛伐他汀溶出曲线 (n=6)；

附图 9 实施例 2 阿昔莫司释放曲线 (n=6)

附图 10 实施例 2 辛伐他汀溶出曲线 (n=6)

附图 11 实施例 3 阿昔莫司渗透泵释放曲线 (n=6)；

附图 12 实施例 3 辛伐他汀溶出曲线 (n=6)

附图 13 实施例 4 阿昔莫司渗透泵释放曲线 (n=6)

附图 14 实施例 4 辛伐他汀溶出曲线 (n=6)

附图 15 实施例 5 阿昔莫司/辛伐他汀渗透泵释放曲线 (n=6)

附图 16 实施例 6 阿昔莫司/辛伐他汀渗透泵释放曲线 (n=6)

附图 17 实施例 7 阿昔莫司/辛伐他汀渗透泵释放曲线 (n=6)

附图 18 实施例 3 制备的辛伐他汀/阿昔莫司渗透泵片与阿昔莫司速释片在 beagle 犬中的血药浓度—时间曲线 (n=6)

具体实施方式

以下通过实施例来进一步解释或说明本发明内容。所述的实施例仅为了帮助理解本发明内容，不应被理解为对本发明主旨和保护范围的限定。以下实施例 1~7 为渗透泵剂型的最佳制备方法，实施例 8 为药效学试验。

本发明的释放度测定方法参见中国药典 2005 年版二部附录 XD 第一法，以水为释放

介质。

实施例 I

片芯组成:

阿昔莫司 100g

NaCl 50g

PVPk30 2.5g

硬脂酸镁 3g

包衣膜组成:

醋酸纤维素 6g

聚乙二醇 4000 1.5g

邻苯二甲酸二乙酯 1g

速释药物层组成:

辛伐他汀 10g

HPMC 6cp 6g

滑石粉 1g

隔离薄膜衣层:

欧巴代 II

通过如下制备方法制成 1000 片: (1) 片芯制备取氯化钠粉碎, 过 100 目筛, 与阿昔莫司混合均匀, 以含 8%PVPk30 的 70%乙醇溶液为润湿剂, 制软材, 过 20 目筛制粒, 45℃ 烘干 2h, 整粒, 加入硬脂酸镁, 混匀, 压片, 采用常规压片技术压制 1000 片。(2) 片芯包衣: 取醋酸纤维素, 加丙酮 280ml, 搅拌使溶解; 另取聚乙二醇置 50ml 的量瓶中, 加 20ml 水使其溶解后再 100ml 乙醇, 混合均匀, 加入到上述 280ml 醋酸纤维素丙酮溶液中, 边加边搅拌, 使聚乙二醇全部溶解, 加入邻苯二甲酸二乙酯摇匀, 制得包衣液。将上述制得的片芯置包衣机中, 通热风, 保持温度在 35~45℃之间, 喷入半透膜包衣液。平均包衣增重 5%, 包衣完成后, 放置于 40℃ 的环境中热处理 12h, 并挥干残留溶剂, 采用激光打孔机对制得的渗透泵片进行单面打孔, 释药孔数为 1, 孔径为 0.5mm。将打好孔的渗透泵片进行速释药物层包衣, 将上述制得的渗透泵片置包衣机中, 通热风, 保持温度在 35~45℃之间, 喷入速释药物层包衣液。按辛伐他汀含量计算包衣增重, 再以相同的操作包隔离衣层, 平均增重 2%即得。采用中国药典 2000 年版二部附录 XD 第一法测定该制剂的释放度, 其中阿昔莫司和辛伐他汀的释放介质均为水, 转速为 100 转/分, 阿昔莫司累积释

放曲线见图 7，辛伐他汀溶出曲线见图 8。

将上述工艺操作中的醋酸纤维素换成等量乙基纤维素，丙酮改成等量乙醇，其余操作同上，所得产品释放及溶出效果相当。

实施例 2

片芯组成：

阿昔莫司	150g
果糖	45g
乳糖	45g
PVPk30	5g
硬脂酸镁	5g

包衣膜组成：

醋酸纤维素	8g
聚乙二醇 4000	2g
癸二酸二丁酯	2g

速释药物层组成：

辛伐他汀	10g
HPMC 6cp	6g
十二烷基硫酸钠	2g
钛白粉	1g
滑石粉	0.5g

通过如下制备方法制成 1000 片：（1）片芯制备取氯化钠粉碎，过 100 目筛，与阿昔莫司混合均匀，以含 8%PVPk30 的 70%乙醇溶液为润湿剂，制软材，过 20 目筛制粒，45℃ 烘干 2h，整粒，加入硬脂酸镁，混匀，压片，采用常规压片技术压制 1000 片。（2）片芯包衣：取醋酸纤维素，加丙酮 280ml，搅拌使溶解；另取聚乙二醇置 50ml 的量瓶中，加 20ml 水使其溶解后再 100ml 乙醇，混合均匀，加入到上述 280ml 醋酸纤维素丙酮溶液中，边加边搅拌，使聚乙二醇全部溶解，加入癸二酸二丁酯摇匀，制得包衣液。将上述制得的片芯置包衣机中，通热风，保持温度在 35~45℃之间，喷入半透膜包衣液。平均包衣增重 5%，包衣完成后，放置于 40℃ 的环境中热处理 12h，并挥干残留溶剂，采用激光打孔机对制得的渗透泵片进行单面打孔，释药孔数为 1，孔径为 0.5mm。将打好孔的渗透泵

片进行速释药物层包衣，将上述制得的渗透泵片置包衣机中，通热风，保持温度在 35~45℃之间，喷入速释药物层包衣液。按阿托伐含量计算包衣增重，平均增重 2%即得。采用中国药典 2000 年版二部附录 XD 第一法测定该制剂的释放度，其中阿昔莫司和辛伐他汀的释放介质为水，转速为 100 转/分，阿昔莫司累积释放曲线见图 9，辛伐他汀溶出曲线见图 10。

将上述工艺操作中的醋酸纤维素换成等量乙基纤维素，丙酮改成等量乙醇，其余操作同上，所得产品释放及溶出效果相当。

实施例 3

片芯组成：

阿昔莫司	200g
NaCl	90g
PVP _{k30}	5g
硬脂酸镁	5g

包衣膜组成：

乙基纤维素	12g
HPMC6cp	2g
聚乙二醇 4000	1 g

速释药物层组成：

辛伐他汀	10g
HPMC _{6cp}	6g
滑石粉	1g

隔离薄膜衣层：

欧巴代 II

通过如下制备方法制成 1000 片：（1）片芯制备取氯化钠粉碎，过 100 目筛，与阿昔莫司混合均匀，以含 5%HPMC6cp 的 50%乙醇溶液为润湿剂，制软材，过 20 目筛制粒，5℃ 烘干 2h，整粒，加入硬脂酸镁，混匀，压片，采用常规压片技术压制 1000 片。（2）片芯包衣：取乙基纤维素，加乙醇 320ml，搅拌使溶解；另取聚乙二醇和 HPMC 置 100ml 的量瓶中，加 80ml 水使其溶解后再加入到上述 320ml 乙基纤维素乙醇溶液中，边加边搅拌，内容物全部溶解，制得包衣液。将上述制得的片芯置包衣机中，通热风，保持温度在 35~45℃之间，喷入半透膜包衣液。平均包衣增重 5%，包衣完成后，放置于 40℃ 的环

境中热处理 12h，并挥干残留溶剂，采用激光打孔机对制得的渗透泵片进行单面打孔，释药孔数为 1，孔径为 0.5mm。将打好孔的渗透泵片进行速释药物层包衣，将上述制得的渗透泵片置包衣机中，通热风，保持温度在 35~45℃之间，喷入速释药物层包衣液。按阿托伐含片量计算包衣增重，再以相同的操作包隔离衣层，平均增重 1%即得。采用中国药典 2000 年版二部附录 XD 第一法测定该制剂的释放度，其中阿昔莫司的释放介质为水，转速为 100 转/分，辛伐他汀的溶出介质为水，转速为 100 转/分，阿昔莫司累积释放曲线见图 11。辛伐他汀溶出曲线见图 12。采用实施例 3 的方法制备的辛伐他汀/阿昔莫司渗透泵片与阿昔莫司速释片进行了 beagle 犬单次给药的对比试验，结果如图 18 所示，阿昔莫司渗透泵片部分显示了良好的控释制剂特征，血药浓度在 24h 内保持平稳，并始终高于有效血药浓度（0.2μg/ml），而相同剂量的速释制剂在 12h 时血药浓度就接近于 0。渗透泵制剂的相对生物利用度为 108.17%，与速释片生物等效。与速释片的延迟商（Rs）值为 2.89，显示出较强的控释作用。

实施例 4

片芯组成：

阿昔莫司	250g
乳糖	60g
蔗糖	90g
PVPk30	5g
硬脂酸镁	5g

包衣膜组成：

乙基纤维素	12g
HPMC6cp	3g
聚乙二醇 4000	2.5g

速释药物层组成：

辛伐他汀	10g
HPMC 6cp	6g
滑石粉	1g

隔离薄膜衣层：

爱勒易普通胃溶型薄膜衣

通过如下制备方法制成 1000 片：（1）片芯制备取氯化钠粉碎，过 100 目筛，与阿

昔莫司混合均匀，以含 5%HPMC6cp 的 50%乙醇溶液为润湿剂，制软材，过 20 目筛制粒，5℃ 烘干 2h，整粒，加入硬脂酸镁，混匀，压片，采用常规压片技术压制 1000 片。(2) 片芯包衣：取乙基纤维素，加乙醇 320ml，搅拌使溶解；另取聚乙二醇和 HPMC 置 100ml 的量瓶中，加 80ml 水使其溶解后再加入到上述 320ml 乙基纤维素乙醇溶液中，边加边搅拌，内容物全部溶解，制得包衣液。将上述制得的片芯置包衣机中，通热风，保持温度在 35~45℃之间，喷入半透膜包衣液。平均包衣增重 5%，包衣完成后，放置于 40℃ 的环境中热处理 12h，并挥干残留溶剂。将微孔渗透泵片进行速释药物层包衣，将上述制得的渗透泵片置包衣机中，通热风，保持温度在 35~45℃之间，喷入速释药物层包衣液。按阿托伐含量计算包衣增重，再以相同的操作包隔离衣层，平均增重 2%即得。采用中国药典 2000 年版二部附录 XD 第一法测定该制剂的释放度，其中阿昔莫司的释放介质为水，转速为 100 转/分，阿昔莫司的溶出介质为水，转速为 100 转/分，阿昔莫司累积释放曲线见图 13。辛伐他汀溶出曲线见图 14。

实施例 5

双层片芯组成：

阿昔莫司部分：

阿昔莫司	280g
果糖	115g
PVPk30	4g
硬脂酸镁	3g

辛伐他汀部分：

辛伐他汀	10g
PEG4000	20g
甘露醇	60g
PVPk30	2g
硬脂酸富马酸钠	1g

中间层部分：

聚乙烯醇	20g
乙基纤维素	20g

包衣膜组成：

乙基纤维素	12g
-------	-----

HPMC	2g
聚乙二醇 4000	2.5g
邻苯二甲酸二乙酯	1g

隔离薄膜衣层:

欧巴代 II

如图 2 所示,通过如下制备方法制成 1000 片:(1)片芯制备取氯化钠粉碎,过 100 目筛,与阿昔莫司混合均匀,以含 5%HPMC6cp 的 50%乙醇溶液为润湿剂,制软材,过 20 目筛制粒,45℃ 烘干 2h,20 目筛整粒,加入硬脂酸镁,混匀;将处方量的辛伐他汀、PEG4000、甘露醇混合均匀,以含 5%PVPk30 的 70%的乙醇溶液为润湿剂,制软材,过 20 目筛制粒,45℃烘干 2h,20 目筛整粒,加入硬脂酸镁混合均匀;取处方量的聚乙烯醇和乙基纤维素,无水乙醇制软材,20 目筛制粒,50℃烘干 2h,三层压片机压片,下冲为深凹型冲,为阿昔莫司部分,上层为浅凹型冲,为辛伐他汀部分。(2)片芯包衣:取乙基纤维素,加乙醇 320ml,搅拌使溶解;另取聚乙二醇和 HPMC 置 100ml 的量瓶中,加 80ml 水使其溶解后再加入到上述 320ml 乙基纤维素乙醇溶液中,边加边搅拌,内容物全部溶解,制得包衣液。将上述制得的片芯置包衣机中,通热风,保持温度在 35~45℃之间,喷入半透膜包衣液。平均包衣增重 5%,包衣完成后,放置于 40℃ 的环境中热处理 12h,并挥干残留溶剂。应用激光打孔机将进行双面打孔,阿昔莫司面孔径为 0.5mm,辛伐他汀面孔径为 0.8mm。以相同的操作包隔离衣层,平均增重 2%即得。采用中国药典 2005 年版二部附录 XD 第一法测定该制剂的释放度,其中阿昔莫司和辛伐他汀均以水为释放介质,转速 100 转/分。累积释放曲线见附图 15。

实施例 6

双层片芯组成:

阿昔莫司部分:

阿昔莫司	300g
果糖	140g
PVPk30	4.5g
硬脂酸镁	3g

辛伐他汀部分:

辛伐他汀	10g
------	-----

PEG4000 15g

甘露醇 70g

PVPk30 2g

硬脂酸镁 1g

中间层部分:

聚乙烯醇 20g

乙基纤维素 20g

包衣膜组成:

醋酸纤维素 12g

聚乙二醇 4000 2.5g

邻苯二甲酸二乙酯 1g

隔离薄膜衣层:

欧巴代 II

如图 3 所示,通过如下制备方法制成 1000 片:(1)片芯制备取氯化钠粉碎,过 100 目筛,与阿昔莫司混合均匀,以含 5%HPMC6cp 的 50%乙醇溶液为润湿剂,制软材,过 20 目筛制粒,45℃ 烘干 2h,20 目筛整粒,加入硬脂酸镁,混匀;将处方量的辛伐他汀、PEG4000、甘露醇混合均匀,以含 5%PVPk30 的 70%的乙醇溶液为润湿剂,制软材,过 20 目筛制粒,45℃烘干 2h,20 目筛整粒,加入硬脂酸镁混合均匀;取处方量的聚乙烯醇和乙基纤维素,无水乙醇制软材,20 目筛制粒,50℃烘干 2h,三层压片机压片,下冲为深凹型冲,为阿昔莫司部分,上层为浅凹型冲,为辛伐他汀部分。(2)片芯包衣:取醋酸纤维素,加丙酮 280ml,搅拌使溶解;另取聚乙二醇置 50ml 的量瓶中,加 20ml 水使其溶解后再 100ml 乙醇,混合均匀,加入到上述 280ml 醋酸纤维素丙酮溶液中,边加边搅拌,使聚乙二醇全部溶解,加入邻苯二甲酸二乙酯摇匀,制得包衣液。将上述制得的片芯置包衣机中,通热风,保持温度在 35~45℃之间,喷入半透膜包衣液。平均包衣增重 6%,包衣完成后,放置于 40℃ 的环境中热处理 12h,并挥干残留溶剂。将制备的微孔型渗透泵包隔离衣层,采用欧巴代 II 型薄膜包衣粉,进风温度为 45℃,片床温度为 30℃,平均增重 2%即得。采用中国药典 2005 年版二部附录 XD 第一法测定该制剂的释放度,其中阿昔莫司和辛伐他汀释放的释放介质为水,转速为 100 转/分。累积释放曲线见附图 16。

实施例 7

片芯组成:

阿昔莫司 350g

辛伐他汀 10g

乳糖 80g

果糖 80g

PVPk30 3g

硬脂酸富马酸钠 4g

包衣膜组成:

乙基纤维素 12g

HPMC6cp 3g

聚乙二醇 4000 1.5g

隔离薄膜衣层:

欧巴代 II

通过如下制备方法制成 1000 片: (1) 片芯制备取乳糖和果糖粉碎, 过 100 目筛, 与阿昔莫司及辛伐他汀混合均匀, 以含 5%PVP_{k30} 的 50%乙醇溶液为润湿剂, 制软材, 过 20 目筛制粒, 5℃ 烘干 2h, 整粒, 加入硬脂酸富马酸钠, 混匀, 压片, 采用常规压片技术压制 1000 片。(2) 片芯包衣: 取乙基纤维素, 加乙醇 320ml, 搅拌使溶解; 另取聚乙二醇和 HPMC 置 100ml 的量瓶中, 加 80ml 水使其溶解后再加入到上述 320ml 乙基纤维素乙醇溶液中, 边加边搅拌, 内容物全部溶解, 制得包衣液。将上述制得的片芯置包衣机中, 通热风, 保持温度在 35~45℃之间, 喷入半透膜包衣液。平均包衣增重 5%, 包衣完成后, 放置于 40℃ 的环境中热处理 12h, 并挥干残留溶剂, 采用激光打孔机对制得的渗透泵片进行单面打孔, 释药孔数为 1, 孔径为 0.5mm。将打好孔的渗透泵片进行隔离衣层包衣, 将上述制得的渗透泵片置包衣机中, 通热风, 保持温度在 35~45℃之间, 喷入隔离衣层包衣液, 平均增重 1%即得。采用中国药典 2000 年版二部附录 XD 第一法测定该制剂的释放度, 其中阿昔莫司和辛伐他汀的释放介质均为水, 转速为 100 转/分, 阿昔莫司和辛伐他汀累积释放曲线见图 17。

实例 8 阿昔莫司辛伐他汀复方渗透泵制剂对模型家兔动脉粥样硬化斑块的影响

1. 动物模型的建立与分组

选青壮年新西兰家兔 24 只, 随机平均分成 3 组。模型对照组 8 只, 饲以普通饲料, 另外服用空白片剂; 普通制剂组 8 只, 饲以高脂饲料(5g/kg 胆固醇及 150g/kg 蛋黄粉), 另外

服用阿昔莫司辛伐他汀复方普通片剂（含阿昔莫司 250g，辛伐他汀 10g）；渗透泵制剂组 8 只，饲以高脂饲料(5g/kg 胆固醇及 150g/kg 蛋黄粉)，另外服用实施例 4 中所制备的渗透泵控释片。本实验采用口服给药法给药，给药均在动物进食后进行，可直接将药片塞入家兔舌根处让其吞下，连续给药 80 天，药用剂量 1 片/天。动物单笼饲养，饮水不限，自由饮食，每日每只进食 150g 左右。

2. 药效学结果观察与数据处理

实验结束后，采用放血法处死全部动物，剪下主动脉从心脏根部向上至左颈及无名动脉 1cm，剥去动脉外膜的结缔组织，从膜侧纵行剖开，并用数码相机进行拍照，肉眼观察动脉粥样硬化斑块的形态。用德国 Leica 图像分析仪处理粥样硬化斑块的动脉图像，分析斑块面积大小。

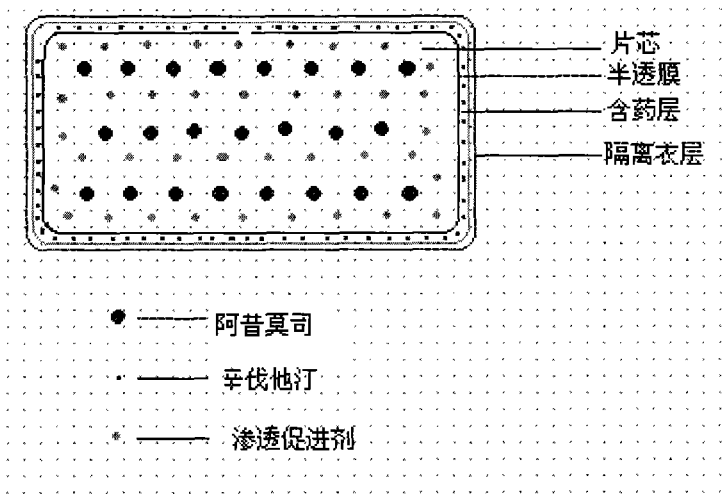
参照动脉粥样硬化斑块形成的分级标准，比较各组家兔的动脉粥样硬化斑块的大小、面积, 分析结果如图 1 所示。动脉粥样硬化分级标准如下：

- 0 级:内膜表面光滑，无奶油变化，即无斑块；
- 0.5 级:内膜有广泛乳白色奶油变化，但无突出于表面的斑块；
- 1 级:有肯定的奶油斑块，面积小于 3mm；
- 2 级:斑块面积大于 3mm；
- 3 级:有较多大小不同的斑块融合成片，大斑块的面积大于 3mm；
- 4 级:动脉内膜几乎全部被斑块所掩盖。

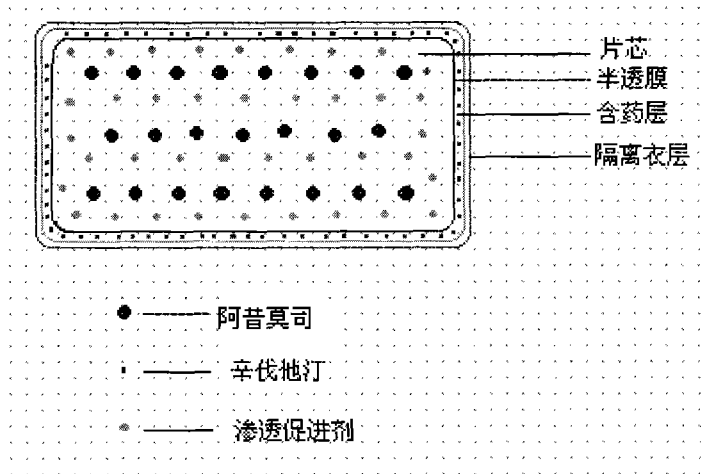
图 1 各组家兔动脉粥样硬化的分级

组别	n	0 级	0.5 级	1 级	2 级	3 级	4 级	x±s
模型对照组	8	0	1	0	2	4	1	2.6±1.1
普通制剂组	8	2	1	2	2	0	1	1.3±1.3
渗透泵制剂组	8	3	1	2	1	1	0	0.9±1.1 [#]

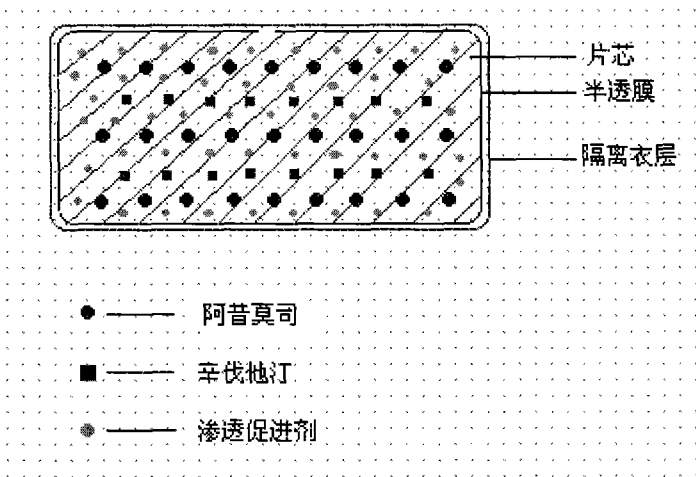
[#]与模型对照组比较，p<0.01；[#]与普通制剂组比较，p<0.05



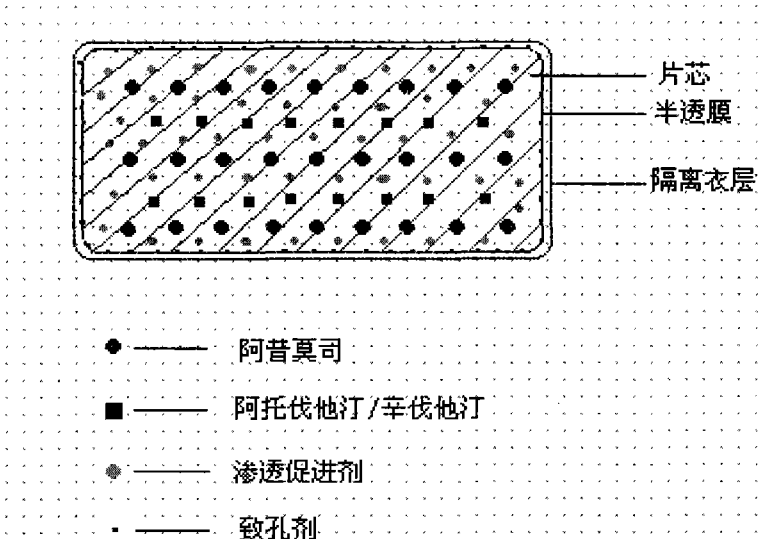
附图 1



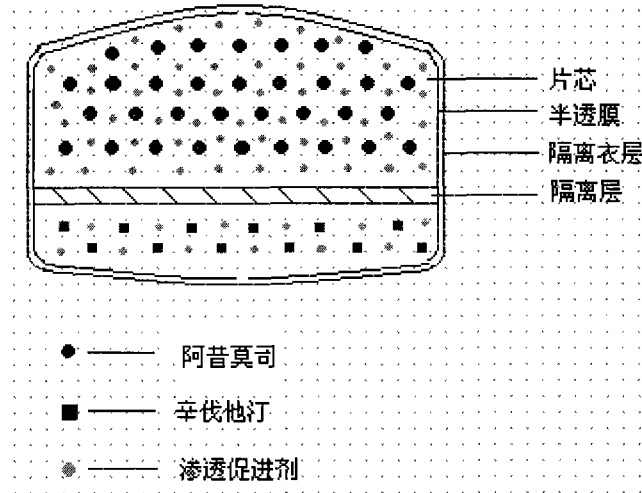
附图 2



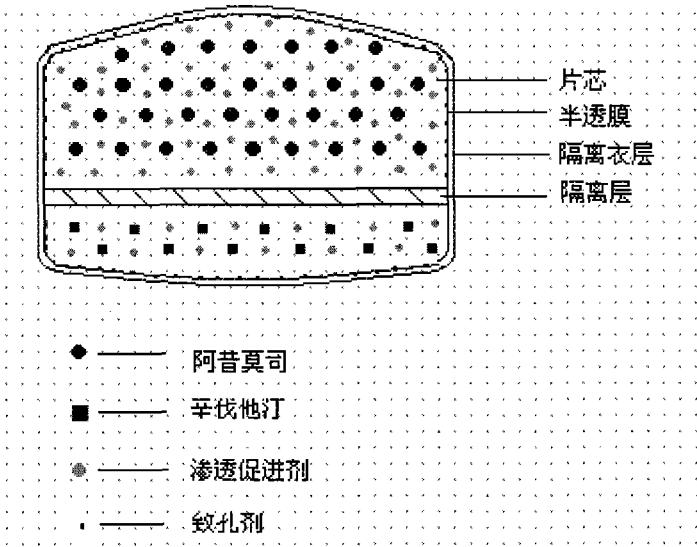
附图 3



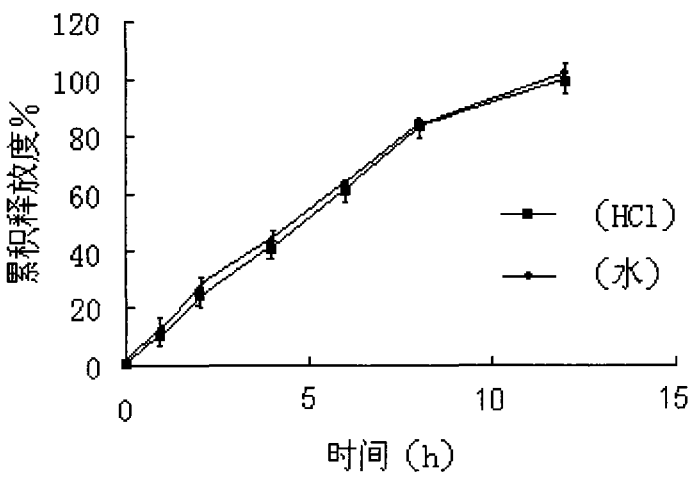
附图 4



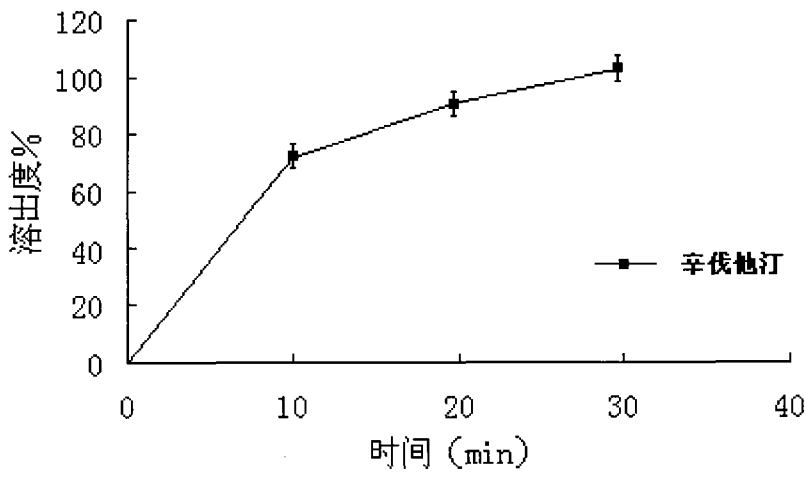
附图 5



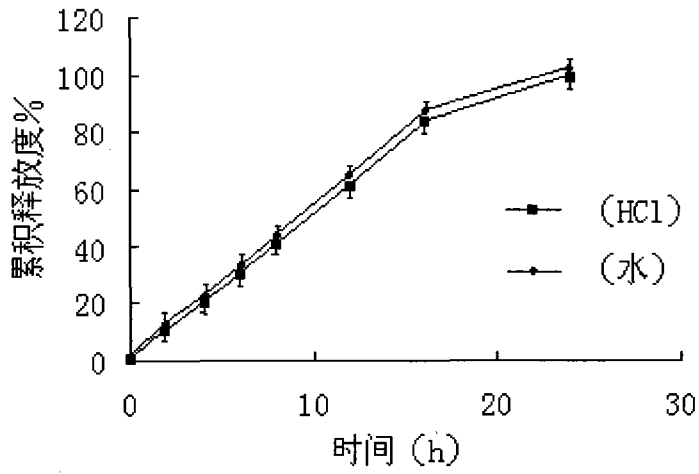
附图 6



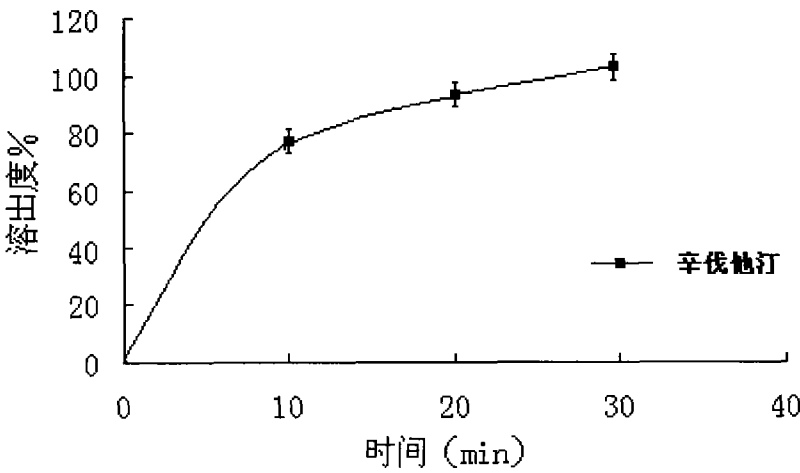
附图 7



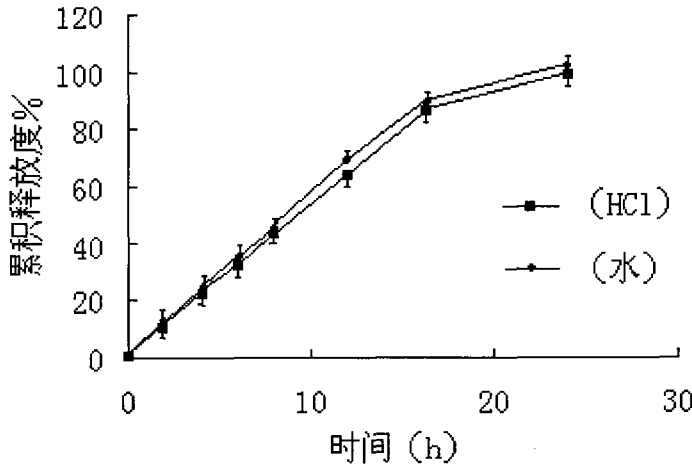
附图 8



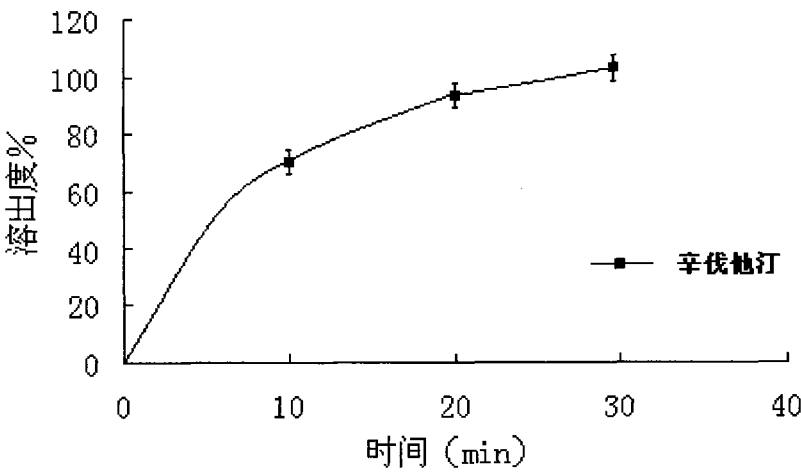
附图 9



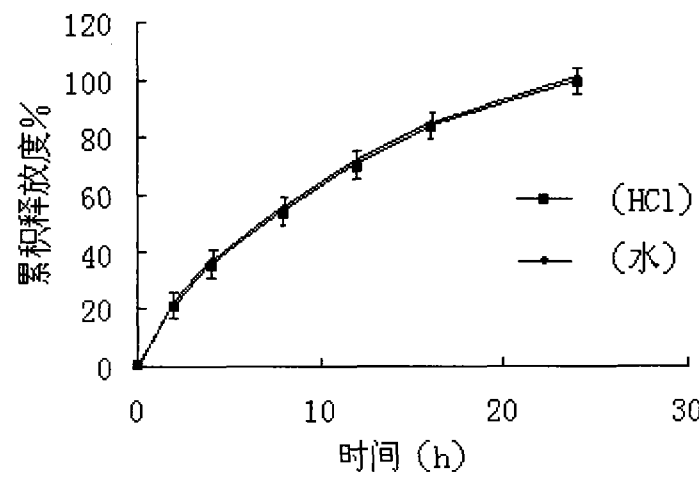
附图 10



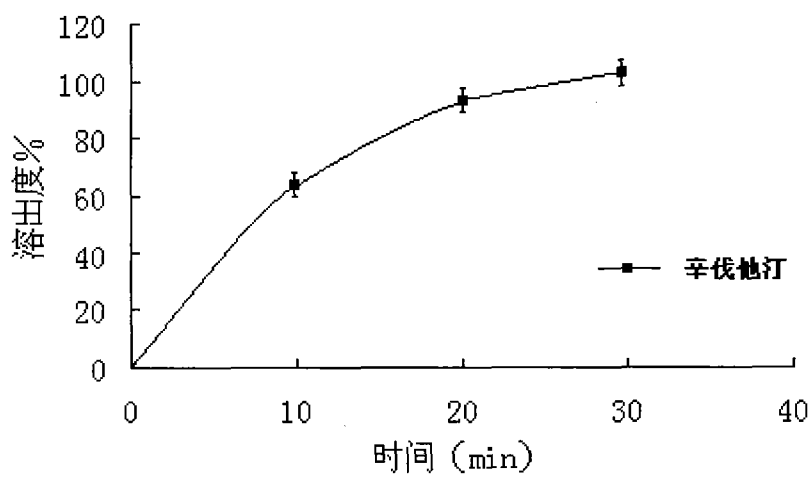
附图 11



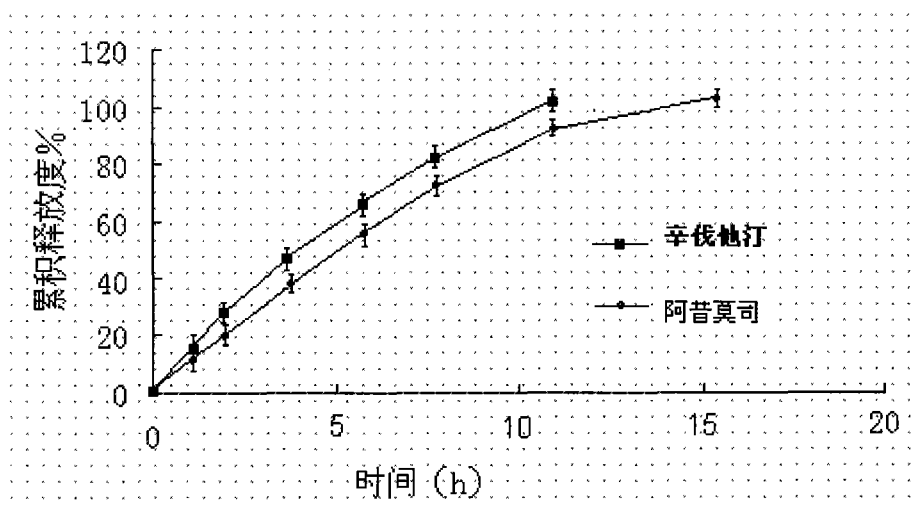
附图 12



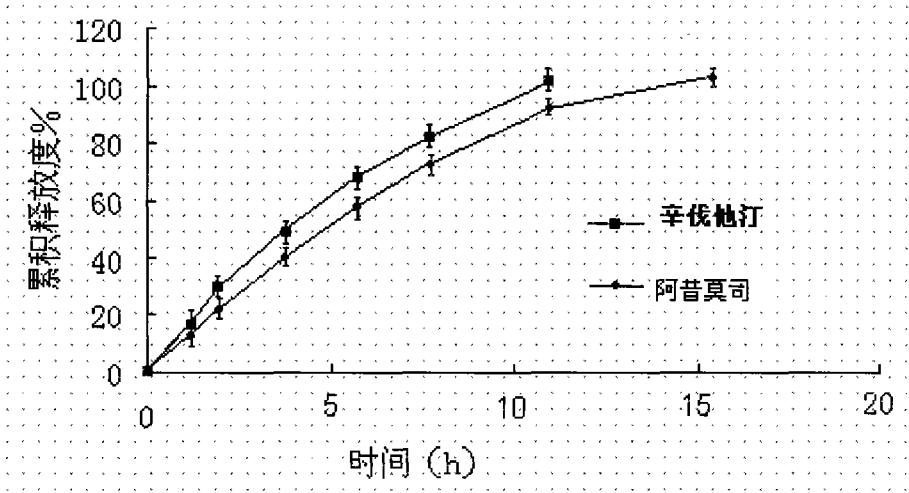
附图 13



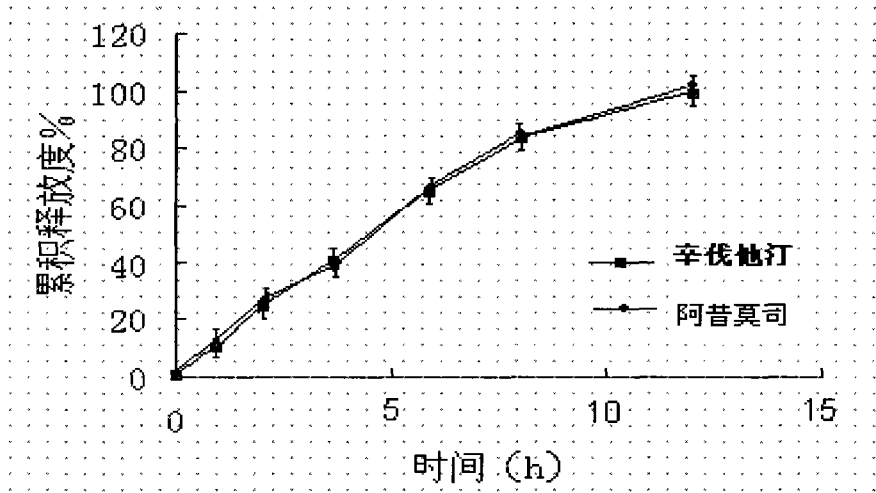
附图 14



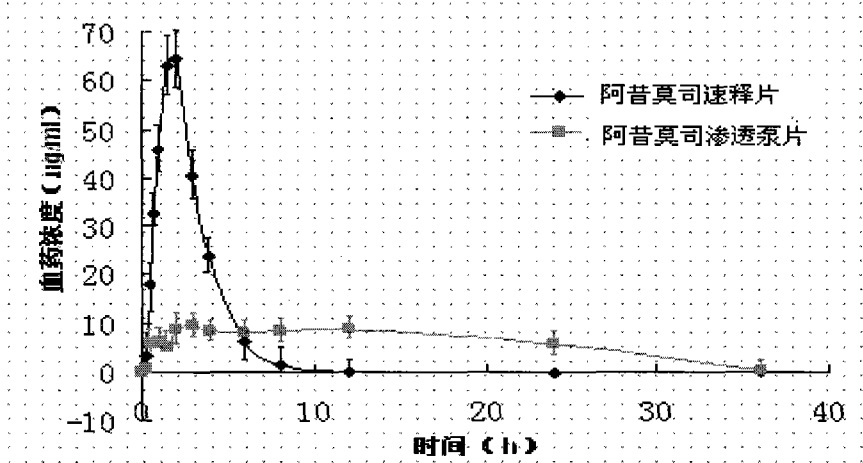
附图 15



附图 16



附图 17



附图 18