

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99812981.X

[43] 公开日 2001 年 12 月 5 日

[11] 公开号 CN 1325301A

[22] 申请日 1999.10.26 [21] 申请号 99812981.X

[30] 优先权

[32] 1998.11.2 [33] US [31] 60/106,739

[86] 国际申请 PCT/US99/25244 1999.10.26

[87] 国际公布 WO00/25753 英 2000.5.11

[85] 进入国家阶段日期 2001.5.8

[71] 申请人 阿尔扎有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 P·巴特 E·G·克鲁兹
N·扬

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

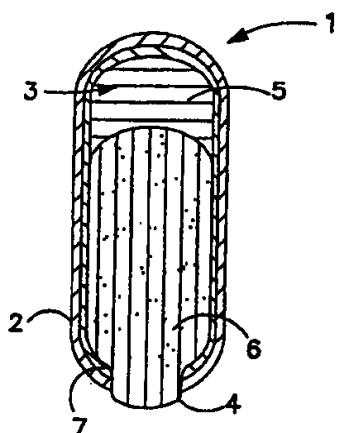
代理人 徐 迅

权利要求书 1 页 说明书 25 页 附图页数 9 页

[54] 发明名称 活性物质的控制释放

[57] 摘要

本发明描述了具有高填药量的持续释放推动输送装置中活性物质的控制释放，其中通过利用可半渗透壁与药物层之间的流动促进层，最大程度地减少了装置的残余药物含量。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种用于活性物质的剂型，它包含：

确定空腔的壁，该壁中形成了或能形成出口孔，至少一部分壁是能半渗透的；一个可膨胀层，它位于空腔内，远离出口孔，且与壁的半渗透部分呈流体接触关系；一个药物层，它位于空腔内，毗邻出口孔，与可膨胀层呈直接或间接的接触关系；一个流动促进层，它夹在壁的内表面和空腔内药物层的至少外表面之间。

2. 根据权利要求 1 所述的剂型，其中药物层含有占药物层重量至少 40% 重量的药物。

10 3. 根据权利要求 1 所述的剂型，其中可膨胀层包含一种渗透剂。

4. 根据权利要求 3 所述的剂型，其中流动促进层包含一种选自水凝胶、明胶、分子量低于 100000 的聚环氧乙烷、数均分子量在 9500 和 1250000 之间的羟烷基纤维素以及数均分子量在 80000 至 850000 之间的羟烷基烷基纤维素及其混合物的材料。

15 5. 根据权利要求 1 所述的剂型，其中流动促进层有助于使药物层中至少 80% 的药物释放到应用环境中。

6. 一种制品，它包含一种经压制的药物组合物，该组合物被流动促进层包覆。

7. 根据权利要求 6 所述的制品，它包含与药物组合物直接或间接接触的可膨胀层，该可膨胀层与药物组合物形成双层芯，该双层芯被流动促进层包覆。

20 8. 根据权利要求 7 所述的制品，其中流动促进层包含一种选自水凝胶、明胶、分子量低于 100000 的聚环氧乙烷、数均分子量在 9500 和 1250000 之间的羟烷基纤维素以及数均分子量在 80000 至 850000 之间的羟烷基烷基纤维素及其混合物的材料。

9. 根据权利要求 7 所述的制品，其中流动促进层包含羟丙基纤维素。

10. 一种加速剂型释放药物的方法，该剂型包含经压制的药物组合物、半渗透壁和推进层，该方法包括将流动促进层插在半渗透壁和经压制的药物组合物之间。

25 11. 根据权利要求 10 所述的方法，其中流动促进层包含从羟烷基纤维素和低级链烷醇制得的经压制的药物组合物上的包衣。

说 明 书

活性物质的控制释放

5

发明领域

本发明涉及药物及其剂型的控制释放。具体地说，本发明涉及将具有可膨胀推进层和待输药的药物层的剂型中的活性物质基本全部释放至应用环境的改良方法、剂型和装置。

10

发明背景

某些药物可能需要输送较大的剂量，有时一天数次，以获得所需的治疗效果。尽管每日的大剂量药物可通过一天内多次给药来实现，但是由于患者顺从性的问题、潜在的副作用以及剂量过高的危险性等原因，多次给药方案通常不是较佳的。因此，在可能的情况下，即使当需要在长时间(如 12-24 小时)内输送大量药物时，也有采用一天一次或一天两次的给药方案的倾向。

20

高的每日给药量范围可能需要剂型的药物组合物中药物装填量占组合物总重量的 20%-90% 或更高。在配制组合物以及制造适合口服且能毫无困难地吞咽的剂型时，这样的装填要求可能会产生问题。在配制每日以较少次数给药(如一天给药一次)的剂型时，高药物装填量会产生更多的问题，因为需要大的单位剂型。

针对高药物装填量有用的各种装置和方法已有描述。例如美国专利 No. 4,892,778 和 4,940,465 描述了将有益的物质输送给应用环境的给药装置，该给药装置包括确定隔室的半渗透壁，该壁含有一层可膨胀的材料，该材料将药物层推出壁所形成的隔室。该装置的出口孔径与壁所形成的隔室内径基本相等。

25

美国专利 No. 4,915,949 描述了将有益的制剂输送给应用环境的给药装置，该给药装置包括一层可膨胀材料的半渗透壁，它将药物层推出壁形成的隔室。该药物层含有不连续的分散在载体中的细小药丸。装置的出口孔径与壁形成的隔室内径基本上相同。

美国专利 No. 5,126,142 描述了一种用来向牲畜输送离子载体的装置，该装置包括一个可半渗透的外壳，该外壳内有含离子载体和载体的组合物以及可膨胀的亲水层，以及赋予装置足够密度以将其留在反刍动物瘤胃-网状囊中的其它物质。离子载体和载体在保藏时以干燥状态存在，当其与应用的液体环境接触后，该组合物变成可

分配的液体状态。该文中描述了多种不同的出口排列，包括在该装置末端的多个孔以及具有不同直径的单个出口，以便通过扩散和渗透泵压来控制单位时间内释放的药物量。

以浆液、悬浮液或溶液形式通过可膨胀层作用从小的出口孔输送药物组合物的其
5 它装置在美国专利 No. 5,660,861, 5,633,011; 5,190,765; 5,252,338; 5,620,705; 4,931,285;
5,006,346; 5,024,842 和 5,160,743 中有所描述。典型的装置包括在半渗透膜内的药物层
以及可膨胀的推进层。在某些场合，药物层具有一个亚层，以便在具有酸性 pH 的肠胃道中保护药物组合物，延迟药物组合物向使用环境的释放，或与半渗透膜一起形成
10 坚韧的包衣。然而，这些装置通常不适合作为用于高药物装填量的剂型，因为容纳大
量浆液、悬浮液或溶液形式的药物需要有一定的体积，且需要口服剂型有合适的大小
以便吞咽。

另一剂型公开在美国专利 5,536,507 中，它描述了一种三组分药物制剂，该制剂
中利用了对 pH 敏感的聚合物，并任选地包括渗透剂，它在小肠下部以及大肠的较高
pH 区域中会溶胀，以便在这些环境中释放药物。剂型的其它组分包括延迟释放的包
15 衣和肠溶衣，以便在胃中释放非常少的药物(如果有的话)，在小肠中释放少量，在大
肠中释放大约 85% 或更多的药物。这种剂型提供了在给药后不同时间的药物释放，它
不会在 1-3 小时内开始释放，可能要到剂量通过胃并再过 3 小时以上剂型进入大肠后
才释放。

美国专利 5,169,638 描述了一种浮力控制释放的药物粉末制剂，它被装填入胶囊
20 中，该胶囊采用海藻酸和羟丙甲基纤维素制成的依赖于 pH 的聚合物来以控制的速度
释放药物。从公开的内容看，该胶囊配方有意模仿了片剂配方的特征。

在高填药量的情况下，通常较佳的是在给药装置中提供较大的孔(约为药物隔室内径的 50%-100%)，从而使药物层以非液体状态配方。在接触使用环境后，药物通过
侵蚀和扩散从药物层释放。药物层以干燥状态从输送装置分配的剂型释放药物的现有
25 技术所常见的一个问题，残余量的药物通常留在装置中没有释放给对象。可能有
20-30% 以上的组合物填药量留在装置中没有被释放。为了弥补这个不足，现有技术方法
通常是装填过量的药物，尽管大量药物留在输送装置中未被释放，但获得了所需的
输送量。装填过量药物使剂型大而难以吞咽的问题加剧。另外，由于活性物质具有较高的材料或生产成本，故其成本也明显增加。因此，需要有这样一种改进的输送装置，
30 该装置具有可膨胀的推进层和药物层，它适用于装填大量药物且装置内基本上所有的药物都能释放到使用环境中。

发明概述

一方面，本发明包含一种活性物质输送装置，该装置包含一个壁，该壁确定了一个空腔，该壁中形成了或能形成出口孔，该壁的至少一部分是半渗透的；一层可膨胀层，该层位于空腔内，远离出口孔，它与壁的半渗透部分呈流体相连关系；一层药物层，该层位于空腔内，毗邻出口孔，且与可膨胀层呈直接或间接接触关系；一层流动促进层，该层插在壁内表面和至少空腔内药物层外表面之间。

另一方面，本发明包含一种制品，它包含一种被流动促进层包覆的经压制的药物组合物。经压制的药物组合物可制成与可膨胀层直接或间接接触的层形式，从而形成被流动促进层包覆的双层芯。

还有一方面，本发明包含一种加速药物从装置中释放的方法，该装置包含经压制的药物组合物、可半渗透的壁以及一层推进层，该方法包括在半渗透壁与压制的药物组合物之间插入一层流动促进层。

附图简述

图 1A 和 1B 描述了本发明剂型的一个实施方案，图 1A 描述了给予对象前的剂型，图 1B 描述了给予对象后一段时间的剂型；

图 2 描述了从典型剂型中释放出活性物质盐酸萘法唑酮的曲线(释放速度对时间的函数)，该剂型具有图 1 所示的一般特征，具有 190 密耳的孔且含有 400 毫克盐酸萘法唑酮；

图 3 描述了从典型剂型中释放出活性物质盐酸萘法唑酮的曲线(释放速度对时间的函数)，该剂型具有图 1 所示的一般特征，具有 117 密耳的孔且含有 100 毫克盐酸萘法唑酮；

图 4 描绘了多个代表性剂型不同时间的盐酸萘法唑酮的累积释放，这些剂型含有聚环氧乙烷为基的盐酸萘法唑酮颗粒，装填了 100 毫克盐酸萘法唑酮，且孔为 117 密耳；

图 5 描述了根据实施例 3 的程序制得的代表性剂型释放活性物质盐酸萘法唑酮的曲线(释放速度对时间的函数)；

图 6 描述了根据实施例 3 的程序制得的代表性剂型不同时间的盐酸萘法唑酮累积释放；

图 7 描述了根据实施例 4 的程序制得的代表性剂型释放活性物质盐酸萘法唑酮的曲线(释放速度对时间的函数)；

图 8 描述了根据实施例 4 的程序制得的代表性剂型不同时间的盐酸萘法唑酮累积

释放；

图 9 描述了根据实施例 5 的程序制得的代表性剂型释放活性物质盐酸萘法唑酮的曲线(释放速度对时间的函数)；

图 10 描述了根据实施例 5 的程序制得的代表性剂型不同时间的盐酸萘法唑酮累积释放；

图 11 描述了根据实施例 6 的程序制得的代表性剂型释放活性物质盐酸萘法唑酮的曲线(释放速度对时间的函数)；

图 12 描述了根据实施例 6 的程序制得的代表性剂型不同时间的盐酸萘法唑酮累积释放；

图 13A-13D 提供了含有 400 毫克盐酸萘法唑酮的有包衣的剂型和无包衣的剂型释放速度对时间的曲线以及累积释放的比较。

发明详述

参照本文提供的下列定义、附图和代表性公开内容，能最好地了解本发明。

15 定义

“活性物质”、“药物”或“化合物”在本文中可互换使用，它们指在给予对象后能提供某些生理、心理、生物或药理且通常是有益的效果的制剂、药物、化合物或其组合物或混合物。

“均一的释放速度”指，经用 USP 7 型 Interval Release Apparatus(间隔释放装置)测定，从剂型释放活性物质的速度与长时间内活性物质的平均释放速度正负相差不超过 30%。较佳的均一的释放速度与长时间内的平均释放速度正负相差不超过 25%。

“长时间(延长的时间)”或“长期”指连续 4 小时或以上，更通常的为连续 6 小时或以上。

“剂型”指一种包含活性药物的药物组合物或装置，该组合物或装置任选地含有无活性的组分，例如药学上可接受的载体、赋形剂、悬浮剂、表面活性物质、崩解剂、粘合剂、稀释剂、润滑剂、稳定剂、抗氧化剂、渗透剂、着色剂、增塑剂等可用来生产并输送活性药物的组分。

“药学上可接受的酸加成盐”或“药学上可接受的盐”在本文中可互换使用，它们指盐中的阴离子对盐的毒性或药理活性没有显著贡献的那些盐，因此，它们是产生毒性或活性的基础化合物的药理学等价物。可用于形成盐的药学上可接受的酸的例子包括，但不局限于，盐酸、氢溴酸、氢碘酸、柠檬酸、乙酸、苯甲酸、扁桃酸、磷酸、硝酸、粘酸、羟基乙磺酸、棕榈酸和其它酸。

“缓释”指活性物质在长时间内连续释放给环境。

“稳态”指对象血浆中的药物量在长时间内不发生显著变化的状态。

“C”指对象血浆中的药物浓度，它通常表示成单位体积中的重量，通常为纳克/毫升。

5 “ C_{max} ”指在将药物给予对象后指定时间内对象血浆中的最大药物浓度，它通常表示成单位体积中的重量，通常为纳克/毫升。

“ C_{min} ”指在将药物给予对象后指定时间内对象血浆中的最小药物浓度，它通常表示成单位体积中的重量，通常为纳克/毫升。

10 “释放速度测定”指用 USP 7 型间隔释放装置基本上根据实施例 2 的描述测定化合物的标准化测定。应理解，根据通常接受的程序，试验中可替换相同等级的试剂。

“干燥的状态”或“基本上干燥的状态”指以类似于塞子的状态将形成剂型药物层的组合物挤出剂型，该组合物是足够干的或高度粘稠的，因此它不易象液体那样在受推进层施加的压力时从剂型中流出。

15 对于剂型中需要填充大量药物以输送具有所需治疗效果的药物量的药物的控制释放，一种最合适的装置是这样的装置，它具有确定隔室的半渗透壁，在隔室内的药物层和可膨胀的推进层，以及在剂型中形成的允许药物层以基本干燥的状态输送至应用环境的出口孔。在生产这些剂型时，常见的实践方法是制造一种压制的片剂，该片剂包含药物层和推进层。通常，在垂直压片机的模腔内压制推进层组合物(宜为颗粒或粉末形式)。然后将药物层组合物(宜为颗粒或粉末形式)置于模腔内推进层上，然后压制为双层片剂。尽管模腔表面非常光滑，但制成的双层片剂的表面仍可能是不规则的。这更大程度上是药物层的问题，而不是推进层的问题，尤其在采用高的填药量时，润滑剂、载体和粘合剂的用量可能因体积约束而受限制。

20 在许多应用中，上述的药物层不规则可能并不重要。然而，当药物层从半渗透壁形成的隔室干燥状态输送时，药物层的外表面被沿半渗透壁的内表面推动。由于两个表面之间存在摩擦力，药物层的移动将受到阻力。该阻力的程度随药物层外表面以及半渗透壁内表面的不规则数量和程度的增加而增加。另外，由于在实践中是通过包被双层药物芯来形成半渗透壁的，因此半渗透壁内表面最初将与药物层外表面存在的不规则性相符。然后，当药物层受力移动通过半渗透壁时，药物层外表面上的不规则性必定向半渗透壁内表面上的不规则性施力。这就产生了摩擦，阻碍了各层的移动。尽25 管各表面基本上是固体，可以将推进层膨胀时(i)药物层或药物层/推进层复合体和(ii)半渗透外壁的相对移动方便地视为药物层从装置中“流出”。因此，内层或底层包衣的特征和“促进流动”层一样。实际上，流动促进层是置于药物层外表面和半渗透壁

内表面之间的一层材料，当流体通过半渗透壁并被可膨胀层吸收时，它减少了两者间的摩擦，促使两者间的相对移动。

在没有流动促进层的系统中，药物层和外部半渗透壁之间的阻力可能会产生几个问题。一是阻碍药物层输送的力的值与任一时间药物层和外壁相对位置呈函数关系。5 阻力值的改变可能会改变药物层传递到应用环境的速度。然后，这会使剂型的药物释放发生改变，并可能改变对象中各时间的药物血浆水平。从本文描述的剂型的释放曲线可以看出，根据本发明实践，活性物质可在长时间内从剂型均匀地释放。这种均匀释放可能在活性物质输送中提供了明显的药理学优点。

其次，若没有流动促进层存在，一部分药物层会“粘”在外壁内表面上并留在剂10 型内，而其余的药物层则被膨胀层输送到应用环境中。未输送的残余量可能很大；在药物高填充量的条件下已经观察到残余量达初始药物层装填量的 20-30%以上。

本发明提供了剂型，制品以及使药物从剂型(尤其是可能需要大量填充药物以获得所需药理效果的剂型)中基本上完全释放的方法。在标准释放速度试验中进行测试时，根据本发明制得的剂型可使耗尽的剂型仅保留 20%(重量)或更少的、较佳为15 10%(重量)或更少的、最佳为 5%(重量)或更少的初始药物装填量。

高范围的药物给药剂量(例如每单位剂量 100-2000 毫克药物)可能需要待给药组合物的填药量为组合物总重量的 20-90%或更高。在配制组合物以及制作适合口服且能毫无困难地吞咽的装置时，这样的装填量要求可能会产生问题。在配制每日以较少次数给药(如一天给药一次)的剂型时，这种装填量要求会产生更多问题。当输送装置20 并非释放所有药物组合物时，体积问题进一步加剧，因为需要过量装填药物(即为了提供所需的药理学效果，在输送装置中提供的量大于将释放给对象的量)来确保对象能获得适量药物。

本发明的剂型能在长时间内将有效量的活性物质释放给患者，并且通常提供了给药频率(包括一天给药一次)低于以前立即释放的组合物所需给药频率的优点。本发明25 的剂型包含一种含有活性物质的组合物，其中该组合物外部包覆了流动促进层。

活性物质包括对应用环境有益的食物、食物添加物、营养物、药物、抗酸剂、维生素、抗微生物物质和其它物质。活性物质包括在动物体内产生一种或多种局部或全身效果的生理学上或药理学上有活性的物质，这些动物包括恒温动物、人和灵长类；家养或农场动物，如猫、狗、羊、山羊、牛、马和猪；实验室动物如小鼠，大鼠和豚鼠；动物园和野生动物等。可输送的活性物质包括无机和有机化合物，包括但不限于，作用于末梢神经、肾上腺素受体、胆碱能受体、骨骼肌、心血管系统、平滑肌、血液循环系统、突触(synoptic)部位、神经效应器连接部位、内分泌和激素系统、免疫

系统、生殖系统、骨骼系统、自体有效物质系统、消化和排泄系统、组胺系统和中枢神经系统的活性物质。

合适的活性物质例如可以选自：蛋白质、酶、酶抑制剂、激素、聚核苷酸、核蛋白、多糖、糖蛋白、脂蛋白、多肽、类固醇、催眠药和镇静剂、精神兴奋剂、安定药、抗惊厥剂、抗抑郁药、肌肉松弛剂、抗帕金森氏病剂、镇痛剂、抗炎药、抗组胺药、局部麻醉剂、肌肉收缩剂、抗微生物药、抗疟疾药、抗病毒剂、抗生素、抗肥胖药、激素类药(包括避孕药)、拟交感神经药、能引发生理效应的多肽和蛋白质、利尿药、脂质调节剂、抗雄激素剂、抗寄生虫药、肿瘤药、抗肿瘤药、抗高血糖药、降血糖药、营养剂和补充物、生长补充物、脂肪、眼药、抗肠炎药、电解质和诊断剂。

用于本发明的活性物质的具体例子包括乙二磺酸丙氯拉嗪、硫酸亚铁、沙丁胺醇、氨基己酸、盐酸美加明、盐酸普鲁卡因胺、硫酸苯丙胺、盐酸甲基苯丙胺、盐酸苄非他明、硫酸异丙肾上腺素、盐酸芬美曲嗪、氯贝胆碱、氯醋甲胆碱、盐酸毛果芸香碱、硫酸阿托品、溴化东莨菪碱、异丙碘铵、曲地氯铵、盐酸苯乙双胍、盐酸哌醋甲酯、胆茶碱、盐酸头孢氨苄、地芬尼多、盐酸美克洛嗪、马来酸丙氯拉嗪、酚苄明、马来酸三乙基丙拉嗪、茴茚二酮、二苯茚酮丁四硝酸酯、地高辛、异氟磷、乙酰唑胺、硝苯地平、醋甲唑胺、苄氟噻嗪、氯磺丙脲、格列吡嗪、格列本脲、格列齐特、甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、妥拉磺脲、醋磺己脲、二甲双胍、troglitazone、orlistat、安非他酮、萘法唑酮、妥拉磺脲、氯地孕酮、非那二醇、别嘌呤醇、阿斯匹林铝、甲氨蝶呤、醋磺胺异恶唑、氢化可的松、乙酸氢化皮质甾酮(hydrocorticosterone)、乙酸可的松、地塞米松及其衍生物如倍他米松、曲安西龙、甲睾酮、17-雌二醇、炔雌醇、炔雌醇 3-甲醚、氢化泼尼松、乙酸 17-羟孕酮、19-去甲基-孕酮、炔诺孕酮、炔诺酮、炔诺酮、norethiederone、孕酮、诺孕酮、异炔诺酮、特非那定、fexofenadine、阿斯匹林、醋氨酚、吲哚美辛、萘普生、非诺洛芬、舒林酸、吲哚洛芬、硝酸甘油、硝酸异山梨酯、普萘洛尔、噻吗洛尔、阿替洛尔、阿普洛尔、甲氯咪胍、可乐定、丙咪嗪、左旋多巴、司来吉兰、氯丙嗪、甲基多巴、二羟苯丙氨酸、葡萄糖酸钙、酮洛芬、布洛芬、头孢氨苄、红霉素、氟哌啶醇、佐美酸、乳酸亚铁、长春胺、酚苄明、地尔硫草、米力农、卡托普利、头孢孟多、quanbenz、氢氯噻嗪、雷尼替丁、氟比洛芬、芬布芬、氟洛芬、托美丁、阿氯芬、甲芬那酸、氟芬那酸、difuninal、尼莫地平、尼群地平、尼索地平、尼卡地平、非洛地平、利多氟嗪、噻帕米、加洛帕米、氨氯地平、米氯嗪、赖诺普利、依那普利、卡托普利、雷米普利、依那普利拉、法莫替丁、尼扎替丁、硫糖铝、依汀替丁、tetratolol、米诺地尔、氯氮草、地西洋、阿米替林和丙咪嗪，以及这些活性物质的药用盐。其它例子是蛋白质和多肽，包括但不局限于，胰岛素、秋水仙碱、胰高

5 血糖素、促甲状腺激素、甲状旁腺和脑垂体激素、降钙素、肾素、催乳激素、促肾上腺皮质激素、促甲状腺激素、促卵泡素、绒毛膜促性腺激素、促性腺激素释放激素、牛生长激素、猪生长激素、催产素、后叶加压素、去氨加压素(desmopressin)、催乳激素、生长抑素、赖氨加压素、促胰酶素、促黄体生成素、LHRH、干扰素、白介素、
10 生长激素如人生长激素、牛生长激素和猪生长激素、生育抑制剂如前列腺素、生育促进剂、生长因子和人胰岛素释放因子。

10 抗抑郁药领域中的活性物质可以选自叔胺三环类抗抑郁药，例如阿米替林、氯米帕明、多塞平、丙咪嗪、(+)-曲米帕明；仲胺三环类，如阿莫扎平(amoxapine)、地昔帕明、马普替林、去甲替林、普罗替林；5-羟色胺再摄取抑制剂如氟西汀、氟伏沙明、
15 帕罗西汀、舍曲林、文拉法辛、和非典型的抗抑郁药，如 brupropion(安非他酮)、萘法唑酮、曲唑酮、苯乙肼、反苯环丙胺、司来吉兰及其药学上可接受的盐。该剂型在与活性物质的组合物中通常可包括载体，如亲水性聚合物。

15 图 1A 描述了具有“推-粘”构型的在给予对象前的本发明剂型 1 的较佳实施方案。剂型 1 包含壁 2，壁 2 确定空腔 3。壁 2 上有出口孔 4。在空腔 3 内远离出口孔 4 的是推进层 5。药物层 6 位于空腔 3 内毗邻出口孔 4 处。根据本发明，其功能被描述成并可能形成第二个壁的流动促进层 7 延伸在药物层 6 和壁 2 的内表面之间。

20 壁 2 制成能使外部液体(如水和生物液体)渗透通过，而活性物质、渗透剂(osmagent)、渗透聚合物等基本上不能渗透通过。因此，它是半渗透的。用来形成壁的选择性半渗透组合物是基本上不受侵蚀的，它们在剂型使用期内不溶于生物液体。壁 2 无需全部是半渗透的。但是，壁 2 的至少一部分应是半渗透的，以使液体与推进层 5 接触或相连，从而使推进层 5 在使用时吸收液体。用来制作半渗透壁 2 的具体材料是本领域中熟知的，下文描述了这些材料代表性例子。

25 第二壁 7(其作为流动促进层)与半渗透壁 2 的内表面以及药物层与壁 2 相对的至少外表面接触；但是第二壁 7 可以且最好延伸至包围并接触推进层的外表面。壁 7 通常将至少包围药物层外表面与壁 2 内表面相对的那个部分。第二壁 7 可形成施加在包含药物层和推进层的压制芯周围的包衣。外部的半渗透壁 2 围绕并包裹了内部的第二壁 7。第二壁 7 宜制成至少是药物层 6 表面的底包衣的形式，任选的是紧密的药物层 6 和推进层 5 的整个外表面的底包衣。当半渗透壁 2 制成是药物层 6、推进层 5 和第二壁 7 形成的复合体的包衣时，保证了半渗透壁 2 与内层包衣的接触。

30 第二壁 7 帮助本发明剂型释放药物。在填充了大量药物(即药物层中的活性物质占药物层总重量的 20% 或更高，但更通常的为 40% 或更高)且没有第二壁的剂型中，已经观察到在输药结束后有大量残余药物留在装置内。在一些情况下，在释放速度试

验中测试时，在 24 小时后剂型内可能有剂型中最初装药量的 20%以上、甚至 30%以上的残余药物量。对于具有 83%填药量(400 毫克盐酸萘法唑酮)的剂型，图 13A-13D 显示了具有流动促进层的本发明典型剂型以及没有流动促进层的剂型释放盐酸萘法唑酮的比较结果(详细情况见实施例 8)。图 13A 和 13B 是具有流动促进层的本发明剂型的典型例子，图 13C 和 13D 是没有流动促进层的相同剂型的典型例子。两种剂型的平均、瞬时释放速度和累积释放速度明显不同。另外，24 小时后，没有流动促进层的剂型中残留的药物量显然明显多于具有流动促进层的剂型中残留的药物量。

如上所述，通过加入由流动促进剂(即减少外部半渗透膜壁 2 与药物层 6 外表面之间的摩擦力的物质)内包衣形成第二壁 7，可有利地减少药物残留量。第二壁或内包衣 7 减少了半渗透壁 2 与药物层外表面之间的摩擦力，从而使装置中的药物被更完全地输送。尤其当活性物质具有高成本时，这种改进表现出很大的经济优点，因为无需用过量药物装填药物层来确保所需输送的最小量。

内部底包衣的 7 通常的厚度为 0.01-5 毫米，更通常地为 0.5-5 毫米，它包含选自下列的一个成员：水凝胶、明胶、低分子量(例如分子量低于 100,000)聚环氧乙烷、羟烷基纤维素(例如羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟基异丙基纤维素、羟丁基纤维素和羟苯基纤维素)和羟烷基烷基纤维素(例如羟丙基甲基纤维素)及其混合物。羟烷基纤维素包含数均分子量为 9500-1250000 的聚合物。例如，可使用数均分子量在 80000-850000 之间的羟丙基纤维素。流动促进层可用上述材料在水性溶剂或惰性有机溶剂中的常规溶液或悬浮液制成。用作底包衣或流动促进层的较佳的材料包括，羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇及其混合物。更佳的是羟丙基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮的混合物，它制备在有机溶剂中，尤其是具有 1-8 个碳原子的低级链烷醇的有机极性溶剂(较佳的是乙醇)中；羟乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素制备在水溶液中的混合物；以及羟乙基纤维素和聚乙二醇制备在水溶液中的混合物。最佳的是，底包衣由羟丙基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮制备在乙醇中的混合物组成。方便地，施加在双层芯上的底包衣的重量可以和底包衣厚度以及如本文所述的释放速度试验中剂型中残余的药物量关联起来。在生产操作期间，可通过控制包衣操作中底包衣吸收的重量来控制底包衣的厚度。

当第二壁 7 以底包衣形式形成(即包覆在药物层和推进层的片状双层复合物上)时，底包衣能通过压片过程填充双层芯上形成的表面的不规则处。所得的光滑的外部表面有利于输送药物时经包覆的双层复合体与半渗透壁之间的滑动，使得在给药期后仅较少量的药物组合物残留在装置中。当壁 7 用形成凝胶的材料制成时，与应用环境中的水接触可促使形成凝胶或凝胶状内包衣，该包衣具有的粘度可促进并增强外壁 2

与药物层 6 之间的滑动。

用于形成壁 2 的代表性聚合物包括半渗透的均聚物、半渗透的共聚物等。这些材料包含纤维素酯、纤维素醚和纤维素酯-醚。纤维素聚合物的脱水葡萄糖单元的取代程度(DS)为大于 0 至 3(包括 3)。取代程度(DS)指最初存在于脱水葡萄糖单元上的羟基基团被取代基团取代或转变成另一基团的平均数。脱水葡萄糖单元可以部分或完全被诸如酰基、烷酰基、烯酰基、芳酰基、烷基、烷氧基、卤素、烷羰基、烷基氨基甲酸酯、烷基碳酸酯、烷基磺酸酯、烷基氨基磺酸酯、形成半渗透聚合物的基团等取代，其中有机部分含有 1-12 个碳原子，较佳的有 1-8 个碳原子。

半渗透组合物通常包括选自下列的一个成员：酰化纤维素、二酰化纤维素、三酰化纤维素、乙酸纤维素、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素、纤维素单、二和三链烷基化物、单、二和三-链烯基化物、单、二和三-芳酰基化物等。典型的聚合物包括 DS 为 1.8-2.3、乙酰基含量为 32-39.9% 的乙酸纤维素；DS 为 1-2、乙酰基含量为 21-35% 的二乙酸纤维素；DS 为 2-3、乙酰基含量为 34-44.8% 的三乙酸纤维素等。更具体的纤维素聚合物包括 DS 为 1.8、丙酰基含量为 38.5% 的丙酸纤维素；乙酰基含量为 1.5-7%、乙酰基含量为 39-42% 的乙酸丙酸纤维素；乙酰基含量为 2.5-3%、平均丙酰基含量为 39.2-45%、羟基含量为 2.8-5.4% 的乙酸丙酸纤维素；DS 为 1.8、乙酰基含量为 13-15%、丁酰基含量为 34-39% 的乙酸丁酸纤维素、乙酰基含量为 2-29%、丁酰基含量为 17-53%、羟基含量为 0.5-4.7% 的乙酸丁酸纤维素；DS 为 2.6-3 的纤维素三酰化物，如三戊酸纤维素、cellulose trilamate、三棕榈酸纤维素、三辛酸纤维素和三丙酸纤维素；DS 为 2.2-2.6 的纤维素二酯，如二琥珀酸纤维素、二棕榈酸纤维素、二辛酸纤维素、二辛酸纤维素等；以及混合的纤维素酯，如乙酸戊酸纤维素、乙酸琥珀酸纤维素、丙酸琥珀酸纤维素、乙酸辛酸纤维素、戊酸棕榈酸纤维素、乙酸庚酸纤维素等。半渗透的聚合物是美国专利 No. 4,077,407 中已知的，它们可用 Encyclopedia of Polymer Science and Technology, 卷 3, 325-354 页(1964), Interscience Publishers Inc., New York, NY 中描述的程序来合成。

用来形成外壁 2 的其它半渗透聚合物包含乙酸纤维素乙醛二甲酯；乙酸纤维素乙基氨基甲酸酯；乙酸纤维素甲基氨基甲酸酯；二甲基氨基乙酸纤维素；半渗透的聚酰胺；半渗透的聚氨酯；半渗透的磺化聚苯乙烯；交联的选择性半渗透的聚合物，该聚合物通过阴离子和阳离子共沉淀形成，如美国专利 No. 3,173,876;3,276,586;3,541,005;3,541,006 和 3,546,142 中公开的；如 Loeb 等人在美国专利 No. 3,133,132 中公开的半渗透的聚合物；半渗透的聚苯乙烯衍生物；半渗透的聚(苯乙烯磺酸钠)；半渗透的聚(氯化乙烯基苄基三甲基铵)；和表现出 10^{-5} - 10^{-2} (cc.mil/cm hr.atm, 表示成半

渗透壁两侧的静压或渗透压差为一大气压)的流体渗透性的半渗透聚合物。聚合物是本领域在美国专利 No. 3,845,770; 3,916,899 和 4,160,020 以及 Handbook of Common Polymers, Scott 和 Roff(1971) CRC Press, Cleveland, OH 中已知的。

壁 2 还可包含流量调节剂。流量调节剂是加入以帮助调节通过壁 2 的流体渗透性或流量的化合物。流量调节剂可以是流量增加剂或减少剂。试剂可以预先选择来增加或减少液体流量。使对流体(如水)的渗透性显著增加的试剂通常是基本上亲水性的，而产生对流体(如水)显著减少的那些是基本上疏水性的。当壁中掺入调节剂时，其用量通常为大约 0.01%-20%(重量)或更多。在一个实施方案中，增加流量的流量调节剂包括多元醇、聚亚烷基乙二醇、聚亚烷基二醇、亚烷基二醇的聚酯等。典型的流量增加剂包括聚乙二醇 300、400、600、1500、4000、6000 等；低分子量的二醇，如聚丙二醇、聚丁二醇和聚戊二醇；聚亚烷基二醇如聚(1,3-丙二醇)、聚(1,4-丁二醇)、聚(1,6-己二醇)等；脂族二醇，如 1,3-丁二醇、1,4-戊二醇、1,4-己二醇等；亚烷基三醇如甘油、1,2,3-丁三醇、1,2,4-己三醇、1,3,6-己三醇等；酯如乙二醇二丙酸酯、乙二醇丁酸酯、丁二醇二丙酸酯、甘油乙酸酯等。典型的流量减少剂包括被烷基或烷氧基或烷基和烷氧基两者取代的邻苯二甲酸酯，如邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲氧基乙酯、邻苯二甲酸二甲酯和邻苯二甲酸二(2-乙基己酯)、邻苯二甲酸芳酯如邻苯二甲酸三苯酯和邻苯二甲酸丁·苄酯；不溶性盐如硫酸钙、硫酸钡、磷酸钙等；不溶性氧化物如氧化钛；粉末、颗粒等形式的聚合物，如聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯和聚砜；酯如用长链烷基酯化的柠檬酸酯；惰性和基本上水不可渗透的填料；与形成纤维素基壁材料相容的树脂等。

可用来形成壁 2 以使壁具有柔性和伸长性、使壁 2 不易破碎和具有撕裂强度的其它材料包括邻苯二甲酸增塑剂，如邻苯二甲酸二苄酯、邻苯二甲酸二己酯、邻苯二甲酸丁·辛酯、6-7 个碳原子的直链邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸二异壬酯、邻苯二甲酸二异癸酯等。增塑剂包括非邻苯二甲酸酯，如三乙酸甘油酯、壬二酸二辛酯、环氧树脂酸盐、偏苯三酸三异辛酯、偏苯三酸三异壬酯、蔗糖乙酸异丁酸酯、环氧大豆油等。当壁中掺入增塑剂时，其用量约为 0.01%-20%(重量)或更高。

药物层 6 包含由活性物质和载体(如亲水性聚合物)制成的组合物。亲水性聚合物提供了在药物组合物中的亲水性聚合物颗粒，它提供均一的活性物质释放速度和受控制的输送方式。这些聚合物的代表性例子是数均分子量为 100000-750000 的聚环氧烷，包括聚环氧乙烷、聚环氧甲烷、聚环氧丁烷和聚环氧己烷；以及数均分子量为 40000-400000 的聚羧甲基纤维素，其代表是聚羧甲基纤维素碱金属，聚羧甲基纤维素钠、聚羧甲基纤维素钾和聚羧甲基纤维素锂。药物组合物可包含用于增强剂型输送性

能的数均分子量为 9200-125000 的羟丙基烷基纤维素，典型的是羟丙基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基丁基纤维素和羟丙基戊基纤维素；以及用于增强剂型流动性能的数均分子量为 7000-75000 的聚乙烯吡咯烷酮。这些聚合物中较佳的是数均分子量为 100000-300000 的聚环氧乙烷。可在胃环境中被侵蚀的载体，即可生物侵蚀的载体是特别佳的。

载体中还可用表面活性物质和崩解剂。典型的表面活性物质是 HLB 在大约 10-25 之间的那些表面活性物质，例如聚乙二醇 400 单硬脂酸酯、聚氧乙烯-4-失水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯-20-失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯-40-硬脂酸酯、油酸钠等。崩解剂可以选自淀粉、粘土、纤维素、藻酸铵和树胶以及交联的淀粉、纤维素和聚合物。典型的崩解剂包括玉米淀粉、土豆淀粉、croscarmelose、交联的聚乙烯吡咯烷酮(crospovidone)、淀粉羟乙酸钠、Veegum HV、甲基纤维素、琼脂、膨润土、羧甲基纤维素、海藻酸、瓜耳胶等。

将药物层 6 制成含有活性物质和载体的混合物形式。药物层可以从颗粒来制得，通过粉碎产生用于构成药物层的药物大小和伴随的聚合物的大小，根据本发明的模式和方法，通常是作为含化合物的芯。产生颗粒的手段包括制粒、喷雾干燥、筛分、冻干、压碎、研磨、射流磨、微粉化和切割产生所需微米大小的颗粒。该方法可用粉碎机来进行，如微粉磨机、流能磨机、研磨机、辊磨机、锤磨机、碾磨机、梳磨机、球磨机、振动式球磨机、冲击式粉磨机、离心粉碎机、粗压碎机和细压碎机。颗粒大小可通过筛选来确定，筛选包括栅格筛、平板筛、摆动筛、旋筒筛、摇动筛、振动筛和往复筛。制备药物和载体颗粒的方法和装备公开在 Pharmaceutical Sciences, Remington, 第 17 版, 1585-1594 页(1985); Chemical Engineers Handbook, Perry, 第 6 版, 21-13 至 21-19(1984); Journal of Pharmaceutical Science, Parrot, 第 61 卷, 第 6 号, 813-829 页(1974); 和 Chemical Engineer, Hixon, 94-103 页(1990)。

药物层中活性化合物的量可在每剂 1 微克-5000 毫克之间，这取决于在输送期间(即连续给予剂型之间的时间)必须维持的所需给药水平。通常，剂型中的化合物装填量将每日为对象提供 1 微克至 2500 毫克的化合物剂量，更通常的是每日 1 毫克-2500 毫克。在许多情况下，宜使每剂中的药物量低于 1000 毫克，并满足每日给药量的要求(大于为满足每日需求给予对象多剂型的量)。药物层通常是干的组合物，它是通过将载体和药物压制成一层，将可膨胀的或推进层压成第二层来形成的。当推进层吸收了应用环境的流体后，可膨胀层将把药物层推出出口孔，而外露的药物层会侵蚀，将药物释放到应用环境中。这可以参看图 1B。

推进层 5 是具有推动-位移组合物的可膨胀层，它与药物层 6 成直接或间接接触

成层排列。当呈间接接触成层排列时，可在药物层和推进层之间放置一种惰性元件(未显示)，如间隔层或圆片。

推进层 5 包含一种聚合物，该聚合物吸收水性或生物液体，从而溶胀并将药物组合物推动通过装置的出口。代表性的吸收液体位移的聚合物包含选自数均分子量为 5 1000000-15000000 的聚环氧烷，其典型例子是数均分子量为 500000-3500000 的聚环氧乙烷和聚羧甲基纤维素碱金属，其中碱金属是钠、钾或锂。用于配制推动位移组合物的其它聚合物例子包括渗透性聚合物，它包含形成水凝胶的聚合物，如 Carbopol® 酸性羧基聚合物、丙烯酸和聚烯丙基蔗糖交联的聚合物(也称为羧基聚亚甲基)、以及分子量为 250000-4000000 的羧乙烯基聚合物；Cyanamer®聚丙烯酰胺；交联的水可溶胀的茚马来酸酐聚合物；分子量为 80000-200000 的 Good-rite®聚丙烯酸；由缩合的葡萄糖单元组成的 Aqua-Keeps®丙烯酸酯聚合物多糖，如二酯交联的葡聚糖(polygluran)等。形成水凝胶的典型聚合物可从美国专利 No. 3,865,108(授予 Hartop)、美国专利 No. 4,002,173(授予 Manning)、美国专利 No. 4,207,893(授予 Michaels)和《常用聚合物手册》，Scott 和 Roff, Chemical Rubber Co., Cleveland, OH 等现有技术得知。

15 渗透剂也称为渗透性溶质或有效渗透剂，它能使外壁和底包衣两侧表现出渗透压梯度，它包含选自氯化钠、氯化钾、氯化锂、硫酸镁、氯化镁、硫酸钾、硫酸钠、硫酸锂、磷酸氢钾、甘露糖醇、脲、肌醇、琥珀酸镁、酒石酸蜜三糖、蔗糖、葡萄糖、乳糖、山梨糖醇、无机盐、有机盐和碳水化合物的成员。

适合制备用于本发明剂型的各个壁、层、包衣和底包衣的典型溶剂包括水性溶剂 20 和对用于制剂型的材料没有不良影响的惰性有机溶剂。该溶剂广泛包括选自下列的成员：水性溶剂、醇、酮、酯、醚、脂族烃、卤化溶剂、环脂族、芳族、杂环溶剂及其混合物。典型的溶剂包括丙酮、双丙酮醇、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基·异丁基酮、甲基·丙基酮、正己烷、正庚烷、乙二醇单乙醚、乙二醇单乙醚乙酸酯、二氯甲烷、二氯乙烷、二氯丙烷、四氯化25 碳硝基乙烷、硝基丙烷四氯乙烷、乙醚、异丙醚、环己烷、环辛烷、苯、甲苯、石脑油、1,4-二噁烷、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、水、含有诸如氯化钠、氯化钙等无机盐的水性溶剂，及其混合物，例如丙酮和水、丙酮和甲醇、丙酮和乙醇、二氯甲烷和甲醇、二氯乙烷和甲醇的混合物。

30 包衣锅包衣方法可方便地用来提供除出口孔外的整个剂型。在衣锅包衣系统，将各组合物连续喷洒到含药物层和推进层的双层芯上，并同时伴随在转动的锅中翻动，使形成壁的组合物的包衣沉积。使用衣锅包衣机是因为它能以商业规模进行生产。还可用其它技术来对药芯包衣。经包衣的剂型可在强制通风的烘箱内或在温度和湿度控

制的烘箱内干燥，以除去剂型中的溶剂。干燥条件可根据所用设备、环境条件、溶剂、包衣、包衣厚度等来作常规选择。

还可采用其它包衣技术。例如，在使用空气悬浮程序的技术中，可以形成半渗透的壁和剂型的底包衣。该程序包括使双层芯在空气、内部底包衣组合物和形成半渗透外壁的组合物的气流中悬浮并翻动，直至在任一操作中，底包衣和外壁包衣被施加到双层芯上。空气悬浮程序非常适合独立形成剂型的壁。空气悬浮程序在美国专利 No. 2,799,241; J.Am. Pharm. Assoc., 48 卷, 451-459 页(1959); 和同上, 49 卷, 82-84 页(1960) 中有所描述。剂型还可用 Wurster® 空气悬浮包衣机来包衣(例如用二氯甲烷甲醇作为共溶剂)。可用采用共溶剂的 Aeromatic® 空气悬浮包衣机。

本发明的剂型可用标准技术来生产。例如，剂型可用湿法制粒技术来生产。在湿法制粒技术中，用有机溶剂(例如变性无水乙醇)作为制粒液体，将药物和含有第一层或药物组合物的组分混合在一起。使形成第一层或药物组合物的组分各自通过预选的筛网，然后在混合机中充分混合。然后，可将构成第一层的其它组分溶解在一部分制粒液体(如上述溶剂)中。然后，将后制得的湿混合物缓慢加入药物混合物中，在混合机中连续混合。加入制粒液体直至产生湿混物，然后使大团湿混物通过预定筛网挤到烘箱盘上。使该混合物在强制空气烘箱内 24-35°C 下干燥 18-24 小时。然后对经干燥的颗粒进行分级。然后，将硬脂酸镁加入药粒中，放入研磨缸中，在缸式磨机中混合 10 分钟。将组合物压成层，例如在 Manesty® 压机中。压制速度设定为 20rpm，最大装填量设定为 2 吨。将第一层压在形成第二层的组合物上，将双层片剂喂入 Kilian® Dry Coater 压机上，用不含药物的包衣包覆，然后外壁用溶剂包衣。

在另一个生产方法中，使面朝出口的有益的药物和构成第一层的其它组分混合并压成固体层。层的尺寸对应于该层在剂型中占据的区域的内部尺寸，它还具有对应于第二层的尺寸，用于和其形成接触排列。药物和其它组分还可与溶剂混合，并用常规方法(如球磨、压延、搅拌或辊磨)混合成固体或半固体的形式，然后压制为预定形状。然后，使可膨胀层(如渗透聚合物组合物层)与药物层以相同方式接触。药物配方和渗透聚合物层的成层可用常规双层挤压技术来完成。两个接触的层首先用促进流动的底包衣来进行包衣，然后用外部半渗透壁来包衣。空气悬浮和空气翻动程序包括使经压制的相互接触的第一和第二层在含有延迟形成的组合物的气流中悬浮和翻动，直至第一和第二层被壁组合物所包围。

能用来提供形成隔室的组合物的另一种生产方法包括在流动床制粒机中混合粉末组分。粉末组分在制粒机中干混后，将制粒液体(例如含聚乙烯吡咯烷酮的水)喷洒到粉末上。然后使被包覆的粉末在制粒机中干燥。该过程使其中存在的所有组分成粒，

同时加入了制粒液体。在颗粒干燥后，用手提式或 V 型混合机将润滑剂(如硬脂酸或硬脂酸镁)混合入颗粒。然后以上述方式压制颗粒。

本发明的剂型具有至少一个出口孔。出口孔与药物芯协同作用，将药物均匀地释放出剂型。出口孔可在剂型的生产期间提供，或是输送药物期间由剂型在所用液体环境中时提供。出于本发明的目的而使用的术语“出口孔”包括选自通道、孔、穴、洞等的成员。该表达还包括从物质或聚合物侵蚀、溶解或从外部包衣或壁或内部包衣溶浸而形成的孔。这些物质或聚合物可包括在外部或内部包衣中的能被侵蚀的聚(羟基乙酸)或聚(乳酸)；胶状细丝；可用水除去的聚乙烯醇；可沥滤的化合物，如选自无机和有机盐、氧化物和碳水化合物的液体可除去的致孔剂。通过选自山梨糖醇、乳糖、果糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖、塔罗糖、氯化钠、氯化钾、柠檬酸钠和甘露糖醇的成员的沥滤，可以形成一个或多个出口，从而提供了具有均匀的释放尺寸的出口孔。该出口孔可具有任何形状，例如圆形，三角形，正方形，椭圆形等，从而使剂型均匀的按剂量剂量的释放出药物。剂型的一个或多个表面上可以形成一个或多个相互间隔的出口。出口孔可通过钻孔(包括机械和激光钻孔)通过外部包衣、内部包衣或两者来制得。出口以及形成出口的设备公开在美国专利 No. 3,845,770 和 3,916,899(授予 Theeuwes 和 Higuchi)、美国专利 No.4,063,064(Saunders 等人)和美国专利 No. 4,088,864(Theeuwes 等人)中。出口孔可占壁 2 形成的隔室内径的 10%-100%，较佳的为 30-100%，最佳的为 50-100%。

尽管本发明的一些剂型可能需要高的填药量来引发所需的患者应答，但本发明中提供活性化合物均匀释放速度的剂型可使每日每剂的化合物用量少于立即释放产品中的活性物质剂量与该立即释放产品每日建议的给药次数简单相乘所计算出的用量。

即使在活性化合物占药物层组合物重量的 40-90% 的高给药水平下，本发明的剂型和装置也能在延长的时间内以均匀的释放速度有效地释放出活性化合物。较佳的，本发明剂型中活性化合物的重量百分数宜为 75% 或更低，最佳的为低于 70%，但为 40% 或更高，最佳的高于 60%(以药物层组合物重量计)，以使剂型易被吞咽。在需要药物给药量超过药物层组合物 75% 的情况下，通常较佳的是同时给予两片或多片剂型，使总的填药量等于单片剂中使用时较大的用量。

本发明将根据每日一次的剂型来说明，每一剂型中配制了 100 毫克、200 毫克、300 毫克、400 毫克和 500 毫克盐酸萘法唑酮。在每种情况下，24 小时后用释放速度试验测试时，剂型中残余量小于药物初始量的 10%。在最初的准备期(通常约为 2-3 小时或更短)后，剂型能在延长的时间(典型的为 4-20 小时或更长，通常为 4-16 小时，更通常为 4-10 小时)内提供释放速度均一的化合物。在长期均匀释放的最后，剂型释

放药物的速度会在一段时间(如数小时)内稍有下降。剂型为范围广泛的应用和个体需求提供了治疗有效量的药物。

在最初给药后，剂型可使对象血浆中的药物浓度在初始的一段时间(通常是数小时或更短)内升高，然后在延长的时间(通常为 4-24 小时或更长)内使血浆中的药物保持在相对恒定的浓度下。本发明剂型的释放曲线提供了在整个 24 小时(对应于每日一次的给药而言)内的药物释放，从而使对象血浆中的稳态药物浓度在给予持续释放剂型后 24 小时内维持在有效治疗的水平上。在大多数对象中，药物的稳态血浆水平通常可在 24 小时后实现，在一些情况下，可在数天(如 2-5 天)后实现。

对于具有 100 毫克、200 毫克、300 毫克、400 毫克和 500 毫克盐酸萘法唑酮的系统(例如它基本上根据实施例 1 所述的程序来进行生产， T_{90} 为 12 小时)，盐酸萘法唑酮在 4 小时或更长的连续期(通常大约 4-10 小时的连续期)内分别以 8.6、17.2、25.8、34.4 和 43.0 毫克/小时的平均释放速度释放(在最初接触浴液后大约 2-3 小时开始，用释放速度试验来测定)。在这些配方的每一种中，100 毫克、200 毫克、300 毫克、400 毫克和 500 毫克剂型中的药物填充百分数约为药物层总重量的 69%。在每个例子中，剂型均在延长的时间内以均匀的释放速度释放盐酸萘法唑酮。

图 2 中描述了含有 400 毫克盐酸萘法唑酮的代表性剂型的释放速度随时间的变化情况。该剂型的 T_{90} 等于 17.7 小时，平均释放速度约为 22 毫克/小时。剂型上有 190 密耳的出口孔，由 70/30%(重量)Klucel/PVPK29-23 形成的 40 毫克底包衣，以及重 70.4 毫克的 90/10%(重量)的乙酸纤维素 398/聚乙二醇 3350 的半渗透膜包衣。在图 3 中描述了用相似方法制造的剂型的释放速度，该剂型的 T_{90} 为 18.5 小时，平均释放速度约为 5.2 毫克/小时。该剂型具有 117 密耳的出口孔、由 70/30%(重量)Klucel/PVPK29-23 形成的 10.6 毫克底包衣、以及重 46.9 毫克的 97/3%(重量)乙酸纤维素 398 和聚乙二醇 3350 的半渗透膜包衣。在每种情况下，药物层均含有 65% 的盐酸萘法唑酮。从这些图可以看出，对于图 2 的剂型，匀速释放的时间从大约 4 小时延长至大约 18 小时，对于图 3 的剂型，时间从大约 2 小时延长至大约 16 小时。

对于如本文所述制得的 100-400 毫克的剂型，已经发现，对于芯直径约为 3/16 英寸的 100 毫克剂型而言，110-130 密耳(较佳的为 115-125 密耳，最佳的为 120 密耳)的出口孔提供了有效释放的特点。对于芯直径为 15/64 英寸的 200 毫克剂型而言，145-165 密耳(较佳的为 150-160 密耳，最佳的为 155 密耳)的出口孔提供了有效释放的特点。对于芯直径为 17/64 英寸的 300 毫克剂型而言，165-185 密耳(较佳的为 170-180 密耳，最佳的为 175 密耳)的出口孔提供了有效释放的特点。对于芯直径约为 9/32 英寸的 400 毫克剂型而言，180-200 密耳(较佳的为 185-195 密耳，最佳的为 190 密耳)

的出口孔提供了有效释放的特点。剂型释放药物的速度与在长时间内测得的平均释放速度的偏差小于 30%。较佳的，该装置释放药物的速度与在长时间内测得的平均释放速度的偏差小于 25%。

本发明的剂型能在延长的时间内以均一的速度释放药物，这可用如本文所述的标准释放速度试验来测定。在给予对象后，本发明剂型使对象血浆药物水平在长时间内的变化小于立即释放剂型所获得的变化。当本发明剂型定期一天一次给予后，本发明剂型提供了稳态血浆药物水平，从而使 C_{max} 和 C_{min} 在 24 小时内的差别比给予立即释放产品(它打算在 24 小时内释放出与本发明剂型所提供的相同量的药物)所获得的差别有显著减少。

本发明的剂型适合在延长的时间(较佳的为 6 小时或更长时间)内以均一的速度释放活性物质。释放速度的测定通常在体外在模拟胃酸的条件下在酸化的水中进行，在有限的增加的时间内进行，以提供瞬时释放速度的近似值。关于特定剂型的这些体外释放速度的信息可有助于选出提供所需体内结果的剂型。这些结果可用本发明的方法来进行测定，例如是被医师用来开现有的立即释放剂型处方的血浆试验和临床观察。

已经发现，在给予本发明剂型后延长的时间内，具有本文所述释放速度曲线的本发明剂型可为患者提供基本上恒定的活性物质血浆浓度和持续的活性物质治疗效果。本发明的持续释放剂型表现出 24 小时内的药物血浆浓度变化比立即释放配方(该立即释放配方的特点是在给予对象后不久或很快就产生明显的药物峰)小。

通过一天一次口服将本发明剂型给予对象来治疗对该剂型活性物质有反应的疾病状况或症状来实施前述方法是较佳的。

下面大致描述了生产本发明剂型的较佳方法。百分数为重量百分数，除非另有所述。

实施例 1

25 药物层颗粒的制备

将羟丙基纤维素(Klucel MF, Aqualon Company)“HPC”加入水中，形成每 0.995 克水含有 5 毫克 HPC 的溶液，制得粘合剂溶液。将溶液混合直至羟丙基纤维素溶解。对于特定的投料量，在流体床制粒机(“FBG”)滚筒中加入所需量的盐酸萘法唑酮(69.0%)、聚环氧乙烷(MW 200000)(Polyox®N-80, Union Carbide Corporation)(20.3%)、羟丙基纤维素(Klucel MF)(5%)、硬脂酸 40 聚羟基酯(3%)和交联的聚乙烯吡咯烷酮(2%)。在滚筒中使干料混合后，加入如上所述制得的粘合剂溶液。然后在 FBG 中将颗粒干燥至适合研磨的稠度(水小于 1%(重量))，将颗粒研磨通过 7 或 10 目筛。

将颗粒转移到手提式混合机或 V 型混合机中。使所需量的抗氧化剂丁基化羟基甲苯(“BHT”)(0.01%)和润滑剂硬脂酸(1%)筛分通过 40 目筛，并用手提式或 V 型混合机将两者混入颗粒中，直至它们均匀分散(混合硬脂酸约 1 分钟，混合 BHT 约 10 分钟)。

5

渗透性推进层颗粒的制备

将羟丙基甲基纤维素 2910(“HPMC”)以 1 克水对 5 毫克 HPMC 的比例加入水中，制得粘合剂溶液。混合该溶液，直至 HPMC 溶解。研磨并筛分氯化钠粉末(30%)和红色氧化铁(1.0%)。在流体床制粒机(“FBG”)滚筒中加入所需量的聚环氧乙烷(MW 10 7,000,000)(Polyox®303)(63.7%)、HPMC(5.0%)、氯化钠和红色氧化铁。在滚筒中使干料混合后，加入如上所述制得的粘合剂溶液。在 FBG 中将颗粒干燥至达到目标湿含量(水小于 1%(重量))。将颗粒研磨通过 7 目筛，并转移到手提式或 V 型混合机中。使所需量的抗氧化剂丁基化羟基甲苯(0.08%)筛分通过 60 目筛。使所需量的润滑剂硬脂酸(0.25%)筛分通过 40 目筛，然后用手提式或 V 型混合机将两者混入颗粒中，直至它们均匀分散(混合硬脂酸约 1 分钟，混合 BHT 约 10 分钟)。

双层芯的压制

用圆形深的凹面冲头和片模装备纵向压片机(Korsch 压片机)。在压机上放置两个供料斗。将如上所述制得的药物层放在一个供料斗内，而如上所述制得的渗透性推进层放在另一个供料斗内。

初步调节压片参数(药物层)，制得具有均一的药物层目标重量(通常为每片 100 毫克药物)的芯。调节第二层(渗透推进层)的压片参数，使药物层与渗透层结合，产生最终芯重量、厚度、硬度和脆碎度均一的芯。上述参数可通过改变填充空间和/或压力设定来调节。含有 100 毫克药物目标量的典型片剂长约 0.465 英寸，直径约为 0.188 英寸。

底包衣溶液的制备和底包衣的系统

在有盖子的不锈钢容器中制备底包衣溶液。将适量聚乙烯吡咯烷酮(K29-32)(2.4%)和羟丙基纤维素(MW 80,000)(Klucel EF, Aqualon Company)(5.6%)混入无水乙醇(92%)中，直至所得溶液变澄清。将如上制备的双层芯放入旋转的有孔的包衣锅装置。开动包衣锅，并于达到 28-36°C 的包衣温度后，在旋转的片床上均匀施加如上制备的底包衣溶液。当施加足量溶液并提供了所需的底包衣重量增量后，停止底包衣

过程。选择所需的底包衣重量，以使剂型有合适的药物残余量(经 24 小时的释放速度试验测得)。通常，在本文描述的标准释放速度试验中测试 24 小时后，希望剂型中有少于 10%、更佳的少于 5%、最佳的少于 3% 的药物残余量(以最初的填药量计)。这可根据多个具有相同双层芯、但底包衣重量不同的剂型在标准释放速度试验中的底包衣重量与药物残余量之间的关系来确定。

速度控制膜的制备和膜包衣系统

将上述制得的底包衣的双层芯置于旋转的有孔的衣锅包衣单元中。开启包衣机，在包衣温度达到 28-38°C 后，将如下 A、B 或 C 制得的合适的包衣液均匀地施加到旋转压片床上，直至获得所需的膜重量增量。在整个包衣过程中定期测定重量增量，并可在释放速度试验中测试样品膜包衣单元，以确定包衣单元的 T_{90} 。释放速度试验中，厚度不同的膜的 T_{90} 可以与重量增量相关联。在施加了足量溶液(在获得针对所需 T_{90} 的所需膜重量增量时方便地确定) 后，停止膜包衣过程。

A. 在有盖子的不锈钢容器中制备包衣溶液。使合适量的丙酮(565 毫克)和水(29.7 毫克)与泊洛沙姆 188(1.6 毫克)和乙酸纤维素(29.7 毫克)混合，直至固体完全溶解。包衣液在施加时具有大约 5% 的固体。膜产生的剂型具有的 T_{90} 在释放速度试验中约为 13 小时。

B. 使丙酮(505.4 毫克)与乙酸纤维素(27.72 毫克)混合，直至乙酸纤维素完全溶解。在分开的容器中混合聚乙二醇 3350(0.28 毫克)和水(26.6 毫克)。将两种溶液混合在一起，直至所得溶液变澄清。包衣液在施加时具有大约 5% 的固体。经释放速度试验测得，膜产生的剂型的 T_{90} 约为 13 小时(即 13 小时内剂型中释放出大约 90% 的药物)。

C. 使丙酮(776.2 毫克)与乙酸纤维素(42.57 毫克)混合，直至乙酸纤维素完全溶解。在分开的容器中混合聚乙二醇 3350(0.43 毫克)和水(40.9 毫克)。将两种溶液混合在一起，直至所得溶液变澄清。包衣液在施加时具有大约 5% 的固体。经释放速度试验测得，膜产生的剂型的 T_{90} 约为 18 小时(即 18 小时内剂型中释放出大约 90% 的药物)。

膜包衣系统的钻孔

在膜包衣系统的药物层末端钻一个出口孔。在开口过程中，定期检查样品的孔径、位置和出口孔的数目。

30

经钻孔的包衣系统的干燥

将如上所述制得的经钻孔的包衣系统置于开口的烘箱盘上，将该烘箱盘置于相对

湿度为 43-45% 的烘箱内的台架上，干燥除去其余的溶剂。

有色和透明的外包衣

在有盖子的不锈钢容器内制备任选的有颜色的或透明的包衣溶液。对于有色包衣，使 88 份纯化的水与 12 份 Opadry II[颜色无关紧要]混合，直至溶液变均匀。对于透明包衣，使 90 份纯化的水与 10 份 Opadry Clear 混合，直至溶液变均匀。将如上所述制得的经干燥的芯置于旋转的有孔的衣锅包衣单元上。开启包衣机，当包衣温度达到 35-45°C 后，将有颜色的包衣溶液均匀地施加到旋转片床上。当施加了足量溶液(可在获得所需有色外包衣重量增量时方便地确定)后，停止有色包衣过程。然后，将透明包衣溶液均匀地施加到旋转片床上。当施加了足量溶液后，或所需透明包衣增重足量后，停止透明包衣过程。施加透明包衣后，将助流剂(例如 Car-nu-bo 蜡)施加到片床上。

实施例 2

在下列标准化试验中测定含有本发明剂型的装置的药物释放速度。该方法涉及将系统释放到酸化的水(pH3)中。将一份样品释放速度溶液注入色谱系统中，以测定在指定测试间隔时间内释放出的药物量。使药物溶解在 C₁₈ 柱上分离，用 UV 吸收(对于盐酸萘法唑酮为 254 纳米)来检测。通过线性回归分析含有至少 5 个标准点的标准曲线的峰面积，进行定量测定。

样品用 USP 7 型间隔释放装置制得。对每个待测试的系统(本发明的装置)进行称重。然后将每个系统粘在具有一个尖端的塑料棒上，使每个棒与一个释放速度勺柄相连。每个释放速度勺柄固定在上/下往复振摇机(USP 7 型间隔释放装置)上，以大约 3 厘米的幅度每周期 2-4 秒运行。将附有系统的棒末端连续浸在含有 50 毫升酸化水(用磷酸酸化至 pH 为 3.00±0.05)的 50 毫升已校正的管中，在控制在 37°C±0.5°C 的恒温水浴中平衡。在每个指定时间间隔(通常为 1 小时或 2 小时)的最后，将系统转移到含有新鲜酸化水的下一排测试管内。该方法重复所需的间隔次数，直至释放完全。然后取出含有释放药物的溶液管，在室温下冷却。冷却后，将每个管用酸化水加至 50 毫升标记，使每一溶液充分混合，然后转移到样品管，用高压液相色谱(“HPLC”)进行分析。制得浓度递增的标准溶液，该浓度递增包括从 5 微克到大约 400 微克，并用 HPLC 分析。用线性回归分析制作出标准浓度曲线。用 HPLC 分析释放试验获得的药物样品，并用线性回归分析测定药物浓度。计算出每个释放间隔时间内释放的药物量。图 2-13 中描述了本发明各剂型的结果。

实施例 3

用实施例 1 的通用程序以及用量成比例的材料(所有百分数用重量百分数表示),制得含有 100 毫克盐酸萘法唑酮的下列剂型。

5 制得重量为 145.0 毫克的药物层, 它由 69% 盐酸萘法唑酮、20.24% 聚环氧乙烷(Polyox N-80)、5% 羟丙基纤维素(Klucel MF)、3% 硬脂酸 40 聚烃氧基酯(MYRJ 52S)、2% 交联的聚乙烯吡咯烷酮(PVP XL)、0.75% 硬脂酸和 0.01% 丁基化羟基甲苯(BHT)组成。制得重量为 92 毫克的推进层, 它由 63.67% 聚环氧乙烷(Polyox 303)、30.0% 氯化钠、5% 羟丙基甲基纤维素(HPMC E-5)、1% 红色氧化铁、0.25% 硬脂酸和 0.08% BHT 组成。如上所述, 压片制得含有药物层和推进层的双层芯。

10 15 然后, 用 70% Klucel EF 和 30% 聚乙烯吡咯烷酮 K29-32, 以乙醇为溶剂, 制得底包衣。底包衣在施加时含有 8% 的固体。施加后, 双层芯上的底包衣重量为 13.5 毫克。用 99% 乙酸纤维素 398-10 和 1% 聚乙二醇 3350, 以 95% 丙酮和 5% 水作为溶剂系统, 制得半渗透膜。该膜包衣在施加时含有 5% 固体, 施加后, 底包衣双层芯上的膜重量为 43.8 毫克。

在剂型中钻直径为 114 密耳的孔, 然后在 45°C、45% 的相对湿度下干燥大约 120 小时, 再在 45°C 或环境条件下干燥 5 小时。

在实施例 2 所述的试验中测试剂型释放盐酸萘法唑酮的情况。图 5 和图 6 分别显示了 12 个单个剂型的释放速度以及释放剂量的累积百分数。该剂型显示出标称 T_{90} 为 18.3 小时, 在延长的时间(基本上从间隔 4 到间隔 18)内的平均释放速度为 5.2 毫克/小时。可以看出, 该剂型在延长的时间内以均一的释放速度释放盐酸萘法唑酮。

当半渗透膜中乙酸纤维素的重量减少至 28.5 毫克时, 用 1.5 毫克泊洛沙姆 188 替代聚乙二醇增塑剂, 施加半渗透膜, 使每剂重量约为 26 毫克, 剂型的 T_{90} 约为 12 小时。

25 当半渗透膜中乙酸纤维素的重量减少至 27.2 毫克, 聚乙二醇增塑剂的用量减少至 0.28 毫克时, 施加半渗透膜使每剂的重量约为 28 毫克, 剂型的 T_{90} 约为 13 小时。

实施例 4

用实施例 1 的通用程序以及用量成比例的材料(所有百分数用重量百分数表示),制得含有 200 毫克盐酸萘法唑酮的下列剂型:

制得重量为 290 毫克的药物层, 它由 69% 盐酸萘法唑酮、20.24% 聚环氧乙烷(Polyox N-80)、5% 羟丙基纤维素(Klucel MF)、3% 硬脂酸 40 聚烃氧基酯(MYRJ 52S)、

2%交联的聚乙烯吡咯烷酮(PVP XL)、0.75%硬脂酸和0.01%丁基化羟基甲苯(BHT)组成。制得重量为145毫克的推进层，它由64.10%聚环氧乙烷(Polyox 303)、30.0%氯化钠、5%羟丙基甲基纤维素(HPMC E-5)、0.5%红色氧化铁、0.25%硬脂酸和0.08%BHT组成。如上所述，压片制得含有药物层和推进层的双层芯。

5 然后，用70%Klucel EF和30%聚乙烯吡咯烷酮K29-32，以乙醇为溶剂，制得底包衣。施加后，双层芯上的底包衣重量为23.6毫克。用90%乙酸纤维素398-10和10%泊洛沙姆(Pluronics F68，BASF Corporation)，以95%丙酮和5%水作为溶剂系统，制得半渗透膜。施加后，底包衣双层芯上的膜包衣重量为37.5毫克。

10 在剂型中钻直径为155密耳的孔，然后在45°C、45%的相对湿度下干燥大约120小时，再在45°C或环境条件下干燥5小时。

在实施例2所述的试验中测试剂型释放盐酸萘法唑酮的情况。图7和图8分别显示了5个单独剂型的释放速度以及释放剂量的累积百分数。该剂型显示出标称T₉₀为15.1小时，在延长的时间(基本上从间隔4到间隔10)内的平均释放速度为13.4毫克/小时。该剂型在延长的时间内以均一的释放速度释放盐酸萘法唑酮。

15

实施例5

用实施例1的通用程序以及用量成比例的材料(所有百分数用重量百分数表示)，制得含有300毫克盐酸萘法唑酮的下列剂型：

20 制得重量为435毫克的药物层，它由69%盐酸萘法唑酮、20.24%聚环氧乙烷(Polyox N-80)、5%羟丙基纤维素(Klucel MF)、3%硬脂酸40聚烃氧基酯(MYRJ 52S)、2%交联的聚乙烯吡咯烷酮(PVP XL)、0.75%硬脂酸和0.01%丁基化羟基甲苯(BHT)组成。制得重量为174毫克的推进层，它由64.1%聚环氧乙烷(Polyox 303)、30.0%氯化钠、5%羟丙基甲基纤维素(HPMC E-5)、0.5%红色氧化铁、0.25%硬脂酸和0.08%BHT组成。如上所述，压片制得含有药物层和推进层的双层芯。

25 然后，用70%Klucel EF和30%聚乙烯吡咯烷酮K29-32，以乙醇为溶剂，制得底包衣。施加后，双层芯上的底包衣重量为31.4毫克。用85%乙酸纤维素398-10和15%泊洛沙姆(Pluronics F68)，以95%丙酮和5%水作为溶剂系统，制得半渗透膜。施加后，底包衣双层芯上的膜重量为40.3毫克。

30 在剂型中钻直径为175密耳的孔，然后在45°C、45%的相对湿度下干燥大约120小时，再在45°C或环境条件下干燥5小时。

在实施例2所述的试验中测试剂型释放盐酸萘法唑酮的情况。图9和图10分别显示了5个单独剂型的释放速度以及释放剂量的累积百分数。该剂型显示出标称T₉₀

01·05·14

为 11.9 小时，在延长的时间(基本上从间隔 4 到间隔 10)内的平均释放速度为 26.7 毫克/小时。该剂型在延长的时间内以均一的释放速度释放盐酸萘法唑酮。

实施例 6

5 用实施例 1 的通用程序以及用量成比例的材料(所有百分数用重量百分数表示)，制得含有 400 毫克盐酸萘法唑酮的下列剂型：

制得重量为 580.0 毫克的药物层，它由 69% 盐酸萘法唑酮、20.24% 聚环氧乙烷(Polyox N-80)、5% 羟丙基纤维素(Klucel MF)、3% 硬脂酸 40 聚羟基酯(MYRJ 52S)、2% 交联的聚乙烯吡咯烷酮(PVP XL)、0.75% 硬脂酸和 0.01% 丁基化羟基甲苯(BHT)组成。
10 制得重量为 232.0 毫克的推进层，它由 64.1% 聚环氧乙烷(Polyox 303)、30.0% 氯化钠、5% 羟丙基甲基纤维素(HPMC E-5)、0.5% 红色氧化铁、0.25% 硬脂酸和 0.08% BHT 组成。如上所述，压片制得含有药物层和推进层的双层芯。

然后，用 70% Klucel EF 和 30% 聚乙烯吡咯烷酮 K29-32，以乙醇为溶剂，制得底包衣。施加后，双层芯上的底包衣重量为 36.3 毫克。用 80% 乙酸纤维素 398-10 和 20%
15 泊洛沙姆 F68，以 95% 丙酮和 5% 水作为溶剂系统，制得半渗透膜。施加后，底包衣双层芯上的膜重量为 88.7 毫克。

在剂型中钻直径为 190 密耳的孔，然后在 45°C、45% 的相对湿度下干燥大约 120 小时，再在 45°C 或环境条件下干燥 5 小时。

在实施例 2 所述的试验中测试剂型释放盐酸萘法唑酮的情况。图 11 和图 12 分别显示了 5 个单独剂型的释放速度以及释放剂量的累积百分数。该剂型显示出标称 T_{90} 为 14 小时，在延长的时间(基本上从间隔 5 到间隔 13)内的平均释放速度为 29.7 毫克/小时。该剂型在延长的时间内均一地释放盐酸萘法唑酮。

实施例 7

25 使对象每日一次口服含 100-600 毫克盐酸萘法唑酮、孔径为 110-200 密耳的本发明剂型的代表性样品。每隔一定时间(通常为 1-4 小时)从对象体内抽取血样，分析所得血浆样品中的盐酸萘法唑酮含量。本发明的剂型提供了在 5ng/ml 至 2500ng/ml 之间的持续的血浆水平。稳态血浆水平始终如一地维持在治疗水平上，从而使给药后 24 小时内血浆中的盐酸萘法唑酮比值(从 $[C_{\max} - C_{\min}] / C_{\min}$ 得到)小于等于 3。

30 令人惊奇的是，促进流动的壁 7 使根据本发明制得的剂型基本上释放出全部的药物(即 80%(重量)或更多)。在药物高填充量(即药物层中的活性物质占药物层总重量的 40% 或更多)、且没有流动促进壁 7 的剂型中，已经发现在输药时间结束后，如本文所

述的装置中可能留有大量的残余药物。在没有流动促进层的一些情况下，在 24 小时期间的最后，装置中留有 20%以上的量。通过在药物层上加上一层羟烷基纤维素内包衣，就可减少残余药物量。当内包衣含有数均分子量为 80000 的羟基丙基纤维素 (Klucel EF)时，获得 7%、4% 和 3% 残余药物量的底包衣重量分别为双层芯重量的 9%、
5 12% 和 15%。流动促进层(或称内壁)7 减少了半渗透壁 2 和药物层外表面之间的摩擦力，从而使装置能更完全地输送药物。尤其是在活性化合物成本高的情况下，这种改进具有很大的经济效益，因为无需再为了确保输送所需的最少量而给药物层装填过量药物。

10

实施例 8

用实施例 1 的通用程序，制得下列剂型，该剂型含有 400 毫克盐酸萘法唑酮，该药物占重 482 毫克的药物层重量的 83%，该剂型具有 14.1 毫克底包衣形成的流动促进层和 81.3 毫克半渗透膜，剂型末端有 155 密耳的出口孔。类似地，制得下列剂型，它含有相同量的盐酸萘法唑酮和 83.7 毫克半渗透膜，剂型末端有 155 密耳的出口孔，
15 但该剂型没有底包衣。在释放速度试验中测试代表性剂型，其结果显示在图 13A-13D 中。有底包衣的剂型的结果显示在图 13A 中，该图说明了基本上为 0 级的约为 10.3 毫克/小时的平均释放速度，图 13B 描述了 T_{90} 约为 26.6 小时的累积释放速度。相反，图 13C 和 13D 中无包衣剂型的结果描述了一个变化的释放速度，在 26 小时后它仅释放出约 55% 的药物。以底包衣形式施加流动促进层而制成的剂型在延长的时间内提供了可控制的药物释放，在给药 24 小时后，剂型中仅残留了最少量的药物。
20

本发明包括下列单独的或一个或多个彼此组合的特征和特点：用于活性物质的剂型，它包含了确定空腔的壁，该壁中形成了或能形成出口孔，至少一部分壁是能半渗透的，一个可膨胀层位于空腔内远离出口孔，且与壁的半渗透部分呈流体接触关系，一个药物层位于空腔内毗邻出口孔，它与可膨胀层呈直接或间接的接触关系，一个流动促进层夹在壁的内表面和空腔内药物层的至少外表面之间；在该剂型中，药物层含有占药物层重量至少 40%(重量)的药物；在该剂型中，可膨胀层包含一种渗透剂；在该剂型中，流动促进层包含一种选自水凝胶、明胶、分子量低于 100000 的聚环氧乙烷、数均分子量在 9500 和 125000 之间的羟烷基纤维素以及数均分子量在 80000 至 850000 之间的羟烷基烷基纤维素及其混合物的材料；在该剂型中，流动促进层有助于使药物层中至少 80% 的药物释放到应用环境中；一种制品，它包含一种经压制的药物组合物，该组合物被流动促进层包覆；一种制品，它包含与药物组合物直接或间接接触的可膨胀层，该可膨胀层与药物组合物形成双层芯，其中该双层芯被流动促进层
25

01·05·14

包覆；一种制品，其中流动促进层包含一种选自水凝胶、明胶、分子量低于 100000 的聚环氧乙烷、数均分子量在 9500 和 1250000 之间的羟烷基纤维素以及数均分子量在 80000 至 850000 之间的羟烷基烷基纤维素及其混合物的材料；一种加速剂型释放药物的方法，该剂型包含经压制的药物组合物、半渗透壁和推进层，该方法包括将流动促进层插在半渗透壁和经压制的药物组合物之间。

01·05·14

说 明 书 附 图

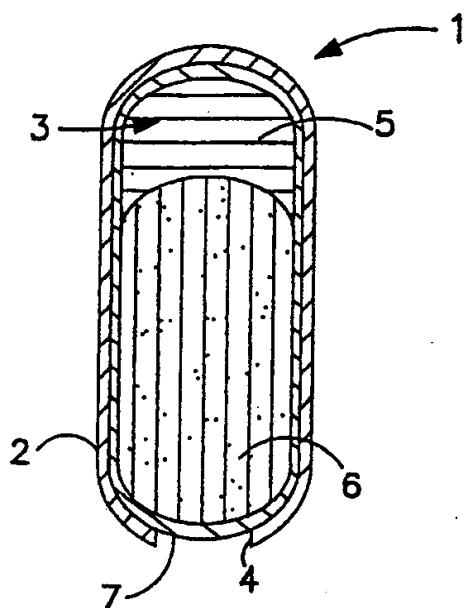


图 1A

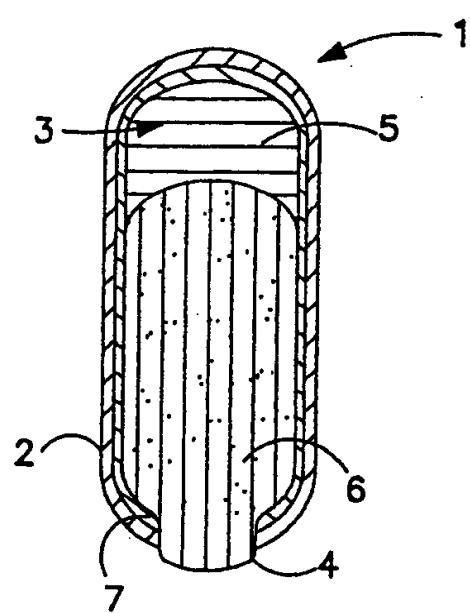


图 1B

01·05·14

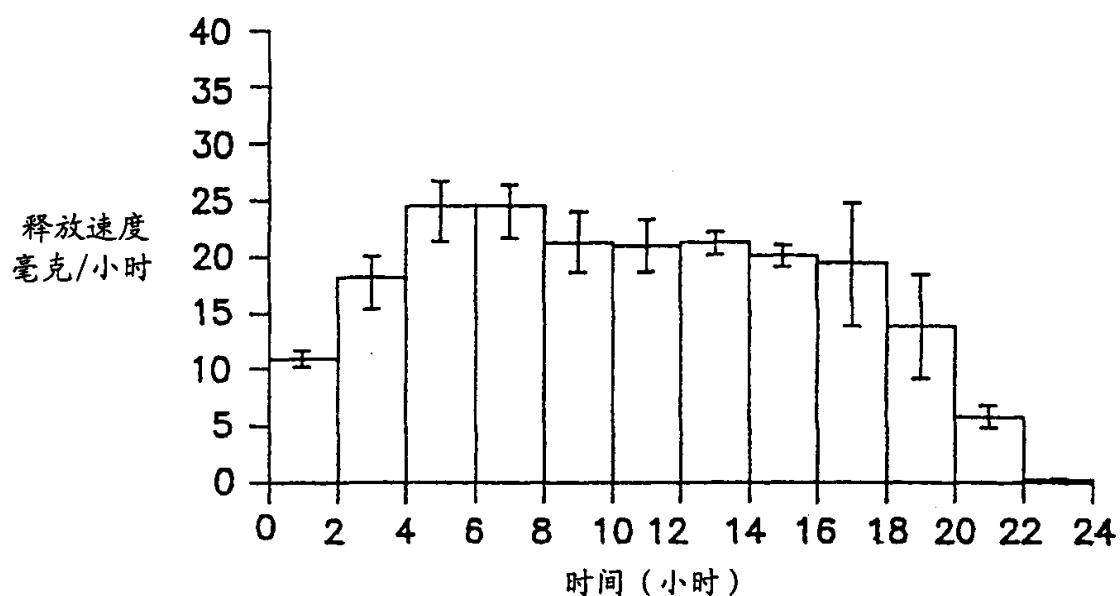


图 2

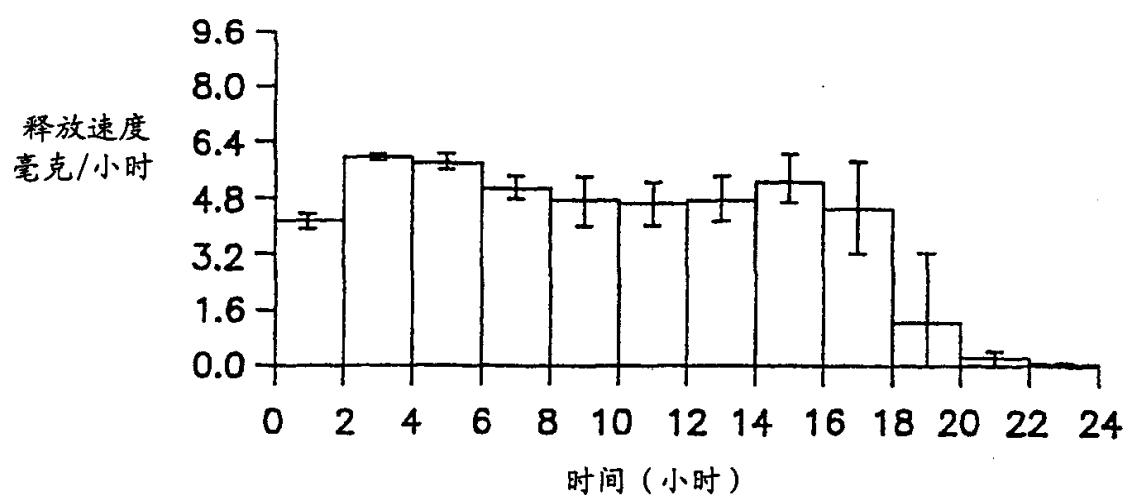


图 3

01·05·14

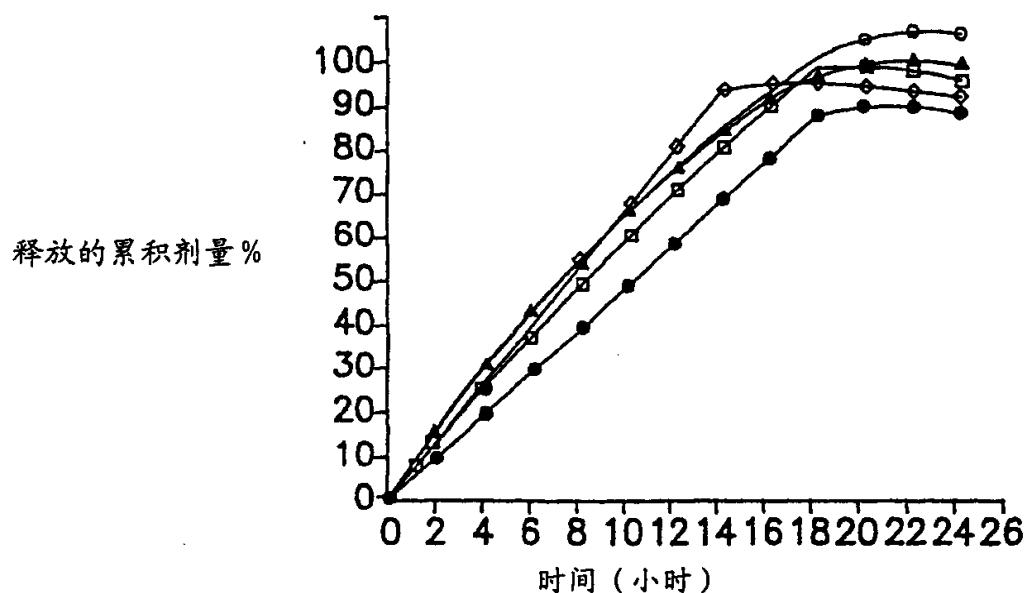


图 4

01·05·14

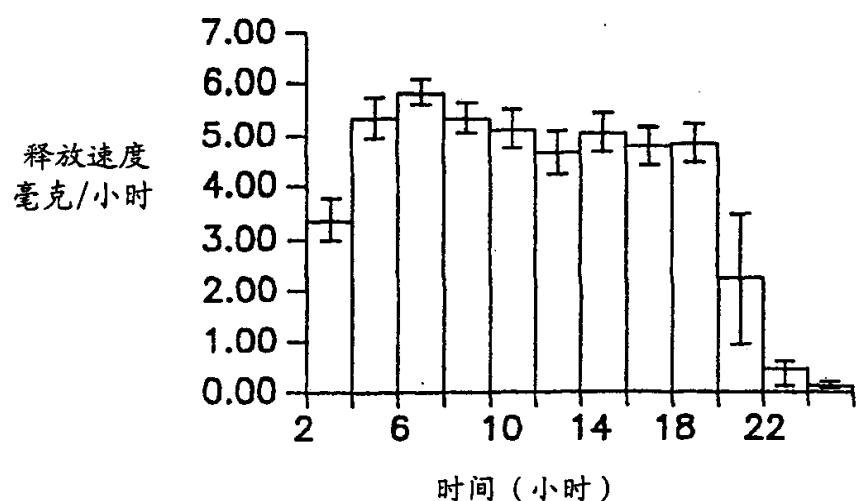


图 5

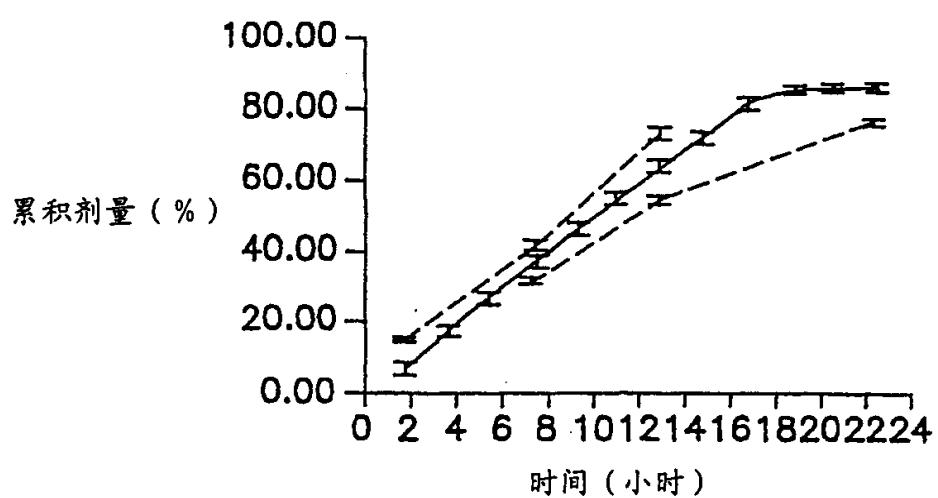


图 6

01·05·14

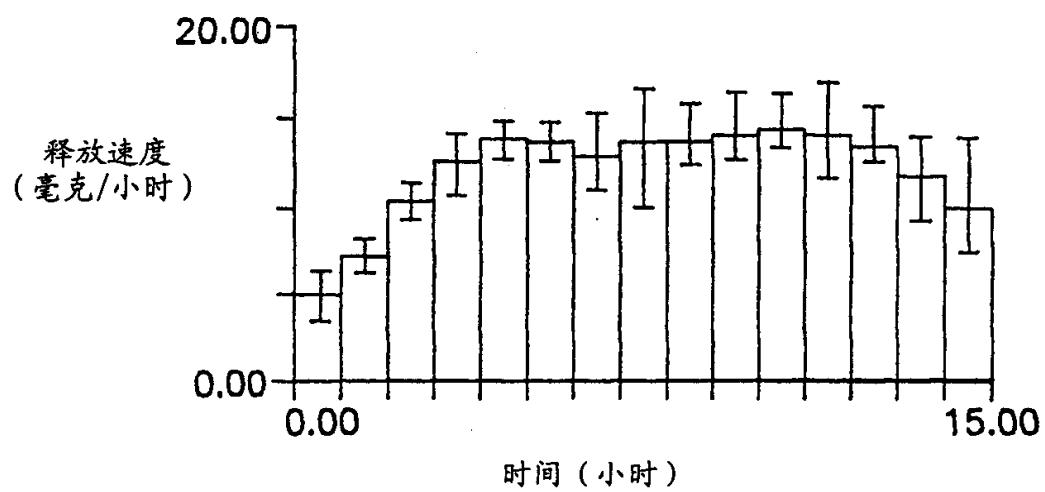


图 7

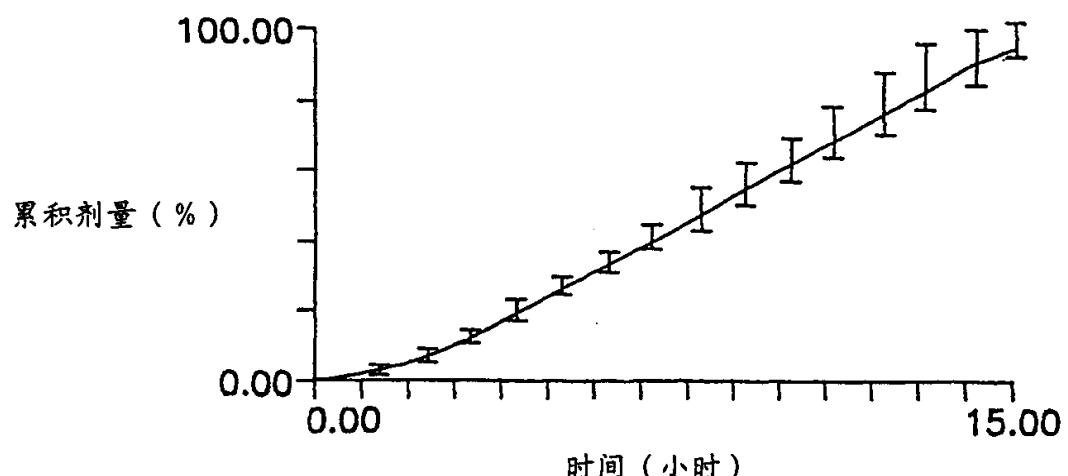


图 8

01·05·14

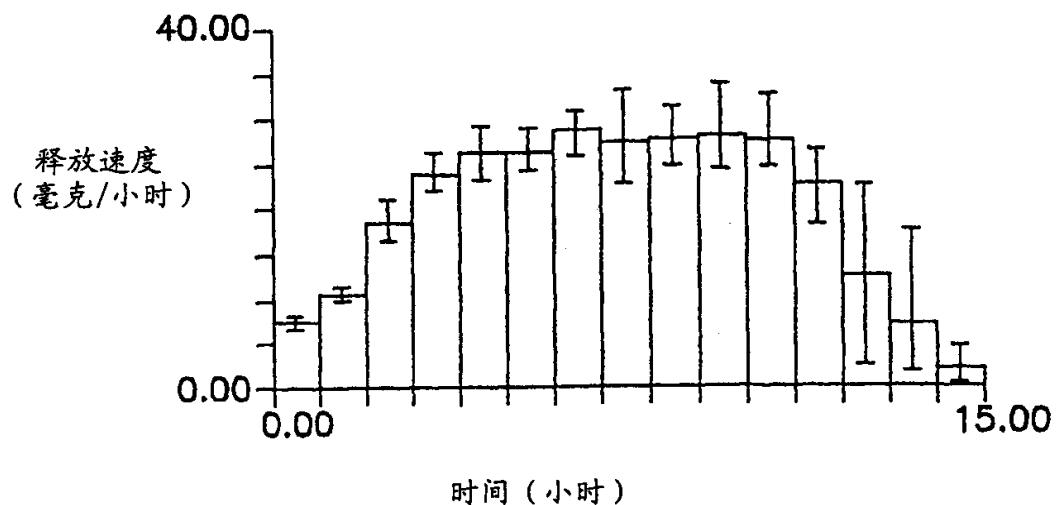


图 9

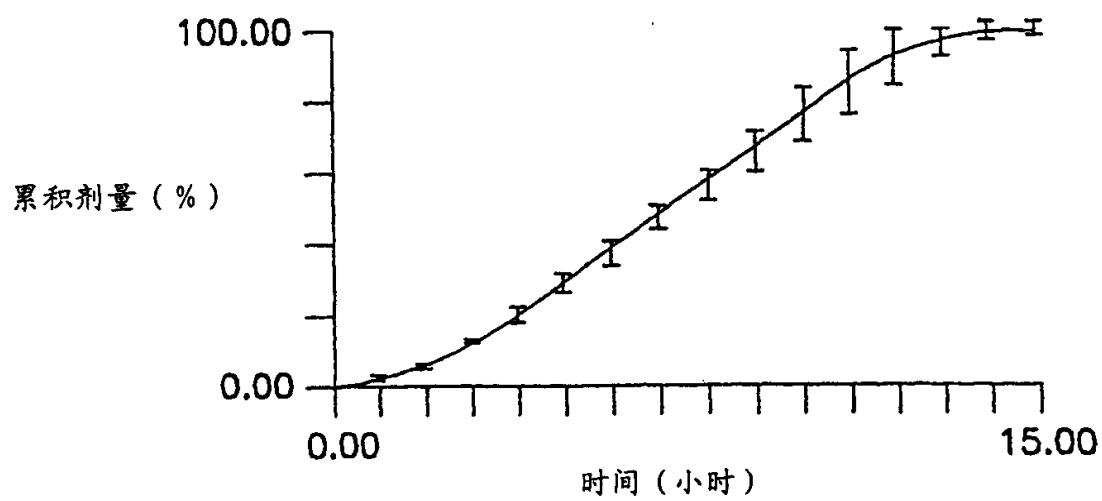


图 10

01·05·14

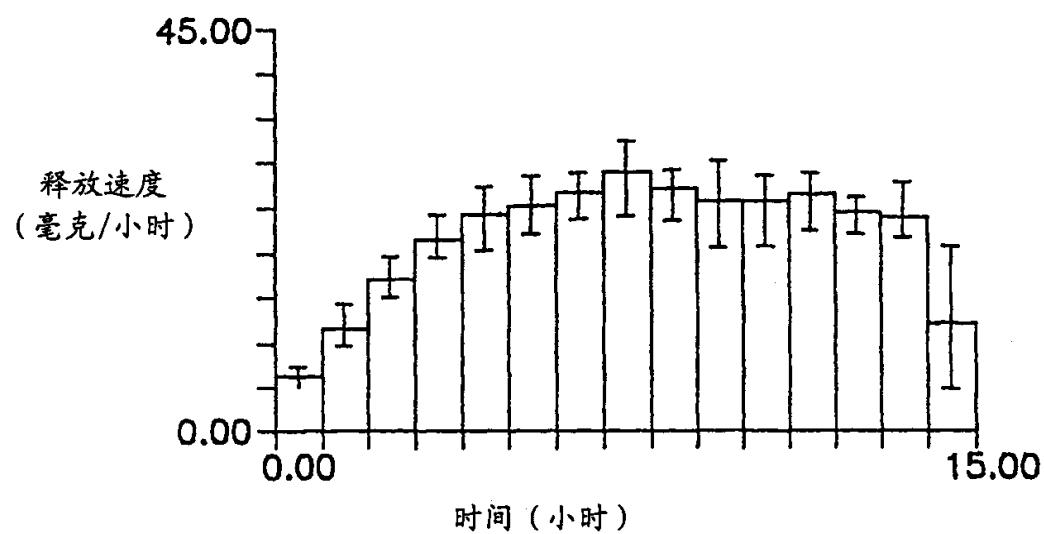


图 11

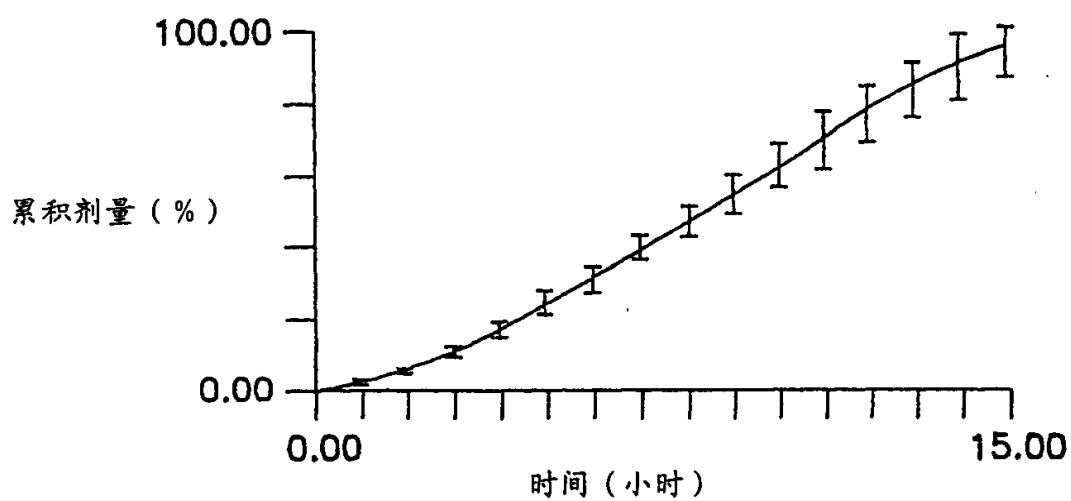


图 12

01·05·14

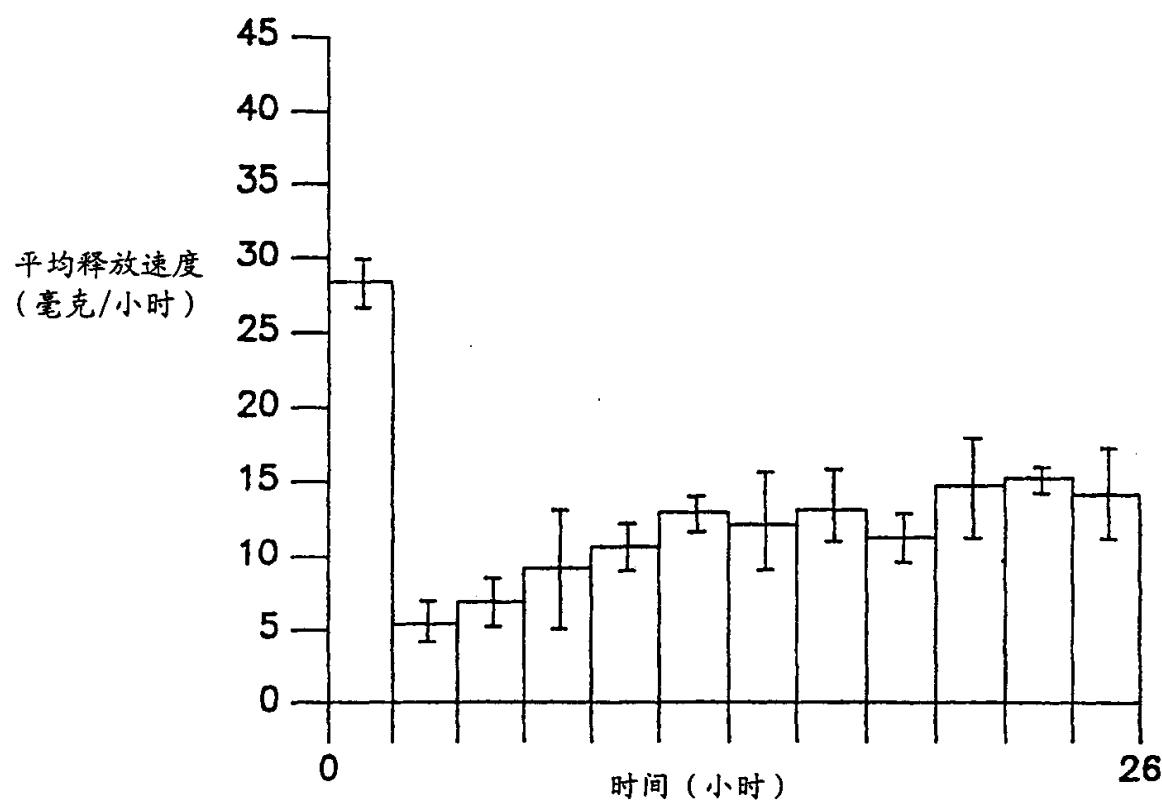


图 13A

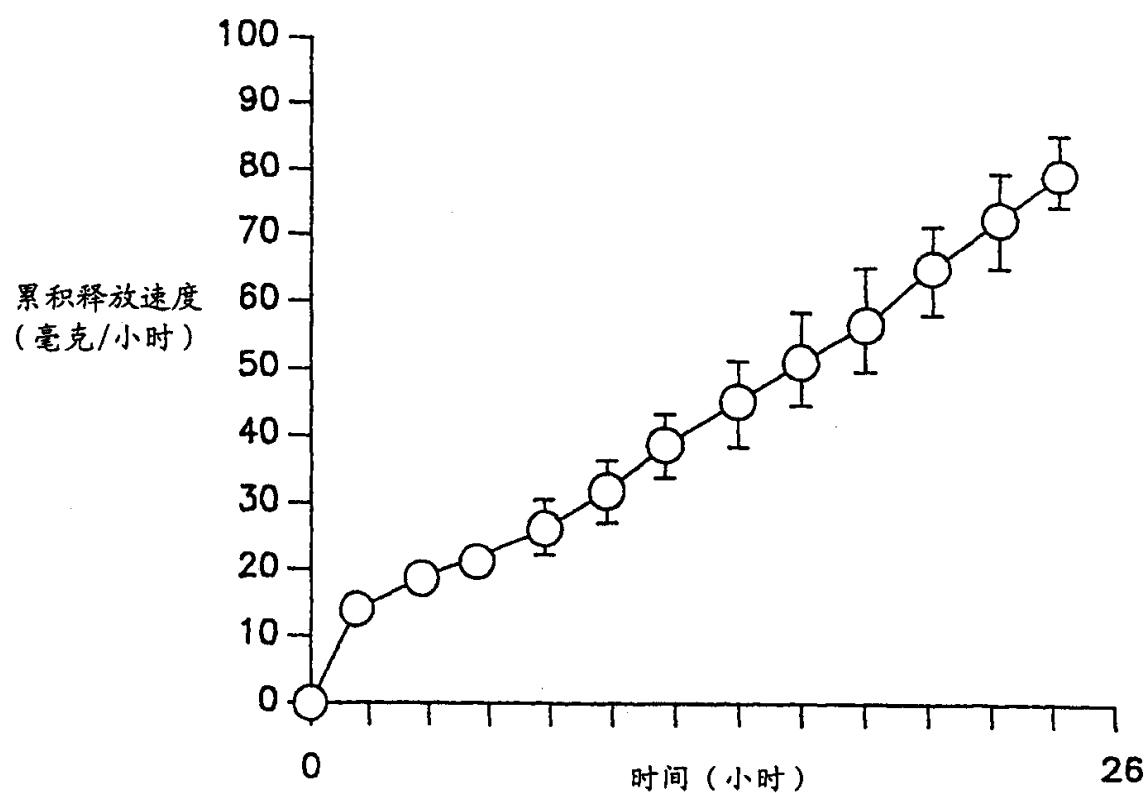


图 13B

01·05·14

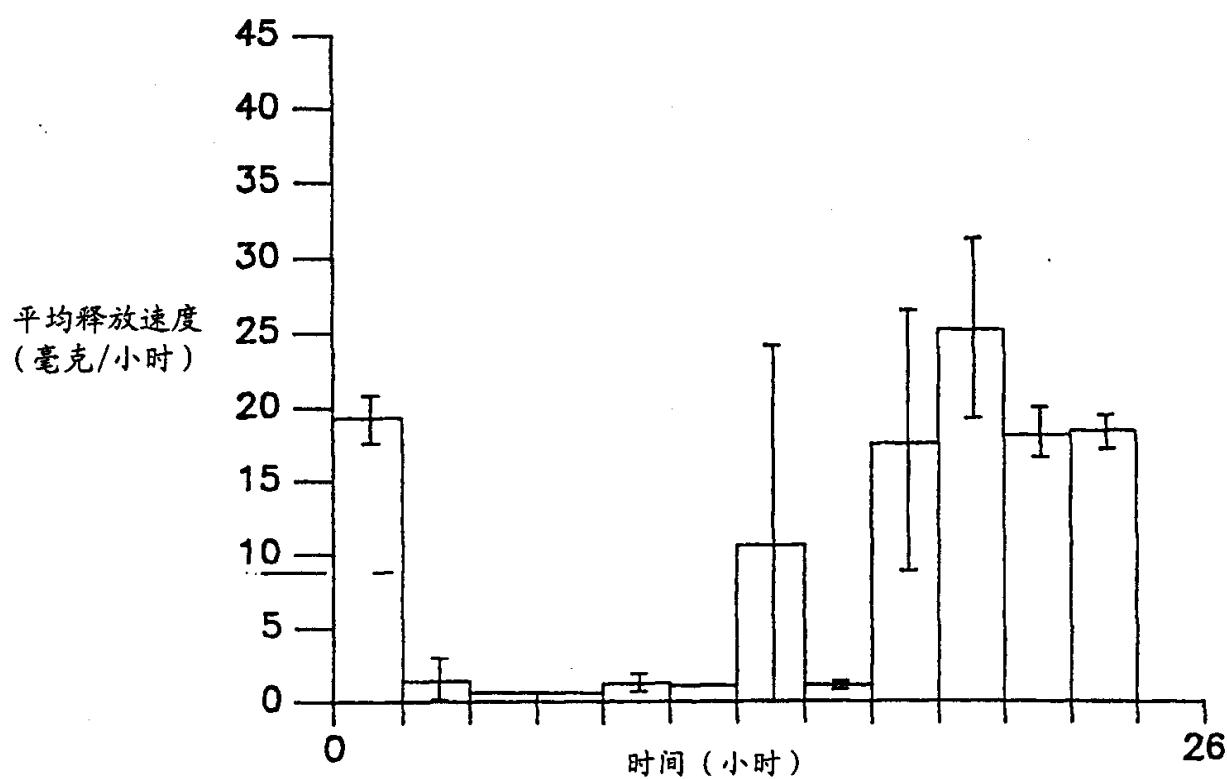


图 13C

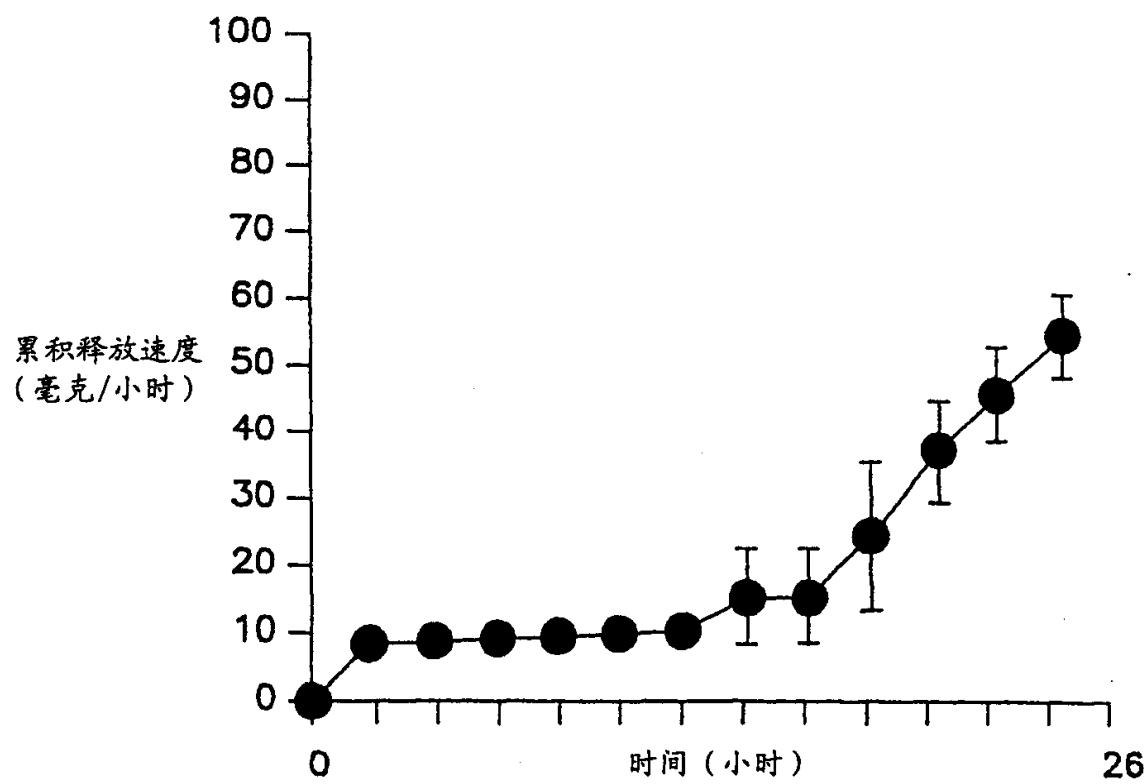


图 13D