



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101495103 B

(45) 授权公告日 2013.05.22

(21) 申请号 200780026301.X

(22) 申请日 2007.07.05

(30) 优先权数据

06014244.5 2006.07.10 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.01.12

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/005970 2007.07.05

(87) PCT申请的公布数据

W02008/006506 DE 2008.01.17

(73) 专利权人 R·普夫勒格·舍米斯切·法布里

克博士有限公司

地址 德国班贝格

(72) 发明人 G·容 A·绍普

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 贾士聪

(51) Int. Cl.

A61K 9/50 (2006.01)

(56) 对比文件

US 6780436 B1, 2004.08.24, 说明书第7-8  
栏实施例1, 第10页第48-51行.

US 5068112 A, 1991.11.26, 说明书第7页实  
施例1.

WO 9851287 A1, 1998.11.19, 说明书全文.

CN 1364077 A, 2002.08.14, 说明书第2页第  
7-14, 第9页实施例1A-1D.

审查员 何奕秋

权利要求书3页 说明书13页 附图1页

(54) 发明名称

用于口服施用的在小肠中控释活性成分的药物制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明描述了基于具有至少一种活性成分的活性成分载体的用于口服施用的在小肠中控释活性成分的药物制剂,所述载体具有控制活性成分释放的内层和位于其上的耐受胃液的保护层,其特征在于所述内层是由至少两个扩散层构成的,所述扩散层对活性成分从内向外扩散的渗透性降低,本发明还描述了其制备方法。

1. 基于具有至少一种活性成分的活性成分载体的用于口服施用的在小肠中控释活性成分的制剂,所述载体具有控制活性成分释放的内层和位于其上的耐胃液包衣层,其特征在于所述内层由至少两个扩散层形成,所述扩散层对活性成分从内向外扩散的渗透性降低,所述扩散层由基质材料形成,该基质材料在小肠液中不溶并且掺有控制对活性成分扩散的渗透性且在小肠液中可溶和 / 或可溶胀和 / 或吸水的致孔剂,

其中扩散层的基质材料选自乙基纤维素、醋酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、虫胶、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、醋酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸乙烯酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、醋酸丁酸纤维素、甲基丙烯酸丁酯 - 甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙基)酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物、丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯 - 氯化甲基丙烯酸三甲基铵乙基酯共聚物、脱乙酰壳多糖、硅酮弹性体胶乳混悬液、氢化蓖麻油、硬脂酸、甘油单硬脂酸酯、甘油二硬脂酸酯、甘油二山萘酸酯、硬脂醇、白蜡、黄蜡、氢化植物油和微晶蜡,

扩散层的致孔剂选自聚乙烯醇 - 聚乙二醇共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯吡咯烷酮 - 醋酸乙烯酯共聚物、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、蔗糖、乳糖、甘露醇、山梨醇和聚山梨酯,

活性成分选自  $\alpha$ -苯基环己烷葡糖酸 4-二乙基氨基-2-丁炔基酯盐酸盐、(+)-[R-2-[ $\alpha$ -2-(二异丙基氨基)乙基]苄基]-p-甲酚酒石酸盐、氯化(1R,3r,5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基)氧基]螺[8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷酮]、(联环己基)-1-甲酸 2-二乙基氨基乙基酯盐酸盐、二苯基丙氧基乙酸 1-甲基-4-哌啶基酯盐酸盐、溴化(8R)-3 $\alpha$ -羟基-5-异丙基-1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ H-托烷酮(±托品酸盐)、溴化 8-丁基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -环氧-3 $\alpha$ -[(S)-3-羟基-2-苯基丙酰氧基]-托烷酮、溴化乙基二甲基(1-甲基-3,3-二苯基丙基)铵,

并且其特征在于在致孔剂在小肠液中可溶的情况下,内扩散层中的致孔剂浓度和外扩散层中的致孔剂浓度的比值在 10 : 1 至 1.1 : 1 的范围内。

2. 根据权利要求 1 所述的药物制剂,其特征在于所述扩散层包含相同或不同类型的基质材料。

3. 根据权利要求 1 所述的药物制剂,其特征在于所述扩散层包含一种或多种相同或不同类型的致孔剂。

4. 根据权利要求 2 所述的药物制剂,其特征在于所述扩散层包含一种或多种相同或不同类型的致孔剂。

5. 根据权利要求 1-4 中至少一项所述的药物制剂,其特征在于所述扩散层对活性成分扩散的渗透性是通过致孔剂的性质、数量和 / 或粒径和 / 或溶解度和 / 或溶胀性和 / 或吸水能力来控制的。

6. 根据权利要求 5 所述的药物制剂,其特征在于用于控制活性成分释放的内层包括内扩散层和外扩散层。

7. 根据权利要求 6 所述的药物制剂,其特征在于在致孔剂材料相同的情况下,内扩散层中致孔剂的粒径和 / 或浓度大于外扩散层。

8. 根据以上权利要求 1-4 中任意一项所述的药物制剂,其特征在于扩散层还包含增塑剂和抗黏着剂。

9. 根据权利要求 8 所述的药物制剂,其中所述的增塑剂是:聚乙二醇、丙二醇、柠檬酸三乙酯、三醋精、柠檬酸乙酰基三丁酯、聚山梨酯、2-吡咯烷酮、癸二酸二丁酯、硬脂酸、蓖麻油和 / 或中链甘油三酯作为增塑剂;所述的抗黏着剂是:滑石粉,硬脂酸及其盐,脂肪醇,与直链 - 和 / 或支链 - 脂肪酸形成的甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯,胶态二氧化硅,沉淀二氧化硅,氧化铝,白陶土,玉米淀粉,小麦淀粉,米淀粉,马铃薯淀粉,二氧化钛,硅酮乳液和 / 或 Veegum(硅酸镁铝分散物)。

10. 根据权利要求 1-4 中任意一项所述的药物制剂,其特征在于所述活性成分以每个剂量单位 1 至 250mg 的量存在于活性成分载体上。

11. 根据权利要求 1-4 中任意一项所述的药物制剂,其特征在于所述活性成分以包衣的形式存在于活性成分载体上。

12. 根据权利要求 1-4 中任意一项所述的药物制剂,其特征在于活性成分载体是中性小丸和 / 或结晶物质和 / 或粒状或挤出的载体物质的形式。

13. 根据权利要求 12 所述的药物制剂,其特征在于活性成分载体具有 0.1 至 3.0mm 的粒径。

14. 根据权利要求 12 所述的药物制剂,其特征在于活性成分载体包含作为载体材料的糖、淀粉、微晶纤维素、磷酸二钙、氯化钠、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、山梨醇、甘露醇、纤维素、磷酸氢钙、柠檬酸钠、磷酸三钙和 / 或其混合物。

15. 根据权利要求 14 所述的药物制剂,其中所述的糖是蔗糖和 / 或乳糖。

16. 根据权利要求 14 所述的药物制剂,其中所述的淀粉是玉米淀粉、小麦淀粉、马铃薯淀粉和 / 或米淀粉。

17. 根据权利要求 1-4 中任意一项所述的药物制剂,其特征在于具有活性成分的活性成分载体除活性成分外在其表面上还具有粘合剂,并酌情具有抗黏着剂和 / 或缓冲物质。

18. 根据权利要求 17 所述的药物制剂,其特征在于具有活性成分的活性成分载体每个剂量单位包含 1 至 250mg 活性成分,10 至 500 重量份载体材料、1 至 100 重量份粘合剂、1 至 100 重量份抗黏着剂和 1 至 100 重量份缓冲物质。

19. 根据权利要求 17 所述的药物制剂,其特征在于具有活性成分的活性成分载体中的粘合剂选自羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸丁酯 - 甲基丙烯酸 (2-二甲基氨基乙基) 酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物、丙烯酸甲酯 - 甲基丙烯酸甲酯 - 甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯 - 氯化甲基丙烯酸三甲基铵乙基酯共聚物、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基乙基纤维素、羟乙基甲基丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚醋酸乙烯酯、乙烯吡咯烷酮 - 醋酸乙烯酯共聚物、聚乙二醇、明胶、玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉和马铃薯淀粉及其混合物。

20. 根据权利要求 17 所述的药物制剂,其特征在于具有活性成分的活性成分载体中的抗黏着剂选自:滑石粉,硬脂酸及其盐,与直链 - 和 / 或支链 - 脂肪酸形成的甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯,脂肪醇,胶态二氧化硅,沉淀二氧化硅,氧化铝,氢化蓖麻油和聚乙二醇及其混合物。

21. 根据权利要求 17 所述的药物制剂,其特征在于具有活性成分的活性成分载体中的缓冲物质选自氢氧化钠、柠檬酸、酒石酸、磷酸、抗坏血酸、琥珀酸、己二酸、富马酸和它们的可药用盐以及其混合物。

22. 根据权利要求 1-4 中任意一项所述的药物制剂,其特征在于位于具有活性成分和扩散层的活性成分载体上的耐胃液包衣层是由选自以下的物质形成的:乙基纤维素、醋酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、虫胶、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、醋酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、醋酸丁酸纤维素、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸 2-二甲基氨基乙基酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯化甲基丙烯酸三甲基氨基乙基酯共聚物和/或其混合物。

23. 根据权利要求 1-4 中任意一项所述的药物制剂,其特征在于具有活性成分、扩散层并酌情具有耐胃液包衣的活性成分载体具有耐唾液外层。

24. 根据权利要求 23 所述的药物制剂,其特征在于具有活性成分、扩散层并酌情具有耐胃液包衣的活性成分载体具有耐唾液外层,所述耐唾液外层是由选自以下的物质形成的:乙基纤维素、醋酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、虫胶、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、醋酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸乙烯酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物、醋酸丁酸纤维素、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸 2-二甲基氨基乙基酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯化甲基丙烯酸三甲基氨基乙基酯共聚物和/或其混合物。

25. 根据权利要求 24 所述的药物制剂,其特征在于所述耐唾液外层包含芳香剂、矫味剂和/或甜味剂。

26. 根据权利要求 1-4 中任意一项所述的药物制剂,其特征在于具有活性成分、扩散层、耐胃液包衣层并酌情具有耐唾液外层的活性成分载体被用常规赋形剂压制成片剂,或填充到由明胶、纤维素、淀粉制成的胶囊中,或是液体形式或半固体或固体制剂以制备混悬剂或混悬凝胶。

27. 制备权利要求 1 至 26 中任意一项所述的药物制剂的方法,其特征在于用本身已知的方法,将活性成分载体用包含活性成分、粘合剂、抗黏着剂并酌情包含缓冲物质的溶液或混悬液包衣,然后相继涂敷至少两个对活性成分从内向外扩散的渗透性降低的扩散层,涂敷耐胃液包衣层,并酌情涂敷耐唾液外层。

## 用于口服施用的在小肠中控释活性成分的药物制剂及其制备方法

[0001] 本发明涉及基于活性成分载体的用于口服施用的在小肠中控释活性成分的药物制剂,所述载体具有至少一种活性成分,且其具有控制活性成分释放的内层和位于其上的耐胃液包衣层,还涉及其制备方法。

[0002] 用于口服施用的在小肠中控释活性成分的药物制剂以前已有披露。

[0003] 例如,DE 198 23 940 A1 描述了氟西汀肠溶小丸,其包括中性核芯,在其上涂敷有氟西汀层,随后是隔离层,在其上涂敷有肠溶衣层,且任选具有修饰层(finishing layer)。在该实例中,肠溶衣层用于确保活性成分不发生变化地通过患者的胃,且只有当活性成分离开胃进入小肠时才溶解。

[0004] EP 0 941 070 B1 涉及用于在胃肠道中修饰释放活性成分的可吮吸的片剂,其包括具有至少双层包衣的颗粒形式的活性成分制剂,其中外包衣层是耐唾液的,但在胃中可溶,内包衣层基本上在水性溶媒中不崩解,而是使得通过扩散持续释放活性成分。在另一个实施方案中,具有双层包衣的颗粒包括耐唾液但在胃中可溶的外包衣层和耐胃液但在小肠中可溶的内包衣层。

[0005] 美国专利申请 US 2004/0142035 A1 公开了一种具有包含一种或多种活性药物成分的核芯和包封该核芯的包衣层的药物制剂,其中所述包衣层包括两种或更多种肠溶衣材料的组合,其中所述肠溶衣材料中至少两种在不同 pH 值下溶解,以便以这种方式基于 pH 达到控释活性成分的目的。这种设计用于防止在通过小肠后相当大的部分的活性成分仍然存在于产品中,因而被损失掉。

[0006] 然而,已证明用于口服施用的在小肠中控释活性成分的常规药物制剂不能完全令人满意,因为当在小肠中释放活性成分时,开始时活性成分的释放增加大,相应地随之具有高的血药浓度,这在许多情况下导致副作用的比率和强度增加。对于下文提及的物质,这涉及例如特别是口干、调节功能损害、胃肠问题或中枢神经作用。当每天仅一次施用全部剂量的活性成分时,这是特别不利的。进一步发现:口服施用例如抗胆碱能药后在血浆性质方面有很大的个体间差异。

[0007] 另一方面,正如通过 US 2004/0142035 A1 的教导所想到的那样,使用在不同 pH 值下具有不同溶解度的肠溶材料一方面导致对材料选择的限制,另一方面当 pH 波动时导致活性成分的释放不均匀。

[0008] 因此,本发明的目的是提供开头所述的类型的用于口服施用的在小肠中控释活性成分的药物制剂,与常规制剂不同,其显示出较小的活性成分释放的初始增加,因而活性成分的初始血浆峰值较低,并且随后确保较低但均匀的活性成分的血浆浓度,因而使副作用的比率和副作用的强度较低并使在血浆性质方面的个体间差异较小,尤其是当每天仅一次施用全部剂量的活性成分时。

[0009] 当根据美国药典进行体外释放试验时,所提供的制剂达到了在 60 分钟内活性成分的释放率 $\geq 75\%$ 。因此,毫无疑问单次施用能确保全天所需的剂量。

[0010] 已经令人惊讶地发现:该目的可通过提供具有活性成分、具有控制活性成分释放

的内层的活性成分载体来实现,所述内层是由至少两个扩散层形成的,所述扩散层对活性成分从内向外扩散的渗透性降低,其进一步具有位于其上的耐胃液包衣层。

[0011] 因此,本发明涉及主权利要求所述的药物制剂及其用途。

[0012] 因此,本发明涉及基于具有至少一种活性成分的活性成分载体的用于口服施用的在小肠中控释活性成分的药物制剂,所述载体具有控制活性成分释放的内层和位于其上的耐胃液包衣层,其特征在于所述内层是由至少两个扩散层形成的,所述扩散层对活性成分从内向外扩散的渗透性降低。

[0013] 该包含至少两个扩散层的内层的形成能使活性成分在小肠中靶向释放,因此,与该类型的常规产品相比,可达到较低的活性成分初始释放率,从而导致当以单剂量施用整个日剂量的活性成分时在具有适当低的但足够的血药水平的情况下使得活性成分的血浆性质的个体间差异较小,并因此导致副作用的比率和强度降低。

[0014] 在本发明的一个优选实施方案中,用于控制活性成分释放的内层的至少两个扩散层是由基质材料形成的,所述基质材料在小肠液中不溶并且掺有控制对活性成分扩散的渗透性且在小肠液中可溶和/或可溶胀和/或吸水的致孔剂。在这种情况下所述扩散层可包含相同或不同类型的基质材料和/或一种或多种相同或不同类型的致孔剂。

[0015] 因此,根据本发明,优选通过基质材料中存在的致孔剂的性质、数量和/或粒径和/或溶解度和/或溶胀性和/或吸水能力来控制扩散层对活性成分扩散的渗透性。

[0016] 根据本发明,所述内层具有用于控制活性成分释放的内扩散层和外扩散层,并且在致孔剂材料和基质材料相同的情况下,内扩散层中致孔剂的粒径和/或浓度大于外扩散层。在一个优选的实施方案中,当致孔剂在小肠液中可溶时,内扩散层中的致孔剂浓度和外扩散层中的致孔剂浓度的比值在 20 : 1 至 > 1 : 1 的范围内,优选在 10 : 1 至 1.1 : 1 的范围内。

[0017] 扩散层的基质材料优选选自乙基纤维素、醋酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、虫胶、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、醋酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸乙烯酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯 (polyvinyl acetate phthalate)、醋酸丁酸纤维素、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙基)酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯化甲基丙烯酸三甲基铵乙基酯共聚物、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基乙基纤维素、甲基羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基甲基丙基纤维素、脱乙酰壳多糖、脱乙酰壳多糖乙酸酯 (chitosan acetate)、硅酮弹性体胶乳混悬液 (silicone elastomer latex suspensions)、氢化蓖麻油、硬脂酸、甘油单硬脂酸酯、甘油二硬脂酸酯、甘油二山萘酸酯、硬脂醇、白蜡、黄蜡、氢化植物油和微晶蜡。

[0018] 所选择的用作扩散层的致孔剂的材料包括选自以下的材料:聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物、交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基乙基纤维素、甲基羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基甲基丙基纤维素、聚乙二醇、纤维素粉、蔗糖、乳糖、甘露醇、山梨醇和聚山梨酯。

[0019] 如果必要,扩散层的基质材料还可包含增塑剂和抗黏着剂以便以所需的方式调节

扩散层的基质材料的性质。扩散层的基质材料优选包含聚乙二醇、丙二醇、柠檬酸三乙酯、三醋精、柠檬酸乙酰基三丁酯、聚山梨酯、2-吡咯烷酮、癸二酸二丁酯、硬脂酸、蓖麻油和/或中链甘油三酯作为增塑剂,优选包含滑石粉、硬脂酸及其盐、脂肪醇、与直链-和/或支链-脂肪酸形成的甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯、胶态二氧化硅、沉淀二氧化硅、氧化铝、白陶土、玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、二氧化钛、硅酮乳液和/或 Veegum(硅酸镁铝分散物)作为抗黏着剂。

[0020] 本发明的药物制剂中存在的活性成分载体可包含经小肠能确保其作用的任何活性药物成分作为活性成分,例如  $\alpha$ -苯基环己烷葡萄糖酸 4-二乙基氨基-2-丁炔基酯盐酸盐、角叉菜胶乙基二甲基(1-甲基-3,3-二苯基丙基)铵(ethyl dimethyl(1-methyl-3,3-diphenylpropyl) ammonium carrageenate)、(+)-[R-2-[ $\alpha$ -2-(二异丙基氨基)乙基]苄基]-p-甲酚酒石酸盐、溴化 8-(环丙基甲基)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -环氧-3 $\alpha$ -羟基-1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ )-(S)-托品酸盐、氯化(1R,3r,5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基)氧基]螺[8-氮鎓-二环[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷鎓]、(联环己基)-1-甲酸 2-二乙基氨基乙基酯盐酸盐、二苯基丙氧基乙酸 1-甲基-4-哌啶基酯盐酸盐、(1S)-1-苯基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯琥珀酸盐、(S)-1-[2-(2,3-二氢-5-苯并咪唑基)乙基]- $\alpha$ , $\alpha$ -二苯基-3-吡咯烷乙酰胺氢溴酸盐、溴化(8R)-3 $\alpha$ -羟基-5-异丙基-1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ H-托烷鎓(±托品酸盐)、溴化 8-丁基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -环氧-3 $\alpha$ -[(S)-3-羟基-2-苯基丙酰氧基]-托烷鎓、(+)-(S)-N-甲基- $\gamma$ -(1-萘氧基)-2-噁吩丙基胺、异丁酸 2-[(1R)-3-(二异丙基氨基)-1-苯基丙基]-4-(羟基甲基)苯基酯、(2S)-环己基(羟基)苯基乙酸 4-(二乙基氨基)-丁-2-炔-1-基酯、溴化乙基二甲基(1-甲基-3,3-二苯基丙基)铵、3-甲基-4-氧代-2-苯基-4H-色烯-8-甲酸 2-哌啶子基乙基酯盐酸盐、苄基(2-氯乙基)-(1-甲基-2-苯氧基乙基)胺盐酸盐和/或这些活性成分的盐或其它盐。

[0021] 活性成分优选以 1 至 250 mg/剂量单位的量存在于活性成分载体上,优选以相当于日剂量的量存在。而且,活性成分可以以包衣的形式存在于活性成分载体上,除了活性成分外,所述包衣可任选还包含粘合剂并任选包含抗黏着剂和/或缓冲物质以便以所需的方式控制活性成分的释放。

[0022] 所述活性成分载体优选是中性小丸和/或结晶物质和/或粒状或挤出的载体物质的形式,且有利地具有 0.1 至 3.0 mm、优选 0.2 至 2.0 mm 的粒径。

[0023] 这类活性成分载体可商购获得,包括作为载体材料的例如糖、淀粉、微晶纤维素、磷酸二钙、氯化钠、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、蔗糖、乳糖、山梨醇、甘露醇、纤维素、磷酸氢钙、柠檬酸钠、磷酸三钙、玉米淀粉、小麦淀粉、马铃薯淀粉、米淀粉和/或其混合物。

[0024] 在本发明的一个有利的实施方案中,具有活性成分的活性成分载体每个剂量单位包含 1 至 250 mg、优选 5 至 100 mg、更优选 20 至 60 mg 活性成分,10 至 500 重量份载体材料、1 至 100 重量份粘合剂、1 至 100 重量份抗黏着剂和 1 至 100 重量份缓冲物质。

[0025] 具有活性成分的活性成分载体中的粘合剂可选自羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙基)酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯化甲基丙烯酸三甲基铵乙基酯共聚物、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤

纤维素、甲基乙基纤维素、羟乙基甲基丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚醋酸乙烯酯、乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物、聚乙二醇、明胶、玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉和马铃薯淀粉及其混合物。

[0026] 具有活性成分的活性成分载体可包含作为抗黏着剂的滑石粉、硬脂酸及其盐、与直链-和/或支链-脂肪酸形成的甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯、脂肪醇、胶态二氧化硅、沉淀二氧化硅、氧化铝、氢化蓖麻油和聚乙二醇及其混合物。

[0027] 可用于防止具有活性成分的活性成分载体在肠区中的可能的 pH 变化的缓冲物质有氢氧化钠、柠檬酸、酒石酸、磷酸、抗坏血酸、琥珀酸、己二酸、富马酸和它们的可药用盐以及其混合物。

[0028] 位于内层上用以控制活性成分释放的耐胃液包衣层优选是由以下物质形成的：乙基纤维素、醋酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、虫胶、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、醋酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、醋酸丁酸纤维素、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸 2-二甲基氨基乙基酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯化甲基丙烯酸三甲基氨基乙基酯共聚物和/或其混合物。

[0029] 就一类其中活性成分载体在口中直接与唾液接触的活性成分载体摄入方式而言，由于 pH 条件，耐胃液层可能溶解，在这种情况下活性成分在口中释放。为了防止这种现象的发生，根据本发明，优选给已经具有活性成分、扩散层并酌情具有抗胃液包衣的活性成分载体提供耐唾液外层，所述耐唾液外层优选是由以下物质形成的：乙基纤维素、醋酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、虫胶、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、醋酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸乙烯酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物、醋酸丁酸纤维素、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸 2-二甲基氨基乙基酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯化甲基丙烯酸三甲基氨基乙基酯共聚物和/或其混合物。

[0030] 如果需要，所述耐唾液外层可包含芳香剂、矫味剂和/或甜味剂。

[0031] 在另一个本发明优选的实施方案中，将已经具有活性成分、扩散层、耐胃液包衣层并酌情具有耐唾液外层的活性成分载体用常规赋形剂压制成片剂，或填充到由明胶、纤维素、淀粉或淀粉衍生物制成的胶囊中，或是液体形式或半固体或固体制剂以制备混悬剂或混悬凝胶。

[0032] 本发明的药物制剂可用本身已知的方法制备，例如通过以下方法制备：将例如可商购获得的小丸形式的活性成分载体用包含活性成分、粘合剂、抗黏着剂并酌情包含缓冲物质的溶液或混悬液包衣，然后对以这种方式得到的中间产物相继涂敷至少两个对活性成分从内向外扩散的渗透性降低的扩散层，涂敷耐胃液包衣层，并酌情涂敷耐唾液外层。

[0033] 已显示：本发明通过由至少两个对活性成分从内向外扩散的渗透性降低的扩散层组成的内层来控制活性成分释放具有令人惊讶的优点，即，与其它已知制剂相比较，活性成

分的释放增加较小,因此获得了所需的较低的活性成分血药水平,并且与 US 2004/0142035 A1 的教导相比较,令人惊讶的是活性成分释放特性甚至更有利,这是因为使用了扩散渗透性不同的两个层,而不是使用包含混合物形式的具有不同扩散性质的两种材料的单个层。

[0034] 通过以下实施例和对比实施例更详细地阐明了所述情况。

[0035] 对于本发明的药物制剂而言,有两种剂型是可能的并且是优选的:

[0036] 1. 填充有具有活性成分、扩散层、耐胃液包衣层和任选的耐唾液外层的活性成分载体的胶囊;

[0037] 2. 通过使用常规赋形剂将具有活性成分、扩散层、耐胃液包衣层并酌情具有耐唾液外层的活性成分载体进行压制获得的片剂。

[0038] 所述片剂可以是可分的,并且可以与液体一起吞咽、与适合的小块食物一起服用或者可以被吮吸或使得可在口中崩解而不因此损害所需的活性成分在小肠中的释放,因为采用这些类型的摄入方式片剂崩解为独立的或聚集的活性成分载体,该活性成分载体各自包含活性成分、扩散层和耐胃液包衣层,因此确保了所需的活性成分释放性质。

[0039] 就药物制剂的所述类型的摄入方式而言,耐唾液外层的存在使得耐胃液层不会由于口中的 pH 条件而被破坏,因此活性成分在口中不释放,而是如同所预期的那样仅在小肠中释放。

[0040] 实施例 1 批次:050046/2

[0041] 小丸形式的具有活性成分氯化(1R,3r,5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基)氧基]螺[8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷酮]且每个剂量单位的活性成分含量为 45mg 的本发明的药物制剂

[0042] 下面的表 1 中列出了用于制备具有活性成分的活性成分载体的成分。

[0043]

表 1		
组成, 涂敷活性成分		
No.	原料	mg/剂量
1	活性成分*	45.000
2	中性小丸	100.000
3	羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)	4.500
4	滑石粉	4.500
5	聚乙二醇(聚乙二醇 6000)	0.450
	每个剂量的总量	154.450

[0044] \*氯化(1R,3r,5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基)氧基]螺[8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷酮]

[0045] 所述中性小丸是粒径在 0.1 至 3.0 mm 范围内的糖-淀粉小丸。将活性成分、羟丙基甲基纤维素和聚乙二醇 6000 溶于水中,并将滑石粉混悬于该溶液中。在流化床制粒机中将所述混悬液连续地喷到活性成分载体上,同时在 30°C 至 80°C 的进口气温下进行干燥。

[0046] 随后,以这种方式将扩散层 1 涂敷在具有活性成分的活性成分载体上,所使用的成分如下面表 2 中所示:

[0047]

表 2		
组成, 涂敷扩散层以优化活性成分的释放		
扩散层 1 的组成		
No.	原料	mg/剂量
1	活性成分小丸(如表 1 中所示)	154.450
2	用聚乙烯吡咯烷酮和十二烷基硫酸钠稳定的聚醋酸乙 烯酯(Kollicoat SR 30 D)	9.000
3	聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物(Kollicoat IR)	1.8000
4	丙二醇	0.900
5	滑石粉	0.360
	每个剂量的总量	166.510

[0048] 扩散层 1 是通过以下方法制备的:将作为基质材料的聚醋酸乙烯酯和作为致孔剂的聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物、作为增塑剂的丙二醇和作为抗黏着剂的滑石粉的水性混悬液喷在用表 1 中所示的成分获得的已经具有活性成分的活性成分载体上。

[0049] 随后,使用下面表 3 中所示的成分涂敷扩散层 2:

[0050]

表 3		
扩散层 2 的组成		
No.	原料	mg/剂量
1	具有扩散层 1 的活性成分小丸(如表 2 中所示)	166.510
2	用聚乙烯吡咯烷酮和十二烷基硫酸钠稳定的聚醋酸乙 烯酯(Kollicoat SR 30 D)	9.000
3	聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物(Kollicoat IR)	0.405
4	丙二醇	0.900
5	滑石粉	0.360
	每个剂量的总量	177.175

[0051] 将作为基质材料的聚醋酸乙烯酯和作为致孔剂的聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物、作为增塑剂的丙二醇和作为抗黏着剂的滑石粉的水性混悬液喷在用表 2 中的成分获得的具

有活性成分和扩散层 1 的活性成分小丸上。明显的是用于形成扩散层 2 的材料包含较小量的致孔剂聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物,并因此形成对活性成分氯化(1R,3r,5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基)氧基]螺[8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷酮]而言具有较低渗透性的扩散层。

[0052] 随后用下面表 4 中所示的成分对以这种方式具有两个扩散层的活性成分载体涂敷耐胃液包衣:

[0053]

表 4		
组成, 涂敷耐胃液包衣		
No.	原料	mg/剂量
1	具有扩散层 1 和 2 的活性成分小丸(如表 3 中所示) 一个剂量包含 45 mg 活性成分	177.175
2	甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(Kollicoat MAE 30 DP)	28.000
3	滑石粉	12.600
4	丙二醇	4.200
5	羧甲基纤维素钠(Tylopur C30 G1)	0.720
	每个剂量的总量	222.695

[0054] 然后用上面表 4 中所示的成分对具有扩散层 1 和 2 的活性成分小丸涂敷耐胃液包衣层,将作为基质材料的甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、作为增塑剂的丙二醇、作为粘合剂的羧甲基纤维素钠和作为抗黏着剂的滑石粉的水性混悬液连续地喷在具有扩散层 1 和 2 的活性成分小丸上,同时在 35°C 至 80°C 的进口气温下进行干燥,从而得到具有活性成分的活性成分小丸形式的本发明的药物制剂。

[0055] 实施例 2(对比实施例) 批次:050047

[0056] 为了进行比较,用相同的成分和相同的用量比例制备具有活性成分的活性成分载体,但其在单个扩散层中而非在分开的扩散层中包含本发明的扩散层 1 和 2 的成分。

[0057] 为达到此目的,用实施例 1 的表 1 中所示的成分制备具有活性成分氯化(1R,3r,5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基)氧基]螺[8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷酮]的活性成分载体,且用下面表 5 中所列的成分给其涂敷扩散层:

[0058]

表 5		
以混合物的形式涂敷的扩散层 1+2 的组成		
No.	原料	mg/剂量
1	活性成分小丸(如表 1 中所示)	154.450
2	用聚乙烯吡咯烷酮和十二烷基硫酸钠稳定的聚醋酸乙 烯酯(Kollicoat SR 30 D)	18.000
3	聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物(Kollicoat IR)	2.205
4	丙二醇	1.800
5	滑石粉	0.720
	每个剂量的总量	177.175

[0059] 然后通过实施例 1 的方法用实施例 1 的表 4 中所示的成分将耐胃液包衣涂敷在以这种方式获得的具有以混合物的形式涂敷的扩散层 1+2 的活性成分小丸上,得到具有下面表 6 中所示的组成的活性成分小丸:

[0060]

表 6		
No.	原料	mg/剂量
1	具有扩散层 1+2 的活性成分小丸(如表 5 中所示) 一个剂量包含 45 mg 活性成分	177.175
2	甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物 (Kollicoat MAE 30 DP)	28.000
3	滑石粉	12.600
4	丙二醇	4.200
5	羧甲基纤维素钠(Tylopur C30 G1)	0.720
	每个剂量的总量	222.695

[0061] 实施例 3(对比实施例) 批次:050046/1

[0062] 作为另一个对比实施例,制备了仅具有活性成分氯化(1R,3r,5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基)氧基]螺[8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷酮]但不包含扩散层或耐胃液包衣的活性成分载体,其特定地是通过实施例 1 的方法用表 1 中所示的成分制备的,从而得到具有下面表 7 中所示的组成的具有活性成分氯化(1R,3r,5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基)氧基]螺[8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷酮]的活性成分载体:

[0063]

No.	原料	mg/剂量
1	活性成分	45.000
2	中性小丸	100.000
3	羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)	4.5000
4	滑石粉	4.5000
5	聚乙二醇 6000	0.450
	每个剂量的总量	154.450

[0064] 实施例 4(对比实施例) 批次 :050048

[0065] 该对比实施例涉及具有活性成分氯化(1R,3r,5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基)氧基]螺[8-氮鎓二环[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷鎓]且仅具有一个扩散层、特定地是本发明实施例 1 的扩散层 1 和耐胃液包衣层的活性成分载体。

[0066] 原料包括通过实施例 1 的方法用表 1 中所示的成分获得的具有活性成分的活性成分小丸。

[0067] 用实施例 1 的表 2 中所示的用于形成扩散层 1 的成分和方法给这些活性成分载体仅涂敷扩散层 1。

[0068] 通过实施例 1 的方法用表 4 中所示的成分涂敷耐胃液包衣层,得到具有下面表 8 中所示的组成的荷载有活性成分的活性成分小丸:

[0069]

No.	原料	mg/剂量
1	具有扩散层 1 的活性成分小丸 一个剂量包含 45 mg 活性成分	166.510
2	甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(Kollocoat MAE 30 DP)	28.000
3	滑石粉	12.600
4	丙二醇	4.200
5	羧甲基纤维素钠(Tylopur C30 G1)	0.720
	每个剂量的总量	212.030

[0070] 实施例 5(对比实施例) 批次 :050049

[0071] 该对比实施例涉及具有活性成分氯化(1R,3r,5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基)氧基]螺[8-氮鎓二环[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷鎓]且仅具有本发明实施例 1 的药物制剂的扩散层 2 和耐胃液包衣层的活性成分载体。

[0072] 用于此目的的原料包括用实施例 1 的表 1 中所示的成分通过其中所述的方法制备的具有活性成分的活性成分载体。

[0073] 用下面表 9 中所示的成分应用实施例 1 中所示的与表 3 相关的方法将扩散层 2 涂敷在这些具有活性成分的活性成分小丸上。

[0074]

表 9		
No.	原料	mg/剂量
1	活性成分小丸(如表 1 中所示)	154.450
2	用聚乙烯吡咯烷酮和十二烷基硫酸钠稳定的聚醋酸乙烯酯(Kollicoat SR 30D)	9.000
3	聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物(Kollicoat IR)	0.405
4	丙二醇	0.900
5	滑石粉	0.360
	每个剂量的总量	165.115

[0075] 通过实施例 1 的方法用表 4 中所示的成分涂敷耐胃液包衣层,得到具有扩散层 2 和下面表 10 中所示的组成的活性成分小丸。

[0076]

表 10		
组成, 涂敷耐胃液包衣		
No.	原料	mg/剂量
1	具有扩散层 2 的活性成分小丸 一个剂量包含 45 mg 活性成分	165.115
2	甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(Kollicoat MAE 30 DP)	28.000
3	滑石粉	12.600
4	丙二醇	4.200
5	羧甲基纤维素钠(Tylopur C30 G1)	0.720
	每个剂量的总量	210.635

[0077] 实施例 6

[0078] 从以上实施例 1 至 5 中获得的活性成分小丸中体外释放活性成分氯化(1R, 3r, 5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基)氧基]螺[8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8, 1'-吡咯烷鎓]的研究

[0079] 为了研究活性成分释放与时间的函数关系,如下采用美国药典用于测定具有耐胃液包衣的产品释放的方法-No. 724 方法 A:

[0080] 酸阶段

[0081] 仪器:桨式搅拌器

[0082] 转速:200 min<sup>-1</sup>

[0083] 温度:37±0.5℃

[0084] 溶出介质:750 ml 0.1 M 的盐酸

[0085] 将根据以上实施例制备的一个剂量的活性成分小丸加入仪器中,将容器盖上并使桨式搅拌器运转 2 小时。然后取样以测定活性成分氯化(1R,3r,5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基)氧基]螺[8-氮鎓二环[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷鎓]。

[0086] 缓冲液阶段

[0087] 将在 37±0.5℃下平衡的 250 ml 0.20 M 磷酸三钠溶液加入所述酸阶段介质(750 ml 0.1M 的盐酸)中。如果必要,用 2 N 盐酸或 2 N 氢氧化钠溶液将 pH 值调至 6.8±0.05。使仪器运转 2 小时,然后在 15、30、45、60、75、90、105 和 120 分钟后取样,通过 HPLC 测定其中的活性成分。

[0088] 参比溶液:

[0089] 0.045 mg/ml 氯化(1R,3r,5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基)氧基]螺[8-氮鎓二环[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷鎓]RS 的 0.1 N 盐酸溶液。

[0090] HPLC 色谱条件

[0091] 所述色谱法采用以下色谱条件进行:

[0092] - 长度 0.125 m、内径 4 mm 的不锈钢柱,其填充有色谱用十八烷基硅烷凝胶(5 μm),特定地是 Nucleosil 100-5 C18;

[0093] - 用 65 体积的包含 2.202 g/l 庚烷磺酸钠和 0.4 ml/l 三乙胺且用浓磷酸调节至 pH 2.5 的纯净水和 35 体积的乙腈的混合物作为流动相;

[0094] - 分光光度计(DAD 210.10,400.100 nm);设在 210 nm 用作检测器;

[0095] - 柱温保持在 40℃;

[0096] - 进样 25 μl 样品液体,运行约 4.5 分钟。

[0097] 采用以下方程以百分比计算溶解的氯化(1R,3r,5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基)氧基]螺[8-氮鎓二环[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷鎓]的浓度:

$$[0098] Y = CR_{(w)} \cdot AT_{(w)} \cdot 100 / AR_{(w)} \cdot CT_{(w)}$$

[0099] 其中

[0100] Y:溶解的活性成分氯化(1R,3r,5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基)氧基]螺[8-氮鎓二环[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷鎓](规定含量%)

[0101] CT<sub>(w)</sub>:测试溶液中活性成分的标称浓度(0.045 mg/ml)

[0102] CR<sub>(w)</sub>:参比溶液中活性成分的浓度

[0103] AT<sub>(w)</sub>:测试溶液的活性成分的峰面积

[0104] AR<sub>(w)</sub>:参比溶液的参比物质的峰面积

[0105] 下面的表 11 中汇总了在该研究中获得的实施例 1 至 5 的活性成分小丸的活性成分释放结果:

[0106] PU040014 W 45 片剂 MoF

[0107] 在扩散层的涂敷方面不同的活性成分小丸和耐胃液小丸

[0108]

活性成分*释放结果					
	实施例 3 (参比)	实施例 1 (本发明)	实施例 2 (对比)	实施例 4 (对比)	实施例 5 (对比)
测试时 间/ 小丸	没有扩散层 的活性成分 小丸	相继涂敷了扩 散层 1+2	以混合物的 形式涂敷了 扩散层 1+2	仅涂敷了扩 散层 1	仅涂敷了扩 散层 2
批次	050046/1	050046/2	050047	050048	050049
0	0.00	0	0	0	0
15	98.02	0.76	73.94	101.02	7.02
30	98.30	8.14	91.12	101.24	34.27
45	98.39	29.89	97.84	101.03	67.08
60	98.47	51.13	98.75	101.20	81.80
75	98.65	65.47	99.59	101.25	88.84
90	98.56	74.35	99.45	101.30	92.39
105	98.49	80.03	99.99	101.35	94.63
120	98.68	84.09	99.89	101.10	95.87

[0109] \*氯化 (1R, 3r, 5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基) 氧基] 螺 [8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷 -8, 1' -吡咯烷鎓]

[0110] 将上面表 11 中的结果绘制为下面的图 1 中的图, 特定地是通过将活性成分的释放百分比作为时间的函数进行绘图。

[0111] 从图 1 显而易见的是: 就活性成分的体外释放而言, 如本发明所希望的那样, 本发明的药物制剂 (050046/2) 显示了最佳释放过程, 即, 释放缓慢增加, 随后几乎恒定地释放活性成分, 而没有扩散层的对比产品 (050046/1) 或各自仅具有一个扩散层 1 或 2 的对比产品 (050049 和 050048) 或其中本发明的扩散层 1 和 2 的成分存在于单个扩散层中的实施例 2 的活性成分小丸 (050047) 在曲线中显示出快速增加并因此具有不希望的活性成分的快速释放。

[0112] 令人惊讶的是, 其中内层由至少两个对活性成分从内向外扩散的渗透性降低的扩散层形成的本发明的药物制剂比其中与形成本发明的两个扩散层相同的成分存在于单个扩散层中的实施例 2 的活性成分小丸显示出好得多的活性成分释放过程。实施例 2 的药物

制剂在开始时还显示出不希望的活性成分的快速释放,因为仅 40 分钟后就释放了约 95%,此时本发明的药物制剂仅释放了约 20%的活性成分。

[0113] 因此,与单次施用快速释放活性成分氯化 (1R, 3r, 5S)-3-[(羟基二苯基乙酰基)氧基]螺[8-氮鎓二环[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷鎓]的药品相比较,本发明的药物制剂能实现血浆中活性成分水平的缓慢升高,具有较低的总血药水平,并因此克服了该类型常规产品的缺点。

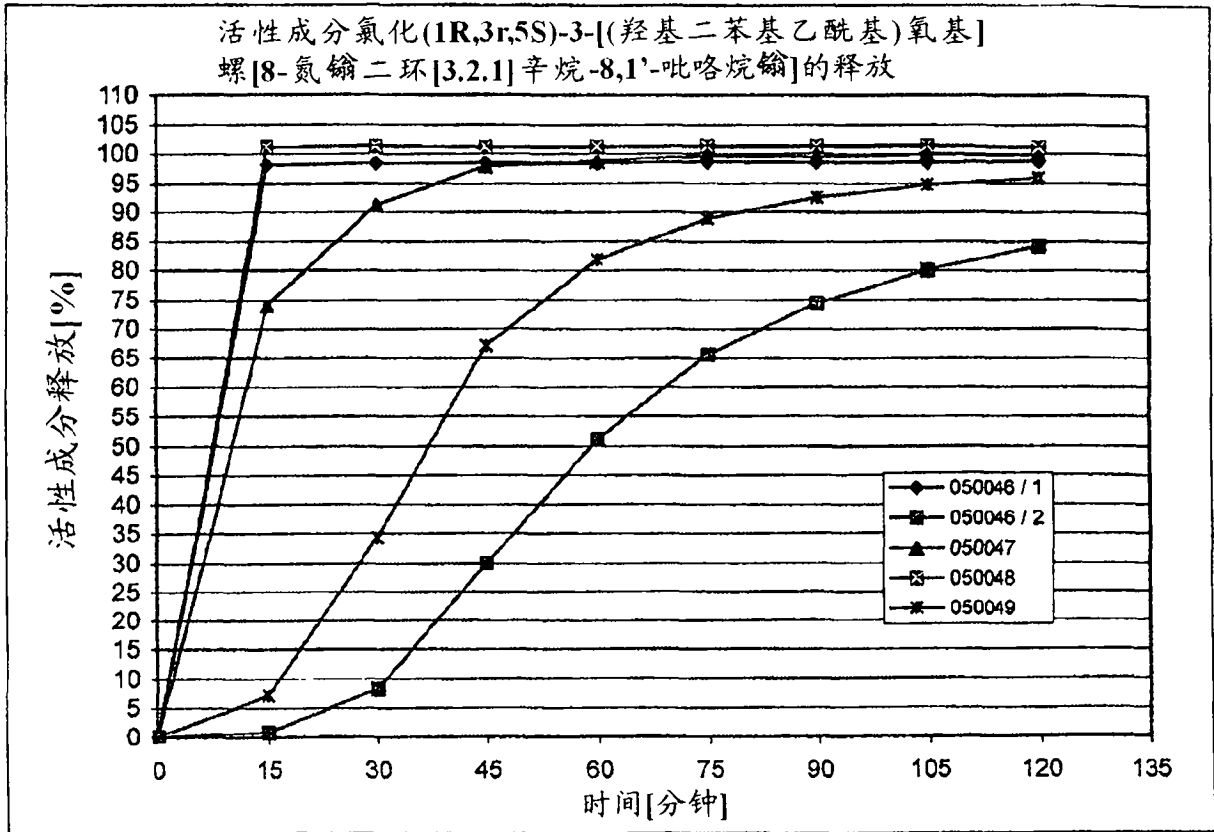


图 1