[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480039213.X

[43] 公开日 2007 年 1 月 31 日

[11] 公开号 CN 1905857A

[22] 申请日 2004.11.12
[21] 申请号 200480039213.X
[30] 优先权
[32] 2003.11.14 [33] US [31] 60/519,958
[86] 国际申请 PCT/US2004/037616 2004.11.12
[87] 国际公布 WO2005/048981 英 2005.6.2
[85] 进入国家阶段日期 2006.6.27
[71] 申请人 阿尔扎公司
地址 美国加利福尼亚州
[72] 发明人 李少玲 林仲强 董良昶

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 李炳爱

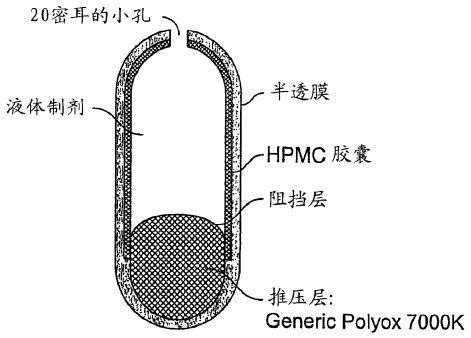
权利要求书 5 页 说明书 31 页 附图 2 页

[54] 发明名称

液体剂型的托吡酯的受控释放

[57] 摘要

本发明涉及用于控释递送托吡酯的新制剂和方法，以及这些制剂和方法对于治疗疾病的应用。



1. 一种控释递送托吡酯液体制剂的剂型，该剂型包含:

a. 一个可透过外部生物流体，但对于药物制剂基本上不可透的半透性壁，该壁包围并形成一个含有多层的隔室，其中至少一层是含有增溶在非水液体载体中的托吡酯的药层，至少另一层是可膨胀的；和

b. 半透壁中的一个小孔，它将托吡酯制剂与剂型的外部连通，以便从剂型中向环境递送托吡酯。

2. 权利要求 1 的剂型，其中该液体制剂含有亲油性溶剂、表面活性剂、亲水性溶剂或其组合。

3. 权利要求 2 的剂型，其中亲水性溶剂是一种液体聚合物。

4. 权利要求 1 的剂型，其中的可胀层是一个渗透层。

5. 权利要求 1 的剂型，其中的可胀层含有一种流体可膨胀的聚合物。

6. 权利要求 1 的剂型，其中的隔室还包括一个阻挡层。

7. 权利要求 6 的剂型，其中的阻挡层不透水。

8. 权利要求 6 的剂型，其中的可胀层被纵向压制。

9. 权利要求 7 的剂型，其中的托吡酯层被包封在软胶囊中，从胶囊朝外依次是阻挡层、可胀层和半透壁。

10. 权利要求 9 的剂型，其中阻挡层以涂层形式形成在胶囊上。

11. 权利要求 10 的剂型，其中的可胀层以包覆在阻挡层上的渗透层的形式形成。

12. 权利要求 11 的剂型，其中的半透壁是形成在渗透层上的涂层。

13. 权利要求 1 的剂型，其中的托吡酯层、阻挡层和可胀层被包封在硬胶囊中，阻挡层将托吡酯层与可胀层分开，硬胶囊被半透壁包围。

14. 权利要求 13 的剂型，其中可胀层是以渗透层的形式压制在阻挡层上。

15. 权利要求 1 的剂型，其中的液体制剂含一种亲水性溶剂。

16. 权利要求 15 的剂型，其中的亲水性溶剂是液体聚合物。

17. 权利要求 16 的剂型，其中的液体聚合物是聚乙二醇。

18. 权利要求 13 的剂型，其中还包括含有增溶在液体载体中的托吡酯的第二层。

19. 权利要求 18 的剂型，其中的第二层含有浓度高于第一层的托吡酯。

20. 权利要求 1 的剂型，其中的液体制剂是溶液或悬浮液。

21. 权利要求 1 的剂型，其中的液体制剂是一种自乳化制剂。

22. 权利要求 21 的剂型，其中的自乳化制剂是脂基制剂。

23. 权利要求 1 的剂型，其中该剂型含有少于约 100mg 的托吡酯。

24. 权利要求 1 的剂型，其中该剂型含有约 100-800mg 的托吡酯。

25. 权利要求 1 的剂型，其中该剂型含有约 1-600mg 的托吡酯。

26. 权利要求 1 的剂型，其中该剂型含有约 1-400mg 的托吡酯。

27. 权利要求 1 的剂型，其中该剂型含有约 1-300mg 的托吡酯。

28. 权利要求 1 的剂型，其中该剂型含有约 10-600mg 的托吡酯。

29. 权利要求 1 的剂型，其中该剂型含有约 25-400mg 的托吡酯。

30. 权利要求 1 的剂型，其中托吡酯的剂量为该剂型重量的约 0.1-60%。

31. 权利要求 1 的剂型，其中的液体载体为该剂型重量的约 30-50%。

32. 权利要求 1 的剂型，其中的药物层含有约 10-60%的托吡酯和约 40-90%的液体载体。

33. 权利要求 1 的剂型，其中该药层含有 40%至约 60%的托吡酯和约 60%至约 40%的亲水性液体溶剂。

34. 权利要求 33 的剂型，其中的亲水性液体溶剂是 PEG400。

35. 权利要求 1 的剂型，其中该药层含有约 40%的托吡酯，约 30%的表面活性剂和约 30%的亲水性液体溶剂。

36. 权利要求 35 的剂型，其中的表面活性剂是 Crmophor El 或 Solutol，亲水性液体溶剂是 PEG 400。

37. 权利要求 1 的剂型，其中的药层含有约 60%的托吡酯，约 20%表面活性剂和约 20%亲水性液体溶剂。

38. 权利要求 37 的剂型，其中表面活性剂是 Crmophor EL 或 Solutol，亲水性液体溶剂是 PEG 400。

39. 权利要求 1 的剂型，其中的液体载体含有比例为 60%对 40%的表面活性剂和亲水性溶剂。

40. 权利要求 39 的剂型，其中的表面活性剂是 Crmophor EL 或

Solutol，亲水性溶剂是 PEG 400。

41. 一种控释递送托吡酯液体制剂的方法，该方法包括向治疗对象施用一种持续释放的液体剂型托吡酯，该剂型包括:

a. 一个可透过外部生物流体、但基本上不透过药物制剂的半透性壁，该壁包围并形成一个含有多层的隔室，其中至少一层是含有增溶在液体载体中的托吡酯的药物层，而且至少另一层是可膨胀的；和

b. 半透壁中的一个小孔，它将托吡酯制剂与该装置的外部连通，用以从装置中向环境递送托吡酯。

42. 权利要求 41 的剂型，其中的液体制剂包括亲脂性溶剂、表面活性剂、亲水性溶剂或其组合。

43. 权利要求 41 的剂型，其中的液体载体包含亲水性溶剂液体聚合物。

44. 权利要求 43 的剂型，其中的亲水性溶剂是液体聚合物。

45. 权利要求 41 的方法，其中的可胀层是渗透层。

46. 权利要求 41 的方法，其中的隔室还包括一个阻挡层。

47. 权利要求 46 的剂型，其中的托吡酯层被包封在软胶囊中，从该胶囊朝外依次是阻挡层、可胀层和半透壁。

48. 权利要求 46 的剂型，其中托吡酯层、阻挡层和可胀层被包封在硬胶囊中，阻挡层将托吡酯层与可胀层分开，半透壁则包围住该硬胶囊。

49. 权利要求 41 的方法，其中托吡酯的释放速度为 0 级。

50. 权利要求 48 的方法，其中托吡酯的释放速度是递升的。

51. 权利要求 48 的方法，其中还包括含有增溶在非水液体载体中的托吡酯的第二层。

52. 权利要求 51 的方法，其中第二层中含有的托吡酯的浓度高于第一层。

53. 权利要求 52 的方法，其中托吡酯由第二层，随后由第一层依次释放。

54. 权利要求 41 的方法，其中该剂型含有少于约 100mg 的托吡酯。

55. 权利要求 41 的方法，其中该剂型含有约 100-600mg 的托吡酯。

56. 权利要求 41 的方法，其中该剂型含有约 1-400mg 托吡酯。

57. 权利要求 41 的方法，其中该剂型含有约 1-300mg 的托吡酯。

58. 权利要求 41 的方法，其中该剂型含有约 15-600mg 的托吡酯。

59. 权利要求 41 的方法，其中该剂型含有约 25-400mg 的托吡酯。

60. 权利要求 41 的方法，其中托吡酯的剂量为该剂型重量的约 0.1-60%。

61. 权利要求 41 的方法，其中液体载体为该剂型重量的约 30-50%。

62. 权利要求 41 的方法，其中药层含有约 10-60%的托吡酯和约 40-60%的液体载体。

63. 权利要求 41 的方法，其中药层含有约 40-60%的托吡酯和约 60-40%的亲水性液体溶剂。

64. 权利要求 63 的方法，其中亲水性溶剂是 PEG 400。

65. 权利要求 41 的方法，其中药层含有约 40%的托吡酯，约 30%的表面活性剂和约 30%的亲水性溶剂。

66. 权利要求 65 的方法，其中表面活性剂是 Crmophor EL 或 Solutol，亲水性溶剂是 PEG 400。

67. 权利要求 41 的方法，其中药层含有约 60%的托吡酯，约 20%的表面活性剂和约 20%的亲水性液体溶剂。

68. 权利要求 67 的方法，其中表面活性剂是 Crmophor EL 或 Solutol，亲水性液体溶剂是 PEG 400。

69. 权利要求 41 的方法，其中液体载体含有比例为 60%对 40%的表面活性剂和亲水性液体溶剂。

70. 权利要求 69 的方法，其中表面活性剂是 Crmophor EL 或 Solutol，亲水性液体溶剂是 PEG 400。

71. 一种向治疗对象施用液体形式的托吡酯的方法，该方法包括口服一种剂型，该剂型包括:

a. 一个半透性壁，它对于外部生物流体是可透的，但对于药物制剂基本上不可透，该壁包围并形成一个含有多层的隔室，其中至少一层是含有增溶在液晶载体中的托吡酯的药层，至少另一层是可膨胀的；和

b. 半透壁中的一个小孔，它将托吡酯制剂与装置外部连通，用于从该装置向环境中对治疗对象递送托吡酯。

72. 权利要求 71 的方法，其中治疗对象患有癫痫发作。

73. 权利要求 71 的方法，其中治疗对象患有心境障碍。

74. 权利要求 71 的方法，其中治疗对象是肥胖者。

75. 权利要求 71 的方法，其中治疗对象患有糖尿病。

76. 权利要求 71 的方法，其中治疗对象患有进食障碍。

77. 权利要求 71 的方法，其中治疗对象患有偏头痛。

液体剂型的托吡酯的受控释放

技术领域

本发明涉及用于托吡酯的控释递药的新颖制剂和方法，以及这些制剂和方法对于治疗疾病的应用。

背景技术

托吡酯是一种著名的药物，可用于治疗多种疾病，包括癫痫，震颤，II 型糖尿病，心境障碍例如抑郁、躁狂和双相型障碍，肥胖，进食障碍例如狂食，创伤后应激障碍，偏头痛，丛集性头痛，大脑功能障碍，戒烟症和神经病性疼痛。特别是，托吡酯已被证实是一种用于治疗发作和发作性疾病例如癫痫的抗惊厥药。

托吡酯是一种白色晶体粉末，已知它溶于含氢氧化钠或磷酸钠的碱性溶液、丙酮、二甲基亚砜和乙醇中。在水中，托吡酯的溶解度约为 9.8mg/mL。目前托吡酯由 OrthoMcNeiL pharmaceutical, Inc., Raritan, New Jersey 以 Topamax™ 的商品名称销售。托吡酯可以以含量 25、50、100、200、300 和 400mg 的片剂的固体剂型得到。

常规的口服剂型，例如 Topamax™，可被称为“速释”剂型，因为通常在服药后的很短时间内，即，几分钟内，基本上所有剂量的药物都从该剂型中释放出来。当这团释放出的药物被吸收时，血浆药物浓度通常迅速升至最高浓度或峰值浓度，随后由于药物在组织内的分布、结合或定位，生物转化及/或排泄而浓度下降。浓度下降的时间随药物而变，并且与很多因素有关，但该时间是具体的药物的特性。一般来说，在血浆药物浓度上升，达到峰值和下降期间的某些时间段，药物具有治疗作用，即，血浆药物浓度达到或超过某个有效浓度。另外，在该段时间的某些时刻，治疗作用消失，即，当血浆药物浓度降至低于有效浓度的水平之时。再者，在达到峰值浓度的时刻附近的部分时间段内，即，当血浆药物浓度处在其最高范围时，不良的副作用常常会变得明显。

改进药物疗效的努力曾集中于提供非速释型的口服药物剂型，它主要通过改变药物自剂型中的释放速度影响药物的吸收。特别是，渗透剂型在提供长时间的药物恒定释放方面获得了显著的成功。渗透剂

型一般利用渗透压产生驱动力，使流体吸收到至少部分地由允许流体自由扩散但药物或渗透剂（如果存在）不能透过的半透膜形成的隔室之中。通过将该系统设计成具有相对恒定的渗透压，并有合适的药物制剂出口装置以使得药物制剂能够以和由于相对恒定的渗透压而吸入流体的速度相应的速度被释放，可以实现药物的恒速释放。渗透系统的一个重要的优点是该操作与 pH 无关，因此在长时间内，即使当剂型穿过胃肠道并且遭遇到 pH 很不相同的不同微环境时，也始终保持渗透压决定的释放速度。

但是，不是每种药物都适合用这些剂型递药，因为溶解度、代谢过程、吸收及其它的物理、化学和生理参数对于该药物和递药模式可能是唯一的。例如，托吡酯因为水化速度慢，尤其是对于高托吡酯含量（例如药物含量>15%）的层状制剂，很难包括在渗透控释的固体剂型中。因此，需要能以控释速度递送托吡酯的改进的控释系统。本发明满足了这一需要及其它需要。

发明概要

本发明特别是提供了用于托吡酯控释递药的剂型和向治疗对象施用该剂型的方法。该剂型可对治疗对象施用以治疗对托吡酯治疗有响应的疾病。对托吡酯治疗有响应的疾病包括例如心境障碍，如抑郁、躁狂和双相型障碍，肥胖，进食障碍如狂食，创伤后应激障碍，偏头痛，丛集性头痛，大脑功能障碍，戒烟症和神经病性疼痛。

本发明的剂型包括一个半透性的壁、一个药物层和一个可膨胀的层。该半透性壁对于外面的生物流体允许透过，但对于药物制剂基本上不可透过，它围绕并形成一个含多层的隔室。所述的多层包括至少一个含有增溶在非水液体载体中的托吡酯的药物层和至少一个可胀层。半透性壁上的一个小孔将该剂型的外面与托吡酯制剂连通，用来将托吡酯从剂型中释放到环境中。在某些实施方案中，该多层中可以含有附加的层，例如阻挡层。在一些实施方案中，阻挡层是不透水的。

在一些实施方案中，本发明的剂型含有多个药层。例如，在一种情形，剂型中包括含有增溶在非水液体载体中的托吡酯的第二层。该第二层可以含有和第一层的浓度相同或不同的托吡酯。在一种情形，第二层中含有比第一层中浓度更高的托吡酯。第一层靠近剂型的核心，药物依次由第二层和第一层释放。

该剂型可以以不同的方式排列。例如，在某些实施方案中，托吡酯层被封在胶囊中，由该胶囊朝外依次是阻挡层、可胀层和半透壁。在一些实施方案中，阻挡层以涂层形式形成在胶囊上。在一些实施方案中，可胀层是作为渗透层包覆在阻挡层上。半透壁可以涂层形式在渗透层上形成。在一种情形，胶囊是软胶囊。胶囊可含有明胶或非明胶类亲水性聚合物。

在其它实施方案中，托吡酯层、阻挡层和可胀层被封在胶囊（例如硬胶囊）中，阻挡层将托吡酯层与可胀层分开，而胶囊的外围是半透壁。在一种情形，可胀层作为渗透层压制在阻挡层上。在一些实施方案中，可胀层是一个渗透层。在一些实施方案中，可胀层含有可被流体溶胀的聚合物。在某些实施方案中，可胀层和阻挡层是轴向压制的。

本发明的剂型含有增溶在非水液体载体中的托吡酯。液体载体包括亲脂性载体，表面活性剂，或亲水性溶剂或它们的组合。亲水性溶剂可以是液体聚合物，例如聚乙二醇。在某些实施方案中，托吡酯的液体制剂是一种溶液。在另一些实施方案中，该制剂是悬浮液。在其它实施方案中，该液体制剂是自乳化制剂。在一种情形，该自乳化制剂是脂基制剂。

本发明的剂型含有托吡酯。在一项实施方案中，剂型中含有约 1-800mg 的托吡酯，优选约 1-600mg 的托吡酯，约 1-300mg 的托吡酯，约 10-750mg 的托吡酯，约 10-400mg 的托吡酯，或约 25-400mg 的托吡酯，和所有的组合及其中所含的具体数字。在本发明的一种情形，剂型中托吡酯的剂量是例如该剂型的约 0.1-60%重量。在一项实施方案中，液体载体是例如剂型重量的约 30-70%。

本发明的剂型含有增溶在非水液体载体中的托吡酯。在某些实施方案中，药层内含有约 10-60%的托吡酯和约 40-90%的液体载体，和所有的组合及其中所包括的具体的百分含量。在一种情形，药层中含有约 40-60%的托吡酯和约 60-40%的液体载体。在一些实施方案中，药层中含有约 40%的托吡酯、约 30%表面活性剂和约 30%的亲水性溶剂。在另一些实施方案中，药层中含有约 60%的托吡酯，约 20%的表面活性剂和约 20%的亲水性溶剂。在一种情形，该表面活性剂选自 Cremophor EL 和 Solutol，亲水性溶剂是亲水性液体聚合物，例如 PEG

400。

本发明还提供托吡酯的控释方法，包括对治疗对象口服施用本发明的剂型。在一种情形，剂型中托吡酯的释放速度为零级。在另一情形，托吡酯从剂型中释放的速度递升。在一项优选的实施方案中，当释放速度递升时，使用硬胶囊剂型。

附图简述

图 1 示例说明了本发明的硬胶囊剂型。

图 2 示例说明了本发明的软胶囊模型。

图 3 示例说明了托吡酯自本发明提供的剂型中的释放情况。一种原型硬胶囊剂型（200mg 托吡酯）在去离子水中释放直至 16 小时。药物浓度用带有 RI 检测器的 HPLC 分析。

图 4 是说明对于含多个药层的剂型所预期的递升的释放速度。

发明详述

在固体剂型中使用渗透装置进行托吡酯的控释递药有很多缺点。用来递送药物的渗透装置通常在半透壁形成的隔室内含至少两个组分层。一个组分层含有与赋形剂（任选地包括渗透活性组分）混合的药物，它将在隔室内形成可释放的药物制剂，第二个组分层含有渗透活性组分但不含药物。第二组分层中的渗透活性组分通常含有分子量较大和在吸入流体时表现出“溶胀”的渗透聚合物，因此不会发生这些组分通过药物制剂出口装置的释放。当流体被吸入时，渗透聚合物溶胀并推挤第一组分层的可释放的药物制剂，从而促进该药物制剂以基本上恒定的速度释放。这些系统要求药层被吸入的流体充分水化，以便该药物能够从装置中被有效地挤出并溶在体液中。但是令人吃惊地发现，虽然托吡酯可以利用速释的口服片剂以固体剂型有效地给药，但是采用渗透装置递送固体剂型的托吡酯很困难。例如，为释放出数量不足 100mg 的托吡酯，必须在药层中掺入高含量的表面活性剂，才能达到所要求的核心水化速度和功能上可接受的释放速度型式（例如，在 1: 1.5 和 1: 2 的药物/表面活性剂比时需要 30-50%的表面活性剂）。另外，因为托吡酯的水化特性差及含有高浓度表面活性剂和托吡酯的药层的热性能，剂量大于 100mg 托吡酯的剂型难以制造。能在长时间内提供基本上恒定释药的缓释剂型的托吡酯对于很多对托吡酯治疗有响应的疾病和症状的治疗是有利的。在这方面，已经令人惊奇

地发现，与渗透装置相结合的液体剂型的托吡酯的开发和应用克服了与托吡酯的控释递药相关的困难。在液体剂型中，托吡酯有可能以功能上可接受的释放速度型式，即，以零级或递升的释放速度，进行受控释放。

本发明部分地涉及一种用于渗透剂型的新颖的药层组合物，该剂型采用单个和方便的液体剂型，具有超过 6、8、12 或 24 小时的治疗作用。该药层含有增溶在液体载体中的托吡酯液体制剂。该液体载体优选是非水液体。对于在本发明中使用，“非水液体载体”可以含有一定数量的水基液体（例如约 10 或 20%水基液体），只要该液体载体中非水液体占优势。在本发明的一项实施方案中，托吡酯在液体制剂中的溶解度为约 30-400mg/mL，优选为约 30-200mg/mL。

本发明特别提供了能向治疗对象递送高剂量托吡酯的剂型。托吡酯是作为在液体药物载体中的液体制剂提供的。该液体制剂可以是溶液、悬浮液或是自乳化的制剂。液体载体可以是亲脂性溶剂、表面活性剂、亲水性溶剂或它们的组合。在一项实施方案中，亲脂性溶剂与一种或多种表面活性剂组合，并可任选地包含一种或多种亲水性溶剂，用于将托吡酯配制成液体制剂。在另一实施方案中，使用一种或多种表面活性剂将托吡酯配制成液体制剂。在又一项实施方案中，使用一种或多种亲水性溶剂将托吡酯配制成液体制剂。因此，可以制备多组分或单组分的液体载体，用以将药物托吡酯配制成液体制剂，包括自乳化制剂。

本发明还特别提供了用来以零级释放速度或递升的释放速度释放托吡酯的剂型。通过使用含有多个药层的硬胶囊渗透装置，各药层有不同的药物浓度，它们依次释放以提供不同的活性药物释放速度，可以实现递升的释放速度。

药物“释放速度”是指每单位时间从剂型中释放的药量，例如，每小时释放的药物毫克数（mg/hr）。药物释放速度是在本领域已知的体外剂型溶解试验条件下计算的。当在本文中使用时，“用药后”的特定时间得到的药物释放速度是指在进行适当的溶解试验后的特定时间得到的体外药物释放速度。进行溶解试验或释放速度测定的方法是本领域已知的。这类试验或测定是指使用 USP VII 型间隔释放装置确定化合物从所试验的剂型中释放的速度的一种标准化测定。当然，可

以按照通常采用的方法替换测量中的同等级的试剂。例如，利用浸没在约 50ml 于 37℃恒温水浴内平衡的去离子水中的 USP VII 型浴分度器，可以将要试验的药物的等分样品注入色谱系统以便定量确定在试验的时间间隔内释放出的药物数量。剂型内释放出特定百分数的药物的时间可称作“Tx”值，其中 x 是已释放出的药物百分数。通常使用的用来评价口服剂型中药物释放的参比测量是剂型中已释放出 70%或 90%药物的时间。这一测量被称作该剂型的“T_{70}”或“T_{90}”。

“速释”剂量的药物是指在约 1 小时或更短的时间内，优选在约 30 分钟或更短的时间内基本上完全释放的剂量。目前，托吡酯是以速释剂型销售。渗透剂型，例如本发明的剂型，通常在用药后需要短时间变得充分水化以开始释放药物。在不希望初始的药物释放略有延迟的实施方案中，可以在该剂型的半透膜的表面上施加一个速释涂层。以涂层的形式施加在剂型表面上的速释剂量的药物，是指在适合形成涂布溶液的可药用载体中制备的一定剂量的药物，它在服用时迅速溶解，从而提供速释剂量的药物。正如本领域已知的，这种速释的药物涂层可以含有与基础剂型中包含的相同或不同的药物。

“定期释放速度”是指在特定的时间间隔结束时测定的该特定的时间间隔内，即，测定时的各个时间间隔，从剂型中释放出的药量，该释放的药量代表该定期时间间隔内的定期释放速度。例如，在 t=1h 时测定的释药量代表服药后第一小时内剂型的定期释放速度，而在 t=2h 测定的释药量表示在服药后的第二小时内的定期释放速度。

零级释放速度是指恒定、线性、连续、持久的受控释放速度。“递升释放速度”是指在时间间隔相同的情形下，定期释放速度增加到超过前一个定期释放速度。例如，当按小时间隔测定从剂型中释放出的药量时，如果在服药后第 5 小时期间（在 t=5h 时测定）释放的药量大于服药后第 4 小时期间（在 t=4h 时测定）从剂型中释放的药量，则从第 4 小时至第 5 小时发生了递升释放速度。应当理解，测得的第一个定期释放速度，例如，在 t=1h 时的定期释放速度，除非等于 0，总是会大于前一时间间隔（例如服用该剂型前的时刻）的释放速度，因此，头一个定期释放速度总是造成递升释放速度的发生。这里所说的递升释放速度是指由适合提供持久释放的剂型中的释放速度，不包括从可能施加到该剂型上的任何速释的药物涂层中的药物释放。在剂型实施

方案中还包括一种以涂层形式施加在底层剂型之上速释剂量的药物，在 t=1 小时测定的药物释放通常将反映由该速释药物涂层中释放出的药物和由底层剂型中释放出的任何药物，但是，在确定 t=2h 时的药物释放是否大于 t=1h 时的药物释放时，不考虑从该药物涂层中释放的药量。根据上述定义，“在一段长时间内的递升释放速度”是指从服用该剂型起，经过并且最好是超过该剂型的相关 T_{90} 的中点，所得到的药物递升释放速度。作为示例说明，考虑剂型的 T_{90} 约为 8 小时的情形。在这种情形，当直到 t=4 小时的每一小时的释放速度均大于前一小时的释放速度时，实现了“在长时间内的递升释放速度”。最好是，释放速度在超过 t=4h 的时间段内继续上升。

“缓释剂型”意味着剂型基本连续地释放药物多个小时。根据本发明的缓释剂型显示出 T_{90} 值至少为约 8-20 小时，优选 15-18 小时，更优选约 17 小时或更长。这种剂型连续地长时间释放药物至少约 8 小时，优选 12 小时或更长，更优选 16-20 小时或更长。符合本发明的剂型在缓释期间内显示出治疗药物的长时间的受控释放。

“均匀释放速度”是指，在用 USP VII 型间隔释放装置测定时，在累积释放处在约 25-75%的情形，该药剂核心的每小时平均释放速度与前面的或后面的每小时平均释放速度的正或负偏差不超过约 30%，优选不超过 25%，最优选不超过 10%。

“长时间”意味着连续的一段至少为 4 小时，优选 6-8 小时或更长，更优选 10 小时或更长的时间。例如，本文所述的示例的渗透剂型通常在用药后约 2-6 小时内开始以均一的释放速度释放治疗药物，并且如上定义的均一的释放速度继续一段长时间，从剂型中的药物释放出约 25%直到约 75%，优选直到约 85%。此后，治疗药物的释放又继续几个小时，虽然释放速度一般会比均一释放速度稍慢。

“C”是指在治疗对象的血浆中的药物浓度，通常用每单位体积的质量表示，典型方式是每毫升的纳克数。为方便起见，该浓度可称作：“血浆药物浓度”或“血浆浓度”，这里规定包括在任何合适的体液或组织中测得的药物浓度。服药后任何时刻的血浆药物浓度被表示成 $C_{时间}$，例如 C_{9h} 或 C_{24h}。

“稳定状态”意味着试验对象的血浆中存在的药物数量在长时间内无显著变化的状态。在恒定的投药间隔下连续服用恒定的剂量和剂

型之后，药物累积型式最终达到“稳定状态”，此时各投药间隔内的血浆浓度峰值和谷值基本上相同。这里所说的稳态最高（峰值）血浆药物浓度称作 C_{max}，最低（谷值）血浆药物浓度称作 C_{min}。服药后出现稳态峰值和谷值血浆药物浓度的时间分别称作 T_{max} 和 T_{min}。

本领域技术人员会理解，在各试验对象中达到的血浆药物浓度将会由于患者间在影响药物吸收、分布、代谢和排泄的参数方面的差异而变。因此，除非另外指明，均使用得自患者群的平均数值进行血浆药物浓度的比较和体外剂型溶解速度与体内血浆药物浓度之间关系的分析。

“高剂量”指剂型内载有治疗剂托吡酯的药物中含有多于约100mg的托吡酯。

因此，本发明特别提供了用来长时间控释高剂量托吡酯的剂型和方法。在一项优选的实施方案中，每天服用该剂型一次。这里通过利用液体制剂对托吡酯的增溶作用实现的。通过将托吡酯增溶在非水液体载体中，托吡酯能以预先增溶的和更易吸收的形式递送。另外，与固体剂型不同，利用预增溶在液体载体内的托吡酯，即使未被水化它也可以被释放，从而保证了它以可接受的速度，例如，平滑的无游走的释放速度，从渗透装置中受控释放。

托吡酯的液体制剂包含不同比例的托吡酯和液体载体。液体载体的选择是基于药物-赋形剂相容性，以及化合物的物理和化学稳定性。用于本发明的具体制剂可由本领域技术人员利用已知技术确定。本发明的液体载体的实例包括亲脂性溶剂（例如油和脂），表面活性剂和亲水性溶剂。亲脂性溶剂的实例包括但不限于：Capmul PG-8, Caprol MPGO, Capryol 90, plurol Oleique cc497,capmul MCM, Labrafac PG, 正癸醇，Caprol 10G100, 油酸，维生素 E，Maisine 35-1, Gelucire 33/01, Gelucire 44/14, 十二烷醇，Captex 355EP， Captex 500，辛酸/癸酸甘油三酯，Peceol, Caprol ET, Labrafil M2125 CS, Labrafac cc, Labrafil M 1944 CS, Captex 8277, Myvacet 9-45,十四烷酸异丙酯， Caprol PGE 860, 橄榄油，plurol Oleique，花生油，Captex 300 Low C6 和癸酸。表面活性剂的实例包括但不限于：

Vitamin E TPGS, Cremophor EL-P, Labrasol, Tween 20, Cremophor RH40, Pluronic L-121, Acconon S-35, Pluronic L-31, Pluronic L-35, Pluronic L-44, Tween 80, Pluronic L-64, Solutol HS-15, Span 20, Cremophor EL, Span 80, Pluronic L-43, 和 Tween 60。

亲水性溶剂的实例包括但不限于：异山梨醇二甲醚，聚乙二醇 400（PEG-3000），Transcutol HP，聚乙二醇 400（PEG-4000），聚乙二醇 400（PEG-300），聚乙二醇 400（PEG-6000），聚乙二醇 400（PEG-400），聚乙二醇 400（PEG-8000），聚乙二醇 400（PEG-600）和丙二醇（PG）。

一种优选的托吡酯液体制剂含有约 10-60%的托吡酯和约 40-90%的一种或多种液体载体。例如，在一些实施方案中，液体制剂含有托吡酯和亲水性溶剂如 PEG400。在这类实施方案中，液体制剂可以含有约 10-60%的托吡酯和约 40-90%的亲水性溶剂。在另一些实施方案中，液体制剂可以含约 40%的托吡酯和约 60%的液体载体。在一项这样的优选实施方案中，液体载体可以含约 50%表面活性剂，例如 Cremophor EL、Solutol 或 Tween 80，以及约 50%的亲水性溶剂，例如 PEG400。在其它的示例性实施方案中，液体制剂中可含有约 60%的托吡酯和约 40%的液体载体。在一项这样的优选实施方案中，液体载体中可以含约 50%表面活性剂，例如 Cremophor EL、Solutol 或 Tween 80，及约 50%的亲水性溶剂，例如 PEG 400。熟练的操作人员将会理解，任何含有增溶在适合对治疗对象给药和适合用于渗透装置的液体载体中的足够剂量托吡酯的制剂均可用于本发明。在本发明的一项示例性实施方案中，该液体载体是 PEG 400、Solutol、Cremophor EL 或它们的组合。

托吡酯的液体制剂中还可以含有另外的赋形剂，例如抗氧化剂、渗透促进剂等。可以提供抗氧化剂以便减缓或者有效地停止胶囊中存在的任何可自氧化物质的氧化速度。代表性的抗氧化剂可包括多种物质，选自：抗坏血酸，α-生育酚，抗坏血酸棕榈酸酯，抗坏血酸酯，异抗坏血酸酯，丁基化羟基苯甲醚，丁基化羟基甲苯，去甲二氢愈创木脂酸；没食子酸的含至少 3 个碳原子的酯，包括没食子酸丙酯、没食子酸辛酯、没食子酸癸酯；6-乙氧基-2,2,4-三甲基-1,2-二氢喹啉；N-乙酰-2,6-二叔丁基对氨基苯酚，丁基酪氨酸，3-叔丁基-4-羟基苯甲醚，

2-叔丁基-4-羟基苯甲醚，4-氯-2,6-二叔丁基苯酚，2,6-二叔丁基对甲氧基苯酚，2,6-二叔丁基对甲酚，聚合物抗氧化剂，三羟基丁酰苯，抗坏血酸，异抗坏血酸和抗坏血酸乙酸酯的生理上可接受的盐；抗坏血酸钙，抗坏血酸钠，亚硫酸氢钠等。本发明中使用的抗氧化剂的数量可以是腔体中存在的组合物总重量的约 0.001-25%。在美国专利 2,707,154、3,573,936、3,637,772、4,038,434、4,186,465 和 4,559,237 等先有技术中都报道了抗氧化剂，它们均特此在本申请中全文引用作为参考。

液体制剂中可含有促进活性药物在使用环境中吸收的渗透促进剂。这些促进剂可以打开胃肠道内的所谓“紧密连接”，或者改变细胞组分例如ρ-糖蛋白等的作用。合适的促进剂可包括水杨酸、辛酸或癸酸的碱金属盐，例如水杨酸钠、辛酸钠或癸酸钠等。促进剂可以包括例如胆碱盐，例如脱氧胆酸钠。在美国专利 No. 5,112,817 和 5,643,909 中描述了各种ρ-糖蛋白调节剂，该两份专利均特此在本申请中全文引用作为参考。美国专利 5,824,638 中描述了其它的吸收促进化合物和物质，它也在这里全文引用作为参考。促进剂可以单独使用或与其它促进剂组合使用。

在某些实施方案中，托吡酯是以自乳化制剂的形式施用。与其它液体载体一样，表面活性剂起着防止聚集，降低组分间的界面张力，促进组分的自由流动，及减少组分保留在剂型中的发生率的作用。本发明的治疗用的乳剂包含产生乳化作用的表面活性剂。除了上面列出的以外，表面活性剂的实例还可以包括选自下面的各种化合物：含 9 摩尔环氧乙烷的聚氧乙烯化蓖麻油，含 15 摩尔环氧乙烷的聚氧乙烯化蓖麻油，含 20 摩尔环氧乙烷的聚氧乙烯化蓖麻油，含 25 摩尔环氧乙烷的聚氧乙烯化蓖麻油，含 40 摩尔环氧乙烷的聚氧乙烯化蓖麻油，含 52 摩尔环氧乙烷的聚氧乙烯化蓖麻油，含 20 摩尔环氧乙烷的聚氧乙烯化失水山梨醇单棕榈酸酯，含 20 摩尔环氧乙烷的聚氧乙烯化失水山梨醇单硬脂酸酯，含 4 摩尔环氧乙烷的聚氧乙烯化失水山梨醇单硬脂酸酯，含 20 摩尔环氧乙烷的聚氧乙烯化失水山梨醇三硬脂酸酯，含 20 摩尔环氧乙烷的聚氧乙烯化失水山梨醇单硬脂酸酯，含 20 摩尔环氧乙烷的聚氧乙烯化失水山梨醇三油酸酯，聚氧乙烯月桂基醚，含 40 摩尔环氧乙烷的聚氧乙烯化硬脂酸，含 50 摩尔环氧乙烷的聚氧乙烯化硬脂

酸，含 2 摩尔环氧乙烷的聚氧乙烯化硬脂醇，和含 2 摩尔环氧乙烷的聚氧乙烯化油醇。这些表面活性剂可由 Atlas Chemical Industries 得到。

本发明的乳化的药物制剂最初可以含有油和非离子表面活性剂。乳剂的油相包括与水不混溶的任何可药用的油。该油可以是可食液体，例如不饱和脂肪酸的非极性酯，这些酯的衍生物，或这些酯的混合物。该油可以是植物、矿物、动物或海洋来源。除了上面列出的表面活性剂之外，无毒性的油的实例还可包括：花生油、棉子油、芝麻油、玉米油、杏仁油、矿物油、蓖麻油、椰子油、棕榈油、可可脂、向日葵油、16-18 个碳原子的甘油单酯和二酯的混合物、不饱和脂肪酸、由椰子油衍生的分级的甘油三酯、由 10-15 个碳原子的短链脂肪酸衍生的分级的液体甘油三酯、酰化的甘油单酯、酰化的甘油二酯、酰化的甘油三酯、称作油精的甘油三油酸酯、称作棕榈精的甘油三棕榈酸酯、称作硬脂精的甘油三硬脂酸酯、月桂酸己酯、油酸油醇酯、乙二醇化的天然油类乙氧基化甘油酯、含 13 个氧乙烯分子的支化脂肪酸，以及油酸癸酯。乳剂中油或油衍生物的浓度可以是约 1-40%重量，而乳剂中所有组分的重量%之和等于 100%重量。各种油公开于 Pharmaceutical Sciences by Remington，第 17 版，403-405 页（1985），Mark Publishing Co.出版；Encyclopedia of chemistry, Van Nostrand Reinhold，第 4 版，644-645 页（1984），Van Nostrand Reinhold Co.出版；以及美国专利 4,259,325，这些文献均在本文中全文引用作为参考。

掺入在本发明剂型中的托吡酯的数量一般为组合物重量的约 0.1-60%，这取决于治疗指征和所希望的给药周期，例如，每 6 小时、每 12 小时、每 24 小时、每 48 小时等。根据希望服用的剂量，可以施用一种或多种剂型。

托吡酯的实际剂量当然会随诸如治疗对象的疾病类型和严重性，治疗对象的具体状况（例如年龄、身材、适合度、症状程度），以及同时施用的其它药物或治疗等因素而变。可以调节剂量方案以达到最佳的治疗效果。这里的“治疗有效剂量”是指施用时产生效果的剂量。更具体地说，本发明化合物的治疗有效剂量优选使对托吡酯疗法有响应的疾病的症状、并发症或生化指标缓解。准确的剂量将由本领域技

术人员用已知技术(例如见，Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (Vol. 1-3, 1992);Lloyd, 1999, The Art, Science, and Technology of pharmaceutical compounding; and Pickar, 1999, Dosage Calculations)确定。治疗有效剂量还是这样一个剂量，此时该活性药物的任何毒性的或有害的作用在临床意义上均被治疗上有益的作用超过。还要指出，对于每个具体治疗对象，应该根据个别需要和执行或监督施用该化合物的人员的专业判断随时间评价和调整具体的用药方案。例如，本发明的剂型的托吡酯含量可以为约 1mg 至约 800mg，1mg 至约 600mg，或 1mg 至约 400mg，和这些范围内的所有组合和次级组合，以及其中包括的具体数字。本发明剂型优选含约 10-300mg 的托吡酯，更优选含约 25-200mg 的托吡酯。

可用本发明的方法治疗的疾病或症状包括对托吡酯治疗有响应的任何疾病或症状。对托吡酯治疗有响应的疾病的名单包括但不限于震颤或发作性疾病，例如，癫痫、II 型糖尿病、心境障碍或情感障碍，如抑郁、躁狂和双相性障碍，肥胖，进食障碍如狂食，创伤后应激障碍，偏头痛，丛集性头痛，大脑功能障碍，戒烟症和神经病学疼痛。特别是，已证实托吡酯是用于治疗发作和发作性疾病例如癫痫的一种抗惊厥药物。

这里使用的“治疗对象”或“患者”一词是指本发明化合物可以施予的任何哺乳动物患者或治疗对象。在本发明的一项示例性实施方案中，为了确定用本发明方法治疗的患者，采用公认的筛选法确定患者与选定的或可疑的疾病或症状相关的危险因子，或确定患者现有的疾病或症状的状况。这些筛选试验包括例如为确定可能与选定的或可疑的疾病或症状相关的危险因子而进行的常规身体检查。这些及其它的例行方法使临床医生能够选择需要用本发明的方法和制剂治疗的患者。

术语“治疗”是指在损伤、病理特征或症状的改善方面的任何成功的征象，包括任何客观或主观参量，例如减轻，缓解，症状消退，或使该损伤，病理特征或症状更能为患者忍受，减慢退化或衰退的速度，使退化的最后阶段不太衰弱，或改善患者的身体或精神的安宁。症状的治疗或改善可以以客观或主观参量为基础，包括体检、神经病学检查和/或精神病学评价的结果。“治疗”或“对托吡酯治疗有响应

的疾病或症状的治疗”包括防止易感染对托吡酯治疗有响应的疾病或症状、但还未经受或显示该疾病的症状的对象发生此症状（预防性治疗），抑制该疾病的症状（减慢或阻停其发展），减轻疾病的症状或副作用（包括姑息疗法），和/或消除疾病的症状（引起疾病消退）。因此，“治疗”一词包括对治疗对象施用本发明的渗透剂型，以便防止或推迟、减缓或者阻停或抑制与对托吡酯治疗有响应的疾病或病患有关的症状（例如与癫痫有关的发作）的发展。熟练的医务工作者会知道如何利用标准的方法确定患者是否患有对托吡酯治疗有响应的疾病或症状。

术语“大脑功能障碍”包括涉及智力缺陷的障碍，例如老年痴呆症、阿尔茨海默型疾呆、记忆丧失、健忘/遗忘综合症、意识紊乱、昏迷、注意力下降、语言障碍、帕金森症、自闭障碍、自闭症、多动综合症和精神分裂症。该术语的含义还包括由脑血管病（包括但不限于脑梗塞、脑出血、脑动脉硬化、脑静脉血栓形成、头部损伤等）引起的障碍，其症状包括意识紊乱、老年性疾呆、昏迷、注意力下降和语言障碍。

这里使用的“发作”一词，包括但不限于：部分发作，包括但不限于：简单部分发作，复杂部分发作和继发性全同发作；全面发作，包括但不限于：失神发作（也称作“小发作”），典型的失神发作，非典型失神发作，肌阵挛型发作，强直发作，阵挛性发作，全面性强直-阵挛性发作（也称作“大发作”）和失张力发作；以及与青春期肌阵挛性癫痫和偏诺克斯综合症相关的发作。

这里所说的术语“神经病性疼痛”包括但不限于：神经痛，三叉神经痛，糖尿病神经痛和其它形式的神经损伤，异常性疼痛，感觉异常，感觉过敏，幻觉痛，幻肢痛，痛觉过敏和耳鸣。

术语“情感障碍”包括但不限于：躁狂症（例如急性躁狂），快速循环性躁狂，双相性心境障碍或症状（例如躁狂-抑郁双相性障碍），心境稳定，创伤后应激障碍，抑郁，焦虑障碍，注意力缺陷障碍，注意力缺陷障碍伴随多动，强迫性障碍或强迫症，发作性睡病，经前综合症，慢性疲劳综合症，季节性情感障碍，物质滥用或成瘾，尼古丁瘾，以及肥胖或增重。

这里所说的“注意力缺陷障碍”（ADD）、“注意力缺陷障碍伴

随多动”（ADDH）及“注意力缺陷/多动障碍”（AD/HD）等名词，是根据它们在本领域中公认的含义使用的。例如参见：Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders,第 4 版，American Psychiatric Association, 1997（DSM-IV™）;和 Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders, 第 3 版，American Psychiatric Association（1981）（DSM-III™）。

除非另外说明，这里所用的“抑郁”一词包括以情绪变化，感觉极度悲伤、绝望、思维变慢、不能集中注意力、悲观忧虑、躁动和自贬为特征的疾病或病患。可以用本发明的方法减轻或改善的抑郁的身体症状包括但不限于：失眠、厌食、失重、活力和性欲减退，以及激素昼夜节律反常。

除非另外说明，这里使用的术语“丛集性头痛”包括但不限于：偏头痛性神经痛，慢性偏头痛性神经痛，红斑性面痛，理德综合症，蝶腭神经痛，睫状神经痛，维杜斯神经痛，组胺性头痛，发作性丛集性头痛和慢性丛集性头痛。

在一些实施方案中，本发明的口服剂型是单独服用，或是与至少一种其它治疗药物，例如与其它的抗惊厥药、神经保护药、抗精神病药、抗抑郁药等一起服用。已知的药物与本发明剂型“一起服用”是指该药物和本发明的剂型均在二者都具有治疗效果的时刻服用。

托吡酯可由多渠道得到，并且可以用美国专利 4,513,600、4,513,006 和 5,387,700 中所述的方法制备，上述专利均特此在本申请中全文引用作为参考。托吡酯是一种氨基磺酸酯取代的单糖，化学名称为 2,3: 4,5-二-O-异亚丙基-β-D-吡喃果糖氨基磺酸酯，分子式为 $C_{17}H_{21}NO_8S$。这里使用的托吡酯一词是指 3: 4,5-二-O-异亚丙基-β-D-吡喃果糖氨基磺酸酯及其异构体和异构体混合物。这里说的托吡酯是指托吡酯弱酸。

本发明提供了用于口服渗透装置的缓释的托吡酯液体制剂。用于释放液体制剂的口服渗透装置及其使用方法是本领域已知的，例如在 ALZA Corporation 拥有的以下美国专利中曾有描述并提出权利要求：6,419,952、6,174,547、6,551,613、5,324,280、4,111,201 和 6,174,547；这些专利均特此在本申请中全文引用作为参考。利用口服渗透装置以递升的释放速度释放治疗药物的方法要在国际专利申请 WO 98/06380、WO 98/23263 和 WO 99/62496 中找到，它们均在本申请中全

文引用作为参考。

本发明的渗透剂型可以有两种不同的形式：软胶囊形式和硬胶囊形式。本发明使用的软胶囊优选其最终形式构成一件整体。这种整体式胶囊是其中包封着药物制剂的密封式结构。该胶囊可以用各种方法制备，包括严板法，转动模具法，往复式模具法和连续法。平板法的一个实例如下。平板法使用一套模具。一片温热的制备好的胶囊薄层形成材料平放在下面的模具上，将制剂倒在其上。在制剂上放置第二片成层材料，随后放上顶模具。将该套模具置于压机下施加压力，在加或不加热下形成单位胶囊。用溶剂洗该胶囊以除去胶囊外部多余的药物制剂，将空气干燥的胶囊用半透壁包封。转动模具法使用两个连续的胶囊层形成材料的薄膜，将它们会聚在一对转动模具和一个注射模楔之间。该方法用二体重合的方式填充胶囊并将其密封。在该方法中，形成胶囊层的材料片材由导辊上送入，然后降至楔形注射器和模辊之间。要包封的药物制剂藉助重力流入正位移泵中。该泵计量出流过楔形注射器并进入模辊之间的片材中的药物制剂。该楔的底部有小孔与模辊的穴槽对齐。当被泵送的药剂的压力驱使该片材进入穴槽时，胶囊大约被半封闭，在穴槽中胶囊同时被充满、成形、气密包封并从成层材料片材上被切割下来。胶囊的密封是通过在模辊上的机械压力和利用该楔对成层材料片材加热而实现的。制完后，将装满药剂的胶囊在鼓风下干燥，对它包封一个半透性的薄层。

往复式模具法通过将两片囊层形成材料的薄膜引入到一组垂直模具之间产生胶囊。当模孔关闭、开启和关闭时，它们起着连续的垂直板的作用，在薄膜上形成一排排的囊袋。这些囊袋被药剂充满，当囊袋穿过模具运动时，它们被密封，成形并以装满药剂的胶囊的形式从运动的薄膜上被切割下来。在其上包覆一个半透性包封薄层以形在胶囊。连续法也是利用转动模具的制造系统，其附加的特点是该方法除了包封液体之外，还可以连续地将干粉形式的活性药物装入软胶囊。连续法的装满的胶囊用半透性聚合物材料包封以形成胶囊。制造软胶囊的步骤公开于美国专利 4,627,850 和 6,419,952，它们均特此在本文中全文引用作为参考。

本发明的剂型还可以用注射成型技术由可注射成型的组合物制备。为了注射成型制成半透壁所提供的可注射成型的组合物含有一种

热塑性聚合物，或者该组合物含有热塑性聚合物的混合物及任选存在的注射成型组分。可用于此目的的热塑性聚合物包括低软化点的聚合物，例如软化点低于200℃，优选在40-180℃的范围内。该聚合物优选是合成树脂，加成聚合的树脂如聚酰胺，由双环氧化合物和伯烷醇胺得到的树脂，甘油和苯二甲酸酐的树脂，聚甲烷，聚乙烯基树脂，具有端位自由基或酯化的羧基或甲酰胺基团的聚合物树脂，例如具有丙烯酸、丙烯酰胺或丙烯酸酯的聚合物树脂，聚己内酯及其与二丙交酯、二乙交酯、戊内酯和癸内酯的共聚物，含有聚己内酯和聚氧化烯的树脂组合物，含聚己内酯和一种聚氧化烯（例如聚氧乙烯）、聚（纤维素）例如聚（羟丙基甲基纤维素）、聚（羟乙基甲基纤维素）和聚（羟丙基纤维素）的树脂组合物。该成膜组合物可任选地含有成膜组分，例如聚乙二醇、滑石粉、聚乙烯醇、乳糖或聚乙烯吡咯烷酮。用来形成注射成型聚合物组合物的组合物可以含有100%的热塑性聚合物。该组合物在另一实施方案中含有 10%至 99%的热塑性聚合物和 1%至90%的另一不同的聚合物，总量为100%。本发明还提供一种热塑性聚合物组合物，其中含1-98%的第一热塑性聚合物、1-90%的不同的第二聚合物和1-90%的另一种第三聚合物，所有聚合物之和等于100%。代表性的组合物中含 20-90%的热塑性聚己内酯和 10-80%的聚（氧化烯）；一种组合物含 20-90%的聚己内酯和 10-60%的聚氧乙烯，组分之和为100%；一种组合物含10-97%的聚己内酯，10-97%的聚氧化烯和1-97%的聚乙二醇，所有组分之和为100%；一种组合物含20-90%的聚己内酯和10-80%的聚（羟丙基纤维素），所有组分之和为100%；一种组合物含1-90%的聚己内酯，1-90%的聚氧乙烯，1-90%的聚（羟丙基纤维素）和1-90%的聚乙二醇，所有组分之和等于100%。所述百分数为重量百分数wt%。

在本发明的另一实施方案中，用于注射成型以形成膜的组合物可以通过将含有63%重量的聚己内酯、27%重量的聚氧乙烯和10%重量的聚乙二醇的组合物在常规的混合机械如 Moriyama™ 混合器中于 65℃至 95℃下混合制得，各组分按照聚己内酯、聚氧乙烯和聚乙二醇的顺序加到混合器中。在一项实施例中，所有组分在10-20rpm的转速下混合135分钟，接着，将掺混物送入80-90℃的Baker Perkins Kneader™挤压机中，泵速为10rpm，螺杆速度22rpm，随后冷却至10-12℃，达

到均匀的温度。然后将冷却的挤出组合物送入一台 Albe Pelletizer 中，在 250℃成粒，长度 5mm。接着将该小粒送入 200℉至 350℃（93℃至 177℃）的注射成型机 Arburg Allrounder™ 中，加热成熔融的聚合物组合物，并将该液体聚合物组合物在高压和高速下压入模具腔内，直至装满模具，含聚合物的组合物则固化成预先选定的形状。注射成型的参数包括由桶的 1 区至 5 区的 195℉（91℃）至 375℉（191℃）的温度谱，1818 巴的注射成型压力，55cm^3/s 的注射速度和 75℃的模具温度。注射成型组合物和注射成型步骤公开于美国专利 5,614,578 中，该专利特此在这里全文引用作为参考。

另一种作法是，该胶囊可以方便地制成两部分，一部分（“帽”）在另一部分（“体”）上滑动并将其罩住，只要该胶囊在可胀层施加的力作用下可以变形，并且密封以防止液体活性药剂从本体和盖帽之间的套接部分漏出。这两部件完全包围和封住装有液体活性药剂的内腔，药剂中可含有适用的添加剂。两个部件可以在体部件装满预选定的制剂后固定在一起。该组装可通过将帽子部分滑入或套接在本体部分并将两部分密封来完成，从而完全包围和封住该活性药物制剂。

软胶囊的壁厚一般大于硬胶囊的壁厚，例如，软胶囊的壁厚可以为例如 10-40 密耳，一般为约 20 密耳，而硬胶囊的壁厚可以为 2-6 密耳，一般为约 4 密耳。

在剂型体系的一项实施方案中，软胶囊可以是单一的单元结构并被作为可胀层的不对称的水活化层包围。该可胀层一般是不对称的，并具有一个远离出口孔的较厚部分。当该水活化层吸入和/或吸收外部液体时，它膨胀并对胶囊的壁和任选存在的阻挡层施加一个推压力，迫使活性药物制剂穿过出口孔。不对称层的存在起着保证从剂型中释放出最大剂量的药物的作用，因为离通道远的层的较厚部分溶胀并朝向出口孔移动。

在另一种构型中，可胀层可在多个分离的部分形成，它们不完全围住任选被阻挡层包覆的胶囊。可胀层可以形成为在接触区域与胶囊的形状吻合的单一元件。这种可胀层可以方便地用压片法制造，形成与包覆着阻挡层的胶囊的外表面互补的凹表面。诸如常规压片机中的凸冲模等合适的工具可以为可胀层提供必需的互补形状。在这种情形，是将可胀层粒化并压制，而不是形成涂层。利用压片形成可胀层

的方法是众所周知的，例如在以下美国专利中有介绍：4,915,949，5,126,142，5,660,861，5,633,011，5,190,765，5,252,338，5,620,705，4,931,285，5,006,346，5,024,842 和 5,160,743，它们均在此全文引用作为参考。

在一些实施方案中，可以先在胶囊上包覆一个阻挡层，然后用生物相容性粘结剂将可胀层附着在包覆了阻挡层的胶囊上。合适的粘结剂包括例如淀粉糊、明胶水溶液、明胶/甘油水溶液、丙烯酸酯/乙酸乙烯酯基粘结剂例如 Duro-Tak 粘结剂（National starch and chemical company），水溶性亲水聚合物如羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素等的水溶液。这种中间剂型随后可用半透层包覆。在胶囊的与可胀层部分相对的侧面或末端处形成出口孔。当可胀层吸收液体时将会膨胀。因为它受半透层的限制，当它膨胀时将压迫被阻挡层包覆的胶囊，并且将胶囊内部的液体活性药物制剂压入到使用环境中。

硬胶囊一般由盖帽和本体两部分组成，它们在较大的本体充满了预先选定的适当制剂后被固定在一起。这可以通过将盖帽部分滑动并套接在本体部分上，从而完全围住并封闭有用的药剂来完成。硬胶囊的制备方法可以是将不锈钢模具浸入到含有胶囊层形成材料溶剂的浴中使模具被该材料包覆，然后将模具抽出，冷却并在空气流中干燥。将胶囊从模具上剥下，修整后得到有内腔的层状膜。以套接方式盖住装制剂的本体的啮合的帽体按类似的方法制备。然后，该闭合并装满的胶囊可以用一层半透膜包封。该半透膜层可以在胶囊的部件结合成最终的胶囊之前或之后施加在胶囊部件上。在另一实施方案中，可以使胶囊的两部件在其开口附近带有配套的锁合环，在装满制剂后能使叠合的盖帽和本体结合并固定在一起，从而制得硬胶囊。在此实施方案中，在盖帽部分和本体部分形成一对配套的锁合环，这些环提供了将胶囊牢固地结合在一起的手段。胶囊可以用手工方式或利用机械装填药剂。在最后的制造步骤中，硬胶囊用能透过流体但基本上不透过有用药剂的半透膜层包封。在美国专利 6,174,547、6,596,314、6,419,952 和 6,174,547 中描述了形成硬胶囊剂型的方法，它们均在本文中全文引用作为参考。

硬胶囊和软胶囊可以含有例如：明胶；粘度为 15-30 毫泊、Bloom

强度高至 150g 的明胶；Bloom 强度值为 160-250 的明胶；含明胶、甘油、水和二氧化钛的组合物；含明胶、藻红染料、氧化铁和二氧化钛的组合物；含明胶、甘油、山梨醇、山梨酸钾和二氧化钛的组合物；含明胶、阿拉伯胶、甘油和水的组合物等。可用于形在胶囊壁的材料公开在美国专利 4,627,850 和 4,663,148 中，它们均在此全文引用作为参考。或者是，可以用非明胶材料制备胶囊（例如见 BioProgres plc 制备的产物）。

胶囊一般可以是例如尺寸为约 3-22 量滴（1 量滴等于 0.0616ml），形状为卵形，椭球形或其它形状。它们可以制成标准形状和各种标准尺寸，通常表示成（000）、（00）、（0）、（1）、（2）、（3）、（4）和（5）。最大的数字对应于最小的尺寸。非标准形状也可以采用。无论是软胶囊或是硬胶囊，如果特殊的用途需要，均可提供非常规的形状和尺寸。

本发明的渗透装置包含一个可以让外部生物流体透过，但药物制剂基本上不能透过的半透壁。用来形成该壁的选择性渗透的组合物基本上是不受侵蚀的，并且在该渗透体系的存活期内不溶于生物流体中。该半透性壁包含一种对宿主、药物制剂、渗透聚合物、渗透剂等无不利影响的组合物。用来形成半透壁的代表性聚合物包括半透性均聚物、半透性共聚物等。在目前优选的一项实施方案中，该组合物可以含有纤维素酯、纤维素醚以及纤维素酯-醚。纤维素类聚合物一般在其葡糖酐单元上有从大于 0 直至 3（包括 3）的取代度“D.S.”。取代度是指原本在葡糖酐单元上存在的羟基被取代基置换哐转化成另一基团的平均数。葡糖酐单元可以被诸如酰基、烷酰基、烯酰基、芳酰基、烷基、烷氧基、卤素、羰烷基、烷基氨基甲酸酯、烷基碳酸酯、烷基磺酸酯、烷基氨基磺酸酯、半透性聚合物形成基团等基团部分或完全取代。半透性组合物一般包括选自纤维素酰化物、纤维素二酰化物、纤维素三酰化物、纤维素三乙酸酯、纤维素乙酸酯、纤维素二乙酸酯、纤维素三乙酸酯、一、二和三纤维素烷基化物、一、二和三烯基化物、一、二和三芳酰基化物等的成员。示例性的聚合物可以包括例如 D.S.为 1.8-2.3、乙酰基含量为 32-39.9%的乙酸纤维素；D.S.为 1-2、乙酰基含量为 21-35%的二乙酸纤维素；D.S.为 2-3、乙酰基含量为 34-44.8%的三乙酸纤维素。更具体的纤维素聚合物包括 D.S.为 1.8，丙酰基含量

为 38.5%的丙酸纤维素；乙酰基含量为 1.5-1.7%、丙酰基含量为 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%的乙酸丙酸纤维纱；D.S.为 18，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；D.S.为 2.6-3 的纤维素三酰化物，例如三戊酸纤维素、次氮基三乙酸纤维素，三棕榈酸纤维素，三辛酸纤维素和三丙酸纤维素；D.S.为 2.2-2.6 的纤维素二酯，例如二琥珀酸纤维素，二棕榈酸纤维素，二辛酸纤维素等，混合的纤维素酯，例如乙酸戊酸纤维素，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。美国专利 4,077,407 中介绍了半透性聚合物，它们可以用 Encycolpedia of polymer Science and Technology, Vol 3, p.325-354, 1964（Inter-Science Publishers, Inc., New York 出版）中所描述的方法合成；上述文献均在本申请中全文引用作为参考。用来形成半透壁的其它的半透性聚合物可包括例如：乙醛二甲基乙酸纤维素，乙酸乙基氨基甲酸纤维素，乙酸甲基氨基甲酸纤维素，二甲基氨基乙酸纤维素，半透性聚酰胺，半透性聚氨酯，半透性磺化聚苯乙烯；和美国专利 3,173,876、3,276,586、3,541,005、3,541,006 和 3,546,142 中所述的通过聚阴离子和聚阳离子共沉淀形成的交联的选择性半透的聚合物，上述专利均在本申请中全文引用作为参考；美国专利 3,133,132 中公开的半透性聚合物，该专利全文引用作为参考；半透性的聚苯乙烯衍生物；半透性的聚（苯乙烯磺酸钠）；半透性的聚（氯化乙烯基苄基三甲基铵）；用半透壁两侧每大气压的静水压差或渗透压差表示的流体渗透性为 10^{-5} 至 10^{-2}（cc.mil/cm.hr.atm）的半透性聚合物。这些聚合物是本领域已知的，例如见美国专利 3,845,770、3,916,899 和 4,160,020，以及 Handbook of common polymers, by Scott, J.R and Roff, W.J., 1971, CRC press, Cleveland, Ohio，这些文献均在本申请中全文引用作为参考。

半透壁还可以含有一种流量调节剂。流量调节剂是为了帮助调节流体的渗透性或穿过壁的流通量而加入的化合物。流量调节剂可以是流量提高剂或降低剂。该试剂可以预先选择以提高或降低液体流通量。使流体例如水的渗透性显著提高的试剂常常基本上是亲水的，而对流体例如水产生显著的降低作用的试剂基本上是疏水的。如果半透

壁中掺加调节剂，其用量一般为约 0.01-20%重量或更高。在一项提高流通量的实施方案中，流量调节剂包括例如多元醇，聚亚烷基二醇，亚烷基二醇的聚酯等。典型的流量提高剂包括聚乙二醇 300、400、500、600、1500、4000、6000、聚（乙二醇/丙二醇）等；低分子量的二醇，例如聚丙二醇、聚丁二醇和聚戊二醇；聚亚烷基二醇，例如聚（1,3-丙二醇）、聚（1,4-丁二醇）、聚（1,6-己二醇）等；脂族二醇，例如 1,3-丁二醇、1,4-五亚甲基二醇，1,4-六亚甲基二醇等；亚烷基三醇，例如甘油、1,2,3-丁三醇、1,2,4-己三醇、1,3,6-己三醇等；酯类，例如乙二醇二丙酸酯、己二醇丁酸酯、丁二醇二丙酸酯、甘油乙酸酯等。代表性的流量降低剂包括例如被烷基或烷氧基或被烷基或烷氧基取代的邻苯二甲酸酯，例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-乙基己基）酯，邻苯二甲酸芳基酯，例如邻苯二甲酸三苯酯和邻苯二甲酸丁基苄基酯；不溶性的盐，例如硫酸钙、硫酸钡、磷酸钙等；不溶性氧化物，例如二氧化钛；粉状、粒状等形式的聚合物，例如聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯和聚砜；酯类，例如用长链烷基酯化的棕榈酸酯；惰性的和基本上水不可透的填料；与基于纤维素的成壁材料相容的树脂等。可用来形成半透壁使其具有柔性和拉伸性、使壁具有低脆至非脆性和使壁具有撕裂强度的其它材料包括例如邻苯二甲酸酯增塑剂，如邻苯二甲酸二苄酯、邻苯二甲酸二己酯、邻苯二甲酸丁基辛基酯、6-11 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。该增塑剂包括非邻苯二甲酸酯类，例如三乙酸甘油酯、壬二酸二辛酯、环氧化的树脂酸酯、偏苯三酸三异辛酯、偏苯三酸三异壬基酯、乙酸异丁酸庶糖酯、环氧化的大豆油等。增塑剂在它所掺入的壁中的含量为约 0.01-20%重量或更高。

半透壁包围并形成了一个含许多层的隔室，其中一层是一个可胀层，在一些实施方案中它可以含有渗透剂。在一项实施方案中该可胀层含有一种水活化的组合物，它在水存在时，例如在胃液中的情形，发生溶胀。它可以方便地含一种渗透组合物，组合物中含有一种渗透溶质，它在半透层的两侧相对于使用环境中存在的外部流体显示出渗透压力梯度。在另一实施方案中，该水活化层含有一种水凝胶，它将流体通过外面的半透壁吸入和/或吸收到该层中。该半透性壁是无毒

的。它在操作期间保持物理和化学完整性，并且基本上不与可胀层相互作用。

在一项优选的实施方案中，可胀层包含一个含有亲水性聚合物，也称作渗透聚合物的水活化层。该渗透聚合物显示出吸收流体的性质。渗透聚合物是可溶胀的亲水性聚合物，它与水和水基生物流体相互作用并且溶胀或膨胀至平衡状态。渗透聚合物显示出在水和生物流体中溶胀并将相当大部分吸收的流体保留在聚合物结构内的能力。渗透聚合物溶胀或膨胀至很高的程度，通常体积增大 2-50 倍。渗透聚合物可以是未交联的或是交联的。在一项实施方案中，这种可溶胀的亲水性聚合物是轻度交联的，这种交联是由共价或离子键或溶胀后的残余晶区形成的。渗透聚合物可以是植物、动物或合成来源。

渗透聚合物是亲水性聚合物。适合此用途的亲水性聚合物包括分子量为 30,000-5,000,000 的聚（甲基丙烯酸羟基烷基酯）；分子量为 10,000-360,000 的聚（乙烯基吡咯烷酮）；阴离子和阳离子型水凝胶；聚电解质络合物；含低量乙酸酯残基，与乙二醛、甲醛或戊二醛交联并且聚合度为 200-30000 的聚（乙烯醇）；甲基纤维素、交联的琼酯和羧甲基纤维素的混合物；羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物；羟丙基乙基纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物；羧甲基纤维素钠和甲基纤维素、羧甲基纤维素钠的混合物；羧甲基纤维素钾；由组分的马来酸酐与苯乙烯、乙烯、丙烯、丁烯或异丁烯的共聚物的分散体形成的水不溶但水可溶胀型共聚物，该共聚物用每摩尔共聚的马来酸酐 0.001 至约 0.5 摩尔的饱和交联剂交联；N-乙烯基内酰胺的水溶胀性聚合物；聚氧乙烯-聚氧丙烯凝胶；角豆树胶；聚丙烯酸凝胶；聚酯凝胶；聚脲凝胶；聚醚凝胶；聚酰胺凝胶；聚纤维素凝胶；聚树胶凝胶；起初干燥的水凝胶，它吸入和吸收透过玻璃质的水凝胶的水并降低了其玻璃化温度；等等。

其它的渗透聚合物典型代表可以包括形成水凝胶的聚合物，例如 Carbopol™ 酸性羧基聚合物，这是一种用聚烯丙基蔗糖交联的丙烯酸的聚合物，也称作羧聚乙烯，和分子量为 250,000-4,000,000 的羧基乙烯基聚合物；Cyanamer™ 聚丙烯酰胺；交联的水溶胀型茚基马来酸酐聚合物；分子量为 80,000 至 20,000 的 Good-rite™ 聚丙烯酸；分子量为 100,000 至 5,000,000 和更高的 Polyox™ 聚氧乙烯聚物；淀粉接枝共

聚物；Aqua-Keeps™丙烯酸酯聚合物；由缩合的葡萄糖单元组成的多糖，例如二酯交联的葡聚糖；等。形成水凝胶的代表性聚合物是先有技术中已知的，参见美国专利 3,865,108、4,002,173、4,207,893 和 Handbook of common polymer, Scott and Roff, Chemical Rubber Co., Cleveland，Ohio，上述各文献均在本申请中全文引用作为参考。构成水活化层的渗透聚合物的量可以为约 5-100%。

在另一制备方法中可胀层可以含有一种渗透有效化合物，它包括在半透壁两边相对于外部流体显示出渗透压梯度的无机和有机化合物。该渗透有效化合物，与渗透聚合物一起，将流体吸入到渗透体系中，从而得到可利用的流体以推压内壁，即，在某些实施方案中软或硬胶囊的阻挡层和/或壁，将活性药剂从剂型中推出。渗透活性化合物还被称作渗透有效溶质，也叫作渗透剂。可用的渗透有效溶质包括硫酸镁、氯化镁、硫酸钾、硫酸钠、硫酸锂、磷酸二氢钾、甘露醇、尿素、肌醇、琥珀酸镁、酒石酸、碳水化合物如棉子糖、蔗糖、葡萄糖、乳糖、山梨醇及其混合物。渗透剂的用量可以为该层重量的约 5-100%。可胀层优选含有渗透聚合物和渗透剂，其总量等于 100%。渗透有效溶质是先有技术中已知的，如美国专利 4,783,337 中所述，该专利在本申请中全文引用作为参考。

在一些实施方案中，剂型中还可包括一个阻挡层。在某些实施方案中阻挡层在可胀层施加下的压力下可以变形，并且在活性药物制剂释放期间对于存在于可胀层、液体活性药物制剂和使用环境中的流体和物质是不可透的。如果活性药剂的释放速度不会受到不利的影响，则阻挡层可以有一定程度的渗透性。但是最好是阻挡层在活性药物释放期间完全不能透过在剂型和使用环境中存在的流体和物质。阻挡层可以在可胀层施加的力下变形，从而能压迫胶囊以便从出口孔中挤压出液体的活性药物制剂。在一些实施方案中，阻挡层会变形到它在形成出口孔的区域在可胀层和半透层之间形成一个封口的程度。这样，阻挡层将变形或流动至极限程度，封闭住在利用例如钻孔等手段或在操作的起始阶段形成出口孔时可胀层和半透层原先敞开的区域。被封住之后，液体渗透到可胀层的唯一通道是经由半透层，不存在流体经过出口孔进入可胀层的倒流。

适合形成阻挡层的材料包括例如聚乙烯、聚苯乙烯、乙烯-乙酸乙烯基酯共聚物、聚己内酯和 Hytrel™聚酯弹性体（DuPont）、乙酸纤

维素、乙酸纤维素准胶乳（如美国专利5,024,842中所述），乙酸丙酸纤维素，乙酸丁酸纤维素，乙基纤维素，乙基纤维素准胶乳（如Surelease™，10 Colorcon，West Point, PA产品；或Aquacoat™, FMC Corporation, philadelphia, PA产品），硝化纤维素，聚乳酸，聚乙醇酸，聚丙交酯乙交酯共聚物，胶原，聚乙烯醇，聚乙酸乙烯酯，聚乙烯-乙酸乙烯酯，聚对苯二甲酸乙二醇酯，聚丁二烯苯乙烯，聚异丁烯，聚异丁烯异戊二烯共聚物，聚氯乙烯，聚偏氯乙烯-氯乙烯共聚物，丙烯酸和甲基丙烯酸酯的共聚物、甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸乙酯的共聚物、丙烯酸酯的胶乳（例如Eudragit™, Rohmpharma, Darmstaat, Germany），聚丙烯，环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物，环氧丙烷-环氧乙烷嵌段共聚物，乙烯-乙烯醇共聚物，聚砜，聚二甲苯，聚烷氧基硅烷，聚二甲基硅氧烷，聚乙二醇-硅氧烷弹性体，电磁辐射交联的丙烯酸树脂、聚硅氧烷或聚酯，热交联的丙烯酸树脂、聚硅氧烷或聚酯，丁苯橡胶及上述物质的掺混物。

优选的物质可包括乙酸纤维素、丙烯酸和甲基丙烯酸酯的共聚物，甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸乙酯的共聚物，以及丙烯酸酯胶乳。优选的共聚物可包括聚（甲基丙烯酸丁酯，甲基丙烯酸（2-二甲氨基乙酯），甲基丙烯酸甲酯），1：2：1,150,000，以EUDRAGIT的商品名称销售；聚(丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯),2:1,800,000,以EUDRAGIT NE 30D的商品名称销售；聚（甲基丙烯酸，甲基丙烯酸甲酯）1：1,135,000，以EUDRAGIT L的商品名称销售；聚（甲基丙烯酸，丙烯酸乙酯），1：1,250,000，商品名称EUDRAGIT L；聚（甲基丙烯酸，甲基丙烯酸甲酯），1：2,135,000，商品名称EUDRAGIT S；聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯，氯化甲基丙烯酸三甲基氨乙基酯），1：2：0.2，150,000，商品名称EUDRAGIT RL；聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯，氯化甲基丙烯酸三甲基氨乙基酯），1：2：0.1，150,000，商品名称EUDRAGIT RS。每种情形中的比例X：Y：Z指示单体单元的摩尔比，最后的数字是该聚合物的数均分子量。特别优选的是含增塑剂例如柠檬酸乙酰基三丁酯的乙酸纤维素以及丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物，例如Eudragit NE。

以上作为阻挡层使用的物质可以与增塑剂配制以制成可适当变形的阻挡层，使得可胀层施加的力将瓦解由阻挡层形成的隔室使液体活

性药物制剂分送出去。典型的增塑剂的实例如下：多元醇，甘油三醋酸酯，聚乙二醇，甘油，丙二醇，乙酸酯，甘油三乙酸酯，柠檬酸三乙酯，柠檬酸乙酰基三乙酯，甘油酯类，乙酰化甘油单酯，油类，矿物油，蓖麻油等。增塑剂的掺入量可以是该物质重量的10-50%。

形成阻挡层、可胀层和半透层的各个层可以用例如美国专利5,324,280中所述的常规涂布方法涂敷，该文献在这里全文引用作为参考，虽然为方便起见将阻挡层、可胀层和半透层作为单独的层作了说明和介绍，但这些层都可以是几层的复合。例如，对于特殊的用途，可能希望先用第一层物质包覆胶囊，该层能促进具有阻挡层的渗透性特点的第二层的涂覆。在这种情形，第一和第二层包含了阻挡层。类似的考虑也适用于半透层和可胀层。

这里所用的术语“小孔”或“出口孔”包括适合从剂型中释放出活性药物的装置。这一说法包括孔眼、孔洞、膛孔、孔、多孔元件、多孔盖层、多孔插件、中空纤维、毛细管、微孔插件、微孔盖层等。出口孔可通过自复合壁中机械钻孔、激光打孔、腐蚀一个易受腐蚀的元件、抽取、溶解、爆破或者浸提一个通道模型来形成。出口孔可以是如美国专利4,200,098中所述的从壁或层中通过浸提出山梨醇、乳糖等形成的孔，该文献在本申请中全文引用作为参考。此专利公开了通过从壁中溶解、萃取或浸提一种物质，例如乙酸纤维素中的山梨醇，来形成。一种优选的激光打孔形式是使用递增的脉冲激光除去复合物壁中的物质直到所要的深度，以形成出口孔。

本发明的药物组合物一般被配制成无菌和基本上等渗的，并且完全符合美国食品和药物管理局的全部产品生产质量管理规范。

本发明的渗透装置可以任选地含有一个以上的药层。在含多个药层的渗透装置中，药层之间的药物浓度梯度有利于实现长时间的递升式药物释放速度。例如，在本发明的一项实施方案中，渗透剂型中含有第一药层和第二药层，其中第一层内含的药物浓度大于第二药层内含的药物浓度，可胀层则包含在第三层中。由剂型核心朝外依次是第一药层、第二药层和可胀层。通过剂型各组分的合作，托吡酯以持久和受控的方式，依次从第二托吡酯层和第一托吡酯层释放出去，从而实现长时间的递升的释放速度。

从本发明剂型中的释放可以提供24小时的有效治疗。本发明的剂

型，根据该剂型的组成，可以从核心以均一的零级或均一的递升速度释放出托吡酯。

本发明的剂型显示出药物在连续时间内的持久释放，这包括当药物以例如本文中所述的标准的释放速度测定法测得的均一释放速度释放时时间延长。该方法是用被用来根据治疗指症在长时间内以各种释放速度释放化合物的剂型实施的。

虽然已经通过用来清楚理解的实施例详细描述了以上发明，但对于本领域的技术人员，通过所公开的内容显然会领悟到在所附权利要求范围内某些无需过多的实验工作即可实施的修改和变动，它们是作为示例说明而不是作为限制提出的。

以上引用的所有出版物和专利文件均作为参考文献被全文引用到与各文献单独被提到时相同的程度。

所提到的各个范围均包括该范围的所有组合和次级组合，以及其中包括的具体数字。

实施例

实施例 1:

制备了用于在胃肠道中分送有益的托吡酯的硬胶囊口服渗透体系。首先，将一种渗透层制剂用 Glatt 流化床造粒机（FBG）造粒。利用有 21 目筛的 Quardo 磨机在最高设定速度下将一种干组分 NaCl 依大小分类/筛分。将以下的干组分加入造粒机筒中：58.75% NaCMC，30% 分类/筛分的 NaCl，5.0% HPMC E-5 和 1.0%的红色氧化铁。在各组分在机筒内掺混。在另一容器中将 5.0%的 HPCEF 溶于纯化水中配制造粒溶液。将造粒溶液喷洒在流化的粉末上，直至所有的溶液用完和粉末成粒。向颗粒中掺入 0.25% Mg。

其次，将该渗透层颗粒和 Kollidone SR 用压片机或 Carver 压机压制成双层片剂。将 270mg 的渗透层颗粒加到 0.70cm 的冲模中（下冲模：改良的球体，上冲头：改良的），填实，然后加入 80mg Kollidone SR，最后在 1 公吨的力下压制成渗透/阻挡双层片剂。

第三，用机械搅拌器将 40%托吡酯溶于 30% Grmophor EL 和 30% PEG 400 中。

接着，先将一只 HMPC 硬胶囊（透明，0 号）分成两件（帽和本体）。将药层组合物（500mg）装入胶囊本体，然后将渗透/阻挡片置

于已装药的胶囊本体中。

随后，将含 80%乙酸纤维素 398-10 和 20% Pluronic F-68 的膜组合物溶于丙酮中，涂布溶液中的固体含量为 4%。将该溶液在一台 12'' 的 Freud Hi-涂布机中喷在预包覆的组合件中。该组合件用 50-100mg 的控速膜包覆。

在包覆膜之后，将该体系在一台 Blue 炉中于 30℃干燥过夜。用机械钻并控制钻的深度，在药层一侧钻一个 0.5mm 孔。每个体系含 200mg 托吡酯。通过调节膜的重量可以控制释放时间。

实施例 2:

在此实施例中重复实施例 1 的步骤以提供以下体系。渗透/阻挡双层片和控速膜的成分与实施例 1 中的相同，但药层组合物中含重量百分数为 60%的托吡酯、20%的 Crmophor EL 和 20%的 PEG40。体系的剂量为 300mg。

实施例 3:

以下的用于本发明口服剂型的剂量范围和药物浓度只供示例说明，是根据溶解度研究结果提出的。

硬胶囊剂型：

			%TPM (g/g) 0.1	%TPM (g/g) 5	%TPM (g/g) 16	%TPM (g/g) 40
胶囊大小	容量 (mL)	容量 (g)	剂量 (mg)	剂量 (mg)	剂量 (mg)	剂量 (mg)
000	1.37	0.99	0.99	49.32	157.82	394.56
00	0.91	0.66	0.66	32.76	104.83	262.08
0el	0.78	0.56	0.56	28.08	89.86	224.64
0	0.68	0.49	0.49	24.48	78.34	195.84
1	0.50	0.36	0.36	18.00	57.60	144.00
2	0.37	0.27	0.27	13.32	42.62	106.56
3	0.30	0.22	0.22	10.80	34.56	86.40
4	0.21	0.15	0.15	7.56	24.19	60.48
5	0.10	0.07	0.07	3.60	11.52	28.80

软胶囊剂型：

			%TPM (g/g) 0.1	%TPM (g/g) 5	%TPM (g/g) 16	%TPM (g/g) 40
胶囊大小	容量 (mL)	容量 (g)	剂量 (mg)	剂量 (mg)	剂量 (mg)	剂量 (mg)
16	1.22	0.88	0.88	43.92	140.54	351.36
14	1.08	0.78	0.78	38.88	124.42	311.04
12	0.89	0.64	0.64	32.04	102.53	256.32
10	0.76	0.55	0.55	27.36	87.55	218.88
9	0.66	0.48	0.48	23.76	76.03	190.08
8	0.56	0.40	0.40	20.16	64.51	161.28
6	0.42	0.30	0.30	15.12	48.38	120.96
5	0.36	0.26	0.26	12.96	41.47	103.68
4	0.30	0.22	0.22	10.80	34.56	86.40
3	0.23	0.17	0.17	8.28	26.50	66.24

硬胶囊剂型：

			%TPM (g/g)= 45	%TPM (g/g)= 60
胶囊大小	容量 (mL)	容量 (g)	剂量 (mg)	剂量 (mg)
000	1.37	0.69	308.25	411.00
00	0.91	0.46	204.75	273.00
0el	0.78	0.39	175.50	234.00
0	0.68	0.34	153.00	204.00
1	0.50	0.25	112.50	150.00
2	0.37	0.19	83.25	111.00
3	0.30	0.15	67.50	90.00
4	0.21	0.11	47.25	63.00
5	0.10	0.05	22.50	30.00

软胶囊剂型：

			%TPM (g/g)= 45	%TPM (g/g)= 60
胶囊大小	容量 (mL)	容量 (g)	剂量 (mg)	剂量 (mg)
16	1.22	0.61	274.50	366.00
14	1.08	0.54	243.00	324.00
12	0.89	0.45	200.25	267.00
10	0.76	0.38	171.00	228.00
9	0.66	0.33	148.50	198.00
8	0.56	0.28	126.00	168.00
6	0.42	0.21	94.50	126.00
5	0.36	0.18	81.00	108.00
4	0.30	0.15	67.50	90.00
3	0.23	0.12	51.75	69.00

硬明胶剂型：

			%TPM (g/g)= 70	%TPM (g/g)= 80
胶囊大小	容量 (mL)	容量 (g)	剂量 (mg)	剂量 (mg)
000	1.37	0.69	479.50	548.00
00	0.91	0.46	318.50	364.00
0el	0.78	0.39	273.00	312.00
0	0.68	0.34	238.00	272.00
1	0.50	0.25	175.00	200.00
2	0.37	0.19	129.50	148.00
3	0.30	0.15	105.00	120.00
4	0.21	0.11	73.50	84.00
5	0.10	0.05	35.00	40.00

软明胶剂型：

			%TPM (g/g)= 70	%TPM (g/g)= 80
胶囊大小	容量 (mL)	容量 (g)	剂量 (mg)	剂量 (mg)
16	1.22	0.61	427.00	488.00
14	1.08	0.54	378.00	432.00
12	0.89	0.45	311.50	356.00
10	0.76	0.38	266.00	304.00
9	0.66	0.33	231.00	264.00
8	0.56	0.28	196.00	224.00
6	0.42	0.21	147.00	168.00
5	0.36	0.18	126.00	144.00
4	0.30	0.15	105.00	120.00
3	0.23	0.12	80.50	92.00

实施例 4：

制备预示具有递升式释放速度的托吡酯多层硬胶囊 250mg 体系的实施例

一种采用、设计和成型为渗透释药装置的剂型制造如下：药层 1：

4500g Solutol HS-15（或者例如 Gelucire 44/14）和 1500g 聚乙二醇 400（PEG-400）加入到预热至 40℃（对于 Gelucire 44/14 为 50℃）的带夹套的混合槽中，在槽中的赋形剂液化并充分混合后，加入 4000g 托吡酯。继续混合直至槽中所有组分都变成均匀的混合物。该制剂在冷却时将固化并变成半固态。

接着，制备药层 2 如下：将 3000g Solutol HS-15（或 Gelucire 44/14）和 1000g 聚乙二醇 400（PEG-400）加到装有预先熔化的 Solutol HS-15（或 Gelucire 44/14）的混合器中。在槽中的赋形剂液化并充分混合后，向混合槽中加入 6000g 托吡酯。继续混合直到槽中合部成分变成均匀的混合物。该制剂在冷却时会固化，变成半固态。

随后，制备双层渗透装置如下：制备推压的团粒，随后将该推压团粒和阻挡材料（50% Kollidone 和 50%精制蜡）在多层 Korsch 压机上压制成双层渗透装置（300mg 推压团粒和 150mg 阻挡材料）。该双层装置的直径应很好地限定，使得双层装置紧密地套接在 0 号的 HPMC 或明胶硬胶囊中。推压团粒的制备方法如下：首先，配制粘合剂溶液。将平均分子量为 40,000 的 15.6kg 聚乙烯吡咯烷酮（K29-32）溶于 104.4kg 水中。然后，24kg 氯化钠和 1.2kg 氧化铁用带有 21 目筛的 Quadro Comil 过筛分类，接着将筛分过的材料和 88.44kg 聚氧乙烯（分子量约 2,000,000）加到流化床造粒机桶中。将该干材料流态化并混合，同时从 3 个喷嘴向粉末喷洒 46.2kg 粘合剂溶液。将团粒在流化床体内干燥至可接受的水含量。用带 7 目筛的 Fluid-Air 磨将包覆过的团粒过筛。将该团粒转移至一台流动式干燥机中，与 15g 丁基化羟基甲苯混合，并用 294g 硬脂酸镁润滑。

随后，将两个液体制剂层和双层渗透装置在硬胶囊组装机上组装成硬胶囊释放体系。其制造过程描述如下：250mg 预先液化的制剂层 1 装入一只半体的 HPMC 胶囊（0 号的 HPMC 胶囊，装填开始之前取下盖帽）。令该制剂层 1 在快速冷却过程中固化。接着将 250mg 预液化的制剂层 2 装入胶囊中层 1 的顶上。令制剂层 2 在快速冷却过程中固化。然后在胶囊中制剂层 2 的顶上插入双层渗透装置。

用半透壁包覆该多层装置。该成壁组合物含 99%的乙酸纤维素和 1%的聚乙二醇，其中乙酸纤维素中乙酰基含量为 39.8%，聚乙二醇的粘均分子量为 3,350。将成壁组合物溶在丙酮：水（95：5，重量比）

其溶剂中形成5%固体含量的溶液。在盘式涂布机中将成壁组合物喷洒并包围该多层装置，直到每片上涂敷了约39mg的薄膜。

接着，用激光钻开一个穿过半透壁的30密耳（0.76mm）的出口通道，使药层与给药体剂的外部连通。在40℃和环境湿度下干燥约48-72小时除去残余的溶剂。

然后，将打洞并干燥的体系涂色。彩色盖层是欧巴代（Opadry）在水中的12%悬浮液。将彩色盖层悬浮液喷在被包覆的药物体系上，直至平均湿涂层重量达到每个体系约25mg。

用这种方法制造的剂型被设计成以递升的释放型式释放250mg托吡酯。

实施例5：药物在各种载体中的溶解度。

在100%的PEG 400中可完全溶解45%的托吡酯，可用于利用0号胶囊制备剂量为20-250mg的硬胶囊剂型。在90/10、80/20或70/30的PEG 400/Cremophor EL中可完全溶解20-30%的托吡酯，这可用来以0号胶囊制备剂量为100-150mg托吡酯的硬胶囊剂型。

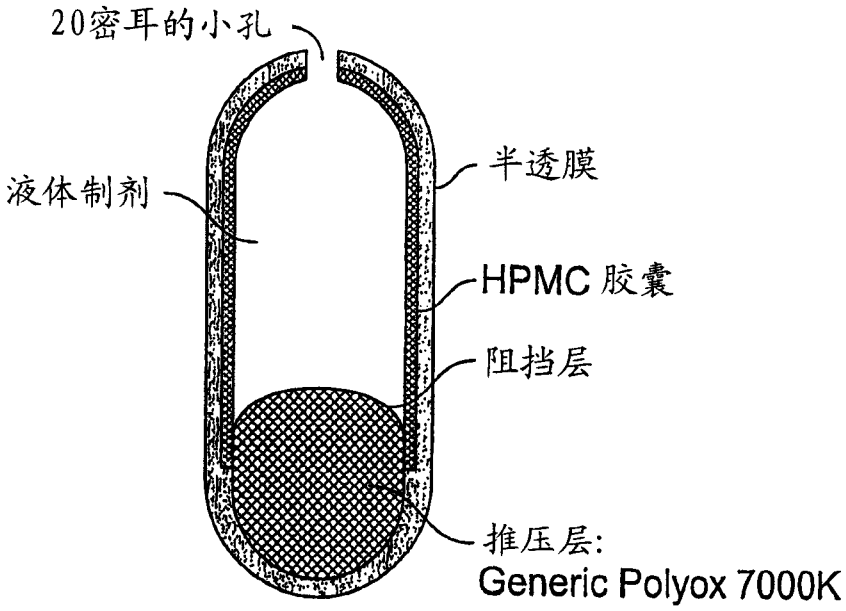

20密耳的小孔
液体制剂
半透膜
HPMC 胶囊
阻挡层
推压层:
Generic Polyox 7000K

图 1

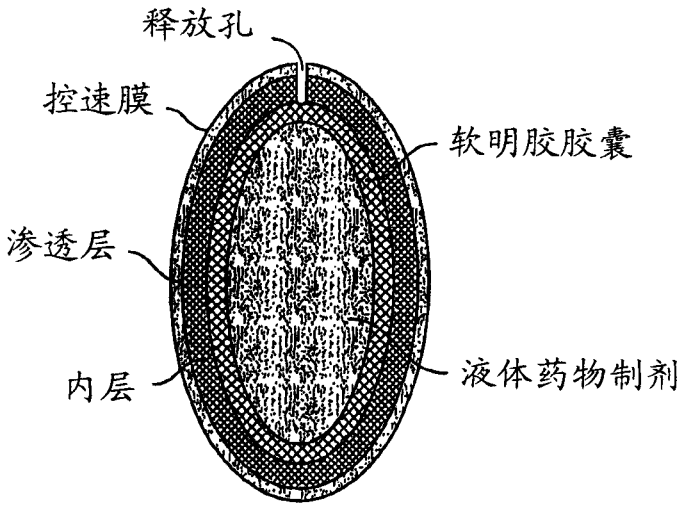

释放孔
控速膜
软明胶胶囊
渗透层
内层
液体药物制剂

图 2

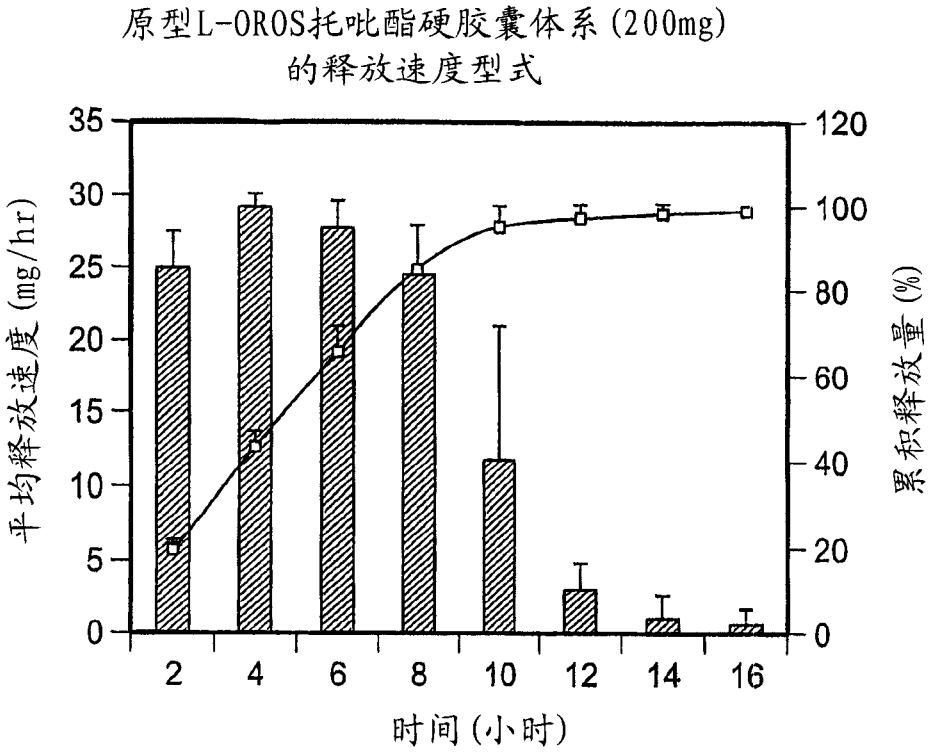

原型L-OROS托吡酯硬胶囊体系(200mg)
的释放速度型式
平均释放速度(mg/hr)
累积释放量(%)
时间(小时)
0
5
10
15
20
25
30
35
0
20
40
60
80
100
120
2
4
6
8
10
12
14
16

图 3

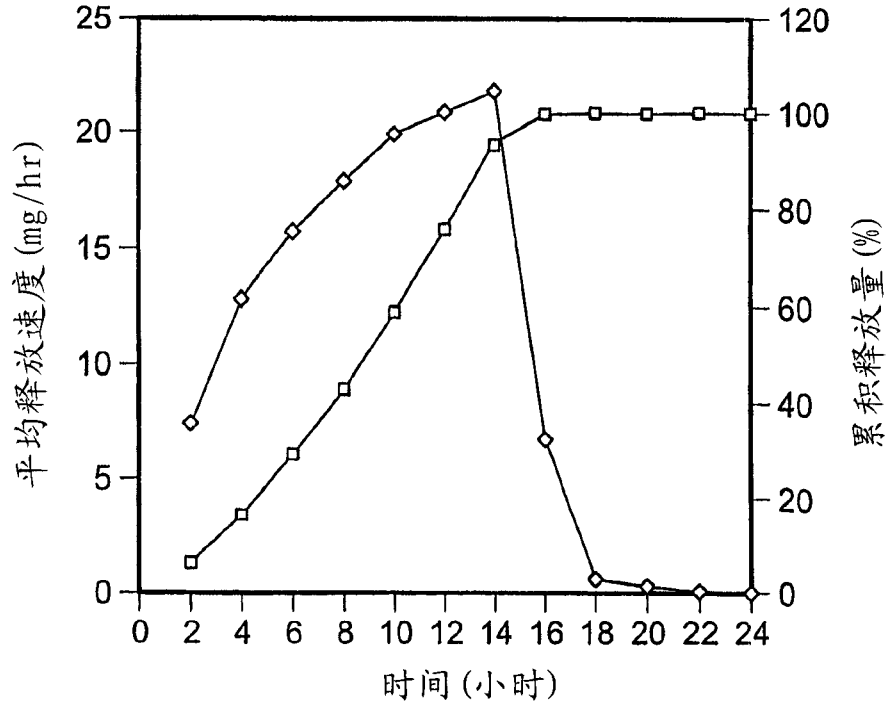

平均释放速度(mg/hr)
累积释放量(%)
时间(小时)
0
5
10
15
20
25
0
20
40
60
80
100
120
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24

图 4