

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98800728.2

[43]公开日 1999年9月8日

[11]公开号 CN 1228020A

[22]申请日 98.5.29 [21]申请号 98800728.2

[30]优先权

[32]97.5.30 [33]AR [31]P970102351

[86]国际申请 PCT/US98/11010 98.5.29

[87]国际公布 WO98/53802 英 98.12.3

[85]进入国家阶段日期 99.1.29

[71]申请人 菲尼克斯实验室美国公司

地址 美国得克萨斯州

[72]发明人 华金纳·法乌尔

豪尔赫·马约尔加

[74]专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

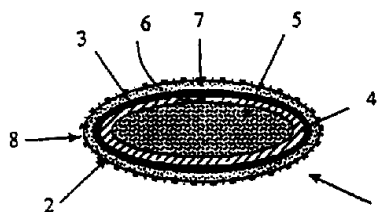
代理人 过晓东

权利要求书 3 页 说明书 39 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 多层渗透装置

[57]摘要

本发明涉及一种简单的、经改进的多层渗透装置(1),该装置能够向一个使用环境释放在外层(2)中的第二种活性物质,并向另一个使用环境释放在芯(5)中的第一种活性物质。本发明的具体实施方案的渗透装置中,第一和第二种活性物质是相同或不同的。内部半透性膜(4)和包含第二种活性物质的外包衣(2)之间的可腐蚀性聚合物包衣(3)包括聚(乙烯吡咯烷酮)-(乙烯乙酸酯)共聚物。该特殊的可腐蚀性聚合物使经改进的多层渗透装置具有优于本领域相关装置的优点。芯(5)中的活性物质通过包含可腐蚀性塞(7)的孔(6)被释放。渗透装置(1)可用最终成品包衣(8)来包衣。



ISSN 1008-4274



权 利 要 求 书

1、一种用于向一种或多种使用环境控释一种或多种活性物质的改进多层渗透装置，其中，该渗透装置包括：

a) 压缩芯，其包含第一种活性物质和用于控制并连续释放药物的渗透剂；

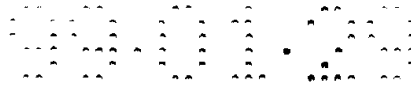
b) 半透过性膜，该膜包围所述芯并在其中具有预先形成的通路，其对环境中的流体是可透过性的，而对第一种活性物质基本上是非透过性的；

c) 部分或者基本上完全包围所述半透过性膜的惰性水溶性聚合物包衣，其包括聚（乙烯吡咯烷酮）—（乙烯乙酸酯）共聚物，而且在该膜中插有通路；以及

d) 外包衣，其包括用于快速释放药物的第二种活性物质，其中，第一种活性物质是在所述外包衣部分或者完全溶解或者腐蚀后从所述芯释放的。

2、如权利要求 1 所述的渗透装置，其中，所述压缩芯进一步包括聚（乙烯吡咯烷酮）。

3、如权利要求 1 所述的渗透装置，其中，所述半透过性膜基本上由醋酸纤维素和聚（乙二醇）组成。



4、如权利要求 1 所述的渗透装置，其中，所述外包衣包括聚（乙
烯吡咯烷酮）和聚（乙二醇）。

5、如权利要求 1 所述的渗透装置，其中，在所述外包衣中的第二
种活性物质包括治疗性物质。

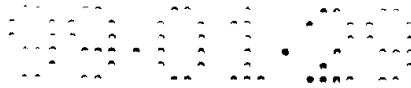
6、如权利要求 1 所述的渗透装置，其中，在所述芯中的第一种活
性物质包括治疗性物质。

7、如权利要求 1 所述的渗透装置，其中，在所述外包衣中的第二
种活性物质包括治疗性物质，而在所述芯中的第一种活性物质包括治
疗性物质。

8、如权利要求 7 所述的渗透装置，其中，第一和第二种活性物质
是相同的。

9、如权利要求 8 所述的渗透装置，其中，第一和第二种活性物质
是茶碱。

10、如权利要求 1 所述的渗透装置，其中，在所述外包衣中的第
二种活性物质包括治疗性物质，而在所述芯中的第一种活性物质包括
不同的治疗性物质。



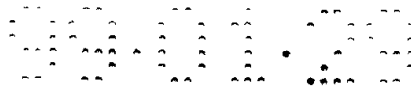
11、如权利要求 10 所述的渗透装置，其中，第一种活性物质是伪麻黄碱，而第二种活性物质是氯雷他定。

12、如权利要求 8 所述的渗透装置，其中，第一和第二种活性物质都是茶碱。

13、如权利要求 10 所述的渗透装置，其中，第一种活性物质是雷尼替丁，而第二种活性物质是雷尼替丁和西沙必利的组合。

14、如权利要求 10 所述的渗透装置，其中，第一种活性物质是伪麻黄碱，而第二种活性物质是阿司咪唑。

15、如权利要求 10 所述的渗透装置，其中，第一种活性物质是地尔硫草，而第二种活性物质是依那普利。



说明书

多层渗透装置

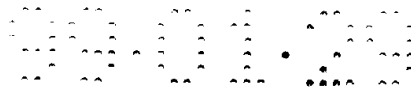
发明领域

本发明涉及用于控制活性物质向使用环境释放的渗透装置。更具体而言，本发明涉及一种多层渗透装置，该装置能够快速释放第一种活性物质，然后监控地、连续地、受控地和/或延迟地释放与第一种活性物质相同或不同的第二种活性物质。

发明背景

已证实渗透装置可用于在更长的时间内以受控方式向使用环境释放活性物质如药物、营养物、食品、杀虫剂、除草剂、杀菌剂、灭藻剂、化学试剂等。已知的装置包括片剂、锭剂、丸剂或胶囊剂等，并通常包括多个层，这些层包括一种或更多种可在使用环境下腐蚀或缓慢溶解的材料，由此逐渐释放活性物质。

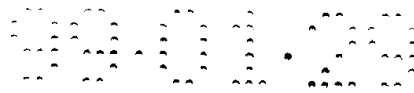
颁与 Theeuwes 等人的第 4,014,334 号美国专利公开了一种用于控制并连续地释放药物的渗透装置，其中，该装置包括：a)包含药物和渗透剂的芯；b)包围所述芯的半透过性层状体，该半透过性层状体包括外半透过性层和内半透过性层；以及 c)使所述芯与装置外部连通的通路。两个半透过性层在有药物和环境流体存在时可保持自身的化学和物理完整性。Theeuwes 等人专利中的通路是通过机械方法或者通过在



使用环境中侵蚀可腐蚀部分如明胶塞而形成的贯穿所述层的开口、通孔或者钻孔。Theeuwes 等人的专利没有公开包围半透过性膜并包含药物或者聚合物包衣的第三层，所述聚合物包衣包括聚（乙烯吡咯烷酮）—（乙烯乙酸酯）共聚物。

颁与 Guittard 等人的第 4,576,604 号美国专利（Guittard 等人 ‘604）相应于第 234,493 号阿根廷专利，其披露了一种渗透装置的几个不同实施方案，所述装置具有在芯中的药物和至少一个包围芯的层。具体而言，所述渗透装置的一个实施方案包括：a)包含药物制剂的芯，所述药物制剂包括用于药物控制释放的渗透剂；b)半透过性壁，其包括内半透过性层、中间微孔层、以及包含药物的外水溶性层；以及 c)使所述芯与装置外部相通的通路。Guittard 等人 ‘604 专利没有公开使用聚（乙烯吡咯烷酮）—（乙烯乙酸酯）共聚物作为微孔层或者可腐蚀部分的材料。

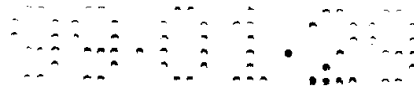
颁与 Guittard 等人的第 4,673,405 号美国专利（Guittard 等人 ‘405 专利）披露了一种渗透装置，该装置包括：a)包含有益物质的芯或腔；b)包围所述芯并包含有益物质的惰性半透过性壁；以及 c)在该渗透装置的壁中的至少一个通路，其是当所述装置处于使用环境的流体中并与该流体相接触时形成的，然后释放所述壁中的有益物质，其中，当所述装置处在使用流体环境中时，所形成的通路使渗透装置中的腔与装置的外部相通，以从所述腔中释放有益物质。Guittard 等人 ‘405 专利公开了使用可腐蚀部分来形成通路；但是，其没有公开使用聚（乙烯吡咯烷酮）—（乙烯乙酸酯）共聚物作为适用于可腐蚀部分的材料。



颁与 Chen 等人的第 5,558,879 号美国专利 (Chen 等人 '879 专利) 公开了用于水溶性药物的控释片剂, 其在使用环境中形成通路, 即人接受药剂的胃肠道。具体而言, 所述控制片剂基本上由以下部分组成: a) 包含药物、5—20 重量%水溶性渗透剂、水溶性聚合物粘合剂以及药物载体的芯; 和 b) 包围所述芯的双层膜衣, 其组成基本如下: (1) 包含塑化非水溶性聚合物和水溶性聚合物的内缓释包衣; 和 (2) 包含药物和水溶性聚合物的快速释放外包衣。虽然 Chen 等人 '879 专利公开了在使用环境中在控释片剂中形成通路以形成渗透片剂, 但是所述通路不是通过使用包含聚(乙烯吡咯烷酮) — (乙烯乙酸酯) 共聚物并覆盖预形成孔的可腐蚀部分来形成的。

颁与 Ayer 等人的第 4,810,502 号美国专利 (Ayer 等人 '502 专利) 公开了用于释放伪麻黄碱 (Ps) 和溴苯吡胺 (Br) 的渗透剂型, 该剂型包括: a) 包含 Ps 和 Br 的芯; b) 包围所述芯并包含丙烯酸纤维素和羟丙基纤维素的壁; c) 在所述壁中用于释放药物的通路; 以及 d) 壁外部的层, 该层包含 Ps、Br、以及羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素中的至少一种、和用于增加所述壁的机械整体性和药代动力学的聚(环氧乙烷)。Ayer 等人 '502 专利没有披露本发明所必须的在所述壁和含药层之间的聚合物包衣。

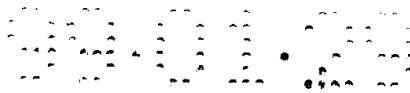
颁与 Hamel 等人的第 4,801,461 号美国专利 (Hamel 等人 '461 专利) 公开了一种用于释放伪麻黄碱 (Ps) 的渗透剂型。具体而言, 该渗透剂型包括: a) 包含各种量 Ps 的芯; b) 包围所述芯并包含各种量乙酸纤维素或者三乙酸纤维素以及各种量羟丙基纤维素的半透过性壁; c)



在所述壁中用于从所述芯中释放药物的通路；以及任选的 d)在所述壁外并包含 Ps 的层。所述芯还可包括氯化钠、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、硬脂酸镁和聚（乙烯吡咯烷酮）中的一种或更多种。该装置的通路仅贯通半透过性壁或者贯通半透过性壁和外层。该通路还包括在使用环境下腐蚀或者浸出的物质。虽然罗列了适用于形成所述通路的各种可腐蚀材料，但其说明书中没有公开或者提示使用聚（乙烯吡咯烷酮）—（乙烯乙酸酯）。而且，Hamel 等人 ‘461 专利没有考虑含药物外层和半透过性壁之间的聚合物包衣。

颁与 Savastano 等人的第 5,681,584 号美国专利(Savastano 等人 ‘584 专利)公开了一种药物控释装置，该装置包括：a)包含药物、任选渗透剂和任选赋形剂的芯；b)包围所述芯的缓释夹层，该夹层包含粘合剂、渗透剂和润滑剂中的至少一种；c)包围缓释夹层并任选具有通路的半透过性膜；d)在所述半透过性膜外部或者在所述半透过性膜和缓释夹层之间的含药层；以及 e)在含药层外部、含药层和半透过性膜之间、或者当含药层处于缓释夹层和半透过性膜之间时在半透过性膜外部上的任选肠内包衣。因此，Savastano 等人 ‘584 专利的装置需要缓释夹层，而且在半透过性膜和含药层之间不包括水溶性聚（乙烯吡咯烷酮）—（乙烯乙酸酯）共聚物包衣。

用于控制释放活性物质的其它渗透装置的例子见第 3,845,770 号美国专利和第 199,301 号阿根廷专利，它们所公开的渗透装置是通过包围含药腔的壁来形成的。所述壁具有使所述腔和使用环境相通的通路或开孔。所述壁是由半透过性材料制成的，该半透过性材料对外部流体



是半透过性的，而对装置内的活性物质是非透过性的。这些专利都没有公开在半透过性膜和含药层之间的水溶性聚（乙烯吡咯烷酮）-（乙烯乙酸酯）共聚物包衣。

虽然现有技术公开了各种的多层渗透装置，但是发现没有一个装置通常是可实用的，而且实际上，大多数已知装置都是在使用环境中相对较窄的条件下使用。现已发现，在此描述的改进多层渗透装置克服了相关现有技术装置中固有的许多缺陷。由于在此所述的具体改进，本发明的渗透装置能够同时或连续地对一种或多种活性物质提供较宽范围的独立释放曲线。而且，本发明的渗透装置对于活性物质从装置芯至各层的释放提供更大的控制。

发明简述

本发明的目的是提供一种经改进的多层渗透装置，该装置能够向使用环境释放外包衣中存在的活性物质，而且还能够使该渗透装置芯中包含的活性物质缓释或控释至相同或不同的使用环境中。

本发明提供一种用于向一种或多种使用环境控释一种或多种活性物质的多层渗透装置，其中，该渗透装置包括：a)包含第一种活性物质、渗透剂、以及任选的用于控制并连续释放药物的聚（乙烯吡咯烷酮）的压缩芯；b)半透过性膜，其优选基本上由纤维素酯、更优选乙酸纤维素酯和聚（乙二醇）组成，该膜包围所述芯并在其中具有预先形成的通路，其对于使用环境中的流体是可透过性的，而对第一种活性物质基本上是非透过性的；c)部分或者基本上完全包围所述半透过性膜的情



性水溶性聚合物包衣，其包括聚（乙烯吡咯烷酮）—（乙烯乙酸酯）共聚物，而且在该包衣中插有通路；以及 d) 外包衣，其包括任选的聚（乙烯吡咯烷酮）和聚（乙二醇）、以及用于快速释放药物的第二种活性物质，其中，第一种活性物质是在所述外包衣部分或者完全溶解或者腐蚀后从所述芯释放的。

第一和第二种活性物质可以是相同或不同的。活性物质可包括以下化合物：如生理或药理活性物质、药物、营养物、食品、杀昆虫剂、杀虫剂、除草剂、杀菌剂、灭藻剂、杀真菌剂、化学试剂、生长调节物质、杀寄生虫剂、不孕剂、生育促进剂、杀生剂、杀鼠剂、消毒剂、抗氧化剂、植物生长促进剂、防腐剂、发酵剂、生育抑制剂、空气清洁剂、微生物衰减剂、催化剂、食物、食品添加剂、营养剂、化妆品、维生素、以及其它有益于使用环境的物质。在本发明中，第一和第二种活性物质也可在不同时间以不同速率释放至一种或多种使用环境中。

本发明的优选实施方案中，第一和第二种活性物质是药理或生理活性物质，或者第一使用环境是胃区，而第二使用环境是哺乳动物的胃肠道的更下部。

在本发明其它优选实施方案中，渗透装置包括：a) 包含第一种活性物质、渗透剂、以及聚（乙烯吡咯烷酮）的压缩芯；b) 基本上由乙酸纤维素和聚（乙二醇）组成的半透过性膜；或 c) 包括聚（乙烯吡咯烷酮）、聚（乙二醇）、以及第二种活性物质的外包衣。在本发明另外的优选实施方案中，第一和第二种活性物质是相同的或者是不同的。



本发明渗透装置的不同使用环境包括生理环境如口腔、眼、鼻、阴道、腺体、胃肠道、直肠、颈、子宫内、动脉、静脉、耳、舌下、皮肤、表皮、皮下、移植物、颊、生物粘合剂、粘膜以及其它类似环境。同样，本发明的渗透装置还可使用于水族箱、工业仓库、实验室设施、医院、化学反应以及其它设施。

根据以下说明、实施例和所附的权利要求，本发明的其它特征、优点和实施方案对本领域技术人员来说则是显而易见的。

附图简述

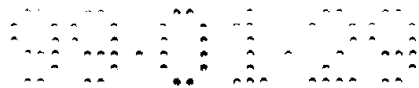
以下附图是本发明说明书的一部分，并用于进一步说明本发明的某些方面。结合这些附图和具体实施方案的详细描述，可更好地理解本发明。

图 1 是根据本发明之多层渗透装置的一个实施方案的侧视图。

图 2 是图 1 所示之装置的截面图。

发明的详细描述

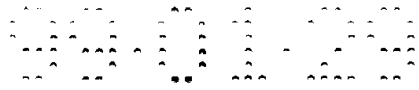
并不希望囿于任何特殊机理的限制，认为本发明的渗透装置如下向使用环境释放一种或多种活性物质。参考图 2，渗透装置 (1) 包括含有第一种活性物质的芯 (5)，该芯被半透过性膜 (4) 包围，在塞 (7) 部分或者完全在通路 (6) 中溶解或腐蚀，而且所述芯从使用环境中吸液或吸收足够的流体后，所述渗透装置以受控的方式从通路 (6) 释放第一种活性物质。半透过性膜 (4) 的至少一部分被水溶性聚合物包衣



(3) 包围，该聚合物包衣也形成为完全覆盖通路 (6) 的塞 (7)。在包含第二种活性物质的外包衣 (2) 已部分或者完全溶解在使用环境中后，聚合物包衣 (3) 的至少一部分或者全部溶解或者腐蚀在使用环境的流体中。

在具体实施方案中，活性物质和渗透剂将在通过半透过性膜 (4) 进入芯 (4) 的流体中溶解或溶胀，由此增加半透过性膜 (4) 两侧的渗透压梯度，该梯度提供迫使第一种活性物质通过通路 (6) 从芯释放至渗透装置 (1) 外部所需要的力。第一种活性物质将连续地从芯 (5) 中被释放，直至在芯和使用环境之间达到渗透平衡。该渗透力平衡在一段时间中逐渐达到，由此可起到控制第一种活性物质的释放及其释放曲线的作用。已知第一种活性物质释放的受控程度取决于许多其它因素，如半透过性膜 (4) 的透过性和渗透压力梯度的大小。

如果用作药物释放系统，并假设使用合适的材料组合形成渗透装置各个层和芯，则本发明的多层渗透装置如下运作。在给药于哺乳动物后，包含第二种活性物质且酸可溶、可腐蚀和/或溶胀的外包衣 (2) 开始由渗透装置中溶解、腐蚀、溶胀和/或脱离，由此将第二种活性物质释放至胃中。在渗透装置 (1) 从胃肠道中通过时，外包衣 (2) 部分将部分或者完全溶解、腐蚀或脱离，由此暴露出聚合物包衣 (3)，该聚合物包衣在优选实施方案中是不溶于酸性胃液的。根据包括聚合物包衣 (3) 的具体材料，聚合物包衣 (3) 然后在肠道的一个或多个区域中溶解或腐蚀。例如，可溶于 pH 4—6 流体中的材料将在小肠中溶解，而在 pH 7—8 流体中溶解的材料将在大肠或结肠中溶解。可使

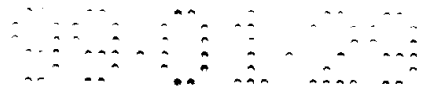


用这些材料的组合。聚合物包衣 (3) 也可能是微孔的, 以将水吸收进渗透装置 (1) 的芯 (5), 但不溶解聚合物包衣 (3)。一旦聚合物包衣 (3) 溶解或腐蚀, 或者至少聚合物包衣 (3) 的塞 (7) 已溶解或腐蚀, 则芯 (5) 将开始通过通路 (6) 将第一种活性物质释放至肠道中。

渗透装置 (1) 将以可控方式释放一种或多种活性物质, 而该控释所用的机理包括活性物质的释放为 pH 依赖性的或者非 pH 依赖性的; 扩散或者溶解控制; 假零级、零级、假 1 级、1 级或者 2 级; 或者快速、缓慢、延迟、定时、持续或者其它方式控制。

虽然图 1 描绘了卵圆形丸或片形式的示例性渗透装置 (1), 但应理解的是, 该渗透装置可为渗透装置领域中目前已知的任何形状或形式。也就是说, 根据对欲使用环境的最佳情况, 渗透装置可为任何不同的形状和/或尺寸。在具体实施方案中, 渗透装置的形状和尺寸将对在如动物或人的哺乳动物中使用是最佳的。本发明的装置可为丸、球、片、棒、板、颗粒、附聚物等形式。该渗透装置还可包括用于装饰、指示和/或其它目的的表面标记、切口、沟槽、字母和/或数字。

外包衣 (2) 包含的第二种活性物质可与芯 (5) 中的第一种活性物质相同或不同。第二种活性物质用于立即、缓慢、延迟、持续、假 1 级、定时、控制释放或者它们的组合。可根据本领域技术人员已知的制造类似渗透装置的常规方法, 将第二种活性物质涂敷在装置表面, 例如通过使用喷雾器将所述物质均匀地喷涂在芯上, 或者使用成核压缩或本领域技术人员已知的其它合适方法, 由此将溶液或者悬浮液涂敷在装置的表面固体上。外包衣可包括聚 (乙烯吡咯烷酮) (PVP) 和



聚(乙二醇)(PEG),并可进一步包括但不限于如羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙基纤维素(EC)、羟乙基纤维素(HEC)、羧甲基纤维素钠(CMC)、甲基丙烯酸二甲基氨基乙基酯-甲基丙烯酸酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(GA-MMA)、C-5或60 SH-50(Shin-Etsu Chemical Corp.)以及它们的组合。包含活性物质的外包衣(2)也可包括溶解助剂、稳定性改进剂、以及生物吸收增强剂。

如果外包衣(2)包括上述物质的组合,则这些物质的相对量和比例可根据需要进行改动。例如,如果外包衣(2)包括PVP和PEG,以外包衣的重量计,PVP:PEG的比例通常在约3-60重量%的PVP:约0.1-30重量%的PEG。

外包衣(2)中第二种活性物质的量通常为该包衣重量的0.1-99%。该宽范围使渗透装置的设计和应用具有较大的余地。本领域普通技术人员可以理解的是,第二种活性物质的具体使用量可根据第二种活性物质的种类及物理性质和特性、渗透装置的用途、第二种活性物质所要达到的作用、以及待治疗的生理状况来变化。

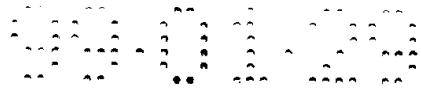
覆盖半透过性膜(4)并阻断通路(6)的聚合物包衣(3)是由合成或天然材料制成的,这些材料通过选择性溶解或腐蚀可使通路被打开,以便开始渗透释放的过程。该缓慢或者快速溶解的聚合物包衣(3)对第一外界流体是非透过性的,但可溶解在第二外界流体中。该性质可帮助实现芯中活性化合物的控制和选择性释放。

聚合物包衣(3)通常包括惰性和非毒性材料,该材料至少部分地、优选基本上完全溶解在使用环境中或者在该环境中腐蚀。聚合物包衣



(3) 可溶解在一种或多种使用环境中。例如，聚合物包衣 (3) 可溶解在与外包衣 (2) 可溶解的使用环境相同的使用环境中，或者其可在与芯 (5) 可溶解的使用环境相同的使用环境中。虽然现有技术公开了包含聚合物包衣 (3) 中可包括的物质的微孔层，但发现在聚合物包衣 (3) 中存在聚(乙烯吡咯烷酮) - (乙烯乙酸酯) 共聚物可使聚合物包衣具有独特的、有利的性质和特性。因此，聚合物包衣 (3) 包括聚(乙烯吡咯烷酮) - (乙烯乙酸酯) 共聚物，而且其可进一步包括其它用于该类型包衣中的材料。示例性的材料见第 4,576,604 和 4,673,405 号美国专利，以及教科书 *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, 第 I 卷，第二版，A. Lieberman 编辑，1989, Marcel Dekker, Inc., 这些文献的内容在此并入作为参考。

在优选实施方案中，聚合物包衣 (3) 不溶解在第一使用环境的流体中，如胃液、酸性流体或者极性液体，但可溶解在第二使用环境的流体中或者在该流体中腐蚀，如肠液、基本上 pH 中性或者碱性的流体或者非极性液体。已知有许多的其它聚合物具有这些溶解性质，并可包括在聚合物包衣 (3) 中。此等其它聚合物包括但不限于如乙酸邻苯二甲酸纤维素 (CAP)、乙酸偏苯三酸纤维素 (CAT)、聚(乙烯乙酸酯) 邻苯二甲酸 (PVAP)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HP)、聚(甲基丙烯酸酯 - 丙烯酸乙酯) (1: 1) 共聚物 (MA-EA)、聚(甲基丙烯酸酯 - 甲基丙烯酸甲酯) (1: 1) 共聚物 (MA-MMA)、聚(甲基丙烯酸酯 - 甲基丙烯酸甲酯) (1: 2) 共聚物、Eudragit L-30-D™ (MA-EA, 1: 1)、Eudragit L-100-55™ (MA-EA, 1: 1)、乙酸琥珀酸羟



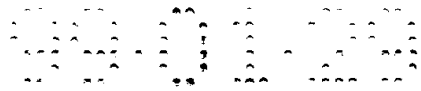
丙基甲基纤维素 (HPMCAS)、Coateric™ (PVAP)、Aquateric™ (CAP)、AQOAT™ (HPMCAS) 以及它们的组合。聚合物包衣 (3) 还可包括溶解助剂、稳定性改进剂和生物吸收增强剂。

如果欲使聚合物包衣 (3) 在结肠中从芯上溶解、腐蚀或脱离, 则可在该聚合物包衣 (3) 中包括以下材料, 如: 羟丙基纤维素、微晶纤维素 (MCC, Avicel™, 得自于 FMC Corp.)、聚 (乙烯- 乙烯乙酸酯) (60: 40) 共聚物 (EVAC, 得自于 Aldrich Chemical Co.)、2- 羟乙基甲基丙烯酸酯 (HEMA)、MMA、HEMA: MMA: MA 在 N, N' - 二 (甲基丙烯酰氧基乙氧基羰基氨基) - 偶氮苯存在时合成的三元聚合物、偶氮聚合物、肠衣定时释放系统 (Time Clock®, 得自于 Pharmaceutical Profiles, Ltd., UK) 以及果胶酸钙。

聚合物包衣 (3) 中优选使用的聚合物材料包括肠溶材料, 该材料能够抵抗胃液的作用, 避免从半透过性膜中透过, 而芯 (5) 中的一种或多种物质可在肠道中溶解, 由此通过渗透泵开始芯 (5) 中药物的释放。易于满足该要求的材料是聚 (乙烯吡咯烷酮) - 乙烯乙酸酯共聚物, 如 BASF 以 Kollidon VA64 商标提供的材料, 上述材料还混有硬脂酸镁和其它类似赋形剂。聚合物包衣 (3) 还可包括 BASF 以其 Kollidon K30 商标提供的聚乙烯吡咯烷酮、以及 Dow 以其 Methocel E-15 商标提供的羟丙基甲基纤维素。根据所希望溶液的粘度, 这些材料可制成具有不同聚合物浓度的溶液。例如, 10%P/V 的 Kollidon K30 水溶液的粘度在 20°C 下为约 5.5-8.5 cps, 而 2%P/V 的 Methocel E-15 水溶液的粘度在 20°C 下为约 13-18 cps。



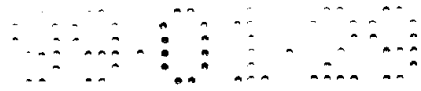
聚合物包衣(3)还可包括其它合适的材料, 这些材料基本上耐受胃液并能够促进肠道或结肠的释放。为此, 聚合物包衣(3)可包括一种或更多种当其在胃中或者当渗透装置(1)停留在胃中时不会溶解、崩解或者其结构不发生变化的材料。在胃部能够保持完整性的代表性材料包括从以下组中选择材料:(a) 角蛋白、角蛋白山达脂—妥芦、萨罗(水杨酸苯酯)、萨罗苯甲酸 β -萘酯和乙酰单宁、带有秘鲁香脂的萨罗、带有妥芦的萨罗、带有乳香的萨罗、萨罗和硬脂酸、以及萨罗和紫胶;(b) 甲醛化(formalized)蛋白质、甲醛化明胶、以及甲醛化交联明胶和交换树脂;(c) 肉豆蔻酸—氢化蓖麻油—胆固醇、硬脂酸—羊油脂、硬脂酸—塔鲁香脂、以及硬脂酸—蓖麻油;(d) 紫胶、氨化紫胶、氨化紫胶—萨罗、紫胶—羊毛脂、紫胶—乙酰基醇、紫胶—硬脂酸—塔鲁香脂、以及紫胶硬脂酸正丁酯;(e) 枞酸、枞酸甲酯、苯偶姻、塔鲁香脂、山达脂、带有妥芦的乳香、以及带有妥芦的乳香、和带有乙酰基醇的乳香;(f) 以由甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯合成的阴离子性聚合物为代表的丙烯酸树脂、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸和甲基丙烯酸烷基酯的共聚丙烯酸树脂、烷基丙烯酸和烷基丙烯酸烷基酯的共聚物、如分子量为 150000 的二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯—甲基丙烯酸丁酯—甲基丙烯酸甲酯共聚物、分子量为 135000 的甲基丙烯酸—甲基丙烯酸甲酯 50: 50 共聚物、分子量为 135000 的甲基丙烯酸—甲基丙烯酸甲酯 30: 70 共聚物、分子量为 750000 的甲基丙烯酸—二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯—丙烯酸乙酯、分子量为 1000000 的甲基丙烯酸—甲基丙烯酸甲酯—丙烯酸乙酯、以及分子量为 550000 的丙烯



酸乙酯—甲基丙烯酸甲酯—丙烯酸乙酯的丙烯酸树脂；和（g）包括以下物质的肠溶组合物：乙酰基邻苯二甲酸纤维素、二乙酰基邻苯二甲酸纤维素、三乙酰基邻苯二甲酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素钠、邻苯二甲酸纤维素酯、邻苯二甲酸纤维素醚、邻苯二甲酸甲基纤维素、邻苯二甲酸纤维素酯—醚、邻苯二甲酸羟丙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素的碱金属盐、乙酸邻苯二甲酸纤维素的碱土金属盐、乙酸邻苯二甲酸纤维素的钙盐、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素的铵盐、乙酸六氢邻苯二甲酸纤维素、六氢邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、聚乙烯乙酸酯邻苯二甲酸酯邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、其中烷基为 1—7 支链和直链烷基的邻苯二甲酸二烷基酯、邻苯二甲酸芳基酯、以及本领域技术人员已知的其它材料。

在半透过性膜（4）中将渗透装置的芯（5）与装置外部连通的预形成通路（6）可通过机械穿孔、激光穿孔、或者本领域技术人员已知的任何其它类似方法形成。虽然渗透装置（1）仅被描绘成具有单个通路（6），但本发明的装置可包括至少一个或更多个通路，这包括两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个通路。

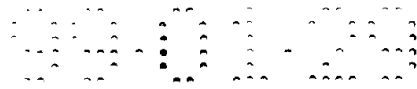
形成半透过性膜（4）的材料基本上能够使流体从使用环境透过至芯中，但基本上不能使活性物质从芯中渗出。本领域技术人员已知的许多常规材料都适用于此目的。示例性的材料是纤维素酯、纤维素醚和纤维素酯—醚。但是，在与本发明渗透装置中所需要的其它材料组合使用时，发现基本上由乙酸纤维素（CA）和聚（乙二醇）（PEG）、



特别是 PEG 400 组成的半透过性膜是优选的。该 CA 和 PEG 的具体组合可使半透过性膜具有以下性质：其使得渗透装置具有良好的芯部活性物质控释曲线，而且该膜能够在使用环境中保持其化学及物理完整性。CA：PEG 的比通常在约 50—99 重量%CA：约 50—1 重量%PEG 的范围内，更优选为约 95 重量%CA：约 5 重量%PEG。该比例可变化，以改变渗透装置的透过性并最终改变其释放曲线。其它优选的材料包括从以下组中选出的：酰化纤维素如乙酸纤维素、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素、以及它们的组合。许多合适的聚合物包括在第 199,301 号阿根廷专利以及本文引用的其它参考文献中所公开的，这些文献的内容在此并入作为参考。

本发明渗透装置的芯（5）可包括第一种活性物质和渗透剂，并可进一步包括在此讨论的许多其它物质。第一种活性物质的量可如外包衣（2）变化。通常情况下，第一种活性物质的量为未包衣芯（5）重量的 0.1—99.9%。优选范围可根据所使用的活性物质以及渗透装置的使用目的而变化。

如果将要给药的活性物质在使用环境中的溶解度是有限的，则可添加能够部分或者完全在流体中增溶的渗透有效溶质、渗透剂或 osmagents。这些渗透剂将有助于活性物质在芯中的悬浮或溶解。示例性的渗透剂包括无机和有机化合物如盐、酸、碱、螯合剂、氯化钠、氯化锂、氯化镁、硫酸镁、硫酸锂、氯化钾、亚硫酸钠、碳酸氢钙、硫酸钠、硫酸钙、乳酸钙、d-甘露糖醇、尿素、酒石酸、棉子糖、蔗糖、一水合 α -d-乳糖、葡萄糖、它们的组合以及本领域已知的其它



类似或等效物。

也可将这些渗透剂掺入在渗透装置的芯中，以控制其中的活性物质的释放。如果该活性物质仅部分或者不完全地溶解在使用环境流体中，在芯已吸液或者吸收了足够的流体并形成悬浮液的情况下，它可以悬浮液的形式释放。

本发明的渗透装置还可包括吸附剂、抗氧剂、缓冲剂、着色剂、调味剂、甜味剂、片剂抗粘剂、片剂粘合剂、片剂和胶囊稀释剂、片剂直接压缩赋形剂、片剂崩解剂、片剂助流剂、片剂润滑剂、片剂或胶囊不透明剂和/或片剂磨光剂。

在此所用的术语“吸附剂”是指能够通过物理或化学（化学吸附）方式将其它分子保持在其表面上的试剂。此等化合物包括但不限于如粉末状和经活化的碳以及本领域技术人员已知的其它材料。

在此所用术语“抗氧剂”是指能够抑制氧化反应并由此用于防止制剂被氧化过程劣化的试剂。此等化合物包括但不限于如抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯、次磷酸、单硫甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸钠、焦亚硫酸钠以及本领域技术人员已知的其它材料。

在此所用术语“缓冲剂”是指在稀释或添加酸或碱时对抗 pH 变化的化合物。此等化合物包括但不限于如偏磷酸钾、磷酸钾、无水和二水合乙酸一钠和柠檬酸一钠、以及本领域技术人员已知的其它材料。

在此所用术语“甜味剂”是指能够使制剂具有甜味的化合物。此等化合物包括但不限于如天冬糖精、葡萄糖、甘油、甘露糖醇、糖精



钠、山梨醇和蔗糖以及本领域技术人员已知的其它材料。

在此所用术语“片剂抗粘剂”是指在制造过程中防止片剂组分在压片机中粘结成团和块的试剂。此等化合物包括但不限于如硬脂酸镁、滑石、硬脂酸钙、二十二碳烷酸甘油酯、PEG、氢化植物油、矿物油、硬脂酸以及本领域技术人员已知的其它材料。

在此所用术语“片剂粘合剂”是指在片剂造粒中用于使粉末颗粒粘结在一起的物质。此等化合物包括但不限于如金合欢胶、藻酸、羧甲基纤维素钠、聚（乙烯吡咯烷酮）、可压缩糖（如 NuTab）、乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、甲基纤维素、povidone 和预明胶化淀粉以及本领域技术人员已知的其它材料。

如果需要，粘合剂也可包括在本发明渗透装置中。示例性的粘合剂包括金合欢胶、西黄蓍胶、明胶、淀粉、如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠的纤维素材料、藻酸及其盐、聚乙二醇、瓜尔胶、多糖、膨润土、糖、转化糖、poloxamers（PLURONIC F68、PLURONIC F127）、胶原、白蛋白、明胶、在非水溶剂中的纤维素、它们的组合等。其它粘合剂包括例如聚丙二醇、聚氧乙烯-聚丙烯共聚物、聚乙烯酯、聚乙烯脱水山梨醇酯、聚环氧乙烷、它们的组合以及本领域技术人员已知的其它材料。

在此所用术语“片剂和胶囊稀释剂”或“填料”是指用作填料以在制造片剂和胶囊时增加所希望的体积、流动性质以及压缩特性的惰性物质。此等化合物包括但不限于如磷酸氢钙、高岭土、乳糖、蔗糖、甘露糖醇、微晶纤维素、粉末状纤维素、沉淀碳酸钙、山梨醇、和淀

粉以及本领域技术人员已知的其它材料。

在此所用术语“片剂直接压缩赋形剂”是指直接压缩片剂时所用的化合物。此等化合物包括但不限于如磷酸氢钙（即 Ditas）以及本领域技术人员已知的其它材料。

在此所用术语“片剂助流剂”是指在片剂和胶囊制剂中降低片剂压缩中摩擦的试剂。此等化合物包括但不限于如胶体二氧化硅、玉米淀粉、滑石、硅酸钙、硅酸镁、胶体硅、硅水凝胶以及本领域技术人员已知的其它材料。

在此所用术语“片剂润滑剂”是指在片剂制剂中降低片剂压缩中摩擦的试剂。此等化合物包括但不限于如硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸、和硬脂酸锌以及本领域技术人员已知的其它材料。

在此所用术语“片剂/胶囊不透明剂”是指用于使胶囊或片剂具有包衣不透明性的化合物。该不透明剂可单独使用或者与着色剂复合使用。此等化合物包括但不限于如二氧化钛以及本领域技术人员已知的其它材料。

在此所用术语“片剂磨光剂”是指能够使包衣片剂具有诱人光泽的化合物。此等化合物包括但不限于如巴西棕榈蜡和白蜡以及本领域技术人员已知的其它材料。

在此所用术语“片剂崩解剂”是指在固体剂型中促进固体物质崩解为更易于分散或溶解之较小颗粒的化合物。示例性的崩解剂包括但不限于如玉米淀粉、马铃薯淀粉、它们的预明胶化和改性淀粉的淀粉、甜味剂、如膨润土的粘土、微晶纤维素（如 Avicel）、羧甲基纤维素钙、



纤维素 polyacrilin 钾（如 Amberlite）、藻酸盐、淀粉甘醇酸钠、如琼脂、瓜尔胶、槐籽胶、梧桐胶、果胶、西黄蓍胶的胶以及本领域技术人员已知的其它材料。

在此所用术语“着色剂”是指赋予固体（片剂）药物制剂颜色的化合物。此等化合物包括但不限于如 FD&C Red No.3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、焦糖、和氧化铁红、其它 F.D.&C.染料以及天然着色剂如葡萄皮提取物、甜菜红粉末、 β -胡萝卜素、annato、胭脂红、姜黄、红辣椒、以及本领域技术人员已知的其它材料。着色剂的量可根据需要变化。

在此所用术语“调味剂”是指用于使药物制剂具有令人愉快之味道和气味的化合物。示例性的调味剂包括合成调味油和从植物、叶、花、果实等中提取的调味香料和/或天然油、以及它们的组合。这些物质可包括肉桂油、冬青油、薄荷油、丁香油、月桂子油、茴香油、桉油、百里油、雪松油、肉豆蔻油、洋苏草油、苦杏仁油和山扁豆油。其它有用的调味剂包括香草，酸性调味油，包括柠檬、柑橘、葡萄、酸橙和葡萄柚，以及果实精油，包括苹果、梨、桃、草莓、覆盆子、樱桃、李子、菠萝、杏等。发现特别有用的调味剂包括市售的柑橘、葡萄、樱桃和口香糖调味剂以及它们的混合物。调味剂的量取决于许多因素，其中包括所希望的感觉鉴别试验效果。调味剂的量可根据本领域技术人员所希望来确定。特别优选的调味剂是葡萄和樱桃调味剂以如柑橘的酸性调味剂。

本发明的渗透装置还可使用一种或多种常规已知的表面活性剂或者共溶剂，以改善渗透装置芯或层的润湿或崩解。

本发明渗透装置中还可包括增塑剂，以改进装置包衣和芯中所用聚合物的性质和特性。在此所用术语“增塑剂”包括所有能够增塑或软化本发明所用的聚合物或者粘合剂的化合物。增塑剂应能够降低聚合物或者粘合剂的熔点或者玻璃转化温度（软化点温度）。增塑剂，如低分子量 PEG，通常能够增宽所包括聚合物的平均分子量，由此降低其玻璃转化温度或者软化点。增塑剂通常还可降低聚合物的粘度。增塑剂可赋予本发明渗透装置一些特别有利的物理性质。

可用于本发明中的增塑剂可包括但不限于如低分子量聚合物、寡聚物、共聚物、油、小的有机分子、具有脂族羟基的低分子量多元醇、酯型增塑剂、乙二醇醚、聚（丙二醇）、多嵌段聚合物、单嵌段聚合物、低分子量聚（乙二醇）、柠檬酸酯型增塑剂、甘油三乙酸酯、丙二醇和甘油。所述增塑剂还可包括乙二醇、1, 2-丁二醇、2, 3-丁二醇、苯代乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、四乙二醇和其它聚（乙二醇）化合物、单丙二醇单异丙基醚、丙二醇单乙基醚、乙二醇单乙基醚、二乙二醇单乙基醚、乳酸山梨醇酯、乳酸乙酯、乳酸丁酯、甘醇酸乙酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸乙酰基三丁基酯、柠檬酸三乙基酯、柠檬酸乙酰基三乙基酯、柠檬酸三丁基酯和甘醇酸烯丙基酯。所有这些增塑剂都可市售得到，如 Aldrich 或 Sigma Chemical Co.。在本发明的范围内，也可在本发明的组合物中组合使用这些增塑剂。PEG 基的增塑剂可市售得到，或者由各种方法制造，如 Poly(ethylene glyco) Chemistry:



Biotechnical and Biomedical Applications (J.M. Harris 编辑, Plenum Press, NY) 中所公开的, 该文献的内容在此引入作为参考。

本发明的渗透装置还可包括油, 例如固定油, 如花生油、芝麻油、棉子油、玉米油和橄榄油; 脂肪酸, 如油酸、硬脂酸和 isotearic acid; 以及脂肪酸酯, 如油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、脂肪酸甘油酯和乙酰化脂肪酸甘油酯。它还可与醇混合, 如乙醇、异丙醇、十六烷醇、甘油和丙二醇; 与甘油缩酮混合, 如 2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-一甲醇; 与醚混合, 如聚(乙二醇) 450; 与石油烃混合, 如矿物油和凡士林; 与水混合, 或者与上述物质的混合物混合; 添加或不添加药理学适用的表面活性剂、悬浮剂或乳化剂。

可使用皂和合成洗涤剂作为表面活性剂以及作为洗涤组合物的载体。合适的皂包括脂肪酸碱金属、铵、和三乙醇胺盐。合适的洗涤剂包括阳离子洗涤剂, 如二甲基二烷基卤化铵、烷基卤化吡啶 翁、和烷基胺乙酸盐; 阴离子洗涤剂, 如烷基、芳基和烯烴磺酸盐, 烷基、烯烴、醚和单甘油酰硫酸盐和磺基琥珀酸盐; 非离子性洗涤剂, 如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇酰胺、和聚(氧乙烯)-嵌-聚(氧丙烯) 共聚物; 和两性洗涤剂, 如 β -氨基丙酸烷基酯和 2-烷基咪唑啉季铵盐; 以及它们的混合物。

除以上成分外, 在本发明的组合物中还可添加各种其它成分, 以使活性物质的释放曲线最佳。这些成分包括但不限于甘油单硬脂酸酯、尼龙、乙酸丁酸纤维素、d, l-聚(乳酸)、1, 6-己二胺、二乙烯三胺、淀粉、衍生淀粉、乙酰单甘油酯、明胶凝聚层、聚(苯乙烯-马



来酸) 共聚物、糖基蜡 (glycowax)、蓖麻蜡、十八烷醇、甘油棕榈酰硬脂酸酯、聚(乙烯)、聚(乙烯乙酸酯)、聚(氯乙烯)、1, 3-丁二烯-乙二醇二异丁烯酸酯、乙二醇-二异丁烯酸酯和甲基丙烯酸水凝胶。

应理解的是, 药剂领域中所使用的化合物通常具有各种的作用或目的。因此, 如果在此所述的化合物仅被提到一次或者用于限定一个或多个术语, 该化合物的目的或者作用不应仅限于所述的目的或作用。

活性物质包括可对动物或人产生全身或局部作用的生理活性物质或者药理活性物质。该活性物质还包括杀虫剂、除草剂、杀昆虫剂、抗氧化剂、植物生长促进剂、不孕剂、催化剂、化学试剂、食品、营养物质、化妆品、维生素、不孕抑制剂、生育促进剂、微生物、调味剂、甜味剂、清洁剂以及其它用于药用、兽用、园艺、家庭、食品、烹调、农业、化妆品、工业、清洁、糖果和调味应用中的化合物。活性物质的存在形式可为其中性物、离子、盐、碱、酸、天然物、合成物、非对映异构体、异构体、对映体、消旋体、水合物、螯合物、衍生物、类似物或其它常规形式。

可配制在本发明渗透装置中的治疗用化合物还包括抗菌剂、抗阻胺药和减充血剂、抗炎药、抗寄生物药、抗病毒药、局部麻醉药、抗真菌药、杀变形虫剂或杀毛滴虫药、镇痛药、抗关节炎药、止喘药、抗凝剂、抗惊厥药、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗肿瘤药、抗紧张剂、安定药、抗高血压药、肌肉松弛剂、抑制剂、安眠药、镇静药、精神赋活药、安神药、抗癫痫药、抗帕金森氏症药、肌肉收缩剂、抗微生物



物药、抗疟药、激素、避孕药、拟交感神经剂、利尿剂、降血糖药、眼用药、电解质、诊断试剂和心血管药。

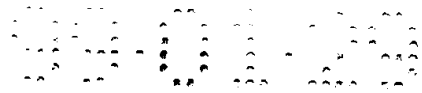
抗菌剂的代表性物质是 β -内酰胺抗生素、四环素类抗生素、氯霉素、新霉素、短杆菌肽、杆菌肽、磺胺类抗生素、氨基糖甙类抗生素、妥布霉素、呋喃西林、萘啶酸、青霉素、四环素、土霉素、金霉素、红霉素、头孢菌素类抗生素和类似物以及氟脲丙氨酸/戊胺唑酮复合抗菌剂。抗菌剂的其它例子包括水溶性差的 pyridone-羧酸型药物，如 benfloxacin、萘啶酸、enoxacin、氧氟沙星、氨氟沙星、氟甲喹、tosfloxacin、吡咯酸、吡哌酸、二恶喹酮酸、恶喹酸、恶喹酸、诺氟沙星、环丙氟哌酸、培氟沙星、洛美沙星、恩氟沙星、danofloxacin、binfloxacin、sarafloxacin、ibafloxacin、二氟沙星以及它们的盐。

抗寄生虫药的代表性化合物是异阿凡曼菌素、苄酚宁、羟基萘甲酸盐、二氯苯和氨苯砒。代表性抗疟化合物是 4-氨基喹啉、8-氨基喹啉和乙胺嘧啶。

代表性抗病毒化合物是无环鸟苷和干扰素。

抗炎药物的代表性化合物是可的松、氢化可的送、倍他米松、地塞米松、氟考龙、强的松龙、保泰松、去炎松、苏灵大和其盐及相应的硫化物、吲哚美辛、水杨酰胺、甲氧萘丙酸、秋水仙素、苯氧苯丙酸、双氯高灭酸、吲哚洛芬、地塞米松、别嘌醇、羟基保泰松、丙磺舒和水杨酰胺钠。

代表性镇痛药物是二氟苯水杨酸、阿司匹林、布洛芬、profen 型化合物、吗啡、可待因、度冷丁、烯丙吗啡或对乙酰氨基酚。



代表性抗阻胺药和减充血剂是 perilamine、右扑尔敏、甲氰咪胍、四氢萘啉、氯雷他定、和安他啉。

代表性的止喘药是茶碱、伪麻黄碱、麻黄碱、氯地米松二丙酸盐和肾上腺素。

代表性的抗凝剂是肝素、双香豆素、和华法令。

代表性的精神赋活药是 isocoboxazid、烟肼酰胺、苯乙肼、丙咪嗪、反苯环丙胺、和 parglyene。

代表性的抗惊厥药是苯妥英、扑痫酮、enitabas、苯妥英、ethltion、苯丁酰胺、乙琥胺和安定。

代表性的抗抑郁药是阿米替林、氯氮草、奋乃静、普罗替林、丙咪嗪、和多塞平。

代表性的抗糖尿病药是胰岛素、生长激素抑制因子及其类似物、甲磺丁脲、甲磺氮草脲、氯磺丙脲、低精蛋白胰岛素、精蛋白锌胰岛素混悬液、球蛋白锌胰岛素、结晶性胰岛素锌混悬液和醋磺环己脲。

代表性抗肿瘤药是阿霉素、氟尿嘧啶、氨甲蝶呤、nechlorethamine、尿嘧啶氮芥、5-氟尿嘧啶、6-6-硫鸟嘌呤和丙卡巴肼天冬酰胺酶。

代表性的甾体药物是强的松龙、可的松、氢化可的松和去炎松；雄性激素甾体如甲睾酮和氟甲睾酮；雌性激素甾体如 17β -雌二醇、 α -雌二醇、雌三醇、 α -雌二醇 3 苯甲酸酯和 17-乙炔雌二醇-3-甲基醚；孕激素甾体如孕酮、19-去甲-孕-4 烯-3, 20-二酮、17-羟基-19-去甲-17- α -孕-5(10)-烯-20-炔-3-酮、17- α -乙炔-17-羟基-5(10)-雌烯-3-酮、和 9β , 10α -孕-4,



6-二烯-3, 20-二酮。

代表性的抗紧张剂是甲哌氯丙嗪、碳酸锂、柠檬酸锂、甲硫哒嗪、吗啉吡酮、氟奋乃静、三氟拉嗪、奋乃静、阿米替林和三氟丙嗪。

代表性的安眠药和镇静药是戊巴比妥钠、苯巴比妥、司可巴比妥、硫喷妥、杂环类安眠药、二羟哌啶、戊二酰亚胺、二乙基异戊酰胺、 α -溴异戊酰脲、尿烷、二硫烷以及它们的混合物。

代表性的抗高血压药是螺内酯、甲基多巴、胍屈嗪、可乐定、氯噻嗪、去甲氧利血平、噻马洛尔、普萘洛尔、美托洛尔、哌唑嗪盐酸盐、甲基多巴 (L- β -3, 4-二羟基苯丙氨酸)、 α -甲基多巴盐酸盐二水合物的新戊酰氧基乙基醚和利血平。

代表性的安神药是氯丙嗪、丙嗪、氟奋乃静、利血平、去甲氧利血平、甲丙氨酯、以及苯并二氮草类如氯氮草。

代表性的抗痉挛剂和肌肉收缩药是阿托品、东莨菪碱、甲东莨菪碱、羟苯乙胺、罂粟碱以及前列腺素如 PGE₁、PGE₂、PGF_{1 α} 、PFG_{2 α} 和 PGA。

代表性的局部麻醉药是苯佐卡因、普鲁卡因、利多卡因、maepaine、哌罗卡因、丁卡因和地布卡因。

代表性的肌肉松弛剂和抗帕金森氏症药是氯化琥珀酰胆碱、danbrolene、胺苯环庚烯、氨甲酸愈甘醚酯、安定、甲酚甘油醚、美索巴莫、苯海索和双环哌丙醇。

代表性的拟交感神经剂是肾上腺素、苯丙胺、麻黄碱和去甲肾上腺素。



代表性的心血管药是普鲁卡因胺、普鲁卡因胺盐酸盐、亚硝酸异戊酯、硝酸甘油、潘生丁、硝酸钠和甘露糖醇硝酸酯。

代表性的利尿剂是 chlorathiazide、乙酰唑胺、甲醋唑胺和氟噻嗪。

代表性的 β - 阻断剂是吲哚洛尔、普萘洛尔、普拉洛尔、美托洛尔、氧烯洛尔、噻吗洛尔、阿替洛尔、阿普洛尔、和醋丁洛尔。

代表性的营养剂是抗坏血酸、烟酸、烟酰胺、叶酸、胆碱、生物素、泛酸、和维生素 B₁₂、基本氨基酸、基本脂肪。

代表性的眼用药是匹鲁卡品、匹鲁卡品盐如匹鲁卡品硝酸盐、匹鲁卡品盐酸盐、dichlophenamide、阿托品、阿托品硫酸盐、东莨菪碱和水杨酸毒扁豆碱。

代表性的电解质是葡萄糖酸钙、乳酸钙、氯化钾、硫酸钾、氯化钠、氟化钾、乳酸铁、葡萄糖酸铁、硫酸铁、富马酸铁和乳酸钠。

具有 α - 肾上腺素能受体作用的代表性药物是盐酸可乐定。

本发明渗透装置中包括的治疗性化合物可以其药物学上可接受的盐配入。在此所用术语“药物学上可接受的盐”是指所述化合物的衍生物，其中，治疗性化合物通过形成其酸或碱的盐而被改性。药物学上可接受的盐的例子包括但不限于碱残基如胺的无机或有机酸盐；酸残基如羧酸的碱金属或有机盐；等等。药物学上可接受的盐包括母体化合物与例如非毒性无机或有机酸形成的常规非毒性盐或者季铵盐。例如，此等常规非毒性盐包括由无机酸衍生的盐，如盐酸、氢溴酸、硫酸、磺酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等；以及由有机酸制成的盐，如氨基酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、甘醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒



石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、草酸、羟乙磺酸等。本发明的药理学上可接受的盐通过常规化学法由包括碱基或酸基的母体治疗性化合物合成。合适的盐可参考 Remington' s Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 第 1418 页。该文献的内容在此引入作为参考。

在此所用短语“药理学上可接受的”是指在合理的医学判断范围中, 用合理的利益/风险比计算, 适用于与人和动物的组织相接触, 但不会产生过度的毒性、刺激、过敏反应、或其它问题或并发症的那些化合物、材料、组合物、和/或剂型。

如以上所述, 术语“维生素”是指饮食中必须的痕量有机物质。对于本发明, 术语维生素包括但不限于维生素 B1、维生素 B2、烟酸、泛酸、维生素 B6、生物素、叶酸、维生素 B12、硫辛酸、抗坏血酸、维生素 A、维生素 D、维生素 E 和维生素 K。术语维生素还包括其辅酶。辅酶为维生素的专一化学形式, 其包括硫胺焦磷酸素 (TPP)、黄素单核苷酸 (FMN)、黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADP)、辅酶 A (CoA)、磷酸吡哆醛、生物胞素、四氢叶酸、辅酶 B12、脂酰赖氨酸 (lipoyllysine)、11-cis-视黄醛、和 1, 25-二羟基维生素 D3。术语维生素还包括胆碱、肉碱、以及 α 、 β 、和 γ -胡萝卜素。

如以上所述, 术语“矿物质”是指人饮食中所需要的无机物质、



中。可以想象的是，在制备合适的经鼻给药的制剂时，需要生物利用度增强剂如醇或其它化合物，以增强治疗性化合物由药物制剂向鼻粘膜中的渗透。

在口服、经颊和舌下给药时，渗透装置可为胶囊、片剂、混悬剂、附聚物、颗粒或粉末等剂型。直肠给药时，该渗透装置可被包括在栓剂、软膏、灌肠剂、片剂或乳膏剂中，用于向肠道、乙状结肠和/或直肠释放治疗性化合物。

在此所用术语“单元剂量剂型”是指包含一定量治疗性化合物的渗透装置，所述量是指一个或多个预定单元作为单次治疗给药剂量来提供。

本发明的渗透装置可根据在此所公开的方法或本领域已知的方法来制备。例如，一种方法是，将活性物质和包括芯的赋形剂混合成固体、半固体或凝胶形式，然后湿润，并由特定的筛网中过筛，得到未包衣的芯。然后在干燥器中将该未包衣的芯干燥，再例如通过冲压将其压缩。经压缩但未包衣的芯（5）用包括半透过性膜（4）的合适材料的溶液包衣。接着，例如通过激光装置在包围各芯的半透过性膜（4）上穿孔。然后用如上所述的聚合物悬浮液包衣所述经包衣和穿孔的芯，以阻断通路并形成聚合物包衣（3）。最后，涂敷包含活性物质的外包衣（2）。

如果需要，本发明的渗透装置可按本领域的常规作法用成品包衣（8）（如虚线所示）来包衣，以提供所希望的光泽、颜色、味道或其它美观特性。制备该成品包衣的合适材料在本领域中是已知的，并可



在许多本说明书提到的文献中查到。

以下实施例不应被认为是穷尽性的，而只是对本发明许多实施方案的描述。在此所描述的方法可用于制备根据本发明的渗透装置。

实施例 1

在一筒中混合茶碱单乙醇胺(2.0 kg)、甘露糖醇(0.173 kg)、Kollidon 90TM (0.075 kg)、Povidone (0.150 kg) 和胶体二氧化硅 (0.005 kg)。使所得混合物由 40 目 U.S.P.筛网中过筛。然后加入包含 Kollidon 90 (0.025 kg)、聚乙二醇 1500 (0.1 kg) 和去离子水 (0.18 L) 的溶液，并同时搅拌，直至达到所希望的均匀度。使所得的湿混合物由 10 目筛网中过筛，将所得颗粒放置在托盘上，然后在 $45 \pm 2^\circ\text{C}$ 的加热炉中干燥 12 小时。使经干燥的颗粒由 20 目筛网中过筛，放入粉末混合器中或者双层聚乙烯袋中。预先使胶体二氧化硅 (0.0075 kg) 和硬脂酸镁 (0.015 kg) 的混合物由 50 目筛网中过筛，然后添加至所述经干燥的颗粒中。用 11 mm 直径的冲头压缩该混合物，形成示例性渗透装置的部分芯。

将所述部分芯用 22% Kollidon VA64TM 和 88%滑石在异丙醇中的悬浮液包衣，芯重量增加 20 mg，由此形成完整的芯，然后用包含 95% 乙酸钠纤维素、5%的聚乙二醇 400 之 80%二氯甲烷和 20%甲醇的溶液包衣，形成约 62 mg 的半透过性膜包衣的芯。

经包衣芯的半透过性膜然后用常规的激光装置穿孔，形成分别具有至少一个由相应半透过性膜中贯穿的通路。

经穿孔的芯然后用包括 Kollidon VA64 (19.56%，聚乙烯吡咯烷酮

一 乙烯乙酸酯共聚物)、二氧化钛 (16.59%)、滑石 (62.2%) 和 Punzo 4R Aluminum Lake (1.66%) 的异丙醇悬浮液包衣, 形成用本发明聚合物包衣包衣的芯。

涂敷包括茶碱单乙醇胺 (73.60%)、胶体二氧化硅 (3.70%)、CL-M Kollidon(7.40%)、聚乙二醇 6000(2.04%)、羟丙基甲基纤维素(10.46%)、聚乙二醇 400 (1.40%) 和 Tween 20 (1.40%) 的 75% 二氯甲烷和 25% 乙醇 (96%, 水中) 悬浮液, 由此在刚形成的经包衣的芯上包衣包含药物的外包衣。

如下涂敷包围所述含药物的外包衣的成品包衣。用包括羟丙基甲基纤维素 60 (11%)、聚乙二醇 6000 (17.3%) 和二氧化钛 (22.59%) 的 50% 二氯甲烷和 50% 乙醇 (96%, 水中) 悬浮液包衣刚形成的渗透装置。

在适当的喷雾装置中涂敷上述溶液和悬浮液。在完成各包衣后, 将渗透装置放置在具有强制气流循环的加热器中 12 小时, 以干燥包衣。

实施例 2

在实验室混合器中混合 D-伪麻黄碱 (2400 g)、氯化钠 (810 g)、微晶纤维素 (360.0 g) 和聚 (乙烯吡咯烷酮) (500 g)。将所得混合物由 40 目筛网中过筛, 然后加入包含聚乙二醇 400 (10.7%) 的乙醇 (96%, 水中) 溶液并捏合。使所得湿产物由 8 目筛网中过筛, 在 45°C 的加热炉中干燥 12 小时。在该干燥颗粒中加入预先由 50 目筛网中过筛的胶体二氧化硅 (25.0 g) 和硬脂酸镁 (75.0 g) 的混合物。所得颗粒

状混合物在具有 10 mm 直径冲头的压缩机中压缩，由此形成未包衣的芯。

用包含乙酸纤维素（95%）和聚乙二醇 400（5%）的二氯甲烷（80%）和甲醇（20%）溶液包衣所得的未包衣芯，由此形成半透过性膜包衣的芯。

用激光装置在各芯的半透过性膜包衣中穿孔，形成至少一个贯穿半透过性包衣的通路。

经穿孔的芯然后用包括 Kollidon VA64（19.56%，聚乙烯吡咯烷酮—乙烯乙酸酯共聚物）、二氧化钛（16.59%）、滑石（62.2%）和 Punzo 4R Aluminum Lake（1.66%）的异丙醇悬浮液包衣，形成用本发明聚合物包衣包衣的芯。

如下用颗粒通过压缩使经包衣并具有封闭通路的芯经受包衣处理。在实验室混合器—捏合机中，混合氯雷他定（80 g）、一水合乳糖（1516.0 g）、微晶纤维素（1600 g）、玉米淀粉（400 g）。使该湿混合物由 40 目筛网中过筛，然后与包含 Povidone（41.18%）、聚乙二醇 4000（47.06%）和聚乙二醇 400（11.16%）的去离子水溶液一起捏合。使该湿混合物由 10 目筛网中过筛，并在 45℃ 的加热炉中干燥 12 小时。使经干燥的颗粒由 20 目筛网中过筛，然后与预先制备的胶体二氧化硅（16.0 g）和硬脂酸镁（48.0 g）的混合物混合，使最终混合物由 50 目筛网中过筛，形成颗粒。如上所述，通过压缩在经包衣的芯上涂敷所得的颗粒。这些颗粒渗透装置具有 14 mm 的外径，并包含 10 mm 外径的渗透芯。

最后，用包括羟丙基甲基纤维素（60.27%）、聚乙二醇（17.18%）和二氧化钛（22.55%）的二氯甲烷（50%）和乙醇（50%）（96%，水中）悬浮液包衣渗透装置，由此形成成品包衣。

实施例 3

在实验室混合器—捏合机中混合雷尼替丁盐酸盐（2400 g）、微晶纤维素（810.0 g）和胶体二氧化硅（4.0 g）。将所得混合物由不锈钢 40 目筛网中过筛，然后与 30%Povidone 乙醇溶液捏合。使所得湿产物由 8 目筛网中过筛，在 40℃的加热炉中干燥 12 小时，形成颗粒，该颗粒通过 20 目筛网进行筛选。所述颗粒与预先由 50 目筛网中过筛的胶体二氧化硅（10.0 g）和硬脂酸镁（90.0 g）的混合物混合。最终混合物在具有 10 mm 直径冲头的压缩机中压缩，由此形成未包衣的芯。

用 95% 醋酸纤维素和 5% 聚乙二醇 400 在 80% 二氯甲烷和 20% 甲醇混合物中的溶液包衣所得的未包衣芯。将经包衣的芯放置在 45℃ 的加热器中 12 小时，并最终如上所述将各半透过性膜激光穿孔。

经穿孔的芯然后用包括 Kollidon VA64（19.56%，聚乙烯吡咯烷酮—乙烯乙酸酯共聚物）、二氧化钛（16.59%）、滑石（62.2%）和 Punzo 4R Aluminum Lake（1.66%）的异丙醇悬浮液包衣，形成用本发明聚合物包衣包衣的芯。

如下以预先制得的颗粒使经包衣并具有封闭通路的芯经受压缩包衣处理。在实验室混合器中，混合雷尼替丁盐酸盐（557.2 g）和微晶纤维素（1993.3 g）。使该混合物由 40 目筛网中过筛，然后与 12.5% 聚

(甲基丙烯酸) 铵的异丙醇溶液一起捏合。使该湿混合物由 8 目筛网中过筛，并在 40℃ 的加热器中干燥 12 小时。使经干燥的颗粒由 20 目筛网中过筛。在单独的实验室混合器中，混合一水合西沙必利 (207.7 g)、Povidone (300 g) 和微晶纤维素 (1373.3 g)。该混合物由不锈钢 40 目筛网中过筛，然后与聚乙二醇 6000 (34.73%) 和聚乙二醇 400 (6.95%) 的去离子水溶液捏合。该湿混合物由 8 目筛网中过筛，然后在 40℃ 的加热器中干燥 12 小时。干燥后，由 20 目筛网中过筛。

将刚形成的两种颗粒混合在一起，然后在实验室粉末混合器中与羧甲基纤维素钠 (105.4 g)、胶体二氧化硅 (33.7 g) 和硬脂酸镁 (75.3 g) 的混合物混合。如上所述，通过压缩在经包衣的芯上涂敷所得的颗粒混合物。这些所得的渗透装置具有 14 mm 的外径，并包含经包衣、穿孔并被封闭的芯。

最后，用包括羟丙基甲基纤维素 (60.27%)、聚乙二醇 (17.18%) 和二氧化钛 (22.55%) 的二氯甲烷 (50%) 和乙醇 (50%) (96%，水中) 悬浮液包衣渗透装置，由此形成成品包衣。

实施例 4

在实验室混合器中混合 D-伪麻黄碱 (2400.0 g)、氯化钠 (810.02 g)、微晶纤维素 (1335.0 g) 和聚(乙烯吡咯烷酮) (400.0 g)。将所得混合物由 40 目筛网中过筛，然后与包含聚(乙烯吡咯烷酮) (30%) 的乙醇 (96%，水中) 溶液捏合。使所得湿产物由 10 目筛网中过筛，在 45℃ 的加热炉中干燥 5 小时。在该干燥颗粒中加入预先由 50 目筛网

中过筛的胶体二氧化硅 (29.97 g) 和硬脂酸镁 (75.0 g) 的混合物。所得颗粒状混合物在具有 10 mm 直径冲头的压缩机中压缩, 由此形成未包衣的芯。

用乙酸纤维素 (95%) 和聚乙二醇 400 (5%) 在二氯甲烷 (80%) 和甲醇 (20%) 混合物中的溶液包衣所得的未包衣芯, 由此形成半透过性膜包衣的芯。

用激光装置在各芯的半透过性膜包衣中穿孔, 形成至少一个贯穿半透过性包衣的通路。

经穿孔的芯然后用包括 Copolyvidone (19.56%, 聚乙烯吡咯烷酮)、二氧化钛 (16.59%)、滑石 (62.2%) 和 Punzo 4R Aluminum Lacquer (1.66%) 的异丙醇 (25%) 悬浮液包衣, 以形成用本发明聚合物包衣包衣并具有封闭通路的芯。

经包衣并具有封闭通路的芯用包含阿司咪唑 (52.00%)、胶体二氧化硅 (2.65%)、Crospovidone (15.63%)、PEG 6000 (1.63%)、Copolyvidone (25.95%)、多乙氧基醚 20 (1.06%) 和 PEG 400 (1.06%) 的异丙醇 (4%) 悬浮液包衣。

最后, 将羟丙基甲基纤维素 (60.27%)、聚乙二醇 6000 (17.18%)、二氧化钛 (21.50%)、铝漆颜料 (1.05%) 在 50% 二氯甲烷和 50% 乙醇 (96%, 水中) 之混合物中的悬浮液喷涂在所述芯上, 由此形成成品包衣; 然后干燥该成品包衣。

实施例 5

在实验室混合器-捏合机中混合地尔硫卓苹果酸盐 (364.9 g)、无水葡萄糖 (255.93 g) 和胶体二氧化硅 (6.0 g)。将所得混合物由 40 目筛网中过筛, 然后加入 Povidone (34.2%) 的乙醇 (96%, 水中) 和 PEG 400 (0.57%) 溶液并捏合。使所得湿产物由 10 目筛网中过筛, 在 40 °C 的加热炉中干燥 3 小时。在该干燥颗粒中加入预先由 50 目筛网中过筛的胶体二氧化硅 (9.0 g) 和硬脂酸镁 (6.84 g) 的混合物。所得颗粒状混合物在具有 9 mm 直径冲头的压缩机中压缩, 由此形成 336 mg 重未包衣的芯。

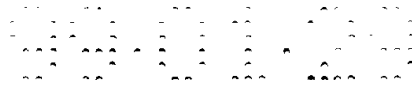
用乙酸纤维素 (95%) 和聚乙二醇 400 (5%) 在二氯甲烷 (80%) 和甲醇 (20%) 混合物中的溶液包衣所得的未包衣芯, 由此形成半透过性膜包衣的芯, 每个芯的包衣重量为 24.8 mg。

用激光装置在各芯的半透过性膜包衣中穿孔, 形成至少一个贯穿半透过性包衣的通路。

经穿孔的芯然后用 Copolyvidone (30.00%)、羟丙基甲基纤维素 (37.00%)、PEG 6000 (10.50%)、二氧化钛 (18.50%)、和喹啉铝漆黄 (Yellow of quinoline aluminum lacquer) (4.00%) 在二氯甲烷 (75%) 和乙醇 96° (25%) 的混合物中的 5.2% 浓度有色悬浮液包衣, 由此封闭通路。

实施例 6

根据实施例 5 中至穿孔步骤的步骤制备渗透装置。该经穿孔的芯



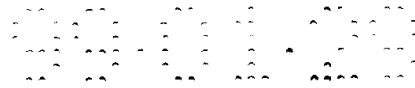
用上述有色悬浮液涂敷，然后再用以下 4.6%浓度的悬浮液包衣：在二氯甲烷（50%）和乙醇 96°（50%）中的依那普利马来酸盐（40.97%）（5.0 mg/片）、胶体二氧化硅（2.10%）、Crospovidone（12.29%）、Copolividone（20.45%）、多乙氧基醚 20（0.82%）、PEG 6000（17.20%）、二氧化钛（18.50%）。

实施例 7

在实验室混合器中混合奥昔布宁盐酸盐（154.5 g）、甘露糖醇（2660.5 g）、无水葡萄糖（400.0 g）和 Povidone（250.0 g）。将所得混合物与包含聚乙二醇 400（3.04%）和 PEG 6000（13.04%）的醇溶液捏合。使所得湿产物由 10 目筛网中过筛，在 45℃的加热炉中干燥 5 小时。在该干燥颗粒中加入预先由 50 目筛网中过筛的胶体二氧化硅（80.0 g）和硬脂酸镁（40.0 g）的混合物。所得颗粒状混合物在具有 9.25 mm 直径冲头的压缩机中压缩，由此形成 380 mg 重未包衣的芯。

用乙酸纤维素（95%）和聚乙二醇 400（5%）在二氯甲烷（80%）和甲醇（20%）混合物中的 5%浓度溶液包衣所得的未包衣芯，由此形成半透过性膜包衣的芯，每个芯的包衣重量为 30 mg。用激光装置在各芯的半透过性膜包衣中穿孔，形成至少一个贯穿半透过性包衣的通路。经穿孔的芯然后用以下 6%浓度的有色悬浮液包衣，封闭所述通路，所述悬浮液包括在异丙醇中的 Copolyvidone（19.50%）、二氧化钛（17.50%）、Ponceau 4R aluminum lake（0.50%）和滑石（62.50%）。

最后，将以下悬浮液喷涂在所述包衣芯上，由此形成成品包衣，



所述悬浮液包括在二氯甲烷（75%）和 50% 甲醇（25%）之混合物中的羟丙基甲基纤维素（60.25%）、PEG 6000（17.2%）和二氧化钛（22.55%），产生 5.13% 的固体浓度。

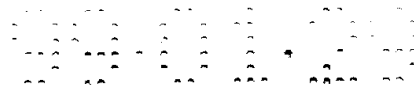
实施例 8

在实验室混合器—捏合机中混合西沙必利（83.08 g）、微晶纤维素（100.12 g）、氯化钠（150.0 g）、PEO（180.0 g）、羟丙基甲基纤维素（12.40 g）和 Povidone（63.0 g）。将所得混合物由 40 目筛网中过筛。该混合物与多乙氧基醚 20（3.40%）的醇溶液捏合。使所得湿混合物由 10 目筛网中过筛，并在 40℃ 的加热炉中干燥 3.5 小时。经干燥的颗粒由 20 目筛网中过筛。在该干燥颗粒中加入预先由 50 目筛网中过筛的胶体二氧化硅（3.0 g）和硬脂酸镁（5.0 g）的混合物。所得颗粒状混合物在具有 9.25 mm 直径冲头的压缩机中压缩，由此形成各 300 mg 重未包衣的芯。

用乙酸纤维素（95%）和聚乙二醇 400（5%）在二氯甲烷（80%）和甲醇（20%）之混合物中的 5% 浓度溶液包衣所得的未包衣芯，由此形成半透过性膜包衣的芯，每个芯的包衣重为 36 mg。

用激光装置在各芯的半透过性膜包衣中穿孔，形成至少一个贯穿半透过性包衣的通路。

经穿孔的芯然后用以下 5.2% 浓度的有色悬浮液包衣，封闭所述通路，所述悬浮液包括在二氯甲烷（75%）和乙醇 96⁰（25%）的混合物中的 Copolyvidone（30.00%）、羟丙基甲基纤维素（37.00%）、聚乙二



醇 6000 (10.50%)、二氧化钛 (18.50%)、和喹啉铝漆黄 (4.00%)。

最后，将以下 4.65%浓度的悬浮液喷涂在所述芯上，由此形成成品包衣，所述悬浮液包括在二氯甲烷 (50%) 和甲醇 (96%，水中) (50%) 之混合物中的羟丙基甲基纤维素 (60.27%)、PEG 6000 (17.20%)、二氧化钛 (22.20%) 和铝漆颜料 (0.37%)。

以上为本发明具体实施方案的详细描述。应认识到，在本发明的范围内还可对所公开的实施方案进行改进，而且本领域技术人员可进行一些明显的修改。本发明的全部范围设定在以下权利要求书及其等同物的范围内。因此，权利要求书和说明书不应被解释成缩小题述发明的保护范围。

说明书附图

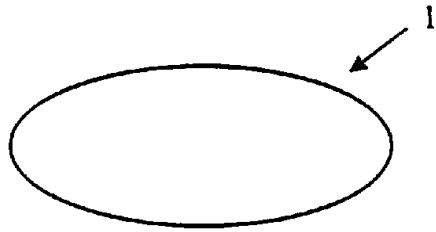


图 1

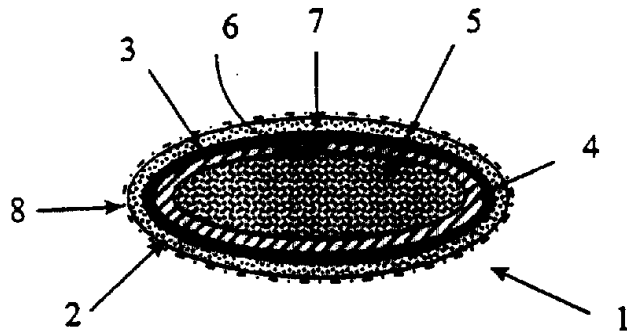


图 2