



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410092937.2

[43] 公开日 2005年7月13日

[11] 公开号 CN 1636552A

[22] 申请日 1997.11.12

[21] 申请号 200410092937.2

分案原申请号 97199014.X

[30] 优先权

[32] 1996.11.25 [33] US [31] 60/031,741

[32] 1997.11.10 [33] US [31] 08/967,606

[71] 申请人 阿尔萨公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 L·G·哈米尔 A·D·奥尔

J·D·赖特 A·拉姆

P·希瓦那德

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

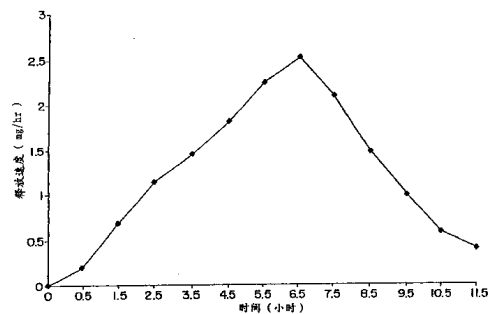
代理人 赵艳华

权利要求书2页 说明书27页 附图3页

[54] 发明名称 递增剂量的剂型

[57] 摘要

公开了一种剂型和方法，用于给病人送递随时间呈递增量的药物。



1. 一种给患者施用一定剂量药物的渗透片剂，其中该渗透片剂包括：
 - (a) 第一层，其邻接片剂出口以保证片剂送递药物，其包含240ng~700mg 药物，该药物选自苯丙胺、右旋苯丙胺、去氧麻黄碱、哌醋甲酯、外消旋哌醋甲酯、哌醋烷基酯、哌醋乙酯、苏哌醋甲酯、苯异丙胺和匹莫林以及其药物上可接受的盐；
 - (b) 第二层，其移动或推动第一药物层通过该片剂的出口，包含100ng-400mg 的亲水性可膨胀的聚合物；
 - (c) 包围第一层和第二层的壁，该壁包括半透性组合物；
 - (d) 该壁中的出口，其与第一层互通以送递药物；并且其中该片剂长度大于其宽度或厚度，所述百分比的渗透聚合物或者渗透聚合物与渗透剂的组合物，结合片剂的尺寸，使得该片剂以递增速度释放药物。
2. 权利要求1的渗透片剂，其中含药物的外覆层处于该壁的外表面。
3. 权利要求1的渗透片剂，其中药物上可接受的盐选自：盐酸盐、氢溴酸盐、富马酸盐、磷酸盐、硫酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、巴莫酸盐、马来酸盐、抗坏血酸盐、葡糖酸盐、天冬氨酸盐和水杨酸盐。
4. 权利要求1的渗透片剂，其中该渗透片剂吸取患者的流体并施给该剂量的药物。
5. 权利要求1的渗透片剂，其中第一层包括数均分子量为25,000~1,000,000的聚环氧烷。
6. 权利要求1的渗透片剂，其中第一层包括数均分子量为7,500~1,000,000的羧基乙烯基聚合物。
7. 权利要求1的渗透片剂，其中第一层包括分子量为10,000~700,000的羧烷基纤维素。
8. 权利要求1的渗透片剂，其中第二层包括数均分子量为2,500,000~10,000,000的聚环氧烷。

9. 权利要求 1 的渗透片剂，其中第二层包括数均分子量为 1,750,000 ~ 10,000,000 的羧烷基纤维素。

10. 权利要求 1 的渗透片剂，其中第一层和第二层包括羟丙基烷基纤维素。

11. 权利要求 1 的渗透片剂，其中第一层和第二层包括羟烷基纤维素。

12. 权利要求 1 的渗透片剂，其中第一层和第二层包括聚环氧烷，并且第二层中的聚环氧烷具有更高的数均分子量。

13. 权利要求 1 的渗透片剂，其中第一层和第二层包括羧烷基纤维素，并且第二层中的羧烷基纤维素具有更高的分子量。

递增剂量的剂型

本申请是1997年11月12日申请的中国发明专利申请97199014.X(发明名称:递增剂量的剂型)的分案申请。

本发明涉及送递递增剂量的药物的剂型。本发明进一步涉及在长时间内送递单位时间递增剂量的药物的剂型以提供连续的有效治疗。本发明还涉及一种新的长剂型,它的纵向尺寸大于它的径向尺寸,用于在持久的治疗期内送递递增剂量的药物。本发明进一步涉及一种方法,该方法用于为了已知的治疗目的从本发明提供的剂型呈递增剂量送递一定剂量的药物。

长久以来,从古至今,所有社会中的药学和医学都应用药物作为化学治疗剂,癌化学治疗剂,抗病毒治疗剂,用于治疗神经病,作为免疫抑制药,用于解除疼痛,用于控制情绪、思想、感觉、行为、心理人格和获得药理益处。这些治疗中应用的代表性药物有止痛药、抗癌剂、细胞保护剂、血管调节剂、阿片样物质、巴比土酸盐类、安眠药、中枢神经系统兴奋剂、精神兴奋剂、精神抑制剂、醇类、大麻素、儿茶酚胺,以及美国药典(1997版)中的已知治疗剂。虽然这些药物或治疗剂有益处,但有一个严重问题(称为耐受性)与它们的应用有关。对药物的耐受性的形成是由于受感染的患者中适应性的变化,于是在相同剂量药物的存在下治疗响应减小了。对某些药物(例如阿片样物质)来说,耐受性的特征是持续时间的缩短和疗效强度的降低。对很多药物见到的大多数耐受性是由于神经系统中的细胞适应药物的活体内作用,如 Goodman 和 Gilman 在治疗的药理基础(The Pharmacological Basis of Therapeutics),第7版, p.534 (1940)中指出的那样。

在本发明相关的宽广医疗实践中,这些药物中有一类已成为治疗行为和人格(包括注意涣散症)的标准介入物,即是中枢神经系统兴奋剂。虽然本发明详细地提出中枢神经系统作用药物,但应明白本发明具有普适性,它包括通过本发明的剂型、方式和方法广泛施用的药物。

卫生保健提供者、医师们、精神病学家们、心理学家们、社会工作者和临床医师看出了中枢神经系统药物的显著好处，这已导致中枢神经系统作用药物在治疗注意涣散症方面普遍可接受的应用。在收集数据的最近时间，即1996年，发现学龄女性人口的约2%和学龄男性人口的约6%（总计约二百万患者）接受药疗法以治疗注意涣散症。

在本发明之前，应用标准药物剂型施用药物，该药物包括阿片样物质、巴比土酸盐类、安眠药、中枢神经系统兴奋剂、中枢神经系统抑制剂、精神兴奋剂、醇类、大麻素、儿茶酚胺和其它药物。例如，施用药物的一种现有技术的剂型是应用即时释放的含药物的片剂。该即时释放剂型通过即刻放出药物而送递药物，这就产生不稳定的血液水平，出现波峰和波谷的特征。至于含药物（它具有迅速的开始和短半寿期）的即时释放剂型，该药物可能需要每天多次剂量，这样随着该药疗法失去其疗效，会导致血液水平的波动。这种剂型不能长时间提供所需的治疗作用。

另一种投药的现有技术剂型是缓释剂型。该缓释剂型以随时间的非递增分布、通常是递减分布送递药物。然而，该剂型不可能提供所需的治疗作用和合适的血液图式。至于从缓释、非递增剂型送递的药物，例如中枢神经系统作用药物，患者常形成对药物的急性耐受性，这由可接受的疗法所需持续时间的缩短和疗效强度的降低而证实。该现有技术缓释剂型缺乏补偿其本身固有缺点的方法。

上述说明启示，急需克服了现有技术已知的缺点的新施药剂型。也就是说，期待已久地需要一种剂型，用于（1）以持续递增的速度送递药物，同时减少或消除对每天投药次数的需要；（2）以持续补偿的剂量送递药物以基本上补偿对药物的急性耐受性，于是保持预选的临床分布；（3）呈递增剂量施药以减小或消除对药物的急性或慢性耐受性从而提供有效的治疗；以及（4）用于呈持续递增的受控分布送递药物，这是医疗效果和临床所需的。

因此，鉴于如上说明，本发明的直接目的是提供克服了现有技术已知缺点的一种新颖独特的剂型，于是在投药技术中取得进展。

本发明的另一目的是为医疗领域和心理健康领域提供一种新颖独特的剂型，于是长时间提供递增剂量的药物。

本发明的又一目的是提供一种剂型以保持药物在获得了对该药物耐受性的患者中的疗效，其中该剂型包括一定剂量的药物，该药物在获得了对该药物耐受性的患者中呈递增剂量释放以减小耐受性的作用并且同时提供预期的治疗。

本发明的又一目的是提供一种剂型以保持药物在获得了对该药物耐受性的患者中的疗效，其中该剂型被设计和加工成适合口服的片剂，并呈剂型控制的递增剂量给患者送递药物以补偿与该药物相关的急性耐受性。

本发明的又一目的是提供一种剂型，它被设计和加工成适于口服入胃肠道的渗透片剂，该剂型包括一定剂量的药物供施给获得了对该药物的慢性耐受性的患者，用于呈控制递增的剂量施药以提供药物补偿获得的与该药物相关的慢性耐受性。

本发明的又一目的是提供这种剂型，即它的长度大于它的厚度以便减少患者中获得的耐受性的发生率，其中该剂型的特征在于以随时间呈持续递增的剂量施药以产生预期的疗效。

本发明的又一目的是提供这种剂型，即被制成长形片剂，它的纵向尺寸大于它的径向尺寸，该剂型被用于以控制、改变的剂量施用选自下组的药物：阿片样物质、巴比土酸盐、安眠药、中枢神经系统兴奋剂、中枢神经系统抑制剂、精神兴奋剂、大麻素和儿茶酚胺，克服了现有技术已知的缺点。

本发明的又一目的是提供一种方法，用于减小被施药(该药物可在患者中产生耐受性)的患者中获得的耐受性的发生率，其中该方法包括一项改善措施，即通过施用初始作为压制的片剂制备的剂型，该片剂在流体环境中被施用时呈持续递增的剂量投药以基本上减小不需要的耐受性的效果并在4小时到30小时内产生预期的疗效。

本发明的又一目的是提供一种剂型，它被设计成口服药物上可接受的片剂，它包括第一层药物和第二层，第二层从片剂中推动第一层，以

提供持续递增剂量的药物。

本发明的又一目的是提供一种方法，用于通过施用一种渗透剂量片剂而呈持续递增的剂量施药，该片剂包括一种药物组合物，该药物组合物以初始浓度、接着由原来药物组合物的第二个更高浓度送递药物以产生持续递增剂量的药物。

本发明的又一目的是提供一种剂型，它被制成包括单一组合物(它含药物)的渗透片剂，该药物呈随时间持续递增的剂量分布被施用。

本发明的又一目的是提供一种被制成渗透片剂的剂型，该渗透片剂包括：在该渗透片剂外部即时释放剂量的药物，以及在该渗透片剂内部持久递增的剂量，该外部剂量和内部剂量相继奏效而提供递增剂量的药物以抵销获得的和形成的耐受性。

本发明的又一目的是提供一种被制成渗透口服片剂的剂型，该片剂包括：在该渗透片剂外部即时剂量的药物，以及内部双层层压品，该层压品包括一层药物层压品(含一定剂量的药物)和一层膨胀性层压品(含膨胀性水凝胶)，该渗透片剂在被施用后，从该渗透片剂外部在长达1小时内立即送递一定剂量的药物，并从该渗透片剂内部在15分钟到长达24小时内释放一定剂量的药物(是通过膨胀性层压品从该渗透片剂推动内部药物而送递药物的)，于是通过外部剂量、内部层压品和膨胀性层压品的共同作用，该渗透片剂提供随时间递增的治疗剂量的药物。

以下对本发明详细的公开和附后的权利要求书将使本发明的这些目的和其它目的、特征和优点变得更明显。

图1阐明了本发明的剂型(它包括药物盐酸伪麻黄碱)的递增释放速度分布；

图2描绘了本发明的剂型(它包括中枢神经系统兴奋药盐酸哌醋甲酯)的递增剂量释放速度；以及

图3描绘了从本发明提供的剂型释放哌醋甲酯的释放速度(以mg/hr表示)。

按本发明的实施，现已发现可提供一种新的剂型，其特征是随时间

呈递增速度的药物送递。本发明提供的剂型在预定的时间段在连续增大的速度下送递药物。本发明的剂型出乎意料，它完全脱离现有技术现有的剂型技术(即在随时间恒定的零级未变速度下送递药物)。本发明的剂型避免了在零级速度下送递药物，因为它随时间连续呈递增速度送递药物。现有技术剂型的分布包括送递时短暂的开始，接着是恒定的未变速度。本发明的分布不同于现有技术，本发明提供这种剂型，即其中药物释放速度遵循递增分布以达到所要求的药物送递图式。本发明的剂型通过将剂型的尺寸与剂型的内部制剂相结合而实现了该递增图式。

本发明的剂型包括围绕内部隔室的一层壁。该剂型的壁包括半透性组合物，它能透过存在于应用环境中的流体(例如胃肠道的含水生物流体)，且该壁不能透过药物。在该剂型的投药期间，这层壁保持其物理的和化学的完整性。该半透性壁包括选自下组聚(纤维素)类的聚合物，即酰化纤维素、二酰化纤维素、三酰化纤维素、乙酸纤维素、二乙酸纤维素和三乙酸纤维素。该壁包括100wt%(重量百分数)数均分子量为15,000至4,000,000的所述聚(纤维素)类聚合物。在又一制备中，该壁可包括40wt%~100wt%聚(纤维素)类聚合物和0~35wt%选自下组数均分子量为9,000~240,000的羟丙基烷基纤维素：羟丙基甲基纤维素、羟丙基乙基纤维素、羟丙基丁基纤维素和羟丙基戊基纤维素；0~25wt%选自下组数均分子量为7,500~200,000的羟烷基纤维素：羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丁基纤维素；以及0~25wt%特性粘度分子量为190~40,000的聚(乙二醇)。构成该壁的所有组分总重量等于100wt%。形成壁的聚合物可从美国专利 Nos. 3,845,770; 3,916,899; 4,036,228; 4,111,202; 和 5,178,866 得知。

本剂型的壁中包括一个或多个出口，该出口将该剂型的外部与该剂型的内部连接。本文应用的术语“出口”包括通道、孔口、孔隙、微孔、微小开口、空心纤维、毛细管、多孔性覆盖层、多孔性插入物和渗透性开口，用于从该剂型投药。该出口通道进一步包括这种物质，即在应用的流体环境(如胃肠道)中可被侵蚀或从壁中浸出。形成可侵蚀的通道的代表性物质包括可侵蚀的聚乙醇酸、可侵蚀的聚乳酸、可侵蚀的

聚原酸酯、可侵蚀的聚原碳酸酯、可侵蚀的聚缩醛、凝胶丝、聚乙烯醇、可浸出性物质，包括流体可除去的形成孔的多糖、盐类、糖类和氧化物。可通过浸出化合物(如山梨糖醇、乳糖或葡萄糖)形成出口。该出口可具有任意奏效的形状，例如圆形、三角形、方形或椭圆形。本剂型可具有一个或多个通道，这些通道在剂型的共同表面上紧邻或处于间隔开的位置上。通道和形成出口的装置公开于美国专利 Nos. 3, 845, 770;

3, 916, 899; 4, 063, 064; 4, 088, 864; 4, 200, 098; 4, 285, 987; 和 5, 178, 866 中。

本剂型在内部包括第一药物层和第二膨胀层。第一层邻接出口保证从本剂型送递药物。第一层包括剂量为 240ng(毫微克) ~ 700mg(毫克) 的药物，以及 1mg ~ 200mg 药物上可接受的载体。该药物上可接受的载体包括选自下组物质的亲水性聚合物：数均分子量为 25, 000 ~ 1, 000, 000 的聚环氧烷，它的 5%水溶液在 25℃下的粘度为 12 ~ 17, 600cps(厘泊)，代表性的聚环氧烷是选自下组的一种物质：聚甲醛、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷、聚环氧丁烷、聚环氧乙烷-聚环氧丙烷的共聚物；以及两种不同的聚环氧烷的掺和物，例如分子量为 40, 000 ~ 500, 000 的聚环氧烷与分子量为 40, 000 ~ 500, 000 的不同的聚环氧烷，分子量为 100, 000 的聚环氧乙烷与分子量为 200, 000 的聚环氧乙烷，或者分子量为 200, 000 的聚环氧乙烷与分子量为 300, 000 的聚环氧乙烷，这些聚环氧烷类聚合物可得自 Union Carbide Corp.；0mg ~ 200mg 药物赋形剂，例如淀粉、滑石粉、甘露糖醇、山梨糖醇、葡萄糖、果糖、多糖或二氧化硅；0mg ~ 125mg 亲水性药物上可接受的羧基乙烯基聚合物(也称为羧基聚亚烷基聚合物)，其数均分子量为 7, 500 ~ 1, 000, 000，包括数均分子量为 450, 000 的羧基乙烯基聚合物，数均分子量为 750, 000 的羧基乙烯基聚合物，数均分子量为 1, 250, 000 的羧基乙烯基聚合物，以及数均分子量为 3, 000, 000 的羧基乙烯基聚合物，如公开于美国专利 Nos. 2, 798, 053; 2, 909, 462; 和 3, 825, 068 中的那些，并可作为 Carbopol® 聚合物得自 B. F. Goodrich Company; 以及 0mg ~ 250mg 药物上可接受的碱羧基烷基纤维素，其中该碱是钠或钾，典型的是粘均数分子量为 10, 000 ~ 7, 000, 000 的羧甲基纤维

素钠, 可得自 the Hercules Corporation; 0.0mg ~ 7.5mg 选自下组之一的表面活性剂: 两性表面活性剂、阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂和非离子型表面活性剂, 典型的有脱水山梨糖醇三油酸酯、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯、乙二醇脂肪酸酯、聚单硬脂酸乙二醇酯、脱水山梨糖醇倍半油酸酯、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、丙二醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、二甘醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、聚氧乙烯甘露糖醇二油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯月桂基醚、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚乙二醇 400 单硬脂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯烷基酚、聚乙烯烷基芳基醚、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯月桂基醚、油酸钠、以及十二烷基硫酸钠, 这些表面活性剂是制药科学

(Pharmaceutical Sciences), Remington, 第一 7 版, pp. 1305-1306 (1985) 中已知的; 0mg ~ 20mg 选自下组的羟丙基烷基纤维素粘合剂: 数均分子量为 9,000 ~ 750,000 的羟丙基甲基纤维素、羟丙基乙基纤维素、羟丙基丁基纤维素和羟丙基戊基纤维素, 可得自 the Dow Chemical Company, 以及分子量为 7,500 ~ 350,000 的聚乙烯基吡咯烷酮粘合剂; 还有 0.0mg ~ 20mg 选自下组的羟烷基纤维素: 重均分子量为 7,500 ~ 750,000 的羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丁基纤维素和羟戊基纤维素, 可得自 Aqualon Company; 以及 0.01mg ~ 5mg 润滑剂, 例如硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、油酸钾、月桂酸镁和棕榈酸钙。本文应用的表述“药物上可接受的”表示该聚合物、化合物或药物无毒并适合给病人口服。

本剂型包括第二层, 它移动或推动第一药物层通过本剂型的出口。该第二层包括: 100ng ~ 400mg 选自下组的亲水性渗透聚合物: 数均分子量为 1,500,000 ~ 10,000,000 的聚环氧烷; 或粘均数分子量为 1,750,000 ~ 10,000,000 的碱羧基烷基纤维素; 0 ~ 100mg 羟丙基烷基纤维素, 它包括数均分子量为 9,000 ~ 750,000 的羟丙基甲基纤维素、羟丙基乙基纤维素、羟丙基丁基纤维素和羟丙基戊基纤维素; 0 ~ 400mg、通常 25mg ~ 400mg

选自下组的羟烷基纤维素：数均分子量为 7,500 ~ 1,500,000 的羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丁基纤维素；0 ~ 250mg、本制备中为 10mg ~ 175mg 的渗透剂（也称为渗透有效溶质、渗透有效化合物），它包括无机和有机化合物，选自下组物质：硫酸镁、氯化镁、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、硫酸钠、硫酸锂、氯化钾、硫酸钠、丁二酸镁、酒石酸；碳水化合物，例如棉子糖、蔗糖、葡萄糖和乳糖；0.001mg ~ 10mg 选自下组物质的表面活性剂，即存在于第一药物层中的两性表面活性剂、阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂和非离子型表面活性剂；0mg ~ 20mg 存在于第一药物层中、数均分子量为 7,500 ~ 10,000 的羧基乙烯基聚合物；0mg ~ 5mg 鉴别剂型的着色化合物，例如氧化铁红或氧化铁黑；以及 0mg ~ 5mg 润滑剂，它包括在第一药物层中提到的润滑剂。

本发明提供的剂型被设计和加工成剂型片剂。该剂型片剂的长度大于其各自的宽度。本剂型片剂的长度为 5mm ~ 28mm，宽 2.50mm ~ 10mm。本发明提供的剂型片剂在其第二层中包括 60% ~ 95% 渗透聚合物，或者 60% ~ 95% 包括渗透聚合物和渗透剂的复合物。该高百分率的渗透聚合物，或者高百分率的渗透聚合物与渗透剂组合物，结合本剂型片剂的尺寸，可使本剂型片剂在 2 小时到 24 小时内递增送递药物。

存在于药物层中的典型药物包括这样一种药物成分，该成分包括阿片样物质、巴比土酸盐、安眠药、中枢神经系统作用药物、精神兴奋剂、精神抑制剂、止痛药、醇、大麻素和儿茶酚胺。药物实例有：用于治疗注意涣散症的中枢神经系统作用药物，包括儿茶酚胺和能模拟它们的作用的药物。用于该疗法的药物包括选自下组的一种物质：苯丙胺、右旋苯丙胺、去氧麻黄碱、哌醋甲酯、外消旋哌醋甲酯、苏哌醋甲酯、哌醋乙酯 (ethylphenidate)、苯异丙胺和匹莫林。这些药物包括外消旋药物的外消旋物、立体异构体和对映体。这些药物包括它们的药物上可接受的盐，例如一种选自下组的盐：盐酸盐、富马酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、氢溴酸盐、柠檬酸盐、巴莫酸盐、马来酸盐、抗坏血酸盐、葡糖酸盐、天冬氨酸盐和水杨酸盐。

本发明进一步包括在本剂型外表面上的一层涂覆组合物（它含药

物)。该涂覆组合物是本剂型载带的外覆层。本剂型壁上的该外覆层包括一定剂量的药物，该外覆层与包括一定剂量药物的内部隔室相配合而递送药物，提供初始料想不到的递增药物递送分布。该外覆层提供初始剂量的药物，接着从本剂型内部释放一定剂量的药物，于是给出递增药物递送分布。外覆层包括 10ng~100mg 药物，该药物在长达 1 小时内被递送，接着由本剂型递送剂量药物。内部的药物剂量在 24 小时内被递送。该外覆层包括选自下组的药物：阿片样物质、巴比土酸盐、安眠药、精神兴奋剂、精神抑制剂、中枢神经系统作用药物、止痛药和儿茶酚胺。存在于外覆层中各种药物典型实例包括选自下组的药物：苯丙胺、右旋苯丙胺、去氧麻黄碱、哌醋甲酯、外消旋哌醋甲酯、苏哌醋甲酯、哌醋乙酯、哌醋烷基酯(alkylphenidate)、苯异丙胺和匹莫林。这些药物包括它们药物上可接受的盐，例如选自下组的一种盐：盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、氢溴酸盐、巴莫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、抗坏血酸盐、酒石酸盐和柠檬酸盐。存在于外覆层中的药物具体实例是哌醋烷基酯，它包括 10ng~25mg 哌醋甲酯。

该外覆层包括与药物上可接受的载体掺和的药物。该药物上可接受的载体包括选自下组的含水的、药物释放载体：烷基纤维素，甲基纤维素，乙基纤维素，羟烷基纤维素，羟甲基纤维素，羟丙基纤维素，羟乙基纤维素，羟丁基纤维素，羟丙基烷基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羟丙基乙基纤维素，羟丙基丁基纤维素，甲基葡萄糖，阿拉伯胶，瓜尔胶，预糊化淀粉，丙二醇藻酸酯和环糊精。该外覆层包括 0.01wt%~15wt% 药物上可接受的载体。另一制备中的本剂型外覆层包括 0.01wt%~5wt% 是选自下组的一种物质：聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮和乙酰化甘油三酯。该外覆层提供需要的药物治疗，例如哌醋甲酯，在患者胃肠道中的流体存在下随着外覆层溶解或溶出而提供治疗。所以，该外覆层被口服入患者的药物接受环境(胃肠道)时提供药物治疗，达即时治疗效果。

在一种制备中本制剂的壁是通过空气混悬法形成的。该方法包括在空气流和形成壁的组合中悬浮和滚转压制的双层芯直至围绕舍双层芯

的内部隔室形成一层壁。空气混悬法很适合于形成该壁。该空气混悬法被描述于美国专利 Nos. 2, 799, 241 和 5, 082, 668 中。可应用助溶剂在空气混悬涂布机中形成该壁。典型的助溶剂有：二氯甲烷-甲醇，80：20wt：wt；或者丙酮-水助溶剂 85：15，或 90：10，或 95：5，或 99：1 wt：wt，应用 1%~7% 固体物。可应用其它形成壁的技术，例如衣锅包衣体系，或者通过相继喷涂形成壁的组合物伴随在转盘中滚转而沉积的该组合物。可应用盘式涂布机而形成更厚的壁。在溶剂体系中可应用大量溶剂以形成更薄的壁。最后，将该涂敷了壁的隔室于烘箱中在 30℃~50℃ 下干燥长达一周，或者在湿度控制箱中在 50RH(相对湿度)和 50℃ 下干燥 18 小时~3 天。

本发明的第一层和第二层都是通过标准制备方法制作的。例如，在一种制备中将药物和其它配料掺和后压制成固体层。可通过常规方法(例如球磨、压延、搅拌或轧制)将药物和配料与溶剂掺和后混合成半固体或固体，然后压制成预选的形状。第一层具有的尺寸相应于该层在本制剂中占据的区域的内部尺寸。它还具有相应于第二层的尺寸以与之形成接触双层排列结构。使包括渗透聚合物或者渗透聚合物和渗透剂的推动层与第一药物层接触。该推动层(即用于移动本剂型的药物层的移动层)是应用制备第一药物层的方法制备的。第一药物层和第二移动层的成层可通过常规压制成层方法制作。该形成双层隔室的芯被包括半透性组合物的外壁包围和涂覆。用激光钻孔通过该壁形成出口以便与第一药物层接触。本剂型通过激光装置自动光学取向而形成出口通道。

在另一制备中，本剂型是通过湿制粒法制备的。在湿制粒法中，例如将药物与包括药物层的配料掺和，掺和时应用有机溶剂作为制粒液，该有机溶剂例如异丙醇-二氯甲烷 80：20 v：v(体积：体积)，或甲醇-二氯甲烷。其它制粒液(例如变性酒精 100%)可用于该目的。将形成该药物层的配料分别过筛，再在混合器中充分掺和。然后，将构成该药物层的其它配料溶于一部分制粒液(如上述溶剂)中。再将后面制备的湿掺和物缓慢地加到药物掺和物中并在掺和器内连续混合。添加制粒液直至形成湿掺和物，将该湿物料压过筛盛于烘盘上。在 30℃~50℃ 下干燥该掺和

物达7~24小时。然后用筛将干粒子筛分。接着,使润滑剂通过筛并添加到干的已筛过粒子掺和物中。将粒化物置于研磨罐中并在瓷制球磨罐上混合1~15分钟。其它药物层和移动层都通过相同的湿制粒法制备。在标准压机(例如层压机)中将这些组合物压成它们各自的层。

可用于提供形成隔室的组合层的另一制备方法包括在流化床制粒机中独立地掺和各层的粉状配料。在制粒机中将粉状配料干掺和之后,将制粒液(例如聚乙烯吡咯烷酮于水中,或者于变性酒精中,或者于95:5乙醇/水中,或者于乙醇和水的掺和物中)喷到粉末上。任选地可将配料溶于或悬浮于制粒液中。再在制粒机内干燥已涂覆的粉末。该方法使其中存在的所有配料粒化,同时添加制粒液。当粒子干燥后,将润滑剂(例如硬脂酸、硬脂酸钙、油酸镁、油酸钾或硬脂酸镁)加到制粒机中。然后按上述方法压制各独立层的粒子。

本发明的剂型在另一制备中是这样制备的,即先将已知剂量的药物与组合成层配料混合,然后在1/8~3吨的压力下将该组合物压制成固体层,该固体层的尺寸相当于本剂型的隔室内部尺寸。包括渗透聚合物或者渗透聚合物和渗透剂的第二接触层是按相同方法制备的。在另一种制备中,这样独立地制备第一层和第二层,即通过将药物和组合物成型配料和溶剂按常规方法(例如球磨、压延、搅拌或轧制)混合成固态或半固态,再压成层。然后,使第一层挨着包括渗透聚合物和任选的渗透剂的移动组合物层。接着用半透性壁围绕该两层结构的芯。第一层和第二层的制层可通过层状片剂压制技术和纵向压片技术制作。可通过模制、喷涂或者将压制成型的两层芯浸渍入壁形成物质中而涂敷一层壁。可用于涂敷该壁的另一方法是空气混悬涂布法。该方法包括:使该两层的层制品在空气流中悬浮和滚转,直至壁形成组合物包围住该两层物。空气混悬法被描述于美国专利 No. 2, 799, 241; 美国药学会杂志(J. Am. Pharm. Assoc.), Vol. 48, pp. 451-459 (1979); 以及出处同上, Vol. 49, pp. 83-84 (1960)中。其它制备方法被描述于现代塑料百科全书(Modern Plastic Encyclopedia), Vol. 46, pp. 62-70 (1969); 以及于药物科学(Pharmaceutical Sciences), Remington, 第14版, pp. 1626-1979

(1970), Mack Publishing Co. 出版, Easton, PA.

适合制备该壁、该层和该壁的代表性溶剂包括惰性无机溶剂和有机溶剂。该溶剂主要包括选自下组的溶剂: 水性溶剂, 醇, 酮, 酯, 醚, 脂族烃, 卤化溶剂, 环脂族烃, 芳烃, 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、1, 2-二氯乙烷、二氯丙烯、四氯化碳、氯仿、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、四氢呋喃、二甘醇二甲醚, 其含水的和非水的混合物, 例如丙酮和水、丙酮和甲醇、丙酮和乙醇、二氯甲烷和甲醇、1, 2-二氯乙烷和甲醇、以及二氯甲烷和乙醇。这些溶剂被公开于美国专利 No. 5, 030, 456 中。

如下实施例是本发明的阐述性实施例, 不能认为这些实施例以任何方式限制本发明的范围, 因为本领域技术人员根据本公开说明书和附后的权利要求书会明白这些实施例及其其它等同的形式。

实施例 1

这样制备被设计和加工成递送药物的一种渗透剂型(通过施用呈递增释放分布的药物该剂型可刺激中枢神经系统): 首先, 制备粘合剂溶液: 将 300g 数均分子量为 40, 000 的聚乙烯吡咯烷酮加到含 2700g 蒸馏水的混合器中。搅拌该混合物直至聚乙烯吡咯烷酮溶于水并形成清亮的溶液。接着这样制备药物制剂: 使 6, 564g 数均分子量为 200, 000 的聚环氧乙烷通过 40 目的筛。再将 3, 282g 筛分过的聚环氧乙烷置于流化床制粒机的槽中。然后将 1, 024g 中枢神经系统作用药物-盐酸哌醋甲酯置于含聚环氧乙烷的制粒机中。再将 100g 数均分子量为 40, 000 的聚乙烯吡咯烷酮加到该制粒机中; 接着将余下的 3, 182g 聚环氧乙烷加到该制粒机中。在槽中加入干的配料以便盐酸哌醋甲酯处于两层聚环氧乙烷之间。开始进行制粒将槽内的配料流化 2 分钟而得均匀混合的粉末。再将粘合剂溶液通过喷嘴在 100g/min 的喷射速度下喷到粉末床上。在喷射过程中, 将空

气流保持在 500cfm，并将温度保持在 25℃。在喷射操作期间，喷射溶液达 30 秒，接着是 10 秒的振荡时间，在振荡期间使粘在滤袋上的粉末落入制粒室内。在喷射操作结束后，在制粒室内将粒子另外干燥 5~10 分钟而得干粒化物。使盐酸哌醋甲酯粒子通过配有 7 目筛的气流粉碎机以减小粒径。这种筛是美国筛系列，如公开于化学工程师手册(Chemical Engineer's Handbook), Perry, 第 6 版, pp. 21-15 (1984) 中。然后将筛过的粒子置于掺和器中，往其中加入 8g 硬脂酸镁(通过了 40 目筛)和 4g 粉状丁化羟基甲苯(通过 60 目筛)与掺和器中的粒子一起混合。

接着，按如下方法制备移动组合物或推动组合物：先通过将 937.5g 数均分子量为 40,000 的聚乙烯吡咯烷酮加到 8437.5g 蒸馏水中配制粘合剂溶液。搅拌该混合物直至聚乙烯吡咯烷酮溶于水得清亮溶液。再这样制备移动渗透粒子：先将 13452.5g 数均分子量为 7,000,000 的聚环氧乙烷置于流化床制粒机的槽中。再将 312.5g 数均分子量为 40,000 的聚乙烯吡咯烷酮加到该槽中。然后将应用 21 目筛磨碎了的 10,000g 渗透剂氯化钠和 250g 氧化铁红置于该槽内。将该槽与制粒机主体连接后开始制粒。开始时，槽内的粉末床被流化 3 分钟，得均匀混合的粉末。再在 240g/min 的喷射速度下将粘合剂溶液喷到粉末床上。在喷射期间，将空气流保持在 1000cfm，并将温度保持在 25℃。该溶液被喷射 30 秒，接着振荡 10 秒，其间可使粘在滤袋上的粉末落入制粒室内。在喷射操作结束时，在制粒室内将粒子另外干燥 10~15 分钟而得干粒化物。再使粒子通过配有 7 目筛的气流粉碎机以减小粒径。然后将粒子转到掺和器中，往其中加入 25g 硬脂酸镁(通过了 40 目筛)和 12.5g 丁化羟基甲苯(通过了 60 目筛)与粒子一起混合。

接着，应用能将两层纵向压合在一起的自动压片机将含哌醋甲酯的药物组合物与移动渗透组合物一起压制。先将 110mg 哌醋甲酯组合物形成层加到直径为 4.7mm 的压模腔中，压实，再将 132mg 移动渗透组合物置于压模内应用 0.2 公吨的压力一起压制。

然后在该双层芯周围形成一种形成壁的组合物，它包括 90%乙酰基含量为 39.8%的乙酸纤维素，以及 10%平均分子量为 3350 的聚乙二醇。将

该半透性组合物溶于丙酮和水(90:10 wt:wt)的混合物中,使固体成分占溶液的5%。将压制的双层芯置于61cm包衣锅内,在100ml/min的喷射速度下将涂覆溶液喷到芯上。在涂覆过程中保持温度在35℃。

然后,钻一个30密耳(0.76mm)的孔穿过该半透性壁将药物组合物与本剂型的外部连通。在45℃和45%相对湿度的烘箱中干燥48小时以除去残余的溶剂。在该干燥期结束后,关闭湿度,在45℃下又将本剂型干燥4小时。

按本实施例制备的剂型包括110mg的第一药物层,它含14.08mg 吡醋甲酯,90.26mg 数均分子量为200,000的聚环氧乙烷,5.5mg 数均分子量为40,000的聚乙烯吡咯烷酮,0.11mg 硬脂酸镁,以及0.055mg 丁化羧基甲苯。132mg的本剂型移动层2含有71.032mg 数均分子量为7,000,000的聚环氧乙烷,52.8mg 渗透剂氯化钠,6.6mg 数均分子量为40,000的聚乙烯吡咯烷酮,1.32mg 氧化铁红,0.132mg 硬脂酸镁,以及0.066mg 丁化羧基甲苯。重17mg的半透性壁,它包括15.3mg 乙酰基含量为39.8%的乙酸纤维素,以及1.7mg 数均分子量为3350的聚乙二醇。本剂型具有一个30密耳(0.76mm)的孔。

本剂型以递增的释放速度递送吡醋甲酯。本剂型在第一小时内递送0.22mg,在第二小时内递送1.45mg,在第3小时内递送1.72mg,在第4小时内递送1.84mg,在第5小时内递送2.05mg,在第6小时内递送2.21mg,在第7小时内递送2.13mg,在第8小时内递送1.26mg,在第9小时内递送0.39mg,在第10小时内递送0.09mg,剂型中残余0.72mg。

实施例 2

按上述实施例1的方法和按前述操作步骤,不同的是本实施例中的药物是选自下组的一种药物:匹莫林、地阿诺、醋氨苯酸二甲氧乙醇、盐酸苻非他明、地阿诺醋谷酸盐、邻氯苯丁胺、安非拉酮、芬氟拉明、磷酸右旋苯丙胺、以及硫酸右旋苯丙胺。

实施例 3

按下列方法制备一种渗透剂型(该剂型被设计和加工成适合以递增释放分布递送药物的口服片剂):先制备一种组合物,即用40目筛筛分

393.85g 分子量约为 300,000 的聚环氧乙烷。再将下列物质通过 40 目筛筛分再加入到该聚环氧乙烷中：63.65g 选自下组的药物，即硫酸苯丙胺、盐酸二氟嗪、氟巴尼酯、美非沙胺、去氧麻黄碱、伪麻黄碱和盐酸吡咯戊酮；15.00g 硬脂酸-40-聚炔氧基酯；以及 25.00g 数均分子量为 11,200 的羟丙基甲基纤维素。在常规混合器中将这 4 种配料混合约 10 分钟。再将 50ml 变性无水乙醇缓慢地加入到该混合器中，继续混合 10 分钟。使该湿粒化物通过 20 目筛，在室温下干燥 16 小时，再次通过 20 目筛。最后，将 2.5g 硬脂酸镁加入到该粒化物中，将所有组分再次混合 3 分钟。

然后，按下列方法制备第二移动组合物：将 267.5g 数均分子量为 7,000,000 的聚环氧乙烷与如下物质混合，即 175g (35%) 渗透剂氯化钠；25g Carbomer®934，即一种数均分子量为 3,000,000 的羧基乙烯基聚合物，公开于美国专利 Nos. 3,074,852、3,634,584 和 4,248,847 中，可从 BF Goodrich Chemicals, Cleveland, OH 商购；以及 5g 氧化铁红。使该均匀掺和物通过 40 目筛，将 25g 数均分子量为 11,200 的羟丙基甲基纤维素加入到所有该配料中。在常规行星式拌和机中将这配料掺和 10 分钟。然后将 50ml 变性无水乙醇缓慢地加入到该掺和混合物中，并将所有组分又混合 5 分钟。使该新制备的湿粒化物通过 20 目筛，让它在室温下干燥 16 小时，再次通过 20 目筛。将筛过的粒化物与 2.5g 硬脂酸镁混合 3 分钟。

应用层压机来形成双层层压物。先将 110mg 第一药物组合物加到 4.7mm 压模腔中压实。再将 115mg 第二膨胀性组合物加到该压模腔中，在 1/2 吨压力下将该两种单独的组合物压成双层层压芯。

然后，将该双层层压的芯包一层半透性壁。形成壁的组合物包括：95% 乙酰基含量为 39.8% 的乙酸纤维素，以及 5% 分子量为 3350 的聚乙二醇。将壁形成组合物溶于丙酮：水 (90：10 wt：wt) 溶剂配成含 5% 固体物的溶液。再在 Hi-Coater 盘式涂布机中将 22mg 壁形成组合物喷到该双层层压片上和周围。然后，用激光或机械钻在渗透装置的药物层压侧中央钻一个 30 密耳 (0.76mm) 的出口孔。通过在 50℃ 和 50% 相对湿度下干燥 48 小时，接着在 50℃ 下干燥 1 小时来除去残余的溶剂。

本实施例制备的剂型包括：110mg 药物层，它包含 12.73wt% 盐酸伪

麻黄碱, 78.77wt%数均分子量为 300,000 的聚环氧乙烷, 5wt%数均分子量为 11,200 的羟丙基甲基纤维素, 3wt%硬脂酸-40-聚炔氧基酯和 0.5wt%硬脂酸镁。115mg 移动层包括: 53.5wt%数均分子量为 7,000,000 的聚环氧乙烷, 5wt%数均分子量为 11,200 的羟丙基甲基纤维素, 35wt%氯化钠, 0.5wt%硬脂酸镁, 5wt% Carbopol®羧基乙烯基聚合物, 和 1wt%氧化铁红。该半透性壁包括: 20.9mg 乙酰基含量为 39.8%的乙酸纤维素和 1.1mg 数均分子量为 4,000 的聚乙二醇。本剂型包括一个 30 密耳(0.76mm)孔, 表现出递增释放速度分布, 见附图 1。

实施例 4

按如下方法制备一种剂型, 它被设计成适合口服呈递增释放分布的哌醋甲酯药物上可接受的盐的片剂。先将 163.4g 平均分子量为 200,000 的聚环氧乙烷通过 40 目筛, 置于常规行星式拌和机的槽中。再称取 25.6g 盐酸哌醋甲酯置于含聚环氧乙烷的该槽中。接着将 10g 分子量为 11,200 的羟丙基甲基纤维素通过 40 目筛, 置于含聚环氧乙烷和盐酸哌醋甲酯的该槽中。然后将 0.5g FD&C Blue Dye No. 1 置于该拌和机的槽中。在行星式拌和机中将这 4 种组分一起掺和 10 分钟。再将 100ml 变性无水乙醇逐渐加到该拌和机中, 继续混合 10 分钟而使该干粉末的稠度变成粒子的稠度。然后使湿粒化物通过 20 目筛, 在室温下干燥 16 小时, 再通过 20 目筛。接着将 0.5g 已通过 40 目筛的硬脂酸镁加到该粒化物中, 将所有组分又混合 1 分钟。

然后按如下方法制备移动层: 先将 107g 平均分子量为 7,000,000 的聚环氧乙烷、80g 氯化钠(40%)、10g 分子量为 11,200 的羟丙基甲基纤维素(USP 级)和 2g 氧化铁红通过 40 目筛, 再置于常规行星式拌和机的槽中。再将该粉状混合物一起掺和直至形成均匀的掺和物。接着将 50ml 变性无水乙醇加入该拌和机中, 继续混合达 5~10 分钟, 使得干粉末的稠度变成粒子。将该湿粒化物通过 20 目筛, 在室温下干燥 16 小时, 再通过 20 目筛。接着将 1g 已通过 40 目筛的硬脂酸镁加到该粒化物中, 再将所有组分又混合 1 分钟。

然后应用双层压机将该两层一起压制成片状剂型。先将 110mg 该药

物组合物加到 4.7mm 压模腔中轻轻地压实。再称取 115mg 移动组合物置于该压模腔中，接着应用 1/2 吨压力将这两层一起压制成为双层片剂前体 (bilayer pretablet)。

包裹该双层片剂前体而构成片剂成品的壁是这样形成的：先配制包括 90% 乙酸纤维素 (乙酰基含量为 39.8%) 和 10% 平均分子量为 3350 的聚乙二醇的半透性组合物，方法是溶于丙酮和水 (将这两种溶剂以 90 : 10 wt : wt 的比率一起混合) 的混合物中，使溶液中的固体成分占 5%。将该双层片剂置于包衣锅中，再将 20mg 该半透性组合物喷涂到双层片剂上。然后应用自动制片定位激光钻在该双层片剂的药物层侧上钻一个 30 密耳 (0.76mm) 的孔。接着在 50℃ 和 50% 相对湿度下将该半透性包衣片剂干燥 48 小时以除去残余的溶剂。按本实施例制备的剂型的释放速度递增分布见于附图 2 中。图 2 绘出了盐酸哌醋甲酯从半透性纵向剂型的释放。

实施例 5

按上述实施例的方法，进一步的实施方案是在壁的外表面涂覆药物外覆层和任选的掩味涂层。在一种制备中，该外覆层包括 60wt% 数均分子量为 9,200 的羟丙基甲基纤维素和 40wt% 盐酸哌醋甲酯。将羟丙基甲基纤维素加到水中并混合至得到均匀的溶液。然后将盐酸哌醋甲酯加到该溶液中并混合成清亮的溶液。最终溶液的固体组成为 10%。然后将半透性壁包裹的剂型置于涂布器中，将 10mg 药物外覆层喷到包围内双层压制片的半透性壁上。再在 40℃ 下将涂覆的剂型干燥 10 分钟。至于掩味，配制 Opadry® (由羟丙基甲基纤维素、二氧化钛、聚乙二醇和吐温 80 构成的粉状掺和物) 于水中的悬浮液，使其中的固含量为 10%。将药物外覆的剂型置于涂布器中，将 9mg 掩味溶液喷到药物外覆层上而形成双层涂覆的剂型。然后在 40℃ 下将该剂型干燥 10~12 分钟而得实用的剂型。

实施例 6

按前面实施例中给定的方法，如前述那样制备，不同的是在本发明中，提供的第一剂型中的药物层包括 28mg 盐酸哌醋甲酯，提供的第二剂型中的药物层包括 42mg 盐酸哌醋甲酯。

实施例 7

按前面实施例中给定的方法，制备条件如前所示，不同的是在本实施例中，提供一种剂型，其中第二移动层包括65mg数均分子量为3,500,000的羧甲基纤维素钠渗透聚合物和含58mg相等比例的葡萄糖-果糖的渗透剂组合体；以及一种剂型，其中第二移动层包括72mg数均分子量为7,900,000的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物和47.8mg氯化钠-葡萄糖(23.9mg-23.9mg)并合渗透剂。

实施例8

按本实施例制备一种剂型，该剂型被设计成适合呈递增释放速度分布送递药物。

先按如下方法制备包括一定剂量药物的形成第一层的组合物：将157.8mg数均分子量为200,000的聚环氧乙烷通过40目筛(U.S. Sieve)，置于常规行星式拌和机的槽中。再将31.2g盐酸去氧麻黄碱这一药物加到该拌和机中。然后，使10g数均分子量为16,000的羟丙基甲基纤维素通过40目筛后加到包括盐酸去氧麻黄碱和聚环氧乙烷的该拌和机中。再将0.5g FD&C Blue Dye No. 1(为了辨色)加到该拌和机的槽中。在拌和机中将这些组分掺和10分钟至形成均匀的组合物。然后将100ml变性无水乙醇逐渐加到该拌和机中，继续混合5~10分钟而将干组分的稠度变成湿粒子。将湿粒化物通过20目筛，在室温下干燥16小时，再通过20目筛。接着将0.5g棕榈酸镁通过40目筛后加到该均匀的组合物中，又将所有组分混合1分钟。

然后按如下方法制备移动层(即第二层)：先将53g数均分子量为7,500,000的聚环氧乙烷、54g数均分子量为5,000,000的聚环氧丙烷、80g渗透剂氯化钠、10g数均分子量为24,000的羟丙基乙基纤维素和2g氧化铁红通过40目筛后置于混合器的槽中。将这些组分一起掺和至形成均匀的掺和物。再将50ml变性无水乙醇加到该混合器中，继续混合10分钟而形成湿粒子。使湿粒子通过20目筛，在室温下干燥16小时，再通过20目筛。然后将1g硬脂酸润滑剂通过40目筛，加到该粒化物中，又将所有组分混合1分钟。

接着按下列方法将形成第一药物层的组合物和形成第二移动层的组

合物一起压制成相接触的两层：先将 33mg 第一组合物加到 0.55cm 压模腔中轻轻地压实。再将 57mg 移动组合物加到该模中轻轻地压实，应用 1/2 吨的压力将这两层压制成双层片剂。

然后按如下方法使该双层被半透性壁包围：先配制包括 95%乙酰基含量为 39.8%的纤维素和 5%数均分子量为 3350 的聚乙二醇(得自 Union Carbide Co.)的形成半透性壁的组合物，方法是将各配料溶于以 90：10(v：v)的比率混和的丙酮和水的混合物，使溶液中的固体成分占 5%。将该双层片剂置于包衣锅中，再将 15mg 形成半透性壁的组合物喷到双层片剂上。然后，在药物侧上钻一个 30 密耳(0.76mm)的孔以便将第一层与本剂型的外界连结。在 50℃和 50%相对湿度下干燥本剂型片剂以除去残余的溶剂。本剂型包括 5.2mg 盐酸去氧麻黄碱以给出持久递增释放的片剂。按本发明提供了含 10mg 和 15mg 盐酸去氧麻黄碱的其它剂型，给出持久递增释放的片剂。

实施例 9

按前面的实施例提供这种剂型，即包括药学上可接受的药物的外涂层和含药学上可接受药物的内部组合物，当在生物流体环境中被使用时，本剂型在 0~1 小时内送递外覆层药物，再送递如下量的内部药物：在 0~2 小时内 15%，在 2~4 小时内 30%，在 4~6 小时内 33%，在 6~8 小时内 18%，以及在 8~10 小时内 4%。

实施例 10

按前面的实施例提供这种剂型，即包括含 100ng~100mg 药物的外覆层和含 10ng~500mg 药物的内部组合物，当在胃肠道的流体环境中被使用时，本剂型在 0~1 小时内送递 100ng~100mg 外覆层，再按如下方式呈递增释放内部的 10ng~500mg：在 0~4 小时内 20%，在 4~8 小时内 30%，在 8~12 小时内 40%以及在 12~16 小时内 10%，基本上克服了对送递药物的耐受性。

实施例 11

按如下方法制备一种渗透剂型(该剂型被设计和加工成给需要喉醋甲酯治疗的患者呈递增释放分布送递盐酸喉醋甲酯)：

第一层的组合物：应用如下方法制备 8,000g 第一层组合物：

A. 粘合剂溶液的配制。

将 260g 平均分子量为 11,200 的羟丙基甲基纤维素加入含 3250g 水的混合器中。搅拌该混合物直至羟丙基甲基纤维素溶于水而形成清亮的溶液。将该溶液称为粘合剂溶液。

B. 盐酸哌醋甲酯粒子的制备。

使 4380g 平均分子量为 200,000 的聚环氧乙烷通过 40 目筛。再将 2190g 筛过的聚环氧乙烷置于流化床制粒机的槽中。然后将 2032g 山梨糖醇加到该粉末床上，接着将 1024g 盐酸哌醋甲酯加到该槽内的聚环氧乙烷上。再将 140g 羟丙基甲基纤维素加到槽中。然后将余下的 2190g 聚环氧乙烷加到槽中。将干组分加到槽中是为了使盐酸哌醋甲酯处于聚环氧乙烷的两层之间。将该槽与制粒机的主体连接并开始制粒。开始时，将槽内的粉末床流化 2 分钟而得到均匀混合的粉末。再通过喷嘴在 60g/min 的喷射速度下将粘合剂溶液喷到粉末床上。在喷射过程中，将过程用气流保持在 500cfm 并将制品温度保持在 22℃。在喷射操作期间，将溶液喷射 30 秒，接着振荡 10 秒，其间使粘在滤袋上的粉末落入制粒室内。喷射操作结束后，在制粒室内将粒子另外干燥 5~10 分钟而得到干粒化物。然后使盐酸哌醋甲酯粒子通过配有 7 目筛的气流粉碎机以减小粒子的尺寸。再将尺寸减小了的粒子置于合适的掺和器内。将 160g 硬脂酸镁(已通过 40 目筛筛分了)和 4g 粉状丁化羟基甲苯(已通过 60 目筛筛分了)加到粒子中一起混合。

第二层的组合物：应用如下方法制备 8,000g 第二移动层组合物：

A. 粘合剂溶液的配制。

将 260g 平均分子量为 11,200 的羟丙基甲基纤维素加入含 3250g 水的混合器中。搅拌该混合物直至羟丙基甲基纤维素溶于水而形成清亮的溶液。将该溶液称为粘合剂溶液。

B. 渗透层粒子的制备。

将 4308g 平均分子量为 7,000,000 的聚环氧乙烷置于流化床制粒机的槽中。再将 140g 平均分子量为 11,200 的羟丙基甲基纤维素加到该槽

中。然后将已应用 21 目筛筛分了的 3, 200g 氯化钠和 80g 氧化铁红置于该槽中。将该槽与制粒机的主体连接后开始制粒。开始时将槽内的粉末床流化 3 分钟而得到均匀混合的粉末。再通过喷嘴在 80g/min 的喷射速度下将粘合剂溶液喷到粉末床上。在喷射过程中, 将过程用气流保持在 400cfm, 并将成品温度保持在 22℃。在喷射操作期间, 将溶液喷射 30 秒, 接着振荡 10 秒, 其间使粘在滤袋上的粉末落入制粒室内。喷射操作结束后, 在制粒室内将粒子另外干燥 10~15 分钟而得干粒化物。可调节加工参数而得优质成品。然后使粒子通过配有 7 目筛的气流粉碎机以减小粒子的尺寸。再将尺寸减小了的粒子置于合适的掺和器内。然后, 将 8g 硬脂酸镁(已通过 40 目筛筛分了)和 4g 粉状丁化羟基甲苯(已通过 60 目筛筛分了)加到粒子中一起混合。

C. 各层的压制。

应用能将两层纵向压合在一起的自动压片机将喉醋甲酯粒子形成层和渗透性粒子形成层压合在一起。先将 110mg 喉醋甲酯粒子(第一层)加到直径为 3/16" 的改良球式压机(ball tooling)的压模腔内, 压实, 再将 132mg 渗透层粒化物(第二层)置于该模中, 应用 0.2 公吨的压力一起压制。

D. 半透膜壁的涂覆。

该半透膜壁包括 47.5% 醋酸纤维素(乙酰基含量为 39.8)、47.5% 醋酸纤维素(乙酰基含量为 32.0)和 5% 平均分子量为 3350 的聚乙二醇。将形成半透膜的组合物溶于二氯甲烷和甲醇的混合物(以 80:20 wt:wt 的比率将这两种溶剂混合), 使所得溶液的固体组成为 4%。将压制体系置于 61cm 包衣锅内, 在每枪 100ml/min 的喷射速度下将涂布溶液喷到片状物上。将制品温度保持在 25℃; 当半透膜组合物已被喷到压制体系上时停止喷涂操作。

然后应用机械钻钻锥或激光在涂布了的体系的药层侧钻一个 30 密耳(0.76)的孔。在烘箱内于 45℃ 和 45% 相对湿度下将该体系干燥 48 小时以除去涂布后残余的溶剂。在该干燥过程结束时, 关闭湿度, 在 45℃ 下又将该体系干燥 4 小时而完成干燥过程。

按所述方法组装的喉醋甲酯剂型包括 110mg 含药物的第一层, 它由下列成分构成: 12.8% 盐酸喉醋甲酯、54.75% 平均分子量为 200,000 的聚环氧乙烷、25.4% 山梨糖醇、5% 平均分子量为 11,200 的羟丙基甲基纤维素、2% 硬脂酸镁和 0.05% 丁化羟基甲苯。本剂型还包括 132mg 的第二层, 它由下列成分构成: 53.85% 平均分子量为 7,000,000 的聚环氧乙烷、40% 氯化钠、5% 平均分子量为 11,200 的羟丙基甲基纤维素、1% 氧化铁红、0.1% 硬脂酸镁和 0.05% 丁化羟基甲苯。42mg 由下列成分构成的半透性层压物被应用到压制的双层体系上: 47.5% 乙酰基含量为 39.8% 的乙酸纤维素、47.5% 乙酰基含量为 32.0% 的乙酸纤维素和 5% 平均分子量为 3350 的聚乙二醇。在药物层侧钻一个 30 密耳(0.76mm) 的孔作为出口。最终体系能随时间呈递增释放速度分布送递 14mg 盐酸喉醋甲酯。

本剂型呈递增速度送递盐酸喉醋甲酯。本剂型在第一小时送递 0.13mg, 在第 2 小时送递 1.16mg, 在第 3 小时送递 1.53mg, 在第 4 小时送递 1.61mg, 在第 5 小时送递 1.75mg, 在第 6 小时送递 1.79mg, 在第 7 小时送递 2.13mg, 在第 8 小时送递 2.18mg, 在第 9 小时送递 1.07mg, 在第 10 小时送递 0.43mg, 在第 11 小时送递 0.17mg, 以及在第 12 小时送递 0.13mg。

实施例 12

按如下方法制备一种渗透剂型(该剂型被设计和加工成适合给需要喉醋甲酯治疗的患者呈递增释放速度分布送递喉醋甲酯药物上可接受的盐): 首先, 在本实施例中按实施例 11 中用于制备药物层粒化物的方法。药物层的组合物可包括 0%~30% 山梨糖醇。然后, 按如下方法制备移动层:

A. 粘合剂溶液的配制。

将 400g 平均分子量为 11,200 的羟丙基甲基纤维素加入含 5000g 水的混合器中。搅拌该混合物直至羟丙基甲基纤维素溶于水而形成清亮的溶液。将该溶液称为粘合剂溶液。

B. 渗透层粒子的制备。

先将 3912g 平均分子量为 1,300,000 的羟乙基纤维素置于流化床制粒机的槽内。再将 400g 平均分子量为 11,200 的羟丙基甲基纤维素加到

该槽中。然后将已应用 21 目筛粉碎了的 3, 200g 氯化钠和 80g 氧化铁黑加入该槽中。将该槽与制粒机的主体连接后开始制粒操作。开始时, 将槽内的粉末床流化 3 分钟而得到均匀混合的粉末。接着在 80g/min 的速度下喷射粘合剂溶液。在喷射过程中, 将过程用气流保持在 400cfm 并将制品温度保持在 22℃。在喷射操作期间, 将溶液喷射 30 秒, 接着振荡 10 秒, 其间使粘在滤袋上的粉末落入制粒室内。喷射操作结束后, 在制粒室内将粒子另外干燥 10~15 分钟而得到干粒化物。可调节加工参数而得优质成品。然后使粒子通过配有 7 目筛的气流粉碎机以减小粒子的尺寸。再将尺寸减小了的粒子置于掺和器内。将 8g 硬脂酸镁(已通过 40 目筛筛分了)和 4g 粉状丁化羟基甲苯(已通过 60 目筛筛分了)加到粒子中一起混合。

C. 各层的压制。

应用能将两层纵向压合在一起的自动压片机将喉醋甲酯粒子形成层和渗透性粒子形成层压合在一起。先将 110mg 喉醋甲酯粒子(第一层)加到直径为 3/16" 的压机压模腔内, 压实, 再将 132mg 渗透层粒化物(第二层)置于该模中, 应用 0.2 公吨的压力一起压制。

D. 半透膜壁的涂覆。

形成半透膜壁的组合物包括 47.5% 醋酸纤维素 398(乙酰基含量为 39.8)、47.5% 醋酸纤维素 320(乙酰基含量为 32.0)和 5% 平均分子量为 3350 的聚乙二醇。将该半透膜组合物溶于二氯甲烷和甲醇的混合物(以 80:20 wt:wt 的比率将这两种溶剂混合), 使所得溶液的固体组成为 4%。将压制体系置于 24" 包衣锅内, 在每枪 100ml/min 的喷射速度下将涂布溶液喷到片剂上。将制品温度保持在 35℃。当需要量的半透膜组合物已喷到压制体系上时停止喷涂操作。

然后应用激光在涂布体系药物层侧之上钻一个 30 密耳(0.76mm)的孔。在 45℃ 和 45% 相对湿度的烘箱中干燥该体系 48 小时以除去涂布后残余的溶剂。在该干燥过程结束时, 关闭湿度, 在 45℃ 下又将该体系干燥 4 小时而完成干燥过程。

按所述方法组装的喉醋甲酯剂型包括 110mg 含药物的第一层, 它由

下列成分构成：12.8%盐酸哌醋甲酯、50.2%~80.2%平均分子量为200,000的聚环氧乙烷、0~30%山梨糖醇、5%平均分子量为11,200的羟丙基甲基纤维素、2%硬脂酸镁和0.05%丁化羟基甲苯。本剂型还包括132mg第二层，它由下列成分构成：48.9%平均分子量为1,300,000的羟乙基纤维素、40%氯化钠、5%平均分子量为11,200的羟丙基甲基纤维素、1%氧化铁红、0.1%硬脂酸镁和0.05%丁化羟基甲苯。42mg由47.5%乙酰基含量为39.8%的乙酸纤维素、47.5%乙酰基含量为32.0%的乙酸纤维素和5%平均分子量为3350的聚乙二醇构成的半透性层压物被应用到压制的双层体系上，再在药物层侧钻一个30密耳(0.76mm)的孔作为出口。最终体系能在长时间呈递增释放速度分布送递14mg盐酸哌醋甲酯。

实施例 13

按如上实施例中描述的制备方法，不同的是本实施例中提供一种剂型，其中药物外覆层和任选的掩味涂层被涂覆到半透壁包裹的剂型上。在本实施例中，药物层包括14mg盐酸哌醋甲酯、27.5mg山梨糖醇、5.5mg聚乙烯吡咯烷酮、61mg平均分子量为2,000,000的聚环氧乙烷、2.2mg硬脂酸镁和0.055mg丁化羟基甲苯。第二移动层包括72mg平均分子量为7,000,000的聚环氧乙烷、53mg氯化钠、6.6mg聚乙烯吡咯烷酮、1.3mg氧化铁、0.132mg硬脂酸镁和0.066mg丁化羟基甲苯。半透壁包括20mg平均乙酰基含量为39.8%的乙酸纤维素、20mg平均乙酰基含量为32%的乙酸纤维素和2mg平均分子量为4000的聚环氧乙烷。

含药物的外覆层包括60%羟丙基甲基纤维素和40%盐酸哌醋甲酯。将羟丙基甲基纤维素加到水中后混合直至形成均匀的溶液。再将盐酸哌醋甲酯加到该溶液中并混合成清亮的溶液。最终溶液的固体组成为10%。将半透壁包裹的剂型置于涂布器中，将10mg药物外覆层喷到包裹内双层压制的片剂的半透壁上。

然后在40℃的包衣锅内将片剂干燥10~15分钟。至于掩味涂层，配制Opadry®于水中的悬浮液，使固含量为10%。Opadry®是可从Colorcon Inc.商购的粉状掺和物，它由羟丙基甲基纤维素、二氧化钛、聚乙二醇和吐温80构成。将涂有含药物外覆层的该体系放入涂布器中，将9mg掩味涂

布溶液喷到该体系上。然后在 40℃ 的包衣锅内将该体系干燥 10~15 分钟而得实用的剂型。

附图 3 表示本实施例剂型的功能性。本剂型在前半小时从药物外覆层释放 4mg 药物,接着在后半小时释放 0.41mg,在第 2 小时释放 1.05mg,在第 3 小时释放 1.49mg,在第 4 小时释放 1.57mg,在第 5 小时释放 1.71mg,在第 6 小时释放 1.75mg,在第 7 小时释放 2.09mg,在第 8 小时释放 2.14mg,在第 9 小时释放 1.32mg 以及在第 10 小时释放 0.48mg。

实施例 14

按实施例 13 中描述的方法制备本剂型,其中在第二移动层中,聚环氧乙烷被 72mg 分子量为 1,300,000 的羟乙基纤维素代替。

实施例 15

按前面的实施例提供如下剂型,其中:(a)该剂型包括 8mg 哌醋甲酯的外覆层和含 28mg 哌醋甲酯的内部组合物;以及(b)该剂型包括 12mg 哌醋甲酯的外覆层和含 42mg 哌醋甲酯的内部组合物。

实施例 16~19

按前面的公开和实施例提供一些剂型,所提供的剂型呈如下治疗范围内的递增分布送递一定剂量的药物(例如中枢神经系统药物):(a)一种剂型,它在第 1 小时送递 0~0.308mg 药物,在第 2 小时送递 0.250mg~2mg 药物,在第 3 小时送递 1mg~2.4mg 药物,在第 4 小时送递 1.1mg~2.6mg 药物,在第 5 小时送递 1.23mg~2.9mg 药物,在第 6 小时送递 1.33mg~3.1mg 药物,在第 7 小时送递 1.28~2.98mg 药物,以及在第 8 小时送递 0.76mg~1.76mg 药物;(b)一种剂型,它表现如下的递增剂量分布,即在第 1 小时 0mg~3.00mg,在第 2 小时 2.75mg~10mg,在第 3 小时 5mg~12mg,在第 4 小时 5.5mg~13mg,在第 5 小时 6.15mg~14.5mg,在第 6 小时 6.65~15.5mg,在第 7 小时 6.4mg~14.9mg,以及在第 8 小时 3.8~8.8mg;(c)一种剂型,它包括如下的药物递增释放速度程序:在第 1 小时 0mg~0.400mg,在第 2 小时 0.376mg~1.81mg,在第 3 小时 1.29mg~2.15mg,在第 4 小时 1.38mg~2.3mg,在第 5 小时 1.54mg~2.57mg,在第 6 小时 1.66mg~2.76mg,在第 7 小时 1.59mg~2.66mg,以及在第 8 小时 0.93~

1. 58mg; (d)一种剂型, 它送递呈如下递增剂量的口服药物, 即在第1小时 0mg~3.00mg, 在第2小时 2.45mg~9.05mg, 在第3小时 6.45mg~10.75mg, 在第4小时 6.9mg~11.5mg, 在第5小时 7.7mg~12.9mg, 在第6小时 8.3mg~13.8mg, 在第7小时 7.95mg~133mg 以及在第8小时 4.65mg~7.9mg.

实施例 20~21

按前面实施例中提出的方法如前面所述那样制备, 不同的是在本发明中, 提供的第一种剂型的药物层包括 28mg 盐酸喉醋甲酯, 第二种剂型的药物层包括 42mg 盐酸喉醋甲酯。

应用本发明的方法

本发明进一步涉及给需要治疗的温血动物送递随时间递增剂量的方法。本发明提供了: (a)给患者呈递增长速度送递一定剂量药物的方法, 其中该方法包括以随时间每小时递增的速度给患者口服药物, 以致给患者提供该剂量的药物; (b)给患者以递增药物剂量送递一定剂量的药物的方法, 其中该方法包括在24小时中以每小时递增的毫克剂量给患者经口送递口服药物, 以致送递该剂量的药物; (c)从一种剂型随时间给患者送递药物的方法, 其中该方法包括给患者经口导入包括 240 毫微克~700 毫克药物的剂型, 该药物呈随时间递增的剂量被送递; 以及 (d)一种方法, 它包括如下步骤: (A)给患者导入一种剂型, 该剂型包括: (1)包围隔室的壁, 该壁包括半透性组合物, 该组合物可使流体(包括胃肠道的含水生物流体)透过, 但不能透过药物; (2)隔室内的双层, 它包括: 含一定剂量药物的第一层, 含渗透聚合物或者渗透聚合物和渗透剂的第二层, 第二层用于吸取或吸收流体而从该剂型推动第一层, 于是随时间提供每单位时间递增的剂量; 以及 (3)在壁上至少一个出口, 与第一层互通; (B)在由半透壁的渗透性和通过半透壁的渗透梯度确定的速度下通过半透壁吸取流体, 引起第二层膨胀和溶胀; (C)通过出口通道从第一层递送药物, 给患者提供递增药物剂量。

总之, 人们将明白本发明贡献给本领域一种未预料到的实用剂型, 用于在剂量控制的释放速度下随时间施用持续递增剂量的药物。虽然参

考其有效的实施方案详细描述了本发明，但本领域技术人员应懂得可作各种改变、修饰、替换和删除而不会偏离本发明的精神。因此，本发明包括权利要求范围内的那些等效形式。

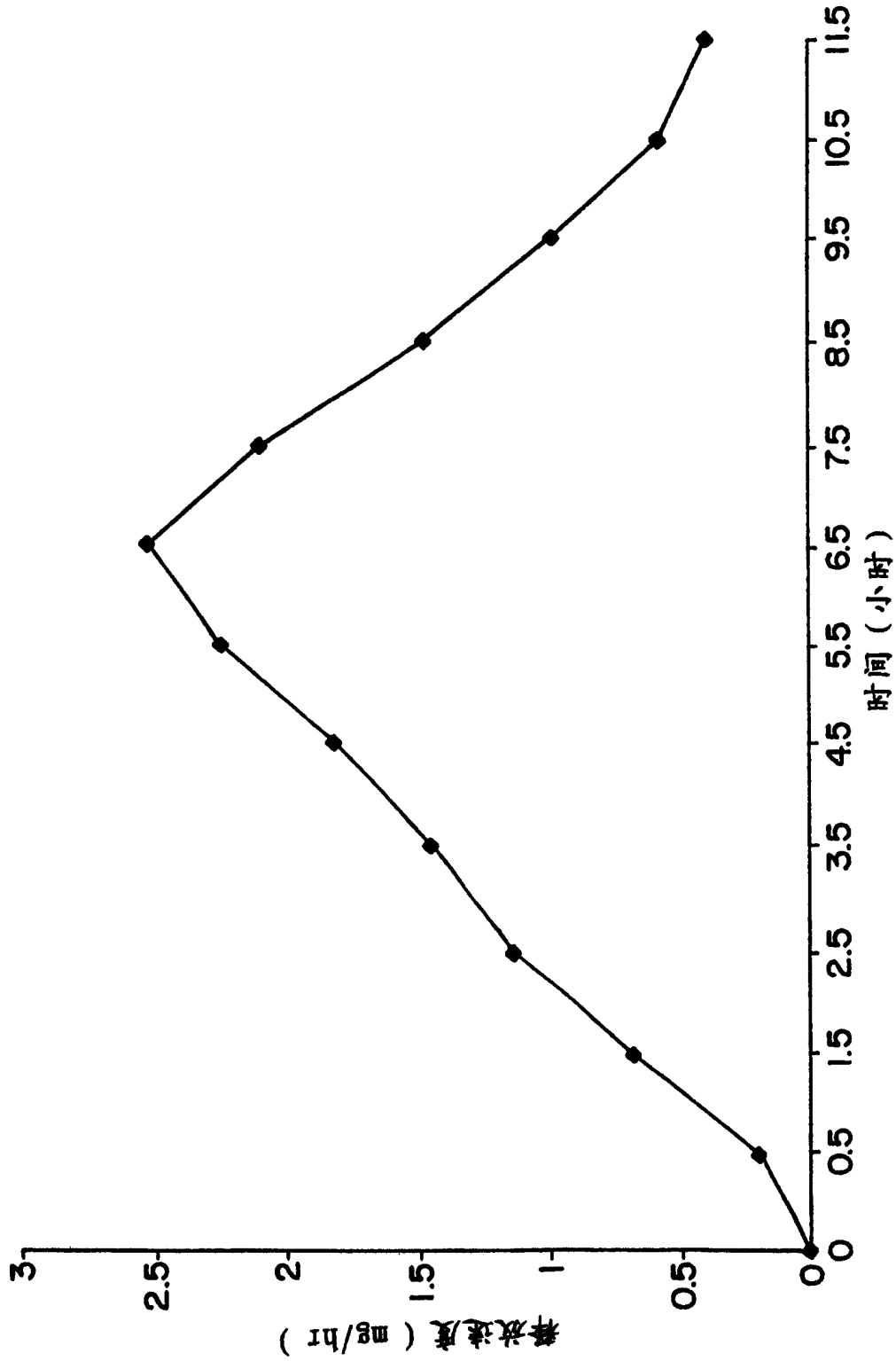


图 1

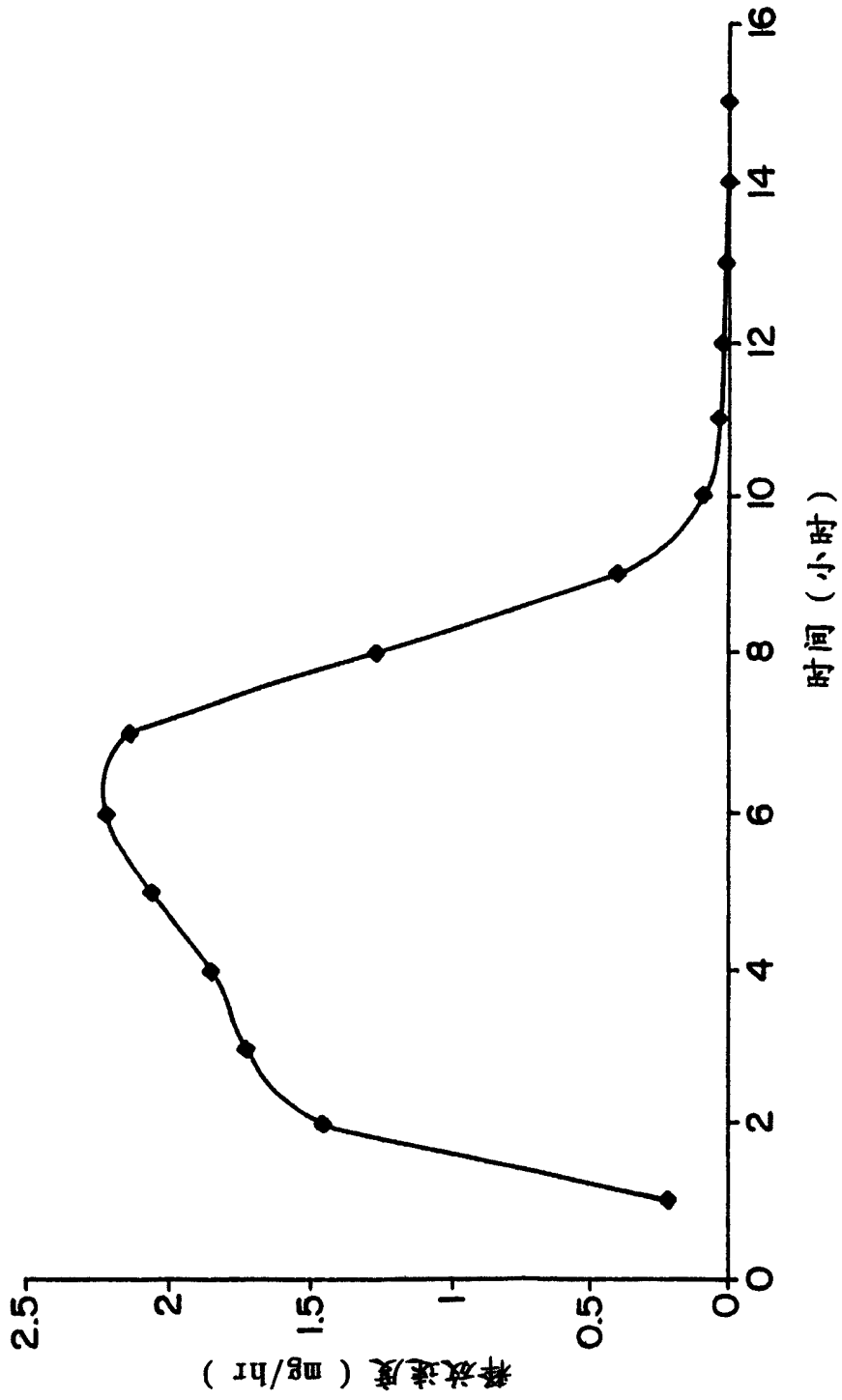


图 2

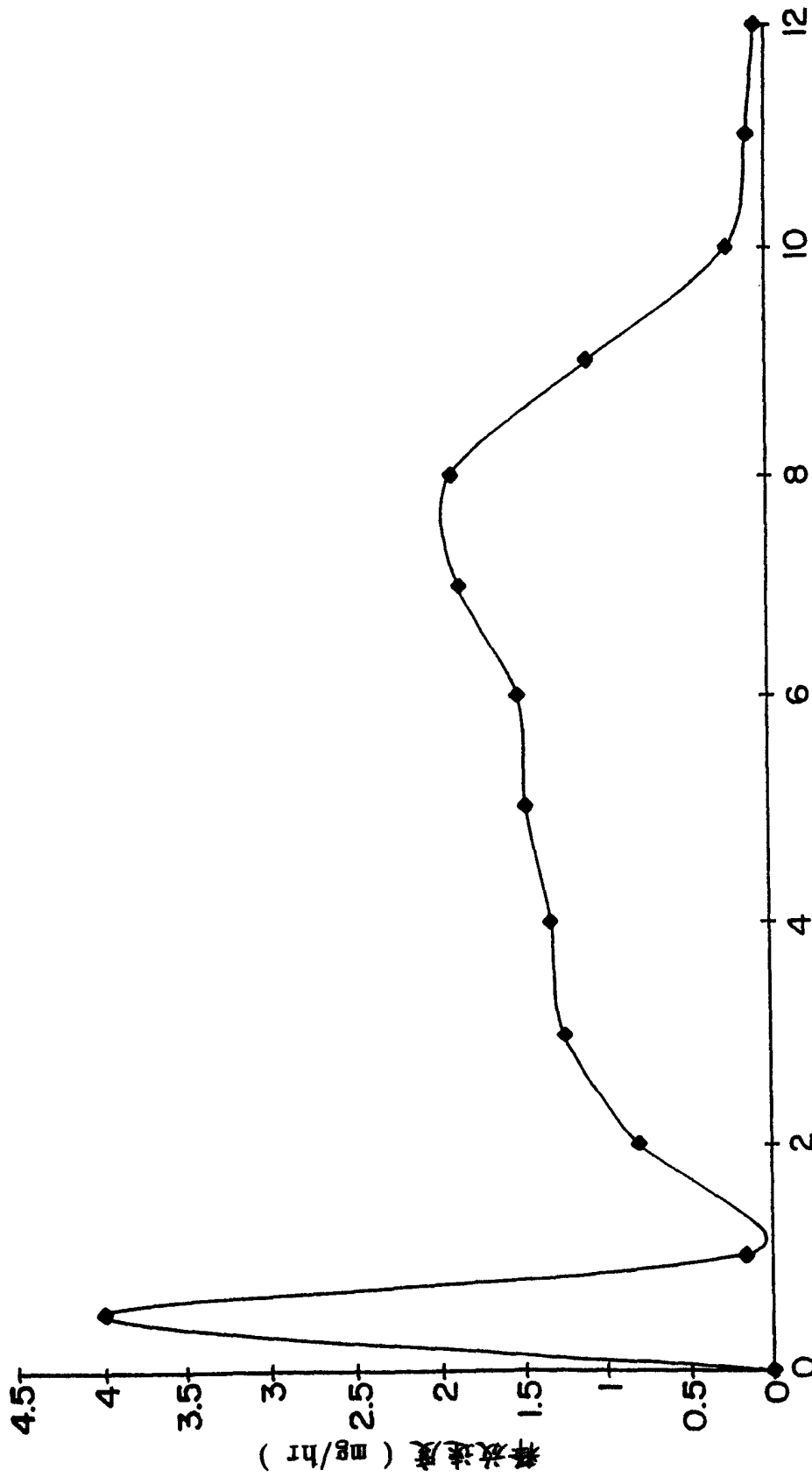


图 3