

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/00

A61K 9/22

A61K 31/21

A61P 25/14



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99806970.1

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1209098C

[22] 申请日 1999.5.27 [21] 申请号 99806970.1

[30] 优先权

[32] 1998. 6. 3 [33] US [31] 60/087,787

[32] 1999. 2. 19 [33] US [31] 09/253,317

[86] 国际申请 PCT/US1999/011920 1999.5.27

[87] 国际公布 WO1999/062496 英 1999.12.9

[85] 进入国家阶段日期 2000.12.4

[71] 专利权人 阿尔扎有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 A·D·艾尔 C·A·克里斯朵夫

D·R·金塔 S·K·古普塔

L·G·哈梅尔 Z·哈特姆哈内

A·C·兰 S·R·萨克斯

P·沙瓦南德 R·G·魏尔斯

J·D·赖特

审查员 刘 锋

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

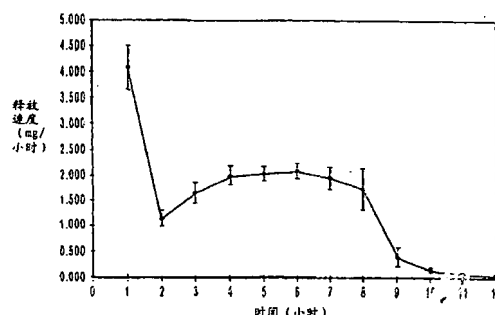
代理人 章鸣玉

权利要求书 2 页 说明书 25 页 附图 2 页

[54] 发明名称 提供药物长效治疗的方法和装置

[57] 摘要

本发明提供在延长的治疗期内维持所需要的药物治疗效应的方法和装置。特别是,提供在延长的治疗期内以升高的释放速率在胃肠道内释放药物的口服剂型。这些剂型还可包含立即释放剂量的药物。



1. 一种对病人给药后持续 6-7 小时达到升高的释放速率的剂型，包括：
- (a) 纵向压制的渗透活性的片芯，所述的片芯包括至少一层含药层和推进层，其中推进层包含合适的遇液体可膨胀的渗透聚合物，其中片芯的周边宽度小于长度，并具有窄端，其中一端包含含药层，另一端包含推进层；
- (b) 围绕所述片芯的半透膜形成一个隔室；和
- (c) 在邻近至少一层药物层的部位形成穿透半透膜并进入所述片芯的孔，以对液体渗透进入所述片芯起反应而使药物能从隔室内释放到外部液体环境中。
2. 根据权利要求 1 所述的剂型，其中所述的药物层包含哌醋甲酯。
3. 一种对病人给药后持续 6-7 小时达到升高的释放速率、包含 CNS-作用药物和药学上可接受的载体的剂型，包括：
- (a) 纵向压制的渗透活性的片芯，所述的片芯包括至少一层含药层和推进层，其中推进层包含合适的遇液体可膨胀的渗透聚合物，其中片芯的周边宽度小于长度，并具有窄端，其中一端包含含药层，另一端包含推进层；
- (b) 围绕所述片芯的半透膜形成一个隔室；和
- (c) 在邻近至少一层药物层的部位形成穿透半透膜并进入所述片芯的孔，以对液体渗透进入所述片芯起反应而使药物能从隔室内释放到外部液体环境中。
4. 一种对病人给药后持续 6-7 小时达到升高的释放速率、包含哌醋甲酯和药学上可接受的载体的剂型，包括：
- (a) 纵向压制的渗透活性的片芯，所述的片芯包括至少一层含药层和推进层，其中推进层包含合适的遇液体可膨胀的渗透聚合物，其中片芯的周边宽度小于长度，并具有窄端，其中一端包含含药层，另一端包含推进层；
- (b) 围绕所述片芯的半透膜形成一个隔室；和
- (c) 在邻近至少一层药物层的部位形成穿透半透膜并进入所述片芯的孔，以对液体渗透进入所述片芯起反应而使药物能从隔室内释放到外部液体环境中。
5. 根据权利要求 1 所述的剂型，其中剂型进一步包括药物层外包衣。

6. 根据权利要求 1 所述的剂型, 其中所述的第二层还包含至少一种渗透剂。

7. 根据权利要求 1 所述的剂型, 其中剂型是包含一层药物层和一层推进层的双层剂型。

5 8. 如权利要求 7 所述的剂型, 其中双层剂型在至少 50% T_{90} 的延长的时间段达到上升的释放速率。

9. 如权利要求 7 所述的剂型, 其中至少 35%的推进层包含渗透剂。

10. 如权利要求 9 所述的剂型, 其中渗透剂为氯化钠。

11. 如权利要求 7 所述的剂型, 其中剂型还包含外表面和作为包衣包在外表面上的立即释放剂量的药物。

12. 如权利要求 7 所述的剂型, 其中药物层包含哌醋甲酯或其药学上可接受的盐。

13. 如权利要求 9 所述的剂型, 其中包衣包含抗降解剂。

14. 如权利要求 13 所述的剂型, 其中抗降解剂为磷酸。

15 15. 如权利要求 12 所述的剂型, 其中半透膜还包含醋酸纤维素和促进流动剂。

16. 如权利要求 13 所述的剂型, 其中促进流动剂是乙烯和氧化丙烯的共聚物。

17. 根据权利要求 1 所述的剂型, 其中所述的药物为 14-15mg 哌醋甲酯。

20 18. 根据权利要求 1 所述的剂型, 其中所述的推进层进一步包含聚环氧乙烷, 聚乙烯吡咯烷酮, 硬脂酸镁或丁基化羟基甲苯。

19. 根据权利要求 2 所述的剂型, 其中所述的推进层包含聚环氧乙烷, 聚乙烯吡咯烷酮, 氯化钠, 红色氧化铁, 硬脂酸镁或丁基化羟基甲苯。

25 20. 根据权利要求 1 所述的剂型, 其中所述的半透膜包含醋酸纤维素或聚乙二醇。

提供药物长效治疗的方法和装置

发明的背景

本发明涉及将所需要的药物治疗效应维持长时间的治疗方法和装置。特别是，本发明涉及以升高的释放速率长时间在胃肠道内提供药物释放的方法和装置。这样，在足以维持整个延长治疗期所需药物治疗效应的部分给药期以升高的速率释放药物。

10

根据 37 CFR 1.97 和 1.98 包括已公开信息的相关技术描述

为了产生药理效应，药物必须在其体内作用部位达到适当的浓度。药物利用度受众多因素的影响，包括给药量、从其给药部位吸收的程度和速度、其分布、在组织内的结合或定位、其生物转化和排泄。药物利用度的一个常用指标是给药后患者血液或血浆或其它适当的体液或组织中达到的药物浓度。为了方便起见，下文可将浓度称作“血浆药物浓度”，意在包括任何适当的体液或组织中测得的药物浓度。血浆药物浓度提供很有用的信息，例如包括关于不同药物剂型和/或不同给药途径的比较信息。此外，各种药物效应包括所需要的药理效应即药物治疗效应及不希望有的药理效应即副作用，它们与特定的血浆药物浓度或血浆药物浓度范围相关。

20

对于口服给药的药物剂型来说，吸收发生在胃肠道（“g.i.”），受很多因素的影响，包括局部微环境的理化性质，如表面积、血流和膜性能（这在胃肠道的不同部位是有显著差异的）、药物本体的理化性质、药物浓度、药物特异性转运机制的存在与否和活性等。口服剂型药物的吸收速率的一个重要的因素是药物从剂型释放的速率。口服剂型药物释放速率典型地用体外溶出度来衡量，即每单位时间药物从剂型中释放的量。

25

常规口服剂型可描述为“立即释放”，因为基本上在给药后的很短时间（即数分钟）内药物的全部剂量都从剂型中释放出来。当释放的大量药物被吸收时，血浆药物浓度典型地迅速升至最高浓度即峰浓度，继而因药物在组织内分布、结合即定位、生物转化和/或排泄而降低。不同药物这降低的时间是不同的，且取决于很多因素，但此时间将是特定药物的特性。一般来说，

30

在血浆药物浓度升高、达峰值和降低的某些时段，药物提供其治疗效应，即血浆药物浓度达到或超过有效浓度。此外，在此时段的某些时间点，即当血浆药物浓度降低至低于有效浓度的水平时，治疗效应消失。此外，经常在达到峰浓度的前后的时间段即血浆药物浓度在最高范围内时，不希望有的副作用可变得明显起来。

鉴于上述情况，可以认识到，在血浆药物浓度处于有效血浆药物浓度范围内的期间，出现持续的药物疗效。但是，由于血浆药物浓度随时间而降低，因此必须按适当的间隔给予多剂立即释放的药物剂型以确保血浆药物浓度保持在有效浓度范围内或再升至有效浓度范围。但是，同时需要避免血浆药物浓度升高较高范围到和/或保持在较高范围内太长的时间，或将其缩短到最短的时间。因此，对于很多药物来说，必须按适当的间隔给予多剂独立剂量的立即释放剂型，以将所需要的和不希望有的药理效应在延长的治疗期间保持于满意的平衡状态。

改进药物治疗的努力其焦点之一是提供非立即释放的口服药物剂型，它们主要通过改变药物从剂型中释放的速率影响药物的吸收。这些非立即释放给药系统的例子包括延缓释放和持续释放系统。持续释放剂型一般在比立即释放剂型长的时间内释放药物。有很多方法达到从本领域已知的口服剂型中持续释放药物。如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990 版第 1682—1685 页所述，这些不同的方法包括例如扩散系统（如储库装置和骨架装置）、溶出系统（如胶囊化溶出系统，包括如“微型定时药丸”（tiny time pills））和骨架溶出系统、扩散/溶出系统组合、渗透系统和离子交换树脂系统。

据信，提供能在长时间内以基本恒定的释放速率释放药物的持续释放口服剂型是特别令人满意的。这样，对于很多药物来说，在药物开始释放的短时间内血浆药物浓度开始上升，然后在药物以恒速连续释放的长时间内基本上保持恒定。对于很多药物来说，在长时间治疗过程中，该基本恒定的血浆药物浓度与基本恒定的药物效应相关。而且，由于避免了开始的相对较高的峰血浆药物浓度，副作用可能就不成为问题了。因此，恒定释放剂型的优点包括减少了所需要的经时给药次数和提供需要的和不希望有的药物药理效应之间的更好平衡。

特别是渗透药物剂型，在提供长时间恒定释放药物方面已获显著的成功。总的来说，渗透剂型利用渗透压产生使液体吸入至少部分由半渗透壁所形成

的隔室的驱动力，该半渗透壁允许液体自由渗透，但药物或渗透剂不能渗透，如果有的话。通过设计一种系统，它能提供较稳定的渗透压及具有合适的药剂出口装置，使药剂因较稳定的渗透压而以相应于吸入液体的速率进行释放，可达到基本稳定的释药速度。渗透系统的一个明显的优点是操作是非 pH 依赖性的，因此，甚至当剂型通过胃肠道、遇到具有显著不同的 pH 值的微环境时，仍能在整个长时间中以渗透压决定的速率持续下去。

惊人地简单但高度有效的渗透装置是本领域已知的，它包含在混合物中的药物和赋形剂并任选地包含在该隔室中的渗透活性成分。这些装置虽然对很多药物有效，但其释放速率常随时间而降低，不可能完全给出所荷药物。

10 一种较复杂型的渗透装置在半渗透壁形成的隔室中包含两种成分层。第一成分层包含在混合物中的药物和赋形剂，并任选地包含渗透活性成分，在此隔室中形成可释出的药物制剂，而第二成分层包含渗透活性成分但不包含药物。第二成分层中的渗透活性成分典型地包括分子量较大的渗透聚合物，当液体渗入时显示溶胀，这样就不出现通过药物制剂的出口装置释放这些成分。第二成分层称作“推动层”，因为当液体吸入时，渗透聚合物溶胀，推动第一成分层的可释药物制剂，从而促进以基本恒定的速率释放药物制剂。上述装置是已知的，例如，下面的 Alza 有限公司拥有的美国专利 4,327,725; 4,612,008; 4,783,337; 和 5,082,668，这些专利均以其全文引入本文作为参考。

20 虽然恒定释放剂型对很多不同药物治疗均证明是有效的，但有些临床情况它们不是完全满意的。业已观察到，一些接受恒定释放剂型治疗某些病情或疾病的患者，在满意的治疗期结束前药物治疗效应即降低，尽管预期达到维持基本恒定的药物释放能提供持续的疗效。因此，当缓释剂型在延长的时间内以基本恒定的速率释放药物的缓释剂型不能令人满意时，为了在所需的
25 长治疗期内维持所需药物治疗效应，而对方法和装置的提供保持着需求。

发明的概述

本发明的一个方面是对预定的治疗期结束前所给药物的治疗效应即意外降低的临床情况提供改善的药物治疗。在一种典型的临床情况中惊人地发现，
30 在延长的时间内以上升的释放速率而不是基本恒定地给药可提供不降低的治疗效应直至延长的治疗期结束。

梯度、成分层的渗透性和半透膜的液体通量的这些特征的组合能达到所需要的在长时间内药物释放的速率上升。

有一些临床情况和药物治疗可用提供长时间内释放速率持续、上升的剂型加以改善。如此处所述的典型剂型包括作用于中枢神经系统的药物和作用于心血管的药物。本领域技术人员会认识到，本发明可用于很多其它类型的药物和药物治疗。合适的药物类型的例子包括（但不限于）抗感染药、镇痛药、麻醉药、防治关节炎药、平喘药、抗惊厥剂、抗抑郁剂、抗糖尿病药、止泻药、抗组胺药、抗炎药、抗偏头痛药、抗肿瘤药、抗震颤麻痹药、止痒药、抗精神病药、解热药、解痉药、抗胆碱能药、拟交感药、钙通道阻滞剂、 β -阻断剂、抗心律失常药、抗高血压药、ACE 抑制剂、利尿药、血管扩张剂、减充血剂、激素、催眠药、免疫抑制剂、拟副交感药、前列腺素、蛋白质、肽类、镇静剂和安定药。

此处所述典型的临床情况涉及用哌醋甲酯治疗 ADHD。因此，本发明还涉及制备哌醋甲酯缓释口服剂型，该剂型可在延长的时间内提供持续、上升的药物释放速率。

本发明者进一步发现，在延长的时间内提供持续、上升的药物释放速率的哌醋甲酯缓释口服剂型可用来对 ADHD 进行每天一次的有效治疗。因此，与多剂立即释放的哌醋甲酯提供的治疗效应相比，本发明通过减少对哌醋甲酯一天多次剂量的需求和提供整天的治疗效应来改善药物对 ADHD 的药物治疗。

从下面的发明详述和所附的权利要求书可更明了上述及其它特征和优点。

虽然这里用含典型具体药物的例示剂型、制备这些剂型的方法和使用含哌醋甲酯剂型以提供所需要的治疗结果的方法来阐述本发明，但本发明并不限于这些例示的实施方案。就本领域技术人员根据本说明书所能理解的任何合适的药物和药物治疗而言，本发明广泛地包含了在延长的时间内提供持续、上升的药物释放速率的缓释口服剂型、制备这些剂型的方法和使用这些剂型使治疗效应维持所需要的长时间的方法。

几幅附图的简单描述

图 1 是按照本发明的双层渗透剂型的断面图。

图 2 是按照本发明的三层渗透剂型的断面图，该剂型还包含立即释放的

药物外衣和美学外衣。

图 3 是从实施例 6 所述本发明的优选实施例中经时释放药物量的图示。

图 4 是按实施例 7 所述实验给药方案 (◇) 和标准给药方案 (●) 给予哌醋甲酯后获得的经时血浆药物浓度的图示。

5

发明的详细描述

很多有效药物治疗利用立即释放口服剂型以间隔的时间给药来维持长治疗期的治疗效应。而且，很多药物的缓释剂型是已知的，特别是恒速释放口服剂型。有很多有效的药物治疗例子利用恒速释放口服剂型提供所需要的长
10 治疗期治疗效应。在很多情况下，这些药物治疗提供优于利用立即释放口服剂型以间隔的时间给药的药物治疗。但是，有些临床情况出乎意料地出现恒速释放剂型在所需要的长治疗期结束前治疗效应即降低。

用提供长期基本恒速药物释放的缓释口服药物剂型进行药物治疗而不完全满意的一个临床例子是用中枢神经系统 (CNS) 兴奋药治疗各种病况和疾病，
15 包括注意力涣散疾病 (ADD) 和注意力涣散多动症 (ADHD)。儿童常被诊断为这些疾病，但也可见于成人。用 CNS 兴奋药治疗这些和其它精神疾病历史已久。约 25 年前，哌醋甲酯替代苯丙胺作为主要的处方用兴奋剂用于治疗儿童 ADHD。

罹患 ADHD 儿童的哌醋甲酯治疗被进行了广泛研究，很好地确定了该治疗
20 的有效性和安全性。哌醋甲酯治疗被证明能减轻罹患 ADHD 儿童的多动症、注意力不集中和冲动性等症状。药物治疗的目的是控制白天患者在学校或参与其它活动时的行为症状，这些症状的控制有利于患者的学习和/或参与其它有益活动的的能力。但是，由于对副作用的关注，大多数患者至少在傍晚的部分时间和整夜停止药物治疗。根据患者的特定情况，药物治疗也可以在周末停
25 止或不停止。

治疗通常利用立即释放的哌醋甲酯，白天给药两次或三次。由于各种原因，患者按照此给药时间表常有困难。由于有滥用的可能，因此哌醋甲酯是一种控制物质，得到此药受到特别关注。这种剂量给药方案一般需要在校服用至少一次剂量，作为规定，儿童是不允许在学校自己服用此药的。因此，
30 一般是校方员工负责在学校内给儿童服药，但是，这样的方式可引起医药秘密的外泄和儿童受同伴的奚落。另外，依从问题变得更为复杂，如药物的运

送、储存和供应通常必须作记录和/或监控，所涉及的各方（如儿童、教育者和校方员工）之间的安排必须协调。令人遗憾的结果是剂量可能给得晚或遗漏，这均导致治疗有效性降低。

由于上述各种原因，提供长时间基本恒速释放药物从而减少对在校期间给药需求的哌醋甲酯缓释口服剂型看来是受欢迎的改进。事实上，市售这样的哌醋甲酯缓释口服剂型已有数年。但是，用此剂型临床经验的失望之处在于：在白天较晚时，服用控释剂型患者的行为症状的控制不如服用数剂立即释放剂型的患者。另外，对于很多患者来说，控释剂型发生作用比立即释放剂型慢，这是不能令人满意的。

业已惊人地发现，以基本上升而不是基本恒定的释放速率在长时间内给予哌醋甲酯，其治疗效应类似于用多剂哌醋甲酯立即释放剂型所得到的效应。此发现的详情在申请日为1997年7月31日的待批美国申请 No. 910,593 中有揭示，本申请是该申请的部分继续申请。简述之，在一个临床研究进行了安慰剂和哌醋甲酯按三种不同释放速率的给药方案（即立即释放、恒速释放和升速释放）给药的行为、注意力和认知效能的比较。立即释放的哌醋甲酯以两个分隔开的剂量给药。恒速释放给药方案是以起始负荷剂量给药，并以相等的小剂量按紧密分隔的间隔给予剩余总量，延长到过第二次立即释放剂量的给药时间。升速释放给药方案是起始负荷剂量给药，并以增加的小剂量按紧密分隔的间隔给予剩余总量，延长到超过第二次立即释放剂量的给药时间。

此研究中，观察到恒速释放给药方案比立即释放给药方案在第二次立即释放剂量后的评估期的临床效应降低。另一方面，证明升速释放给药方案与立即释放给药方案在这些时期的临床效应相似。因此，升速释放给药方案避免了恒速释放给药方案在长治疗期的较晚时期所见的治疗效应的降低。

关于本发明的作用机制不作任何断言，但注意到有人提出对哌醋甲酯急性耐受性的发生是对某些病例上观察到的不能令人满意的治疗效应降低的解释。第二个临床试验证明了对理论的支持，其中，利用恒速释放给药方案和紧密间隔的立即释放哌醋甲酯剂型这两种给药方案经长治疗期后均见到哌醋甲酯效应的降低。但是，升速释放给药方案被证明在整个延长的治疗期均维持治疗效应。

鉴于在一些情况下用升速释放给药在延长的治疗期可改善药物效应的这

一发现，产生了采用缓释口服剂型以提供这种释放速率的需求。本发明的一个方面，惊人地发现，可采用双层渗透口服剂型来满足这一需求。另一方面，惊人地发现，可制备具有新的三层芯的缓释渗透口服剂型，它们也达到长时间以升速持续释放药物制剂的目的。

5 如本领域所知，包含压制片芯的渗透剂型在给药后需要一个短时间，在此时间内变成足以开始释放药物的水合状态。对于某些药物治疗来说，起始药物释放的轻微延缓是不能令人满意的。这一问题因包于半透膜表面的立即释放外衣中加有起始药物剂量而得以克服。如本说明书所述的本发明的优选实施例中，这样的立即释放药物外衣包在双层或三层渗透剂型的表面。

10 为了公开的目的，采用下面的定义：

 此处为了明确和方便起见，利用惯例，指定给药时间为 0 小时（ $t=0$ 小时）和给药后用合适的时间单位表示时间，如 $t=30$ 分钟或 $t=2$ 小时等。

 本说明书所用的术语“药物”一般指药理活性物质，当其给予活的有机体时产生所需要的（通常是有益的）效应。临床上一般以其药学上可接受的盐的形式利用药物组合物。另外，一些药物组合物显示手性，因此有一个以上旋光异构体。由于不同的旋光异构体可显示不同药理效应，利用药物的基本上纯的形式的一个旋光异构体或其药学上可接受的盐可能是有益的。因此，术语“药物”指临床上有用的药物组合物的形式，包括其药学上可接受的盐，包括药物组合物及其药学上可接受的盐的基本上纯的旋光异构体。虽然本说明书例举的实施例中给出了有限数目的药物，但本发明并不限于这些例举的实施例，而是完全适用于其它合适的药物，如本领域技术人员所能理解的那样。

15

20

 本发明的剂型中掺入的药量因特定的药物、治疗指征和所需给药期（例如每 12 小时、每 24 小时等）而异。根据所需给药的药物剂量，可给予一个或一个以上剂型。

25

 药物“释放速率”指每单位时间从剂型中释放的药量，如每小时释放药物的毫克数（mg/小时）。用本领域已知的体外药物剂型溶出试验条件计算药物释放速率。本说明书中所用的“给药后”特定时间获得的药物释放速率指在剂型进行合适的溶出试验后特定时间得到的药物体外释放速率。本说明书所述实施例中利用的溶出试验用放置于金属箔样品支架中的剂型进行，所述金属箔样品支架附着于 USP VII 型刻度浴，浸入平衡于 37℃ 恒温水浴的约 50ml

30

酸化水 (pH=3) 中。将一份释放液注入色谱系统, 定量测定各试验间隔释放的药量。

评估药物从口服剂型中释放的常用参比测定值是剂型中 90% 药物释出的时间。此测定值称作该剂型的 “ T_{90} ”。

5 药物的 “立即释放” 剂量指在约 1 小时或更少时间 (较佳为约 30 分钟或更少时间) 内基本完全释出的剂量。如本说明书所用的作为剂型表面包衣而施加的立即释放药物剂量指在合适的药学上可接受的载体中制备的药物的剂量, 它形成给药时会迅速溶出的包衣溶液, 从而提供立即释放的药物剂量。如本领域所知, 这样的立即释放药物外衣可包含与其下的剂型内所包含的相同或不同的药物。

10 “定期释放速率” 指特定时间间隔内, 如该特定时间间隔末即在进行测定的每一定时间间隔, 测得的从剂型中释放的药量, 释放的药量代表该定期时间间隔中的定期释放速率。例如, 在 $t=1$ 小时测得的释出药量代表给药后第 1 小时从剂型中的定期释放速率, 在 $t=2$ 小时测得的释出药量代表给药后第 2 小时从剂型中的定期释放速率, 等等。

15 “升速释放速率” 指比紧挨其前的定期释放速率升高的定期释放速率, 定期间隔相同。例如, 给药后每间隔 1 小时测定从剂型中释放的药量, 且给药后第 5 小时从剂型释放的药量 (在 $t=5$ 小时时测得的值) 大于给药后第 4 小时释放的药量 (在 $t=4$ 小时时测得的值), 从第 4 小时至第 5 小时出现了升高的释放速率。

20 可以理解, 测得的第一个定期释放速率 (如 $t=1$ 小时的定期释放速率, 除非等于 0) 总是会大于前一时间的释放速率, 如给药前的那一小时, 因此, 第一个定期释放速率总是构成上升释放速率的出现。

25 本说明书中所述上升释放速率指从用于提供药物缓释的剂型中的释放速率, 不包括从包于该剂型上的立即释放药物包衣释放药物。在剂型实施例, 还包含作为包于其下剂型上的包衣的立即释放药物剂量, $t=1$ 小时时测得的药物释放总的反映从立即释放药物包衣释放的药物和从其下剂型释放的药物两种情况, 但是, 在测定 $t=2$ 小时时药物释放速率是否大于 $t=1$ 小时时的药物释放时, 不考虑从药物外衣释放的药量。

30 本说明书中提到提供上升的释放速率的时间时, “延长的时间”, 指在 $t=0$ 时开始并至少持续到有关剂型 T_{90} 的中间点, 较佳为超出中间点的时间。因为

本发明的剂型旨在提供药物的持续释放，因此，按本发明目的的合适的 T_{90} 至少约为 6 小时，结果，提供升高的释放速率的“延长的时间”为至少 3 小时。

按照上述定义，“在延长的时间中的升高的释放速率”指从给予该剂型的时间至该剂型相应 T_{90} 的中点或超过该点所获得的升高的药物释放速率。为了说明起见，考虑剂型的 T_{90} 约为 8 小时的情况。在此情况下，至 $t=4$ 小时每小时的释放速率大于前一小时时即获得“在延长的时间中的升高的释放速率”。最好该释放速率持续升高超出 $t=4$ 小时的时间。

双层口服渗透剂型及制备和使用这种剂型的方法是本领域已知的，例如，Alza 有限公司拥有的如下美国专利中所描述和要求保护的：No. 4,327,725；4,612,008；4,783,337 和 5,082,668，它们均全文引入作为参考。现有技术的双层渗透剂型达到药剂的缓释，其中升高释放速率的起始期相对较短，然后是在 T_{90} 的大部分时期基本恒定的释放速率。在现有技术中，未见在 T_{90} 的至少 50% 的长时间内升高的释放速率。本发明的剂型用于提供在延长的治疗期内持续有效的药物治疗，而不在延长的治疗期的后期降低有效性。

本发明的双层口服渗透剂型包括第一成分层，该层包含所选的药物和用于在水合时形成可输送的药物组合物的赋形剂；及第二推进层，该层包含遇液体可膨胀的渗透聚合物和赋形剂，这两层压入双层片芯内，然后包以半透膜和形成药物经其释放的合适的开口。各种特征的组合，包括各成分层的渗透性、半透膜的液体通量和片芯的构型确保药物在长时间内以上升的速率释放。

重要的是，本发明的双层片芯的构型是每一成分层的横向尺度基本是圆形、顶端和底端之间有周边宽度和长度。二层纵向压在一起，使所形成的双层片芯具有与其成分层同样的周边宽度，而长度为两成分层的长度相加。总的构型可以描述为“胶囊形”，其中双层片芯的周边宽度小于长度，并具有圆形的“窄”的顶端和“窄”的底端，且其中每一窄端包含不同成分片层。

为了揭示的目的，上述片芯称作纵向压制片（“LCT”）芯。此 LCT 构型确保推进层在半透膜形成的隔室内纵向膨胀时推进层与半透膜接触的面积比其它构型时增加得多。

在一个优选实施例中，用较大浓度（至少约 35%）的渗透有效溶质或渗透剂（osmagent）如氯化钠达到推进层的足够活性。结果，推进层的体积相当大，可能略大于含药物和赋形剂的第一成分层。此外，对于某些实施例来

说，第一成分层中以包括有效的赋形剂山梨醇为佳。惊人地发现，上述特征的结合，包括 LCT 芯构型、渗透剂的相对高百分率和某些例示实施方案中用山梨醇作为赋形剂，提供了所需要的在延长的时间内从双层口服渗透剂型中升高的释放速率。这种双层口服渗透剂型的例示实施方案在如下实施例 1-3 5 中加以详述。

双层口服渗透剂型 15 的实施方案其横断面见图 1。各成分未画出比例。双层 LCT 芯包含第一成分层 21，含药物和所选的赋形剂；及第二推进层 29，含至少一种遇液体可膨胀的渗透聚合物和任选地含至少一种渗透剂与所选的赋形剂一起。合适的赋形剂是本领域已知的，包括稀释剂、载体、粘合剂、10 填充剂和加工助剂。半透膜 57 围绕着双层片芯，形成一个隔室，半透膜上形成大小合适的孔 55，通入第一成分层 21，使药剂能从隔室内释放。如图所示，孔 55 以在剂型的包含第一成分层的窄端形成为较佳。在实施中，通过双层渗透剂型各成分的协同作用，药物在延长的时间内以升高的释放速率从第一含药层释放。图 1 中虽未示出，但如果需要，可如本说明书中别处所述，通过15 在双层剂型上包以含药外衣而提供立即释放剂量的药物。

除了上述双层渗透剂型外，惊人地发现，在延长的时间内显示升高的药物释放速率的口服渗透剂型也可用围绕有半透膜、并具有经半透膜释放药物剂型的合适的出口装置的新型三层片芯来获得。该新型三层片芯具有第一含药层、第二含药层和第三推进层。在实施中，通过剂型各成分的协同作用，20 药物以持续和受控制的方式从第一含药层、然后从第二含药层连续释放，这样达到长时间的升高的释放速率。

本发明者发现，三层芯的第一和第二含药层之间的药物浓度梯度促进达到在长时间内从三层渗透剂型以上升的药物释放速率释放药物。因而，含药层中的其它赋形剂可更灵活变化，适应于其它用途，如制造便利和药物美观。25 例如，三层渗透剂型以避免使用山梨醇作赋形剂为佳。这提供了制备效率和产品保存期的优点，因为山梨醇吸湿性很大，储存中吸附水分，可造成处理和制造困难，及长期稳定性的忧虑。此外，使用浓度较低（低于约 25%）的渗透有效溶质，使推进层的体积小于两层含药层，可达到推进层的足够活性。最好，推进层小于第一和第二含药层的体积之和。较小体积推进层的优点是，30 如果需要的话，可容纳较大剂量的药物，而剂型的总体积不会变得大到造成制造困难和/或变得使患者难以下口。

在最近的一个优选实施方案中，半透膜中包括了助流剂，使三层渗透剂型的水合速率得到改善。此外，较佳为使用如上所述的纵向压制片（“LCT”）芯构型，也促进水合。在最近的一个优选实施例中，包括 LCT 三层芯构型、第一和第二成分层间合适的药物浓度梯度、成分层的渗透性和半透膜的液体通量的这些特征的组合达到了所需要的在长时间内药物释放的速率上升。有益的是，这样的优选实施方案显示了一致和可靠的实施，可大规模高效地制造。

三层口服渗透剂型的一个优选实施例中还包含作为外衣施加的立即释放剂量的药物和美学外衣 14，如图 2 所示。三层 LCT 芯包含第一成分层 20，含药 10 学上可接受形式的所选药物和所选赋形剂；第二成分层 18，包含较高浓度的药物和所选赋形剂；及第三推进层 28，含至少一种渗透聚合物和任选地含有至少一种渗透剂和所选赋形剂。半透膜 56 围绕三层片芯，形成一个隔室，半透膜上形成大小合适的孔 54，通入第一成分层 21，使药剂能从隔室内释放。如图所示，孔 54 以在剂型的包括第一成分层的窄端形成为较佳。在实施中，15 通过三层渗透剂型各成分的协同作用，药物在延长的时间内以持续和受控的方式以升高的释放速率从第一含药层、然后从第二含药层连续释放。

如图 2 所示，该优选实施例还包括包在三层渗透剂型表面上的外衣 60 内的立即释放药物剂量。将药物与合适的赋形剂如羟丙基甲基纤维素混合，制成溶液，用于在三层渗透剂型的半透膜表面包衣，它在给药后可迅速溶出并20 释放药物。

如图 2 所示，较佳地还提供施加于含药外衣 60 表面的任选的美学外衣 62。如本领域所知，这样的美学外衣提供的优点包括遮味、改善外观及利于吞咽和进一步加工步骤（如印刷、包装等）的“可滑动性”。显示在延长的时间内基本升高的释放速率的三层渗透剂型的例示实施方案在如下实施例 4-6 和25 实施例 8 和 9 中加以详述。

给予本发明的在延长的时间内显示升高的释放速率的口服渗透剂型，已证明在延长的治疗期内能持续地维持治疗有效性。如下实施例 7 中描述了一个例证。特别是，本发明者发现，含哌醋甲酯的这种口服渗透剂型可用来提供对 ADHD 的每天一次有效治疗。此发现代表了 ADHD 药物治疗上的重要改进，30 与多剂立即释放的哌醋甲酯提供的治疗效应相比，消除了对哌醋甲酯一天多次剂量的需求和提供整天的治疗效应。

下面的实施例是对本发明的举例说明，这些实施例不应认为是对本发明范围的限制，因为对于本领域熟练技术人员来说，借助本说明书和所附的权利要求书会明了这些实施例及其它等同物的。

5 实施例 1

按照本领域已知的和申请日为 1997 年 11 月 10 日的待批美国申请 No. 967,606（本申请是其部分继续申请）中详细描述의 常规制备方法，制备双层口服渗透剂型。简言之，用制粒法分别制备含盐酸哌醋甲酯和所选赋形剂的第一成分层和含合适的渗透聚合物、40 重量%渗透剂和所选赋形剂的第二推进层。再将第一成分层和第二推进层颗粒制剂纵向压制在一起，形成双层 LCT 芯。然后，围绕双层 LCT 芯包上所选半透膜，形成穿透该膜通入第一成分层的合适的 30 密耳的孔用于药物释放。

制得的每一剂型包含：

第一成分层

14.08mg	盐酸哌醋甲酯
90.26mg	聚环氧乙烷（数均分子量 200,000）
5.5mg	聚乙烯吡咯烷酮（数均分子量 40,000）
0.11mg	硬脂酸镁
0.555mg	丁基化羟基甲苯

第二推进层

71.032mg	聚环氧乙烷（数均分子量 7,000,000）
52.8mg	氯化钠
6.6mg	聚乙烯吡咯烷酮（数均分子量 40,000）
1.32mg	红色氧化铁
0.132mg	硬脂酸镁
0.555mg	丁基化羟基甲苯

半透膜

15.3mg	醋酸纤维素（39.8%乙酰基含量）
1.7mg	聚乙二醇（数均分子量 3350）

用体外溶出试验在 10 小时内每小时测定一次从剂型的定期释放速度。剂型中保留了 0.72mg 的药物残留量。结果见表 1，同时说明了是否出现升高的释放速率的指征。

表 1		
时间 (小时)	药物释放量 (mg)	出现升高的释放速率
1	0.22	是
2	1.45	是
3	1.72	是
4	1.84	是
5	2.05	是
6	2.21	是
7	2.13	否
8	1.26	否
9	0.39	否
10	0.09	否

5

如表 1 所见，药物在延长的时间内以升高的速率从剂型中释放，即大于 90 % 的药物在 $t=8$ 小时中释放，直至 $t=6$ 小时均出现升高的释放速率，延长的时间可超出 T_{90} 的中点。

10 实施例 2

按照本领域已知的和申请日为 1997 年 11 月 10 日的待批美国申请 No. 967,606 (本申请是其部分继续申请) 中详细描述의 常规制备方法，制备双层口服渗透剂型。简言之，用制粒法分别制备含盐酸哌醋甲酯、山梨醇和所选赋形剂的第一成分层和含合适的渗透聚合物、40 重量 % 渗透剂和所选赋形剂的第二推进层。再将第一成分层和第二推进层颗粒制剂纵向压制在一起，形成双层 LCT 芯。然后，围绕双层 LCT 芯包上所选半透膜，形成穿透该膜的合适的 30 密耳的孔用于药物释放。

15

制得的每一剂型包含：

第一成分层 (110mg)

12.8%	盐酸哌醋甲酯
54.75%	聚环氧乙烷 (数均分子量 200,000)
25.4%	山梨醇
5 %	羟丙基甲基纤维素 (数均分子量 11,200)
2 %	硬脂酸镁
0.05%	丁基化羟基甲苯

第二推进层 (132mg)

53.85%	聚环氧乙烷 (数均分子量 7,000,000)
40%	氯化钠
5 %	羟丙基甲基纤维素 (数均分子量 11,200)
1 %	红色氧化铁
0.1%	硬脂酸镁
0.05%	丁基化羟基甲苯

半透膜 (42mg)

47.5%	醋酸纤维素 (39.8%乙酰基含量)
47.5%	醋酸纤维素 (32%乙酰基含量)
5 %	聚乙二醇 (数均分子量 3350)

每小时测定一次从渗透剂型的定期释放量, 共 12 小时。剂型中未见保留的药物残留量。结果见表 2 同时说明是否出现升高的释放速率的指征。

表 2		
时间 (小时)	药物释放量 (mg)	出现升高的释放速率
1	0.13	是
2	1.16	是
3	1.53	是
4	1.61	是
5	1.75	是
6	1.79	是
7	2.13	是
8	2.18	是
9	1.07	否
10	0.43	否
11	0.17	否
12	0.13	否

如表 2 所见, 大于 90% 的药物在 $t=9$ 小时中释放, 直至 $t=8$ 小时均出现升高的释放速率, 延长的时间可超出 T_{90} 的中点。

5

实施例 3

按照本领域已知的和申请日为 1997 年 11 月 10 日的待批美国申请 No. 967,606 (本申请是其部分继续申请) 中详细描述의 常规制备方法, 制备双层口服渗透剂型, 该剂型还包含作为外衣包在半透膜上的立即释放药物剂量。简言之, 用制粒法分别制备含盐酸哌醋甲酯、山梨醇和所选赋形剂的第一成分层和含合适的渗透聚合物、39.8 重量%渗透剂和所选赋形剂的第二推进层。再将第一成分层和第二推进层颗粒制剂纵向压制在一起, 形成双层 LCT 芯。然后, 围绕双层 LCT 芯包上所选半透膜, 形成穿透该膜的合适的 30 密耳的孔用于药物释放。制备含药物的外衣混合物并包在渗透剂型的半透膜上。任选地还可包遮味外衣。

15

制得的每一双层渗透剂型包含：

第一成分层

14mg	盐酸哌醋甲酯
61mg	聚环氧乙烷（数均分子量 2,000,000）
27.5mg	山梨醇
5.5mg	聚乙烯吡咯烷酮
2.2mg	硬脂酸镁
0.055mg	丁基化羟基甲苯

第二推进层

72mg	聚环氧乙烷（数均分子量 7,000,000）
53mg	氯化钠
6.6mg	聚乙烯吡咯烷酮
1.3mg	红色氧化铁
0.132mg	硬脂酸镁
0.066mg	丁基化羟基甲苯

半透膜

20mg	醋酸纤维素（39.8%乙酰基含量）
20mg	醋酸纤维素（32%乙酰基含量）
2 mg	聚乙二醇（数均分子量 4000）

制备包含 60%羟丙基甲基纤维素和 40%盐酸哌醋甲酯的立即释放含药外衣，将 10mg 终溶液（即含 4mg 哌醋甲酯盐）包到渗透剂型的半透膜上。

- 5 于 30 分钟、1 小时、然后在以后的 9 小时中每小时测定一次从药物外衣和渗透剂型的定期释放速率。药物外衣内所含的 4mg 哌醋甲酯在起先 30 分钟内释放， $t=1$ 小时时显示定期释放率为 0.41mg，构成第二个 30 分钟间期内从双层渗透剂型释放的药物。剂型中未见保留的药物残留量。每小时测得的结果见表 3 同时说明是否出现升高的释放速率的指征。

表 3		
时间 (小时)	药物释放量 (mg)	出现升高的释放速率
1	0.41	是
2	1.05	是
3	1.49	是
4	1.57	是
5	1.71	是
6	1.75	是
7	2.09	是
8	2.14	是
9	1.32	否
10	0.48	否

如表 3 所见，不算立即释放的药物外衣，大于 90% 的药物在 $t=9$ 小时中释放，直至 $t=8$ 小时均出现升高的释放速率，延长的时间可超出 T_{90} 的中点。

5

实施例 4

按照本领域已知的和申请日为 1997 年 8 月 9 日的待批美国申请 No. 937,336 (本申请是其部分继续申请) 中详细描述의 常规制备方法，制备三层口服渗透剂型。简言之，用制粒法分别制备含盐酸伪麻黄碱和所选赋形剂的第一成分层；含较高浓度盐酸伪麻黄碱和所选赋形剂的第二成分层；及含合适的渗透聚合物、渗透剂和所选赋形剂的第三推进层。再将第一成分层、第二成分层和第三推进层颗粒制剂纵向压制在一起，形成三层 LCT 芯。然后，围绕三层 LCT 芯包上所选半透膜，形成穿透该膜的合适的 30 密耳的孔用于药物释放。

制得的每一剂型包含：

第一成分层

4.4mg	盐酸伪麻黄碱
15.3mg	聚环氧乙烷（数均分子量 300,000）
1.1mg	羟丙基甲基纤维素（数均分子量 9,200）
1.1mg	聚氧乙烯 40 硬脂酸酯
0.11mg	硬脂酸镁

第二成分层

13.5mg	盐酸伪麻黄碱
2.59mg	聚环氧乙烷（数均分子量 300,000）
0.9mg	羟丙基甲基纤维素（数均分子量 9,200）
0.9mg	聚氧乙烯 40 硬脂酸酯
0.018mg	红色氧化铁
0.09mg	硬脂酸镁

第三推进层

22.2mg	聚环氧乙烷（数均分子量 7,000,000）
12mg	氯化钠
2 mg	羟丙基甲基纤维素（数均分子量 9,200）
2 mg	聚氧乙烯 40 硬脂酸酯
1.2mg	交联丙烯酸聚合物
0.4mg	红色氧化铁
0.2mg	硬脂酸镁

半透膜

11.4mg	醋酸纤维素（39.8%乙酰基含量）
0.6mg	聚乙二醇（数均分子量 3350）

每小时测定一次从剂型的定期释放量，共 7 小时。结果见表 4 同时说明是否出现升高的释放速率的指征。

表 4		
时间 (小时)	药物释放量 (mg)	出现升高的释放速率
1	0.13	是
2	0.65	是
3	2.2	是
4	2.78	是
5	3.24	是
6	3.14	是
7	3.43	是

如表 4 所见，大约 87% 的药物在最初 7 小时中释放，整个期间均达到升高的释放速率。

5

实施例 5

按照本领域已知的和申请日为 1997 年 8 月 9 日的待批美国申请 No. 937,336 (本申请是其部分继续申请) 中详细描述의 常规制备方法，制备三层口服渗透剂型。该剂型具有药物浓度梯度，其中第二成分层的药物浓度大于
10 第一成分层，该剂型还具有粘度梯度，其中第一成分层的粘度小于第二成分层，第二成分层的粘度小于第三推进层。

制得的每一剂型包含：

第一成分层 (350mg)

8.6%	尼卡地平
54.8%	山梨醇
36.8%	聚环氧乙烷 (数均分子量 200,000)

第二成分层 (120mg)

45%	尼卡地平
50%	聚环氧乙烷 (数均分子量 300,000)
5%	羟丙基甲基纤维素 (数均分子量 9,200)

第三推进层 (350mg)

68.75%	聚环氧乙烷 (数均分子量 7,000,000)
20%	氯化钠
5%	羟丙基甲基纤维素 (数均分子量 9,200)
5%	交联丙烯酸聚合物
1%	氧化铁
0.25%	硬脂酸镁

半透膜 (43.5mg)

95%	醋酸纤维素 (39.8%乙酰基含量)
5%	聚乙二醇 (数均分子量 3350)

上述剂型透过半透膜形成的 25 密耳的开口, 使药剂得以从隔室内释放。
用实施例 5 的剂型在约 16 小时延长的时间内能获得升高的释放速率。

5 实施例 6

如图 2 所示, 按常规渗透片剂制备方法制备本发明的三层渗透剂型的优选实施例, 该剂型还包含作为外衣包衣的立即释放的药物剂量。

第一成分层含如下成分 (重量百分比): 9.40%盐酸哌醋甲酯; 83.71%聚环氧乙烷 (商标名 Polyox N-80, Union Carbide, Danbury, CT 产品); 5%
10 聚乙烯吡咯烷酮 (Kolidon 29-32, BASF Corp., Mt. Olive, NJ 产品); 1.34%琥珀酸; 0.5%硬脂酸; 和 0.05%丁基化羟基甲苯。

第二成分层含如下成分 (重量百分比): 13.65%盐酸哌醋甲酯; 78.80%聚环氧乙烷 (商标名 Polyox N-80, Union Carbide, Danbury, CT 产品); 5%
15 聚乙烯吡咯烷酮 (Kolidon 29-32, BASF Corp., Mt. Olive, NJ 产品); 1.95%琥珀酸; 0.5%硬脂酸; 0.05%丁基化羟基甲苯; 和 0.05%黄色氧化铁 (作为着色剂)。

第三推进层含如下成分 (重量百分比): 73.7%高分子量聚环氧乙烷 (商标名 Polyox 303, Union Carbide, Danbury, CT 产品); 20%氯化钠; 5%聚乙烯吡咯烷酮 (Kolidon 29-32, BASF Corp., Mt. Olive, NJ 产品); 0.25%

硬脂酸； 0.05%丁基化羟基甲苯和 1%绿色氧化铁（作为着色剂）。

在流化床制粒机中分别将第一成分层、第二成分层和第三推进层制成颗粒组合物。然后将颗粒化的组合物在旋转式压片机上依次压制并纵向压制，得到三层 LCT 芯。对于每一剂型，先相继填充 40mg 第一成分层颗粒和 75mg 第二成分层颗粒，并以 100 牛顿的力填入模中。然后，模中加第三推进层颗粒，最后以 1500 牛顿的力进行压片。

半透膜组合物是 83 重量%醋酸纤维素（CA 398-10，其乙酰基含量为 39.8%，Eastman Chemical, Kingsport, TN 产品）和 17 重量%乙烯和环氧丙烷共聚物（Poloxamer 188, BASF Corp., Mt. Olive, NJ 产品，作为促流剂加入）。将此两种成分溶于 99.5%丙酮和 0.5%水的混合物，形成 5%固体溶液。在包衣锅中，将此溶液喷洒在三层 LCT 芯上，至重量为 25.7mg，厚度为 4-5 密耳。

在施加半透膜形成含三层 LCT 芯的隔室后，在隔室的窄端贴近第一成分层刺透半透膜形成 0.76mm（40 密耳）的孔，从而形成较佳的三层渗透剂型，各含 14mg 哌醋甲酯。各剂型约为 12mm 长、直径约为 5.3mm。

提供立即释放起始药物剂量的药物外衣包含约 30 重量%盐酸哌醋甲酯、约 70 重量%羟丙基甲基纤维素（Methocel E3 商标名，Dow Chemical Co., Midland, MI 产品）和痕量磷酸（即 20ml 磷酸加到 87kg 药物的溶液中）。将各成分溶解和混合于水中形成含 10%固体组合物的溶液，从而制得包衣水溶液。然后在包衣锅中，将此溶液喷洒在三层渗透剂型的半透膜上，至重量约为 14.0mg，包含约 4mg 立即释放剂量的哌醋甲酯。

重 16.9mg 和含下层黄色 Opadry II（商标名，Colorcon, West Point, PA 产品）和表层透明 Opadry 及痕量巴西棕榈蜡（助流剂）的最终美学外衣组合物制备和包衣如下：首先，将 Opadry II（10%）悬浮于水（90%）中，喷洒到包药物外衣的剂型上；然后，将透明 Opadry（5%）悬浮于水（95%）中，喷洒在包药物和 Opadry II 外衣的剂型上；最后，将剂型在含巴西棕榈蜡的包衣锅中滚动 10 分钟，使约 100ppm 的蜡均匀地分布在透明 Opadry 外衣上。

很多药物剂型以盐的形式利用药物，如本申请中利用的哌醋甲酯盐酸盐。但是，这种在水溶液中制得的药物的盐易于降解，因此常有稳定性和储存期的问题。本发明者发现水溶液中加入适当的 pH 调节剂可减少不希望有的降解，改善了产品的稳定性。特别是，在包含盐酸哌醋甲酯的三层渗透剂型优选实

施例中，本发明者发现，通过在第一和第二成分层中加入适当的抗降解剂（即琥珀酸）和在药物外衣中加入磷酸可使药物成分的降解降至最低。其它合适的抗降解剂包括溶于水性介质的药学上可接受的化合物，即无毒和适合于人口服给药的化合物，它显示足够的 pH 调节能力，即其 pH 值不大于 4，较佳为 3 或 3 以下。另外的例子包括硫酸钾、磷酸钠、富马酸、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、盐酸、天冬氨酸、谷氨酸、草酸、乳酸、丙二酸、甘油酸和抗坏血酸。

每小时一次测定如上所述制得的 24 个样品剂型的定期释放速率，共 12 小时，表示为图 3 中的曲线形。表 5 中显示了每小时释放的平均量，还表明了是否出现升高的释放速率的指证。可注意到，全部 4mg 立即释放剂量基本上在第一小时内释放，在 $t=2$ 小时出现的升高的速率的测定中此量忽略不计，即 $t=2$ 小时的平均量与 $t=1$ 小时的平均量减去代表立即释放剂量的 4mg 相比。

表 5		
时间（小时）	药物释放量（mg）	出现升高的释放速率
1	4.098	是
2	1.138	是
3	1.650	是
4	1.993	是
5	2.043	是
6	2.099	是
7	1.966	否
8	1.763	否
9	0.428	否
10	0.174	否
11	0.084	否
12	0.061	否

如表 5 所见，不算立即释放的药物外衣，大于 90% 的药物在 $t=8$ 小时中释放，直至 $t=6$ 小时均出现升高的速率，延长的时间可超出 T_{90} 的中点。

实施例 7

对含 14mg 哌醋甲酯及另包括含 4 mg 哌醋甲酯立即释放药物外衣的单剂三层渗透剂型的疗效进行研究并与多剂立即释放哌醋甲酯进行比较。对用如下给药方案在不同日子接受治疗的同样的受试者作 12 小时的安全性和治疗效应参数评估：试验给药方案是 $t=0$ 时给予三层渗透剂型一次，标准给药方案是在 $t=0$ 小时、 $t=4$ 小时和 $t=8$ 小时时给予立即释放哌醋甲酯 (Ritalin®) 三次。因为受试者是哌醋甲酯当前使用者，每个给药方案给予的哌醋甲酯剂量略有不同，以尽可能接近每个受试者常规给予的“通常剂量”。为了比较的目的，实际剂量标准化为 18mg 单剂三层渗透剂型和 15mg Ritalin® 给予三剂，
10 每次 5mg。

所有受试者在每个给药方案研究期间的同样时间测定血浆药物浓度。所选择的时间相应于立即释放的哌醋甲酯前两个剂量给药前和给药后 1.5 小时和 2.5 小时（即 $t=0$ 小时、 $t=1.5$ 小时、 $t=2.5$ 小时、 $t=4$ 小时、 $t=5.5$ 小时、 $t=6.5$ 小时）及第三个剂量给药前和给药后 1.5 小时和 3.5 小时（即 $t=8$ 小时、
15 $t=9.5$ 小时和 $t=11.5$ 小时）。

图 4 中，以曲线形显示一组研究参加者 ($n=16$) 用试验给药方案治疗（用 $\diamond$ 表示）和用标准给药方案治疗（用 $\bullet$ 表示）所得到的血浆药物浓度。图 3 和图 4 的比较证明在约 8 小时内体外释放速率与约 9.5 小时内体内血浆药物浓度之间具有相关性。

20 如图 4 所示，立即释放剂量的每次给药后血浆药物浓度相当快地上升，然后以通常的特征速率下降，直至给予下一个剂量。三层渗透剂型给药后的血浆药物浓度还显示开始时相当快速上升，主要由于从立即释放的药物外衣中释放药物。但是，继而，血浆药物浓度不下降而是在 9.5 小时的时间内继续基本上上升（忽略 $t=5.5$ 小时和 $t=6.5$ 小时之间的轻微“下降”）。给人
25 印象特别深的是给予第二和第三剂立即释放剂量前约 1 小时和给药后约 1.5 小时的时间内的差异。用标准给药方案，这些时间中血浆药物浓度下降至低谷浓度，然后再升至峰浓度。用试验给药方案，同样的这些时间中，血浆药物浓度基本上平稳地上升，未显示峰和谷。

30 在研究的开始 3 小时和最后 3 小时每小时评估安全性和治疗参数，包括行为、注意力和认知功能，中间以 2 小时的间隔进行评估。在整个 24 小时研究期间，试验给药方案的临床有效性与标准给药方案的临床有效性密切可比。

ADHD 的每天一次有效治疗提供了很多优点，并提供了药物治疗上的明显改善，这是由于减少了对每天多剂哌醋甲酯的需求而提供了整天持续的治疗效应。

实施例 8

- 5 按照实施例 6 的制备方法制备三层口服渗透剂型，但包含两倍哌醋甲酯，即在第一和第二成分层内共包含 28mg 哌醋甲酯，在药物外衣中包含 8mg 哌醋甲酯。其余的成分也都是双倍量，以致重量百分比与实施例 6 中相同。第三推进层也是双倍量。半透膜具有与实施例 6 中同样的组成，但施加量约为 34mg。

10 这些剂型显示哌醋甲酯释放量为 36mg，约 8mg 是立即释放的，剩下 28mg 在延长的时间内以升高的速率释放。

实施例 9

- 按照实施例 6 的制备方法制备三层口服渗透剂型，但在第一和第二成分层内共包含 42mg 哌醋甲酯，在药物外衣中包含 12mg 哌醋甲酯。第一成分层
15 含如下成分（重量百分比）：11.5%盐酸哌醋甲酯、81.6%聚环氧乙烷（商标名 Polyox N-80, Union Carbide, Danbury, CT 产品）；5%聚乙烯吡咯烷酮（Kolidon 29-32, BASF Corp., Mt. Olive, NJ 产品）；1.3%琥珀酸；0.5%硬脂酸；0.05%丁基化羟基甲苯和 0.05%黄色氧化铁（作为着色剂）。第二成分层含如下成分（重量百分比）：19.8%盐酸哌醋甲酯；72.7%聚环氧乙烷（商
20 标名 Polyox N-80, Union Carbide, Danbury, CT 产品）；5%聚乙烯吡咯烷酮（Kolidon 29-32, BASF Corp., Mt. Olive, NJ 产品）；1.95%琥珀酸；0.5%硬脂酸和 0.05%丁基化羟基甲苯。第三推进层双倍于实施例 6 的量，半透膜具有与实施例 6 同样的组成但施加至约 34mg 重。

25 这些剂型显示哌醋甲酯释放量为 54mg，约 12mg 是立即释放的，剩下 42mg 在处长的时间内以升高的速率释放。

尽管上面描述和指出了如目前的实施方案所适用的本发明特征和优点，但本领域技术人员会认识到可进行本说明书描述中的各种修改、变化、添加和省略而不背离本发明的精神。

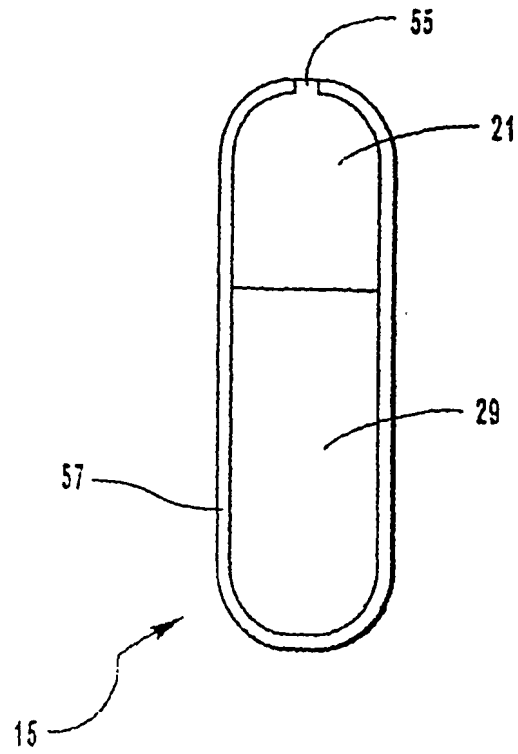


图 1

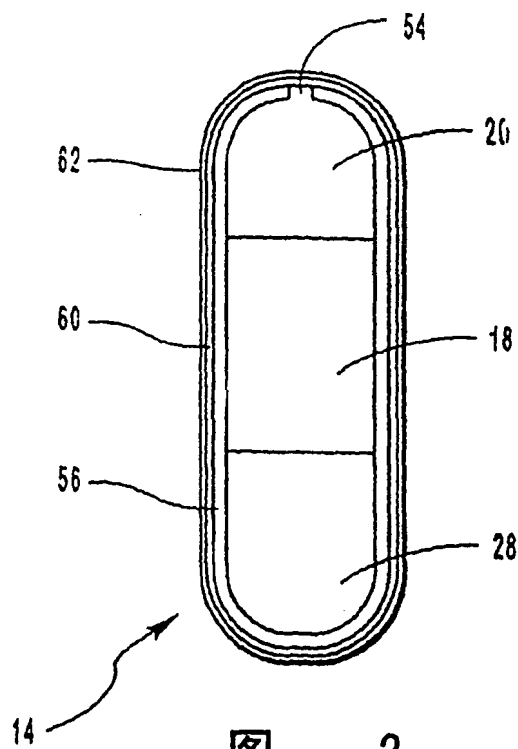


图 2

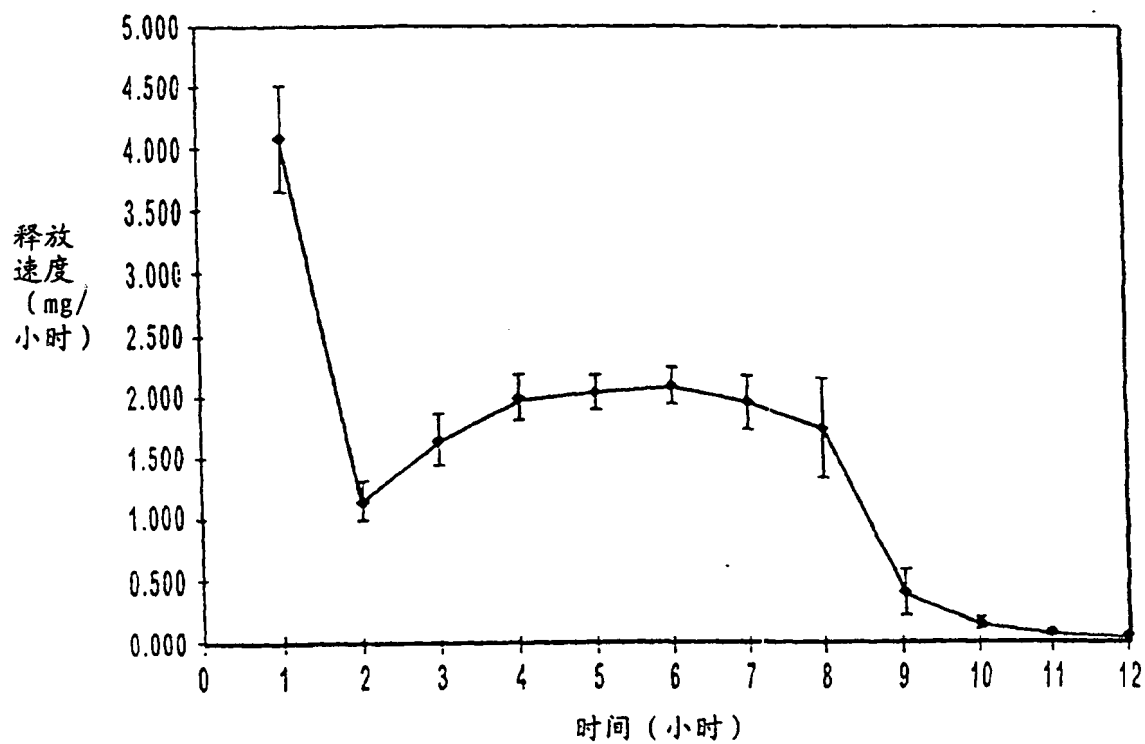


图 3

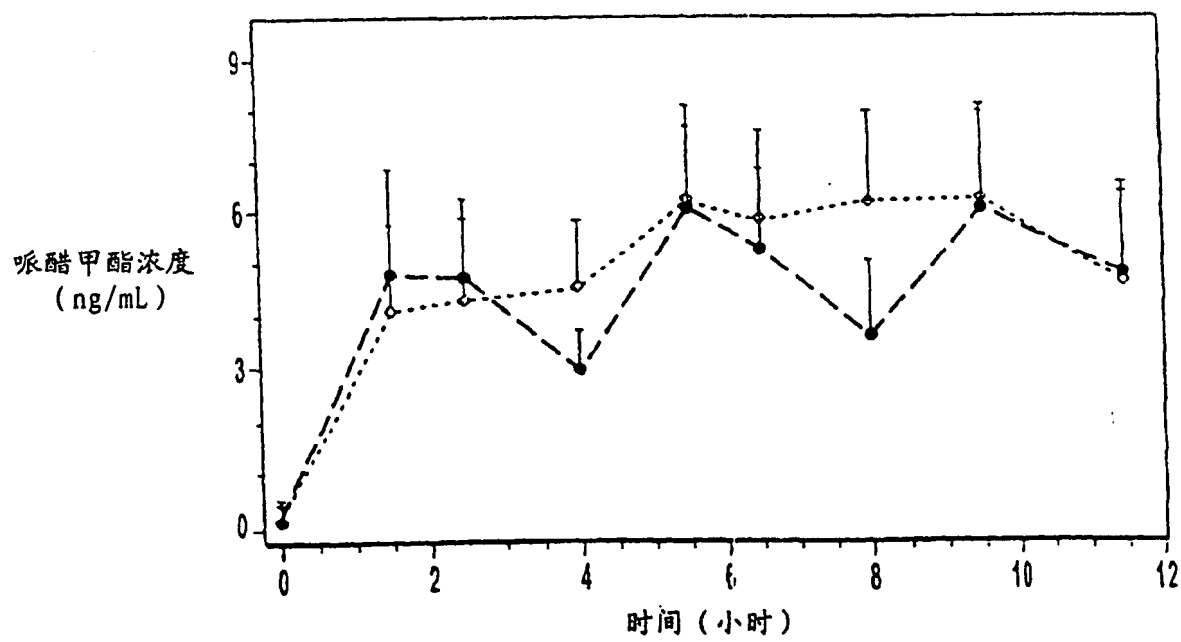


图 4