(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2015 年 7 月 2 日 (02.07.2015)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2015/096668 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 9/24 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2014/094367

(22) 国际申请日: 2014 年 12 月 19 日 (19.12.2014)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201310717968.1 2013 年 12 月 23 日 (23.12.2013) CN
201310718529.2 2013 年 12 月 23 日 (23.12.2013) CN
201310716482.6 2013 年 12 月 23 日 (23.12.2013) CN

(72) 发明人; 及
(71) 申请人: 闻晓光 (WEN, Xiaoguang) [CN/CN]; 中国江苏省泰州市药城大道 1 号国家新药创制基地 D 幢 1210, Jiangsu 225300 (CN)。

(74) 代理人: 北京海虹嘉诚知识产权代理有限公司 (HAIHONG JIACHENG INTELLECTUAL PROPERTY & PARTNERS); 中国北京市海淀区海淀南路 21 号中关村知识产权大厦 B 座 9 层, Beijing 100080 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:
— 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: DOUBLE-LAYER TABLET AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称 : 一种双层片及其制备方法

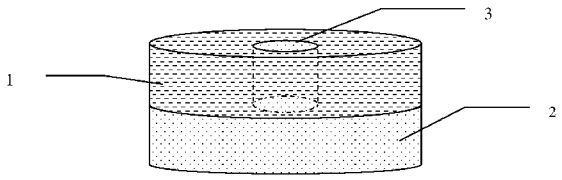


图 1 /Fig.1

(57) Abstract: A double-layer tablet, one layer of the tablet being provided with 1-3 holes having a diameter of 1-10 mm and containing the ingredients of the other layer of the tablet; each of the double layers comprises active ingredients and/or adjuvant materials, and each layer can be a quick release layer or a sustained release layer. The preparation method comprises: respectively preparing ingredient I and ingredient II comprising active ingredients and pharmaceutic adjuvant materials; preparing ingredient I into a tablet I having holes, and laminating ingredient II and tablet I together to form a double-layer tablet, ingredient II filling the holes of tablet I during lamination. Tests prove that the double-layer tablet has high physical stability, is not easily ruptured during transport and storage, and has a nearly constant speed of drug release, thus facilitating maintenance of stable plasma concentration within a body, and greatly improving the efficacy and safety of medicine taking by a patient.

(57) 摘要: 一种双层片，其中一层药片具有孔，孔中具有另一层药片的成分。所述孔的数量是 1-3 个，孔的直径为 1~10mm。双层中每一层均包括活性成分和/或辅料，每一层均可以分别是速释层或缓释层；制备方法是：分别制备含有活性成分和药用辅料的成分 I、成分 II；将成分 I 制成带有孔的片 I，然后将成分 II 和片 I 一起压制，形成双层片，且成分 II 在压制过程中将充入片 I 的孔中。实验证实，本发明的双层片物理稳定性高，在运输和贮存过程中不易破裂，且药物释放近似恒速，有助于实现药物在体内保持平稳血药浓度，极大的提高了患者服药的有效性和安全性。

WO 2015/096668 A1

一种双层片及其制备方法

本申请针对以下三项中国专利申请提出优先权请求：

申请号为 201310717968.1 名称为“一种双层片的制备方法”

申请号为 201310716482.6 名称为“一种止痛类双层控释片及其制备方法”

申请号为 201310718529.2 名称为“一种安眠类双层控释片及其制备方法”

以上三项在先申请的申请日均为 20131223。

技术领域

本发明涉及药物制剂领域，具体涉及一种新型的双层片及其制备方法。

背景技术

双层片是一种含有双层结构的双相释药系统，它不仅可以将两种药物或同一种药物以不同释放模式组合在一起达到理想的药动学行为，而且能提高有配伍反应药物的稳定性，还能赋予片剂特殊的功能。

在双层片的制备中，保证双层片药品在货架期结构稳定是制药工业最具需求和实用的技术。

现有技术的双层片的结构是两层片上下贴合在一起，其制备方法通常是两层片分次压制。比如，先将双层片中其中一层的药物活性成分和辅料混合，压制成一层药片，再将该层药片与另一层药片的药物活性成分和辅料一起压制成双层片。

现有技术双层片的缺点是物理稳定性差，容易发生碎裂和两层片的分离。这是因为通常两层药片所用的辅料往往不同，而不同辅料的膨胀系数会有差别，导致制剂在运输和贮存过程中发生药片裂开等情况。

因此，提高双层片的物理稳定性，保证在运输和贮存过程中制剂的完整，很有必要。

发明内容

本发明的目的是提供一种物理稳定性高，在运输和贮存过程中不易破裂，且药物释放近似恒速，提高患者服药的有效性和安全性的双层片。

本发明通过设计了一种新结构的双层片，达到了上述发明目的。其技术方案是：

一种双层片，为双层释药模式，由两层药片结合而成，其特征是：其中一层药片具有孔。当制成制剂后，所述孔中具有另一层药片的成分。

上述双层片中每一层均包括活性成分和辅料，其中每一层中的活性成分可以是一种，也可以是两种及以上活性成分的复方。

双层中两层的活性成分可以相同，也可以不同；

两层药片中每一层均可以分别是速释层或缓释层；

所述孔的数量是 1-3 个，优选是 1 个。

所述孔的直径为 1~10mm，优选为 2-6mm。

所述双层片还可以根据实际需要，按本领域常规方法进行包衣等处理。

上述双层片的制备方法是：

1）分别制备含有活性成分和药用辅料的成分 I、成分 II；

所述成分 I、成分 II 是颗粒状或粉末状；

2）第一次压片：将成分 I 制成带有孔的片状物（以下亦称为片 I）；

第二次压片：将成分 II 和上述片状物一起压制，形成由成分 I 层和成分 II 层组成的双层片，成分 II 在压制过程中充入片状物的孔中。

片 I 中所述的孔的形成方法是用带有孔的模型压制，或者也可以压片后打孔；在本发明的一个实例中，成分 I 是经环形冲头压制成有孔的片 I 。

本发明的优点在于双层片的成分 I 层为有孔的，由于片 I 的孔中充填成分 II，这样得到的双层片非常牢固，在储存和运输过程中不易分离。其结构见图 1~3。

本发明的双层片制备方法适合于各类双层片的制备。本领域技术人员可根据实际需要选择各种常规的药用辅料。

药用辅料优选自缓释材料、填充剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂、助流剂中的一种或几种。

其中缓释材料优选自羟丙甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素的一种或几种；填充剂优选自乳糖、预交化淀粉、微晶纤维素的一种或几种；崩解剂优选自羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮中的一种或几种；润滑剂优选自硬脂酸、硬脂酸镁、滑石粉的一种或几种；粘合剂优选自聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素的一种或多种；助流剂优选微粉硅胶。

本发明中成分 I 中各组分所占的重量百分比优选为：

药物	1~60%
缓释材料	0~25%
崩解剂	0~6%
粘合剂	0~5%
填充剂	5~60%

润滑剂 0.1~0.5%

助流剂 0.1~0.5%。

本发明中Ⅱ颗粒中各组分所占的重量百分比优选为：

药物 1~90%

缓释材料 0~40%

崩解剂 0~6%

粘合剂 0~5%

填充剂 5~90%

润滑剂 0.1~0.5%

助流剂 0.1~0.5%。

本发明的双层片还优选包衣，其中包衣层优选含有下列组分及百分比：

羟丙甲基纤维素 E5 40~60%

聚山梨醇酯 80 20~35%

滑石粉 6~12%

二氧化钛 2~6%

以下是按本发明的方案制备的一个止痛类速释/缓释相结合的双层片实例：

一种止痛类双层控释片，包括速释层和缓释层，所述速释层和缓释层中均含有止痛作用的活性成分及药物辅料，其特征是，所述缓释层有孔，孔中填充有速释层药物的颗粒，孔的直径为 2-6 mm。

所述有止痛作用的活性成分选自阿司匹林、水杨酸镁、水杨酸钠、水杨酸胆碱镁、二氟尼柳、双水杨酸酯、布洛芬、吲哚美辛、氟比洛芬、苯氧基布洛芬、萘普生、萘丁美酮、吡罗昔康、保泰松、双氯灭痛、芬洛芬、酮基布洛芬、酮咯酸、四氯芬那酸、舒林酸、托美丁或山莨菪碱，或者上述化合物的衍生物中的一种或几种；

所述速释层和缓释层所含的活性成分可以相同或不同；

所述药用辅料选自填充剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂、助流剂中的一种或几种；

以下列举的各类辅料可以选用，但不限定本发明的范围。实际上，本发明所用的各种药用辅料可以根据实际需求，选择本领域技术人员常用的各种辅料。比如，

所述填充剂选自一水乳糖、乳糖、预交化淀粉和微晶纤维素中的一种或几种；

所述崩解剂选自羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠和交联聚维酮中的一种或几种；

所述润滑剂选自硬脂酸、硬脂酸镁和滑石粉中的一种或几种；

所述粘合剂选自聚维酮、羟丙基纤维素和羟丙甲基纤维素中的一种或多种；

所述助流剂为二氧化硅。

此外，止痛类双层片中的缓释层还含有缓释材料。

所述的缓释材料选自羟丙甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素的一种或几种；所述的

所述的缓释层中，按照重量百分比包括以下组分：

止痛类药物 40~60%

缓释材料 25~35%

填充剂 13~24%

润滑剂 0.5 或 1%

助流剂 0.5 或 1%；

所述的速释层和速释颗粒中，按照重量百分比包括以下组分：

止痛类药物 30~60%

崩解剂 3~6%

填充剂 30~60.5%

粘合剂 0~5%

润滑剂 0.5 或 1%

助流剂 0.5 或 1%。

所述的双层控释片还包括包衣层，所述的包衣层按照重量百分比包括以下组分：

羟丙甲基纤维素 E5 30%

聚山梨醇酯 80 14%

滑石粉 5%

二氧化钛 2%

水 适量。

止痛类双层控释片的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

1）将止痛类药物与缓释材料和药用辅料混合制成缓释颗粒；将止痛类药物与药用辅料混合制成速释颗粒；

2）将缓释颗粒压制成有孔的缓释层，再将缓释层重新放入压片机的冲模中，装填速释颗粒，进行第二次压制，形成由速释层和缓释层组成的双层片，其中缓释层的孔中填充有速释颗粒。

3）进行包衣。

以下是按本发明的方案制备的一个安眠类速释/缓释相结合的双层片实例：

所述的安眠类药物选自唑吡坦、扎来普隆、佐匹克隆、三唑仑、咪达唑仑、氟西泮、地西泮、氯氮卓、硝西泮、艾司唑仑、阿普唑仑或劳拉西泮，或者上述化合物的衍生物中的一

种；所述的缓释材料选自羟丙甲基纤维素、乙基纤维素或羟丙基纤维素中的一种或几种；所述的药用辅料选自填充剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂、助流剂中的一种或几种。

所述的填充剂选自一水乳糖、乳糖、预交化淀粉和微晶纤维素的一种或几种；所述的崩解剂选自羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠和交联聚维酮中的一种或几种；所述的润滑剂选自硬脂酸、硬脂酸镁和滑石粉的一种或几种；所述的粘合剂选自聚维酮、羟丙基纤维素和羟丙甲基纤维素的一种或多种；所述的助流剂为二氧化硅。

所述的的双层控释片中，所述的缓释层中，按照重量百分比包括以下组分：

安眠类药物 8~12%

缓释材料 30~35%

填充剂 52~61%

润滑剂 0.5 或 1%

助流剂 0.5 或 1%；

所述的速释层和速释颗粒中，按照重量百分比包括以下组分：

安眠类药物 5~10%

崩解剂 2~6%

填充剂 80.5~91%

粘合剂 0~5%

润滑剂 0.5 或 1%

助流剂 0.5 或 1%。

上述安眠类双层控释片的制备方法包括以下步骤：

1）将安眠类药物与缓释材料和药用辅料混合制成缓释颗粒；将安眠类药物与药用辅料混合制成速释颗粒；

2）将缓释颗粒压制成有孔的缓释层，再将缓释层重新放入压片机的冲模中，装填速释颗粒，进行第二次压制，形成由速释层和缓释层组成的双层片，其中缓释层的孔中填充有速释颗粒。

3）进行包衣，包衣层的配方和制备方法同前述止痛类双层控释片。

本发明具有如下技术效果：

1）物理稳定性好

由于双层片中其中一层有孔，在制片过程中，该孔被另一层的成分所填充，使双层片结合紧密，在储存和运输过程中不易分离。

2）提高了药物的有效性和安全性

本双层控释片经溶出试验检测速释层崩解时限为 10~30 秒，缓释层呈零级释放模式，即

药物释放近似恒速，有助于实现药物在体内保持平稳血药浓度，极大的提高了患者服药的有效性和安全性。

附图说明

图 1 是带有一个孔的双层片的结构示意图；

图 2 是带有二个孔的双层片的结构示意图；

图 3 是带有三个孔的双层片的结构示意图；

图 1-图 3 中，1 是片 I，2 是片 II，3 是孔；

图 4 是安眠药实施例 1 双层片溶出曲线（其中四条曲线分别为是片 I 无孔，片 I 带有 3mm 直径的孔，片 I 带有 4mm 直径的孔和片 I 带有 6mm 直径孔）；

图 5 是安眠药实施例 1 缓释层有孔（孔径分别为 4mm、6mm）和缓释层无孔的双层片的三条溶出曲线比较；

图 6 是安眠药实施例 2 缓释层有孔（孔径分别为 4mm、6mm）和缓释层无孔的双层片的三条溶出曲线，以及单独速释层的溶出曲线比较；

图 7 是安眠药实施例 3 缓释层有孔（孔径分别为 4mm、6mm）和缓释层无孔的双层片的三条溶出曲线比较；

图 8 是安眠药实施例 4 缓释层有孔（孔径分别为 4mm、6mm）的双层片的两条溶出曲线比较。

图 9 是止痛药实施例 1 双层控释片体外释放曲线；

图 10 是止痛药实施例 2 双层控释片片体外释放曲线；

图 11 是止痛药实施例 3 双层控释片的溶出曲线；

图 12 止痛药实施例 4 双层控释片的溶出曲线。

具体实施方式

止痛药实施例 1-5 的双层控释片由速释层和缓释层组成，用于压制双层片的两层的颗料分别见如下表 1：

表 1

各实施例的双层控释片的处方（1000 片，g）

组分	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
缓释颗粒					
布洛芬	250	250		300	200
酮洛芬					
萘普生			300		
羟丙甲基纤维素 K100lv	50	100	0	25	150
羟丙甲基纤维素 K4M	100	50	125	100	25
一水乳糖	95	95	65	70	120
二氧化硅	2.5	2.5	5	2.5	2.5
硬脂酸镁	2.5	2.5	5	2.5	2.5
缓释合计	500	500	500	500	500
速释颗粒					
对乙酰氨基酚					150
布洛芬				150	
酮洛芬	75				
萘普生		100	150		
乳糖	87.5	62.5	50	25	75
微晶纤维素	63.75	60	40	50	0
聚维酮	8.75	0	0	0	10
羟丙基纤维素-HF	0	12.5	0	7.5	0
交联羧甲基纤维素钠	10	10	7.5	15	12.5
二氧化硅	2.5	2.5	1.25	1.25	1.25
硬脂酸镁	2.5	2.5	1.25	1.25	1.25
速释合计	250	250	250	250	250

上述双层片可用包衣，包衣层含如下组分：

羟丙甲基纤维素 E5	30
聚山梨醇酯 80	14
滑石粉	5
二氧化钛	2
80%醇/水溶液	适量

止痛药实施例 1-5 的双层控释片制备方法见如下。

止痛药实施例 1

1、制备缓释颗粒：

（1） 称量处方量的已过 60 目筛的布洛芬与羟丙甲基纤维素 K100LV，K4M，乳糖充分混合，之后加入处方量二分之一的二氧化硅和硬脂酸镁。将混合好的物料转移至湿法制粒机中；

（2） 配制浓度为 70%的乙醇溶液对步骤 1 中的混合物进行制软材；

（3） 将制好的软材用 24 目筛进行整粒；

（4） 干燥并筛分颗粒

（5） 得到缓释颗粒，用于形成缓释层。

2、制备速释颗粒：

（1） 将处方量的酮洛芬，乳糖，微晶纤维素，聚维酮混合过 60 目筛，加入处方量一半的二氧化硅和硬脂酸镁，在混料机中混合均匀；

（2） 配制浓度为 80%的乙醇溶液对步骤 1 中的混合物进行制软材；

（3） 将制好的软材用 24 目筛进行整粒；

（4） 干燥并筛粉颗粒；

（5） 按照外加法添加交联羧甲基纤维素钠与干颗粒混合均匀；

（6） 得到速释颗粒，用于形成速释层和用于填充缓释层的孔。

3、制备双层控释片：

（1） 将缓释层颗粒加剩余的二氧化硅和硬脂酸镁压制成中间有孔的缓释片，孔径分别为 3mm，4mm，6mm；另外还压制了没有孔的缓释片；

（2） 将缓释片重新放入压片机的冲模中，装填速释层颗粒，用浅凹冲进行第二次压制，形成双层片；

（3） 将处方量的羟丙基甲基纤维素 E 5 分散在浓度为 80%乙醇中，溶胀后加入聚山梨醇酯 80，搅拌溶解完全，再加入二氧化钛和滑石粉，搅拌均匀，过滤后作为包衣液；

（4） 将双层片包衣，使每片增重 5%，再干燥固化。

为了考察缓释层孔径对溶出的影响，本实施例先将缓释层压制成为不带孔、带 3mm 孔、带 4mm 孔、带 6mm 孔径的缓释片，进行溶出实验，缓释层孔径越大，溶出速度越快。

将制备好的双层片进行溶出实验，考察药片先速释后缓释的效果，0.5h 取样检测，速释层已完全溶出，结果见图 9。缓释层溶出呈现零级释放效果，即药物释放近似恒速，体外恒速释放有助于实现药物在体内保持平稳血药浓度，值得一提的是，缓释层孔径大的释放速度快。

止痛药实施例 2

1、制备缓释颗粒：

（1） 称量处方量的已过 60 目筛的布洛芬与羟丙甲基纤维素 K100LV，K4M，乳糖充分混合，之后加入处方量二分之一的二氧化硅和硬脂酸镁。将混合好的物料转移至湿法制粒机中；

（2） 配制浓度为 75%的乙醇溶液对步骤 1 中的混合物进行制软材；

（3） 将制好的软材用 24 目筛进行整粒；

（4） 干燥并筛分颗粒

（5） 得到缓释颗粒，用于形成缓释层。

2、制备速释颗粒：

（1） 将处方量的萘普生，乳糖，微晶纤维素和羟丙基纤维素-HF，羧甲基纤维素钠混合过 60 目筛，加入处方量一半的二氧化硅和硬脂酸镁，在混料机中混合均匀；

（2） 配制浓度为 90%的乙醇溶液对步骤 1 中的混合物进行制软材；

（3） 将制好的软材用 24 目筛进行整粒；

（4） 干燥并筛粉颗粒

（5） 得到速释颗粒，用于形成速释层和用于填充缓释层的孔。

3、制备双层控释片：

（1） 将缓释层颗粒加剩余的二氧化硅和硬脂酸镁压制成中间有孔的缓释片，孔径分别为 4mm，6mm；

（2） 将缓释片重新放入压片机的冲模中，装填速释层颗粒，用浅凹冲进行第二次压制，形成双层片；

（3） 将处方量的羟丙基甲基纤维素 E 5 分散在浓度为 80%乙醇中，溶胀后加入聚山梨醇酯 80，搅拌溶解完全，再加入二氧化钛和滑石粉，搅拌均匀，过滤后作为包衣液；

（4） 将双层片包衣，使每片增重 5%，再干燥固化。

考察双层片速释层崩解速度，和双层片先速释后缓释的效果，0.25h 取样检测，速释层溶出超过 85%，结果见图 10。缓释层溶出呈现零级释放效果，即药物释放近似恒速，体外恒速释放有助于实现药物在体内保持平稳血药浓度，值得一提的是，缓释层孔径大的释放速度快。

止痛药实施例 3

1、制备缓释颗粒：

（1） 称量处方量的已过 60 目筛的萘普生与羟丙甲基纤维素 K100LV，K4M，乳糖充分混合，之后加入处方量二分之一的二氧化硅和硬脂酸镁。将混合好的物料转移至湿法制粒机中；

（2） 配制浓度为 80%的乙醇溶液对步骤 1 中的混合物进行制软材；

（3） 将制好的软材用 24 目筛进行整粒；

（4） 干燥并筛分颗粒

（5） 得到缓释颗粒，用于形成缓释层。

2、制备速释颗粒：

（1） 将处方量的萘普生，乳糖，微晶纤维素和羟丙基纤维素-HF，羧甲基纤维素钠混合过 60 目筛，加入处方量一半的二氧化硅和硬脂酸镁，在混料机中混合均匀；

（2） 配制浓度为 90%的乙醇溶液对步骤 1 中的混合物进行制软材；

（3） 将制好的软材用 24 目筛进行整粒；

（4） 干燥并筛粉颗粒

（5） 得到速释颗粒，用于形成速释层和用于填充缓释层的孔。

3、制备双层控释片：

（1） 将缓释层颗粒加剩余的二氧化硅和硬脂酸镁压制成中间有孔的缓释片，孔径分别为4mm，6mm；

（2） 将缓释片重新放入压片机的冲模中，装填速释层颗粒，用浅凹冲进行第二次压制，形成双层片；

（3） 将处方量的羟丙基甲基纤维素 E 5 分散在浓度为 80%乙醇中，溶胀后加入聚山梨醇酯80，搅拌溶解完全，再加入二氧化钛和滑石粉，搅拌均匀，过滤后作为包衣液；

（4） 将双层片包衣，使每片增重 5%，再干燥固化。

将制备好的双层片进行溶出实验，考察药片先速释后缓释的效果，由溶出曲线可以看出速释和缓释效果明显，结果见图 11。

止痛药实施例 4

1、制备缓释颗粒：

（1） 称量处方量的已过 60 目筛的布洛芬与羟丙甲基纤维素 K100LV，K4M，乳糖充分混合，之后加入处方量二分之一的二氧化硅和硬脂酸镁。将混合好的物料转移至湿法制粒机中；

（2） 配制浓度为 80%的乙醇溶液对步骤 1 中的混合物进行制软材；

（3） 将制好的软材用 24 目筛进行整粒；

（4） 干燥并筛分颗粒

（5） 得到缓释颗粒，用于形成缓释层。

2、制备速释颗粒：

（1） 将处方量的布洛芬，乳糖，微晶纤维素和羟丙基纤维素-HF，羧甲基纤维素钠混合过 60目筛，加入处方量一半的二氧化硅和硬脂酸镁，在混料机中混合均匀；

（2） 配制浓度为 90%的乙醇溶液对步骤 1 中的混合物进行制软材；

（3） 将制好的软材用 24 目筛进行整粒；

（4） 干燥并筛粉颗粒

（5） 得到速释颗粒，用于形成速释层和用于填充缓释层的孔。

3、制备双层控释片：

（1） 将缓释层颗粒加剩余的二氧化硅和硬脂酸镁压制成中间有孔的缓释片，孔径分别为4mm，6mm；

（2） 将缓释片重新放入压片机的冲模中，装填速释层颗粒，用浅凹冲进行第二次压制，形成双层片；

（3） 将处方量的羟丙基甲基纤维素 E 5 分散在浓度为 80%乙醇中，溶胀后加入聚山梨醇酯

80，搅拌溶解完全，再加入二氧化钛和滑石粉，搅拌均匀，过滤后作为包衣液；

（4） 将双层片包衣，使每片增重 5%，再干燥固化。

制备单层速释片和双层片进行溶出实验，考察药片速释层崩解速度，缓释层孔径对缓释效果的影响，0.5h 取样检测，速释层溶出超过 90%；在这个实施例中缓释层体外溶出曲线的线性效果 4mm 孔径优于 6mm 孔径，结果见图 12。

止痛药实施例 5

制备方法同实施例 3，但所用成分不同，见表 1。

以下是本发明止痛双层片的稳定性实验：

实验 1 脆碎度实验

发明人分别选了缓释层没有孔，及缓释层分别有一个 3mm、4mm 或 6mm 孔的双层片各 100 片（原辅料组成和配比按实施例 1，所有实验片完全一致），使用脆碎度检测仪分别进行脆碎度实验对比研究，结果如表 2：

表 2 双层片脆碎度实验对比结果

实验双层片种类		100 片中发生脆碎数量	
孔的数量	孔径	破损片	分层片
0	——	20	11
1	6mm	9	0
1	4mm	1	0
1	3mm	1	0

从上述脆碎度实验结果可证实：

1）本发明有孔的双层片破损片的发生率极大地降低，且不发生分层；

2）孔径大小对防止分层均有积极作用，但孔径大时，影响双层片破损度。

试验 2 高湿对药物稳定度的影响

从实施例 4 中选了双层片各 20 片，放置于稳定性试验箱中，湿度设定为 RH95%，温度设为 25℃，放置 24h 后观察，结果如下表 3：

表 3 高湿对药物稳定度的影响

双层片配方	实验双层片种类		100 片中发生分层片数量
	孔的数量	孔径	
按实施例 4	0	——	17

	1	6mm	0
	1	4mm	0
	1	3mm	0

结果表明：虽然该处方速释层中含有超级崩解剂，崩解剂的吸湿性较强，但是在环境湿度较大，速释层比缓释层膨胀程度大，双层片易分离的情况下，本发明的双层片稳定性仍很好，没有分层出现。

试验 3 双层片中孔的数量对稳定性的影响

按照实施例 3 的配方（速释层中仅含有活性成分和赋形剂，不含有粘合剂）压制了缓释层没有孔，及缓释层分别有一个、两个和三个孔的双层片，各取 20 片，在脆碎度检测仪中分别脆碎度实验进行对比研究，结果如表 4：

表 4 孔的数量对稳定性的影响对比

实验双层片种类		100 片中发生脆碎数量	
配方	缓释层中孔的数量	破损片	分层片
按实施例 3	0	15	9
	1	6	0
	2	2	0
	3	1	0

从上述脆碎度实验可证实：

1、有孔的双层片破损片的发生率极大地降低，且不发生分层；

2、孔的数量增大时，破损片更少。

安眠药实施例 1-5 的双层控释片的处方如下表 5：

表 5

组分	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
缓释颗粒					
酒石酸唑吡坦	24	24	/	/	/
佐匹克隆	/	/	30	/	36/
扎来普隆	/	/	/	30	
羟丙甲基纤维素 K100lv	30	60	105	0	90
羟丙甲基纤维素 K4M	60	30	0	105	15
一水乳糖	183	183	159	159	156
二氧化硅	1.5	1.5	3	3	1.5
硬脂酸镁	1.5	1.5	3	3	1.5
缓释合计	300	300	300	300	300
速释颗粒					
酒石酸唑吡坦	8	8	/	/	/
佐匹克隆	/	/	5	/	10
扎来普隆	/	/	/	5	/
乳糖	57	55.5	60	60	55
微晶纤维素	25.5	25.5	31	25	25.5
聚维酮	3.5	0	0	0	3.5
羟丙基纤维素-HF	0	5	0	3	0
交联羧甲基纤维素钠	4	4	2	6	5
二氧化硅	1	1	1	0.5	0.5
硬脂酸镁	1	1	1	0.5	0.5
速释合计	100	100	100	100	100

安眠药实施例 1-5 的双层控释片包衣的配方同前述安眠药实施例。

制备方法分别如下：

安眠药实施例 1

1、制备缓释颗粒：

① 称量处方量的已过 60 目筛的酒石酸唑吡坦与羟丙甲基纤维素 K100LV，K4M，一水乳糖充分混合，之后加入处方量二分之一的二氧化硅和硬脂酸镁。将混合好的物料转移至湿法制粒机中；

② 配制浓度为 70%的乙醇溶液对步骤 1 中的混合物进行制软材；

③ 将制好的软材用 24 目筛进行整粒；

④ 干燥并筛分颗粒；

⑤ 得到缓释颗粒，用于形成缓释层。

2、制备速释颗粒：

① 将处方量的酒石酸唑吡坦，乳糖，微晶纤维素，聚维酮混合过 60 目筛，加入处方量一半的二氧化硅和硬脂酸镁，在混料机中混合均匀；

② 配制浓度为 80%的乙醇溶液对步骤 1 中的混合物进行制软材；

③ 将制好的软材用 24 目筛进行整粒；

④ 干燥并筛粉颗粒；

⑤ 按照外加法添加交联羧甲基纤维素钠与干颗粒混合均匀；

⑥ 得到速释颗粒，用于形成速释层和用于填充缓释层的孔。

3、制备双层控释片：

① 将缓释颗粒加剩余的二氧化硅和硬脂酸镁压制成中间有孔的缓释层，孔径分别为 3mm，4mm，6mm；另外还压制了没有孔的缓释层；

② 将缓释片重新放入压片机的冲模中，装填速释颗粒，用浅凹冲进行第二次压制，形成双层片；

③ 将处方量的羟丙基甲基纤维素 E 5 分散在浓度为 80%乙醇中，溶胀后加入聚山梨醇酯 80，搅拌溶解完全，再加入二氧化钛和滑石粉，搅拌均匀，过滤后作为包衣液；

④ 将双层片包衣，使每片增重 5%，再干燥固化。

为了考察缓释层孔径对溶出的影响，本实施例先将缓释层压制成为不带孔、带 3mm 孔、带 4mm 孔、带 6mm 孔径的缓释片，进行溶出实验，缓释层孔径越大，溶出速度越快。结果见图 4。将制备好的双层片进行溶出实验，考察药片先速释后缓释的效果，0.5h 取样检测，速释层已完全溶出，结果见图 5。从图可看出，缓释层有孔可以实现恒速释放的作用。

安眠药实施例 2

1、制备缓释颗粒：

① 称量处方量的已过 60 目筛的酒石酸唑吡坦与羟丙甲基纤维素 K100LV，K4M，乳糖充分混合，之后加入处方量二分之一的二氧化硅和硬脂酸镁。将混合好的物料转移至湿法制粒机中；

② 配制浓度为 75%的乙醇溶液对步骤 1 中的混合物进行制软材；

③ 将制好的软材用 24 目筛进行整粒；

④ 干燥并筛分颗粒；

⑤ 得到缓释颗粒，用于形成缓释层。

2、制备速释颗粒：

① 将处方量的酒石酸唑吡坦，乳糖，微晶纤维素和羟丙基纤维素-HF，羧甲基纤维素钠混合过 60 目筛，加入处方量一半的二氧化硅和硬脂酸镁，在混料机中混合均匀；

② 配制浓度为 90%的乙醇溶液对步骤 1 中的混合物进行制软材；

③ 将制好的软材用 24 目筛进行整粒；

④ 干燥并筛粉颗粒；

⑤ 得到速释颗粒，用于形成速释层和用于填充缓释层的孔。

3、制备双层控释片：

① 将缓释颗粒加剩余的二氧化硅和硬脂酸镁压制成中间有孔的缓释层，孔径分别为4mm，6mm；

② 将缓释层重新放入压片机的冲模中，装填速释颗粒，用浅凹冲进行第二次压制，形成双层片；

③ 将处方量的羟丙基甲基纤维素 E 5 分散在浓度为 80%乙醇中，溶胀后加入聚山梨醇酯80，搅拌溶解完全，再加入二氧化钛和滑石粉，搅拌均匀，过滤后作为包衣液；

④ 将双层片包衣，使每片增重 5%，再干燥固化。

制备单层速释片和双层片进行溶出实验，考察药片速释层崩解速度，和双层片先速释后缓释的效果，0. 25h 取样检测，速释层溶出超过 90%，结果见图 6。

安眠药实施例 3

1、制备缓释颗粒：

① 称量处方量的已过 60 目筛的佐匹克隆与羟丙甲基纤维素 K100LV，K4M，乳糖充分混合，之后加入处方量二分之一的二氧化硅和硬脂酸镁。将混合好的物料转移至湿法制粒机中；

② 配制浓度为 80%的乙醇溶液对步骤 1 中的混合物进行制软材；

③ 将制好的软材用 24 目筛进行整粒；

④ 干燥并筛分颗粒；

⑤ 得到缓释颗粒，用于形成缓释层。

2、制备速释颗粒：

① 将处方量的佐匹克隆，乳糖，微晶纤维素和羟丙基纤维素-HF，羧甲基纤维素钠混合过 60 目筛，加入处方量一半的二氧化硅和硬脂酸镁，在混料机中混合均匀；

② 配制浓度为 90%的乙醇溶液对步骤 1 中的混合物进行制软材；

③ 将制好的软材用 24 目筛进行整粒；

④ 干燥并筛粉颗粒；

⑤ 得到速释颗粒，用于形成速释层和用于填充缓释层的孔。

3、制备双层控释片：

① 将缓释颗粒加剩余的二氧化硅和硬脂酸镁压制成中间有孔的缓释层，孔径分别为4mm，6mm；

② 将缓释层重新放入压片机的冲模中，装填速释颗粒，用浅凹冲进行第二次压制，形成双层片；

③ 将处方量的羟丙基甲基纤维素 E 5 分散在浓度为 80%乙醇中，溶胀后加入聚山梨醇酯80，搅拌溶解完全，再加入二氧化钛和滑石粉，搅拌均匀，过滤后作为包衣液；

④ 将双层片包衣，使每片增重 5%，再干燥固化。

将制备好的双层片进行溶出实验，考察药片先速释后缓释的效果，0.5h 取样检测，速释层已完全溶出，结果见图 7。

安眠药实施例 4

1、制备缓释颗粒：

① 称量处方量的已过 60 目筛的扎来普隆与羟丙甲基纤维素 K100LV，K4M，乳糖充分混合，之后加入处方量二分之一的二氧化硅和硬脂酸镁。将混合好的物料转移至湿法制粒机中；

② 配制浓度为 80%的乙醇溶液对步骤 1 中的混合物进行制软材；

③ 将制好的软材用 24 目筛进行整粒；

④ 干燥并筛分颗粒；

⑤ 得到缓释颗粒，用于形成缓释层。

2、制备速释颗粒：

① 将处方量的扎来普隆，乳糖，微晶纤维素和羟丙基纤维素-HF，羧甲基纤维素钠混合过 60 目筛，加入处方量一半的二氧化硅和硬脂酸镁，在混料机中混合均匀；

② 配制浓度为 90%的乙醇溶液对步骤 1 中的混合物进行制软材；

③ 将制好的软材用 24 目筛进行整粒；

④ 干燥并筛粉颗粒；

⑤ 得到速释颗粒，用于形成速释层和用于填充缓释层的孔。

3、制备双层控释片：

① 将缓释颗粒加剩余的二氧化硅和硬脂酸镁压制成中间有孔的缓释层，孔径分别为 4mm，6mm；

② 将缓释层重新放入压片机的冲模中，装填速释颗粒，用浅凹冲进行第二次压制，形成双层片；

③ 将处方量的羟丙基甲基纤维素 E 5 分散在浓度为 80%乙醇中，溶胀后加入聚山梨醇酯 80，搅拌溶解完全，再加入二氧化钛和滑石粉，搅拌均匀，过滤后作为包衣液；

④ 将双层片包衣，使每片增重 5%，再干燥固化。

制备单层速释片和双层片进行溶出实验，考察药片速释层崩解速度，和双层片先速释后缓释的效果，0.25h 取样检测，速释层溶出超过 90%，结果见图 8。

安眠药实施例 5

制备方法同实施例 3，但所用成分不同，见表 1。

安眠药的脆碎度实验和稳定性实验

按照实施例 1 的配方和方法，制备了缓释层没有孔和缓释层孔径不同的双层片各 100 片，在脆碎度检测仪中分别进行脆碎度实验对比研究，结果如表 6：

表 6

实验对象		破损片数量	分层片数量
实施例 1 配方的双层片	缓释层打孔情况		
	未打孔	12	8
	6mm 孔	4	0
	4mm 孔	1	0
	3mm 孔	1	0

结果表明：

1、缓释层有孔的双层片均无片层分离的现象；

2、孔径小的更不易破损。

按照实施例 4 的配方和方法，制备了缓释层没有孔和缓释层孔径不同的双层片各 20 放置于稳定性试验箱中，湿度设定为 RH95%，温度设为 25℃。

放置 24h 后观察，结果如下表 7：

表 7

实验对象		分层片数量
实施例 4 配方的双层片	缓释层打孔情况	
	未打孔	17
	6mm 孔	0
	4mm 孔	0
	3mm 孔	0

该处方速释层中含有超级崩解剂，崩解剂的吸湿性较强，当环境湿度较大时，速释层比缓释层膨胀程度大，没有孔的双层片上下层易分离。当缓释层带有孔后，孔中的速释颗粒吸湿膨胀，速释层与缓释层接合更紧密。故实验过程中带有孔的双层片均无分离现象。

结果表明：本发明的双层片在高温高湿环境下仍保持稳定性。

按照实施例 3 的配方和方法，制备了缓释层没有孔和缓释层有数量不同的孔，且速释层中仅含有活性成分和赋形剂，不含有粘合剂的双层片各 20 片，在脆碎度检测仪中分别进行脆碎度实验对比研究，结果如表 8：

表 8

实验对象	破损片数量	分层片数量

实施例 3 配方的双层片	缓释层孔的数量		
	0	15	9
	1	6	0
	2	2	0
	3	1	0

结果表明：

1、缓释层有孔的双层片均无片层分离的现象；

2、孔数量多的双层片的更不易破损。

从上述结果可以看出，本发明制备的双层片物理稳定性好于普通双层片，更有利于贮存和运输，且药物释放近似恒速。

权利要求书

1、一种双层片，由两层药片结合而成，其特征是：其中一层药片具有孔，所述孔中具有另一层药片的成分。

2、权利要求 1 所述的双层片，所述孔的数量是 1-3 个；孔的直径为 1～10mm。

3、权利要求 1 所述的双层片，其中一层或两层含有活性成分。

4、权利要求 3 所述的双层片，双层片中两层的活性成分相同或不同；且每一层中的活性成分是一种或两种及以上。

5、权利要求 1 所述的双层片，两层药片中每一层是速释层和/或缓释层。

6、权利要求 1 所述的双层片，所述孔的数量是 1 个，孔的直径为 2-6mm。

7、权利要求 1-6 中任一所述的双层片，包括速释层和缓释层，所述速释层和缓释层中均含有活性成分及药物辅料，其中一层制成有孔层，孔中具有另一层的成分。

8、权利要求 7 所述的双层片，所述活性成分是止痛药物或安眠药物；

所述止痛药物选自阿司匹林、水杨酸镁、水杨酸钠、水杨酸胆碱镁、二氟尼柳、双水杨酸酯、布洛芬、吲哚美辛、氟比洛芬、苯氧基布洛芬、萘普生、萘丁美酮、吡罗昔康、保泰松、双氯灭痛、芬洛芬、酮基布洛芬、酮咯酸、四氯芬那酸、舒林酸、托美丁或山莨菪碱，或者上述化合物的衍生物中的一种或几种；

所述安眠药物选自唑吡坦、扎来普隆、佐匹克隆、三唑仑、咪达唑仑、氟西泮、地西泮、氯氮卓、硝西泮、艾司唑仑、阿普唑仑或劳拉西泮，或者上述化合物的衍生物中的一种；所述的缓释材料选自羟丙甲基纤维素、乙基纤维素或羟丙基纤维素中的一种或几种；

所述的药用辅料选自填充剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂、助流剂中的一种或几种。

9、权利要求 1 所述双层片的制备方法，包含以下步骤：

1）分别制备含有活性成分和药用辅料的成分 I、成分 II；

所述成分 I、成分 II 是颗粒状或粉末状；

2）第一次压片：将成分 I 制成带有孔的片状物；

3）第二次压片：将上述有孔的片状物和成分 II 一起压制，形成由成分 I 层和成分 II 层组成的双层片；且成分 II 在压制过程中被充入孔中。

10、权利要求 9 所述的制备方法，步骤 2）中，所述孔的形成方法为：或用带有孔的压片模具压制，或压片后打孔。

说明书附图

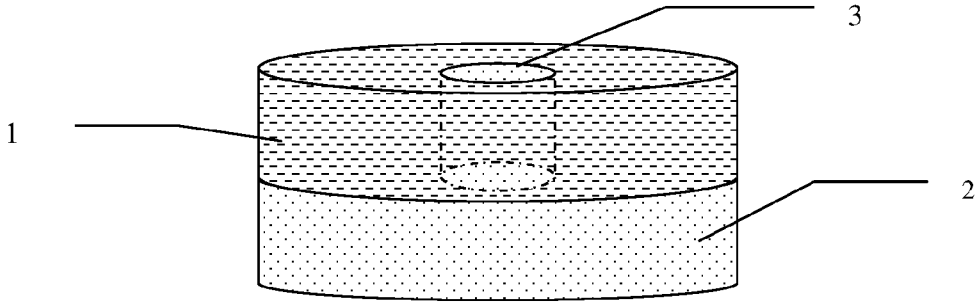


图 1

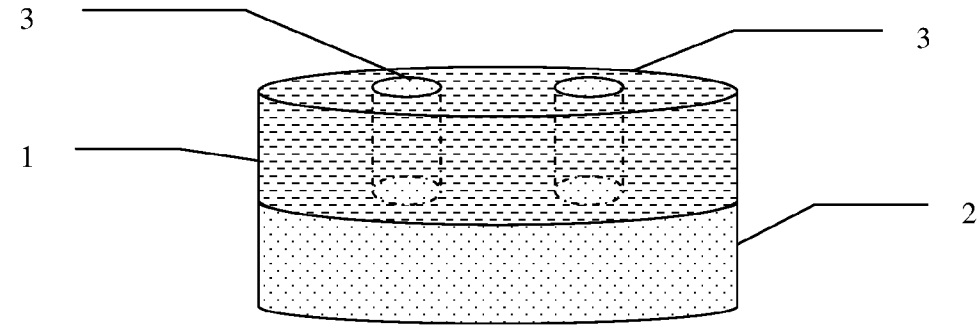


图 2

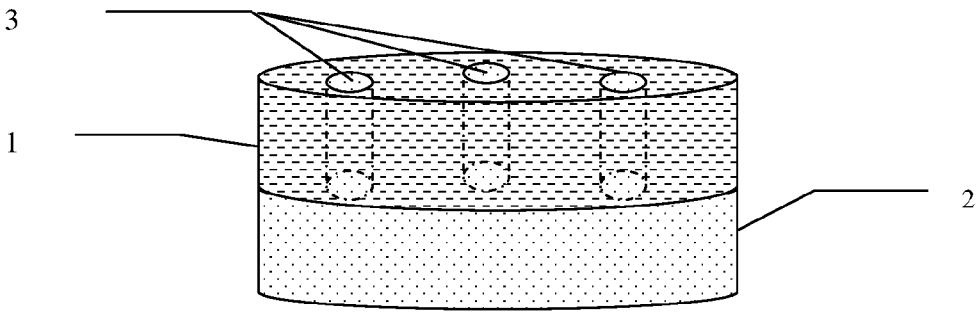


图 3

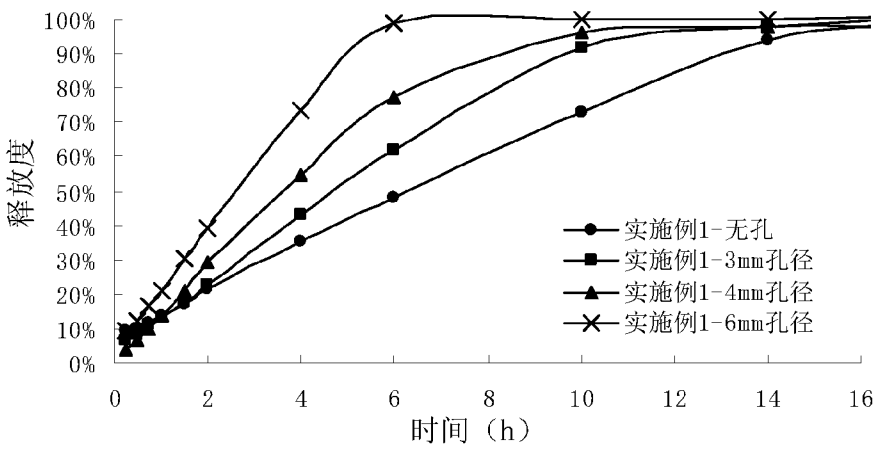

100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
释放度
0
2
4
6
8
10
12
14
16
时间（h）
实施例1-无孔
实施例1-3mm孔径
实施例1-4mm孔径
实施例1-6mm孔径

图 4

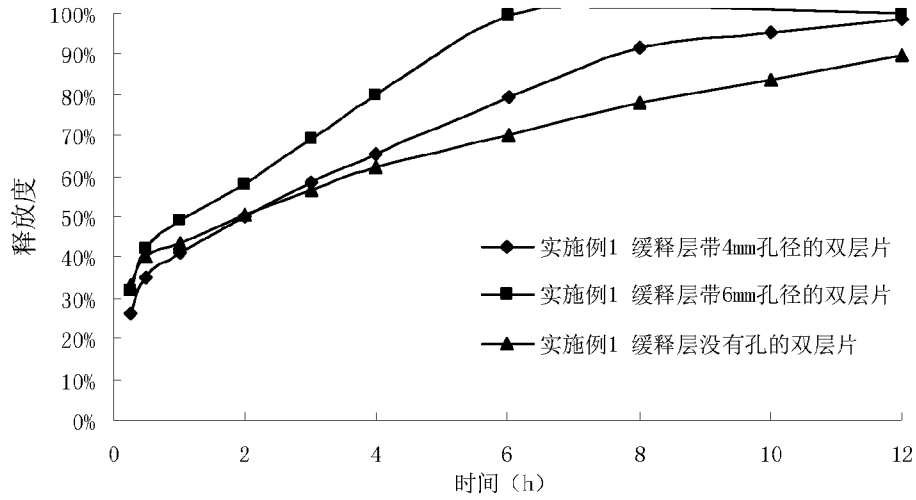

100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
释放度
0
2
4
6
8
10
12
时间（h）
实施例1 缓释层带4mm孔径的双层片
实施例1 缓释层带6mm孔径的双层片
实施例1 缓释层没有孔的双层片

图 5

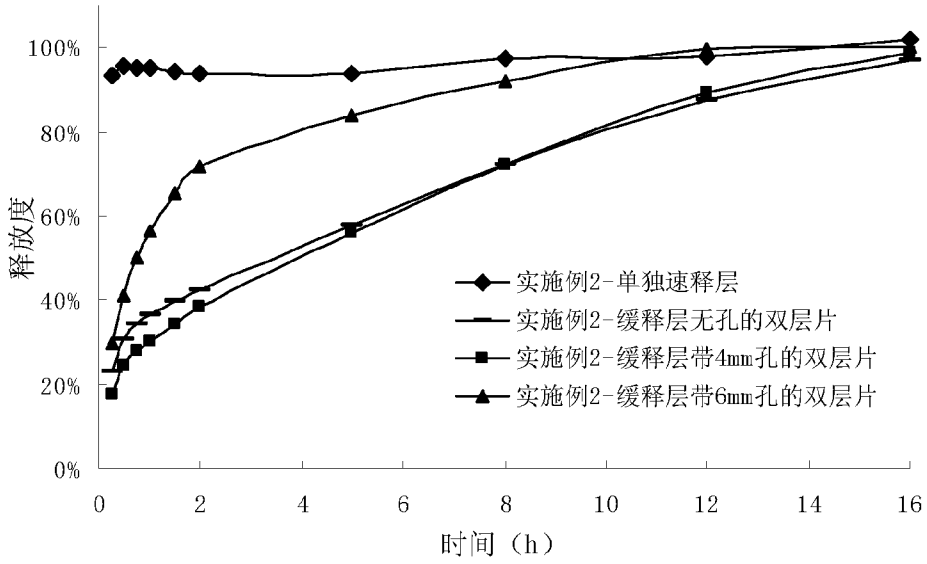

100%
80%
60%
40%
20%
0%
释放度
0
2
4
6
8
10
12
14
16
时间（h）
实施例2-单独速释层
实施例2-缓释层无孔的双层片
实施例2-缓释层带4mm孔的双层片
实施例2-缓释层带6mm孔的双层片

图 6

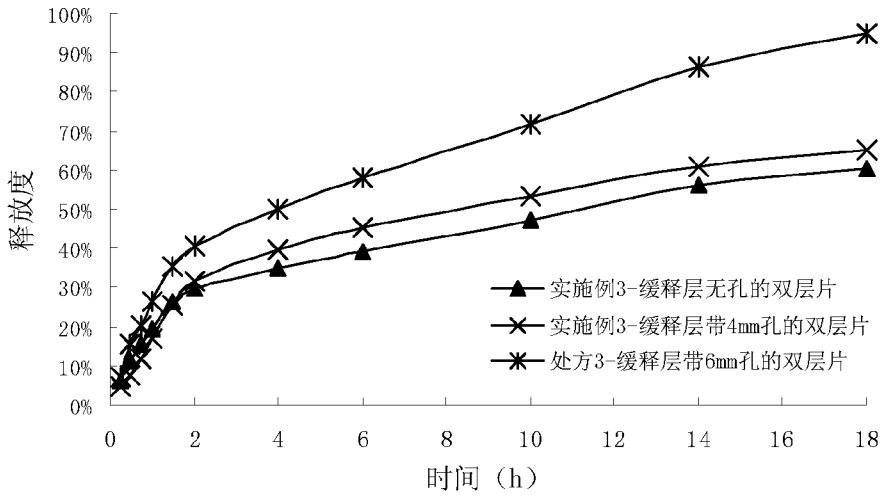

100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
释放度
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
时间（h）
实施例3-缓释层无孔的双层片
实施例3-缓释层带4mm孔的双层片
处方3-缓释层带6mm孔的双层片

图 7

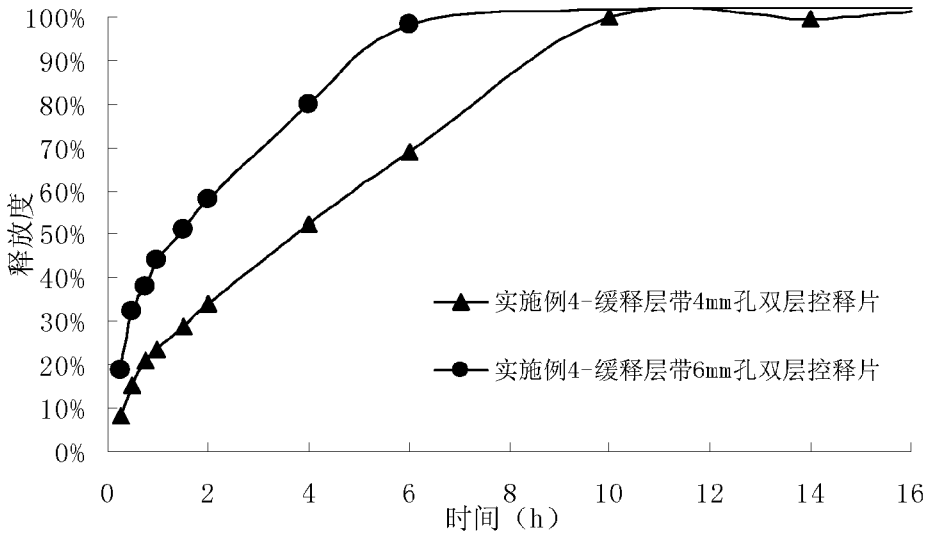

100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
释放度
0
2
4
6
8
10
12
14
16
时间（h）
实施例4-缓释层带4mm孔双层控释片
实施例4-缓释层带6mm孔双层控释片

图 8

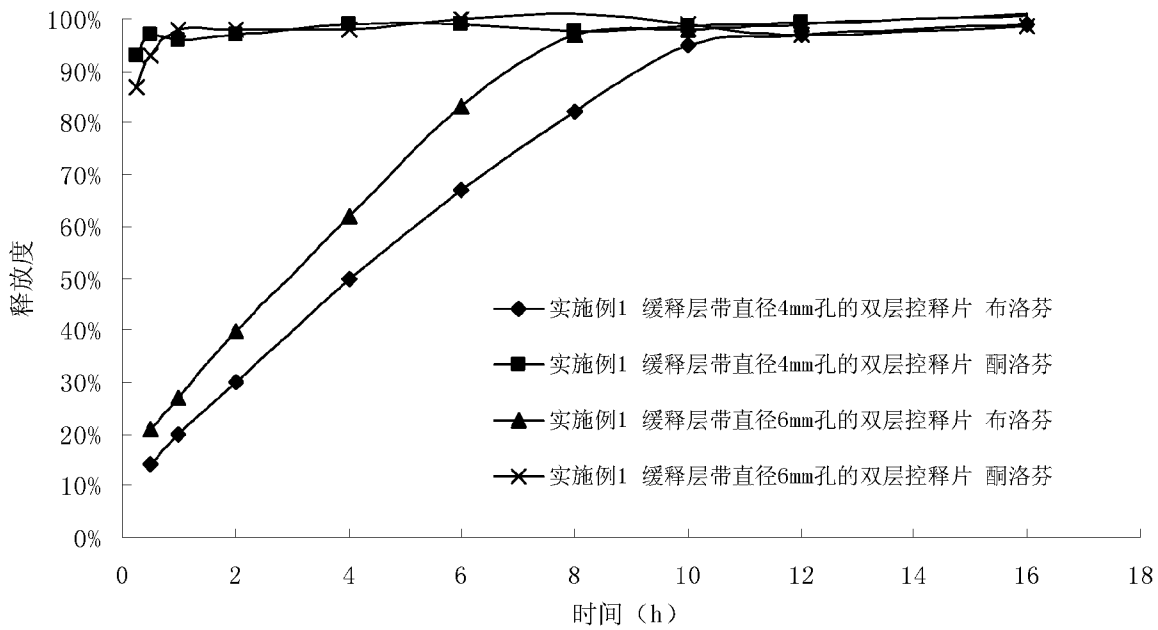

100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
释放度
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
时间（h）
实施例1 缓释层带直径4mm孔的双层控释片 布洛芬
实施例1 缓释层带直径4mm孔的双层控释片 酮洛芬
实施例1 缓释层带直径6mm孔的双层控释片 布洛芬
实施例1 缓释层带直径6mm孔的双层控释片 酮洛芬

图 9

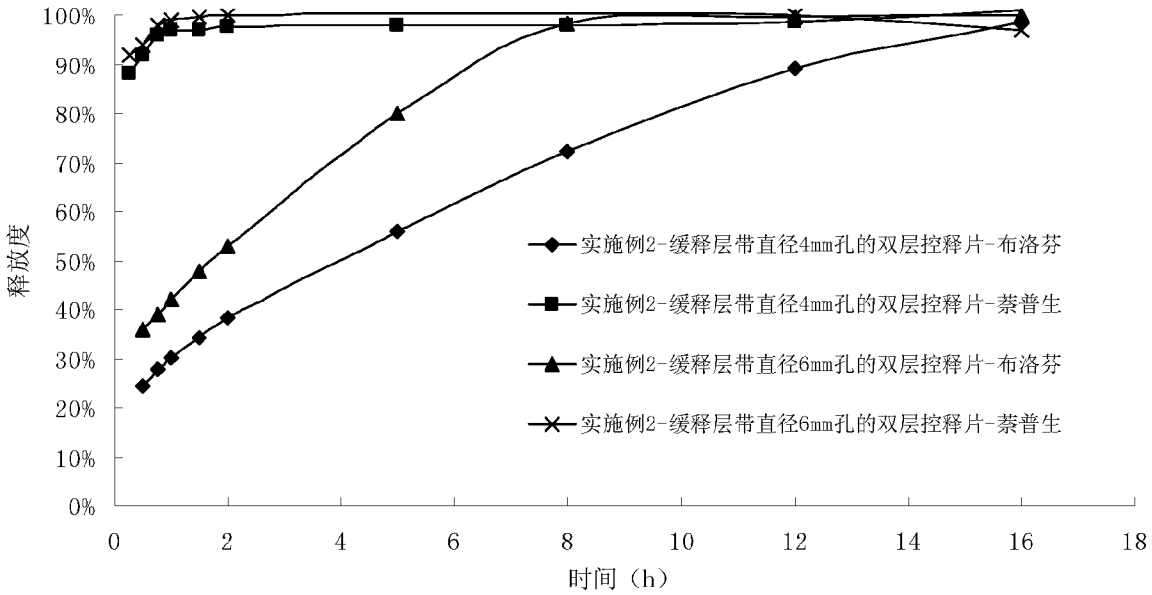

100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
释放度
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
时间（h）
实施例2-缓释层带直径4mm孔的双层控释片-布洛芬
实施例2-缓释层带直径4mm孔的双层控释片-萘普生
实施例2-缓释层带直径6mm孔的双层控释片-布洛芬
实施例2-缓释层带直径6mm孔的双层控释片-萘普生

图 10

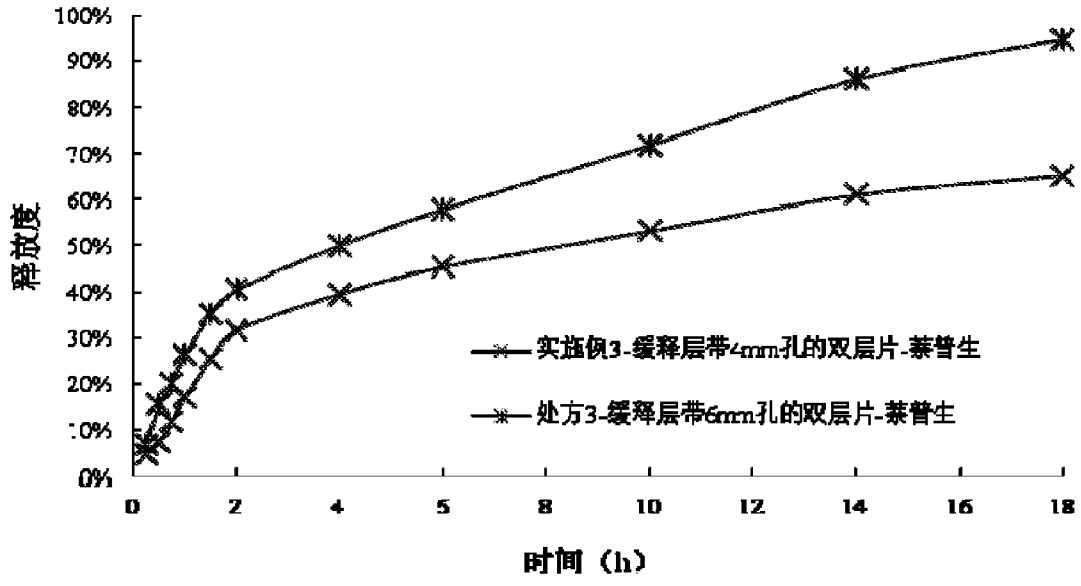

100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
释放度
0
2
4
5
8
10
12
14
16
18
时间（h）
实施例3-缓释层带4mm孔的双层片-萘普生
处方3-缓释层带6mm孔的双层片-萘普生

图 11

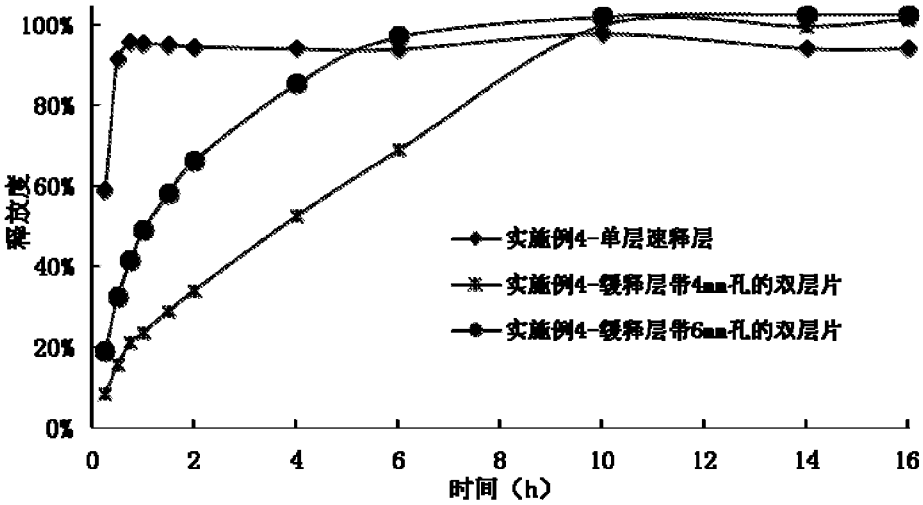

100%
80%
60%
40%
20%
0%
累积释放
0
2
4
6
8
10
12
14
16
时间（h）
实施例4-单层速释层
实施例4-缓释层带4mm孔的双层片
实施例4-缓释层带6mm孔的双层片

图 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/094367

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/24 (2006.01) i; A61K 9/20 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Data bases: DWPI, SIPOABS, CPRSABS, CNABS, CNTXT, EPODOC, CNKI, CA, EMBASE

Key words: double layer tablet+, multilayer tablet+, bilayer tablet+, multiple layer tablet+, double deck tablet, laminated tablet+, pore+, hole, nick, recessed section, depression, incising, scored, separat+, dissection, peeling, exfoliation, fall off, firm, fast, stab+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012118180 A1 (TAKEDA PHARM CO., LTD.), 07 July 2014 (07.07.2014), paragraphs 007-009, and figure 1	1-10
PX	CN 103690505 A (WEN, Xiaoguang), 02 April 2014 (02.04.2014), claims 1-8	claims 1-10
PX	CN 103690503 A (WEN, Xiaoguang), 02 April 2014 (02.04.2014), claims 1-6, and embodiment 1	claims 1-10
PX	CN 103655505 A (WEN, Xiaoguang), 26 March 2014 (26.03.2014), claims 1-8	claims 1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 March 2015 (18.03.2015)	**25 March 2015 (25.03.2015)**
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer **LIANG, Jingchen** Telephone No.: (86-10) **62412201**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/094367

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2012118180 A1	07 July 2014	US 2014023708 A1	23 January 2014
		EP 2682110 A1	08 January 2014
		WO 2012118180 A1	07 September 2012
		EP 2682110 A4	05 November 2014
CN 103690505 A	02 April 2014	None	
CN 103690503 A	02 April 2014	None	
CN 103655505 A	26 March 2014	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2014/094367

A. 主题的分类

A61K 9/24(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

数据库: DWPI, SIPOABS, CPRSABS, CNABS, CNTXT, EPODOC, CNKI, CA, EMBASE; 关键词:双层片，多层片，孔，洞，凹，刻痕，坑，剥离，起皮，脱落，稳定，牢固，double layer tablet+, multilayer tablet+, bilayer tablet+, multiple layer tablet+, double deck tablet, laminated tablet+, pore+, hole, nick, recessed section, depression, incising, scored, separat+, dissection, peeling, exfoliation, fall off, firm, fast, stab+

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2012118180 A1 (TAKEDA PHARM CO LTD) 2014年 7月 7日 (2014-07-07) 第007-009段，附图1	1-10
PX	CN 103690505 A (闻晓光) 2014年 4月 2日 (2014-04-02) 权利要求1-8	权利要求1-10
PX	CN 103690503 A (闻晓光) 2014年 4月 2日 (2014-04-02) 权利要求1-6，实施例1	权利要求1-10
PX	CN 103655505 A (闻晓光) 2014年 3月 26日 (2014-03-26) 权利要求1-8	权利要求1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2015年 3月 18日	2015年 3月 25日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10)62019451	梁敬臣 电话号码 (86-10)62412201

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2014/094367

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2012118180	A1	2014年 7月 7日	US	2014023708	A1	2014年 1月 23日
				EP	2682110	A1	2014年 1月 8日
				WO	2012118180	A1	2012年 9月 7日
				EP	2682110	A4	2014年 11月 5日
CN	103690505	A	2014年 4月 2日		无		
CN	103690503	A	2014年 4月 2日		无		
CN	103655505	A	2014年 3月 26日		无		