[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
*A61K 9/20* (2006.01)
*A61K 31/405* (2006.01)
*A61P 3/06* (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780014499.X

[43] 公开日 2009 年 5 月 6 日

[11] 公开号 CN 101426478A

[22] 申请日 2007.2.23
[21] 申请号 200780014499.X
[30] 优先权
[32] 2006.2.24 [33] US [31] 60/776,526
[86] 国际申请 PCT/US2007/005076 2007.2.23
[87] 国际公布 WO2007/100822 英 2007.9.7
[85] 进入国家阶段日期 2008.10.22
[71] 申请人 特瓦制药工业有限公司
地址 以色列佩塔提克瓦
[72] 发明人 S·迪卡普亚 Y·R·科亨
R·亚菲 N·什特曼
R·齐尔伯曼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 林毅斌 付 磊

权利要求书 8 页 说明书 22 页 附图 1 页

[54] 发明名称

氟伐他汀钠药物组合物

[57] 摘要

本发明描述了多种氟伐他汀组合物和用于制备所述组合物的方法。一个实施例是包含氟伐他汀和至少一种非离子型亲水性聚合物的控释药物组合物，其中所述组合物基本不含羟丙基甲基纤维素。再一个实施例是包含氟伐他汀的稳定的药物组合物，优选包含氟伐他汀钠，其中所述组合物基本不含碱化稳定剂。又一个实施例是包含氟伐他汀的稳定的控释药物制剂，优选包含氟伐他汀钠，所述制剂在含水量大于 3.5% 重量时稳定。

1. 一种包含氟伐他汀或其盐和至少 1 种亲水性聚合物的控释药物组合物，其中所述亲水性聚合物不是羟丙基甲基纤维素，并且所述组合物基本不含羟丙基甲基纤维素。

2. 权利要求 1 的组合物，其中所述亲水性聚合物包括非离子型亲水性聚合物。

3. 权利要求 1 和 2 中任一项的组合物，其中所述组合物中基本不含碱化稳定剂。

4. 权利要求 1 至 3 中任一项的组合物，其中所述氟伐他汀包括氟伐他汀钠。

5. 权利要求 1 至 4 中任一项的组合物，其中所述氟伐他汀或其盐包括氟伐他汀的水化物、溶剂化物或无定形形式。

6. 权利要求 1 至 5 中任一项的组合物，其中所述氟伐他汀或其盐的量是组合物的约 10%重量至约 50%重量。

7. 权利要求 2 至 6 中任一项的组合物，其中所述至少 1 种非离子型亲水性聚合物的量是组合物的约 5%重量至约 40%重量。

8. 权利要求 2 至 7 中任一项的组合物，其中所述至少 1 种非离子型亲水性聚合物选自纤维素衍生物、聚环氧乙烷、聚糖及其组合。

9. 权利要求 8 的组合物，其中所述纤维素衍生物选自羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素及其组合。

10. 权利要求 8 的组合物，其中所述聚糖选自黄原胶、菊糖、瓜尔胶、壳聚糖、certonia、卡拉胶、淀粉、淀粉衍生物及其组合。

11. 权利要求 8 的组合物，其中所述至少 1 种非离子型亲水性聚合物包括具有约 80,000 道尔顿至约 1,300,000 道尔顿的分子量的纤维素衍生物、具有约 100,000 道尔顿至约 7,000,000 道尔顿的分子量的聚环氧乙烷聚合物或其混合物。

12. 权利要求 8 的组合物，其中所述至少 1 种非离子型亲水性聚合物包括羟乙基纤维素，该羟乙基纤维素的分子量为约 90,000 道尔顿至约 1,300,000 道尔顿。

13. 权利要求 8 的组合物，其中所述至少 1 种非离子型亲水性聚合物包括羟乙基纤维素，该羟乙基纤维素的分子量为约 300,000 道尔顿至约 1,000,000 道尔顿。

14. 权利要求 8、12 和 13 中任一项的组合物，其中所述至少 1 种非离子型亲水性聚合物包括羟乙基纤维素，该羟乙基纤维素在 2% 重量水溶液中的黏度为约 250mPas 至约 6,500mPas。

15. 权利要求 8、12 和 13 中任一项的组合物，其中所述至少 1 种非离子型亲水性聚合物包括羟乙基纤维素，该羟乙基纤维素在 1% 重量水溶液中的黏度为约 1,500mPas 至约 5,500mPas。

16. 权利要求 8 的组合物，其中所述至少 1 种非离子型亲水性聚合物包括羟丙基纤维素，该羟丙基纤维素的分子量为约 80,000 道尔顿至约 1,150,000 道尔顿。

17. 权利要求 8 的组合物，其中所述至少 1 种非离子型亲水性聚合物包括羟丙基纤维素，该羟丙基纤维素的分子量为约 370,000 道尔顿至约 1,150,000 道尔顿。

18. 权利要求 8、16 和 17 中任一项的组合物，其中所述至少 1 种非离子型亲水性聚合物包括羟丙基纤维素，该羟丙基纤维素在 2% 重量水溶液中的黏度为约 150mPas 至约 6,500mPas。

19. 权利要求 8、16 和 17 中任一项的组合物，其中所述至少 1 种非离子型亲水性聚合物包括羟丙基纤维素，该羟丙基纤维素在 1% 重量水溶液中的黏度为约 1,500mPas 至约 3,000mPas。

20. 权利要求 8 的组合物，其中所述至少 1 种非离子型亲水性聚合物包括聚环氧乙烷，该聚环氧乙烷的分子量为约 1,000,000 道尔顿至约 5,000,000 道尔顿。

21. 权利要求 8 的组合物，其中所述至少 1 种非离子型亲水性聚

合物包括聚环氧乙烷，该聚环氧乙烷在2%重量水溶液中的黏度为约400mPas至约4,000mPas。

22. 权利要求8、20和21中任一项的组合物，其中所述至少1种非离子型亲水性聚合物包括聚环氧乙烷，该聚环氧乙烷在1%重量水溶液中的黏度为约1,650mPas至约7,500mPas。

23. 权利要求1至22中任一项的组合物，所述组合物还包含至少1种选自崩解剂、结合剂、填充剂、润滑剂和表面活性剂的赋形剂。

24. 权利要求23的赋形剂，其中所述赋形剂包括以下的至少1种:

选自羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、波拉克林钾、低取代羟丙基纤维素、粉状纤维素和聚维酮的崩解剂;

选自微晶纤维素、乳糖、淀粉、甘露醇、纤维素、山梨糖醇和磷酸氢钙的填充剂；和

选自月桂基硫酸钠、多库酯钠、甘油单油酸酯和西曲溴铵的表面活性剂。

25. 权利要求1至22中任一项的组合物，所述组合物还包含至少1种亲水性赋形剂。

26. 权利要求25的组合物，其中所述亲水性赋形剂选自淀粉、微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、乳糖、甘露醇、还原糖和非还原糖。

27. 权利要求2至22中任一项的组合物，其中所述氟伐他汀的量是约10%重量至约50%重量，所述至少1种非离子型亲水性聚合物的量是约5%重量至约40%重量，并且所述控释组合物还包含约20%至约70%的微晶纤维素、0%至约40%的交联聚乙烯吡咯烷酮和约0.5%至约2%的润滑剂。

28. 权利要求27的组合物，其中当将所述组合物置于在37℃的

1000ml 水中、以约 50rpm 转动的转篮中时，所述组合物在约为 12 小时内释放的氟伐他汀达到 80%。

29. 权利要求 2 至 7 和 23 至 28 中任一项的组合物，其中所述非离子型亲水性聚合物选自在 2%重量水溶液中的黏度为约 150mPas 至约 6,500mPas 的聚合物、在 1%重量水溶液中的黏度为约 1,650mPas 至约 10,000mPas 的聚合物及其混合物，其中所述组合物基本不含羟丙基甲基纤维素。

30. 一种用于制备权利要求 1 至 29 中任一项的控释药物组合物的方法，所述方法包括将氟伐他汀或其盐与至少 1 种亲水性聚合物组合，其中所述亲水性聚合物不是羟丙基甲基纤维素。

31. 用于制造权利要求 2 至 7 和 23 至 28 中任一项的组合物的方法，所述方法包括组合氟伐他汀与所述非离子型亲水性聚合物，其中所述非离子型亲水性聚合物选自在 2%重量水溶液中的黏度为约 150mPas 至约 6,500mPas 的聚合物、在 1%重量水溶液中的黏度为约 1,650mPas 至约 10,000mPas 的聚合物及其混合物。

32. 一种包含氟伐他汀或其盐的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物基本不含碱化稳定剂。

33. 权利要求 32 的组合物，所述组合物还包含至少 1 种亲水性聚合物，其中所述亲水性聚合物不是羟丙基甲基纤维素，并且所述组合物基本不含羟丙基甲基纤维素。

34. 权利要求 33 的组合物，其中所述氟伐他汀或其盐的量是约 10%重量至约 50%重量，所述至少 1 种非离子型亲水性聚合物的量是约 5%重量至约 40%重量，而且所述控释组合物还包含约 20%至约 70%的微晶纤维素、0%至约 40%的交联聚乙烯吡咯烷酮和约 0.5%至约 2%的润滑剂。

35. 权利要求 32 至 34 中任一项的组合物，所述组合物的含水量大于 3.5%。

36. 权利要求 33 和 35 中任一项的组合物，其中所述氟伐他汀或

其盐的量是约 10%重量至约 50%重量，所述至少 1 种非离子型亲水性聚合物的量是约 5%重量至约 40%重量，而且所述控释组合物还包含约 20%至约 70%的微晶纤维素、0%至约 40%的交联聚乙烯吡咯烷酮和约 0.5%至约 2%的润滑剂。

37. 权利要求 32 的组合物，所述组合物还包含至少 1 种亲水性聚合物，其中所述亲水性聚合物不是羟丙基甲基纤维素，并且所述组合物基本不含羟丙基甲基纤维素，其中所述组合物在含水量大于 3.5%的情况下稳定。

38. 权利要求 37 的组合物，其中所述氟伐他汀或其盐的量是约 10%重量至约 50%重量，所述至少 1 种非离子型亲水性聚合物的量是约 5%重量至约 40%重量，而且所述控释组合物还包含约 20%至约 70%的微晶纤维素、0%至约 40%的交联聚乙烯吡咯烷酮和约 0.5%至约 2%的润滑剂。

39. 权利要求 32、33、35 和 37 中任一项的组合物，所述组合物包含约 10%重量至约 50%重量的氟伐他汀。

40. 权利要求 32 至 39 中任一项的组合物，其中所述氟伐他汀包括氟伐他汀钠。

41. 权利要求 32 至 40 中任一项的组合物，其中所述氟伐他汀包括固体形式的氟伐他汀。

42. 权利要求 32 至 41 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述氟伐他汀或其盐具有大于约 95%重量的测定纯度。

43. 权利要求 32 至 41 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述氟伐他汀或其盐在 40℃的温度和 75%的相对湿度下存储 3 个月后具有大于约 95%的测定纯度。

44. 权利要求 32 至 43 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物包含少于约 1%重量的氟伐他汀钠反式异构体。

45. 权利要求 32 至 43 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物包含少于约 0.5%重量的氟伐他汀钠反式异构体。

46. 权利要求 32 至 45 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物包含少于约 1%重量的氟伐他汀羟基二烯。

47. 权利要求 32 至 45 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物包含少于约 0.5%重量的氟伐他汀羟基二烯。

48. 权利要求 32 至 43 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物在 40℃的温度和 75%的相对湿度下存储 3 个月后包含少于约 1%重量的氟伐他汀钠反式异构体或氟伐他汀羟基二烯。

49. 权利要求 32 至 43 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物在 40℃的温度和 75%的相对湿度下存储 3 个月后包含少于约 0.5%重量的氟伐他汀钠反式异构体或氟伐他汀羟基二烯。

50. 权利要求 32 至 43 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物包含少于约 0.2%重量的除氟伐他汀钠反式异构体和氟伐他汀羟基二烯外的杂质和降解产物。

51. 权利要求 32 至 43 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物包含少于约 0.1%重量的除氟伐他汀钠反式异构体和氟伐他汀羟基二烯外的杂质和降解产物。

52. 权利要求 32 至 43 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物在 40℃的温度和 75%的相对湿度下存储 3 个月后包含少于约 0.2%重量的除氟伐他汀钠反式异构体和氟伐他汀羟基二烯外的杂质和降解产物。

53. 权利要求 52 的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物在 40℃的温度和 75%的相对湿度下存储 3 个月后包含少于约 0.1%重量的除氟伐他汀钠反式异构体和氟伐他汀羟基二烯外的杂质和降解产物。

54. 一种稳定的控释药物组合物，所述组合物包含氟伐他汀或其盐，而且含水量大于 3.5%重量。

55. 权利要求 54 的组合物，所述组合物包含约 10%重量至约 50%重量的氟伐他汀。

56. 权利要求 54 和 55 中任一项的组合物，所述组合物还包含至少 1 种亲水性聚合物，其中所述亲水性聚合物不是羟丙基甲基纤维素，并且所述组合物基本不含羟丙基甲基纤维素。

57. 权利要求 56 的组合物，其中所述氟伐他汀的量是约 10%重量至约 50%重量，所述至少 1 种非离子型亲水性聚合物的量是约 5%重量至约 40%重量，而且所述控释组合物还包含约 20%至约 70%的微晶纤维素、0%至约 40%的交联聚乙烯吡咯烷酮和约 0.5%至约 2%的润滑剂。

58. 权利要求 54 至 57 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述氟伐他汀或其盐具有大于约 95%重量的测定纯度。

59. 权利要求 54 至 57 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述氟伐他汀或其盐在 40℃的温度和 75%的相对湿度下存储 3 个月后具有大于约 95%的测定纯度。

60. 权利要求 54 至 59 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物包含少于约 1%重量的氟伐他汀钠反式异构体或氟伐他汀羟基二烯。

61. 权利要求 54 至 59 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物包含少于约 0.5%重量的氟伐他汀钠反式异构体或氟伐他汀羟基二烯。

62. 权利要求 54 至 59 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物在 40℃的温度和 75%的相对湿度下存储 3 个月后包含少于约 1%重量的氟伐他汀钠反式异构体或氟伐他汀羟基二烯。

63. 权利要求 54 至 59 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物在 40℃的温度和 75%的相对湿度下存储 3 个月后包含少于约 0.5%重量的氟伐他汀钠反式异构体或氟伐他汀羟基二烯。

64. 权利要求 54 至 59 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物包含少于约 0.2%重量的除氟伐他汀钠反式异构体和氟伐他汀羟基二烯外的杂质和降解产物。

65. 权利要求 54 至 59 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物包含少于约 0.1%重量的除氟伐他汀钠反式异构体和氟伐他汀羟基二烯外的杂质和降解产物。

66. 权利要求 54 至 59 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物在 40℃的温度和 75%的相对湿度下存储 3 个月后包含少于约 0.2%重量的除氟伐他汀钠反式异构体和氟伐他汀羟基二烯外的杂质和降解产物。

67. 权利要求 54 至 59 中任一项的稳定的控释药物组合物，其中所述组合物在 40℃的温度和 75%的相对湿度下存储 3 个月后包含少于约 0.1%重量的除氟伐他汀钠反式异构体和氟伐他汀羟基二烯外的杂质和降解产物。

68. 一种用于制备权利要求 32 至 67 中任一项的药物组合物的方法，所述方法包括将氟伐他汀或其盐与药用赋形剂组合。

69. 一种用于制造控释片剂的方法，所述方法包括将权利要求 1 至 29 中任一项的组合物制粒、干燥、混合并压制为片剂，并且将所述片剂薄膜包衣。

70. 一种用于制造权利要求 69 的组合物的方法，其中所述造粒包括湿法制粒。

71. 一种用于制造稳定的片剂的方法，所述方法包括将权利要求 32 至 53 中任一项的组合物制粒、干燥、混合并压制为片剂的步骤，并且将所述片剂薄膜包衣。

72. 一种用于制造权利要求 71 的组合物的方法，其中所述造粒包括湿法制粒。

73. 一种用于制造稳定的片剂的方法，所述方法包括将权利要求 54 至 67 中任一项的组合物制粒、干燥、混合并压制为片剂的步骤，并且将所述片剂薄膜包衣。

74. 一种用于制造权利要求 73 的组合物的方法，其中所述造粒包括湿法制粒。

# 氟伐他汀钠药物组合物

## 相关申请的交叉参考

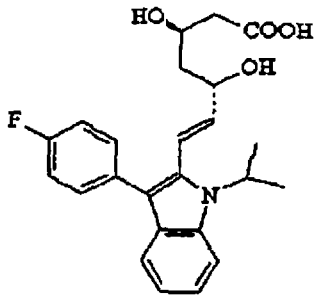
本申请要求于 2006 年 2 月 24 日提交的美国临时专利申请 60/776,526 号的优先权，在此通过引用将其全文引入本文。

## 发明领域

本发明涉及包含氟伐他汀(优选氟伐他汀钠)和亲水性聚合物的控释药物组合物，所述控释药物组合物基本不含羟丙基甲基纤维素。本发明还涉及包含氟伐他汀(优选氟伐他汀钠)的稳定的控释药物制剂，所述稳定的制剂基本不含任何碱化稳定剂(alkaline stabilizing agent)，因此所述本发明的控释氟伐他汀制剂在小于 8 的 pH 值下稳定。本发明还涉及包含氟伐他汀(优选氟伐他汀钠)的稳定的控释药物制剂，所述制剂在含水量大于 3.5%重量时稳定。

## 发明背景

氟伐他汀的化学名为[*R**,*S**-(*E*)]-(±)7-[3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吲哚-2-基]-3,5-二羟基-6-庚烯酸，而且可由化学结构I表示：




氟伐他汀 I.

氟伐他汀钠是抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 的合成的 HMG-

CoA 还原酶抑制剂。氟伐他汀钠由诺华公司以 LESCOL®和 LESCOL XL®的商标投放市场。已报道在治疗中将氟伐他汀钠用于降低胆固醇，特别是治疗高脂蛋白血症和动脉粥样硬化。

在美国专利申请 10/100,656 号(公开号 2002/0169145)和美国专利 6,242,003 号中报道了氟伐他汀钠的控释片剂制剂。据报道，所公开的片剂每天给药 1 次，产生超过 12 小时的有效的血浆药物浓度。

美国专利申请公开 2002/0169145 A1 号报道了包含 HMG-CoA 还原酶化合物的商品制剂的剂型，所述剂型含有羟丙基甲基纤维素和非离子型亲水性聚合物以防止过早释放大量活性成分。据报导所述非离子型亲水性聚合物选自羟乙基纤维素(分子量为约 90,000 至约 1,300,000)、羟丙基纤维素(分子量为约 370,000 至约 1,500,000)和聚环氧乙烷(分子量为约 100,000 至约 500,000)。

美国专利 6,242,003 号报道了应用具有确定的颗粒粒度的羟丙基甲基纤维素和氟伐他汀，以得到颜色稳定的延释制剂。

在现有技术中广为人知的是，用于治疗高脂蛋白血症和动脉粥样硬化的药物组合物中的许多 HMG-CoA 还原酶抑制剂(也称为他汀类)在 pH 小于约 8 时极易降解。因此，所述现有技术中的药物组合物还包含碱化稳定剂以保持 pH 并避免 HMG-CoA 还原酶抑制剂的降解。通常，还发现 HMG-CoA 还原酶抑制剂在潮湿和光照条件下不稳定，因此通常制造低含水量的所述抑制剂。

美国专利 5,356,896 号、6,531,507 号和 6,558,659 号和美国专利申请公开 2003/0109584 A1 号公开了多种用于使对酸敏感的他汀化合物稳定的方法。

转让给山德士(SANDOZ)的美国专利 5,356,896 号公开了据报道是稳定的药物组合物，所述组合物包含能给予所述组合物的水溶液或分散体至少为 8 的 pH 值的碱化稳定介质。

转让给 LEK 制药公司(LEK Pharmaceuticals)的美国专利 6,531,507 号还报道了用于稳定 HMG-CoA 还原酶抑制剂的替代方

法。在所报道的方法中，通过将对酸敏感的活性成分与缓冲剂或碱化物质共结晶或共沉淀，使所述还原酶抑制剂稳定。

国际专利申请 WO2004/071402 公开了据报道是稳定的药物剂型，所述剂型包含 1 种以上对 pH 敏感的活性物质和 1 种以上药用赋形剂，其中含水量小于约 3.5%(重量)，并且不含稳定剂或缓冲剂或其组合。

发明概述

本发明提供药物组合物，所述组合物包含 HMG-CoA 还原酶抑制剂(例如氟伐他汀)和亲水性聚合物，基本不含羟丙基甲基纤维素。使用本发明的组合物基本上可防止过早释放任何明显量的活性药剂。优选的本发明的组合物包含 HMG-CoA 还原酶抑制剂(例如氟伐他汀)和亲水性聚合物，基本不含羟丙基甲基纤维素，且在无碱化试剂的情况下稳定。

本发明涉及药物组合物，优选包含控释骨架系统。本发明的药物组合物包含氟伐他汀(最优选氟伐他汀钠)和亲水性聚合物(优选非离子型亲水性聚合物)，其中所述亲水性聚合物不是羟丙基甲基纤维素。并且本发明的组合物不含羟丙基甲基纤维素，但羟丙基甲基纤维素可能作为痕量杂质，以无作用的量存在。

所述组合物优选为氟伐他汀钠的控释制剂，包含约 10%重量至约 50%重量的氟伐他汀钠、约 5%重量至约 40%重量的非离子型亲水性聚合物、约 20%至约 70%的微晶纤维素、约 0%至约 40%的交联聚乙烯吡咯烷酮和约 0.5%至约 2%的润滑剂，其中所述组合物基本不含羟丙基甲基纤维素。

在一个可替代的优选实施方案中，所述组合物是氟伐他汀或其盐的控释制剂，主要由氟伐他汀或其盐、亲水性聚合物和任选的填充剂、润滑剂和/或崩解剂组成，所述亲水性聚合物优选为非离子型亲水性聚合物且不是羟丙基甲基纤维素。

在一个可替代的优选实施方案中，所述组合物是氟伐他汀或其盐的控释制剂，由氟伐他汀或其盐、亲水性聚合物和任选的填充剂、润滑剂和/或崩解剂组成，所述亲水性聚合物优选为非离子型亲水性聚合物且不是羟丙基甲基纤维素。

优选所述非离子型亲水性聚合物包含聚环氧乙烷、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基纤维素)、聚糖(例如黄原胶、菊糖、瓜尔胶、壳聚糖、certonia、卡拉胶、淀粉和淀粉衍生物)及其组合中的至少 1 种。

更优选所述非离子型亲水性聚合物选自羟乙基纤维素(分子量为约 90,000 至约 1,300,000)、羟丙基纤维素(分子量为约 80,000 至约 1,150,000)和聚环氧乙烷(分子量为约 100,000 至约 7,000,000)。最优选所述非离子型亲水性聚合物为选自羟乙基纤维素(分子量为约 300,000 至约 1,000,000)、羟丙基纤维素(分子量为约 370,000 至约 1,150,000)和聚环氧乙烷(分子量为约 1,000,000 至约 5,000,000)的纤维素衍生物。

可用于本发明的羟乙基纤维素优选在浓度为 2%的水溶液中的黏度为约 250mPas 至约 6,500mPas、在浓度为 1%的水溶液中的黏度为约 1,500mPas 至约 5,500mPas 和/或在浓度为 5%的水溶液中的黏度为约 75mPas 至约 150mPas。可用于本发明的羟丙基纤维素优选在浓度为 2%的水溶液中的黏度为约 150mPas 至约 6,500mPas、在浓度为 1%的水溶液中的黏度为约 1,500mPas 至约 3,000mPas、在浓度为 5%的水溶液中的黏度为约 75mPas 至约 400mPas 和/或在浓度为 10%的水溶液中的黏度为约 300mPas 至约 600mPas。可用于本发明的聚环氧乙烷优选在浓度为 2%的水溶液中的黏度为约 400mPas 至约 4,000mPas、在浓度为 1%的水溶液中的黏度为约 1,650mPas 至约 10,000mPas 和/或在浓度为 5%的水溶液中的黏度为约 30mPas 至约 17,600mPas。

本发明提供包含 HMG-CoA 还原酶抑制剂(优选氟伐他汀并更优

选氟伐他汀钠)的药用控释制剂，其中所述制剂在含水量大于 3.5%重量时稳定。

本发明提供包含 HMG-CoA 还原酶抑制剂(优选氟伐他汀并更优选氟伐他汀钠)且不需在碱性环境下稳定化的稳定的药用控释制剂。即，本发明的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的制剂(优选包含氟伐他汀钠)在不添加任何碱性稳定介质或碱化剂的情况下稳定。优选本发明的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的制剂在相对高的含水量下稳定。特别是含水量大于约 3.5%的本发明的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的制剂是稳定的。

## 附图简述

图 1 示例本发明的包含氟伐他汀钠的控释组合物的溶出度曲线。

## 发明详述

尽管本文主要从氟伐他汀，优选氟伐他汀钠方面描述本发明，但本领域的普通技术人员可认识到本发明还可用于其它 HMG-CoA 还原酶抑制剂的组合物和制剂。

本文中的术语“氟伐他汀”是指氟伐他汀化合物及其可药用盐。“氟伐他汀”还包括所有氟伐他汀及其盐的固体形式，包括无定形形式、多晶型物、水化物和溶剂化物。优选的氟伐他汀盐是氟伐他汀钠。

本文中的术语“稳定的氟伐他汀”和“稳定的 HMG-CoA 还原酶抑制剂”是指符合如下条件的氟伐他汀或 HMG-CoA 还原酶抑制剂：

a) 在 40℃的温度和 75%的相对湿度下存储 3 个月后，测定表明所述稳定的氟伐他汀或 HMG-CoA 还原酶抑制剂的含量大于约 95%；

b) 在 40℃的温度和 75%的相对湿度下存储 3 个月后，杂质降

解曲线(degradation profile)表明氟伐他汀钠反式异构体少于组合物总重量的约 1%;

c) 在 40℃的温度和 75%的相对湿度下存储 3 个月后，杂质降解曲线表明氟伐他汀羟基二烯少于组合物总重量的约 1%; 和/或

d) 在 40℃的温度和 75%的相对湿度下存储 3 个月后，杂质降解曲线表明总降解杂质(不是氟伐他汀钠反式异构体和氟伐他汀羟基二烯)少于组合物总重量的约 0.2%。

本文中的术语“碱化稳定剂”和“碱化剂”是指在上述组合物中与可能存在的所有其它药用赋形剂组合时给予所述组合物的水溶液或分散体 8 以上的 pH 值的药用赋形剂。本发明组合物“基本不含”碱化稳定剂和碱化剂是指本发明组合物仅包含痕量的作为杂质的所述试剂。即，在“基本不含”碱化稳定剂和碱化剂的本发明组合物中，本发明组合物不含所述试剂，但所述试剂可能作为痕量杂质以无作用的量存在。基本不含碱化稳定剂和碱化剂的本发明组合物和制剂优选包含提供小于 8 的 pH 值的赋形剂。

本文中的术语“含水量”是指使用干燥失重法(“LOD”法)测得的水含量。

本发明提供控释药物制剂，所述制剂包含氟伐他汀和至少一种亲水性聚合物，优选非离子型亲水性聚合物，其中所述制剂基本不含羟丙基甲基纤维素(HPMC)。即，所述非离子型亲水性聚合物不是羟丙基甲基纤维素，且本发明的组合物不含羟丙基甲基纤维素，但羟丙基甲基纤维素可能作为痕量杂质以无作用的量存在。

本发明还提供包含氟伐他汀、不含碱化稳定剂的稳定的控释药物制剂。

本发明还提供包含氟伐他汀并具有相对高的含水量的稳定的控释药物制剂，优选含水量大于约 3.5%。

包含亲水性聚合物且基本不含羟丙基甲基纤维素的本发明的制剂优选在不包含碱化稳定剂的情况下稳定。

包含亲水性聚合物且基本不含羟丙基甲基纤维素的本发明的制剂优选在含水量大于约3.5%重量的情况下稳定。

氟伐他汀的优选形式是氟伐他汀钠。所述氟伐他汀可优选为无定形、晶体及其组合。本发明的控释药物制剂优选包含约 10%重量至 50%重量，更优选约 10%重量至 40%重量，且最优选约 15%重量至35%重量的氟伐他汀，例如氟伐他汀钠。

包含亲水性聚合物且基本不含羟丙基甲基纤维素的本发明的制剂优选包含约 5%重量至约 40%重量，更优选约 10%重量至约 35%重量，且最优选约 10%重量至约 30%重量的亲水性聚合物，优选非离子型亲水性聚合物。

可用于本发明的亲水性聚合物包含但不限于非离子型亲水性聚合物，但是所述非离子型亲水性聚合物不是羟丙基甲基纤维素。优选的非离子型亲水性聚合物包括纤维素衍生物。可用于本发明的纤维素衍生物的分子量优选在约 80,000 道尔顿至约 1,300,000 道尔顿范围内，最优选约 300,000 道尔顿至约 1,150,000 道尔顿范围内。优选的非离子型亲水性聚合物还包括聚环氧乙烷。可用于本发明的聚环氧乙烷的分子量优选在约 100,000 道尔顿至约 7,000,000 道尔顿范围内，更优选约 1,000,000 道尔顿至约 5,000,000 道尔顿范围内。

可用于本发明的非离子型亲水性聚合物优选在 2%重量水溶液中具有约 150mPas 至约 6,500mPas，更优选约 2,000mPas 至约 6,500mPas 的黏度。

可用于本发明的非离子型亲水性聚合物优选在 1%重量水溶液中具有约 1,500mPas 至约 10,000mPas，且更优选约 1,500mPas 至约 7,500mPas 的黏度。

所述非离子型亲水性聚合物优选为羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚环氧乙烷或其混合物。

可用于本发明的羟乙基纤维素聚合物优选具有约 90,000 道尔顿至约 1,300,000 道尔顿，且更优选约 300,000 道尔顿至约 1,000,000 道

尔顿范围内的分子量。可用于本发明的羟乙基纤维素聚合物优选在2%水溶液中具有约250mPas至约6,500mPas，且更优选约4,500mPas至约6,500mPas的黏度。可用于本发明的羟乙基纤维素聚合物优选在1%溶液中具有约1,500mPas至约5,500mPas，且更优选约1,500mPas至约2,500mPas的黏度。

可用于本发明的羟丙基纤维素聚合物优选具有在约80,000道尔顿至约1,150,000道尔顿，且更优选约370,000道尔顿至约1,150,000道尔顿范围内的分子量。可用于本发明的羟丙基纤维素聚合物优选在2%溶液中具有约150mPas至约6,500mPas，且更优选约4,000mPas至约6,500mPas的黏度。可用于本发明的羟丙基纤维素聚合物优选在1%溶液中具有约1,500mPas至约3,000mPas的黏度。

可用于本发明的聚环氧乙烷聚合物优选具有在约100,000道尔顿至约7,000,000道尔顿，且更优选约1,000,000道尔顿至约5,000,000道尔顿范围内的分子量。

优选聚环氧乙烷的2%溶液具有约400mPas至约4,000mPas，且更优选约2,000mPas至约4,000mPas的黏度。优选聚环氧乙烷的1%溶液具有约1,650mPas至约10,000Pas，且更优选约1,650mPas至约7,500mPas的黏度。

本发明的制剂可包含1种以上的额外赋形剂，例如崩解剂、粘结剂剂、填充剂、润滑剂和表面活性剂，所述额外的赋形剂不是羟丙基甲基纤维素。优选的崩解剂包括但不限于羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、波拉克林钾(polacrilin potassium)、低取代羟丙基纤维素、粉状纤维素和聚维酮。特别优选交联聚乙烯吡咯烷酮。

优选的填充剂包括但不限于微晶纤维素、乳糖、淀粉、甘露醇、纤维素、山梨糖醇和磷酸氢钙。特别优选微晶纤维素。

优选的表面活性剂包括但不限于月桂基硫酸钠、多库酯钠、甘油单油酸酯和西曲溴铵。特别优选月桂基硫酸钠。

除亲水性聚合物之外，本发明的制剂优选包含至少 1 种亲水性赋形剂。可用的亲水性赋形剂包括但不限于微晶纤维素、乳糖、甘露醇、还原糖、非还原糖和交联聚乙烯吡咯烷酮。特别优选微晶纤维素和交联聚乙烯吡咯烷酮。

本发明的制剂优选包含约 20%重量至约 70%重量，更优选约 25%重量至约 65%重量，且最优选约 30%重量至约 60%重量的亲水性赋形剂。

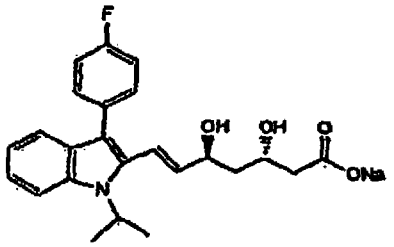
本发明的制剂优选包含约 10%重量至约 50%重量的氟伐他汀钠、约 5%重量至约 40%重量的除羟丙基甲基纤维素外的 1 种以上的非离子型亲水性聚合物、约 20%至约 70%的微晶纤维素、约 0%至约 40%的交联聚乙烯吡咯烷酮和约 0.5%至约 2%的润滑剂。

优选的本发明的控释制剂在不含碱化稳定剂的情况下稳定。所述制剂优选包含给予所述组合物的水溶液或分散体小于 8 的 pH 值的赋形剂混合物。

优选的本发明的控释制剂甚至在含水量大于 3.5%重量时也稳定。

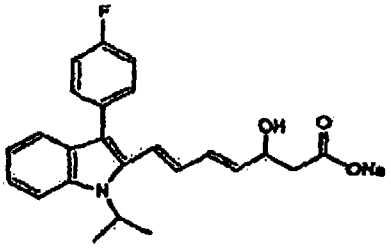
根据药品工业标准，在约 40℃的温度和约 75%的相对湿度的加速存储条件下监测本发明的氟伐他汀钠制剂的稳定性 3 个月。最后的制剂显示在所述条件下的制剂稳定性良好。在所述条件下储存 3 个月后，与标签所注明的(label claimed)纯氟伐他汀钠的剂量相比，本发明的口服剂型优选具有大于约 95%，更优选约 97%，最优选约 100%的含量测定纯度。将所述稳定性测试结果显示于下表 12。

而且，在所述条件下储存 3 个月后，优选本发明的口服剂型的杂质降解曲线显示氟伐他汀钠反式异构体少于约 1%，更优选少于约 0.5%重量。氟伐他汀钠反式异构体的结构式如下:



氟伐他汀钠反式异构体

而且，在所述条件下储存 3 个月后，优选本发明的口服剂型的杂质降解曲线显示氟伐他汀羟基二烯少于约 1%，更优选少于约 0.5% 重量。氟伐他汀羟基二烯的结构式如下：



氟伐他汀羟基二烯

本发明的控释制剂优选可在约为 12 小时内逐步释放多于约 80% 的药物，溶出条件为：美国药典装置I(USP Apparatus I)(转篮)，转速：50rpm，介质：37℃的水，体积：1000ml。或者，本发明的制剂可在相同条件下，在约 12 小时内释放多于约 90%，优选多于约 95% 的药物。

本发明还提供用于制备上述控释药物组合物的方法，该方法包括将氟伐他汀或其盐与至少 1 种亲水性聚合物组合，其中所述亲水性聚合物不是羟丙基甲基纤维素。

本发明还提供用于制造上述控释药物制剂的方法。所述方法优选包括在高剪切混合器中制粒，随后在流化床中干燥的步骤。优选将干燥后形成的颗粒与外加的颗粒赋形剂组合，随后压制成片剂。优选最后的制造步骤是以美化为目的的片剂包衣工艺。

以下非限制性的实施例仅例示本发明的优选实施方案，且无意

于限制所述发明。本发明的范围由所附的权利要求限定。

实施例 1

表 1

| 成分 | 量(毫克/片) |
|---|---|
| 微晶纤维素 | 146.44 |
| 氟伐他汀钠 | 84.24 |
| 羟乙基纤维素 | 50.00 |
| 硬脂酸镁 | 3.00 |
| 总计 | 283.68 |

制造方法：将微晶纤维素、氟伐他汀钠和羟乙基纤维素传送入高速剪切混合器中，并使用乙醇制粒。随后，在流化床干燥器上干燥制粒得到的混合物，使用 50℃的目标入口温度，直至出口温度达到 35℃。随后，使用振动研磨机将干燥的颗粒输送通过 0.8 毫米的筛网。将研磨过的颗粒与微晶纤维素在混合器中干混(dry blended)后，再与预先通过 50 目的筛网过筛的硬脂酸镁在混合器中混合。将最终颗粒混合物压制成片剂。

实施例 2

表 2

| 成分 | 量(毫克/片) |
|---|---|
| 微晶纤维素 | 146.44 |
| 氟伐他汀钠 | 84.24 |
| 交联聚乙烯吡咯烷酮 | 60.00 |
| 羟乙基纤维素 | 50.00 |
| 硬脂酸镁 | 3.00 |
| 总计 | 343.68 |

制造方法：将微晶纤维素、氟伐他汀钠、交联聚乙烯吡咯烷酮和羟乙基纤维素传送入高速剪切混合器中，并使用乙醇制粒。在流化床干燥器上干燥制粒得到的混合物，使用 50℃的目标入口温度，直至出口温度达到 35℃。随后，使用振动研磨机将干燥的颗粒输送通过 0.8 毫米的筛网。将研磨过的颗粒与微晶纤维素在混合器中干混后，再与预先通过 50 目的筛网过筛的硬脂酸镁在混合器中混合。将最终颗粒混合物压制成片剂。

实施例 3

表 3

| 成分 | 量(毫克/片) |
|---|---|
| 微晶纤维素 | 146.44 |
| 氟伐他汀钠 | 84.24 |
| 羟乙基纤维素 NF (Natrosol 250M Pharm) | 50.00 |
| 月桂酸硫酸钠 | 7.00 |
| 硬脂酸镁 | 3.00 |
| 总计 | 290.68 |

制造方法：将微晶纤维素、氟伐他汀钠、羟乙基纤维素和月桂基硫酸钠传送入高速剪切混合器中，并使用乙醇制粒。随后，在流化床干燥器上干燥制粒得到的混合物，使用 50℃的目标入口温度，直至出口温度达到 35℃。随后，使用振动研磨机将干燥的颗粒输送通过 0.8 毫米的筛网。将研磨过的颗粒与微晶纤维素在混合器中干混后，再与预先通过 50 目的筛网过筛的硬脂酸镁在混合器中混合。将最终颗粒混合物压制成片剂。

## 实施例 4

表 4

| 成分 | 量(毫克/片) |
|---|---|
| 微晶纤维素 | 146.44 |
| 氟伐他汀钠 | 84.24 |
| 交联聚乙烯吡咯烷酮 | 90.00 |
| 羟乙基纤维素 | 50.00 |
| 硬脂酸镁 | 3.00 |
| 总计 | 373.68 |

制造方法：同实施例 2。

## 实施例 5

表 5

| 成分 | 量(毫克/片) |
|---|---|
| 微晶纤维素 | 146.43 |
| 交联聚乙烯吡咯烷酮 | 30.00 |
| 氟伐他汀钠 | 84.24 |
| 羟乙基纤维素 | 113.00 |
| 硬脂酸镁 | 3.00 |
| 总计 | 375.67 |

制造方法：同实施例 2。

实施例 6

表 6

| 成分 | 量(毫克/片) |
|---|---|
| 微晶纤维素 | 146.00 |
| 氟伐他汀钠 | 84.24 |
| 羟乙基纤维素 | 50.00 |
| 硬脂酸镁 | 3.00 |
| *欧巴代 II(OPADRY II, 高性能)白色 | 9.00 |
| 总计 | 292.24 |

*由部分水解的聚乙烯醇、氧化钛、Macrogol(聚乙二醇)/PEG3350 和滑石粉组成的用于分散体的市售粉末混合物。

制造方法：除将压制的片剂薄膜包衣外，其余同实施例 1。

包衣方法：将欧巴代 II(高性能)白色与所需量的纯化水混合得到 20%重量的混悬液。将片剂传送入包衣锅并预热至约 35℃至约 65℃。喷射欧巴代 II(高性能)混悬液，直至每片片剂固体的固体重量增重 3%重量至 5%重量。

## 实施例 7

表 7

| 成分 | 量(毫克/片) |
|---|---|
| 微晶纤维素 | 146.00 |
| 交联聚乙烯吡咯烷酮 | 30.00 |
| 氟伐他汀钠 | 84.24 |
| 羟乙基纤维素 | 50.00 |
| 硬脂酸镁 | 3.00 |
| *欧巴代 II(高性能)白色 | 9.70 |
| 总计 | 322.94 |

制造方法：同实施例 2。

薄膜包衣片剂的制造方法：同实施例 6。

## 实施例 8

表 8

| 成分 | 量(毫克/片) |
|---|---|
| 微晶纤维素 | 146.00 |
| 交联聚乙烯吡咯烷酮 | 70.00 |
| 氟伐他汀钠 | 84.24 |
| 羟乙基纤维素 | 50.00 |
| 硬脂酸镁 | 3.00 |
| *欧巴代 II(高性能)白色 | 17.76 |
| 总计 | 371.00 |

制造方法：同实施例 7。

## 实施例 9

表 9

| 成分 | 量(毫克/片) |
|---|---|
| 微晶纤维素 | 146.00 |
| 交联聚乙烯吡咯烷酮 | 30.00 |
| 氟伐他汀钠 | 84.24 |
| 羟乙基纤维素 | 70.00 |
| 硬脂酸镁 | 3.00 |
| *欧巴代 II(高性能)白色 | 16.76 |
| 总计 | 350.00 |

制造方法：同实施例 7。

## 实施例 10

表 10

| 成分 | 量(毫克/片) |
|---|---|
| 微晶纤维素 | 146.00 |
| 交联聚乙烯吡咯烷酮 | 30.00 |
| 氟伐他汀钠 | 84.24 |
| 羟乙基纤维素 | 65.00 |
| 硬脂酸镁 | 3.00 |
| *欧巴代 II(高性能)白色 | 16.76 |
| 总计 | 345.00 |

制造方法：同实施例 7。

实施例 11

表 11

| 成分 | 量(毫克/片) |
|---|---|
| 微晶纤维素 | 146.00 |
| 交联聚乙烯吡咯烷酮 | 30.00 |
| 氟伐他汀钠 | 84.24 |
| 羟乙基纤维素 | 68.00 |
| 硬脂酸镁 | 3.00 |
| *欧巴代 II(高性能)白色 | 16.76 |
| 总计 | 348.00 |

制造方法：同实施例 7。

将实施例 1、7、10 和 11 的产品的稳定性数据显示于下表 12。(未检测实施例 2 至 6、8 和 9 的产品的稳定性数据)。

稳定性数据

表 12

| | 零时间 | | | 3 个月的稳定性 [40℃，75%RH] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 含量测定[%] | IDD*[%] | | 含量测定[%] | IDD*[%] | |
| | | 反式异构体 | 氟伐他汀羟基二烯 | | 反式异构体 | 氟伐他汀羟基二烯 |
| 实施例 1 | 98.7 | 0.1 | - | 102.4 | 0.2 | - |
| 实施例 7 | 101.6 | 0.1 | <0.1 | 100.9 | 0.3 | <0.1 |
| 实施例 10 | 98.6 | 0.1 | <0.1 | 97.9 | 0.3 | 0.2 |
| 实施例 11 | 96.0 | <0.1 | <0.1 | 95.2 | 0.3 | 0.1 |
| LESCOL XL® | 97.7 | 0.2 | <0.1 | 97.3 | 0.3 | 0.4 |

*杂质和降解产物含量测定。

本发明的组合物优选包含不多于约 0.2%的除氟伐他汀钠反式异构体和氟伐他汀羟基二烯外的杂质和降解产物。在零时间和在约 40℃的温度和约 75%的相对湿度的加速条件下存储 3 个月后，发现所有被分析的本发明的制剂样品均包含少于约 0.1%的除氟伐他汀钠反式异构体和氟伐他汀羟基二烯外的杂质和降解产物。未在任何被分析的本发明的组合物样品中检测到氟伐他汀内酯。

在表 13 中显示通过干燥失重(LOD)测量的被分析的组合物的总含水量。通过干燥失重(LOD)测量实施例 6 至 11 的组合物的总含水量。使用 Mettler Toledo HR73 含水量测定仪的模式 3 在 105℃测量 LOD。

表 13

| | |
|---|---|
| 实施例 6 | 4.0% |
| 实施例 7 | 4.1% |
| 实施例 8 | 4.8% |
| 实施例 9 | 4.9% |
| 实施例 10 | 4.3% |
| 实施例 11 | 5.0% |

在表 14 中显示实施例 1 至 3 和 6 至 11 的溶出度曲线数据，并在图 1 中例示。溶出方法按照美国药典 apparatus I: 50rpm 和 1000 ml 水。如表 14 所示，“平均值[%]”是指所述组合物在给定的时间内所释放的活性药物成分的百分数的平均值。

表 14

| | 实施例 1 | | 实施例 2 | | 实施例 3 | | 实施例 6 | | 实施例 7 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 6 片片剂 | | 6 片片剂 | | 6 片片剂 | | 12 片片剂 | | 12 片片剂 | |
| 时间 [hr] | 平均值[%] | -/+[%] | 平均值[%] | -/+[%] | 平均值[%] | -/+[%] | 平均值[%] | -/+[%] | 平均值[%] | -/+[%] |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.5 | 9 | 8-9 | 11 | 9-12 | 9 | 8-9 | 10 | 9-44 | 9 | 6-12 |
| 2 | 33 | 28-35 | 34 | 29-40 | 33 | 30-35 | 34 | 30-38 | 33 | 25-46 |
| 4 | 66 | 57-67 | 74 | 70-80 | 65 | 63-68 | 72 | 61-78 | 66 | 56-81 |
| 8 | 100 | 97-101 | 97 | 96-98 | 101 | 100-101 | 105 | 101-108 | 103 | 98-106 |
| 10 | 101 | 101-102 | 97 | 97-98 | 101 | 100-102 | - | - | - | - |
| 12 | 101 | 101-102 | 98 | 97-98 | 102 | 101-104 | 105 | 101-108 | 103 | 98-106 |
| | 实施例 8 | | 实施例 9 | | 实施例 10 | | 实施例 11 | | LESCOL XL® | |
| | 6 片片剂 | | 6 片片剂 | | 12 片片剂 | | 12 片片剂 | | 12 片片剂 | |
| 时间 [hr] | 平均值[%] | -/+[%] | 平均值[%] | -/+[%] | 平均值[%] | -/+[%] | 平均值[%] | -/+[%] | 平均值[%] | -/+[%] |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.5 | 10 | 2-12 | 8 | 7-9 | 7 | 6-7 | 6 | 6-7 | 6 | 6-7 |
| 2 | 32 | 26-35 | 26 | 23-29 | 22 | 21-24 | 20 | 19-22 | 20 | 18-23 |
| 4 | 59 | 44-67 | 48 | 38-55 | 41 | 38-44 | 36 | 34-40 | 46 | 42-55 |
| 8 | 94 | 89-101 | 82 | 67-91 | 80 | 78-84 | 72 | 68-73 | 94 | 92-98 |
| 10 | - | - | - | - | 91 | 88-95 | - | - | - | - |
| 12 | 101 | 99-103 | 96 | 85-99 | - | - | 97 | 93-99 | 97 | 94-99 |

尽管表面上看来本文公开的发明是经过精确计算以达成上述目的，但应理解本领域技术人员可得到大量的修改和实施方案。因此，所附权利要求将覆盖所有这些修改和实施方案，它们落入本发明的真正内涵和范围内。

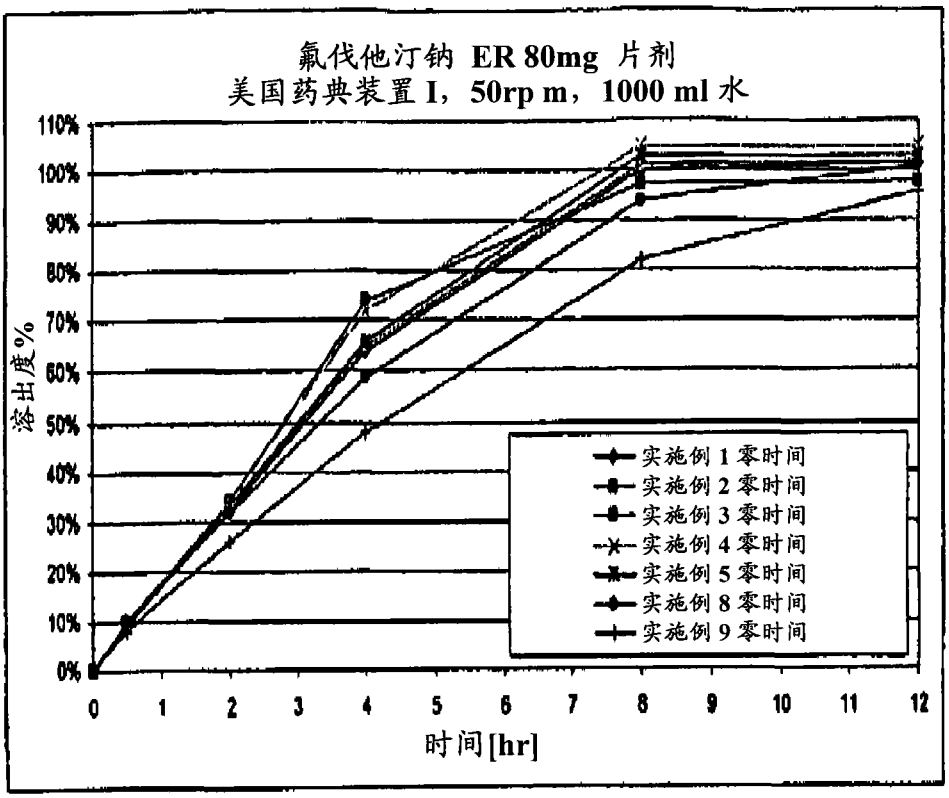

氟伐他汀钠 ER 80mg 片剂
美国药典装置 I，50rp m，1000 ml 水
溶出度%
110%
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
时间[hr]
实施例 1 零时间
实施例 2 零时间
实施例 3 零时间
实施例 4 零时间
实施例 5 零时间
实施例 8 零时间
实施例 9 零时间

图 1