



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104797244 B

(45)授权公告日 2018.03.09

(21)申请号 201380049674.4

(22)申请日 2013.07.26

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 104797244 A

(43)申请公布日 2015.07.22

(30)优先权数据  
61/676,608 2012.07.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.03.24

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/IB2013/001640 2013.07.26

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02014/016671 EN 2014.01.30

(73)专利权人 红山生物医药有限公司

地址 以色列特拉维夫

(72)发明人 雷扎·法特希  
帕特里克·劳克林·麦克林

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理  
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 阴亮

(51)Int.Cl.  
A61K 9/26(2006.01)

(56)对比文件  
US 5858403 A,1999.01.12,  
CN 1762335 A,2006.04.26,  
CN 101406457 A,2009.04.15,

审查员 黄强

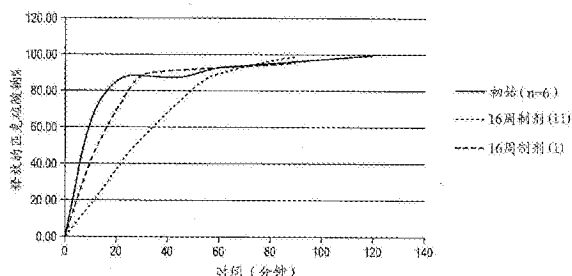
权利要求书2页 说明书16页 附图2页

(54)发明名称

用于结肠排空的制剂和制备制剂方法

(57)摘要

本文公开了用于结肠排空的制剂和制备制剂的方法。在一个实施方案中,固体制剂包含与颗粒外部分混合的颗粒内部分,其中所述颗粒内部分包含含有至少一种渗透性促泄剂、至少一种抗酸剂和第一药物可接受的赋形剂组分的颗粒,并且其中所述颗粒外部分包含一种或多种有机酸、非金属润滑元素和第二药物可接受的赋形剂组分。



1. 制备固体制剂的方法,其包括:

(i) 将至少一种渗透性促泄剂、至少一种抗酸剂和第一药物可接受的赋形剂组分湿法制粒以形成颗粒内部分,其中所述至少一种渗透性促泄剂为匹克硫酸钠,其中所述至少一种抗酸剂为氧化镁,以及其中所述颗粒内部分由湿法制粒来制备;

(ii) 将所述从步骤(i)获得的颗粒内部分与包含一种或多种有机酸、非金属润滑元素和第二药物可接受的赋形剂组分的颗粒外部分的元素混合,其中所述至少一种有机酸为抗坏血酸,其中所述非金属润滑元素为脂肪酸酯,以及其中可包含崩解剂,其为交联聚维酮;和

(iii) 将所述从步骤(ii)获得的混合物压缩成片剂,

其中所述颗粒内部分占50%的所述制剂的总重量,并且其中所述颗粒外部分占50%的所述制剂的总重量。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述匹克硫酸钠为微粒化的匹克硫酸钠。

3. 如权利要求1所述的方法,其还包括:

(iv) 将所述片剂包衣。

4. 如权利要求1所述的方法,其中所述第一药物可接受的赋形剂组分包含至少一种粘合剂、稀释剂、稳定剂、崩解剂、抗粘剂或抗泡剂。

5. 如权利要求1所述的方法,其中所述第二药物可接受的赋形剂组分包含至少一种粘合剂、稀释剂、稳定剂、崩解剂、抗粘剂或抗泡剂。

6. 如权利要求1所述的方法,其中所述第一药物可接受的赋形剂组分包含第一量的稀释剂,并且所述第二药物可接受的赋形剂组分包含第二量的相同的稀释剂,以便所述制剂中的稀释剂在所述颗粒内部分与所述颗粒外部分之间等分。

7. 如权利要求1所述的方法,其中所述颗粒内部分的至少一种渗透性促泄剂组分占高达1%的所述制剂的总重量。

8. 如权利要求1所述的方法,其中所述颗粒内部分的至少一种抗酸剂组分占高达20%的所述制剂的总重量。

9. 如权利要求1所述的方法,其中所述第一药物可接受的赋形剂组分占高达30%的所述制剂的总重量。

10. 如权利要求1所述的方法,其中所述颗粒外部分的一种或多种有机酸占高达40%的所述制剂的总重量。

11. 如权利要求1所述的方法,其中所述颗粒外部分的非金属润滑元素占高达3%的所述制剂的总重量。

12. 如权利要求1所述的方法,其中所述第二药物可接受的赋形剂组分占高达10%的所述制剂的总重量。

13. 固体制剂,其包含:

与颗粒外部分混合的颗粒内部分,

其中所述颗粒内部分包含含有至少一种渗透性促泄剂、至少一种抗酸剂和第一药物可接受的赋形剂组分的颗粒,其中所述颗粒内部分由湿法制粒来制备,和

其中所述颗粒外部分包含一种或多种有机酸、非金属润滑元素和第二药物可接受的赋形剂组分,

其中所述至少一种渗透性促泄剂为匹克硫酸钠；

其中所述至少一种抗酸剂为氧化镁；

其中所述至少一种有机酸为抗坏血酸；其中所述非金属润滑元素为脂肪酸酯；以及

其中可包含崩解剂，其为交联聚维酮，

其中所述颗粒内部分占50%的所述制剂的总重量，并且所述颗粒外部分占50%的所述制剂的总重量。

14. 如权利要求13所述的制剂，其中所述匹克硫酸钠为微粒化的匹克硫酸钠。

15. 如权利要求13所述的制剂，其中所述第一药物可接受的赋形剂组分包含至少一种粘合剂、稀释剂、稳定剂、崩解剂、抗粘剂或抗泡剂。

16. 如权利要求13所述的制剂，其中所述第二药物可接受的赋形剂组分包含至少一种粘合剂、稀释剂、稳定剂、崩解剂、抗粘剂或抗泡剂。

17. 如权利要求13所述的制剂，其中所述第一药物可接受的赋形剂组分包含第一量的稀释剂，并且所述第二药物可接受的赋形剂组分包含第二量的相同的稀释剂，以便所述制剂中的稀释剂在所述颗粒内部分与所述颗粒外部分之间等分。

18. 如权利要求17所述的制剂，其中所述稀释剂选自乳糖一水合物、微晶纤维素或山梨醇的一种或组合。

19. 如权利要求13所述的制剂，其为片剂、胶囊剂、锭剂或丸剂。

20. 如权利要求19所述的制剂，其中所述片剂为双层片剂。

21. 如权利要求13所述的制剂，其中固体制剂在第16周没有表现出降解迹象。

22. 权利要求13所述制剂在制备用于排空患者的结肠的药物中的用途。

## 用于结肠排空的制剂和制备制剂方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2012年7月27日提交的美国临时申请序列号61/676,608的权益和优先权,出于教导的目的,该申请的整体通过援引并入本文。

### 技术领域

[0003] 本申请涉及用于结肠排空的制剂和制备制剂的方法。

### 背景技术

[0004] 随着结肠镜检查的出现,产生了对于简化、常规的肠道清洗方案或产品的需要,以实现检测肠道中即使很小的病变或异常所需的干净的结肠粘膜。结肠手术存在类似的要求。

### 发明内容

[0005] 本文公开了用于结肠排空的制剂和制备制剂的方法。

[0006] 根据本文所示的方面,公开了包含与颗粒外部分混合的颗粒内部分的固体制剂,其中颗粒内部分包含含有至少一种渗透性促泄剂、至少一种抗酸剂和第一药物可接受的赋形剂组分的颗粒,并且其中颗粒外部分包含一种或多种有机酸、非金属润滑元素和第二药物可接受的赋形剂组分。

[0007] 根据本文所示的方面,公开了排空患者的结肠的方法,所述方法包括在24小时时间范围内向患者与液体一起口服给予25至30个片剂,其中各个片剂包含与颗粒外部分混合的颗粒内部分,其中颗粒内部分包含含有匹克硫酸钠、氧化镁、二甲聚硅氧烷和第一药物可接受的赋形剂组分的颗粒,其中颗粒外部分包含抗坏血酸和第二药物可接受的赋形剂组分,并且其中所有片剂组合在一起产生约30mg的匹克硫酸钠、约7g的氧化镁、约15g的抗坏血酸和约100mg的二甲聚硅氧烷的总剂量。在一个实施方案中,所述制剂需要最小的液体摄取同时避免液体转移的副作用。在一个实施方案中,所述制剂具有最佳的药物释放曲线和适当的稳定性以提供足够的保质期。

[0008] 根据本文所示的方面,公开了制备固体制剂的方法,所述方法包括(i)将至少一种渗透性促泄剂、至少一种抗酸剂和第一药物可接受的赋形剂组分湿法制粒以形成颗粒内部分;(ii)将所述从步骤(i)获得的颗粒内部分与包含一种或多种有机酸、非金属润滑元素和第二药物可接受的赋形剂组分的颗粒外部分的元素混合;和(iii)将所述从步骤(ii)获得的混合物压缩成片剂。

### 附图说明

[0009] 参考附图进一步说明目前公开的实施方案。

[0010] 图1是表示本公开的制剂中匹克硫酸钠随时间的释放的图表。

[0011] 图2是表示本公开的制剂中匹克硫酸钠随时间的释放的柱状图。

[0012] 尽管上述指定的附图阐述了目前公开的实施方案,但如在讨论中指出的,其还涉及其他实施方案。本公开通过表现而不是限制来提供例示性的实施方案。本领域技术人员可设计许多在目前公开的实施方案的原理的范围和主旨内的其他修改和实施方案。

### 具体实施方式

[0013] 本文公开了用于结肠排空的制剂和制备制剂的方法。在一个实施方案中,固体制剂包含与颗粒外部分混合的颗粒内部分,其中颗粒内部分包含含有至少一种渗透性促泄剂、至少一种抗酸剂和第一药物可接受的赋形剂组分的颗粒,并且其中颗粒外部分包含一种或多种有机酸、非金属润滑元素和第二药物可接受的赋形剂组分。

[0014] 如本文使用的,术语“颗粒内部分”涉及在颗粒内的本发明的制剂的那些组分。

[0015] 如本文使用的,术语“颗粒外部分”涉及在颗粒外的本发明的制剂的那些组分。在制备过程中,颗粒外部分包含干燥后加入至颗粒内部分的成分。

[0016] 在一个实施方案中,颗粒内部分(即,颗粒)例如可占高达50%的制剂的总重量,例如以制剂的重量计,30%至50%。颗粒内部分的至少一种渗透性促泄剂组分例如可占高达1%的制剂的总重量。颗粒内部分的至少一种抗酸剂组分例如可占高达20%的制剂的总重量。颗粒内部分的第一药物可接受的赋形剂组分例如可占高达30%的制剂的总重量。颗粒内部分的颗粒例如可具有25微米至1000微米的尺寸。颗粒内部分颗粒例如可具有150微米至300微米的平均尺寸。

[0017] 在一个实施方案中,颗粒外部分例如可占高达50%的制剂的总重量。颗粒外部分的一种或多种有机酸例如可占高达40%的制剂的总重量。颗粒外部分的非金属润滑元素例如可占高达3%的制剂的总重量。颗粒外部分的第二药物可接受的赋形剂组分例如可占高达10%的制剂的总重量。

[0018] 合适的渗透性促泄剂包括但不限于硫酸盐基轻泄剂和磷酸盐基轻泄剂。硫酸盐基轻泄剂的实例包括但不限于匹克硫酸钠、硫酸钠和硫酸镁。可使用两种或多种硫酸盐基轻泄剂的混合物。磷酸盐基轻泄剂的实例包括但不限于磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠(sodium biphosphate)、酸式焦磷酸钠和/或其混合物。

[0019] 渗透性促泄剂还可包含选自氧化镁、碳酸钙、海藻酸镁、氢氧化镁、碳酸镁、柠檬酸镁、天冬氨酸镁和三硅酸镁的抗酸剂。在一个实施方案中,抗酸剂为氧化镁。在一个实施方案中,渗透性促泄剂包含匹克硫酸钠和氧化镁的混合物。

[0020] 在其他实施方案中,匹克硫酸钠包括微粒化匹克硫酸钠。

[0021] 本公开的制剂可为片剂。例如,片剂可为压缩片剂、包衣片剂或爆裂片剂。或者,制剂可包含胶囊剂。实例包括包衣胶囊剂或爆裂胶囊剂;锭剂;或丸剂。

[0022] 制剂可具有至少一种渗透性促泄剂、一种或多种有机酸、或至少一种包含非金属润滑剂的赋形剂的一种或多种的延迟释放特性、缓慢释放特性或控制释放特性。

[0023] 为了实现药物组合物的一种或多种组分的延迟释放,可使用上述包衣配制它。此外,可通过包括固体口服剂型的多层或隔室的其他配制方法实现一种或多种组分的延迟释放。

[0024] 合适的有机酸包括但不限于抗坏血酸、柠檬酸、酒石酸、柠檬酸和抗坏血酸的混合物,和酒石酸结合抗坏血酸和/或柠檬酸的混合物。

[0025] 通常,制剂的润滑剂包括脂肪酸酯。例如,润滑剂可包括山嵛酸甘油酯。在一个实施方案中,Compritol®888AT0用作山嵛酸甘油酯。在另一实施方案中,脂肪酸酯可产生自一种或多种下列脂肪酸:辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、二十四烷酸、油酸、亚油酸、芥酸(erucid acid)、亚油酸或椰子油。

[0026] 制剂还可包含许多其他赋形剂,所述赋形剂包括选自下列中的一种或任何一种或多种的混合物的稀释剂:甘露醇、乳糖一水合物、微晶纤维素(例如,以商品名称 Avicel® PH 101销售)或山梨醇。

[0027] 制剂还可包含粘合剂。例如,制剂可包含聚乙烯基吡咯烷酮(PVP),包括PVP K30;羟丙基纤维素或聚乙二醇(PEG),包括PEG 10000或PEG 4000。

[0028] 通常,制剂还包含稳定剂。合适的稳定剂包括但不限于焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠和亚硫酸钠。

[0029] 崩解剂也可包含在制剂中并且可包括交联聚维酮(交聚维酮(crospovidone))。或者,羧基乙酸淀粉钠(SSG)可用作崩解剂。

[0030] 抗泡剂也可包含在制剂中。合适的抗泡剂包括但不限于聚二甲基硅氧烷、水合硅胶和聚二甲基硅氧烷和水合硅胶的混合物。在一个实施方案中,抗泡剂为二甲聚硅氧烷。抗泡剂的其他实例为聚二甲硅氧烷。

[0031] 抗粘附元素也可包含在制剂中用于颗粒内部分和用于颗粒外部分并且可相同或不同并且可包含一种或多种(已知)物质或化合物,其(以合适量)能够降低组合物或制剂的粘性,例如,抑制与金属表面的粘附。合适的抗粘附型材料包括但不限于滑石和含硅化合物,例如胶体二氧化硅(例如,以商品名称 Aerosil®销售)及其混合物。

[0032] 通常,制剂可与任何适于摄食的液体一起口服给予。优选地,使用水、矿质水、不含葡萄糖的矿质水、不含葡萄糖的甘露酒(cordial)或不含葡萄糖的软饮料。与制剂一起消耗的液体的体积为250mL至2,000mL,例如,250mL至1,500mL或500mL至1,500mL或2,000mL。

[0033] 通常,在一段时间内将制剂口服给予患者。通常,以在一段时间内服用的许多片剂或胶囊剂形式制备成制剂。

[0034] 通常,渗透性促泄剂的总剂量为1mg至100mg,优选地,5mg至50mg,优选地10mg至40mg,更优选地30mg。在一个实施方案中,在这种给药方案中的促泄剂包含硫酸盐基轻泄剂。

[0035] 治疗方案的典型实例包括将制剂制成约30个片剂或胶囊剂。在1秒至20分钟,通常5秒至5分钟,通常10秒至3分钟,通常30秒至15分钟,通常15分钟至20分钟,通常1分钟至10分钟,更通常1分钟至6分钟的时间内与约一杯液体一起摄取约5个片剂或胶囊剂。在约20分钟至2.5小时,通常25分钟至1小时,更通常30至40分钟之后,在10秒至20分钟,通常30秒至15分钟,或15分钟至20分钟,通常1分钟至10分钟,更通常1分钟至6分钟内与约一杯液体一起摄取另外5个片剂或胶囊剂。重复该方案直至摄取所有片剂或胶囊剂。

[0036] 本发明的治疗方案的典型实例包括将制剂制成约5至40个片剂或胶囊剂。在1秒至20分钟,通常5秒至5分钟,通常10秒至3分钟,通常30秒至15分钟,通常15分钟至20分钟,通常1分钟至10分钟,更通常1分钟至6分钟时间内与约一杯液体一起摄取约五分之一的片剂或胶囊剂。在约20分钟至2.5小时,通常25分钟至1小时,更通常30至40分钟之后,在10秒至20分钟,通常30秒至15分钟,或15分钟至20分钟,通常1分钟至10分钟,更通常1分钟至6分钟

时间内与约一杯液体一起摄取另外五分之一的片剂或胶囊剂。重复该方案直至摄取所有片剂或胶囊剂。

[0037] 通常,治疗方案的典型实例花费2至15小时,例如,2至12小时或2.5至15小时,优选地2.5至6.5小时,更优选地2至4.5小时,甚至更通常2至3.5小时的时间。

[0038] 如果治疗方案为分两部分进行,通常在第一治疗方案的给药与第二治疗方案的给药之间有4至16小时,通常4至12小时,优选地4至8小时,更优选地4至6小时的差别。

[0039] 本公开的制剂还可用于一些胃肠疾病状态的治疗,所述胃肠疾病状态例如小肠细菌过度生长和肠易激综合症,并且可用于治疗急性或慢性细菌性肠道感染,例如,感染一种或多种细菌的肠道,所述细菌包括空肠弯曲杆菌(*Campylobacter jejuni*)、小肠结肠炎耶尔森菌(*Yersinia enterocolitica*)、艰难梭状芽胞杆菌(*Clostridium difficile*)、*Cryptosporidium isospora belli*。本公开的制剂还可用于治疗肠道中的真菌或病毒感染。本发明的渗透性结肠促泄剂还可用于治疗诸如克罗恩氏病或溃疡性结肠炎的慢性炎性肠疾病。

[0040] 在一个实施方案中,制剂可通过制粒制备。制粒步骤可包括干法制粒。或者,制粒步骤可包括湿法制粒。制剂包含与颗粒外部分混合的颗粒内部分。通常,与一种或多种赋形剂一起将至少一种渗透性促泄剂制粒并干燥以提供初始制粒混合物。作为单独步骤,将一种或多种有机酸加入至初始制粒混合物以提供第二混合物。作为最终步骤,可将一种或多种润滑剂加入至第二混合物并将制剂混合预定时间段。

[0041] 制剂可另外包含一个或多个层或隔室。在该实施方案中,设计至少一种渗透性促泄剂包含具有金属离子的化合物并且其中具有金属离子的化合物在不同层或隔室中以便包含一种或多种有机酸。例如,如果至少一种渗透性促泄剂包含氧化镁,则固体剂型的制剂将在相对酸单独的层或隔室中包含氧化镁。在其中存在抗坏血酸的实施方案中,在金属阳离子的存在下,这种物理分隔将显著减少酸的降解。

[0042] 固体制剂可包含包衣层以相对延迟在患者的口腔之外的溶解。合适的包衣剂可包括PVA、TiO<sub>2</sub>、滑石、卵磷脂(大豆)和黄原胶(例如,以名称Opadry®AMB White销售)。此外,包衣剂可包括PVA、聚乙二醇和滑石(以商品名称Opadry®II Clear销售)。包衣层可另外包含甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸二乙基氨基乙酯共聚物。合适的润滑剂的实例以商品名称Kollicoat®销售并且各种组合物并入本文作为实例。

[0043] 实施例

[0044] 关于当前一般地描述本制剂和方法的方面,这些通过参考下列实施例更容易被理解,包含它仅为了说明本制剂和方法的一些特征和实施方案的目的而并且不意图是限制性的。表1列举用于制剂开发研究的活性物和赋形剂:

[0045] 表1

[0046]

材料	商品名称	供应商
匹克硫酸钠(微粒化)	N/A	Cambrex
二甲聚硅氧烷 LVA	N/A	Dow Corning
用于 DC 的二甲聚硅氧烷	N/A	SPI Pharma
氧化镁(重)	N/A	Intermag
氧化镁(颗粒)	N/A	Intermag
EC 包衣的抗坏血酸	N/A	3051-WO1
FC 包衣的抗坏血酸	N/A	DSM
抗坏血酸钠	N/A	Sigma
甘露醇(Pearlitol 200 SD)	Pearlitol® 200SD	Roquette
乳糖一水合物	Pharmatose® 200M	DMV Fonterra
微晶纤维素	Avicel® PH-101	FMC
微晶纤维素	Avicel® PH-102	FMC
聚乙烯基吡咯烷酮 K30	Povidone K30	BASF
Prosolv Easy Tab		JRS Pharma
羟丙基纤维素(HPC)	Klucel®	Hercules
聚乙二醇 10000	N/A	Clariant
聚乙二醇 4000	N/A	Prolabo
无水柠檬酸	N/A	Sigma
酒石酸	N/A	Fluka
焦亚硫酸钠(97%)	N/A	Alfa Aesar
亚硫酸氢钠(连二亚硫酸钠)	N/A	Alfa Aesar
亚硫酸钠	N/A	Alfa Aesar
羟基乙酸淀粉钠	Explotab®	JRS
交聚维酮	Polyplasdone® XL	ISP
硬脂酸镁	N/A	Riedel de Haen
山嵛酸甘油酯	Compritrol® 888 ATO	Gattefossé
二氧化硅	Aerosil® 200	In house sample
HMPC 胶囊剂	N/A	Qualicaps
十二烷基硫酸钠	N/A	VWR

[0047]

OPADRY AMB White	N/A	Colourcon
OPADRY II Clear	N/A	Colourcon

[0048] 实施例1

[0049] 制剂研究

[0050] 进行制剂研究以比较胶囊剂(尺寸0)和压片研究中的粉末制剂。制粒用作致密化方法并且研究诸如水制粒、熔化制粒和干法制粒的各个方法。对制剂进行各种变化并且制



备不同原型。检查粉末混合物和颗粒制剂二者的堆密度、粉末流、压缩指数、水分含量和筛分分析。

#### [0051] 干燥粉末混合物

[0052] 如下制备粉末混合物：将需要量的活性物和赋形剂分配至合适的容器中。按顺序向高剪切混合器加入下列物质：抗坏血酸（一半）、MgO（一半）、SSG、匹克硫酸钠、粘合剂、二甲聚硅氧烷、MgO（一半）和抗坏血酸（一半）。伴随混合器摇动/偶尔倾斜在高速下将该混合物混合预定时间，例如，2分钟。将小部分粉末混合物转移至在选择的温度例如62°C-65°C下预热的夹套容器中，并使用刮刀混合直至形成颗粒。重复该步骤直至所有粉末混合物形成颗粒。将颗粒倒入宽口玻璃烧杯中并在室温下冷却过夜。将颗粒筛分，称重并相应加入颗粒外赋形剂。将产生的混合物搅动并搅拌预定时间，例如10分钟。然后，加入润滑剂并混合预定时间，例如1分钟。

#### [0053] 熔化制粒

[0054] 熔化聚集是在熔化粘结液体存在下固体细颗粒通过搅动、捏合和分层结合在一起成为聚集体的过程。干燥聚集是当熔化粘结液体经冷却凝固时获得的。该步骤的主要优点是在该过程中既没有使用溶剂也没有使用水，因此该步骤适用于在水性介质中离解的分子。需要更少的处理步骤，因此消除了干燥步骤消耗的时间。使用夹套容器和两种不同的亲水可熔化粘合剂PEG 10,000和PEG 4,000制备制剂。使用Kenwood混合器将两种可熔化粘合剂研磨下来，因为它们是相对大的薄片。两种方法用于向制剂添加粘合剂：

[0055] 方法A：将粘合剂直接加入至制剂混合物并使用低剪切混合器（Kenwood）或Turbula混合器混合。

[0056] 如下制备粉末混合物：

[0057] 1. 将所需量的活性物和赋形剂分配至合适的容器中。

[0058] 2. 然后，将活性物夹在高剪切混合器（Kenwood）中的稀释剂中间，其通过按下列顺序添加：抗坏血酸（一半）、MgO（一半）、SSG、匹克硫酸钠、粘合剂、二甲聚硅氧烷、MgO（一半）和抗坏血酸（一半）。

[0059] 3. 伴随混合器摇动/偶尔倾斜在高速下混合2分钟。

[0060] 4. 将小部分（40g）的粉末混合物在62-65°C下转移至预热的夹套容器中，使用刮刀混合直至形成颗粒。重复该步骤直至所有粉末混合物形成颗粒。

[0061] 5. 将颗粒倒入宽口玻璃烧杯中并使其在室温下冷却过夜。

[0062] 6. 筛分，称重并相应加入颗粒外赋形剂。

[0063] 7. 在49rpm下使用Turbula混合器混合10分钟。

[0064] 8. 加入硬脂酸镁并且在49rpm下仅混合1分钟。

[0065] 方法B：还通过在夹套容器中预熔化粘合剂制备通过热熔化制粒制备的单一批次的制剂，以研究制备方法对流动性的影响。其他步骤如上所述。

[0066] 由于与干燥粉末混合物相比，熔化颗粒制剂的理论填充重量更高，因此据估计需要具有1.25-1.32g/ml堆密度的制剂以被填充为尺寸0或0e1。制备几种制剂，其中各个因素被研究，例如：使用不同量和等级的PEG、使用不同等级的MgO、不同的混合时间和不同的温度用于混合。

[0067] 随着可熔化粘合剂的量增加，观察到堆密度没有显著变化。达到的最高堆密度值

用于包含在65℃下混合30分钟的10%w/w PEG10,000的制剂。对于PEG低于10%的百分比可提供略微更高的堆密度值以帮助堆积。使用相同组合物但使用不同等级的MgO(颗粒和重)制备的制剂表明当使用颗粒MgO时可获得更高的堆密度值。卡尔指数为13%-21%，表明获得良好的粉末流。使用不同等级的PEG制备的制剂提供堆密度的类似值，但仍不足够高以确保可获得目标填充重量。通常，通过热熔化制粒制备的所有制剂具有比期望的制剂低的堆密度值，表明难以获得目标填充重量进入尺寸0或0e1。

[0068] 使用囊片模具建立片剂。使用各种设置的压片机但通过手工制备的最小片剂为约1.1g(对于所需的30个单位目标重量为860mg/囊片)。因此，决定增加囊片的填充重量并且减少所需的囊片数量以递送目标剂量(20个囊片而不是30个)。使用两种不同机器设置手工制备许多囊片以获得不同硬度并且数据表明囊片的重量和一般尺寸是均匀的。较软的囊片显示仅低于14分钟的较长崩解时间。因此，在该制剂中需要更超级的崩解剂以减小崩解时间。此外，囊片还显示颜色变化(斑点效应)，其可能是由于在制粒或压片过程中赋形剂之一的降解。

#### [0069] 直接压缩

[0070] 通过加入适于直接压缩的ProSolv® Easy Tab(商购混合物包含MCC 102、SiO<sub>2</sub>、SSG和硬脂富马酸钠)和二甲聚硅氧烷制备制剂混合物。增加理论填充重量以允许给予24囊片。通过加入5% Klucel®、甘露醇并且增加超级崩解剂的水平进一步最佳化制剂。使用三种不同设置以自动化模式制备囊片并且压片的结果表明通过直接压缩制备的囊片是均匀的并且硬度为25N(最软)至78N(最硬)，SSG水平的增加减小崩解时间，并且表明具有各个硬度的所有3种类型的囊片未通过脆性试验。结果表明该制剂混合物不适于压片。

#### [0071] 干法制粒(腾涌(Slugging))

[0072] 在干法制粒过程中，不使用加热和溶剂压缩粉末混合物。两个基本步骤为了通过压缩形成材料的压块，然后研磨压块以获得颗粒。两种方法用于干法制粒并且腾涌是这些方法之一。更广泛使用的方法是碾压。通过腾涌制粒是使用具有直径足够大的模具腔以迅速填充的压片机压缩片剂制剂的干燥粉末的过程。一旦制备腾涌(slugs)就将它们减小至合适粒度用于通过研磨和筛分或碾磨最终压缩。按照如下制备粉末混合物：

[0073] 1. 将需要量的活性物和赋形剂分配至合适的容器中。

[0074] 2. 在高剪切混合器(Kenwood)中预混合二甲聚硅氧烷与一部分 Avicel®。

[0075] 3. 然后，将活性物夹在Turbula混合器中的赋形剂中间并通过按下列顺序添加：抗坏血酸(一半)、MgO(一半)、SSG、匹克硫酸钠、粘合剂、来自第2点的二甲聚硅氧烷/Avicel®混合物、MgO(一半)和抗坏血酸(一半)。

[0076] 4. 在49rpm下使用Turbula混合器混合10分钟。

[0077] 5. 使用15mm圆形扁平工具将制剂混合物压片以获得软片剂。

[0078] 6. 研钵和研杵中碾磨软片剂并通过600μm筛筛分。记录重量。

[0079] 7. 以三明治方式加入颗粒和额外的颗粒赋形剂并在49rpm下在Turbula混合器中混合10分钟。

[0080] 8. 加入硬脂酸镁并且在49rpm下再混合1分钟。

[0081] 关于制剂的初始数据表明需要更高量的超级崩解剂以帮助崩解。因此，制备新的制剂，其中：

[0082] ●二甲聚硅氧烷悬浮液代替二甲聚硅氧烷用于直接压缩以提高混合物内的均匀性，

[0083] ●Avicel® PH-101代替等级PH-102以潜在提高粉末的压缩性并且加入增加水平的超级崩解剂。

[0084] 使用2种不同机器设置以自动方式将制剂压片以制备具有1000mg理论重量(相应于给药所需的30囊片的重量)的囊片。还在可能的最硬设置下制备具有增加重量的囊片以减少给药所需的囊片的数量。数据表明：

[0085] ●制备的囊片大体均匀并且硬度为61N(最软)至99N(最硬)。

[0086] ●对所有类型的囊片进行脆性试验。两组囊片未通过脆性试验，因为囊片分裂成一半(分层/帽化)，表明在研究的制剂中赋形剂没有充分粘结在一起)。

[0087] 这些表明需要适于直接压缩的不同类型和较高水平的赋形剂以帮助压片。

[0088] 湿法制粒

[0089] 湿法制粒包括将液体溶液(含有或不含粘合剂)加入至粉末以形成湿块。通常，颗粒在粘合剂的帮助下通过将粉末粘合在一起而形成。在预混合步骤中，加入待制粒的粉末和粉末状粘合剂，并在引入水溶液之前混合。在湿法聚集步骤中，将组分聚集至预定终点。在干燥步骤中，将湿块干燥至预定终点，通常使用称为干燥失重(LOD)的试验检测。然后，研磨干燥的颗粒以减小任何结块材料的尺寸至标准粒度分布。然后，通过加入额外的颗粒赋形剂并且润滑制备最终混合物。如下制备混合物：

[0090] 1. 将需要量的活性物和赋形剂分配至合适的容器中。

[0091] 2. 将去离子水称重至单独的容器中。

[0092] 3. 将所有赋形剂放入高剪切混合器并在高速下将它们混合5分钟。

[0093] 4. 逐渐加入水并连续混合直至形成颗粒。

[0094] 5. 倒出颗粒并在托盘中稀疏展开以在室温下(过周末)或在约35-40℃下的烘箱中干透。

[0095] 6. 进行水分分析以评价干燥的时间终点。

[0096] 7. 筛分、称重、相应加入额外的颗粒赋形剂并在49rpm下使用Turbula混合器混合10分钟(仅为了最佳化制剂进行筛分分析)

[0097] 8. 加入硬脂酸镁并且在49rpm下仅混合1分钟。

[0098] 使用三种不同机器设置，使用19×9mm囊片工具将制剂手工压片以产生具有不同硬度的囊片。囊片的重量和物理特征一致但具有高的崩解时间(对于最软囊片大于15分钟)。这表明需要增加超级崩解剂的水平以将崩解时间减少至低于15分钟。因此，制备新的制剂混合物，其中乳糖代替甘露醇(由于来自匹克硫酸钠的NH基团和乳糖之间的可能的Maillard反应)并且增加超级崩解剂(SSG)水平以提高硬度和崩解时间。使用三种不同机器设置以自动方式制备囊片并且在下面示出结果：

[0099] ●制备的囊片的重量均匀并且硬度为64N(最软)至133N(最硬)。

[0100] ●SSG水平的增加减少崩解时间。

[0101] ●最软囊片未通过脆性试验。另外2个设置制备通过崩解和脆性试验二者的囊片。认为损失小于0.5%至1%重量的常规压缩片剂是可接受的。

[0102] 在成功制备具有良好崩解、脆性和溶解性质的囊片(具有30囊片所需的1275mg理

论重量)之后,使用增加的理论重量(1593mg)制备新囊片以减少给予的囊片数量(24囊片/患者)。制备通过崩解和脆性试验二者的囊片。然而,囊片更厚并且可能难于吞咽。

[0103] 实施例2

[0104] 稳定性研究

[0105] 制备和分析两种制剂,一种为填充至尺寸0e1中的干燥粉末混合物且一种制剂为通过湿法制粒制备的囊片形式。

[0106] 对于初始时间点:

[0107] ●对于填充在胶囊中的干燥混合物,检验,含量均匀性和溶解结果是变化的,表明匹克硫酸钠的不均匀混合物。对于胶囊剂制剂观察到水含量高于对于片剂制剂观察的水含量。

[0108] ●对于湿法制粒片剂,检验,含量均匀性和溶解结果是一致的,表明匹克硫酸钠的均匀混合物。此外,观察到在该制剂中没有杂质。

[0109] 对于T=1个月

[0110] ●对于干燥混合物胶囊,检验,含量均匀性和溶解结果仍然是变化的,表明匹克硫酸钠的不均匀混合物。与初始分析相比,观察到的水含量增加,并且仍然高于片剂制剂。

[0111] ●对于湿法制粒片剂,检验,含量均匀性和溶解结果是一致的,并且可与初始数据比较,表明匹克硫酸钠的均匀混合物。与初始分析相比,观察到的水含量是一致的,并且仍然低于胶囊剂制剂。此外,观察到杂质增加。

[0112] 在40°C/75%RH下甚至在T=2周时两种制剂颜色变化,表明降解过程。认为褐变效应是由于在高水分存在下并且经加热抗坏血酸降解。

[0113] 为了确定哪种成分的组合导致制剂颜色变化,使用制剂中存在的单独赋形剂制备匹克硫酸钠、抗坏血酸和柠檬酸的几种二元和三元混合物。加入另外的组分以研究将一些稳定剂加入至原始制剂以防止褐变效应的影响。还将样品放入三种类型的容器、关闭、打开,并且放入具有干燥剂的DUMA瓶中以研究水分侵入的影响。

[0114] 实施例3

[0115] 赋形剂相容性研究

[0116] 进行使用所有赋形剂对匹克硫酸钠和抗坏血酸的赋形剂相容性研究。加入抗氧化剂如焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠和亚硫酸钠。此外,进行研究以确定柠檬酸是否帮助稳定抗坏血酸的颜色变化。在1周、2周、4周和8周评价样品。表2列举研究参数:

[0117] 表2

[0118]

赋形剂	匹克硫酸钠	抗坏血酸	柠檬酸
	10:1	10:1	10:1
甘露醇	✓	✓	✓
氧化镁粉末	✓	✓	✓
用于 DC 粉末的二甲聚硅氧烷	✓	✓	✓
抗坏血酸	✓		✓
羟基乙酸淀粉钠	✓	✓	✓
PVP K30	✓	✓	✓
HPMC	✓	✓	✓
Avicel PH101	✓	✓	✓
Aerosil	✓	✓	✓
硬脂酸镁	✓	✓	✓
Compritol 888ATO	✓	✓	✓
焦亚硫酸钠	✓	✓	✓
亚硫酸氢钠	✓	✓	✓
亚硫酸钠	✓	✓	✓
柠檬酸	✓	✓	
匹克硫酸钠		✓	✓

[0119] 包含组分 (250mg MgO+500mg AA+25mg亚硫酸盐 (或100mg酸) 的三元混合物

[0120] MgO+抗坏血酸+焦亚硫酸钠

[0121] MgO+抗坏血酸+亚硫酸氢钠

[0122] MgO+抗坏血酸+亚硫酸钠

[0123] MgO+抗坏血酸+柠檬酸

[0124] MgO+抗坏血酸+酒石酸

[0125] MgO+抗坏血酸钠+焦亚硫酸钠

[0126] MgO+抗坏血酸钠+亚硫酸氢钠

[0127] MgO+抗坏血酸钠+亚硫酸钠

[0128] MgO+抗坏血酸钠+柠檬酸

[0129] MgO+抗坏血酸钠+酒石酸

[0130] 具有组分 ((250mg MgO+500mg AA+20mg NaP+25mg亚硫酸盐 (或100mg酸) 的四元混合物

[0131] MgO+匹克硫酸钠+抗坏血酸+焦亚硫酸钠

[0132] MgO+匹克硫酸钠+抗坏血酸+亚硫酸氢钠

[0133] MgO+匹克硫酸钠+抗坏血酸+亚硫酸钠

[0134] MgO+匹克硫酸钠+抗坏血酸+柠檬酸

[0135] MgO+匹克硫酸钠+抗坏血酸+酒石酸

[0136] 如下制备各个比例的API和赋形剂的二元、三元和四元混合物:

[0137] 1. 称重约所需量的赋形剂至秤盘。

[0138] 2. 加入约一半的赋形剂量至容器。

[0139] 3. 称重API/抗坏血酸/柠檬酸至容器。

[0140] 4. 手工混合混合物并在微量刮刀的帮助下分散任何聚集体。

[0141] 5. 在49rpm下在Turbula混合器中将混合物混合15分钟。

[0142] 6. 在混合后,假设所有样品为均匀的,并且分配在合适的容器中,然后放置在稳定储存上。取出时间:1周、2周、4周和8周。

[0143] 赋形剂相容性研究显示:

[0144] ●直至8周,在赋形剂和包含金属阳离子的稳定剂的存在下,包含抗坏血酸的二元混合物颜色变化。在开口容器中也发现一些变化。

[0145] ●当在具有干燥剂帽的DUMA瓶中保持时,观察到二元和三元混合物的颜色没有变化,表明必须保护最终产品免受水分侵入。

[0146] 包含各种赋形剂的抗坏血酸的赋形剂相容性研究表明抗坏血酸在金属阳离子(例如: $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ )的存在下降解。因此,对通过湿法制粒制备的制剂混合物进行两个变化。第一,使用交聚维酮XL代替羟基乙酸淀粉钠,且第二,使用Compritol 888AT0代替硬脂酸镁。此外,加入Avicel®PH101,颗粒内和颗粒外各占50/50。

[0147] 实施例4

[0148] 湿法制粒的制剂混合物的最佳化

[0149] 针对湿法制粒的制剂进行进一步的最佳化研究。为了在金属阳离子的存在下减少抗坏血酸降解,使用非金属赋形剂代替包含金属阳离子的制剂的一些赋形剂。此外,并且鉴于进一步最小化抗坏血酸降解,修改制粒步骤并且检验具有包衣的作用。

[0150] 制备三个湿法制粒制剂,其中加入Avicel i) 颗粒内, ii) 分离颗粒内和颗粒外和 iii) 仅颗粒外。如下制备所有三个批次:

[0151] 1. 将所需量的活性物和赋形剂分配在合适的容器中。

[0152] 2. 称重去离子水至单独的容器中。

[0153] 3. 放置所有赋形剂至高剪切混合器中并在高速下混合2分钟。

[0154] 4. 逐渐加入水并持续混合直至颗粒形成。记录使用的水的量和混合时间。

[0155] 5. 倒出颗粒并在托盘中稀疏展开以在室温下(过周末)或在约35-40°C的烘箱中干透。

[0156] 6. 进行水分分析以评价干燥的时间终点。

[0157] 7. 收集约100g的干燥颗粒并进行筛分分析。

[0158] 8. 相应地加入额外的颗粒赋形剂并在49rpm下使用Turbula混合器混合10分钟。

[0159] 筛分分析表明:

[0160] • 与不含颗粒内Avicel的制剂相比,包含Avicel作为颗粒内赋形剂(100%或50%)的制剂具有更小的中值粒径。这表明包含一些颗粒内Avicel的制剂更适用于进一步研究,因为较大的颗粒可能导致由散装混合物中材料之间的粒度差导致的分离。

[0161] • 粉末流性质表明制备的所有三种制剂具有良好的粉末流性质。

[0162] 实施例5

[0163] 制剂

[0164] 以约1.5kg规模通过湿法制粒制备制剂A,产生足够的批次以制备25至30个片剂,其中所有片剂组合在一起产生约30mg的匹克硫酸钠、约7g的氧化镁、约15g的抗坏血酸和约100mg的二甲聚硅氧烷的总剂量。表3列举制剂A的组分:

[0165] 表3

[0166]

<b>颗粒内组分</b>	<b>重量(mg)</b>	<b>重量(mg)</b>	<b>Wt/单位</b>	<b>%w/w</b>	<b>重量(g)</b>
甘露醇	7200	7200.00	240.00	18.82	301.17
氧化镁颗粒	7000	7000.00	233.33	18.30	292.81
匹克硫酸钠(微粒化)	30	31.17	1.04	0.08	1.30
用于 DC 的二甲聚硅氧烷	100	147.71	4.92	0.39	6.18
交聚维酮	940	940.00	31.33	2.46	39.32
PVP K30	1800	1800.00	60.00	4.71	75.29
微晶纤维素-50% (Avicel® PH101)	1893	1893.00	63.10	4.95	79.18
将上述成分制粒并干燥,然后筛分并相应地加入下列:					
<b>颗粒外组分</b>					
微晶纤维素-50% (Avicel® PH101)	1893	1893.00	63.10	4.95	79.18
抗坏血酸	15000	15151.52	505.05	39.61	633.78
交聚维酮	940	940.00	31.33	2.46	39.32
Aerosil®	105	105.00	3.50	0.27	4.39
将上述成分制粒并干燥,然后筛分并相应地加入下列:					
Compritol® 888ATO	1149	1149.00	38.30	3.00	48.06
<b>总计</b>	<b>38157</b>	<b>38250.40</b>	<b>1275.01</b>	<b>100.00</b>	<b>1600.00</b>

[0167] 制剂A的颗粒内颗粒的中值粒径为289微米。

[0168] 以约1.5kg规模通过湿法制粒制备制剂B,产生足够的批次以制备25至30个片剂,其中所有片剂组合在一起产生约30mg的匹克硫酸钠、约7g的氧化镁、约15g的抗坏血酸和约100mg的二甲聚硅氧烷的总剂量。表4列举制剂B的组分:

[0169] 表4

[0170]

颗粒内组分	重量(mg)	重量(mg)	Wt/单位	%w/w	重量(g)
甘露醇	6314.5	6314.50	210.48	16.51	247.63
氧化镁颗粒	7000	7000.00	233.33	18.30	274.51
匹克硫酸钠(微粒化)	30	31.17	1.04	0.08	1.22
用于 DC 的二甲聚硅氧烷	100	147.71	4.92	0.39	5.79
交聚维酮	1925	1925.00	64.17	5.03	75.49
PVP K30	1100	1100.00	36.67	2.88	43.14
微晶纤维素-50% (Avicel® PH101)	1700	1700.00	56.67	4.44	66.67
将上述成分制粒并干燥, 然后筛分并相应地加入下列:					
颗粒外组分					
微晶纤维素-50% (Avicel® PH101)	1700	1700.00	56.67	4.44	66.67
抗坏血酸	15000	15151.52	505.05	39.61	594.18
交聚维酮	1925	1925.00	64.17	5.03	75.49
Aerosil®	105	105.00	3.50	0.27	4.12
将上述成分制粒并干燥, 然后筛分并相应地加入下列:					
Compritol® 888ATO	1150	1150.00	38.33	3.01	45.10
<b>总计</b>	<b>38157</b>	<b>38249.90</b>	<b>1275.00</b>	<b>100.00</b>	<b>1500.00</b>

[0171] 制剂B的颗粒内颗粒的中值粒径为175微米。

[0172] 发现制剂A的未包衣批次的混合和含量均匀性是一致的并且达到高标准, 参见下面表5。

[0173] 表5

未包衣片剂		
混合均匀性		含量均匀性
批次	%检验	%检验
Min	83.41	86.74
Max	108.61	100.42
Avg	90.71	91.44
S.D	7.95	4.62
%RSD	8.77	5.05

[0174] 片剂的外观初始光滑, 在所有面上为素色并且不含任何斑点。进行比较制剂A的未包衣片剂与包衣片剂的进一步研究。制剂A的未包衣批次的片剂特征在下面表6中提供:

[0175] 表6

[0176] 未包衣片剂



[0179]

片剂	重量(g)	长度(mm)	厚度(mm)	宽度(mm)	硬度(N)	脆性试验	崩解时间
平均	1.28	19.24	6.83	9.12	106.40	通过 (0.16%)	通过 (5-6 MIN)
Std	0.01	0.09	0.06	0.01	2.15		
%RSD	0.74	0.49	0.86	0.15	2.02		

[0180] 制备使用不同包衣和包衣参数的制剂A的其他样品。用于研究的包衣的实例在表7中列举：

[0181] 表7

[0182]

包衣类型	包衣层的化学组成	包衣溶液浓度	包衣参数	包衣增重
Opadry®AMB White	PVA、TiO <sub>2</sub> 、滑石、卵磷脂(大豆)、黄原胶	20%w/w	时间 37 min 温度 46-50°C	4.85% w/w
Opadry®II Clear	PVA、聚乙二醇、滑石	20%w/w	时间 19 min 温度 46-50°C	4.62% w/w

[0183] 制剂A的包衣制剂为：

[0184] 包衣制剂(i) = 使用Opadry®AMB White包衣并在25°C/60%RH下储存的制剂A；

[0185] 包衣制剂(ii) = 使用Opadry®AMB White包衣并在40°C/75%RH下储存的制剂A；

[0186] 包衣制剂(iii) = 使用Opadry®II Clear包衣并在40°C/75%RH下储存的制剂A。

[0187] 进行包衣片剂的稳定性研究并且观察到下列结果：

[0188] 初始和在4周后片剂的外观

[0189] A) 初始外观：

[0190] 包衣制剂(i)

[0191] 椭圆形、光滑、两面上纯白色，不含任何斑点

[0192] 包衣制剂(ii)

[0193] 椭圆形、光滑、两面上纯白色，不含任何斑点

[0194] 包衣制剂(iii)

[0195] 未测试

[0196] B) 在第4周的外观：

[0197] 包衣制剂(i)

[0198] 椭圆形、光滑、两面上纯白色，不含任何斑点

[0199] 包衣制剂(ii)

[0200] 椭圆形、光滑、两面上纯白色，不含任何斑点

[0201] 包衣制剂(iii)

[0202] 椭圆形、光滑、两面上浅黄色

[0203] 在4周后片剂的水分含量

[0204] 表8显示通过Karl Fischer (T=4周) 检测的三个不同批次的各个包衣制剂(i)、(ii)和(iii)的%水含量。

[0205] 表8

[0206]

批次	包衣制剂 (i)	包衣制剂 (ii)	包衣制剂 (iii)
1	6.01	7.08	6.15
2	6.52	6.87	6.11
3	5.94	6.96	6.34
平均	6.15	6.97	6.20

[0207] 表9显示通过Karl Fischer (各个包衣制剂在T=0周、2周、4周、8周、12周和16周的平均%水含量的对比数据)检测的水分含量。

[0208] 表9

制剂	初始	2周	4周	8周	12周	16周
(i)	7.67	7.78	6.15	6.60	6.48	6.49
(ii)	7.67	7.60	6.97	6.59	6.76	7.68

[0211] 药物释放

[0212] 进一步测试制剂 (i) 和 (ii) 的匹克硫酸钠随时间的药物释放。表10列举溶解参数

[0213] 表10

[0214]

溶解参数	
介质	1% SLS(十二烷基硫酸钠)的去离子水
RPM	100(从 60 至 90 分钟 150)
浴温	37.5 ±0.5°C
体积	500 ml
装置	USP-II(浆)
时间点	0 分钟、10 分钟、20 分钟、30 分钟、45 分钟、60 分钟和 90 分钟

[0215] 制剂 (i) 和 (ii) 中匹克硫酸钠随时间的药物释放百分比在图1和图2中示出。

[0216] 总结

[0217] 在第16周,与初始样品相比,制剂 (ii) 的片剂的物理外观没有变化。也没有观察到从初始样品至16周样品的水分水平的显著变化。

[0218] 溶解数据显示制剂 (i) 的片剂在30分钟后达到80%药物释放。对于制剂 (ii) 观察到匹克硫酸钠释放的延迟,即当保持在40°C,75%RH下时。

[0219] 本公开的制剂提供在第16周没有降解迹象的稳定片剂形式并且其递送最佳药物释放曲线。

[0220] 本文引用的所有专利、专利申请和公开的文献通过援引将其全部内容并入本文。本领域技术人员理解在不违背本公开的广泛的大致范围的前提下,可对上述实施方案进行多种改变和/或修改。因此,本实施方案在所有方面为例示性的而非限制性的。本领域技术人员随后可以进行也意在包括在下列权利要求中的各种目前不可预知或未预料到的替代、

修改、变型或改进。

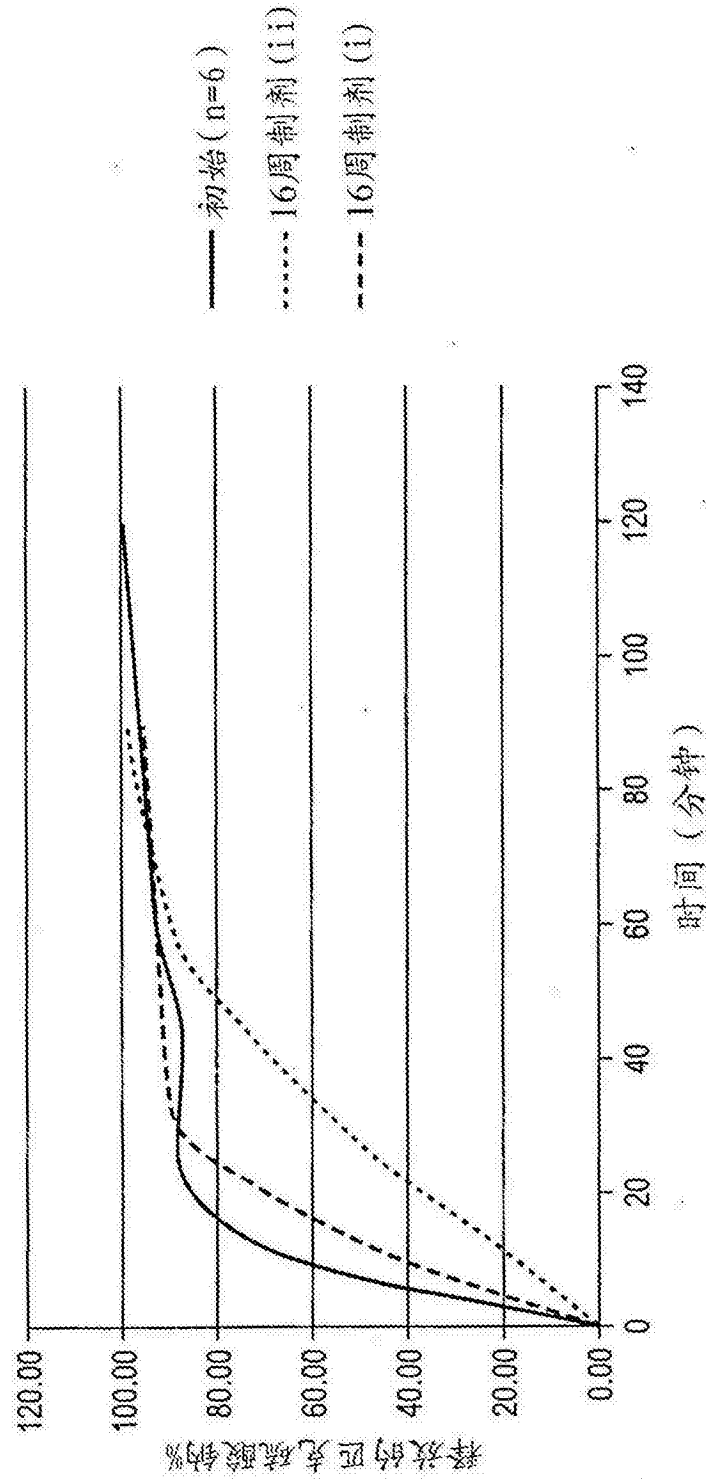


图1

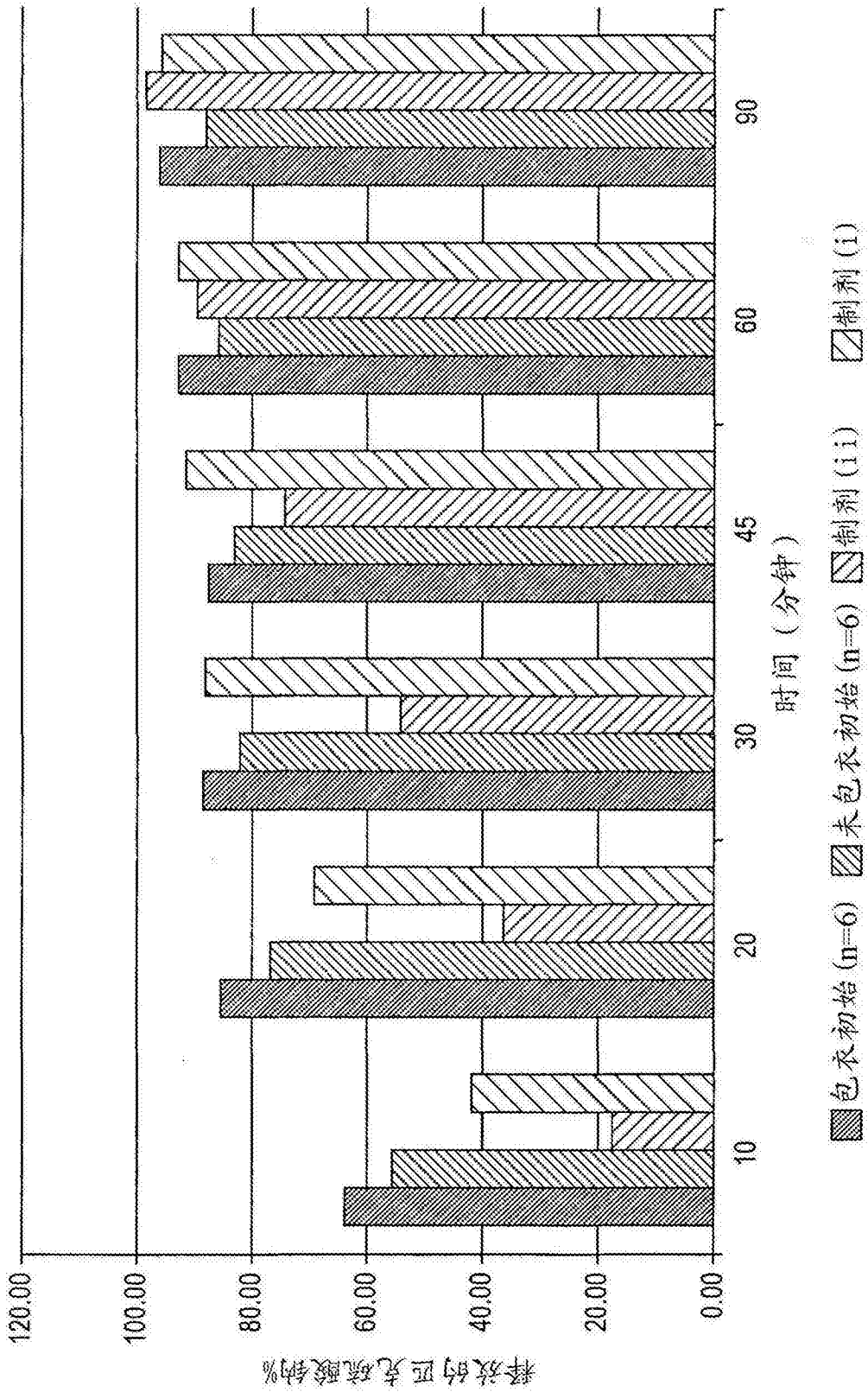


图2