

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 9/16
A61K 9/58 A61K 9/62

[21] 申请号 96192716.X

[43]公开日 1998 年 6 月 17 日

[11] 公开号 CN 1185104A

[22]申请日 96.3.13

[30]优先权

[32]95.3.24 [33]US[31]08 / 409,449

[86]国际申请 PCT / US96 / 03399 96.3.13

[87]国际公布 WO96 / 29992 英 96.10.3

[85]进入国家阶段日期 97.9.22

[71]申请人 安得克斯制药公司

地址 美国佛罗里达州

[72]发明人 陈志明

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 陈文青

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图页数 5 页

[54]发明名称 硫氮草酮控制释放配方

[57]摘要

本发明涉及一种可供每日一次使用的硫氮草酮控制释放配方，它包括：

(a) 涂布了肠衣聚合物重量比约 20 至 50% 的药丸，其包含了一不具生物活性的内核，其上第一层涂布了硫氮草酮和聚合物粘附剂；第二层涂布了由一种对 pH 变化敏感的聚合物物质；且

(b) 涂布了重量比约 50 至 80% 的延迟输送性的聚合物薄膜的药丸，其包含了一涂布了聚合物膜的核心，其中包含了一不具生物活性的内核，其上第一层涂布了硫氮草酮和聚合物粘附剂；第二层涂布了一种可在肠胃道 pH 变化下仍维持其完整性但可让硫氮草酮自由通透的聚合物薄膜；和

(c) 包含一单一剂量的系统。

权 利 要 求 书

1.一种可供每日一次使用的硫氮草酮控制释放配方, 其特征在于: 它括:

5 (a)涂布了肠衣聚合物重量比约 20 至 50 % 的药丸, 所述药丸包含了一不具生物活性的内核, 其上第一层涂布了硫氮草酮和聚合物粘附剂; 第二层涂布了由肠衣聚合物涂布物质所构成的薄膜; 且

(b)涂布了重量比约 50 至 80 % 的延迟输送性的聚合物薄膜的药丸, 其包含了一涂布了聚合物膜的核心, 其中包含一不具生物活性的内核, 其上第一层涂布了硫氮草酮和聚合物粘附剂; 第二层涂布了一种可在肠胃道 pH 变化下仍维持其完整性但可让硫氮草酮自由通透的聚合物薄膜; 和

(c)包含一单一剂量的系统。

2.根据权利要求 1 所述的日用型的硫氮草酮控制释放配方, 其特征在于: 其包含了重量比约 40 % 的(a)药丸和重量比约 60 % 的 (b) 药丸。

3.根据权利要求 1 所述的日用型的硫氮草酮控制释放配方, 其特征在于: 其中的肠衣聚合物薄膜物质选自列紫胶, 甲基丙烯酸共聚物及纤维素乙酸邻苯二甲酸酯化合物。

4.根据权利要求 1 所述的日用型的硫氮草酮控制释放配方, 其特征在于: 其中的肠衣聚合物薄膜物质和第二层具延缓输送的药丸均含有一塑化剂。

5.根据权利要求 4 所述的日用型的硫氮草酮控制释放配方, 其特征在于: 其中的塑化剂为乙酰三丁基柠檬酸酯。

6.根据权利要求 3 所述的日用型的硫氮草酮控制释放配方, 其特征在于: 其中的肠衣涂布聚合物薄膜物质是一甲基丙烯酸共聚物。

7.根据权利要求 1 所述的日用型的硫氮草酮控制释放配方, 其特征在于: 第二层涂布了具延缓输送性聚合物薄膜的药丸, 其薄膜乃是丙烯酸和具低含量氨基的甲基丙烯酸酯类所形成的共聚物。

8.根据权利要求 1 所述的日用型的硫氮草酮控制释放配方, 其特征在于: 其在 0.1 N HCl 中所表现出来的硫氮草酮释放速率曲线, 在初期为零级并持续约 12 至 14 小时, 此后硫氮草酮的释放速率则迅速上升。

9.根据权利要求 1 所述的日用型的硫氮草酮控制释放配方, 其特征在于: 此配方在 37 °C, 每分钟 100 转内含 0.1 N HCl 的 USP XXII 第二型仪器中所测得其随时间所进行的溶解百分比相当于下列: a) 在 6 小时后所释出的硫氮草酮重量比约为总量的 0 至 15 %, b) 在 12 小时后所释出的硫氮草酮重量比

约为总量的 10 至 30 %， c) 在 18 小时后所释出的硫氮草酮重量比约为总量的 25 至 65 %， d) 在 24 小时后所释出的硫氮草酮重量比不超过总量的 70 %。

说明书

硫氮草酮控制释放配方

5 发明背景

本发明涉及硫氮草酮氯化氢化合物(硫氮草酮)的剂量控制释放配方。在市场上硫氮草酮系以可作长效性释放的药学剂量形式出售,以维持血清中硫氮草酮浓度在一定药学活性的范围内以减少因病患疏忽忘了服药所引起的影响。在血浆中具药学活性的硫氮草酮的最小浓度为 50 至 200 ng/ml 间。

10 目前出售的硫氮草酮的长效释放配方,只要每天服用一次,单一剂量即可维持血浆中具药学活性的硫氮草酮浓度 24 小时。卡迪任 CD (Cardizem CD) 为一种内含硫氮草酮及反-丁烯二酸的日用一次的长效性释放配方。美国专利号 5,286,497 的实施例中所揭示的配方即为卡迪任 CD (Cardizem CD) 的配方。美国专利号 5,286,497 所揭示的卡迪任 CD (Cardizem CD) 配方具有“阶梯式的释放曲线”包含一个能作快速释放的颗粒及一能作持续性释放的颗粒。

15 其它市面上可买到的日用型硫氮草酮配方以迪拉寇 XR(Dilacor XR)的商品名销售。此配方是以美国专利号 4,839,177 中所描述的几何基质 GEomatrix 控制释放系统为基础发展而来的。

美国专利号 5,229,135 中描述了一种以单一药丸为基础的日用型配方,含有一具药学活性的中心核并涂布了硫氮草酮和一层内膜及外膜。

其它有关硫氮草酮的配方分别在下列的专利案中加以揭示,美国专利 4,721,619; 美国专利 4,894,240; 美国专利 5,002,776; 美国专利 5,364,620; 美国专利 4,891,230; 美国专利 4,917,899; 美国专利 5,288,505; 和美国专利 5,336,504。

25 本发明提供了一种新的含两个药丸的硫氮草酮的日用型配方,其不会出现“阶梯式的释放曲线”也不需要反-丁烯二酸或任何其它种类的有机酸存在。

发明综述

本发明的主旨乃在于一硫氮草酮的日用型控制释放配方,它包括

30 (a)涂布了肠衣聚合物重量比约 20 至 50 % 的药丸,所述的药丸包含了一不具生物活性的内核,其上第一层涂布了硫氮草酮和聚合物粘附剂;第二层涂布了由肠衣涂布物质所组成的聚合物;且

(b)涂布了重量比约 50 至 80 % 的延迟输送性的聚合物膜的药丸,其包含了一

涂布了聚合物膜的核心，其中包含一不具生物活性的内核，其上第一层涂布了硫氮草酮和聚合物粘附剂所形成的聚合物；第二层涂布了一种可在肠胃道 pH 变化下仍维持其完整性但可让硫氮草酮自由通透的聚合物膜；和

(c)包含一单一剂量的系统。

- 5 本发明提供了一种剂量型式，其在 0.1 N 氢氯酸中所展现的释放速率曲线，在开始时为很慢、持续约 12 至 14 小时的零级释放速率。之后，其速率有一段很迅速的增加，因此可符合延迟性输送的定义。出人意料之外的惊异发现乃是本发明所提供剂量在体外的释放特性合并了零级释放速率与延迟性输送两种性质，所提供的血浆中硫氮草酮浓度几乎和以市面上在体外表现出具“阶梯式释放曲线”
10 的物质在体内所造成的浓度相同。

本发明的一个目的提供一硫氮草酮的日用型控制释放剂量系统。

本发明的目的之一提供了一不含任合有机酸组成的硫氮草酮日用型控制释放剂量系统。

- 本发明的再一个目的提供了提供一避免在初期出现高浓度硫氮草酮的日用
15 型控制释放剂量系统，此种在初期出现高浓度硫氮草酮的现象是具“阶梯式释放曲线”的配方所固有的。

提供一硫氮草酮初期释放速率为零级并跟随着有硫氮草酮的延迟性输送两种性质的硫氮草酮日用型剂量系统也是本发明的目的之一。

- 提供一不含任合有机酸组成的硫氮草酮日用型控制释放剂量系统，且其在药
20 学上及生物活性上所造成的影响相当于内含有有机酸具“阶梯式释放曲线”的配方所能达到的效果。

提供一血浆中硫氮草酮浓度在 50 至 200ng/ml 间的硫氮草酮日用型控制释放剂量系统也是本发明的目的之一。

在所附的申请文件中，将能更清楚地表达出本发明的这些目的和其它目的。

- 25 本发提供一种可供每日一次使用的硫氮草酮控制释放配方，其特征在于：它包括：

(a)涂布了肠衣聚合物重量比约 20 至 50 % 的药丸，其包含了一不具生物活性的内核，其上第一层涂布了硫氮草酮和聚合物粘附剂；第二层涂布了由肠衣聚合物涂布物质所构成的薄膜；且

- 30 (b)涂布了重量比约 50 至 80 % 的延迟输送性的聚合物薄膜的药丸，其包含了一涂布了聚合物膜的核心，其中包含一不具生物活性的内核，其上第一层涂布了硫氮草酮和聚合物粘附剂；第二层涂布了一种可在肠胃道 pH 变化下仍维持其完

整性但可让硫氮草酮自由通透的聚合物薄膜；和

(c)包含一单一剂量的系统。

前述的日用型的硫氮草酮控制释放配方，其特征在于：其包含了重量比约 40 % 的(a)药丸和重量比约 60 % 的(b)药丸。

5 前述的日用型的硫氮草酮控制释放配方，其特征在于：其中的肠衣聚合物薄膜物质选自紫胶，甲基丙烯酸共聚物及乙酸-邻苯二甲酸纤维素。

前述的日用型的硫氮草酮控制释放配方，其特征在于：其中的肠衣聚合物薄膜物质和第二层具延缓输送的药丸均含有一塑化剂。

10 前述的日用型的硫氮草酮控制释放配方，其特征在于：其中的塑化剂为乙酰三丁基柠檬酸酯。

前述的日用型的硫氮草酮控制释放配方，其特征在于：其中的肠衣涂布聚合物薄膜物质是甲基丙烯酸共聚物。

15 前述的日用型的硫氮草酮控制释放配方，其特征在于：第二层涂布了具延缓输送性聚合物薄膜的药丸，其薄膜是丙烯酸和具低含量氨基的甲基丙烯酸酯类所形成的共聚物。

前述的日用型的硫氮草酮控制释放配方，其特征在于：其在 0.1 N H C l 中所表现出来的硫氮草酮释放速率曲线，在初期为零级并持续约 12 至 14 小时，此后硫氮草酮的释放速率迅速上升。

20 前述的日用型的硫氮草酮控制释放配方，其特征在于：此配方在 37 °C，每分钟 100 转内含 0.1 N H C l 的 U S P X X I I 第二型仪器中所测得和溶出释放率相当于下列： a) 在 6 小时后所释出的硫氮草酮重量比约为总量的 0 至 15 %。 b) 在 12 小时后所释出的硫氮草酮重量比约为总量的 10 至 30 %。 c) 在 18 小时后所释出的硫氮草酮重量比约为总量的 25 至 65 %。 d) 在 24 小时后所释出的硫氮草酮重量比不超过总量的 70 %。

25

附图简述

图 1 显示依本发明所制备的硫氮草酮在 37 °C，每分钟 100 转内含仿真的胃肠液的 U S P 第二型仪器中，在体外由涂布了聚合物肠衣薄膜的药丸中释出，其缓慢的零级溶解速率。

30 图 2 显示依本发明所制备的硫氮草酮在 37 °C，每分钟 100 转内含 0.1 N H C l 的 U S P 第二型仪器中，在体外由涂布了延迟性输送膜的药丸核心中溶解出来的速率。

图 3 显示依本发明实施例所制备而来，所涂布肠衣混合物重量比为 60：40 溶解速率如图 1 的药丸，及涂布了延迟性输送膜溶解速率如图 2 的药丸，其中硫氮萘酮在体外的溶解速率。曲线 (b) 乃得自市售的卡迪任 CD (Cardizem CD)。两曲线均为在 37℃，每分钟 100 转内含 0.1 N HCl 的 USP 第二型仪器中测得。

图 4 包含曲线 (a) 显示在 5 位健康的人类志愿者身上，于不含食物的情况下施用以图 3 所测试的配方，其体内的血浆平均浓度，而曲线 (b) 则显示以市售的卡迪任 CD (Cardizem CD) (300 mg) 处理，在 5 位健康的人类志愿者身上于不含食物的情况下两两交差实验下所得到的血浆平均浓度。

图 5 包含曲线 (a) 本发明的剂量配方在体外的释放速率曲线，相对于曲线 (b) 以市售的卡迪任 CD (Cardizem CD) 处理所得的释放速率曲线。两曲线 (a) 和 (b) 的数据均衍生自图 3 的数据。

本发明的详细说明

本发明每天一次日用型的硫氮萘酮控制释放配方，提供了一种与以往配方不同的选择，以往的配方须要有有机酸存在以达到其日用型效果。无论涂布了肠衣聚合物薄膜的药丸或是涂布了延缓输送聚合物薄膜的药丸，其活性核心均含有硫氮萘酮氯化氢化合物。核心的制法是在一不具生物活性的核心组成上如糖粒，糖球，淀粉颗粒，粘土粒子或其它物质，同时涂布硫氮萘酮氯化氢与 5 至 10 % 间的聚合物粘附剂(硫氮萘酮氯化氢与聚合物粘附剂的合并总重量)，和聚合物物质如乙基纤维素，聚乙烯吡咯烷酮，羟基丙基甲基纤维素和羟基丙基纤维素。藉着常规溶剂的使用将粘附剂加至丸粒中，并于制造过程中将溶剂由产品中移除。

在活性核心组成上涂布一层由肠衣聚合物涂布物质所构成的外衣。此涂布的肠衣外衣对 pH 的变化敏感，这也是涂布的肠衣外衣一种很有名的作用，亦即其能防止药剂在胃中很低的 pH 下被释出但又能使其在小肠中稍高的 pH 下释出。此肠衣外衣约占活性核心组成及外衣两者总重的 4 % 至 10 %，较好是 5 % 至 8 %。所涂布的肠衣聚合物可选自紫胶，甲基丙烯酸共聚物，(Eudragit S 或 L) 乙酸-邻苯二甲酸纤维素，羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯，羟基丙基甲基纤维素乙酰琥珀酸酯，纤维素乙酰三苯六羧酸和聚乙烯乙酸邻苯二甲酸酯。甲基丙烯酸共聚物，Type B USP / NF XXXI 较喜溶于 pH 7.0 以上的溶剂中。所涂布外衣的厚度乃视特定的外衣及厚度来选择，以提供所需要的释放速率。

市面上可买到的一种共聚物为 EudragitS100，乃由甲基丙烯酸和甲基甲基丙

烯酸酯所构成，其平均分子量约为 150,000，其它能帮助外衣涂布的物质如少量(活性核心组成及外衣两者总重的 1 至 5 %)的塑化剂如乙酰三丁基柠檬酸酯，三乙酸甘油酯(triacetin)，乙酰甘油酯，菜子油，橄榄油，芝麻油，乙酰三乙基柠檬酸酯，甘油山梨醇，二乙基草酸酯，二乙基顺-丁二烯酸酯，二乙基反-丁二烯酸酯，二丁基琥珀酸酯，二乙基丙二酸酯，二辛基邻苯二甲酸酯，二丁基癸二酸酯，三乙基柠檬酸酯，三丁基柠檬酸酯，甘油三丁基酯，聚乙二醇(分子量约为 380 至 420 的间)，乙烯甘油和其混合物与一抗粘性药剂，此一抗粘性药剂可以是硅酸盐如滑石粉。所添加的抗粘性药剂含量比例可以是相当于 0.3 : 1.0 至 1.0 : 1.0 的甲基丙烯酸共聚物的量。这些组成可以和适当的溶剂一起添加至甲基丙烯酸共聚物中。

涂布了延缓输送聚合物薄膜的药丸内含一具活性的核心，其上涂布了一种聚合物物质，使其即使在 pH 多变的胃肠道中也能维持其结构上的完整性，但硫氮草酮则仍可自由通透。涂布了延缓输送聚合物薄膜的药丸，其设计在于将本发明的剂量置于 0.1 N HCl 中时，在体外能维持硫氮草酮的释出 10 至 12 小时。

涂布了延缓输送聚合物薄膜的药丸，其体外释出速率与本发明中仅涂布了肠衣的药丸相较下会迅速上升约 3 至 5 倍。涂布了延缓输送聚合物薄膜的药丸的制备，是在其活性核心组成上涂布重量百分比约 15 % 至 22 % (相对于活性核心与其所涂布之外衣总重而基纤维素，纤维素乙酸酯，纤维素乙酸丁酯，或丙烯酸酯共聚物，当使用足够量时能造成在服用本发明的剂量后，涂布了延缓输送聚合物薄膜的药丸能在 10 至 12 小时后开使释放硫氮草酮。化合物如 RS 30D ; RS 100 ; NE 30D ; RL 30D 或 RL 100 均可用来制备具延缓输送性质的药丸。一种较适合的物质是丙烯酸酯共聚物，其通透性与 pH 无关。此种较适宜的丙烯酸酯共聚物在市面上可以买到例如 Eudragit RS30D，以 30 % 的丙烯酸和甲基丙烯酸酯类的共聚物水溶液形式出售，平均分子量约为 150,000 且四级铵基的含量很低。其它能帮助涂布的化合物如少量(相对于活性核心与其所涂布的外衣总重约 3 % 至 7 %)的塑化剂如乙酰三丁基柠檬酸酯，三乙酸甘油酯 (triacetin)，乙酰甘油酯，菜子油，橄榄油，芝麻油，乙酰三乙基柠檬酸酯，甘油山梨醇，二乙基草酸酯，二乙基顺-丁二烯酸酯，二乙基反-丁二烯酸酯，二丁基琥珀酸酯，二乙基丙二酸酯，二辛基邻苯二甲酸酯，二丁基癸二酸酯，三乙基柠檬酸酯，三丁基柠檬酸酯，甘油三丁基酯，聚乙二醇(分子量约为 380 至 420 间)，乙烯甘油和其混合物与一抗粘性药剂，此一抗粘性药剂可以是硅酸盐如滑石粉。所添加的抗粘附药剂含量比例可以是相当于 0.3 : 1.0 至 0.75 : 1.0 的甲基丙烯酸共聚物的量。这些组成可

以和适当的溶剂一起添加至甲基丙烯酸共聚物中。

本发明的硫氮草酮控制释放配方在 37 °C，每分钟 100 转内含 0.1 N H C I 的 U S P X X I I 第二型仪器中所测得较适宜的溶解速率相当于下列：

5 a)在 6 小时后所释出的硫氮草酮重量比约为总量的 0 至 15 %，较好是 5 至 15 %。

b)在 12 小时后所释出的硫氮草酮重量比约为总量的 10 至 30 %，较好是 15 至 25 %。

c)在 18 小时后所释出的硫氮草酮重量比约为总量的 25 至 65 %，较好是 45 至 60 %。

10 d)在 24 小时后所释出的硫氮草酮重量比不超过总量的 70 %，较好是不超过总量的 80 %。

可将本发明涂布了肠衣聚合物及延缓输送聚合物的药丸，置于软的或硬的胶囊中，或以其它剂量形式存在如含有能防撞击物质的药锭中以防丸粒被破坏，或如与本专利同时在 1994 年 3 月 2 日申请的专利案 08/205,005 中所揭示以聚乙烯甘油为底的配方形式存在，在此以参考文献方式列出。

15 一般来说，剂量中会含约 20 % 至 50 %，较好是约 40 % 涂布了肠衣聚合物薄膜的药丸，及约 50 % 至 80 %，较好是约 60 % 涂布了延缓输送聚合物薄膜的药丸。

20 较适宜的具体实例的详细说明 实施例

制备含下列配方的硫氮草酮氯化氢活性核心的药丸(A)：

硫氮草酮氯化氢，U S P 重量比	70 %	16.8 K g
糖球重量比	23.65 %	5.676 K g
乙基纤维素，N F 重量比	5.65 %	1.404 K g (Ethocel 10cps)
聚山梨酸酯 80 N C 重量比	0.5 %	0.124 K g
异丙醇，U S P **		31.42 K g
	100.0	24.00 K g

*在制造过程中加以挥发

25 于 25 加仑的不锈钢桶中将乙基纤维素溶解在异丙醇中。将硫氮草酮氯化氢化合物加至乙基纤维素溶液中并以均质机在避免形成气泡的情况下连续搅拌 10

分钟。之后将聚山梨酸酯 80 N F 加入并持续搅拌 2 分钟。将硫氮草酮药丸 (A) 涂布一层肠衣聚合物以形成如下的涂布了肠衣聚合物薄膜的硫氮草酮药丸(B):

硫氮草酮氯化氢药丸 (A) 重量比	90.0 %	3.60 K g
甲基丙烯酸共聚物重量比	6.75 %	0.27 K g (Eudragit S100)
乙酰三丁基柠檬酸酯重量比	1.00 %	0.04 K g
滑石, U S P 重量比	2.25 %	0.09 K g
异丙醇, U S P		1.25 K g
丙酮, N F		1.25 K g
	100.0	4.00

- 5 硫氮草酮药丸 (A)在流体床涂布机(GPCG5; 喷嘴 1.0 mm; 及盘子 D)上进行喷雾式涂布, 使用的混合物乃是将丙酮和异丙醇在 4 L 的烧杯中搅拌混合并加入甲基丙烯酸共聚物(Eudragit S100)。之后在搅拌情形下加入乙酰三丁基柠檬酸酯直到其溶解。再加入滑石并持续搅拌直到所有的块状物消失。药丸体积大于 U S 网目 # 14 及小于 U S 网目 # 25 的药丸均丢弃不要。

将硫氮草酮药丸 (A) 以如下的方法进行涂布以制备具有延缓输送薄膜的长效性硫氮草酮氯化氢的释放药丸 (C) :

硫氮草酮氯化氢药丸 (A) 重量比	69.4 %	2.776 K g
丙烯酸酯共聚物重量比	18.0 %	0.72 K g (Eudragit RS30D)
(重量比 30 % 的水溶性悬浮液)		
滑石重量比	9.0 %	0.36 K g
乙酰三丁基柠檬酸酯(ATBC)重量比	3.6 %	0.144 K g
纯水, U S P		5.35 K g

- 10 硫氮草酮药丸 (A) 在流体床涂布机(GPCG5; 喷嘴 1.0 mm; 及盘子 D)上进行喷雾式涂布, 使用的混合物乃是将滑石粉和乙酰三丁基柠檬酸酯在 4 L 的烧杯中搅拌混合并加入丙烯酸酯共聚物(Eudragit RS30D) 。将药丸置于烘箱中以 2 % 的滑石在 60 °C 下进行干燥。任合药丸体积大于 U S 网目 # 14 及小于 U S 网目 # 25 的药丸均丢弃不要。

- 15 将涂布了肠衣重量比约 40 % 内含 120 m g 的硫氮草酮氯化氢化合物的药丸 (B) 及涂布了延缓输送薄膜重量比约 60 % 内含 180 m g 的硫氮草酮氯化氢化合物的长效性释放药丸 (C) 置于一胶囊中(胶囊号码 00)并在 37 °C, 每分钟 100 转内含 900 m l 0.1 N H C l 的 U S P 第二型仪器中测试其随时间所进行的溶解百分比。结果显示于图 3。在同样的情况下分别测定涂布了肠衣的药丸 (B) 及涂



布了延缓输送薄膜的长效性释放药丸 (C) 随时间所进行的溶解百分比, 结果分别显示于图 1 和图 2。图 4 的数据显示五位在禁食期间施用了本发明配方的病患体内血浆平均浓度。控制组则是施用卡迪任 CD (Cardizem CD)。测试结果显示本发明配方能维持 247 小时内平均血浆浓度在 50 至 200 ng / ml 间。

5 图 5 是衍生自图 3 的数据, 为本发明剂量配方在体外的释放速率曲线, 相较于同样情况下以卡迪任 CD (Cardizem CD) 所得的释放速率曲线。这些数据显示本发明的配方在初期的释放速率为零级并表现出延缓输送的释放现象, 而卡迪任 CD (Cardizem CD) 所表现的体外释放速率曲线则有两种很明显的释放现象。

10 虽然本发明中某些较适宜的具体化实例在于揭示本发明的目的, 但该技术领域人员可对所揭示的具体化实例加以修饰。因此, 所附的权利要求, 旨在涵盖所有本发明中的具体化实例及不背离本发明的精神及范畴的经修改修饰后的具体化实例。

说明书附图

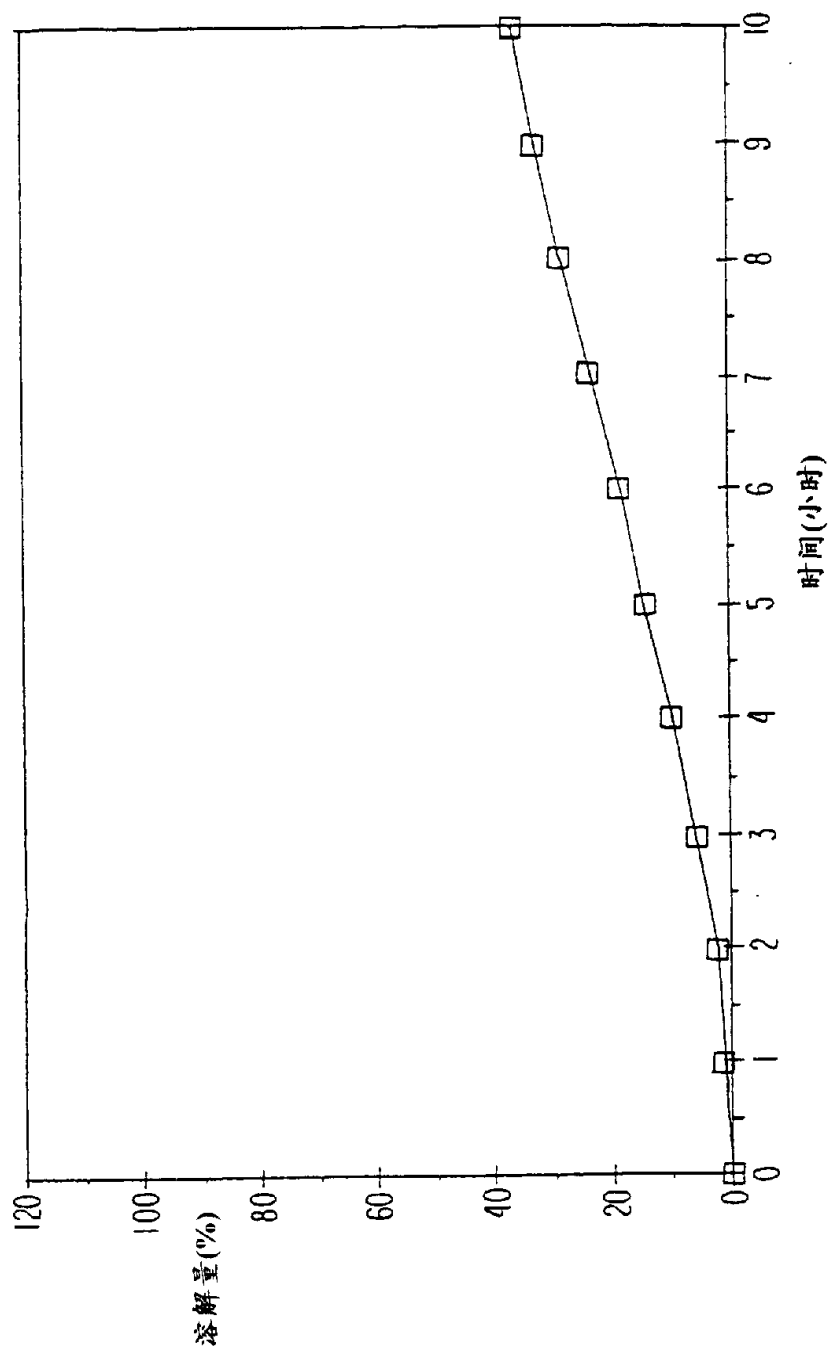


图 1

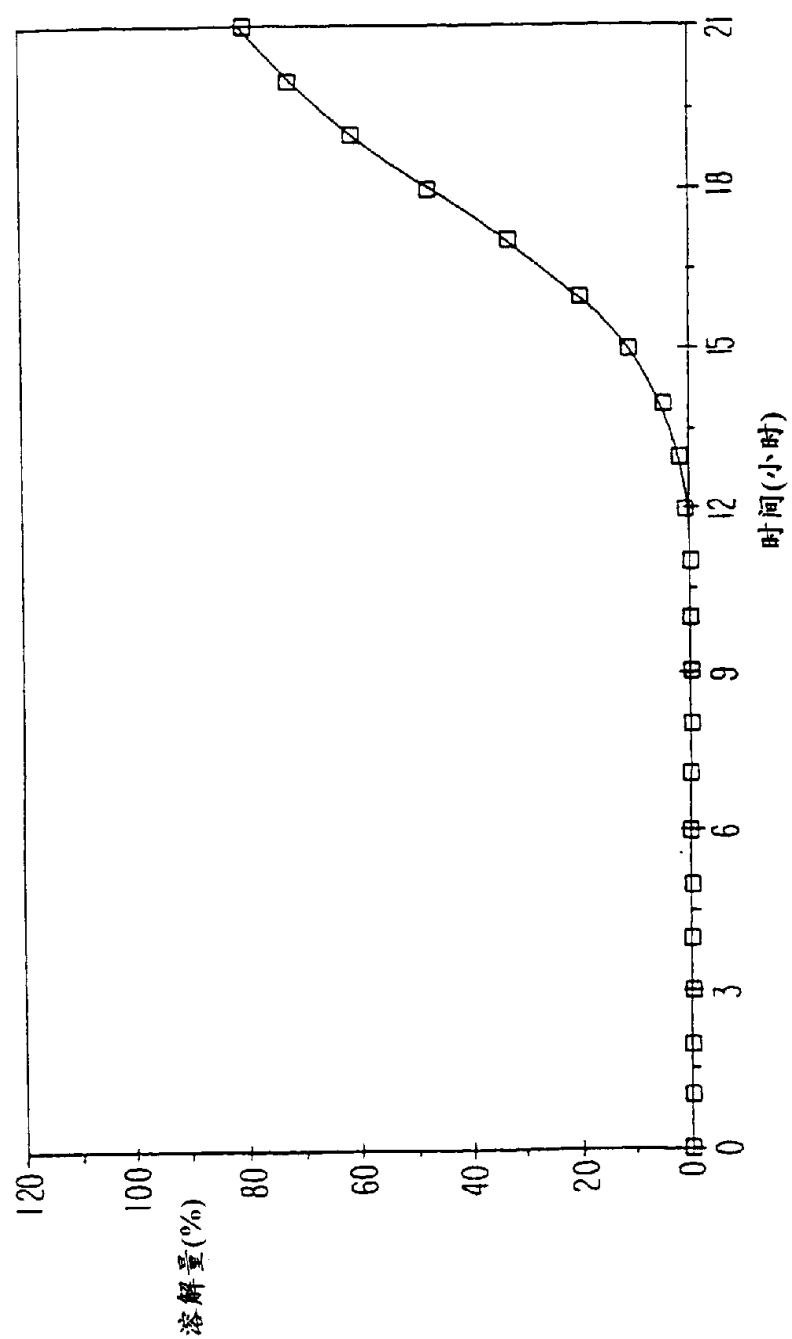


图 2

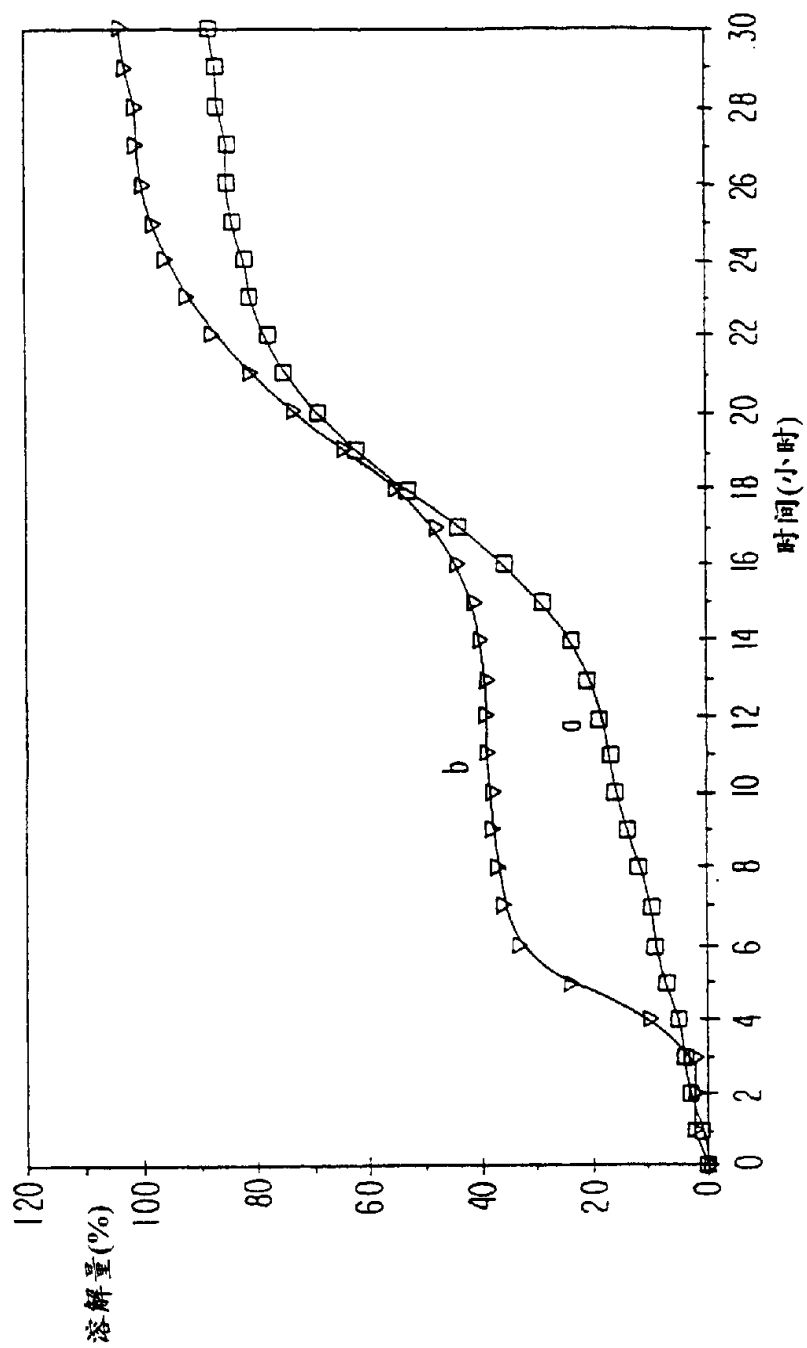


图 3

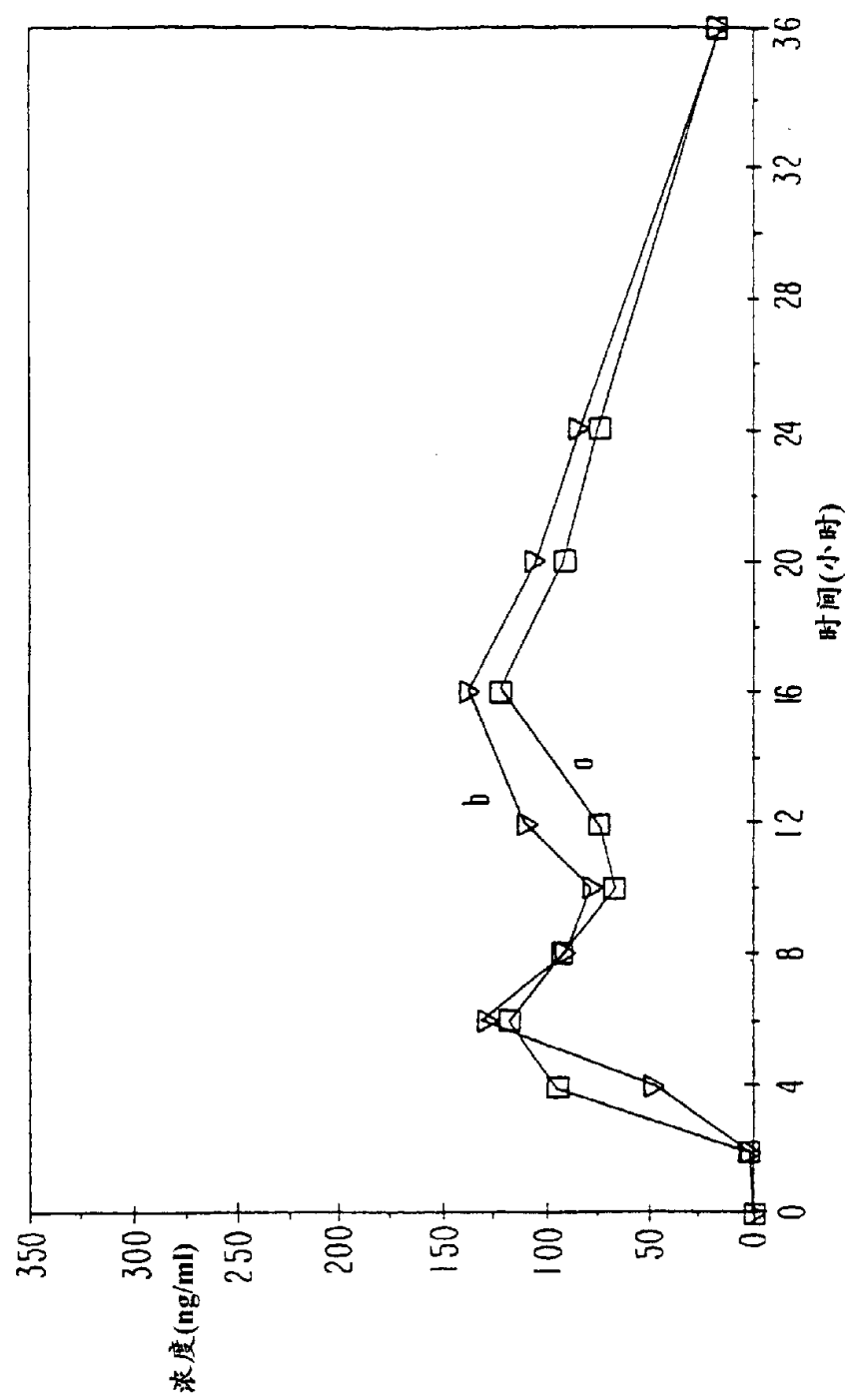


图 4

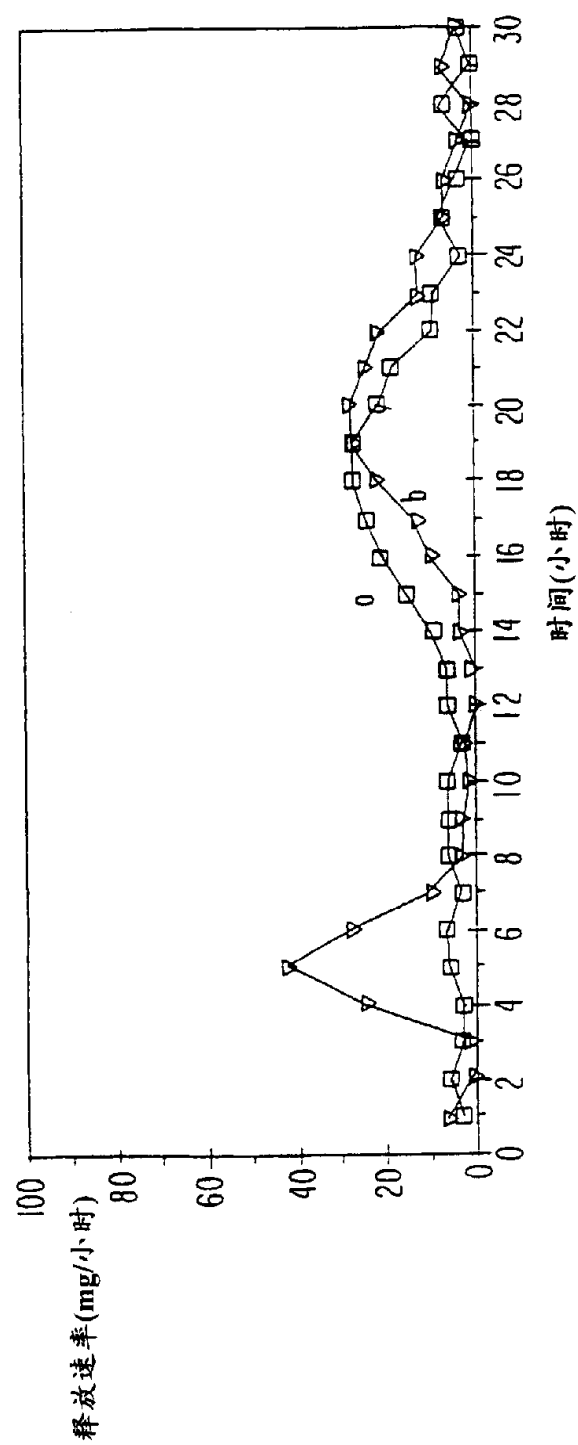


图 5