

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/20

A61K 47/38



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410011514.3

[43] 公开日 2005 年 8 月 31 日

[11] 公开号 CN 1660054A

[22] 申请日 1998.8.21

[21] 申请号 200410011514.3

分案原申请号 98810294.3

[30] 优先权

[32] 1997. 8. 22 [33] US [31] 60/056899

[32] 1998. 6. 2 [33] US [31] 60/087662

[71] 申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 B·达盖 N·I·梅塔

P·纳亚克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 庞立志

权利要求书 13 页 说明书 30 页

[54] 发明名称 快速崩解的甲基纤维素片剂

[57] 摘要

本发明涉及新的药用组合物和制备可吞服的甲基纤维素片剂的方法，这些片剂在 0.1N 盐酸以及水中可快速崩解并符合 USP 的崩解标准。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 用于口服给药的快速崩解的片剂，其包含甲基纤维素、稀释剂、崩解剂和粘合剂，其中所述稀释剂、崩解剂和粘合剂为独立的成分。

2. 权利要求 1 的片剂，其中所述甲基纤维素是内颗粒化的纤维素。

3. 权利要求 1 的片剂，其中所述稀释剂为可食用钙盐。

4. 权利要求 3 的片剂，其中所述可食用钙盐选自磷酸氢钙二水合物、无水磷酸钙、正磷酸钙和其任何混合物。

5. 权利要求 1 的片剂，其中所述崩解剂为内颗粒崩解剂。

6. 权利要求 1 的片剂，其中所述崩解剂以约 3-8% w/w 的量存在。

7. 权利要求 1 的片剂，其中所述崩解剂选自羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、胶体镁铝硅酸盐、藻酸盐、琼脂、瓜耳胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶、聚乙烯聚吡咯烷酮和其任何混合物。

8. 权利要求 1 的片剂，其中所述粘合剂以约 4-6.5% w/w 的量存在。

9. 权利要求 1 的片剂，其中所述粘合剂选自 PVP、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、阿拉伯胶、明胶、黄蓍胶、预胶化的淀粉、淀粉和其任何混合物。

10. 权利要求 1 的片剂，其还包括润湿剂。

11. 权利要求 10 的片剂，其中所述润湿剂选自十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁和其任何混合物。

12. 权利要求 1 的片剂，其还包括润滑剂。

13. 权利要求 12 的片剂，其中所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、胶体二氧化硅、Syloid、硬脂酸、滑石粉和其任何

混合物。

14. 权利要求 1 的片剂，其还包括与所述稀释剂独立的第二稀释剂成分。

15. 权利要求 14 的片剂，其中所述第二稀释剂选自微晶纤维素、
5 玉米淀粉、预胶化的淀粉和其任何混合物。

16. 权利要求 1 的片剂，其中所述甲基纤维素具有>1000 厘泊的粘度。

17. 权利要求 1 的片剂，其中所述甲基纤维素具有>2000 厘泊的粘度。

10 18. 权利要求 1 的片剂，其中所述甲基纤维素具有>3000 厘泊的粘度。

19. 权利要求 1 的片剂，其中所述甲基纤维素具有>4000 厘泊的粘度。

15 20. 权利要求 1 的片剂，其中所述片剂在水中会在约 25 - 30 分钟内崩解。

21. 权利要求 1 的片剂，其中所述片剂在水中会在约 15 - 24 分钟内崩解。

22. 权利要求 1 的片剂，其中所述片剂在水中会在少于约 15 分钟内崩解。

20 23. 权利要求 22 的片剂，其中所述甲基纤维素以约 450 - 550mg 的量存在。

24. 权利要求 22 的片剂，其中所述甲基纤维素以约 500mg 的量存在。

25 25. 权利要求 22 的片剂，其中所述甲基纤维素以约 200 - 300mg 的量存在。

26. 权利要求 22 的片剂，其中所述甲基纤维素以约 250mg 的量存在。

27. 一种用于口服给药的快速崩解的片剂，其包括：

甲基纤维素, 其中所述甲基纤维素为唯一的活性成分;

稀释剂; 和

崩解剂;

其中所述稀释剂和崩解剂为独立的成分。

5 28. 权利要求 27 的片剂, 其中所述甲基纤维素是颗粒状的。

29. 权利要求 27 的片剂, 其中所述片剂用于治疗便秘。

30. 权利要求 27 的片剂, 其中所述甲基纤维素为内颗粒甲基纤维素。

31. 权利要求 30 的片剂, 其中所述崩解剂为内颗粒崩解剂。

10 32. 权利要求 31 的片剂, 其中所述崩解剂以约 3-8% w/w 的量存在。

33. 权利要求 31 的片剂, 其中所述崩解剂选自羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、胶体镁铝硅酸盐、藻酸盐、琼脂、瓜耳胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、
15 果胶、聚乙烯聚吡咯烷酮和其任何混合物。

34. 权利要求 27 的片剂, 其中所述崩解剂为内颗粒崩解剂。

35. 权利要求 27 的片剂, 其中所述崩解剂以约 3-8% w/w 的量存在。

36. 权利要求 27 的片剂, 其中所述崩解剂选自羟基乙酸淀粉钠、
20 羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、胶体镁铝硅酸盐、藻酸盐、琼脂、瓜耳胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶、聚乙烯聚吡咯烷酮和其任何混合物。

37. 权利要求 27 的片剂, 其中所述稀释剂为可食用钙盐。

38. 权利要求 37 的片剂, 其中所述可食用钙盐选自磷酸氢钙二
25 水合物、无水磷酸钙、正磷酸钙和其任何混合物。

39. 权利要求 27 的片剂, 其还包括粘合剂。

40. 权利要求 39 的片剂, 其中所述粘合剂为内颗粒粘合剂。

41. 权利要求 39 的片剂, 其中所述粘合剂以约 4-6.5% w/w 的

量存在。

42. 权利要求 39 的片剂，其中所述粘合剂选自 PVP、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、阿拉伯胶、明胶、黄蓍胶、预胶化的淀粉、淀粉和其任何混合物。

5 43. 权利要求 27 的片剂，其还包括润湿剂。

44. 权利要求 43 的片剂，其中所述润湿剂选自十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁和其任何混合物。

45. 权利要求 27 的片剂，其还包括润滑剂。

10 46. 权利要求 45 的片剂，其中所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、胶体二氧化硅、Syloid、硬脂酸、滑石粉和其任何混合物。

47. 权利要求 27 的片剂，其还包括与所述稀释剂独立的第二稀释剂成分。

15 48. 权利要求 47 的片剂，其中所述第二稀释剂选自微晶纤维素、玉米淀粉、预胶化的淀粉和其任何混合物。

49. 权利要求 27 的片剂，其中所述甲基纤维素具有>1000 厘泊的粘度。

50. 权利要求 27 的片剂，其中所述甲基纤维素具有>2000 厘泊的粘度。

20 51. 权利要求 27 的片剂，其中所述甲基纤维素具有>3000 厘泊的粘度。

52. 权利要求 27 的片剂，其中所述甲基纤维素具有>4000 厘泊的粘度。

25 53. 权利要求 27 的片剂，其中所述片剂在水中会在约 25 - 30 分钟内崩解。

54. 权利要求 53 的片剂，其中所述甲基纤维素以约 450 - 550mg 的量存在。

55. 权利要求 53 的片剂，其中所述甲基纤维素以约 500mg 的量

存在。

56. 权利要求 27 的片剂，其中所述片剂在水中会在约 15 - 24 分钟内崩解。

57. 权利要求 27 的片剂，其中所述片剂在水中会在少于约 15 分钟内崩解。

58. 权利要求 57 的片剂，其中所述甲基纤维素以约 200 - 300mg 的量存在。

59. 权利要求 57 的片剂，其中所述甲基纤维素以约 250mg 的量存在。

60. 权利要求 27 的片剂，其中所述片剂是轻泻药。

61. 用于口服给药的快速崩解的片剂，其包括：

一种具有>1000 厘泊粘度的甲基纤维素的紧密混合物，其中所述甲基纤维素以约 450 - 550mg 的量存在；

可食用钙盐；和

粘合剂。

62. 权利要求 61 的片剂，其中所述可食用钙盐选自磷酸氢钙二水合物、无水磷酸钙、正磷酸钙和其混合物。

63. 权利要求 61 的片剂，其中所述粘合剂以约 4 - 6.5 % w/w 的量存在。

64. 权利要求 61 的片剂，其中所述粘合剂选自 PVP、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、阿拉伯胶、明胶、黄蓍胶、预胶化的淀粉和淀粉。

65. 权利要求 63 的片剂，其中所述粘合剂为 PVP。

66. 权利要求 61 的片剂，其还包括内颗粒崩解剂。

67. 权利要求 66 的片剂，其中所述崩解剂选自羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、胶体镁铝硅酸盐、藻酸盐、琼脂、瓜耳胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶和聚乙烯吡咯烷酮。

68. 权利要求 67 的片剂, 其中所述崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。

69. 权利要求 68 的片剂, 其中所述羟基乙酸淀粉钠以约 3-8% w/w 的量存在。

70. 权利要求 61 的片剂, 其还包括润湿剂。

5 71. 权利要求 70 的片剂, 其中所述润湿剂选自十二烷基硫酸钠和十二烷基硫酸镁。

72. 权利要求 61 的片剂, 其还包括外颗粒的润滑剂。

73. 权利要求 72 的片剂, 其中所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、胶体二氧化硅、Syloid、硬脂酸和滑石粉。

10 74. 权利要求 61 的片剂, 其中所述甲基纤维素具有>4000 厘泊的粘度。

75. 权利要求 61 的片剂, 其还包括以下比例的另外的赋形剂和稀释剂:

十二烷基硫酸钠:羟基乙酸淀粉钠:正磷酸钙:聚乙烯吡咯烷酮
15 29K/32:硬脂酸镁, 比例为 0.40:3.5:21.6:6.4:1.0; 或十二烷基硫酸钠:羟基乙酸淀粉钠:无水磷酸钙:聚乙烯吡咯烷酮 29K/32:硬脂酸镁, 比例为 0.40:3.5:21.6:6.4:1.0。

76. 用于口服给药的快速崩解的片剂, 该片剂包括:

具有>1000 厘泊的粘度的甲基纤维素的紧密混合物, 其中所述甲
20 基纤维素以约 200-300mg 的量存在;

可食用钙盐; 和

粘合剂。

77. 用于制备药用颗粒的方法, 其包括将>3000 厘泊的高粘度甲
基纤维素以约 450-550mg 的量与粘合剂和可食用钙盐一起混合以形
25 成颗粒。

78. 权利要求 77 的方法, 其还包括润滑剂, 其中所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、胶体二氧化硅、Syloid、硬脂酸、和滑石粉。

79. 权利要求 78 的方法, 其还包括润湿剂, 其中所述润湿剂选自十二烷基硫酸钠和十二烷基硫酸镁。

80. 权利要求 79 的方法, 其中所述润湿剂为十二烷基硫酸钠。

81. 权利要求 77 的方法, 其中所述崩解剂选自羟基乙酸淀粉钠、
5 羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、胶体镁铝
硅酸盐、藻酸盐、琼脂、瓜耳胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、
果胶和聚乙烯聚吡咯烷酮。

82. 权利要求 81 的方法, 其中所述崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。

83. 权利要求 82 的方法, 其中所述羟基乙酸淀粉钠以约 3-8 %
10 w/w 的量存在。

84. 权利要求 77 的方法, 其中所述粘合剂选自 PVP、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、阿拉伯胶、明胶、黄蓍胶、预胶化的淀粉和淀粉。

85. 权利要求 77 的方法, 其中所述可食用钙盐选自磷酸氢钙二
15 水合物、无水磷酸钙、正磷酸钙和其混合物。

86. 权利要求 77 的方法, 其中所述颗粒是与一种外颗粒混合物混合并压制成片剂, 该混合物选自润湿剂、润滑剂、崩解剂和其混合物的至少一种。

87. 权利要求 86 的方法, 其中所述外颗粒崩解剂选自羟基乙酸
20 淀粉钠、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、
胶体镁铝硅酸盐、藻酸盐、琼脂、瓜耳胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、刺
梧桐胶、果胶和聚乙烯聚吡咯烷酮。

88. 权利要求 86 的方法, 其中所述外颗粒润湿剂选自十二烷基硫酸钠和十二烷基硫酸镁。

89. 权利要求 86 的方法, 其中所述外颗粒润滑剂选自硬脂酸镁、
25 硬脂酸钙、硬脂酸钠、胶体二氧化硅、Syloid、硬脂酸和滑石粉。

90. 权利要求 86 的方法制备的颗粒。

91. 权利要求 61 的片剂, 该片剂还包括一种外颗粒的组分, 其

为崩解剂。

92. 权利要求 91 的片剂, 其中所述外颗粒崩解剂选自羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、胶体镁铝硅酸盐、藻酸盐、琼脂、瓜耳胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶和聚乙烯聚吡咯烷酮。

93. 用于口服给药的快速崩解的片剂, 其包括:

一种具有>1000 厘泊的粘度的甲基纤维素的紧密混合物, 其中所述甲基纤维素是唯一的活性成分;

可食用钙盐; 和

10 粘合剂。

94. 权利要求 93 的片剂, 其中所述可食用钙盐选自磷酸氢钙二水合物、无水磷酸钙、正磷酸钙和其混合物。

95. 权利要求 93 的片剂, 其中所述粘合剂选自 PVP、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、阿拉伯胶、明胶、黄蓍胶、预胶化的淀粉和淀粉。

96. 权利要求 93 的片剂, 其中所述粘合剂为 PVP。

97. 权利要求 93 的片剂, 其还包括内颗粒崩解剂。

98. 权利要求 97 的片剂, 其中所述崩解剂选自羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、胶体镁铝硅酸盐、藻酸盐、琼脂、瓜耳胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶和聚乙烯聚吡咯烷酮。

99. 权利要求 97 的片剂, 其中所述崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。

100. 权利要求 99 的片剂, 其中所述羟基乙酸淀粉钠以约 3-8 % w/w 的量存在。

25 101. 权利要求 93 的片剂, 其还包括润湿剂。

102. 权利要求 101 的片剂, 其中所述润湿剂选自十二烷基硫酸钠和十二烷基硫酸镁。

103. 权利要求 93 的片剂, 其还包括外颗粒润滑剂。

104. 权利要求 103 的片剂, 其中所述润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、胶体二氧化硅、Syloid、硬脂酸和滑石粉。

105. 权利要求 93 的片剂, 其中所述甲基纤维素具有>4000 厘泊的粘度。

5 106. 权利要求 93 的片剂, 其还包括以下比例的另外的赋形剂和稀释剂:

十二烷基硫酸钠:羟基乙酸淀粉钠:正磷酸钙:聚乙烯吡咯烷酮 29K/32:硬脂酸镁, 比例为 0.40:3.5:21.6:6.4:1.0; 或十二烷基硫酸钠:羟基乙酸淀粉钠:无水磷酸钙:聚乙烯吡咯烷酮 29K/32:硬脂酸镁, 比
10 例为 0.40:3.5:21.6:6.4:1.0。

107. 权利要求 93 的片剂, 其中所述甲基纤维素以约 450 - 550mg 的量存在。

108. 权利要求 93 的片剂, 其中所述甲基纤维素以约 200 - 300mg 的量存在。

15 109. 用于口服给药的快速崩解的片剂, 其包括: 具有>1000 厘泊粘度的甲基纤维素的紧密混合物, 和选自磷酸氢钙二水合物、无水磷酸钙、正磷酸钙和其混合物的可食用钙盐。

110. 用于口服给药的快速崩解的片剂, 其包括具有>3000 厘泊粘度的甲基纤维素、磷酸氢钙二水合物、十二烷基硫酸钠、聚乙烯
20 聚吡咯烷酮、羟基乙酸淀粉钠和硬脂酸镁。

111. 权利要求 109 的片剂, 其还包括一种粘合剂。

112. 权利要求 111 的片剂, 其中所述粘合剂选自 PVP、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、阿拉伯胶、明胶、黄蓍胶、预胶化的淀粉和淀粉。

25 113. 权利要求 112 的片剂, 其中所述粘合剂为 PVP。

114. 权利要求 109 的片剂, 其还包括一种崩解剂。

115. 权利要求 114 的片剂, 其中所述崩解剂选自羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、胶体

镁铝硅酸盐、藻酸盐、琼脂、瓜耳胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶和聚乙烯聚吡咯烷酮。

116. 权利要求 115 的片剂, 其中所述崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。

117. 权利要求 116 的片剂, 其中所述羟基乙酸淀粉钠以约 3-8
5 % w/w 的量存在。

118. 权利要求 109 的片剂, 其还包括一种润湿剂。

119. 权利要求 118 的片剂, 其中所述润湿剂是十二烷基硫酸钠。

120. 权利要求 109 的片剂, 其还包括一种润滑剂。

121. 权利要求 120 的片剂, 其中所述润滑剂为硬脂酸镁。

10 122. 权利要求 109 的片剂, 其中所述甲基纤维素的粘度为>2000
厘泊。

123. 权利要求 122 的片剂, 其中所述甲基纤维素的粘度为>3000
厘泊。

124. 权利要求 123 的片剂, 其中所述甲基纤维素的粘度为>4000
15 厘泊。

125. 用于制备片剂制剂的方法, 其包括使下述物质的混合物紧密的步骤:

(a) 将>3000 厘泊的高粘度的甲基纤维素、润湿剂、聚乙烯聚吡咯烷酮或羟基乙酸淀粉钠和可食用钙盐混合在一起形成颗粒状混
20 合物;

(b) 将 PVP 水溶液加到步骤 (a) 的混合物中, 或用 PVP 含水溶液喷涂步骤 (a) 的混合物, 并且制备成颗粒; 和

(c) 将可食用钙盐、润湿剂、润滑剂、聚乙烯聚吡咯烷酮或羟基乙酸淀粉钠、或它们的混合物的外颗粒混合物混合在一起; 和

25 (d) 将步骤 (b) 的颗粒与步骤 (c) 的外颗粒混合物紧密。

126. 权利要求 109 的片剂, 其中所述可食用钙盐是磷酸氢钙二水合物, 而其存在量以使甲基纤维素与钙的比例约为 2 到 4:1。

127. 权利要求 109 的片剂, 其中所述可食用钙盐为无水磷酸钙、且其存在的量以使甲基纤维素与钙的比例为约 2 到 4:1。

30 128. 权利要求 109 的片剂, 其中所述可食用钙盐为正磷酸钙,

且其存在的量以使甲基纤维素与正磷酸钙的比例为约 2 到 4:1。

129. 权利要求 109 的片剂, 其还包括以下比例的另外的赋形剂和稀释剂:

十二烷基硫酸钠:Explotab:正磷酸钙:聚乙烯吡咯烷酮 29K/32:硬
5 脂酸镁, 比例为 0.40:3.5:21.6:6.4:1.0; 或十二烷基硫酸钠:Explotab:无
水磷酸钙:聚乙烯吡咯烷酮 29K/32:硬脂酸镁, 比例为
0.40:3.5:21.6:6.4:1.0。

130. 权利要求 109 的片剂, 其中所述甲基纤维素以约 450 - 550mg 的量存在。

10 131. 权利要求 109 的片剂, 其中所述甲基纤维素以约 200 - 300mg 的量存在。

132. 用于制备药物片剂的方法, 该方法包括:

(a) 混合含有>3000 厘泊的高粘度的甲基纤维素、润湿剂、聚
乙烯聚吡咯烷酮或羟基乙酸淀粉钠和可食用钙盐的颗粒; 和

15 (b) 将可食用钙盐、润湿剂、润滑剂、聚乙烯聚吡咯烷酮或羟
基乙酸淀粉钠、或它们的混合物的外颗粒的混合物混合在一起; 和

(c) 将步骤 (b) 的颗粒与步骤 (c) 的外颗粒紧密; 和

(d) 压制成片剂。

133. 用于口服给药的快速崩解的片剂, 其包括: 一种具有>1000
20 厘泊的粘度的甲基纤维素的紧密混合物和可食用钙盐, 其中甲基纤
维素与钙盐的比例约为 2:1 到约 4:1。

134. 权利要求 125 的方法, 其中所述可食用钙盐选自磷酸氢钙
二水合物、无水磷酸钙、正磷酸钙和其混合物。

135. 权利要求 134 的方法, 其中所述可食用钙盐为磷酸氢钙二
25 水合物。

136. 权利要求 133 的片剂, 其还包括一种润湿剂。

137. 权利要求 113 的片剂, 其中所述 PVP 以约 4 - 6.5 % w/w 的
量存在。

138. 用于制备颗粒的方法, 其包括:

30 (a) 将>3000 厘泊的高粘度的甲基纤维素、润湿剂和可食用钙

盐混合在一起;

(b) 将聚乙烯吡咯烷酮含水溶液加到步骤(a)的混合物中, 或用聚乙烯吡咯烷酮含水溶液喷涂步骤(a)的混合物, 并且制备成颗粒。

5 139. 权利要求 138 的方法, 其中所述可食用钙盐选自磷酸氢钙二水合物、无水磷酸钙、正磷酸钙和其混合物。

140. 权利要求 139 的方法, 其中所述颗粒与第二种润湿剂、润滑剂和崩解剂混合, 并压制成片剂的形式。

10 141. 权利要求 140 的方法, 其中所述崩解剂选自羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、胶体镁铝硅酸盐、藻酸盐、琼脂、瓜耳胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶和聚乙烯聚吡咯烷酮。

142. 权利要求 138 的方法, 其中所述润湿剂是十二烷基硫酸钠。

15 143. 权利要求 140 的方法, 其中所述第二种润湿剂是十二烷基硫酸钠。

144. 权利要求 138 的方法, 其中所述颗粒还包括一种稀释剂。

145. 权利要求 144 的方法, 其中所述稀释剂为微晶纤维素、玉米淀粉或淀粉 1500。

146. 权利要求 138 的方法, 其中所述颗粒还包括一种崩解剂。

20 147. 权利要求 144 的方法, 其中所述崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。

148. 权利要求 141 的方法, 其中所述第二种崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。

149. 权利要求 144 的方法, 其中所述润滑剂为硬脂酸镁。

150. 权利要求 136 的片剂, 其中所述润湿剂是十二烷基硫酸钠。

25 151. 权利要求 133 的片剂, 其中所述甲基纤维素与钙盐的比例为约 2:6 到 3.1:1。

152. 权利要求 133 的片剂, 其中所述可食用钙盐为磷酸氢钙二水合物、无水磷酸钙、正磷酸钙或其混合物。

153. 权利要求 151 的片剂, 其还包括一种粘合剂。

30 154. 权利要求 153 的片剂, 其中所述粘合剂选自 PVP、羟丙基

纤维素、羟丙基甲基纤维素、阿拉伯胶、明胶、黄蓍胶、预胶化的淀粉和淀粉。

155. 权利要求 154 的片剂，其中所述粘合剂为 PVP。

156. 权利要求 133 的片剂，其还包括一种崩解剂。

5 157. 权利要求 156 的片剂，其中所述崩解剂选自羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、胶体镁铝硅酸盐、藻酸盐、琼脂、瓜耳胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶和聚乙烯吡咯烷酮。

158. 权利要求 157 的片剂，其中所述崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。

10 159. 权利要求 158 的片剂，其中所述羟基乙酸淀粉钠以约 3 - 8 % w/w 的量存在。

160. 权利要求 133 的片剂，其还包括一种润滑剂。

161. 权利要求 160 的片剂，其中所述润滑剂为硬脂酸镁。

15 162. 权利要求 133 的片剂，其中所述甲基纤维素的粘度为 >2000 厘泊。

163. 权利要求 162 的片剂，其中所述甲基纤维素的粘度为 >3000 厘泊。

164. 权利要求 163 的片剂，其中所述甲基纤维素的粘度为 >4000 厘泊。

20 165. 权利要求 155 的片剂，其中所述 PVP 以约 4 - 6.5 % w/w 的量存在。

快速崩解的甲基纤维素片剂

5 本申请是申请日为 1998 年 8 月 21 日名称为“快速崩解的甲基纤维素片剂”的 PCT/US98/17405 号发明专利申请的分案申请，原申请的中国专利申请号为 98810294.3。

技术领域

10 本发明涉及制备压制的含有甲基纤维素的符合 USP 崩解标准的片剂的改进的方法。

背景技术

15 纤维素醚类如甲基纤维素和羧甲基纤维素的历史支持这些试剂作为大体积纤维性物质的轻泻药是有效的。它们的作用机制包括增加粪便中水的含量和粪便中大体积纤维性物质的含量以及使粪便润滑；因而能缓解便秘。

 纤维素醚类已经作为包括片剂、混悬剂和大体积散剂等剂型作为大体积纤维性物质轻泻药给药，后者为无糖的或以含有高含量糖的组合物形式存在。

20 作为在水中的混悬剂给药的纤维素醚类可含有高浓度的蔗糖或其它的糖和矫味剂。在这样的制剂中，所述糖与纤维素醚竞争可得到的水，因此阻止纤维素醚进行充分的水合作用以至于不能形成凝胶。使用混悬剂制剂的优点是所述纤维素醚可以充分分散以避免在消化道中形成任何明显的结块。然而，这些混悬剂为粘的、半凝胶化的，并且视觉上不吸引消费者。另一个缺点是由于该混悬剂粘稠的口感和极端的甜度使该混悬剂产生不可口性。因此，这些剂型未
25 能赢得消费者显著的接受。

 纤维素醚类大体积散剂经常呈现单个颗粒的结块并且凝胶化，因此当它们穿过消化道时保持未溶解。另外，大体积散剂给药已在

一些患者身上引起痛性痉挛、恶心和呕吐。因此大体积散剂对于纤维素醚类并非优选的剂型。

然而，可口的和视觉上有吸引力的大体积散剂已经通过加入水或另一种水成液以形成水溶性纤维素醚和分散剂/甜味成分(一般为糖)的干燥粉末混合物来完成。该技术公开于 1984 年 9 月 26 日颁布的南非专利第 84,1044 号中。这些组合物的潜在危险是它们每个剂量含有大约 400 卡路里的营养值，主要是由于高糖含量所致。对于普通的消费者或患有血糖失调包括糖尿病的使用者来说，这个高卡路里值是不可接受的。正常地，老年人是患有便秘的人口中的普通阶层，并且是轻泻药物更频繁的使用者，而且也通常是患有血糖失调的人。消耗大量的糖能够加重血糖失调。

外壳包有纤维素醚类的糖已经被建议用来作为具有高糖含量的大体积散剂替代物。这样的制剂具有 1) 更少量的糖如天然糖或如蔗糖、葡萄糖、果糖或玉米糖浆固体的糖的组合；2) 低卡路里值；和 3) 易于在冷的水成液中分散。

含有甲基纤维素作为活性成分的大体积纤维性物质形成的轻泻药 Citrucel® Orange Flavor 首先在 1986 年引入市场。该产品在 19 g 的成人剂量中含有 15 g 蔗糖，这相当于 2 g 剂量的甲基纤维素。为了减少该产品的糖含量，开发了一种低卡路里值并且仅含有 1 g 蔗糖的天然矫味的配方并在 1988 年上市。对于该产品的另外的专利保护集中在产生无糖的和基本上无卡路里的散剂。该产品具有无糖的甜味剂、分散剂、其它的赋形剂和矫味剂，并在 1991 年作为 Sugar Free Citrucel® Orange Flavor 上市。

本领域仍然存在着开发快速崩解的大体积药物的固体剂型的需要，优选为甲基纤维素，该药物方便服用和运输，无糖并且对于例如患有血糖失调或糖尿病的消费者是易于给药。

发明内容

本发明涉及制备易于分散并符合美国药典崩解标准的甲基纤维素片剂的改进的方法。该甲基纤维素压制成为含有以优选的 w/w 比例存在的适宜的稀释剂的片剂。优选地，该片剂体外在 0.1 N 盐酸和水中于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下快速崩解。

具体实施方式

存在一个普遍的信念，即片剂化的纤维素醚类不易于溶解在消化道内，因为这些纤维素醚类是高度吸湿性的。据称该片剂的外部部分形成了阻碍该片剂破裂并且大大延迟片剂的内部部分的水合作用的凝胶样水合物。本发明克服了此技术上公认的问题，并且包括了新组合物的制备方法和通过其制备快速崩解的甲基纤维素片剂的方法。

通过包括高剪切湿法制粒方法、随后进行流化床干燥、研磨、与其它的成分混合并压制的新方法制备该片剂。

本发明属于包括具有粘度 $>1\text{Pa} \cdot \text{s}$ (1000 厘泊) 的甲基纤维素和至少一种选自可食用钙盐的赋形剂的甲基纤维素片剂。认为该制剂也将包括本领域技术人员熟知的稀释剂和填充剂。

由于本发明片剂制剂给药方便和快速崩解，所以它们优于其它甲基纤维素的剂型。与甲基纤维素片剂相反，发现以 100% w/w 甲基纤维素配制的 0.5 g 囊片 (caplet) 使用常规溶解仪器，其在 0.1 N HCl 溶液中即使在 2 小时后也不崩解。本发明片剂在 0.1 N HCl 中在大约 20 分钟至大约 30 分钟内、优选在大约 10 分钟至大约 19 分钟内、并且更优选地在少于 10 分钟内崩解；并且在水中，该片剂在大约 25 分钟至大约 30 分钟内、优选地在大约 15 分钟至大约 24 分钟内、并且更优选地少于 15 分钟崩解。

已经发现低分子量 (mw) 的甲基纤维素作为轻泻药使用时不那么有效，并且因而对于在快速崩解的片剂制剂中的用途是不合需要的。

因此更高分子量的甲基纤维素在本发明中既是合乎要求的也是必需的。该纤维必须具有足够的粘度来形成凝胶，并且对于轻泻作用而言在肠中保存水分以提供粪便形成大体积纤维性物质和使之软化。

通过使用在标准条件下用于甲基纤维素的试验方法，如那些在
5 USP XXII 第 894 页中发现的用于甲基纤维素的表观粘度方法或者如在 Handbook of Pharmaceutical Excipients, APhA 中讨论的方法，在此使用的优选的甲基纤维素应该具有 $>1\text{Pa} \cdot \text{s}$ (1000 厘泊(cps))、优选 $>2\text{Pa} \cdot \text{s}$ (2000 厘泊)，更优选 $>3\text{Pa} \cdot \text{s}$ (3000 厘泊)、并且最优选 $>4\text{Pa} \cdot \text{s}$ (4000 厘泊)的粘度。更高分子量的甲基纤维素比起那些所描述的也是合乎
10 需要的，然而，该级别的甲基纤维素可得性受到限制。目前市售的甲基纤维素的上限大约为 $6\text{Pa} \cdot \text{s}$ (6000 cps)，它包括在本发明范围内。一个目前可得到的在此使用的甲基纤维素产品为由 Dow 化学公司，Midland Michigan 以商品名 Dow Methocel A4M 制备的 Methocel A4M，它具有大约 $3\text{-}5.6\text{Pa} \cdot \text{s}$ (大约 3000 至大约 5600 cps)的粘度，其
15 处于此处所要求的目标粘度的 75 至 140%之间。

用于该制剂的优选的可溶胀的稀释剂或填充剂包括(但不局限于)多种级别的微晶纤维素如 Avicel PH101、Avicel PH102 和 Avicel PH200、玉米淀粉或淀粉 1500。

对于此处的用途适宜的可食用钙盐包括(但不局限于)磷酸氢钙二
20 水合物、无水磷酸钙和正磷酸钙或它们的混合物。优选的可食用钙盐为磷酸氢钙二水合物盐，该盐也提供良好的可压制性。

如果加入微晶纤维素，其优选为大约 50 至 180 微米的大小，更优选为大约 50 微米。Avicel PH101 具有大约 50 微米的平均粒度；Avicel PH102 具有大约 100 微米的平均粒度；并且 Avicel PH200 具
25 有大约 190 微米的平均粒度。优选地，该优选的微晶纤维素为 Avicel PH101。

值得提到的是甲基纤维素对可食用钙盐和另外的稀释剂的比例将依所选择的稀释剂而定，并且处于本领域中精确测定必要比例的

技术之内。

然而用于特殊稀释剂的适宜比例描述如下：

对于甲基纤维素:磷酸氢钙二水合物，该比例为大约 2 至大约 4:1，优选为大约 2.6-3.1:1；

- 5 对于甲基纤维素:无水磷酸钙，该比例为大约 2 至大约 4:1，优选为大约 3.1:1；

甲基纤维素:正磷酸钙 WG[®]，该比例为大约 2 至大约 4:1，优选为大约 3.1:1；

- 10 对于甲基纤维素:微晶纤维素，该比例为大约 2:1 至大约 14:1。对于 Avicel PH101 来说优选为大约 2.2-13.5:1；对于 Avicel PH102 来说为大约 2.4-8.3:1；并且对于 Avicel PH200 来说为大约 2.4-4:1。

对于甲基纤维素:玉米淀粉，该比例为大约 7.5 至大约 15，优选为大约 13.5:1。

- 15 对于甲基纤维素:淀粉 1500，该比例为大约 2.0 至大约 5.0:1，优选为大约 2.4:1。

对于甲基纤维素:Explotab，该比例为大约 5 至大约 25:1，优选为大约 8.1 至大约 21.3:1。

- 20 人们认识到带有可食用钙盐的制剂必须也具有使颗粒保持在一起的成分即粘合剂。优选的粘合剂为 PVP 或以下提及的可替代的试剂。

- 25 除了以上提到的可食用钙盐、任选的稀释剂或填充剂和粘合剂以外，该制剂也可包括另外的成分如(但不局限于)润湿剂、(超级)崩解剂、第二种粘合剂、染色剂或着色剂和润滑剂，其优选用于制备易于湿润的片剂，并且在对于甲基纤维素的 USP 试验标准试验中，其在 0.1 N 盐酸和水中快速崩解。

优选的润湿剂为十二烷基硫酸钠。

优选的润滑剂为硬脂酸镁。

优选的粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮或 PVP，如聚乙烯吡咯烷酮

29K/32。优选地，该 PVP 以大约 4 至大约 6.5% w/w 的量存在。

优选的崩解剂为羟基乙酸淀粉钠如 Explotab®。优选地，该羟基乙酸淀粉钠以大约 3 至大约 8% w/w 的量存在。

5 当多种赋形剂和稀释剂配制在一起并且在此联合使用时，提示对于多种制剂的% w/w 的比例呈现如下。而不是所有的这些比例都包括可食用钙盐，这些仅用来阐述本发明并且技术人员将易于认识到如何加入可食用钙盐来配制本发明的产物。

十二烷基硫酸钠:Explotab:磷酸氢钙二水合物:聚乙烯吡咯烷酮 29K/32:硬脂酸镁包括: 0.38-0.40:3.5-7.9:20.6-24.8:4.0-6.5:0.5-1.0

10 十二烷基硫酸钠:Explotab:正磷酸钙 WG®:聚乙烯吡咯烷酮 29K/32:硬脂酸镁包括: 0.40:3.5:21.6:6.4:1.0

十二烷基硫酸钠:Explotab:无水磷酸钙:聚乙烯吡咯烷酮 29K/32:硬脂酸镁包括: 0.40:3.5:21.6:6.4:1.0

15 甲基纤维素:十二烷基硫酸钠(SLS)为大约 60 至 170:1，优选地为大约 155:1-170:1;

甲基纤维素:聚乙烯吡咯烷酮，优选地 PVP 29K/32 为大约 8 至大约 22:1，优选地从大约 10.4:1-16.7:1;

甲基纤维素:硬脂酸镁为大约 50 至大约 150:1，优选为大约 58-132:1;

20 十二烷基硫酸钠:Explotab: Avicel PH101®:聚乙烯吡咯烷酮 29K/32:硬脂酸镁包括: 0.35-0.46:3.05-6.17:4.38-27.13:4.38-6.66:0.76-1.14

十二烷基硫酸钠:Explotab: Avicel PH102®:聚乙烯吡咯烷酮 29K/32:硬脂酸镁包括: 0.35-0.46:4.9-6.17:9.21-25.53:4.38-6.66:0.76-1.14

十二烷基硫酸钠: Avicel PH200®:聚乙烯吡咯烷酮 29K/32:硬脂酸镁包括: 0.38-0.42:19.27-25.53:5.99-6.66:0.94-1.04

25 十二烷基硫酸钠:Explotab:玉米淀粉:聚乙烯吡咯烷酮 29K/32:硬脂酸镁包括: 0.36-0.38:3.66-7.07:4.35-4.68:4.35-4.68:0.88-0.95

十二烷基硫酸钠:Explotab:淀粉 1500®:聚乙烯吡咯烷酮 29K/32:硬脂酸镁包括: 0.36-0.38:3.66-7.07:24.05-25.89:4.35-4.68:0.88-0.95

不希望局限于以上提到的详述的赋形剂，以下以替代的试剂也可在此使用。

可以替代硬脂酸镁的润滑剂包括(但不限于)硬脂酸钙、硬脂酸钠、Cab-O-Sil、Syloid、硬脂酸和滑石粉。

- 5 可以替代 PVP 的物质包括(但不限于)羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、阿拉伯胶、明胶、黄蓍胶、预明胶化的淀粉和淀粉。

可以替代的 Explotab 崩解剂包括(但不限于)羧甲基纤维素钠、Ac-di-sol®、羧甲基纤维素、胶体镁铝硅酸盐、藻酸盐、琼脂、瓜耳胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶和聚乙烯基吡咯烷酮。

- 10 可以替代十二烷基硫酸钠的润湿剂包括(但不限于)十二烷基硫酸镁。

所有这些制剂能够用糖和不用糖来制备。对于血糖失调的消费者或者需要这样制剂的糖尿病患者来说，该无糖制剂具有易于给药的优点。

- 15 本发明另一个有利性质是该制剂含有钙如磷酸氢钙二水合物。例如，这些制剂将含有约 80 mg 钙/剂量，预测配制 0.5 克/片×2 片/甲基纤维素剂量。如果需要的话可以增加这些片剂中钙的量以对于该消费者提供增加的治疗值。

- 20 存在于每一个剂量中的甲基纤维素的量以及每天服用的轻泻药的剂量的次数，在某些程度取决于患者的年龄、性别、体积、患者的具体问题的严重性和主治医师的建议、特殊的口味(如果有的话)和患者的习惯。因此，本发明片剂最好以可含有多达 500 至 1000 mg 的甲基纤维素片剂的单一剂量给药，或者以许多每片含有少至 250 mg 的更小剂量给药。对于轻泻作用而言，最优选每片含有大约 500 mg
- 25 甲基纤维素并且所述患者可每剂量服用 1 至 2 片。1000 mg 的剂量将足以提供最适的轻泻效果。因此，每片甲基纤维素的优选范围最适为大约 450 至 550 mg，优选为大约 500 mg；或者对于较小的片剂而言为大约 200 mg 至大约 300 mg，优选为大约 250 mg；或者甚至为

每片增量大约 125 mg, 即每片 75 至 175 mg。

尽管优选该压制片剂是未被包衣时, 但是如果需要的话, 它们可以使用本领域熟知的任何适宜的包衣物对其进行包衣。适宜的包衣物为那些用于迅速释放目的并且在胃液中溶解的试剂。此类包衣物对于本领域技术人员而言是熟知的, 并且包括(但不局限于)羟丙基甲基纤维素或甲基纤维素, 或者 20% w/w 在水中的 Opady II, 橙。

如在工作实施例中可容易地看出, 存在内(intra)和外颗粒(extragranular)混合物的多种组合, 可能使用在此所述的成分。所有的都包括在本发明范围内。一般而言, 高粘度甲基纤维素如 Methocel A4M 将首先与粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、润湿剂如十二烷基硫酸钠和适宜的着色剂一起制粒以形成内颗粒混合物, 然后将其制成颗粒。随后将这些颗粒组分与另外的润湿剂和崩解剂混合, 并且最后与润滑剂混合。然后该最终的颗粒混合物混合并且压制成为本发明的片剂。

因此, 本发明一方面为制备其包括如下的片剂制剂的方法。

a) 将 $>3\text{Pa} \cdot \text{s}$ (3000 厘泊)的高粘度甲基纤维素、润湿剂、聚乙烯吡咯烷酮或羟基乙酸淀粉钠和可食用钙盐混合以形成内颗粒混合物; 和

b) 将 PVP 的水溶液加到步骤(a)的混合物中, 或者用 PVP 的水溶液喷雾到步骤(a)混合物上; 并且制粒; 和

c) 把可食用钙盐、润湿剂、润滑剂、聚乙烯吡咯烷酮或羟基乙酸淀粉钠或它们的混合物混合在一起成为外颗粒混合物; 和

d) 使步骤(b)的颗粒与步骤(c)的外颗粒混合物紧密。

本发明另一方面为制备药用片剂的方法, 该方法包括使下列混合

a) 包括 $>3\text{Pa} \cdot \text{s}$ (3000 cps)的高粘度甲基纤维素、润湿剂、聚乙烯吡咯烷酮或羟基乙酸淀粉钠、可食用钙盐的颗粒; 和

b) 将可食用钙盐、润湿剂、润滑剂、聚乙烯吡咯烷酮或羟基乙

酸淀粉钠或它们的混合物一起混合成为外颗粒混合物；和

c) 将步骤(b)的颗粒与步骤(a)的颗粒混合物紧密；和

d) 压制成为片剂。

- 5 本发明的另一个方面为在需要的哺乳动物中通过增加粪便的水含量或者通过提供对于粪便的润滑作用来缓解便秘的方法，该方法包括给予所述哺乳动物有效量的与适宜的稀释剂一起压制成为片剂的高粘度甲基纤维素。

制备方法

- 10 下列实施例阐明本发明，但是并不用于限制其范围。除非另外指明外，所有的份数和百分比为重量比。描述在以下表中的这些制剂的崩解时间通过使用常规崩解仪器获得。

实施例 1

表 I

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方	g/片	(% w/w)
成分		
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	67.27
磷酸氢钙二水合物	0.0370	4.98
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.20
染色/着色剂	0.0010	0.13
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0480	6.46
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.5875	79.04
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.20
羧基乙酸淀粉钠	0.0260	3.50

磷酸氢钙二水合物	0.1245	16.75
硬脂酸镁	<u>0.0038</u>	<u>0.51</u>
总计	0.7433	100.00

使用指定量的成分如那些在以上表 I 中提及的成分进行快速崩解的甲基纤维素片剂的制备过程，使用如下步骤：

1. 制备聚乙烯吡咯烷酮 29K/32 (PVP)溶液

5 称取指定量的 PVP，加入到称重的水中并搅拌至所有的 PVP 完全溶解。

2. 制备相 A

把准确称量的 Methocel A4M、磷酸氢钙二水合物、十二烷基硫酸钠和着色剂如任何适宜的 FD&C 铝沉淀染料(Aluminum lake)转移至 Key Hi-shear 制粒机中，并且在叶轮转速为 135 rpm 下和 10%的切碎速度下混合大约 10 分钟。将该 PVP 溶液以约>200 mL/min 的速率喷雾到制粒机中的该混合物上。一旦 PVP 溶液加入完全，停止切碎机。该混合物继续留在制粒机中直到阻抗读数大约为 130-135 瓦，并记录达到该瓦数的时间。从湿粒中抽取样品以记录干燥失重(% LOD)。该湿的颗粒在 Aeromatic 流化床上分批干燥直到% LOD 读数接近 1.0-3.0%。在流化床干燥器中的空气温度保持在大约 90-95℃，并且发现该样品在大约 32-52℃的通风口空气温度下是干燥的。在高速下于 Fitz Mill 上通过 12#筛磨碎该干燥的颗粒。把该颗粒称重并计算百分比收率。对于该干燥的颗粒测定水含量。抽取该颗粒的样品并分析颗粒体积分布、堆积密度、流动指数和湿度研究。称重该颗粒并且基于所剩余颗粒的重量计算相 B 的成分。

3. 制备最终的混合物

25 为了称重以上相 A 中产生的磨碎的颗粒，将特定量的十二烷基硫酸钠、羧基乙酸淀粉钠(Explotab®)和磷酸氢钙二水合物加入到 V 型混合机中并且混合大约 10 分钟。然后将硬脂酸镁加入到该混合物中并另外混合 3 分钟左右。从该 V 型混合机的不同部位取样并呈

送用于分析混合物的均匀度。由来自最终混合物的样品分析颗粒体积分布、堆积密度、流动指数和湿度研究。然后称重该颗粒。

4. 甲基纤维素片剂的压制

5 将该最终混合物投料于斯托克斯单冲‘F’片剂压床的进料斗中并且以适宜的工具压制成为囊片。所要求的目标硬度在 10 和 25 之间, 优选为 8-12 SCU, 每一片优选的指标重量少于 750 mg; 估计的脆碎度少于 2.0%, 更优选地少于 1.0%, 并且在水和酸中的目标崩解时间低于 30 分钟(在 0.1 N HCl 中少于 10 分钟, 更优选地为少于 8 分钟和在水中少于 15 分钟, 更优选大约 8 分钟, 这样的更短的崩解
10 时间是优选的)。该片剂以自封口(Ziplock)袋包装。该片剂用于试验重量变化、硬度、在酸和水中的崩解、脆碎度、湿度(% LOD)、厚度、粘度和含量均匀度。

通过使用带有轮盘(disks)的崩解仪器进行常规 USP 方法, 表 1 中的制剂呈现了在 0.1 N HCl 中少于 5 分钟的崩解时间和在水中少于
15 9 分钟的崩解时间。

表 1 中实施例 1 制剂的崩解时间在 0.1 N HCl 中少于 5 分钟和在水中少于 9 分钟。

值得一提的是实施例 2 至 6 和 11 至 15 为基于 Avicel 的制剂, 实施例 7 至 10 为其不含有可食用钙盐赋形剂的基于淀粉的制剂。这
20 些仅仅是为了阐明本发明目的, 并且使用本发明的技术和操作实施例 1 与 16 至 23 可配制如所要求的包括可食用钙盐的制剂。

实施例 2

使用自动崩解仪器, 如在以下表 II 中显示的, 含有 Avicel PH101®
25 和 Explotab®两者(内和外颗粒)的制剂在 0.1 N HCl 中于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下呈现少于 1 分钟的平均崩解时间。

表 II

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	60.31
Avicel PH101®	0.0370	4.46
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.18
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0370	4.46
Explotab®	0.0300	3.62
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.6055	73.03
十二烷基硫酸钠	0.0017	0.21
羟基乙酸淀粉钠	0.0253	3.05
Avicel PH101®	0.1880	22.67
硬脂酸镁	<u>0.0086</u>	<u>1.04</u>
总计	0.8291	100.00

实施例 3

5 使用自动崩解仪器，如在以下表 III 中显示的，含有 Avicel PH101®(内颗粒)、Avicel PH102®(外颗粒)和 Explotab®(内和外颗粒)的制剂在 0.1 N HCl 中于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下呈现少于 3 分钟的平均崩解时间。

表 III

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	59.24

Avicel PH101®	0.0370	4.38
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.18
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0370	4.38
Explotab®	0.0300	3.56
染色/着色剂	0.0040	0.47
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.6095	72.21
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.18
羟基乙酸淀粉钠	0.0220	2.61
Avicel PH102®	0.2035	24.11
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>0.89</u>
总计	0.8440	100.00

实施例 4

5 使用自动崩解仪器，如在以下表 IV 中显示的，含有 Avicel PH101®(内颗粒)、Avicel PH102®(外颗粒)和 Explotab®(内和外颗粒)的制剂在 0.1 N HCl 中于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下呈现少于 2 分钟的平均崩解时间。

表 IV

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	59.52
Avicel PH101®	0.0370	4.41
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.18
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0370	4.41
Explotab®	0.0300	3.57

去离子水	q.s.	q.s.
相 B		
相 A	0.6055	72.08
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.18
羟基乙酸淀粉钠	0.0220	2.62
Avicel PH102®	0.2035	24.23
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>0.89</u>
总计	0.8400	100.00

5 在实施例 4 的另一个实施方案中，将显示在表 IV 中制剂的包衣形式进行崩解时间试验。所使用的包衣溶液为在水中的 20% w/w 的 Opady II，橙。使用自动崩解仪器，在 0.1 N HCl 中于 37 ± 0.5℃ 下该包衣片剂的平均崩解时间少于 1 分钟。

实施例 5

10 使用自动崩解仪器，如在以下表 V 中显示的，含有 Avicel PH101®(内颗粒)、Avicel PH102®(外颗粒)和 Explotab®(内和外颗粒)的制剂在 0.1 N HCl 中于 37 ± 0.5℃ 下显示少于 1 分钟的平均崩解时间。

表 V

可吞服的甲基纤维素片剂

配方成分	g/片	(% w/w)
相 A		
Methocel A4M	0.5000	60.24
Avicel PH101®	0.0370	4.46
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.18
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0370	4.46
Explotab®	0.0300	3.62
去离子水	q.s.	q.s.

<u>相 B</u>		
相 A	0.6055	72.95
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.18
羧基乙酸淀粉钠	0.0110	1.33
Avicel PH102®	0.2045	24.64
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>0.90</u>
总计	0.8300	100.00

实施例 6

5 使用自动崩解仪器，如在以下表 VI 中显示的，含有 Avicel PH101®(内颗粒)、Avicel PH102®(外颗粒)和无 Explotab®的制剂在 0.1 N HCl 中呈现少于 3 分钟和在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下少于 2 分钟的平均崩解时间。使用常规仪器，该崩解时间在酸中为大约 1 分钟并且在水中少于 2 分钟。

表 VI

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	67.94
Avicel PH101®	0.0370	5.03
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.20
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0370	5.03
染色/着色剂	0.0010	0.14
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.5765	78.34
十二烷基硫酸钠	0.0011	0.15
Avicel PH102®	0.1527	20.75

硬脂酸镁	<u>0.0056</u>	<u>0.76</u>
总计	0.7359	100.00

实施例 7

使用自动崩解仪器，如在表 VII 中显示的，含有内颗粒的玉米淀粉、外颗粒的淀粉 1500 和无 Explotab®的制剂在 0.1 N HCl 中于 37 ± 0.5℃下呈现少于 16 分钟的平均崩解时间。

表 VII

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	63.29
玉米淀粉	0.0370	4.68
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.19
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0370	4.68
染色/着色剂	0.0010	0.13
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.5765	72.97
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.19
淀粉 1500®	0.2045	25.89
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>0.95</u>
总计	0.7900	100.00

实施例 8

使用自动崩解仪器，如在表 VIII 中显示的，含有玉米淀粉(内颗粒)、淀粉 1500(外颗粒)和 Explotab®(内颗粒)的制剂在 0.1 N HCl 中于 37 ± 0.5℃下呈现少于 14 分钟的平均崩解时间。

表 VIII

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	61.00
玉米淀粉	0.0370	4.51
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.18
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0370	4.51
Explotab®	0.0300	3.66
染色/着色剂	0.0010	0.12
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.6065	73.98
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.18
淀粉 1500®	0.2045	24.93
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>0.91</u>
总计	0.8200	100.00

实施例 9

5 使用自动崩解仪器，如在表 IX 中显示的，含有玉米淀粉(内颗粒)、淀粉 1500(外颗粒)和 Explotab®(内以及外颗粒)的制剂在 0.1 N HCl 中于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下呈现少于 13 分钟的平均崩解时间。

表 IX

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	59.88
玉米淀粉	0.0370	4.43

十二烷基硫酸钠	0.0015	0.18
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0370	4.43
Explotab®	0.0300	3.59
染色/着色剂	0.0010	0.12
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.6065	72.63
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.18
淀粉 1500®	0.2045	24.49
Explotab®	0.0150	1.80
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>0.90</u>
总计	0.8350	100.00

实施例 10

5 使用自动崩解仪器，如在表 X 中显示的，含有玉米淀粉(内颗粒、淀粉 1500(外颗粒)和 Explotab®(内以及外颗粒) (比以上显示在实施例 9 的表 IX 中的量更高)的制剂于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下、在 0.1 N HCl 中呈现少于 11 分钟和在水中少于 18 分钟的平均崩解时间。

表 X

可吞服的甲基纤维素片剂

配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	58.82
玉米淀粉	0.0370	4.35
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.18
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0370	4.35
Explotab®	0.0300	3.53
染色/着色剂	0.0010	0.12

去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.6065	71.35
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.18
淀粉 1500®	0.2045	24.05
Explotab®	0.0300	3.54
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>0.88</u>
总计	0.8500	100.00

实施例 11

制备各种含有 Avicel PH101®(内颗粒)和不同水平外颗粒的 Avicel PH102®的制剂以观察它们对于片剂崩解时间的影响。

- 5 使用自动崩解仪器,在以下表 XI 中的制剂于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下、在 0.1 N HCl 中呈现少于 1 分钟和在水中少于 2 分钟的平均崩解时间。在酸和水两者中该常规崩解仪器得到少于 1 分钟的平均崩解时间。

表 XI

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	62.42
Avicel PH101®	0.0370	4.62
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.19
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0480	5.99
染色/着色剂	0.0010	0.12
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.5875	73.34
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.19

Avicel PH102®	0.2045	25.53
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>0.94</u>
总计	0.8010	100.00

实施例 12

5 使用自动崩解仪器，在表 XII 中的制剂于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下、在 0.1 N HCl 中显示少于 5 分钟和在水中显示少于 7 分钟的平均崩解时间。该常规崩解仪器在酸中得到少于 5 分钟和在水中少于 8 分钟的平均崩解时间。

表 XII

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	69.35
Avicel PH101®	0.0370	5.13
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.21
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0480	6.66
染色/着色剂	0.0010	0.14
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.5875	81.48
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.21
Avicel PH102®	0.1245	17.27
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>1.04</u>
总计	0.7210	100.00

实施例 13

10 使用自动崩解仪器，表 XIII 中的制剂于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下、在 0.1 N HCl 中显示少于 10 分钟和在水中显示少于 14 分钟的平均崩解时间。该

常规崩解仪器得到在酸中少于 14 分钟和在水中少于 22 分钟的平均崩解时间。

表 XIII

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	76.10
Avicel PH101®	0.0370	5.63
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.23
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0480	7.31
染色/着色剂	0.0010	0.15
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.5875	89.42
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.23
Avicel PH102®	0.0605	9.21
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>1.14</u>
总计	0.6570	100.00

5

实施例 14

制备两种含有 Avicel PH101®(内颗粒)和不同水平外颗粒的 Avicel PH200®(显示在以下表 XIV 和 XV 中)的制剂以观察它们对于片剂崩解时间的影响。

10

使用自动崩解仪器,表 XIV 中的制剂于 37 ± 0.5℃ 下、在 0.1 N HCl 中显示少于 7 分钟和在水中显示少于 9 分钟的平均崩解时间。该常规崩解仪器得到在酸中少于 8 分钟和在水中少于 13 分钟的平均崩解时间。

表 XIV

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	62.42
Avicel PH101®	0.0370	4.62
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.19
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0480	5.99
染色/着色剂	0.0010	0.12
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.5875	73.34
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.19
Avicel PH200®	0.2045	25.53
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>0.94</u>
总计	0.8010	100.00

实施例 15

5 使用自动崩解仪器,表 XV 中的制剂于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下、在 0.1 N HCl 中显示少于 4 分钟和在水中显示少于 7 分钟的平均崩解时间。该常规崩解仪器得到在酸中少于 5 分钟和在水中少于 9 分钟的平均崩解时间。

表 XV

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	69.35
Avicel PH101®	0.0370	5.13
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.21

聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0480	6.66
染色/着色剂	0.0010	0.14
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.5875	81.48
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.21
Avicel PH200®	0.1245	17.27
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>1.04</u>
总计	0.7210	100.00

实施例 16

含有来自内颗粒和外颗粒的赋形剂磷酸氢钙二水合物的钙源和 Explotab®(外颗粒)的制剂显示在表 XVI 中。

- 5 使用自动崩解仪器,表 XVI 中的制剂于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下、在 0.1 N HCl 中显示少于 6 分钟和在水中显示少于 9 分钟的平均崩解时间。该常规崩解仪器得到在酸中少于 5 分钟和在水中少于 12 分钟的平均崩解时间。

表 XVI

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	66.93
磷酸氢钙二水合物	0.0370	4.95
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.20
F、D 和 C Yellow#6	0.0010	0.13
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0480	6.43
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		

相 A	0.5875	78.65
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.20
羟基乙酸淀粉钠	0.0260	3.48
磷酸氢钙二水合物	0.1245	16.67
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>1.00</u>
总计	0.7470	100.00

实施例 17

5 含有来自内和外颗粒的赋形剂磷酸氢钙二水合物的钙源且含量比实施例 17 中的外颗粒 Explotab®高的制剂显示在以下表 XVII 中。

使用自动崩解仪器，表 XVII 中的制剂于 37 ± 0.5℃ 下、在 0.1 N HCl 中显示少于 9 分钟和在水中显示少于 14 分钟的平均崩解时间。该常规崩解仪器得到在酸中少于 6 分钟和在水中少于 12 分钟的平均崩解时间。

10 表 XVII

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	65.19
磷酸氢钙二水合物	0.0370	4.82
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.20
F、D 和 C Yellow#6	0.0010	0.13
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0480	6.26
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.6105	79.60
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.20

羟基乙酸淀粉钠	0.0230	3.00
磷酸氢钙二水合物	0.1245	16.23
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>0.97</u>
总计	0.7670	100.00

实施例 18

含有来自内和外颗粒的赋形剂磷酸氢钙二水合物的钙源和不同水平的外颗粒的 Explotab®与相似量的内颗粒的 Explotab®联合的制剂显示在以下表 XVIII 和 XIX(实施例 19)中。

- 5 使用自动崩解仪器, 表 XVIII 中的制剂于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下、在 0.1 N HCl 中显示少于 6 分钟和在水中显示低于 11 分钟的平均崩解时间。

表 XVIII

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	65.19
磷酸氢钙二水合物	0.0370	4.82
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.20
羟基乙酸淀粉钠	0.0230	3.00
F、D 和 C Yellow#6	0.0010	0.13
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0480	6.26
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.6105	79.60
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.20
羟基乙酸淀粉钠	0.0230	3.00
磷酸氢钙二水合物	0.1245	16.23
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>0.97</u>
总计	0.7670	100.00

实施例 19

使用自动崩解仪器,表 XIX 中的制剂于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下显示在 0.1 N HCl 中显示少于 9 分钟和在水中显示少于 14 分钟的平均崩解时间。

5 表 XIX

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	63.86
磷酸氢钙二水合物	0.0370	4.73
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.19
羟基乙酸淀粉钠	0.0230	2.94
F、D 和 C Yellow#6	0.0010	0.13
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0480	6.13
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.6105	77.97
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.19
羟基乙酸淀粉钠	0.0390	4.98
磷酸氢钙二水合物	0.1245	15.90
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>0.96</u>
总计	0.7830	100.00

实施例 20

含有来自内和外颗粒的赋形剂磷酸氢钙二水合物的钙源和外颗粒的 Explotab®的制剂显示在以下表 XX 和 XXI(实施例 21)中。

10 使用自动崩解仪器,表 XX 中的制剂于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下在 0.1 N HCl 中显示少于 5 分钟和在水中显示少于 13 分钟的平均崩解时间。

表 XX

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	66.89
磷酸氢钙二水合物	0.0370	4.95
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.20
F、D 和 C Yellow#6	0.0010	0.13
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0300	4.01
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.5695	76.19
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.20
羟基乙酸淀粉钠	0.0445	5.95
磷酸氢钙二水合物	0.1245	16.66
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>1.00</u>
总计	0.7475	100.00

实施例 21

5 使用常规崩解方法，表 XX 中的制剂于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下在 0.1 N HCl 中显示少于 7 分钟和在水中显示少于 9 分钟的平均崩解时间。

表 XXI

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	64.52
磷酸氢钙二水合物	0.0370	4.77
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.19

F、D 和 C Yellow#6	0.0010	0.13
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0480	6.19
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.5875	75.81
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.19
羟基乙酸淀粉钠	0.0235	3.03
磷酸氢钙二水合物	0.1550	20.00
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>0.97</u>
总计	0.7750	100.00

实施例 22

含有来自内和外颗粒的赋形剂无水磷酸钙的钙源与外颗粒的 Explotab® 的制剂在表 XXII 中得到指明。

- 5 使用常规崩解仪器, 表 XXII 中的制剂于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下在 0.1 N HCl 中显示少于 11 分钟和在水中显示少于 19 分钟的平均崩解时间。

表 XXII

可吞服的甲基纤维素片剂

配方成分	g/片	(% w/w)
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	66.93
无水磷酸钙	0.0370	4.95
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.20
F、D 和 C Yellow#6	0.0010	0.13
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0480	6.43
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.5875	78.65

十二烷基硫酸钠	0.0015	0.20
羟基乙酸淀粉钠	0.0260	3.48
无水磷酸钙	0.1245	0.67
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>1.00</u>
总计	0.7470	100.00

实施例 23

含有来自内和外颗粒的赋形剂正磷酸钙 WG®的钙源与外颗粒的 Explotab®的制剂在表 XXIII 中得到指明。

- 5 使用常规崩解仪器,表 XXIII 中的制剂于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下在 0.1 N HCl 中显示少于 13 分钟和在水中显示少于 24 分钟的平均崩解时间。

表 XXIII

可吞服的甲基纤维素片剂		
配方	g/片	(% w/w)
成分		
<u>相 A</u>		
Methocel A4M	0.5000	66.93
正磷酸钙 WG®	0.0370	4.95
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.20
F、D 和 C Yellow#6	0.0010	0.13
聚乙烯吡咯烷酮 29K/32	0.0480	6.43
去离子水	q.s.	q.s.
<u>相 B</u>		
相 A	0.5875	78.65
十二烷基硫酸钠	0.0015	0.20
羟基乙酸淀粉钠	0.0260	3.48
正磷酸钙 WG®	0.1245	16.67
硬脂酸镁	<u>0.0075</u>	<u>1.00</u>

总计	0.7470	100.00
----	--------	--------

所有的出版物(包括但不限于在该说明书中引用的专利和专利申请)均通过引用结合到本文中，如同通过引用全部结合到本文中的具体并单独指定的每一个单独的出版物一样。

5 以上描述充分公开了包括其优选的实施方案的本发明。在此具体公开的这些实施方案的修改和改进处于以下权利要求的范围之内。无须作进一步的阐明，确信本领域技术人员能够根据先前的描述将本发明应用到其最大程度。因此，在此的这些实施例将仅作为说明性的，而不以任何方式限制本发明的范围。其中所权利要求了

10 的专利或特权的本发明的实施方案定义如下。