



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03825324.0

[43] 公开日 2005 年 11 月 23 日

[11] 公开号 CN 1700907A

[22] 申请日 2003.3.21 [21] 申请号 03825324.0

[30] 优先权

[32] 2002.9.28 [33] US [31] PCT/US02/31129

[32] 2002.9.28 [33] US [31] PCT/US02/31117

[32] 2002.9.28 [33] US [31] PCT/US02/31062

[32] 2002.9.28 [33] US [31] PCT/US02/31024

[32] 2002.9.28 [33] US [31] PCT/US02/31163

[86] 国际申请 PCT/US2003/008894 2003.3.21

[87] 国际公布 WO2004/028508 英 2004.4.8

[85] 进入国家阶段日期 2005.5.23

[71] 申请人 麦克内尔 - PPC 股份有限公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 H·S·斯沃登 G·P·麦克纳利

D·怀恩

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

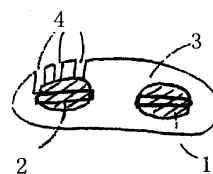
代理人 陈剑华

权利要求书 4 页 说明书 36 页 附图 6 页

[54] 发明名称 具有两个核和一个开口的改进释放剂型

[57] 摘要

提供了一种改进释放剂型，它包含至少一种活性成分和至少两个被壳包围的核。所述壳包含至少一个开口，并提供了在所述剂型与液体介质接触时活性成分的改进释放。至少一个核远离开口。在优选的实施方式中，所述剂型具有脉冲的释放分布图。



A



B

1. 一种剂型，它包含至少一种活性成分、第一核和第二核，所述第一核和第二核被壳包围，其中，所述壳包含一个或多个开口，并且提供在所述剂型与液体介质接触时至少一种活性成分的改进释放，所述第一核或第二核中的至少一个远离所述开口。

2. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述壳包含许多开口，并且所述第二核远离所有开口。

3. 如权利要求 2 所述的剂型，其特征在于，所述所有开口仅接近所述第一核。

10 4. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述开口与所述第一核接触。

5. 如权利要求 2 所述的剂型，其特征在于，所述所有开口仅与所述第一核接触。

6. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述壳包含释放改进的可模塑赋形剂。

15 7. 如权利要求 6 所述的剂型，其特征在于，所述释放改进的可模塑赋形剂选自可溶胀侵蚀的亲水材料，pH 依赖性聚合物、成孔剂、非溶性可食用材料、以及它们的组合。

8. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述壳包含选自聚乙二醇、聚环氧乙烷、以及它们的组合的热可逆载体。

20 9. 如权利要求 6 所述的剂型，其特征在于，所述释放改进赋形剂选自虫胶、羟丙基甲基纤维素、聚环氧乙烷、B 型甲基丙烯酸铵共聚物、以及它们的组合。

10. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述壳包含成膜剂，所述成膜剂选自醋酸纤维素、B 型甲基丙烯酸铵共聚物、虫胶、羟丙基甲基纤维素、以及它们的组合。

25 11. 如权利要求 7 所述的剂型，其特征在于，所述可溶胀侵蚀的亲水材料选自交联的聚乙烯基吡咯烷酮、交联的琼脂、交联的羧甲基纤维素钠、以及它们的组合。

12. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述壳包含增塑剂。

13. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述壳包含成孔剂。

14. 如权利要求 1 所述的剂型, 其特征在于, 所述至少一个核包含活性成分。
15. 如权利要求 1 所述的剂型, 其特征在于, 所述至少一个核包含两个或多个层。
16. 如权利要求 1 所述的剂型, 其特征在于, 所述第一或第二核中的至少一个包含压制片剂。
17. 如权利要求 1 所述的剂型, 其特征在于, 所述第一或第二核中的至少一个包含多层片剂。
18. 如权利要求 1 所述的剂型, 其特征在于, 所述第一或第二核中的至少一个包含含有一种或多种活性成分的微粒。
19. 如权利要求 18 所述的剂型, 其特征在于, 至少一部分所述微粒包含能在所述微粒与液体介质接触时提供所述活性成分的改进释放的包衣。
20. 如权利要求 1 所述的剂型, 其特征在于, 所述第一核和第二核具有相同的组成。
21. 如权利要求 1 所述的剂型, 其特征在于, 所述第一核和第二核具有相同的物理尺寸。
22. 如权利要求 1 所述的剂型, 其特征在于, 所述第一核和第二核包含不同的活性成分。
23. 如权利要求 1 所述的剂型, 其特征在于, 所述第一核和第二核具有不同的组成。
24. 如权利要求 1 所述的剂型, 其特征在于, 所述第一核和第二核具有不同的物理尺寸。
25. 如权利要求 1 所述的剂型, 其特征在于, 所述壳基本上不含直径为 0.5-50 微米的孔。
26. 如权利要求 1 所述的剂型, 其特征在于, 所述壳包含活性成分。
27. 如权利要求 1 所述的剂型, 其特征在于, 所述第一核包含在所述剂型与液体介质接触时立即从剂型中释放的活性成分。
28. 如权利要求 1 所述的剂型, 其特征在于, 所述壳提供包含在所述第二核中的至少一种活性成分的延迟的、持续的、拖延的、延长的或阻滞的释放。
29. 如权利要求 1 所述的剂型, 其特征在于, 在所述剂型与液体介质接触时, 所述开口提供包含在所述第一核中的至少一种活性成分的立即释放, 并且所述壳

提供包含在所述第二核中的至少一种活性成分的延迟释放。

30. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述剂型提供在所述剂型与液体介质接触时至少一种活性成分的延迟释放。

31. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述剂型提供在所述剂型与液体介质接触时至少一种活性成分的立即释放。

32. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述剂型提供在所述剂型与液体介质接触时至少一种活性成分从第一核中立即释放，然后是一段延迟时间，接着是至少一种活性成分从第二核中释放。

33. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述第一核和第二核各自包含活性成分，所述活性成分具有基本上各不相同的释放分布图。

34. 如权利要求 32 所述的剂型，其特征在于，所述第一核中的活性成分具有立即释放分布图，所述第二核中的活性成分具有改进释放分布图。

35. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，它还包含覆盖至少一部分所述壳的外包衣。

36. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述壳包含第一壳部分和第二壳部分。

37. 如权利要求 36 所述的剂型，其特征在于，所述第一壳部分和第二壳部分具有不同的组成。

38. 如权利要求 36 所述的剂型，其特征在于，各个核包含上表面和下表面，所述第一壳部分与各个核的上表面接触，所述第二壳部分与各个核的下表面接触。

39. 如权利要求 36 所述的剂型，其特征在于，所述第一壳部分与所述第一核接触，所述第二壳部分与第二核接触。

40. 如权利要求 36 所述的剂型，其特征在于，所述第一壳部分包含一个或多个开口，所述第二壳部分基本上不含开口。

41. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述第一核和第二核由所述壳的内壁隔开。

42. 如权利要求 41 所述的剂型，其特征在于，所述内壁的厚度约为所述第一核或第二核中至少一个的厚度的约 10-200%。

43. 如权利要求 2 所述的剂型，其特征在于，所述开口仅部分地延伸通过所

述壳。

44. 一种剂型，它包含含有药物有效剂量的第一活性成分的第一核，以及含有药物有效剂量的第二活性成分的第二核，所述第一核和第二核各自被壳包围，其中，所述壳包含许多开口，并提供在所述剂型与液体介质接触时所述第二活性成分的改进释放，所述第二核位于远离所有开口的位置，并且所有开口仅仅接近所述第一核。

45. 如权利要求 44 所述的剂型，其特征在于，所述第一活性成分选自对乙酰氨基酚、乙酰水杨酸、布洛芬、萘普生、酮洛芬、氟比洛芬、双氯芬酸、环苯扎林、美洛昔康、罗非考昔、塞来考昔、及其药学可接受的盐、酯、异构体、以及它们的混合物。

- 10 46. 如权利要求 45 所述的剂型，其特征在于，所述第一活性成分和第二活性成分都选自布洛芬、及其药学可接受的盐、酯、异构体、以及它们的混合物。

47. 如权利要求 45 所述的剂型，其特征在于，所述第一活性成分选自布洛芬、及其药学可接受的盐、酯、异构体、以及它们的混合物，所述第二活性成分选自对乙酰氨基酚、及其药学可接受的盐、酯、异构体、以及它们的混合物。

具有两个核和一个开口的改进释放剂型

5 相关申请的交叉引用

本申请是 2002 年 9 月 28 日提交的 PCT 申请 PCT/US02/31129、2002 年 9 月 28 日提交的 PCT/US02/31117、2002 年 9 月 28 日提交的 PCT/US02/31062、2002 年 9 月 28 日提交的 PCT/US02/31024 和 2002 年 9 月 28 日提交的 PCT/US02/31163 的部分继续申请,上述各申请是 2001 年 9 月 28 日提交的 USSN 09/966,939、2001 年 9 月 28 日提交的 USSN 09/966,509、2001 年 9 月 28 日提交的 USSN 09/966,497、2001 年 9 月 28 日提交的 USSN 09/967,414 和 2001 年 9 月 28 日提交的 USSN09/966,450 的部分继续申请,所有上述申请的内容纳入本文作为参考。

15 技术领域

本发明涉及剂型,所述剂型提供了其中含有的活性成分的改进释放。所述剂型包含两个或多个被具有一个或多个开口的壳包围的核。所述开口远离至少一个核。较佳地,所述开口接近至少一个核,而远离至少另一个核。

20 背景技术

改进释放药物剂型长久以来一直用于优化给药并提高患者的顺应性,尤其是通过减少患者每日必须摄入的药物的剂数。在某些情况下,剂型还最好以不同的速率或在不同的时间释放超过一种药物。改进释放剂型应是理想地可适用的,从而使得释放速率和分布图(profile)能适应生理和计时治疗的要求。由于药物的治疗效果的产生和持续时间各不相同,就像它们的吸收、分布、代谢和清除一样,通常最好以不同的方式改变不同药物的释放,或者使第一剂药物(活性成分)立即从剂型中释放,而第二剂相同或不同的药物以改进的,例如,延迟的、脉冲的、重复作用的、受控的、持续的、拖延的、延长的或阻滞的方式释放。

剂型（或者给药体系）能以受控的速率（例如，持续的、拖延的、延长的或阻滞的释放）释放药物的熟知的机理包括，扩散、侵蚀和渗透。通常的做法是使用上述机理的组合来设计剂型，以得到具体活性成分的特别理想的释放分布图。本领域技术人员容易认识到，提供多个隔室（例如，多个核部分和/或多个壳部分）的剂型结构，在其提供用来控制一个或多个活性成分释放的许多不同的机制的灵活性方面特别有利。

改进释放剂型的一个重要目的是提供所需的药物的血液浓度对时间（药代动力学，或者称作 PK）的分布图。根本上，药物的 PK 分布图是由药物被吸收入血液中的速率，以及药物从血液中消除的速率所控制的。为了被吸收入血液（循环系统）中，药物必须首先溶解在胃肠（g.i.）流体中。对于那些在胃肠流体中的溶解是药物吸收的速率限制步骤的较快吸收的药物来说，控制溶解（即，药物从剂型中释放）速率就可使药剂师控制吸收入患者的循环系统中的药物的速率。在其它的影响因素中，所需的 PK 分布图的类型，以及相应的溶解类型或所需的释放分布图，取决于具体的活性成分和治疗的生理条件。

一种特别理想的 PK 分布图是通过这样一种剂型来实现的：它提供延迟释放的溶解分布图，其中，在例如被患者摄入后所述剂型与液体介质接触之后，来自该剂型的一种或多种药剂的释放延迟了预定的时间。延迟期（“滞后时间”）过后可以是所述活性成分的立即释放（“延迟爆发”），或者也可以是所述活性成分的持续（拖延的、延长的或阻滞的）释放（“延迟，然后持续”）。例如，美国专利 No. 5,464,633 公开了延迟释放剂型，其中，外包衣层通过压制包衣工艺来施加。包衣的含量为核的 105-140 重量%，用以产生具有所需的时间延迟分布图的产品。

一种特别理想的延迟释放 PK 分布图的类型得自“脉冲”释放分布图，其中，例如，释放第一剂的第一药物，然后是一个延迟期（“滞后时间”），在此期间基本上没有第一药物从药剂中释放出来，接着是后一剂的相同药物的立即或持续释放。在一个特别理想类型的脉冲给药体系中，第一剂在剂型与液体介质接触后基本上立即释放。在另一个特别理想类型的脉冲给药体系中，延迟期大致等于治疗浓度的第一剂保持在血液中的时间。脉冲给药体系特别适用于药物的连续释放不理想的用途。其例子是显示首先通过肝脏来代谢的药物，引

起生物耐受性的药物，即，治疗效果随着药物在作用位点的持续存在而降低的药物，以及功效受身体功能或疾病的昼夜节律影响的药物。一种典型的脉冲剂型类型含有在外包衣或壳中第一剂药物，而后续的药剂包含在内包衣的下层，或者中心核中。例如，PCT 公报 WO 99/62496 公开了一种剂型，它包含立即释放的药剂，该药剂包含在施加在渗透剂型的半透膜表面上的外包衣中。美国专利 4,857,330 和 4,801,461 公开了这样的剂型，它们包含包围半透壁（它又包围含有第二药剂的内隔室）的外部药物包衣，并包含用于连接药剂的内部与外部使用环境的出口配置。这些剂型设计为立即从外部包衣中释放药物，然后是较短的延迟期，接着是药物从内隔室中持续释放。

10 例如，美国专利 No. 4,576,604 公开了一种渗透配置（剂型），它包含被其中具有通道的壁（包衣）包围的药物隔室。该壁可包含立即释放药剂，所述内部药物隔室可包含持续释放药剂。美国专利 No. 4,449,983 公开了另一种渗透配置，它包含两种分隔放置的药物，它们由所述配置分开给药。该配置包含两个隔室，每一药物一个隔室，由分隔物隔开。各个隔室具有与配置外部连通的孔。美国专利 No. 15 5,738,874 公开了能以不同释放速率释放一种或多种药物的 3 层药物压制片剂，其中，立即释放活性成分剂可包含在压制的包衣层中，在一个实施方式中，外部的压制包衣层可通过侵蚀机制起作用，以延迟核中含有的第二剂活性成分释放。上述这些体系受可加入外部包衣或壳中的药物量的限制，而可加入外部包衣或壳中的药物量又受外部包衣或壳的可达到的厚度的限制。

20 另一种脉冲给药体系类型例举在美国专利 No. 4,865,849 中，该专利描述了能在相继的时间释放活性物质的片剂，该片剂包含含有一部分活性物质的第一层，插在第一层与含有剩余部分的活性物质的第三层之间的水溶解性或水胶凝性阻挡层，并且所述阻挡层和第三层设置在不可溶的、不可渗透的壳中。该壳可通过各种方法，例如喷涂、压制或浸渍来施加，或者片剂部分可插入预先形成的壳中。呈叠层结构的 25 的多层压制片剂必然需要不可渗透的部分包衣（壳），以得到脉冲释放分布图。这些体系的缺点是非常复杂，并且装配包含多种不同组分的多个分开隔室的成本高。

先前已设计了具有多个核装在单个壳中的剂型，以使之能灵活地用于定剂量给药法。例如，PCT 公报 WO 00/18447 描述了适用于含有至少两个不同的药物剂量包的口服复合给药体系，所述药物剂量包在相互比较以及与整个复合给药单元相比

时，显示出活性剂相同的溶解分布图，并且基本上被使所述复合给药体系分成各个药物剂量包有划痕的压制包衣包围。在该例中，两个立即释放隔室被有划痕的延长释放隔室包围。活性成分可仅仅包含在延长释放隔室中，或者还包含在两个立即释放隔室中。该例中的复合给药体系通过压制包衣延长释放隔室以基本上包围立即释放隔室来制备。

本文中描述了用来提供活性成分的改进释放的改进剂型。该剂型包含至少一种活性成分以及至少两个被壳包围的核，其中，所述壳包含一个或多个远离一个核的开口。较佳地，所述开口接近至少一个核或与之连接，但是远离至少另一个核。用这一方式，至少一个核通过开口与剂型外部连通，而其中至少另一个核不与剂型外部连通。在与液体介质接触时，可存在于一个或多个核中、壳中、或者它们的部分或组合中的活性成分以改进的方式从剂型中释放出来。

发明内容

本发明提供了一种剂型，它包含至少一种活性成分、第一核和第二核，所述第一核和第二核被壳包围，其中，所述壳包含一个或多个开口，并且提供了在所述剂型与液体介质接触时至少一种活性成分的改进释放，所述第一核或第二核中的至少一个远离所述开口。

本发明还提供了一种剂型，它包含含有药物有效剂量的第一活性成分的第一核，以及含有药物有效剂量的第二活性成分的第二核，所述第一核和第二核各自被壳包围，其中，所述壳包含许多开口，并提供了在所述剂型与液体介质接触时所述第二活性成分的改进释放，所述第二核位于远离所有开口的位置，并且所有开口仅仅接近所述第一核。

附图说明

图 1A 和 1B 描述了本发明的剂型。

图 2A、2B 和 2C 描述了本发明的另一种剂型。

图 3A、3B 和 3C 描述了本发明的另一种剂型。

图 4A、4B 和 4C 描述了本发明的另一种剂型。

图 5A、5B 和 5C 描述了本发明的另一种剂型。

图6示出了本发明的各种开口。

具体实施方式

本文中使用的术语“剂型”适用于设计用来包含具体预定量（剂量）的特定组分，例如下述定义的活性成分的任何固体、半固体或液体组合物。合适的剂型可以是给药体系，包括口服给药、含服给药、直肠给药、局部或粘膜给药、或者皮下植入，或者其它植入药物给药体系；或者给予矿物质、维生素和其它营养物质、口腔护理剂、矫味剂等组合物。较佳地，本发明的剂型可考虑是固体，但是它们可以包含液体或半固体成分。在特别优选的实施方式中，该剂型是用来将药物活性成分输送到人胃肠道中的口服体系。

用于本发明的合适的活性成分包括，例如药物、矿物质、维生素或其它营养物质、口腔护理剂、矫味剂、以及它们的混合物。合适的药物包括镇痛药、消炎药、抗关节炎药、麻醉药、抗组胺药、镇咳药、抗生素、抗感染药、抗病毒药、抗凝剂、抗抑郁药、抗糖尿病药、止吐药、消胀药、抗真菌药、解痉药、食欲抑制剂、支气管扩张药、心血管制剂、中枢神经系统制剂、中枢神经系统兴奋剂、减轻充血剂、口服避孕药、利尿药、祛痰药、胃肠道制剂、偏头痛制剂、晕动病产品、粘液溶解药、肌肉松弛剂、骨质疏松症制剂、聚二甲基硅氧烷、呼吸制剂、助睡制剂、尿道制剂、以及它们的混合物。

合适的口腔护理制剂包括呼吸清新剂、牙齿增白剂、抗微生物剂、牙齿矿化剂、龋齿抑制剂、局部麻醉剂、粘膜保护剂等。

合适的矫味剂包括薄荷醇、薄荷、薄荷香料、水果香料、巧克力、香草、泡泡糖香料、咖啡香料、利口酒香料、以及它们的组合等。

合适的胃肠道制剂的例子包括抗酸药如碳酸钙、氢氧化镁、氧化镁、碳酸镁、氢氧化铝、碳酸氢钠、碳酸二羟基铝钠；刺激性轻泻药如吡沙可啶、波希鼠李皮、丹蒽醌、番泻叶、酚酞、芦荟、蓖麻油、蓖麻油酸和去氢胆酸、以及它们的混合物； H_2 受体拮抗剂如法莫替丁、雷尼替丁、西米替丁、尼扎替丁；质子泵抑制剂如奥美拉唑或兰索拉唑；胃肠道细胞保护剂如硫糖铝和米索前列醇；胃肠道促动药如普卢卡比利，针对幽门螺杆菌的抗生素如克拉霉素、阿莫西林、四环素和甲硝唑；止泻药如地芬诺酯和洛哌丁胺；格隆溴铵；止吐药如

昂丹司琼；镇痛药如美沙拉明。

在本发明的一个实施方式中，活性成分可选自吡沙可啶、法莫替丁、雷尼替丁、西米替丁、普卢卡比利、地芬诺酯、洛哌丁胺、乳糖酶、美沙拉明、铋、抗酸药、及其药学可接受的盐、酯、异构体、以及它们的混合物。

- 5 在另一个实施方式中，活性成分可选自镇痛药、消炎剂和解热药，例如非甾体类消炎药（NSAID），包括丙酸衍生物，如布洛芬、萘普生、酮洛芬等；醋酸衍生物，如吲哚美辛、双氯芬酸、舒林酸、托美汀等；芬那酸衍生物，如甲芬那酸，甲氯灭酸、氟芬那酸等等；联苯基羧酸衍生物，如二氟尼柳、氟苯柳等；以及昔康类制剂，如吡罗昔康、舒多昔康、伊索昔康、美洛昔康等。在
- 10 一个具体的实施方式中，活性成分选自丙酸衍生物 NSAID，例如布洛芬、萘普生、氟比洛芬、芬布芬、非诺洛芬、吲哚洛芬、酮洛芬、氟洛芬、吡洛芬、卡洛芬、奥沙普嗪、普拉洛芬、舒洛芬、及其药学可接受的盐、衍生物、以及它们的组合物。在本发明的另一个具体的实施方式中，活性成分可选自对乙酰氨基酚、乙酰水杨酸、布洛芬、萘普生、酮洛芬、氟比洛芬、双氯芬酸、环苯
- 15 扎林、美洛昔康、罗非考昔、塞来考昔、及其药学可接受的盐、酯、异构体、以及它们的混合物。

- 在本发明的另一个实施方式中，活性成分可选自上呼吸道剂，例如伪麻黄碱、苯丙醇胺、氯苯那敏、右美沙芬、苯海拉明、艾司咪唑、特非那定、弗克芬德、氯雷他定、地氯雷他定、西替利嗪、它们的混合物、及其药学可接受的
- 20 盐、酯、异构体、以及它们的混合物。

合适的聚二甲基硅氧烷的例子，它包括但不限于二甲硅油和西甲硅油，是美国专利 4,906,478、5,275,822 和 6,103,260 中公开的那些，上述各个文件的内容纳入本文中作为参考。本文中使用的术语“西甲硅油”指的是聚二甲基硅氧烷的大类，包括但不限于西甲硅油和二甲硅油。

- 25 所述活性成分以治疗有效量存在于所述剂型中，治疗有效量是口服时产生所需的治疗响应的量，可由本领域技术人员容易确定。如本领域所知，在确定该量时，必须要考虑施用的具体活性成分、该活性成分的生物利用度特性、定剂量给药法、患者的年龄和体重、以及其它因素。通常，所述剂型包含至少约 1 重量%，例如所述剂型包含至少约 5 重量%，如至少约 20 重量%的一种或多

种活性成分的混合物。在一个实施方式中，核包含总共至少约 25 重量%（以核的重量计）的一种或多种活性成分。

存在于该剂型中的活性成分可以是任何形式。例如，活性成分可以分子水平分散，例如融化或溶解在剂型内，或者可以呈微粒的形式，该微粒也可包衣或不包衣。如果活性成分呈微粒的形式，微粒（包衣的或不包衣的）的平均粒度通常约为 1-2000 微米。在一个实施方式中，所述微粒是平均粒度约为 1-300 微米的晶体。在另一个实施方式中，所述微粒是平均粒度约为 50-2000 微米，例如约为 50-1000 微米，约为 100-800 微米的细粒或丸。在某些实施方式中，一种或多种活性成分呈微粒的形式，所述活性成分微粒包含在所述剂型的一个或多个核中。

各个核可以呈任何固体形式。本文中使用的“核”是指这样一种材料，它至少部分地被另一种材料包封或包围。较佳地，核是自包含的单一物体，如片剂或胶囊。通常，核包含固体，例如，核可以是压制或模塑的片剂、硬或软胶囊、栓剂、或者糖膏剂形式如锭剂、牛轧糖、焦糖、方旦糖或脂肪系的组合物。在某些其它实施方式中，核或其一部分可以在最终的剂型中呈半固体或液体的形式。例如，核可以包含充液体的胶囊、或者半固体方旦糖材料。在核包含可流动的成分，如许多细粒或微粒，或者液体的实施方式中，所述核宜另外包含包封成分如胶囊壳，或者包衣，用来容纳可流动材料。在核包含包封成分的某些具体实施方式中，本发明的壳或壳部分与核的包封成分直接接触，该核的包封成分将壳与核的可流动的成分隔开。

所述剂型包含至少两个核，即，第一核和第二核。所述剂型可包含超过两个的核。所述核可具有相同或不同的组成，包含相同或不同的活性成分、赋形剂（可用来赋予药剂核所需的物理性能的非活性成分）等。一个或多个核可基本上不含活性成分。所述核甚至可包含各不相容的组分。

各个核完全被壳所包围，或者包埋在壳中。壳的一部分（在本文中称为“内壁”）将第一核和第二核隔开。第一核与第二核之间的距离，即，内壁的厚度，可根据剂型的所需的释放特性，或者有关生产方法的实际考虑来改变。在一些实施方式中，剂型中第一核与第二核之间的距离，即，内壁的厚度，约为与远离开口的核接近的壳的厚度。例如，内壁厚度可以是核厚度的约 10-200%。

各个核可具有各种不同的形状中的一种。各个核可具有与其它核相同或不同的物理尺寸、形状等。例如，所述第一核和第二核可具有不同的直径或厚度。例如，核的形状可以是多面体，如立方体、角锥体、棱柱体等；或者可以具有有一些非平面的空间构形的几何形状，如圆锥体、截锥体、圆柱体、球体、圆环等。

5 在某些实施方式中，核具有一个或多个主表面。例如，在核是压制片剂的实施方式中，核表面通常具有相对的上表面和下表面，它们是通过压制机中上下冲压面接触形成的。在所述实施方式中，核表面通常还包含位于上表面与下表面之间的“腹带”，它是通过与压制机中的模壁接触形成的。核也可以包含多层片剂。

10 在一个实施方式中，至少一个核是硬度约为 $2\text{-}30\text{kp/cm}^2$ ，例如约为 $6\text{-}25\text{kp/cm}^2$ 的压制片剂。“硬度”是本领域中用来描述核或包衣的固体剂型的直径断裂强度的术语，由常规的药物硬度测试装置，如 *Scheleuniger* 硬度测试仪来测定。为了比较不同尺寸片剂的值，必须对断裂面积的断裂强度标准化。以 kp/cm^2 表示该标准化的值，在本领域中有时称为片剂拉伸强度。对片剂硬度测试的一般论述可在
15 *Leiberman* 等的“药物剂型-片剂”（第2版第2卷，*Marcel Dekker* 公司，1990年，第213-217，327-329页）中找到。在另一个实施方式中，剂型中所有的核包含硬度约为 $2\text{-}30\text{kp/cm}^2$ ，例如约为 $6\text{-}25\text{kp/cm}^2$ 的压制片剂。

所述第一核和第二核可以是并排设置的。例如，在核是压制片剂的核的情况下，它们的腹带与内壁相邻并与之接触。参见例如图 1A，该图是本发明的包含两个并排的核（该核是压制片剂）剂型的截面图。或者，所述核可设置为一个核位于另一个核的顶上，使得它们的上表面或下表面与内壁相邻并与之接触。参见例如图
20 5A，该图是本发明的包含“上和下”核的另一剂型的截面图。壳的厚度可在围绕所述剂型的各个部位上改变。例如，在所述核具有各不相同的尺寸的实施方式中，结果，所述壳的围绕一个核的厚度可以小于围绕另一个核的厚度。在一个或多个核
25 具有与围绕壳表面的形状不同的形状的实施方式中，围绕核的某些部分的壳的厚度与围绕某些其它部分的壳的厚度不同。在壳包含超过一个部分的实施方式中，所述壳部分可在相应的部位上具有各不相同的厚度。在核不对称地设置在剂型中的实施方式中，壳的厚度会因此而改变。这可用于调节活性成分从两个核中释放的相对的开始或速率。例如，包含在较小的核中的活性成分可在活性成分从较大的核中的释

放开始后释放，因为围绕较大的核的壳较薄。在另一个例子中，包含在第一、细长的核中的活性成分要比来自第二、更对称成形的核的活性成分更早开始释放，因为接近第一核的细长部分的壳较薄。

可采用的例举的核的形状包括由“Elizabeth 公司片剂设计培训手册”

5 (The Elizabeth Companies Tablet Design Training Manual) (Elizabeth Carbide Die 公司，第 7 页 (McKeesport, Pa.))(在本文中引用作为参考) 描述的压制工具形状形成的片剂形状，具体如下（片剂形状与压制工具的形状正好相反）：

1. 浅凹面
2. 标准凹面
- 10 3. 深凹面
4. 极深凹面
5. 改进的球凹面
6. 标准凹面平分
7. 标准凹面双平分
- 15 8. 标准凹面欧洲平分
9. 标准凹面部分平分
10. 双半径
11. 斜面和凹面
12. 平面
- 20 13. 平面对斜边(F.F.B.E.)
14. F.F.B.E. 平分
15. F.F.B.E. 双平分
16. 环形
17. 浅凹
- 25 18. 椭圆
19. 卵形
20. 胶囊状
21. 长方形
22. 正方形
- 30 23. 三角形

	24.六边形
	25.五边形
	26.八边形
	27.菱形
5	28.箭头形
	29.子弹形
	30.浅凹面
	31.标准凹面
	32.深凹面
10	33.极深凹面
	34.改进的球凹面
	35.标准凹面平分
	36.标准凹面双平分
	37.标准凹面欧洲平分
15	38.标准凹面部分平分
	39.双半径
	40.斜面和凹面
	41.平面
	42.平面对斜边(F.F.B.E.)
20	43.F.F.B.E. 平分
	44.F.F.B.E. 双平分
	45.环形
	46.浅凹
	47.椭圆
25	48.卵形
	49.胶囊状
	50.长方形
	51.正方形
	52.三角形
30	53.六边形
	54.五边形

- 55.八边形
- 56.菱形
- 57.箭头形
- 58.子弹形
- 5 59.筒形
- 60.半月形
- 61.盾形
- 62.心形
- 63.杏仁形
- 10 64.家用盘形
- 65.平行四边形
- 66.梯形
- 67.数字 8/杠铃形
- 68.蝶形领结形
- 15 69.不等边三角形

所述核可通过任何适宜的方法，包括例如压制或模塑来制备，取决于制造它们的方法，通常包含活性成分和各种赋形剂。所述核可由相同或不同的方法来制备。例如，第一核可通过压制来制备，第二核可通过模塑来制备，或者两个核都可通过压制来制备。

- 20 在一个或多个核，或者它们的部分通过压制方法制备的实施方式中，合适的赋形剂包括本领域已知的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂等。在核通过压制方法制备，并且对其中包含的活性成分另外给予改进释放的实施方式中，该核宜进一步包含释放改进的可压制的赋形剂。

- 25 用于通过压制方法制备核或核部分的合适的填充剂包括：可压制水溶性碳水化合物，例如糖，包括葡萄糖、蔗糖、麦芽糖和乳糖；糖醇类，包括甘露醇、山梨醇、麦芽糖醇、木糖醇；淀粉水解物，包括糊精和麦芽糖糊精等；非水溶性塑性变形材料，例如微晶纤维素或其它纤维素衍生物；非水溶性脆性破裂材料，如磷酸氢钙、磷酸三钙等、以及它们的混合物。

- 30 用于通过压制方法制备核或核部分的合适的粘合剂包括：干粘合剂，如聚乙烯基吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素等；湿粘合剂，如水溶性聚合物，包括水

胶体如金合欢胶、藻酸盐、琼脂、瓜尔胶、角豆胶、角叉菜胶、羧甲基纤维素、他拉胶、阿拉伯胶、黄芪胶、果胶、黄原胶、结冷胶、明胶、麦芽糖糊精、半乳甘露聚糖、石脐素（pusstulan）、昆布糖、硬葡聚糖、菊粉、whelan、鼠李聚糖、zooglan、methylan、壳多糖、环糊精、脱乙酰壳多糖、聚乙烯基吡咯烷酮、纤维素、蔗糖、淀粉等；以及它们的衍生物和混合物。

用于通过压制方法制备核或核部分的合适的崩解剂包括羟基乙酸淀粉钠、交联的聚乙烯基吡咯烷酮、交联的羧甲基纤维素、淀粉、微晶纤维素等。

用于通过压制方法制备核或核部分的合适的润滑剂包括长链脂肪酸和它们的盐，如硬脂酸镁和硬脂酸、滑石、甘油酯和蜡。

10 用于通过压制方法制备核或核部分的合适的助流剂包括胶体二氧化硅等。

用于通过压制方法制备核或核部分的合适的释放改进的赋形剂包括可溶胀侵蚀的亲水材料、非水溶性可食用材料、pH 依赖性聚合物等。

用于通过压制方法制备核或核部分的释放改进的赋形剂所用的合适的可溶胀侵蚀的亲水材料包括：水溶胀性纤维素衍生物、聚亚烷基二醇、热塑性聚环氧烷、丙烯酸类聚合物、水胶体、粘土、糊化淀粉和溶胀交联的聚合物、及它们的衍生物、共聚物、以及它们的组合。合适的水溶胀性纤维素衍生物的例子包括羧甲基纤维素钠、交联的羟丙基纤维素、羟丙基纤维素（HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羟基异丙基纤维素、羟丁基纤维素、羟苯基纤维素、羟乙基纤维素（HEC）、羟戊基纤维素、羟丙基乙基纤维素、羟丙基丁基纤维素、羟丙基乙基纤维素。合适的聚亚烷基二醇的例子包括：聚乙二醇。合适的热塑性聚环氧烷的例子包括聚环氧乙烷。合适的丙烯酸类聚合物的例子包括：甲基丙烯酸钾二乙烯基苯共聚物、聚甲基丙烯酸甲酯、CARBOPOL（高分子量交联的丙烯酸均聚物和共聚物）等。合适的水胶体的例子包括藻酸盐、琼脂、瓜尔胶、角豆胶、kappa 角叉菜胶、iota 角叉菜胶、他拉胶、阿拉伯胶、黄芪胶、果胶、黄原胶、结冷胶、麦芽糖糊精、半乳甘露聚糖、石脐素、昆布糖、硬葡聚糖、阿拉伯胶、菊粉、果胶、明胶、whelan、鼠李聚糖、zooglan、methylan、壳多糖、环糊精、脱乙酰壳多糖。合适的粘土的例子包括蒙脱石，如膨润土、高岭土和 laponite；三硅酸镁、硅酸铝镁等，以及它们的衍生物和混合物。合适的糊化淀粉的例子包括酸水解的淀粉，溶胀淀粉如羟基乙酸淀粉钠、以及它

15

20

25

们的衍生物。合适的溶胀交联的聚合物的例子包括交联的聚乙烯基吡咯烷酮、交联的琼脂和交联的羧甲基纤维素钠。

- 用于通过压制方法制备核或核部分的释放改进的赋形剂所用的合适的非水溶性可食用材料包括：非水溶性聚合物和低熔点疏水材料。合适的非水溶性聚合物的例子包括：乙基纤维素、聚乙烯醇、聚醋酸乙烯酯、聚己内酯、醋酸纤维素及其衍生物、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、丙烯酸共聚物等、以及它们的衍生物、共聚物、及其组合。合适的低熔点疏水材料包括脂肪、脂肪酸酯、磷脂和蜡。合适的脂肪的例子包括氢化的植物油如可可脂、氢化的棕榈仁油、氢化的棉籽油、氢化的向日葵油和氢化的大豆油；以及游离脂肪酸和它们的盐。
- 5 合适的脂肪酸酯的例子包括蔗糖脂肪酸酯、单甘油酯、双甘油酯、三甘油酯、山萘酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、三月桂酸甘油酯、肉豆蔻酸甘油酯、Glyco Wax-932、十二烷酰聚乙二醇-32 甘油酯和硬脂酰聚乙二醇-32 甘油酯。合适的磷脂的例子包括磷脂酰（phosphatidyl）胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇和磷脂酸。合适的蜡的例子包括巴西棕榈蜡、
- 10 鲸蜡、蜂蜡、小烛树蜡、虫胶蜡、微晶蜡和石蜡；含脂肪的混合物如巧克力等。

- 用于通过压制方法制备核或核部分的释放改进的赋形剂所用的合适的 pH 依赖性聚合物包括：肠溶纤维素衍生物，例如邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素；天然树脂，例如虫胶和玉米醇溶蛋白；肠溶醋酸衍生物，例如聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、乙醛乙酸二甲基纤维素；以及肠溶丙烯酸酯衍生物，例如聚甲基丙烯酸酯系聚合物如 Rohm Pharma GmbH 公司以商品名 EUDRAGIT S 出售的聚（甲基丙烯酸，甲基丙烯酸甲酯）1:2，和 Rohm Pharma GmbH 公司以商品名 EUDRAGIT L 出售的聚（甲基丙烯酸；甲基丙烯酸甲酯）1:1 等，以及它们的衍生物、盐、共聚物，及其组合。
- 20

- 25 用于通过压制方法制备核或核部分的合适的药学可接受的辅助剂包括：防腐剂；高强度甜味剂如阿斯巴甜、乙酰舒泛钾、三氯半乳糖和糖精；矫味剂；着色剂；抗氧化剂；表面活性剂；湿润剂等，以及它们的混合物。

在通过压制方法制备一个或多个核的实施方式中，可使用本领域已知的干混合（即，直接压制）或湿制粒法。在干混合（直接压制）法中，将所述活性

成分与赋形剂一起在合适的混合机中混合，随后直接转移到压制机中压制成片剂。在湿制粒法中，所述活性成分、适宜的赋形剂和湿粘合剂的溶液或分散液（例如，水煮淀粉糊或聚乙烯基吡咯烷酮溶液）被混合并制粒。或者，可在赋形剂中包括干粘合剂，并且所述混合物可用水或其它合适的溶剂制粒。用于湿制粒法的合适的设备是本领域已知的，包括低剪切，例如行星式混合器；高剪切混合器；以及流化床，包括旋转流化床。将所得的粒状材料干燥，并任选地与其它成分（例如，辅助剂和/或赋形剂，如润滑剂、着色剂等）干混合。最终的干混合物适合压制。直接压制和湿制粒的方法是本领域已知的，并详细地描述在例如 Lachman 等的“工业药学的理论和实践”(The Theory and Practice of Industrial Pharmacy)（第 11 章，第 3 版，1986）中。

通常，干混合或湿制粒的粉末混合物使用本领域已知的旋转压制机（例如，购自 NJ 州 Rockaway 的 Fette America 公司，或者英国 Liverpool 的 Manesty Machines 有限公司的那些）压制成片剂。在旋转压制机中，计量好体积的粉末被装入模腔中，所述模腔作为“模台”的一部分从充填位置旋转到压制位置，在那里粉末在上下冲头之间压到排出部位，在那里所得的片剂从模腔中被下冲头推出并被固定的“取出”杆引导到排出槽中。

在一个实施方式中，至少一个核是通过待审的美国专利申请 No. 09/966,509（第 16-27 页）中所述的压制方法和设备来制备的，该申请的内容参考结合于此。具体地，所述核是使用旋转压制组件制备的，该旋转压制组件包含充填区、压制区和排出区，它们在美国专利申请 No. 09/966,509 的图 6 中所示的具有双排模结构的单个设备中。该压制组件的模子宜使用真空辅助充填，每个模子中或附近设有过滤器。

通过压制制得的核可以是单层的或多层的，例如双层的片剂。

壳包围着核。壳是连续的并且完全包围核。所述壳可以是单个的、单一的包衣，或者所述壳可包含多个部分，例如，第一壳部分和第二壳部分。在某些实施方式中，壳或壳部分与核或核部分直接接触。在某些其它的实施方式中，壳或壳部分与基本上包围着核或核部分的内包衣或包封成分直接接触。在壳包含第一壳部分和第二壳部分的实施方式中，至少第一壳部分中包含开口。在使用多个壳部分的实施方式中，壳部分可具有相同的或各不相同的组成和形状。

在某些实施方式中，所述剂型包含不同组成的第一壳部分和第二壳部分。本文中使用的术语“不同组成”是指具有通过定性或定量的化学分析、物理测试或视觉观察容易区分的特征。例如，所述第一壳部分和第二壳部分可包含不同的成分，或不同含量的相同成分，或者所述第一壳部分和第二壳部分可具有不同的物理或化学性质、不同的功能特性或视觉差异。可不相同的物理或化学特性的例子包括：亲水性、疏水性、吸湿性、弹性、塑性、拉伸强度、结晶度和密度。可不相同的功能特性的例子包括：材料本身或其中活性成分的溶解速率和/或程度、材料崩解的速率、对活性成分的渗透性、对水或水性介质的渗透性等。视觉差异的例子包括尺寸、形状、外形或其它几何学特征、色彩、色调、不透明性和光泽。

在一个实施方式中，第一核被第一壳部分包围，第二核被第二壳部分包围。例如，在其一个具体的实施方式中，第一核和第二核可包含相同含量的同一活性成分，并且可以在尺寸、形状和组成上基本上相同，而所述第一和第二壳部分具有不同的溶解特性，赋予包含在所述第一核和第二核中的活性成分不同的释放分布图。

在另一个实施方式中，所述第一核和第二核是并排设置的，例如两个压制的片剂的腹带与内壁相邻并与之接触。两个核的上表面可与第一壳部分接触，而两个核的下表面可与第二壳部分接触。在某些其它的实施方式中（其中，所述第一核和第二核是设置在另一个的顶上的压制的或模塑的片剂，使得它们的上表面或下表面与内壁相邻并接触），一个核可完全被第一壳部分包围，而另一个核可完全被第二壳部分包围。

在一个实施方式中，所述第一核或第二核的表面基本上完全包覆有内包衣。在该实施方式中，包含第一和第二壳部分的壳与内包衣的表面直接接触。本文中使用的“基本上完全覆盖”是指至少约 95% 的核的表面积被内包衣覆盖。

内包衣的使用是本领域熟知的，并且公开在例如美国专利 3,185,626 中，该申请参考结合于此。适用于膜包衣片剂的任何组合物都可用作本发明的内包衣。合适的内包衣的例子公开在美国专利 4,683,256、4,543,370、4,643,894、4,828,841、4,725,441、4,802,924、5,630,871 和 6,274,462 中，它们全部参考结合于此。其它合适的内包衣包括下列成分中的一种或多种：纤维素醚，如羟丙

基甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟乙基纤维素；聚碳水化合物，如黄原胶、淀粉和麦芽糖糊精；增塑剂，包括例如甘油、聚乙二醇、丙二醇、癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、植物油如蓖麻油、表面活性剂如聚山梨酯-80、月桂基硫酸钠和磺基丁二酸二辛钠；聚碳水化合物、色素和遮光剂。

5 在一个实施方式中，所述内包衣包含约 2-8%，例如约 4-6%的水溶性纤维素醚和约 0.1-1%的蓖麻油，以内包衣的总重量计，如美国专利 5,658,589 中详细公开的，该专利的内容参考结合于此。在另一个实施方式中，所述内包衣包含，以内包衣的总重量计，约 20-50%，例如约 25-40%的 HPMC；约 45-75%，例如约 50-70%的麦芽糖糊精；以及约 1-10%，例如约 5-10%的 PEG 400。

10 在使用内包衣的实施方式中，干的内包衣的量通常约为 0-5%，以核的干重计。

在另一个实施方式中，一个或多个核，例如所有的核，基本上不含内包衣，并且壳或壳部分与核的表面直接接触。

壳包含一个或多个开口。所述开口提供了用于连通至少一个核或其部分与剂
15 型的外部的通道。一个或多个开口可完全延伸通过壳的厚度，或者仅仅部分通过壳。在优选的实施方式中，壳包含许多开口。在任一情况下，剂型中的至少一个核远离开口。即，至少一个核不与剂型的外部通过壳的这一开口连通。

较佳地，所述开口接近至少一个核。因此，在一个实施方式中，至少一个核远离开口，且至少一个核接近开口。所述开口宜与一个或多个核接触。

20 图 1A 是本发明的包含第一和第二并排的核 1 和 2（它们是压制片剂）的剂型的截面图。所述核被壳 3 包围。壳 3 包含许多三角形的开口 4。开口 4 远离核 1，接近核 2。具体地说，开口 4 与核 2 接触。图 1B 是图 1A 剂型的顶视图。

图 2A 是本发明的另一种剂型的截面图。该剂型包含被具有两个壳部分 7 和 8
的壳包围的第一和第二并排的核 5 和 6。壳部分 7 包含许多开口 9，开口远离核 5，
25 接近核 6 并与之接触。图 2B 是图 2A 剂型的顶视图，示出了壳部分 7 中的开口 9。开口 9 呈三角形和圆形。图 2C 是图 2A 剂型的底视图，示出了壳部分 8。

图 3A 是本发明的另一种剂型的截面图。该剂型包含四个核 10、11、12 和 13，
它们被具有两个壳部分 14 和 15 的壳包围。核 11 和 13 位于壳部分 15 之内，而核
10 和 12 位于壳部分 14 中。壳部分 15 包含许多开口 16，开口远离核 10、11 和 12，
30 仅接近核 13。开口 16 与核 13 接触。图 3B 是图 3A 剂型的顶视图，示出了在壳部

分 15 中的开口 16。图 3C 是图 3A 剂型的底视图，示出了壳部分 14。

图 4A 是本发明的另一种剂型的截面图。该剂型包含两个被壳 19 包围的核 17 和 18。壳 19 包含许多开口 20a 和 20b。开口 20a 和 20b 远离核 17，接近核 18 但不与之接触。在该例中，开口 20a 和 20b 仅部分延伸通过壳，不与核 18 接触。图 4B 是图 4A 剂型的顶视图，示出了开口 20a。图 4C 是图 4A 剂型的底视图，示出了开口 20b。

在如图 4 所示的实施方式中（其中，一个或多个开口仅部分延伸通过壳，并不与核接触），所述开口可以呈凹痕或表面微凹的形式，例如，凹陷或凹雕。这些部分开口可在剂型与适宜的液体介质，例如体外溶解测试介质或胃肠流体接触之后逐渐变成为有时与核接触的完整通道。

图 5A 是本发明的另一种剂型的截面图。该剂型包含一个置于另一个的顶上的第一和第二核 21 和 22。壳 23 包围核 21 和 22，并含有远离核 21，接近核 22 并与之接触的开口 24。图 5B 是图 5A 剂型的顶视图，示出了开口 24，该开口具有三种不同的形状 24a、24b 和 24c。图 5C 是图 5A 剂型的底视图。

各个开口的尺寸，例如长度、宽度或直径可以是剂型的直径，或者剂型主表面的任何尺寸（例如，直径、长度或宽度）的约 0.1-100%。各个开口的直径或宽度宜约为剂型的直径，或者剂型主表面的任何尺寸（例如，直径、长度或宽度）的 0.5-5%。在某些实施方式中，开口的直径或宽度可以是约 200-2000 微米。开口的长度可以是剂型的直径或宽度，或者剂型主表面的直径或宽度的约 1-100%。在某些具体的实施方式中，剂型主表面的直径或宽度约为 10000-20000 微米。在一个具体的实施方式中，开口的长度约为 100-20000 微米。开口的深度通常约为开口位置处的壳厚度的 75-100%。在某些实施方式中，开口位置处的壳厚度通常约为 20-800 微米，例如约为 100-400 微米。在一个具体的实施方式中，开口的深度约为 75-400 微米。如果存在许多开口，它们通常以最小开口的最小尺寸的至少约 0.5 倍，例如至少约 1 倍的间隔相互隔开。开口可具有许多形状，或者可以各种不同的图案排列，并且可具有相似的或不同的尺寸，如图 6 所示。

在一个实施方式中，开口的尺寸足够小，以防止与之接近的核被尝到，而开口的数量足够大，以提供该接近的核的特定百分比的表面积与剂型的外部之间的连通。

本发明的剂型提供了包含在其中的一种或多种活性成分的改进释放。所述活性成分可在一个或多个核、壳或它们的部分、或者它们的组合内存在。较佳地，一种或多种活性成分包含在一个或多个核之内。更好地，至少一种活性成分包含在第一和第二核的各个之中。

- 5 剂型中至少一种活性成分的改进释放由壳或其部分提供。本文中使用的术语“改进释放”是指活性成分从剂型或其部分中的释放，不是立即释放方式，即，不是在剂型或其部分与液体介质接触时立即释放。如本领域中所知，改进释放的类型包括延迟的或受控的。受控的释放的类型包括拖延的、持续的、延长的、阻滞的等。包括延迟的释放特征的改进释放分布图包括脉冲、重复作用等。如本领域中所知，
- 10 用于达到活性成分的改进释放的适宜的机制包括扩散、侵蚀、通过几何形状和/或不可渗透的阻挡层控制表面积、以及其它已知的机制。

- 在优选的实施方式中，至少一种活性成分以立即释放方式从第一（接近的）核中释放。本文中使用的术语“立即释放”是指活性成分的溶解特性满足含有活性成分的立即释放片剂的 USP 规格。例如，对于对乙酰氨基酚片剂，USP 24 规定
- 15 在 pH 为 5.8 的磷酸盐缓冲液中使用以 50rpm 旋转的 USP 设备 2（搅拌浆），至少 80% 包含在剂型中的对乙酰氨基酚在定量给药后的 30 分钟内释放，而对于布洛芬片剂，USP 24 规定在 pH 为 7.2 的磷酸盐缓冲液中使用以 50rpm 旋转的 USP 设备 2（搅拌浆），至少 80% 包含在剂型中的布洛芬在定量给药后的 60 分钟内释放。参见 USP 24（2000 版，第 19-20 和 856 页，1999 年）。

- 20 壳的组成可起到改进包含在下面的核中的活性成分通过其释放的作用。在一个实施方式中，壳可起到延迟活性成分从下面的核中释放的作用。在另一个实施方式中，壳可起到维持、延长、推迟或拖延至少一种活性成分从第二（远置的）核中释放的作用。

- 在一个实施方式中，壳包含释放改进的可模塑赋形剂，例如，但不限于可
- 25 溶胀侵蚀的亲水材料、pH 依赖性聚合物、成孔剂和非水溶性可食用材料。

在一个实施方式中，所述释放改进的可模塑赋形剂选自羟丙基甲基纤维素、聚环氧乙烷、B 型甲基丙烯酸铵共聚物、虫胶、以及它们的组合。

用作释放改进的可模塑赋形剂的合适的可溶胀侵蚀的亲水材料包括：水溶胀性纤维素衍生物、聚亚烷基二醇、热塑性聚环氧乙烷、丙烯酸类聚合物、水胶

体、粘土、糊化淀粉和溶胀交联的聚合物、及它们的衍生物、共聚物、以及它们的组合。合适的水溶胀性纤维素衍生物的例子包括：羧甲基纤维素钠、交联的羟丙基纤维素、羟丙基纤维素（HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羟基异丙基纤维素、羟丁基纤维素、羟苯基纤维素、羟乙基纤维素（HEC）、羟戊基纤维素、羟丙基乙基纤维素、羟丙基丁基纤维素、羟丙基乙基纤维素。合适的聚亚烷基二醇的例子包括聚乙二醇。合适的热塑性聚环氧烷的例子包括聚环氧乙烷。合适的丙烯酸类聚合物的例子包括：甲基丙烯酸钾二乙烯基苯共聚物、聚甲基丙烯酸甲酯、CARBOPOL（高分子量交联的丙烯酸均聚物和共聚物）等。合适的水胶体的例子包括藻酸盐、琼脂、瓜尔胶、角豆胶、kappa 角叉菜胶、iota 角叉菜胶、他拉胶、阿拉伯胶、黄芪胶、果胶、黄原胶、结冷胶、麦芽糖糊精、半乳甘露聚糖、石脐素、昆布糖、硬葡聚糖、阿拉伯胶、菊粉、果胶、明胶、whelan、鼠李聚糖、zooglan、methylan、壳多糖、环糊精、脱乙酰壳多糖。合适的粘土的例子包括蒙脱石，如膨润土、高岭土和 laponite；三硅酸镁、硅酸铝镁等，以及它们的衍生物和混合物。合适的糊化淀粉的例子包括酸水解的淀粉，溶胀淀粉如羟基乙酸淀粉钠、以及它们的衍生物。合适的溶胀交联的聚合物的例子包括交联的聚乙烯基吡咯烷酮、交联的琼脂和交联的羧甲基纤维素钠。

用作释放改进的可模塑赋形剂的合适的 pH 依赖性聚合物包括：肠溶纤维素衍生物，例如邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素；天然树脂，例如虫胶和玉米醇溶蛋白；肠溶醋酸衍生物，例如聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、乙醛乙酸二甲基纤维素；以及肠溶丙烯酸酯衍生物，例如聚甲基丙烯酸酯系聚合物如 Rohm Pharma GmbH 公司以商品名 EUDRAGIT S 出售的聚（甲基丙烯酸，甲基丙烯酸甲酯）1:2，和 Rohm Pharma GmbH 公司以商品名 EUDRAGIT L 出售的聚（甲基丙烯酸；甲基丙烯酸甲酯）1:1 等，以及它们的衍生物、盐、共聚物，及其组合。

用作释放改进的可模塑赋形剂的合适的非水溶性可食用材料包括：非水溶性聚合物和低熔点疏水材料。合适的非水溶性聚合物的例子包括：乙基纤维素、聚乙烯醇、聚醋酸乙烯酯、聚己内酯、醋酸纤维素及其衍生物、丙烯酸酯、甲

基丙烯酸酯、丙烯酸共聚物等、以及它们的衍生物、共聚物、及其组合。合适的低熔点疏水材料包括脂肪、脂肪酸酯、磷脂和蜡。合适的脂肪的例子包括氢化的植物油如可可脂、氢化的棕榈仁油、氢化的棉籽油、氢化的向日葵油和氢化的大豆油；以及游离脂肪酸和它们的盐。合适的脂肪酸酯的例子包括蔗糖脂
5 肪酸酯、单甘油酯、双甘油酯、三甘油酯、山萘酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、三月桂酸甘油酯、肉豆蔻酸甘油酯、Glyco Wax-932、十二烷酰聚乙二醇-32 甘油酯和硬脂酰聚乙二醇-32 甘油酯。合适的磷脂的例子包括磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇和磷脂酸。合适的蜡的例子包括巴西棕榈蜡、鲸蜡、蜂蜡、小烛树蜡、虫胶蜡、微晶蜡和石
10 蜡；含脂肪的混合物如巧克力等。

用作释放改进的可模塑赋形剂的合适的成孔剂包括水溶性有机和无机材料。在一个实施方式中，成孔剂是羟丙基甲基纤维素。合适的水溶性有机材料的例子包括水溶性聚合物，包括水溶性纤维素衍生物如羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素；水溶性碳水化合物如糖和淀粉；水溶性聚合物如聚乙烯基吡咯烷
15 酮和聚乙二醇，以及非水溶性溶胀聚合物如微晶纤维素。合适的水溶性无机材料的例子包括盐如氯化钠和氯化钾等，以及它们的混合物。

在另一个实施方式中，所述剂型基本上不含（例如，小于 1 重量%，较佳的是小于约 0.1 重量%，以壳的重量计）电荷控制剂。本文中使用的术语“电荷控制剂”是指具有电荷控制功能的材料，例如用来在底物上静电沉积涂层的那些。所述电荷控制剂包括金属水杨酸盐，例如水杨酸锌、水杨酸镁和水杨酸
20 钙；季铵盐；苯扎氯铵；氯化苄乙氧铵；溴化三甲基十四烷基铵；以及环糊精及其加合物。

因此，在某些实施方式中，所述剂型包含至少两个含有相同或不同的活性成分的核，所述活性成分被包含释放改进的可模塑赋形剂的壳包围。所述壳还可包含一个或多个接近第一核但远离第二核的开口。用该方式，第一核与剂型的外部通过开口连通，但第二核不与剂型的外部连通。在剂型与适宜的液体介质，例如，体外溶解介质或胃肠流体接触时，所述液体介质与第一核通过开口接触，包含在第一核中的活性成分迅速地，较佳的是立即从剂型中释放。但是，液体介质一开始不能与包含在第二核中的活性成分接触。因此，包含在第二核
25

中的活性成分的释放取决于壳的性质。该活性成分以改进的方式从剂型中释放。

在如前段所述的第一个优选的实施方式中，在包含在第二核中的活性成分释放之前有一段延迟的时间或滞后时间。特别有用的滞后时间包括至少约 1 小时，例如至少约 4 小时，如至少约 6 小时。在一个这样的实施方式中，包含在第二核中的活性成分可在滞后时间之后迅速地或基本上立即释放，作为延迟的爆发。在一些这样的实施方式中（其中，不同剂量的相同活性成分包含在第一和第二核中），该具体的活性成分以脉冲的方式从剂型中释放。在另一个这样的实施方式中，在滞后时间过后，包含在第二核中的活性成分可以受控的、持续的、拖延的或延长的方式释放。

在如前段所述的第二个优选的实施方式中，在所述剂型与液体介质刚开始接触时，包含在第二核中的一种或多种活性成分可以受控的、持续的、拖延的或延长的方式释放，而没有前述显著的滞后时间，例如，至少一种活性成分的释放在剂型与液体介质接触的 30 分钟之内，例如在 15 分钟之内，如 10 分钟之内开始。

在一些实施方式中，壳本身，例如其部分，或者其上的外涂层，还可包含活性成分。在一个实施方式中，所述活性成分将在摄入剂型，或者剂型与液体介质接触时立即从剂型中释放。在另一个实施方式中，所述活性成分将在摄入剂型，或者剂型与液体介质接触时以受控的、持续的、拖延的或延长的方式释放。

在本发明的某些优选的实施方式中，所述核、壳、它们的任何部分、或者二者都通过模塑来制备。具体地说，所述核、壳、或二者可通过溶剂系模塑或无溶剂模塑来制备。在所述实施方式中，核或壳由可任选地包含活性成分的可流动材料制成。所述可流动材料可以是在约 37-250℃可流动的，并且是固体、半固体或可在约-10℃至 35℃形成凝胶的任何可食用的材料。当呈流体或可流动的状态时，所述可流动材料可包含用于无溶剂模塑的溶解的或熔融的成分，或者任选地包含溶剂，例如水或有机溶剂、或者它们的组合。所述溶剂可通过干燥部分地或基本上除去。

在一个实施方式中，溶剂系或无溶剂模塑是通过热固性模塑进行的，它使

用的方法和设备描述在待审的美国专利申请 No. 09/966,450 (第 57-63 页) 中, 该申请的内容参考结合于此。在该实施方式中, 通过将可流动形式注入模腔中形成核或壳。所述可流动材料宜包含在超过其熔点但低于其包含的任何活性成分的分解温度的温度下热固性材料。所述可流动材料在模腔中冷却并固化成形

5 (即, 具有模子的形状)。

依照该方法, 所述可流动材料可包含悬浮在熔融基质, 例如聚合物基质中的固体微粒。所述可流动材料可以是完全熔融的或呈状。在无溶剂模塑的情况下所述可流动材料可包含溶解在熔融材料中的活性成分。或者, 无溶剂模塑的情况下所述可流动材料可通过在溶剂中溶解固体制成, 随后溶剂在模塑步骤之后蒸发。

10

在另一个实施方式中, 溶剂系模塑或无溶剂模塑是通过热循环模塑进行的, 它使用的方法和设备描述在待审的美国专利申请 No. 09/966,497 (第 27-51 页) 中, 该申请的内容参考结合于此。热循环模塑是通过将可流动材料注入加热的模腔中进行的。所述可流动材料可包含活性成分和在超过热塑性材料的凝固温度但低于活性成分的分解温度的温度下热塑性材料。所述可流动材料在模腔中冷却并固化成形 (即, 具有模子的形状)。

15

在美国专利申请 No. 09/966,497 的热循环模塑方法和设备中, 使用具有其图 3 所示的总体构造的热循环模塑模件。热循环模塑模件 200 包含转子 202, 在其周围安置着许多模子单元 204。所述热循环模塑模件包括用来容纳可流动材料的贮槽 206 (见图 4) 以制得核。另外, 热循环模塑模件装有温度控制系统, 用以快速加热并冷却模子单元。图 55 和 66 显示了温度控制系统 600。

20

所述模子单元可包含中心模组件 212、上模组件 214 和下模组件 210, 如图 26-28 所示, 它们配对形成具有所需形状的模腔, 例如核的或者包围一个或多个核的壳的形状。当转子 202 旋转时, 相对的中心和上模组件或者相对的中心和下模组件闭合。将在贮槽 206 中加热到可流动状态的可流动材料注入所得的模腔中。然后, 降低可流动材料的温度, 使可流动材料硬化。模组件打开并顶出最终的产品。

25

在本发明的特别优选的实施方式中, 使用待审的美国专利申请 No. 09/966,497 的图 28A-C 所示的包含可旋转的中心模组件 212、下模组件 210 和

上模组件 214 的一般类型的热循环模塑设备，将壳施加到剂型上。将核连续地送入模组件中。将在贮槽 206 中被加热到可流动的状态的壳可流动材料注入由容纳核的闭合的模组件形成的模腔中。然后，降低壳可流动材料的温度，使其包围核硬化。将模组件打开并顶出最终的剂型。壳包衣用两个步骤进行，剂型的每一半如待审的美国专利申请 No. 09/966,939 的图 28B 的流程图所示，通过中心模组件的旋转分别包衣。

具体地说，用来施加壳的模组件具有两个或多个空腔，以接纳剂型中所需数量的核。所述空腔被壁隔开，壁较佳的是由橡胶或金属制得，并且空腔的总体形状与核的形状一致。

另外，所述模组件中的至少一个的内表面包含一个或多个突起。视需要调节形状和尺寸的各个突起，掩盖了在下部的核上的小位置，在位于突起部位的壳中留下了开口。所述模组件可包含许多突起，以在壳中形成许多相应的开口。在这种情况下，所述突起位于模组件内，使得所得的开口远离至少一个下部的核。例如，所述突起可位于仅一个模组件（如上模组件）的内表面上，或者位于仅一部分内，即，一个模组件的内表面的四分之一内。

在一个实施方式中，可使用待审的美国专利申请 No. 09/966,509（第 16-27 页）的压制模件来制造核。可以使用上述热循环模塑模件将壳施加到这些核上。可使用如美国专利申请 No. 09/966,414（第 51-57 页）（该申请的内容参考结合于此）中所述的转移装置，将核从压制模件转移到所述热循环模塑模件中。该转移装置可具有如待审的美国专利申请 No. 09/966,939 的图 3 中 300 所示的结构。它包含许多以悬臂方式与带 312 连接的转移单元 304，如待审的美国专利申请 No. 09/966,939 的图 68-69 所示。所述转移装置与其所连接的压制模件和热循环模塑模件同步旋转和操作。转移单元 304 包含定位器 330，用以在核围绕转移装置移动时保持核。

各个转移单元包含多个定位器，用以保持多个并排的核。在一个实施方式中，随着转移单元围绕转移装置移动，各个转移单元内的定位器之间的距离通过凸轮导向装置/凸轮从动件机构来调节。在到达热循环模塑模件时，组合在一起置于单个剂型中的核（它们保持在单个转移单元内），适当地相互间隔，并易于送入模组件中。视需要，所述核可具有或不具有相同的组成。所述核可

包含单层或多层。

或者，如果在剂型中使用具有相同组成的核，所述压制模件可配备多项（tip）压制工具。例如，可使用四项工具在一个模内制得四个核。所述核可包含单层或多层。

- 5 用于或用作可流动材料的合适的热塑性材料包括：水溶性和非水溶性的聚合物，它们通常是线性的，不是交联的，并且不会与相邻的聚合物链形成强氢键。合适的热塑性材料的例子包括：热塑性水溶胀性纤维素衍生物、热塑性非水溶性纤维素衍生物、热塑性乙烯基聚合物、热塑性淀粉、热塑性聚亚烷基二
- 10 醇、热塑性聚环氧烷和无定形糖-玻璃等，以及它们的衍生物、共聚物、及其组合。合适的热塑性水溶胀性的纤维素衍生物的例子包括：羟丙基纤维素（HPC）、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素(MC)。合适的热塑性非水溶性的纤维素衍生物的例子包括：醋酸纤维素(CA)、乙基纤维素（EC）、醋酸丁酸纤维素（CAB）、丙酸纤维素。合适的热塑性乙烯基聚合物的例子包括聚
- 15 聚乙烯醇（PVA）和聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)。合适的热塑性淀粉的例子公开在例如美国专利 5,427,614 中。合适的热塑性聚亚烷基二醇的例子包括聚乙二
- 醇。合适的热塑性聚环氧烷的例子包括分子量约为 100,000-900,000 道尔顿的聚环氧乙烷。其它合适的热塑性材料包括呈无定形玻璃形式的糖，例如用于制造硬糖果形式的那些。

- 本领域已知的任何成膜剂适用于所述可流动材料。合适的成膜剂的例子包
- 20 括，但不限于成膜水溶性聚合物、成膜蛋白质、成膜非水溶性聚合物和成膜 pH 依赖性聚合物。在一个实施方式中，用于通过模塑制造核或壳或者其部分的成膜剂可选自醋酸纤维素、B 型甲基丙烯酸铵共聚物、虫胶、羟丙基甲基纤维素和聚环氧乙烷、以及它们的组合。

- 合适的成膜水溶性聚合物包括：水溶性乙烯基聚合物如聚乙烯醇(PVA)；
- 25 水溶性聚碳水化合物如羟丙基淀粉、羟乙基淀粉、支链淀粉、甲基乙基淀粉、羧甲基淀粉、预胶化淀粉和成膜改性的淀粉；水溶胀性纤维素衍生物如羟丙基纤维素（HPC）、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素(MC)、羟乙基甲基纤维素(HMEC)、羟丁基甲基纤维素（HBMC）、羟乙基乙基纤维素(HEEC)、羟乙基羟丙基甲基纤维素(HEMPMC)；水溶性共聚物如甲基丙烯酸和甲基丙烯

酸酯共聚物、聚乙烯醇和聚乙二醇共聚物、聚环氧乙烷和聚乙烯基吡咯烷酮共聚物；以及它们的衍生物及组合。

合适的成膜蛋白质可以是天然或化学改性的，包括明胶，乳清蛋白质，肌原纤维蛋白质，可凝固的蛋白如白蛋白、酪蛋白、酪蛋白酸盐和酪蛋白分离物，大豆蛋白和大豆蛋白分离物，玉米醇溶蛋白，以及它们的聚合物、衍生物和混合物。

合适的成膜非水溶性聚合物包括，例如乙基纤维素、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚己内酯、醋酸纤维素及其衍生物、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、丙烯酸共聚物等；以及它们的衍生物、共聚物、及组合。

合适的成膜 pH 依赖性聚合物包括：肠溶纤维素衍生物，例如邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素；天然树脂，例如虫胶和玉米醇溶蛋白；肠溶醋酸衍生物，例如聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、乙醛乙酸二甲基纤维素；以及肠溶丙烯酸酯衍生物，例如聚甲基丙烯酸酯系聚合物如 Rohm Pharma GmbH 公司以商品名 EUDRAGIT S 出售的聚(甲基丙烯酸，甲基丙烯酸甲酯)1:2，以及 Rohm Pharma GmbH 公司以商品名 EUDRAGIT L 出售的聚(甲基丙烯酸，甲基丙烯酸甲酯)1:1 等，以及它们的衍生物、盐、共聚物、及组合。

一种用作热塑性成膜水溶性聚合物的合适的羟丙基甲基纤维素化合物是“HPMC2910”，它是取代度约为 1.9、羟丙基摩尔取代度为 0.23 的纤维素醚，包含，以化合物的总重量计，约 29-30%的甲氧基和约 7-12%的羟丙基。HPMC 2910 以商品名 METHOCEL E 购自 Dow Chemical 公司。METHOCEL E5（适用于本发明的一个等级的 HPMC 2910）在 20℃的 2%水溶液中用 Ubbelohde 粘度计测定其粘度约为 4-6 cp（4-6 豪帕斯卡-秒）。类似地，METHOCEL E6（适用于本发明的另一个等级的 HPMC 2910）在 20℃的 2%水溶液中用 Ubbelohde 粘度计测定其粘度约为 5-7 cp（5-7 豪帕斯卡-秒）。METHOCEL E15（适用于本发明的再一个等级的 HPMC 2910）在 20℃的 2%水溶液中用 Ubbelohde 粘度计测定其粘度约为 15000 cp（15 豪帕斯卡-秒）。本文中使用的“取代度”是指连接在葡糖酐环上的取代基的平均数，“羟丙基摩尔取代度”是指每摩尔葡糖酐的羟丙基的摩尔数。

一种合适的聚乙烯醇和聚乙二醇共聚物是 BASF 公司以商品名 KOLLICOAT IR 出售的产品。

本文中使用的“改性淀粉”包括通过交联改性淀粉，它通过化学改性以得到改善的稳定性或最优性能，或者通过物理改性以得到改善的溶解度特性或最优性能。化学改性淀粉的例子是本领域熟知的，通常包括经化学处理使其一些羟基被酯或醚基团取代的那些淀粉。当在相邻的淀粉分子上的两个羟基化学连接时，本文中使用的交联可发生在改性淀粉中。本文中使用的“预胶化淀粉”或“速溶淀粉”是指已经预先湿润，随后干燥以增加冷水溶解度的改性淀粉。合适的改性淀粉购自若干供应商，例如 A.E. Staley Manufacturing 公司和 National Starch & Chemical 公司。一种合适的成膜改性淀粉包括预胶化的蜡状玉米衍生淀粉(它以商品名 PURITY GUM 和 FILMSET 购自 National Starch & Chemical 公司)，以及它们的衍生物、共聚物和混合物。所述蜡状玉米淀粉通常包含，以该淀粉总重量计，约 0-18% 的直链淀粉和约 100-88% 的支链淀粉。

其它合适的成膜改性的淀粉包括羟丙基化的淀粉，其中，该淀粉的一些羟基已用羟丙基醚化，通常是用环氧丙烷处理。具有成膜特性的合适的羟丙基淀粉的一个例子是以商品名 PURE-COTE B790 购自 Grain Processing 公司的产品。

用作成膜剂的合适木薯糊精包括以商品名 CRYSTAL GUM 或 K-4484 购自 National Starch & Chemical 公司的那些，以及它们的衍生物，例如衍生自木薯淀粉的改性的食物淀粉，它以商品名 PURITY GUM 40 购自 National Starch & Chemical 公司，以及它们的共聚物和混合物。

本领域中已知的任何增稠剂适用于本发明的可流动材料。所述增稠剂的例子包括，但不限于水胶体（在本文中也称为胶凝聚合物）、粘土、糊化淀粉和可结晶的碳水化合物，以及它们的衍生物、共聚物和混合物。

合适的水胶体（在本文中也称为胶凝聚合物）的例子例如藻酸盐、琼脂、瓜尔胶、角豆胶、角叉胶、他拉胶、阿拉伯胶、黄芪胶、果胶、黄原胶、结冷胶、麦芽糖糊精、半乳甘露聚糖、石脐素、昆布糖、小核菌葡聚糖、阿拉伯胶、菊粉、果胶、whelan、鼠李聚糖、zooglan、methylan、壳多糖、环糊精、脱乙酰壳多糖。合适的粘土的例子包括蒙脱石，例如膨润土、高岭土和 laponite；三硅酸镁、硅酸铝镁等，以及它们的衍生物和混合物。合适的糊化淀粉的例子包括酸水解的淀粉，以及它们的衍生物和混合物。另外合适的增稠水胶体包括低水分聚合物溶液，例如明胶和其它水胶体的混合物，该混合物的水含量高达约 30%，例如用于制造“树胶”糖膏剂形式的那些。

另外合适的增稠剂包括可结晶的碳水化合物等，以及它们的衍生物及组合。合适的可结晶的碳水化合物包括单糖和寡糖。在单糖中，优选己醛糖，例如阿洛糖、阿卓糖、葡萄糖、甘露糖、古洛糖、艾杜糖、半乳糖、塔罗糖和己酮糖的 D 和 L 异构体，例如果糖、山梨糖以及它们的氢化的类似物的 D 和 L 异构体，如葡萄糖醇（山梨糖醇）和甘露糖醇。在寡糖中，优选 1,2-二糖蔗糖和海藻糖，1,4-二糖麦芽糖，乳糖，纤维二糖和 1,6-二糖龙胆二糖和蜜二糖，以及三糖蜜三糖，连同称为异麦芽酮糖的蔗糖异构化的形式及其氢化的类似物氢化异麦芽酮糖。还优选还原二糖（如麦芽糖和乳糖）的其它氢化的形式，例如麦芽糖醇和乳糖醇。另外，戊醛糖的氢化的形式，例如 D 和 L 核糖、阿拉伯糖、木糖、来苏糖和丁醛糖的氢化的形式，例如 D 和 L 赤藓糖和苏糖也是优选的，并分别例如为木糖醇和赤藓糖醇。

在本发明的一个实施方式中，所述可流动材料包含明胶作为胶凝聚合物。明胶是一种天然的热胶凝聚合物。它是通常可溶于温水的白蛋白类衍生蛋白的无色无味混合物。通常使用两种类型的明胶-A 型和 B 型。A 型明胶是酸处理的原料的衍生物。B 型明胶是碱处理的原料的衍生物。明胶的水分含量，以及 Bloom 强度、组成和原始明胶加工条件，决定了它在液体和固体之间的转变温度。Bloom 是明胶凝胶强度的标准量度，它与分子量大致相关。Bloom 定义为将半英寸直径的塑料活塞移入在 10℃ 保持了 17 小时的 6.67% 明胶凝胶中 4 毫米所需的重量克数。在优选的实施方式中，所述可流动材料是包含 20% 的 275 Bloom 猪皮明胶、20% 的 250 Bloom 骨明胶和大约 60% 的水的水溶液。

合适的黄原胶包括以商品名 KELTROL 1000、XANTROL 180 或 K9B310 购自 C.P. Kelco 公司的那些。

合适的粘土包括蒙脱石，例如膨润土、高岭土和 laponite；三硅酸镁、硅酸铝镁等，以及它们的衍生物和混合物。

本文中使用的“酸水解的淀粉”是通过在低于淀粉的凝胶点的温度下用稀酸处理淀粉悬浮液所得到的一类改性淀粉。在酸水解中，微粒形式的淀粉保持在淀粉悬浮液中，并且一旦达到所需的水解度，水解反应就通过中和、过滤和干燥来终止。结果，淀粉聚合物的平均分子大小下降。酸水解的淀粉（也称为“微沸淀粉”）与相同的天然淀粉相比热粘度会低很多，并且在冷却时会更易胶凝。

本文中使用的“糊化淀粉”包括那些与水混合并加热到足以形成溶液的温

度，随后在冷却到低于淀粉的凝胶点的温度时形成凝胶的淀粉。糊化淀粉的例子包括，但不限于酸水解的淀粉，例如以商品名 PURE-SET B950 购自 Grain Processing 公司的产品；磷酸羟丙基双淀粉，例如以商品名 PURE-GEL B990 购自 Grain Processing 公司的产品，以及它们的混合物。

- 5 合适的低熔点疏水材料包括脂肪、脂肪酸酯、磷脂和蜡。合适的脂肪的例子包括：氢化的植物油如可可脂、氢化的棕榈仁油、氢化的棉籽油、氢化的向日葵油和氢化的大豆油；以及游离脂肪酸和它们的盐。合适的脂肪酸酯的例子包括：蔗糖脂肪酸酯、单甘油酯、双甘油酯、三甘油酯、山萘酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、三月桂酸甘油酯、肉豆蔻酸甘油酯、Glyco Wax-932、十二烷酰聚乙二醇-32 甘油酯和硬脂酰聚乙二醇-32 甘油酯。合适的磷脂的例子包括：磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇和磷脂酸。合适的蜡的例子包括巴西棕榈蜡、鲸蜡、蜂蜡、小烛树蜡、虫胶蜡、微晶蜡和石蜡；含脂肪的混合物如巧克力等。
- 10

- 合适的不可结晶的碳水化合物包括：不可结晶的糖，例如多聚葡萄糖和淀粉水解产物，如葡萄糖糖浆、玉米糖浆和高果糖玉米糖浆；以及不可结晶的糖醇，例如麦芽糖醇糖浆。
- 15

可任选用作通过模塑制造核或壳的可流动材料的成分的合适的溶剂包括：水；极性有机溶剂，例如甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮等；以及非极性有机溶剂，例如二氯甲烷等；以及它们的混合物。

- 20 用于通过模塑制造核或壳的可流动材料可任选地包括辅助剂或赋形剂，它们最多可占所述可流动材料的约 30 重量%。合适的辅助剂或赋形剂的例子包括：增塑剂、防粘剂、保湿剂、表面活性剂、消泡剂、着色剂、矫味剂、甜味剂、遮光剂等。用于通过模塑制造核、壳或它们的部分的合适的增塑剂包括，但不限于聚乙二醇；丙二醇；甘油；山梨糖醇；柠檬酸三乙酯；柠檬酸三丁酯；癸二酸二丁酯；植物油，如蓖麻油、菜油、橄榄油和芝麻油；表面活性剂，如聚山梨酯，十二烷基硫酸钠和磺基丁二酸二辛钠；甘油单醋酸酯；甘油二醋酸酯；甘油三醋酸酯；天然树胶；三乙酸甘油酯；柠檬酸乙酰三丁酯；草酸二乙酯；苹果酸二乙酯；延胡索酸二乙酯；丙二酸二乙酯；邻苯二甲酸二辛酯；琥珀酸二丁酯；三丁酸甘油酯；氢化的蓖麻油；脂肪酸；取代的甘油三酯和甘油
- 25

酯等和/或它们的混合物。在一个实施方式中，增塑剂是柠檬酸三乙酯。在某些实施方式中，壳基本上不含增塑剂，即，含有小于约 1%，如少于约 0.01% 的增塑剂。

在使用无溶剂模塑方法制备壳的实施方式中，所述壳通常包含至少约 30 重量 %，例如至少约 45 重量%的热可逆载体。所述壳还可任选地包含高达约 55 重量%的释放改进的赋形剂。所述壳还可任选地包含总量多达约 30 重量%的各种增塑剂、辅助剂和赋形剂。在通过无溶剂模塑以及延迟一种或多种活性成分从下面的核中释放的作用制备核的某些实施方式中，所述释放改进的赋形剂宜选自可溶胀侵蚀的亲水材料。

10 在使用溶剂系模塑方法制备壳的实施方式中，壳通常包含至少约 10 重量%，例如至少约 12 重量%或至少约 15 重量%或至少约 20 重量%或至少约 25 重量%的成膜剂。这里，所述壳还可任选地包含多达约 55 重量%的释放改进的赋形剂。所述壳还可任选地总量包含多达约 30 重量%的各种增塑剂、辅助剂和赋形剂。

在使用模塑将壳施加到核上的实施方式中，至少一部分壳包围核，使得壳的内表面基本上贴合在核的外表面上。本文中使用的术语“基本上贴合”是指壳的内表面的峰和谷或者凹陷和突起与核的外表面的峰和谷基本上相反。在某些类似的实施方式中，凹陷和突起的长度、宽度、高度或深度尺寸之一通常大于 10 微米，如大于 20 微米，并小于约 30,000 微米，较佳的是小于约 2000 微米。

20 壳的总重量宜为核的总重量的约 20-400 重量%。在通过无溶剂模塑方法制备壳的实施方式中，壳的总重量通常是核的总重量的约 50-400 重量%，例如约 75-400 重量%，或者约 100-200 重量%。在通过溶剂系模塑方法制备壳的实施方式中，壳的总重量通常是核的总重量的约 20-100 重量%。

壳的厚度对剂型的释放性能非常重要。有利的是，本发明的剂型可通过对壳厚度的精确控制，具体是使用上述热循环或热固性注射成形方法和设备来制造。可使用的壳的厚度通常约为 50-4000 微米。在一些优选的实施方式中，壳的厚度小于 800 微米。在壳部分通过无溶剂模塑方法制备的实施方式中，壳部分的厚度通常约为 500-4000 微米，例如，约为 500-2000 微米，如 500-800 微米，或者约 800-1200 微米。在壳部分通过溶剂系模塑方法制备的实施方式中，壳部分的厚度通常小于约 800 微米，例如约 100-600 微米，如约 150-400 微米。在特别优选的实施方式中，剂型包含第一和第二核，以及第一和第二壳部分，所述壳部分中至少一个的厚度小

25

30

于约 800 微米，例如，约 100-600 微米，如约 150-400 微米。

- 在通过模塑，或者通过无溶剂方法或通过溶剂系方法制备壳的实施方式中，壳通常基本上不含直径为 0.5-5.0 微米的孔，即，其在 0.5-5.0 微米孔径范围内的孔体积小于约 0.02cc/g，较佳的是小于约 0.01cc/g，更好是小于约 0.005cc/g。普通的
- 5 压制材料在这一直径范围内的孔体积大于约 0.02cc/g。孔体积、孔径和密度可使用 Quantachrome Instruments PoreMaster 60 注汞式孔隙度仪以及相关的称为“Porowin”的计算机软件来测定。所述步骤记载在 Quantachrome Instruments PoreMaster 操作手册中。所述 PoreMaster 测定了通过非湿润液体（水银）的强制侵入来测定固体或粉末的孔体积和孔径，所述非湿润液体（水银）的强制侵入包括对试样池（穿透计）
- 10 中的试样抽真空，用水银充满该池以用水银包围试样，通过（i）压缩空气（最大为 50psi）和（ii）液（油）压发生器（最大为 60000psi）向试样池施加压力。侵入的体积通过当在加压下水银从试样外部进入试样孔中时容量的改变来测定。侵入发生时相应的孔尺寸直径（d）直接由所谓的“Washburn 式”： $d = - (4\gamma (\cos\theta) / P)$ 来计算，式中， γ 是液体水银的表面张力， θ 是水银与试样表面之间的接触角，P
- 15 是施加的压力。

用于孔体积测定的设备：

1. Quantachrome Instruments PoreMaster 60
 2. 能称重至 0.0001g 的分析天平
 3. 干燥器
- 20 用于测定的试剂：
1. 高纯度氮
 2. 三重蒸馏的水银
 3. 高压流体（Dila AX，购自 Shell Chemical 公司）
 4. 液氮（用于 Hg 蒸汽冷阱）
- 25
5. 用于清洁试样池的异丙醇或甲醇
 6. 用于池清洁的液体洗涤剂

步骤：

将试样保留在密封的包装中或者收到试样后将其放入干燥器中直到分析。打开真空泵，用液氮充满水银蒸汽冷阱，控制压缩空气供给为 55psi，并打开仪器进

行至少 30 分钟的加热。如仪器手册所述装配空的穿透计池，并记录其重量。在低压位置安装该池，从分析菜单中选出“仅仅抽真空和充满”，并使用下述设定：

精确抽真空时间：1 分钟

精确抽真空速率：10

5 粗抽真空时间：5 分钟

然后，取出所述池（充满了水银）并称重。接着，将该池倒空到水银贮槽中，将得自各个试样的两种片剂置于池中，并且再次装配该池。记录池和试样的重量。

然后，在低压位置安装该池，从菜单中选出所述低压选项，设定以下参数：

模式：低压

10 精确抽真空速率：10

精确抽真空直至：200 μ Hg

粗抽真空时间：10 分钟

充填压力：接触+0.1

最大压力：50

15 方向：侵入和挤出

重复：0

水银接触角：140

水银表面张力：480

20 然后开始获取数据。在屏幕上显示压力与累积侵入体积的关系图。在低压分析完成之后，从低压位置取出该池并再次称重。水银上方的空间充满了液压油，装配该池并安装到高压空腔中。使用下述设定：

模式：固定速率

发动机速度：5

起始压力：20

25 最终压力：60,000

方向：侵入和挤出

重复：0

油充满的长度：5

水银接触角：140

水银表面张力：480

然后开始获取数据，并在屏幕上显示压力与侵入体积的关系图。在高压运行完成之后，结合同一试样的低压和高压数据文件。

在使用无溶剂模塑的实施方式中，所述可流动材料可包括热可逆载体。用于通过模塑制备核、壳或二者的合适的热可逆载体是熔点通常低于约 110℃，更好是在约 20-100℃之间的热塑性材料。用于无溶剂模塑的合适的热可逆载体的例子包括：热塑性聚亚烷基二醇、热塑性聚环氧烷、低熔点疏水材料、热塑性聚合物、热塑性淀粉等。优选的热可逆载体包括聚乙二醇和聚环氧乙烷。用作热可逆载体的合适的热塑性聚亚烷基二醇的例子包括分子量约为 100-20,000 道尔顿，例如约为 100-8,000 道尔顿的聚乙二醇。合适的热塑性聚环氧烷包括分子量约为 100,000-900,000 道尔顿的聚环氧乙烷。用作热可逆载体的合适的低熔点疏水材料包括脂肪、脂肪酸酯、磷脂和在室温下呈固体的蜡，含脂肪的混合物如巧克力等。合适的脂肪的例子包括氢化的植物油如可可脂、氢化的棕榈仁油、氢化棉籽油、氢化的向日葵油和氢化的大豆油；以及游离脂肪酸和它们的盐。合适的脂肪酸酯的例子包括：蔗糖脂肪酸酯、单甘油酯、双甘油酯、三甘油酯、山萘酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、三月桂酸甘油酯、肉豆蔻酸甘油酯、Glyco Wax-932，十二烷酰聚乙二醇-32 甘油酯和硬脂酰聚乙二醇-32 甘油酯。合适的磷脂的例子包括：磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇和磷脂酸。合适的在室温下呈固体的蜡的例子包括：巴西棕榈蜡、鲸蜡、蜂蜡、小烛树蜡、虫胶蜡、微晶蜡和石蜡。用作热可逆载体的合适的热塑性聚合物包括：热塑性水溶胀性纤维素衍生物、热塑性非水溶性聚合物、热塑性乙烯基聚合物、热塑性淀粉和热塑性树脂、以及它们的组合。合适的热塑性水溶胀性纤维素衍生物包括：羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素(MC)、羧甲基纤维素(CMC)、交联的羟丙基纤维素、羟丙基纤维素(HPC)、羟丁基纤维素(HBC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基乙基纤维素、羟丙基丁基纤维素、羟丙基乙基纤维素、以及它们的盐、衍生物、共聚物、及其组合。合适的热塑性非水溶性聚合物包括：乙基纤维素、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚己内酯、醋酸纤维素及其衍生物、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、丙烯酸共聚物等、以及它们的衍生物、共聚物、及其组合。合适的热塑

性乙烯基聚合物包括：聚醋酸乙烯酯、聚乙烯醇和聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)。用作热可逆载体的合适的热塑性淀粉的例子公开在例如美国专利 No. 5,427,614 中。用作热可逆载体的合适的热塑性树脂的例子包括：达马树脂、乳香、松脂、虫胶、山达脂和松脂的甘油酯。在一个实施方式中，用于通过模塑制造核的热可逆载体选自聚亚烷基二醇、聚环氧烷、以及它们的组合。

在壳包含可从剂型中立即释放的活性成分的实施方式中，壳宜通过无溶剂模塑来制备。在热可逆载体用在可流动材料以制造壳的这些实施方式中，所述热可逆载体宜选自重均分子量约为 1450-20000 的聚乙二醇，重均分子量约为 100,000-900,000 的聚环氧乙烷等。

- 10 在本发明的某些实施方式中，壳或壳部分可用作含有孔的扩散膜，流体可通过所述孔进入剂型中，与核中的活性成分接触并使之溶解，随后所述活性成分可以持续的、延长的、拖延的或阻滞的方式释放。在这些实施方式中，活性成分从下面的核中释放的速率将取决于壳部分中的总孔面积、孔的路径长度、以及活性成分的溶解度和扩散性（不只是其从核部分本身中释放的速率）。在壳部分用作扩散膜的
- 15 优选的实施方式中，活性成分从剂型中的释放可描述为受控的、拖延的、持续的或延长的。在这些实施方式中，对活性成分从壳中溶出的作用遵循零级、一级或平方根的时间动力学。在某些这样的实施方式中，壳部分宜包含释放改进的可模塑赋形剂，所述赋形剂包含成孔剂和非水溶性可食用材料的组合，例如成膜非水溶性聚合物。或者，在如下述壳部分通过无溶剂模塑制备的实施方式中，壳部分可包含通过
- 20 溶出和形成活性成分可以通过其释放的孔或通道来起作用的热可逆载体。

在一些其它实施方式中，壳或壳部分用作侵蚀基质，分散在壳中的活性成分通过壳表面的连续层的溶出从所述侵蚀基质中释放。在这些实施方式中，活性成分释放的速率将取决于壳或壳部分中基质材料的溶出速率。用于提供表面侵蚀的特别有用的基质材料包括在溶出之前首先吸收液体，然后溶胀和/或胶凝的那些材料。

- 25 在一些这样的实施方式中，壳或壳部分宜包含含有可溶胀的可食用亲水材料的释放改进的可模塑赋形剂。

在某些其它实施方式中，壳或其部分用作阻挡层，以防止包含在下面的核中的活性成分释放通过之。在这些实施方式中，活性成分通常从不被壳的部分覆盖的那部分核中释放，例如，从与壳中的一个或多个开口连通的一部分核中释放。这些

实施方式可有利地控制活性成分释放的表面积。在某些实施方式中，例如，活性成分释放的表面积可随时间基本上保持不变。在特别优选的实施方式中，至少一种活性成分的释放基本上按零级的动力学进行。在这些实施方式中，壳宜包含含有非水溶性材料，例如非水溶性聚合物的改进释放组合物。

- 5 在其它实施方式中，壳或壳部分用作延迟释放包衣，以延迟包含在下面的核中的一种或多种活性成分的释放。在这些实施方式中，活性成分释放开始的滞后时间可通过壳的侵蚀，活性成分扩散通过壳，或者两者的结合来控制。在一些这样的实施方式中，壳宜包含含有可溶胀的可食用亲水材料的释放改进的可模塑赋形剂。

以下非限制性的实施例进一步描述本发明。

10

实施例

通过下述无溶剂模塑方法制造提供了布洛芬的双脉冲释放的本发明的剂型。所述双脉冲由 200mg 布洛芬的立即释放 (IR)，接着是在预定的滞后时间后 100mg 布洛芬的急速释放构成。

15

A 部分：100mg 立即释放 (IR) 的布洛芬核的制备

配方

<u>成分</u>	<u>商品名</u>	<u>制造商</u>	<u>mg/片剂</u>
布洛芬 (115 微米)		Albemarle 公司 Orangeburg, SC	100.0
微晶纤维素	Avicel pH 101®	FMC 公司, Newark, DE 19711	106.5
羟基乙酸淀粉钠	Explotab®	Penwest Pharmaceuticals 公司, Patterson, NJ	6.0
胶体二氧化硅	Cab-O-Sil LM-5®	Cabot 公司, Tuscola, IL	0.5
总计			213.0

制造方法：

- 20 将布洛芬、微晶纤维素和羟基乙酸淀粉钠通过 30 目筛网筛分，并将所述成分置于 2qt. P-K 混合器中混合 5 分钟。还使用 30 目筛网对胶体二氧化硅进行筛分，并将其加入前述混合物中再混合 5 分钟。

使用配备了直径为 0.250”的圆形冲头和模单元的 β -片剂压制机 (Manesty 公司, 英国 Liverpool) 制造第一核作为片剂。将最终的混合物 (来自步骤 1) 送入模中, 并在 2000 磅/平方英寸的操作压力下压制成片剂核。压制的片剂的重量为 213.0mg, 它含有 100.0mg 的布洛芬。

5

B 部分: 200mg 立即释放 (IR) 的布洛芬核的制备

配方

<u>成分</u>	<u>商品名</u>	<u>制造商</u>	<u>mg/片剂</u>
布洛芬细粒 (115 微米)		Albemarle 公司 Orangeburg, SC	200.0
羟基乙酸淀粉钠	Explotab [®]	Penwest Pharmaceuticals 公司, Patterson, NJ	12.0
胶体二氧化硅	Cab-O-Sil LM-5 [®]	Cabot 公司, Tuscola, IL	1.0
总计			213.0

制造方法:

- 10 将布洛芬和羟基乙酸淀粉钠通过 30 目筛网筛分, 并将所述成分置于 2qt. P-K 混合器中混合 5 分钟。还使用 30 目筛网对胶体二氧化硅进行筛分, 并将其加入前述混合物中再混合 5 分钟。将预筛分的 (通过 30 目筛网) 的布洛芬和羟基乙酸淀粉钠置于 2qt. P-K 混合器中混合 5 分钟。

- 15 如 A 部分中所述将最终的混合物 (来自步骤 1) 送入片剂压制机的模中, 并在 2000 磅/平方英寸的操作压力下压制成片剂核。压制的片剂的重量为 213.0mg, 它含有 200.0mg 的布洛芬。

C 部分: 通过无溶剂模塑施加壳

壳的配方:

<u>成分</u>	<u>商品名</u>	<u>制造商</u>	<u>mg/片剂</u>
聚乙二醇 8000	Carbowax [®]	Union Carbide 公司, Danbury, CT 06817-0001	149.1
聚环氧乙烷 (MW 为 200,000)	Polyox [®] WSR N-80	Union Carbide 公司, Danbury, CT 06817-0001	42.6
羟丙基甲基纤维素	Methocel K15M Perm CR	Dow Chemical 公司, Midland, Michigan, 48674	63.9

柠檬酸三乙酯		Morflex 公司, Greensboro, North Carolina 27403	85.2
十二烷酰聚乙二醇-32 甘油酯	Gelucire 50/13	Gattefosse 公司, Westwood, NJ 07675	85.2

制造方法:

将烧杯浸在温度设定在 85°C 的水浴 (Ret digi-visc, Antal-Direct 公司, Wayne, PA 19087) 中。将聚乙二醇 (PEG) 8000 和 Gelucire 50/13 加入所述烧杯中并用刮刀混合, 直到所有 PEG 和 Gelucire 熔融。将羟丙基甲基纤维素加入熔融的混合物中混合 10 分钟。将柠檬酸三乙酯加入熔融的混合物中混合 2 分钟。将聚环氧乙烷 200,000 加入并混合 20 分钟。得到呈可流动形式的壳材料。

使用具有尺寸为 0.700''×0.350''×0.06'' 的总胶囊形片剂形状的实验室规模热循环模塑单元, 将第一和第二壳部分施加在核上。所述模塑单元包含由包含上模腔的上模组件部分以及包含下模腔的下模组件部分制得的单个模组件。将所述下模组件部分首先循环到 85°C 30 秒钟的加热阶段。将 C 部分的壳材料引入下模腔中。然后, 将前述 A 和 B 部分中制得的两个不同的核插入空腔中的两个位置。所述位置以 1mm 的间隔将下模腔中的两个核隔开。空的上模组件部分与下模组件部分相配。然后, 将所述模组件循环到 5°C 60 秒钟的冷却阶段, 以使第一壳部分硬化。

15 将空的模组件部分从下模组件部分中除去。将上模组件部分循环到 85°C 30 秒钟的加热阶段。将壳材料加入上模腔中。

所述上模腔包含固定在其内表面上的小杆 (0.1mm 直径×1mm 长度), 所述内表面与用于一个核的一个位置接触。保持在 5°C 的下模组件部分与上模组件部分以这样一种方式相配: B 部分 (200mg 布洛芬片剂) 的第一核与上模组件的第一核位置相配。然后, 将所述上模组件部分循环到 5°C 120 秒钟的冷却阶段, 以使第二壳部分硬化。然后除去下模组件部分, 并从上模腔中顶出最终的剂型, 用两半个相同的壳材料包衣的模塑的胶囊形片剂。记录壳材料的重量 (即, 最终的剂型与核之间的重量差)。

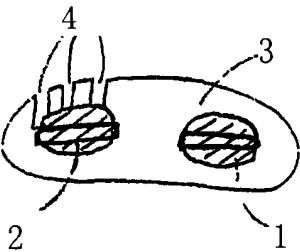


图 1A



图 1B

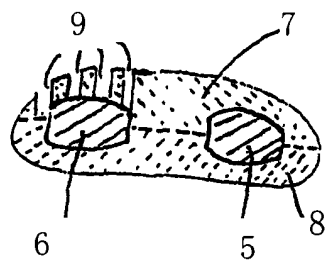


图 2A

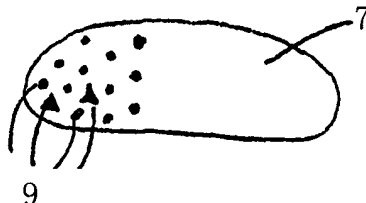


图 2B



图 2C

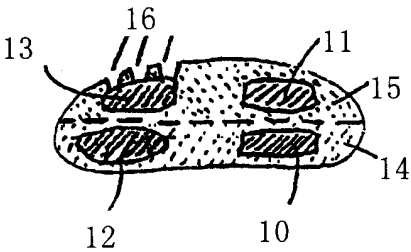


图 3A

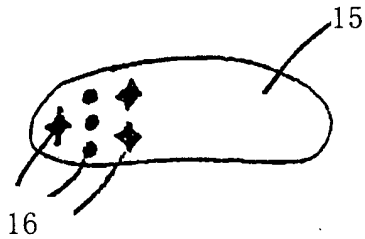


图 3B

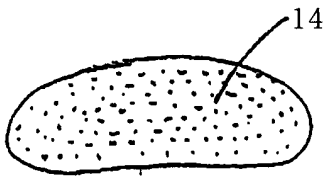


图 3C

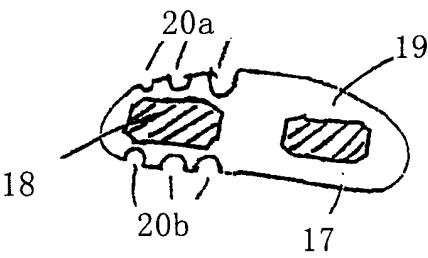


图 4A

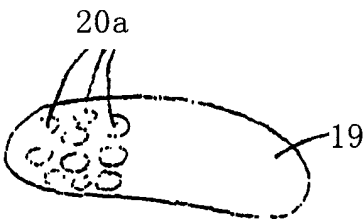


图 4B



图 4C

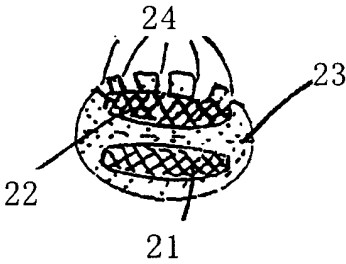


图 5A

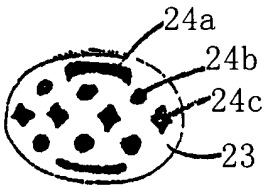


图 5B

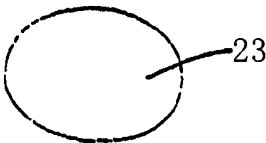


图 5C

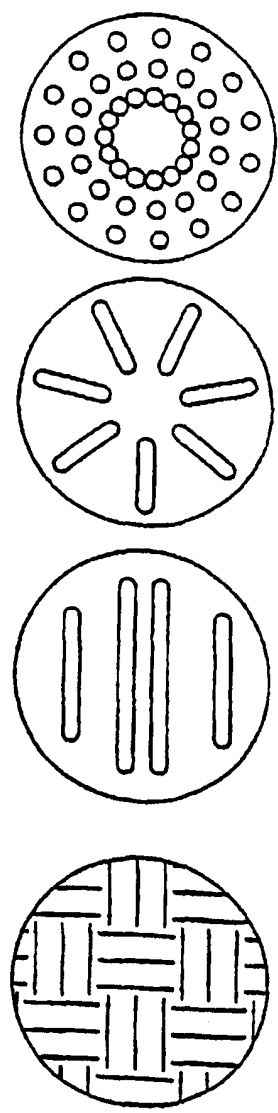


图 6