

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/20

A61K 47/26



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95191408.1

[45] 授权公告日 2005 年 1 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1182838C

[22] 申请日 1995.1.27 [21] 申请号 95191408.1

[30] 优先权

[32] 1994.1.31 [33] JP [31] 10112/1994

[32] 1994.4.25 [33] JP [31] 86652/1994

[86] 国际申请 PCT/JP1995/000102 1995.1.27

[87] 国际公布 WO1995/020380 日 1995.8.3

[85] 进入国家阶段日期 1996.7.29

[71] 专利权人 山之内制药株式会社

地址 日本 东京

[72] 发明人 水本隆雄 增田义典 福井宗夫

审查员 杨 兴

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 吴惠中

权利要求书 2 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 口溶性压制制剂及其制造方法

[57] 摘要

一种包含已与成型性大的糖造粒的成型性小的糖的口溶性压制制剂。它可在口腔内快速崩解和溶解，并具有合适的硬度。

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

1. 一种在口腔内快速崩解和溶解的口溶性压制制剂，它包含用成型性大的糖作为粘合剂、将成型性小的糖造粒而形成的颗粒，在不饮水的情况下，所述
5 制剂在口腔内于 1—120 秒内崩解和溶解，

所述成型性大的糖是指当其 150mg 被用直径 8mm 的冲头以 10—50kg/cm² 的压力制成片剂时，显示 2kg 或 2kg 以上硬度的糖，

所述成型性小的糖是指当其 150mg 被用直径 8mm 的冲头以 10—50kg/cm² 的压力制成片剂时，显示 0—2kg 硬度的糖。

10 2. 如权利要求 1 所述的口溶性压制制剂，其特征在于，所述制剂还包含活性成分。

3. 如权利要求 2 所述的口溶性压制制剂，其特征在于，所述成型性小的糖是选自乳糖、甘露醇、葡萄糖、蔗糖和木糖醇的至少一种糖。

15 4. 如权利要求 2 所述的口溶性压制制剂，其特征在于，所述成型性大的糖是选自麦芽糖、麦芽糖醇、山梨糖醇和寡聚糖的至少一种糖。

5. 如权利要求 2 所述的口溶性压制制剂，其特征在于，所述成型性大的糖对所述成型性小的糖的掺和比为 2—20 重量%。

6. 如权利要求 2 所述的口溶性压制制剂，其特征在于，所述制剂是片剂。

20 7. 一种生产在口腔内快速崩解和溶解的口溶性压制制剂的方法，它包括用成型性大的糖作为粘合剂将成型性小的糖造粒并将所得颗粒压型，在不饮水的情况下，所述制剂在口腔内于 1—120 秒内崩解和溶解，

所述成型性大的糖是指当其 150mg 被用直径 8mm 的冲头以 10—50kg/cm² 的压力制成片剂时，显示 2kg 或 2kg 以上硬度的糖，

25 所述成型性小的糖是指当其 150mg 被用直径 8mm 的冲头以 10—50kg/cm² 的压力制成片剂时，显示 0—2kg 硬度的糖。

8. 如权利要求 7 所述的生产口溶性压制制剂的方法，其特征在于，所述制剂还包括活性成分。

30 9. 如权利要求 8 所述的生产口溶性压制制剂的方法，其特征在于，它包括用所述成型性大的糖作为粘合剂将活性成分和所述成型性小的糖造粒并将所得颗粒压型。

10. 如权利要求 8 所述的生产口溶性压制制剂的方法，其特征在于，它包括用所述成型性大的糖作为粘合剂将所述成型性小的糖造粒，将所得颗粒与活

性成分混合，并将所得混合物压型。

5 11. 如权利要求 8 所述的生产口溶性压制制剂的方法，其特征在于，它包括用所述成型性大的糖作为粘合剂将所述成型性小的糖造粒以得到第一种颗粒，用所述成型性大的糖作为粘合剂将活性成分造粒以得到第二种颗粒，将第

12. 如权利要求 8 所述的生产口溶性压制制剂的方法，其特征在于，它包括用活性成分和作为粘合剂的所述成型性大的糖将所述成型性小的糖造粒，并将所得颗粒压型。

10 13. 如权利要求 12 所述的生产口溶性压制制剂的方法，其特征在于，它包括将所述成型性小的糖（芯核）用所述成型性大的糖涂布（第 1 层），将所得产物用活性成分涂布（第 2 层），再将所得产物用所述成型性大的糖涂布（第 3 层），由此得到三层结构的包衣颗粒；将所得颗粒压型。

14. 如权利要求 8 所述的生产口溶性压制制剂的方法，其特征在于，所述成型性小的糖是选自乳糖、甘露醇、葡萄糖、蔗糖和木糖醇的至少一种糖。

15 15. 如权利要求 8 所述的生产口溶性压制制剂的方法，其特征在于，所述成型性大的糖是选自麦芽糖、麦芽糖醇、山梨糖醇和寡聚糖的至少一种糖。

16. 如权利要求 8 所述的生产口溶性压制制剂的方法，其特征在于，它还包括添加选自崩解剂、粘合剂、酸味剂、发泡剂、人工甜味剂、香料、润滑剂和着色剂的至少一种添加剂的步骤。

20 17. 如权利要求 8 所述的生产口溶性压制制剂的方法，其特征在于，所述压制制剂是压片。

18. 一种使口溶性压制制剂在口腔内快速崩解和溶解的方法，所述口溶性压制制剂包含用成型性大的糖作为粘合剂将成型性小的糖造粒而形成的颗粒，在不饮水的情况下，所述制剂在口腔内于 1—120 秒内崩解和溶解，

25 所述成型性大的糖是指当其 150mg 被用直径 8mm 的冲头以 10—50kg/cm² 的压力制成片剂时，显示 2kg 或 2kg 以上硬度的糖，

所述成型性小的糖是指当其 150mg 被用直径 8mm 的冲头以 10—50kg/cm² 的压力制成片剂时，显示 0—2kg 硬度的糖。

口溶性压制制剂及其制造方法

5 技术领域

本发明涉及于口腔中可迅速崩解并溶解的具有合适硬度的口溶性压制制剂及其制造方法。更具体地说，涉及可用于药学领域的口溶性压制制剂。

本文所用的术语“口溶性压制制剂”是指仅含在口中而不需在口腔内含水就实际上能充分崩解和被唾液溶解并有合适硬度的压制制剂。本文所用的术语
10 “实际上能充分崩解和溶解”是指该压制制剂于口腔内在约 1 - 120 秒内，较佳地在 1 - 60 秒内，更佳地在约 1 - 40 秒内崩解或溶解。术语“合适的硬度”是指该压制制剂具有不会在制造步骤和分发阶段破裂的足够硬度。

背景技术

尽管有各种已知的用于口服的药剂剂型存在，但对易被患者吞服的剂型的
15 考虑尚不充分。因此，人们一直十分关注可被不易吞咽制剂的老人和儿童方便地服用的剂型的开发。

例如，就常用作口服制剂的片剂和胶囊而言，许多具有较弱吞咽能力的老年和儿童患者就不愿服用这些固体制剂，抱怨药物难以吞咽或会在咽喉或食道阻塞，可咀嚼的片剂不适合于咀嚼能力较弱的老人和儿童。

20 就粉剂或颗粒剂而言，它们难以吞咽，因为它们易于留在口腔内，从而在口内产生不快的感觉。有时，老人会因粉剂而噎塞或由于颗粒剂嵌在假牙中而感觉疼痛或不快。另外，粉剂和颗粒剂须在撕开各包装袋后使用，但老人或儿童往往难以撕开包装袋或会将一部分内容物洒落。

服用这些口服制剂需要饮水，在许多时候，老人或儿童尤其需要服用大量的
25 的水，因为他们吞咽困难。然而，存在着这样一种状况，由于夜晚排尿的问题，尤其是上床休息之前，只能适量饮水。另外，对需要在日常生活中持续服用口服制剂的患者而言，由于周围环境，在某些情形下难以得到水，这样，有时会导致顺应性下降。

糖浆等被认为是适合老人和儿童的理想剂型，但不能期望难以测定所需体
30 积的老人和儿童会按正确的剂量使用这些制剂。另外，由于许多老年患者几乎不能靠自己把液剂送入口中，除了患者可要求护士予以帮助的情况之外，鉴于服药过程中的难题，这种剂型不能总被认为是对老人和儿童适合的剂型。

考虑到上述情况，作为适合老人和儿童的制剂，已有开发下述口溶性制剂
35 的尝试。然而，由于（1）生产这些制剂需要复杂的生产步骤和新的工厂和设备投资，（2）在活性成分应用上的限制，（3）由于伴随所追求的作为这些

制剂特性的在口腔内的快速崩解和溶解而产生的这些制剂的硬度不够，在处理这些制剂上存在困难等缺点，上述尝试事实上是不充分的。

5 鉴于正在来临的老龄化这一社会情况，由于慢性病的发病率随着年龄的增长而增长和老年人往往需长期服药，因此，开发一种尤其是可方便老年人服用的实用的制剂正成为一种迫切需求。而且，为保持生活质量，宜开发一种可根据各患者的能力和生活条件而容易吞咽和使用的制剂。

10 日本专利审定公报 1983 年第 24410 号公开了一种具有优异崩解性的多孔片剂的生产方法，它包括将片剂的内容物与对片剂的内容物呈惰性的溶剂（该溶剂会在 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内凝固，溶剂的用量占整个混合物的 5 - 80 重量%）混合，然后将混合物倾至惰性冷却介质中使其固化，在低于溶剂的凝固点的温度将固化的混合物压缩，将混合物制成片剂，再通过冷冻干燥、自发干燥等使溶剂挥发。

15 日本专利公开公报 1991 年第 86837 号公开了一种具有足够强度的容易溶解的载体物质，该物质可通过将包含水溶性水合凝胶或泡沫物质的组合物与无水有机液体干燥剂如无水乙醇在约 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或更低的温度下接触直至组合物中所有的水分基本上被除去而得到。

然而，这些生产方法均需要复杂的生产步骤和附加的生产设备如冷冻干燥机等，从而导致生产成本提高。

20 日本专利公开公报 1990 年第 32014 号公开了一种适合口服的湿法生产的片剂形式的固体制剂。然而，由于这些片剂系通过使用乙醇/水或仅使用水来制备湿物料并将湿物料在模具中干燥而得到，与通常的生产方法相比，生产这些片剂的方法生产率低下。

25 日本专利公开公报 1986 年第 15830 号公开了一种具有多孔超细晶体结构的抗酸剂组合物，该组合物含抗酸剂、糖果用的甜料和含增塑剂的糖果基料。日本专利公开公报 1991 年第 209336 号公开了一种药学组合物，该组合物系通过将至少一种药学活性化合物的颗粒在由至少一种单糖或多糖衍生的晶体糖醇的晶体基质中均匀分散而得到。然而，这些生产方法均存在下述缺点，即由于考虑到在 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或更高温度熔化糖组分的步骤，活性成分的应用受到热稳定性的限制。

30 此外，尽管 R.P.Scherer 公司生产的牌名“Zydis”的口内溶解的药物制剂已在市场上有销售，但由于其通过冷冻干燥进行生产，而需要冷冻干燥机等附加的生产设备且生产周期较长，成本较高。而且，由于通过冷冻干燥制得的药

35 学制剂的强度较差，使用时需要予以特别注意，因此，对供老年人使用而言，并不令人满意。例如，与普通的片剂不同，当装在包装袋里时，挤压该包装并不能方便地取出该制剂（PTP：挤出包装）

上述通过冷冻干燥制得的口溶性药物制剂（以下称“冻干制剂”）尤其在

崩解和溶解方面性能优异，但由于其不具有在生产步骤和分发阶段保持其剂型所需的足够硬度，其贮藏寿命并不令人满意。

除了惯用的冷冻干燥法以外，已见报道的还有其它通过压片制成的口溶性药物制剂。

5 日本专利公开公报 1993 年第 271054 号公开了一种具有合适强度和多孔结构的口溶性片剂，该片剂可迅速在口腔内崩解和溶解，系通过制备活性成分、糖和足以湿润糖粒表面的数量的水的混合物，将混合物压片和干燥而得到。

上述通过压片得到的口溶性药物制剂（以下称“压片制成的制剂”）并不需要制取冻干制剂的生产步骤，且由于其具有在分发期间保持其剂型所需的足够硬度，它在贮藏寿命方面是令人满意的。然而，压片制成的制剂仅将混合物或掺和物压片而制成，改善作为口溶性药物制剂的特征的在口腔内的快速崩解性和溶解性的余地仍然很大。

此外，下述文献将焦点对准糖的成型性和直接压片。日本专利公开公报 1993 年第 310558 号公开了一种当将粘合性和成型性低的甘露糖醇或乳糖与堆积密度小于 60g/100ml 的山梨糖醇颗粒掺和时，其它成型性高的添加剂如纤维素化合物、丙烯酸化合物、明胶等的量可以减少，并可得到具有优异崩解性的固体药学组合物。同样地，日本专利公开公报 1984 年第 118058 号和 DE - A - 1617638 公开了一种使用具有特殊堆积密度的山梨糖醇的制剂。这些文献也许提示，当直接压片时，具有特殊堆积密度的山梨糖醇可作为粘合剂。然而，这些文献的发明涉及在通常压片所需的压力下，制造硬度有所改善的片剂所需的添加剂和生产方法，并且，它们的目的是用于直接压片的添加剂的生产。

根据日本专利公开公报 1993 年第 170669 号，在具有高 β - 乳糖含量的乳糖中添加糖醇和用辊筒式干燥法干燥所得水溶液，可改善乳糖的成型性。然而，由于需要特定的糖，这些方法复杂和昂贵，因此，并不实用。

25 美国专利 No.4,698,101 公开了一种将果糖与麦芽糖水溶液造粒而得到的以果糖为基材的药学辅助剂，它可用于直接压片。

根据 PCT 申请的日本专利公开公报 1992 年第 505918 号公开了一种将果糖与含山梨糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、木糖醇、甘露糖醇、异麦芽糖醇或它们的混合物的多元醇水溶液造粒而得到的以果糖为基材的药学辅助剂，它可用于直接压片。

30 尽管果糖是用作造粒的核心，这些文献涉及惯用的片剂，而不涉及口内溶解的片剂。而且，还有一个问题是，当按常规操作时，由于果糖的吸湿性大，颗粒会吸水，其结果，并不能得到足够的流动性，压片往往会遇到障碍。

35 本发明的目的在于提供（1）一种可在口腔内迅速崩解和溶解并具有足以避免破裂的硬度的口溶性压制制剂，（2）一种用常用生产步骤生产口溶性压制制剂的方法，（3）一种可方便地服用而无需饮水的口溶性压制制剂及其制

造方法，和（4）一种具有优异的工业生产率并且活性成分含量具有均匀性和剂型具有恒定性的有用的口溶性压制制剂。

发明的公开

5 一般而言，通过压缩如压片得到的产品（压制制剂如片剂）具有作为模制品的合适硬度。然而，由于这些产品的目的是通过口服，由模制品在消化道中崩解和溶解而进行活性成分的吸收，因此，在生产这些产品时并未考虑其在口腔内的快速崩解和溶解。

10 所以，它们在口腔内的崩解和溶解并不充分，并且不能同时达到快速崩解和溶解。

为解决上述问题，用于构成口溶性压制制剂的原料应同时具有下述特性，即，它在口腔内应具有快速溶解速率，并当以压型法如压片法生产时，具有可给出合适硬度的高度成型性。

15 首先，本发明者对一般用作添加剂如赋形剂的糖类是否可用作口含压制制剂的原料进行了研究。

将通常用作药剂赋形剂等添加剂的各种糖在 $10 - 50\text{kg}/\text{cm}^2$ 压力下压片制得片剂，并对其测定了口含的溶解时间以及硬度。

20 其结果，未发现同时具有上述两种特性的原料，但意外地发现，糖类可分为两类，即，一类在制成片剂时，在口腔内具有快速的溶解速率，而另一类则具有可给出合适硬度的高度成型性。

然而，当在压制制剂中仅用成型性小的糖或成型性大的糖时，不能同时得到合适的硬度和在口腔内的快速崩解性和溶解性。

25 关于这一点，成型性小的糖成型性差，但当制成片剂时，其在口腔内的溶解特别快，在约 15 秒以内，然而，得不到足够的硬度。例如，当在 $50\text{g}/\text{cm}^2$ 的压力下，用直径 8mm 的冲头将 150mg 成型性小的糖制成片剂时，所得片剂不具有足够的硬度。

而成型性大的糖成型性优异乃不言而喻，但其在口腔内的崩解性劣于成型性小的糖。

30 例如，当在 $50\text{g}/\text{cm}^2$ 的压力下，用直径 8mm 的冲头将 150mg 成型性大的糖制成片剂时，所得片剂虽具有足够的硬度，但在口腔内的快速崩解性和溶解性则得不到。

而且，当将成型性大的糖和成型性小的糖简单地进行混合（机械混合）和压片时，得不到在口腔内的快速崩解性和溶解性。例如，当在旋转式压片机上用 10mmR 和直径 10mm 的冲头以 $441\text{kg}/\text{cm}^2$ 的压力，将 189g 乳糖、10g 麦芽糖醇和 1g 硬脂酸镁混合并将该混合物压片，制成各重 300mg 的片剂时，得不到在口腔内的快速崩解性和溶解性。

由此，为了寻找一种可同时满足上述两种特性，即在成型性小的糖保持其快速溶解速率的同时，可改善其成型性以在压型时得到合适硬度的方法，本发明者对溶解性好而成型性小的糖与成型性大的糖的组合如它们的掺和比例和掺和方法等进行了深入的研究。结果，通过将成型性小的糖与成型性大的糖造粒，

5 来弥补成型性差但崩解性和溶解性优异的糖即成型性小的糖的不足以及成型性大的糖的不足，得到一种令人感兴趣的原料。通过对该原料进行常用的压型步骤如压片步骤而得到的压制制剂当被含在口中时，显示合适的硬度和快速的崩解性和溶解性。

换言之，本发明者为了解决上述问题，对口溶性压制制剂进行了深入的研究，结果发现，当对由具有快速崩解性和溶解性的、成型性小的糖与成型性大的糖造粒而得到的原料进行常用的压型步骤，所得模制品仅被含在口中，即在口腔内显示快速崩解性和溶解性，并具有合适的硬度，这样，在生产步骤和分发阶段，剂型不会破裂。在该发现的基础上完成了本发明。

10

此外，由于在造粒步骤中用成型性大的糖代替常用的水溶性高分子粘合剂如羟丙基纤维素（HPC）和羟丙基甲基纤维素（HPMC）来作为粘合剂，本发明的口溶性压制制剂在组分和形状方面完全不同于惯用的口溶性制剂。

15

还有，本发明是在另一个发现即发现与成型性大的糖一起造粒的成型性小的糖可用作生产口溶性压制制剂，较佳的是口溶性片剂的原料的基础上得以完成的。

20 由此，本发明提供一种可在口腔内快速崩解和溶解的口溶性压制制剂，它包含一种成型性小的糖和另一种成型性大的糖。

作为本发明的成分之一而在本文中使用的术语“成型性小的糖”是指当其150mg被用直径8mm的冲头以10 - 50kg/cm²的压力制成片剂时，一般显示0 - 2kg硬度的糖。这种糖的例子包括乳糖、甘露醇、葡萄糖、蔗糖、木糖醇等，

25 其中，以乳糖和甘露醇为佳。

这些糖可单独使用或将两种或两种以上混合使用。

本文中使用的术语“成型性大的糖”是指当其150mg被用直径8mm的冲头以10 - 50kg/cm²的压力制成片剂时，一般显示2kg或2kg以上硬度的糖。这种糖的例子包括麦芽糖、麦芽糖醇、山梨糖醇、寡聚糖等，其中，以麦芽糖和麦芽糖醇为佳。

30

若寡聚糖在口腔内显示快速溶解性并由两种或多种单糖残基组成，则本发明中使用的寡聚糖不受特殊限制。优选由2 - 6个单糖残基组成的寡聚糖，对组成寡聚糖的单糖残基的类型和组合没有限制。寡聚糖的说明性例子包括乳糖（lactosucrose）粉（例如Nyuka Oligo LS-55P（产品名，林原商事公司生产））。

35 根据组成寡聚糖的单糖类型和组合，寡聚糖可分为均寡糖和杂寡糖，两者均可用于本发明。

这些糖可单独使用或将两种或两种以上混合使用。

本发明的口溶性压制制剂使用成型性小的糖作为其主要成分，成型性大的糖对成型性小的糖的掺和比例为2 - 20%，优选5 - 10%。

若掺和比例小于2%，则无法得到具有合适硬度的片剂，从而会导致片剂在贮存或运输或从包装中取出时容易破裂，而掺和比例大于20%，则片剂硬度过大，无法得到所需的快速崩解性和溶解性。考虑到生产方法的产业化，从造粒操作效率的角度出发，掺和比例以在5 - 10%的范围内为宜。

较佳的是，在本发明中，使用将成型性小的乳糖和/或甘露醇与以口溶性压制制剂的总重量计，为5 - 7.5重量%的成型性好的麦芽糖或麦芽糖醇造粒而得的颗粒。活性成分可通过下述步骤进行混合：（1）混合活性成分与成型性小的糖，或（2）混合活性成分与将成型性小的糖和成型性大的糖造粒而得的颗粒。或者，活性成分可通过下述步骤混合：（3）混合将成型性小的糖和成型性大的糖造粒而得的颗粒与将活性成分和成型性大的糖造粒而得的颗粒，（4）将成型性小的糖与活性成分和成型性大的糖按任何次序地造粒，（5）用成型性大的糖（第1层）涂布成型性小的糖（芯核），再用活性成分（第2层）涂布，将所得产物与成型性大的糖造粒，或（6）用活性成分涂布成型性小的糖，并将涂布产物与成型性大的糖造粒。以口溶性压制制剂的总重量即成型性小的糖的总重量或成型性小的糖和活性成分的总重量计，成型性大的糖的添加量宜为5 - 7.5重量%。

若流动性得以保持，则颗粒的粒径分布和粒径不受限制，可使用通常用于压片的粒径分布。例如，粒径可为1000 - 10 μm。

用于本发明制剂中的活性成分不受特殊限制，其优选例子包括用于吞咽片剂有困难的患者、老人和儿童的药物、用于需要在日常生活中不喝水服药的患者的药物、用于饮水受到限制的患者的制剂以及用于分次服用的药物。

具有较高使用价值的药物的说明性例子包括：

抗酸药如碳酸氢钠、干氢氧化铝凝胶、碳酸钙、氢氧化镁、铝硅酸镁、合成硅酸铝、合成铝碳酸镁、氢氧化镁铝、氢氧化镁凝胶、氢氧化铝和碳酸氢钠的共沉淀物、氢氧化铝和碳酸镁的混合干凝胶、氢氧化铝、碳酸镁和碳酸钙的共沉淀物、偏硅酸铝镁、硅酸铝二镁铋、氢氧化镁和硫酸铝钾的共沉淀物、牡蛎壳粉、氨基乙酸、莨菪浸膏等；

5 - 羟色胺 5HT₃受体拮抗剂如（R）- 5 - [（1 - 甲基 - 3 - 吲哚基）羰基] - 4，5，6，7 - 四氢 - 1H - 苯并咪唑盐酸盐及它们的盐、ondansetron、granisetron等；

非甾体消炎药如吲哚美辛、布洛芬、异丁芬酸、阿氯芬酸、双氯芬酸、甲芬那酸、氟比洛芬、氟芬那酸、酮洛芬、保泰松、水杨酸甲酯等；

甾体消炎药如可的松、氢化可的松、泼尼松龙、地塞米松、倍他米松二丙

- 酸酯、倍他米松戊酸酯、曲安西龙、氟轻松等；
- 利尿药如苄氟噻嗪、泊利噻嗪、甲氯噻嗪、三氯噻嗪、环戊噻嗪、戊基氢氯噻嗪、氢氯噻嗪、布美他尼等；
- 抗精神病药如 *emonapride*、地西泮、硝西泮、氟硝西泮、劳拉西泮、普拉西泮、氟地西泮、氟硝西泮、氯丙嗪、利血平、氯氟哌醇、三氟哌多、氟哌啶醇、莫哌隆、溴哌利多、依替唑仑等；
- 催眠药如巴比妥、硫喷妥、苯巴比妥、环己巴比妥、氯甲西泮、三唑仑、阿普唑仑等；
- 抗癫痫药如乙琥胺、丙戊酸钠、乙酰唑胺、甲丙氨酯等；
- 10 抗帕金森氏病药如氯唑沙宗、左旋多巴等；
- 止吐药如甲氧氯普胺、甲氧氯普胺盐酸盐等；
- 激素类药如胰岛素、睾酮、甲睾酮、黄体酮、雌二醇等；
- 镇痛药如吗啡、阿司匹林、可待因、乙酰苯胺、氨基比林、氯索洛芬等；
- 磺胺类药如磺胺、磺胺间甲氧嘧啶、磺胺甲二唑等；
- 15 冠状血管扩张剂如硝酸甘油、硝酸异山梨酯、戊四硝酯、丙帕硝酯、双嘧达莫、罂粟碱盐酸盐等；
- H_2 受体拮抗剂如法莫替丁、西咪替丁、雷尼替丁盐酸盐、罗沙替丁乙酸酯盐酸盐等；
- 抗心律失常药如阿义马林、吲哚洛尔、普萘洛尔、奎尼丁、氨力农、米力农等；
- 20 强心药如咖啡因、地高辛、洋地黄毒甙等；
- 钙拮抗剂如尼卡地平盐酸盐、地尔硫草盐酸盐、*nivadipine*、硝苯地平、尼群地平、尼索地平、尼莫地平、尼鲁地平等；
- 抗组胺药如苯海拉明盐酸盐、卡比沙明、二苯拉林、芬苯扎胺、马来那敏、溴苯那敏马来酸盐、二苯基咪唑、克立咪唑等；
- 25 抗菌药如四环素、土霉素、美他环素、多西环素、米诺环素、氯霉素、红霉素、林可霉素、青霉素 G、克林霉素、卡那霉素、新霉素硫酸盐、链霉素、庆大霉素等；
- 抗肿瘤药如 5 - 氟尿嘧啶、尿嘧啶、阿糖胞苷、氟尿苷、白消安、放线菌素、博来霉素、丝裂霉素等；
- 30 抗糖尿病药如格列本脲、依帕司他等；
- 抗痛风药如别嘌醇、秋水仙碱、苯溴马隆等；
- 抗过敏药如酮替芬富马酸盐、色甘酸钠、氨来咕诺等；
- 抗高血压药如可乐定、阿替洛尔、多沙唑嗪、比索洛尔、西拉普利、赖诺普利、尼伐地平、*manidipine*、硝酸异山梨酯、地尔硫草、尼可地尔、胍乙啶硫酸盐、氨磺洛尔盐酸盐、阿拉普利、地拉普利盐酸盐、依那普利马来酸盐等；
- 35

作用于中枢神经系统的药物如茛菪素盐酸盐、硫比利盐酸盐、二苯美仑盐酸盐等；

钾通道激活剂如 YM934 (2 - (3, 4 - 二氢 - 2, 2 - 二甲基 - 6 - 硝基 - 2H - 1, 4 - 苯并噁嗪 - 4 - 基) 吡啶 N - 氧化物) 等；

5 骨骼肌松弛剂如丹曲林钠等；

解痉药如乙哌立松盐酸盐、替托尼定盐酸盐、丁基东莨菪碱、甲溴阿托品等；

抗高血脂药如 simvastatin、普伐他汀钠等；

支气管扩张药如福莫特罗富马酸盐、沙丁胺醇硫酸盐、丙卡特罗盐酸盐等；

10 α - 肾上腺素能受体阻滞剂如 tamsulosin 盐酸盐、哌唑嗪等；

降血糖药；

口服避孕药；

镇痛药/消炎药如氯索洛芬等；

消化道蠕动改善剂如多潘立酮、西沙必利等；

15 胃药和消化性抗溃疡药如替普瑞酮等；

治骨质疏松药如阿法骨化醇等；

前列腺肥大治疗药如氯地孕酮乙酸酯等；

祛痰药如氨溴索等；

抗过敏性鼻炎药如奥沙米特、酮替芬等；

20 治疗哮喘的药物如氮革斯汀、丙卡特罗、特非那定等；

具有解热/镇痛/消炎活性和抗胃溃疡活性等的动物药以及用于治疗生殖器官等的动物器官药；

此外，由于本发明的口溶性压制制剂在口腔内崩解和溶解，因此，可用于必要时活性成分在口腔内吸附的场合。在这一点上，除了上述活性成分以外，

25 可举出下述肽进行说明。

作为代表性的肽，各种在上消化道上会被降解但可经下消化道吸收并显示生理作用的多肽、蛋白质及它们的衍生物等可有效地用作本发明的活性成分。

这些肽的例子包括胰岛素、降钙素、增压素、加压素、去氨加压素、LH - RH (黄体激素释放激素)、生长抑素、胰高血糖素、催产素、促胃液素、环孢素、

30 生长调节素、胰泌素、h-ANP (人心房促尿钠排泄肽)、ACTH (促肾上腺皮质激素)、MSH (促黑色素细胞激素)、 β - 内啡肽、胞壁酰二肽、脑啡肽、

神经加压素、韩蛙皮素、VIP (血管活性肠肽)、CCK - 8 (缩胆囊素 - 8)、

PTH (甲状旁腺激素)、CGRP (降钙素基因相关肽)、TRH (促甲状腺素释放激素)、内皮素、hGH (人生长激素) 和细胞素如白细胞介素、干扰素、菌

35 落刺激因子、肿瘤坏死因子等以及这些肽的衍生物。

上述肽和蛋白质除了其天然衍生物外，还包括它们的药理活性衍生物和同

系物。例如，可用于本发明的降钙素除了天然存在的产物如鲑降钙素、人降钙素、猪降钙素、鳗降钙素和禽降钙素以外，还包括其类似物如〔Asu1,7〕-鳗降钙素（elcatonin）。至于胰岛素，包括人胰岛素、猪胰岛素和牛胰岛素，此外，还包括它们的同系物如基因重组体等；

5 用于本发明的优选的活性成分是法莫替丁、tamsulosin 盐酸盐和 YM934。

活性成分不受特殊限制，不仅药物而且其它各种物质也可以利用其特性而用于本发明制剂，例如，它们包括诊断药如造影剂等、保健食品、生理功能食品和口含制剂如不良口气清除剂、牙斑显示剂等。

10 虽然视使用的各活性成分的性质而异，活性成分的使用量宜占总的固体成分的 50%（重量）或更少，较佳的是占 20%（重量）或更少。

本发明的口溶性压制制剂的原料系通过将成型性小的糖与成型性大的糖造粒而制得。使用这种原料使在口腔内可快速崩解和溶解的口溶性压制制剂的生产成为可能。因此，生产本发明的压制制剂时，基本上在生产过程的任何步骤中 15 添加感兴趣的活性成分即可达到所要求的目的。活性成分可存在于本发明的口溶性压制制剂的任何部分。

尽管无特殊限制，含活性成分的原料的说明性例子包括（I）包含将活性成分和成型性小的糖与成型性大的糖造粒而制得的颗粒的原料，（II）包含活性成分和将成型性小的糖与成型性大的糖造粒而制得的颗粒的原料，（III）包含 20 将成型性小的糖与成型性大的糖造粒而制得的颗粒和将活性成分与成型性大的糖造粒而制得的另一种颗粒的原料，（IV）包含将成型性小的糖与活性成分和成型性大的糖以任何次序造粒而制得的颗粒的原料，（V）用成型性大的糖（第 1 层）涂布成型性小的糖（芯核）后，再用活性成分（第 2 层）涂布所得产物，然后将所得产物与成型性大的糖（第 3 层）造粒而制得的原料，或（VI）用活性成分涂布成型性小的糖，并将涂布产物与成型性大的糖造粒而制得的原料。

25 活性成分可加至组合物的任何部分和在任何生产步骤添加。

当活性成分的剂量很小和活性成分含量难以达到均匀时，尤其优选的实施方式是上述结构（V）。当活性成分的成型性小时，优选上述结构（I）或（III）。

因此，本发明的口溶性压制制剂均包含活性成分、成型性小的糖和成型性大的糖，并通过将最终与成型性大的糖造粒所得的颗粒进行压型而得到。

30 一般而言，以使用溶解时不产生不快滋味的活性成分为宜。当使用产生不快滋味的成分时，宜进行合适的掩蔽处理（例如，WO92/09275）。

此外，当需要将活性成分制成缓释剂型时，宜进行合适的惯用的缓释处理（例如，加拿大专利 No.2,038,400 - 0），这样，可控制活性成分从所得颗粒的释放。

35 本发明的固体制剂具有进行处理所需（尤其是进行与制剂有关的处理所需）的足够的强度，因此，可按与通常的片剂相同的方式实际应用。本文中使

用的术语“进行与制剂有关的处理所需的足够的强度”是指一种至少可经受普通的泡罩包装的强度且这种强度还可经受其它处理如交货、运输等；

在片剂长度方向上的硬度可用作可用于泡罩包装的强度的指标，即将制剂从普通的泡罩包装的内层中推出而取出制剂所需的强度。这种硬度视片剂的大小和形状而异，当片剂的直径为约 8.0mm 时，宜为 1.0 kg 或更大，当直径约为 10.0mm 时，则宜为 1.5 kg 或更大，而当直径约为 12.0mm 时，则宜为 2.0 kg 或更大。本发明的固体制剂具有从泡罩包装中取出制剂所需的足够强度，而不论其大小如何。

作为瓶装（玻璃、塑料等容器包装，片剂被置于其中）所需的强度，即当瓶子运输或装入时可经受片剂之间和片剂与容器壁之间的接触所需的强度，片剂的硬度宜为 3 kg 或 3 kg 以上。本发明的制剂具有运输和装入含制剂的包装瓶所需的足够强度。

本文中使用的术语“快速崩解和溶解”是指在不饮水的情况下，制剂在口腔内被唾液事实上充分地崩解或溶解。术语“事实上充分地崩解或溶解”是指虽然各人存在差异，制剂在口腔内一般于约 1 - 120 秒内，较佳地在约 1 - 60 秒内，更佳地在 1 - 40 秒内崩解或溶解。

本发明的制剂在口腔内由于唾液而迅速变脆并逐渐崩解或溶解，当口腔压力即上腭和舌头之间的压力或“舔”的动作等作用于制剂时，崩解或溶解更为迅速。

口渴或口腔内含少量唾液的人可在其量足以湿润口腔的冷水或热水的帮助下利用本发明的制剂。

本发明的制剂在制剂于口腔内崩解或溶解后或在部分崩解或溶解的条件下，也可与少量水一起吞服。即使以这种服药方式，本发明的制剂仍具有容易吞服、仅需少量水等长处。

当然，本发明的制剂可与水一起服用而没有与普通片剂类似的问题。可根据各患者的选择或条件，用这些服药方式的任一种使用本发明的制剂，只要对其中所含活性成分无限制即可。

（制造方法）

下面详细描述本发明的口溶性压制制剂的制造方法，但这些方法不对本发明的范围起限定作用。

第一种方法

在成型性小的糖中加入活性成分，将所得混合物与成型性大的糖造粒。在所得颗粒中，活性成分的颗粒和成型性小的糖与成型性大的糖结合在一起。以将所得颗粒再与成型性大的糖造粒为佳。将所得颗粒压型以得到例如口溶性片剂。

第二种方法

将成型性小的糖与成型性大的糖造粒。将所得颗粒与活性成分混合，并将所得混合物压型以得到例如口溶性片剂。

第三种方法

- 5 将成型性小的糖与成型性大的糖造粒以得到颗粒。另外，将活性成分与成型性大的糖造粒以得到颗粒。混合这些颗粒并将这些颗粒压型以得到例如口溶性片剂。

第四种方法

- 10 将成型性小的糖以任何次序地与活性成分和成型性大的糖造粒。将所得颗粒压型以得到例如口溶性片剂。

第五种方法

用成型性大的糖（第1层）涂布成型性小的糖（芯核），再用活性成分（第2层）涂布所得产物，然后将所得产物与成型性大的糖（第3层）造粒。将所得颗粒压型以得到例如口溶性片剂。

- 15 第六种方法

用活性成分涂布成型性小的糖，并将所得产物与成型性大的糖造粒。将所得颗粒压型以得到例如口溶性片剂。

- 20 造粒可使用例如流化床造粒机（大川原制作所生产）、立式混合器（三英制作所生产）、搅拌造粒机（深江工业株式会社生产）等，通过将活性成分与成型性小的糖和其它添加剂混合并用作为粘合剂的成型性大的糖的水溶液涂布所得混合物和/或将所得混合物造粒而进行。更具体地说，当使用流化床造粒机时，根据常用操作条件如在喷出压力 $0.3 - 2 \text{ kg/cm}^2$ 和温度 $20 - 30 \text{ }^\circ\text{C}$ 下进行造粒以得到具有所需粒径的颗粒。这时，当作为造粒的预处理而使用一部分粘合剂侧面喷涂以进行精细颗粒涂布时，可进一步改善本发明的效果。

- 25 可使用一般用于片剂压型的压片机如单冲压片机（菊水制作所生产）、旋转式压片机（畑制作所生产）等压片来进行压型。压片时的压型压力可根据所得模制品的硬度和溶解性而任意选择，因此，无特殊限制。就本发明的口溶性压制制剂而言，通过适当利用包括喷射生理学上可接受的有机溶剂或水并进行干燥的步骤；包括湿度处理和干燥的步骤或类似步骤，可在保持溶解性的同时，
30 进一步改善压片后的片剂硬度。

本发明的制剂可含一般用于片剂生产的各种添加剂，只要这些添加剂不影响本发明的效果即可。

这些添加剂包括崩解剂、粘合剂、酸味剂、发泡剂、人工甜味剂、香料、润滑剂、着色剂等；

- 35 崩解剂的说明性例子包括淀粉如玉米淀粉、马铃薯淀粉等以及羧甲醚纤维素钙等。粘合剂的说明性例子包括阿拉伯胶粉末、明胶、支链淀粉等。

酸味剂的说明性例子包括柠檬酸、酒石酸、苹果酸等。发泡剂的说明性例子包括碳酸氢钠等。人工甜味剂的例子包括糖精钠、甘草素二钾、阿司帕坦（天冬酰苯丙氨酸甲酯）、甜菊糖、非洲甜果素等。

5 香料的例子包括柠檬、莱姆酸橙、橙、薄荷脑等。润滑剂的代表性例子包括硬脂酸镁、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、滑石粉、硬脂酸等。着色剂的例子包括食用色素如食用黄色 No.5、食用红色 No.2、食用蓝色 No.2 等以及食用色淀染料（ food lake dye ）、氧化铁红等。

10 这些添加剂可在口溶性压制制剂生产过程的任意步骤中，例如，当混合活性成分与成型性小的糖时、当混合将活性成分与成型性大的糖溶解于水中而制成的涂布液时、或在这些步骤前后的步骤中，以合适的量单独使用或作为两种或多种成分的混合物使用。

工业实用性

15 由于各模制品均使用成型性小的糖作为其主要成分，且成型性大的糖掺和至成型性小的糖中的比例为 2 - 20 重量%，较佳地为 5 - 10 重量%，而成型性大的糖的使用产生了其它有用的物理性能如惯用口溶性压制制剂所没有的合适的硬度等，本发明的口溶性压制制剂显示成型性小的糖特有的优异溶解性和由高溶解性产生的优异崩解性。

20 本发明的口溶性压制制剂可通过惯用的生产步骤即造粒和压片来制造而无需采用制造惯用的口溶性压制制剂所必需的冷冻干燥步骤。因此，由于无需冷冻干燥所必需的特殊设备，本发明的模制品可经济地、高生产率地进行生产。

此外，本发明的口溶性压制制剂的合适硬度可使生产步骤和分发阶段对模制品处理变得容易。

本发明的口溶性压制制剂可用于必要时活性成分在口腔内吸收的场合。

25 硬度试验可按通常方法进行，例如，可在 Schleuniger 片剂硬度测试器（ Schleuniger 公司生产）上测试试样。

本发明的最佳实施方式

结合下述实施例进一步说明本发明，但这些实施例决不对本发明起限定作用。

30 （试验例）

为更详细地描述本发明的效果，用下述方法测试实施例中得到的片剂的性能。

（1）硬度试验

35 用片剂硬度测试器（ Schleuniger 公司生产）测试试样硬度。各试验进行 3 - 10 次（ n = 3 - 10 ），下面使用其平均值。

（2）在口腔内的无水崩解和溶解试验

将压制制剂的试样放入各健康男性成年志愿者的无水口腔内，在无水条件下（口中不含水），测定试样在口腔内被唾液完全崩解和溶解所需的时间。

（3）崩解试验

按《日本药局方》第12版中所述的崩解试验法（以下称“JP崩解试验法”）

5 测试崩解性。各试验进行6次，下面使用其平均值。

由于活性成分的理化性质和含量仅在很少的情况下影响本发明模制品的硬度和在口腔内的溶解时间，在部分下述实施例中未使用活性成分。

实施例1

10 将20g麦芽糖（林原商事株式会社生产）溶解于180g水中。使用所得的麦芽糖水溶液，将400g甘露醇（东和化成工业株式会社生产）在流化床造粒机（大川原制作所生产）中造粒。这时，在 3 kg/cm^2 的喷出压力下用最初的10g麦芽糖进行精细颗粒涂布，然后在 0.5 kg/cm^2 的喷出压力下造粒（平均粒径： $184\text{ }\mu\text{m}$ ）。干燥后，掺入0.5%量的硬脂酸镁，用10mmR和直径10mm的冲头在旋转式压片机（畑制作所生产）上将所得颗粒制成各重300mg的片剂。重复硬

15 度试验3次（ $n = 3$ ）。

实施例2

除用麦芽糖醇（东和化成工业株式会社生产）代替麦芽糖外，重复实施例1的方法。颗粒的平均粒径为 $158\text{ }\mu\text{m}$ 。

实施例3

20 除用山梨糖醇（东和化成工业株式会社生产）代替麦芽糖外，重复实施例1的方法。颗粒的平均粒径为 $146\text{ }\mu\text{m}$ 。

实施例4

除用乳糖（Domo牛奶公司生产）代替麦芽糖外，重复实施例1的方法。硬度试验重复3次（ $n = 3$ ）。颗粒的平均粒径为 $136\text{ }\mu\text{m}$ 。

25 实施例5

除用寡聚糖（Nyuka Oligo LS-55P，林原商事株式会社生产）代替麦芽糖外，重复实施例1的方法。硬度试验重复3次（ $n = 3$ ）。颗粒的平均粒径为 $192\text{ }\mu\text{m}$ 。

实施例6

30 将200g乳糖与200g甘露醇混合后，用溶于80g水中的20g麦芽糖醇在流化床造粒机中造粒。这时，在 0.5 kg/cm^2 的喷出压力下进行造粒（平均粒径： $202\text{ }\mu\text{m}$ ）。干燥后，掺入0.5%量的硬脂酸镁，用10mmR和直径10mm的冲头在旋转式压片机上将所得颗粒制成各重300mg的片剂。重复硬度试验3次（ $n = 3$ ）。

35

表1

实施例	成型性小的糖/成型性大的糖	制片压力	硬度	时间*
-----	---------------	------	----	-----

		(kg/冲头)	(kg)	(秒)
1	甘露醇: 麦芽糖 = 20: 1	303	5.9	15
4	乳糖: 麦芽糖 = 20: 1	334	5.3	15
5	甘露醇: 寡聚糖 = 20: 1	441	3.6	20
6	甘露醇: 乳糖: 麦芽糖 = 10: 10: 1	388	3.7	16

* 在口腔内的崩解 - 溶解时间

实施例 7

除用葡萄糖（日本食品化工株式会社生产）代替麦芽糖外，重复实施例 1 的方法来制备颗粒（平均粒径：295 μm ）。干燥后，用 10mmR 和直径 10mm 的冲头于 20 kg/cm^2 的压力下在油压机上将所得颗粒制成各重 300mg 的片剂。

实施例 8

除用木糖醇（东和化成工业株式会社生产）代替葡萄糖外，重复实施例 7 的方法。

实施例 9

10 除用蔗糖（日清制糖株式会社生产）代替葡萄糖外，重复实施例 7 的方法，所得颗粒的平均粒径为 355 μm 。

实施例 10

15 将 2.832 kg 甘露醇、2.832 kg 乳糖、1.0kg 法莫替丁和 0.225 kg 阿司帕坦混合后进行造粒，其中，在 4.0 kg/cm^2 的喷出压力下用 15 % 麦芽糖水溶液的最初 1.0 kg 进行精细颗粒涂布，然后造粒。接着，用相同的方法将悬浮在水中的 77.8 g β -环糊精和 8.6 g 薄荷脑喷涂至所得颗粒。干燥后，掺入 1 % 量的硬脂酸钙，用 9.6mmR 和直径 8mm 的冲头于 84 $\text{kg}/\text{冲头}$ 的压力下在旋转式压片机上将所得颗粒制成各重 150mg 的片剂。所得片剂在口腔内的崩解溶解时间为 15 秒，硬度（ $n = 5$ ）为 3.9 kg。

20 实施例 11

25 将 20g 法莫替丁、270g 乳糖、40g 甘露醇、8g 阿司帕坦和 2g 柠檬酸钠混合后，用溶于 144g 水中的 16g 麦芽糖在流化床造粒机（大川原制作所生产）中造粒。这时，在 3 kg/cm^2 喷出压力下用最初的 8g 麦芽糖进行精细颗粒涂布，然后在 0.5 kg/cm^2 的喷出压力下进行造粒（平均粒径：198 μm ）。造粒后，用相同方式将悬浮在热水中的 0.34g 薄荷脑和 2.46g β -CD 喷至所得颗粒上。干燥后，掺入 0.5 % 量的硬脂酸镁，用 10mmR 和直径 10mm 的冲头以 133 $\text{kg}/\text{冲头}$ 的压力在旋转式压片机（畑制作所生产）上将所得颗粒制成各重 355.3mg 的片剂。所得片剂在口腔内的崩解溶解时间为 15 秒，硬度（ $n = 3$ ）为 3.8 kg。

实施例 12

30 将 21g 麦芽糖溶解于 189g 水中。使用所得的麦芽糖水溶液，将 396.9 g 甘

露醇和 3.5g 格列本脲在流化床造粒机中造粒。这时，在 3 kg/cm^2 的喷出压力下用最初的 8 g 麦芽糖进行精细颗粒涂布，然后在 0.6 kg/cm^2 的喷出压力下进行造粒（平均粒径： $127 \mu\text{m}$ ）。干燥后，掺入 0.5 % 量的硬脂酸镁，用 10mmR 和直径 10mm 的冲头以 319kg/冲头的压力在旋转式压片机上将所得颗粒制成各重 5 300mg 的片剂。所得片剂在口腔内的崩解溶解时间为 15 秒，硬度（ $n = 10$ ）为 3.0kg。

实施例 13

使用溶于 90g 水中的 10g 麦芽糖，将 400g 甘露醇在流化床造粒机（大川原制作所生产）中造粒（平均粒径： $98 \mu\text{m}$ ）。这时，在 3 kg/cm^2 喷出压力下进行精细颗粒涂布。干燥后，用 10mmR 和直径 10mm 的冲头以 50kg/冲头的压力在油压机上将所得颗粒制成各重 300mg 的片剂。所得片剂在口腔内的崩解溶解时间为 15 秒，硬度（ $n = 3$ ）为 4.8 kg。

实施例 14

将 35g 麦芽糖溶于 140g 水中。使用所得的麦芽糖水溶液，将 350g 甘露醇在流化床造粒机（大川原制作所生产）中造粒。这时，在 3 kg/cm^2 喷出压力下用最初的 16g 麦芽糖进行精细颗粒涂布，然后在 0.5 kg/cm^2 的喷出压力下进行造粒（平均粒径： $329 \mu\text{m}$ ）。干燥后，掺入 0.5 % 量的硬脂酸镁，用 10mmR 和直径 10mm 的冲头在旋转式压片机上将所得颗粒制成各重 300mg 的片剂。所得片剂在口腔内的崩解溶解时间为 18 秒，硬度（ $n = 3$ ）为 3.0 kg。

20 实施例 15

使用麦芽糖水溶液，将 4kg 甘露醇和 4kg 乳糖的混合物在流化床造粒机（FLO - 5，大川原制作所生产）中造粒。这时，在 3 kg/cm^2 喷出压力下用最初的 0.2kg 麦芽糖的 10 % 麦芽糖水溶液进行精细颗粒涂布，然后在 1.5 kg/cm^2 的喷出压力下用接下来的 0.4kg 麦芽糖的 30 % 麦芽糖水溶液进行造粒（平均粒径： $140 \mu\text{m}$ ）。干燥后，将 240.4g 所得颗粒与 8.3g 法莫替丁和 1.25g 硬脂酸镁混合，用 10mmR 和直径 10mm 的冲头在旋转式压片机上将所得混合物制成各重 300mg 的片剂。所得片剂在口腔内的崩解溶解时间为 20 秒，硬度（ $n = 5$ ）为 3.6 kg。

实施例 16

30 使用麦芽糖水溶液，将 8kg 甘露醇在流化床造粒机（FLO - 5，大川原制作所生产）中造粒。这时，在 2.5 kg/cm^2 喷出压力下用最初的 2.0kg 麦芽糖的 10 % 麦芽糖水溶液进行精细颗粒涂布，然后在 1.5 kg/cm^2 的喷出压力下用接下来的 0.4kg 麦芽糖的 20 % 麦芽糖水溶液进行造粒。

另外，使用 25g 麦芽糖制成 10 % 麦芽糖水溶液，将 500g 对乙酰氨基酚在流化床造粒机（大川原制作所生产）中造粒。

35 将 63g 所得对乙酰氨基酚颗粒（平均粒径： $120 \mu\text{m}$ ）与 235.5g 预先制备

好的甘露醇颗粒（平均粒径：134 μm ）和1.5g硬脂酸镁混合，用10mmR和直径10mm的冲头在旋转式压片机上将所得混合物制成各重300mg的片剂。所得片剂在口腔内的崩解溶解时间为20秒，硬度（ $n = 5$ ）为4.1 kg。

实施例 17

- 5 使用麦芽糖水溶液，将487.5g甘露醇和162.5g乳糖的混合物在流化床造粒机（Unigrat，大川原制作所生产）中造粒。这时，在 3 kg/cm^2 喷出压力下用最初始的13g麦芽糖的10%麦芽糖水溶液进行精细颗粒涂布，然后在相同条件下用138g YM934（2-（3，4-二氢-2，2-二甲基-6-硝基-2H-1，4-苯并噁嗪-4-基）吡啶N-氧化物）在50ml甲醇中的溶液进行涂布。然后，
- 10 在 1.3 kg/cm^2 喷出压力下用19.6g麦芽糖的20%水溶液进行造粒。

干燥后，将628.1g所得颗粒（平均粒径：161 μm ）与1.89g硬脂酸镁混合，用10mmR和直径10mm的冲头在旋转式压片机上将所得混合物制成各重294mg的片剂。所得片剂按JP崩解试验法测得的崩解时间为25秒，硬度（ $n = 10$ ）为4.5 kg。

15 实施例 18

- 使用15%麦芽糖水溶液2.67kg，将8kg甘露醇在流化床造粒机（FLO-5，大川原制作所生产）中造粒并干燥。这时，在 3.0 kg/cm^2 的喷出压力下用最初始的1.0kg麦芽糖水溶液进行精细颗粒涂布，然后造粒。另外，将500g碳酸钙悬浮在将50g麦芽糖溶于367g水中而得到的溶液中，用大川原加工机公司生产的
- 20 的喷雾干燥器喷雾干燥所得悬浮液。将110g所得喷雾干燥产物、132g预先制备好的甘露醇颗粒、20g氢氧化镁和1.2g硬脂酸镁混合，用11mmR和直径11mm的冲头以154kg/冲头在旋转式压片机上将所得混合物制成各重525mg的片剂。所得片剂在口腔内的溶解时间为25秒，硬度（ $n = 5$ ）为3.7 kg。

实施例 19

- 25 将10mg鲑降钙素、100mg明胶和890mg甘露醇在研钵中混合以制备含1%鲑降钙素的研制粉末。将该研制粉末与8g由实施例18制得的甘露醇颗粒混合，用9.6mmR和直径8mm的冲头以20kg/冲头的压力在油压机上将所得混合物制成各重112.5mg的片剂（相当于500IU鲑降钙素）。所得片剂在口腔内的溶解时间为10秒，硬度（ $n = 5$ ）为5.9 kg。

30