



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102406593 A

(43) 申请公布日 2012. 04. 11

(21) 申请号 201110337457. 8

A61P 3/14 (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 05. 04

A61P 3/02 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/567, 926 2004. 05. 04 US

(62) 分案原申请数据

200580014462. 8 2005. 05. 04

(71) 申请人 因诺福斯公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 刘易斯·罗·亨德里克斯

吉尔·玛丽·乔宾斯 韦恩·卡马科

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理

有限公司 11112

代理人 丁业平 张天舒

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006. 01)

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 33/42 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 9 页

(54) 发明名称

制备可压制的磷酸三钙团聚体及口服制剂的方法

(57) 摘要

本发明提供制备可压制的磷酸三钙团聚体及口服制剂的方法。本发明的制备可压制的磷酸三钙团聚体的方法包括：将磷酸三钙颗粒、粘结剂和水混合以形成水性浆液、并对该水性浆液进行喷雾干燥以制得所述磷酸三钙团聚体的步骤。由本发明方法制备得到的口服制剂表现出高硬度、低脆度和良好的崩解性。本发明的咀嚼片制剂表现出好的口感和很少的粉质感及砂砾感。

1. 一种制备可压制的磷酸三钙团聚体的方法,该方法包括:将磷酸三钙颗粒、粘结剂和水混合以形成水性浆液、并对该水性浆液进行喷雾干燥以制得所述磷酸三钙团聚体的步骤。

2. 权利要求1所述的方法,其中,每100重量份(“pbw”)的所述可压制的磷酸三钙团聚体含有约90pbw到约99pbw的磷酸三钙颗粒和约10pbw到约1pbw的粘结剂。

3. 权利要求1或2所述的方法,其中,所述的粘结剂选自聚乙烯吡咯烷酮、鹿角菜胶、瓜尔豆胶、改性瓜尔豆胶或瓜儿豆胶和改性瓜儿豆胶的混合物。

4. 权利要求3所述的方法,其中,所述的粘结剂中所含的聚乙烯吡咯烷酮的平均分子量大于或等于约30,000。

5. 权利要求1-3中任意一项所述的方法,其中,每100pbw的所述水性浆液含有约34pbw的磷酸三钙、约64pbw的水和约2pbw的粘结剂。

6. 一种制备钙类膳食补充剂组合物的口服制剂的方法,该方法包括以下步骤:

将磷酸三钙颗粒、粘结剂和水混合以形成水性浆液、并对该水性浆液进行喷雾干燥以制得磷酸三钙团聚体;

以每100pbw的所述组合物计,将约15pbw到约75pbw的所述磷酸三钙团聚体、约85pbw到约25pbw的一种或多种除所述团聚体之外的含钙物质的颗粒、约0.05pbw到约5pbw的崩解剂、以及约0.05pbw到约5pbw的润滑剂进行混合;以及

直接压制所得混合物以形成钙类膳食补充剂。

7. 权利要求6所述的方法,其中,所述的粘结剂选自聚乙烯吡咯烷酮、鹿角菜胶、瓜尔豆胶、改性瓜尔豆胶或瓜儿豆胶和改性瓜儿豆胶的混合物。

8. 权利要求6或7所述的方法,其中,该口服制剂具有大于或等于10千克力的硬度。

9. 权利要求6-8中任意一项所述的方法,其中,该口服制剂具有小于1%的脆度。

10. 权利要求6-9中任意一项所述的方法,其中,根据美国药典试验方法 No. 701 (USP 26) 所测得的所述口服制剂的崩解时间小于90s。

制备可压制的磷酸三钙团聚体及口服制剂的方法

[0001] 本申请是申请号为 200580014462.8、申请日为 2005 年 5 月 4 日、发明名称为“可直接压制的磷酸三钙”的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于直接压制型片剂的磷酸三钙。

背景技术

[0003] 磷酸三钙在药物应用中广泛地用作赋形剂。

[0004] 确立了同时提供钙和磷的矿物质类膳食补充剂的价值。的近期研究使人们对生产诸如片剂或囊片之类的口服制剂（包括咀嚼型口服制剂（诸如咀嚼片））给予了关注，其中磷酸三钙是这些制剂中的主要成分。

[0005] 然而，使用磷酸三钙作为口服制剂主要成分的尝试导致形成的片剂表现出不合乎要求的低硬度。此外，用磷酸三钙制成的咀嚼片表现出令人不快的口感，这种感觉可描述为“砂砾感”或“粉质感（chalky）”。

[0006] 人们需要的是制造含有较高含量的磷酸三钙并具有良好的性质（包括可接受的硬度）的口服制剂的方法。此外，如果这种片剂被设计成咀嚼片，则需要其具有可接受的感觉品质，包括好的口感，而没有砂砾感和粉质感。

[0007] 发明概述

[0008] 在第一个方面中，本发明涉及可压制的磷酸三钙团聚体，该团聚体包含：

[0009] 磷酸三钙颗粒，每一个所述颗粒都具有外表面；以及

[0010] 粘结剂，该粘结剂包含聚乙烯吡咯烷酮、鹿角菜胶或瓜尔豆胶，并且该粘结剂承载在至少一部分所述磷酸三钙颗粒的至少一部分所述外表面上。

[0011] 在第二个方面中，本发明涉及制造可压制的磷酸三钙团聚体的方法，该方法包括：对磷酸三钙和粘结剂（包含聚乙烯吡咯烷酮、鹿角菜胶或瓜尔豆胶）的水溶液进行喷雾干燥。

[0012] 在第三个方面中，本发明涉及可直接压制的钙类膳食补充剂组合物，每 100 重量份（“pbw”）的所述组合物含有：

[0013] 约 20pbw 到约 80pbw 的团聚体，该团聚体包含磷酸三钙颗粒（每一个颗粒都具有外表面）和粘结剂（包含聚乙烯吡咯烷酮、鹿角菜胶或瓜尔豆胶），所述粘结剂承载在至少一部分所述磷酸三钙颗粒的至少一部分所述外表面上；

[0014] 约 79pbw 到约 10pbw 的除所述团聚体以外的含钙物质的颗粒；

[0015] 约 0.5pbw 到约 8pbw 的崩解剂；以及

[0016] 约 0.5pbw 到约 2pbw 的润滑剂。

[0017] 在第四个方面中，本发明涉及制造钙类膳食补充剂组合物的口服制剂的方法，该方法包括对上述可直接压制的钙类膳食补充剂组合物进行压制。

[0018] 在第五个方面中，本发明涉及一种钙类膳食补充剂组合物的口服制剂，该口服制

剂是通过对上述可直接压制的钙类膳食补充剂组合物进行压制而制成的。

[0019] 发明详述和优选实施方案

[0020] 任何满足《美国药典》(第 26 卷)(“USP/NF 26”)或《食品化学法典》(第 5 版)(由位于美国哥伦比亚特区华盛顿市的美国国家科学院出版)(“FCC(第 5 版)”)规定的磷酸三钙都适于用作本发明团聚体的成分。在一个实施方案中,磷酸三钙表现出这样的粒度分布:其中少于或等于 2 重量%(“wt%”)、更通常为少于或等于 0.6wt%的颗粒,具有大于 140 目(约 100 μm)的粒径,并且少于或等于 5wt%、更通常为少于或等于 2wt%的颗粒,具有小于 325 目(约 50 μm)的粒径。

[0021] 本文中所使用的术语“粘结剂”是指能够将本发明组合物中的酸性成分和碱性成分的混合物紧密地结合成结实的粘结块的物质。合适的粘结剂化合物包括(例如)聚乙烯吡咯烷酮、瓜尔豆胶、阿拉伯胶、黄芪胶、明胶、多糖(例如葡萄糖和蔗糖)、淀粉、预糊化淀粉、鹿角菜胶和纤维素类物质、以及上述任何物质的混合物,所述纤维素类物质包括甲基纤维素和羧甲基纤维素、以及羟基烷基纤维素化合物(例如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟乙基纤维素)。

[0022] 在一个实施方案中,使用聚乙烯吡咯烷酮作为粘结剂。合适的聚乙烯吡咯烷酮是平均分子量大于或等于约 30,000 的那些聚乙烯吡咯烷酮。在一个实施方案中,聚乙烯吡咯烷酮粘结剂的平均分子量(M_w)约大于 60,000 或等于约 60,000,更通常大于或等于约 80,000。

[0023] 在另一个实施方案中,使用瓜尔豆胶、改性的瓜尔豆胶或它们的混合物作为粘结剂。瓜尔豆胶是指豆科植物瓜尔豆的研磨胚乳的水溶性部分。该瓜尔豆胶由(1,4)- β -D-吡喃甘露糖基单元与 α -D-吡喃半乳糖基单元通过(1,6)键连接而形成的直链构成,并且 D-半乳糖与 D-甘露糖的比例为约 1:2。瓜尔豆胶可以形成为可分散于热水或冷水中的白色粉末形式。改性的瓜尔豆胶包括(例如)羧甲基瓜胶、羧甲基羟丙基瓜胶、阳离子型羟丙基瓜胶、羟基烷基瓜胶(包括羟乙基瓜胶、羟丙基瓜胶、羟丁基瓜胶以及烷基碳原子数更高的羟基烷基瓜胶)和羧基烷基瓜胶(包括羧甲基瓜胶、羧丙基瓜胶、羧丁基瓜胶以及烷基碳原子数更高的羧基烷基瓜胶)。合适的瓜尔豆胶是下述这样的瓜尔豆胶和改性的瓜尔豆胶:其满足 FCC(第 5 版)的规定并形成粘度足够低的溶液,从而使其能够用于喷雾干燥的方法中。在一个实施方案中,瓜尔豆胶的平均分子量小于或等于约 2,000,000 道尔顿,更通常的是其平均分子量为约 200,000 道尔顿到约 2,000 道尔顿。

[0024] 在一个实施方案中,每 100pbw 的本发明的团聚体含有:

[0025] 约 90pbw 到约 99pbw、更通常为约 93pbw 到约 98pbw、甚至更通常为约 95pbw 到约 97pbw 的磷酸三钙;以及

[0026] 约 10pbw 到约 1pbw、更通常为约 7pbw 到约 2pbw、甚至更通常为约 5pbw 到 3pbw 的粘结剂。

[0027] 磷酸三钙和粘结剂的团聚体可通过任何合适的团聚技术来制备,该团聚技术包括搅拌团聚技术(例如流化床干燥和高剪切混合)、加压团聚技术(例如压制)或喷雾团聚技术(例如喷雾干燥)。

[0028] 在一个实施方案中,磷酸三钙和粘结剂的团聚体是通过对磷酸三钙和粘结剂的水溶液进行喷雾干燥而制成的。

[0029] 在一个实施方案中,团聚体颗粒表现出这样的粒度分布:其中少于或等于 65 重量% (“wt%”)、更通常为 90wt% 的颗粒具有大于 325 目(约 50 μ m) 的粒径,并且少于或等于 10wt%、更通常为 2wt% 的颗粒具有小于 60 目(约 200 μ m) 的粒径。

[0030] 磷酸三钙和粘结剂的团聚体可以与其它成分(例如含钙物质的颗粒、润滑剂、崩解剂和助流剂)混合,从而形成合适的混合物,以便提供本发明的可直接压制的磷酸三钙组合物。

[0031] 在一个实施方案中,本发明的可直接压制的钙类膳食补充剂组合物还包含一种或多种除本发明的团聚体以外的含钙物质的颗粒。合适的含钙物质包括钙螯合物(例如蛋白钙)和钙盐(例如碳酸钙、葡萄糖酸钙、柠檬酸钙、磷酸三钙或二水磷酸二钙或无水磷酸二钙、以及柠檬酸苹果酸钙)。

[0032] 在一个实施方案中,所述组合物所包含的磷酸三钙颗粒表现出这样的粒度分布:其中少于或等于 15wt%、更通常为 2.6wt% 的颗粒具有大于 40 目(约 300 μ m) 的粒径,并且少于或等于 5wt%、更通常为 0.9wt% 的颗粒具有小于 325 目(约 50 μ m) 的粒径。

[0033] 在一个实施方案中,本发明的可直接压制的钙类膳食补充剂组合物还包含润滑剂。本文中所使用的术语“润滑剂”是指能够减少本发明的组合物与装置表面之间的摩擦的物质,所述装置用于将组合物紧密地压成压制品。合适的润滑剂包括(例如)脂肪酸(诸如软脂酸、硬脂酸和油酸)、氢化植物油、脂肪酸的甘油三酯、脂肪酸的金属盐(例如硬脂酸锌和硬脂酸镁)、二醇类(诸如聚乙二醇)和白云母、以及它们的混合物。在一个实施方案中,本发明的组合物的润滑剂成分包含硬脂酸镁。

[0034] 在一个实施方案中,每 100pbw 的本发明组合物含有约 0.05pbw 到约 5pbw、更通常为约 0.1pbw 到 3pbw、甚至更通常为约 0.2pbw 到约 2pbw 的润滑剂。

[0035] 在一个实施方案中,本发明的可直接压制的钙类膳食补充剂组合物还包含崩解剂。本文中所使用的术语“崩解剂”是指基本不溶于水,但在水中可膨胀的物质。崩解剂有助于加速本发明组合物的压制品在水性介质中崩解和溶解。任何可药用的化合物只要其基本不溶于水,但在水中可膨胀,从而加速压制品(例如,由本发明的组合物制成的片剂)在水性介质中的崩解和溶解,那么这种化合物就适于用作本发明组合物的崩解剂。合适的崩解剂包括(例如)羧甲基纤维素钠、淀粉、微晶纤维素、大豆蛋白、海藻酸、交联聚乙烯吡咯烷酮(也称之为交联聚维酮)和交联羧甲基纤维素钠(也称之为交联羧甲纤维素钠)、以及它们的混合物。在一个实施方案中,本发明的组合物的崩解剂包含交联羧甲纤维素钠。

[0036] 在一个实施方案中,每 100pbw 的本发明组合物含有约 0.05pbw 到约 5pbw、更通常为约 0.1pbw 到约 4pbw 的崩解剂。

[0037] 在一个实施方案中,每 100pbw 的所述可直接压制的钙类膳食补充剂组合物含有以下成分:

[0038] 约 15pbw 到约 75pbw、更通常为约 30pbw 到约 60pbw 的本发明的团聚体;

[0039] 约 85pbw 到约 25pbw、更通常为约 70pbw 到约 40pbw 的除所述团聚体之外的含钙物质(通常为磷酸三钙)的颗粒;

[0040] 约 0.05pbw 到约 5pbw、更通常为约 0.1pbw 到约 4pbw 的崩解剂;以及

[0041] 约 0.05pbw 到约 5pbw、更通常为约 0.1pbw 到约 3、甚至更通常为约 0.2pbw 到 2pbw 的润滑剂。

[0042] 本发明的可直接压制的钙类膳食补充剂组合物可用来通过常规方法（例如使用压片机）生产成品口服制剂（例如片剂和囊片），并且防止裂片（capping）。

[0043] 本发明的口服制剂表现出高硬度、低脆度和良好的崩解性。本发明的咀嚼片制剂表现出好的口感和很少的粉质感及砂砾感。

[0044] 本文所述的硬度是由 Schleuniger 2E 型片剂硬度测试仪来测量。

[0045] 在一个实施方案中，本发明的口服制剂所表现出的硬度高于或等于 15 千克力（“kp”），更通常为约 20kp 到约 30kp，甚至更通常为约 24kp 到约 28kp。

[0046] 在另一个实施方案中，本发明的口服制剂是咀嚼片，其所表现出的硬度高于或等于 10kp，更通常为约 12kp 到约 22kp，甚至更通常为约 14kp 到 16kp。

[0047] 本文所述的脆度是根据美国药典 1216 片剂脆度测试方法（USP25）来测量，并以磨损率来表示。在一个实施方案中，本发明的口服制剂所表现出的脆度低于 1%，更通常低于约 0.6%，甚至更通常低于约 0.2%。

[0048] 本文所述的“崩解”性质是根据美国药典试验方法 No. 701（USP26）来测量，并以时间（单位为秒）来表示，亦即，使用特定仪器，当片剂浸入 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 的水中时该片剂崩解成能通过试验筛网的较小碎片所用的时间。在一个实施方案中，本发明的口服制剂所表现出的崩解时间为 90 秒，更通常小于 60 秒。

[0049] 本文所述的术语“裂片”是指在压制后由片剂碎片的分离或片体分层而损失了片剂的物理完整性。

[0050] 实施例 1-3

[0051] 实施例 1-3 中的每种可压制的磷酸三钙团聚体都是通过对浆料进行喷雾干燥而制成的，每 100pbw 的所述浆料含有 33.6pbw 的磷酸三钙（“TCP”）颗粒、64.2pbw 的水和 2.2pbw 的聚乙烯吡咯烷酮 K30（“PVP30”）、聚乙烯吡咯烷酮 K90（“PVP90”）或瓜尔豆胶三种粘结剂中的一种。

[0052] 在 Niro Mobile Minor 实验室级的喷雾干燥器中，使用以下条件进行喷雾干燥：

[0053]

调节风门 (Damper)	100% 开放
喷雾器	涡轮式
气压	$4\text{kg}/\text{cm}^2$
加热条件	设定为 II
计时器	100%

[0054] 在下表 I 中列出磷酸三钙颗粒和每一种团聚体的粒度分布。

[0055] 表 I

[0056]

例子		(只有 TCP)	实施例 1	实施例 2	实施例 3
粘结剂		—	PVP30	PVP90	瓜尔豆胶
流速(g/s)			19.7	37.3	22.3
体密度(g/ml)		0.391	0.512	0.436	0.463
振实密度(g/ml)		0.536	0.640	0.545	0.634
粒径(累积保留率%)					
目 (美国标准)	(μm)				
60		0	0.1	0.1	0.1
80		0.1	0.1	0.1	0.1
100		0.1	0.1	0.1	0.1
140		65.6	0.1	0.1	0.1
200		85.6	0.1	0.1	0.1
270		96.8	7.2	4	22.8
325		98.4	14.4	12	36
盘	—	100	100	100	100

[0057] 实施例 1B-3B 和对比例 C1B

[0058] 将实施例 1-3 的团聚体与磷酸三钙、崩解剂 (AC-DI-SOL, 由 FMC 生物聚合物公司制造) 以及润滑剂 (硬脂酸镁) 按照下表 II 列出的相对含量 (每个含量都表示为每 100pbw 制剂中相应成分的 pbw) 混合, 从而制出对比例 C1B 以及实施例 1B、2B 和 3B 的可直接压制的制剂。

[0059] 表 II

[0060]

	对比例 C1B	实施例 1B	实施例 2B	实施例 3B
TCP	97.47	82.36	82.36	82.36
TCP-C(实施例 1)	—	15.11	—	—
TCP-C(实施例 2)	—	—	15.11	—
TCP-C(实施例 3)	—	—	—	15.11
崩解剂 (AC-DI-SOL)	2.02	2.02	2.02	2.02
硬脂酸镁	0.51	0.51	0.51	0.51
总量	100	100	100	100

[0061] 实施例 1C-3C 和对比例 C1C

[0062] 将对比例 C1B 和实施例 1B、2B 和 3B 中的每一种可直接压制的组合物均在压片机 (Manesty Betapress) 的 0.312 英寸 × 0.750 英寸的圆柱形模子中进行压制, 从而制成对比例 C 1C 和实施例 1C、2C 和 3C 中的片剂。

[0063] 使用 Schleuniger 2E 型片剂硬度测试仪来测量所述片剂的硬度, 并以千克力 (kp) 来表示。

[0064] 所述片剂的脆度是根据美国药典 1216 片剂脆度测试方法 (USP25) 来测量, 并以磨损率 % 来表示。

[0065] 所述片剂的崩解性质是根据美国药典试验方法 No. 701 (USP 26) 来测量, 并以时间 (单位为秒) 来表示, 亦即, 使用特定仪器, 当片剂浸入 37 ± 2°C 的水中该片剂崩解成能通过试验筛网的较小碎片所用的时间。

[0066] 在下表 III-IV 中, 列出了在不同的片剂制备条件下, 对比例 C1C 和实施例 1C、2C 和 3C 中的每一个的片剂制备条件、裂片率 % 和片剂性质 (即厚度、硬度、脆度和崩解时间)。

[0067] 表 III

[0068]

对比例 C1C					
预负荷 (磅)	400	800	800	800	
力 (吨)	1.5	2.0	2.5	3.0	
脱模力 (磅)	80	—	—	—	
片剂性质					
质量 (mg)	1361	1363	1362		
硬度 (kp)	6.6	10.0	10.3	—	
厚度 (英寸)	0.303	0.295	0.291	—	
脆度 (%)	—	—	—	—	
裂片率 (%)	0	1	98	—	

[0069] 表 IV

[0070]

实施例 1C					
预负荷 (磅)	400	800	800	800	
力 (吨)	1.5	2.0	2.5	3.0	
脱模力 (磅)	—	—	—	—	
片剂性质					
	质量(mg)	1356	1375	1385	1395
	硬度(kp)	7.9	10.9	13.2	16.5
	厚度 (英寸)	0.303	0.300	0.293	0.289
	脆度(%)	—	—	—	—
	裂片率(%)	0	0	0	1

[0071] 表 V

[0072]

实施例 2C					
预负荷 (磅)	400	800	800	800	
力 (吨)	1.5	2.0	2.5	3.0	
脱模力 (磅)	—	100	100	100	
片剂性质					
	质量(mg)	—	1361	1358	1358
	硬度(kp)	—	11.9	14.4	19.0
	厚度 (英寸)	—	0.299	0.284	0.283
	脆度(%)	—	0.23	0.16	0.14
	裂片率(%)	—	0	0	0
	崩解时间(s)	—	31	33	38

[0073] 表 VI

[0074]

实施例 3C					
预负荷 (磅)	400	800	800	800	
力 (吨)	1.5	2.0	2.5	3.0	
脱模力 (磅)	—	100	100	100	
片剂性质					
质量(mg)	—	1361	1362	1364	
硬度(kp)	—	11.1	14.6	17.0	
厚度 (英寸)	—	0.303	0.291	0.287	
脆度(%)	—	0.25	0.16	0.13	
裂片率(%)	—	0	0	0	
崩解时间(s)	—	32	41	46	

[0075] 结果表明,含有本发明的磷酸三钙团聚体的片剂与使用常规的磷酸三钙所制成的类似片剂相比,其硬度增加。

[0076] 实施例 4

[0077] 通过混合以下成分来制得实施例 4A 的可直接压制的组合物:

[0078] 45.41pbw 的根据上述实施例 3 所述的方法而制成的团聚体;

[0079] 47.68pbw 的 TRI-TAB™ 磷酸三钙(得自 Rhodia 公司);

[0080] 4.01pbw 的附加粘结剂(羧甲基纤维素(PH102),得自 FMC 公司);

[0081] 0.17pbw 的维生素 D3100;

[0082] 2.02pbw 的崩解剂(“AC-DI-SOL”,得自 FMC 公司);

[0083] 0.24pbw 的十二烷基硫酸钠, NF21(SLS, Stepanol WA-100(得自 Stepan 公司));
以及

[0084] 0.48pbw 的润滑剂(硬脂酸镁)。

[0085] 使用 0.312 英寸 × 0.750 英寸囊片冲头(caplet punch)在压片机(Manesty Betapress)中,将实施例 4A 的混合物进行压制,从而制成实施例 4B 的囊片。

[0086] 实施例 4B 的囊片的硬度、厚度、脆度、裂片率和崩解时间中的每一种性质都按照上述实施例 1C-3C 和对比例 C1C 所述的方法来进行测试。片剂制备条件和测试结果都列于下表 VII 中。

[0087] 表 VII

[0088]

实施例 4B						
力 (吨)	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	
脱模力 (磅)	70	100	120	140	160	
片剂性质						
质量(mg)	1414	1412	1415	1413	1413	
硬度(kp)	14.7	19.9	27.3	28.8	31.8	
厚度 (英寸)	0.331	0.316	0.304	0.296	0.290	
脆度(%)	0.355	0.247	0.195	0.176	0.177	
裂片率(%)	0	0	0	0	0	
崩解时间(s)	25	34	38	42	46	

[0089] 实施例 5

[0090] 实施例 5 的每一个咀嚼片的公称直径均为 5/8 英寸, 公称厚度均为 0.3 英寸, 公称质量均为 2000mg, 这些咀嚼片是使用 5/8 英寸的圆平面工具在压片机 (“D”Express Press) 中对以下的混合物进行压制而制成的:

[0091] 42.59pbw 的根据上述实施例 1 所列的方法而制成的团聚体;

[0092] 51.69pbw 的附加粘结剂 (Xylitab 200 (得自 Danisco 公司));

[0093] 1.74pbw 的矫味剂 (SD Cherry N&A (得自 Virginia Dare 公司));

[0094] 1.74pbw 的 Prosweet#875 (得自 Virginia Dare 公司);

[0095] 0.16pbw 的 Aspartame™ (得自 Searle 公司); 以及

[0096] 2.06pbw 的硬脂酸镁。

[0097] 根据上面实施例 1C-3C 和对比例 C1C 中所述的方法测得实施例 5 的片剂的硬度为 12.5kp。

[0098] 在非正式的尝味试验中, 发现实施例 5 的片剂具有最少的砂砾感和粉质感。