

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03156548.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 12 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 100356911C

[22] 申请日 2003.9.8 [21] 申请号 03156548.4

[30] 优先权

[32] 2002.9.9 [33] JP [31] 263041/2002

[32] 2002.9.18 [33] JP [31] 272093/2002

[73] 专利权人 爱诗爱诗制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 冈田实 菅田晴夫 神户英芳

[56] 参考文献

JP9071523A 1997.3.18

CN1270025A 2000.10.18

审查员 孟晋东

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 丁香兰

权利要求书 1 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

催眠用压缩成型制剂

[57] 摘要

本发明提供了含有作为睡眠镇静作用药效成分的苯海拉明或其酸加成盐、并且稳定不变色、掩盖了服用时的苦味且起效快的制剂。催眠用压缩成型制剂的特征在于含有作为具有睡眠镇静作用药效成分的苯海拉明或其酸加成盐、低溶胀性高分子和高溶胀性高分子。

1. 催眠用压缩成型制剂，其特征为含有5质量%~30质量%的作为具有睡眠镇静作用药效成分的苯海拉明或其酸加成盐、3质量%~90质量%的低溶胀性高分子和0.1质量%~5质量%的高溶胀性高分子以及平衡量的药用添加剂，所述低溶胀性高分子是从结晶纤维素、乙基纤维素、氮烷基甲基丙烯酸酯共聚物RS中选出的1种或多种物质，所述高溶胀性高分子是从交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮中选出的1种或多种物质。

2. 如权利要求1所述的催眠用压缩成型制剂，其特征为所述高溶胀性高分子的添加量是所述低溶胀性高分子的添加量的0.01质量倍或0.01质量倍以上。

3. 如权利要求1所述的催眠用压缩成型制剂，其特征为所述药用添加剂为选自水溶性高分子、轻质二氧化硅、糖类、糖醇、淀粉、滑石粉和硬脂酸镁中的1种或多种物质，所述水溶性高分子选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素或聚乙二醇。

催眠用压缩成型制剂

技术领域

本发明涉及催眠用压缩成型制剂，具体地说，涉及含有苯海拉明或其酸加成盐的稳定不变色、掩盖了服用时的苦味且起效快的催眠用压缩成型制剂，其中苯海拉明或其酸加成盐作为具有睡眠镇静作用的药效成分。

背景技术

以往，苯海拉明或其酸加成盐因具有抗组胺作用和中枢作用，而被用作鼻炎、皮肤病、感冒药及镇咳祛痰药的有效成分，但其存在产生困倦副作用的缺点。

例如，众所周知，盐酸苯海拉明和枸橼酸苯海拉明具有与温和的催眠制剂同等的催眠作用。而且，因为其在血液中消失迅速，又不产生耐受性，在欧美国家，作为相当于日本的一般性医药品的非处方催眠药使用，服用的药量，按成人每次50mg的剂量使用。

但是，由盐酸苯海拉明的镇静作用产生困意时血浆中盐酸苯海拉明的浓度在50ng/ml以上，这个浓度比其在产生抗组胺作用时在血浆中的浓度高。另外，口服盐酸苯海拉明50mg，其在血浆中的浓度随时间变化的平均值显示，服用2-4小时后才能达到超过50ng/ml的浓度(Carruthers 等，*Clin. Pharmacol, Ther.*; 23(4); 375-382; 1978)。因此，作为口服催眠药使用时，根据服用条件，如果制剂的崩解和溶出变慢，就不能充分发挥催眠剂的药效。

另一方面，苯海拉明或其酸加成盐具有强烈的刺激性苦味，服用时产生不适感。但是现有的方法是利用含有油脂和不溶性高分子物质的薄膜和基质减慢苯海拉明的溶出速度来掩盖味道，这种方法虽然不影响发挥其作为抗组胺药的药效，作为催眠药物却存在着不能及时充分地发挥

药效的问题。另外，混合甜味剂或矫味剂的掩盖味道的方法存在苦味不能被完全掩盖，仍残留在舌头上的缺点。

另外，含有苯海拉明或其酸加成盐的制剂有时会因所混合的赋形剂等制剂添加物而引起变色，或在湿气重的条件下吸湿或使制剂彼此粘在一起。并且，还有因为苯海拉明或其酸加成盐自身见光变色，即使含量不降低，也有丧失商品价值的缺点。

发明内容

因此，要求提供含有作为睡眠镇静作用的药效成分的苯海拉明或其酸加成盐，同时稳定不变色、服用时无苦味且起效迅速确切的制剂。

本发明者们对于上述问题进行了认真研究，发现通过将苯海拉明或其酸加成盐和溶胀性不同的多种高分子组合后压缩成型，可以得到在不影响溶解性的情况下，能够防止苯海拉明变色，抑制苦味，确实能够发挥催眠等效果的优异的催眠用压缩成型制剂。从而完成了本发明。

即，本发明提供催眠用压缩成型制剂，其特征为，含有作为睡眠镇静作用的药效成分的苯海拉明或其酸加成盐、低溶胀高分子和高溶胀性高分子。

另外，本发明还提供苯海拉明或其加成盐的一种用途，该用途是制造改善睡眠的催眠用压缩成型制剂。

具体实施形式

本发明的催眠用压缩成型制剂(以下称作“本发明制剂”)通过如下步骤进行配制：组合苯海拉明或其酸加成盐、低溶胀性高分子和高溶胀性高分子，将其制成压缩成型用粉粒体，压缩成型。

本发明制剂中，作为睡眠镇静作用药效成分使用的苯海拉明，可以是其碱的基本形式，也可以是其酸加成盐的形式。但是，其碱的基本形式是液体，需要使其颗粒化，例如用轻质二氧化硅等粉状物使其颗粒化。因此，实际制作本发明制剂时，优选为其酸加成盐。作为苯海拉明的酸加成盐可举出：盐酸苯海拉明、水杨酸苯海拉明、枸橼酸苯海拉明、丹

宁酸苯海拉明，十二烷基硫酸苯海拉明和硫酸苯海拉明。其中，优选的酸加成盐为盐酸苯海拉明和枸橼酸苯海拉明，特别优选的酸加成盐为盐酸苯海拉明。

这些苯海拉明或其酸加成盐的原粉的平均粒径没有限制，可以使用任何大小的原粉，但优选在 $30\mu\text{m}$ 或 $30\mu\text{m}$ 以上， $500\mu\text{m}$ 以下，特别优选 $50\sim 300\mu\text{m}$ 。平均粒径根据需要进行调整，可以通过将原粉粉碎或进行筛分等常规的方法进行调整，该方法没有特别的限制。例如，粉碎可以利用锤式粉碎机、快速粉碎机、辊式粉碎、钢针(冲击)研磨机、球磨机、振动球磨机、振动式粉碎机、喷射式粉碎机等粉碎机进行，筛分可以用连续式振动筛分机，气流式筛分机等进行。

本发明制剂的苯海拉明或其酸加成盐(以下称作“苯海拉明等”)的含量比例因为剂型和服用量等不同不能一概而论，优选在 $5\sim 30$ 质量%左右的范围。另外，1个本发明制剂中含有的苯海拉明等的添加量没有限制，苯海拉明等的1次给药量是 50mg ，所以1个制剂可以含有 $12.5\text{mg}\sim 50\text{mg}$ 范围内可以整除 50mg 的1个剂量。

另外，本发明制剂中使用的低溶胀性高分子不溶于水并且溶胀性小，与苯海拉明等混合，其反应性必需低，如压缩成型后不变色。所述低溶胀性高分子的具体例子可以举出：结晶纤维素、乙基纤维素、氨烷基(甲基)丙烯酸酯共聚物 RS 等，可以使用其中的一种，也可以混合使用其中的二种或二种以上。其中，最佳具体示例是结晶纤维素。相对于1质量份的苯海拉明等，优选使用这些低溶胀高分子1质量份或1质量份以上，相对于1质量份的苯海拉明等，更优选使用这些低溶胀高分子2质量份或2质量份以上。该低溶胀性高分子的添加量，虽然因苯海拉明等的含量和制剂的总质量的不同而不同，但相对于本发明制剂的总质量，其添加量应在 $3\sim 90$ 质量%的范围，优选在 $5\sim 80$ 质量%的范围。

本发明制剂使用的高溶胀性高分子不溶于水，并且溶胀性大，与苯海拉明等混合，其反应性必需低，如压缩成型后不变色。所述高溶胀性高分子的具体例子可以举出：交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮等，可以使用其中的一种，也可以混合使用其中的

二种或二种以上。作为最优选的例子可以举出交联羧甲基纤维素钠，这些高溶胀高分子的添加量，虽然因苯海拉明等的含量和制剂的总质量的不同而不同，但相对于本发明制剂的总质量，其添加量应在 0.1~5 质量%的范围，优选在 0.5~3 质量%的范围。

本发明中需要将这些低溶胀性高分子和高溶胀性高分子组合使用，组合的配比为高溶胀性高分子是低溶胀性高分子的 0.01 质量倍或 0.01 质量倍以上，优选为 0.2 质量倍或 0.2 质量倍以上。

本发明制剂除含有上述的苯海拉明等、低溶胀性高分子和高溶胀性高分子之外，还可以根据需要添加已知的药用添加剂，例如：赋型剂、结合剂、崩解剂、润滑剂、稳定剂、表面活性剂、助溶剂、还原剂、缓冲剂、吸附剂、助流剂、防静电剂、包衣剂、增塑剂、抗吸附剂、遮光剂、增光剂、抗氧化剂、甜味剂、矫味剂、清凉化剂、着色剂、增香剂、香料、芳香剂等，配制成压缩成型用粉粒体，然后用常规方法压缩成型，从而完成制造。

作为本发明制剂使用的药用添加剂优选使用与苯海拉明等混合压缩成型后不引起变色反应的水溶性高分子、轻质二氧化硅、糖类、糖醇、淀粉、滑石粉、硬脂酸镁中的 1 种或多种。

其中，与苯海拉明等混合压缩成型后不引起变色反应的水溶性高分子可以举出羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙二醇等。另外，作为淀粉，可以举出 α 化淀粉、玉米淀粉、土豆淀粉、小麦淀粉、米淀粉等。作为糖类、糖醇，可以举出乳糖、甘露醇、木糖醇、糊精、山梨醇等。这些水溶性高分子、淀粉、糖类、糖醇的添加量根据压缩成型制剂的大小和压缩成型用粉体的制造方法而定，其用量虽然不同，但相对压缩成型制剂的总质量，大约使用 0~80 质量%。

另外，上述医药用添加剂中的轻质二氧化硅可以增加压缩成型用粉体的流动性，同时具有防止压缩成型制剂的吸湿和粘连的作用。该轻质二氧化硅优选平均粒径较小的轻质二氧化硅，优选使用平均粒径为 4~5nm 的轻质二氧化硅。其添加量优选使用压缩成型制剂总质量的 1~10 质量%。

并且, 优选添加压缩成型制剂总质量的 0.1~5 质量%的滑石粉和硬脂酸镁或者其中的任意一种物质。

压缩成型的粉体可以直接使用上述成分的混合粉末, 也可以使用部分或全部制粒的粉末。该粉体制粒时采用常规的制粒方法, 例如可以利用使用含有水或有机溶剂的溶液或者分散液的喷雾制粒法、搅拌制粒法、流动制粒法、转动制粒法、转动流动制粒法等湿式制粒法, 使用粉体粘合剂的重压制粒法等干式制粒法。

上述混合粉末或制粒粉末经压缩成型工艺形成本发明制剂。具体的压缩成型工艺可以举出旋转压片机或单冲压片机等压片机的方法, 或者使用油压压力机的方法等, 优选使用压片机的方法, 因为使用旋转压片机时的生产效率高, 所以特别优选使用旋转压片机。另外, 压缩成型的压力根据压缩成型制剂的大小、形状和医药用添加剂的种类或重量而定, 例如, 制造直径为 9mm 的压缩成型制剂时, 优选 $300\text{kg}/\text{cm}^2$ 或 $300\text{kg}/\text{cm}^2$ 以上的压力, 更优选 $500\sim 1500\text{kg}/\text{cm}^2$ 的压力。

如此得到的本发明制剂的剂型是片剂, 其形状可以是圆片、异形片等, 没有特别的限制。另外, 该片剂中可以有切割线。

另外, 本发明制剂可以通过锅包衣法、流动层包衣法、转动包衣法、干包衣法或这些方法的组合方法等制成速溶型包衣制剂或糖衣制剂。此时, 也可以将水溶性或胃溶性的薄膜剂溶解或分散在水或有机溶剂中, 进行喷雾包衣或直接涂布这些薄膜剂, 加热、加压进行干包衣。另外, 薄膜剂中也可以添加增塑剂、防吸附剂、遮光剂、填充剂等。

以上说明了本发明的最佳实施形式, 每个制剂中含有 12.5~50mg 盐酸苯海拉明, 相对 1 份盐酸苯海拉明, 混合作为低溶胀性高分子的结晶纤维素为 2 份或 2 份以上, 并混合本发明制剂总质量的 0.1~5 质量%的交联羧甲基纤维素钠作为高溶胀性高分子、本发明制剂总质量的 1~10 质量%的轻质二氧化硅、本发明制剂总质量的 1~5 质量%的作为水溶性高分子的羟丙基纤维素、混合本发明制剂总质量的 20~80 质量%的乳糖、混合本发明制剂总质量的 0.1~5 质量%的滑石粉和硬脂酸镁, 得到压缩成型用粉体, 用压片机以 $500\sim 1500\text{kg}/\text{cm}^2$ 的压力将该粉体压成每个制剂

质量为 100~750mg 的压缩成型制剂。

如此得到的本发明制剂含有苯海拉明等、低溶胀性高分子和高溶胀性高分子，其稳定不变色，掩盖了服用时的苦味，催眠等效果起效迅速。该制剂对失眠症、紧张、兴奋、焦躁等有镇静作用，并能减轻这些症状伴有的头重、疲劳困倦感、消除不安感等。

下面列举实施例进一步具体说明本发明，但本发明不局限于这些实施例。

实施例 1

压缩成型制剂(1):

混合 100g 盐酸苯海拉明(平均粒径为 220 μ m)、100g 结晶纤维素、728g 乳糖、20g 交联羧甲基纤维素钠、48g 轻质二氧化硅，添加 240g 10%羟丙基纤维素的乙醇溶液，进行搅拌、制粒和干燥，然后过 20 目筛。在 1009.4g 该颗粒中混合 9.8g 硬脂酸镁和 9.8g 滑石粉，得到压缩成型用颗粒，用旋转压片机以 900kg / cm² 的压力，将该压缩成型用颗粒压缩成型，得到每片质量 260mg、直径 9mm、厚 4.2mm 的压缩成型制剂。

实施例 2

压缩成型制剂(2):

除了结晶纤维素的用量改为 200g、乳糖的用量改为 628g 之外，其他与实施例 1 相同，得到每片质量 260mg、直径 9mm、厚 4.2mm 的压缩成型制剂。

实施例 3

压缩成型制剂(3):

除了结晶纤维素的用量改为 400g、乳糖的用量改为 428g 之外，其他与实施例 1 相同，得到每片质量 260mg、直径 9mm、厚 4.2mm 的压缩成型制剂。

实施例 4

压缩成型制剂(4):

除了结晶纤维素的用量改为 600g、乳糖的用量改为 228g 之外，其他与实施例 1 相同，得到每片质量 260mg、直径 9mm、厚 4.2mm 的压缩

成型制剂。

实施例 5

压缩成型制剂(5):

除了结晶纤维素的用量改为 800g、乳糖的用量改为 28g 之外，其他与实施例 1 相同，得到每片质量 260mg、直径 9mm、厚 4.2mm 的压缩成型制剂。

实施例 6

压缩成型制剂(6):

混合 125g 盐酸苯海拉明(平均粒径为 220 μ m)、380g 结晶纤维素、385g 乳糖、20g 交联羧甲基纤维素钠、50g 轻质二氧化硅，添加 200g 10%羟丙基纤维素的乙醇溶液，进行搅拌、制粒和干燥，然后过 20 目筛。在 960.4g 该颗粒中混合 9.8g 硬脂酸镁和 9.8g 滑石粉，得到压缩成型用颗粒，用旋转压片机以约 900kg / cm² 的压力，将该压缩成型用颗粒压缩成型，得到每片质量 100mg、直径 5.5mm、厚 4.2mm 的压缩成型制剂。

实施例 7

压缩成型制剂(7):

混合 37.5g 盐酸苯海拉明(平均粒径为 220 μ m)、375g 结晶纤维素、652.5g 乳糖、24g 交联羧甲基纤维素钠、60g 轻质二氧化硅，添加 270g 10%羟丙基纤维素的乙醇溶液，进行搅拌、制粒和干燥，然后过 20 目筛。在 1152.5g 该颗粒中混合 11.8g 硬脂酸镁和 11.8g 滑石粉，得到压缩成型用颗粒，用旋转压片机以约 900kg / cm² 的压力，将该压缩成型用颗粒压缩成型，得到每片质量 400mg、直径 10mm、厚 4.3mm 的压缩成型制剂。

实施例 8

压缩成型制剂(8):

混合 500g 盐酸苯海拉明(平均粒径为 220 μ m)、500g 结晶纤维素、77g 乳糖、20g 交联羧甲基纤维素钠、55g 轻质二氧化硅，添加 240g 10%羟丙基纤维素的乙醇溶液，进行搅拌、制粒和干燥，然后过 20 目筛。在 1152.5g 该颗粒中混合 11.8g 硬脂酸镁和 11.8g 滑石粉，得到压缩成型用颗粒，用旋转压片机以约 900kg / cm² 的压力，将该压缩成型用颗粒压

缩成型，得到每片质量 120mg、直径 6mm、厚 4mm 的压缩成型制剂。

实施例 9

压缩成型制剂(9):

混合 150g 盐酸苯海拉明(平均粒径为 220 μ m)、465g 结晶纤维素、450g 乳糖、24g 交联羧甲基纤维素钠、60g 轻质二氧化硅，添加 270g 10%羟丙基纤维素的乙醇溶液，进行搅拌、制粒和干燥，然后过 20 目筛。在 1152.5g 该颗粒中混合 11.8g 硬脂酸镁和 11.8g 滑石粉，得到压缩成型用颗粒，用旋转压片机以约 900kg / cm² 的压力，将该压缩成型用颗粒压缩成型，得到每片质量 400mg、直径 10mm、厚 4.3mm 的压缩成型制剂。

比较例 1

比较压缩成型制剂(1):

除了不用结晶纤维素、乳糖的用量改为 828g 之外，其他与实施例 1 相同，得到每片质量 260mg、直径 9mm、厚 4.2mm 的压缩成型制剂。

比较例 2

比较压缩成型制剂(2):

除了结晶纤维素用量改为 40g、乳糖的用量改为 788g 之外，其他与实施例 1 相同，得到每片质量 260mg、直径 9mm、厚 4.2mm 的压缩成型制剂。

比较例 3

比较压缩成型制剂(3):

除了结晶纤维素的用量改为 60g、乳糖的用量改为 768g 之外，其他与实施例 1 相同，得到每片质量 260mg、直径 9mm、厚 4.2mm 的压缩成型制剂。

比较例 4

比较压缩成型制剂(4):

除了不用交联羧甲基纤维素钠、结晶纤维素的用量改为 200g、乳糖的用量改为 648g 之外，其他与实施例 1 相同，得到每片质量 260mg、直径 9mm、厚 4.2mm 的压缩成型制剂。

实施例 10

压缩成型制剂(10):

混合 100g 盐酸苯海拉明(平均粒径为 220 μm)、440g 结晶纤维素、410g 乳糖、10g 交联羧甲基纤维素钠, 然后过 20 目筛。在 940.8g 该颗粒中混合 19.6g 轻质二氧化硅、9.8g 硬脂酸镁和 9.8g 滑石粉, 得到压缩成型用颗粒, 用旋转压片机以约 900kg / cm^2 的压力, 将该压缩成型用颗粒压缩成型, 得到每片质量 250mg、直径 9mm、厚 4.1mm 的压缩成型制剂。

实施例 11

压缩成型制剂(11):

混合 200g 盐酸苯海拉明(平均粒径为 220 μm)、400g 结晶纤维素、200g 乳糖、192g 玉米淀粉, 添加 160g 5%羟丙基纤维素的乙醇溶液, 进行搅拌、制粒和干燥, 然后过 20 目筛。在 980g 该颗粒中混合 882g 结晶纤维素、19.6g 交联羧甲基纤维素钠、39.2g 轻质二氧化硅、19.6g 硬脂酸镁和 19.6g 滑石粉, 得到压缩成型用颗粒, 用旋转压片机以约 900kg / cm^2 的压力, 将该压缩成型用颗粒压缩成型得到每片质量 250mg、直径 9mm、厚 4.0mm 的压缩成型制剂。

实施例 12

压缩成型制剂(12):

混合 200g 盐酸苯海拉明(平均粒径为 220 μm)、640g 结晶纤维素、1016g 乳糖、40g 交联羧甲基纤维素钠、96g 轻质二氧化硅, 添加 480g 10%羟丙基纤维素的乙醇溶液, 进行搅拌、制粒和干燥, 然后过 20 目筛。在 1999.2g 该颗粒中混合 19.6g 硬脂酸镁和 19.6g 滑石粉, 得到压缩成型用颗粒, 用旋转压片机以约 900kg / cm^2 的压力, 将该压缩成型用颗粒压缩成型, 得到每片质量 260mg、直径 9mm、厚 4.2mm 的压缩成型制剂。

实施例 13

压缩成型制剂(13):

取 6000 片实施例 12 得到的压缩成型制剂, 用含有 150g 羟丙甲基纤维素、10g 聚乙二醇、22g 二氧化钛和 18g 滑石粉的 10%水性包衣液进行

喷雾包衣，相对于素片，干燥状态的包衣量为 5mg/片。

比较例 5

比较压缩成型制剂(5):

除了乳糖改为精制白糖之外，其他与实施例 1 相同，得到每片质量 260mg、直径 9mm、厚 4.2mm 的压缩成型制剂。

比较例 6

比较压缩成型制剂(6):

除了乳糖改为葡萄糖之外，其他与实施例 1 相同，得到每片质量 260mg、直径 9mm、厚 4.2mm 的压缩成型制剂。

比较例 7

比较压缩成型制剂(7):

除了羟丙基纤维素改为聚乙烯吡咯烷酮之外，其他与实施例 1 相同，得到每片质量 260mg、直径 9mm、厚 4.2mm 的压缩成型制剂。

比较例 8

比较压缩成型制剂(8):

除了交联羧甲基纤维素钠改为羧甲基纤维素钠之外，其他与实施例 1 相同，得到每片质量 260mg、直径 9mm、厚 4.2mm 的压缩成型制剂。

试验例 1

味觉试验:

上述实施例和比较例得到的压缩成型制剂分别口含 1 片，不咀嚼，在口内含 10 秒钟，然后咽下。10 位健康成年人，以如下评价标准，对此时的味道进行苦味评价。10 人的平均结果如表 1 所示。表明相对于盐酸苯海拉明，混合的低溶胀性高分子在 1 质量份或 1 质量份以上时得到的压缩成型制剂在服用时没有强烈的苦味。

味觉评价标准	分数
没有苦味:	0分
稍苦 :	1分
苦 :	2分

表 1

	味觉 (平均)		味觉 (平均)		味觉 (平均)
实施例 1	0.6	实施例 8	0.5	比较例 2	1.6
实施例 2	0.3	实施例 9	0.3	比较例 3	1.3
实施例 2	0.3	实施例 10	0.2	比较例 4	0.2
实施例 4	0.1	实施例 11	0.1	比较例 5	0.5
实施例 5	0.1	实施例 12	0.2	比较例 6	0.6
实施例 6	0.4	实施例 13	0.1	比较例 7	0.5
实施例 7	0.1	比较例 1	1.8	比较例 8	0.7

试验例2

崩解试验

参照第14版日本药局方的崩解试验法，将上述实施例和比较例得到的压缩成型制剂用NT-2HS型崩解试验仪(富山产业(株)制)，在无盘条件下，用37℃的纯水进行测定。6个压缩成型制剂的崩解时间范围如表2所示。混合了高溶胀性高分子的压缩成型制剂很快就崩解了。

表2

	崩解时间 (分钟)		崩解时间 (分钟)		崩解时间 (分钟)
实施例 1	2.9~4.6	实施例 8	3.6~4.8	比较例 2	3.2~4.8
实施例 2	3.2~4.7	实施例 9	3.8~5.8	比较例 3	3.3~4.8
实施例 2	3.1~5.2	实施例 10	2.3~4.2	比较例 4	9.2~15.3
实施例 4	3.4~5.4	实施例 11	3.2~4.2	比较例 5	3.4~4.6
实施例 5	3.5~5.9	实施例 12	3.4~4.9	比较例 6	3.5~4.8
实施例 6	2.7~4.2	实施例 13	3.8~5.3	比较例 7	3.3~4.4
实施例 7	3.8~5.8	比较例 1	2.8~4.5	比较例 8	3.5~5.2

试验例3

保存稳定性试验：

将上述实施例和比较例得到的压缩成型制剂保存6个月(40℃、相对湿度为75%)和1年(25℃)，观察外观随时间的变化，基于如下评价标准进行评价，其结果如表3所示。本发明制剂具有优异的保存稳定性。

保存稳定性评价标准

评价

无变化 : ○
 稍微变黄 : △
 变黄 : ×

表3

	6个月*	1年**		6个月*	1年**		6个月*	1年**
实施例 1	○	○	实施例 8	○	○	比较例 2	○	○
实施例 2	○	○	实施例 9	○	○	比较例 3	○	○
实施例 2	○	○	实施例 10	○	○	比较例 4	○	○
实施例 4	○	○	实施例 11	○	○	比较例 5	△	△
实施例 5	○	○	实施例 12	○	○	比较例 6	×	×
实施例 6	○	○	实施例 13	○	○	比较例 7	×	×
实施例 7	○	○	比较例 1	○	○	比较例 8	△	△

* 40℃、CRH75% ** 25℃

实施例14

压缩成型制剂(14):

使用200g 盐酸苯海拉明(平均粒径为220 μ m)、640g 结晶纤维素、1016g 乳糖、40g 交联羧甲基纤维素钠、96g 轻质二氧化硅、48g 羟丙基纤维素、20g硬脂酸镁和20g滑石粉, 得到压片用颗粒, 按常规方法, 用旋转压片机以约900kg / cm²的压力, 对该压片用颗粒进行压片, 得到每片质量260mg、直径9mm、厚4.2mm的压缩成型制剂。

实施例15

压缩成型制剂(15):

除了用200g 盐酸苯海拉明(平均粒径为403 μ m)代替实施例14的200g 盐酸苯海拉明(平均粒径为220 μ m)之外, 其他与实施例14相同, 得到每片质量260mg、直径9mm、厚4.2mm的压缩成型制剂。

比较例9

比较压缩成型制剂(9):

使用640g 结晶纤维素、1216g 乳糖、40g 交联羧甲基纤维素钠、96g 轻质二氧化硅、48g 羟丙基纤维素、20g硬脂酸镁和20g滑石粉, 得到压片用颗粒, 按常规方法, 用旋转压片机以约900kg / cm²的压力, 对该压

片用颗粒进行压片，得到每片质量260mg、直径9mm、厚4.2mm的压缩成型制剂。

试验例4

催眠试验：

以8名有轻度失眠倾向的成人为对象，睡前约30分钟服用2片实施例14、15和比较例9得到的压缩成型制剂，服用7天，研究药剂对入睡和睡眠状态的影响。入睡试验的结果如表4所示，睡眠状态试验的结果如表5所示。本发明的压缩成型制剂在入睡和睡眠状态方面比比较压缩成型制剂的效果优异。

表 4

入睡	好	稍好	无改善	稍差	差
实施例 14	3	3	1	1	0
实施例 15	2	4	1	1	0
比较例 9	0	0	7	1	0

表 5

睡眠状态	好	稍好	无改善	稍差	差
实施例 14	2	4	2	0	0
实施例 15	1	5	2	0	0
比较例 9	0	1	6	1	0

实施例16

压缩成型制剂(16)：

除了用200g 盐酸苯海拉明(平均粒径为54.3 μ m)代替实施例14的200g 盐酸苯海拉明(平均粒径为220 μ m)之外，其他与实施例14相同，得到每片质量260mg、直径9mm、厚4.2mm的压缩成型制剂。

试验例4

味觉试验：

上述实施例14~16得到的压缩成型制剂分别口含1片，不咀嚼，在口内含10秒钟，然后咽下。10位健康成年人，以如下评价标准，对此时的

味道进行苦味评价。10人的平均结果如表6所示。本发明的压缩成型制剂没有感觉到苦味。

表6

	味觉(平均)
实施例 14	0.3
实施例 15	0.2
实施例 16	0.6

含有苯海拉明等具有睡眠镇静作用药效成分的本发明的催眠用压缩成型制剂，通过混合低溶胀性高分子和高溶胀性高分子，成为不变色，掩盖了服用时的苦味，服用方便的催眠用压缩成型制剂。而且，这种组合了低溶胀性高分子和高溶胀性高分子的压缩成型制剂自身容易崩解，可以向血中释放出足够的作为睡眠镇静作用药效成分的苯海拉明等。

因此，苯海拉明等可以作为睡眠镇静作用药剂使用。而且，本发明可以提供催眠用压缩成型制剂，所述催眠用压缩成型制剂对失眠症、紧张、亢奋、焦躁等起镇静作用，能减轻这些症状伴随的头重和疲劳困倦并消除了不安感等，能够迅速起效，且疗效确切。