[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/545
A61K 9/20 A61K 47/30
A61K 47/38

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97192649.2

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1136853C

[22] 申请日 1997.2.21 [21] 申请号 97192649.2
[30] 优先权
[32] 1996. 2.29 [33] JP [31] 42743/1996
[32] 1996.11.29 [33] JP [31] 320264/1996
[86] 国际申请 PCT/JP97/00509 1997.2.21
[87] 国际公布 WO97/31639 日 1997.9.4
[85] 进入国家阶段日期 1998.8.28
[71] 专利权人 藤泽药品工业株式会社
地址 日本大阪府大阪市
[72] 发明人 山口久己
审查员 周 静

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 卢新华 齐曾度

权利要求书 1 页 说明书 12 页

[54] 发明名称 含 β -内酰胺抗生素的片剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供了含 β -内酰胺抗生素的可口服片剂及其制备方法，该片剂因体积小而易于吞咽，或者因当将该片剂加入装有水的玻璃杯中时易于自身崩解形成分散液，故对吞咽困难的老年人可用分散液的形式给药。本发明的片剂每片含 60 至 85%(重量)的 β -内酰胺抗生素，1 至 10%(重量)的低取代羟丙基纤维素和/或交联聚乙烯吡咯烷酮作为崩解剂，以及 0.5 至 2%(重量)的粘合剂。使用水或乙醇等的水溶液制备用于压片的颗粒。

ISSN1008-4274

1. 一种含β-内酰胺抗生素的片剂，其中每片含有60至85重量%的β-内酰胺抗生素，1至10重量%作为崩解剂的低取代羟丙基纤维素和/或交联聚乙烯吡咯烷酮及0.5至2重量%的粘合剂。

2. 权利要求1所述的片剂，其中粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。

3. 权利要求1或2所述的片剂，其中还含有1至10重量%的合成甜味剂和/或颗粒状合成甜味剂。

4. 权利要求3所述的片剂，其中合成甜味剂或颗粒状合成甜味剂的平均粒度不小于150μm。

5. 权利要求4所述的片剂，其中合成甜味剂或颗粒状合成甜味剂的粒度不小于150μm。

6. 权利要求3所述的片剂，其中颗粒状合成甜味剂含有合成甜味剂和轻质无水硅酸和/或水合二氧化硅。

7. 权利要求1或2所述的片剂，其中β-内酰胺抗生素是头孢克肟或头孢地尼。

8. 权利要求7所述的片剂，其中含有头孢克肟活性成分400mg，片剂重量不大于650mg。

9. 权利要求7所述的片剂，其中含300mg头孢地尼活性成分，片剂的重量不大于450mg。

10. 制备含β-内酰胺抗生素片剂的方法，包括将合成甜味剂和/或颗粒状合成甜味剂，选择性存在的一种或多种添加剂，与由β-内酰胺抗生素、权利要求1所述崩解剂和粘合剂、选择性存在的一种或多种赋形剂制备的颗粒产品一起混合，然后将所得混合物制片；该颗粒产品是通过用乙醇、异丙醇或者乙醇或异丙醇的水溶液制粒的。

含β-内酰胺抗生素的片剂及其制备方法

技术领域

本发明涉及含β-内酰胺抗生素的片剂及其制备方法．更具体地讲，本发明涉及上述类型的片剂及其制备方法，该片剂可直接口服，或将其加入用玻璃杯装的水中进行自身崩解以分散液的形式给，例如，吞咽有困难的老人服用．

背景技术

特别是在欧洲和美国，β-内酰胺抗生素如头孢克肟和头孢地尼一般以单位剂型中含 200mg 至 400mg 活性成分的单剂量给药，该剂型是胶囊或片剂，而其体积较大．例如，当制备含活性成分 400mg 的胶囊时，胶囊的大小达到了约 No. 0 号，故不仅吞咽有困难的患者，普通成年患者也不愿服用或服用时有一种强迫感．对于片剂，含 400mg 活性成分的片剂一般每片重 700 至 1000mg，故体积也较大．

服用如此大的剂型遇到的问题给患者在服用时带来了不必要的压力．因此，需要改进它们的可服用性．

因此，本发明人试图提供通过降低片剂大小来改进可服用性的剂型，将片剂大小尽可能降低就会因此有利于患者服用，并同时提供能以分散液形式服用的剂型，将其简单地加入水或装于玻璃杯的水中进行快速自身崩解就会得到该分散液，这样就使所述适于吞咽这种剂型有困难的老年人或儿童服用．本文中术语“快速自身崩解”指当制剂加入装有液体如水的玻璃杯中时，该片剂一般在 3 分钟内优选在 1 分钟内自动崩解，以便所述制剂服用前不用长时间等待就能以分散液的形式口服．

通过加入例如含碳酸氢钠和酒石酸的泡腾剂非常容易制备能快速自身崩解的片剂．但是，当口服这种片剂时，它们在口腔中产生气泡，这使病人感觉不舒服或产生不必要的焦虑感．为了确保良好的货架寿命，需要使用防潮包装材料，这增加了产品成本．因此，为了开发本发明要提供的剂型，找到能快速自身崩解又不加任何泡腾成分的制剂是关键所在．

为了制备含β-内酰胺抗生素片剂，这些片剂本身易于摄入，也可

以其自身崩解产生的分散液的形式摄入，欧洲专利 EP0281200B(相关日本特许公开公报：特开昭 63-301820)描述了一种技术，其中包括加入基于β-内酰胺抗生素重量 24 至 70% 的微晶纤维素或微粒纤维素作为第一崩解剂和基于β-内酰胺抗生素重量 2 至 20% 的低取代羟丙基纤维素等作为第二崩解剂.

然而，用量较大的所述第一崩解剂增加了片剂的体积. 此外，湿制粒中的粘合剂基于抗生素的比例低至 0 至 0.1%(重量)，基本上等于零. 正是因为使用粘合剂才使片剂自身崩解的性质特别差. 在制备这些片剂的过程中，不使用粘合剂的情况下，保证产物完整性的特殊方法是将抗生素软材与微晶纤维素混合并用水借助强的外力揉捏此混合物，而不使用任何醇类物质. 结果不可避免地形成大的团块并将其以湿态研磨，然后干燥. 问题是这些步骤的效率不高.

同时，含阿莫西林———一种β-内酰胺抗生素的片剂，由 Brocades Pharma(荷兰)以商品名 Flemoxin Solutab 500 出售，据该专利权人声称欧洲专利已被批准. 所述片剂每片含 500mg(约 570mg)阿莫西林活性成分，重约 970mg，因此非常大并且不太适于口服.

多数β-内酰胺抗生素味苦. 因此，虽然片剂口服时不是很苦，但由含该抗生素的片剂制备的水分散液当口服时味苦. 为了掩盖苦味，因此需要掺入甜味剂，优选低浓度有效并因而适于小型片剂的合成甜味剂. 但是，的掺入市售合成甜味剂时，又产生了问题，即片剂的自身崩解性变差，因为合成甜味剂溶于水并变得粘稠.

发明公开

为了寻找改进片剂的自身崩解速率并同时使其体积减小的方法，本发明人研究了使用的崩解剂种类，其加入量，粘合剂加入量，合成甜味剂粒度和加入方法等，结果本发明人发明了含β-内酰胺抗生素的片剂，该片剂体积较小，表现出良好的自身崩解性并可用常规方法制备.

此外，本发明人发现当使用乙醇、异丙醇或者乙醇或异丙醇的水溶液制粒时，可得到自身崩解时具有较好分散性的片剂.

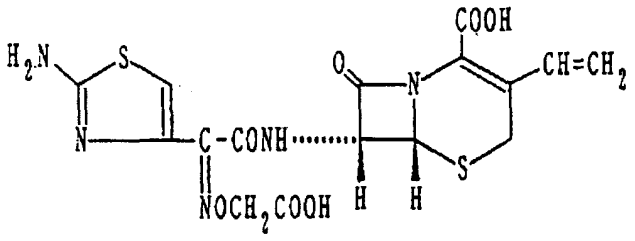
本发明的含β-内酰胺抗生素的片剂，每片含 60 至 85% (重量)的β-内酰胺抗生素，1 至 10% (重量)的低取代羟丙基纤维素和/或交联聚乙烯吡咯烷酮作为崩解剂，以及 0.5 至 2%(重量)的粘合剂.

优选本发明的含β-内酰胺抗生素的片剂，每片还含有 0.5 至 15 %(重量)的合成甜味剂和/或颗粒状合成甜味剂.

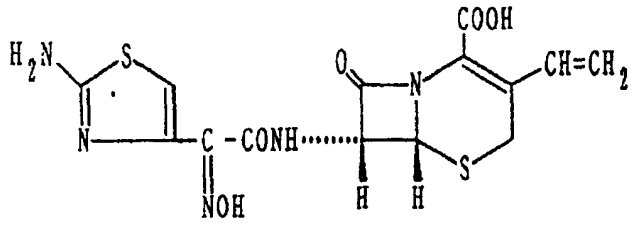
本发明的含β-内酰胺抗生素的片剂的制备方法特征在于上述比例的β-内酰胺抗生素、崩解剂和粘合剂，选择性存在的一种或多种赋形剂，用乙醇、异丙醇或乙醇或异丙醇的水溶液制粒，将制粒产品与上述比例的合成甜味剂和/或颗粒状合成甜味剂，以及选择性存在的一种或多种添加剂混合，并将得到的混合物压片.

用于本发明的β-内酰胺抗生素是口服你产生有利作用的抗生素，例如，包括结构式如下的头孢克肟和头孢地尼，以及头孢氯、头孢沙定、头孢羟氨苄、头孢甘酸、头孢立新、头孢拉定、阿莫西林、氨苄西林等.

头孢克肟



头孢地尼



每片含这种β-内酰胺抗生素 60 至 85%(重量)，优选 65 至 80%(重量).

作为对本发明实施时使用的崩解剂及其用量的研究结果，发现与这种盐类崩解剂如 ECG 505(注册商标；羧甲基纤维素钙)、Ac-Di-Sol(注册商标；交联羧甲基纤维素钠)和 Primojel(商标；淀粉乙醇酸钠)相比，即使小量非离子型崩解剂如低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)和交联聚乙烯吡咯烷酮，也可产生很好的崩解效果.低取代的羟丙基纤维素是由 2-羟基丙基部分取代的纤维素制得，取代度不高于 25%，优选 7 至 16%.

一般来说，低取代的羟丙基纤维素和交联聚乙烯吡咯烷酮独立地掺入片剂中，虽然它们可结合使用。

每片中这种崩解剂的使用比例为 1 至 10％(重量)，优选 3 至 8％(重量)。

本发明的片剂还含有粘合剂作为基本成分。粘合剂的添加对片剂的自身崩解有副作用，因此从自身崩解性质来说粘合剂是不需要的。但是，不加入粘合剂会给制片带来上述不便。

本发明人研究了对片剂的自身崩解性质无副作用的粘合剂种类并研究了其加入量。例如，可提及的优选粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素，优选低粘度类型（L 型）羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、甲基纤维素、淀粉、预凝胶淀粉、部分预凝胶淀粉、阿拉伯胶、右旋糖、pullulan 等。在这些粘合剂中，聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙甲基纤维素是更优选的，而聚乙烯吡咯烷酮是首选的。当这些粘合剂的用量为每片 0.5 至 2％（重量），优选 0.8 至 1.5％（重量）时，可通过常规方法制备能快速自身崩解的片剂。

因为β-内酰胺抗生素，例如头孢克肟和头孢地尼，具有强烈的苦味，故以在水中自身崩解后的分散液形式服用片剂时（虽然在此情况下不总需如此）需要加入合成甜味剂。

合成甜味剂的用量可随合成甜味剂的种类和活性成分β-内酰胺抗生素变化，一般片剂中该甜味剂的比例为 0.5 至 15％（重量），优选 1 至 10％（重量）。

市售甜味剂产品一般平均粒度较小，即小于 150μm，而不小于 150μm 的颗粒最多占总量的 4％。加入这样的产品显著降低了平均的崩解速率。为改善崩解速率，现有技术采用的方法包括加入大量的赋形剂如微晶纤维素。但是，按照该方法加入大量赋形剂如微晶纤维素增大了片剂的体积，因此给服用带来困难。本发明人发现当合成甜味剂的粒度增大或当当加入合成甜味剂和轻度无水硅酸、水合二氧化硅等的颗粒化混合物时，可改善崩解速率，即防止延迟。

因此，本发明制备了易于口服的小体积片剂，且当将其加入盛于玻璃杯的水中时可快速自身崩解，使其以分散液的方式给药。

当这种合成甜味剂是糖精或其盐（如糖精钙，糖精钠），环己氨磺酸或其盐（如环己氨磺酸钠、环己氨磺酸钙、环己氨磺酸铵）时，

所述甜味剂的平均粒度需要不小于 150μm，优选粒度不小于 150μm. 当小量甜味剂（例如天冬甜素）能产生满意的苦味掩盖效果时，不总是需要平均粒度不小于 150μm，因为片剂的崩解性几乎不受影响.

可以以平均粒度不小于150μm的结晶颗粒的形式或粒度符合要求的颗粒产品的形式加入合成甜味剂. 该颗粒产品是通过平均粒度较小的粉末形式湿法制粒或通过这种粉末与着色剂和/或微晶纤维素等赋形剂一起干法制粒制备的.

除合成甜味剂外还含轻度无水硅酸或水合二氧化硅的颗粒产品可通过将合成甜味剂与占合成甜味剂重量 1 至 30% 的轻度无水硅酸或水合二氧化硅混合并以常规方式制粒制备，如果需要可使用粘合剂和/或一种或多种其它常用添加剂. 已发现当颗粒产品含合成甜味剂和轻度无水硅酸或水合二氧化硅时，粒度要求是非常严格的，结果是即使当平均粒度低于 150μm 时自身崩解性也决不受不良影响. 考虑到用于制备本发明片剂的其它成分，可提及的是与常规用于制备固体制剂相同的成分或添加剂. 因此，除上述合成甜味剂或颗粒状合成甜味剂外，在不对自身崩解性产生不良影响的前提下，可加入赋形剂如微晶纤维素、乳糖、甘露醇、淀粉等，助流剂如轻度无水硅酸、水合二氧化硅等，润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石等，矫味剂和其它试剂. 当β-内酰胺抗生素粒度较大时，使用前应研磨. 但是，此时在压片过程中需要湿法制粒或干法制粒以改善粉末的流动性.

在制备本发明片剂的优选方法中，将上述特定崩解剂和粘合剂，及选择性存在的其它成分加入到β-内酰胺抗生素中，通过常规方法将此混合物制粒，然后再加入上述合成甜味剂和/或颗粒状合成甜味剂，及选择性存在的一种或多种其它成分（如助流剂、润滑剂、矫味剂），然后将所得混合物制成片剂.

在上述制备过程中，当在制粒步骤中使用水制粒时，一般得到自身崩解性良好的片剂. 由此，本发明人还发现乙醇、异丙醇或水和乙醇或异丙醇的混合物用于制粒时，可得到自身崩解性良好且在水中分散性非常好的片剂. 适用的乙醇或异丙醇水溶液的粘度为 3 至 99%（体积/体积），优选 10 至 60%（体积/体积）.

工业应用

这样获得的含β-内酰胺抗生素的本发明的片剂体积小. 例如含

400mg 活性成分（约 449mg）头孢克肟的片剂重量不会超过 650mg 而含 300mg 活性成分（约 370mg）头孢地尼的片剂不超过 450mg. 它们本身可容易地口服. 当吞咽有困难的老年人以水分散液的形式服用时，该片剂可快速崩解并分散于水中.

此外，在制粒步骤中使用乙醇、异丙醇或者乙醇或异丙醇的水溶液可获得在水中分散性更好的片剂.

试验实例 1（崩解剂效果）

按照下表 1 的制剂，头孢克肟原料、微晶纤维素、一种崩解剂、轻度无水硅酸和硬脂酸镁以分别给出的特定比例混合并用单冲头制片机压制该混合物得到直径为 11mm 的片剂.

在 1000ml 水（20±1℃）中用不带任何盘，每分钟篮（basket）升降 30 个循环的日本药典崩解试验器评价通过上述方法制备的片剂的崩解时间. 得到的崩解时间数据在表 2 中给出.

表 1

头孢克肟原料	448.9（400mg 活性成分）
微晶纤维素	38.9
崩解剂	38.9
轻度无水硅酸	1.2
硬脂酸镁	5.9
总量	533.8mg

表 2

崩解剂	崩解时间（分钟） n=6
羧甲基纤维素钙	1.2-1.3
淀粉乙醇酸钠	1.0-1.2
交联羧甲基纤维素钠	0.8-1.1
低取代羟丙基纤维素	0.3-0.4
交联聚乙烯吡咯烷酮	0.3-0.4

表 2 表明，本发明含低取代羟丙基纤维素或交联聚乙烯吡咯烷酮的评价崩解非常快.

试验实施例 2（粘合剂试验）

按照下表 3 的制剂，将用轴式磨微粒化的头孢克肟原料、微晶纤维素和一种粘合剂、及 50%（体积）乙醇在高速剪切混合器中制粒，随后在 40℃空气流中干燥 17 小时并过 500μm 筛．将筛出的颗粒与低取代羟丙基纤维素、轻度无水硅酸和硬脂酸镁以分别特定的比例混合，然后用单冲头制片机上压制得到每片的重量特定且直径为 11mm 的片剂.

在试验实施例 1 相同的条件下评价上述方法制得的评价的崩解时间．获得的崩解时间数据见表 4.

表 3

头孢克肟	448.9(400mg 活性成分)
微晶纤维素	38.9
粘合剂	4.9(14.6)
低取代羟丙基纤维素	38.9
轻度无水硅酸	1.2
硬脂酸镁	5.9
总量	538.7mg（548.4mg）

表 4

粘合剂	用量%（重量 mg）	崩解时间（分钟）n=6
聚乙烯吡咯烷酮	0.9(4.9)	0.6-0.8
聚乙烯吡咯烷酮	2.7(14.6)	2.1-2.1
羟丙基纤维素（L 型）	0.9(4.9)	1.4-2.0
羟丙甲基纤维素	0.9(4.9)	1.0-1.5

表 4 表明，用聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素（L 型）或羟丙甲基纤维素作粘合剂的片剂崩解快.

试验实施例 3（合成甜味剂粒度研究）

按照下表 5 的制剂，将用轴式磨微粒化的头孢克肟原料、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮、及 50%（体积）乙醇在高速剪切混合器中制粒，随后在 40℃空气流中干燥 17 小时并过 500μm 筛．将筛出的颗粒与轻度无水硅酸、硬脂酸镁、草莓粉末矫味剂和市售糖精钙或在后面提及的实施例 1 制备的大粒度糖精钙或下文提及的实施例 2 制备的糖精钙和轻度无水硅酸的颗粒状混合物以分别特定的比例混合，然后用单冲头制片机上压制得到每片的重量特定且直径为 11mm 的片剂．

在试验实施例 1 相同的条件下评价上述方法制得的评价的崩解时间．获得的崩解时间数据见表 6．

表 5

头孢克肟	448.9(400mg 活性成分)
微晶纤维素	38.9
低取代羟丙基纤维素	38.9
聚乙烯吡咯烷酮	4.9
取代无水硅酸	1.2
硬脂酸镁	5.9
草莓粉末矫味剂	7.5
糖精钙或颗粒状糖精钙	20.0
总量	566.2mg

表 6

合成甜味剂	平均崩解时间（分钟） n=6
糖精钙（平均粒度<150μm）	3.0
糖精钙（粒度<150-840μm）	0.6
颗粒状糖精钙—轻度无水硅酸混合物（粒度 75-500μm）	1.3

表 6 表明，用粒度不小于 150μm 的糖精钙或糖精钙和轻度无水硅酸制备的片剂比用平均粒度小于150μm的市售糖精钙制备的片剂崩解快.

试验实施例 4（制粒溶液的组份对片剂分散性的影响）

用 2200ml 水或乙醇水溶液将用轴式磨微粒化的 4566g 头孢克肟原料、405g 微晶纤维素、405g 低取代羟丙基纤维素和 50.6g 聚乙烯吡咯烷酮在高速剪切混合器中制粒，在 40℃空气流中干燥 17 小时后，将制粒产品过 500μm 筛. 将筛出的颗粒与 50.6g 轻度无水硅酸、101.2g 硬脂酸镁、75.9g 草莓粉末矫味剂和 202.6g 糖精钙（粒度 150-840μm）混合，然后在旋转制片机中压制得到每片重 479mg 的片剂.

用下述方法片剂通过上述方法制备的片剂的崩解时间及以分散液形式使用时的分散性.

崩解时间

在 1000ml 水（20±1℃）中用不带任何盘，每分钟篮升降 30 个循环的日本药典崩解试验器评价通过上述方法制备的片剂的崩解时间.

制备分散液后的分散性

将一个片剂加入 50ml 烧杯装有的 20ml 水中，放置 5 放置较小自身崩解. 然后，轻轻摇动烧杯搅拌，再放置 1 分钟，观察外观.

表 7

	崩解时间（秒）	放置后的分散性
用 50% 乙醇制粒	39	a
用 10% 乙醇制粒	84	a
用水制粒	62	b
Flemoxin Solutab 500（市售产品）	46	b

a: 颜色完全均匀，基本无任何沉淀.

b: 上清液和小量沉淀.

用乙醇制粒得到的片剂比用水制粒得到的片剂放置后分散性更

好.

试验实施例 5（崩解试验）

试验制剂 A: 下文实施例 1 制备的片剂. 试剂 B: 下文实施例 7 制备的片剂. 制剂 C: 下文实施例 8 制备的片剂.

试验方法

在崩解试验中，在 20±1℃蒸馏水中，用日本药典（第 12 板）描述的仪器，以每分钟篮升降 4 个循环评价崩解时间.

试验结果:

A: 1.13 分钟

B: 1.30 分钟

C: 1.02 分钟

崩解试验结果表明本发明试验制剂 A 至 C 都表现出良好的崩解性.

实施例

实施例 1

向糖精钙中加入水，并将该混合物通过常规方法制粒，然后干燥，过筛并筛选出粒度不小于 150μm 的糖精钙颗粒.

按照下面给出的制剂，将微粒化的头孢克肟原料、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素（L-HPC）和聚乙烯吡咯烷酮称重并一起混合，然后加入水并将该混合物制粒. 随后在 40℃空气流中干燥 17 小时，然后过 500μm 筛. 将筛出的颗粒与硬脂酸镁、轻度无水硅酸、草莓矫味剂和上述颗粒状糖精钙按照下面的配比混合，然后用单冲头制片机上压制得到每片的重量特定的片剂.

表 8

微粒化头孢克肟原料	448.9mg（400mg 活性成分）
微晶纤维素（Avicel™ PH101; 旭化成）	38.9mg
L-HPC(LH-21; 信越化学)	38.9mg
聚乙烯吡咯烷酮（Kollidon™ 30; BASF）	4.9mg
轻度无水硅酸（Aerosil™; 富田制药）	1.2mg
硬脂酸镁	5.9mg

糖精钙（粒度不小于 150μm）	20.0mg
草莓矫味剂	7.5mg
总量	566.2mg

实施例 2

将糖精钙和轻度无水硅酸以 20: 1 的比例一起混合，然后加入水。用常规方法将所得混合物制粒，然后干燥并过筛得到糖精钙和轻度无水硅酸的颗粒状混合物（粒度 75 至 500μm）。

然后，按照实施例 1 的方法制备片剂，不同的是用 21mg 得到颗粒状混合物代替了 20mg 糖精钙（实施例 1，表 8）。

实施例 3

将糖精钙和水合二氧化硅以 20: 1 的比例一起混合，然后加入水。用常规方法将所得混合物制粒，然后干燥并过筛得到糖精钙和水合二氧化硅的颗粒状混合物（粒度 75 至 500μm）。

然后，按照实施例 1 的方法制备片剂，不同的是用 21mg 得到颗粒状混合物代替了 20mg 糖精钙（实施例 1，表 8）。

实施例 4

用与实施例 1 相同的方法制备每片含 400mg 活性成分头孢克肟的片剂，不同的是实施例 1（表 8）中的 L-HPC 被用量相同的交联聚乙烯吡咯烷酮（Kollidon™ CL; BASF）代替。

实施例 5

用与实施例 1 相同的方法制备每片含 400mg 活性成分头孢克肟的片剂，不同的是实施例 1（表 8）中的聚乙烯吡咯烷酮被用量相同的羟丙基纤维素（HPC-L; 日曹制）代替。

实施例 6

用与实施例 1 相同的方法制备每片含 400mg 活性成分头孢克肟的片剂，不同的是实施例 1（表 8）中的聚乙烯吡咯烷酮被用量相同的羟丙甲基纤维素（TC-5R™；信越化学）代替。

实施例 7

按照实施例 1（表 8）相同配比，将微粒化的头孢克肟原料、微晶纤维素、L-HPC 和聚乙烯吡咯烷酮称重并一起混合，然后加入 50% 乙醇并将该混合物制粒。随后在 40℃ 空气流中干燥 17 小时，然后过

500μm 筛．将筛出的颗粒与硬脂酸镁、轻度无水硅酸、草莓矫味剂和实施例 1 制备的颗粒状糖精钙（粒度不小于 150μm）混合，然后在单冲头制片机上压制所得混合物得到与实施例 1（表 8）组份相同的片剂．

实施例 8

按照下面的配比，以与实施例 7 相同的方法制备含头孢地尼的片剂．

表 9

微粒化头孢地尼原料	306.8mg（300mg 活性成分）
微晶纤维素（Avicel™ PH101）	29.2mg
L-HPC(LH-21)	29.2mg
聚乙烯吡咯烷酮（Kollidon 30）	3.7mg
轻度无水硅酸（Aerosil）	0.9mg
硬脂酸镁	4.4mg
糖精钙（粒度不小于 150μm）	15.0mg
草莓矫味剂	5.6mg
总量	394.8mg