

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01801441.0

[43] 公开日 2002 年 11 月 20 日

[11] 公开号 CN 1380829A

[22] 申请日 2001.5.26 [21] 申请号 01801441.0

[30] 优先权

[32] 2000.5.26 [33] KR [31] 2000/28667

[86] 国际申请 PCT/KR01/00893 2001.5.26

[87] 国际公布 WO01/89485 英 2001.11.29

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.25

[71] 申请人 韩美药品工业株式会社

地址 韩国京畿道

[72] 发明人 李昌铉 禹钟守 张熙喆

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

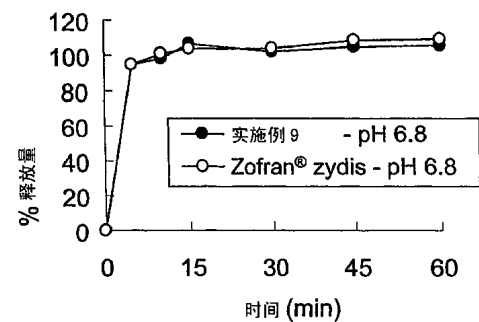
代理人 李悦

权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图 2 页

[54] 发明名称 可迅速崩解的片剂及其制备方法

[57] 摘要

一种强度增加、在口腔中可快速崩解的片剂,它是通过以下步骤制备:将活性成分、可以口服的可升华性物质和药学上可用的添加剂混合;将混合物制片;将制得的片剂干燥使可升华性物质升华,直至片剂变得多孔。



1. 一种用于制备可快速崩解的片剂的方法，其包括：将活性成分、  
5 适于口服的可升华性物质、以及药学上可用的添加剂混合；将混合物压片；将制得的片剂干燥使可升华性物质升华，直至片剂变得多孔。

2.如权利要求 1 所述的方法，其中所说的活性成分为选自阿司匹林，乙酰氨基酚，消炎痛，双氯酚酸钠，酮洛芬，异丙基安替比林，非那西汀，氟比洛芬和苯基丁氮酮的解热镇痛药；选自西咪替丁，法莫替丁，  
10 雷尼替丁和尼扎替丁的抗胃溃疡药；选自硝苯地平，阿莫地平，维拉帕米，卡托普利，盐酸硫氮酮，普萘洛尔，氧烯洛尔，硝酸甘油和恩替普利的心血管药；选自氨苄西林，阿莫西林和头孢氨苄，红霉素，四环素和喹诺酮的抗生素药；选自茶碱，氨茶碱，磷酸可待因，盐酸甲基麻黄碱，右甲吗南，那可汀，沙丁胺醇，氨溴索，双氯醇胺和叔丁喘宁的平  
15 喘药；选自奥丹西隆，甲氧氯普胺，哌双咪酮，三甲丁马来酸酯的止吐药；选自优尼必利和左旋舒必利的胃功能调节药；治疗阳痿的药物；选自 zolmitriptan 和 rizateiptan 的治疗偏头疼药；神经兴奋的药物；抗细菌类药物；抗组胺药物；抗糖尿病药物；变性反应治疗剂；避孕剂；维他命；抗凝血剂；肌肉松弛剂；脑代谢调节剂；抗利尿剂；抗惊厥药；或  
20 治疗帕金森氏病的药物。

3.如权利要求 1 所述的方法，其中所说的可升华性物质选自薄荷醇，樟脑，百里酚，有机酸，低级脂肪酸及其混合物。

4.如权利要求 1 所述的方法，其中所说的药学上可用的添加剂选自糖类，粘合剂，表面活性剂，聚乙二醇，赋形剂，润滑剂及其混合物。

5.如权利要求 4 所述的方法，其中所说的糖类为乳糖，甘露醇，山梨醇，木糖醇，赤藓糖，葡萄糖，蔗糖，果糖，rebulose，麦芽糖糊精，paratinose，  
25 或它们的混合物。

6.如权利要求 4 所述的方法，其中所说的粘合剂选自聚乙烯吡咯烷酮，乙烯吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物，羟丙基纤维素，羟丙基甲基  
30 纤维素，阿拉伯胶，黄蓍胶，黄原胶，藻酸钠，果胶，琼脂，水分散性

淀粉或其衍生物，或它们的混合物。

7.如权利要求 4 所述的方法，其中所说的表面活性剂为聚氧乙烯乙二醇化的天然或氢化植物油；聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯；聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物；脱水山梨醇脂肪酸酯；十二烷基硫酸钠；磷脂或其  
**5** 混合物。

8. 如权利要求 4 所述的方法，其中所说的聚乙二醇的平均分子量在 1, 000 到 20, 000 之间。

9.如权利要求 1 所述的方法，其中所说的混合物含有 0.5-80%重量的活性成分和 5-50%重量的可升华性物质。

**10** 10.如权利要求 1 所述的方法，其中所说的制备片剂的步骤是指将活性成分、适于口服的可升华性物质以及药学上可用的添加剂的混合物直接压片。

11. 如权利要求 1 所述的方法，其中所说的药学上可用的添加剂含有聚乙二醇，所说的混合的步骤是通过以下步骤进行：将活性成分溶解在  
**15** 溶剂中；将所得到的溶液喷雾干燥得到颗粒；将所得的颗粒与含有可升华性物质和聚乙二醇的其余组分混合。

12.如权利要求 1 所述的方法，其中所说的药学上可用的添加剂含有聚乙二醇和粘合剂、无机物或其混合物，所说的混合步骤是通过以下步骤进行：将活性成分和粘合剂，无机物或其混合物溶解在溶剂中；将所  
**20** 得到的溶液喷雾干燥得到颗粒；将所得的颗粒与含有可升华性物质和聚乙二醇的其余组分混合。

13.如权利要求 12 所述的方法，其中所用的活性成分与粘合剂、无机物或其混合物的重量比范围为 1：0.1 至 1：10。

14.如权利要求 11 或 12 所述的方法，其中所说的混合物含有 0.5-80%  
**25** 重量的以颗粒形式存在的活性成分。

15.如权利要求 1 所述的方法，其中所说的药学上可用的添加剂含有糖类，所说的混合的步骤是通过以下步骤进行：将糖类溶解在溶剂中；将所得到的溶液喷雾干燥得到颗粒；将所得的颗粒与含有活性成分和可  
升华性物质的其余组分混合。

**30** 16.如权利要求 1 所述的方法，其中所说的药学上可用的添加剂含有

糖类和粘合剂、表面活性剂或其混合物，所说的混合的步骤是通过以下步骤进行：将糖类和粘合剂、表面活性剂或其混合物溶解在溶剂中；将所得到的溶液喷雾干燥得到颗粒；将所得的颗粒与含有活性成分和可升华性物质的其余组分混合。

**5** 17.如权利要求 16 所述的方法，其中所用的糖类与粘合剂、表面活性剂或其混合物的重量比范围为 1: 0.01 至 1: 0.5。

18. 如权利要求 15 或 16 所述的方法，其中所说的混合物含有 10-95% 重量的以颗粒形式存在的糖。

**10** 19. 如权利要求 1 所述的方法，其中所说的干燥步骤是在 40-60°C 的温度范围内进行的。

20.一种通过如权利要求 1-19 中任何一个所述的方法制备的可迅速崩解的片剂。

## 可迅速崩解的片剂及其制备方法

5

### 技术领域

本发明涉及一种口服的能迅速崩解的片剂及这种片剂的制备方法，这种片剂在口腔中有增强的硬度和很高的崩解速度。

### 10 背景技术

用于口服给药的制剂通常有片剂、胶囊、粉末和溶液的形式。由于固体制剂需要用一些水吞咽下去，所以对于老人，婴儿或吞咽有困难病人来说，更愿意使用液体制剂。尽管液体制剂有上述优点，但它也有一些缺点，例如不易搬运，尤其不易精确定量，不适用于在潮湿环境下不稳定的药物。因此，人们努力开发一种能迅速崩解的片剂，这种片剂在唾液的作用下易于崩解。

现在已经有了含有各种药物的通过将溶液冷冻干燥制备的可迅速崩解的片剂商品（US 5, 631, 023 和 US 5, 976, 577），如 Pepcid<sup>®</sup> RPD（法莫替丁制剂，Merck）和 Zofran<sup>®</sup> zydis（奥丹西隆制剂，Glaxo wellcome），Claritin<sup>®</sup> RediTabs（氯雷他定制剂，Schering）。但这些片剂都有一个共同的缺点，由于在这些片剂的制备过程中需要将药物溶液注射到预先成型的容器中，冷冻干燥，将冻干的产品用昂贵的材料包衣，所以用这种方法制备的这些片剂的产率很低。

除了冷冻干燥法外，Yamanouch 制药有限公司在 WO 99/47126 中公开了一种快速崩解的片剂，这种片剂是通过使用一种水溶性的无糖聚合物作为粘合剂与活性成分混合，湿法制粒进行制备的。WO 93/12769 公开了一种通过将含有活性成分、琼脂和糖的混悬液一起填充到模具中，在 30℃真空条件下除去溶媒对混悬液进行干燥的方法制备的可迅速崩解的片剂。但是这些方法的产率低，产品质量不稳定。

30 Cima Labs 研究开发了一种 Orasolv 技术，这种技术已经在专利号为

5, 173, 878 和 6, 024, 981 中的美国专利中被公开。这种技术被用于片剂的制备过程中，其中用这种方法制备的产品 Zoming<sup>®</sup> Rapimelt (zolmitriptan 制剂, Astrazeneca) 已经有商业化制剂。这种片剂含有一种泡腾剂，但这种片剂在口腔中崩解不完全，并且由于在口腔中泡腾产生气体而使人感觉不舒服。

US 3, 885, 026 公开了一种通过向片剂组分中加入可挥发性辅料而制备的多孔的片剂，所用的挥发性辅料如乌拉坦，尿素，碳酸铵或萘；在加入可挥发性辅料后将混合物制成片剂；将片剂加热除去挥发性辅料就得到多孔的片剂。但在片剂中残留的挥发性辅料可能会对病人产生不利影响。

US 4, 139, 943 也公开了一种多孔的片剂，这种片剂是通过向片剂组分中加入一种凝固温度在-30—25℃之间的液体，将混合物冷却至该液体的凝固温度以下使该液体凝固，将冷却的混合物制成片剂，然后将液体挥发而制备的，但这种制备方法产率低。

15

### 发明内容

因此，本发明的目的是要提供一种改进的制备可迅速崩解的片剂的方法，这种方法易于掌握。

本发明的另外一个目的是提供一种用所述的方法制备的可迅速崩解的片剂。

作为本发明的目的之一，本发明提供了一种制备可迅速崩解的片剂的方法，这种方法包括以下步骤：将活性成分，可用于口服的可升华性物质及药学上可用的一些添加剂混合，将混合物制成片剂，将得到的片剂干燥使可升华性物质升华，直至片剂变得多孔。

25

### 附图说明

本发明的上述目的和特征通过下面的优选的具体实施例与后面的附图结合在一起进行描述会变得更加明显，在附图中：

图 1A 至图 1D 表明本发明的片剂和 Zofran<sup>®</sup> zydis 分别在 pH1.2, 4.0, 6.8 的水溶液和水中的体外释放曲线。

## 发明详述

制备本发明所说的片剂所需的成分包括活性成分，可口服的可升华性物质以及药学上可用的一些添加剂，如糖类，粘合剂，表面活性剂，  
5 聚乙二醇，赋形剂和润滑剂。

### (1) 活性成分

可用于本发明片剂中的活性成分包括可口服给药的药理活性成分，优选在口腔中能迅速溶解的药物，例如：

- 10 ① 退热药，止痛药或消炎药，如阿司匹林，乙酰氨基酚，消炎痛，双氯酚酸钠，酮洛芬，异丙基安替比林，非那西汀，氟比洛芬和苯基丁氮酮；
  - ② 抗胃溃疡药，如西咪替丁，法莫替丁，雷尼替丁和尼扎替丁；
  - ③ 心血管药或血管扩张药，如硝苯地平，阿莫地平，维拉帕米，卡托普利，盐酸硫氮酮，普萘洛尔，氧烯洛尔，硝酸甘油和恩  
15 萘普利；
  - ④ 抗生素，如头孢菌素例如氨苄西林，阿莫西林和头孢氨苄；红霉素；四环素和喹诺酮；
  - ⑤ 镇咳药或平喘药，如茶碱，氨茶碱，磷酸可待因，盐酸甲基麻  
20 黄碱，右甲吗南，那可汀，沙丁胺醇，氨溴索，双氯醇胺和叔丁喘宁；
  - ⑥ 止吐药或胃功能调节药，如奥丹西隆，甲氧氯普胺，哌双咪酮，三甲丁马来酸酯(trimebutine maleate)，优尼必利和左旋舒必利；
  - ⑦ 治疗阳痿的药物，如能阻断一氧化二氮分裂的物质，包括  
25 sildenafil，优选其水溶性的盐；和
  - ⑧ 其它一些药物包括治疗偏头疼的药物如 zolmitriptan 和  
30 rizateiptan；神经兴奋药；抗细菌类药物；抗组胺药物如氯雷他定；抗糖尿病药物；变性反应治疗剂；避孕剂；维他命；抗凝血剂；肌肉松弛剂；脑代谢调节剂；抗利尿剂；抗惊厥药；和治疗帕金森病的药物如 selegiline。
- 所用活性成分的量占组合物总重量的 0.5-80%重量，优选 1-70%

重量。

## (2) 可升华性物质

5 本发明所使用的可升华性物质是一种口服时不会引起任何毒副作用的物质。这种可升华性物质与活性成分以及一些药学上可用的添加剂一起混合，制成片剂，将所得的片剂进行干燥。在干燥过程中，可升华物质被升华，从而在片剂上产生许多小孔。用这种方法获得的多孔片剂在口腔中易于崩解。

10 为了达到上述效果，所说的可升华性物质应该在 40-60°C 的温度范围内升华，优选 40-50°C，更优选 42-48°C，以防止片剂中所用的糖类的性质在此期间发生改变。此外，由于在干燥过程结束后，可能仍有一部分可升华性物质残留在片剂中，因此，所用的可升华性物质除了要求无毒无害外还不能有另人不开心的味道。在干燥过程中，可以进行减压干燥以有助于可升华性物质的升华。

15 适用于本发明的具有代表性的可升华性物质有薄荷醇；樟脑；百里酚；有机酸如己二酸；低分子量脂肪酸如花生酸，癸酸，肉豆蔻酸和棕榈酸，以及它们的混合物，在这些物质中，优选薄荷醇。

所用可升华性物质的量占组合物总重量的 5-50%重量，优选 10-40%重量。

## (3) 糖类

20 本发明中所用的糖类有甜味，并且在水中有良好的溶解性。所用的代表性的糖类有乳糖，甘露醇，山梨醇，木糖醇，赤藓糖，葡萄糖，蔗糖，果糖，rebulose，麦芽糖糊精，paratinose，以及它们的混合物。优选这些糖类用喷雾干燥法制得的多孔颗粒形式，这种形式的糖类在口腔中有很高的溶解度。

25 所用糖的量占组合物总重量的 10-95%重量，优选 20-90%重量。

## (4) 粘合剂

30 粘合剂可以使片剂获得所需的硬度，以便于运输和贮藏。典型的粘合剂包括聚乙烯吡咯烷酮，乙炔吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，阿拉伯胶，黄耆胶，黄原胶，藻酸钠，果胶，琼脂，水分散性淀粉及其衍生物，以及上述物质的混合物。



所用粘合剂的量占组合物总重量的 0.1-15%重量, 优选 1-10%重量。

#### (5) 表面活性剂

本发明组分中的表面活性剂是作为增溶剂使用的。典型的表面活性剂包括聚氧乙烯乙二醇化的天然或氢化植物油如 Cremophor<sup>®</sup> (BASF);

- 5 聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯如 Tween<sup>®</sup> (ICI); 聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物如 Poloxamer<sup>®</sup> (BASF); 脱水山梨醇脂肪酸酯如 Span<sup>®</sup> (ICI); 十二烷基硫酸钠; 磷脂及其混合物。所用表面活性剂的量占组合物总重量的 0.2-5%重量, 优选 0.3-3.0%重量。

#### (6) 聚乙二醇

- 10 聚乙二醇在本发明中被用来增强药物的出和提高片剂的耐磨蚀程度。优选平均分子量为 1, 000-20, 000, 更优选分子量为 1, 500-10, 000 的聚乙二醇。所用聚乙二醇的量占组合物总重量的 1-15%重量, 优选 2-10%重量。

#### (7) 其它

- 15 除了糖类, 粘合剂, 表面活性剂和聚乙二醇外, 在本发明中可用的其它药学上可用的添加剂还包括崩解剂, 如交联聚乙烯吡咯烷酮, 羟乙基淀粉钠或羧甲基纤维素钙; 润滑剂, 如硬脂酸镁, 滑石粉, 硅胶, 硬脂酰富马酸钠或缬氨酸; 甜味剂, 如天冬甜素, 甜菊苷; 赋形剂, 如微晶纤维素; 无机物质, 如二氧化硅, 水滑石, 硅酸铝镁, 氢氧化铝, 二氧化钛, 硅酸铝, 偏硅酸镁铝或皂土; 以及其混合物。所用各种添加剂
- 20 的量占组合物总重量的 0.1-20%重量, 优选 0.2-10%重量。

在这些组分中, 活性成分或糖可以使用喷雾干燥制得的颗粒的形式。本发明中的“颗粒”是指包含任何形状的颗粒物质。

- 25 包含活性成分的颗粒可以通过将活性成分溶解在合适的溶媒中, 将得到的溶液用常规的喷雾干燥法进行干燥而得到, 所涉及合适溶媒如水, 乙醇或甲醇。活性成分颗粒中还可以含有一些添加剂, 如粘合剂, 无机物或它们的混合物。此时, 活性成分和添加剂的比例为 1: 0.1 至 1: 10, 优选 1: 0.3 至 1: 3。在制备本发明的组合物时, 组合物中所用的活性成分颗粒的量是可以进行调节的, 以使活性成分的量落入上述范围内。
- 30 当活性成分颗粒含有粘合剂, 无机物或其混合物时, 组合物中的活性成

分变得更易溶解，并且药物的不良味道可以被掩盖。因此，这种颗粒形式尤其适用于在水中溶解度差或味苦的药物。活性成分颗粒可先与组合物中的可升华性物质和聚乙二醇结合。

含糖类颗粒可以通过将糖类溶解在合适的溶媒(如水)中，将得到的溶液用常规的喷雾干燥法进行干燥而得到。这种含糖类颗粒中还可以含有一些添加剂，如粘合剂，无机物或它们的混合物。此时，糖类物质和添加剂的重量比为 1: 0.01 至 1: 0.5，优选 1: 0.02 至 1: 0.2。在制备本发明组合物时，组合物中所用的糖类颗粒的量是可以进行调节的，以使糖的量落入上述范围内。当在片剂的制备过程中采用这种含糖颗粒时，片剂中所含的活性成分的溶解性由于颗粒的孔隙而得到改善。此外，当含糖颗粒含有粘合剂，表面活性剂或其混合物时，用其制备的片剂的硬度得到提高，并且当片剂在口腔中崩解时会产生圆润的触感。

将活性成分或其用喷雾干燥法制得的颗粒与可口服的可升华性物质及药学上可用的添加剂进行混合，混合物压片，将制得的片剂在 40-60℃，优选 40-50℃，更优选 42-48℃进行干燥，即可制得本发明所说的片剂。

下面的实施例对本发明进行了进一步的说明，但本发明并不仅仅局限于这些实施例的范围。

### 实施例 1

组分	数量 (mg/片)
奥丹西隆	4
薄荷醇	50
甘露醇	31
Tween®80	0.9
木糖醇	100
聚乙二醇 3000	7
聚乙烯吡咯烷酮	3.5
天冬甜素	3
硬脂酸镁	2
二氧化硅	1

滑石粉	1
硬脂酰富马酸钠	6

5 将甘露醇，聚乙烯吡咯烷酮和 Tween80 溶解在水中，所得溶液通过喷雾干燥制成一种颗粒状物质。将得到的颗粒与其余组分混合，将得到的混合物压片。制得的片剂在 45℃干燥 24 小时使薄荷醇升华，直至片剂中残留薄荷醇的含量为 1mg 或更低，即可制得可迅速崩解的片剂。

片剂的破碎强度是通过使用一个负荷柱塞（直径 1cm）沿着片子的直径方向向片子施加力（以 g 为单位计算）来进行测定的，其中柱塞的移动速度为 0.5mm/秒，测得片剂破碎时所需的力（破碎强度）约为 130g。

10 片剂的脆碎度是通过将 10 片药片放在转速为 25rpm 的脆碎测定仪（Erweka TA20）中翻滚 4 分钟来进行测定的。测得片剂的脆碎度为 0.3%。

15 片剂在口腔中的崩解时间是通过将一片药片放在人的嘴里，测定药物被唾液完全崩解所用的时间来进行测定的。用不同的个体重复测定 5 次，删除崩解所需时间最长的点和所需时间最短的点，用剩余的 3 个数据计算片剂崩解的平均时间。测得片剂的崩解时间为 10 秒。

## 实施例 2

组分	数量 (mg/片)
奥丹西隆	4
20 薄荷醇	40
甘露醇	70
木糖醇	60
乳糖	20
聚乙烯吡咯烷酮	6
25 硬脂酸镁	1
二氧化硅	1

采用如实施例 1 所述的方法将上述组分制成片剂，只是组分中的甘露醇和聚乙烯吡咯烷酮采用颗粒制剂的形式，即得可迅速崩解的片剂。

片剂的破碎强度约为 120g，在口腔中的崩解时间约为 15 秒。

30

**实施例 3**

<u>组分</u>	<u>数量 (mg/片)</u>
奥丹西隆	4
薄荷醇	40
<b>5</b> Tween®80	2
甘露醇	70
木糖醇	60
乳糖	20
聚乙烯吡咯烷酮	9
<b>10</b> 硬脂酸镁	1
二氧化硅	1

采用如实施例 1 所述的方法将上述组分制成片剂，即得可迅速崩解的片剂。

片剂的破碎强度约为 300g，在口腔中的崩解时间约为 20 秒。

**15****实施例 4**

<u>组分</u>	<u>数量 (mg/片)</u>
法莫替丁	20
甘露醇	70
<b>20</b> 薄荷醇	50
山梨醇	70
木糖醇	60
乳糖	20
聚乙烯吡咯烷酮	9
<b>25</b> 硬脂酸镁	1
二氧化硅	1

采用如实施例 1 所述的方法将上述组分制成片剂，只是组分中的甘露醇和聚乙烯吡咯烷酮采用颗粒制剂的形式，即得可迅速崩解的片剂。

片剂的破碎强度约为 140g，在口腔中的崩解时间约为 20 秒。

**30**

实施例 5

<u>组分</u>	<u>数量 (mg/片)</u>
氯雷他定	10
甘露醇	70
<b>5</b> 薄荷醇	40
山梨醇	70
乳糖	70
聚乙烯吡咯烷酮	14
硬脂酸镁	1
<b>10</b> 二氧化硅	1

采用如实施例 1 所述的方法将上述组分制成片剂，只是组分中的甘露醇和聚乙烯吡咯烷酮采用颗粒制剂的形式，即得可迅速崩解的片剂。

片剂的破碎强度约为 250g，在口腔中的崩解时间约为 30 秒。

**15** 实施例 6

<u>组分</u>	<u>数量 (mg/片)</u>
Rizatriptan	5
薄荷醇	50
甘露醇	71.7
<b>20</b> 赤藓糖	50
乳糖	30
聚乙烯吡咯烷酮	12
硬脂酸镁	1
二氧化硅	1

**25** 采用如实施例 1 所述的方法将上述组分制成片剂，只是组分中的甘露醇和聚乙烯吡咯烷酮采用颗粒制剂的形式，即得可迅速崩解的片剂。

片剂的破碎强度约为 250g，在口腔中的崩解时间约为 25 秒。

实施例 7**30**

<u>组分</u>		<u>数量 (mg/片)</u>
	Zolmitriptan	5
	薄荷醇	60
	甘露醇	71.7
<b>5</b>	木糖醇	60
	乳糖	20
	聚乙烯吡咯烷酮	5
	硬脂酸镁	1
	二氧化硅	1

**10** 采用如实施例 1 所述的方法将上述组分制成片剂，只是组分中的甘露醇和聚乙烯吡咯烷酮采用颗粒制剂的形式，即得可迅速崩解的片剂。

片剂的破碎强约为 80g，在口腔中的崩解时间约为 5 秒。

实施例 8

<u>组分</u>		<u>数量 (mg/片)</u>
<b>15</b>	乙酰氨基酚	100
	薄荷醇	100
	甘露醇	200
	木糖醇	100
<b>20</b>	乳糖	50
	聚乙烯吡咯烷酮	15
	硬脂酸镁	2
	二氧化硅	3

**25** 采用如实施例 1 所述的方法将上述组分制成片剂，只是组分中的甘露醇和聚乙烯吡咯烷酮采用颗粒制剂的形式，即得可迅速崩解的片剂。

片剂的破碎强度约为 150g，在口腔中的崩解时间约为 20 秒。

实施例 9**30**

<u>组分</u>	<u>数量 (mg/片)</u>
奥丹西隆	8
薄荷醇	27
甘露醇	104.4
<b>5</b> 木糖醇	100
聚乙二醇 3000	5.5
聚乙二醇 6000	4.0
甜菊苷	5.5
交联聚乙烯吡咯烷酮	4
<b>10</b> 硬脂酸镁	1.2
二氧化硅	0.65

采用如实施例 1 所述的方法将上述组分制成片剂，只是将组分中的奥丹西隆溶解在甲醇中，所得溶液用喷雾干燥的方法制成颗粒制剂的形式，即得可迅速崩解的片剂。

**15** 片剂的破碎强度约为 220g，在口腔中的崩解时间约为 25 秒。

### 实施例 10

<u>组分</u>	<u>数量 (mg/片)</u>
奥丹西隆	8
<b>20</b> 黄原胶	6
薄荷醇	29
甘露醇	104.4
聚乙二醇 3000	9.5
甜菊苷	5.5
<b>25</b> 交联聚乙烯吡咯烷酮	4
硬脂酸镁	1.2
二氧化硅	0.65

采用如实施例 1 所述的方法将上述组分制成片剂，只是将组分中的奥丹西隆和黄原胶溶解在 50%的甲醇中，所得溶液用喷雾干燥的方法制成颗粒制剂的形式，即得可迅速崩解的片剂。

片剂的破碎强度约为 220g，在口腔中的崩解时间约为 25 秒。

### 实施例 11

5 采用如实施例 1 所述的方法制得多孔的片剂，但只是将组分简单的混合而不采用制成颗粒制剂的形式。

多孔片的破碎强度约为 90g，脆碎度为 11%，在口腔中的崩解时间约为 25 秒。

10 用实施例 1 的方法制得的片剂的破碎强度高于用此实施例的方法制得的片剂的破碎强度，而用实施例 1 的方法制得的片剂的脆碎度和崩解时间低于用此实施例的方法制得的片剂的脆碎度和崩解时间。

### 测试实施例：溶出度测定

15 用 Zofran<sup>®</sup> zydis (Glaxo wellcome) 作为对照，采用朝鲜食品药品管理委员会 (KFDA) 在朝鲜药典中叙述的方法，测定用实施例 9 的方法制得的片剂的溶出度，实验条件如下：

测定装置：ER WEKA DT80 (Erweka, 德国)

分析方法：液相色谱法

-色谱柱：Inertsil ODS-2 (4.6×150mm; GL Science, 日本)

-流动相：乙腈：0.02MKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>=30：70

20 -流速：1.0ml/min

-检测器：UV278nm

图 1A 至图 1D 图示了本发明的片剂和 Zofran<sup>®</sup> zydis 分别在 pH 1.2、4.0、6.8 的水溶液和水中的体外释放曲线。如图 1A 至 1D 中所示，本发明的片剂与作为对照的 Zofran<sup>®</sup> zydis 的溶出度相一致。

25 虽然本发明只是参照优选的实施方案进行描述和说明，但显而易见本领域技术人员可以作出很多改变和修改，但它们都不偏离后附权利要求所限定的本发明的精神和范围。



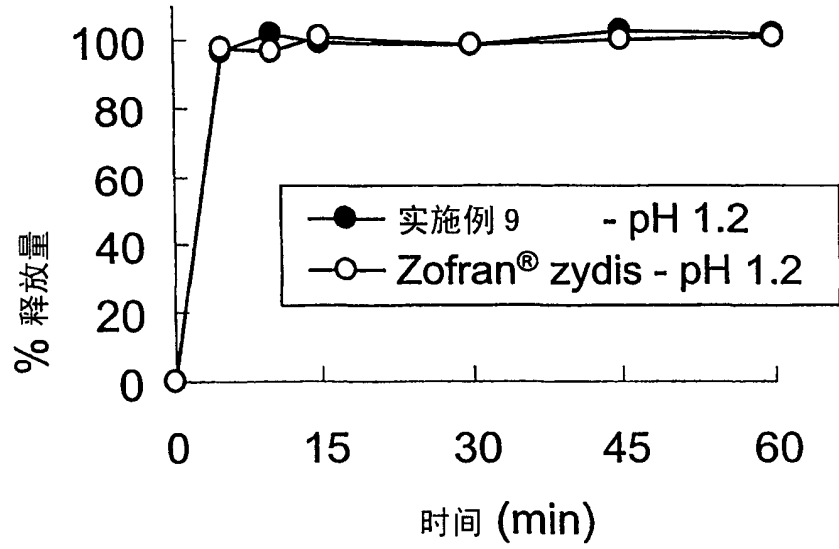


图 1A

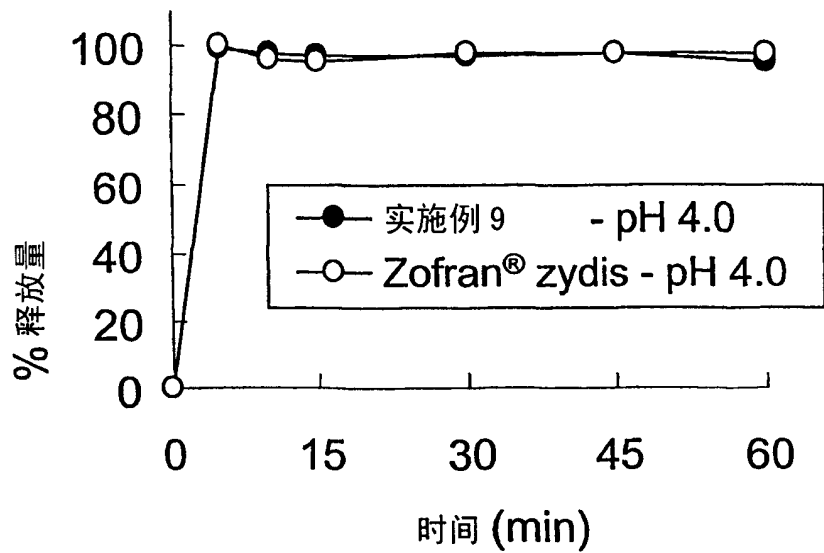


图 1B

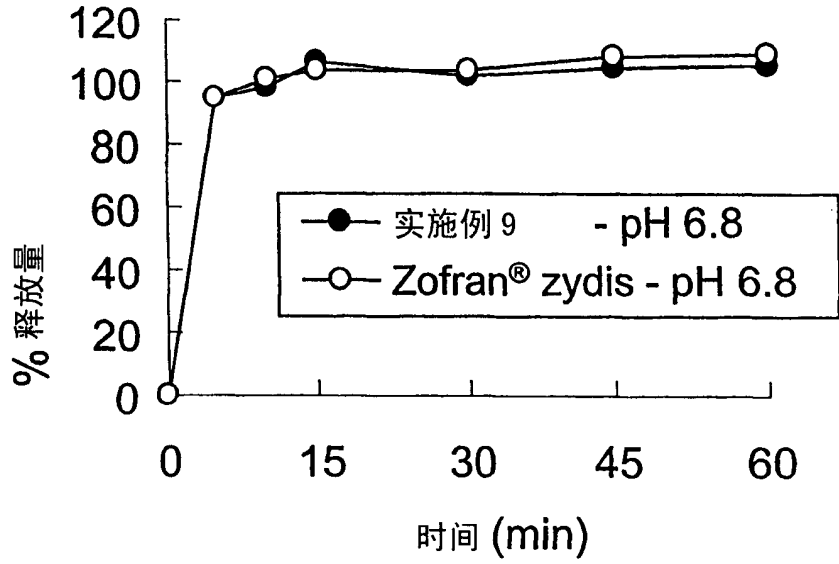


图 1C

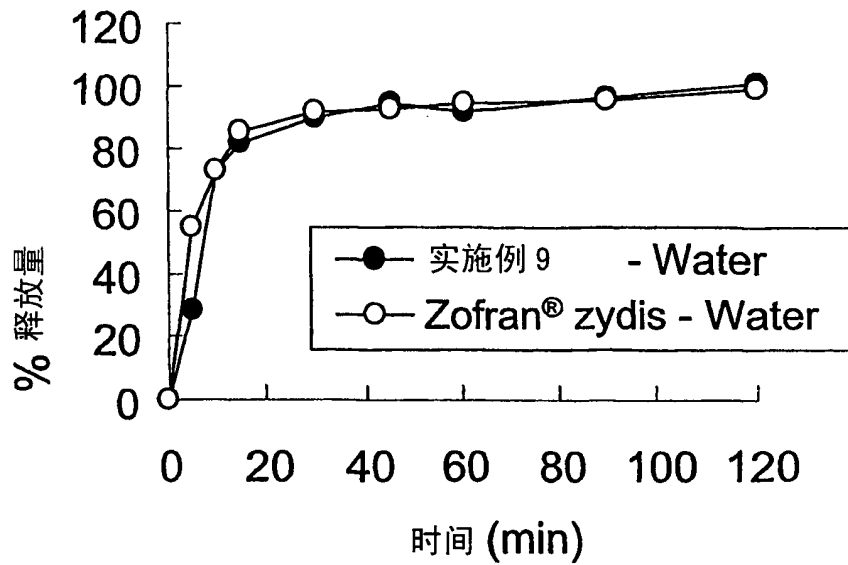


图 1D