

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利说明书

A61K 9/16
A61K 9/20
A61K 31/43 A61K 47/00

[21] ZL 专利号 88101104.5

[45]授权公告日 1997年12月24日

[11] 授权公告号 CN 1036763C

[22]申请日 88.3.2 [24]颁证日 97.9.27

[21]申请号 88101104.5

[30]优先权

[32]87.3.2 [33]EP[31]87200357.9

[73]专利权人 山之内欧洲有限公司

地址 荷兰代尔夫特

[72]发明人 玛格里莎·奥尔索夫

莱昂纳德斯·威廉姆斯·特奥多拉斯
·德波尔

皮特·约翰内斯·阿克布姆

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 齐晓慧

审查员 孙 俐

权利要求书 2 页 说明书 16 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备药物片剂和药物粒的方法

[57]摘要

一种药物片剂，它含有两性 β -丙酰胺抗菌素、微晶纤维素和/或微细纤维素和/或两者的混合物和第二种崩解剂。第二种崩解剂是低取代的羟丙基纤维素。该药片在水中60秒内即可全部崩解。吞服该片剂，其生物利用率与服用制备好的抗菌素悬浮剂的生物利用率相同。该片剂是用含一种新型的粒料的混合物压制而成的。

权 利 要 求 书

1. 制备含两性-内酰胺抗菌素和占该抗菌素重 20 - 50wt % 的微晶纤维素, 微细纤维素或它们的混合物的药物颗粒的方法, 该方法包括:

(a) 将抗菌素与上述纤维素或它们的混合物及水混合, 将所得到的湿料块制粒,

(b) 将所得颗粒研磨、干燥、再研磨、筛分。

2. 权利要求 1 的方法, 其特征在于: 使用占抗菌素重 0wt % - 0.5wt % 的湿颗粒粘合物质。

3. 权利要求 1 的方法, 其特征在于: 使用占抗菌素重 0wt % - 0.1wt % 的湿颗粒粘合物质。

4. 权利要求 1 的方法, 其特征在于: 抗菌素与占抗菌素重量的 35 - 45wt % 的纤维素或其混合物混合。

5. 制备含两性- β 内酰胺抗菌剂、占抗菌素重 24 - 70 % 的微晶纤维素, 微细纤维素或它们的混合物, 和作为第二崩解剂的低取代羟丙基纤维素, 交联聚乙烯吡咯烷酮, 交联羧甲基纤维素钠, 淀粉或淀粉或淀粉衍生物, 膨胀离子交联树脂, 甲醛-酪蛋白的快速崩解药物片剂的方法, 该方法包括:

(a) 将权利要求 1 - 4 中任一项方法制备的颗粒与微晶纤维素, 微细纤维素或它们的混合物和第二崩解剂混合, 其中所得混合物含占混合物重的 20 - 70 % 抗菌素, 和

(b) 将所得混合物压成片。

6. 权利要求 5 的方法，其特征在于：作为第二崩解剂的淀粉或淀粉衍生物选自马苓薯淀粉，Na - 淀粉甘醇酸酯和淀粉甘醇酸钠，离子交换树脂为 Amberlite IRP88。

7. 权利要求 5 的方法，其特征在于：该混合物被压成含占该混合物重量 50 - 65wt % 抗菌素的片剂。

8. 权利要求 5 的方法，其特征在于：该混合物被压成含占该抗菌素重 43 - 60wt % 微晶纤维素，微细纤维素或它们的混合物的片剂。

9. 权利要求 5 的方法，其特征在于：所述颗粒与占抗菌素重 2 - 20wt % 的第二崩解剂混合。

10. 权利要求 5 的方法，其特征在于：所述颗粒与占抗菌素重 7 - 10wt % 的第二崩解剂混合。

11. 权利要求 5 的方法，其特征在于：第二崩解剂是低取代的羟丙基纤维素。

12. 权利要求 5 的方法，其特征在于：第二崩解剂是交联聚乙烯吡咯烷酮。

13. 权利要求 5 的方法，其特征在于：所述颗粒与占抗菌素重量 4 - 20wt % 的第一崩解剂混合。

14. 权利要求 5 的方法，其特征在于：所述颗粒与占抗菌素重量 8 - 15wt % 的微晶纤维素，微细纤维素或它们的混合物混合。

制备药物片剂和药物颗粒的方法

本发明涉及一种含两性 β -内酰胺抗菌素的药物组合物。更具体地说本发明涉及一种浸入水中能迅速分解并服用后提供抗菌素高生物利用率的药物片剂。本发明还涉及用湿法制粒以制备该片剂的方法。

药物对于活有机体的治疗作用相当程度地取决于其配方。当药物口服时，对药剂配方的要求很高。

首先，要求具有高生物利用率：在组合物中的药物应尽可能多地提供给生物体，并且在尽可能短的时间内达到最佳血浓度。

这是以抗菌素组合物治疗感染的典型要求。本发明即涉及这种抗菌素组合物。

其次，对药的配方要求是病人服用无问题。然而，具有极好的生物利用率的配方极少是易于使用的，而另一方面，易于使用的常常不具备令人满意的生物利用率。

例如羧氨苄青霉素是一种使用普遍的 β -内酰胺抗菌素。给药时，一定量的羧氨苄青霉素以水悬浮液的形式给药，即可得到最佳的生物利用率。但是，这种悬浮液有严重的缺陷：这种悬浮液必须在对病人给药之前不久由药剂师配制。这种悬浮液应在冰箱中冷存，否则，悬浮液易于衰变。当使用时，只能用勺子或杯子量，因而药剂不准确。另一个对病人的不便是由于粘稠的糖浆和粘的容器使病人感觉不适。

为了克服这些缺陷，制作了些其它剂型，例如：胶囊或片剂。然而许多病人吞服这种固体的剂型药物有很大困难，尤其是吞服较大的固体剂型药物时，更是如此。而且，固体剂型药物的生物利用率和抗菌素的

最大血浓度以及达到该浓度的时间均劣于水悬浮液药物。

当开发一种新的药物组合物时，尤其是片剂时，还需满足第三类要求，即所用成分应满足制药生产工艺的要求。例如，羟氨苄青霉素 (Amoxicillin) 显现出极差的流动性，这点以及它对潮湿的敏感性都给其配方造成严格的限制。重要的是片剂应具有适当的硬度，稳定性，易碎性，崩解时间等这类的物理—化学性质。

为了满足上述这种种要求，制药业有许多辅助剂可供使用，细分有稀释剂、粘合剂和胶粘剂、崩解剂、润滑剂、滑剂 (glidants) 和流动促进剂，还有色素、香料和增甜剂。开发具有特定性能的药物配方是制药业的任务。常见的制药工作之一是制备若干种成分密切混合的混合剂。这些成分会在配制中协同作用，因此，人们很难精确预言所得药物组合物的物理—化学特性，所得的药物组合物可能会具有出人意料的性质。

改善片剂抗菌素生物利用率的一种办法是当片剂浸入水中时加速其崩解。在崩解助剂的帮助下，制出了浸入水中几分钟或更短时间内即可崩解的片剂。

比利时 8 1 7 5 1 5 号专利描述了一种片剂剂型 β -内酰胺抗菌素，据说这种抗菌素在胃中崩解很快。这种用于制片剂的混合物含 β -内酰胺抗菌素和脲。没有粘合剂和稀释剂，因为这些东西显然减慢崩解速度。所得片剂据说崩解速度比较快，以至于其活性成份在大约 1 3 分钟后即可释放出来。

英国 2 0 8 4 0 1 6 号专利描述了一种含羟氨苄青霉素的片剂，该片剂是由两种成分制成的，即微晶纤维素和淀粉甘醇酸钠 (sodium stazch glycolate) 或和交联聚乙烯吡咯烷酮。但是该文献未提及其具有较好的崩解性能，也未提及其具有出乎意料的优越的吸收性。

含崩解剂的可分散片剂自成一特殊种类。当将其放入一杯水中，它们会迅速崩解成为细小颗粒，随后即可服用。

但是现有的可分散 β -内酰胺抗菌素的片剂其抗菌素的剂量还是太大，而且崩解性能也不太好。一种驰名的含500mg羟氨苄青霉素的片剂重达1260mg。该片剂2分钟内崩解，其分散液中含有粗块。

经过反复试验，我们开发出一种适合于两性 β -内酰胺抗菌素的片剂，该片剂混合使用了两种崩解剂，即，微晶纤维素和低取代的羟丙基纤维素。微细纤维素可部分或全部地取代微晶纤维素，但不得影响本发明的方法或影响本发明产品的性质。

这种片剂可方便地直接吞服或分散于水中后饮服。该配方的抗菌素生物利用率与相应的制备成水悬浮液的生物利用率相等，并且不论是作为片剂直接吞服或是作为悬浮剂饮服，其生物利用率不变。

这种片剂可以压制，将混有若干种辅助剂的药粒压片，该药粒中含 β -内酰胺抗菌素和微晶纤维素和/或微细纤维素。湿粘合剂在片剂中不占实质性重量，以占抗菌素重量的0-0.1重量%为好。用1份微晶纤维素和/或微细纤维素与活性成份混合，加水制粒。另1份与第2种崩解剂一起加入药粒，第2种崩解剂以用低取代的羟丙基纤维素或交联的聚乙烯吡咯烷酮为好，也可选用其它辅助剂。所得混合物具有良好的流动性，压片过程中加工顺利。

所开发的可分散片剂含两性 β -丙酰胺抗菌素和两种不同的崩解剂，其中之一是一种纤维素，即：微晶纤维素或微细纤维素或两者的混合物，另一种是低取代的羟丙基纤维素。微晶纤维素是俗名，可用于纯化，其特点是解聚的纤维素作为一种多孔颗粒组成的晶状粉末形式存在。它是一种广为使用的辅助剂，并以，例如，AVICEL 牌号广为人知。

低取代的羟丙基纤维素（1-HPC）是纤维素的一种俗名，特点是用2-羟丙氧基团进行取代。所谓的低取代变体（一种普通的药物辅助

剂)的取代度少于25%，以7—16%较好。微细纤维素(如 E L c e m a , S o l k a - F L o c)，也称粉末纤维素，是从纤维植物材料中机械加工成的 α -纤维素。这是一种普通的药剂粘合剂和崩解剂。

在此说明书和权利要求书中“纤维素”一词特指微晶纤维素和微细纤维素及它们的混合物。

所发明的片剂显示出新的和有价值的几种优秀性能。其中最重要并且出人意料的性能是作为片剂直接吞服与事先在水中分散服用，其抗菌素的生物利用率用样好。在两种情况下，吸收到血液中的活性物质质量相同。该制剂的生物利用率相当于已知的制备成水悬浮液的药剂。这一生物利用率列于从按本发明方法制备的含500mg羟基苄青霉素片剂所收集的数据中：

	C_{max}	T_{max}	生物利用率 (AUC)
发明片剂			
直接吞服	9.2	68	19.0
发明片剂分散于			
水中服用	9.2	58	18.7
已知悬浮液	9.5	61	17.8

C_{max} 是服药后生物体中每ml血液中抗菌素的最大浓度。

T_{max} 是达到 C_{max} 的以分钟计算的时间。

生物利用率以数字表示，该数字与随时间变化而画出的血浓度曲线下方的面积成比例。

本发明的片剂浸入水中后在60秒钟内即全部崩解，成为极好的水分散液。其崩解速度也足以使该片剂很容易地慢慢吞服下去。

从文献中得知标准羟基苄青霉素制剂的生物利用率人与人之间差异很大，而本发明的片剂无论是直接吞服还是以水分散液喝服，其生物利用率人与人的差异均很小，所以这点大出人意料。这一额外的优点可能

是大大改进的片剂崩解性能的结果。

本发明的片剂以含 2—20 重量%的低取代的羟丙基纤维素为好，含 7—10 重量%更好，该百分数基于抗菌素的重量。

本发明的另一方面是崩解剂和其它型剂的需要量很小，结果是制出的片剂与先有技术中含同样量抗菌素的分散片剂相比，大大缩小，更易于吞服。例如，本发明含 500 mg 羟氨苄青霉素的片剂重 937 mg，而对比的先有技术片剂重 1260 mg。

因此，根据本发明的另一特征，该片剂含有较高百分比的活性物质，活性物质可以在 20—70 重量%之间，但以 50—65%之间较好。

本发明的片剂即可以作为固体片剂吞服也可以作为液体分散液服用，随病人选择，这使得病人抱怨减少了。也减少了由于病人不愿服用所开的药而使治疗失败的危险。

另外还有经济上的优越性，这样只需生产一种剂型，保存一种剂型。

悬浮液、胶囊剂、香甜剂，泡腾片剂等等对于按本发明方式配制的抗菌素都已过时了。

新制片剂可以满足所有硬度、易碎性和稳定性这些普通药物标准。大剂量的大个片剂的崩解时间几乎不比低剂量小个片剂的崩解时间长。

本发明的片剂是为两性 β -丙酰胺抗菌素而设计的。 β -丙酰胺抗菌素包含青霉素和头孢菌素，“两性的”是指分子所带的自由氨基数目与自由羧基的数目相等。实例有结晶氨苄青霉素 (ampicillin)、先锋霉素 (cefalexin) 头孢雷定 (cefradin)，但羟基苄青霉素常被优先选用。通常使用三水合羟基苄青霉素 (amoxicillin trihydrate)。

用于压片的材料由与若干种辅助剂混合而成的颗粒组成。该颗粒含 β -内酰胺抗菌素和微晶纤维素和/或微细纤维素。颗粒中微晶纤维素和/或微细纤维素的适合量为抗菌素重量的20-50重量%，以35-45重量%为好。在颗粒中混入微晶纤维素和/或微细纤维素，低取代的羟丙基纤维素和选择性采用的其他辅助剂。再次加入的微晶纤维素和/或微细纤维素的适当量为抗菌素重量的4-20重量%，8-15重量%更好。低取代的羟丙基纤维素的适当量为抗菌素重量的2-20重量%，7-10重量%更好。

本发明的再一个方面是含两性 β -丙酰胺抗菌素和两种不同的崩解剂（其中一种是微晶纤维素）的片剂的制备方法。

该方法包括制粒，将颗粒与其他成份混合，将所得混合物压制成片。

采用包括下列步骤的方法即可获得需要的颗粒：

将 β -丙酰胺抗菌素与作为唯一辅助剂的一份崩解微晶纤维素和/或微细纤维素混合，加水制粒。将剩余的崩解剂迟至于颗粒形成后再加入，这点很重要。用常规方法进一步处理所得的湿料团。将所得颗粒磨碎，干燥，再磨，而后筛分。潮湿的颗粒在流化床干燥器中在低于70℃，最好在低于45℃温度下干透。

颗粒中物料粒度分布似乎对该片剂崩解性能有所影响。适当的分布为： $100\% < 0.7\text{ mm}$ ，不多于30%（最好10%） $>$

0.5 mm ，不多于50%（最好20-40%） $< 0.15\text{ mm}$ 。

这样即得到一种易于加工且能显示出很好的崩解性能的优良颗粒。这点是出人意料的，因为按先有技术，在湿法制粒工艺中使用微晶纤维素总是与另一辅助剂，具体说是乳糖粘合剂合用。此外，在先有技术中对 β -内酰胺，尤其是对羟氨苄青霉素，避免使用湿法粒工艺，因为这此抗菌素一般都对潮湿敏感。

然后将所得颗粒与剩余的一份微晶纤维素和/或微细纤维素，即第2种崩解剂和选择采用的其它辅助剂混合，然后压制成片。通常采用的其它辅助剂有润滑剂如硬脂酸镁，流体促进剂如胶体氧化硅，和矫味剂和增甜剂。

当使用20—50重量%（最好35—45重量%）的微晶纤维素和/或微细纤维素，与40—80重量%（最好50—70重量%）的水混合时，颗粒的质量最好。所有百分数均基于抗菌素的重量。

本发明的又一个优点是避免了使用十分危险的有机溶剂作为制粒液体。

在制片混合物中，使用颗粒的比例应是使混合物总量中含20—70重量%，最好50—65重量%的抗菌素。

加入颗粒的微晶纤维素和/或微细纤维素的量是抗菌素重量的4—20重量%，以8—15重量%为好。

在制片混合物中使用第2种崩解剂对片剂适当地崩解是必须的。使用抗菌素重量2—20重量%，最好7—10重量%的第2种崩解剂，可取得最佳崩解性能。

能够用作第2种崩解剂的化合物的例子有交联聚乙烯吡咯烷酮（例如KOLLIDON OL），交联羧甲基纤维素钠（sodium carboxymethylcellulose）（例如AC-DISOL），淀粉或淀粉衍生物如甘醇酸酯钠淀粉（sodium starch glycolate）（例如：ExploTab），或淀粉的混合物（例如Primojel），可膨胀离子交换树脂如Ambelite IRP88离子交换树脂，甲醛—酪蛋白（例如：Esma Spreng），藻酸盐类，但是第2种崩解剂以低取代的羟丙基纤维素或交联的聚乙烯吡咯烷酮为好。前一种物质还可增强片剂的聚合力。

本发明的又一特点是避免了在片剂中使用湿粘合剂。在湿法制粒工艺中起粘合作用的以活性物质重量的 1-10 重量% 的量存在的物质包括阿拉伯胶、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉〔浆和预先胶凝化的淀粉〕、藻酸钠和藻酸衍生物、山梨醇、葡萄糖和其他糖类、黄蓍胶和可溶纤维素例如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。如果采用这些物质，它们的量要少于 0.5% (重量)，最好是抗菌素重量的 0-0.1 重量%。

本方法适用于所有两性 β -丙酰胺抗菌素，但最适用于羟基苄青霉素。

本发明将由下列实施例进一步说明，但不应认为这些实施例限定了本发明。

所报告的崩解时间均根据实施例 39。

实施例 1

含羟氨苄青霉素的颗粒

三水合羟基苄青霉素

720 g

微晶纤维素

288 g

水

420 ml

充分混合固体物质，加水制粒。将湿料团揉 20 分钟，然后磨碎，在流化床干燥器中在 70°C 的空气中干燥直到颗粒含水量不多于 10.5%。将干燥后的颗粒通过 0.8 mm 筛子，并收集。

实施例 2

含羟氨苄青霉素的颗粒

三水合羟基苄青霉素

750 g

微晶纤维素

150 g

水

345 ml

按实施例 1 的方法用上述物质制成颗粒。

实施例 3

含羟苄青霉素的片剂

实施例 1 制成的颗粒

微晶纤维素

低取代的羟丙基纤维素

糖精

香精

胶态硅

硬脂酸镁

5 0 0 g

3 0 g

2 0 g

3 . 5 g

4 . 0 g

1 . 5 g

7 . 5 g

将颗粒与其他赋形剂混合 1 0 分钟，之后将所得到的混合物在旋转压片机上压制成片。含不同量羟苄青霉素片剂的特点是：

羟苄青霉素 (作为游离酸)	重量	直径	硬度	崩解时间
1 2 5 m g	2 3 4 m g	9 m m	1 3 7 N	3 0 秒
2 5 0 m g	4 6 9 m g	1 1 m m	9 8 N	5 0 秒
5 0 0 m g	9 3 7 m g	1 5 m m	1 3 7 N	3 5 秒
1 0 0 0 m g	1 8 7 4 m g	2 0 m m	1 3 7 N	4 5 秒

实施例 4

含羟基苄青霉素的片剂

实施例 2 制备的颗粒

微晶纤维素

低取代的羟丙基纤维素

糖精

香精

胶态硅

硬脂酸镁

6 0 0 g

1 0 0 g

5 0 g

9 g

1 1 g

1 . 5 g

7 . 5 g

按实施例3的方法以上述物质制成片剂。可制成含不同剂量羟氨苄青霉素的片剂。例如1000mg羟氨苄青霉素的片剂重1830mg，硬度137N水中崩解时间60秒内。

实施例5—10

含羟氨苄青霉素的片剂

实施例1制备的颗粒	100g
微晶纤维素	6.18g
崩解剂(见下表)	6.18g
胶态硅	0.19g
硬脂酸镁	0.93g

用实施例3的方法以上述成分制成含大约592mg三水合羟基苄青霉素的片剂。

依不同的崩解剂，所得到的片剂显示出下列特点：

实施例编号	崩解剂	重量	硬度	崩解时间
5	Ambelite IRP88	939mg	105N	60秒
6	土豆淀粉	964mg	113N	57秒
7	Kollidon CL	955mg	107N	26秒
8	Esmaspreng	925mg	123N	56秒
9	Explo tab	939mg	119N	51秒
10	L-HPC	925mg	103N	33秒

易碎性：0.2—0.4%

实施例11

含一水合先锋霉素的颗粒

一水合先锋霉素	720g
微晶纤维素	288g

水 420 ml

按实施例 1 的方法用上述成分制成颗粒。

实施例 12—19

含一水合先锋霉素的片剂

实施例 11 制备的颗粒	50 g
微晶纤维素	3.09 g
崩解剂 (见下表)	3.09 g
胶态硅	0.10 g
香精	
杏	0.56 g
香草醛	0.06 g
糖精	0.56 g
硬脂酸镁	0.470 g

按实施例 3 的方法用上述成分制成含大约 500 mg 一水合先锋霉素的片剂。依不同的崩解剂，所得片剂显示出下列特性：

实施例编号	崩解剂	重量	硬度	崩解时间
12	Ambelite IRP88	817mg	100N	30 秒
13	土豆淀粉	819mg	120N	30 秒
14	Ac-Di-SoL	811mg	110N	40 秒
15	Kollidon CL	812mg	120N	30 秒
16	Esmaspreng	813mg	90N	55 秒
17	Explo tab	810mg	130N	35 秒
18	Primojel	813mg	130N	40 秒
19	L-HPC	811mg	120N	30 秒

易碎性：小于 1%

实施例 20

含无水结晶氨苄青霉素 (ampicillin anhydrate)
的颗粒

无水结晶氨苄青霉素	720g
微晶纤维素	288g
水	420ml

按实施例 1 的方法用上述成分制成颗粒。

实施例 21—25

含无水结晶氨苄青霉素的片剂

实施例 20 的颗粒	50g
微晶纤维素	3.09g
崩解剂 (见下表)	3.09g
胶态硅	0.10g
香精	
杏	0.56g
香草醛	0.06g
糖精	0.56g
硬脂酸镁	0.470g

按实施例 3 的方法用上述物质制成含大约 480mg 无水结晶氨苄青霉素的片剂。依不同崩解剂，所得的片剂显示出下列特点：

实施例编号	崩解剂	重量	硬度	崩解时间
21	Ac-Di-SoL	782mg	90N	43 秒
22	Kollidon GL	777mg	90N	30 秒
23	Explo tab	786mg	89N	45 秒
24	Primojel	785mg	101N	44 秒

2 5 L-HPC 766mg 100N 44 秒
 易碎性: 0.1—0.2%

实施例 2 6

含三水合结晶氨苄青霉素的颗粒

三水合结晶氨苄青霉素	7 2 0 g
微晶纤维素	2 8 8 g
水	4 7 0 m l

按实施例 1 的方法用上述成分制成颗粒。

实施例 2 7—3 4

含三水合结晶氨苄青霉素的片剂

实施例 2 6 的颗粒	5 0 g
微晶纤维素	3 . 0 9 g
崩解剂 (见下表)	3 . 0 9 g
胶体硅	0 . 1 0 g
香精	
杏	0 . 5 6 g
香草醛	0 . 0 6 g
糖精	0 . 5 6 g
硬脂酸镁	0 . 4 7 0 g

用上述成分为原料按实施例 3 的方法操作即可得到含大约 555 mg 三水合结晶氨苄青霉素。依不同的崩解剂, 所得的片剂显示出如下的特点:

实施例编号	崩解剂	重量	硬度	崩解时间
2 7	Ambelite IRP88	910mg	88N	53 秒
2 8	土豆淀粉	931mg	115N	41 秒

29	Ac-Di-Sol	906mg	102N	46 秒
30	Kollidon OL	902mg	91N	21 秒
31	Esma Spreng	893mg	90N	42 秒
32	Explo tab	890mg	99N	33 秒
33	Primojel	913mg	103N	28 秒
34	L-HPC	897mg	103N	24 秒

易碎性: 0.1—0.2%

实施例 3 5

含头孢雷定的颗粒

头孢雷定

720g

微晶纤维素

288g

水

635ml

用上述成分为原料按实施例 1 的方法操作即可得到这种颗粒。

实施例 3 6—3 8

含头孢雷定的片剂

实施例 3 5 的颗粒

50g

微晶纤维素

3.09g

崩解剂(见下表)

3.09g

胶体硅

0.10g

香精

杏

0.56g

香草醛

0.06g

糖料

0.56g

硬脂酸镁

0.470g

用上述成分按实施例 3 的方法操作即可得到含大约 500mg 头孢雷

定的片剂。依所用崩解剂不同，所得片剂显示出如下特性：

实施例编号	崩解剂	重量	硬度	崩解时间
3 6	Kollidon OL	888mg	108N	32 秒
3 7	Explotab	881mg	107N	60 秒
3 8	L-HPO	879mg	111N	62 秒

易碎性：0.5%

实施例 3 9

片剂崩解时间的测定

将试验用片剂浸入 50 ml 20℃ 的水中。30 秒钟后转摇容器以使液体旋转，未崩解的药块即显露出来。当所有大块消失之后，即读出所需时间，并将悬浮液倒在 0.71 mm 筛上，让其通过。所报告的值是至少两次测定的平均值。

例 4 0

将 200 克三水合羟基苜青霉素与 80 克微细纤维素 (ELCEMA C 400) 与 150 ml 水相混合，将团块揉搓 20 分钟，过 2 mm 筛孔的筛子，于流体化床上 60℃ 下干燥约 1 小时，直至颗粒含有不多于 10.5 重量% 的水。将所得的干燥颗粒过 0.8 mm 筛孔的筛子并收集。

例 4 1

50 克	例 4 0 所得的颗粒	将颗粒与其他赋
3.09 克	微细纤维素	形剂混合 10 分钟，
3.09 克	1-难混槽黑	将所得混合物
0.1 克	胶态硅	于旋转压片机

0.56克	糖精	上压成片剂，所制的
0.62克	香精	960毫克片剂硬度为
0.47克	硬脂酸镁	106N, 40秒内分散于水中。