



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101460150 B

(45) 授权公告日 2014.02.12

(21) 申请号 200780020160.0

(22) 申请日 2007.03.30

(30) 优先权数据

498/MUM/2006 2006.03.31 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2008.12.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IN2007/000138 2007.03.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02007/113856 EN 2007.10.11

(73) 专利权人 鲁比康研究私人有限公司

地址 印度蒙拜

(72) 发明人 普拉蒂巴·S·皮尔加昂卡

马哈鲁克·T·拉斯托姆吉

阿尼尔库玛·S·甘蒂

普拉德尼亚·巴格德

赫塔尔·N·莫维卡

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张平元

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006.01)

A61K 47/02(2006.01)

A61K 47/26(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

(56) 对比文件

EP 1488811 A1, 2004.12.22, 说明书摘要, 实施例 1.

WO 00/57857 A1, 2000.10.05, 实施例 1-13.

审查员 陈卫星

权利要求书2页 说明书14页

(54) 发明名称

用于口腔崩解片剂的可直接压片复合物

(57) 摘要

本发明描述了通过共处理水溶性赋形剂和硅酸钙制备的直接可压片的复合物。本发明还描述了将共处理的复合物掺入片剂。口腔崩解片剂具有最佳的机械强度且在口腔内 60 秒内崩解。

1. 用于口腔崩解片剂的直接可压片的复合物,其包含共处理制备的甘露醇和硅酸钙,其中硅酸钙被甘露醇完全包裹,其中甘露醇和硅酸钙的比例为 50 :1 至 1 :50。
2. 权利要求 1 的直接可压片的复合物,还包含促唾液分泌剂。
3. 权利要求 1 的直接可压片的复合物,其中所述硅酸钙具有 1 : 1 至 2.5 :1 的长宽比,且吸油性为 20ml/100gm 至 220ml/100gm。
4. 权利要求 1 的直接可压片的复合物,其中甘露醇和硅酸钙的比例为 30 :1 至 1 :30。
5. 权利要求 4 的直接可压片的复合物,其中甘露醇和硅酸钙的比例为 20 :1 至 1 :20。
6. 权利要求 1 的直接可压片的复合物,其中所述复合物具有不少于 40% 的小于 150 微米的颗粒。
7. 权利要求 1 的直接可压片的复合物,其中所述复合物的干燥失重小于 2% w/w。
8. 制备权利要求 1 的直接可压片的复合物的方法,其中共处理包括喷雾干燥,其中喷雾干燥方法包括
  - a. 在水中溶解甘露醇以形成溶液;
  - b. 在搅拌下加入硅酸钙,以形成浆液;
  - c. 匀化该浆液使其均匀;
  - d. 干燥该浆液以形成被甘露醇完全包裹的硅酸钙颗粒。
9. 具有最佳机械强度的口腔崩解片剂,其包括:
  - a. 至少一种药物活性成分或营养剂;
  - b. 含有硅酸钙的复合物,所述硅酸钙被甘露醇完全包裹;
  - c. 至少一种其他的赋形剂;其中甘露醇和硅酸钙的比例为 50 :1 至 1 :50。
10. 权利要求 9 的口腔崩解片剂,其中所述药物活性成分选自胃肠道功能调节药物、抗炎药物;镇痛药;用于治疗勃起功能障碍的药物;抗偏头痛药物;抗组胺药;利尿药;抗溃疡药;抗吐药;抗凝血药;抗癫痫药;抗哮喘药;改变脑代谢药物;弱镇静剂;抗抑郁药;用于治疗帕金森氏病或下肢多动综合症的药物;用于治疗阿尔茨海默氏病的药物;用于治疗精神分裂症的药物;口服抗细菌、抗真菌药;合成的抗菌药;抗痉挛药、镇咳药、抗哮喘药;肌肉松弛药;口服抗糖尿病药;铁制剂;维生素;尿频治疗药物;血管紧张素转化酶抑制剂;抗病毒药及其组合。
11. 权利要求 9 的口腔崩解片剂,其中所述药物活性成分选自心血管药物。
12. 权利要求 9 的口腔崩解片剂,其中所述药物活性成分选自抗高血压药、降血脂药。
13. 权利要求 9 的口腔崩解片剂,其中所述药物活性成分选自醋氯芬酸、布洛芬、双氯芬酸、氟苯布洛芬、吡罗昔康、舒林酸、塞来考昔、对乙酰氨基酚、芬太尼、曲马多、阿司匹林、西地那非、阿扑吗啡、舒马普坦、利扎曲普坦、佐米曲普坦、那拉曲坦、麦角胺、氯雷他定、非索非那定、伪麻黄碱、西替利嗪、硝酸甘油、硝酸异山梨酯、呋塞米、螺内酯、普萘洛尔、氨氯地平、非洛地平、硝苯地平、卡托普利、雷米普利、阿替洛尔、地尔硫草、辛伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁、奥美拉唑、艾美拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑、盐酸美克洛嗪、昂丹司琼、格拉司琼、雷莫司琼、托烷司琼、盐酸噻氯匹定、双香豆素或华法林钾、苯妥英钠、拉莫三嗪、氨茶碱、茶碱、特布他林、非诺特罗、福莫特罗、酮替芬、盐酸甲氯芬

酯、奥沙唑仑、地西洋、氯硝西洋、氯噻西洋、美达西洋、替马西洋、氟地西洋、硝西洋、阿普唑仑、劳拉西洋或氯氮䓬、氟西汀、米氮平、依他普仑、舍曲林、盐酸罗匹尼罗、美金刚、利培酮、奥氮平、阿立哌唑、青霉素、氨苄西林、阿莫西林、头孢氨苄、琥乙红霉素、盐酸巴氨西林、盐酸米诺环素、氯霉素、四环素、红霉素、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、咪康唑或特比萘芬、茶啶酸、吡洛米酸、吡哌酸三水合物、依诺沙星、西诺沙星、氧氟沙星、诺氟沙星、盐酸环丙沙星或磺胺甲噁唑甲氧苄啶、溴丙胺太林、硫酸阿托品、奥沙溴铵、噻哌溴铵、氯苯甘油氨酯、盐酸托哌酮、盐酸乙哌立松、盐酸替扎尼定、美芬新、氯唑沙宗、苯丙氨酯、美索巴莫、氯美扎酮、甲磺酸哌二苯丙醇、氟喹酮、巴氯芬或丹曲林钠、格列本脲、甲苯磺丁脲或格列嘧啶钠、泛癸利酮或 ATP-2Na、硫酸亚铁、维生素 B1、维生素 B2、维生素 B6、维生素 B12、维生素 C、维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K 或叶酸、盐酸黄酮哌酯、盐酸奥昔布宁、盐酸特罗地林或 4-二乙基氨基-1,1-二甲基-2-丁炔基 (I)-a-环己基-0c-苯基羟乙酸盐酸盐、马来酸依那普利、磷酸三钠甲酸盐、去羟肌苷、双脱氧胞苷、叠氮基-脱氧胸腺嘧啶、二脱氢-脱氧胸腺嘧啶、阿德福韦酯、阿巴卡韦、氨普那韦、地拉韦定、依法韦仑、茚地那韦、拉米夫定、奈非那韦、奈韦拉平、利托那韦、沙奎那韦或司他夫定及其组合。

14. 权利要求 9 的口腔崩解片剂,其中所述营养剂为辅酶 Q-10、软骨素、紫锥花、麻黄、葡糖胺、大蒜、银杏、人参、葡萄籽提取物、瓜拉那、山楂、麻醉椒、可拉果、叶黄素、贯叶连翘、育亨宾树皮或其组合。

15. 权利要求 9 的口腔崩解片剂,其中所述营养剂为草药。

16. 权利要求 9 的口腔崩解片剂,进一步包含选自以下的组分:粘合剂、崩解剂、稀释剂、促唾液分泌剂、表面活性剂、着色剂、增粘剂、助流剂和润滑剂、助溶剂和稳定剂中的一种或多种。

17. 权利要求 9 的口腔崩解片剂,进一步包含选自以下的组分:粘合剂、超级崩解剂、稀释剂、促唾液分泌剂、表面活性剂、甜味剂、着色剂、增粘剂、助流剂和润滑剂、助溶剂和稳定剂中的一种或多种。

18. 权利要求 9 的口腔崩解片剂,进一步包含矫味剂。

19. 权利要求 17 的口腔崩解片剂,进一步包含酸味剂。

20. 权利要求 17 的口腔崩解片剂,进一步包含适合的掩味剂。

21. 权利要求 17、19-20 任一项的口腔崩解片剂,其中所述超级崩解剂是天然、改良或预胶化的淀粉,交联聚维酮,交联羧甲纤维素钠,羟乙酸淀粉钠,低-取代羟丙基纤维素或泡腾崩解体系;

所述稀释剂是淀粉、磷酸氢钙、微晶纤维素;

所述润滑剂是硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、滑石或富马酸硬脂酸钠;

所述助流剂选自胶态二氧化硅、硅胶、沉淀的二氧化硅及其组合;

所述促唾液分泌剂是微粉化的聚乙二醇、氯化钠或沉淀的微粉化的二氧化硅;

所述甜味剂是阿司帕坦、甜叶菊提取物、糖精、糖精钠、乙酰舒泛、半乳糖或甘草酸二钾。

## 用于口腔崩解片剂的可直接压片复合物

### 发明领域

[0001] 本发明提供了具有最佳机械强度的片剂,当这种片剂放入口腔时,在没有水的条件下优选在约 60 秒内在口腔内快速溶出或崩解。

[0002] 更具体而言,本发明涉及通过共处理至少一种水溶性赋形剂和至少一种水不溶性赋形剂例如硅酸钙而制备的复合物,和这些复合物在口腔崩解片剂中的用途。

[0003] 发明背景

[0004] 口腔崩解片剂的设计需要大量的研究工作,从而开发在维持片剂机械强度的同时,维持压缩片剂内足够的孔隙率,以便快速溶出或快速熔融的过程。口腔崩解剂型对于本领域技术人员是已知的,且一些最常用的技术在此全部引用作为参考。在许多专利中的现有技术 and 现有商品化的快速溶出片剂中利用了复杂的加工技术,例如冻干、塑型 (molding) 和升华或特殊赋形剂的使用,例如泡腾剂对 (effervescent couple)、高度微粉化剂等。

[0005] 冻干是生产许多商业化的快速溶出片剂常用的方法,其中通过冻干在水或其他溶剂中的药物和适合的赋形剂的溶液或混悬液制备饼状物 (cake) 或片状物 (wafe)。由于对水分的高度亲和力和非常高的孔隙率,这种系统在舌上溶出非常快速。美国专利 5298261 公开了放置于泡罩包装中的冻干的含有活性成分和赋形剂的浆液或糊剂。PCT 申请 WO 97/36879 公开了在室温或稍高温度下,在预形成的泡罩中真空干燥包含活性药物、糖醇、PEG6000、滑石、甜味剂和调味剂的混悬液。然而,冻干过程经过几次崩解,主要用于冻干的溶液为水溶液,且因此不适于对水敏感的药物中的崩解。其也限于低剂量活性成分。该方法通常费力、昂贵且费时。最终,获得的剂型,除具有吸水性外,还非常柔软,且因此需要特殊的抗潮湿和抗冲击包装,并需要小心处理。

[0006] 美国专利 5464632 公开了高水平崩解剂的用途,例如 16% 淀粉 1500 和 13.3% 的交联聚维酮,崩解时间从 35 秒至 45 秒。然而,当将这种片剂放入嘴中,味道像白垩 (chalky) 或有干燥感。

[0007] 美国专利 5178878 公开了快速溶出的口服制剂,制剂需要额外梯度变化的微粒的活性成分 (extragranular microparticulate active) 与泡腾剂一起掺入片剂基质,从而实现快速口腔崩解。许多快速溶出片剂也通过加入泡腾化合物制剂。美国专利 5178878 和 WO 91/04757 公开了向片剂加入泡腾剂对 (例如碳酸氢钠和柠檬酸)。这种片剂暴露于潮湿中导致使气体产生和片剂崩解的泡腾剂对之间的接触和化学反应。然而,包含泡腾剂对的片剂是对潮湿高度敏感的,且需要特殊的、非常昂贵的设备,包括特殊的处理仪器、控制湿度的环境和特殊的抗潮湿包装,且这种制剂具有令人不喜欢的口感。

[0008] 另一种口腔崩解技术是喷雾干燥技术,如在美国专利 5958471 和 6165511 中所解释的,这种技术包括制备大于 80% 的一种或多种不吸湿的多元醇的水性溶液,且将获得的混合物喷雾入气流。喷雾干燥方法获得的组合物包含丝状结构。相似的,PCT 申请 WO03051338A1 涉及通过共同喷雾干燥甘露醇和山梨糖醇溶液,导致非丝状显微结构,制备可直接压制和高度相容的组合物方法。两个专利都描述了使用高度浓缩的水性溶液,从而被保持和在高温喷雾,因此要求特殊的仪器。

[0009] 另一种开发口腔崩解剂型的方法包括选择最佳赋形剂产生理想的崩解时间。这些通常为压制的剂型。EP1145711 描述了快速熔融剂型 (flash-meltdosage) 的制备, 所述剂型在口腔中在小于 25 秒内崩解。这种剂型由包括超级崩解剂 (superdisintegrant) (4-8%)、分散剂例如硅酸钙 (20-70%)、崩解剂 (选自无定形二氧化硅、烟雾硅胶 (fumed silica)、硅藻土、滑石、白陶土、三硅酸镁铝) 和粘合剂 (10 至 50% 重量) 的颗粒组成。尽管大量的粘合剂可使片剂强度更大, 但崩解时间增长。为此, 制剂包括大量的分解和分散剂, 从而增加了片剂的重量和制剂的价格。

[0010] PCT 申请 W003045844A1 关于合成的偏硅酸钙, 当将其掺入固体产品时, 显著增加形成的产物与大量含水环境接触时的崩解速率。与使用具有低孔隙率的硅酸钙制备的片剂 (导致在口腔内崩解时间增加) 相比, 使用硅酸钙的快速释放片剂的崩解时间减少更显著。然而, 具有常规配置 (equipments) 的硅酸钙导致最终剂型的褪色, 这是由于硅酸钙与一些金属的相互作用。由于硅酸钙的疏水和静电性质, 导致流动性非常低的混合物在压成片期间引起重量和含量的变化。此外, 还使剂型具有白垩味道。

[0011] 通常, 有许多利用了一种或多种的上述技术或机制的具体制剂的其他实例。大多数的这些技术在一定程度上具有一种或多种的上述列举的缺点, 例如制备方法冗长和复杂、特殊包装和贮存要求、高成本、载药量有限等。因此, 仍然需要减少或去除这些缺点的制剂。这种剂型的理想特性包括口腔内快速崩解性、较好的口感和即使在潮湿条件下储存也有最佳机械强度。

[0012] 令人惊讶地发现, 通过共处理至少一种水溶性赋形剂和至少一种水不溶性赋形剂例如硅酸钙制备的复合物, 导致产生在口腔中快速崩解或溶出的制剂。使用这些赋形剂制备的片剂足够结实 (例如, 低脆碎度、低推片力、硬度), 从而能在高速制片机中加工并在低价格的包装中运输。片剂具有较好的口感和良好的机械强度, 且这种片剂也不需要特殊的处理或包装条件。

[0013] 发明目的

[0014] 本发明的目的是开发在口腔中崩解时间小于 60 秒的口腔崩解片剂。

[0015] 本发明的另一个目的是开发使用共处理制备的复合物的口腔崩解片剂。

[0016] 本发明的另一个目的是通过共处理至少一种水溶性赋形剂和至少一种水不溶性赋形剂例如硅酸钙制备复合物, 和它们在口腔崩解片剂中的用途。

[0017] 本发明的另一个目的是通过共处理至少一种水溶性赋形剂和至少一种水不溶性赋形剂例如硅酸钙, 经喷雾干燥制备复合物。

[0018] 本发明的另一个目的是通过喷雾干燥制备具有孔隙率大于 50% 的复合物。

[0019] 本发明的一个目的是通过喷雾干燥共处理硅酸钙和甘露醇制备复合物, 和它们在口腔崩解片剂中的用途。

[0020] 本发明的另一个目的是开发具有芯吸时间 (wicking time) 小于 60 秒的口腔崩解片剂。

[0021] 本发明的另一个目的是开发具有滞后时间小于 10 秒的口腔崩解片剂。

[0022] 本发明的另一个目的是开发具有至少 10N 硬度的口腔崩解片剂。

[0023] 发明简述

[0024] 根据本发明的多个方面, 提供了用于口腔崩解片剂的可压片的复合物, 其包

含至少一种水溶性赋形剂和硅酸钙,所述复合物通过共处理制备。

[0025] 根据本发明的另一方面,提供了具有最佳机械强度的口腔崩解片剂,其包含:

[0026] a. 至少一种药物活性成分或营养剂

[0027] b. 通过共处理甘露醇和硅酸钙制备的复合物

[0028] c. 至少一种其他的赋形剂

[0029] 使得片剂具有最佳机械强度且在口腔内崩解时间约为 60 秒。

[0030] 发明详述

[0031] 在水或胃肠道中快速溶出或崩解的固体药物剂型对本领域技术人员是已知了许多年的。在水中溶出或泡腾以释放药物的承载剂型 (carrying dosage) 具有明显的便利优点是众所周知的。在药物产业中,快速崩解技术是近年来令人兴奋的发展之一。口腔崩解片剂是在口中快速崩解/溶出而无需给与额外水的片剂。这些剂型提供了片剂的便利性,同时产生液体剂型提供的易于吞咽。由于这种剂型给药容易、具有较好的口感,可鼓励对常规片剂吞咽困难的患者,特别是儿童、老年人和精神分裂患者坚持每日药物治疗,且也允许比口服液体更精确的药物定量。然而另一种可使用这种片剂的情况是在特定条件下当水不能容易地获得时以帮助片剂吞咽。

[0032] 本文使用的术语“共处理的赋形剂”指赋形剂复合物,其中出现互相极接近的至少两种赋形剂。在一个实施方案中,这种赋形剂复合物可具有一种赋形剂,该赋形剂掺入到另外一种赋形剂的微粒结构中。

[0033] 本文使用的术语“孔隙率”是材料中空隙空间的测定,并测定为分数(在 0 至 1 之间)或百分数值(在 0 至 100%之间)。孔隙率是空隙空间与毛体积 (bulk volume) 的比例。可使用下式确定:孔隙率 = (毛体积 - 真实体积) / 毛体积。

[0034] 本文使用的术语“芯吸时间”是指水吸入到片剂中并完全湿润片心的时间(秒)。芯吸时间检测用于评价口腔崩解片剂的性能。芯吸时间检测在培养皿(直径:~10cm)中进行。使用厚度:~0.25mm 的薄纸 (tissue paper) 铺于平皿上。使用 10ml 水(优选的使用水溶性染料染色)润湿薄纸,并浸湿 30 秒。之后将片剂放置于湿润的薄纸上,并记录水到达片剂表面和完全湿润片剂的时间,称为“芯吸时间”。对于重量大于 200mg 的片剂检测可适当调整。

[0035] 本文使用的术语“口腔溶出时间”是指在人类志愿者中测定的片剂在口腔内完全溶出的时间(秒)。

[0036] 本文使用的术语“滞后时间”是指在人志愿者中测定的在将片剂放置于舌上后,片剂软化和开始崩解的时间(秒)。

[0037] 本文使用的术语“体外崩解时间”指使用 USP 崩解仪器测定的片剂完全崩解的时间。

[0038] 复合物

[0039] 复合物是通过共处理至少一种水溶性赋形剂和至少一种水不溶性赋形剂制备的赋形剂混合物。

[0040] 根据本发明的实施方案,水溶性赋形剂是在水中可溶的赋形剂。优选的实例包括水溶性碳水化合物、盐或多元醇或其衍生物。水溶性碳水化合物可为单糖、二糖、寡聚糖或多糖。实例包括但不限于单糖,例如甘油醛、赤藓糖、蔗糖、核糖、阿拉伯糖、木糖、阿

洛糖、阿卓糖、葡萄糖、甘露糖、果糖、古洛糖、艾杜糖、半乳糖、塔罗糖和山梨糖醇；二糖例如麦芽糖、乳糖、纤维二糖、蔗糖、甘露醇和海藻糖；寡聚糖例如棉子糖、木苏糖和葡萄糖结合剂 (dextrates)；或多糖例如麦芽糖糊精合剂、淀粉、糖原、纤维素、壳多糖、愈创葡聚糖 (callose)、半乳甘露聚糖、木聚糖和昆布多糖。优选的，糖类至少一种选自甘露醇、乳糖、蔗糖、海藻糖、木糖醇和赤藓醇。优选的，糖类为甘露醇。这些水溶性赋形剂可单独使用或组合使用。水溶性赋形剂还可包括但不限于多元醇如丙二醇、聚乙二醇、甘油或它们的衍生物、盐例如氯化钠或水溶性纤维素衍生物。

[0041] 根据本发明的实施例，水不溶性赋形剂是不溶于水的赋形剂。这些赋形剂包括但不限于无机盐，例如正硅酸钙 (ortho calcium silicate)、偏硅酸钙 (metacalcium silicate) 和其  $\alpha$  三斜形式 (alpha triclinic forms) 硅酸钙、正三硅酸镁和偏三硅酸镁形式或轻质无水硅酸 (light anhydrous silic acid)、云母、合成的硅酸铝、二氧化硅、硅酸铝镁、偏硅酸铝镁、纤维素例如微晶纤维素、结晶纤维素、纤维素衍生物、乙烯吡咯烷酮衍生物、胶态二氧化硅等。优选的水不溶性试剂是偏硅酸钙。最优选的水不溶性试剂是硅酸钙，Huber 有售，为 Rxcipient FM1000，具有长宽比 (aspect ratio) 为约 1:1 至约 2.5:1，且吸油性从约 20ml/100gm 至 220ml/100gm。这种独特物理形式的硅酸钙，可减少剂型的崩解时间。

[0042] 这些水溶性和水不溶性的赋形剂可在复合物中以 1:50 至 50:1 的比例存在。优选的，比例可为 1:30 至 30:1，更优选的比例为 1:20 至 20:1。

[0043] 使用任何确保水不溶性赋形剂和水溶性赋形剂接近的方法。这些方法将确保水不溶性赋形剂与水溶性赋形剂的紧密接触。可使用一些确保水不溶性赋形剂被水溶性赋形剂完全或部分的包裹 (cover) 的优选方法，以制备复合物。非限制性方法可包括物理混合、湿法混合、络合、沉淀、喷雾干燥、冻干、微囊化、喷雾冻结 (spray congealing)、热熔、气体抗溶剂 (gas antisolvent) 或使用超临界流体处理的快速蒸发超临界溶剂的方法。用于制备复合物的优选方法是喷雾干燥。

[0044] 喷雾干燥是涉及颗粒形成和干燥的工业方法。特别适于粉末、颗粒或团块形式的干燥固体从液体原料例如溶液、乳液和可泵送混悬液的持续制备。因此，当终产物必须符合精确的关于粒径分布、残留水分含量、松密度和颗粒形状的质量标准时，喷雾干燥是理想的方法。喷雾干燥包括液体原料雾化为微滴喷雾，以及在干燥室中使微滴与热空气的接触。喷雾通过转动 (旋转) 或喷嘴雾化器产生。微滴中水分的蒸发和干燥颗粒的形成在控制的温度温和气流条件下进行。粉末持续从干燥室中排出。操作条件和干燥室设计根据产品和粉末说明书的干燥特性选择。

[0045] 在喷雾干燥方法中有许多变量包括原料组成、原料粘度、密度、原料喷雾速率、入口温度、出口温度、温度差异、雾化压力、真空、滞留时间。所有这些参数均可改变，以获得理想的产品。

[0046] 所用方法包括制备水溶性的和水不溶性赋形剂浆液，该浆液使用高架搅拌器 (overhead stirrer)、匀浆器等匀浆。原料可在搅拌期间，在原料进入喷雾干燥室之前预热。对于这种喷雾分散，可使用单流体喷嘴或双流体喷嘴。或者原料也可使用转动盘喷雾。颗粒的干燥可使用例如顺流 (co-current flow)、对向流或混流中的任何方法实现。原料的总固体含量可从约 2-75% 变化，优选 5-60%，且更优选 10-50%。

[0047] 至少一种水溶性赋形剂和至少一种水不溶性赋形剂例如硅酸钙的复合物可具有一些理想的性质。优选的,使用干燥失重测定复合物的含水量少于2%。复合物的孔隙率在口腔崩解片剂的性能中发挥重要作用。为了具有小于60秒的崩解时间,复合物的孔隙率应至少约50%。确定在口腔中的芯吸时间、崩解时间和滞后时间的另一种参数是复合物的粒径分布。这种参数也决定了准备压成片剂的混合物的流动性。理想的是不少于40%的颗粒小于150微米。

#### [0048] 活性成分

[0049] 本文所用的术语"活性成分"或"活性剂"指一种或多种具有某种药理性质的化合物。本发明使用的活性成分(AI)是非限制性的。活性成分可包括在所述组合物中或用适合的矫味剂包衣的组合物中。本发明的组合物包含至少一种适合的药物活性成分或营养活性成分。可使用的药物成分的实例包括但不限于胃肠道功能调节药物、抗炎药物,包括但不限于醋氯芬酸、双氯芬酸、布洛芬、氟苯布洛芬、吡罗昔康、舒林酸和塞来考昔;镇痛药,包括但不限于对乙酰氨基酚、芬太尼、曲马多和阿司匹林;用于勃起功能障碍治疗的药物,包括但不限于西地那非和阿扑吗啡;抗偏头痛,包括但不限于舒马普坦、利扎曲普坦(rizatriptan)、佐米曲普坦(zolmitriptan)、那拉曲坦和麦角胺;抗组胺药,包括但不限于氯雷他定、非索非那定、伪麻黄碱和西替利嗪;心血管药物,包括但不限于硝酸甘油和硝酸异山梨酯;利尿药,包括但不限于呋塞米(furosemide)和螺内酯;抗高血压药,包括但不限于普萘洛尔、氨氯地平、非洛地平、硝苯地平、卡托普利、雷米普利、阿替洛尔和地尔硫革;降血脂药,包括但不限于辛伐他汀、阿托伐他汀和普伐他汀;抗溃疡药,包括但不限于西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁、奥美拉唑、艾美拉唑(esomeprazole)、雷贝拉唑和兰索拉唑;抗吐药,包括但不限于盐酸美克洛嗪、昂丹司琼、格拉司琼、雷莫司琼和托烷司琼(tropisetron);抗凝血药例如盐酸噻氯匹定、双香豆素或华法林钾;抗癫痫药例如苯妥英钠和拉莫三嗪;抗哮喘药,包括但不限于氨茶碱、茶碱、特布他林、非诺特罗、福莫特罗和酮替芬;改变脑代谢药物例如盐酸甲氯芬酯;弱镇静剂例如奥沙唑仑、地西洋、氯硝西洋、氯噻西洋、美达西洋、替马西洋、氟地西洋、硝西洋、阿普唑仑、劳拉西洋或氯氮䓬(chlordiazepoxide);抗抑郁药,包括但不限于氟西汀、米氮平、依他普仑和舍曲林;用于治疗帕金森氏病或下肢多动综合征(restless leg syndrome)的药物,例如盐酸罗匹尼罗;用于治疗阿尔茨海默氏病的药物,例如美金刚;用于治疗精神分裂症的药物,例如利培酮、奥氮平和阿立哌唑;口服抗细菌和抗真菌药例如青霉素、氨苄西林、阿莫西林、头孢氨苄、琥乙红霉素、盐酸巴氨西林(acampicillin hydrochloride)、盐酸米诺环素、氯霉素、四环素、红霉素、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、咪康唑或特比萘芬;合成的抗菌药,例如萘啶酸、吡洛米酸(piromidic acid)、吡哌酸三水合物、依诺沙星、西诺沙星、氧氟沙星、诺氟沙星、盐酸环丙沙星或磺胺甲噁唑甲氧苄啶(sulfamethoxazole trimethoprim);抗痉挛药,例如溴丙胺太林、硫酸阿托品、奥沙溴铵(oxapium bromide)、噻哌溴铵;镇咳药、抗哮喘药;肌肉松弛药,例如氯苯甘油氨酯、盐酸托哌酮、盐酸乙哌立松、盐酸替扎尼定、美芬新、氯唑沙宗、苯丙氨酯、美索巴莫、氯美扎酮、甲磺酸哌二苯丙醇、氟喹酮、巴氯芬或丹曲林钠;口服抗糖尿病药,例如格列本脲、甲苯磺丁脲或格列喹啶钠;循环系统药物,例如泛癸利酮或ATP-2Na;铁制剂,例如硫酸亚铁或无水硫酸亚铁;维生素,例如维生素B1、维生素B2、维生素B6、维生素B12、维生素C、维生素A、维生素D、维生素E、维生素K或叶酸;尿

频治疗药物,例如盐酸黄酮哌酯、盐酸奥昔布宁、盐酸特罗地林或 4-二乙氨基-1,1-二甲基-2-丁炔基(I)- $\alpha$ -环己基- $\omega$ -苯基羟乙酸盐(4-diethylamino-1,1-dimethyl-2-butynyl(I)- $\alpha$ -cyclohexyl- $\omega$ -phenylglycolatehydrochloride);血管紧张素转化酶抑制剂,例如马来酸依那普利、抗病毒药,例如磷酸三钠甲酸盐、去羟肌苷、双脱氧胞苷(dideoxycytidine)、叠氨基-脱氧胸腺嘧啶(azido-deoxythymidine)、二脱氢-脱氧胸腺嘧啶、阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil)、阿巴卡韦、氨普那韦、地拉韦定、依法韦仑、茚地那韦、拉米夫定、奈非那韦、奈韦拉平、利托那韦、沙奎那韦或司他夫定。

[0050] 营养成分的实例包括但不限于认为具有对人类健康有益作用的任何成分。这种成分包括辅酶 Q-10、软骨素、紫锥花(echinacea)、麻黄、葡糖胺、大蒜、银杏、人参、葡萄籽提取物、瓜拉那(guarana)、山楂、草药、麻醉椒、可拉果(kola nut)、叶黄素(lutein)、贯叶连翘(St. John's wort)、长春西汀和育亨宾树皮(yohimbe)。

[0051] 活性成分可以任何形式例如其正常形式、掩盖味道形式、肠内或控释形式存在。味道掩盖可通过本领域已知的任何方法进行,不限于与环糊精类的络合、离子交换树脂类或任何其他适合的试剂。味道掩盖还可通过用水溶性或水不溶性的聚合物或具有 pH 值依赖的溶解度的聚合物或蜡包衣而实现。肠内释放和控释均可要求用适合的阻滞剂(retardant)或聚合物包衣活性成分或其颗粒。

[0052] 活性成分可以粉末形式、颗粒、小丸(pellet)、珠或任何其他形式掺入制剂中。

[0053] 除复合物和活性成分外本发明的片剂还可包含一种或多种粘合剂、崩解剂、超级崩解剂、稀释剂、促唾液分泌剂、表面活性剂、矫味剂、甜味剂、着色剂、稀释剂、酸味剂、适合的掩味剂、增粘剂、助流剂或润滑剂、助溶剂和稳定剂。

[0054] 本发明的组合物还包含至少一种超级崩解剂(super disintegrant),选自但不限于天然、改良或预胶化的淀粉、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羟乙酸淀粉钠、低-取代羟丙基纤维素和泡腾崩解系统。在本发明中,优选的崩解剂包括交联聚维酮和天然、改良或预胶化的淀粉。在组合物中使用的超级崩解剂的重量约为所述剂型的 2-50%。

[0055] 适合的粘合剂的实例包括淀粉、预胶化的淀粉、纤维素衍生物,例如羟丙甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)和羧甲基纤维素(CMC)和它们的盐。适合的稀释剂的实例包括淀粉、磷酸氢钙、微晶纤维素等。

[0056] 润滑剂的实例包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、滑石和富马酸硬脂酸钠。本发明的组合物还可包含助流剂,选自胶态二氧化硅、硅胶、沉淀的二氧化硅或其组合。所述组合物还可包含促唾液分泌剂(salivating agent),例如但不限于微粉化的聚乙二醇(优选分子量为 4000)、氯化钠或沉淀的微粉化的二氧化硅以改善所述组合物的崩解性质。

[0057] 除了上述赋形剂,本发明的组合物还包含至少一种甜味剂,选自阿司帕坦、甜叶菊提取物、甘草、糖精、糖精钠、乙酰舒泛、半乳糖(sucralose)和甘草酸二钾(dipotassium glycyrrhizinate);一种或多种矫味剂,例如薄荷矫味剂、橙子矫味剂、柠檬矫味剂、草莓芳香剂、香草矫味剂、覆盆子矫味剂、樱桃矫味剂、magnasweet 135、浅绿莱姆(key lime)矫味剂、葡萄矫味剂 trusilart 511815、水果提取物和颜料或染料。对于本发明使用的颜色或矫味剂是非限制性的,且这些特性可根据消费固体剂型的患者年龄选择。

[0058] 术语"固体剂型"可指片剂、胶囊、颗粒剂、散剂等。然而,最优选的剂型是片剂。术语片剂是指包括压紧或压缩的粉末组合物,该组合物通过压制或成形组合物使其形成具

有设定形状的固体。本发明的片剂可使用本领域已知的常用压片方法的常规技术,例如直接压片法、湿法制粒、干法制粒和挤出/熔融(melt)制粒而制备。优选的方法是直接压片法,包括在混合药物-赋形剂预定的时间后,压制药物-赋形剂混合物。

[0059] 片剂可改变形状,例如椭圆形、三角形、杏仁形、花生形、平行四边形、圆形、五角形、六角形和梯形。优选的形状是圆形、椭圆形和平行四边形。

[0060] 口腔崩解片剂的性能可使用许多参数评估,所述参数即:芯吸时间、口腔内的崩解时间、体外崩解时间、滞后时间等。如本发明的各个实施方案,芯吸时间和在口腔内的崩解时间小于60秒,滞后时间小于10秒。

[0061] 当在特定实施方案中描述本发明时,一些改变和等价物对于本领域技术人员是明显的,且在本发明的范围内。

[0062] 对于本发明、其目的合优点的详细描述在下文中结合非限制性的示例性说明而更具体的解释。

[0063] 实施例

[0064] 实施例1:通过物理混合制备的口腔崩解片剂

[0065] 表1:口腔崩解片剂的组合物

[0066]

成分	mg/片
甘露醇	45.0
玉米淀粉	23.0
微晶纤维素	10.0
交联羧甲纤维素钠	3.5
硅酸钙	10.0
阿司帕坦	1.5
胶态二氧化硅	0.8
矫味剂	0.2
聚乙二醇	5.0
硬脂酰富马酸钠	0.5
总计	100.0

[0067] 除了润滑剂,所有赋形剂在混合器中混合,以获得均匀的混合物(mass)。润滑该混合物并将该混合物压成具有下列参数的片:

[0068] 硬度(N) :10-30

[0069] 脆碎度(%) :1.5%

[0070] 体外崩解时间(秒) :5-10

[0071] 口腔内崩解时间(秒) :20-30

[0072] 获得具有理想脆碎度和崩解时间的片剂。

[0073] 实施例2:

[0074] (a) 通过喷雾干燥共处理甘露醇和硅酸钙

[0075] 将甘露醇180gms在约80°C温度溶于水中。向该溶液中加入20gms硅酸钙,并搅拌获得均匀的混合物。在喷雾干燥器中在下列条件下喷雾该混合物:

[0076] 入口温度 :180-200°C

[0077] 出口温度 :80-120°C

[0078] 喷嘴直径 :1mm

- [0079] 进料速率 :150-200ml/Hr
- [0080] 雾化压力 :0.7-1.2Kg/cm<sup>2</sup>
- [0081] 获得的复合物是易流动的,松密度在 0.3-0.5gm/cc 的范围内,并且约 75%的颗粒在 150 微米以下。
- [0082] (b) 甘露醇的喷雾干燥
- [0083] 甘露醇还可在上述条件下单独喷雾干燥。
- [0084] 实施例 3 :通过喷雾干燥共处理甘露醇、山梨糖醇和硅酸钙
- [0085] 在 70-75℃ 的温度,将 160gms 甘露醇和 20gms 山梨糖醇溶于水中。在此溶液中,加入 20gms 硅酸钙,搅拌获得均匀的混合物。在下列条件下在喷雾干燥器中喷雾该混合物 :
- [0086] 入口温度 : 180-200℃
- [0087] 出口温度 : 70-100℃
- [0088] 喷嘴直径 : 1mm
- [0089] 进料速率 : 150-200ml/Hr
- [0090] 雾化压力 : 3-4Kg/cm<sup>2</sup>
- [0091] 获得的复合物是易流动的,具有 0.4-0.5gm/cc 的松密度。
- [0092] 实施例 4 :通过喷雾干燥共处理甘露醇、微晶纤维素和硅酸钙
- [0093] 在约 70℃ 的温度,将 160gms 甘露醇溶于水中。在此溶液中加入 20gms 硅酸钙和 20gms 微晶纤维素,搅拌以获得均匀的混合物。在喷雾干燥器中在与实施例 2 中所给条件相同的条件下喷雾该混合物。获得的复合物是易流动的,具有 0.4gm/cc 的松密度。
- [0094] 实施例 5 :通过喷雾干燥共处理甘露醇和硅酸钙
- [0095] 在室温将 240g 甘露醇溶于 4.0 升水中。在此溶液中加入 560g 硅酸钙,搅拌获得均匀的混合物。在下列条件下在喷雾干燥器中喷雾该混合物 :
- [0096] 入口温度 : 200-220℃
- [0097] 出口温度 : 80-120℃
- [0098] 喷嘴直径 : 2.0mm
- [0099] 进料速率 : 70-90ml/min
- [0100] 雾化压力 : 0.2Kg/cm<sup>2</sup>
- [0101] 获得的复合物是易流动的,具有 0.55-0.65gm/cc 的松密度,且通过干燥失重测定含水量小于 1.0%。约 90%颗粒的粒径小于 150 微米,且复合物具有 63%的期望的孔隙率。
- [0102] 实施例 6 :通过喷雾干燥共处理甘露醇和硅酸钙
- [0103] 在室温将 600.0g 甘露醇溶于 3.0 升水中。在此溶液中加入 600.0g 硅酸钙,并搅拌得到均匀的混合物。在下列条件下,在喷雾干燥器中喷雾该混合物 :
- [0104] 入口温度 : 200-205℃
- [0105] 出口温度 : 105-125℃
- [0106] 喷嘴直径 : 2.0mm
- [0107] 进料速率 : 70-90ml/min
- [0108] 雾化压力 : 0.2Kg/cm<sup>2</sup>
- [0109] 获得的复合物含水量小于 1%,孔隙率 65%,且是易流动的,具有 0.6-0.8gm/cc 的松密度。

[0110] 实施例 7 :通过喷雾干燥共处理甘露醇、硅酸钙和聚乙二醇

[0111] 在室温将 340.0g 甘露醇和 20.0g 聚乙二醇溶于 2.0 升水中。在此溶液中加入 40.0gms 硅酸钙,搅拌至获得均匀的混合物。在下列条件下在喷雾干燥器中喷雾该混合物 :

[0112] 入口温度 : 200-205℃

[0113] 出口温度 : 105-125℃

[0114] 喷嘴直径 : 2.0mm

[0115] 进料速率 : 70-90ml/Hr

[0116] 雾化压力 : 0.2Kgf/cm<sup>2</sup>

[0117] 获得的复合物是易流动的,具有 0.5-0.7gm/cc 的松密度,且含水量为 0.5%。复合物的孔隙率是 61%。

[0118] 实施例 8 :使用转盘 (rotary disc) 通过喷雾干燥共处理甘露醇和硅酸钙

[0119] 在室温将 900.0g 甘露醇溶于 5.0 升水中。在此溶液中加入 100.0gms 硅酸钙,并搅拌以获得均匀的混合物。在下列条件下,在喷雾干燥器中喷雾该混合物 :

[0120] 入口温度 : 200-205℃

[0121] 出口温度 : 85-95℃

[0122] 转盘半径 : 6.0cm

[0123] 转盘速度 : 24000rpm

[0124] 进料速率 : 70-90ml/Hr

[0125] 获得的复合物具有 0.45-0.55gm/cc 的松密度和良好的流动性。含水量约为 0.6%,约 95%颗粒的粒径小于 150 微米。

[0126] 实施例 9 :使用甘露醇和硅酸钙的复合物和喷雾干燥的甘露醇的片剂

[0127] 表 2 :使用复合物和喷雾干燥的甘露醇的口腔崩解片剂组合物

[0128]

	A	B
成分	mg/片	mg/片
实施例 2 的喷雾干燥的甘露醇	45.0	-
实施例 2 的共处理的复合物	-	50.0

[0129]

淀粉	23.0	23.0
微晶纤维素	10.0	10.0
交联羧甲纤维素钠	3.5	3.5
硅酸钙	10.0	5.0
阿司帕坦	1.5	1.5
胶态二氧化硅	0.8	0.8
矫味剂	0.5	0.5
聚乙二醇	5.0	5.0
矫味剂	0.2	0.2
硬脂酰富马酸钠	0.5	0.5
总计	100.0	100.0

[0130] 除了润滑剂,所有的赋形剂在混合器中混合获得均匀的混合物。润滑该混合物并将该混合物压混合物成具有下列参数的片 :

[0131] A B

[0132] 硬度 (N) :10-20 10-20

- [0133] 脆碎度 (%) :0.85 1.0
- [0134] 体外崩解时间 (秒) :15-20 5-10
- [0135] 在口腔中的崩解时间 (秒) :40-50 25-40
- [0136] 获得结实的片剂,具有低脆碎度和理想的崩解时间。
- [0137] 实施例 10 :使用甘露醇、微晶纤维素和硅酸钙的复合物的片剂
- [0138] 表 3 :使用实施例 4 的复合物的口腔崩解片剂组合物
- [0139]

成分	mg/片剂
共处理的实施例 4 的复合物	55.0
淀粉	23.0
微晶纤维素	5.0
交联羧甲纤维素钠	3.5
硅酸钙	5.0
阿司帕坦	1.5

[0140]

胶态二氧化硅	0.8
矫味剂	0.5
聚乙二醇	5.0
矫味剂	0.2
硬脂酰富马酸钠	0.5
总计	100.0

[0141] 除了润滑剂,所有赋形剂在混合器中混合获得均匀的混合物。润滑该混合物并将该混合物压混合物成具有下列参数的片:

- [0142] 硬度 (N) : 10-20
- [0143] 脆碎度 (%) : 0.8-0.9
- [0144] 体外崩解时间 (秒) : 8-12
- [0145] 口腔中的崩解时间 (秒) : 30-40
- [0146] 获得结实的片剂,具有低脆碎度和理想的崩解时间。
- [0147] 实施例 11 :芯吸检测

[0148] 进行检测以测定口腔崩解片剂摄取水的速率。在约 10-cm 直径的培养皿中放置 5 张直径约 10cm 的圆形薄纸。向培养皿加入 10 毫升包含水溶性染料曙红 (eosin) 的水。将片剂 (100mg 重量) 小心放置于薄纸的表面。水通过毛细作用到达片的上表面所需的时间为芯吸时间:

[0149] 表 4 :各种口腔崩解片剂的芯吸时间

[0150]

制剂	芯吸时间 (秒)
实施例 1	15-20
实施例 9A	35-40
实施例 9B	18-20
实施例 10	20-22

[0151] 芯吸时间表明喷雾干燥的复合物表现出较短的芯吸时间,说明这些片剂快速崩解。喷雾干燥的甘露醇和本发明复合物相比,所述复合物的芯吸时间短的多。

[0152] 实施例 12 :没有苦味的药物口腔崩解片剂

[0153] 表 4 :口腔崩解片剂组合物

[0154]

成分	mg/片	mg/片
氯硝西洋	0.5	-
氯雷他定	-	10.0
实施例 3 的复合物	55.0	45.0
淀粉	22.5	18.0
交联羧甲纤维素钠	3.5	4.0
硅酸钙	5.0	5.0
阿司帕坦	1.5	2.0
胶态二氧化硅	0.8	0.8
矫味剂	5.0	0.5
聚乙二醇	0.2	4.2
硬脂酰富马酸钠	0.5	0.5
总计	90.0	90.0

[0155] 混合药物和复合物获得预混合物。将该预混合物再与其他的非活性成分混合, 润滑并压成片。所有的片具有良好的口感并在口腔中 60 秒内崩解。

[0156] 实施例 13 : 盐酸曲马多的口腔崩解片剂

[0157]

成分	mg/片
掩盖味道的曲马多 (相当于 50mg 盐酸曲马多)	108.0
实施例 3 的复合物	57.0
淀粉	18.0
微晶纤维素	14.0
交联羧甲纤维素钠	4.5

[0158]

半乳蔗糖 (Sucralose)	0.25
阿司帕坦	2.0
胶态二氧化硅	0.8
聚乙二醇	4.0
矫味剂	0.75
硬脂酰富马酸钠	0.5
总计	210

[0159] 将药物和复合物混合而获得预混合物。这种预混合物再与其他的非活性成分混合, 润滑并压成片。

[0160] 所有的片剂具有良好的口感并在口腔中 60 秒内崩解。

[0161] 实施例 14 : 掩盖味道的多奈哌齐的口腔崩解片剂

[0162]

成分	mg/片
掩盖味道的多奈哌齐 (相当于 10mg 多奈哌齐)	45.0
实施例 3 的复合物	60.0
淀粉	18.0
微晶纤维素	10.0
交联羧甲纤维素钠	5.5
硅酸钙	5.0
阿司帕坦	3.0
胶态二氧化硅	0.8

氯化钠	3.5
矫味剂	0.2
硬脂酰富马酸钠	0.5
总计	150.0

[0163] 将药物和复合物混合而获得预混合物。这种预混合物再与其他的非活性成分混合, 润滑并压成具有小于 5 秒的滞后时间的片滞后。

[0164] 实施例 15 : 高剂量苦味药物对乙酰氨基酚的口腔崩解片剂

[0165]

成分	mg/片
掩盖味道的对乙酰氨基酚 (相当于 125mg 的对乙酰氨基酚)	200
实施例 2 的共处理的复合物	100
淀粉	45
微晶纤维素	25
交联羧甲纤维素钠	7.0
硅酸钙	10
阿司帕坦	4.0
胶态二氧化硅	1.5
聚乙二醇	5.5
矫味剂	1.5
氯化钠	4.0
硬脂酰富马酸钠	1.5
总计	405

[0166] 将药物和复合物混合而获得预混合物。这种预混合物再与其他的非活性成分混合, 润滑并压成片。片剂具有理想的约 55 秒的芯吸时间, 并具有良好的口感。

[0167] 实施例 16 : 与实施例 5 中制备的喷雾 - 干燥的 ODT 赋形剂一起掺入片中的掩盖味道的阿立哌唑

[0168]

成分	(mg/片)
掩盖味道的阿立哌唑 (相当于 10.0mg 的阿立哌唑)	30.0
ODT 赋形剂 (实施例 5)	60.0
玉米淀粉	18.0
微晶纤维素	6.0

[0169]

PEG4000	5.0
交联聚维酮 (polyplasdone)	7.5
阿司帕坦	1.0
薄荷	0.5
Blue FD & C	0.2
硬脂酸镁	1.0
Aerosil 200	0.8
总计	130.0

[0170] 方法 :

[0171] 成分与掩盖味道的药物一起过 40# 筛。混合筛过的混合物至均匀, 润滑并压制混合物获得具有下列性质的 130mg 的片 :

[0172] 硬度 (N) : 15-22

[0173] 脆碎度 (%) : 0.75

[0174] 崩解时间 (秒) : 15

[0175] 口腔内崩解时间 (秒) : 30-40

[0176] 片剂具有在口腔内约 30-40 秒的理想崩解时间和良好的口感。滞后时间约 4 秒。

[0177] 实施例 17 : 掺入包含以 9:1 比例物理混合的喷雾-干燥的甘露醇和硅酸钙的片中的掩盖味道的罗匹尼罗

[0178]

成分	(mg/片剂)
掩盖味道的罗匹尼罗 (相当于 2.5mg 的罗匹尼罗)	10.0
实施例 6 的共处理的赋形剂	30.0
木糖醇	17.0
玉米淀粉	8.0
微晶纤维素	10.0

[0179]

PEG4000	5.0
交联聚维酮	7.5
阿司帕坦	2.0
薄荷	0.5
Blue FD & C	0.2
硬脂酸镁	1.0
Aerosil 200	8.8
总计	100.0

[0180] 方法 :

[0181] 将所述成分和掩盖味道的药物一起过 40# 筛。混合过筛的混合物至均匀, 润滑并压制该混合物而获得具有下列性质的 100mg 的片 :

[0182] 硬度 (N) : 20-25

[0183] 脆碎度 (%) : 0.5

[0184] 芯吸时间 (秒) : 30

[0185] 口腔内崩解时间 (秒) : 30

[0186] 实施例 18 : 包有肠溶衣的艾美拉唑的口腔崩解片剂

[0187]

成分	(mg/片剂)
包有肠溶衣的艾美拉唑小丸 (相当于 20mg 的艾美拉唑)	35.0
ODT 赋形剂 (实施例 7)	140.0
硅化微晶纤维素	60.0
PEG 4000	5.0
交联聚维酮	7.5
阿司帕坦	0.45
薄荷	0.25
硬脂酸镁	1.0
Aerosil 200	0.8
总计	250.0

[0188] 方法 :

[0189] 将所述成分和掩盖味道的药物一起过 40# 筛。混合过筛的混合物至均匀, 润滑并

压制该混合物而获得具有下列性质的 250mg 的片：

- [0190] 硬度 (N) : 40  
 [0191] 脆碎度 (%) : 0.6  
 [0192] 芯吸时间 (秒) : 45  
 [0193] 口腔内崩解时间 (秒) : 50  
 [0194] 实施例 19 :美金刚的口腔崩解片剂  
 [0195]

成分	(mg/ 片剂)
掩盖味道的美金刚 (相当于 20.0mg 的美金刚)	40.0
ODT 赋形剂 (实施例 7)	115.0
预胶化淀粉	18.0
粉末化纤维素	24.0
氯化钠	2.0
交联聚维酮	7.5
糖精钠	1.0
橙味矫味剂	0.5
Blue FD & C	0.2
硬脂酸镁	1.0
Aerosil 200	0.8
总计	210.0

[0196] 方法：

[0197] 将所述成分和掩盖味道的药物一起过 40# 筛。混合过筛的混合物至均匀, 润滑并压制该混合物获得具有下列性质的 210mg 的片：

- [0198] 硬度 (N) : 45  
 [0199] 脆碎度 (%) : 0.3  
 [0200] 芯吸时间 (秒) : 48  
 [0201] 口腔内崩解时间 (秒) : 40-50。