

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/50

A61K 9/20



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00812097.8

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1172660C

[22] 申请日 2000.7.25 [21] 申请号 00812097.8

[30] 优先权

[32] 1999.7.26 [33] FR [31] 99/09653

[86] 国际申请 PCT/FR2000/002132 2000.7.25

[87] 国际公布 WO2001/006982 法 2001.2.1

[85] 进入国家阶段日期 2002.2.26

[71] 专利权人 埃迪克埃迪法姆药品实验室

地址 法国乌当

[72] 发明人 G·库尔赫兹 B·勒克莱克

P·乔瑞洛弗 P·萨尼埃尔

审查员 卫 军

[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 李华英

权利要求书 2 页 说明书 17 页

[54] 发明名称 低剂量片剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种含有低剂量活性成分的包含可直接压片稀释剂的微粒片剂。本发明的特征在于可直接压片稀释剂仅由中性微粒组成，其中活性成分作为包衣层粘附在中性微粒上，而不是为了改变活性成分的释放或掩盖其味道而用某种试剂进行包衣。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1.一种用含有可直接压片稀释剂的微粒制备的包含活性成分的片剂,其特征在于活性成分的量少于相对于片剂的40mg/g,所说的可直接压片稀释剂只是由中性微粒组成的,其中活性成分作为包衣层粘附在中性微粒上,而其本身不被包衣。

2.如权利要求1所述的片剂,其特征在于中性微粒的大小为100-2000 μm 。

3.如权利要求1所述的片剂,其特征在于中性微粒的大小为200-600 μm 。

4.如权利要求3所述的片剂,其特征在于中性微粒的大小为200-400 μm 。

5.如权利要求1-4任一项所述的片剂,其特征在于片剂的硬度为0-20 $\times 10^{10}\text{N}$ 。

6.如权利要求1-4任一项所述的片剂,其特征在于片剂的脆性为0-1%。

7.如权利要求1-4任一项所述的片剂,其特征在于片剂的崩解时间小于15分钟。

8.如权利要求1-4任一项所述的片剂,其特征在于该片剂是由作为包衣层粘附在中性微粒上的活性成分和少于片重1%的压缩辅料组成的。

9.如权利要求8所述的片剂,其特征在于其另外还含有含量少于片重1%的润滑剂。

10.如权利要求9所述的片剂,其特征在于所述润滑剂的含量为相对于片剂重量的0.125-0.75%,其中的百分比为重量百分比。

11.如权利要求10所述的片剂,其特征在于所述润滑剂的含量为相对于片剂重量的0.25%,其中的百分比为重量百分比。

12.如权利要求1-4任一项所述的片剂,其特征在于压片体系中活性成分的量少于相对于片剂重量的10mg/g。

13. 一种组合物，含有

-相对于组合物总重 99-100%重量的中性微粒，其上粘附有作为包衣层的活性成分，和

-相对于组合物总重 0-1%重量的润滑剂，
该组合物被用于直接压片。

14. 如权利要求 13 所述的组合物，其特征在于作为包衣层粘附在中性微粒上的活性成分的量少于中性微粒重量的 4%。

15. 一种制备如权利要求 1 所述片剂的方法，其特征在于该方法是使用如下所述组合物用 $5-50 \times 10^3 \text{N}$ 的压片力直接压片：

-相对于组合物总重 99-100%重量的中性微粒，其上粘附有作为包衣层的活性成分，其中活性成分的量少于相对于组合物总重的 40mg/g，和

-相对于组合物总重 0-1%重量的润滑剂。

16. 如权利要求 15 所述的方法，其特征在于该方法是用 $10-30 \times 10^3 \text{N}$ 的压片力直接压片。

低剂量片剂及其制备方法

本发明涉及含有低剂量活性成分的药物片剂。

在制备含有低剂量活性成分片剂时遇到的主要问题之一是片剂剂量不均一。对于治疗域窄的活性成分而言，剂量不足会导致治疗无效，剂量过大会产生毒副作用。

片剂是由一种或多种活性成分与片剂辅料组成的，其中所说的片剂辅料如稀释剂，粘合剂，润滑剂和崩解剂。制备片剂的活性成分和辅料通常为粉末形式，这些粉末可以经过预处理，也可以不经过预处理。

制备片剂的各种方法，即干法制粒，直接压片和湿法制粒见“Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., 1980, Mack Publ. Co. of Easton, PA, USA, pp. 1553-1576”。

干法制粒常用于一些特殊产品的制备，如制备一些含有水溶性的或对湿热敏感的活性成分的片剂。这种技术非常不适用于低剂量活性成分，因为很难得到混合均匀的干粉末。

直接压片在压片时不包括制粒的过程，所以可以节约大量的时间。如果占多数的活性成分的可压性差和/或单位剂量所用活性成分的量很少，那么它们就必须同一些与活性成分可配伍的可直接压片的辅料混合才能直接压片。

直接压片是用高速旋转压片机进行操作的。进料装置一般是靠重力作用来控制的，它对于粉末的凝聚或固化很敏感。压片用混合粉末的流变学性质是确保片重均一性和含量均一性的决定性因素。

直接压片的另外一个主要缺点是在压片过程中粉末存在着分离或“反混合”的危险。“反混合”(demixing)会导致片剂组成不均匀。

因此，在使用直接压片技术时，人们可能发现活性成分在辅料中分布很差，在混合操作中，尤其是在所有的转移操作中，活性成分和辅料发生分离，这将导致片重和每片中活性成分的含量发生改变。当活

性成分和辅料的粒度相差较大时，在压片前尤其容易发生活性成分和辅料的分离。

与干法制粒相类似，直接压片也不适用于活性成分含量低的片剂。

而且直接压片也不总是人们所希望采用的方法，尤其是当活性成分是有毒性的成分的时候，人们更喜欢采用湿法制粒的方法使组分凝聚在一起，来减少压片过程中的粉尘飞扬。

湿法制粒是将粘合剂的溶液喷洒到活性成分/辅料的混合粉末上，然后将湿的混合物制粒。湿法制粒有很多优点。

制粒降低了由不同粒度和形状的颗粒组成的粉末分离的危险：较大限度的确保了最后制得的片剂的均一性。而且将粉末转变成颗粒可以减少粉尘飞扬。压片室中混合物的流动性加强确保了片重的均一性。最后，使粉末更密集可能会使后面的压片变得更容易。

但是，在干燥过程中可能会发生颗粒内部活性成分的迁移。当辅料颗粒中的活性成分是水溶性的时候这种迁移现象会加强。当活性成分是有多种晶态的结晶体时，还可能产生另外一个问题。在制粒过程中活性成分全部或部分溶解，然后在干燥过程中重新沉积，这可能会改变活性成分的粒度大小和结晶状态。这种改变可能会改变活性成分的溶解度和生物利用度。

在解决含有低剂量活性成分的片剂的品质不均匀的问题上，现有技术也提供了大量的方法，如将特定的活性成分与一种特定的辅料混合来防止反混合现象，使活性成分微粒化或微粉化或与直接压片辅料凝聚。

US3568828 提供了一种将雌激素和孕激素的混合物溶解在氯仿中用湿法制粒的方法。该方法包括将溶液喷洒在微晶纤维素上，混合，干燥，然后向混合物中加入乳糖和润滑剂，再将混合物压片。制造工艺中的安全性和片剂中残留溶剂的用药安全性是使用可挥发性溶剂的最大缺陷。

US4489026 提供了每片活性成分的含量低于 10 微克的片剂。这种片剂的制备方法是将溶解在挥发性溶剂中的活性成分溶液缓慢地喷洒

到很细的高吸收性辅料上，这些辅料不溶解于所用的溶剂。所用的辅料选自乳糖，淀粉，碳酸钙，TiO₂和微晶纤维素。在这篇文件中公开的方法很慢，并使用了挥发性溶剂。

Thiel 等 (J. Pharm. Pharmacol., 1986, 38, 335-343) 提供了一种使用流化床制粒的技术。将活性成分微粉化，与粉末化的辅料混合。在流化床装置中向混合物喷洒粘合剂溶液。

Michael 等 (Pharmaceutical Technology, June 1988, pp. 68-84) 公开了一种方法，这种方法包括将 PVP 水溶液喷洒到粒径较大的辅料上，如乳糖。随后喷洒粒径较小的活性成分，使其粘附在辅料颗粒的湿润表面上。与干燥相关的问题和活性成分流动性差的问题仍然存在。

W097/04750 公开了一种方法，这种方法包括在制粒机中将活性成分的 1% 水溶液加到直接压片辅料中，所用的辅料优选溶于该溶液。不加热，而采用空气流干燥的方法将水分蒸发。随后将制得的颗粒压片。这种方法仅限用于水溶性活性成分。

现有的一些文献公开了用直接压片法制备低剂量片剂的工艺。

EP503521 提供了一种方法，这种方法包括将很细的活性成分和少量的辅料混合，然后再逐渐加入剩余的辅料。这种方法的依据是粒度很细的活性成分可以通过静电作用粘附在粒度较大的辅料颗粒表面。这种方法是一种过程冗长的方法，仅适用于某些特定的活性成分，并且对活性成分颗粒和辅料颗粒的表面状况的依赖性很大。

在 EP503521 中公开的片剂含有微粉化的类固醇和雾化的多元醇，如乳糖，甘露醇，山梨醇，纤维素，木糖醇，葡萄糖，果糖或蔗糖，优选乳糖。片重 60mg，每片含有 180 微克的活性成分。活性成分的含量变化小于 0.5%。

Greaves F.C. 等 (Pharmaceutical Technology, January 1995, pp. 60-63) 和 W095/17169 公开了一种用直接压片法制备的片剂，这种片剂含有少于 10mg 的微粉化的雌二醇。雌二醇与凝聚的(未微粉化的)甘露醇，微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠混合。

在本发明的上下文中，作为申请人的公司成功地开发了一种用中性

微粒直接压片来制备的片剂。

这是因为作为申请人的公司已经发现了中性微粒可用于直接压片。

为了用于直接压片，所用的辅料必须具有良好的流动性，不能自动凝聚，在适当的压片力下所制得的片剂必须具有良好的机械或内聚强度，必须能在合适的时间内崩解。现在已经研制出大量的直接压片用稀释剂和粘合剂。用于直接压片的辅料仍然很昂贵，这是因为它们需要复杂的加工制备过程或需要加入多种添加剂。

在片剂的制备过程中，由于具有适口的味道，所以糖和碳水化合物常被用作粘合剂和崩解剂。然而，它们是结晶形式，不能总是表现出良好的直接压片性能，而且由它们获得的粉末的流动性不太好，因此为了能够直接压片必须对其进行表面处理或者与特殊的添加剂联合使用。

可直接压片的乳糖是在直接压片过程中应用最广泛的辅料之一，但是它与一些活性成分不能配伍。

可直接压片的淀粉（或预胶化淀粉）是为了防止淀粉颗粒凝聚而用化学和机械方法处理过的淀粉。它含有 5% 的直链淀粉，15% 的支链淀粉和 80% 未改性的淀粉。它可被用作粘合剂（以溶液的形式），稀释剂或崩解剂。

可直接压片的蔗糖含有 95-98% 的蔗糖和一些添加剂，如淀粉，麦芽糖糊精，转化糖或润滑剂。它可被用作粘合剂，尤其是稀释剂。

其它可直接压片用辅料包括甘露醇，微晶纤维素和磷酸氢二钙。已经研制出了以果糖，乳糖醇（lactitol）或木糖醇为基础的流动性良好的直接压片颗粒，它们是用雾化或凝聚的方法制备的。

在现有技术中，中性微粒用于粘附活性成分的包衣，通常用高分子膜包衣以改变活性成分的释放行为。

美国药典（USO XVII, 1990）描述的中性微粒为含有 62.5-91.5% 的蔗糖，其余基本为淀粉的球状颗粒。美国药典也对颗粒的粒径分布有一定的要求，以便相对于标明的范围（如 425-500, 500-600, 710-850 或 1000-1400 微米）的变化较小，中性微粒的粒径均一。中性微粒的

溶解性随着蔗糖含量的不同而变化。它们是将结晶蔗糖用淀粉的糖浆混悬液进行包衣来制备的。一般而言，中性微粒的粒径越大，淀粉的比例就越大。粒度在 200 μm 至 2000 μm 之间的中性微粒是可以买到的商业化品种。

在现有技术中，对未包衣的惰性颗粒的压片进行了大量的研究，但没有进行中性颗粒的研究。

对用微晶纤维素，乳糖或磷酸氢二钙为初始原料，用挤出/球化法制备的核压片进行的研究表明，微晶纤维素是一种塑性材料，乳糖通过先破碎粘合在一起，然后塑性形变而粘合在一起，磷酸氢二钙二水合物基本上通过破碎粘合。微晶纤维素粉末具有很高的可压性是众所周知的，但是此研究发现用挤出/球化法制备的微晶纤维素核不可压，制得的片剂硬度差。含有微晶纤维素和乳糖混合物的核的可压性和脆性都高于微晶纤维素核。最后，含有磷酸氢二钙二水合物和微晶纤维素混合物的核比前两种核更易发生塑性变形；它们都有很高的内聚力，可压性更好（Schwartz JB., Nguyen NH. 和 Schnaare RL., 小球的压缩性研究：压缩和成型性参数, Drug Dev. Ind. Pharm., 1994, 20(20), 3105-3129）。

用乳糖/微晶纤维素核也得到类似的结果（Wang C. 等, Drug Dev Ind. Phar., 1995, 21(7). 753-779）。这是由于这些核具有与组成相同的粉末不同的压缩和成型参数。微晶纤维素含量丰富的核的可压性差是由于在制粒过程中纤维素的塑性降低的缘故。

人们也研究了包含磷酸氢二钙/微晶纤维素（80/20）混合物的颗粒的性质（Johannson B., Nicklasson F. 和 Alderborn G., 含有磷酸氢二钙和微晶纤维素的各种多孔小丸的压片性质, Pharm. Res., 1995, 12(9), S-164）。

人们比较了含有微晶纤维素的核，其中的核可以只含有微晶纤维素，也可以含有微晶纤维素与 10% 的乳糖，羟基丙酮（propanolol）或磷酸氢二钙的混合物，与相应的粉末的压缩机理。在孔隙相同的情况下，核需要的压片力小于相应的粉末所需的压片力。加入乳糖，磷

酸氢二钙或羟基丙酮 (propranolol) 可以降低微晶纤维素的压缩性 (Maganti L. 和 Celik M., 小丸的压缩性研究, I. 不包衣小丸, Int. J. Pharm., 1993, 95, 29-42; Celik M., 在多颗粒口服给药系统中, 多颗粒口服剂型的压缩性, New York, Marcel Dekker, 1994, 181-215)。

人们通过使用各种比例的水/乙醇混合物, 用挤出/球化法制备了含有茶碱的微晶纤维素核。水会导致颗粒的空隙率减少, 硬度增加, 因而造成核的可压性降低。用乙醇制备的颗粒更脆, 在压片过程中碎裂形成新的结合表面 (Millili GP. 和 Schwartz JB., 微晶纤维素小丸的强度, 用水醇混合物制粒的影响作用, Drug Dev. Ind. Pharm., 1990, 16 (8), 1411-1426)。

对所有的用惰性辅料制备的颗粒进行的研究都表明核的压片性质与粉末的压片性质存在着很大的区别, 因此在压片过程中, 不能根据用于制剂的粉末的机械性质来预测核的压片行为。

在本发明的上下文中, 作为申请人的公司研究了一种含有低剂量活性成分的药物片剂。

W097/25028, US4684516, EP361874 和 W098/10762 公开了一种含有低剂量活性成分的片剂, 在这些片剂中活性成分被制备成释放行为改变的颗粒。这些颗粒含有一个中性的核, 这些核包有一层活性成分层, 然后又包裹了一层聚合物层, 以减慢活性成分的释放。

聚合物层给颗粒带来完全不同于只包有活性成分的中性颗粒的可压性和制片性。因此这些文献中所教导的方法不适用于用含有低剂量活性成分的颗粒制备的片剂, 在这种颗粒中活性成分是没有包衣的。

本发明的主旨是用含有可直接压片用稀释剂的微粒制备的含有低剂量活性成分的片剂, 其特征在于可直接压片用稀释剂仅由中性微粒组成, 活性成分作为包衣层粘附在中性微粒上, 而不是为了改变活性成分的释放行为或掩盖其味道而用某种试剂包衣。

在本发明上下文中, 术语“中性微粒”可理解为含有蔗糖和淀粉的基本上为球形的颗粒。在本发明中含有少于 91.5%蔗糖的中性微粒尤

其有用。

本发明片剂中的微粒是由中性微粒组成的，其中活性成分作为包衣层粘附在中性微粒上。如果片剂是低剂量片剂，则在活性成分包衣粘附的过程中并不必须加入一些辅料。微粒优选由中性微粒组成，活性成分吸附在其表面。

尽管实践证明人们在将活性成分包衣粘附的时候常优选加入一些辅料，但是这些辅料的组成和其比例必须确保基本上不改变中性颗粒的压片性质。

本发明的优点是使用球形颗粒，确保了压片混合物良好的流动性和均一性。

中性微粒优益的流变学性质使它们成为良好的直接压片辅料备选者。在药典描述的测定条件下测得中性微粒的流动时间远少于10秒。这种性质确保了在压片过程中能够非常有效地进料。此外，中性微粒的压缩体积也很低。

中性微粒的优点是其组成了不产生粉尘的直接压片辅料。

最后，中性微粒有远少于15分钟的崩解时间。

此外，由于用于压片的所有颗粒的尺寸大小相同，所以本发明能够避免直接压片过程中常出现的反混合现象。

由于消除了反混合问题，所以低剂量片剂的尺寸或大小可按要求调整（反混合限制了常用方法的这些参数）。此外，使用这种系统时，片剂的形状调整，可在表面划线、刻字的能力仍然存在。

最后，根据本发明制得的片剂可被方便地用作空白对照片，尤其是在工艺实验过程中，如压片设备的操作条件确认，生产条件确认，版式改变后的机器调试和机器的调整确认中。

中性微粒的粒径在100-2000 μm 之间，优选200-600 μm ，或优选200-400 μm 。

本发明的片剂表现出来的片重差异小于5%，对于片重在300-500mg之间的片剂其片重差异在1%数量级，脆性小于1%，37 $^{\circ}\text{C}$ 的崩解时间小于15分钟，硬度在0-20daN数量级。这些参数可以通过片剂参数的相

互作用来进行调整。

片剂优选地由作为包衣层粘附于中性微粒上的活性成分和压片辅料组成，其中，压片辅料的量小于片重的1%。

片剂还可以含有其量小于片重1%，优选为0.125%–0.75%，更优选0.25%–0.5%的润滑剂。

润滑剂可以减少颗粒与颗粒之间以及颗粒与压片模具之间的摩擦力。润滑剂还可以减少颗粒对冲头的粘附，使片剂具备一定的光滑度。可选择的润滑剂如硬脂酸镁，硬脂酸锌，硬脂酸钙，滑石粉，Aerosil[®]，硬脂酸和PEG类物质。

活性成分可方便的选自类固醇类物质，抗精神病药物（neuroleptics）和其他作用于中枢神经系统的药物，保护心血管系统的物质，激素或顺势疗法的活性成分。

活性成分的量优选少于40mg/g，更优选的少于10mg/g，这是相对于压片体系来说的，其应根据活性成分的类型，粘附包衣的方法和粘附包衣后对体系机械性质的影响来进行调整，应使其有利于压片。

活性成分作为包衣层粘附到中性微粒上是通过使用一些常用的方法来实现的，如粘附的包衣层开始是溶液或混悬液，在包衣锅或气流化床中进行操作，可任选在喷雾溶剂中加入一些粘合剂。粘合剂的用量根据用作粘附包衣层的活性成分的性质和用量来进行调整。

用于粘附包衣层的溶剂一般为水或任何其它有适宜干燥过程的被批准的溶剂。

根据本发明制备的片剂可以进行薄膜包衣，用来改善片剂的外观或遮盖其颜色或保护活性成分，使其免受光，湿或空气中氧的影响。

根据本发明制备的片剂也可用肠溶衣膜或可改变活性成分释放行为的膜进行包衣。

本发明的另一个主题是一种压片预混合物料，它由含有99–100%重量的中性微粒和0–1%重量的润滑剂的组合物组成，其中所说的中性微粒用活性成分进行包衣，所述组合物被用于直接压片。

活性成分优选小于中性微粒重量的4%。

最后, 本发明涉及一种制备本发明所说的片剂的方法。根据这种方法, 当压缩表面积为 1cm^2 时, 压片力最好在 5-50kN 之间 (即 50-500Mpa), 优选 10-30KN。

本发明将用下面的实施例来进行说明, 但这并不意味着本发明仅限于下面的实施例。

实施例 1: 不包衣的中性微粒在交互压片机上的压片性质

中性微粒由 NP-Pharm 获得。

我们研究了三批中性微粒的性质, A (500-600 μm), B (200-250 μm) 和 C (250-300 μm)。在两个润滑剂水平上研究了批号为 A 的产品: 0.25% (A1) 和 0.5% (A2) 硬脂酸镁。批号为 B 和 C 的产品都是在 0.25% 的润滑剂水平上进行研究的。分别将每个批号的中性微粒称出 100g, 按不同的润滑剂水平分别加入 0.25g 或 0.5g 的硬脂酸镁。用 Turbula (48rpm) 将混合物混合 1 分钟。

在交互压片机上 (Frogerais OA; 1cm^2 冲头; 标准模高 1cm, 即工作容积为 1cm^3), 每个批号的产品分别在次序为 10, 15 和 20kN 的三个压力下测定。

用上下冲头上装有压力传感器 (压力表) 和感应位移传感器的交互压片机测定这些不同系统。制得的片剂用最大压力为 20daN 的径向压力计 (Schleuniger 型) 测定其硬度。

在压片期间, 测定上下冲头上的压力。通过用冲头的表面积进行计算将上冲压力 (UPF) 转换成压强 (Mpa)。下冲压力/上冲压力的比值可以给出压力传导百分率。

在压力解除的阶段, 被压实的物质通过突然的膨胀而产生弹性复原, 可能随后在弹出时产生粘弹性状态。这个阶段可以通过两个参数来进行研究: 残余压力和推出力。对这一阶段进行监测可能能够解释机械部件的粘着问题。

残余压力是在上冲头的作用力已经消失但还没有发生弹射的时候在下冲头上测得的。压片中性微粒优选的良好状态是该值小于 25daN。

推出力相应于片剂被下冲头推出冲模时所需要的力。为了避免在压

片操作中产生问题，通常认为该力应小于等于 50daN 数量级。

同样，内聚力指数的计算方法为：

$$I_c = [\text{硬度 (daN)} / \text{压片力 (daN)}] \times 10^5$$

同时对片剂的重量和厚度也进行了测定。结果见表 1。

表 1

批号	所用压力 数量级 (kN)	最大 UPF (Mpa)	传导百 分率 (%)	推出力 (daN)	残余压 力 (daN)	硬度 (daN)	厚度 (mm)	重量 (mg)	内聚力 指数
A2	10	92.9	92.98	21.1	5.5	2.75	6.29	813.4	285
	15	168.7	93.82	36.3	8.4	6.00	6.00	804.5	353
	20	204.3	93.88	46.8	11.1	7.2	7.2	818.3	351
A1	10	100.9	93.47	21	4.8	2.7	6.32	827.2	263
	15	138.2	93.38	28	6.7	5.2	6.10	826.4	376
	20	179.4	94.00	37	7.3	7.6	5.86	818.6	421
B	10	111.4	95.65	24.9	6	9	6.05	810.1	806
	15	158.5	94.72	33	6.5	13.8	5.84	813.7	875
	20	211.8	95.09	44	7.4	> 20	5.65	812.1	1000*
C	10	118.9	92.66	20.4	8.9	7.77	6.06	832.4	652
	15	158.8	95.20	26	4.9	12.7	5.78	820.1	807
	20	217.2	95.08	34	5.7	18	5.74	827.9	830

*计算的硬度基本值为 20daN。

上述结果使得可以研究不包衣的中性微粒作为其大小和润滑度函数的性质。

-将粒径为 500-600 μm 的中性微粒(批号 A)加入 0.5%硬脂酸镁(批号 A2)和加入 0.25%硬脂酸镁(批号 A1)作为润滑剂进行比较。

硬脂酸镁水平的影响作用是一个应该考虑的重要因素，因为硬脂酸镁水平能影响活性成分的溶出和释放（润滑剂的疏水性）。

对于 500-600 μm 的中性微粒而言，当使用 0.25%或 0.5%的硬脂酸镁时，片剂硬度的差异微乎其微。

对两种体系而言，其传导百分率，又叫“润滑指数”，都非常高。达到 93%左右。

最后，上冲压力(UPF)与推出力的比呈线性变化，相关系数为 0.99，因此，可以推算出（用外推法）批号为 A1 和 A2 的产品的压力为 230-260MPa 时，可以得到可接受的推出力极限值 50daN。

在这些结果的基础上，我们发现硬脂酸镁的浓度为 0.25%就足够了。

-比较加入 0.25%硬脂酸镁作为润滑剂的不同粒径的中性微粒（批号为 A1, B 和 C）。

当中性微粒的粒径增加时片剂硬度明显降低。在压力增长幅度相同时，小粒径体系压得片剂的硬度增加更快。

批号为 C 的产品的推出力最小。批号为 A1 和 A2 的两批产品实质上一样，都有一个较高的推出力。当 A1 和 B 所用压力为 250MPa, C 所用压力大于 300MPa 时，可以得到可接受的推出力极限值 50daN（用外推法计算）。

实验很清楚的表明，随着微粒尺寸的增加，内聚力指数下降。用于直接压片的辅料的优选的内聚力指数在 1000 附近；这个值可以通过小的中性微粒试验（批号为 B 的产品）来得到或实际得到。

-结论

对于 500-600 μm 的中性微粒体系，0.25%的润滑度就可以压出硬度合格的片剂。在压片压力在 230-260MPa 附近时，就可以达到压片所需的与推出力相关的压片限度。传导率在所有的情况中都十分理想，总是在 90%以上。

随着微粒尺寸的减小其可压性增加。用粒径约 200-300 μm 的微粒得到产品的内聚力指数约为 1000（此值被认为是最理想的值）。不包衣的小粒径到中等粒径体系的内聚性都很理想。

实施例 2: 吗多明包衣的中性微粒在仪器控制的交互压片机上的压片性质

下面的几批粘附包衣中性微粒是用粒度为 200-300 μm 的中性微粒制备的。润滑剂的量设定在 0.25%。

活性成分是吗多明，它作为包衣层粘附在中性微粒外面，它是以水溶液的形式或溶解在含有粘合剂，Pharmacoat 603，的溶液中的形式开始进行操作的，所用的定量比例见下表：

批号	粘附的包衣层量	粘合剂%
Ma	6.3mg/g	-
Mb	11.4mg/g	-
Mc	5.9mg/g	0.14%
Md	11.2mg/g	0.27%

操作方法同实施例 1 的方法，各批号产品在 7.5-26kN 之间的三个压片压力水平上列下表（即用压强表示为在 75-260MPa 的范围内）。

得到的片剂进行实施例 1 所进行的硬度试验；同时测定其重量。结果见表 2。

表 2

批号	所用压力大小数量级 (kN)	最大 UPF (MPa)	传导百分率	推出力 (daN)	残余压力 (daN)	硬度 (daN)	重量 (mg)	内聚力指数
中性微粒 (200-300 μ m)	7	75 \pm 2	93.4 \pm 0.4	17 \pm 1	5.3 \pm 0.5	5.8 \pm 0.4	839 \pm 11	776 \pm 39
	12	120 \pm 2	94.5 \pm 0.1	24 \pm 1	8.0 \pm 0.0	11.0 \pm 0.3	842 \pm 2	900 \pm 24
	18	175 \pm 3	94.8 \pm 0.1	32 \pm 2	8.6 \pm 0.5	17.3 \pm 0.7	840 \pm 1	988 \pm 34
Ma	18	173 \pm 7	94.3 \pm 0.2	45 \pm 2	8.2 \pm 0.6	6.4 \pm 0.3	783 \pm 5	370 \pm 11
	25	240 \pm 2	94.9 \pm 0.3	59 \pm 5	11.6 \pm 0.8	10.2 \pm 0.5	795 \pm 5	425 \pm 14
	28	272 \pm 0	94.6 \pm 0.1	73 \pm 7	15.0 \pm 0.0	10.9 \pm 0.4	804 \pm 4	402 \pm 17
Mb	15	152 \pm 3	94.1 \pm 0.2	40 \pm 4	9 \pm 1	7 \pm 1	806 \pm 10	448 \pm 26
	20	205 \pm 8	94.2 \pm 0.2	54 \pm 5	12 \pm 1	10 \pm 1	813 \pm 11	480 \pm 32
	26	262 \pm 1	94.3 \pm 0.1	71 \pm 3	16 \pm 1	13.0 \pm 0.6	819 \pm 5	495 \pm 16
Mc	14	138 \pm 8	94.8 \pm 0.2	32 \pm 3	2 \pm 2	5.7 \pm 0.5	755 \pm 6	416 \pm 20
	20	205 \pm 8	95.2 \pm 0.2	47 \pm 3	11 \pm 1	12.0 \pm 0.8	765 \pm 4	585 \pm 30
	25	255 \pm 6	95.5 \pm 0.2	60 \pm 2	12 \pm 0	04.2 \pm 0.8	759 \pm 2	557 \pm 25
Md	11	111 \pm 2	94.4 \pm 0.2	26.7 \pm 0.8	4.6 \pm 0.5	5.0 \pm 0.2	756 \pm 2	453 \pm 17
	17	175 \pm 5	94.8 \pm 0.1	41 \pm 2	8.0 \pm 0.0	9.0 \pm 0.4	769 \pm 3	512 \pm 21
	25	252 \pm 6	95.0 \pm 0.2	58 \pm 4	10.7 \pm 0.8	15.0 \pm 0.5	778 \pm 2	594 \pm 19

将用 AP 粘附包衣的中性微粒制备的片剂与用同样的中性微粒但不用活性成分包衣制备的片剂进行比较。因此这些试验可以研究吗多明包衣层粘附到中性微粒外面对这些微粒压片行为的影响。

实施例 1 描述了同样粒度的不包衣的中性微粒给出的同样的结果。

用相对较小的压片力 (75MPa) 就可以得到硬度令人满意的片剂, 并且随着压片力的增加, 片剂的硬度增加。用相对较小的压力, 18kN, 即 180MPa, 就可以得到硬度为 17daN 的硬度较高的片剂。内聚力指数在 900 数量级的值趋于理想。

对于粘附包衣的体系, 同样压力下片剂的硬度较低。但是, 在 15-25kN 的压力范围内片剂的硬度十分令人满意。其内聚力指数低于不包衣的中性微粒, 但是仍然维持在能接受的范围内, 在 400-500 数量级。对这些体系而言, 作为包衣层粘附在外面的活性成分的量的影响并不显著。另一方面, 可以发现粘附包衣过程可能会产生一定的影响, 因为用含有粘合剂的体系进行包衣比用单纯的活性成分溶液作为包衣体系的内聚性更大。

在所有的情况中, 压片后的残余压力都很小, 在压力试验中总小于 15daN。

推出力一般都在可以接受的范围内, 但当压力增加到 25daN 时推出力趋于极限值 50-60daN。

不管用何种方法, 在压片的过程中都没有粘着, 堵塞 (jamming) 或脱盖的现象发生。在最大压力下, 润滑剂的微量增加就可能造成推出力的减少。在一般的制剂/制造相互作用的过程中 (产品/压力对 (press pair)), 这里所用方法的操作域还是很宽的。

在所有的情况种, 传导百分率都很好, 为 93-95%。

片重很稳定, 在最坏情况中的平均随机方差小于 1.5%。

结论

包有活性成分粘附衣层的中性微粒体系展现出很多有利于压片的性质。这些体系的内聚性很好, 即使中性微粒的表面由于活性成分的包衣粘附受到了影响亦是如此。

压力传导和片重均一是这些体系的两个主要优点。

实施例 3: 润滑剂浓度对不包有粘附衣层的中性微粒在旋转压片机上性质的影响

本试验是使用含有不同硬脂酸镁水平的不包有粘附衣层的中性微粒在旋转压片机上压片, 试验的目的是为了测得得到具有令人满意的特征的片剂所需的硬脂酸镁的最小量。

试验所用的硬脂酸镁的量为 0.125, 0.25, 0.5 和 0.75%。

中性微粒的尺寸为 315-400 μm 。

用 Turbula 混合器将一半量的微粒和一半量的硬脂酸盐预混合 1 分钟。

随后用 Erweka 立方体混合器将预混合的物料和剩余的微粒以及硬脂酸盐混合 5 分钟。

调整压片机的模容积以便得到片重为 350mg 的片剂。为了在每一个硬脂酸镁含量都能得到令人可以接受的压紧物硬度, 可以对压片机进行调整。预压调节器放在 4 不动。

在操作 30-60 秒, 片重和硬度调节优化完成以后, 每 30 秒压片 20 片, 持续 5 分钟。

随后测定硬度, 重量, 脆性和崩解度四个参数。

-硬度: 本试验是要测定一定条件下片剂对破碎的抵抗力, 是通过测定向片剂的径向施加的使片剂破碎的压力而测得的。

用 Erweka 装置进行测定, 测定 10 片。

-重量: 用 Sartorius 天平进行测定, 测定 10 片。

-脆性: 本试验是要测定一定条件下不包衣片剂的易碎性, 也就是说在机械撞击或磨损的条件下, 片剂的表面被损坏或表现出磨损或破损的迹象的现象。

用 Erweka 装置进行测定, 测定 10 片。

-崩解时间: 本试验是要测定片剂在一定的时间内, 在一定的液体介质中的较大或较小的溶解能力。用 Erweka 装置在水中于 37 $^{\circ}\text{C}$ 进行测定, 测定 6 片。

-所得的结果见表 3 和 4。

表3

硬脂酸镁 (%)	时间(s)	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
5	重量 (mg)	358.5	354.7	354.8	355	365	352.2	354.8	356.4	358.2	353.9
	硬度(N)	84.9	92.9	85.5	81.6	82.9	74.3	93.8	85.1	78.5	83.4
	脆性(%)	0.85	0.22	0.14	0.1	0.12	0.12	0.10	0.15	0.20	0.19
0.25	重量 (mg)	357.5	357	355.7	350.5	361.7	353.9	360.3	352.9	361.5	357.5
	硬度(N)	87	83	82	88	82	89	85.3	81.8	83	88.6
	脆性(%)	0.06	0.11	0.19	0.44	0.88	0.59	0.13	0.13	0.19	0.23
0.5	重量 (mg)	343.2	345.6	346.9	348.8	345.6	351	354.2	350.6	359.5	346.3
	硬度(N)	70.3	70.3	71.4	68.3	71.2	65.5	68.6	69.3	75.5	74.1
	脆性(%)	0.158	0.176	0.179	0.098	0.088	0.135	0.014	0.131	0.115	0.138
0.75	重量 (mg)	349.3	345.5	354.7	351.4	352.1	351.4	345.8	351.4	350.8	353.7
	硬度(N)	59	59.5	56.8	56.1	56.9	60	58.4	56	61.1	59.9
	脆性(%)	0.1	0.1	0.12	0.36	0.09	0.51	0.16	0.06	0.01	0.13

表 4

硬脂酸镁 (%)	崩解时间 (分钟)
0.125	8.8
0.25	9.5
0.50	11
0.75	22

结论

-重量: 法国药典规定以相应片剂平均片重的 5% 作为偏差限度。对于各硬脂酸镁水平的变化, 片重的变化值在均值两侧波动, 随机分布。所有批号产品片重的变化均远小于药典的规定。

-脆性: 根据法国药典规定, 进行测定的片剂的可接受的最大片重损失量为 1%。对于硬脂酸镁水平的变化, 我们发现片重损失的测定结果远远小于药典的规定, 因此各批产品都是合格的。

-硬度: 法国药典并没有规定限度。对于所有水平的硬脂酸镁来说, 结果表明我们总是可以将硬度调整至所需值, 因此各批产品都是合格的。

-崩解时间: 法国药典根据片剂的类型规定了崩解时间。对于裸露或未包衣的片剂, 崩解时间应小于 15 分钟。根据法国药典的规定, 我们的结果除了使用 0.75% 的硬脂酸镁和相应的压力制得的产品的崩解时间为 22 分钟外, 其余产品均合格。

中性微粒在旋转压片机上表现出良好的可压性。应当注意的是, 产率也很好: 给料器不需外力的帮助就可排空直至送出最后一粒颗粒。在压片过程中不产生粉尘, 在整个操作过程中空气中也没有粉尘产生, 这一点也是引人注意的。