(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107737112 B
(45)授权公告日 2020.05.19

(21)申请号 201711086643.2

(22)申请日 2017.11.07

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107737112 A

(43)申请公布日 2018.02.27

(73)专利权人 海南锦瑞制药有限公司
地址 570216 海南省海口市南海大道海口保税区8号厂房

(72)发明人 刘丽媛 刘冬 马鹰军 王印

(74)专利代理机构 北京元中知识产权代理有限责任公司 11223
代理人 另婧

(51)Int.Cl.
A61K 9/28(2006.01)
A61K 31/4196(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 102688206 A,2012.09.26,
CN 101099724 A,2008.01.09,
CN 104586804 A,2015.05.06,
CN 103933004 A,2014.07.23,
CN 103356495 A,2013.10.23,

审查员 彭翠莲

权利要求书1页 说明书12页

(54)发明名称

一种来曲唑片及其制备方法

(57)摘要

本发明属于医药技术领域，具体地说，涉及一种来曲唑片及其制备方法。所述的来曲唑片包括来曲唑和硅化微晶纤维素，所述的硅化微晶纤维素的含量占片剂总重量的20%～60%。所述的来曲唑的粒径$D_{(v,0.9)}$≤60μm，优选来曲唑的粒径$D_{(v,0.9)}$≤40μm，更优选来曲唑的粒径$D_{(v,0.9)}$≤8μm。本发明使用的硅化微晶纤维素，使得来曲唑均匀分散在混合粉中，且流动性好，可粉末直接压片，简化工艺，节约时间，劳动强度低；原料药经粉碎后，粒径明显减小，通过控制崩解剂的含量，使制成的来曲唑片溶出速度显著提高，15min中可以达到85%以上，为非常快速溶出片剂。

CN 107737112 B

1.一种来曲唑片,其特征在于:所述的来曲唑片包括如下重量百分比的组分:

来曲唑	1%～4%
硅化微晶纤维素	20%～60%
一水乳糖	30%～70%
羧甲基淀粉钠	4%～8%
预胶化淀粉	4%～10%
硬脂酸镁	0.5%～2%,

所述的来曲唑的粒径$D_{(v,0.9)}$≤60μm。

2.根据权利要求1所述的来曲唑片,其特征在于,所述的来曲唑的粒径$D_{(v,0.9)}$≤8μm。

3.根据权利要求1所述的来曲唑片,其特征在于:所述的来曲唑片采用粉末直接压片法制得。

4.根据权利要求1所述的来曲唑片,其特征在于:所述的来曲唑片含有药学上可接受的包衣材料。

5.一种权利要求1-4任意一项所述的来曲唑片的制备方法,其特征在于:所述的制备方法包括如下步骤:

1)将来曲唑原料药与硅化微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、一水乳糖和预胶化淀粉分别过筛,按量称取置于混合机中,混合;

2)加入硬脂酸镁,混合,压片,得到素片;

3)或进一步将素片置于包衣机上,包衣。

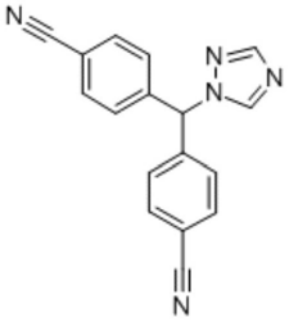
一种来曲唑片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域，具体地说，涉及一种来曲唑片剂及其制备方法，更具体地说，涉及一种非常快速溶出的来曲唑片及其制备方法。

背景技术

[0002] 来曲唑是第三代芳香化酶抑制剂，为非甾体类药物。其结构式如下：

[0003] 

[0004] 来曲唑通过与亚铁血红素中的铁原子结合，与内源性底物竞争芳香化酶的活性位点，从而可逆性抑制酶的活性，有效降低血浆雌激素水平，从而去除对激素敏感肿瘤的刺激。所以特别适用于绝经后的乳腺癌患者。

[0005] 专利CN104146974A公开了一种含来曲唑的组合物及其制备方法，采用热熔挤出技术制备来曲唑固体分散体，解决了来曲唑水溶性差等问题的技术缺陷，但其工艺难度大且繁琐，成本较高，不适合工业化生产；CN104586804A公开了一种稳定性好的来曲唑片的制备方法，采用乙醇为溶剂制备来曲唑颗粒，有机溶剂乙醇的使用对车间和设备的防爆性都有一定的要求，比较危险；CN103356495A公开了一种来曲唑片剂及其制备方法，其特点在于加入表面活性剂作为增溶剂来提高溶出速度，但表面活性剂的加入会增加细胞毒和溶血的风险。

[0006] CN101099724A公开了一种微粉化来曲唑及其组合物，通过将微粉化来曲唑加工成粒径在10-100微米大小，并与载体相结合，配制成具有合适溶出度的制剂。采用该方法制得的来曲唑片剂在15min时溶出度为74.5，来曲唑胶囊在15min时溶出度为79.7。

[0007] 而来曲唑为BCS I，属高溶解，高通透性药物，应注意考察溶出在15min是否可以达到85％。上述微粉化来曲唑得到的片剂和胶囊显然达不到此要求。

[0008] 现有技术还提出通过原料药微粉化加工并采用粉末直接压片的工艺生产来曲唑片，以解决来曲唑溶出慢的问题。该工艺中所采用的辅料包括微晶纤维素和微粉硅胶。然而由于微粉硅胶在粉体表面吸附并不牢固，在物料转移和压片过程中，容易引起脱混现象，由于来曲唑经过微粉化，粒径和密度远小于其它辅料，所以脱混后其更易漂浮和黏附于制剂设备上，会损失物料和造成粉尘污染的问题，无法获得满意的含量均匀度，不利于工业放大生产。

[0009] 有鉴于此特提出本发明。

发明内容

[0010] 本发明要解决的技术问题在于克服现有技术的不足，提供一种来曲唑片及其制备方法。

[0011] 为解决上述技术问题，本发明采用如下技术方案：

[0012] 一种来曲唑片，其中：所述的来曲唑片包括来曲唑和硅化微晶纤维素，所述的硅化微晶纤维素的含量占片剂总重量的20％～60％。

[0013] 粉末直接压片工艺对压片用物料的要求比较高，所用辅料必须具有较好的流动性，优良的可压性和较好的润滑性。普通型号的微晶纤维素因为其堆密度低，润滑敏感高，流动性差和可压性易受含水量影响等原因，无法满足粉末直接压片工艺的所有要求。虽然现有技术中提出了一种通过原料药微粉化加工并采用包括微晶纤维素和微粉硅胶在内的辅料通过粉末直接压片的工艺生产来曲唑片的方法。但是由于微粉硅胶在粉体表面吸附并不牢固，在物料转移和压片过程中，容易引起脱混现象，由于来曲唑经过微粉化，粒径和密度远小于其它辅料，所以脱混后其更易漂浮和黏附于制剂设备上，会损失物料和造成粉尘污染的问题，无法获得满意的含量均匀度，不利于工业放大生产。

[0014] 本发明所提供的来曲唑片中，包括来曲唑和硅化微晶纤维，所述的硅化微晶纤维素的含量占片剂总重量的20％～60％。

[0015] 硅化微晶纤维素(SMCC)由微晶纤维素和胶态二氧化硅(98:2)在水中共混，经喷雾干燥而得，与同源的普通微晶纤维素和微粉硅胶的物理混合物相比，它有更低的休止角，更低的豪森比率以及更适宜的流动性和填充参数。另外SMCC具有对低剂量药物均匀分散的能力。然而，从形变机理来看，微晶纤维素是塑性变形的物料，在外力的作用下产生形变，当施加的外力撤除或消失后其不能恢复原状。塑形形变的辅料，如微晶纤维素，淀粉，预胶化淀粉等，有很好的可压性，但是，塑形形变也会给处方带来一些问题，例如，对润滑剂较为敏感，润滑剂在塑形形变的物料表面形成的连续的润滑膜会影响颗粒之间的结合力从而影响片子硬度。而SMCC在硅化处理后，部分颗粒转变为脆性破碎，在外力的作用下，被润滑的颗粒会破碎成不规则的形状，暴露出一些没有被润滑的区域，从而加强颗粒之间的结合力。因此，所属领域的技术人员会料想当用于来曲唑片剂时，微粉硅胶在硅化微晶纤维素中起相反的作用，也就是，像通常使用润滑剂那样降低抗碎强度和提高易碎性。

[0016] SMCC用于来曲唑片的制备中具有出其不意的好效果，使得来曲唑均匀分散在混合粉中，且流动性好，可粉末直接压片，最终制出的片剂在不同pH条件下溶出度高，溶出差异小。更惊喜的是，提高了来曲唑片的抗碎强度，降低了易碎性，使其可以在较高的速度下压片，大大提高了生产效率。

[0017] 所述的来曲唑的粒径$D_{(v,0.9)}$≤60μm，优选来曲唑的粒径$D_{(v,0.9)}$≤40μm，更优选来曲唑的粒径$D_{(v,0.9)}$≤8μm。

[0018] 本发明人发现，控制活性成分粒径后，在不同的崩解剂含量下，尽管控制崩解时间相同，但片剂的溶出差异还是很大，崩解剂的加入量很大程度上影响片剂的质量。本发明人发现在特定的SMCC和崩解剂含量下，能够得到硬度适中，溶出完全且快速的片剂。因此，本发明进一步的限定来曲唑的粒径优选为$D_{(v,0.9)}$≤40μm，更优选为$D_{(v,0.9)}$≤8μm。

[0019] 所述的来曲唑片还包括崩解剂，所述的崩解剂的含量占片剂总重量的2％～8％，优选4％～8％，更优选6％。

[0020] 所述的来曲唑片还包括填充剂、粘合剂和润滑剂。

[0021] 所述的来曲唑片包括如下重量百分比的组分：

来曲唑	1%～4%
硅化微晶纤维素	20%～60%
填充剂	30%～70%

[0022]

崩解剂	2%～8%
粘合剂	2%～15%
润滑剂	0.5%～4%；

[0023] 优选：

[0024]

来曲唑	1%～4%
硅化微晶纤维素	20%～60%
填充剂	30%～70%

[0025]

崩解剂	4%～8%
粘合剂	4%～10%
润滑剂	0.5%～2%。

[0026] 所述的填充剂为选自一水乳糖、磷酸氢钙或甘露醇中的一种或几种，优选一水乳糖；所述的崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠和/或羧甲基淀粉钠，优选羧甲基淀粉钠；所述的粘合剂选自聚维酮和/或预交化淀粉；所述的润滑剂选自硬脂酸镁和/或滑石粉，优选硬脂酸镁。

[0027] 所述的来曲唑片包括如下重量百分比的组分：

来曲唑	1%～4%
硅化微晶纤维素	20%～60%
一水乳糖	30%～70%

[0028]

羧甲基淀粉钠	2%～8%
预胶化淀粉	4%～10%
硬脂酸镁	0.5%～2%。

[0029] 所述的来曲唑片采用粉末直接压片法制得。

[0030] 所述的来曲唑片含有药学上可接受的包衣材料。

[0031] 本发明还提供所述的来曲唑片的制备方法，其中：所述的制备方法包括如下步骤：

[0032] 1)将来曲唑原料药与硅化微晶纤维素、崩解剂、填充剂和粘合剂分别过筛，按量称取置于混合机中，混合；

[0033] 2)加入润滑剂，混合，压片，得到素片；

[0034] 3)或进一步将素片置于包衣机上，包衣。

[0035] 采用上述技术方案后，本发明与现有技术相比具有以下有益效果：

[0036] (1)本发明使用的SMCC，使得来曲唑均匀分散在混合粉中，且流动性好，含量和含量均匀度都较高，可粉末直接压片，简化工艺，节约时间，劳动强度低；

[0037] (2)原料药经粉碎后，粒径明显减小，通过控制崩解剂的含量，使制成的来曲唑片溶出速度显著提高，15min中可以达到85％以上，为非常快速溶出片剂；

[0038] (3)本发明所提供的方法制备的片剂脆碎度低，且能以较高的速度制成片剂，使生产效率大大提高。

具体实施方式

[0039] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚，下面将结合本发明实施例，对实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，以下实施例用于说明本发明，但不用来限制本发明的范围。

[0040] 实施例1、来曲唑片

[0041] 处方：

来曲唑（粒径 $D_{(v,0.9)}$ ≤60μm）	1.0%
SMCC	20.0%
一水乳糖	70.0%

[0042]

预胶化淀粉	5.0%
羧甲基淀粉钠	2.0%
硬脂酸镁	2.0%

[0043] 制备方法：

[0044] (1)将来曲唑原料药与SMCC、一水乳糖、羧甲基淀粉钠和预胶化淀粉分别过80目筛，按量称取置于混合机中，混合30min；

[0045] (2)加入硬脂酸镁，混合15min，压片；

[0046] (3)将素片于高效包衣机上，包衣增重控制为2％～6％，即得所述的来曲唑片。

[0047] 实施例2、来曲唑片

[0048] 处方：

来曲唑（粒径 $D_{(v,0.9)}$ ≤40μm）	2.5%

[0049]

SMCC	60.0%

	一水乳糖	30.0%
	预胶化淀粉	4.0%
[0050]		
	羧甲基淀粉钠	3.0%
	硬脂酸镁	0.5%

[0051] 制备方法:同实施例1。

[0052] 实施例3、来曲唑片

[0053] 处方:

	来曲唑（粒径 $D_{(v,0.9)}$ ≤8μm）	4.0%
	SMCC	40.0%
	一水乳糖	37.0%
[0054]		
	预胶化淀粉	10.0%
	羧甲基淀粉钠	8.0%
	硬脂酸镁	1.0%

[0055] 制备方法:同实施例1。

[0056] 实施例4、来曲唑片

[0057] 处方:

	来曲唑（粒径 $D_{(v,0.9)}$ ≤60μm）	2.5%
	SMCC	33.0%
	一水乳糖	50.0%
[0058]		
	预胶化淀粉	8.0%
	羧甲基淀粉钠	6.0%
	硬脂酸镁	0.5%

[0059] 制备方法:同实施例1。

[0060] 实施例5、来曲唑片

[0061] 处方:

来曲唑（粒径 $D_{(v,0.9)}$ ≤50μm）	2.5%
SMCC	41.5%
磷酸氢钙	40.0%

[0062]

聚维酮	8.0%
交联羧甲基纤维素钠	4.0%
硬脂酸镁	4.0%

[0063] 制备方法：

[0064] (1)将来曲唑原料药与SMCC、磷酸氢钙、交联羧甲基纤维素钠和聚维酮分别过80目筛，按量称取置于混合机中，混合30min；

[0065] (2)加入硬脂酸镁，混合15min，压片，即得。

[0066] 实施例6、来曲唑片

[0067] 处方：

来曲唑（粒径 $D_{(v,0.9)}$ ≤30μm）	2.5%
SMCC	41.5%
甘露醇	43.0%

[0068]

聚维酮	8.0%
交联羧甲基纤维素钠	4.0%
硬脂酸镁	1.0%

[0069] 制备方法：

[0070] (1)将来曲唑原料药与SMCC、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠和聚维酮分别过80目筛，按量称取置于混合机中，混合30min；

[0071] (2)加入硬脂酸镁，混合15min，压片，即得。

[0072] 试验例1：来曲唑不同粒径溶出度对比实验：

[0073]

处方	成分	用量（比例%）		
		处方 1	处方 2	处方 3
片芯	来曲唑	2.5	2.5	2.5
	一水乳糖	50.5	50.5	50.5
	SMCC	31.0	31.0	31.0
	预胶化淀粉	10.0	10.0	10.0
	羧甲基淀粉钠	5.0	5.0	5.0
	硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0
素片合计	——	100.0	100.0	100.0
包衣粉	卡乐康	——	——	——

[0074] 处方1使用的来曲唑粒径为$D_{(v,0.9)}$约为150μm，处方2使用的来曲唑粒径为$D_{(v,0.9)}$约为60μm，处方3使用的来曲唑粒径为$D_{(v,0.9)}$约为8μm。

[0075] 制备方法：

[0076] (1)将来曲唑原料药与SMCC、一水乳糖、羧甲基淀粉钠和预交化淀粉分别过80目筛，按量称取置于混合机中，混合30min；

[0077] (2)加入硬脂酸镁，混合15min，压片；

[0078] (3)将素片于高效包衣机上，包衣增重控制为2%～6%；

[0079] (4)检测包衣片在不同介质中的溶出情况。

[0080] 表1：处方1溶出结果

[0081]

序号	介质	5min	10min	15min	30min	45min	60min
处方 1	水	41.05	52.64	58.91	69.90	78.39	81.67
	pH1.2	40.18	49.06	58.26	69.08	77.34	80.11
	pH4.5	37.62	51.44	56.93	70.25	78.69	81.33
	pH6.8	34.27	50.27	55.24	69.23	77.45	80.88

[0082] 结果分析：表1溶出结果显示，由于来曲唑水溶性较小，原料药粒径太大时其溶出度较差，溶出不完全。

[0083] 表2：处方2和处方3溶出结果

[0084]

序号	介质	5min	10min	15min	30min	45min	60min
处方 2	水	70.19	85.22	91.59	93.44	96.01	96.91
	pH1.2	69.63	87.72	92.20	94.37	96.71	97.91
	pH4.5	65.51	78.18	86.44	90.95	92.75	95.21
	pH6.8	64.02	77.45	85.89	88.67	90.89	93.34
处方 3	水	73.94	87.19	90.95	95.40	96.21	97.18
	pH1.2	72.12	88.31	93.23	96.86	97.54	97.11
	pH4.5	66.66	78.65	88.49	90.15	92.37	95.28
	pH6.8	65.52	79.34	87.11	89.65	92.93	94.34

[0085] 结果分析:对比表1和表2结果,可知,将来曲唑粒径控制在$D_{(v,0.9)}$≤60μm范围内,即可使来曲唑片剂15min溶出达到85%以上,并且在不同pH条件下溶出差异较小,不同批次之间溶出差异也很小。

[0086] 试验例2:来曲唑片不同SMCC含量对比试验

[0087]

处方	成分	用量（比例%）	
		处方 4	处方 5
片芯	来曲唑	2.5	2.5
	一水乳糖	36.5	36.5
	SMCC	50.0	——
	微晶纤维素	——	49.0
	预胶化淀粉	5.0	5.0
	羧甲基淀粉钠	5.0	5.0
	硬脂酸镁	1.0	1.0
	胶态二氧化硅	——	1.0
素片合计	——	100.0	100.0
包衣粉	卡乐康	——	——

[0088] 处方4使用的是预混辅料SMCC,处方5使用的是同源的微晶纤维素与胶态二氧化硅的物理混合物。制备方法同试验例1。处方4和处方5中的来曲唑的粒径均控制在≤60μm范围内。

[0089] 以下在相同的试验条件下对处方4和处方5的混合粉休止角、混合粉豪森比率和混合均匀度等进行了检测,检测结果见表3、表4、表5、表6和表7。其中表6中的上1、上2、上3和中1、中2、中3以及下1、下2、下3分别指的是在粉末的上层、中层和下层各取样3次。

[0090] 表3:处方4和处方5混合粉休止角对比结果

[0091]

	处方4	处方5
休止角(n=3)	33.4°±0.9°	36.3°±1.3°

[0092] 表4:处方4和处方5混合粉豪森比率对比结果

[0093]

	处方4	处方5
松密度(g/cm^3)	0.306±0.001	0.339±0.003
振实密度(g/cm^3)	0.417±0.001	0.482±0.001
豪森比率	1.363±0.007	1.422±0.015

[0094] 表5:处方4和处方5混合粉川北方程参数的比较

[0095]

	处方4	处方5
流动指数(a)	0.2830	0.3141
压缩指数(b)	0.0317	0.0302

[0096] 表6:处方4和处方5混合粉中来曲唑含量均匀度

[0097]

	上1	上2	上3	中1	中2	中3	下1	下2	下3	底	均值	RSD%
处方4	101.23	100.71	99.48	99.53	100.29	98.5	99.17	98.76	100.45	99.76	99.79	0.88
处方5	97.62	96.29	97.36	95.42	93.31	93.94	92.16	93.33	94.21	92.55	94.62	2.06

[0098] 表7:处方4和处方5压片过程中来曲唑含量均匀度

[0099]

	1	2	3	4	5	均值	RSD%
处方4	101.26	100.31	101.11	99.86	99.69	100.45	0.71
处方5	101.54	98.53	99.76	94.44	93.91	96.44	3.59

[0100] 从各参数对比结果可知,使用了SMCC的处方4在粉末流动性和可压性较处方5更佳。在均匀性方面,通过喷雾干燥制得的SMCC类圆形颗粒,微粉硅胶一部分分布在颗粒表面,一部分填充于颗粒内部,不会因为助流剂颗粒在表面过多而引起摩擦,降低流动性,故处方4混合粉和片剂中来曲唑含量更为均匀;而使用了混合粉的处方5,由于微粉硅胶在粉体表面吸附并不牢固,在物料转移和压片过程中,容易引起脱混现象,由于来曲唑经过微粉化,粒径和密度远小于其它辅料,所以脱混后其更易漂浮和黏附于制剂设备上,会损失物料和造成粉尘污染的问题,无法获得满意的含量均匀度,不利于工业放大生产。

[0101] 试验例3:来曲唑片不同崩解剂含量对比试验

[0102]

处方	成分	用量（比例%）		
		处方 6	处方 7	处方 8
片芯	来曲唑	2.5	2.5	2.5
	一水乳糖	55.0	51.5	47.5
	SMCC	30.0	30.0	30.0
	预交化淀粉	10.0	10.0	10.0
	羧甲基淀粉钠	1.5	5.0	9.0
	硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0
素片合计	——	100.0	100.0	100.0
包衣粉	卡乐康	——	——	——

[0103] 一水乳糖为填充剂，较小的改变对片剂影响不大，因此处方6-8辅料成分相同，崩解剂的改变量相应的以填充剂一水乳糖补充，制备工艺与试验例1相同，控制片剂崩解时间相同。

[0104] 表8：处方6-8在pH68溶出介质下的溶出结果

[0105]

序号	5min	10min	15min	30min	45min	60min
处方6	54.86	68.55	80.29	86.03	89.95	93.03
处方7	63.82	78.14	88.13	89.63	91.42	95.35
处方8	65.09	79.87	89.06	90.28	92.76	94.68

[0106] 结果分析：从表8的数据来看，随着片剂中崩解剂的增加，其溶出速率变快。但崩解剂太少，不能快速溶出，崩解剂太多，片剂较易吸湿，放置时溶出度易发生变化，进而影响药物的体内吸收。通过研究，本发明人发现当片剂中崩解剂在2%-8%范围内时，可以使片剂有较快的溶出，且产品在加速条件下放置较稳定。

[0107] 试验例4：来曲唑不同组成对比试验

[0108]

处方	成分	用量（比例%）			
		处方 9	处方 10	处方 11	处方 12
片芯	来曲唑	1.0	2.5	4.0	2.5
	一水乳糖	70.0	30.0	37.0	50.0
	SMCC	20.0	60.0	40.0	33.0
	预交化淀粉	5.0	4.0	10.0	8.0
	羧甲基淀粉钠	2.0	3.0	8.0	6.0
	硬脂酸镁	2.0	0.5	1.0	0.5
素片合计	——	100.0	100.0	100.0	100.0
包衣粉	卡乐康	——	——	——	——

[0109] 处方9-12来曲唑粒径控制在$D_{(v,0.9)}$≤60μm范围内，且其他组成控制在本发明范围内，制备工艺与试验例1相同。

[0110] 表9：处方9-12在pH6.8溶出介质下的溶出结果

[0111]

序号	5min	10min	15min	30min	45min	60min
处方9	65.23	75.02	88.22	90.48	92.05	94.01
处方10	65.21	77.73	90.46	91.47	93.31	95.90
处方11	67.62	78.68	87.18	90.90	91.77	93.41
处方12	66.32	77.48	87.31	88.17	90.29	91.32

[0112] 结果分析：从表9的数据来看，当来曲唑粒径控制在$D_{(v,0.9)}$≤60μm范围内，且其他组成控制在本发明范围内，均可使片剂有较快的溶出，且批间差异较小。

[0113] 试验例5

[0114] 以下试验例对含硅化微晶纤维素来曲唑片和含普通微晶纤维素来曲唑片的抗碎强度和易碎性进行了考察，片剂是在如表10所示的不同压片速度下制备的。

[0115] 方法：

[0116] 试验品：取实施例1-6制得的来曲唑片，分别标记为试验品1-试验品6；

[0117] 对照品：分别将实施例1-6中的硅化微晶纤维素用微晶纤维素和微粉硅胶代替，微晶纤维素与微粉硅胶的总量之和与各实施例中硅化微晶纤维素的量相等，其中微晶纤维素与微粉硅胶的质量比为98:2，其它辅料种类和用量及制备方法分别与各实施例相同。制得的来曲唑片分别标记为对照品1-对照品6。

[0118] 表10、抗压强度和易碎性考察

[0119]

性能 / 样品	80000 片/小时		100000 片/小时		120000 片/小时	
	抗压强度	易碎性	抗压强度	易碎性	抗压强度	易碎性
试验品 1	18kp	0.02%	16kp	0.03%	14kp	0.04%
对照品 1	11kp	0.03%	*	*	*	*
试验品 2	17kp	0.02%	15kp	0.03%	13kp	0.05%
对照品 2	10kp	0.03%	*	*	*	*
试验品 3	18kp	0.02%	16kp	0.03%	15kp	0.05%
对照品 3	11kp	0.03%	*	*	*	*
试验品 4	16kp	0.03%	15kp	0.03%	14kp	0.06%
对照品 4	10kp	0.04%	*	*	*	*
试验品 5	15kp	0.03%	14kp	0.04%	12kp	0.05%
对照品 5	8kp	0.04%	*	*	*	*
试验品 6	14kp	0.02%	13kp	0.03%	11kp	0.04%
对照品 6	9kp	0.03%	*	*	*	*

[0120] *表示不能压成片

[0121] 从上述试验结果可以看出，在其他条件相同的情况下，采用高于80000片/小时的压片速度时，含普通微晶纤维素的片剂不能成片，因为片剂已破裂。

[0122] 已经根据上述优选实施例对本发明作出了描述。应当理解的是前面的描述和实施例仅仅为了举例说明本发明。在不偏离本发明的精神和范围的前提下，本领域技术人员可以设计出本发明的多种替换方案和改进方案，其均应被理解为在本发明的保护范围之内。