



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02809302. X

[43] 公开日 2004年6月23日

[11] 公开号 CN 1507346A

[22] 申请日 2002.5.2 [21] 申请号 02809302. X

[30] 优先权

[32] 2001.5.2 [33] GB [31] 0110846.3

[86] 国际申请 PCT/GB2002/002043 2002.5.2

[87] 国际公布 WO2002/087550 英 2002.11.7

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.3

[71] 申请人 福格斯药物有限公司

地址 英国肯特

[72] 发明人 马丁·D·哈利特

琳达·A·里夫斯 马歇尔·怀特曼

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 林晓红

权利要求书2页 说明书12页 附图2页

[54] 发明名称 具有彩色图案的片剂及其制备

[57] 摘要

本发明涉及一种包含至少部分用外层包衣的片芯的片剂，所述外层是通过静电沉积粉末，然后将沉积的粉末熔化形成膜而得到的，其特征在于将用所述外层包衣的片剂的表面成型以提供较高区域和较低区域，该外层在所述较低区域具有不同于所述较高区域中的外层的颜色。

1. 一种包含至少部分用外层包衣的片芯的片剂，所述外层是通过静电沉积粉末，然后将沉积的粉末熔化形成膜而得到的，其特征在于将用所述外层包衣的片剂的表面成型以提供较高区域和较低区域，该外层在所述较低区域具有不同于所述较高区域中的外层的颜色。

2. 如权利要求 1 所述的片剂，其为药物单元剂型的形式。

3. 如权利要求 1 或权利要求 2 所述的片剂，其中较高和较低区域之间的深度为至少 0.4 mm。

4. 如前述任一权利要求所述的片剂，其中较高和较低区域之间的边界是垂直或基本上垂直的。

5. 如前述任一权利要求所述的片剂，其中该成型表面形成图案、字母、数字、单词、标识或它们的任意组合。

6. 一种给片剂表面包衣以在其上创建彩色图案的方法，其中将片剂表面成型以提供较高区域和较低区域，所述方法包括将两种不同颜色的颗粒静电沉积至该表面，使一种颜色的颗粒的电荷水平和/或粒径与另一颜色的颗粒不同，由此使带较高电荷的颗粒或较大粒径的颗粒优先沉积为较低区域上的外层，并将沉积的颗粒熔化以形成在较低区域和较高区域具有不同颜色的层。

7. 如权利要求 6 所述的方法，其为药物单元剂型的形式。

8. 如权利要求 6 或权利要求 7 所述的方法，其中较高和较低区域之间的深度为至少 0.4 mm。

9. 如权利要求 6~8 之任一项所述的方法，其中较高和较低区域之间的边界是垂直或基本上垂直的。

10. 如权利要求 6~9 之任一项所述的方法，其中该成型表面形成图案、字母、数字、单词、标识或它们的任意组合。

11. 如权利要求 6~10 之任一项所述的方法，其中一种颜色的颗

粒的平均粒径与另一颜色的颗粒的平均粒径的差为至少 $6\ \mu\text{m}$ 。

12. 如权利要求 11 所述的方法，其中一种颜色的颗粒的平均粒径与另一颜色的颗粒的平均粒径的差为至少 $12\ \mu\text{m}$ 。

13. 如权利要求 6~10 之任一项所述的方法，其中一种颜色的颗粒与另一颜色的颗粒的电荷差为至少 15 微库仑/克。

14. 如权利要求 13 所述的方法，其中一种颜色的颗粒与另一颜色的颗粒的电荷差为至少 25 微库仑/克。

15. 如权利要求 6~14 之任一项所述的方法，其中在静电沉积过程中的显影电场具有 AC 组分。

16. 如权利要求 15 所述的方法，显影电场的范围为 $1\sim 7\ \text{kV}$ ，而频率范围为 $500\sim 4000\ \text{Hz}$ 。

具有彩色图案的片剂及其制备

本发明涉及片剂，并且特别地涉及通过颜色或彩色图案对它们进行鉴别。更具体地说，本发明涉及通过电沉积以在片剂表面上产生可视图案而对片剂表面施以颜色的方法。

将粉末物质静电施于基底是已知的。已在电子摄影术和电谱法领域开发出方法，并在诸如以下的文献中描述了适宜方法的实例：*Electrophotography and Development Physics, Revised Second Edition*, L. B. Schein 著, Laplacian Press, Morgan Hill, California 出版。已知将粉末物质静电施于固体剂型，并在诸如以下的文献中公开了该技术：WO 01/43727、WO 92/14451、WO 96/35413、WO 96/35516 和 PCT/GB01/00425。

该技术一般包括在彩色颗粒和片剂或与片剂接触的电极之间建立电荷差，使该颗粒被吸引到片剂表面。这可以如下实现：将正电荷施加于彩色颗粒，然后将其电磁吸引到固定在接地或带负电的电极上的片剂表面。通过后续加热或熔化处理而将颗粒固定在片剂表面。

不同颜色的颗粒可以同时电沉积在片剂表面上以建立间色，而通过使用不同的颜色混合物可以建立大量的间色。现已发现通过在片剂表面创建凹槽和/或凹口的图案，可以建立有差别的彩色图案，这是带较高电荷或粒径较大的彩色颗粒优先在这种凹槽和凹口的基底上沉积成外层的结果。

根据本发明的一个方面，提供了一种包含至少部分用外层包衣的片芯的片剂，所述外层是通过静电沉积粉末，然后将沉积的粉末熔化形成膜而得到的，其特征在于将用所述外层包衣的片剂的表面成型以提供较高区域和较低区域，该外层在所述较低区域具有不同于所述较

高区域中的外层的颜色。

根据本发明的另一方面，提供了一种给片剂表面包衣以在其上创建彩色图案的方法，其中将该片剂的表面成型以提供较高区域和较低区域，所述方法包括将两种不同颜色的颗粒静电沉积至该表面，使一种颜色的颗粒的电荷水平和/或粒径与另一颜色的颗粒不同，由此使带较高电荷的颗粒或较大粒径的颗粒优先沉积为较低区域上的外层，并将沉积的颗粒熔化以形成在较低区域和较高区域具有不同颜色的层。

本发明提供了一种简单有效的方法，通过该方法可以将彩色图案施于片剂。片剂可以是用于任何目的的，例如糖果、药物。优选的片剂为药物单元剂型。颜色排列可以是图案、字母、数字、单词、标识或它们的任意组合的形式。

通过将片剂表面成型导致存在较高区域和较低区域而实现颜色分离。这方便地通过使用适宜的模具在片剂表面提供凹槽和/或凹口而实现。但是，可以将片芯压花、雕刻等，以提供成型表面。较高和较低区域之间的深度越大，则越容易实现颜色分离。优选地，较高和较低区域之间的深度为至少 0.4 mm。似乎不存在对较低区域的颜色分离程度的依赖性。例如，可能通过创建目标符号的形状的凹口或者通过创建目标符号的形状的凸脊而在片剂上提供不同颜色的符号。

优选地，较高和较低区域之间的边界是垂直或基本上垂直的，因为这将在两种颜色之间提供明显的反差。当较高和较低区域之间的边界为小梯度形式时，观察到较小的反差。

为了实现两种粉末的分离，粉末可以在它们的静电荷和/或它们的粒径方面有差别。可以通过使用具有不同成分配方的粉末而获得不同的静电荷。可以在制备过程中例如通过研磨、过筛等而容易地实现粒径差别。为了便于颜色分离，静电荷或粒径的差别应该是大的。当使用不同粒径实现分离时，宜于使用具有窄粒径分布的粉末以避免粒

径分布之间的重叠。

可以将粉末混合并通过静电沉积而同时将其施于片剂表面。适宜的施用技术公开在上述专利中。使用由电子照相工业改造的常规双组分传送设备将片剂方便地包衣，这种包衣方法公开在 WO 01/43727 中。颜色分离需要显影电场的 AC 组分。已发现范围为 1~7 kV 的显影电场和范围为 500~4000 Hz 的频率提供良好的颜色分离。

尽管最佳的颜色分离在具有凹槽或凹口的平面表面的片剂上实现，但当片剂表面明显弯曲时其也是有效的。当片剂的平均表面为相对曲率小至 1 cm 的球形时，可以实现颜色分离。

静电施于基底用的粉末物质应该具有某些性质。例如，粉末物质的电性质应该使粉末物质适于静电施用，而粉末物质的其它性质应该使该物质可以在静电施用发生后即固定在基底上。

WO 96/35413 描述了一种特别适于静电施用于不良传导(非金属)基底如药物片剂的粉末物质。由于可能难以找到能够给该物质提供所有期望性质，给该粉末物质提供所有期望性质的单一组分，因而该粉末物质包含许多不同的组分，它们在一起能够提供具有所有或者至少是尽可能多的期望性质，将这些组分一起加工以形成“复合粒子”。例如，该粉末物质可以包含复合粒子，所述复合粒子包含可以熔化而在基底表面形成连续膜的一种组分，和具有期望电性质的另一种组分。

但是，上述粉末物质的可能的缺点是它们不容易适应配方的改变。粉末物质的配方可以因多种不同原因而改变。例如，如果该物质是彩色物质，则可能有着色剂的改变，或者如果该物质是活性物质，例如生理活性物质，则可能有活性物质类型的改变，或者活性物质浓度的改变。由于粉末物质的所有组分被紧密混合，因此组分的任何改变都将改变物质的电性质，从而改变它在静电施用中的性能。无论何时配方有改变时，为了获得最佳性能，可能需要调整组分含量以使该

物质适于静电施用，或者甚至可能使用不同的组分。

PCT/GB01/00425 公开了一种将粉末物质静电施于基底的方法，其中至少某些物质颗粒包含一个片芯和包绕此片芯的外壳，该片芯和外壳具有不同的物理和/或化学性质。

当该粉末物质的颗粒包含一个片芯和包绕此片芯的外壳时，可能放置有可能被改变的那些组分，例如片芯中的着色剂，并提供适于和各种片芯组合物一起使用的更为通用的外壳组合物，从而可以在基本上不影响粉末物质的总体适宜性的情况下改变片芯中的组分；因此，外壳确保片芯组成的改变不影响该物质在静电施用中的性能。因此，可以在使其它组分的量的改变最小化的情况下改变粉末物质中的一种组分。

一般地，粉末物质包含可熔组分，且该组分可以存在于外壳或片芯中，或者在外壳和片芯中均存在。有利地，可熔组分可以被处理形成连续的薄膜包衣。适宜组分的实例如下：聚丙烯酸酯，例如聚甲基丙烯酸酯；聚酯；聚氨酯；聚酰胺，例如尼龙；聚脲；聚砜；聚醚；聚苯乙烯；聚乙烯吡咯烷酮；可生物降解的聚合物，例如聚己酸内酯，聚酞，聚交酯，聚乙醇酸交酯，聚羟基丁酸酯和聚羟基戊酸酯；多糖，例如乳糖醇，山梨醇，木糖醇，半乳糖醇和麦芽糖醇；糖，例如蔗糖，右旋糖，果糖，木糖和半乳糖；疏水蜡和油，例如植物油和氢化植物油(饱和与不饱和脂肪酸)，例如氢化蓖麻油，巴西棕榈蜡，和蜂蜡；亲水蜡；聚烯烃和聚环氧烷；聚乙二醇。显然，可能存在其它适宜的物质，而上述仅仅作为实例给出。可能存在一种或多种可熔物质。优选的可熔物质一般用作粉末中其它组分的粘合剂。

通常该粉末物质应该含有至少 30 wt%，通常至少 35 wt%，有利地为至少 80 wt%的可熔物质，例如可熔物质可以占该粉末重量的达 95%，例如达 85%。如果存在，蜡的通常存在量不超过粉末物质重量的 6%，尤其是不超过 3%，特别是为至少 1%，例如 1~6%，特别是

1~3%。

在上述物质中，应该特别提及聚合物粘合剂(也称为树脂)。实例包括聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(methylcellulose acetate succinate)和甲基丙烯酸聚合物，例如胺基-甲基丙烯酸酯共聚物，例如以名称 Eudragit 销售的那些。

通常，树脂与蜡一起作为任选的其它可熔组分存在于片芯中；例如，当熔化通过接触系统，例如使用热辊发生时，或者当期望在熔化的膜中提供光滑外观时，蜡的存在可能是有用的。可熔组分可以包含在处理期间固化的聚合物，所述处理例如用 γ 、紫外或无线电频段照射。例如，片芯可以包含热固性物质，所述物质在室温下为液体，而在施于基底之后硬化。

优选地，该粉末物质包含具有电荷控制功能的物质。如在上述的 Eudragit 树脂的情况下，可以将该官能团引入聚合物结构中，和/或可以由单独的电荷控制添加剂提供更快的充电速率。具有电荷控制功能的物质可以存在于外壳或片芯中，或者在外壳和片芯中均存在。适宜的电荷控制剂的实例如下：金属水杨酸盐，例如水杨酸锌、水杨酸镁和水杨酸钙；季铵盐；苯扎氯铵；氯化苄乙氧铵；三甲基十四烷基溴化铵(溴棕三甲铵)；和环糊精以及它们的加合物。可以使用一种或多种电荷控制剂。例如，电荷控制剂的存在量可以达该粉末物质的总重的 10 wt%，特别是至少 1 wt%，例如 1~2 wt%。

该粉末物质还可以包含助流剂。该助流剂减少物质颗粒之间的粘着和/或其它力，以改善粉末的流动性。例如，适宜的助流剂(也称为“表面添加剂”)如下：胶态硅石；金属氧化物，例如火成(fumed)二氧化钛、氧化锌或氧化铝；金属硬脂酸盐，例如硬脂酸锌、硬脂酸镁或硬脂酸钙；滑石；官能性或非官能性蜡，和聚合物珠，例如聚甲基丙烯酸甲酯珠、氟代聚合物珠等。这些物质还可以提高摩擦带电。应

该特别提及助流剂的混合物，例如二氧化硅和二氧化钛。例如，该粉末物质可以含有 0~3 wt%，有利地含有至少 0.1 wt%，例如 0.2~2.5 wt%的表面添加剂助流剂。

用于本发明的粉末物质包含着色剂和/或遮光剂。当该粉末包含片芯和外壳时，这些组分优选存在于片芯中。适宜的着色剂和遮光剂的实例如下：金属氧化物，例如二氧化钛、氧化铁；铝色淀，例如靛蓝胭脂红、晚霞黄和酒石黄；批准的食用色素；天然色素。如果需要，可以使用这些物质的混合物。遮光剂优选不超过该粉末物质重量的 50%，特别是不超过 40%，更特别是不超过 30%，例如不超过 10%，其用量例如，可以为粉末重量的至少 5%。二氧化钛是一种特别有用的遮光剂，提供白颜色并具有良好的盖底和着色力。例如，与遮光剂一起存在的着色剂可以为，例如该粉末重量的 10%，优选为 1~5%。如果不存在遮光剂，则着色剂可以为例如该粉末重量的 1~15wt%，例如 2~15%，特别是 2~10%。为了获得最佳色彩，在某些情况下可能需要达 40 wt%的量的着色剂，例如，如果使用无机色素，如氧化铁的话。但是，该粉末物质一般含有总重为 0~25 wt%的着色剂和/或遮光剂。

该粉末物质还可以包含分散剂，例如卵磷脂。分散剂优选与着色剂/遮光剂一起存在(也就是优选存在于片芯中)，用于改善着色剂和遮光剂的分散，尤其在使用二氧化钛时更是如此。分散组分优选是表面活性剂，它可以是阴离子型、阳离子型或非离子型，但也可以是通常不称为“表面活性剂”但具有类似作用的另一种化合物。分散组分可以是助溶剂。例如，分散组分可以是一种或多种月桂基硫酸钠、多库酯(docusate)钠、吐温(山梨聚糖脂肪酸酯)、泊洛沙姆和十六醇十八醇混合物。优选地，该粉末物质包含该粉末重量的至少 0.5%，例如至少 1%，例如 2~5%的分散组分。最常见的是约 10 wt%的着色剂和遮光剂含量。

如果需要，该粉末物质还可以包含增塑剂，以提供适宜的流变学性质。增塑剂可以存在于片芯和/或外壳中，但通常，如果存在，增塑剂与树脂一起用于片芯以提供适宜的流变学性质，例如用于通过在熔体挤出机中的挤出而制备片芯。适宜的增塑剂的实例包括聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、柠檬酸乙酰三丁酯、柠檬酸乙酰三乙酯、柠檬酸三丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二甲酯、癸二酸二丁酯和单硬脂酸甘油酯。

例如，与树脂一起使用的增塑剂的量可以为树脂和增塑剂总重量的 50%，所述的量取决于所用的特定的增塑剂。该粉末可以含有达 50 wt% 的增塑剂。

粉末包衣物质还可以包含一种或多种矫味剂，例如天冬甜素、丁磺氨 K、糖精(cyclamate)、糖精(saccharin)、糖和糖醇或调味剂。优选地，存在不超过粉末物质重量的 5%，更优选不超过 1% 的调味剂，但更大或更小的量也可能是适宜的，这取决于所用的特定的调味剂。

如果期望，该粉末物质还可以包含填充剂或稀释剂。适宜的填充剂和稀释剂必须是惰性且低价的物质，它们一般对粉末的颜色或其它性质几乎没有影响。实例如下：褐藻酸、膨润土、碳酸钙、高岭土、滑石、硅酸镁铝和碳酸镁。

该粉末物质的粒径对该物质在静电施用中的行为具有重要影响。虽然认为具有小粒径的物质存在缺点，如由于物质的粘着性而更难以生产和处理，但这种物质具有对于静电施用而言的特别的优点，而这些优点可以抵消其缺点并显示优点。例如，与惯性力相比，由小颗粒提供的高表面质量比增加颗粒上的静电力。增加颗粒上的力具有增加导致其与基底发生接触的力的优点，而惯性力的降低减少将颗粒加速所需的力并减小颗粒到达基底并从基底反弹回来的可能性。但是，当包衣材物质包含高比例的特定成分，如高比例的活性物质时，可能不能获得非常小的粒径。

优选地,至少 50 vol%的物质颗粒的粒径不超过 100 μm 。有利地,至少 50 vol%的物质颗粒的粒径范围为 5 μm ~40 μm 。更有利地,至少 50 vol%的物质颗粒的粒径范围为 5~25 μm 。

具有狭窄范围的粒径的粉末是特别优选的。例如,可以以 Geometric Standard Deviation (“GSD”)比 d_{90}/d_{50} 或 d_{50}/d_{10} 给出粒径分布,其中 d_{90} 指 90 vol%的颗粒在此数字以下(而 10%在此数字以上)的粒径, d_{10} 代表 10 vol%的颗粒在此数字以下(而 90%在此数字以上)的粒径,而 d_{50} 代表平均粒径。有利地,平均值(d_{50})的范围为 5~40 μm ,例如 5~25 μm 。优选 d_{90}/d_{50} 不超过 1.5,特别是不超过 1.35,更特别不超过 1.32,例如范围为 1.2~1.5,特别是 1.25~1.35,更特别为 1.27~1.32,例如可以通过 Coulter Counter 测定粒径。因此,例如,该粉末可以是 $d_{50} = 10 \mu\text{m}$, $d_{90} = 13 \mu\text{m}$, $d_{10} = 7 \mu\text{m}$,以使 $d_{90}/d_{50} = 1.3$,而 $d_{50}/d_{10} = 1.4$ 。

虽然已使用平均粒径为 6 μm 和 12 μm 的颗粒实现了颜色分离,但是用更大的差别,例如使用平均粒径为 6 μm 和 18 μm 的粉末更容易实现颜色分离。

如果要使用颗粒间的电荷差实现颜色分离,则优选差别为至少 15 微库仑/克,更优选 25 微库仑/克。

该粉末物质可熔,因此它可以被处理形成连续的薄膜包衣。

重要的是,粉末可以在没有粉末中的任何活性物质的降解和没有片芯的降解的情况下熔化或处理。对于某些物质,处理步骤可能涉及达 250 $^{\circ}\text{C}$ 和更高的温度。但是,优选该粉末物质在小于 100 lb/平方英寸的压力下可熔,优选在大气压下,在低于 200 $^{\circ}\text{C}$,最常见低于 150 $^{\circ}\text{C}$,通常至少 80 $^{\circ}\text{C}$,例如 100~140 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下可熔。

可以通过多种不同的熔化方法中的任一中进行粉末物质的熔化。优选通过改变粉末的温度,例如通过使用电磁辐射如红外辐射或紫外辐射进行辐射熔化,或者通过传导或感应,或者通过快速熔化而将粉

末物质熔化。可以通过向粉末物质施加压力，例如通过冷压熔化或热辊熔化而减少所需的热量。

优选地，该粉末物质的玻璃化转变温度(Tg)的范围为 40°C~120°C。有利地，该物质的 Tg 的范围为 50°C~100°C。优选的最小 Tg 为 55°C，优选的最大 Tg 为 70°C。因此，更为有利地，该物质的 Tg 范围为 55°C~70°C。一般地，应该将该粉末物质加热至高于其软化点的温度，然后使其冷却至低于其 Tg 的温度。

通过以下的实施例将例示本发明，其中除非另外指出，所有的份和百分比均以重量计。

在实施例中将参考附图，其中：

图 1 代表片芯的平面图，

图 2 代表沿图 1 中的 AA 线的截面图，

图 3~5 代表包衣片的平面图，分别显示由实施例 5~7 实现的颜色分离。

实施例 1

直径为 10 mm 的片剂在半径为 10 mm 的任一侧上具有凸起的球形表面。在这些表面中的一个表面中，由截面为约 1 平方毫米的互相垂直的凹槽形成简单的图案。用基本上与片剂的上表面垂直的平行侧切割凹槽，其中凹槽基的总面积不超过相应的片剂表面积的 5%。然后使整个表面接受携带 40 微库仑/克电荷的蓝色颗粒和携带 15 微库仑/克电荷的红色颗粒的混合物的电沉积。所用的电沉积技术是在上述的我们的欧洲专利公开 0 824 344 (WO 96/35413)和 0 869 847 (WO 96/35516)中所述的电沉积技术。在熔化颗粒之后，裸露的片剂表面呈现暗红色，而凹槽明显地识别为蓝色。凹槽基的蓝色清楚地表明蓝色颗粒被优先吸引到这些区域。上表面的暗红色表明红色颗粒集中在这些区域，虽然不是没有来自蓝色的某些影响。

实施例 2

重复实施例 1，但使用带电 25 微库仑/克的黄色颗粒代替红色颗粒。结果类似，凹槽基明显为蓝色，但在此例中的上表面呈灰色，这是在这些区域中黄色和蓝色颗粒的更为均衡的混合物的结果。其原因是施加于黄色和蓝色颗粒的电荷差(15 微库仑/克)比施加于红色和蓝色颗粒的电荷差(25 微库仑/克)小。

实施例 3 和 4

使用由多个单独的凹口，而不是单独的凹槽形成的片剂重复上述实施例 1 和 2 所述的过程。结果基本上类似，在每种情况下蓝色集中在每个凹口基，而片剂的上表面分别为均匀的暗红色或灰色。

实施例 5~8

从以下粉末配方制备片芯：

磷酸氢钙(无水)	95%
羟基乙酸淀粉钠	4%
硬脂酸镁	1%

使用带图案的平冲头冲压粉末形成片剂，其直径为 10 mm，厚度为 4.0 mm，硬度为 10~15 kPa。所得的片剂具有三种不同形状和四种不同深度的凹痕，如图 1 和 2 所示。所述形状是直径为 0.5 mm 的圆形(2)和边为 1.8 mm 的正方形以及边为 0.5 mm 的正方形(6)，该正方形具有圆的角(图 1)。凹痕的深度为 0.1、0.2、0.4 和 0.6 mm，如图 2 的截面所示。这些片芯用于实施例 5~8。

实施例 5

制备以下粉末配方：

平均粒径(D50)为 6 μm 的黄色粉末

Eudragit E100	85%
TiO ₂	10%
核黄素	5% (黄色)

平均粒径(D50)为 12 μm 的蓝色粉末

Eudragit E100	85%
TiO ₂	10%
靛蓝胭脂红色淀	5% (蓝色)

以 5 wt%的量将每种粉末加入平均粒径为 27 μm 的铁酸锶载体 FCX6468 (Kynar)中。使用如 WO 01/43727 中所公开的专利电子照相双组分磁刷显影系统将所得的粉末施于片剂。包衣条件：磁速度 1500 rpm, 1.4 mm 套筒到片剂表面间隙。将刷切边调节至 0.6 mm 以得到约 1.2 mm 的刷厚度。

使片剂以 25 mm/s 经过显影系统四次。使用偏移量为 400 V 的 4000 V 的 1 kHz 方波显影电场使两种粉末分布(无载体)成为：0.4 和 0.6 mm 深的凹痕呈蓝色，而其它凹痕和片剂表面呈绿色。片剂的垂直壁也呈蓝色。图 3 代表片剂的着色，阴影区域代表蓝色，而非阴影区域代表绿色。此实施例证明粒径的差别导致颜色分离。

实施例 6

制备以下粉末配方：

平均粒径(D50)为 18 μm 的红色粉末

Eudragit E100	85%
TiO ₂	10%
丽春红 4 R 色淀	5% (红色)

将来自实施例 5 的红色粉末和黄色粉末与铁酸锶载体混合，并在与实施例 5 相同的条件下将其施于片芯。

在本例中，粉末的分布成为：0.2、0.4 和 0.6 mm 凹痕，片剂的边呈红色，而片剂表面呈黄色。图 4 代表片剂的着色，阴影区域代表

红色，而非阴影区域代表黄色。

该实施例证明如果粉末之间的粒径差别大的话，可以实现改善的颜色分离。

实施例 7

在类似的条件下施以与实施例 6 相同的粉末配方，但显影电场频率为 1250 Hz。在这些条件下，用 0.6 mm 凹痕的颜色分离最可辨别。图 5 代表片剂的着色，阴影区域代表红色，而非阴影区域代表黄色。

实施例 8

在此实施例中，将具有导致不同电荷的十分不同的配方和相同粒径分布的两种粉末混合。每种粉末的 D50 为 12 μm 。将每种组分以 5% (质量) 的量加入铁酸锶载体 FCX 6367 (Knyar, 48 μm) 中。

蓝色粉末

Eudragit E100	85%
TiO ₂	10%
靛蓝胭脂红色淀	5% (蓝色)

红色粉末

PVP-VA S630	63.5%
PEG 3000	4%
E 100	20%
TiO ₂	10%
丽春红 4 R 色淀	2.5% (红色)

当如实施例 5 施于片剂，但使用偏移量为 400 V 的 3000 V 的 1 kHz 方波显影电场时，发现蓝色集中在 0.6 mm 深的凹痕中。片剂的表面为紫色，表明是两种粉末的混合物。

该实施例证明可以用相同粒径分布和不同电荷的粉末实现颜色分离。

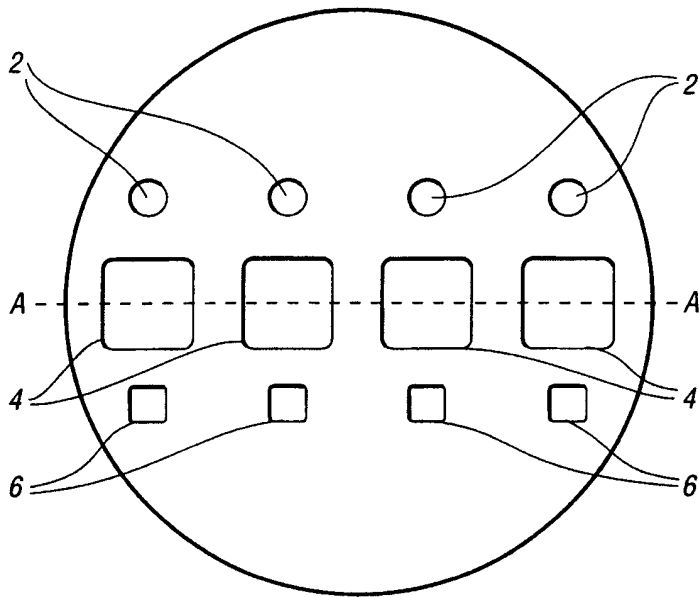


图 1

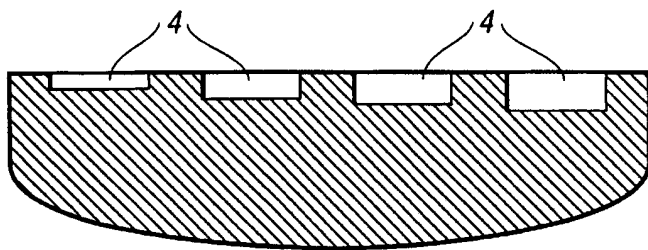


图 2

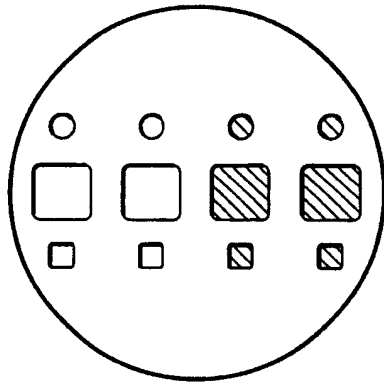


图 3

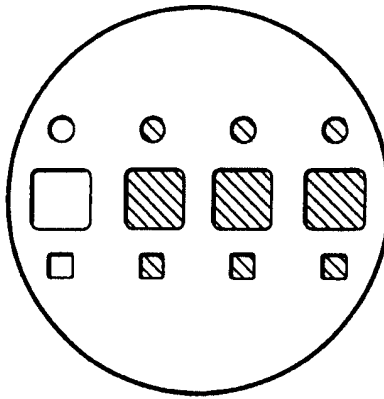


图 4

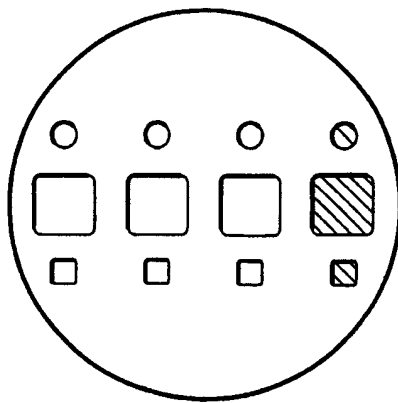


图 5