



美国 **KERRY** 集团+中国药科大学合作研究成果

新型复配直接压片新辅料

LubriTose AN,SD,MCC 的对比研究

柯学

中国药科大学药剂教研室

南京市,江苏省,中国

2011.8

目录

一、简介

二、材料

三、仪器

四、方法和结果

(一) LubriTose SD 的粉体学性质

1 外观形态

2 粒径和粒径分布

3 吸湿性

4 流动性

4.1 休止角

4.2 松密度、敲实密度、卡氏指数

4.3 流速

4.4 川北方程

5 可压性

5.1 在不同压力条件下的抗张强度

5.2 可压性机制研究-屈服压力

5.3 可压性机制研究-弹性变形率

6 稀释潜能

(二) LubriTose SD 的功能性研究

1 对 API 流动性的改善

2 对 API 可压性的改善

3 润滑能力

4 对吸湿性药物稳定性的影响

5 对小剂量药物含量均匀度的影响

6 对难溶性药物溶出度的影响

五、结论

一、简介

LubriTose AN/SD/MCC是美国Kerry公司最新研究的一种新型预混辅料，是将常用的乳糖(或微晶纤维素)与单硬脂酸甘油酯复配，这类复配辅料流动性好，可以用于高速直接压片，避免因润滑剂硬脂酸镁带来的混合操作以及因此引起的扬尘现象。

本实验对LubriTose AN/SD/MCC进行系统考察，考察其粉体学性质和在粉末直接压片中的作用和特点，并对三者进行对比和探讨。

二、材料

LubriTose AN/SD/MCC (Kerry),布洛芬, 维生素 C, 黄芩素, 盐酸二甲双胍, 阿司匹林; 甲灭酸; 吡洛昔康; 辛伐他汀; 氯雷他定; 微晶纤维素; 硬脂酸镁 无水乳糖 (Kerry 公司, Anhydrous lactose DT); 单水乳糖 (Meggler 公司, FlowLac 100); 葛根素 (南京中山制药厂提供); 灯盏花素 (南京中山制药厂提供); 麦冬提取物 (中国药科大学中药复方教研室提供)

三、仪器

硬度仪; 脆碎度仪; 溶出度仪; 高效液相; 天平; 扫描电镜; 马尔文激光粒度测定仪; BT-1000 粉体综合特性测定仪 (丹东百特,China); 旋转式压片机 (Rimek Minipress, Karnawati Engineering Ltd.); 旋转式压片机 (Fette 2901 rotary tablet machine, 南京菲特); 单冲压片机 (中国)

四、方法和结果

(一) 粉体学性质

1 外观形态

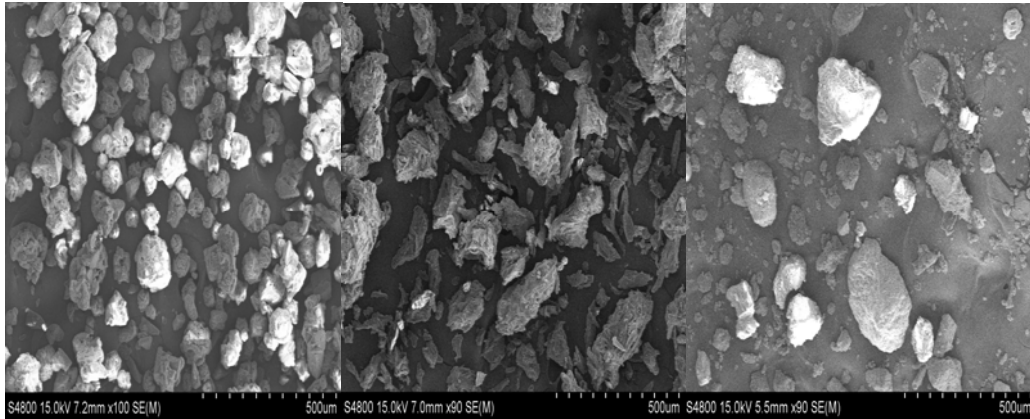


图 1 LubriTose SD/MCC/AN 的扫描电镜图

电镜图显示 LubriTose SD 是粒径比较均匀的球形，平均粒径小于 150um。LubriTose AN 主要是块状结构，平均粒径小于 200um。而 LubriTose MCC 有纤维状，也有块状，平均粒径小于 250um。

2 粒径和粒径分布

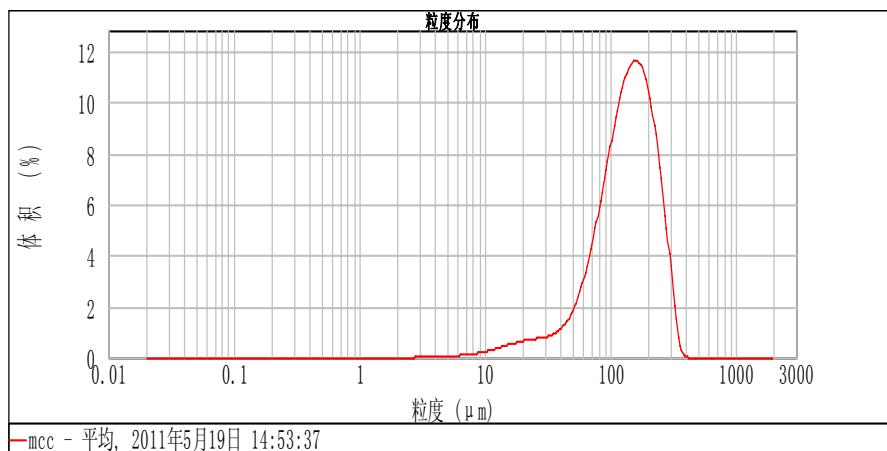
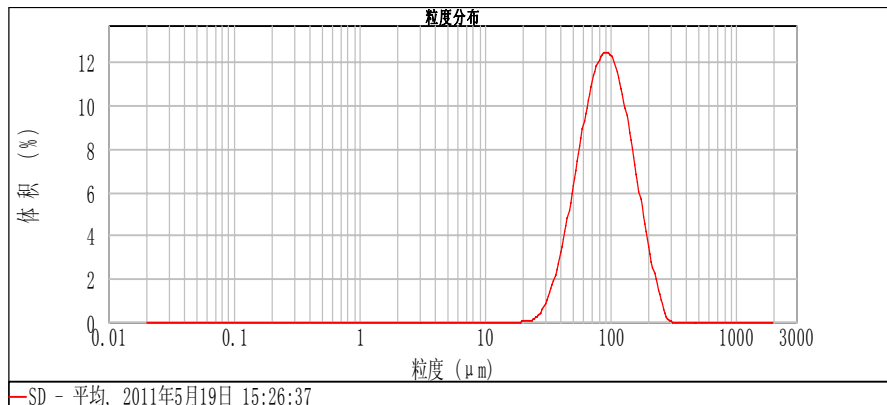
采用马尔文激光粒度测定仪测定粒径，结果见图2。结果LubriTose SD的平均粒径为100um，粒径比较均匀；LubriTose AN的平均粒径为125um；LubriTose MCC的平均粒径为144um。

进一步考察了 LubriTose AN/SD/MCC 的均匀度。均匀度主要反映粉体粒径的均匀程度。方法是：将一系列筛按粒径从大到小的次序叠放在一起，取一定重量的粉体，置最上部筛中，振摇 5min，分别测定各筛上粉体的重量，考察粒度分布。粒度分布越均匀，压片时片重差异越小，这对小剂量药物尤为重要。实验测定的结果见表 1。

其中，LubriTose SD的粒径最小，且分布非常均匀，主要集中在60-125 μm ；LubriTose AN和MCC粒度较LubriTose SD为大，分布也不如LubriTose SD那么均匀，其粒径主要在230 μm 以下。

表1 LubriTose 系列辅料粒度分布结果

| 筛目 | | 粒径 | 重量比例 (%) | | |
|-----------|----------|-----------------|--------------|--------------|---------------|
| | | | LubriTose SD | LubriTose AN | LubriTose MCC |
| 100目以下 | 100-120目 | 150-125 μ m | 8.66 | 16.54 | 17.08 |
| | 120-250目 | 125-60 μ m | 79.69 | | |
| | 250目以下 | <60 μ m | 10.18 | | |
| 80-100目之间 | | 180-150 μ m | | 21.31 | 30.65 |
| 65-80目之间 | | 230-180 μ m | 1.48 | 58.57 | 50.94 |
| 50-65目之间 | | 300-230 μ m | 0.00 | 1.56 | 0.65 |
| 50目以上 | | >300 μ m | 0.00 | 2.10 | 0.69 |



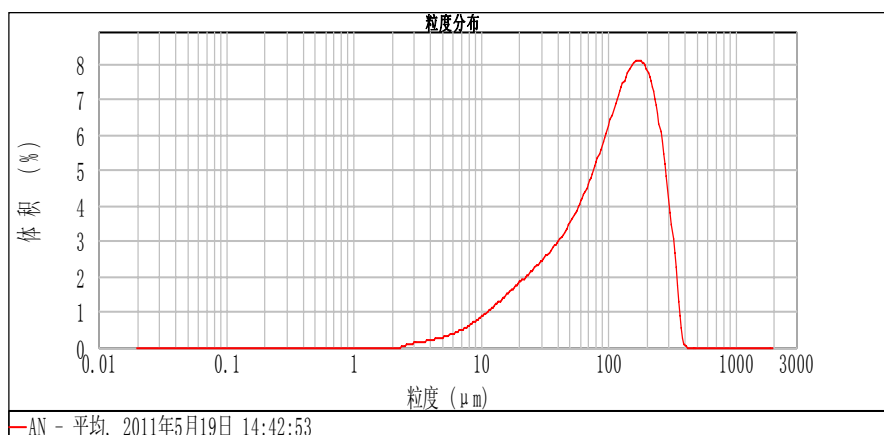


图 2 LubriTose SD / MCC / AN 的粒度测定结果

3 吸湿性

LubriTose AN/SD/MCC 的吸湿情况如图 3 所示，可以看到在相对湿度 60% 以下时，三种预混辅料几乎都不吸湿；当湿度超过 60% 以后，LubriTose SD 几乎不吸湿，LubriTose AN 的吸湿量不超过 2%，LubriTose MCC 的吸湿量不超过 4%。

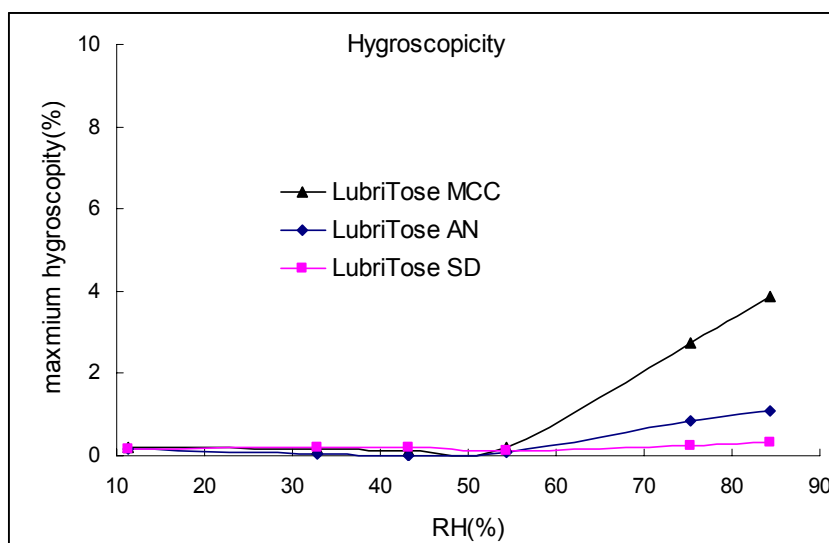


图 3 LubriTose 的吸湿曲线

4 流动性

4.1 休止角

三种预混辅料的休止角见表2。其中LubriTose SD的流动性最好，休止角只有34.0°，其次是LubriTose AN，而LubriTose MCC 的流动性在这三者中是最低

的。通常文献认为休止角小于40°的粉体具有可以接受的流动性，但在实际情况中，休止角小于45°时，粉体的流动性仍然可以接受。

LubriTose SD为形状比较均一的球状，因而流动性最佳；LubriTose AN主要是块状，LubriTose MCC的块状长短径比例要超过LubriTose AN，所以流动性不如LubriTose AN。

表 2 LubriTose 系列辅料的休止角

| | LubriTose SD | LubriTose AN | LubriTose MCC |
|-----|--------------|--------------|---------------|
| 休止角 | 34.0° | 40.7° | 42.3° |

4.2 松密度、敲实密度、卡氏指数

采用 BT-1000 粉体综合特性测定仪（丹东百特），分别测定 LubriTose 系列辅料的松密度及敲实密度，根据公式： $(1 - \text{松密度} / \text{敲实密度}) \times 100\%$ ，计算卡氏指数。结果见表 3。

表 3 LubriTose 系列的卡氏指数

| | LubriTose SD | LubriTose AN | LubriTose MCC |
|--------------------------|--------------|--------------|---------------|
| 松密度 (g/cm ³) | 0.578 | 0.693 | 0.394 |
| 敲实密度(g/cm ³) | 0.687 | 0.838 | 0.466 |
| 卡氏指数 (%) | 15.9 | 17.3 | 15.5 |

卡氏指数反映粉末的可压性和填充性能。卡氏指数大的粉末可压性好，但流动性差；卡氏指数小的粉末填充性和流动性好，但可压性差。一般情况下，当卡氏指数介于15%~25%时，粉末的流动性和可压性均能达到旋转式压片机直接压片的要求。从结果可以看出，三种辅料的卡氏指数都在此区间之内，显示出它们是一种较好的直接压片辅料。

4.3 流速

流出速度是微粒的重要性质之一。一般而言，流速越大，粉粒的流动性也越好。如果粉粒的流出速度太小，则压片时会出现片重差异过大的问题。

测定方法是：取一定重量的粉体，置漏斗中（漏斗的下端已被去除），记录

全部粉体通过漏斗的时间，以重量除以时间，即为流速。结果见表4。

LubriTose SD的流速最大，LubriTose MCC的流速最小。和休止角的测定结果一致。

表4 LubriTose 系列辅料的流速测定结果 (n=3)

| | 总重量(g) | 时间(s) | | | 流速(g/s) |
|---------------|--------|-------|------|------|---------|
| LubriTose SD | 99 | 21.1 | 20.6 | 20.3 | 4.79 |
| LubriTose AN | 97 | 49.7 | 45.9 | 46.4 | 2.05 |
| LubriTose MCC | 96 | 60 | 52.6 | 60.1 | 1.67 |

4.4 川北方程

川北方程(Kawakita equation)探讨的是压力和受压材料体积之间的变化关系，其中的常数可反映粉末的流动性与充填性。

将待测粉体用漏斗匀速、缓慢注入称重的100 ml 量筒中，至松体积为70~100 ml 。将装有粉末的量筒离水平桌面1 cm 高度向桌面自由落下，计录落下的次数n及相应的体积数V_n。以如下的川北方程进行数据处理。

$$\frac{n}{c} = \frac{1}{ab} + \frac{n}{a}$$

$$a = \frac{V_0 - V_{100}}{V_0}$$

$$c = \frac{V_0 - V_n}{V_0}$$

式中C为粉体的相对体积减小分数；n为轻敲次数，即落下的次数；a是轻敲次数为无穷大时相对体积减小分数（最终体积减少数），a越小表明粉体的流动性越好；b 为充填速度常数，b越大则表明粉体充填性越好。

以 n/C 对 n 作图，直线斜率为 1/a，截距为 1/ab，可以据此计算 a 及 b。结果列于表 5 中。LubriTose SD 的流动性参数最小，充填性参数最大，在三种辅料中表现出最佳的流动性。而 LubriTose AN 和 LubriTose MCC 两者的流动性顺序和前面的指标（休止角及流速）反映得有所不同。因此，川北方程的结果仅作参考。

表 5 LubriTose 系列辅料的川北方程参数

| | a (流动性参数) | b (充填性参数) |
|---------------|-----------|-----------|
| LubriTose SD | 0.1527 | 0.5406 |
| LubriTose AN | 0.2041 | 0.2342 |
| LubriTose MCC | 0.1816 | 0.3611 |

从休止角、卡氏指数、流速和川北方程四个角度而言，在 LubriTose 系列中，Lubritose SD 的流动性最佳，其次是 LubriTose AN，最后是 LubriTose MCC。但要注意的是，和相应的物理混合物对比，LubriTose MCC 流动性的改善是最明显的。

5 可压性

5.1 不同压力条件下的抗张强度

抗张强度是粉末可压性和成形性的一种衡量指标。具体的测定方法是：在压片24h后，测定片剂的硬度 (f_c ，单位kg/N) 和尺寸（直径d和厚度h，单位均为cm），利用下式计算抗张强度 (σ_T ，单位MPa)。

$$\sigma_T = \frac{2f_c}{\pi h d}$$

粉末在相同压片力下成片后，抗张强度的大小可以体现粉末的成形性。抗张强度越大，成形性越好。LubriTose系列辅料在不同压力下的抗张强度结果见图4。

从图4可以看出，在三种预混辅料中，LubriTose MCC的可压性最好，其次是LubriTose AN，最后是LubriTose SD。

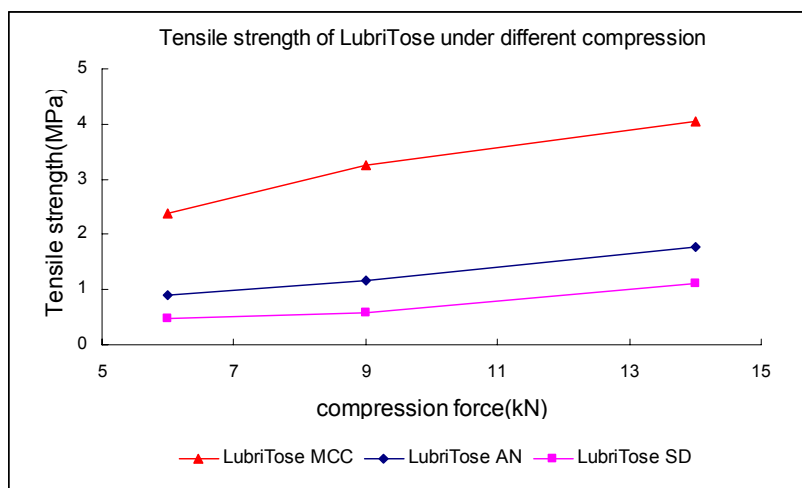


图 4 LubriTose 系列的压力-抗张强度曲线图

5.2 可压性机制研究-屈服压力

物质受压缩一般发生 3 种变形：弹性变形，脆性变形和塑性变形。塑性大的粉体易于压制，而弹性大者易发生弹性复原，造成顶裂、腰裂等压制缺陷。

屈张压力(Yield pressure, P_y)是对粉末压缩特性的反映， P_y 值越小，粉末越倾向于塑性变形。

取 300 mg 的待测粉末，选用直径 9 mm 的平冲，在压片机上分别调节一定的压力进行压片。将所得片剂于密封的容器中放置 24 h，以确保其完成弹性恢复。测量不同压片压力 (P) 下片剂的厚度 (h) 以及最大压片力下的压缩物厚度 (h_0)。通过下述 Heckel 方程计算并作图，由斜率求算 P_y 。结果见图 5。

$$\ln[1 / (1 - h_0 / h)] = (1 / P_y) P + A$$

LubriTose AN/SD/MCC 三者的屈张压力分别是 4.93、5.73 和 3.80。通过与相应的乳糖或微晶纤维素的对比可知，LubriTose AN 和 SD 是脆性形变机制，而 LubriTose MCC 是塑性形变机制。

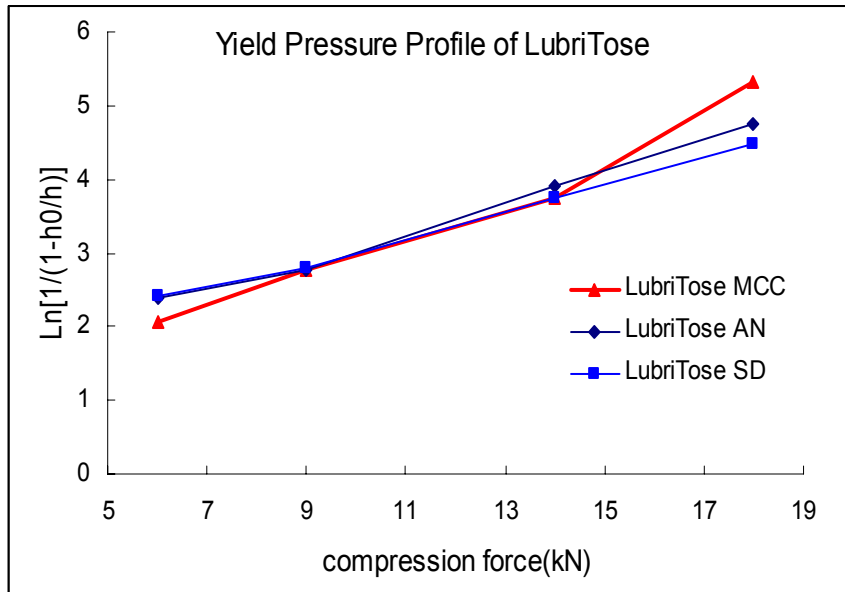


图5 LubriTose 系列辅料的Heckel曲线

5.3 可压性机制研究-弹性变形率

粉末的塑性在片剂成型过程中起重要的作用，但它只能反映一种材料保持一定形状的能力，还不能确切地表明该粉末一定能结合成硬度高的压实体。如铅的塑性很大，但铅粒的压实体在压力解除后确很容易解体。因此还要考察粉末的结合力，可以用弹性复原率（Elastic recovery, ER）来表示。

弹性复原率是指片剂从模孔中移出后，由于内应力的作用而发生的弹性膨胀。如果在压力解除后，片剂产生较大的弹性复原率，就会发生裂片等现象。

具体的试验方法是：将预研究的粉末在某一压力下直接压片，分别测量受压时的片厚 H_0 及片剂解除压力放置 24h 后的片厚 H_t 。代入下式，计算 ER。

$$ER (\%) = ((H_t - H_0) / H_0) \times 100\%$$

以压力为横坐标，ER 为纵坐标作图，对比三种预混辅料的弹性变形情况，结果见图 6。

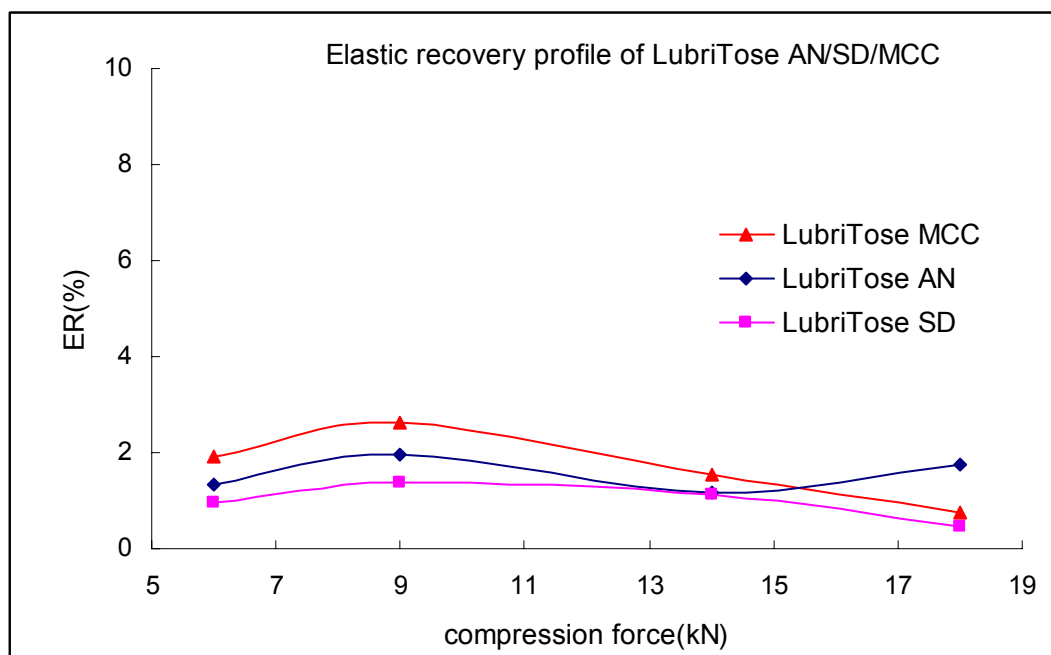


图6 LubriTose系列辅料的弹性变形率与压力之间的关系

从图中可以看出，LubriTose MCC的弹性变形率最大，其次是LubriTose AN，LubriTose SD的弹性变形率最小。

由上述研究结果可知，LubriTose MCC主要发生塑性形变，可压性最好，但压实性略差于LubriTose AN和SD。LubriTose AN和SD主要发生脆性形变，可压性以LubriTose AN优于LubriTose SD，但压实性略差于LubriTose SD。

6 稀释潜能

稀释潜能是指在直接压片过程中所能容纳的药物量。将 LubriTose 系列辅料和各药物混合均匀，在实现可良好压片的前提下，LubriTose MCC 对各种药物，不论是亲水性的，还是疏水性的，都有比较高的承载量；而 LubriTose AN 和 SD 对疏水性药物的承载能力和 LubriTose MCC 是相当的，但对亲水性药物---特别是对水溶性药物----的承载能力有限。我们分析认为，LubriTose AN 和 SD 中的乳糖是水溶性的，可能和水溶性药物之间并不匹配。

(二) LubriTose 系列辅料的功能性研究

1 对 API 流动性的改善

选择了 2 个模型药物，分别是布洛芬和阿司匹林，模型药物和 LubriTose 一

起混合 5 min, 根据前述方法进行流动性参数的测定, 主要包括松密度、敲实密度、卡式指数以及川北方程中的流动性参数和充填性参数。

表 6 API 和 LubriTose 系列辅料的粉体流动性参数

| | | 松密度 | 敲实密度 | 卡式指数 |
|---------|--------------|-------|-------|------|
| 布洛芬 | / | 0.333 | 0.555 | 39.9 |
| 布洛芬 | LubriToseSD | 0.430 | 0.546 | 21.2 |
| 布洛芬 | LubriToseAN | 0.466 | 0.554 | 15.9 |
| 布洛芬 | LubriToseMCC | 0.390 | 0.534 | 27.0 |
| | | | | |
| Aspirin | / | 0.413 | 0.744 | 44.5 |
| Aspirin | LubriToseSD | 0.557 | 0.717 | 22.3 |
| Aspirin | LubriToseAN | 0.641 | 0.810 | 20.9 |
| Aspirin | LubriToseMCC | 0.418 | 0.558 | 25.1 |

分析上述数据表明, 两种 API 和 LubriTose 系列辅料混合后, 卡式指数基本落在 15.0%-25.0%范围内, 说明上述物料均可应用在粉末直压工艺中, LubriTose 系列辅料对改善 API 的流动性有积极的作用。

因为 a、b 值之间没有明显的规律, 我们主要参考卡式指数进行三者之间的对比。结果表明: LubriTose AN 和 SD 对 API 流动性的改善要优于 LubriTose MCC, 这可能是由于 LubriToseAN 和 SD 本身的流动性就优于 LubriTose MCC。而 LubriTose AN 和 SD 之间没有明确的规律。

2 对 API 可压性的改善

对比研究 LubriTose 系列辅料对直压 API 可压性的作用, 选择了两个模型药物, 分别是阿司匹林和布洛芬。结果见图 7 和图 8。

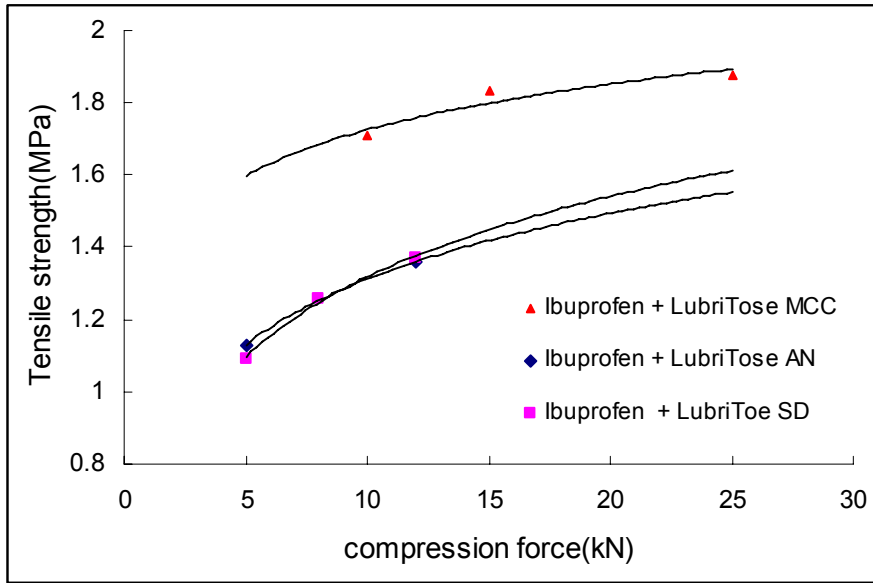


图 7 布洛芬和 LubriTose MCC/AN/SD 的压力-抗张强度关系图(转速 15rpm)

布洛芬的载药量高达 80%，从图中可以看出，LubriTose MCC 组的抗张强度最高，LubriTose AN 组和 LubriTose SD 组基本一致。

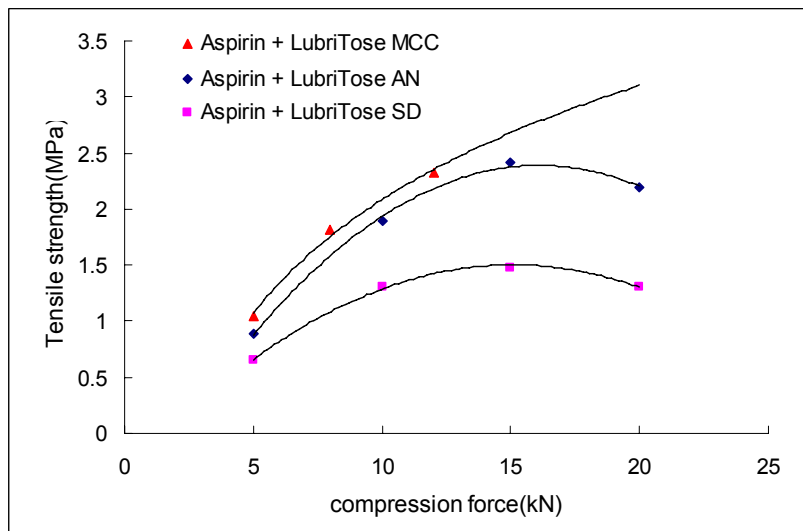


图 8 阿司匹林和 LubriTose AN/SD 的压力-抗张强度关系图(转速 25rpm)

阿司匹林的载药量为 50%，从图中可以看出，LubriTose MCC 组的抗张强度最高，其次是 LubriTose AN，最后是 LubriTose SD 组。

由于 LubriTose MCC 本身的可压性就好于 LubriTose AN 和 SD，因此对 API 可压性的改善效果也是最好的。LubriTose AN 和 SD 对可压性的改善可能和具体的药物性质及载药量有关系，应视具体药物而定。

3 润滑能力

3.1 润滑能力

以布洛芬为模型药物(载药量为 80%),在 Fette 2901 旋转式压片机上压片,考察不同压力、不同转速条件下片剂的出片力,结果见图 9。

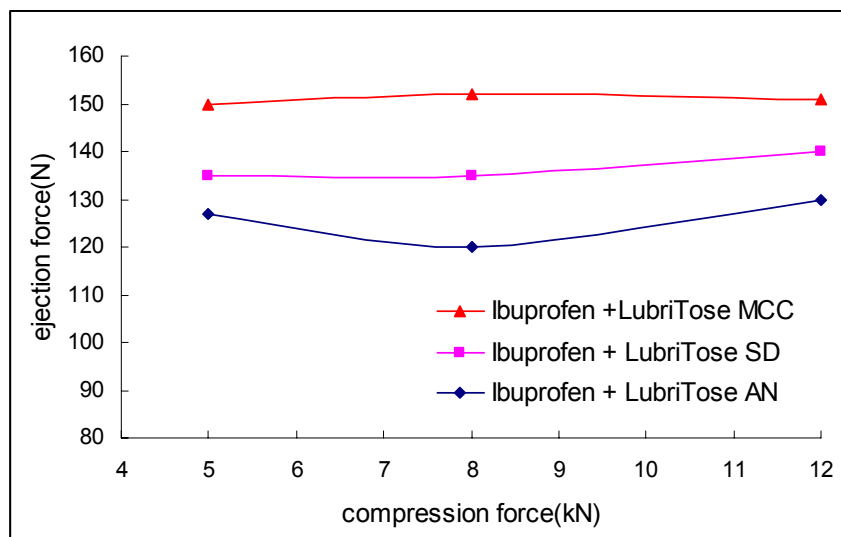


图 9 布洛芬和 LubriTose 混合物在不同压力下压片时的出片力 (50rpm)

由图可以看出,在所考察的压片力和转数条件下,三组的出片力都很小,均低于 200N,说明 LubriTose 系列具有非常好的润滑能力。在三组中,出片力差异不是很大,其中以 LubriTose AN 组为最小。

3.2 润滑敏感性

一般片剂中均使用硬脂酸镁作为润滑剂,但硬脂酸镁会影响塑性变形材料如微晶纤维素的可压性,降低片剂的抗张强度,这是由于硬脂酸镁包裹在颗粒的表面,不利于颗粒的结合。而且混合时间越长,这种影响就越显著。

另外,硬脂酸镁是疏水性物质,长时间混合后,在颗粒表面形成的膜会延缓药物的崩解和溶出。为此,我们考察 LubriTose 系列辅料是否会有这种现象。

将药物和 LubriTose (或物理混合物)混合 5min 及 30min,压片,考察溶出度,结果见表 7 和表 8。选择的模型药物是阿司匹林和布洛芬。

表 7 在不同混合时间制备的布洛芬片剂的溶出

| | 溶出度 (%) | |
|---------------|---------|----------|
| | 混合 5min | 混合 30min |
| LubriTose MCC | 91.3 | 89.4 |
| MCC+1%Mg-St | 91.6 | 93.3 |

| | | |
|--------------|------|------|
| LubriTose AN | 91.5 | 90.9 |
| 无水乳糖+1%Mg-St | 90.1 | 91.4 |
| LubriTose SD | 93.1 | 90.7 |
| 单水乳糖+1%Mg-St | 91.8 | 92.7 |

从布洛芬片剂的溶出度结果看，无论是预混辅料，还是物理混合物，无论是混合5min，还是30min，溶出度结果都没有什么差异。物理混合物和预混辅料都没有出现润滑敏感性问题的。

表8 在不同混合时间制备的阿司匹林片剂的溶出

| | 溶出度 (%) | |
|---------------|---------|---------|
| | 混合5min | 混合30min |
| LubriTose MCC | 85.7 | 83.9 |
| MCC+1%Mg-St | 86.3 | 91.6 |
| LubriTose AN | 92.5 | 90.9 |
| 无水乳糖+1%Mg-St | 94.3 | 90.9 |
| LubriTose SD | 85.7 | 82.9 |
| 单水乳糖+1%Mg-St | 94.9 | 90.6 |

本次采用LubriTose MCC及物理混合物制备的阿司匹林片，添加了5%的崩解剂，所以溶出度结果和报告（一）中的情况不同。从总体来看，物理混合物和预混辅料仍然没有出现润滑敏感性问题的。

目前，这两组实验中物理混合物都没有出现润滑敏感性问题的，因此这个实验结果暂时不能反映出LubriTose系列辅料在润滑敏感性问题上的优势。

4 对吸湿性药物稳定性的影响

选择了3个易吸湿药物，分别是阿司匹林、辛伐他汀和麦冬提取物。将各药物和LubriTose混合后压片，考察稳定性。前两者在高温或高湿条件下放置10天，分别测定药物在0天和10天的含量及有关物质，进行对比，结果见表9和表10。后者放置在不同湿度条件下，测定平衡吸湿量，结果见图10。

表 9 阿司匹林和 LubriTose 的稳定性测定结果

| | 0 天 | | 高温 10 天 | | 高湿 10 天 | |
|---------------|-------|------|---------|------|---------|------|
| | 含量 | 有关物质 | 含量 | 有关物质 | 含量 | 有关物质 |
| LubriTose SD | 100.0 | 0.14 | 100.2 | 0.07 | 103.4 | 0.20 |
| LubriTose AN | 100.0 | 0.11 | 104.9 | 0.19 | 107.9 | 0.06 |
| LubriTose MCC | 100.0 | 0.40 | 107.3 | 0.94 | 92.8 | 8.65 |

说明:按照中国药典规定,阿司匹林的有关物质不得超过 0.3%。

阿司匹林在 LubriTose AN 和 SD 中都比较稳定,在 LubriTose MCC 中稳定性略差,而且主要是在高湿条件下。这可能和前两者的吸湿性较低于 LubriTose MCC 有关。

表 10 辛伐他汀和 LubriTose 的稳定性测定结果

| | 0 天 | | 高温 10 天 | | 高湿 10 天 | |
|---------------|-------|------|---------|------|---------|------|
| | 含量 | 有关物质 | 含量 | 有关物质 | 含量 | 有关物质 |
| LubriTose AN | 100.0 | 1.03 | 93.2 | 1.19 | 92.5 | 1.10 |
| LubriTose SD | 100.0 | 1.26 | 98.9 | 1.47 | 99.0 | 1.18 |
| LubriTose MCC | 100.0 | 0.88 | 96.8 | 1.31 | 89.9 | 3.74 |

说明:按照中国药典规定,辛伐他汀的有关物质不得超过 3%。

辛伐他汀在 LubriTose AN 和 SD 中都比较稳定,但在 LubriTose MCC 中稳定性有所下降,特别是在高湿条件下,这可能和 LubriTose MCC 的吸湿量高于前两者有关。

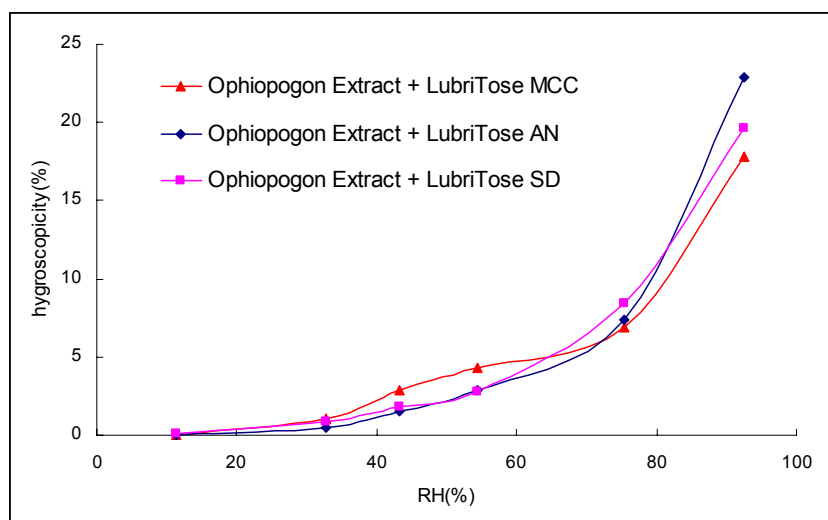


图 10 麦冬提取物和 LubriTose 混合物的吸湿情况

麦冬提取物非常易于吸湿，将其和 LubriTose 混合后（其中麦冬提取物占 30%），在 RH 小于 60% 条件下，LubriTose AN 和 SD 组的吸湿量都低于 LubriTose MCC 组；在 RH 超过 60% 后，LubriTose AN 和 SD 组的吸湿量略高于 LubriTose MCC 组。

5 对小剂量药物含量均匀度的影响

我们选择了三个小剂量药物，吡罗昔康、氯雷他定和辛伐他汀，将药物和 LubriTose SD 或物理混合物置 ERWEKA 多功能仪中，混合 5min，取出，置压片机上压片，随机抽取 10 片，测定每片的含量，按照中国药典的规定计算。最终判断含量均匀度的参数是 $A+1.8S$ ，中国药典规定当该值 <15 ，说明片剂的含量均匀度合格。三个药物的测定结果见表 11。

表 11 小剂量药物含量均匀度测定结果

| | | A+1.80S | 结论 |
|------------------|---------------|----------------|-----------|
| 吡 罗 昔 康 | LubriTose AN | 5.65 | 合格 |
| | LubriTose SD | 4.27 | 合格 |
| | LubriTose MCC | 7.47 | 合格 |
| 氯 雷 他 定 | LubriTose AN | 8.01 | 合格 |
| | LubriTose SD | 7.89 | 合格 |

| | | | |
|------|---------------|------|----|
| | LUBriTose MCC | 8.15 | 合格 |
| 辛伐他汀 | LubriTose AN | 8.35 | 合格 |
| | LubriTose SD | 7.54 | 合格 |
| | LUBriTose MCC | 6.38 | 合格 |

结果，不论是采用 LubriTose AN，还是 LubriTose SD 或 LubriTose MCC，三种小剂量药物的含量均匀度都是合格的。

6 对难溶性药物溶出度的影响

我们将 API（过 80[#]筛）和 LubriTose 混合均匀，添加或不添加崩解剂，粉末直接压片。考察片剂的溶出度，结果见下表。（各个 API 的溶出度方法是根据中国药典或相应的参考文献进行的）。

表 12 模型药物的溶出度测定结果（片剂中添加 5%的崩解剂）

| | 溶出度 (%) | | | | | | |
|---------------------------|---------|-------|-------|------|------|------|------|
| | 甲灭酸 | 吡罗昔康 | 辛伐他汀 | 布洛芬 | 黄芩素 | 葛根素 | 灯盏花素 |
| LubriTose AN 添加 5%的崩解剂 | 75.2 | 100.4 | 103.7 | 90.9 | 62.7 | 96.5 | 80.2 |
| LubriTose SD 添加 5%的崩解剂 | 93.5 | 96.2 | 96.9 | 93.0 | / | 95.5 | 61.4 |
| LubriTose MCC 不添加崩解剂 | / | 89.4 | 102.2 | 90.5 | 67.0 | 54.3 | 66.5 |

对大部分药物来说，LubriTose AN 和 SD 对溶出的效果是一样的。对 LubriTose MCC 而言，即使不添加崩解剂，其对大部分药物的溶出效果也是等同于 LubriTose AN 和 SD 的。

五 结论

根据上述的实验结果，我们认为 LubriTose 系列预混辅料，具有如下的优势：
 (1) LubriTose 系列辅料的吸湿性都很小，特别是 LubriTose AN 和 SD，有利于提高湿敏性药物的稳定性。

(2)在 LubriTose 系列中, Lubritose SD 的**流动性**最佳, 其次是 LubriTose AN, 最后是 LubriTose MCC。对粉末直压 API 流动性的改善, LubriTose AN 和 SD 的效果也要优于 LubriTose MCC, 而 LubriTose AN 和 SD 之间无明显差异。

(3) LubriTose MCC 主要发生塑性形变, **可压性**最好, 但压实性略差; LubriTose AN 和 SD 主要发生脆性形变, 可压性以 LubriTose AN 略优于 LubriTose SD, 但压实性略差于 LubriTose SD。对粉末直压 API 可压性的改善, LubriTose MCC 要优于 LubriTose AN 和 SD, 而 LubriTose AN 和 SD 之间的差异则主要视药物而定, 无明确规律。

(4) LubriTose MCC 对疏水性和亲水性药物的**容药量**都比较高; LubriTose AN 和 SD 对疏水性药物的容药量高, 对亲水性药物的容药量低。

(5) **润滑能力**不差于硬脂酸镁, 有助于防止机器过早老化和设备磨损。使用 LubriTose 系列辅料, 即使压片机在较高转速条件下, 仍可生产出良好的片剂, 有利于提高生产效率。

(6) 溶出度的测定结果表明, 预混辅料中的 GMS 完全不影响片剂的崩解和溶出。LubriTose MCC 即使在不添加崩解剂的条件下, 片剂也可实现较快的崩解和较高的溶出, 这可能和其具有良好的崩解能力有关。而对 LubriTose AN 和 SD 而言, 它们对难溶性药物的溶出度等同于或明显优于相应的物理混合物。

综上所述, LubriTose 系列辅料是一种多功能、优良的预混辅料, 特别适用于口服固体剂型配方, 如粉末直接压片和胶囊灌装。简单的说, LubriTose 系列辅料的配方优势体现在良好的粘合能力(可压性)、良好的流动性、自身润滑性、一定的崩解能力、以及一定的防潮特性。

另外, LubriTose 系列具备预混复合型辅料的一般优点。通过合理使用, 可简化处方筛选工作, 缩短研发周期, 简化生产企业对辅料的采购、检验、储存等管理工作, 对于促进和提高片剂的制造水平有重要意义。