



## 直接压片新辅料 LubriTose SD 的评价

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
    - 7 其他
- 五、 结论

## 一、简介

LubriTose SD是美国Kerry公司最新研究的一种新型预混辅料，是将一水乳糖与润滑剂单硬脂酸甘油酯（GMS）以96: 4的比例，经过特殊工艺制成，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 SD的进行系统的考察，考察其粉体学性质，并对其在粉末直接压片中的作用和特点进行探讨。

## 二、材料

LubriTose SD（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；氯雷他定硬脂酸镁；无水乳糖（Kerry 公司，Anhydrous lactose DT）；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）

## 四、方法和结果

### （一） LubriTose SD 的粉体学性质

#### 1 外观形态

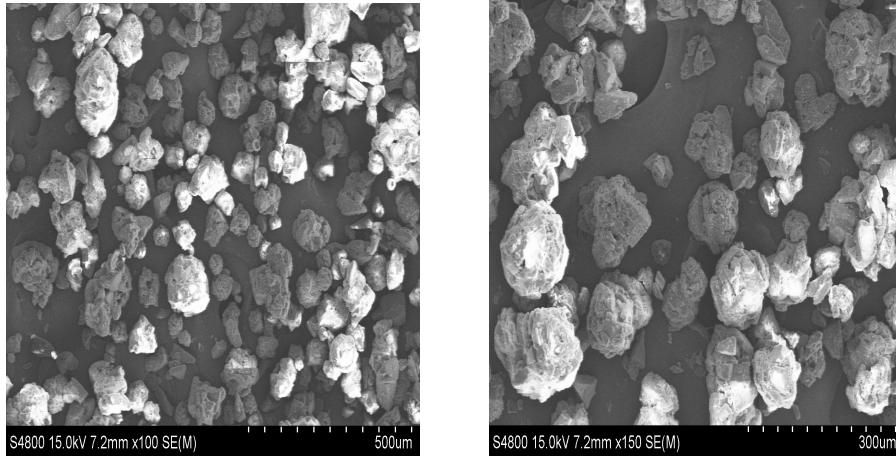


图 1 LubriTose SD 的扫描电镜图

电镜图显示 LubriTose SD 是粒径比较均匀的球形，平均粒径小于 150µm。

## 2 粒径和粒径分布

采用马尔文激光粒度测定仪测定LubriTose SD的粒径，结果见图2。测定结果显示LubriTose SD的平均粒径为100µm，粒径比较均匀。

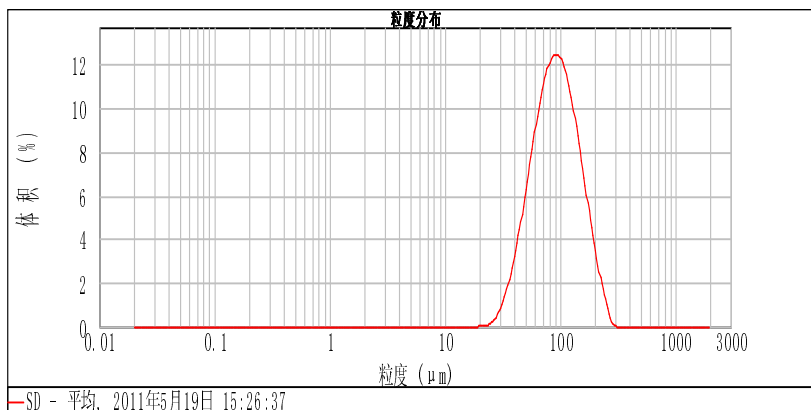


图 2 LubriTose SD 的粒度测定结果

进一步考察了 LubriTose SD 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 LubriTose SD 的粒度分布。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。

表1 LubriTose SD的粒度分布结果

筛目	粒径 (µm)	重量比 (%)
50 目以上	>300	0.00

50-65 目	300-230	0.00
65-100 目	230-150	1.48
100-120 目	150-125	8.66
120-250 目	125-60	79.69
250 目以下	<60	10.18

从粒度分布的情况看，LubriTose SD 主要分布在 60-125 $\mu$ m 之间，占总重量的 80%，粒度分布非常均匀。这从 SEM（图 1）上也可以反映出来。

### 3 吸湿性

LubriTose SD 的吸湿情况如图 3 所示，可以看到在各个湿度条件下，LubriTose SD 几乎不吸湿。

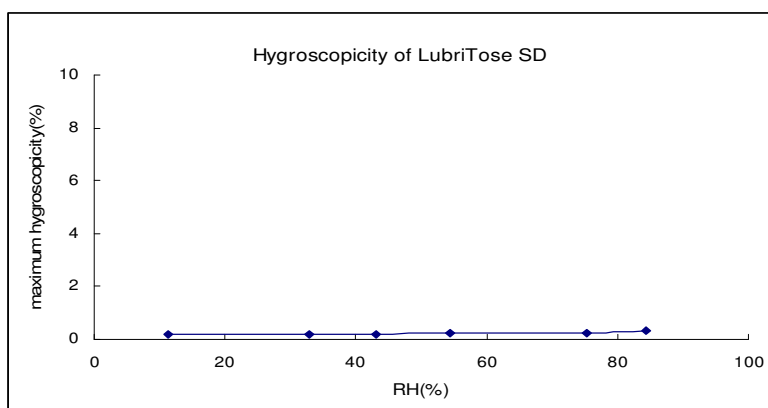


图 3 LubriTose SD 的吸湿曲线

### 4 流动性

#### 4.1 休止角

采用BT-1000粉体综合特性测定仪（丹东百特），测得LubriTose SD的休止角为34.0°，而单水乳糖和硬脂酸镁的物理混合物（99:1，下同）休止角则为39.4°。两者的流动性都非常好，但相比物理混合物，预混辅料LubriTose SD的流动性更佳。

表 2 LubriTose SD 和物理混合物的休止角

	LubriTose SD	物理混合物
休止角	34.0°	39.4°

## 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 SD 和相应物理混合物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 SD 和物理混合物的卡氏指数

	LubriTose SD	物理混合物
松密度 (g/cm <sup>3</sup> )	0.578	0.631
敲实密度(g/cm <sup>3</sup> )	0.687	0.737
卡氏指数 (%)	15.9	14.4

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，LubriTose SD 的卡氏指数正在此区间之内，显示出其是一种较好的直接压片辅料。

从流动性的角度分析，LubriTose 的卡氏指数和相应的物理混合物非常接近，两者都具有优良的流动性，这和他们的球形形状是密切相关的。

## 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。LubriTose SD 和其物理混合物的流速测定结果见表 4。物理混合物本身的流速已经较大，但 LubriTose SD 的流动性还要明显优于物理混合物。

表 4 LubriTose SD 和其物理混合物的流速测定结果 (n=3)

	总重量(g)	时间(s)			流速(g/s)
LubriTose SD	99	21.1	20.6	20.3	4.79
物理混合物	100	39.2	43	37.8	2.50

#### 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，记录落下的次数n及相应的体积数V<sub>n</sub>。以如下的川北方程进行数据处理。

$$\frac{n}{c} = \frac{1}{ab} + \frac{n}{a}$$
$$a = \frac{V_0 - V_{1\infty}}{V_0}$$
$$c = \frac{V_0 - V_n}{V_0}$$

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越小表明粉末的流动性越好；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。实验结果见图 4。

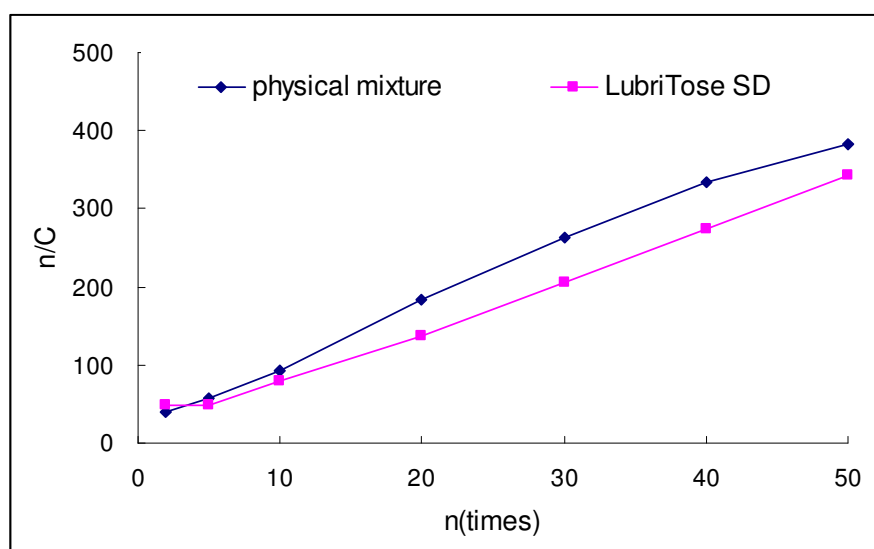


图4 轻敲 n 次后根据川北方程作的曲线

从上图的斜率和截距可以计算出流动性参数 a 和充填性参数 b，结果列于表 5 中。从中可以看出，两者的流动性比较接近，但充填性 LubriTose SD 明显优

于物理混合物。

表 5 LubriTose SD 和物理混合物的川北方程参数

	a (流动性参数)	b (充填性参数)
LubriTose SD	0.1527	0.5406
物理混合物	0.1338	0.2885

总结上述数据，从休止角、卡氏指数、流速和川北方程四个角度，Lubritose SD 的流动性要优于其相应的物理混合物。

## 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（ $\sigma_T$ ，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。我们分别测定了LubriTose SD和物理混合物在不同压力下的抗张强度，并作图，结果见图6。

从图5可以看出，在所考察的压力范围内，LubriTose SD和物理混合物的抗张强度基本相同。

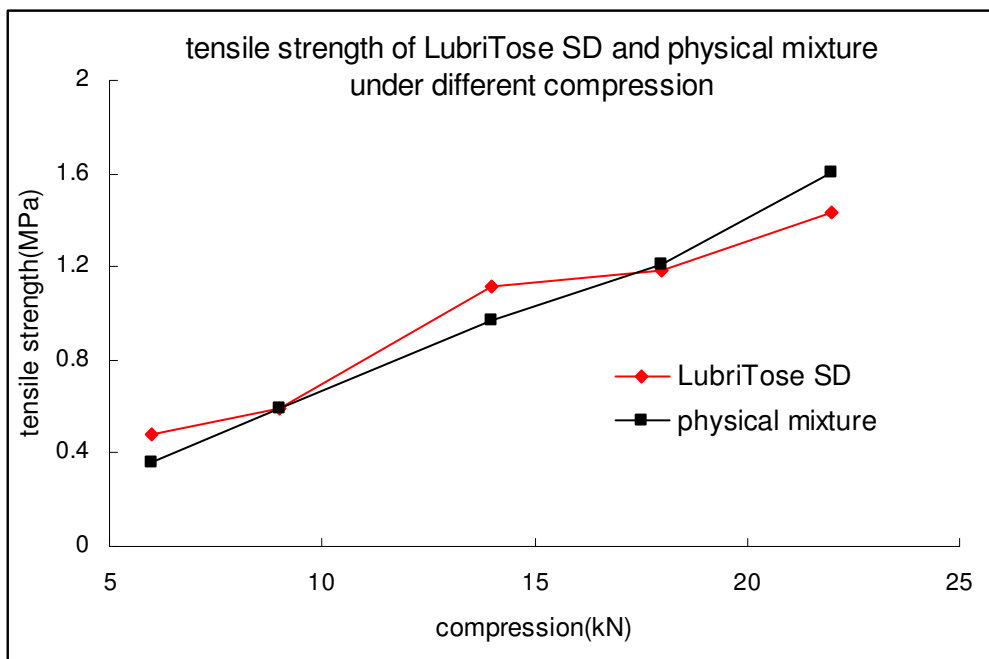


图5 LubriTose SD 和其物理混合物的压力-抗张强度曲线图

## 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6。

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

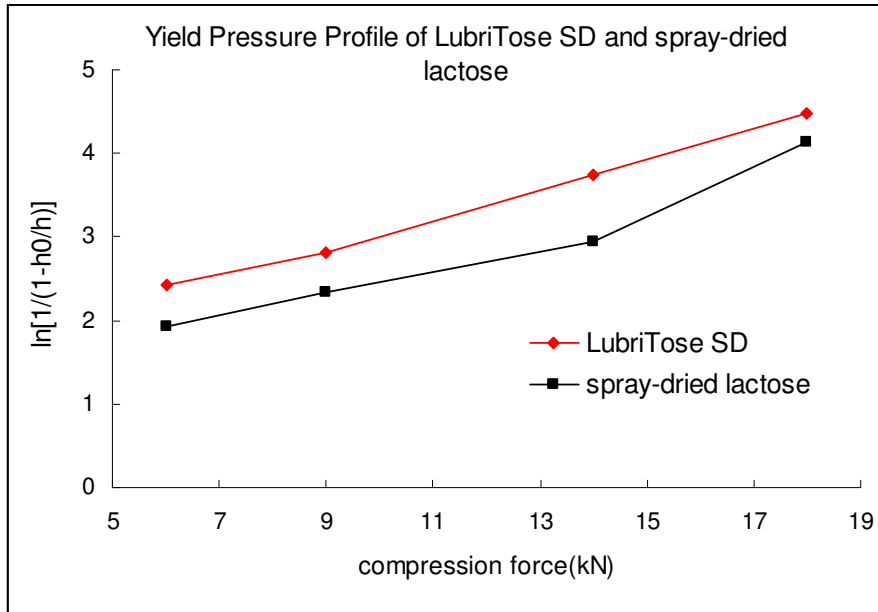


图 6 LubriTose SD 和喷雾干燥乳糖的 Heckel 曲线

由上图分别求算 LubriTose SD 和喷雾干燥乳糖的屈张压力，分别是 5.73 和 5.67，已知乳糖主要是脆性形变，由此可知，LubriTose SD 的形变机制和喷雾干燥乳糖是一致的。

### 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，对比预混辅料和物理混合物的弹性变形情况，结果见图 7。

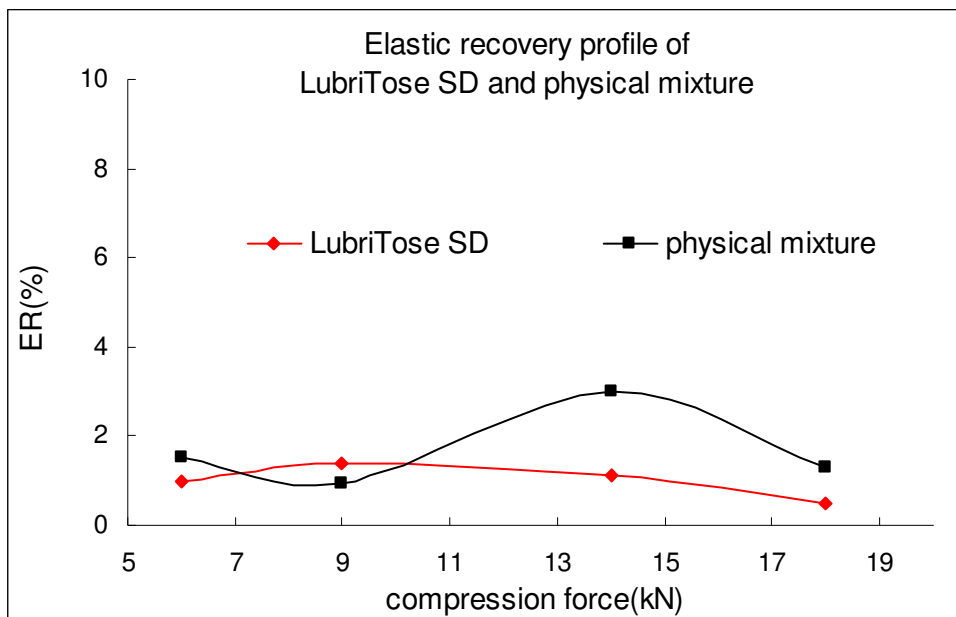


图7 LubriTose SD和物理混合物的弹性变形率与压力之间的关系

从图中可以看出，LubriTose SD和物理混合物表现出类似的弹性变形情况。但LubriTose SD的弹性变形率略低于相应的物理混合物。

总结上述结果可知，LubriTose SD和物理混合物具有相同的形变机制，主要是脆性形变，两者的可压性相当，但LubriTose SD的压实性要略好于物理混合物。

## 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 SD 和各药物混合均匀，在实现可良好压片的前提下，承载药物的能力如下：布洛芬可达到 80%，葛根素可达到 60%，甲灭酸、阿司匹林、灯盏花素可达到 50%，极易吸湿的麦冬提取物可达到 30%；水溶性药物维生素 C 仅达到 10%，水溶性药物盐酸二甲双胍不能顺利压片。

各个药物的处方如下表所示。

表6 LubriTose SD和各个API的处方组成

成分	mg	%	成分	mg	%
布洛芬	200	80	阿司匹林	250	50
LubriTose SD	50	20	LubriTose SD	250	50
维生素 C	50	10	甲灭酸	250	50

LubriTose SD	450	90		LubriTose SD	250	50
葛根素	80	60		灯盏花素	40	50
LubriTose SD	53.5	40		LubriTose SD	40	50
麦冬提取物	30	30				
LubriTose SD	70	70				

LubriTose SD对大部分API的稀释潜能与LubriTose AN是类似的，对疏水性药物的承载能力比较强，但对水溶性药物的容药量很低。我们分析认为，可能是因为LubriTose SD中的乳糖是水溶性的，和水溶性药物之间并不匹配。

## (二) LubriTose SD 的功能性研究

### 1 对 API 流动性的改善

模型药物和 LubriTose SD 或物理混合物一起混合 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 7 API 和 LubriTose SD（或物理混合物）的粉体流动性参数

		松密度	敲实密度	卡式指数	川北方程	
					a	b
布洛芬	LubriToseSD	0.430	0.546	21.2	0.2277	0.0866
	PM	0.437	0.615	28.9	0.2353	0.0029
Aspirin	LubriToseSD	0.557	0.717	22.3	0.1781	0.2026
	PM	0.601	0.773	22.3	0.2095	0.1791
甲灭酸	LubriToseSD	0.507	0.692	26.8	0.4113	0.1109
	PM	0.511	0.708	27.9	0.3115	0.1061

说明：PM 即物理混合物

所选择的几个 API 和 LubriTose SD 以及物理混合物形成的粉体的流动性差异不大，这可能是由于单水乳糖本身的流动性已经非常好了。

### 2 对 API 可压性的改善

将模型药物和 LubriTose SD（或物理混合物）及其他辅料混合均匀，在不同压力条件下压片，测定各条件下的抗张强度。共选择了两个模型药物，分别是阿司匹林和布洛芬。结果见图 8。

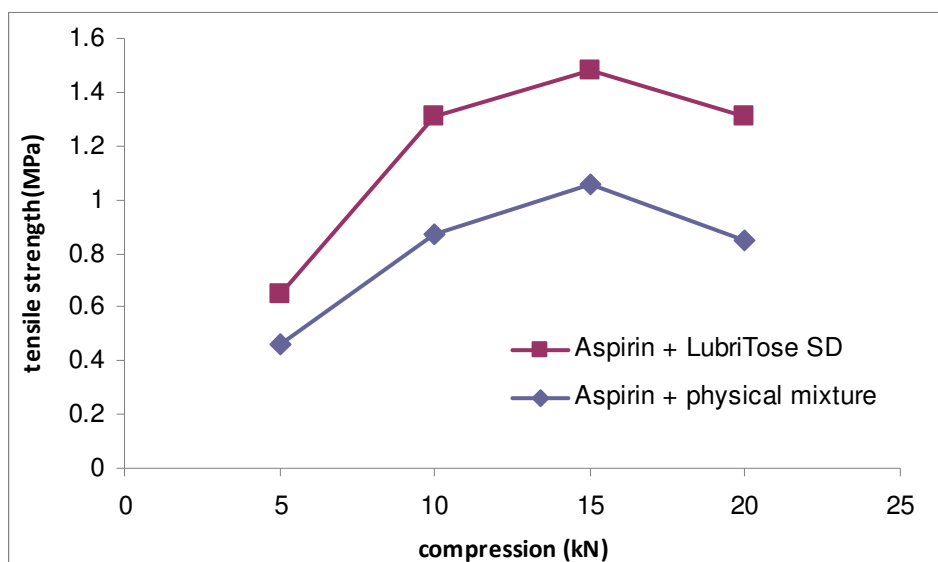


图 8 阿司匹林和 LubriTose SD（或物理混合物）的压力-抗张强度关系图

阿司匹林的载药量为 50%，从图 8 可以看出，在各压片力条件下，预混辅料所压制片剂的抗张强度均高于物理混合物。（转数：25rpm）

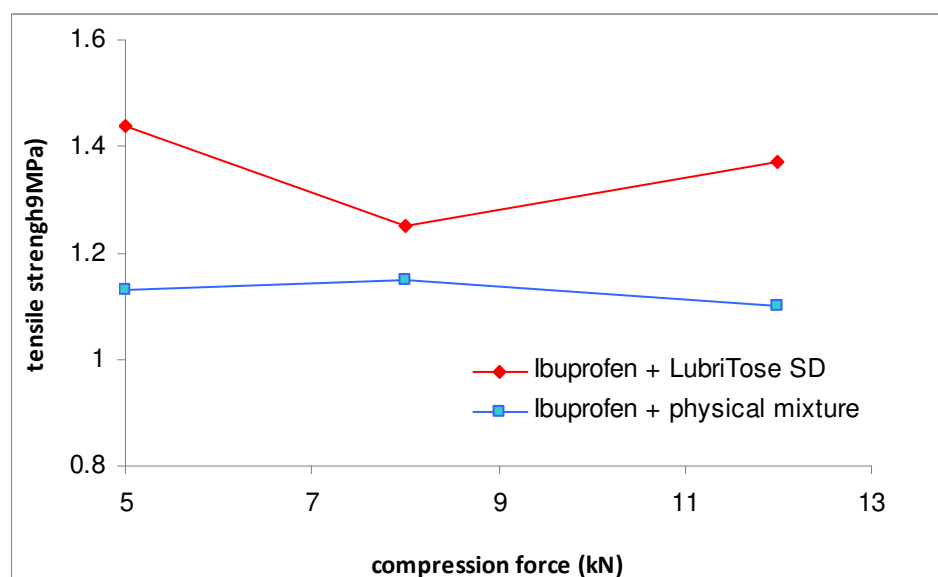


图 9 布洛芬和 LubriTose SD（或物理混合物）的压力-抗张强度关系图

布洛芬的载药量可高达 80%，从图 9 可以看出，在所选择的压片力范围内，预混辅料所压制片剂的抗张强度明显高于物理混合物。（转数：35rpm）

在所选择的 2 个模型药物中，预混辅料对药物可压性的改善效果均优于物理

混合物。

### 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, 考察物理混合物和 LubriTose SD 在不同压力、固定转速条件下片剂的出片力, 结果见图 10-12。

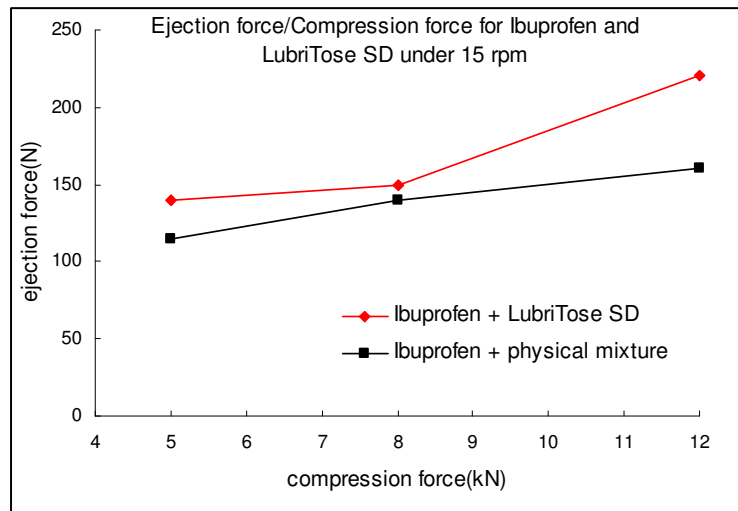


图 10 布洛芬和 LubriTose SD 及物理混合物的出片力与压片力 (压片机转速: 15rpm)

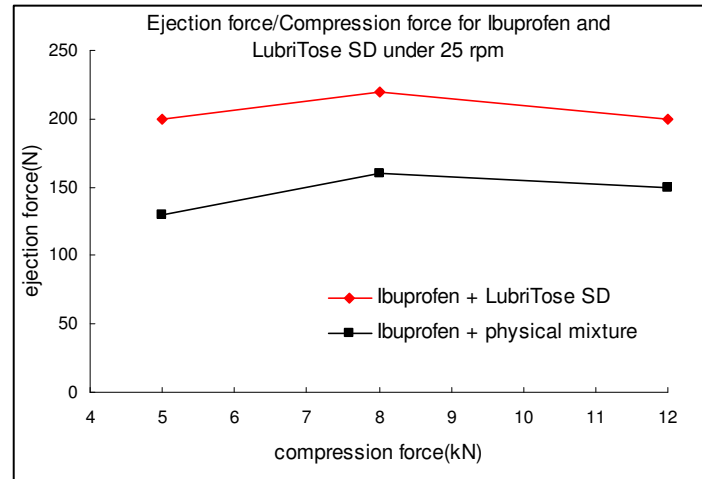


图 11 布洛芬和 LubriTose SD 及物理混合物的出片力与压片力 (压片机转速: 25rpm)

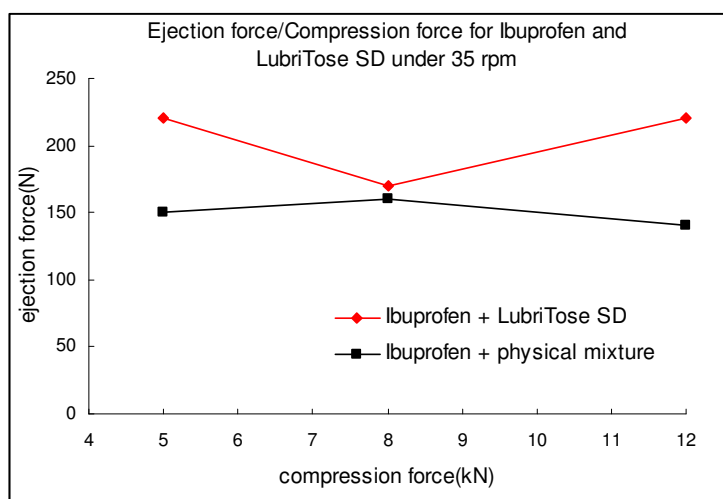


图 12 布洛芬和 LubriTose SD 及物理混合物的出片力与压片力（压片机转速：35rpm）

由上述图可以看出，在所考察的压片力和转数条件下，两组的出片力都很低（低于 220N），都能提供低于 400N 的良好润滑。

其中，LubriTose SD 组的出片力要略高于物理混合物组，考虑到 LubriTose SD 组中润滑剂 GMS 的实际比例（0.8%）还略低于物理混合物组中的硬脂酸镁（1%），说明 LubriTose SD 也具有良好的润滑能力，可以防止机器过早老化和设备磨损。

进一步考察布洛芬和 LubriTose SD 在更多转速条件下的出片力，结果见图 13。

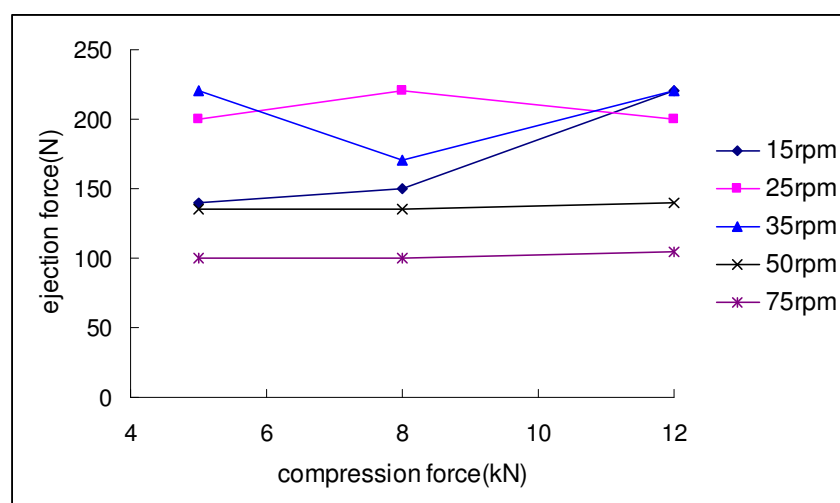


图 13 布洛芬和 LubriTose SD 混合物在不同压力不同转速条件下压片时的出片力

结果在所考察的压力和转速范围内，出片力都非常小，基本没有超过 220N，

说明 LubriTose SD 的润滑效果很好。同时，我们也注意到，即使在高达 75rpm 的转速条件下（相当于最大转速的 75%），都能正常压片，没有出现 capping 或 sticking 的问题。因此，LubriTose SD 具有不差于硬脂酸镁的润滑效果，可以防止机器过早老化和设备磨损，同时又有助于提高生产效率。

#### 4 对吸湿性药物稳定性的影响

分别选择了 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 SD 或物理混合物混合后压片，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 8 和表 9。后者放置在不同湿度条件下，测定平衡吸湿量，结果见图 14。

表 8 阿司匹林和 LubriTose SD（或物理混合物）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
物理混合物	100.0	0.19	101.6	0.36	97.2	0.45

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%。

在高温条件下放置 10 天，两组（LubriTose SD 组和物理混合物组）的含量变化不大，但物理混合物组的有关物质超标；在高湿条件下放置 10 天，两组的含量变化不大，但物理混合物组的有关物质超标。上述结果说明，和物理混合物相比，LubriTose SD 更有利于湿敏性药物的稳定性。

表 9 辛伐他汀和 LubriTose SD（或物理混合物）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	1.26	98.9	1.47	99.0	1.18
物理混合物	100.0	1.04	97.7	1.18	92.5	1.29

说明:按照中国药典规定，辛伐他汀的有关物质不得超过 3%。

在高温条件下放置 10 天，两组的含量和有关物质变化都不大；在高湿条件下放置 10 天，两组的有关物质变化都不大，物理混合物组的含量下降比较明显。从湿敏性药物稳定性的角度而言，LubriTose SD 略优于物理混合物。

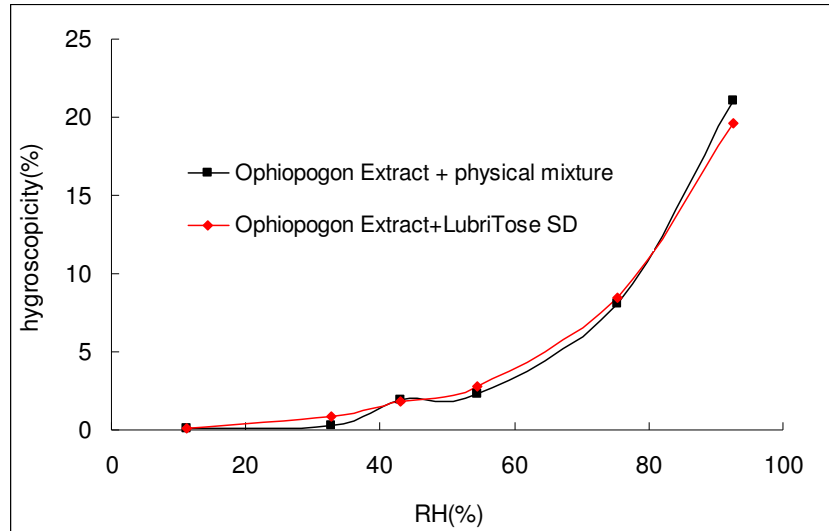


图 14 麦冬提取物和 LubriTose SD 混合物及物理混合物的吸湿情况

麦冬提取物非常易于吸湿，将其和 LubriTose SD 或物理混合物混合后（其中麦冬提取物占 30%），在大部分湿度条件下，两组的平衡吸湿量基本一致，仅在 92.5% 湿度条件下，前者的平衡吸湿量低于物理混合物组。说明 LubriTose SD 和普通一水乳糖（+1% 硬脂酸镁）的防潮特性基本相同。

总体而言，LubriTose SD 对改善湿敏性药物的稳定性略优于物理混合物。这可能归因于 LubriTose SD 极低的吸湿性。

## 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 10。

表 10 小剂量药物含量均匀度测定结果

		含量 (%)	$A+1.80S$	结论
吡罗昔康	A	100.4	4.27	合格

	<b>B</b>	101.2	8.25	合格
氯雷他定	<b>A</b>	98.76	7.89	合格
	<b>B</b>	102.5	10.54	合格
辛伐他汀	<b>A</b>	104.2	7.54	合格
	<b>B</b>	104.5	9.38	合格

**A: LubriTose SD; B: physical mixture**

结果，不论是采用 LubriTose SD，还是物理混合物，三种小剂量药物的含量均匀度都是合格的，可以说，在同等条件下，LubriTose SD 对小剂量药物的含量均匀度没有影响，甚至要略好于物理混合物组。

## 6 对难溶性药物溶出度的影响

采用 API（过 80<sup>#</sup>筛）和 LubriTose SD（或物理混合物）混合，再添加 5% 交联羧甲基纤维素钠，混合均匀后，粉末直接压片。测定各个 API 的溶出度（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），结果见表 11。其中，还测定了甲灭酸和吡罗昔康的溶出曲线（图 15，16）。

表 11 模型药物的溶出度测定结果（片剂中均添加 5% 的崩解剂）

	溶出度 (%)					
	甲灭酸	吡罗昔康	辛伐他汀	布洛芬	葛根素	灯盏花素
LubriTose SD	93.5	96.2	96.9	93.0	95.5	61.4
物理混合物	83.4	88.9	102.3	91.1	82.8	62.9

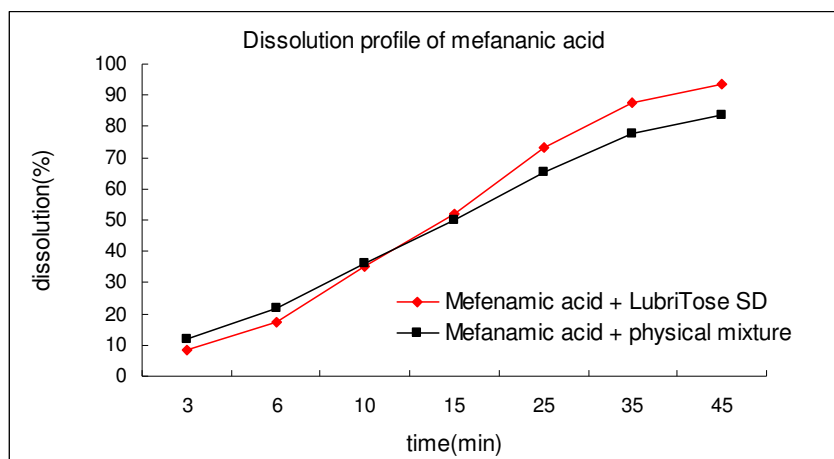


图 15 甲灭酸的溶出曲线

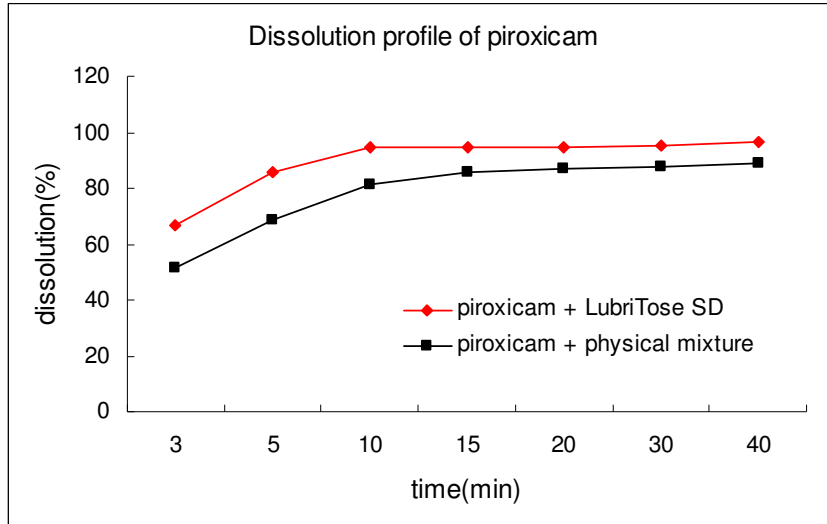


图 16 吡罗昔康的溶出曲线

从上述难溶性药物片剂溶出度的测定结果看，在添加 5%崩解剂羧甲基纤维素钠的情况下，LubriTose SD 组片剂的溶出度等同于物理混合物组，甚至更优。（如甲灭酸、吡罗昔康和葛根素），说明 GMS 的存在不会影响片剂的吸水崩解和随后的药物溶出。

对甲灭酸、吡罗昔康和葛根素而言，预混辅料组的溶出要明显高于物理混合物组，具体原因尚不明确。

## 五 结论

根据上述的实验结果，我们认为 LubriTose SD 作为一种预混辅料，具有如下的优势：

- (1) LubriTose SD 对疏水性药物的**容药量**比较高，对水溶性药物的容药量低。
- (2) LubriTose SD 具有极佳的**流动性**，保持了物理混合物（单水乳糖与硬脂酸镁的组合 99:1）的良好特性，对大部分粉末直压物料流动性的改善也基本等同于物理混合物，甚至更为优秀。
- (3) 虽然 LubriTose SD 本身的**可压性**和物理混合物基本一致，但对粉末直压药物可压性的改善要明显优于物理混合物（表现在抗张强度的增加），初步推测是由于压片过程中 GMS 的熔融搭桥作用所致。

(4) **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。转速可达到最大值的 **75%**，因而有效地提高了生产效率。

(5) 和单水乳糖与硬脂酸镁的组合相比，**LubriTose SD** 更有利于湿敏性药物的稳定性。

(6) 同等条件下，和单水乳糖与硬脂酸镁的组合相比，**LubriTose SD** 对小剂量药物的含量均匀度没有影响，甚至略好。

(7) **LubriTose SD** 和物理混合物（单水乳糖与硬脂酸镁的组合）相比，对大部分粉末直压药物的溶出度没有明显差别，甚至略好。

综上所述，**LubriTose SD** 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 SD** 的配方优势体现在极佳的流动性、更好的粘合能力（可压性）、自身润滑性、不影响片剂的溶出、以及一定的防潮特性。

另外，**LubriTose SD** 是将填充剂乳糖和润滑剂单硬脂酸甘油酯复配而形成的，因此在口服固体制剂的制造加工中，不需要再添加硬脂酸镁，从而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，简化片剂的制造加工，对于促进和提高片剂的制造水平有重要意义。