



## (12)发明专利



(10)授权公告号 CN 106074434 B

(45)授权公告日 2019.01.18

(21)申请号 201610529905.7

A61K 47/36(2006.01)

(22)申请日 2016.07.06

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106074434 A

CN 104311887 A, 2015.01.28, 权利要求1-10, 实施例6, 说明书第0001、0005、0018段.

(43)申请公布日 2016.11.09

CN 1321177 A, 2001.11.07, 说明书第2页第4段.

(73)专利权人 中国科学院化学研究所

WO 99/46329 A1, 1999.09.16, 全文.

地址 100190 北京市海淀区中关村北一街2号中国科学院化学研究所

CN 103937037 A, 2014.07.23, 全文.

CN 101141952 A, 2008.03.12, 全文.

(72)发明人 闫丰文 袁国卿

宋全道等. “羟乙基-β-环糊精的合成、溶血作用及增溶作用的研究”. 《山东大学学报(医学版)》. 2003, 第41卷(第5期), 第488-490页.

(74)专利代理机构 北京元中知识产权代理有限公司 11223

审查员 王斯慧

代理人 另婧

(51)Int.Cl.

A61K 9/48(2006.01)

A61K 47/40(2006.01)

权利要求书1页 说明书7页

(54)发明名称

一种制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物及空心胶囊

(57)摘要

本发明公开了一种制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物,所述的组合物包括80-97wt%的羟丙基淀粉、0-3wt%的羟丙基-β-环糊精、0.02-3wt%的羟乙基-β-环糊精、0.5-7wt%的凝胶剂和1-15wt%的增塑补强剂,本发明的制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物中加入羟丙基-β-环糊精和羟乙基-β-环糊精,促进胶囊的崩解,提高了填充通过率,并且本发明的组合物中还加入了增塑补强剂,增加了胶囊的柔韧性及耐填充的性能,降低了凝胶剂用量改善了胶囊崩解过程产生的碎片问题。

1. 一种制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物, 其特征在于, 所述的组合物包括80-97wt%的羟丙基淀粉、0-3wt%的羟丙基-β-环糊精、0.02-3wt%的羟乙基-β-环糊精、0.5-7wt%的凝胶剂和1-15wt%的增塑补强剂;

所述的羟乙基-β-环糊精的羟乙氧基含量按无水物计算为18%-22%;

所述的羟丙基-β-环糊精的羟丙氧基含量按无水物计算为19.6%-26%。

2. 根据权利要求1所述的制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物, 其特征在于, 所述的羟丙基淀粉的羟丙基氧基含量按无水物计算为0.6%-6.5%。

3. 根据权利要求1所述的制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物, 其特征在于, 所述的羟丙基淀粉为普通淀粉同环氧丙烷制备得到, 所述的普通淀粉包括木薯淀粉、小麦淀粉、马铃薯淀粉、红薯淀粉、玉米淀粉、豆类淀粉或大米淀粉中的一种或几种。

4. 根据权利要求1所述的制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物, 其特征在于, 所述的凝胶剂包括果胶、黄原胶、卡拉胶、结冷胶、琼脂胶、阿拉伯胶、甘露聚糖或魔芋胶中的一种或几种。

5. 根据权利要求1所述的制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物, 其特征在于, 所述的增塑补强剂包括丙三醇、山梨醇、木糖醇、甘露醇、聚乙二醇、聚乙烯醇、羟丙甲纤维素或壳聚糖中的一种或几种。

6. 一种含有权利要求1-5任意一项所述的制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物的空心胶囊。

7. 根据权利要求6所述的空心胶囊, 其特征在于, 所述的空心胶囊为原料组合物与水混合并加热糊化胶化而成, 所述的原料组合物与水的质量比为1:3-6.5, 加热温度为70-95℃, 加热时间为30-150min。

8. 根据权利要求7所述的空心胶囊, 其特征在于, 所述的空心胶囊还包括助凝剂, 所述助凝剂包括氯化钾、碳酸钾、柠檬酸钾、乙酸钾、氯化钙或乙酸钙中的一种或几种。

## 一种制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物及空心胶囊

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,具体地说,涉及一种制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物及空心胶囊。

### 背景技术

[0002] 利用动物来源的明胶制作空心胶囊至少已有近200年的历史。由于明胶可掩盖许多药物的不良口感、气味或对胃的刺激性,因此,明胶胶囊很快被推广应用于各种固体制剂的生产中。过去100年来,以明胶为原料的各种胶囊曾长期畅销于国际医药市场。而上个世纪末,疯牛病的爆发最终将明胶胶囊拖入了一场前所未有的信任危机中。而2012年4月,我国爆发的“毒胶囊”事件无疑加剧了我国人民对明胶胶囊的不信任感。此外,明胶胶囊本身还存在很多缺点,如:易于滋生微生物,易吸潮,环境湿度低则柔韧性较差,易碎,环境湿度大则易于发生粘连,从而不能装填易吸湿或对水敏感的药物;明胶分子链含大量活泼基团,易于同灌装药物反应;此外,由于宗教原因,明胶胶囊受到穆斯林和犹太民族以及素食主义者的抵触。

[0003] 同明胶空心胶囊相比,采用植物基原料来制备空心胶囊可明显改善上述缺点。目前已有多种植物物质胶囊的应用报道。美国辉瑞公司胶囊部(Capsugel)率先开发上市全球第一种也是目前影响最大的非明胶胶囊——Vcaps。其主要原料为来自植物的羟丙甲基纤维素(HPMC),不仅适合欧美人服用,更适合穆斯林、印度教、犹太教和佛教徒等广大人群服用,Vcaps上市后产销量迅速攀升,现年销量在数百亿粒左右。目前Vcaps在我国也有生产销售,并在我国申请了相关专利(CN200780040028.6)。之后,法国Capsugel胶囊公司又推出第二种植物胶囊新产品NPcaps,并迅速在国际胶囊市场占有了一席之地。据介绍,该产品系采用一种来自植物的多糖物质——普鲁兰糖为原料制作而成,这种植物多糖不仅具有良好水溶性且无色无味,可在人体消化道内完全生物降解,用其制作的胶囊具有与明胶胶囊相似的各种优点,如低氧气透入性、适合机器填充性、不会与胶囊壳内的药物发生化学反应、适合任何人群服用等。NPcaps自上市后很快受到世界各地制剂厂的欢迎,年销量迅速升高,年产量约达到上百亿粒。尽管NPcaps存在诸多优点,但其原材料普鲁兰多糖价格昂贵,难以在国内推广。

[0004] 近年来,有众多关于植物物质空心胶囊的专利申请(例如:CN02827414.8、CN200610093987.1、CN200910186831.1、CN200810016500.9等),但除以羟丙基甲基纤维素为主要原料的空心胶囊近几年有企业投产上市外,并未见其它材质的空心胶囊生产。尽管羟丙基甲基纤维素的价格并不十分昂贵,但以其为主要原料制备空心胶囊的生产过程中胶液水料比较大,除水较为困难,且胶液糊丝较长,成型难度大,以其为主要原料制备的空心胶囊的崩解时限较长,因此,目前在国内的市场占有率并不高。淀粉价格十分低廉,以其制备空心胶囊具有很大的吸引力,国内诸多厂家也纷纷申请了淀粉空心胶囊的专利,但由于淀粉分子间易于形成很强的氢键,淀粉膜易脆易碎,难以制得强度高,耐填装的空心胶囊。近年来,部分美国和日本的专利通过在淀粉基质中添加高强凝胶制备出具有较高强度的空

心胶囊壳,但同时也造成了空心胶囊壳难以崩解,很难获得在体内迅速崩解的产品。因此尽管专利众多,但至今未有能够推向市场的产品。

[0005] 中国专利CN104311887A公开了一种制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物,所述的原料组合物是由80-94.5wt%的羟丙基淀粉、1-10wt%的羟丙基-β-环糊精和0.5-19wt%的凝胶剂组成,本发明中只加入了羟丙基-β-环糊精,有效解决了淀粉基空心胶囊的崩解问题且不影响制备的空心胶囊的强度,但是其制备的空心胶囊虽然能够达到药典标准,但是在药厂实际应用过程中却存在填充通过率偏低,胶囊崩解后存在较大碎片,影响释药速率等问题。

[0006] 鉴于以上原因,特提出本发明

## 发明内容

[0007] 本发明要解决的技术问题在于克服现有技术的不足,提供了一种制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物,该组合物加入羟乙基-β-环糊精,改善了组合物的亲水性,促进胶囊的崩解,提高了填充通过率,并且本发明的组合物中还加入了增塑补强剂,增加了胶囊的柔韧性及耐填充的性能,降低了凝胶剂用量改善了胶囊崩解过程产生的碎片问题。

[0008] 本发明的第一目的提供了一种制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物,所述的组合物包括80-97wt%的羟丙基淀粉、0-3wt%的羟丙基-β-环糊精、0.02-3wt%的羟乙基-β-环糊精、0.5-7wt%的凝胶剂和1-15wt%的增塑补强剂。

[0009] 本发明的组合物中同时加入羟丙基-β-环糊精和羟乙基-β-环糊精,改善了组合物的亲水性,促进胶囊崩解,羟丙基-β-环糊精和羟乙基-β-环糊精同羟丙基淀粉具有很好的相容性且分子较小,能够均匀分散在体系中,不会导致制备的空心胶囊的强度下降,同时还能克服了淀粉分子间氢键力,一定程度上起到了增韧增强的作用,抑制了淀粉的回生,还增加了材料的亲水性能,降低了粘度,使得空心胶囊的制备过程易于成型且制备的淀粉基质空心胶囊具有极好的崩解性能,本发明中还加入了增塑补强剂改善空心胶囊柔韧性及耐填充性能,降低凝胶剂用量已改善胶囊崩解过程中产生的碎片问题,羟乙基-β-环糊精引入不仅可改善空心胶囊的崩解性能,同时改善淀粉基质同增塑增强剂的相容性,使得制备的空心胶囊光洁度好,胶囊不易脆碎,从而制备一种能够迅速崩解的且耐填充的淀粉基质空心胶囊。

[0010] 专利CN104311887A在羟丙基淀粉基质中引入1-10wt%的羟丙基-β-环糊精有效解决了淀粉基空心胶囊的崩解问题且不影响制备的空心胶囊的强度,但是其制备的空心胶囊虽然能够达到药典标准,但是在药厂实际应用过程中却存在填充通过率偏低,这主要是羟丙基-β-环糊精具有吸湿性,且羟丙基-β-环糊精同羟丙基淀粉的相容性极好,引入一定量羟丙基-β-环糊精后,在吸湿及增塑复合作用下,材料的刚性强度降低,填充过程中容易发生顶部凹陷,导致填充通过率降低;本发明人在大量试验过程中惊奇的发现羟乙基-β-环糊精则不具有很强的吸湿性,其对羟丙基淀粉增塑作用也较羟丙基-β-环糊精弱,同时其能明显增强羟丙基淀粉基质的阻氧性,并且明显提高了填充通过率。在本发明中引入羟乙基-β-环糊精不仅可改善空心胶囊的崩解性能以及淀粉基质同增塑增强剂的相容性,使得制备的空心胶囊光洁度好,胶囊不易脆碎,而且与羟丙基-β-环糊精一起协同改善了组合物的亲水性,促进胶囊崩解,羟丙基-β-环糊精和羟乙基-β-环糊精同羟丙基淀粉具有很好的相容性

且分子较小,能够均匀分散在体系中,不会导致制备的空心胶囊的强度下降,同时还能克服了淀粉分子间氢键力,一定程度上起到了增韧增强的作用,抑制了淀粉的回生,还增加了材料的亲水性能,降低了粘度,使得空心胶囊的制备过程易于成型且制备的淀粉基质空心胶囊具有极好的崩解性能。

[0011] 进一步的,所述的羟丙基淀粉的羟丙基氧基含量按无水物计算为0.6%–6.5%。

[0012] 发明人经过大量的试验发现,羟丙基淀粉的羟丙基氧基含量按无水物计算为0.6%–6.5%时,当大于0.6%时才能充分克服分子间氢键作用,抑制淀粉回生,赋予材料一定的柔韧性。并且含量不能过高,因为过高含量的羟丙氧基会导致其羟丙基淀粉的糊化温度降低给生产带来困难,同时过高的羟丙氧基含量可能对人体产生负面影响。

[0013] 进一步的,所述的羟丙基- $\beta$ -环糊精的羟丙氧基含量按无水物计算为19.6%–26%。

[0014] 发明人经过大量的试验发现羟丙氧基含量过低则无法同羟丙基淀粉充分作用抑制其回生,同时其水溶性差,难以有效促进崩解,过高则产生较强吸湿性影响胶囊品质,使胶囊产生粘连等问题,同时过高的羟丙氧基含量可能对人体产生负面影响,只有在19.6%–26%范围内的崩解时间较短,水溶性较好。

[0015] 进一步的,所述的羟乙基- $\beta$ -环糊精的羟乙氧基含量按无水物计算为18%–22%。

[0016] 羟乙氧基含量过低则无法同羟丙基淀粉充分作用抑制其回生,同时其水溶性差,难以有效促进崩解,过高的羟乙氧基含量可能对人体产生负面影响。

[0017] 进一步的,所述的羟丙基淀粉为普通淀粉同环氧丙烷制备得到,所述的普通淀粉包括木薯淀粉、小麦淀粉、马铃薯淀粉、红薯淀粉、玉米淀粉、豆类淀粉或大米淀粉中的一种或几种。

[0018] 进一步的,所述的凝胶剂包括果胶、黄原胶、卡拉胶、结冷胶、琼脂胶、阿拉伯胶、甘露聚糖或魔芋胶中的一种或几种。

[0019] 进一步的,所述的增塑补强剂包括丙三醇、山梨醇、木糖醇、甘露醇、聚乙二醇、聚乙烯醇、羟丙甲纤维素或壳聚糖中的一种或几种。

[0020] 本发明的第二目的提供了一种含有所述的制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物的空心胶囊。

[0021] 进一步的,所述的空心胶囊为原料组合物与水混合并加热糊化胶化而成,所述的原料组合物与水的质量比为1:3–6.5,加热温度为70–95℃,加热时间为30–150min。

[0022] 进一步的,所述的空心胶囊还包括助凝剂,所述助凝剂包括氯化钾、碳酸钾、柠檬酸钾、乙酸钾、氯化钙或乙酸钙中的一种或几种。

[0023] 采用本发明的技术方案,有益效果如下:本发明的制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物中加入羟乙基- $\beta$ -环糊精,促进胶囊的崩解,提高了填充通过率,并且本发明的组合物中还加入了增塑补强剂,增加了胶囊的柔韧性及耐填充的性能,降低了凝胶剂用量改善了胶囊崩解过程产生的碎片问题。

## 具体实施方式

[0024] 下述实施例中的实施方案可以进一步组合或者替换,且实施例仅仅是对本发明的优选实施例进行描述,并非对本发明的构思和范围进行限定,在不脱离本发明设计思想的

前提下,本领域中专业技术人员对本发明的技术方案作出的各种变化和改进,均属于本发明的保护范围。

[0025] 本发明的实施例均在以下的测试条件下进行测试:

[0026] 1、崩解时限的检测

[0027] 将本发明制备的空心胶囊装满滑石粉,锁合后,分别置于吊篮的玻璃管中(无需加挡板),照崩解时限检查法(中国药典2010年版二部规定的方法)检查,介质为自来水,水温为 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。

[0028] 2、脆碎度测定

[0029] 将空心胶囊50粒,置表面皿中,移入盛有硝酸镁饱和溶液的干燥器内,置 $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 恒温24小时,取出,立即分别逐粒放入直立在木板(厚度2cm)上的玻璃管(内径为24mm,长为200mm)内,将圆柱形砝码(材质为聚四氟乙烯,直径为22mm,重 $20 \pm 0.1\text{g}$ )从玻璃管口处自由落下,检测空心胶囊的脆碎度。

[0030] 实施例1

[0031] 将97wt%的羟丙基玉米淀粉(羟丙氧基含量按无水物计算为0.6%),羟丙基玉米淀粉是由玉米淀粉同环氧丙烷经淀粉工业常规的反应方式制备得到,1wt%的羟乙基- $\beta$ -环糊精(羟乙氧基含量按无水物计算为18%),1wt%的结冷胶,1wt%山梨醇混合,制备得到用于制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物。

[0032] 将上述制备得到的用于制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物与是所述的原料组合物6.5倍重量的水混合并加热糊化胶化后,其中加热温度为 $70^{\circ}\text{C}$ ,加热时间为100min,采用常规制备工艺得到空心胶囊,分别对制备的空心胶囊测定崩解时限、脆碎度和填充通过率。

[0033] 实施例2

[0034] 将80wt%的羟丙基木薯淀粉(羟丙氧基含量按无水物计算为6.5%),羟丙基木薯淀粉是由木薯淀粉同环氧丙烷经淀粉工业常规的反应方式制备得到)、3wt%的羟丙基- $\beta$ -环糊精(羟丙氧基含量按无水物计算为26%),0.02wt%的羟乙基- $\beta$ -环糊精(羟乙氧基含量按无水物计算为22%),7wt%的卡拉胶,9.98wt%聚乙二醇以混合,制备得到用于制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物。

[0035] 将上述制备得到的用于制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物与是所述的原料组合物3倍重量的水混合并加热糊化胶化后,其中加热温度为 $95^{\circ}\text{C}$ ,加热时间为150min,采用常规制备工艺得到空心胶囊,分别对制备的空心胶囊测定崩解时限、脆碎度和填充通过率。

[0036] 实施例3

[0037] 将81wt%的羟丙基木薯淀粉(羟丙氧基含量按无水物计算为5%),羟丙基木薯淀粉是由木薯淀粉同环氧丙烷经淀粉工业常规的反应方式制备得到)、0.5wt%的羟丙基- $\beta$ -环糊精(羟丙氧基含量按无水物计算为21%),3wt%的羟乙基- $\beta$ -环糊精(羟乙氧基含量按无水物计算为20%),1.5wt%的卡拉胶,14wt%羟丙甲纤维素混合,制备得到用于制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物。

[0038] 将上述制备得到的用于制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物与是所述的原料组合物5倍重量的水混合并加热糊化胶化后,其中加热温度为 $80^{\circ}\text{C}$ ,加热时间30min,采用常规制备工艺得到空心胶囊,分别对制备的空心胶囊测定崩解时限、脆碎度和填充通过率。

## [0039] 实施例4

[0040] 将84wt%的羟丙基马铃薯淀粉(羟丙氧基含量按无水物计算为3%),羟丙基马铃薯淀粉是由马铃薯淀粉同环氧丙烷经淀粉工业常规的反应方式制备得到)、0.1wt%的羟丙基- $\beta$ -环糊精(羟丙氧基含量按无水物计算为22%),1wt%的羟乙基- $\beta$ -环糊精(羟乙氧基含量按无水物计算为20%),1.9wt%的卡拉胶和魔芋胶混合物,6wt%的卡拉胶和7wt%木糖醇以及少量的柠檬酸钾混合,制备得到用于制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物。

[0041] 将上述制备得到的用于制备淀粉基质空心胶囊的原料组合物与是所述的原料组合物5倍重量的水混合并加热糊化胶化后,加热温度90℃,加热时间70min,采用常规制备工艺得到空心胶囊,分别对制备的空心胶囊测定崩解时限、脆碎度和填充通过率。

## [0042] 表1空心胶囊的性能参数

[0043]

性能参数 样品	崩解时限 (min)	脆碎度 (粒)	填充通过率 (%)
实施例 1	5.0	1	99.8
实施例 2	4.9	0	99.9
实施例 3	5.1	0	99.9
实施例 4	5.0	0	99.7

## [0044] 试验例1

[0045] 试验样品1:实施例1制备的空心胶囊;

[0046] 试验样品2:实施例2制备的空心胶囊;

[0047] 对照样品1:专利CN104311887A实施例1制备的空心胶囊;

[0048] 对照样品2:本对照例制备的空心胶囊与试验例1相同,不同之处在于没有加入增塑补强剂制备的空心胶囊,其他组成和制备方法不变;

[0049] 分别对试验例和对照例的空心胶囊进行测定崩解时限、脆碎度、填充通过率见表2。

## [0050] 表2性能测试结果

[0051]

性能参数 样品	崩解时限 (min)	脆碎度 (粒)	填充通过率 (%)
试验样品 1	5.0	1	99.8
试验样品 2	4.9	0	99.9
对照样品 1	6.9	4	96.1
对照样品 2	5.5	5	95.7

[0052] 从表2可以看出,本发明的空心胶囊可以明显的提高崩解时限、光洁度、脆碎度和

填充通过率,说明了单独添加羟乙基- $\beta$ -环糊精比羟丙基- $\beta$ -环糊精具有更低的脆碎度和较高的填充通过率,当同时添加羟丙基- $\beta$ -环糊精和羟乙基- $\beta$ -环糊精产生了协同作用,增加了空心胶囊的特定性能,另外从对照例2的数据可以看出,如果不加入增塑补强剂,也会影响空心胶囊的性能,可以看出空心胶囊的这些性能与羟丙基- $\beta$ -环糊精、羟乙基- $\beta$ -环糊精和增塑补强剂均有关。

[0053] 本发明人对其他实施例也进行了上述的试验,试验结果与本试验例基本相同,由于篇幅有限不在一一列出。

[0054] 试验例2

[0055] 羟丙基- $\beta$ -环糊精的羟丙氧基含量按无水物计算对空心胶囊的性能影响

[0056] 本试验例制备的空心胶囊与实施例2相同,不同之处只改变了羟丙基- $\beta$ -环糊精的羟丙氧基含量,对本试验例制备的空心胶囊性能测定结果见表3。

[0057] 表3

[0058]

性能参数含量 (%)	崩解时限 (min)	脆碎度 (粒)	填充通过率 (%)
18.5	9.8	6	96.3
19.6	4.9	0	99.7
22	5.1	0	99.8
24	4.9	0	99.6
26	4.9	0	99.9
27	8.6	7	96.1

[0059] 从表3可以看出羟丙基- $\beta$ -环糊精的羟丙氧基含量影响了空心胶囊的崩解时限、脆碎度和填充通过率,是因为当含量过低时,由于分子间的氢键作用,使得淀粉回生,柔韧性差,容易脆碎,崩解时间也会增加,当含量过高后,胶囊产生粘连,填充通过率降低,由此可以看出羟丙基- $\beta$ -环糊精的羟丙氧基含量选取在19.6-26%具有较短的崩解时限,脆碎度低,填充通过率高。

[0060] 本发明人对其他实施例也进行了上述的试验,试验结果与本试验例基本相同,由于篇幅有限不在一一列出。

[0061] 试验例3

[0062] 羟乙基- $\beta$ -环糊精的羟乙氧基含量按无水物计算对空心胶囊的性能影响

[0063] 本试验例制备的空心胶囊与实施例2相同,不同之处只改变了羟乙基- $\beta$ -环糊精的羟乙氧基含量,对本试验例制备的空心胶囊性能测定结果见表4。

[0064] 表4



[0065]

性能参数含量 (%)	崩解时限 (min)	脆碎度 (粒)	填充通过率 (%)
17	8.6	4	95.3
18	5.0	0	99.8
20	4.8	1	99.7
22	4.9	0	99.9
24	9.3	6	94.8

[0066] 从表4可以看出,羟乙基- $\beta$ -环糊精的羟乙氧基含量影响了空心胶囊的崩解时限、脆碎度和填充通过率,是因为当含量过低时,由于分子间的氢键作用,使得淀粉回生,柔韧性差,容易脆碎,崩解时间也会增加,当含量过高后,胶囊产生粘连,填充通过率降低,由此可以看出羟乙基- $\beta$ -环糊精的羟丙氧基含量选取在18-22%具有较短的崩解时限,脆碎度低,填充通过率高。

[0067] 本发明人对其他实施例也进行了上述的试验,试验结果与本试验例基本相同,由于篇幅有限不在一一列出。