

# TABLET TOSE

片剂制备 →  
直接压片技术 →  
颗粒乳糖

技术资料  
Tablettose®



# 美剂乐直接压片用颗粒乳糖系列：Tablettose®

## 概述

直接压片技术是目前流行的最简单、最具性价比的压片方式。将原料药与辅料直接混合后便可轻松压片，简单易行 [1, 2]。

直压技术与要求原辅料具有较好的流动性、可压性好，且不易分层 [3]。

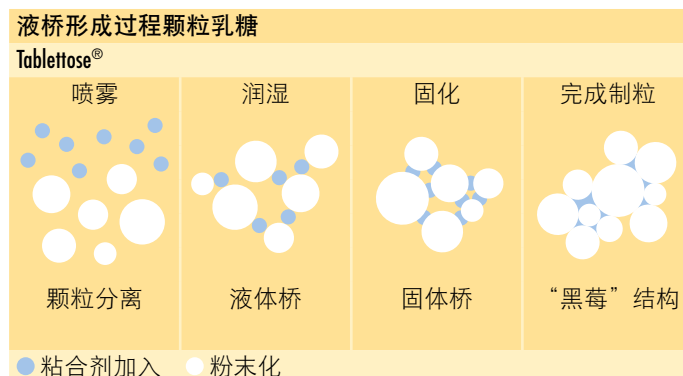
乳糖是制药工业中最常用的辅料之一。然而正如其他辅料一样，在未经进一步处理之前，乳糖在粉末流动性和可压性方面的不足使其无法直接用于直接压片 (图1)。

作为一种脆性物质， $\alpha$ -D-乳糖的可压性与压缩前的颗粒表面积及压缩中碎裂程度密切相关。粉末表面积越大颗粒间的结合力越高，因而乳糖颗粒越小可压性越好。但随着颗粒变小乳糖的流动性变差，因而研磨 $\alpha$ -D-乳糖不适合于直接压片，同样粗颗粒乳糖虽然流动性好，但可压性差 [4]。

基于上述原因，美剂乐于七十年代中期研发了颗粒 $\alpha$ -D-乳糖 Tablettose®。他兼具粗颗粒乳糖的流动性和细粉研磨乳糖良好压缩性。Tablettose® 通过持续喷雾制粒而成。水作为粘合剂被喷到流动的细粉研磨乳糖粉末上，形成液体桥，将乳糖粉末粘在一起。水分蒸发后，乳糖细粉由于液体桥的原因依然粘在一起，形成乳糖颗粒。在这个过程中没有无定型乳糖的产生，因而产品是稳定不易吸潮的纯 $\alpha$ -D-乳糖颗粒。



图1：不同压片方法对粉末混合可压性和流动性的要求（DC-直压；WG-湿法制粒；DG-干法制粒） [3]。



## 产品描述

美剂乐的Tablettose® 80是颗粒乳糖中最早的产品，颗粒大小在0-630 μm。Tablettose® 80适合于多数低剂量处方。Tablettose® 70的起始物料与Tablettose® 80一致，但粒径范围更窄，小于63 μm的细粉显著减少，也没有大于500 μm的颗粒，非常适合于对于粒径分布有严格要求的生产过程，甚至无尘化的生产要求。

Tablettose® 100采用比Tablettose® 80和Tablettose® 70小得多的原料进行加工，因而稀释性较Tablettose® 80和Tablettose® 70更好，可压性也更好。

## 法规与质量信息

Tablettose® 70, Tablettose® 80和Tablettose® 100符合现行欧洲药典、美国药典和日本药典。质量标准与法规文件可从[www.meggle-pharma.com](http://www.meggle-pharma.com)下载。

美剂乐在德国Wasserburg的药用乳糖生产设备经DIN ISO 9001:2008认证，并根据IPEC-PQG对于辅料生产的GMP要求以及美国药典USP通则（1078章）实施cGMP。位于Wasserburg的设施能够满足生产美剂乐全系列乳糖的需要，包括筛分，乳糖，制粒，喷雾干燥和共加工等。此外，美剂乐也是IPEC（国际药用辅料协会）的成员。

美剂乐始终保持对原料的可持续获得性、生产规范、生产效率以及环境保护等方面的大力投入。保证我们生产的乳糖符合药用标准是我们工作的第一要素。

## 应用

Tablettose® 特别为直接压片而开发。推荐用于以下领域

- 低剂量直压处方
- 胶囊或颗粒剂充填
- 泡腾片
- 甜味剂片

# 产品优势

## Tablettose®

- 极佳的流动性、
- 极佳的可压性
- 低吸湿性
- 极优的稳定性
- 出色的混合特性
- 快速崩解特性

## 粒径分布 (PSD)

图2 为激光衍射法测得的美剂乐颗粒乳糖Tablettose®系列典型粒径分布。Tablettose® 80与Tablettose® 100粒径分布相似。Tablettose® 70因细粉含量少，粒径分布更窄。

图3 显示由机械振荡筛测定的Tablettose® 70, Tablettose® 80和Tablettose® 100粒径分布的限度和典型平均值。这些粒径参数在生产过程中通过持续的在线监测 (IPC) 得到，同时粒度分布限度也被写入Tablettose® 系列产品的质量标准中。

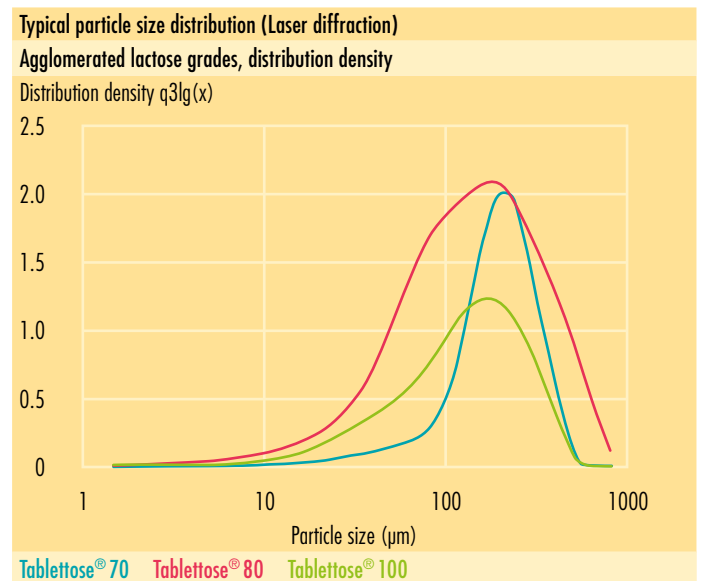
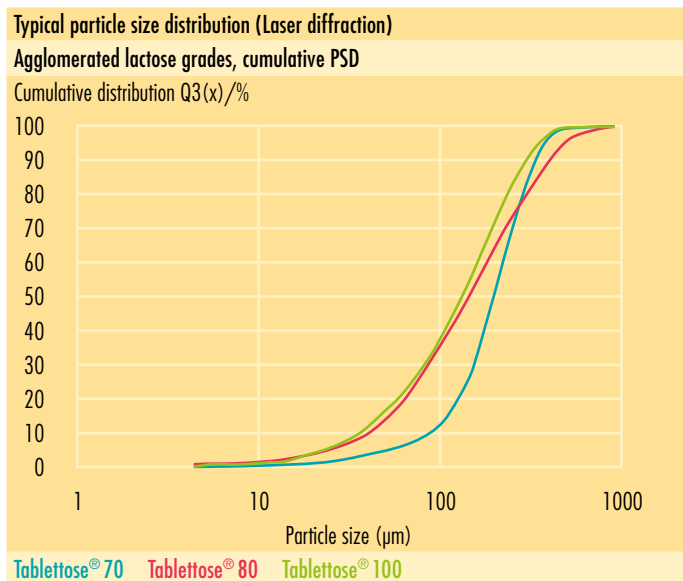


图2: 美剂乐颗粒乳糖Tablettose® 70, Tablettose® 80, 和Tablettose® 100平均累积粒径分布及分布密度 (采用Sympatec®/ Helos & Rodos粒径分析仪)

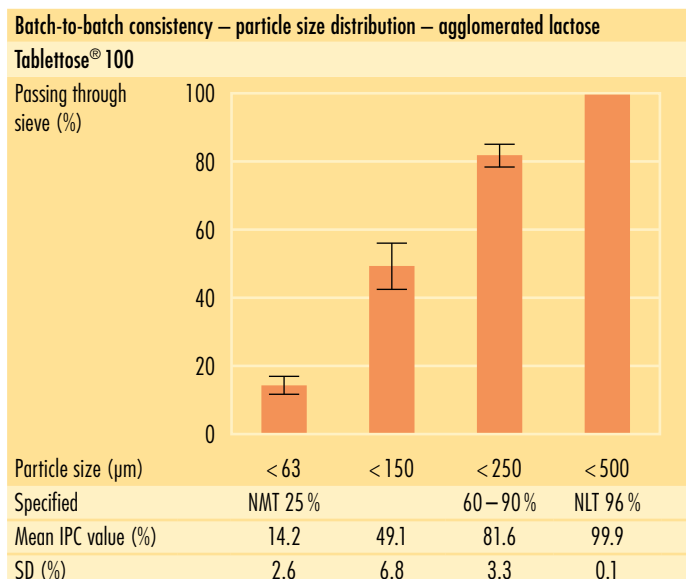
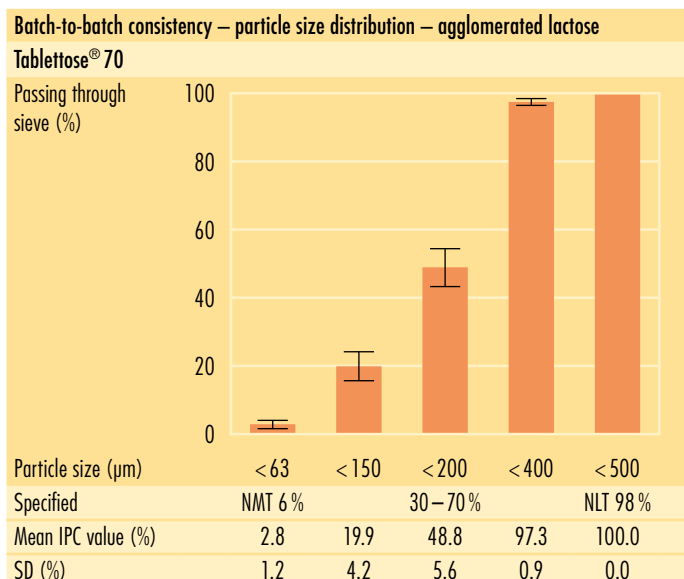
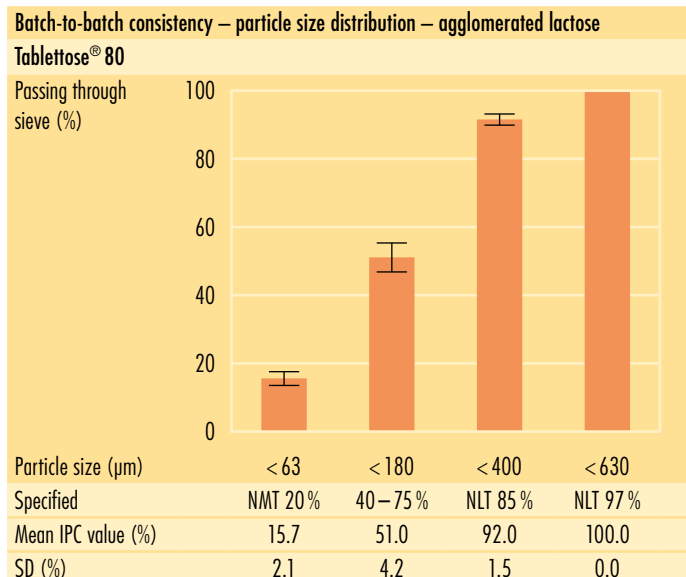
筛分数据-喷雾干燥乳糖				
	乳糖类型	Tablettose® 70	Tablettose® 80	Tablettose® 100
		标准值/典型检测值	标准值/典型检测值	标准值/典型检测值
粒径分布	< 62 µm	NMT 6%/3%	NMT 20%/16%	NMT 25%/14%
方法:	< 150 µm	/20%		/49%
机械振荡筛	< 180 µm		40-75%/51%	
	< 200 µm	30-70%/49%		
	< 250 µm			60-90%/82%
	< 400 µm	/97%	NLT 85%/92%	
	< 500 µm	NLT 98%/100%		NLT 96%/100%
	< 630 µm		NLT 97%/100%	

图3: 机械振荡筛测得的美剂乐颗粒乳糖的粒径分布限度由粗体表示。持续在线控制得到的典型值作为参考。

## 批间稳定性

历史悠久的乳糖生产企业美剂乐依靠其丰富的生产经验和出色的技术人员一直保持着产品质量稳定性和一致性。持续的在线监测和终产品测试，保证产品的质量稳定如一(图 4)。

图 4: 使用机械振荡筛测得的Tablettose®批间粒度分布的稳定性。其中所用粒度数据为数据为连续12个月的产品在线监测数据



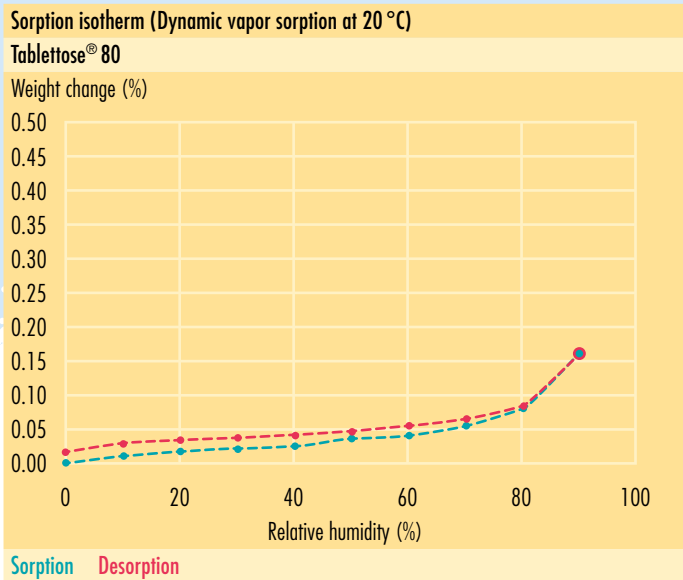


图5: 以 Tablettose® 80 为例显示颗粒乳糖的水分吸收和解离曲线

## 等温吸湿线

美剂乐的所有 α-1 水乳糖产品在 20 °C，相对湿度 80% 以下的没有显著的吸湿性。

图 5 为 Tablettose® 的水分吸收和解离曲线。α-1 水乳糖颗粒纯度高，几乎不吸潮，非常稳定。

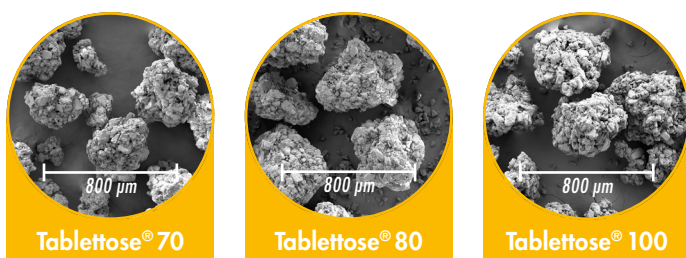


图6: 美剂乐的不同颗粒乳糖电镜图

## 扫描电子显微镜 (SEM)

Tablettose® 颗粒乳糖具有典型的粗糙多孔的表面，见(图 6)。Tablettose® 因其特征性的形状可以与其他辅料和原料药形成稳定均匀的混合物。

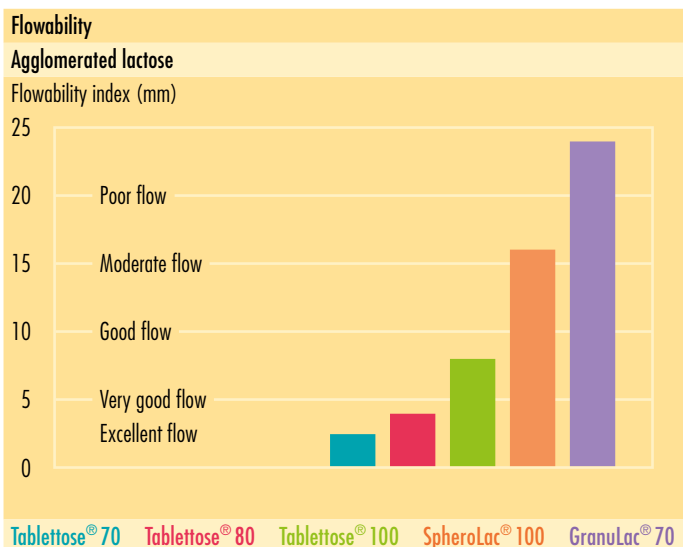


图7: Tablettose® 系列产品与其他乳糖流动性参数的比较。

## 功能特性

### 粉体流动性

众所周知颗粒大小和形状影响粉体流动性。100 μm 以下颗粒更易结合在一起而不是自由流动，而颗粒粒径越大密度越高，流动性更好。颗粒形态也显著影响粉体流动性。图7显示颗粒形状和结构对流动性的影响与粒径大小一样重要。拥有“黑莓”或“爆米花”结构的颗粒乳糖接近球形，因而与筛分乳糖(SpheroLac® 100)或研磨乳糖(GranuLac® 70)相比，颗粒乳糖 拥有低的流动性指数 FI (小孔流动性实验)。

流动性也可以通过 Hausner 指数，卡尔指数和休止角来表征，通常 Hausner 指数低于 1.25 或卡尔指数低于 20 的粉末具有良好流动性。一般而言，休止角越大流动性越差，休止角在 31-35° 时，说明粉末具有良好流动性。图 8 为 Tablettose® 系列产品的流动性指数的典型值，由此可见 Tablettose® 系列产品具有出色的流动性能。

流动性					
颗粒乳糖					
	休止角 (°)	松密度 (g/l)	振实密度 (g/l)	Hausner 比率	卡尔指数 (%)
Tablettose® 70	31	530	640	1.21	17.19
Tablettose® 80	34	620	770	1.24	19.48
Tablettose® 100	32	580	720	1.24	19.44

图 8: Tablettose® 系列产品的典型粉末流动性值

### 可压性

图 9 展示了 Tablettose® 70 与 Tablettose® 80 压片过程中可压性相当。Tablettose® 100 在同等压力下形成的片硬更硬，因而具有更好的可压性。这可能和其采用更小粒径原料制作因而粘合性能更好。

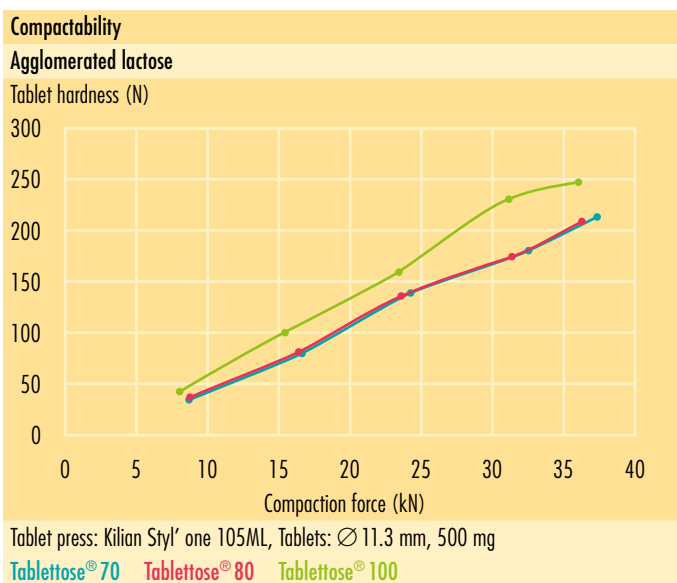


图 9: Tablettose® 系列产品的压力-片硬曲线

### 包装和有效期

包装材料符合 (EC) No. 1935/2004 和 21 CFR 174, 175, 176, 177, 178 标准。稳定性试验根据 ICH 指南制定，并在稳定性保障系统下实施。图 10 为 Tablettose® 产品包装尺寸和材料，产品有效期汇总。

包装盒有效期			
Tablettose®			
	尺寸	材料	有效期
Tablettose® 70	20kg	纸袋和PE-EVOH-PE内袋	36个月
Tablettose® 80	25kg		
Tablettose® 100	20kg		24个月

图 10: 美剂乐颗粒乳糖包装和有效期

## 资料来源

- [1] Meeus, L. (2011). Direct Compression versus Granulation. *Pharmaceutical Technology*, 23(3).
- [2] Kristensen, H. G., & Schaefer, T. (1987). Granulation: A Review on Pharmaceutical Wet-Granulation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 13(4-5), 803-872.
- [3] Mîinea, L. A., Mehta, R., Kallam, M., Farina, J. A., & Deorkar, N. (2011). Evaluation and Characteristics of a New Direct Compression Performance Excipient, 35(3).
- [4] Bolhuis, G. K., & Zuurman, K. (1995). Tableting Properties of Experimental and Commercially Available Lactose Granulations for Direct Compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21(18), 2057-2071.

## MEGGLE App:



美剂乐专家

**MEGGLE Group Wasserburg**  
**BG Excipients & Technology**  
Meggelstrasse 6-12  
83512 Wasserburg  
Germany

Phone +49 8071 73 476  
Fax +49 8071 73 320  
service.pharma@meggle.de  
www.meggle-pharma.com

*MEGGLE warrants that its products conform to MEGGLE's written specification and makes no other expressed or implied warranties or representations. For any specific usage, the determination of suitability of use or application of MEGGLE products is the sole responsibility of the user. The determination of the use, application, and compliance of this product with regard to any national, regional, or local laws and/or regulations is the sole responsibility of the user, and MEGGLE makes no representation with regards to same. Nothing herein shall be construed as a recommendation or license to use the product or any information that conflicts with any patent or intellectual property of MEGGLE or others and any such determination of use is the sole responsibility of the user. © MEGGLE*