压片 →
直压 →
共加工乳糖

技术手册
MicroceLac® 100

MEGGLE
EXCIPIENTS & TECHNOLOGY

美剂乐直压用共加工乳糖：MicroceLac® 100

产品概述

直接压片技术（以下简称直压）是目前最简单、最优效价的流行压片方式。将原料药与辅料混合直接混合后轻松压片，简单易行[1, 2]。

直压技术与设备要求原辅料能形成流动性好、可压性好、不易分层的混合物 [3]。

乳糖是药剂工业中最常用辅料之一。由于它在粉末流动性和可压性方面的不足，未经进一步处理的乳糖无法直接用于直压(Figure 1)。

图1：各种压片技术对混合粉末可压性和流动性要求（DC-直接压片，WG-湿法制粒，DG-干法制粒）[3]。

产品性能

α一水乳糖和微晶纤维素是口服固体制剂用功能性辅料。两者皆为天然来源并长期用于制药工业。为使两者产生协同作用，如提高可压性和流动性，利用共喷干方法我们得到整合两者的单颗粒MicroceLac® 100。这种复合物的每个颗粒在压缩时既有脆性形变又有塑性形变，因而提供直压需要的流动性和可压性。

MicroceLac® 100含有75% α一水乳糖和25%纤维素，都各自保持其原有化学性质。

法规与质量信息

用于生产MicroceLac® 100 的所有物料都是符合现行欧洲药典、美国药典和日本药典要求。由于制备中不涉及化学修饰因而产品保留其原有的化学性质，可以认为MicroceLac® 100 是α一水乳糖与微晶纤维素的物理混合物。MicroceLac® 100 的原料药主控系统文件(DMF)可在FDA的化学产品目录中查到。说明与法规文件可从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，符合cGMP要求。该要求由国际辅料协会与欧洲药剂质量协会IPEC-PQG GMP标准对药用辅料的要求联合美国药典USP总则（1078章）制定。在Wasserburg生产的美剂乐全系列的乳糖，包括筛分乳糖，研磨乳糖，颗粒乳糖，喷雾干燥乳糖和共加工乳糖。此外，美剂乐也是IPEC（国际药用辅料协会）成员。

美剂乐一直致力于保持原料的可持续获得、产品的稳定与有效性及环境保护的投资。并首要确保我们生产的乳糖满足药用标准。

应用

MicroceLac® 100 为直接压片而设计，但也可用于其他制剂方法如干法制粒、胶囊填充。与简单的物理混合物相比，MicroceLac® 100 的可压性更好，流动性优异，有助于原料药混合均匀。由于混合性能卓越，MicroceLac® 100 是需要API混合均一的低剂量处方的理想选择。优异可压性使片硬增加。对低剂量或高剂量处方或高剂量处方而言，MicroceLac® 100 都为处方优化留下很大空间。

- 直接压片
- 低剂量处方
- 高剂量处方

产品优势

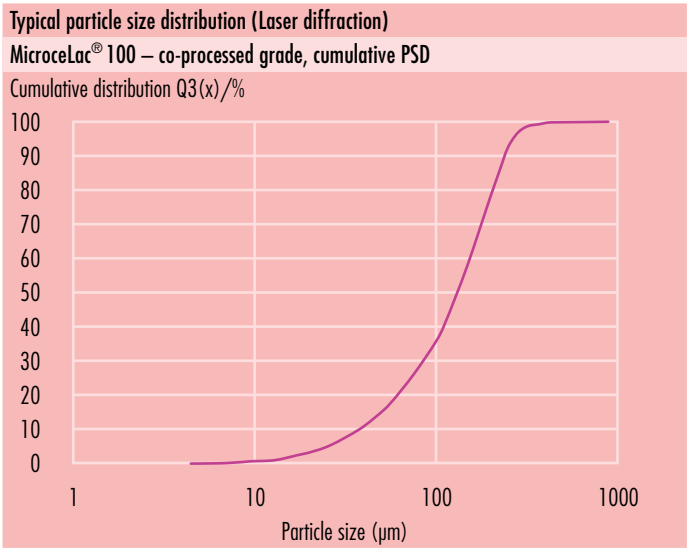
MicroceLac® 100

- 优异的可压性
- 优异的流动性
- 难处理的原料药压片
- 理想的成片表面适合进一步简单经济包衣

粒径分布（PSD）

图2 用激光衍射法测得的MicroceLac® 100 典型粒径分布值。MicroceLac® 100 粒径分布窄，非常有利于粉末混合均匀，是成功压片的先决条件。

图3 示由空气喷射筛测得的特定PSD范围和典型平均值。这些参数通过不间断的过程控制（IPC）测试和监控得到，这也是MicroceLac® 100 粒度分布规范的一部分。



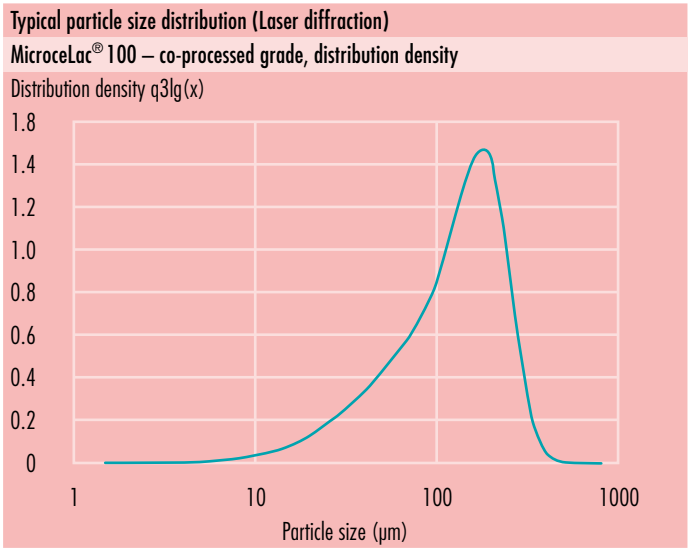


图2： 美剂乐 *MicroceLac® 100* 平均累积粒径分布及分布密度（采用Sympatec®/Helos & Rodos粒径分析仪）

筛分数据-共加工乳糖		
	乳糖类型	MicroceLac® 100
		标准值/典型检测值
粒径分布	< 32 µm	NMT 15 %/7 %
方法：	< 160 µm	45 – 70 %/59 %
空气喷射筛	< 250 µm	NLT 90 %/95 %

图3： 空气喷射筛测得的 *MicroceLac® 100* 具体粒径分布由粗体表示。持续过程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。持续的过程监测和终产品测试保证产品的质量稳定如一(**图 4**)。

等温吸湿线

受到MCC影响，MicroceLac® 100 在高相对湿度环境下显示出中等吸湿性。（**图 5**）

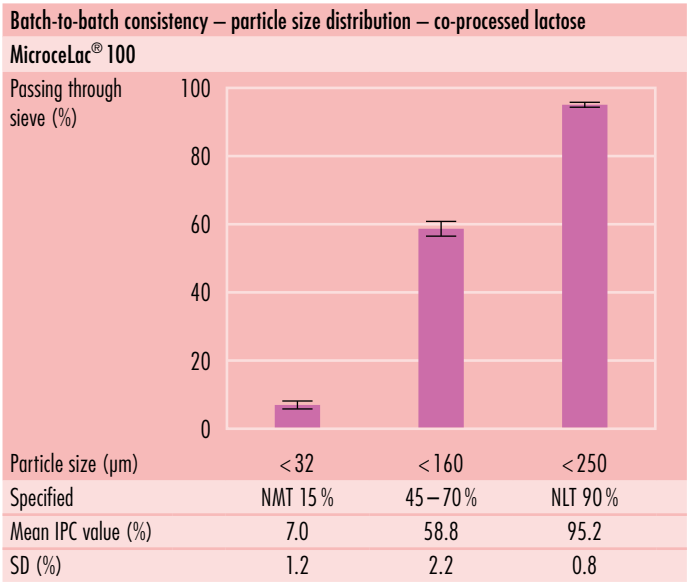


图 4： 空气喷射筛测得的*MicroceLac® 100* 批间粒度分布的稳定性。数据由持续过程监测系统(IPC)通过连续监测12个月的产品情况得到。

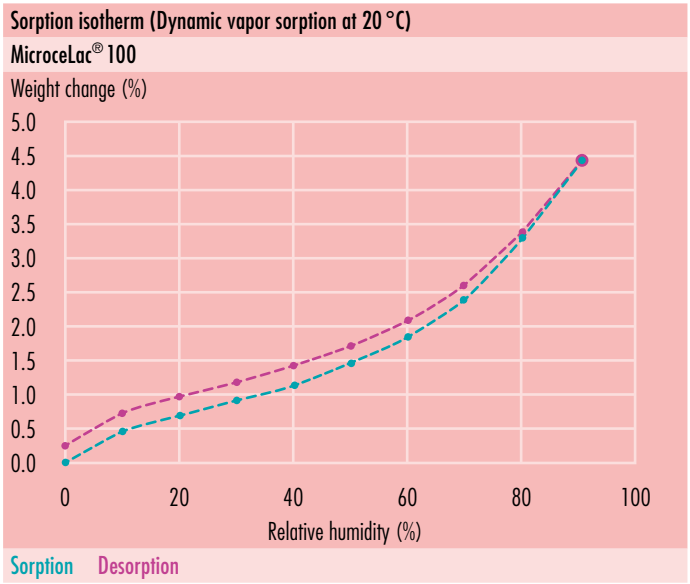


图5： *MicroceLac® 100* 的水分吸收和解离曲线

图6： 美剂乐*MicroceLac® 100* 的电镜照片

扫描电子显微镜（SEM）

由于喷干得到，MicroceLac® 100 为近似球形颗粒，MicroceLac® 100 的形态可以减少混粉中的分层现象，提高终产物的均一性(**图6**)。

粉体流动性

用FlowRatex®测定粉体流动性，喷干得到的MicroceLac® 100 与两种物料的单纯物理混合物相比，流动性优异，流动性的差异也不像物理混合物那么大（图7）。MicroceLac® 100 拥有低流动性指数（MicroceLac® 100 = 2 mm，物理混合物 = 9 mm），展示其优异的流动性（图8）。

流动性的几个指标Hausner比率，卡尔指数或休止角中，Hausner比率低于1.25或卡尔指数低于20的粉末具有良好流动性。休止角在31-35°的粉末具有良好流动性，一般而言，休止角越大流动性越差。**图9**显示了MicroceLac® 100 的流动性指数的平均值，显示其出色的流动性能。

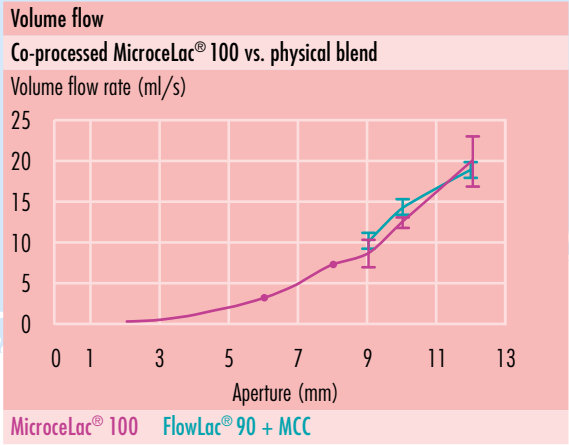


图7： 用FlowRatex®检测的*MicroceLac® 100* 与两种物料简单物理混合物，比较体积流率《ml/s》和孔径尺寸（直径mm）

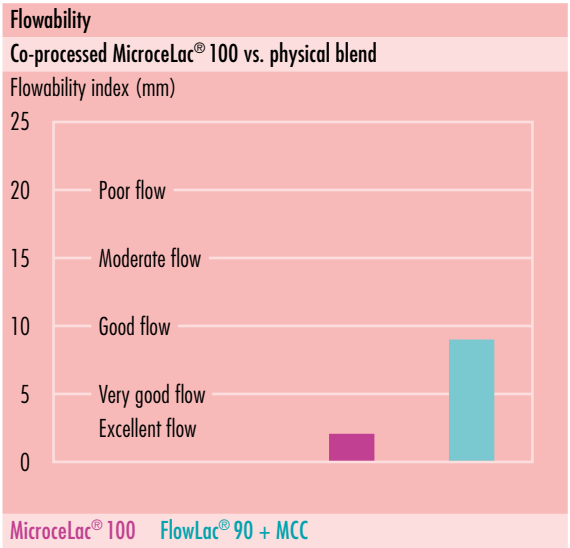


图8： *MicroceLac® 100* 与其物理混合物流动性参数的比较。值越小流动性越好。

流动性

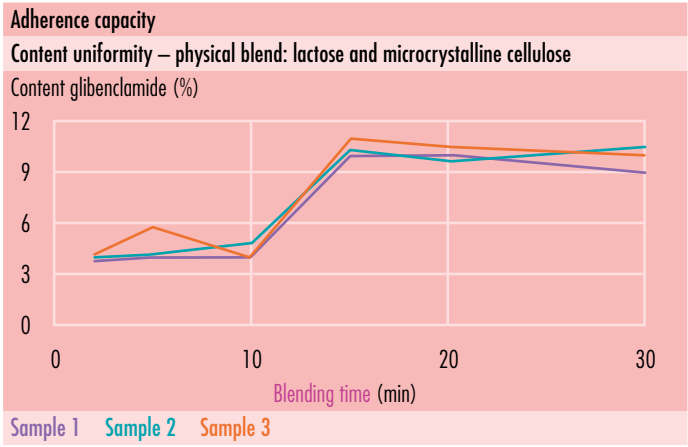
共加工乳糖

	休止角 (°)	松密度 (g/l)	振实密度 (g/l)	Hausner 比率	卡尔指数 (%)
MicroceLac® 100	34	460	580	1.26	20.69

图9： *MicroceLac® 100* 粉末流动性/可操作性相关参数值

可压性

由于其颗粒的近球形外形，MicroceLac® 100 有着出色的流动性，能够在混合时有效地分散原料药，因而应用于低剂量API配方中可提高均一性。研究比较了在含格列本脲5%的处方中使用MicroceLac® 100 (**图 10b**)和简单物理混合物(**图10a**) 的粉末混合结果[4]。



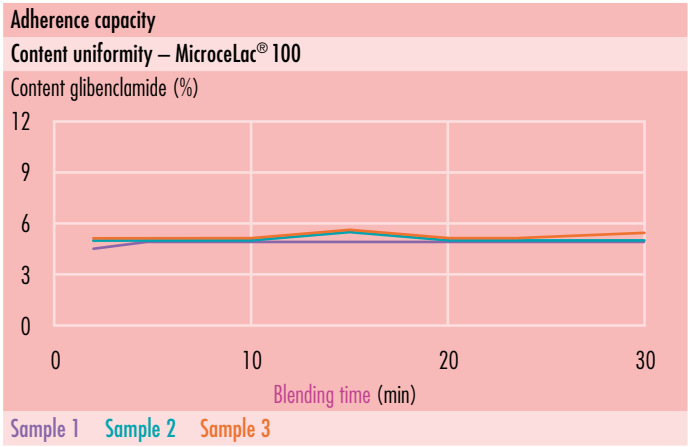
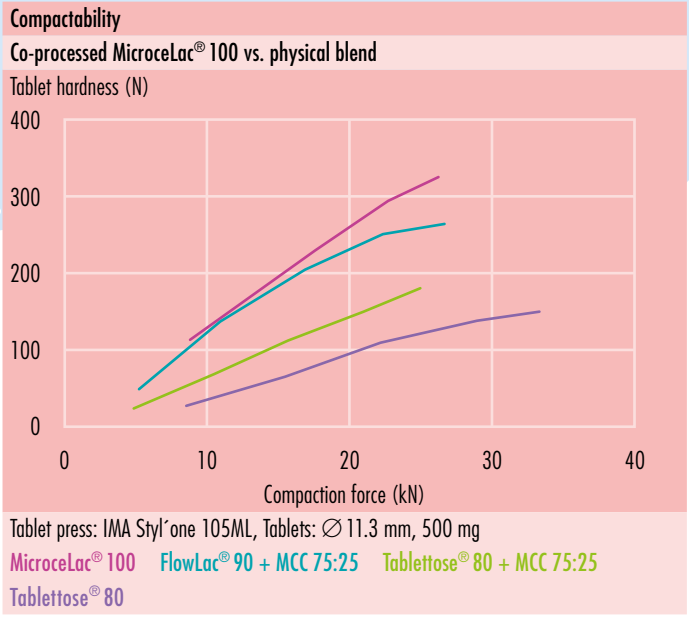


图10a和10b： 格列本脲5%的处方中使用*MicroceLac® 100* 与单纯物理混合物组的混合物稳定均一度[4]



可压性

使用MicroceLac® 100 制作的片硬更大。结果显示MicroceLac® 100 比两种材料的简单物理混合物可压性更好（**图11**）。其出色的可压性和低脆碎度（<1%）（**图12**）可减少包衣的需要。

图11： *MicroceLac® 100*与单纯物理混合物、*Tablettose® 80*（颗粒乳糖）的成片片硬比较。压片条件：IMA Styl单冲压片机，11.3mm冲头，平均目标片重500mg

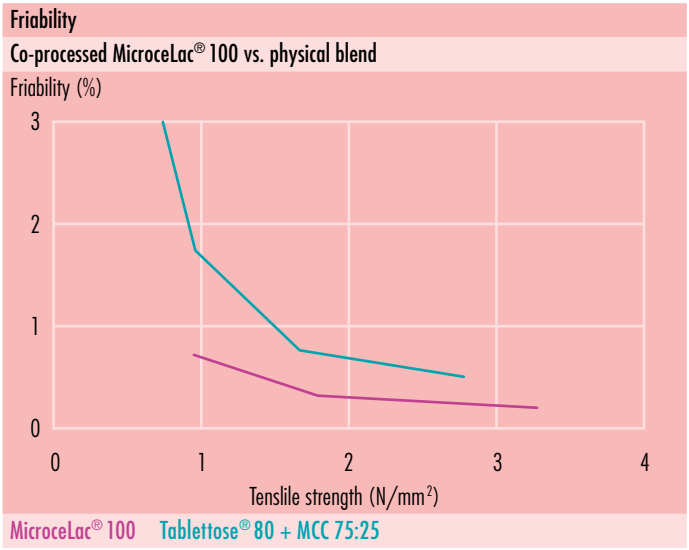


图12： *MicroceLac® 100* 或其相应简单物理混合物压片脆碎度。

包装及有效期			
MicroceLac® 100			
	规格	材料	保质期
MicroceLac® 100	20 kg	纸袋和PE-EVOH-PE内袋	18 个月

图13： 美剂乐*MicroceLac® 100*包装和有效期

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，且持续性的稳定性试验也一直在进行。**图13** 提供了包装尺寸和材料，产品保质期总览。

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] By coutesy of Prof. Sunada, Meijo University, Nagouya.

MEGGLE App:

美剂乐专家

MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology
Megglestrasse 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 warrantees 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

CN 2014-11-04 Sai