

TABLET TOSE

片剂制备 →
直接压片 →
颗粒乳糖

技术手册
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， α -水乳糖的可压性与压缩前的颗粒表面积及压缩中的碎裂程度密切相关。粉末表面积越大，颗粒间的结合力就越高，因而乳糖颗粒越小可压性就越好。但随着颗粒变小，乳糖的流动性也会随之变差，因而研磨 α -水乳糖不适合用于直接压片。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 α -水乳糖Tablettose®。它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性的细粉研磨乳糖粉末上，形成液体桥，将乳糖粉末粘结一起。水分蒸发后，乳糖细粉由于液体桥的原因依然粘结在一起，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 α -水乳糖颗粒。

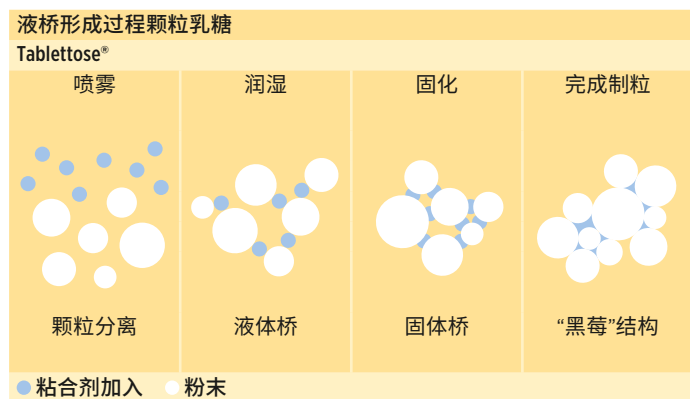
产品描述

美剂乐的Tablettose® 80是颗粒乳糖中最早的产品，颗粒大小在0-630 μ m。Tablettose® 80适合于多数低剂量处方。Tablettose® 70的原料与Tablettose® 80一致，但粒径范围更窄，小于63 μ m的细粉显著减少，也没有大于500 μ m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。



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]。





法规与质量信息

Tablettose® 70, Tablettose® 80 和 Tablettose® 100 是美剂乐颗粒 α -D-乳糖的商品名, 它们均符合现行欧洲药典、美国药典和日本药典。质量标准与法规文件可从 www.meggle-excipients.com 下载。

美剂乐在德国 Wasserburg 的药用乳糖生产基地经 DIN ISO 9001:2015 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。自 2014 年以来, 美剂乐一直是获得 EXCiPACT™ 认证的辅料制造商和供应商。

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、研磨、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。

美剂乐始终保持着对原料供应的可持续性、生产规范、生产效率, 以及环境保护等方面不遗余力的投入。与此同时, 保证乳糖符合药用标准更是我们工作的第一要素。

应用范围

Tablettose® 特别为直接压片而设计。推荐应用于以下领域:

- 低剂量直接压片处方
- 胶囊或颗粒剂充填
- 泡腾片
- 甜味剂片

产品优势

Tablettose®

- 优异的流动性
- 极佳的可压性
- 较低的吸湿性
- 出色的稳定性
- 极好的混合特性
- 快速的崩解性

粒径分布 (PSD)

图2 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 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。这些参数通过不间断在线检测 (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。

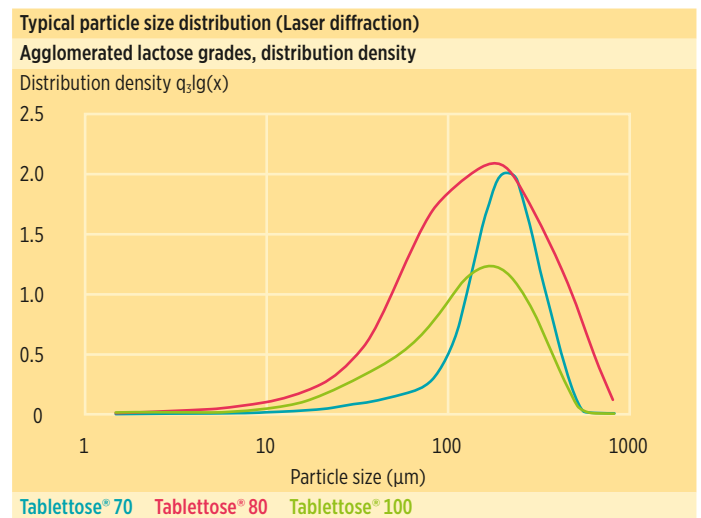
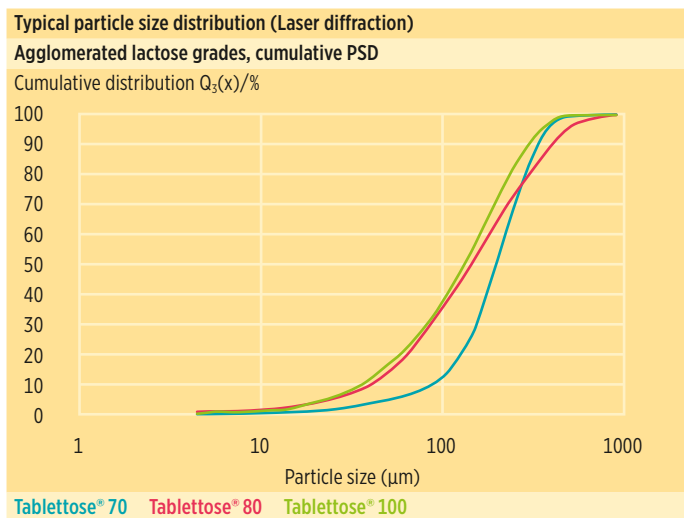


图2: 美剂乐颗粒乳糖 Tablettose® 70、Tablettose® 80 和 Tablettose® 100 累积粒径分布及分布密度 (采用 Sympatec®/Helos & Rodos 激光粒度仪)。

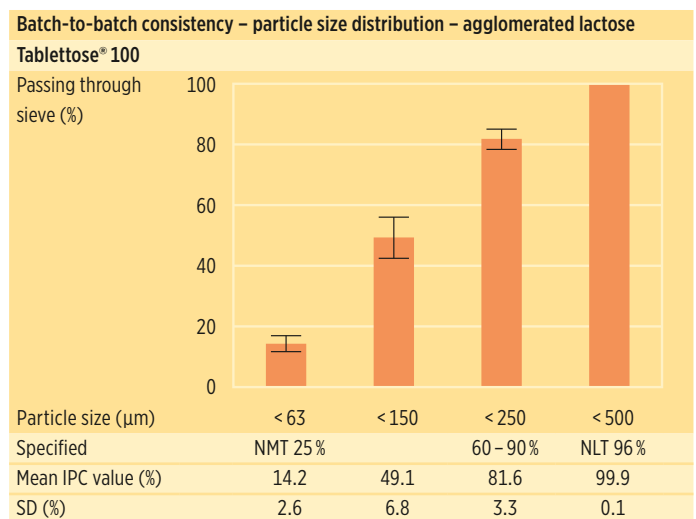
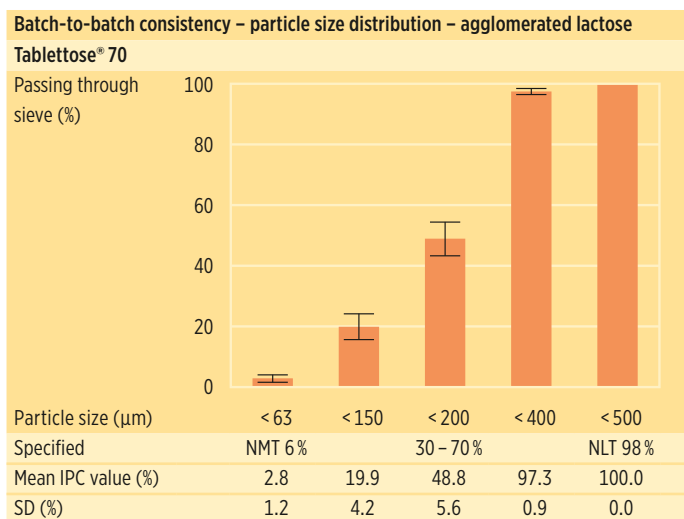
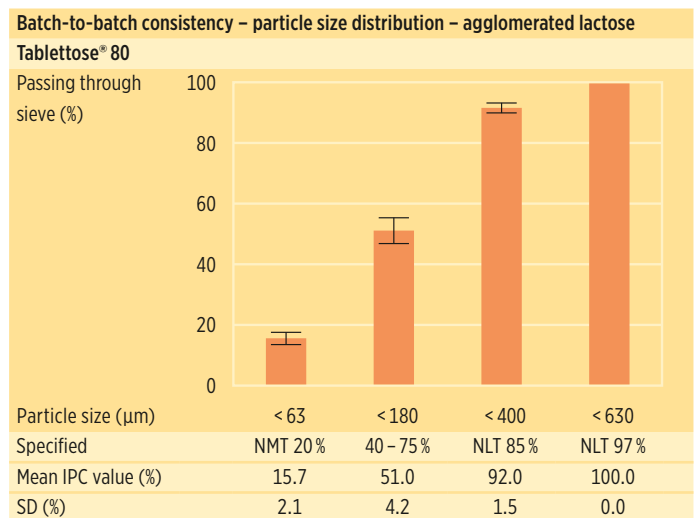
| 筛分数据-喷雾干燥乳糖 | | | | |
|-------------------|----------|----------------|----------------|-----------------|
| | 乳糖类型 | Tablettose® 70 | Tablettose® 80 | Tablettose® 100 |
| | | 标准值/典型检测值 | 标准值/典型检测值 | 标准值/典型检测值 |
| 粒径分布 方法: 机械振荡筛 | < 63 µm | NMT 6%/ 3% | NMT 20%/ 16% | NMT 25%/ 14% |
| | < 150 µm | / 20% | | / 49% |
| | < 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: 机械振荡筛测得的Tabletose®批间粒度分布的稳定性。数据由在线控制系统(IPC)通过连续监测12个月的产品情况得到。



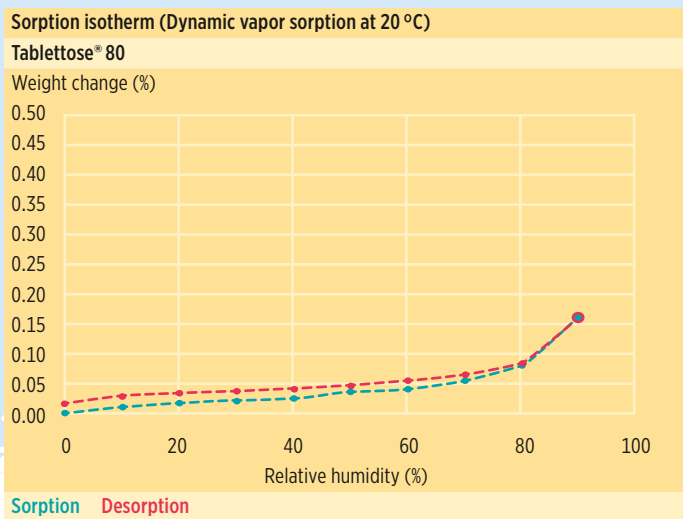


图5: Tablettose® 80的水分吸收和解离曲线(20 °C) (分析采用SPSx-1 μ 水分吸附分析仪)。

等温吸湿线

美剂乐的颗粒乳糖产品在20 °C、相对湿度80%以下没有显著吸湿性。图5显示了Tablettose® 80的吸湿和解吸等温线。



图6: 美剂乐Tablettose®的扫描电镜照片, 使用ZEISS Ultra55 FESEM拍摄 (U = 5 kV; 喷涂 Au/Pd)。

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(图 6), 可以与其他辅料和原料药形成稳定均匀的混合物。

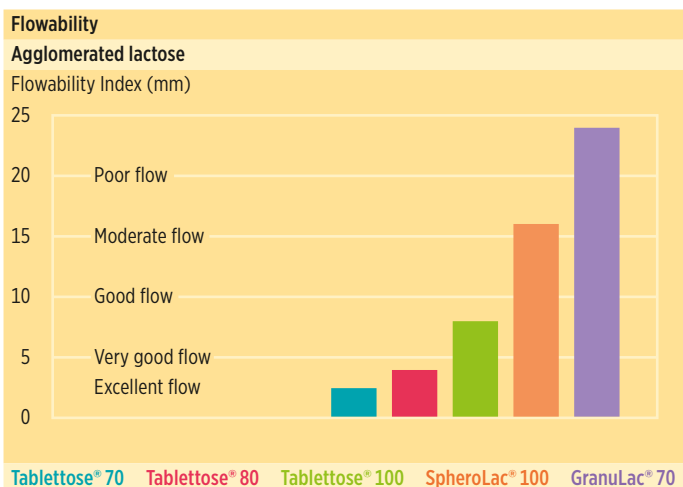


图7: Tablettose® 系列产品与其他乳糖流动性参数的比较。

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 μ m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, 流动性越好。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 指数 | 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®系列产品的粉体流动性技术参数, 检测方法参照药典。

粉末可压性

图9 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。这可能和其原料粒径更小、粘合性能更好有关。

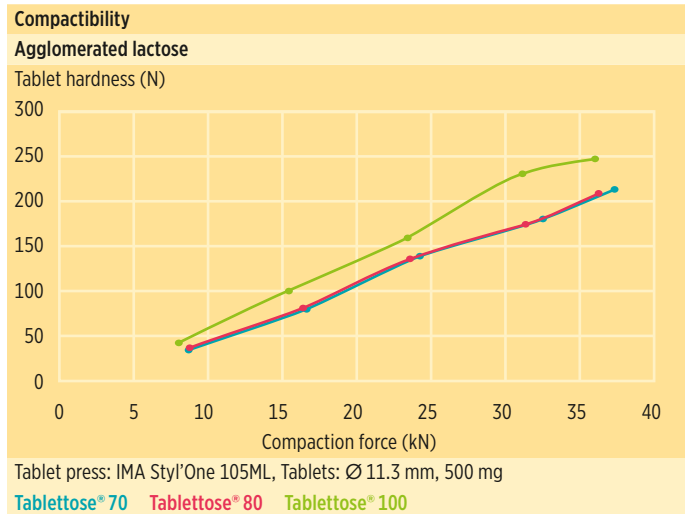


图9: Tablettose®系列产品的压力—片硬曲线

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为包装尺寸和材料、产品有效期总览。

| 包装和有效期 | | | |
|-----------------|------|----------------------|-------|
| Tablettose® | | | |
| | 尺寸 | 材料 | 有效期 |
| Tablettose® 70 | 20kg | 外包装纸袋, 内包装PE-EVOH-PE | 36 个月 |
| Tablettose® 80 | 25kg | | |
| Tablettose® 100 | 25kg | | |

图10: 美剂乐颗粒乳糖的包装以及有效期



参考文献

- [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] Miinea, 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.

美剂乐专家

MEGGLE GmbH & Co. KG
Business Unit Excipients
Megglesstrasse 6-12
83512 Wasserburg
Germany

Phone +49 8071 730
info.excipients@meggle.com
www.meggle-excipients.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

CN 2022-06 Sai