

MICRO
ROCC
LAC

片剂制备 →
直接压片 →
共加工乳糖

技术手册
MicroceLac® 100



美剂乐直压用共加工乳糖: MicroceLac®100

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)。

产品描述

α -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 -水乳糖和25%纤维素，都各自保持其原有化学性质。



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

用于生产MicroceLac® 100的所有物料均符合现行欧洲药典、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 -水乳糖与微晶纤维素的物理混合物[4]。

MicroceLac® 100的药品主文件(DMF)可在FDA的药品申请与批准目录中查到。质量标准与法规文件可从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EXCI PACT™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

MicroceLac® 100为直接压片而设计，但也可用于其他制剂工艺，如干法制粒、胶囊填充。与简单的物理混合物相比，MicroceLac® 100具有更好的可压性和流动性，有助于原料药混合均匀。由于混合性能卓越，MicroceLac® 100是需要原料药混合均匀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
- 干法制粒
- 胶囊填充

产品优势

MicroceLac® 100

- 优异的可压性和流动性
- 尤其适合可压性差的原料药(如：植物提取物)
- 理想的片面面适合简单经济型包衣
- 卓越的吸附能力能够有效防止分层现象的发生，提高片剂含量均匀度



international excipients
certification

粒径分布 (PSD)

图2 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 空气喷射筛测得的MicroceLac®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 MicroceLac®100的质量标准中。

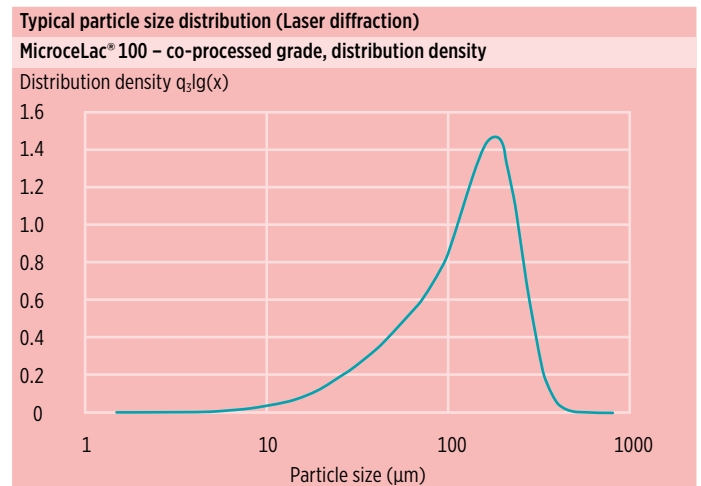
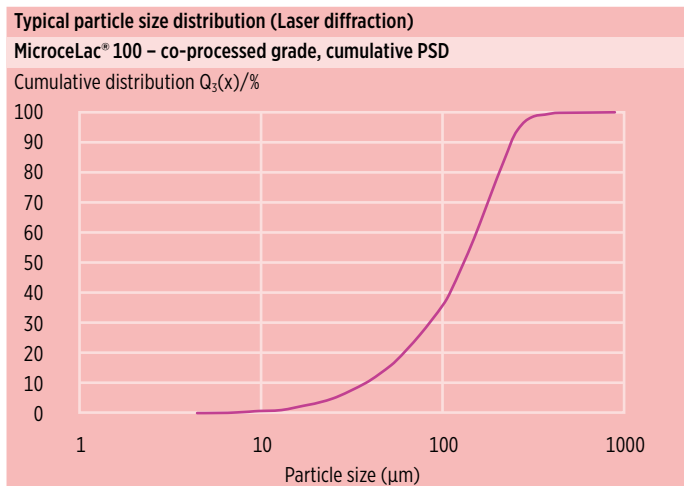


图2: 美剂乐 MicroceLac®100 累积粒径分布及分布密度 (采用Sympatec®/Helos & Rodos激光粒度仪)。

筛分数据-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: 空气喷射筛	< 160 µm	45-70% / 59%
	< 250 µm	NLT 90% / 95%

图3: 空气喷射筛测得的 MicroceLac®100 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)。

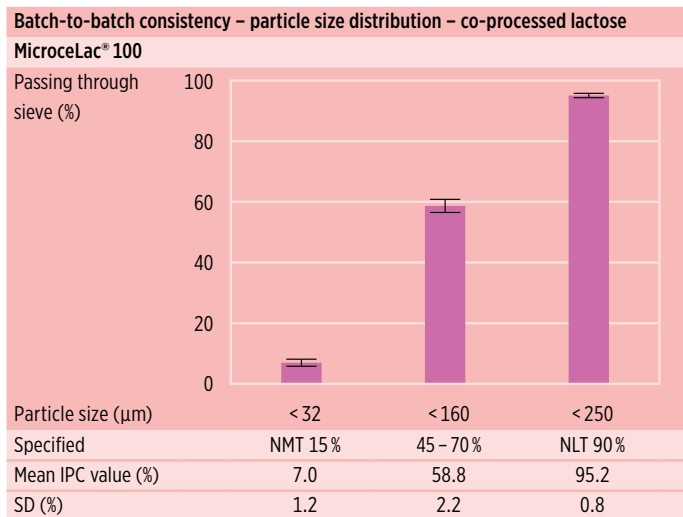


图4: 空气喷射筛测得的MicroceLac®100 批间粒度分布的稳定性。数据由在线控制系统(IPC)通过连续监测12个月的产品情况得到。

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)。

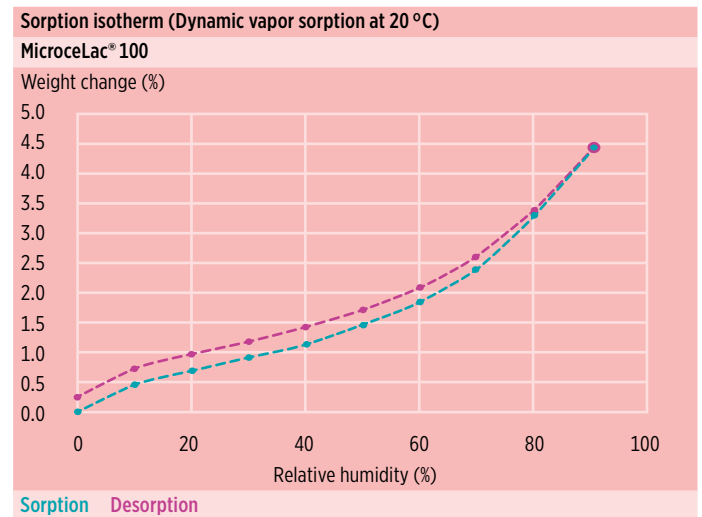


图5: MicroceLac®100的水分吸收和解离曲线(20 °C) (分析采用SPSx-1µ水分吸附分析仪)。

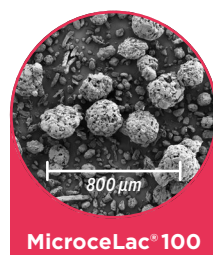


图6: 美剂乐MicroceLac®100的扫描电镜照片, 使用ZEISS Ultra55 FESEM拍摄(U = 5 kV; 喷涂 Au/Pd)。

扫描电子显微镜 (SEM)

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, 提高终产品的均一性(图6)。

功能特性

粉体流动性

用FlowRate[®]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, 表明其出色的流动性能。

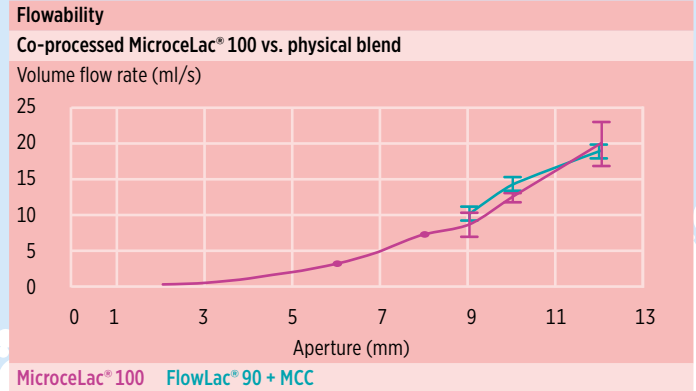


图7: 用FlowRate[®]检测的MicroceLac[®] 100 与两种物料简单物理混合物, 比较体积流率 (ml/s) 和孔径尺寸 (直径mm)。

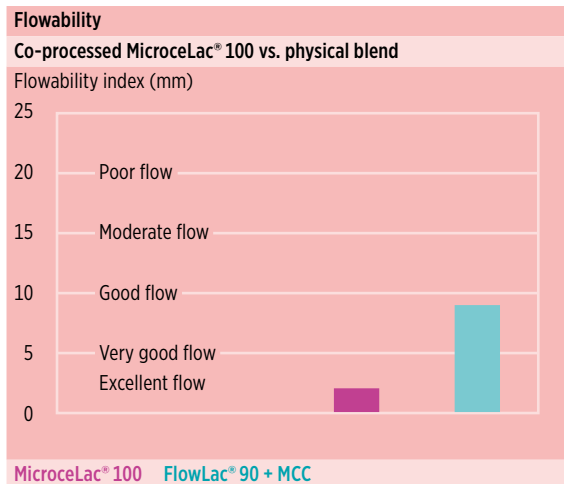


图8: MicroceLac[®] 100 与其物理混合物流动性参数的比较。值越小流动性越好。

吸附能力

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, 因而应用于低剂量原料药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[5]。

流动性					
MicroceLac [®] 100 – 共加工乳糖					
	休止角 (°)	松密度 (g/l)	振实密度 (g/l)	Hausner 指数	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

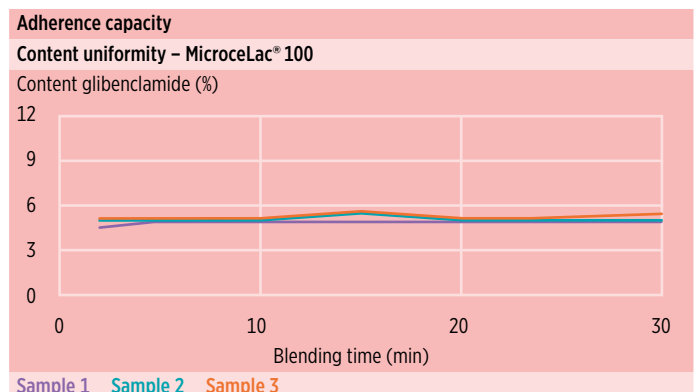
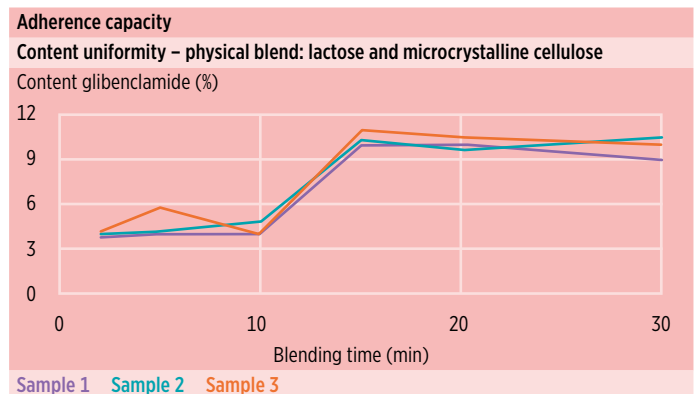
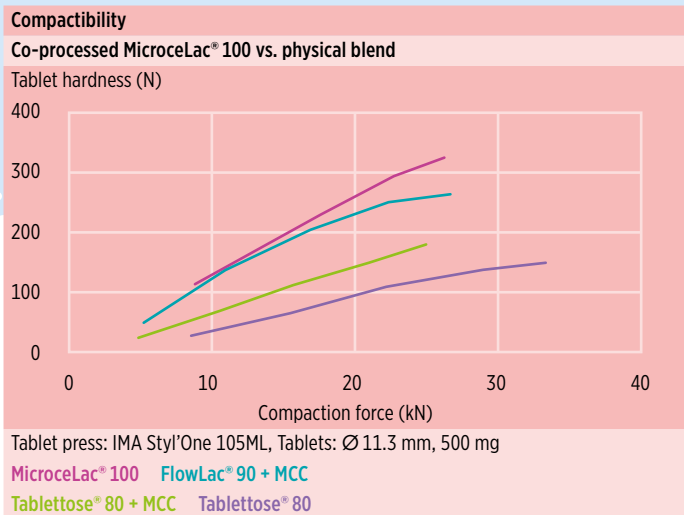


图10a和图10b: 格列本脲5%的处方中使用MicroceLac[®] 100 与单纯物理混合物组的混合物稳定均一度[5]。



可压性和脆碎度

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、颗粒乳糖 Tablettose® 80 的片硬比较。压片参数: IMA Styl单冲压片机, 11.3mm冲头, 平均目标片重500mg。

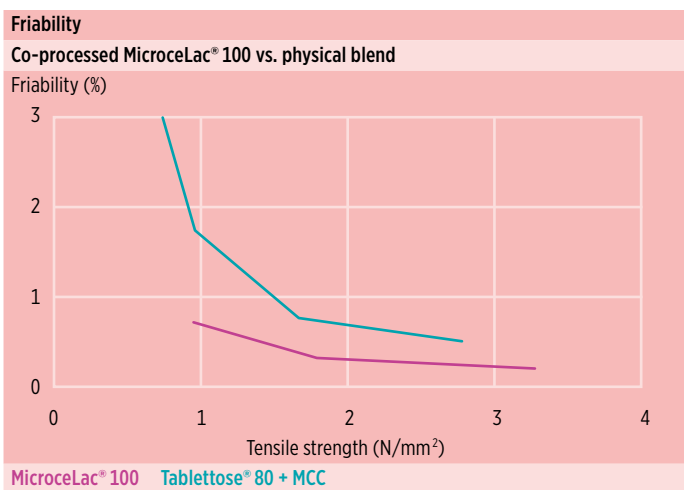


图12: MicroceLac®100 或其相应简单物理混合物压片脆碎度。

包装和有效期
MicroceLac® 100

	尺寸	材料	有效期
MicroceLac® 100	20kg	外包装纸袋, 内包装 PE-EVOH-PE	18个月

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13 为包装尺寸和材料、产品有效期总览。

图13: 美剂乐 MicroceLac®100 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] Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a Medicinal Product. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.
- [5] By courtesy of Prof. Sunada, Meijo University, Nagoya.

美剂乐专家

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

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