

COMM

BI

片剂制备 →
直接压片 →
共加工乳糖

LAC

技术手册
CombiLac®



美剂乐直接压片用共加工辅料:CombiLac®

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

CombiLac®是一种以乳糖为基础的高效能的共加工药用辅料，专为简化口服固体制剂的研发与生产而开发。CombiLac®由70%一水乳糖、20%微晶纤维素和10%白色玉米淀粉组成。用于生产CombiLac®的每种物料均符合现行欧洲药典、美国药典和日本药典的要求。以上三种成分被整合成为一个稳固的单颗粒结构，不因外力而分散。与等量的物理混合物相比，CombiLac®具有更加出色的可压性，更加适用于高硬度、低脆碎度的片剂处方。CombiLac®具有不受硬度影响的快速崩解特性，能够使得原料药得到快速释放。此外，CombiLac®具有优异的流动性，能够有效提高直接压片的生产效率和片重的均匀性。



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CombiLac®的α-一水乳糖、微晶纤维素和玉米原淀粉均符合现行欧洲药典、美国药典和日本药典的要求。由于制备过程中不涉及化学修饰，因而产品保留其原有的化学性质，可以认为CombiLac®是α-一水乳糖、微晶纤维素和玉米原淀粉的物理混合物[4]。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

CombiLac®专为直接压片而设计，但也可用于其他工艺，如干法制粒。与简单的物理混合物相比，CombiLac®可以改善片剂的可压性，其优越的流动性能够显著提高生产效率，减小片重差异。此外，CombiLac®可有效降低生产成本和检验成本。如果您正在寻找一种稳健、高效药用辅料，“开袋即用”的CombiLac®无疑将是最佳的选择。

- 直接压片
- 口腔崩解片
- 干法制粒

产品优势

CombiLac®

- 优异的可压性
- 出色的流动性
- 不受硬度影响的快速崩解特性，使原料药得到有效释放
- 低脆碎度
- 克服单一辅料在压片时的局限

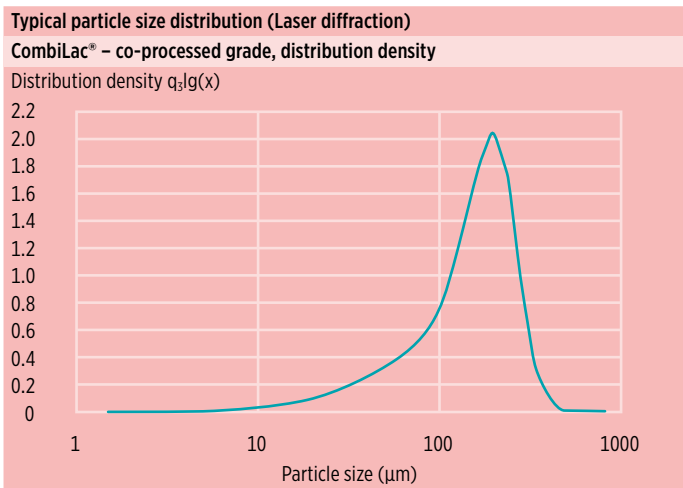
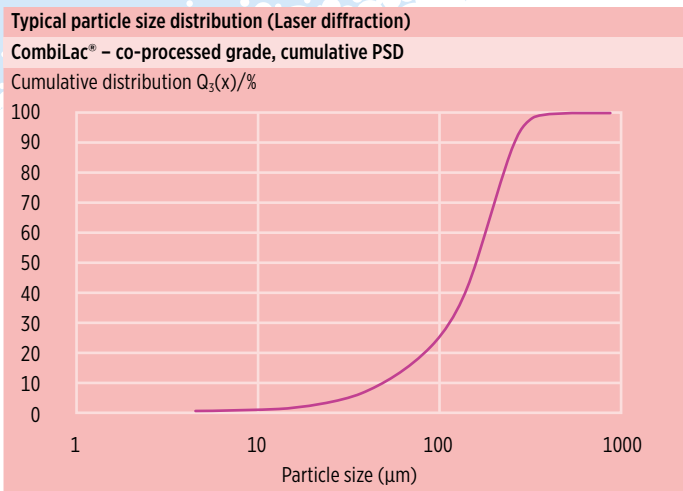


图2:美剂乐CombiLac®累积粒径分布及分布密度(采用Sympatec®/Helos & Rodos激光粒度仪)。

粒径分布 (PSD)

图2 激光衍射法测得的CombiLac®典型粒径分布值。狭窄的粒径分布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PSD限度范围和典型平均值。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写入CombiLac®质量标准中。(典型值仅供参考)。

筛分数据-共加工乳糖		
	乳糖类型	CombiLac® 标准值/典型检测值
粒径分布	< 32 μm	NMT 15 % / 5 %
方法:	< 160 μm	35-65 % / 56 %
空气喷射筛	< 250 μm	NLT 85 % / 93 %

图3:空气喷射筛测得的CombiLac®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。

核心优势

CombiLac®非常适合直接压片。它创新性地将三种辅料各自的优点整合在单个球形颗粒中,使其在流动性、压片硬度和崩解性上均优于这三种辅料的简单物理混合物。

CombiLac®核心优势			
	CombiLac®	MicroceLac®100	StarLac®
流动性	+++	+++	+++
可压性	++	+++	+
崩解性	++	+	+++

等温吸湿线

根据动态吸湿曲线显示,受微晶纤维素和淀粉的影响,CombiLac®在20°C环境下显示出中等吸湿性。水分的吸收和解吸平衡存在延滞性(图4)。

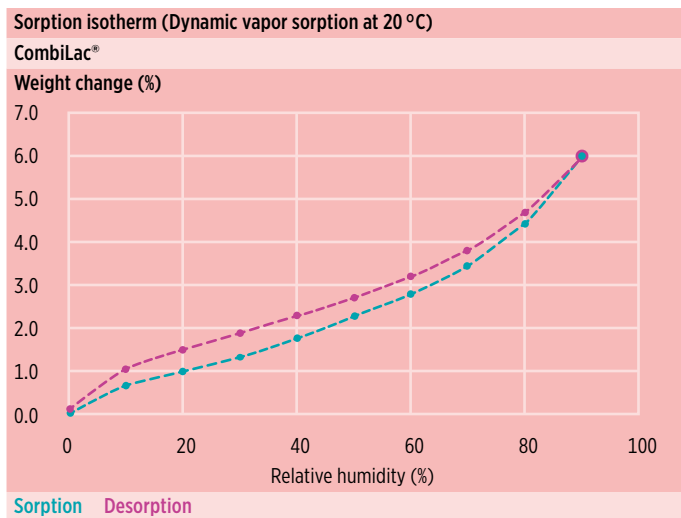


图4:CombiLac®的水分吸收和解离曲线(20°C)(分析采用SPSx-1μ水分吸附分析仪)。吸湿性由MCC与淀粉推动,随环境成比例变化。

扫描电子显微镜(SEM)

美剂乐的三元共加工辅料CombiLac®为外观白色或类白色的无臭粉末,在冷水中部分溶解。CombiLac®由70%α-一水乳糖,20%微晶纤维素和10%非转基因白色玉米淀粉经喷雾干燥得到,每种成分均符合现行欧洲药典、美国药典和日本药典的要求。CombiLac®经过独特的共加工工艺后,其三种组分有机结合成了多孔的球形结构,流动性显著提高。

CombiLac®的电镜照片显示,原本松散的乳糖、MCC和淀粉颗粒结合成一个紧密的、不会被物理外力分散的球形结构(图5)。CombiLac®的流动性与可压性优于各成分的简单物理混合物。

得益于乳糖、MCC和淀粉的形态和表面结构,使CombiLac®具备直接压片所需的卓越的流动性和可压性。

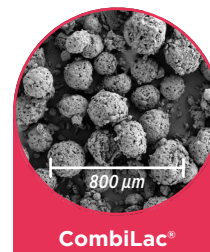


图5:美剂乐三元共加工辅料CombiLac®的扫描电镜照片,使用ZEISS Ultra55 FESEM拍摄(U = 5 kV;喷涂 Au/Pd)。

功能特性

粉体流动性

用FlowRatex® (粉末通过小孔的流行性试验) 评估物料流动性特性是药物开发不可或缺的一部分, 对于生产及产品质量有着至关重要的影响。如图6所示, CombiLac®的FlowRatex®小于2 (mm), 体积流量率高, 说明CombiLac®具有量好的流动性。除此之外, 图7为CombiLac®可压缩指数和休止角, 它们也是常见的流动性指标。

表面特性

与70%α-水乳糖、20%MCC和10%白色玉米原淀粉物理混合物相比, CombiLac®的比表面积明显减小, BET表面积值为0.5 m²/g。

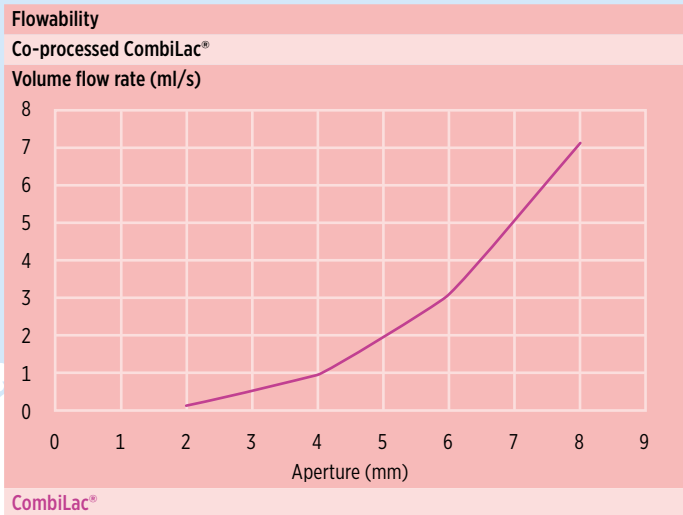


图6: FlowRatex®测定CombiLac®体积流量率 (ml/s) 作为筛孔径 (mm)。美剂乐共加工辅料CombiLac®的FI为2 (mm)。

流动性

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 (%)	比表面积 (m ² /g)
CombiLac®	30	450	540	1.19	16	0.49

图7: CombiLac®粉末流动性/功能性相关参数值。测定方法都经过验证。BET检测采用美国康塔的全自动气体吸附分析系统 (吸附剂 K2, 除气时间: 7 小时, 温度: 50°C, 真空)。

可压性

处方中物料的填充特性和可压性会影响片剂质量。总的来说, 脆性形变和塑性形变的物料对可压性产生正面的影响。而弹性形变物料, 如各种淀粉材料等, 则会对可压性产生负面影响。固体制剂制备过程中经常需要面对两个的矛盾: 1、药物在储运过程中保持完整性; 2、药物在体内递送的有效性。而CombiLac®完美的解决了这个矛盾, 它不仅可以保证压片的足够硬度, 同时拥有快速崩解的能力。图8显示, CombiLac®压片后的硬度比简单的物理混合物约高出20%。

图9为共加工辅料MicroceLac® 100 (75%—水乳糖与 25% MCC), StarLac® (85%—水乳糖与15%玉米原淀粉) 和CombiLac®的片剂硬度比较。

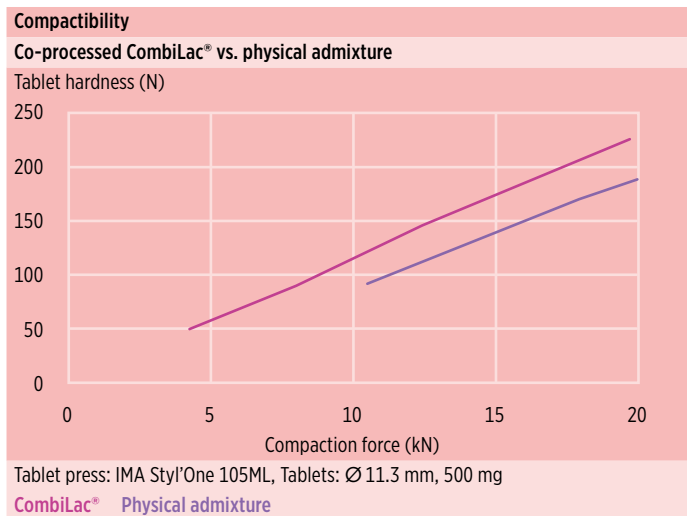


图8: CombiLac®与相应的简单物理混合物 (喷雾干燥乳糖FlowLac® 100, MCC 102和直压预胶化淀粉 Starch® 1500) 的可压性比较。采用IMA Styl' One 105 ML压片机, 片径 11.3 mm, 片重 500 mg, 加入 0.5% 硬脂酸镁。

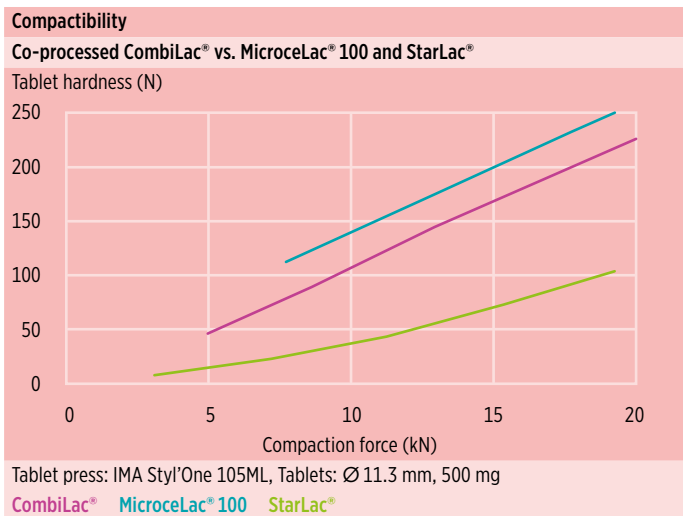


图9: CombiLac®与共加工辅料MicroceLac® 100 (75%—水乳糖与 25% MCC) and StarLac® (85%—水乳糖与15%玉米原淀粉) 可压性比较。采用IMA Styl' One 105 ML压片机, 片径 11.3 mm, 片重 500 mg, 加入 0.5% 硬脂酸镁。

崩解性

CombiLac®同时具有速崩性与良好的可压性。CombiLac®的崩解迅速且不受片硬影响。乳糖与MCC的共加工辅料显示出崩解时间与片硬的相关性，给不利于需要快速释放的处方。作为传统崩解剂玉米淀粉，无论在传统的物理混合物还是共加工辅料 (CombiLac®、StarLac®) 都可以起到加快水分的渗入作用。但是单纯加入淀粉会带来片硬下降的问题。而CombiLac®可以平衡高片硬和快速崩解的矛盾 (图10、图11)。

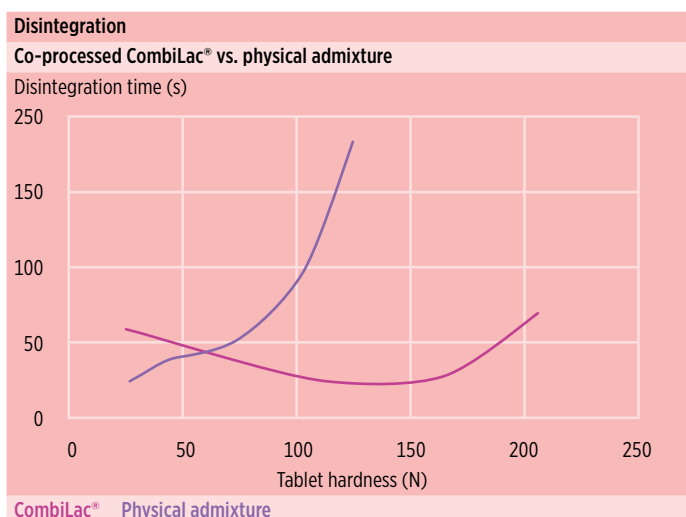


图10: CombiLac®与简单物理混合物 (喷雾干燥乳糖FlowLac®100、MCC 102和直压预胶化淀粉 Starch® 1500) 的崩解性比较。采用IMA Styl' One 105 ML压片机, 片径 11.3 mm, 片重 500 mg, 加入 0.5% 硬脂酸镁。

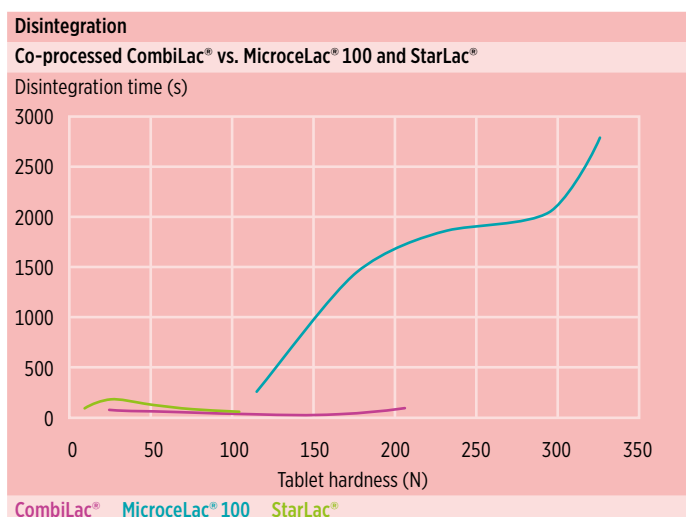


图11: CombiLac®与共加工辅料MicrocelLac®100 (75%—水乳糖与 25% MCC) 和 StarLac® (85%—水乳糖与 15% 玉米原淀粉) 的崩解性比较。采用IMA Styl' One 105 ML压片机, 片径 11.3 mm, 片重 500 mg, 加入 0.5% 硬脂酸镁。

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12为包装尺寸和材料、产品有效期总览。

包装和有效期			
	尺寸	材料	有效期
CombiLac®	20kg	外包装纸板箱, 内包装 PE-EVOH-PE	24 个月

图12: 美剂乐CombiLac®包装和有效期



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.

美剂乐专家

MEGGLE GmbH & Co. KG
Business Unit Excipients
Megglestrasse 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 2022-5M