

CELLULOSE  
AC  
TOSSE

片剂制备 →  
直接压片技术 →  
共加工辅料

技术手册  
Cellactose® 80



# 美剂乐直接压片用共加工辅料：Cellactose® 80

## 概述

直接压片技术（以下简称直压）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良好的流动性和可压性，且不易分层 [3]。

乳糖是制药工业中最常用的辅料之一。然而与其他辅料一样，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

$\alpha$ -D-乳糖和粉末纤维素是口服固体制剂中常用的功能性辅料。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，如提高可压性和混合性，利用共同喷雾干燥工艺，我们得到了共加工辅料--Cellactose® 80。这种共加工的复合物含有75%的 $\alpha$ -D-乳糖和25%的粉末纤维素，均保留其各自原有的化学性质。



图1：不同压片技术对粉末可压性和流动性的要求（DC-直接压片，WG-湿法制粒，DG-干法制粒） [3]。

## 法规和质量管理信息

用于生产Cellactose® 80的所有物料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，因而产品保留了其原有的化学性质，可以认为Cellactose® 80是 $\alpha$ -D-乳糖与粉末纤维素的物理混合物。Cellactose® 80的药物主文件(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则可从[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，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。保证乳糖符合药用标准是我们工作的第一要素。

## 运用范围

Cellactose® 80为直接压片而设计，但也可用于其他工艺如干法制粒、胶囊填充。与简单的物理混合物相比，Cellactose® 80具有更好的可压性、流动性和吸附性，减少了单纯粉末易分层的缺点。由于混合性能和吸附性的提高，Cellactose® 80是低剂量处方的理想选择。Cellactose® 80出色的可压性在高剂量处方中也可增加片剂硬度。因此，对于低剂量或高剂量处方，Cellactose® 80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

## Cellactose® 80

- 优异的可压性
- 优异的流动性
- 难处理的原料药压片
- 较高的原料药吸附性能
- 理想的片面适合简单经济型包衣

## 粒径分布 (PSD)

图2 显示了用激光衍射法测得的Cellactose® 80典型粒径分布值。Cellactose® 80粒径分布窄，非常适合制备均一的混合物，是压制高质量片剂的先决条件。

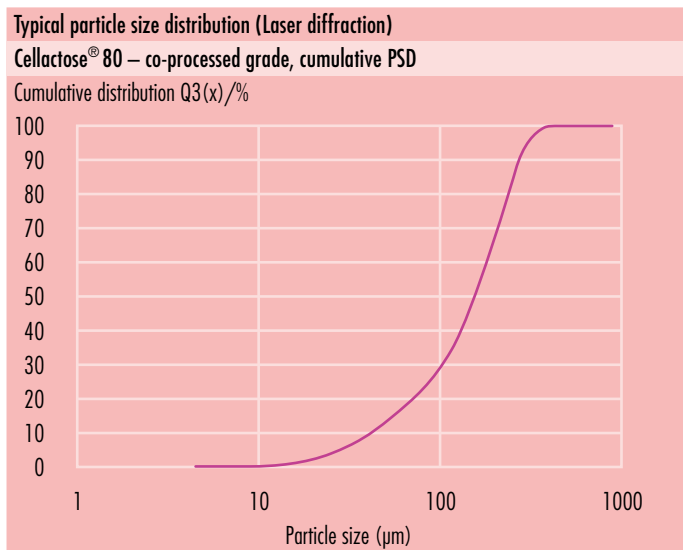


图3 显示了由空气喷射筛测得的Cellactose® 80粒径分布的限度和典型平均值。这些参数通过不间断在线检测 (IPC) 得到，同时粒度分布限度也写入Cellactose® 80的质量标准中。

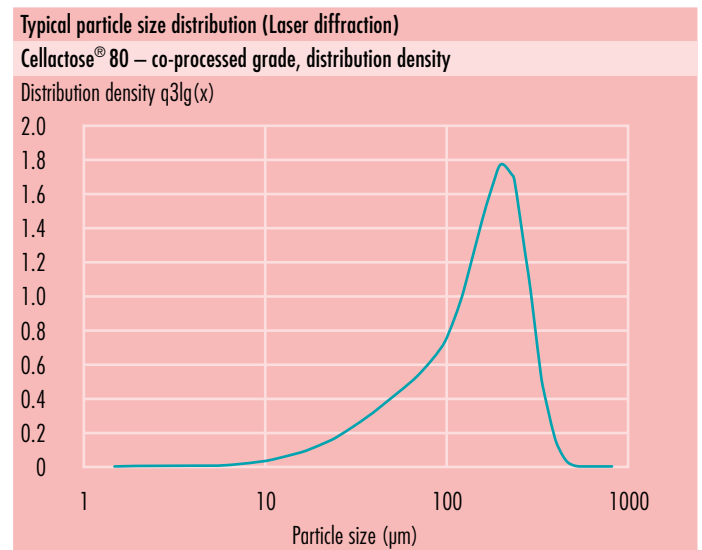


图2: 美剂乐Cellactose® 80平均累积粒径分布及分布密度 (采用Sympatec®/Helos & Rodas粒径分析仪)

| 筛分数据-共加工乳糖 |          |                |
|------------|----------|----------------|
|            | 乳糖类型     | Cellactose® 80 |
|            |          | 标准值/典型检测值      |
| 粒径分布       | < 32 µm  | NMT 20%/7%     |
| 方法:        | < 160 µm | 35-65%/54%     |
| 空气喷射筛      | < 250 µm | NLT 80%/93%    |

图3: 空气喷射筛测得的Cellactose® 80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的稳定性和一致性。持续的在线控制和终产品测试保证产品的质量稳定如一(图 4)。

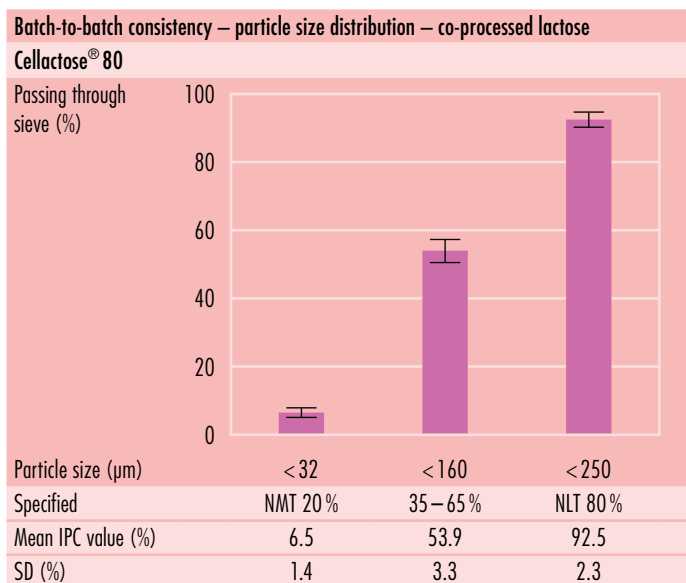


图4: 空气喷射筛测得的Cellactose® 80批间粒度分布的稳定性。数据由在线控制系统(IPC)通过连续监测12个月的产品情况得到

## 等温吸湿线

受到纤维素对平衡含水量的影响, Cellactose® 80在高相对湿度环境下显示出中等吸湿性(图 5)。

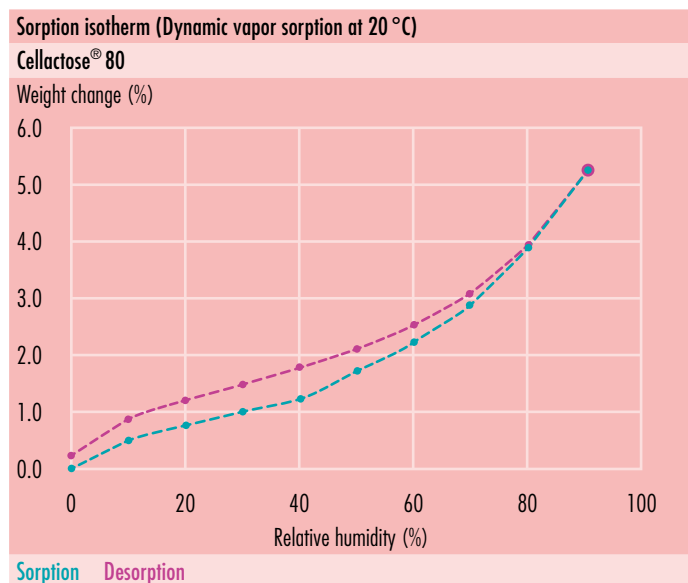


图5: Cellactose® 80的水分吸收和解离曲线

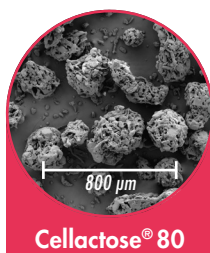


图6: 美剂乐Cellactose® 80的电镜照片

## 扫描电子显微镜 (SEM)

共同喷雾干燥过程, 使得制备的Cellactose® 80为近似球形颗粒, Cellactose® 80的形态可以减少混粉中的分层现象, 并提高制剂的含量均一性(图6)。

## 功能特性

### 粉体流动性

用FlowRatex®测得Cellactose®80的流动性非常优异。将Cellactose®80与相同比例的两种物料的物理混合物相比，Cellactose®80流动性更好，偏差更小。Cellactose®80的体积流速和较低的流动性指数（Cellactose®80=5mm，物理混合物=24mm）展示了其优越流动性（图7和图8）

粉末的流动性通常也可以用Hausner指数，卡尔指数或休止角来描述，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。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Cellactose®80的流动性指数的典型值，体现了其出色的流动性能。

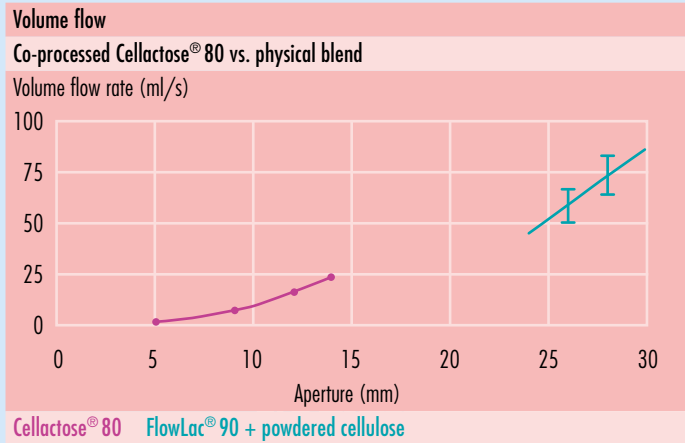


图7：用FlowRatex®检测的Cellactose®80与两种物料简单物理混合物，比较体积流率</s>孔径尺寸（直径mm）。

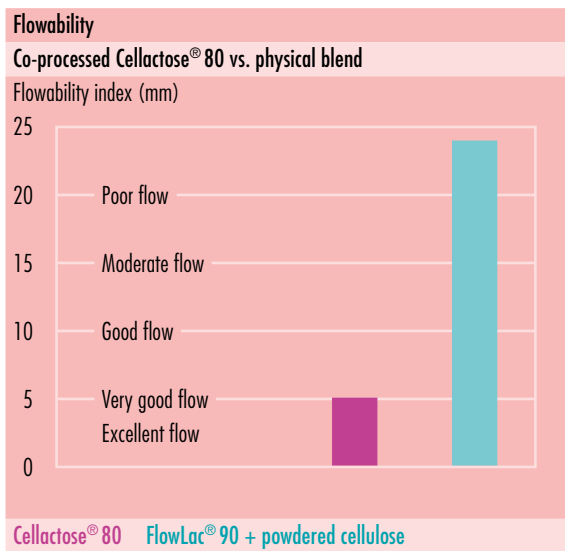
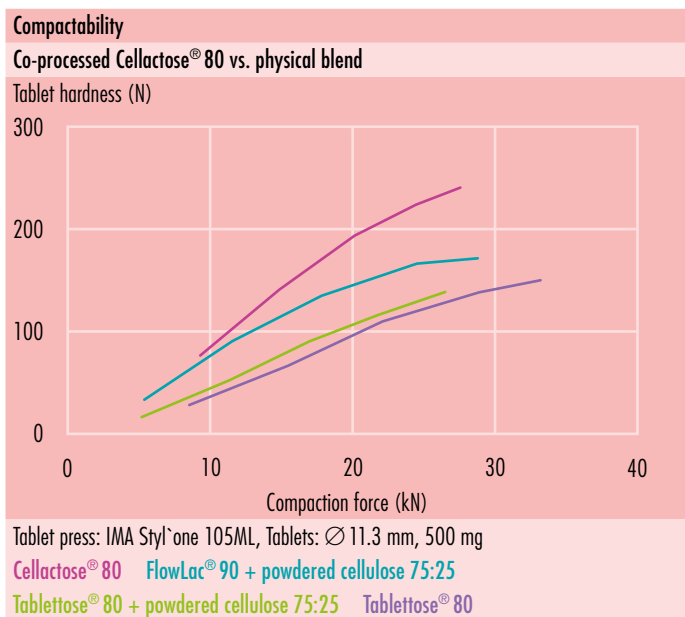


图8：Cellactose®80与其物理混合物流动性参数的比较。值越小，流动性越好。

| 流动性            |            |              |               |               |             |
|----------------|------------|--------------|---------------|---------------|-------------|
| 共加工乳糖          |            |              |               |               |             |
|                | 休止角<br>(°) | 松密度<br>(g/l) | 振实密度<br>(g/l) | Hausner<br>比率 | 卡尔指数<br>(%) |
| Cellactose® 80 | 34         | 370          | 490           | 1.32          | 24.49       |

图9：Cellactose®80粉末流动性/可操作性相关参数值



Tablet press: IMA Styl`one 105ML, Tablets: Ø 11.3 mm, 500 mg

Cellactose® 80 FlowLac® 90 + powdered cellulose 75:25  
Tablettose® 80 + powdered cellulose 75:25 Tablettose® 80

### 可压性和脆碎度

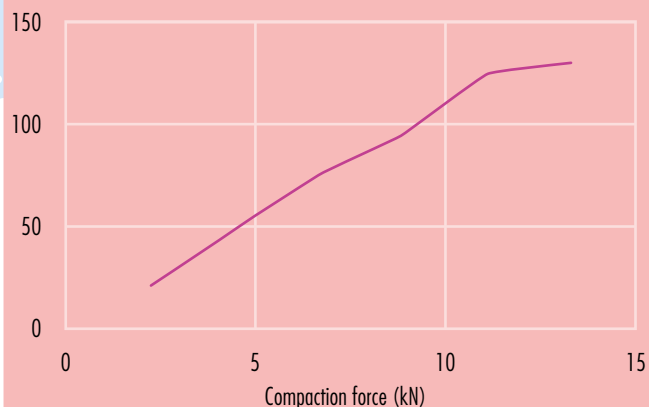
片剂的硬度通常可以通过加入乳糖和纤维素来提高。实验结果显示Cellactose®80比两种材料同样比例物理混合物可压性更好，使用Cellactose®80可以获得理想的片剂硬度（图10）和较低的脆碎度（<1%）（图12）试验中高达70%的高剂量载药也获得了成功（图11）。这些结果表明，Cellactose®80非常适合使用在高剂量处方中。

图10：Cellactose®80与简单物理混合物压片硬度比较。压片条件：IMA Styl`one单冲压机，11.3 mm冲头，平均目标片重500mg。

### Compactability

#### High-dose Vitamin C formulation with Cellactose® 80

Tablet hardness (N)



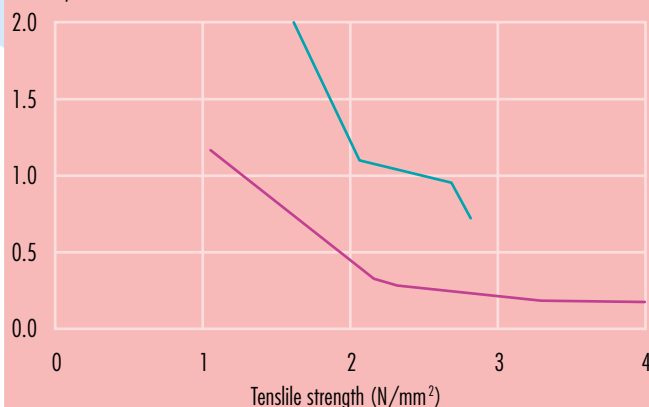
Cellactose® 80 Tablet press: Korsch EK 0, Tablets: Ø 8 mm, 240 mg

图11: 69% Vitamin C, 30% Cellactose® 80, 和 1% Compritol 888处方压片片硬。Korsch EK 0压片机, 8mm冲头。平均目标片重240mg。

### Friability

#### Co-processed Cellactose® 80

Friability (%)



Cellactose® 80 Tablettose® 80 + powdered cellulose 75:25

图12: Cellactose® 80及相应简单物理混合物制备片剂的脆碎度。

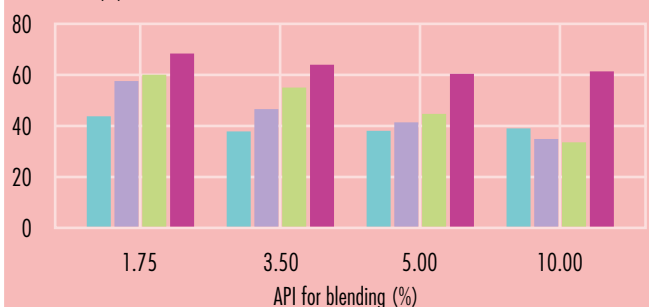
### 吸附能力

Cellactose® 80的粗糙表面使其对药物的吸附能力很强, 也非常适用于低剂量处方。Cellactose® 80在生产过程中能有效减少分层, 使制备的成品含量更均一。在用格列本脲进行的与各种辅料混合后的吸附性试验中, 没有被吸附的原料药被移除并称量。结果表明与其他辅料相比, Cellactose® 80拥有超强吸附能力 (图13) [4]。

### Adherence capacity

#### Content uniformity – Cellactose® 80 vs. various excipients

API content (%)



Avicel PH 200 Ludipress Karion Instant Cellactose® 80

图13: 不同辅料的吸附能力比较[4]。

### 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 指南实施, 且持续性的稳定性试验也一直在进行。

图14 提供了包装尺寸和材料, 产品有效期总览。

### 包装及有效期

| Cellactose® 80 | 规格    | 材料              | 有效期   |
|----------------|-------|-----------------|-------|
| Cellactose® 80 | 20 kg | 纸袋和PE-EVOH-PE内袋 | 36 个月 |
|                |       | 纸箱和PE-EVOH-PE内袋 |       |

图14: Cellactose® 80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] 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] Schmidt and Rubensdörfer (1994). Evaluation of Ludipress as a "Multipurpose Excipient" for DC Part I: Powder Characteristics and Tableting Properties, *Drug dev. ind. Pharm.* 20(18), 2899-2925

## 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 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*