



片剂制备 →
直接压片 →
共加工乳糖

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 α -水乳糖和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 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 α -水乳糖与粉末纤维素的物理混合物 [4]。

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 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

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
- 干法制粒
- 胶囊填充

产品优势

Cellactose® 80

- 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)
- 卓越的原料药吸附性能
- 理想的片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



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被写入Cellactose® 80的质量标准中。

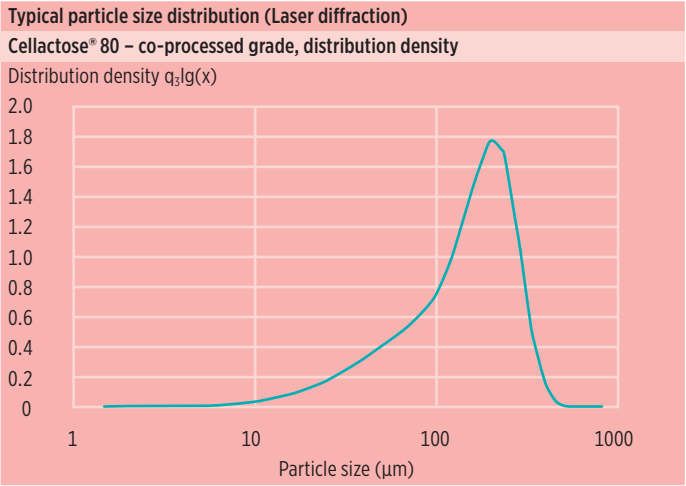
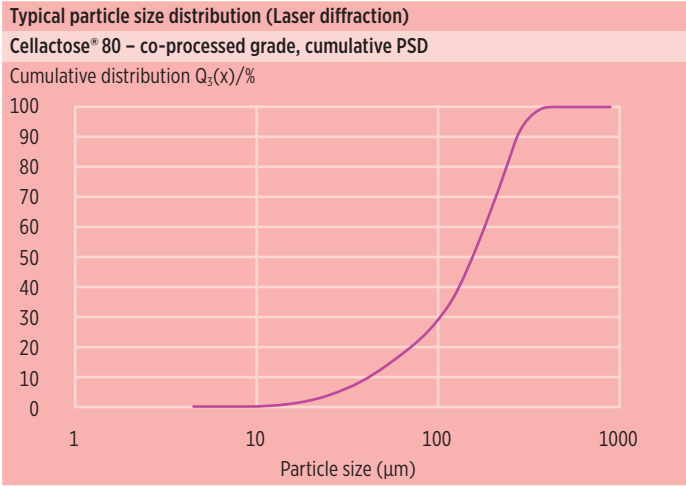


图2：美剂乐Cellactose® 80累积粒径分布及分布密度（采用Sympatec®/Helos & Rodos激光粒度仪）。

筛分数据-共加工乳糖		
	乳糖类型	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）。

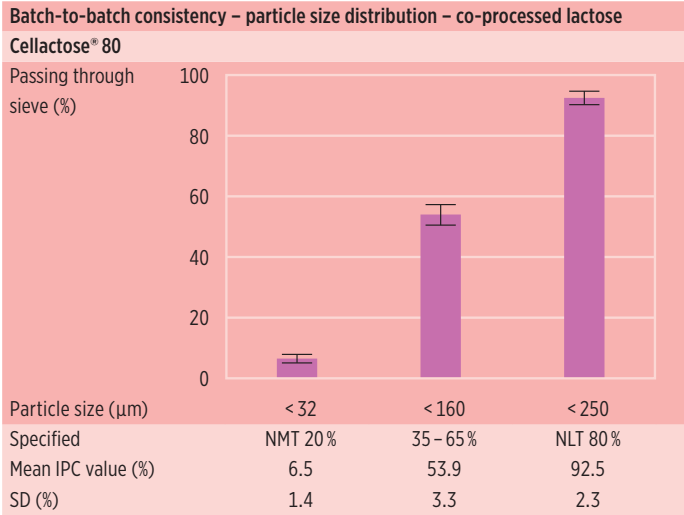


图4：空气喷射筛测得的Cellactose® 80批间粒度分布的稳定性。数据由在线控制系统（IPC）通过连续监测12个月的产品情况得到。

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）。

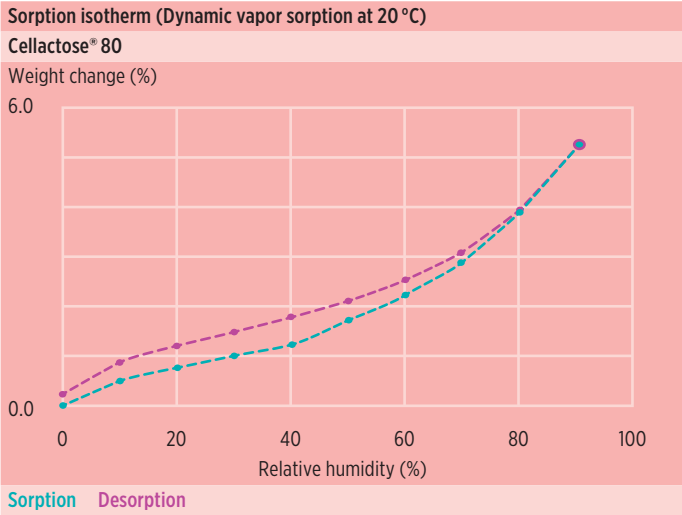


图5：Cellactose® 80的水分吸收和解离曲线（20 °C）（分析采用SPSx-1µ水分吸附分析仪）。

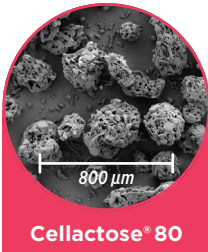


图6：美剂乐Cellactose® 80的扫描电镜照片，使用ZEISS Ultra55 FESEM拍摄（U=5 kV；喷涂 Au/Pd）。

扫描电子显微镜 (SEM)

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

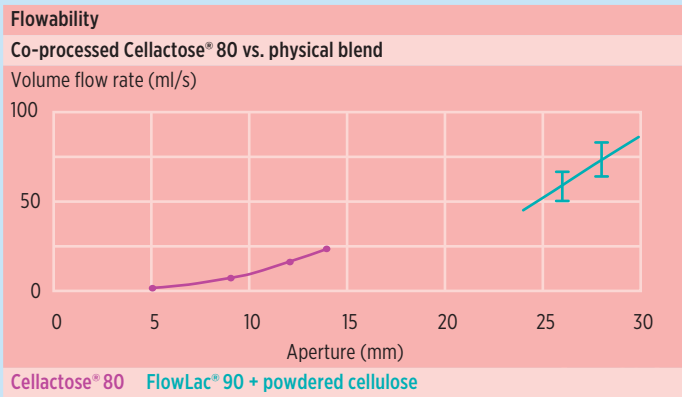


图7: 用FlowRatex®检测的Cellactose® 80与两种物料简单物理混合物, 体积流速 (ml/s) 和孔径尺寸 (直径mm) 之间的关系。

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(图7)。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。

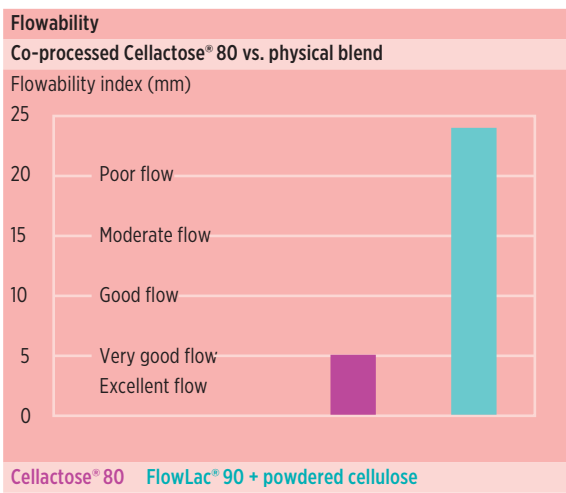


图8: Cellactose® 80与其物理混合物流动性参数的比较。值越小, 流动性越好。

流动性					
Cellactose® 80 – 共加工乳糖					
	休止角 (°)	堆密度 (g/l)	振实密度 (g/l)	Hausner 指数	卡尔指数 (%)
Cellactose® 80	34	370	490	1.32	24.49

图9: Cellactose® 80粉体流动性技术参数, 检测方法参照欧洲药典。

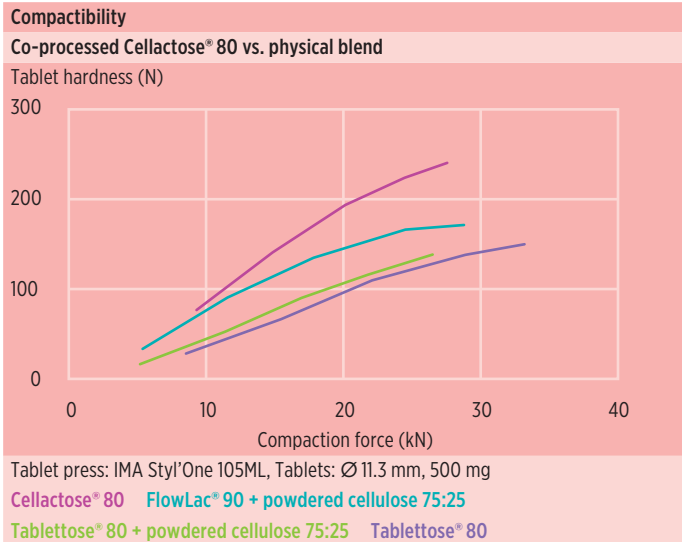


图10: Cellactose® 80与简单物理混合物及颗粒乳糖Tablettose® 80的片硬比较。压片参数: IMA Styl单冲压机, 11.3mm冲头, 平均目标片重500 mg。

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的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。

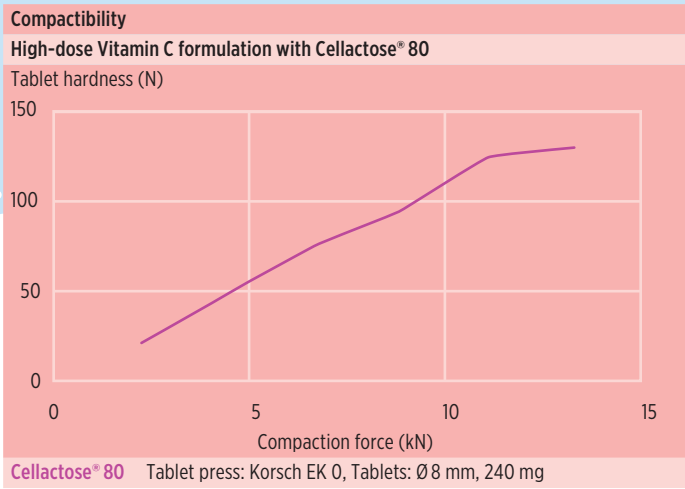


图11:69 % Vitamin C、30 % Cellactose® 80 和 1 % Compritol 888处方压片坚硬。Korsch EK 0压片机, 8mm冲头。平均目标片重240mg。

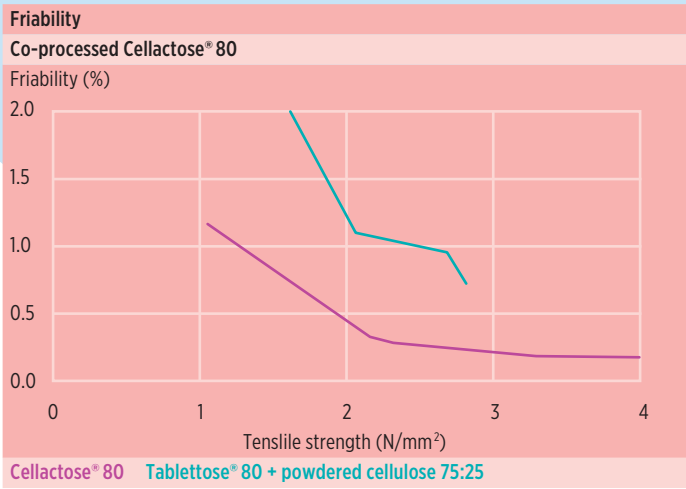


图12: Cellactose® 80及相应简单物理混合物制备片剂的脆碎度。

吸附能力

Cellactose® 80的粗糙表面使其对药物的吸附能力增强, 同样非常适用于低剂量处方。在生产过程中使用Cellactose® 80能有效避免分层, 提高药物的混合均匀度。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重。结果表明与其他辅料相比, Cellactose® 80拥有超强吸附能力 (图13), [5]。

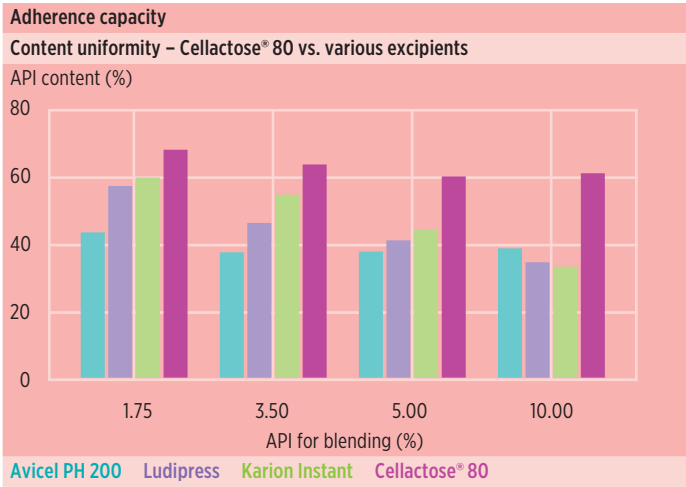


图13: 不同辅料的吸附能力比较[5]。

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14为包装尺寸和材料、产品有效期总览。

包装和有效期			
Cellactose® 80			
	尺寸	材料	有效期
Cellactose® 80	20 kg	外包装纸袋, 内包装 PE-EVOH-PE	36 个月
		外包装纸板箱, 内包装 PE-EVOH-PE	

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] Guideline On Excipients In The Dossier For Application For Marketing Authorisation Of A Medicinal Product Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.
- [5] P. Schmidt and C. Rubensdörfer (1994). Evaluation of Ludi-press as a "Multipurpose Excipient" for DC Part I: Powder Characteristics and Tableting Properties, Drug dev. ind. Pharm. 20(18), 2899-2925.

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@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

CN 2020-04 Sai