

片剂制备 →
直接压片 →
无水乳糖

技术手册 DuraLac® H



美剂乐直接压片用无水乳糖:DuraLac® H

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

DuraLac® H由高温下滚筒干燥乳糖溶液制得，结晶形成的乳糖晶体含 β -无水乳糖和 α -无水乳糖比例分别约为80%和20%。在无水乳糖结晶过程中，没有水结合在晶格中，仅形成不吸湿性的无水物[4]。滚筒干燥后的无水乳糖经研磨和筛分等步骤得到所需的粒度分布，并优化粉末流动性和紧密性。由于DuraLac® H在压实过程中变形发生脆性断裂，因而非常适用于直接压片和干法制粒。



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

DuraLac®H是符合现行欧洲药典、美国药典和日本药典的美剂乐无水乳糖的商品名。其相应的质量标准与法规文件可从 www.meggle-pharma.com 下载。

我们在美国明尼苏达州Le Sueur新建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。

位于美国Le Sueur的工厂所生产的碾磨的 α -乳糖一水合物和无水乳糖能够达到与Wasserburg的工厂相同的质量标准, 并能够提供齐备的文件资料。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

DuraLac®H专为直接压片而设计。推荐应用于以下领域:

- 低剂量至中等剂量处方的直接压片
- 干法制粒
- 胶囊直接填充

产品优势

DuraLac® H

- 优异的可压性
- 良好的流动性
- 相对较低的吸湿性 (临界相对湿度高于70 %)
- 储存稳定性佳
- 低水分处方的首选



粒径分布 (PSD)

图2 显示了用激光衍射法测得的DuraLac® H典型粒径分布值。

图3a、图3b 由空气喷射筛和叩击筛测得的DuraLac® H粒径分布的限度和典型平均值。这些粒径参数作为在线控制 (IPC) 的一部分, 在生产过程中持续监测。

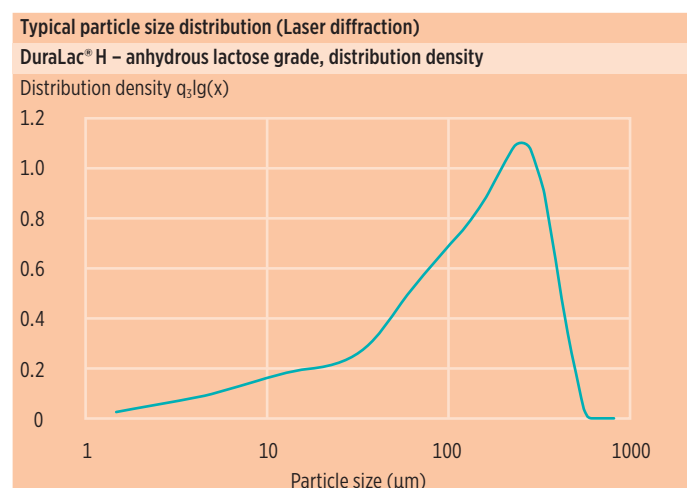
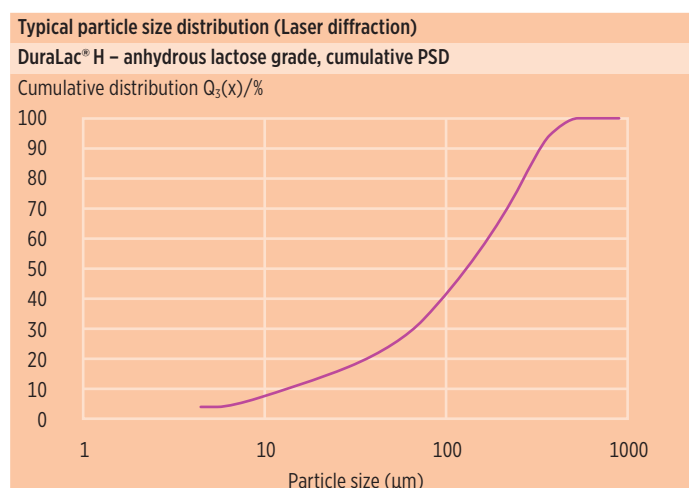


图2: 美剂乐DuraLac® H 累积粒径分布及分布密度 (采用Sympatec®/Helos & Rodos激光粒度仪)。

筛分数据-无水乳糖		
	乳糖类型	DuraLac® H
		标准值/典型检测值
粒径分布	< 45 μm	NMT 20%/16 %
方法: 空气喷射筛	< 150 μm	40–65%/54 %
	< 250 μm	NLT 80%/83 %

图3a: 空气喷射筛测得的DuraLac® H 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。

筛分数据-无水乳糖		
	乳糖类型	DuraLac® H
		标准值/典型检测值
粒径分布	< 75 μm	20–35%/23 %
方法: 叩击筛	> 75 μm	6–20%/14 %
	< 106 μm	10–25%/15 %
	< 150 μm	7–15%/11 %
	< 180 μm	15–30%/20 %
	< 250 μm	10–20%/17 %

图3b: 叩击筛测得的DuraLac® H 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）。

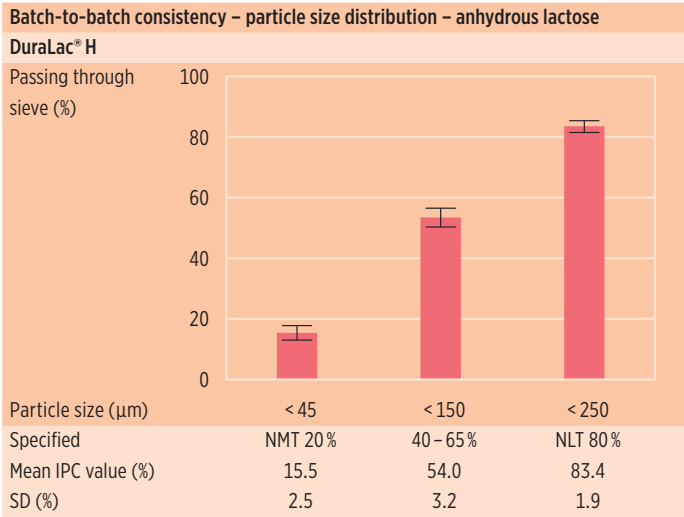


图4:空气喷射筛测得的DuraLac® H 批间粒度分布的稳定性。数据由在线控制系统 (IPC) 通过连续监测12个月的产品情况得到。

等温吸湿线

纯的 α -一水乳糖在吸水和失水时其平衡含水量是一致的，但无水乳糖则显示滞后，其在吸水和失水时具有不同的平衡含水量。这种滞后是由于部分乳糖的无水物转化成了有水物。因此，要特别注意避免在无水乳糖存储时环境湿度的剧烈变化。DuraLac® H的铝塑包装可有效避免水分的渗入。因此，在保证包装袋完整的情况下，美剂乐可以确保其在整个存储过程中有36个月及以上的稳定性的。

美剂乐的无水乳糖DuraLac® H不含有结晶水。此外，如图5等温吸湿线（动态水分吸附）所示，无水乳糖不容易吸湿，当环境湿度上升至70 %附近时，仍没有明显吸湿。这使得DuraLac® H成为低水分处方的首选辅料。尤其是遇到对湿敏感的原料药时，DuraLac® H的保护效果尤为显著。

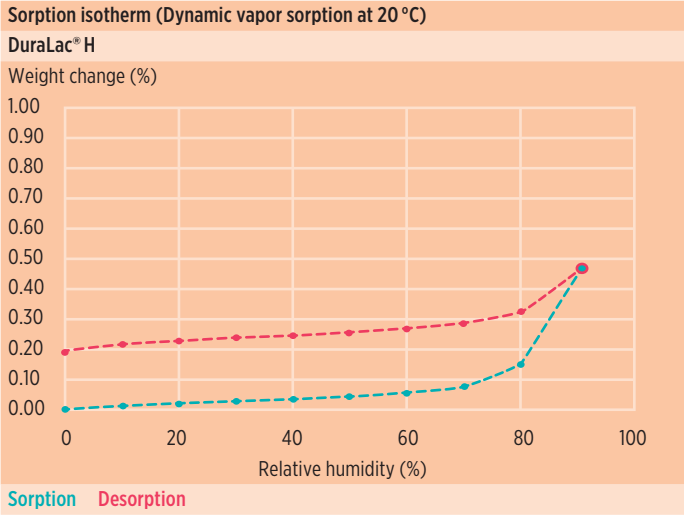


图5:DuraLac® H 的水分吸收和解离曲线(20 °C) (分析采用SPSx-1µ水分吸附分析仪)。

扫描电子显微镜 (SEM)

一水乳糖和无水乳糖具有不同的表面形态。一水乳糖产品具有常被称为单斜楔形或“战斧形”的晶体结构,而无水乳糖则为β-无水乳糖和α-无水乳糖构成微晶体簇(图6)。这种颗粒形态是与滚筒干燥和研磨的生产工艺有关。

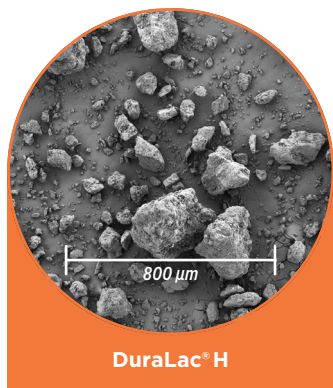


图6:美剂乐DuraLac® H的扫描电镜照片,使用ZEISS Ultra55 FESEM拍摄(U = 5 kV;喷涂 Au/Pd)。

功能特性

粉体流动性

众所周知,颗粒大小和形状影响粉体流动性。100μm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比单纯颗粒大小的影响更甚。受限于形状,无水乳糖流动性中等,但加入润滑剂/助流剂后其流动性显著提高。

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8显示了DuraLac® H的流动性指数的典型值,体现了其出色的流动性能。

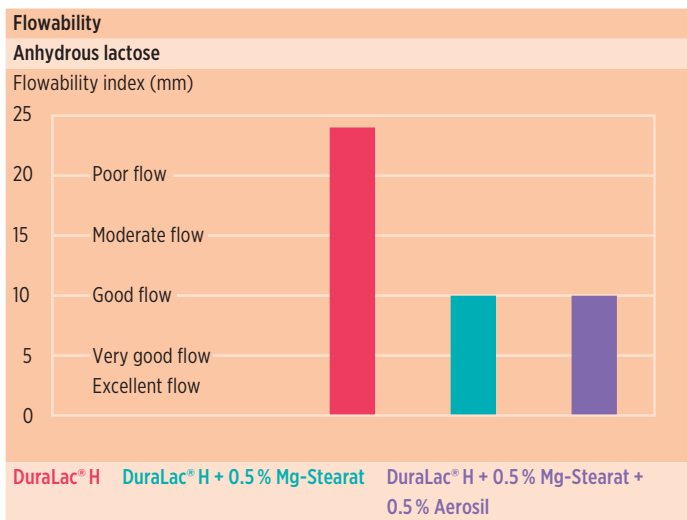


图7:纯DuraLac® H 以及加润滑剂/助流剂后流动性指数的变化。

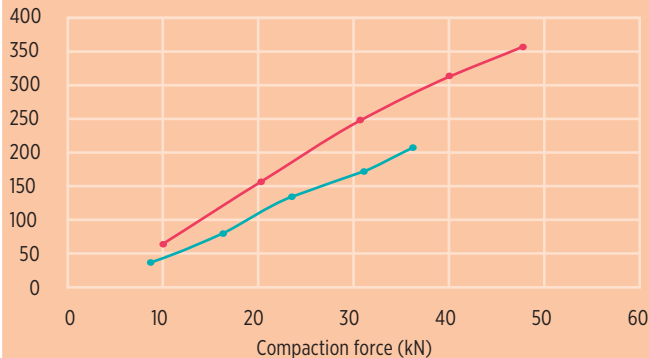
流动性					
DuraLac® H – 无水乳糖					
	休止角 (°)	松密度 (g/l)	振实密度 (g/l)	Hausner 指数	卡尔指数 (%)
DuraLac® H	42	670	880	1.31	23.86

图8:DuraLac® 粉体流动性技术参数,检测方法参照药典。

Compactibility

Anhydrous lactose

Tablet hardness (N)



Tablet press: Kilian Styl'One 105ML, Tablets: Ø 11.3 mm, 500 mg

DuraLac® H DC agglomerated alpha-lactose-monohydrate grade

粉末可压性

在压缩过程中, DuraLac® H破碎后可产生具有大量结合位点的表面, 这为高速压片和胶囊灌装提供了有利条件。图9表明, DuraLac® H直压片的硬度较 α -一水乳糖直压片更大。

图9: DuraLac® H 与 α -一水乳糖颗粒的可压性比较。

包装和有效期

DuraLac® H

	尺寸	材料	有效期
DuraLac® H	25kg	外包装纸板箱, 内包装铝箔复合袋	36 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10为包装尺寸和材料、产品有效期总览。

图10: 美剂乐DuraLac® H 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] 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] Lerk, C. F. (1993). Consolidation and Compaction of Lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(17-18), 2359-2398.

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