

片剂制备 →
直接压片 →
共加工乳糖

技术手册 StarLac®



美剂乐直压用共加工乳糖:StarLac®

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

一水乳糖和玉米淀粉是口服固体制剂中常见功能性辅料。两者皆为天然来源并长期用于制药工业。乳糖常用作稀释剂或直接压片的粘合剂。淀粉常用作干湿法制粒的粘合剂、崩解剂和稀释剂。为使两者产生协同作用，如提高可压性和加快片剂崩解，利用共同喷雾干燥工艺，我们得到整合两者的单颗粒StarLac®。这种共加工的复合物中含有85%α-一水乳糖和15%玉米淀粉，满足直压所需的可压性、抗过润滑性，以及提高原料药溶出释放的亲水性。此外StarLac®在流动性上，远远的好于两种材料的简单物理混合物。



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StarLac®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,因而共加工过程中物料各自的原有的化学性质被保留,可以认为StarLac®是一水乳糖与玉米淀粉的物理混合物 [4]。

StarLac®的药物主文件 (DMF) 可在FDA的药品申请与批准目录中查到。StarLac®生产过程中使用的玉米淀粉不含GMO (转基因生物) 和麸质。质量标准与法规文件可从[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

StarLac®为直接压片而设计,但同样可应用于其他制剂形式。与简单的物理混合物相比,StarLac®可以提供卓越的流动性、更好的可压性、更低的润滑剂敏感性,以及崩解速度不受硬度影响的特性。因为StarLac®兼具脆性和塑性形变特性,亦可用于干法制粒。

- 直接压片
- 口腔崩解片
- 干法制粒

产品优势

StarLac®

- 优异的可压性
- 出色的流动性
- 快速,片剂硬度无关的崩解性
- 物料的可压性与亲水性与所用疏水性润滑剂的用量和种类无关

粒径分布 (PSD)

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

图3 空气喷射筛测得的StarLac®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StarLac®的质量标准中。

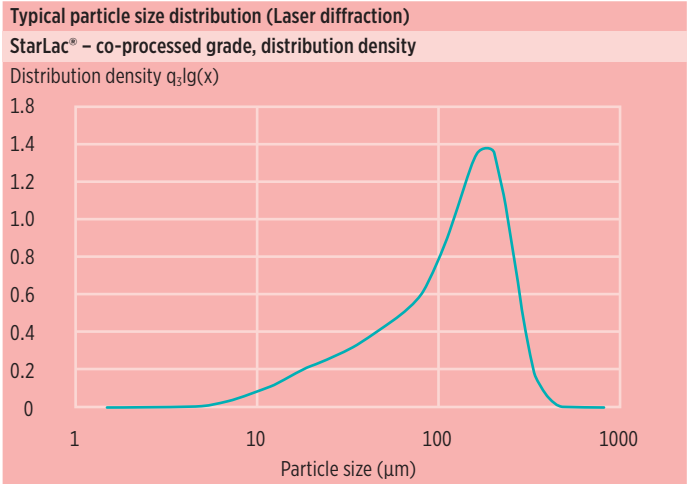
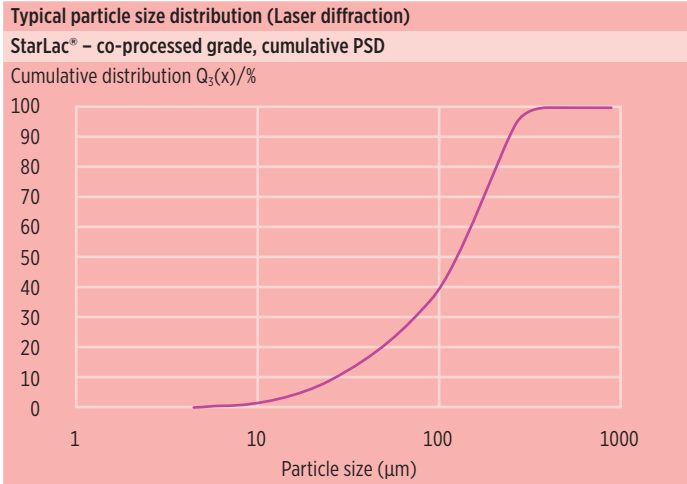


图2: 美剂乐StarLac®累积粒径分布及分布密度 (采用Sympatec®/Helos & Rodos激光粒度仪)。

筛分数据-共加工乳糖		
	乳糖类型	StarLac®
		标准值/典型检测值
粒径分布 方法: 空气喷射筛	< 32 μm	NMT 15 %/ 6 %
	< 160 μm	35–65 %/49 %
	< 250 μm	NLT 80 %/90 %
	< 315 μm	/99 %

图3: 空气喷射筛测得的StarLac®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）。

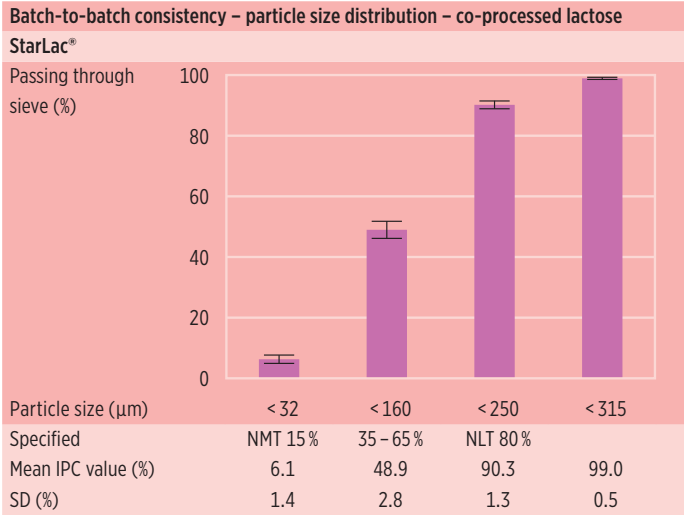


图4：空气喷射筛测得的StarLac®批间粒度分布的稳定性。数据由在线控制系统（IPC）通过连续监测12个月的产品情况得到。

等温吸湿线

受到淀粉平衡含水量的影响，StarLac®在高相对湿度环境下显示出中等吸湿性（图5）。

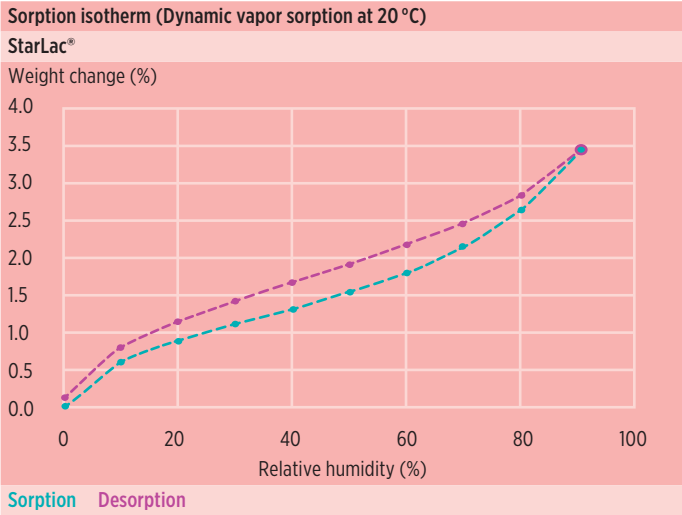


图5：StarLac®的水分吸收和解离曲线(20℃)（分析采用SPSx-1μ水分吸附分析仪）。

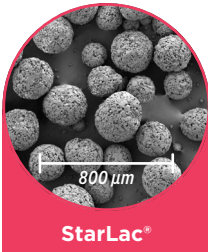


图6：美剂乐StarLac®的扫描电镜照片，使用ZEISS Ultra55 FESEM拍摄（U = 5 kV；喷涂 Au/Pd）。

扫描电子显微镜 (SEM)

共同喷雾干燥过程，使得制备的StarLac®为近似球形颗粒，StarLac®的形态可以减少混粉中的分层现象，从而提高终产物的均一性（图6）。

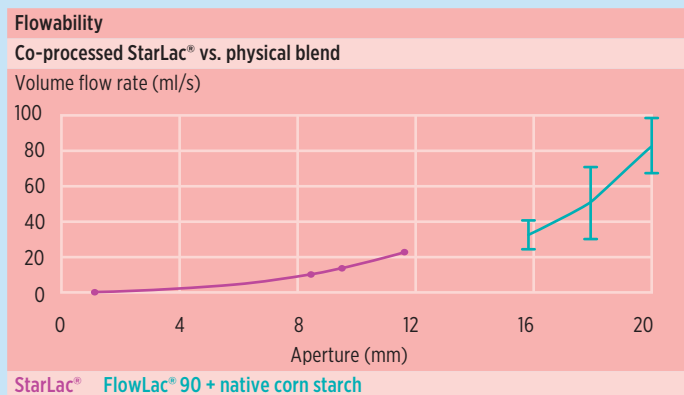


图7: 用FlowRate®检测的StarLac®与两种物料简单物理混合物, 比较体积流率 (ml/s) 和孔径尺寸 (直径mm)。

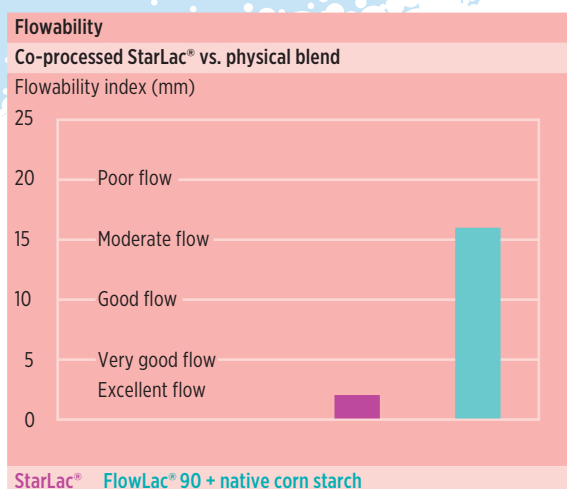


图8: StarLac®与其物理混合物流动性参数的比较, 值越小, 流动性越好

功能特性

粉体流动性

用FlowRate®测定粉体流动性, StarLac®较相同比例的淀粉和喷雾干燥乳糖物理混合物相比, 显现出卓越的流动性。简单的物理混合物在流动性数据较StarLac®有很大的波动 (图7)。同时StarLac®的较低的流动性指数 (StarLac®=2mm, 物理混合物=16mm) 也展示其优异的流动性 (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StarLac®的流动性指数的典型值, 体现了其出色的流动性能。

流动性					
StarLac® – 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 (%)
StarLac®	29	540	670	1.24	19.40

图9: StarLac®粉末流动性/可操作性相关参数值。

可压性和脆碎度

结果显示StarLac®较相同组分的简单物理混合物有更好的可压性 (图10)。其出色的可压性和低脆碎度 (<1%) (图12) 可减少包衣的需要。



图10: StarLac®与单纯物理混合物、颗粒乳糖Tabletose® 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500mg。

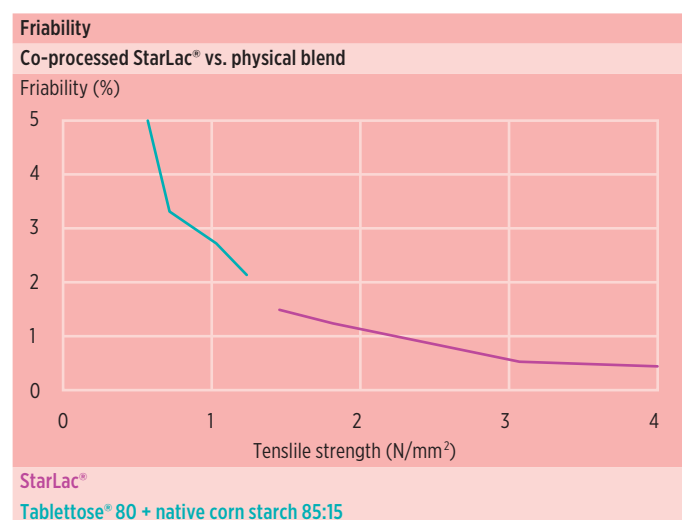


图11: StarLac®或其相应简单物理混合物压片脆碎度。

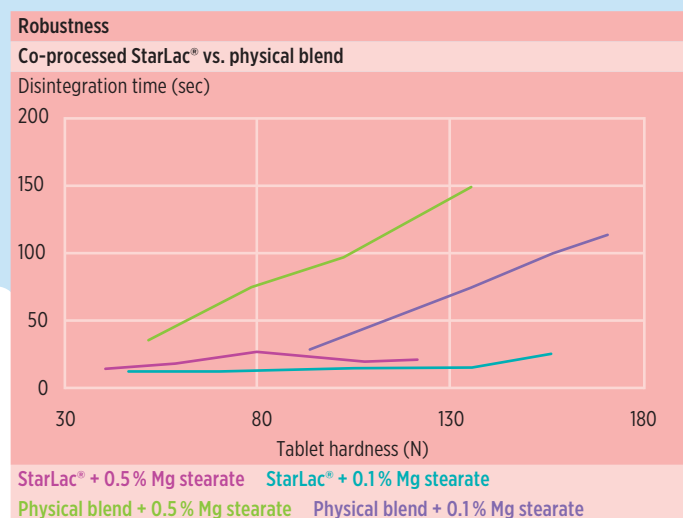


图12: StarLac®及其相应的物理混合制剂的片剂崩解图谱。片剂硬度和润滑剂级别对崩解时间影响不大。

崩解和溶解

高度水化特性使StarLac®非常适合需快速崩解的片剂制备。而且这种崩解与加入的润滑剂水平或片剂硬度无关,而使用简单物理混合物制得片剂的崩解速度与润滑剂、片硬都相关,具体数据见图12和图13。由于,进一步的研究揭示使用StarLac®有助于原料药的溶出(图14)。崩解时间不受硬度影响的特性,使得StarLac®可应用于口崩片和分散片的制备。

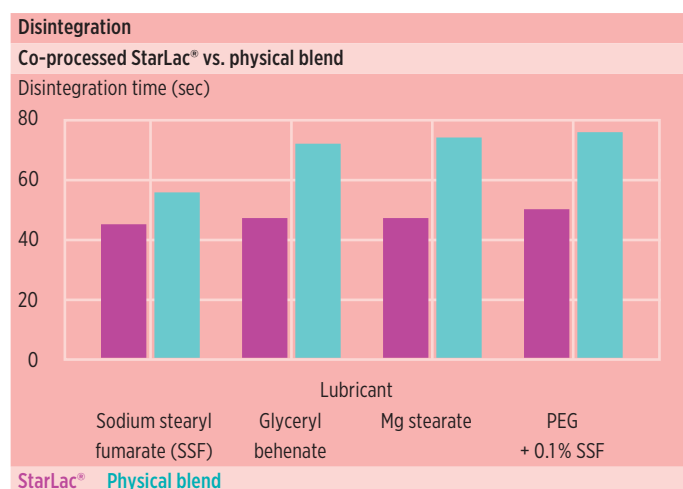


图13: 使用StarLac®和两种物料的简单物理混合物压制片剂的崩解时间比较。简单物理混合物加入0.5%润湿剂。

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15 为包装尺寸和材料、产品有效期总览。

包装和有效期			
StarLac®			
	尺寸	材料	有效期
StarLac®	25kg	外包装纸袋,内包装 PE-EVOH-PE	36 个月

图15: 美剂乐StarLac®包装和有效期

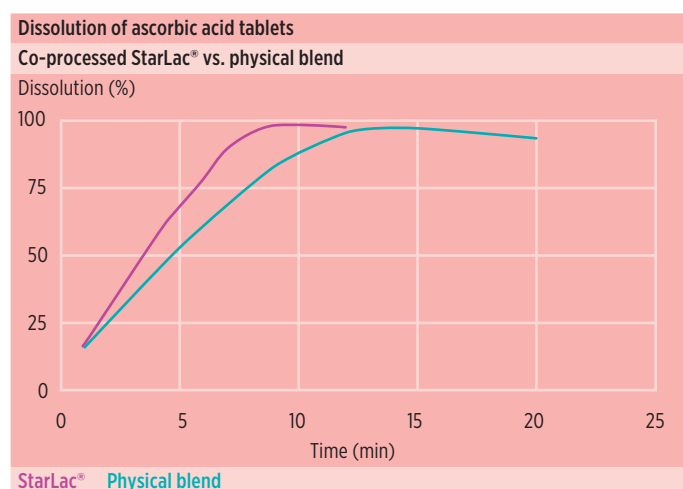


图14: StarLac®和两种物料的简单物理混合物的维生素C处方(载药量30%)的药物溶解性比较。



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 Authorization of a Medicinal Product. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.

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

CN 2020-04 Sai