

DURA-LAC

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]。

直压技术与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勒苏尔新建的药用乳糖生产基地符合IPEC-PQG对于辅料生产的cGMP要求以及美国药典USP通则（1078章）。位于勒苏尔的生产基地能够满足生产美剂乐研磨乳糖和无水乳糖的要求。

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。保证我们生产的乳糖符合药用标准是我们工作的第一要素。

运用范围

DuraLac® H专为直接压片而设计，但也可以同时在以下工艺中使用

- 低剂量直接压片处方
- 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%）
- 较高的存储稳定性
- 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美剂乐DuraLac® H典型粒径分布值。

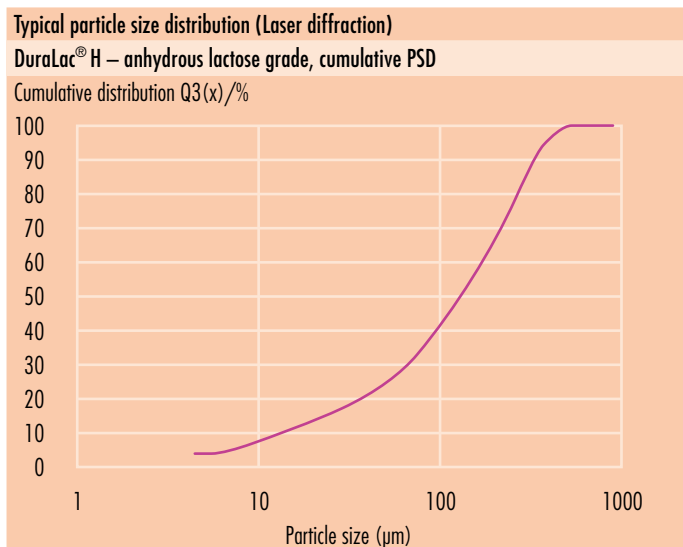


图3 显示了由空气喷射筛测得的美剂乐DuraLac® H粒径分布的限度和典型平均值。这些参数是通过不间断的在线检测得到，同时粒度分布限度也被写入DuraLac® H的质量标准中。

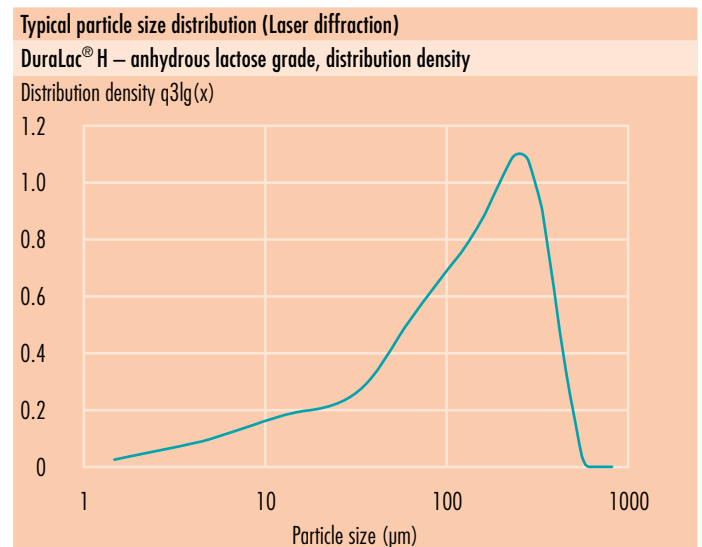


图2: 美剂乐DuraLac® H 平均累积粒径分布及分布密度 (采用Sympatec®/Helos & Rodos粒径分析仪)

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:	< 150 µm	40–65%/54%
空气喷射筛	< 250 µm	NLT 80%/83%

图3: 空气喷射筛测得的美剂乐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其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)。

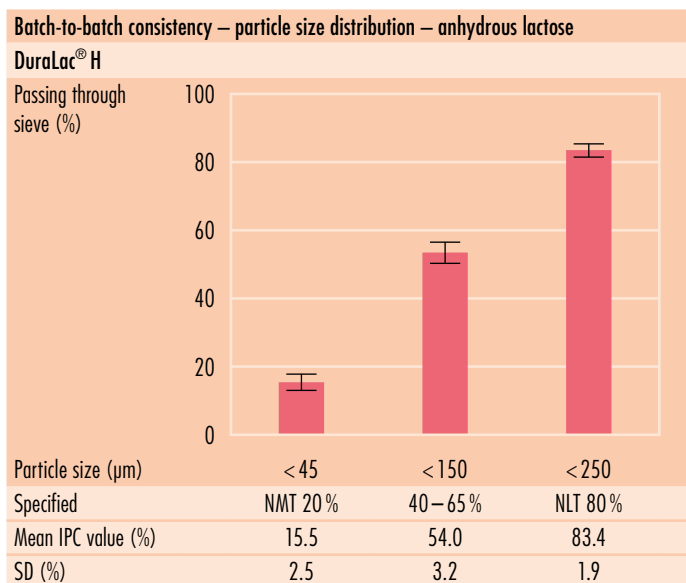


图4：空气喷射筛测得的DuraLac® H批间粒度分布的稳定性。数据由在线控制系统(IPC)通过连续监测12个月的产品情况得到。

等温吸湿线

纯的 α -D-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。

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。

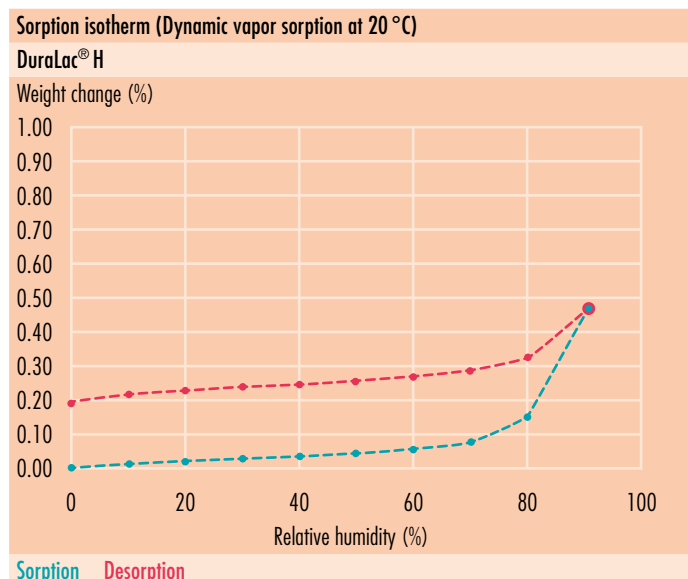


图5：DuraLac® H的吸湿和解吸等温线。

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)。这是由于滚筒干燥和研磨的结果。

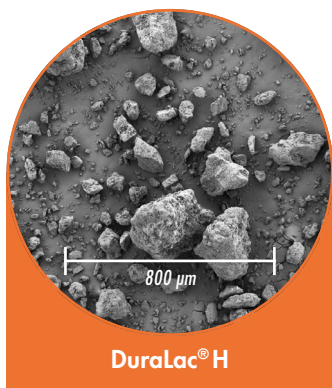


图6: DuraLac® H的电镜照片

功能相关特性

粉末流动性

众所周知，颗粒大小和形状影响粉末的流动性。小于100 μm的颗粒往往更易聚集不易流动，而较大、较重的颗粒趋向于更自由地流动。颗粒形态也显著影响粉末流动特性。关于流动性，图7表明，颗粒的形状和结构比单纯的粒度分布更加重要。由于它的形状，无水乳糖流动性中等，但加入润滑剂/助流剂后则显著提高。

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的典型流动性指数，表明DuraLac® H具有中等的流动性。

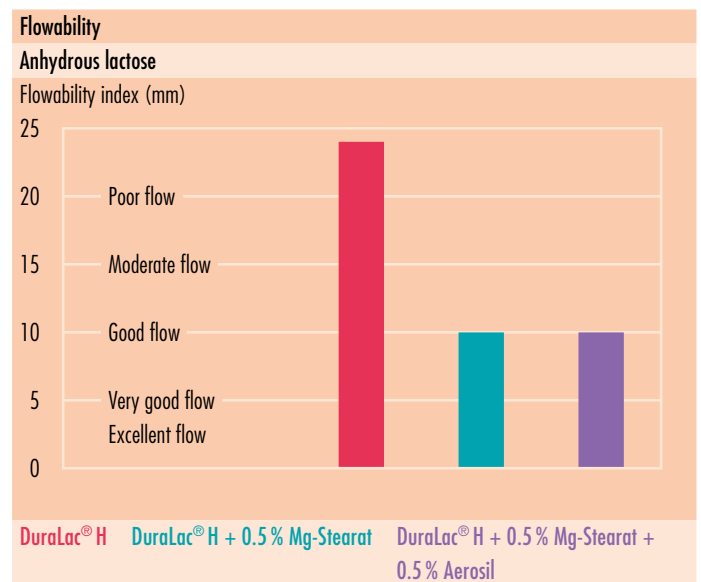


图7: 纯DuraLac® H以及加润滑剂/助流剂后流动性指数的变化。

流动性					
无水乳糖					
	休止角 (°)	松密度 (克/升)	紧密度 (克/升)	豪斯纳比	卡尔指数 (%)
DuraLac® H	42	670	880	1.31	23.86

图8: DuraLac® H的典型流动性技术参数

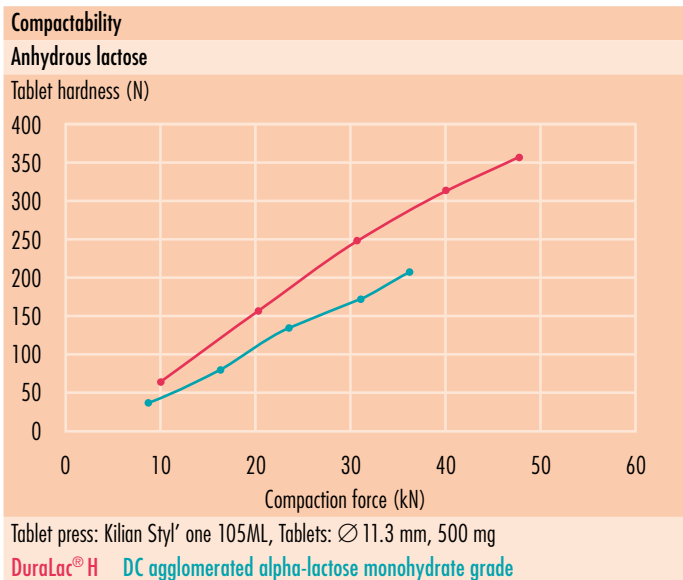


图9: DuraLac® H 与 α -一水乳糖颗粒的可压性曲线比较。

可压性

在压缩过程中，DuraLac® H的片段露出具有无数结合位点的表面。这提供了适应高速压片和胶囊灌装过程所需的压缩和制粒性能。图9表明，DuraLac® H直压片的硬度较 α -一水乳糖直压片更大。

包装和有效期
DuraLac® H

	尺寸	材料	保质期
DuraLac® H	25 公斤	瓦楞纸箱铝夹层内袋	24 个月

图10: 美剂乐DuraLac® H的包装和有效期。

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10概述了DuraLac® H的包装大小及材料，以及有效期。

资料来源

- [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.

MEGGLE App:



美剂乐技术专家

MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology
Meggelstrasse 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