

片剂制备 →
直接压片 →
喷雾干燥乳糖

FLOWLAC

技术手册
FlowLac[®]



美剂乐直接压片用喷雾干燥乳糖：FlowLac®

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)。

早在上世纪60年代，喷雾干燥乳糖的出现就使得直接压片成为可能，并掀起了压片技术的变革[4]。今天，美剂乐已是全球领先的喷雾干燥乳糖生产商，其产品的商品名为FlowLac®。

产品描述

FlowLac® 是由研磨的细粉一水乳糖混悬液经喷雾干燥得到。由于水分快速蒸发，乳糖在喷雾干燥过程中形成无定型乳糖[5]。市售产品中，根据固体物含量和喷雾干燥过程的不同，喷雾干燥乳糖在制造过程中保留了10-15%的无定型乳糖。

与结晶的 α -一水乳糖相比，FlowLac®具有更加出色的可压性。与 α 、 β -一水乳糖在压缩时发生脆性形变不同，无定型乳糖具有塑性形变的特性。因此，喷雾干燥乳糖中两种乳糖所具有的塑性行变与脆性形变的协同作用，使得FlowLac®具有极好的可压性[6]。

FlowLac® 100作为喷雾干燥乳糖的标准产品，相比其它乳糖，拥有出色的流动性和极优的可压性。

FlowLac® 90是基于FlowLac® 100开发的可压性更好的产品，优化了其中的无定型乳糖比例。此外，FlowLac® 90的粒径分布非常窄，几乎没有细粉。



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

FlowLac®90 和FlowLac®100 是美剂乐喷雾干燥乳糖的商品名，他们均符合现行欧洲药典、美国药典和日本药典中关于 α -D-乳糖的要求。质量标准与法规文件可从 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，乳糖，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。保证我们生产的乳糖符合药用标准是我们工作的第一要素。

应用范围

FlowLac®特别为直接压片工艺而开发。以下是该产品的应用范围

- 低剂量至中等剂量处方的直接压片
- 与流动性较差的原料药混合压片
- 胶囊或颗粒直接灌装

产品优势

FlowLac®

- 极优的流动性
- 出色的可压性
- 较低的吸湿性和较高的稳定性
- 快速的崩解性

粒径分布 (PSD)

图2显示了用激光衍射法测得的美剂乐喷雾干燥乳糖FlowLac®系列典型粒径分布。FlowLac®90较FlowLac®100细粉量更少而使其粒径分布更窄。

图3显示了由空气喷射筛测得的FlowLac®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控制 (IPC) 得到, 同时粒度分布限度也被写入FlowLac®的质量标准中。

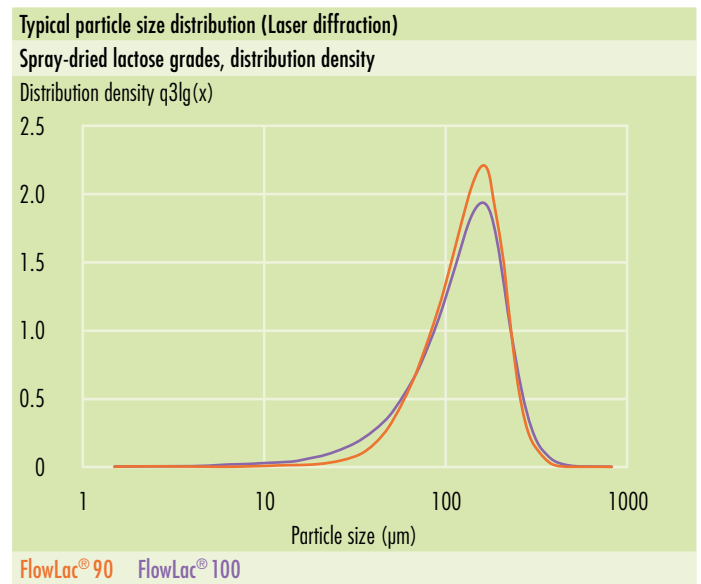
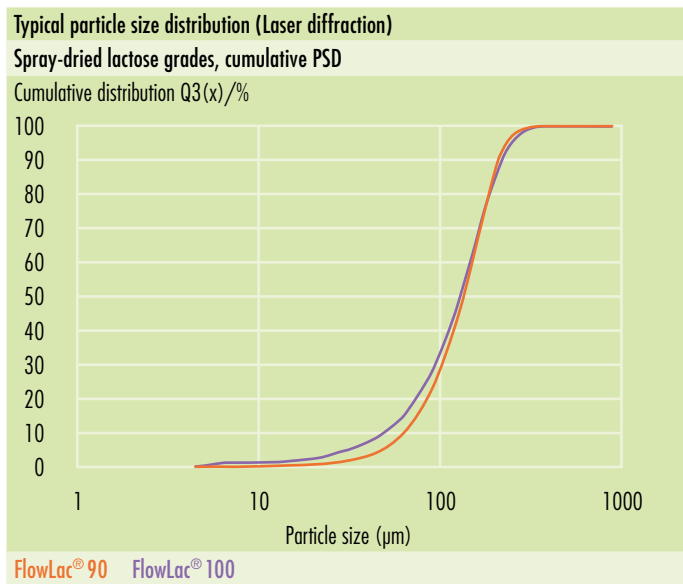


图2: 美剂乐FlowLac® 90和FlowLac® 100平均累积粒径分布及分布密度 (采用Sympatec®/Helos & Rodos粒径分析仪)

图3: 空气喷射筛测得的喷雾干燥乳糖的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-喷雾干燥乳糖 | | | |
|-------------|----------|--------------------|--------------------|
| | 乳糖类型 | FlowLac® 90 | FlowLac® 100 |
| | | 标准值/典型检测值 | 标准值/典型检测值 |
| 粒径分布 | < 32 µm | NMT 5%/2% | NMT 10%/5% |
| 方法: | < 100 µm | 25–40%/29% | 20–45%/32% |
| 空气喷射筛 | < 200 µm | NLT 85%/91% | NLT 80%/87% |
| | < 250 µm | /99% | /97% |

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)。

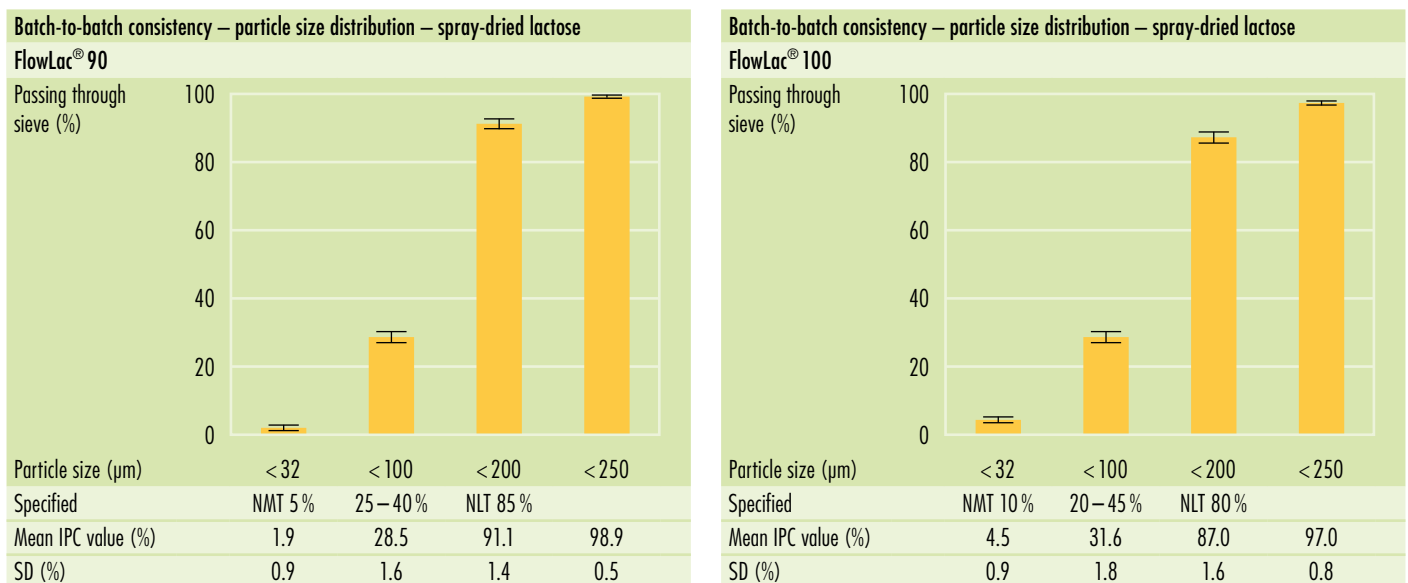


图4：空气喷射筛测得的FlowLac®批间粒度分布的稳定性。数据由在线控制系统(IPC)通过连续监测12个月的产品情况得到

等温吸湿线

美剂乐的喷雾干燥乳糖产品在20°C和80%相对湿度以下几乎不吸湿。图5显示了Flowlac® 90的吸湿和解吸等温线。

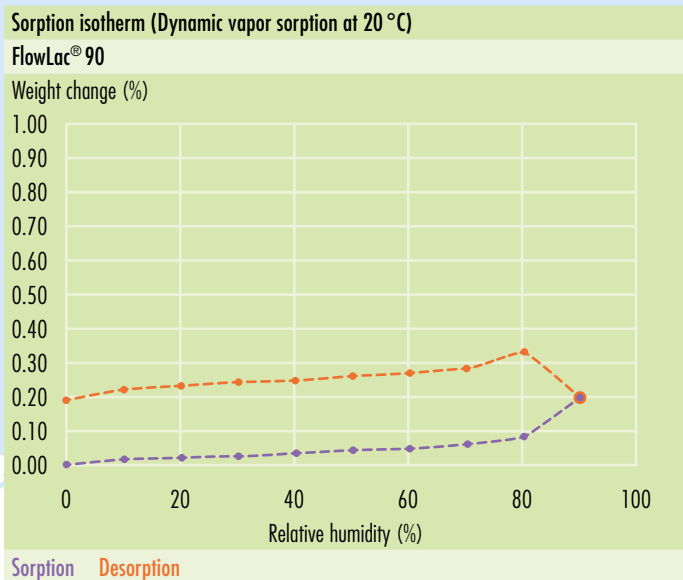


图5: FlowLac® 90的水分吸收和解吸曲线。

纯的 α -D-乳糖在吸水和失水时其平衡含水量是一致的，但喷雾干燥乳糖则显示滞后，其在吸水和失水时具有不同的平衡含水量。这种滞后是由于无定形态乳糖转化成了晶体乳糖。因此，要避免在喷雾干燥乳糖存储时环境湿度的剧烈变化。

针对非常潮湿的地区，美剂乐推荐并提供了防水包装，例如铝塑袋包装，以保证物料最佳的功能性。图6显示了FlowLac® 100采用铝塑包装时，相比普通PE袋包装，在不同湿度环境下依然更能保持其出色的可压性。

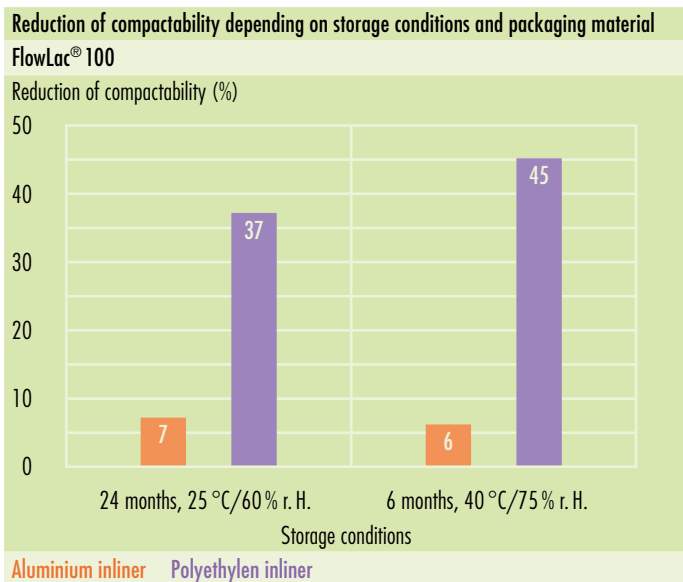


图6: FlowLac® 100在不同环境和包装材料下可压性的变化。

扫描电子显微镜 (SEM)

电镜显示喷干得到FlowLac®的球形颗粒，由无定型乳糖包裹 α -D-乳糖晶体而成(图7)。FlowLac®的球形颗粒和较窄的粒径分布使其具有良好的流动性。

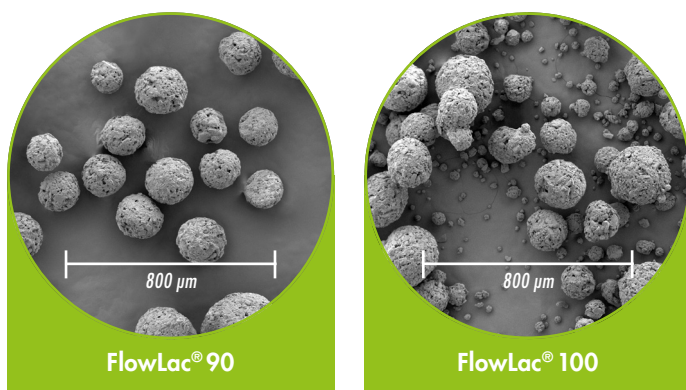


图7: 美剂乐喷雾干燥乳糖电镜照片

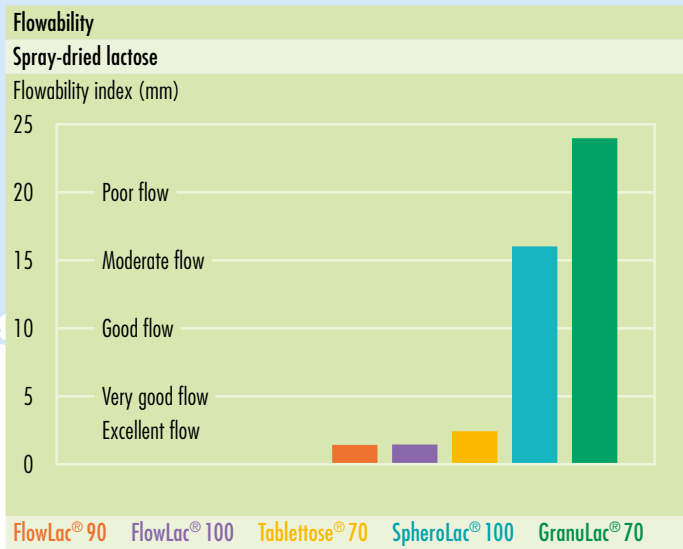


图8: FlowLac®系列产品与其他乳糖流动性参数的比较。

功能特性

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。

图8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。拥有球形颗粒的喷雾干燥乳糖因而在流动性上优于现有的其他品种乳糖。与筛分乳糖(SpheroLac® 100)或研磨乳糖(GranuLac® 70)相比，喷雾干燥乳糖具有更低的流动性指数FI（粉末通过小孔漏斗实验）。

流动性

喷雾干燥乳糖

| | 休止角 (°) | 松密度 (g/l) | 振实密度 (g/l) | Hausner 比率 | 卡尔指数 (%) |
|--------------|---------|-----------|------------|------------|----------|
| FlowLac® 90 | 27 | 560 | 670 | 1.20 | 16.42 |
| FlowLac® 100 | 28 | 590 | 710 | 1.20 | 16.90 |

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。

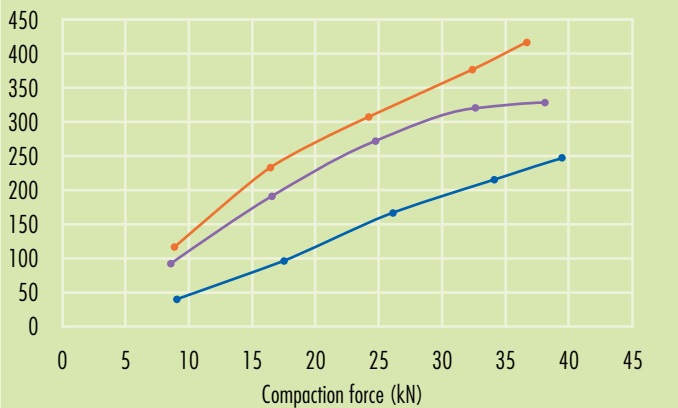
图9显示了FlowLac®系列产品的典型流动性技术参数，说明喷雾干燥乳糖具有出色的流动性。

图9: FlowLac®系列产品的典型流动性技术参数。

Compactability

Spray-dried lactose

Tablet hardness (N)



Tablet press: Kilian Styl' one 105ML, Tablets: Ø 11,3 mm, 500 mg

FlowLac® 90 FlowLac® 100 DC agglomerated lactose grade

可压性

图10显示 FlowLac®压片后与直压一水乳糖相比片硬更高。这是由于喷雾干燥乳糖中含有普通一水乳糖中没有的无定型乳糖。无定型乳糖具有塑性形变，这种塑性形变与晶体乳糖脆性形变的协同作用增加了产品的可压性。而FlowLac® 90较高含量的无定型乳糖则使其可压性较FlowLac® 100更好。可压性的提高使得压片时需要的压片力得以降低，这样便使片剂硬度增加的同时，减少了压片机冲头的磨损。

图10: FlowLac®系列乳糖与直压颗粒乳糖的可压性曲线

包装及有效期

FlowLac®

| 规格 | 材料 | 有效期 |
|--------------|-----------------|------|
| FlowLac® 90 | 瓦楞纸板箱和铝箔内袋 | 36个月 |
| FlowLac® 100 | | 24个月 |
| FlowLac® 100 | 纸袋和PE-EVOH-PE内袋 | 18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 指南实施，且持续性的稳定性试验也一直在进行。图11概述了FlowLac®的包装大小及材料，以及有效期。

图11: 美剂乐喷雾干燥乳糖的包装和有效期。

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] Gohel, M. C., & Jogani, P. D. (2005). A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques*, 8(1), 76–93.
- [5] Roos, Y. H. (2002). Importance of glass transition and water activity to spray drying and stability of dairy powders. *Le Lait*, 82(4), 475–484.
- [6] RUANGCHAYAJATUPORN, J., AMORNSAKCHAI, T., SINCHAIPANID, N., & MITREVEJ, A. (n.d.). Compaction behavior and optimization of spray-dried lactose with various amorphous content. *Journal of drug delivery science and technology*, 21(2), 175–181.

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