

片剂制备 →  
直接压片 →  
喷雾干燥乳糖

# 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]。如今,美剂乐的FlowLac®已经成为喷雾干燥乳糖行业的领导者。

## 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 $\alpha$ -一水乳糖相比,FlowLac®具有更加出色的可压性。与 $\alpha$ - $\beta$ -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。



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

FlowLac® 90 和 FlowLac® 100 是美剂乐喷雾干燥乳糖的商品名, 它们均符合现行欧洲药典、美国药典和日本药典中关于 $\alpha$ -D-水乳糖的要求。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

FlowLac® 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
- 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
- 优异的可压性
- 较低的吸湿性和较高的稳定性



## 粒径分布 (PSD)

图2 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。

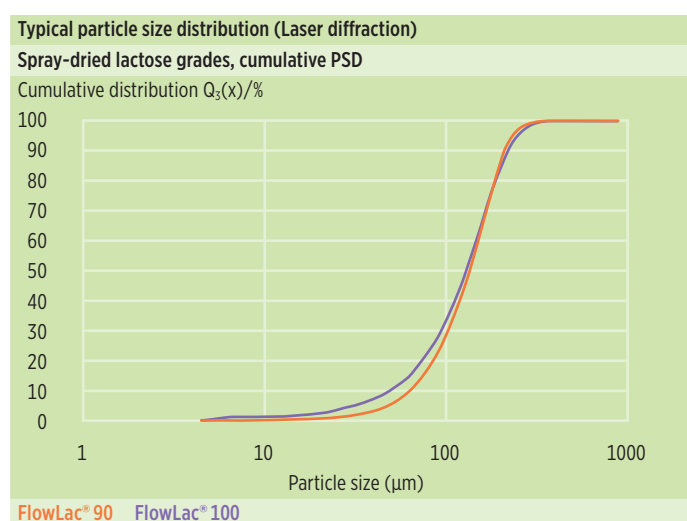
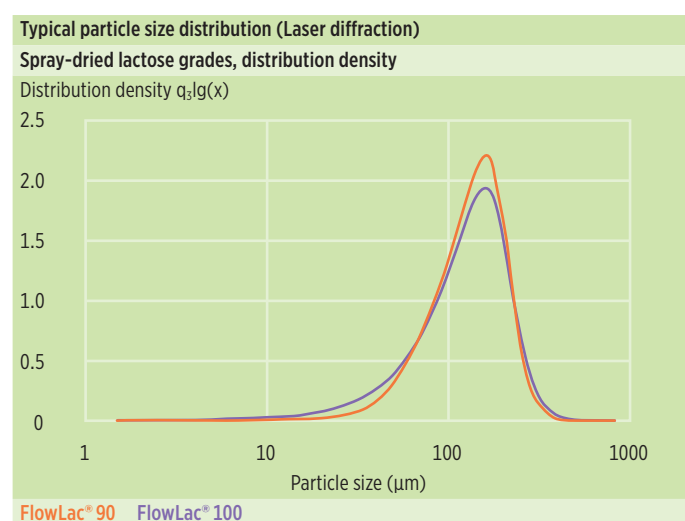


图2: 美剂乐FlowLac® 90和FlowLac® 100累积粒径分布及分布密度 (采用Sympatec®/Helos & Rodos激光粒度仪)。

图3 空气喷射筛测得FlowLac®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FlowLac®的质量标准中。



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 方法: 空气喷射筛	< 32 μm	NMT 5 %/ 2 %	NMT 10 %/ 5 %
	< 100 μm	25–40 %/29 %	20–45 %/32 %
	< 200 μm	NLT 85 %/91 %	NLT 80 %/87 %
	< 250 μm	/99 %	/97 %

图3: 空气喷射筛测得的FlowLac®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）。

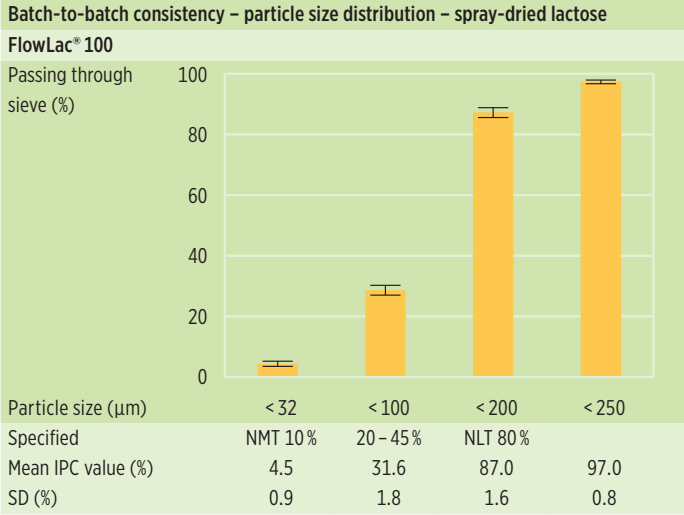
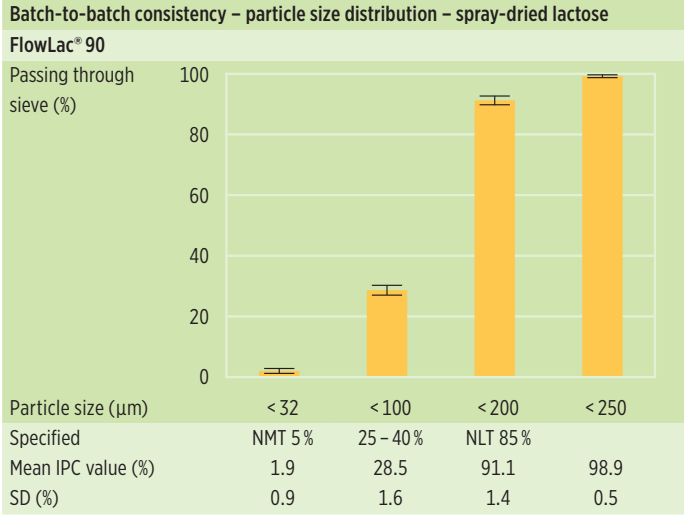


图4：空气喷射筛测得的FlowLac®批间粒度分布的稳定性。数据由在线控制系统 (IPC) 通过连续监测12个月的产品情况得到。

### 等温吸湿线

美剂乐的喷雾干燥乳糖产品在20°C和90%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。

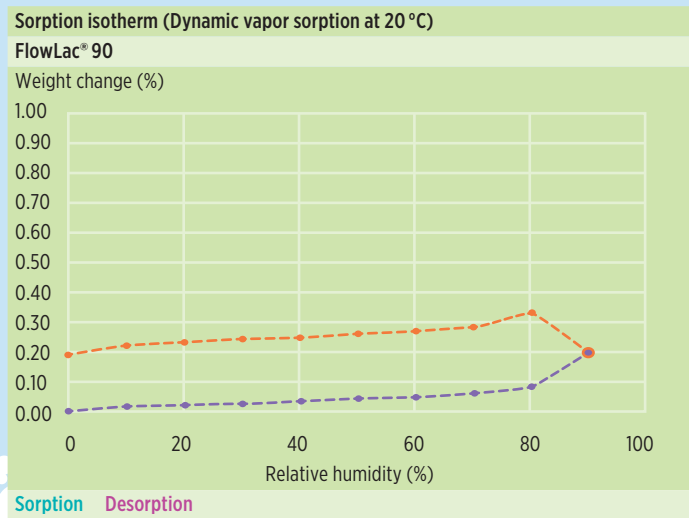


图5: FlowLac® 的水分吸收和解吸曲线(20 °C), 以FlowLac® 90为例(分析采用SPSx-1μ水分吸附分析仪)。

纯的 $\alpha$ -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。

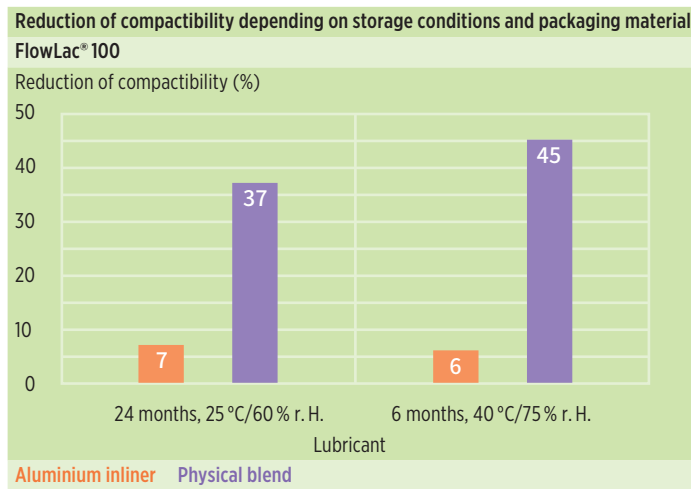


图6: FlowLac® 100在不同环境和包装材料下可压性的变化。

### 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 $\alpha$ -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。

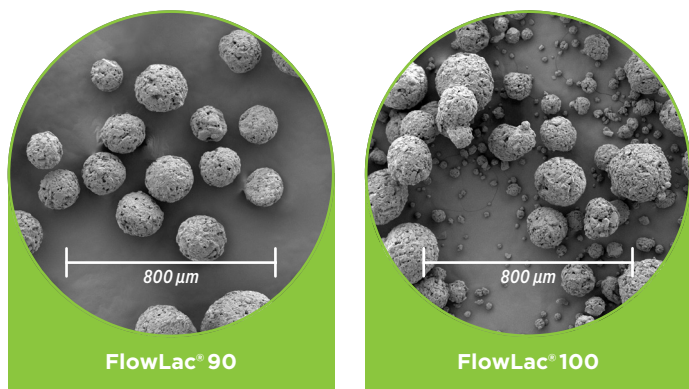


图7: 美剂乐FlowLac®的扫描电镜照片, 使用ZEISS Ultra55 FESEM拍摄(U = 5 kV; 喷涂Au/Pd)。

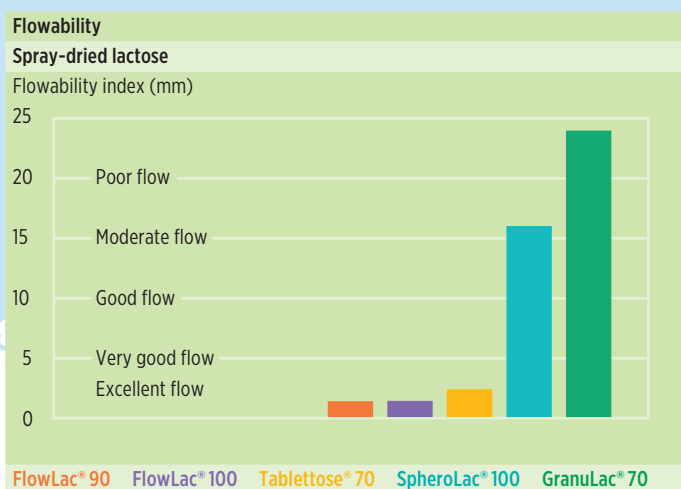


图9:FlowLac®系列产品的典型流动性技术参数。

流动性					
喷雾干燥乳糖					
	休止角 (°)	松密度 (g/l)	振实密度 (g/l)	Hausner 指数	卡尔指数 (%)
FlowLac® 90	27	560	670	1.20	16.42
FlowLac® 100	28	590	710	1.20	16.90

图9:FlowLac®系列产品的粉体流动性技术参数,检测方法参照欧洲药典。

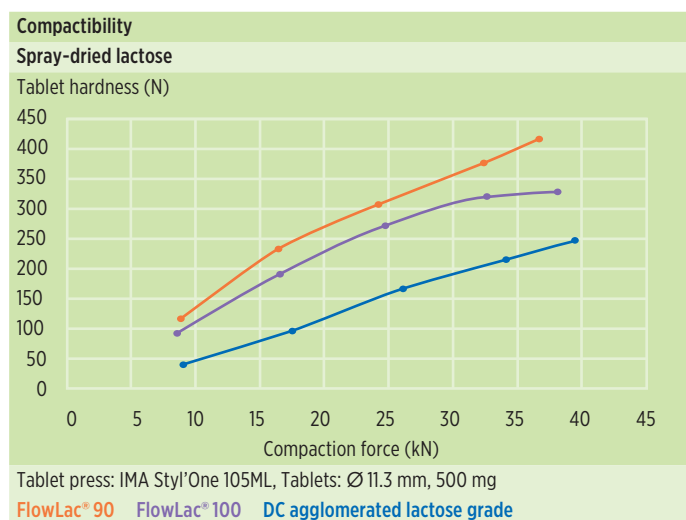


图10:FlowLac®系列乳糖与直压颗粒乳糖的可压性曲线。

包装和有效期			
FlowLac®			
	尺寸	材料	有效期
FlowLac® 90	25kg	外包装纸板箱, 内包装铝箔复合袋	36 个月
FlowLac® 100		外包装纸袋, 内包装PE-EVOH-PE	24 个月
FlowLac® 100		外包装纸袋, 内包装PE-EVOH-PE	18 个月

图11:美剂乐吸入级乳糖产品的包装以及有效期

## 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。拥有球形颗粒的喷干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)。

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指数,说明喷雾干燥乳糖具有出色的流动性。

### 粉末可压性

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。

### 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11 为包装尺寸和材料、产品有效期总览。



## 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] 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] Ruangchayatuporn, 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.

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