

# DURA LAC

TABLETING →  
DIRECT COMPRESSION →  
ANHYDROUS LACTOSE

Technical brochure  
DuraLac<sup>®</sup> H



# MEGGLE anhydrous lactose grade for direct compression: DuraLac® H

## General information

他の製造法に比べ簡便で費用対効果に優れていることから、直接打錠は錠剤の製造において広く用いられています。直接打錠では、有効成分と添加剤を混合、圧縮し、簡単に錠剤を得ることができます [1, 2]。

最新の打錠機を用いて直接打錠を行う際には、添加剤と有効成分は優れた流動性と低い偏析傾向をあわせもつ混合物を形成しなければなりません [3]。

乳糖は製薬業界で最も汎用されている添加剤のひとつです。一方で、不十分な粉体流動特性や圧縮特性から、加工をしていない乳糖は他の多くの添加剤と同様に直接打錠に適しているとは言えません (Figure 1)。

## Product description

DuraLac® Hは、乳糖溶液を高温でローラードライし、約80%のβ-乳糖無水物と約20%のα-乳糖無水物を形成させることにより製造します。無水乳糖の結晶化において、水は結晶格子中に含有されず、非吸湿性の無水形のみが形成されます [4]。ローラードライに続き、無水乳糖は粉碎され、望ましい粒度分布に篩別されて、粉体流動性や圧縮性を最適化します。DuraLac® Hは圧縮中の脆性破壊によって変形するため、直接打錠や乾式造粒 (ローラーコンパクション、スラッグ) に適しています。

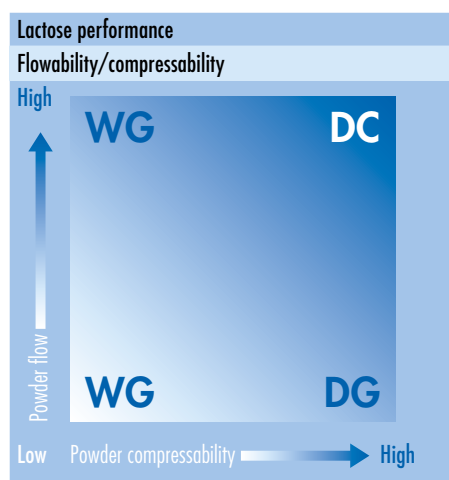


Figure 1: 様々な打錠技術 (DCは直接打錠、WGは湿式造粒、DGは乾式造粒) において要求される粉末混合物の圧縮性と流動性 [3]。

## Regulatory & quality information

DuraLac® Hは、MEGGLEの無水乳糖の商標で、最新のハーモナイズされたUSP-NF, Ph.Eur., JPモノグラフに適合します。規格書と規制文書は、[www.meggle-pharma.com](http://www.meggle-pharma.com)からダウンロードができます。

米国ミネソタ州Le Sueurにある当社の最新の医薬専用製造施設は、国際医薬品添加剤協会・医薬品品質グループの医薬品添加剤GMPガイドおよび米国薬局方総則<1078>を適用しています。Le Sueurの施設は、粉碎・ローラードライを含む乳糖の生産能力を備えております。

また、MEGGLEはIPEC(国際医薬品添加剤協会)の会員です。

MEGGLEは原材料資源の持続性、生産規格、効率に注力するとともに、環境保全にも取り組んでおります。医薬品の標準規格を満たす乳糖が当社の最優先事項です。

## Application

DuraLac® Hは、直接打錠用として開発されました。推奨する用途は下記の通りです。

- 低含量の直殺打錠
- 乾式造粒(ローラードライ、スラッグ)
- カプセル充填

# BENEFITS

## DuraLac® H

- 卓越した圧縮性
- 良好な流動性
- 比較的低い吸湿性(相対湿度70%以上では水分吸着)
- 高い保存安定性
- 低水分含量が求められる処方

## Particle size distribution (PSD)

Figure 2は、MEGGLEの無水乳糖DuraLac® Hのレーザー回折による代表的な粒度分布です。

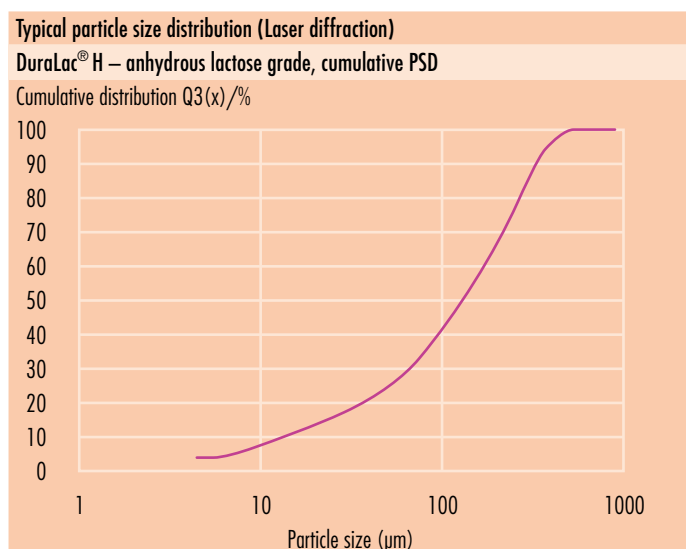
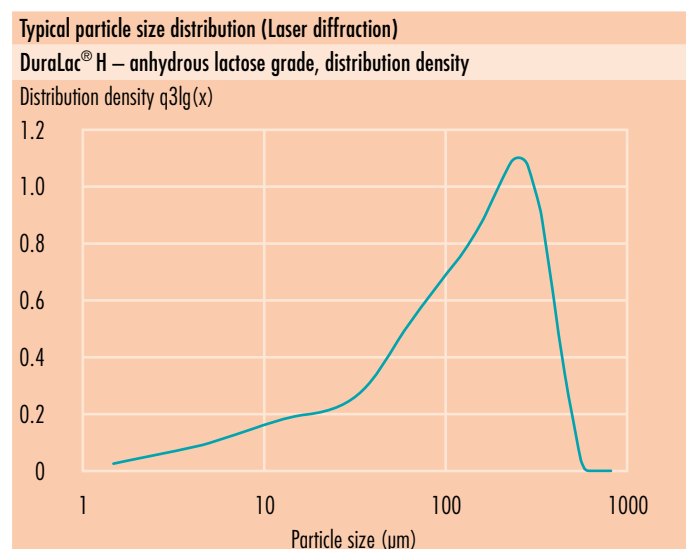


Figure 2: MEGGLEのDuraLac® Hの代表的な累積PSD。Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzerによる分析。

Figure 3は、エアジェットシーブによる粒度分布の規格および代表的な平均値を示しています。これらのパラメータは工程内管理試験により常にモニタリングされており、また、DuraLac® Hの粒度分布規格の一部となっています。



Sieve data – anhydrous lactose		
	Lactose type	DuraLac® H specified/typical
Particle size distribution	< 45 µm	NMT 20%/16%
Method:	< 150 µm	40 – 65%/54%
Air jet sieving	< 250 µm	NLT 80%/83%

Figure 3: MEGGLEの無水乳糖グレードのAir Jet SieveによるPSD規格(太字)。永続的な工程内管理から得られた代表値を併記。

## Batch-to-batch consistency

乳糖製造におけるMEGGLEの長年にわたる歴史と経験および幅広い技術的専門知識により、全ての乳糖製品において、バッチ間の一貫性がみられます。製品の一貫性と品質は、恒常的に実施している工程内試験および製品試験から確認できます (Figure 4)。

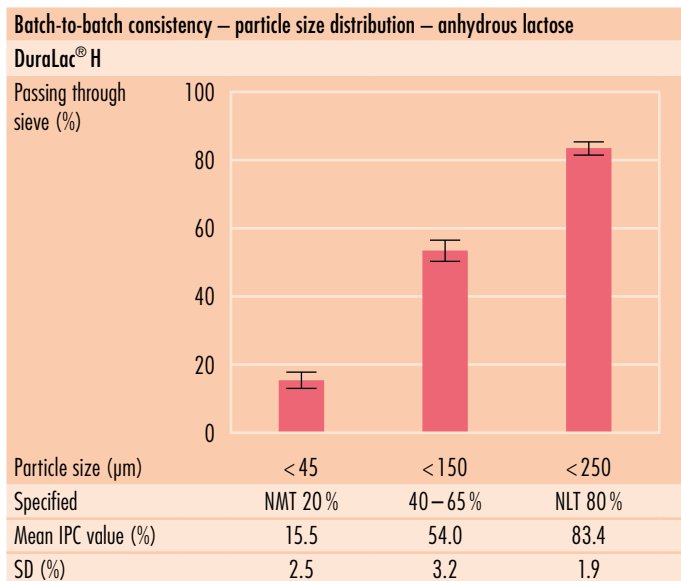


Figure 4: DuraLac® HのAir Jet Sieveによる粒度分布のバッチ間の一貫性。12ヵ月以上の永続的な工程内管理から得たデータ。

## Isotherms

純粋な $\alpha$ 乳糖一水和物の結晶は、吸着と脱着では等しい平衡水分を示しますが、無水乳糖は吸脱着においては異なる平衡水分をもつヒステリシスを示します。ヒステリシスは無水乳糖から含水乳糖に変化することによって引き起こされます。従って、保管時における相対湿度の大きな変動は避けるべきです。

MEGGLEの無水乳糖DuraLac® Hは、結晶水を含んでおりません。加えて、Figure 5の吸着等温線(動的水蒸気吸脱着測定装置)に示した通り、無水乳糖の吸湿性は高くはなく、相対湿度70%以上でもそれほど大きな吸着は見られません。このような特性により、DuraLac® Hは水分の低い処方で選択されます。

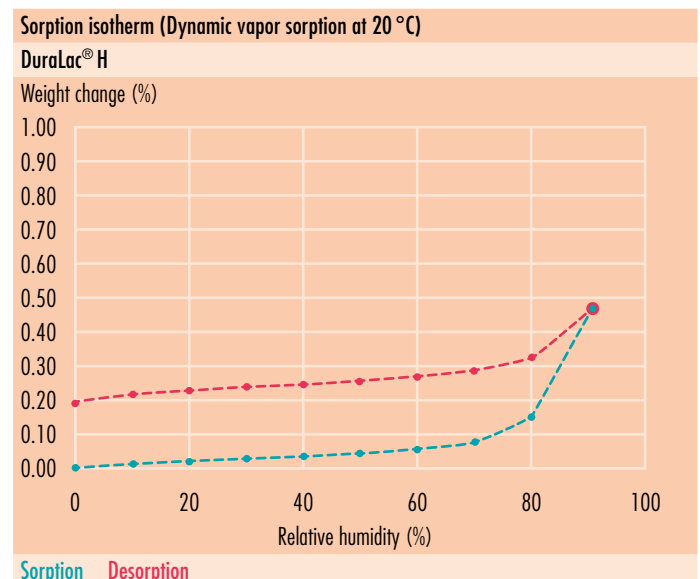


Figure 5: DuraLac® Hの吸脱着等温線。

## Scanning electron micrograph (SEM)

乳糖一水和物と無水乳糖の形態は異なります。乳糖水和物は、一般的に単斜晶で蝶形“トマホーク形”の単結晶と定義されますが、無水乳糖は微結晶の無水の $\alpha$ および $\beta$ 乳糖の塊から成ります(Figure 6)。この特徴ある形状は、ローラードライと粉碎のプロセスから生じるものです。

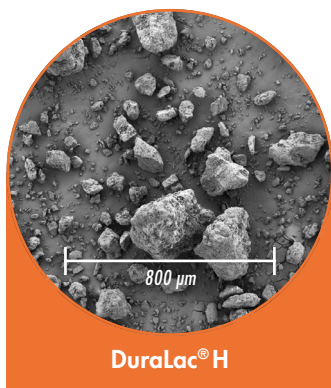


Figure 6: MEGGLEの無水乳糖DuraLac® HのSEM画像。

## Functional related characteristics

### Powder flow

粒径・粒子形状が粉体流動性に影響を及ぼすことはよく知られています。100  $\mu\text{m}$ 以下の粒子は凝集性が強く流動性が低くなる傾向があるのに対して、粒径が大きく粒子密度の高い粒子は流動性が高くなる傾向にあります。粒子の形態も粉体流動性に顕著に影響を及ぼします。Figure 7で示されているように、流動性を考慮した場合には、粒度分布単独よりも粒子形状と構造が重要です。無水乳糖の流動性は、その粒子形状により、それほど良好ではありませんが、滑沢剤や流動促進剤を加えることで大きく改善します。

流動性は、Hausner比、Carrの流動性指数、安息角によっても評価できます。1.25未満のHausner比あるいは20未満のCarrの流動性指数は、流動性が良好であることを表します。31 – 35°の安息角は「流動性良好」と表現され、一般的に安息角が大きくなるにつれて流動性が悪化します。Figure 8に、DuraLac® Hの流動性指標の代表値が示されており、無水乳糖の中等度の流動性を確認することができます。

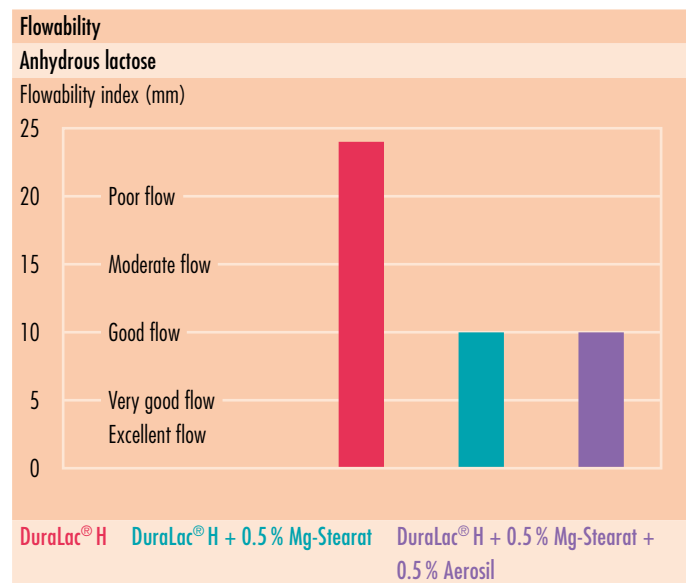
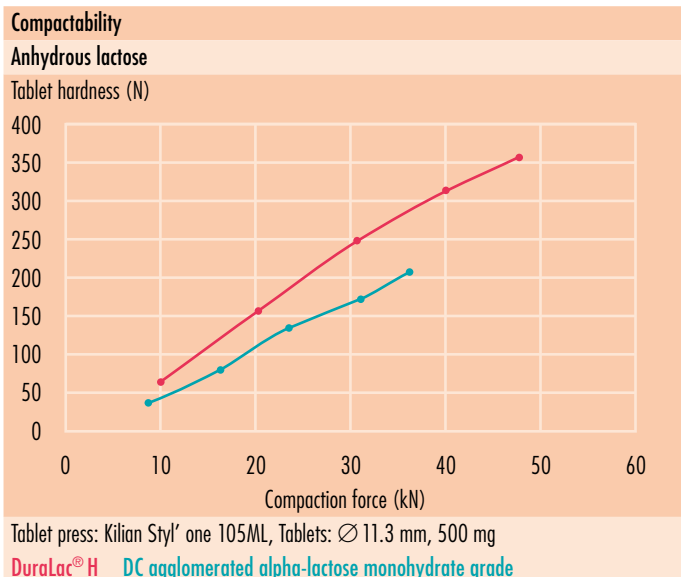


Figure 7: DuraLac® H単味と、滑沢剤添加、滑沢剤+流動促進剤添加のFlowability Index。

Flowability					
Anhydrous lactose					
	Angle of repose (°)	Density bulk (g/l)	Density tapped (g/l)	Hausner ratio	Carr's index (%)
DuraLac® H	42	670	880	1.31	23.86

Figure 8: DuraLac® Hの代表的な粉体流動性値。



**Figure 9:** DuraLac<sup>®</sup> Hと造粒した $\alpha$ -乳糖一水和物を比較した圧縮力-硬度プロファイル。

### Compactability

圧縮時に、DuraLac<sup>®</sup> Hの粒子の断片において、多くの結合部位を持つ新たな粒子表面があらわれます。これにより、直打でロバストな錠剤や、カプセル充填・高速打錠で望まれる特性を持つ顆粒を製造する時に必要な特性が付与されます。**Figure 9**は、直打用の造粒された $\alpha$ 乳糖一水和物と比較して、DuraLac<sup>®</sup> Hを使用した錠剤の硬度が高いことを示しています。

**Packaging and shelf life**  
DuraLac<sup>®</sup> H

	Size	Material	Shelf life
DuraLac <sup>®</sup> H	25 kg	Corrugated carton box with an aluminium laminated inliner	24 months

**Figure 10:** MEGGLEのDuraLac<sup>®</sup>の包装、品質保証期間。

### Packaging and shelf life

欧州議会・理事会規則(EC) No. 1935/2004および米国連邦規則(CFR) 21条第174~178章に準拠した包装材料を使用しています。ICHガイドラインに沿った安定性試験を行っており、安定性試験計画を実施しています。包装容量、包材、品質保証期限の概略は**Figure 10**のとおりです。

## Literature

- [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:



MEGGLE Consultant

**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*