

干粉吸入制剂 →
筛分/研磨乳糖

技术手册
InhaLac[®]



美剂乐筛分和研磨的用于干粉吸入的 α -D-乳糖：Inhalac®

概述

由于全球范围内患有慢阻肺的病人数量的增加，经由肺部途径给药作为其治疗手段变得越来越重要[1]。

干粉吸入剂常被用于肺部给药途径。它的优点包括极好易用性，便于携带的小尺寸并且不要求装置激发和病人呼吸之间精确的配合（相对于气雾剂）[2]。此外由于不含氟利昂，更利于环保。在使用及存储中，固体剂型拥有更好的物理化学稳定性[3]。干粉吸入剂一般由装置，药物和助剂组成。助剂的加入是为了保证顺利的生产过程。因此，和工艺过程相关的粉末的颗粒属性是处方设计中需要关注的重要因素。

美剂乐生产的用于干粉吸入剂的一水乳糖完全满足干粉吸入制剂要求。乳糖用于吸入制剂有较长的应用历史及良好的安全记录。由于这个原因，乳糖是目前最适合用于肺部给药途径的助剂。美剂乐建立了一套全程记录控制的专用生产线，用于生产吸入用的乳糖系列。为了满足制剂研发人员的要求，该系列拥有丰富的产品线。通过筛分和研磨得到的乳糖符合相关的药典要求并且有严格控制的粒径分布。更为重要的是，我们拥有一个高度专业化的技术团队，可以在工艺过程的设计和调整等多方面来帮助你。

产品介绍

在干粉吸入剂中乳糖不仅仅是一个填充剂，它还和制剂产品的有效性息息相关。对物料相关的物理化学性质的深入了解才能确保干粉吸入剂的有效性和安全性。为了满足这些要求，整个生产过程必须经过精心的研究和验证。美剂乐的Inhalac®系列是通过结晶及随后的筛分和研磨得到的。稳定的高质量的产品是通过一套经过优化的标准生产过程来确保的。

法规和质量

美剂乐的吸入用一水乳糖InhaLac®符合现行欧洲药典，美国药典及日本药典。实际上经肺部途径给药对于助剂有着更高的要求，InhaLac®的全系列产品都能满足这些特殊的要求。您可以在我们的网站上找到相关的质量标准及法规信息 (www.meggle-pharma.com)。

位于德国沃尔夫斯堡的美剂乐药用乳糖工厂符合 DIN ISO9001:2008国际标准。工厂的建立和运行严格遵照国际辅料协会颁发的辅料生产企业cGMP规范和美国药典概述<1078>中关于辅料生产的规定。所有的InhaLac®系列产品均是在专用的生产线生产出来的。此外，美剂乐也是IPEC（国际药用辅料协会）的成员。

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。因此美剂乐始终保持着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。

应用范围

InhaLac®是适用于通过肺部及鼻部途径给药的药用乳糖。

产品优势

InhaLac®

- 严格控制的粉末属性
- 严格控制的微生物和内毒素限度
- 多筛分规格的系列产品
- 提供有定制的粒径大小和粒径大小分布的筛分和研磨乳糖产品
- 提供符合客户定制质量标准的乳糖

粒径分布 (PSD)

取决于活性药物（浓度，颗粒大小，外形，亲水性，亲油性等属性），装置（再分离原理，单或多剂量设计，基于胶囊，泡罩还是储库的设计等），以及生产过程中的封装原理，必须采用不同的配粉策略来确保生产出高效且质量稳定的干粉吸入剂产品。不同的配粉策略自然需要不同粒度分布的乳糖粉末。

美剂乐的InhaLac®系列中的InhaLac®70 是一款粗颗粒乳糖，典型中位值为210微米，基本不含细粉颗粒（颗粒 $<15\mu\text{m}$ ）。此外它的粒径大小分布很窄（峰宽高比0.8），最适用于基于龙卷风效果的装置设计。InhaLac® 120（中位值 130微米）和InhaLac® 230（中位值 100微米）同样是通过筛分得到的具有很窄粒径分布的产品（峰宽高比都约为 1.0）。其中 细粉含量为3 - 4 %。

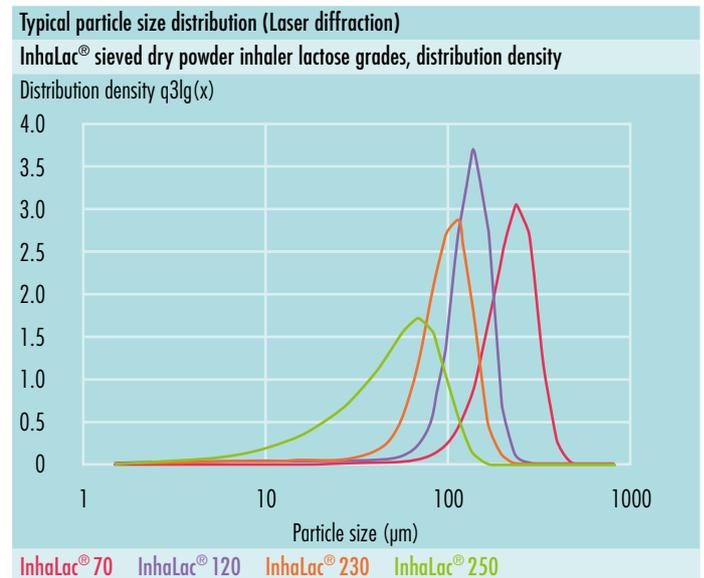
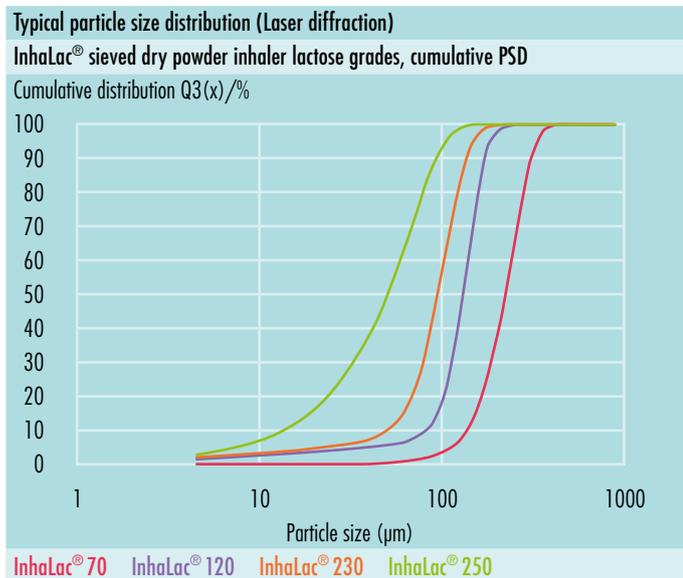


图1-2: 美剂乐筛分干粉吸入型乳糖系列InhaLac® 70, InhaLac® 120, InhaLac® 230和 InhaLac® 250的典型累积PSD和分布密度。由Sympatec®/Helos & Rodos激光衍射系统检测。

筛分的干粉吸入乳糖InhaLac®		InhaLac® 70	InhaLac® 120	InhaLac® 230	InhaLac® 250
乳糖型号		标准值/典型检测值	标准值/典型检测值	标准值/典型检测值	标准值/典型检测值
粒径分布 方法: 激光衍射法	x_{10}	100 - 150 μm / 119 μm	70 - 105 μm / 88 μm	30 - 60 μm / 53 μm	10 - 25 μm / 12 μm
	x_{50}	180 - 250 μm / 207 μm	110 - 155 μm / 132 μm	70 - 110 μm / 99 μm	40 - 70 μm / 48 μm
	x_{90}	270 - 340 μm / 294 μm	160 - 215 μm / 175 μm	110 - 150 μm / 144 μm	80 - 120 μm / 91 μm
	Span $[(x_{90} - x_{10}) / x_{50}]$	/0.8	/0.7	/0.9	/1.6
	% 细粉 $<15\mu\text{m}$	/0	/3	/4	/11

图3: 激光衍射法测得美剂乐筛分干粉吸入乳糖的PSD限度用粗体表示。典型值用以表示趋势。

Inhalac® 250 是最细的筛分乳糖，粒径中位值大约为50微米。它的特点是含有细粉颗粒（小于1.5微米的颗粒超过百分之十），较宽的粒度分布（峰宽高比 1.6）。

Inhalac® 120, Inhalac® 230 and Inhalac® 250 主要用在基于胶囊或泡罩的设计中。（图1-2）

Inhalac® 400 是一款经研磨得到的超细粉一水乳糖，典型中位值为8微米（图4-5）。

更多信息参见图3和图6。所有数据由激光粒度法测得（Sympatec®/Helos & Rodos）。

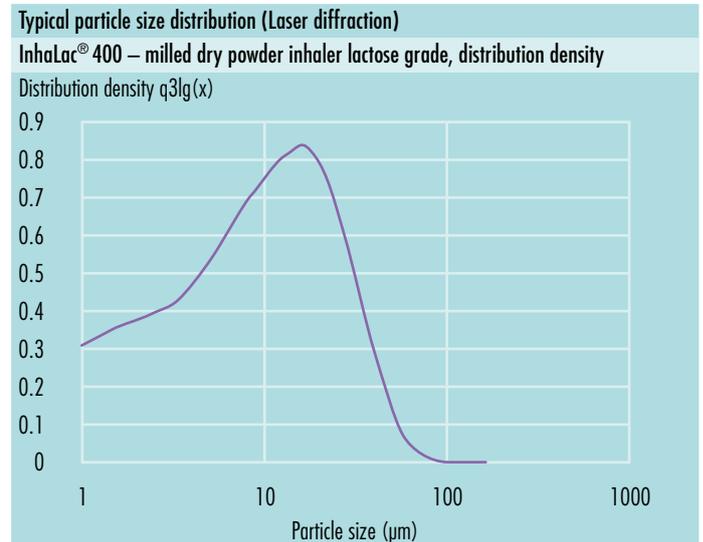
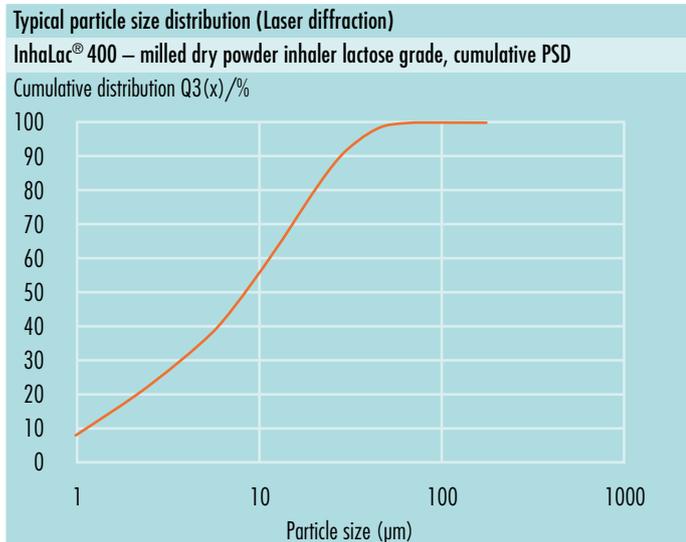


图4-5：美剂乐研磨的干粉吸入型乳糖系列Inhalac® 400的典型累积PSD和分布密度。由Sympatec®/Helos & Rodos激光衍射系统检测。

研磨的干粉吸入乳糖Inhalac®		
乳糖型号		Inhalac® 400
		标准值/典型检测值
粒径分布 方法：激光衍射法	x_{10}	0.8 – 1.6 µm/ 1.29 µm
	x_{50}	4.0 – 11.0 µm/ 8.40 µm
	x_{90}	15.0 – 35.0 µm/ 28.20 µm
	Span $[(x_{90} - x_{10}) / x_{50}]$	/3.2
	% 细粉 < 15 µm	/70

图6：激光衍射法测得美剂乐研磨干粉吸入乳糖的PSD限度用粗体表示。典型值用以表示趋势。

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。

扫描电镜照片 (SEM)

用于干粉吸入的研磨和筛分乳糖显示出不同的表面属性。筛分乳糖中可见明显战斧样颗粒形态，可为单颗粒或多颗粒。粗颗粒产品中多颗粒系统更多。而研磨乳糖中更可见细粉颗粒，不规则的颗粒外形则来自于研磨过程（图7）。

筛分 研磨



图7：美剂乐多种筛分和研磨的干粉吸入乳糖产品电镜照片。

功能相关特性：

典型粉体技术值

图8 提供了筛分或研磨的干粉吸入乳糖功能相关特征的进一步信息

典型粉体技术值					
筛分/研磨 InhaLac®	筛分/研磨 InhaLac®				
	BET 表面积 (m ² /g)	堆密度 (g/l)	振实密度 (g/l)	豪斯纳比	卡尔指数 (%)
筛分					
InhaLac® 70	0.13 ¹	630	720	1.14	13
InhaLac® 120	0.14 ¹	730	830	1.14	12
InhaLac® 230	0.16 ¹	710	850	1.20	16
InhaLac® 250	0.33 ¹	600	870	1.45	31
研磨					
InhaLac® 400	1.90 ²	330	530	1.61	38

图8：美剂乐筛分或研磨的干粉吸入乳糖系列产品的典型粉体技术值 (Quantachrome Autosorb-3, Krypton adsorption¹/Nitrogen adsorption²)

微生物	
筛分/研磨 InhaLac®	
参数	具体
总需氧菌菌落数 (TAMC)	NMT 10 cfu/g
总霉菌和酵母菌落数 (TYMC)	NMT 10 cfu/g
耐胆汁革兰氏阴性菌	negative/10 g
大肠杆菌	negative/10 g
铜绿假单胞菌	negative/10 g
金黄色葡萄球菌	negative/10 g
沙门氏杆菌	negative/10 g
洋葱博客霍尔德菌阴性	negative/10 g
细菌内毒素	<5 EU/g

图9：美剂乐筛分或研磨的干粉吸入乳糖系列产品的特殊微生物指标

微生物

InhaLac®全系列产品拥有高于现行药典中关于乳糖的标准。更符合干粉吸入剂的使用要求。图9中列出质量标准中关于微生物的部分。此外，美剂乐还通过经验证的生产过程来控制内毒素。

包装和有效期			
筛分/研磨 InhaLac®			
	规格	材料	保质期
筛分乳糖			
InhaLac® 70	25 kg	纸板箱加 PE-EVOH-PE 双层内袋	24 个月
InhaLac® 120			
InhaLac® 230			
InhaLac® 250			
研磨乳糖			
InhaLac® 400	15 kg	纸板箱加一层铝箔内袋	24 个月

图10：美剂乐筛分或研磨干粉吸入乳糖系列产品的包装和保质期。

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。所有稳定性试验严格按照ICH指南执行。图10中列出了包装大小，材料和有效期的信息。

技术支持

美剂乐提供定制服务来更好的满足客户的特殊需求。我们的研发团队和客户紧密合作以提供高质量的乳糖产品。另外，我们和全球的研发机构及大学的长年合作使得我们够不断增加知识储备，改进产品的质量。和客户的紧密合作是我们的立足根本。针对在北美的注册，美剂乐可以提供DMF文档服务。

资料来源

- [1] Bousquet, J., Khaltaev, N. (2007). Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: ISBN 978 92 4 156346 8 (NLM classification: WF 140), World Health Organization
- [2] Labris, N.R., Dolovich, M. (2003). Pulmonary drug delivery. Part II: The role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness in aerosolized medications, 56: 600–612.
- [3] Pilcer, G., Amighi, K. (2010). Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. International Journal of Pharmaceutics, 392: 1–19.

For more information on our entire InhaLac® portfolio
please contact inhalation@meggle.de

MEGGLE App:



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

美剂乐专家

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