

INHALATION DE POUDRE SÈCHE →
LACTOSE
TAMISÉ/BROYÉ/MICRONISÉ

Brochure technique
InhaLac®



Alpha-lactose monohydraté tamisé, broyé et micronisé de MEGGLE pour inhalateurs à poudre sèche : InhaLac®

Indications générales

L'administration des principes actifs par voie pulmonaire prend de plus en plus d'ampleur du fait que toujours plus de patients souffrent d'affections chroniques respiratoires dans le monde entier [1].

En raison de ses avantages, comme par exemple la simple manipulation, la petite dimension, la commodité du dispositif, de même qu'une coordination de la respiration et l'application exacte n'étant pas essentielles, les inhalateurs à poudre sèche (DPI) sont très fréquemment utilisés dans la pharmacothérapie pulmonaire [2]. Ils s'avèrent écologiques, étant donné que pour leur application, des gaz propulseurs ne sont pas nécessaires. Par ailleurs, ils sont relativement stables en tant que formulation solide [3]. Habituellement, cette forme posologique consiste en un inhalateur, un ou plusieurs principes actifs et un excipient qui améliore la manipulation de la poudre pendant la production. Les propriétés, comme la PSD, sont d'importants facteurs du DPI, ayant un impact sur le design du DPI.

Les qualités inhalatives d'alpha-lactose monohydraté de MEGGLE remplissent sans problème tous les critères en vue du caractère désiré, de la sûreté et de l'innovation des formulations de DPI. Le lactose a une longue tradition à son actif dans l'application inhalative et est digne de confiance. Pour cette raison, le lactose est l'excipient de choix dans la pharmacothérapie pulmonaire. Un processus de production établi et bien documenté engendre une famille de produits très spéciaux nommée InhaLac®. Afin de répondre aux attentes des formulateurs, cette famille regroupe une large palette de produits. Les qualités tamisées, broyées et micronisées sont caractérisées chimiquement et physiquement par excellence et correspondent aux pharmacopées. Par ailleurs, une équipe d'experts chevronnés est à disposition, offrant leur service pour toute question de production et d'adaptation de processus.

Description du produit

Dans les formulations de DPI, l'excipient remplit non seulement la fonction d'additif, mais contribue également aux caractéristiques de rendement du DPI. Un savoir considérable sur les propriétés chimico-physiques est une condition de base pour la garantie de la fonctionnalité et de la sécurité du DPI. Ceci implique un processus de production bien analysé et établi. Toutes les qualités d'InhaLac® sont produites par cristallisation, puis par tamisage ou par broyage ultérieur. Une qualité maximum constante de production est assurée en raison d'un processus de fabrication optimisé et standardisé.

Indications réglementaires et significatives de qualité

Les InhaLac® de MEGGLE sont conformes à la monographie (Ph. Eur., USP-NF et JP). Afin de satisfaire les conditions spéciales de pharmacothérapie pulmonaire, on a établi pour toutes les qualités d'InhaLac® des limites additionnelles, disons plus strictes de spécifications que les pharmacopées exigent. Pour l'enregistrement par la Food and Drug Administration (FDA), un Drug Master File (DMF) des InhaLac®s est à disposition. Les spécifications et autres documents légaux médicaux sont téléchargeables en cliquant sur le lien : www.meggle-pharma.de.

Notre usine de fabrication de produits pharmaceutiques de Wasserburg, en Allemagne, est certifiée DIN ISO 9001:2015 et opère selon les recommandations GMP de l'IPEC-PQG (Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients) et d'après les directives de l'USP-NF General Chapter <1078> GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. Depuis 2014, MEGGLE est certifiée fabricant et fournisseur d'excipients selon EXCiPACT™. Tous les produits d'InhaLac® sont fabriqués dans une installation de production exclusivement réservée au lactose d'inhalation. MEGGLE est membre de l'International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC).

MEGGLE investit de façon considérable dans la durabilité des ressources en matières premières, dans les standards de production, de même que dans l'efficacité et s'engage activement dans la protection de l'environnement. Afin d'assurer la qualité de nos produits, la première priorité de MEGGLE est d'appliquer les normes pharmaceutiques réglementaires et de les satisfaire.

Si vous souhaitez un enregistrement de nos produits spéciaux aux États-Unis, MEGGLE détient le savoir faire nécessaire pour obtenir l'autorisation.



Application

InhaLac® est mis à disposition pour l'application dans la thérapie pharmaceutique pulmonaire et nasale.

AVANTAGES

InhaLac®

- Propriétés de poudre extrêmement contrôlées
- Très haute qualité microbiologique y compris les endotoxines
- Variété étroite de PSD
- Qualité sur mesure
- Spécification de produit propre au client

Répartition des tailles de particules (PSD)

Étant dépendantes du principe actif (concentration, taille et forme de particules, hydrophilie, lipophilie, ...) de l'inhalateur à poudre sèche basé sur le principe de dé-agglomération (les préparations monodoses ou multidoses, capsules, blisters, containers, ...) et du système de remplissage, il est nécessaire de recourir à des stratégies de formulation différentes, afin d'assurer une haute administration reproductible du principe actif dans les poumons. Différentes formulations exigent des PSD spécifiques de l'excipient ; c'est pourquoi MEGGLE offre une gamme de qualités tamisées, broyées et micronisées d'InhaLac®.

Qualités tamisées d'Inhalac®

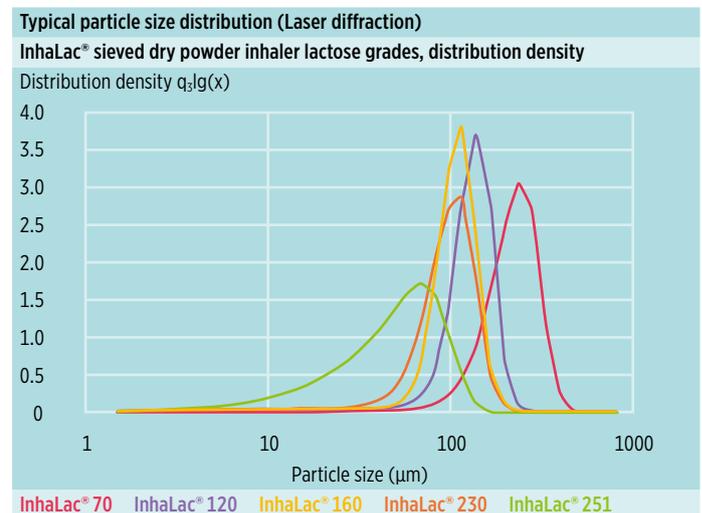
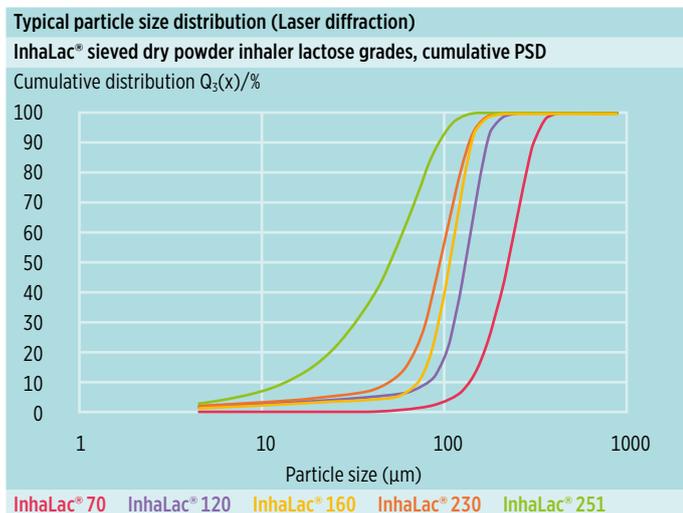
InhaLac® 70, le produit tamisé le plus grossier, a une PSD médiane typique d'env. 215 µm ; il est quasiment sans teneur en particules fines (particules < 15 µm), il indique une répartition des PSD étroite (span : 0,8) et il est le mieux approprié à l'utilisation d'inhalateurs à poudre sèche qui incorporent une chambre de cyclone. InhaLac® 120 (PSD médiane ~ 130 µm), InhaLac® 160 (PSD médiane ~ 110 µm), InhaLac® 230 (PSD médiane ~ 100 µm), tous de qualité tamisée, indiquent une PSD étroite (span < 1,0) et une teneur en particules fines (particules < 15 µm) entre 3-4 %. InhaLac® 251, la qualité tamisée la plus fine, a une PSD

médiane d'env. 50 µm. Le produit se caractérise par une plus haute teneur en particules fines (particules < 15 µm > 10%) et par une répartition des PSD plus large. InhaLac® 120, InhaLac® 160, InhaLac® 230 et InhaLac® 251 sont utilisés principalement dans les formulations basées sur les capsules ou les blisters (**Images 1 et 2**).

Qualités broyées et micronisées d'InhaLac®

En dehors des qualités tamisées d' InhaLac®, MEGGLE offre, en plus d'InhaLac® 140 et d'InhaLac® 150 (**Images 4 et 5**), deux lactoses broyés qui peuvent être idéalement appliqués comme excipient pour les formulations basées sur les capsules et les blisters. Les propriétés caractéristiques de fluidité et de surface, étant typiques pour les lactoses broyés, offrent des possibilités additionnelles en vue de l'optimisation de la formulation du DPI. InhaLac® 140 a une valeur de x_{50} d'environ 50 µm. InhaLac® 150 montre une PSD étroite d'une valeur typique de 24 µm.

InhaLac® 400 est un alpha-lactose monohydraté finement broyé avec une valeur typique de $x_{50} = 8 \mu\text{m}$ (**Images 6 et 7**). InhaLac® 500 d'une valeur de $x_{90} \leq 10 \mu\text{m}$ est un alpha-lactose monohydraté micronisé. C'est la raison pour laquelle



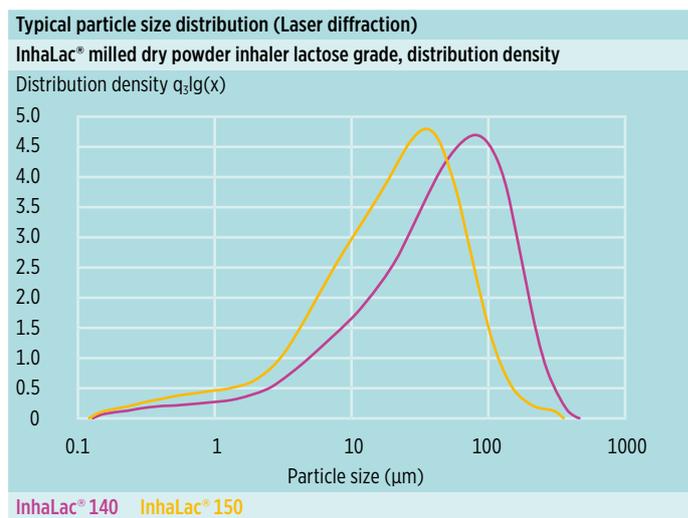
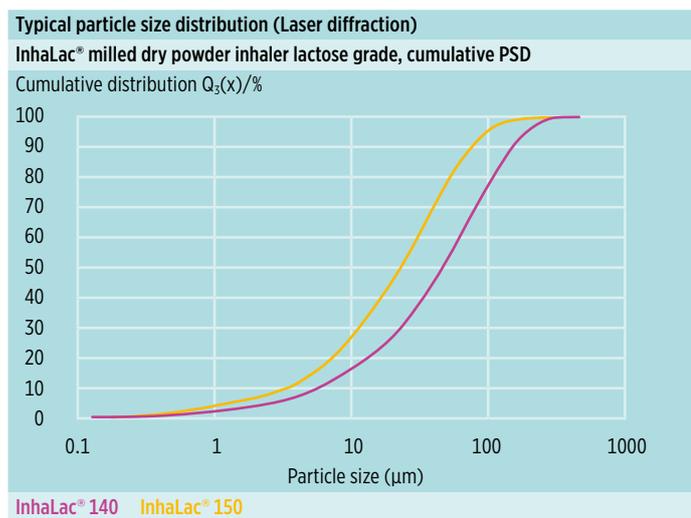
Images 1-2 : répartition cumulative typique de tailles de particules et répartition de la densité des lactoses tamisés pour inhalation de MEGGLE, InhaLac® 70, InhaLac® 120, InhaLac® 160, InhaLac® 230 et InhaLac® 251. Pour effectuer les mesures, le système suivant, Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzer, a été utilisé.

Qualités tamisées d'Inhalac®		InhaLac® 70	InhaLac® 120	InhaLac® 160	InhaLac® 230	InhaLac® 251	
Lactose		Spécifié/Typique		Spécifié/Typique		Spécifié/Typique	
Répartition des tailles de particules	x_{10}	110-160 µm/135 µm	70-105 µm/ 88 µm	55-85 µm/ 73 µm	30-60 µm/ 45 µm	7-22 µm/13 µm	
	x_{50}	180-250 µm/215 µm	110-155 µm/132 µm	90-120 µm/108 µm	70-110 µm/ 97 µm	40-70 µm/49 µm	
Diffraction laser	x_{90}	270-340 µm/301 µm	160-215 µm/175 µm	125-165 µm/144 µm	110-150 µm/144 µm	80-120 µm/91 µm	
	span $[(x_{90}-x_{10})/x_{50}]$	/ 0,8	/ 0,7	/ 0,7	/ 1,0	/ 1,6	
	% de fines < 15 µm	/ 0	/ 3	/ 3	/ 5	/11	

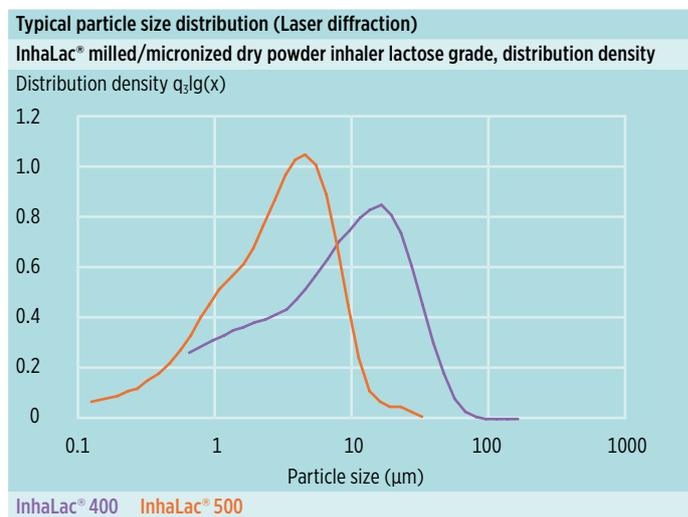
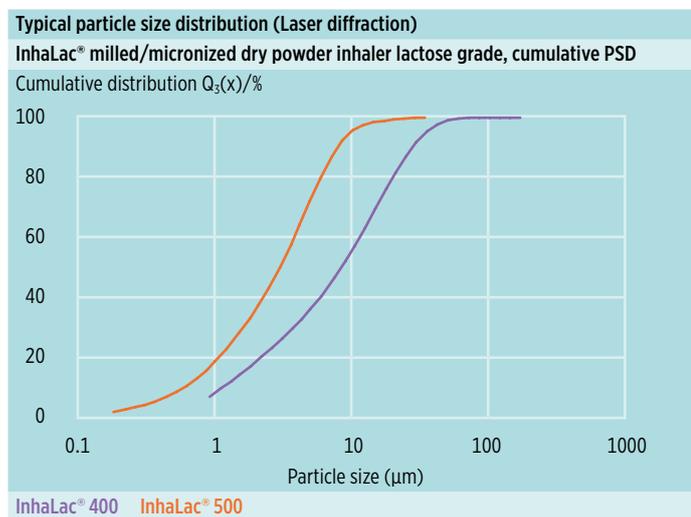
Image 3 : PSD spécifiée des qualités du lactose pour inhalation de MEGGLE par tamisage à diffraction laser (valeurs inscrites en caractères gras). Les valeurs typiques servent exclusivement à l'orientation.

InhaLac® 500 est approprié par excellence pour les formulations de Soft-Pellet, qui sont utilisées comme alternative dans les mélanges interactifs.

D'autres détails concernant les tailles de particules spécifiées et des valeurs typiques se trouvent dans **Images 3 et 8**. Toutes les données ont été déterminées par diffraction laser.



Images 4-5 : PSD cumulative typique et répartition de la densité du lactose broyé inhalable de MEGGLE, InhaLac® 140 et InhaLac® 150. Analysées par système de diffraction laser Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzer.



Images 6-7 : PSD cumulative typique et répartition de la densité du lactose broyé et micronisé pour inhalation de MEGGLE, InhaLac® 400 et InhaLac® 500. Analysées par système de diffraction laser Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzer.

Qualités broyées et micronisées d'InhaLac®		InhaLac® 140	InhaLac® 150	InhaLac® 400	InhaLac® 500
Lactose		Spécifié/Typique	Spécifié/Typique	Spécifié/Typique	Spécifié/Typique
Répartition des tailles de particules	X_{10}	3-7 µm/ 6 µm	1-5 µm/ 3 µm	0,8-1,6 µm/ 1,2 µm	-/-
	X_{50}	37-61 µm/ 49 µm	18-30 µm/ 24 µm	4,0-11,0 µm/ 7,7 µm	≤ 5 µm/ 3,1 µm
Méthode : diffraction laser	X_{90}	120-190 µm/ 159 µm	65-95 µm/ 76 µm	15,0-35,0 µm/ 27,9 µm	≤ 10 µm/ 7,9 µm
	span $[(X_{90}-X_{10})/X_{50}]$	/ 3,1	/ 3,0	/ 3,5	/ 2,4
	% de fines < 15 µm	/22	/37	/73	/99

Image 8 : PSD spécifiée des qualités broyées et micronisées pour inhalation du lactose de MEGGLE par diffraction laser (mis en relief). Les valeurs typiques servent exclusivement à l'orientation.

Consistance des charges

La haute consistance des charges des produits se base sur la solide expertise technique de MEGGLE dans la fabrication du lactose. Les critères de libération du produit les plus sévères, ainsi que les contrôles permanents des processus de fabrication assurent la consistance de production et la qualité.

Conseils techniques d'application et produits sur mesure

MEGGLE dispose d'une longue expérience dans la production et la distribution d'excipients pour l'industrie pharmaceutique. Chez MEGGLE la recherche et le développement travaillent étroitement avec les centres de recherche et avec les universités du monde entier. C'est pourquoi nous pouvons soutenir nos clients avec d'autres applications techniques et des dates analytiques. Nous travaillons sans cesse à l'enrichissement des nos capacités et de notre gamme de produits.

Pour un soutien maximal et pour satisfaire leurs exigences spécifiques en lactose pour inhalation, MEGGLE offre une spécification sur mesure aux clients pour des paramètres physico-chimiques et de PSD de qualité broyée et tamisée. Une comparaison exacte de leurs besoins est la condition préalable pour un projet réussi. En conséquence, les dialogues ouverts représentent le premier pas vers le produit individuel du client. Idéalement, ceci est soutenu par une étroite collaboration et une communication franche (basée sur une NDA). Après un premier entretien avec nos experts en inhalation, MEGGLE lance son projet. Étant donné que chaque développement d'un produit fait sur mesure est un challenge, MEGGLE a développé un processus bien structuré. Le résultat est un processus de production bien caractérisé et validé, engendre naturellement un produit final validé, exactement à votre mesure.

TAMISÉ
**BROYÉ/
MICRONISÉ**

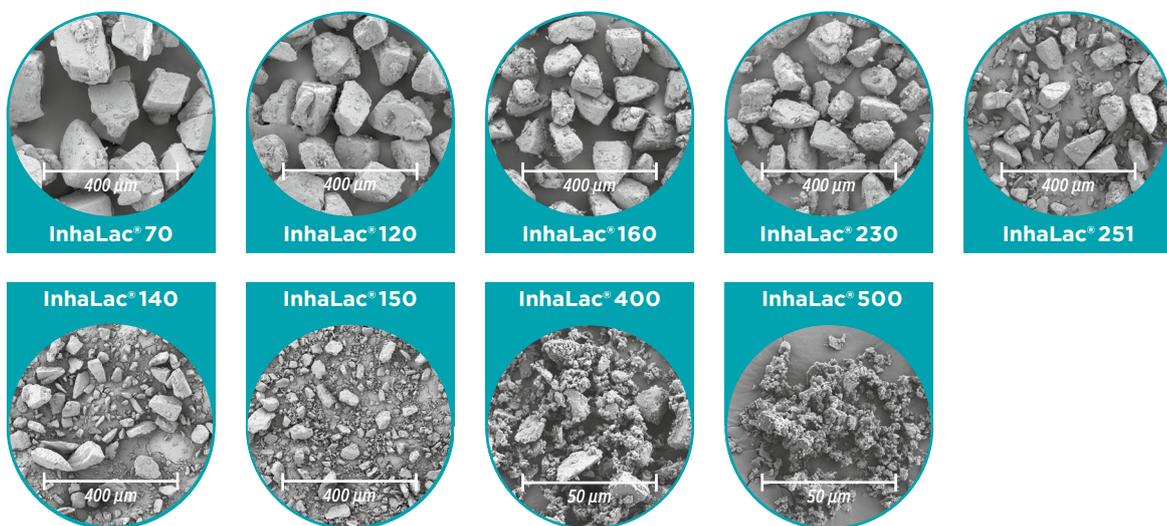


Image 9 : photos SEM des qualités du lactose pour inhalation de MEGGLE. Prises par ZEISS Ultra55 FESEM (U=5 kV ; vaporisé par Au/Pd).

Caractérisation par microscopie électronique à balayage (SEM)

Les qualités du lactose pour inhalation présentent une morphologie différente. Les qualités tamisées sont constituées de cristaux isolés ou agglomérés, en partie de structure « Tomahawk ». Le matériau plus grossier présente une fraction plus haute en particules agglomérées. Contrairement aux qualités tamisées, les qualités broyées et micronisées sont formées de particules de lactose plus fines, irrégulières et à arêtes vives, en raison du processus de fabrication (Image 9).

Propriétés relatives à la fonctionnalité

Valeurs typiques de technologie de poudre

Image 10 offre des indications complémentaires sur les autres caractéristiques liées à la fonctionnalité des qualités du lactose pour inhalation de MEGGLE.

Valeurs typiques de technologie de poudre					
InhaLac®					
	Surface spécifique (BET) (m ² /g)	Densité apparente (g/ml)	Densité tassée (g/ml)	Facteur d'Hausner	Index Carr (%)
Tamisé					
InhaLac® 70	0,13 ¹	0,60	0,71	1,18	15
InhaLac® 120	0,15 ¹	0,72	0,83	1,15	13
InhaLac® 160	0,12 ¹	0,70	0,84	1,19	16
InhaLac® 230	0,16 ¹	0,70	0,85	1,21	18
InhaLac® 251	0,33 ¹	0,64	0,88	1,38	27
Broyé					
InhaLac® 140	0,38 ¹	0,60	0,92	1,53	35
InhaLac® 150	1,27 ¹	0,49	0,80	1,63	39
InhaLac® 400	1,74 ²	0,33	0,53	1,61	38
Micronisé					
InhaLac® 500	5,30 ²	0,24	0,37	1,54	35

Image 10 : valeurs typiques des méthodes de technologie de poudre des qualités du lactose pour inhalation de MEGGLE (Quantachrome Autosorb-3, adsorption de krypton¹/adsorption d'azote²).

Microbiologie	
InhaLac®	
Paramètre	Spécifié
DGAT	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 UFC/g
Bactéries à Gram-négatif tolérant la bile	négatif/10 g
<i>Escherichia coli</i>	négatif/10 g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	négatif/10 g
<i>Staphylococcus aureus</i>	négatif/10 g
<i>Salmonella spp.</i>	négatif/10 g
<i>Burkholderia cepacia</i>	négatif/10 g
Endotoxines bactériennes	< 5 UE/g

Image 11 : paramètres microbiologiques spécifiés des qualités du lactose pour inhalation de MEGGLE.

Microbiologie

Toutes les qualités InhaLac® de MEGGLE ont, en comparaison avec les monographies actuelles des pharmacopées, des limites microbiologiques plus sévères ou supplémentaires. Ceci garantit la plus haute sûreté pour l'application des qualités d'InhaLac® dans les formulations pour inhalateurs à poudre sèche. Tous les paramètres microbiologiques cités en référence dans Image 11 font partie des spécifications du produit. Concernant la présence d'endotoxines, MEGGLE détient un processus de production validé.

Conditionnement et stabilité			
InhaLac®			
	Taille	Matériau	Nouveau test
Tamisé			
InhaLac® 70	25 kg	Carton avec PE-EVOH-PE	24 mois
InhaLac® 120			
InhaLac® 160			
InhaLac® 230			
InhaLac® 251			
Broyé			
InhaLac® 140	25 kg	Carton avec revêtement en aluminium et PE-EVOH-PE	24 mois
InhaLac® 150	20 kg		
InhaLac® 400	15 kg		
Micronisé			
InhaLac® 500	6 kg	Carton avec revêtement en aluminium et PE-EVOH-PE	18 mois

Image 12 : conditionnement et durabilité des qualités du lactose pour inhalation de MEGGLE.

Conditionnement et stabilité

Le matériau de conditionnement répond aux exigences de la réglementation (EC) Nr. 1935/2004 et 21 CFR 174, 175, 176, 177 et 178. Des tests de stabilité correspondant à la directive ICH ont été effectués. Un programme continu de stabilité est installé. Image 12 donne des indications sur la taille et le matériau du conditionnement ainsi que la durabilité.



Littérature

- [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.

Remise par

**MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology**
Megglesstrasse 6–12
83512 Wasserburg
Germany

Phone +49 8071 730
service.pharma@megggle.com
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