

粉末吸入剤 →
篩過・粉碎・微粉
乳糖

テクニカル・パンフレット
InhaLac®



DPI 用に開発されたMEGGLEの篩過・粉碎・微粉グレード、 α -乳糖水和物:InhaLac[®]

基本情報

慢性呼吸病の患者数が増えているため、経肺での医薬品有効成分(API)のデリバリーは、ますます重要になってきています [1]。

粉末吸入剤(DPI)は、経肺ドラッグデリバリーにおいて広く利用されています。これは、使いやすさ、サイズ、携帯性に加え、噴霧と吸入のタイミングをあわせなくてよいなどの利点によるものです[2]。さらに、DPIはガスを使用しないため、環境にも優しくなっています。また、固形粒子の処方のため、比較的安定です[3]。通常、この剤形はデバイス、API、製造工程中の粉末ハンドリングを改善する添加剤が含まれています。粒子サイズなどの特性は、DPI製剤設計における基本的要因となります。

MEGGLEの吸入用 α -乳糖一水和物のグレードは、DPI製剤に求められる品質、安全性、革新を実現するための全ての基準を満たします。乳糖は、吸入の用途で長い伝統をもっており、安全とされています。従って、乳糖は経肺ドラッグデリバリーで選択される添加剤となっています。十分に裏付けされ、実証された製造工程が、Inhalac[®]という非常に特別な製品シリーズをもたらします。製剤研究者の期待に応えるため、このシリーズには幅広い製品レンジを取り揃えております。篩別、粉碎グレードは、物理化学的な観点から大きな特徴があり、マーケットの要求と一致します。さらに、経験豊富な専門知識を持つチームが、工程調整などの問題点についてお客様を全力でサポートします。

Product description

DPI処方において、添加剤は賦形剤としての機能を果たすとともに、DPIのパフォーマンスにも寄与します。物理化学特性に関する広範囲の知識は、DPIの性能と安全性を確保するための必要条件であり、よって、既存のよく研究された製造工程が必要であると考えられます。MEGGLEのInhaLac[®]グレードは結晶化、それに続く篩別や粉碎を経て製造されます。最適化され標準化された製造工程によって、高く、一貫した品質を達成しています。

レギュレーション・品質情報

MEGGLE InhaLac® (α乳糖一水和物) グレードは、日米欧三薬局方 (Ph. Eur., USP-NF, JP) で国際調和がなされた医薬品各条に準拠しています。経肺ドラッグデリバリーにおける特別な要求を満たすために、全ての InhaLac® グレードには最新の薬局方を超え、さらに厳しい規格が設定されています。

なお、InhaLac® の米国ドラッグマスターファイル (米国DMF) は、現在申請中です。規格書および規制文書は www.meggle-pharma.com からダウンロードできます。

ドイツ・ヴァッサーブルグにある当社の医薬品専用の製造設備は DIN ISO 9001:2015 の認証を取得しており、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。MEGGLEでは篩別、粉碎、造粒、スプレードライ、コ・プロセスの乳糖を扱っておりますが、全ての製品はヴァッサーブルグで製造することができます。また、MEGGLEはIPEC(国際医薬品添加剤協会)の会員です。

MEGGLEは、原材料調達のサステナビリティ、生産基準、および効率性に重点を置き投資をしています。環境保護にも積極的に取り組んでおります。当社製品の品質を保証するため、確立されたファーマシューティカルスタンダードに対する取り組みと順守は常に私たちの最優先事項です。

MEGGLEは米国においてスペシャリティプロダクトを登録するに必要なノウハウを持ち合わせております。



international excipients
certification

Application

InhaLac® は、経鼻・経肺のドラッグデリバリーの使用に適した乳糖です。

利点

InhaLac®

- 高度に調整された粉体特性
- エンドトキシンを含む最も高い微生物的品質
- 広範囲にわたる粒度サイズ
- ご要望のグレード
- ご要望の商品規格

粒度分布 (PSD)

API (粒径・粒子形状、親水、親油など) やデバイス (解凝集の原理、シングル・マルチドーズ、カプセル、プリスター、容器など)、充填システムに応じて、なるべく高く再現可能なAPIの肺へのデリバリーを保证する個々の処方戦略をたてる必要があります。異なる処方原理には、異なる粒径の添加剤が要求されるため、MEGGLEは各種の篩別・粉碎されたInhaLac®グレードを提供しています。

篩別 InhaLac® グレード

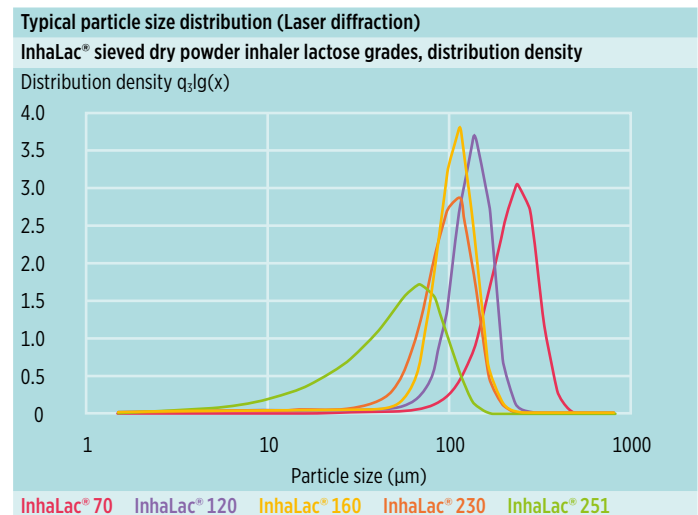
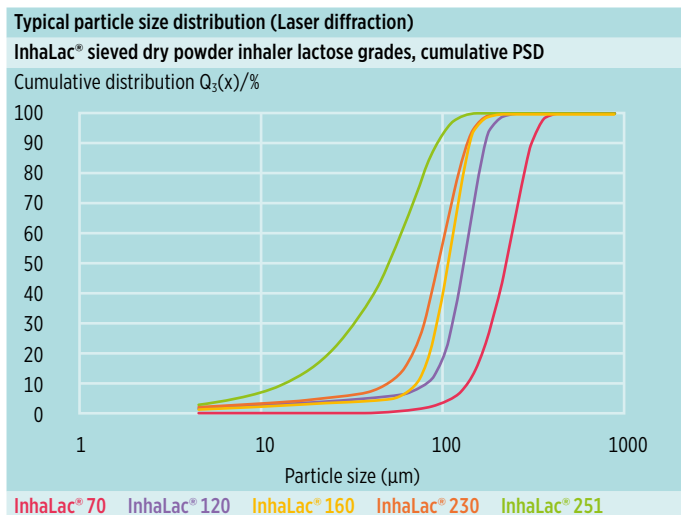
InhaLac® 70は、平均粒径が約215 μmと粒径が最も大きい篩別製品です。微粒子 (<15 μm) をほとんど含まず、粒度分布は狭く (Span: 0.8)、サイクロン式吸入デバイスでの使用に最適と考えられます。InhaLac® 120 (平均粒径: ~130 μm)、InhaLac® 160 (平均粒径: ~110 μm) およびInhaLac® 230 (平均粒径: ~100 μm) は、いずれも篩別製品で粒度分布は狭く (Span: ≤ 1.0)、微粒子の割合は3-4 %です。InhaLac® 251は、篩別乳糖では最も粒径が小さく、平均粒径は約50 μmです。

この製品は、微粒子の割合が高く (<15 μm: >10 %)、粒度分布は広めであることが特徴です。InhaLac® 120、InhaLac® 160、InhaLac® 230、InhaLac® 251は、主にカプセルやプリスターベースの製剤に使用されます (figure 1-2)。

粉碎・マイクロナイズド InhaLac® グレード

篩別InhaLac®グレードの他に、MEGGLEは、カプセルおよびプリスターベースの製剤に理想的なキャリアである2つの粉碎グレードInhaLac® 140およびInhaLac® 150 (figure 4-5) も提供しています。粉碎乳糖の流動性および表面特性により、DPI製品のパフォーマンスを調整および最適化するため追加の特性を提供します。InhaLac® 140の粒子径メジアンは約50 μmです。InhaLac® 150は、粒子径メジアン=約24 μmと狭い粒度分布を示します。

InhaLac® 400は、細かく粉碎されたα-乳糖一水和物であり、粒子径メジアンは $x_{50}=8 \mu\text{m}$ です。 (figure 6-7)。InhaLac® 500は、 $x_{90} \leq 10 \mu\text{m}$ を持つ微粉化α-乳糖一水和物です。



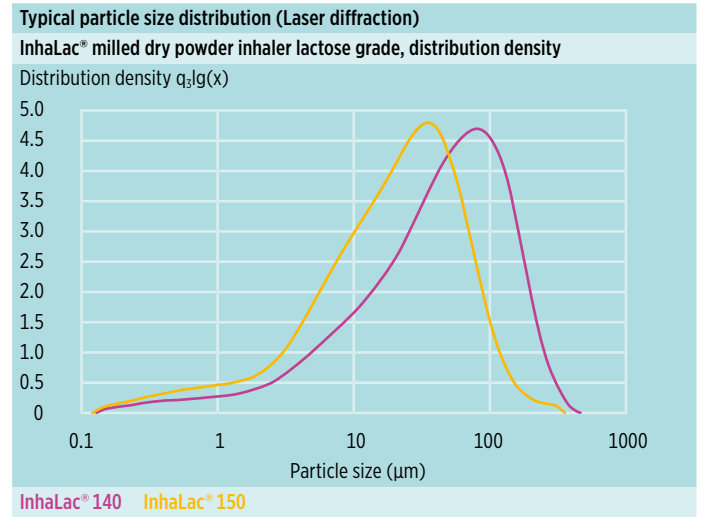
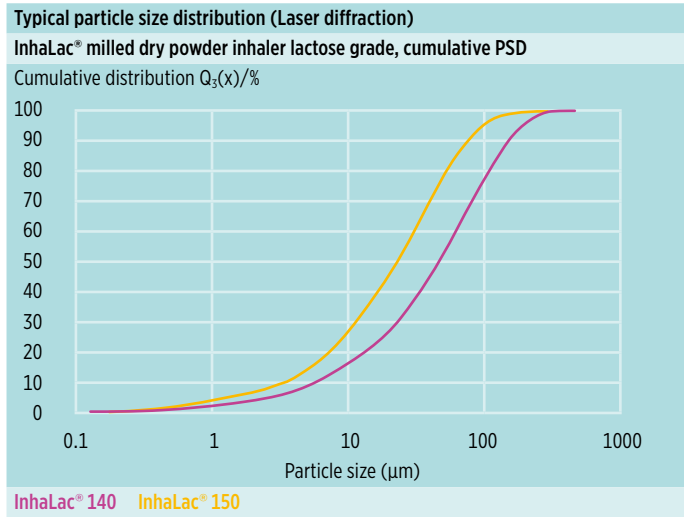
Figures 1-2: MEGGLEの粉末吸入剤用篩別乳糖グレードInhaLac® 70, InhaLac® 120, InhaLac® 230, InhaLac® 251の代表的な累積PSDと密度分布。Sympatec®/Helos & Rodos laser diffraction systemによる分析。

篩別 InhaLac® グレード		InhaLac® 70	InhaLac® 120	InhaLac® 160	InhaLac® 230	InhaLac® 251
乳糖の種類		specified/typical	specified/typical	specified/typical	specified/typical	specified/typical
粒度分布	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
レーザー回折	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
	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
	% fines <15 μm	/ 0	/ 3	/ 3	/ 5	/11

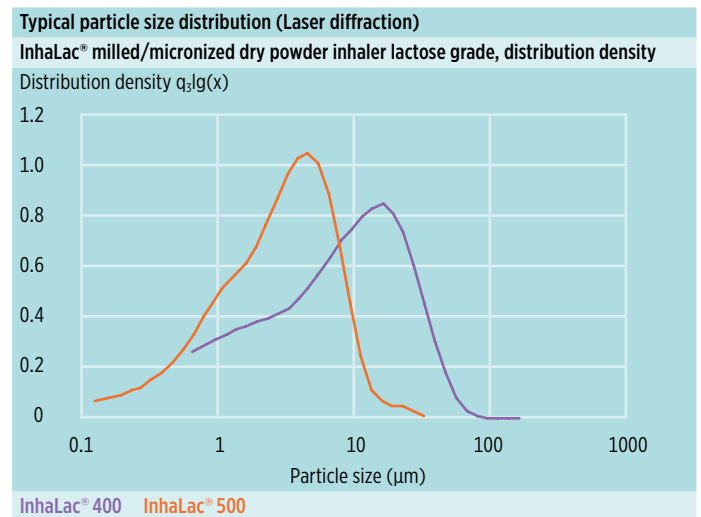
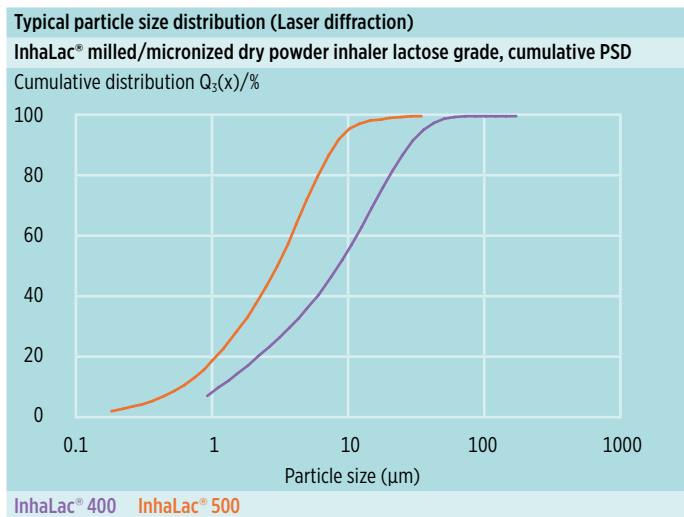
Figure 3: MEGGLEの粉末吸入剤用篩別乳糖グレードのレーザー回折によるPSD規格 (太字)。代表値 (参考値) を併記。

従いまして、InhaLac® 500は、乾燥粉末吸入剤として使用される従来品である相互作用性混合物の有望な代替品として知られている、ソフトペレット製剤に適しています。

粒子径を含むデータに関する詳細は、figure 3-8に示されています。なお、全てのデータは、レーザー光回折によって得られた数値となります。



Figures 4-5: MEGGLEの粉末吸入剤用粉碎乳糖グレードInhaLac® 400の代表的な累積PSDと密度分布。Sympatec®/Helos & Rodos laser diffraction systemによる分析。



Figures 6-7: MEGGLEの粉末吸入剤用粉碎乳糖グレードInhaLac® 400の代表的な累積PSDと密度分布。Sympatec®/Helos & Rodos laser diffraction systemによる分析。

粉碎・マイクロナイズド InhaLac®グレード		InhaLac® 140	InhaLac® 150	InhaLac® 400	InhaLac® 500
乳糖の種類		specified/typical	specified/typical	specified/typical	specified/typical
粒度分布 レーザー回折法	X ₁₀	3- 7µm/ 6µm	1- 5µm/ 3µm	0.8- 1.6µm/ 1.2µm	-/-
	X ₅₀	37- 61µm/ 49µm	18-30µm/24µm	4.0-11.0µm/ 7.7µm	NMT 5µm/ 3.1µm
	X ₉₀	120-190µm/159µm	65-95µm/76µm	15.0-35.0µm/27.9µm	NMT 10µm/ 7.9µm
	Span [(X ₉₀ -X ₁₀)/X ₅₀]	/ 3.1	/ 3.0	/ 3.5	/ 2.4
	% fines < 15 µm	/22	/37	/73	/99

Figure 8: MEGGLEの粉末吸入剤用粉碎および微粉化乳糖グレードのレーザー回折によるPSD規格(太字)。代表値(参考値)を併記。

バッチ間の整合性

MEGGLEの乳糖製造のテクニカル・エキスパートにより、全製品のバッチ間整合性を保つことができいております。私たちの厳しい出荷規格及び随時実施しております工程管理によって製品の整合性及び品質を保証しております。

Technical support and tailor-made products

製薬業界向けに賦形剤の製造および提供してきた長い歴史を持つMEGGLEは、共有すべき多くの専門知識を持っています。MEGGLEの研究開発では、世界中の研究機関や大学と密接に連携しています。これにより、お客様へさらなる技術および分析データ、そしてサポートを提供できます。私たちは継続的に技術力・サービスの向上と製品ラインを増やして参ります。

最高のサポートと共に、ご希望の吸入製剤用乳糖に沿ってご提供ができるよう、MEGGLEは、篩過グレードおよび粉碎グレードの粒度分布など、さらなる個別の生理化学製品パラメーターを含むオーダーメイド製品ソリューションの開発を提供します。プロジェクトを成功させるため、お客様のニーズをよく理解することを私たちの義務として位置づけています。お客様とのオープンディスカッションは、新しいカスタマイズされた製品開発に向けた最初の基本的なステップです。ここでは、お客様と非常に密なコラボレーションおよびオープンなコミュニケーション(CDA要締結)を取らせていただきます。当社の吸入領域専門家との最初の話し合いの後、MEGGLEはあなたのプロジェクトに取り組み始めます。新しいカスタマイズ製品の開発は困難な作業であるため、適切に構成されたプロセス計画を開発しました。その結果、私たちはよく特徴づけられ、検証された生産プロセス、そして検証された最終製品を得ることができ、お客様の個々のニーズを完全に満たすことができます。

篩別 粉碎・微粉化

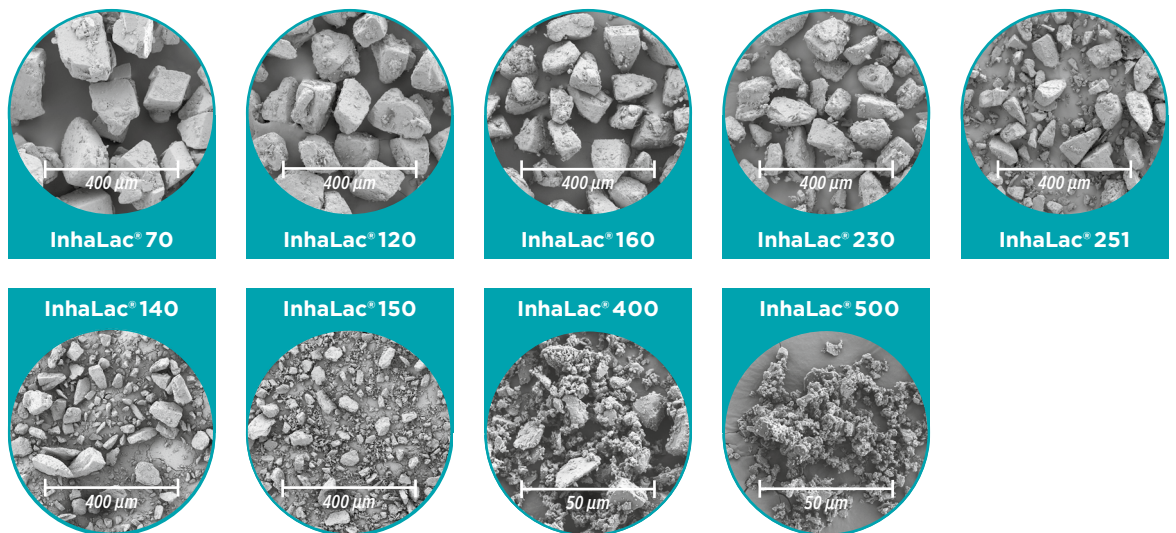


Figure 9: MEGGLEの吸入乳糖グレードのSEM画像 (ZEISS Ultra55 FESEM (U=5 kV, Au/Pd vaporized) 使用)

Scanning electron micrograph (SEM)

吸入グレード乳糖は、異なる形態を示します。篩別グレードは、部分的にトマホーク型の構造をした単結晶または凝集した結晶で構成されています。粗い粒子のグレードでは、凝集した粒子の割合が高くなります。篩別グレードとは対照的に、粉碎やマイクロナイズされたグレードは、製造プロセスによって、微粉で不規則、鋭利な縁を持つ乳糖粒子で構成されています (figure 9)。

Functional related characteristics

Typical powder technological values

Figure 10に、篩別・粉碎タイプの粉末吸入剤乳糖のその他の粉体特性を示します。

Typical powder technological values					
InhaLac®					
	BET surface (m ² /g)	Density bulk (g/ml)	Density tapped (g/ml)	Hausner ratio	Carr's index (%)
篩別					
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
粉碎					
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
微粉碎					
InhaLac® 500	5.30 ²	0.24	0.37	1.54	35

Figure 10: MEGGLEの吸入乳糖グレード(Quantachrome Autosorb-3、クリプトン吸着¹/窒素吸着²)の代表的な技術粉体物性値

Microbiology	
InhaLac®	
パラメータ	Specified
総好気性微生物数 (TAMC)	NMT 10 cfu/g
総真菌数 (TYMC)	NMT 10 cfu/g
胆汁酸抵抗性グラム陰性菌	absence/10 g
<i>Escherichia coli</i>	absence/10 g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	absence/10 g
<i>Staphylococcus aureus</i>	absence/10 g
<i>Salmonella spp.</i>	absence/10 g
<i>Burkholderia cepacia</i>	absence/10 g
Bacterial endotoxins	< 5 EU/g

Figure 11: MEGGLEの粉末吸入剤用の篩別・粉碎乳糖の微生物規格。

Microbiology

全てのMEGGLEのInhaLac®グレードは、現在の局方のモノグラフより厳しい、あるいは追加的な微生物限度を設定しています。これにより、InhaLac®グレードをDPI製剤に使用する際には最も高い安全性を提供できます。Figure 11に示される全ての微生物項目は、製品規格の一部となっています。MEGGLEは、細菌内毒素に関してバリデートされた製造工程を有しています。

包装・安定性			
InhaLac®			
	Size	Material	リテスト
篩別			
InhaLac® 70	25 kg	Carton box with PE-EVOH-PE double inliner	24ヵ月
InhaLac® 120			
InhaLac® 160			
InhaLac® 230			
InhaLac® 251	Carton box with aluminium laminated and PE-EVOH-PE inliner		
粉碎			
InhaLac® 140	25 kg	Carton box with aluminium laminated and PE-EVOH-PE inliner	24ヵ月
InhaLac® 150	20 kg		
InhaLac® 400	15 kg		
微粉碎			
InhaLac® 500	6 kg	Carton box with aluminium laminated and PE-EVOH-PE inliner	18ヵ月

Figure 12: MEGGLEの造粒乳糖グレードの包装、品質保証期間。

包装・安定性

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 12のとおりです。

文献

- [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.

Submitted by