

СУХИЕ ПОРОШКОВЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ →
ПРОСЕЯННЫЕ/ИЗМЕЛЬЧЕННЫЕ/МИКРОНИЗИРОВАННЫЕ
ЛАКТОЗЫ

Техническая брошюра
InhaLac®



Просеянная, измельченная и микронизированная лактоза компании MEGGLE для порошковых ингаляторов: InhaLac®

Общая информация

Ингаляционный способ доставки лекарственных препаратов приобретает в настоящее время все большее значение, поскольку все большее число пациентов страдают от хронических заболеваний органов дыхания [1].

Благодаря таким преимуществам как простота в использовании, небольшой размер, портативность, а также отсутствие координации вдоха и нажатия на ингалятор сухие порошковые ингаляторы (СПИ) очень часто применяются для лечения хронических заболеваний органов дыхания [2]. Поскольку для использования СПИ не требуется пропеллентов, они являются экологически чистыми. Кроме того они сравнительно стабильны [3]. Обычно эта лекарственная форма состоит из ингаляционного устройства, одного или нескольких активных ингредиентов и вспомогательного вещества, которое улучшает обработку порошка во время производства. Такие свойства, как распределение частиц по размерам, являются значительными факторами, влияющими на дизайн СПИ.

Ингаляционные сорта моногидрата альфа-лактозы компании MEGGLE отвечают всем требованиям для достижения желаемого качества, безопасности и инноваций составов СПИ. Лактоза давно применяется в качестве носителя в порошковых ингаляторах и считается безопасной. По этой причине лактозе отдается предпочтение при выборе вспомогательного вещества для легочной фармакотерапии. Установленный и хорошо документированный производственный процесс приводит к специальной группе продуктов, носящей название InhaLac®. Чтобы удовлетворить ожидания заказчиков, эта группа включает в себя широкий ассортимент продукции. Просеянные, измельченные и микронизированные сорта лактозы отлично характеризуются химико-физически и соответствуют требованиям фармакопей. Кроме того, в вашем распоряжении опытная команда экспертов, которая окажет поддержку в вопросах разработки препаратов.

Описание продукта

В сухих порошковых ингаляторах лактоза выступает не только в качестве наполнителя, но и вносит свой вклад в эффективность их действия. Глубокие знания физико-химических свойств является необходимым условием для обеспечения функциональности и безопасности СПИ. Это требует организации стабильного и хорошо исследованного процесса производства. Продукты группы InhaLac® производятся с помощью кристаллизации, сушки и последующего просеивания или измельчения. Благодаря оптимизации и стандартизации производственного процесса достигается высокое и стабильное качество продукции.

Нормативная информация и качество продукта

Все продукты группы InhaLac® соответствуют требованиям статьи „Лактозы моногидрат“ фармакопей (USP-NF, Ph. Eur. и JP). Для удовлетворения требований, предъявляемых к веществам для ингаляционной терапии в пульмонологии, в спецификацию включены дополнительные показатели качества и установлены более жесткие допустимые нормы. Для регистрации препаратов Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для продуктов группы InhaLac® имеются Драг Мастер Файлы (DMF). Спецификацию и нормативную документацию можно скачать с сайта www.meggle-pharma.com.

Наше производство вспомогательных веществ в Вассербурге, Германии сертифицировано согласно DIN ISO 9001:2015 и действует в соответствии с рекомендациями IPEC-PQG (надлежащая производственная практика для фармацевтических вспомогательных веществ) и требованиями общей статьи USP-NF <1078> GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. С 2014 года MEGGLE является EXCiPACT™-сертифицированным производителем и поставщиком вспомогательных веществ. Все продукты группы InhaLac® производятся на специально для этой группы предназначенной производственной линии. MEGGLE является членом International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC).

MEGGLE постоянно инвестирует в расширение производства, в повышение эффективности и принимает активное участие в охране окружающей среды. Производство вспомогательных веществ, отвечающим фармацевтическим стандартам, является нашей первоочередной задачей.

При необходимости регистрации индивидуальных продуктов в США, MEGGLE имеет опыт в подаче Драг Мастер Файла (DMF) Тип IV.



Применение

К группе InhaLac® относятся лактозы, используемые в качестве носителя для сухих порошковых ингаляторов.

ПРЕИМУЩЕСТВА

InhaLac®

- Строго контролируемые характеристики порошка
- Высокая микробиологическая чистота, отсутствие эндотоксинов
- Продукты с различным размером частиц
- Продукты, разработанные по заказу
- Продукты в соответствии со спецификацией заказчика

Распределение частиц по размерам (PSD)

Выбор оптимального сорта наполнителя зависит от АФИ (концентрация, размер и форма частиц, гидрофильность, липофильность, ...), устройства (принцип деагломерации, одно-или многодозовые, капсулы, блистеры, контейнер, ...) и способа заполнения. В связи с тем, что различные композиции требуют наполнитель с различным размером частиц, MEGGLE предлагает широкий спектр просеянной и измельченной ингаляционной лактозы.

Просеянные InhaLac®

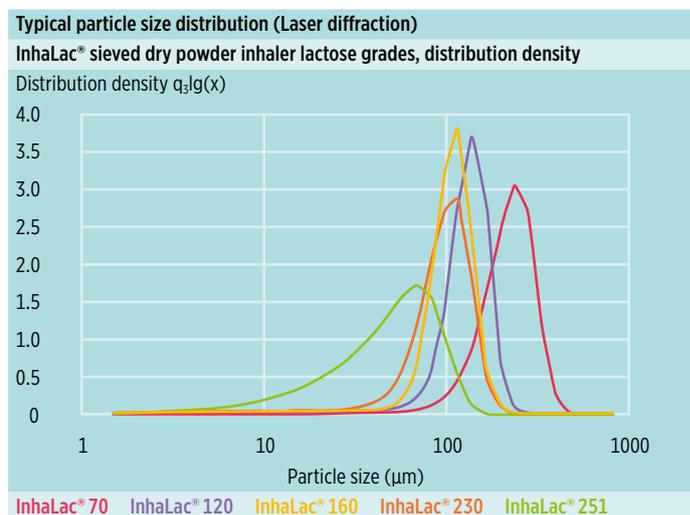
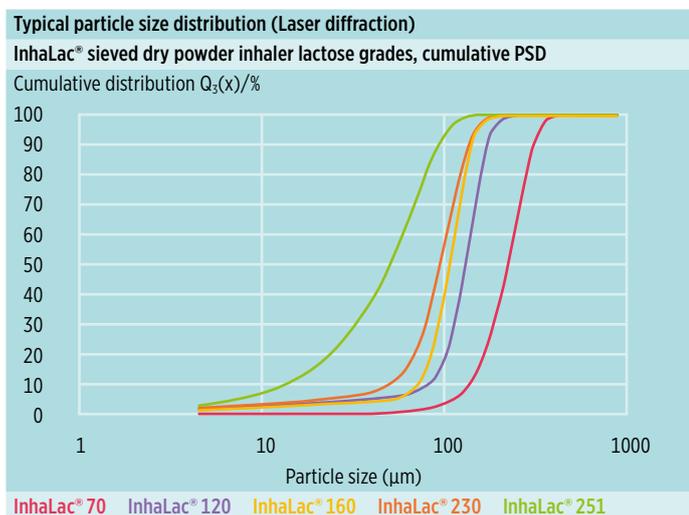
InhaLac® 70, крупная, просеянная лактоза, имеет средний размер частиц около 215 мкм, практически не содержит мелких частиц (частицы < 15 мкм), с узким распределением частиц по размерам (Span: 0,8) и может быть использован в ингаляторах с циклонным принципом. InhaLac® 120 (средний размер частиц: ~ 130 мкм), InhaLac® 160 (средний размер частиц: ~ 110 мкм) и InhaLac® 230 (средний размер частиц: ~ 100 мкм) – лактозы с узким распределением частиц по размерам (Span: ≤ 1,0) и содержанием мелкой фракции (< 15 мкм) 3 – 4%. InhaLac® 251, мелкая просеянная лактоза со средним размером частиц ~ 50 мкм. Продукт характеризуется более высоким содержанием мелкой фракции (< 15 мкм: > 10%) и более

широким распределением частиц по размерам. InhaLac® 120, InhaLac® 160, InhaLac® 230 и InhaLac® 251 в основном используются в капсульных или блистерных устройствах (Рисунки 1 и 2).

Измельченные/микронизированные сорта лактозы группы InhaLac®

Наряду с просеянными лактозами группы InhaLac® MEGGLE предлагает две измельченные лактозы InhaLac® 140 и InhaLac® 150 (Рисунки 4 и 5), которые идеально подходят для использования в капсульных или блистерных ингаляторах. Характерные для измельченных лактоз свойства текучести и поверхности обеспечивают дополнительные возможности для оптимизации рецептуры СПИ. InhaLac® 140 имеет средний размер частиц $x_{50} = 50$ мкм. InhaLac® 150 имеет узкое распределение частиц по размерам (PSD) со средним размером частиц 24 мкм.

InhaLac® 400 – это мелкоизмельченный моногидрат альфа-лактозы со средним размером частиц $x_{50} = 8$ мкм (Рисунки 6 и 7). InhaLac® 500 – это микронизированный моногидрат альфа-лактозы, 90% частиц которого ≤ 10 мкм.



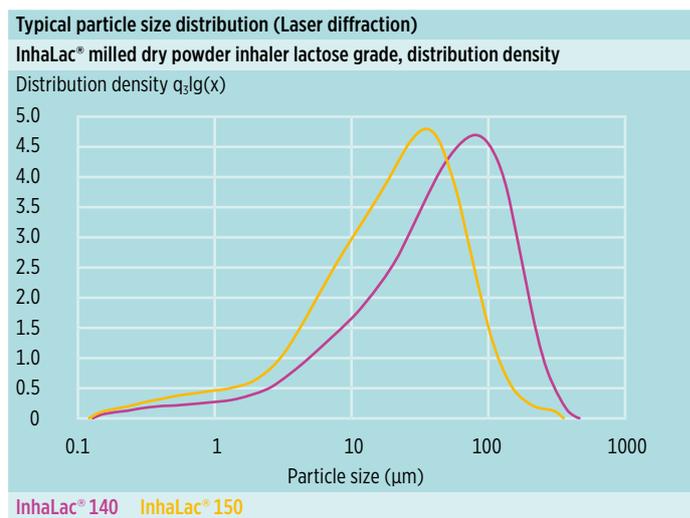
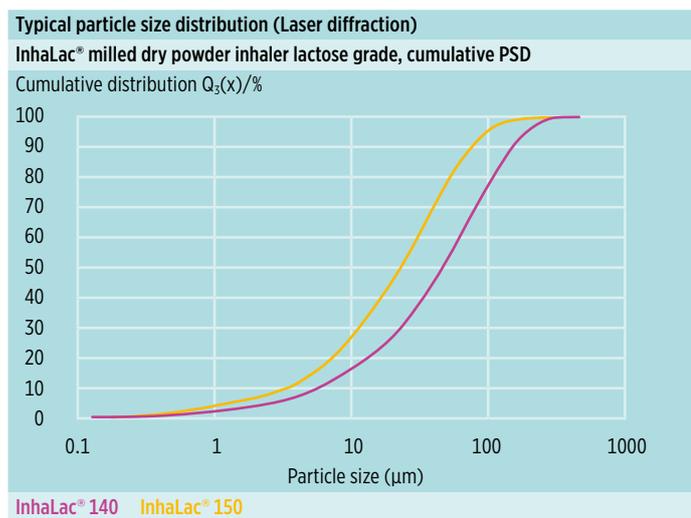
Рисунки 1–2: Интегральные и дифференциальные кривые распределения частиц по размерам просеянных лактоз для ПИ InhaLac® 70, InhaLac® 120, InhaLac® 230 и InhaLac® 251. Лазерный анализатор: Sympatec®/Helos & Rodos.

Просеянные InhaLac®		InhaLac® 70	InhaLac® 120	InhaLac® 160	InhaLac® 230	InhaLac® 251
Тип лактозы		спецификация/значения	спецификация/значения	спецификация/значения	спецификация/значения	спецификация/значения
Размер частиц	X_{10}	110–160 мкм/135 мкм	70–105 мкм/ 88 мкм	55–85 мкм/ 73 мкм	30–60 мкм/ 45 мкм	7–22 мкм/13 мкм
Лазерная дифракция	X_{50}	180–250 мкм/215 мкм	110–155 мкм/132 мкм	90–120 мкм/108 мкм	70 – 110 мкм/ 97 мкм	40– 70 мкм/49 мкм
	X_{90}	270–340 мкм/301 мкм	160–215 мкм/175 мкм	125–165 мкм/144 мкм	110–150 мкм/144 мкм	80–120 мкм/91 мкм
	Span $[(X_{90} - X_{10})/X_{50}]$	/ 0,8	/ 0,7	/ 0,7	/ 1,0	/ 1,6
	% фракции < 15 мкм	/ 0	/ 3	/ 3	/ 5	/11

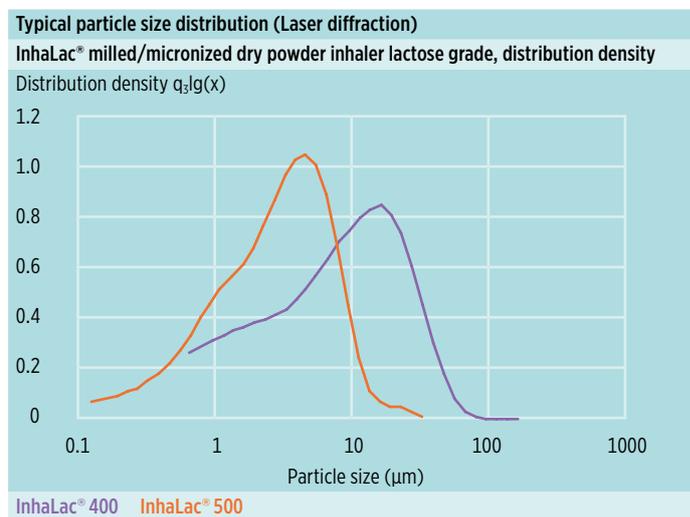
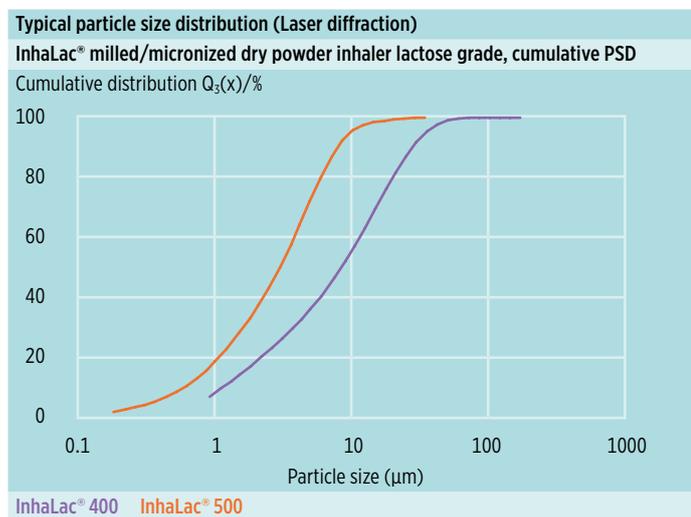
Рисунок 3: Спецификация размера частиц (PSD) просеянных ингаляционных лактоз MEGGLE методом лазерной дифракции (жирный шрифт). Для информации даны типичные значения.

Поэтому InhaLac® 500 отлично подходит для получения сферических гранул, которые используются в качестве альтернативы интерактивным (адгезионным) смесям.

Спецификация и характерные значения размера частиц приведены на **рисунках 3 и 8**. Анализ проведен методом лазерной дифракции.



Рисунки 4 – 5: Интегральные и дифференциальные кривые распределения частиц по размерам (PSD) измельченных лактоз MEGGLE InhaLac® 140 и InhaLac® 150. Лазерный анализатор Malvern Mastersizer 3000.



Рисунки 6 – 7: Интегральные и дифференциальные кривые распределения частиц по размерам (PSD) измельченной и микрометрированной лактоз MEGGLE InhaLac® 400 и InhaLac® 500. Лазерный анализатор Sympatec®/Helos & Rodos.

Измельченные/микрометрированные сорта лактоз группы InhaLac®					
Тип лактозы		InhaLac® 140	InhaLac® 150	InhaLac® 400	InhaLac® 500
		спецификация/значения	спецификация/значения	спецификация/значения	спецификация/значения
Размер частиц	X_{10}	3 – 7 мкм/ 6 мкм	1 – 5 мкм/ 3 мкм	0,8 – 1,6 мкм/ 1,2 мкм	—/—
Метод: Лазерная дифракция	X_{50}	37 – 61 мкм/ 49 мкм	18–30 мкм/24 мкм	4,0 – 11,0 мкм/ 7,7 мкм	NMT 5 мкм/ 3,1 мкм
	X_{90}	120 – 190 мкм/159 мкм	65–95 мкм/76 мкм	15,0–35,0 мкм/27,90 мкм	NMT 10 мкм/ 7,9 мкм
	Span $[(X_{90} - X_{10})/X_{50}]$	/ 3,1	/ 3,0	/ 3,5	/ 2,4
	% фракции < 15 мкм	/22	/37	/73	/99

Рисунок 8: Спецификация размера частиц PSD измельченной и микрометрированной лактоз MEGGLE методом лазерной дифракции (жирный шрифт). Для информации даны характерные значения.

Однородность партий

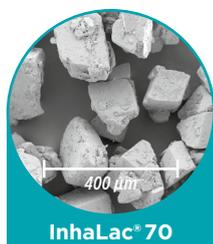
Однородность партий всех продуктов MEGGLE обусловлена многолетним опытом компании в производстве лактозы. Контроль в процессе производства и контроль конечной продукции гарантируют однородность партий и качество.

Техническая консультация и индивидуальные продукты

MEGGLE имеет многолетний опыт производства и продажи вспомогательных веществ для фармацевтической промышленности. Отдел исследований и разработок MEGGLE тесно сотрудничает с научно-исследовательскими учреждениями и университетами по всему миру. Это позволяет нам поддерживать наших клиентов дополнительными прикладными и аналитическими данными. Мы постоянно работаем над расширением наших возможностей и портфеля продуктов.

Для поддержки и для удовлетворения ваших конкретных требований к ингаляционной лактозе, MEGGLE предлагает индивидуальную спецификацию физико-химических параметров и распределения частиц по размерам для молотых и просеянных сортов лактозы. Точное понимание ваших потребностей является необходимым условием успешной реализации проекта. Поэтому открытые разговоры являются первым основным шагом к индивидуальному продукту, необходимы тесное сотрудничество и открытое общение (требуется Соглашение о неразглашении). После первого разговора с нашими экспертами по ингаляции MEGGLE начинает свой проект. Поскольку любая разработка индивидуального продукта является сложной задачей, MEGGLE разработала хорошо структурированный план процесса. Результатом является валидированный производственный процесс и, конечно же, окончательный, соответствующий вашей спецификации продукт.

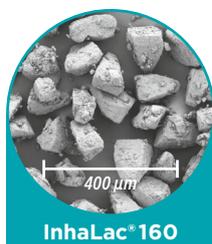
ПРОСЕЯННАЯ ИЗМЕЛЬЧЕННАЯ/ МИКРОНИЗИРОВАННАЯ



InhaLac® 70



InhaLac® 120



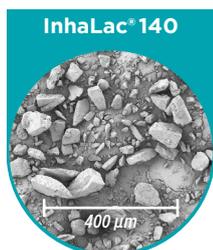
InhaLac® 160



InhaLac® 230



InhaLac® 251



InhaLac® 140



InhaLac® 150



InhaLac® 400



InhaLac® 500

Рисунок 9: Снимки лактоз MEGGLE для порошковых ингаляторов, сделанные с помощью РЭМа ZEISS Ultra55 FESEM ($U = 5 \text{ kV}$, Au/Pd напыление).

Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

Сорта ингаляционной лактозы имеют различную морфологию. Частицы просеянной лактозы состоят из кристаллов, которые имеют форму томагавка. Частицы могут быть как отдельными, так и в виде агломератов. В крупной лактозе доля агломератов выше. В отличие от просеянной, измельченная и микроенизированная сорта лактозы состоят из мелких частиц с острыми краями, что обусловлено процессом производства (Рисунок 9).

Функциональные свойства

Типичные значения технологических параметров

На рисунке 10 представлены технологические параметры лактоз MEGGLE для порошковых ингаляторов.

Типичные значения технологических параметров					
InhaLac®					
	БЭТ удельная поверхность (м ² /г)	Насыпная плотность (г/мл)	Плотность при уплотнении	Число Гауснера	Индекс Карра (%)
Просеянная					
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
Измельченная					
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
Микронизированная					
InhaLac® 500	5,30 ²	0,24	0,37	1,54	35

Рисунок 10: Типичные значения ингаляционных лактоз MEGGLE (Quantachrome Autosorb-3, Адсорбант криптон/Адсорбант азот²).

Микробиология	
InhaLac®	
Показатель	Спецификация
Общее микробное число (КМАФАМ)	не более 10 КОЕ/г
Дрожжи и плесень	не более 10 КОЕ/г
Грамотрицательные бактерии	нет/10 г
<i>Escherichia coli</i>	нет/10 г
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	нет/10 г
<i>Staphylococcus aureus</i>	нет/10 г
<i>Salmonella spp.</i>	нет/10 г
<i>Burkholderia cepacia</i>	нет/10 г
Бактериальные эндотоксины	< 5 EU/г

Рисунок 11: Спецификация микробиологических параметров ингаляционных лактоз MEGGLE.

Микробиология

Все лактозы MEGGLE группы InhaLac® имеют более жесткие или дополнительные критерии приемлемости микробиологических показателей по сравнению с фармакопейной статьей. Это обеспечивает максимальную безопасность применения продуктов группы InhaLac® в сухих порошковых ингаляторах. Все на рисунке 11 перечисленные микробиологические показатели являются частью спецификации продуктов. MEGGLE проведена валидация производственного процесса, в том числе относительно содержания бактериальных эндотоксинов.

Упаковка и стабильность			
InhaLac®			
	Вес	Материал	Ретест
Просеянная			
InhaLac® 70	25 кг	Картонная коробка с двумя ПЭ-мешками	24 месяца
InhaLac® 120			
InhaLac® 160		Картонная коробка с алюминиевым и ПЭ-мешками	
InhaLac® 230			
InhaLac® 251			
Измельченная			
InhaLac® 140	25 кг	Картонная коробка с алюминиевым и ПЭ-мешками	24 месяца
InhaLac® 150	20 кг		
InhaLac® 400	15 кг		
Микронизированная			
InhaLac® 500	6 кг	Картонная коробка с алюминиевым и ПЭ-мешками	18 месяцев

Рисунок 12: Упаковка и срок годности лактоз MEGGLE для порошковых ингаляторов.

Упаковка и стабильность

Упаковочный материал соответствует нормативам Евросоюза (ЕС) Nr. 1935/2004 und 21 CFR 174, 175, 176, 177 и 178. Испытания стабильности были проведены в соответствии с директивами ИСН. Осуществляется программа испытаний долгосрочной стабильности. На рисунке 12 дана информация об упаковочном материале и сроке годности продукта.



Список литературы

- [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.

MEGGLE представлена региональными подразделениями

**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