

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 страдает от хронических заболеваний органов дыхания [1].

Благодаря своим преимуществам, таким как простота использования, портативность, отсутствие необходимости в синхронизации вдоха с нажатием клапана ингалятора, порошковые ингаляторы широко используются в лечении заболеваний дыхательных путей [2]. Кроме того, они не содержат пропеллент и, следовательно, экологически чистые. Они сравнительно стабильны, так как состоят из твердых частиц [3]. Как правило, сухие порошковые ингаляторы (СПИ) состоят из устройства, одного или нескольких АФИ и наполнителя, который улучшает заполнение, дозирование и подачу АФИ из ингалятора. Одним из основополагающих факторов при разработке СПИ является размер частиц.

Для достижения желаемого эффекта при использовании СПИ MEGGLE разработала специальные сорта ингаляционной лактозы под названием InhaLac®. Лактоза имеет давнюю традицию ингаляционного применения и является популярным наполнителем для СПИ. С целью выбора оптимального сорта ингаляционной лактозы, группа InhaLac® имеет широкий ассортимент продукции: просеянную, измельченную и микронизированную лактозу с различным размером частиц. Продукты группы InhaLac® подвергаются контролю по дополнительным показателям с более строгими критериями приемлемости и более глубоко характеризуются с физико-химической точки зрения. Кроме того, опытные специалисты готовы оказать поддержку при разработке композиции.

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 действующим изданиям Фармокопей (Ph. Eur., USP-NF 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. Спецификацию и нормативные документы можно скачать на сайте www.meggle-pharma.com/ru.

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.



international excipients
certification

Применение

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

ПРЕИМУЩЕСТВА

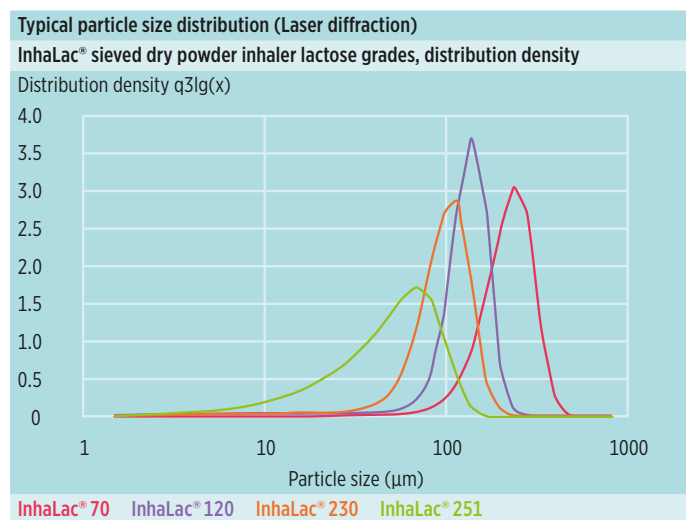
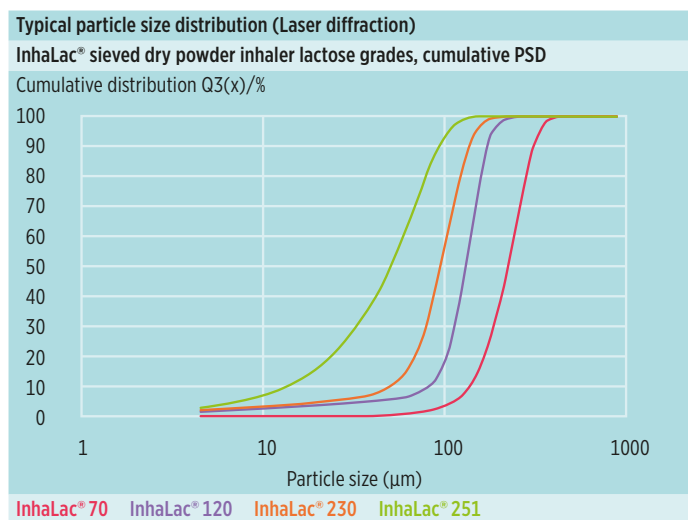
InhaLac®

- Строго контролируемые характеристики порошка
- Высокая микробиологическая чистота, отсутствие эндотоксинов
- Широкий спектр фракций
- 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 нуждаются во вспомогательном веществе с определенным размером частиц,

MEGGLE предлагает ряд просеянной и измельченной ингаляционной лактозы. InhaLac® 70, крупная, просеянная лактоза, имеет типичный 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 ингаляционных устройствах с циклонным принципом. InhaLac® 120 (средний размер частиц: ~ 130 мкм) и InhaLac® 230 (средний размер частиц: ~ 100 мкм) – просеянные лактозы



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

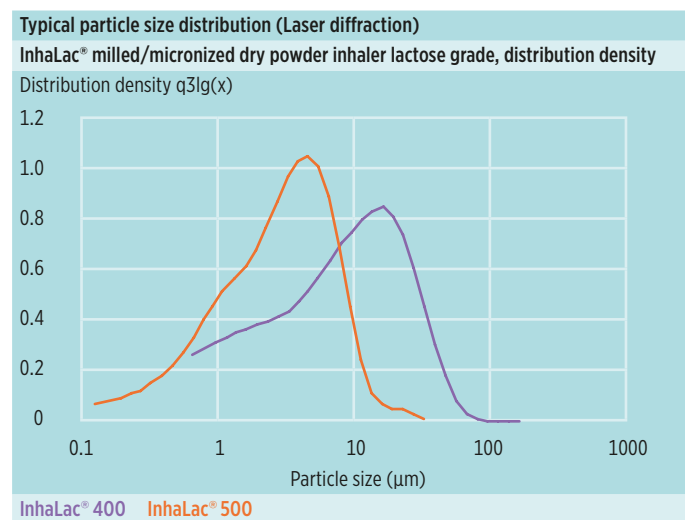
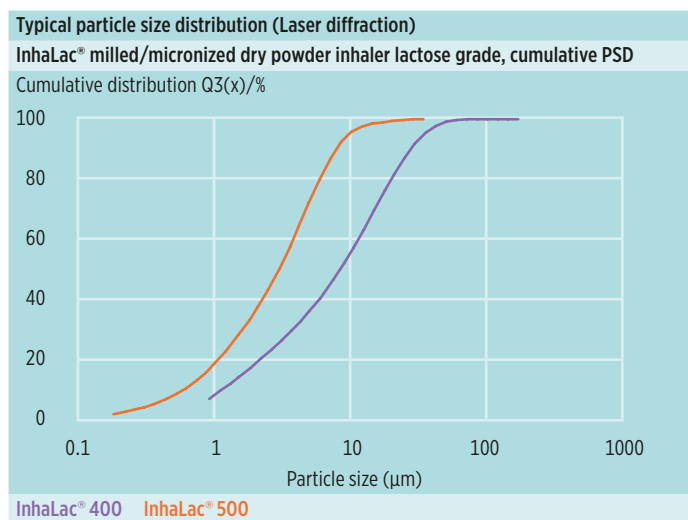
Просеянные InhaLac®		InhaLac® 70	InhaLac® 120	InhaLac® 230	InhaLac® 251
Тип лактозы		спецификация/значения	спецификация/значения	спецификация/значения	спецификация/значения
Размер частиц Метод: Лазерная дифракция	X ₁₀	110 – 160 мкм/135 мкм	70 – 105 мкм/ 88 мкм	30 – 60 мкм/ 45 мкм	7 – 22 мкм/13 мкм
	X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

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

с узким распределением частиц по размерам PSD (Span: <1,0) и содержанием мелкой фракции (<15 мкм) от 3 до 5%. InhaLac® 251, мелкая просеянная лактоза со средним размером частиц ~ 50 мкм. Продукт характеризуется более высоким содержанием мелкой фракции (частицы <15 мкм: >10 %) и более широким распределением частиц по размерам. InhaLac®120, InhaLac®230 и InhaLac®251 применяются в капсульных или блистерных ингаляторах (**Рисунки 1 и 2**).

InhaLac® 400 - это измельченный моногидрат альфа-лактозы со средним размером частиц 8 мкм (**Рисунки 4 и 5**). InhaLac® 500 - это микронизированная лактоза, 90% частиц которой ≤ 10 мкм.

Спецификация и характерные значения размера частиц приведены на **рисунках 3 и 6**. Анализ проведен методом лазерной дифракции (Sympatec®/Helos & Rodos).



Рисунки 4 – 5: Интегральные и дифференциальные кривые распределения частиц по размерам (PSD) измельченной и микронизированной лактоз MEGGLE InhaLac® 400 и InhaLac® 500. Лазерный анализатор Sympatec®/Helos & Rodos.

Измельченные/микронизированные сорта лактоз InhaLac®		InhaLac® 400	InhaLac® 500
Тип лактозы		спецификация/значения	спецификация/значения
Размер частиц Метод: Лазерная дифракция	X ₁₀	0,8 – 1,6 мкм/ 1,2 мкм	—/—
	X ₅₀	4,0 – 11,0 мкм/ 7,7 мкм	NMT 5 мкм/3,1 мкм
	X ₉₀	15,0 – 35,0 мкм/27,90 мкм	NMT 10 µm/7,9 µm
	Span [(X ₉₀ – X ₁₀)/X ₅₀]	/ 3,5	/ 2,4
	% фракции < 15 мкм	/73	/99

Рисунок 6: Спецификация размера частиц PSD измельченной и микронизированной лактоз MEGGLE методом лазерной дифракции (жирный шрифт). Для информации даны характерные значения.

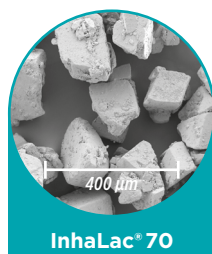
Однородность партий

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.

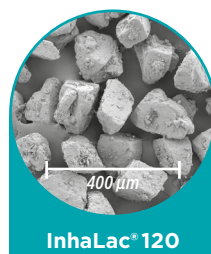
Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

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 проосеянной, измельченная и микронизированная лактоза состоят из мелких частиц с острыми краями, что обусловлено процессом производства (Рисунок 7).

ПРОСЕЯННАЯ ИЗМЕЛЬЧЕННАЯ/ МИКРОНИЗИРОВАННАЯ



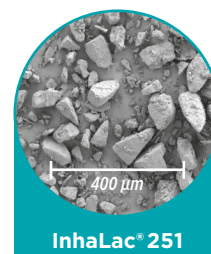
InhaLac® 70



InhaLac® 120



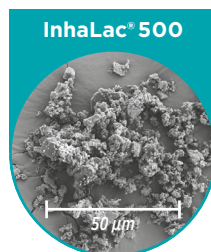
InhaLac® 230



InhaLac® 251



InhaLac® 400



InhaLac® 500

Рисунок 7: Снимки лактоз MEGGLE для порошковых ингаляторов, сделанные с помощью РЭМ ZEISS Ultra55 FESEM ($U = 5 \text{ kV}$, Au/Pd напыление).

Функциональные свойства

Технологические параметры

На рисунке 8 представлены технологические параметры лактоз MEGGLE для порошковых ингаляторов.

Типичные значения технологических параметров					
InhaLac®	БЭТ поверхность ($\text{м}^2/\text{г}$)	Насыпная плотность ($\text{г}/\text{мл}$)	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® 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® 400	1,74 ²	0,33	0,53	1,45	31
Микронизированная					
InhaLac® 500	5,30 ²	0,24	0,37	1,54	35

Рисунок 8: Типичные значения ингаляционных лактоз MEGGLE (Quantachrome Autosorb-3, Адсорбент криптон¹/Адсорбент 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
Кишечная палочка	нет/10 г
Синегнойная палочка	нет/10 г
Стафилококк золотистый	нет/10 г
Сальмонелла	нет/10 г
Буркхолдериа цепаца	нет/10 г
Бактериальные эндотоксины	< 5 EU/г

Рисунок 9: Спецификация микробиологических параметров ингаляционных лактоз MEGGLE.

Упаковка и стабильность			
InhaLac®			
	Вес	Материал	Ретест
Просеянная			
InhaLac® 70	25 кг	Картонная коробка с двумя	24 месяца
InhaLac® 120		ПЭ-мешками	
InhaLac® 230		Картонная коробка с алюм. и	
InhaLac® 251		ПЭ-мешками	
Молотая			
InhaLac® 400	15 кг	Картонная коробка с алюминиевым мешком	24 месяца
Микронизированная			
InhaLac® 500	10 кг	Картонная коробка с алюминиевым мешком	12 месяцев

Рисунок 10: Упаковка и срок годности лактоз MEGGLE для порошковых ингаляторов.

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 9** перечисленные микробиологические показатели являются частью спецификации продуктов. MEGGLE проведена валидация производственного процесса, в том числе относительно содержания бактериальных эндотоксинов.

Упаковка и стабильность

Упаковочный материал соответствует нормативам Евросоюза (ЕС) 1935/2004 и 21 CFR 174, 175, 176, 177 и 178. Испытания стабильности были проведены в соответствии с директивами ICH. Осуществляется программа испытаний долгосрочной стабильности. На **рисунке 10** дана информация об упаковочном материале и стабильности (период переконтороля).

Техническая поддержка

MEGGLE предлагает разработку индивидуальных продуктов, отвечающих требованиям заказчика. Наш исследовательский отдел работает в тесном сотрудничестве с научно-исследовательскими институтами и университетами по всему миру. Это позволяет нам постоянно расширять наши знания и увеличивать ассортимент продукции. Тесное сотрудничество с нашими клиентами стало для нас ежедневной работой.

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

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.

Для получения дополнительной информации относительно продуктов группы InhaLac® используйте, пожалуйста, следующий адрес электронной почты: inhalation@megggle.de

MEGGLE App:



MEGGLE представительства

**MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology**
Meggglestrasse 6 -12
83512 Wasserburg
Germany

Phone +49 8071 73 476
Fax +49 8071 73 320
service.pharma@megggle.de
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