

吸入粉雾剂 →
筛分/研磨/微粉化
吸入乳糖

技术手册 InhaLac®



用于吸入粉雾剂的美剂乐筛分、研磨和微粉化的 α -乳糖一水合物:InhaLac[®]

概述

由于全球范围内,慢性肺部疾病患者的数量正在逐年增加,因此经肺部给药的治疗手段变得越来越重要[1]。

粉雾剂,是一种应用非常广泛的肺部给药方式。这源于它独特的优势,例如使用方便、体型小巧便于携带、无需患者的协同作用等[2]。粉雾剂无需抛射剂,更利于环保。此外,药物以干粉的形式保存,物理化学性质更为稳定[3]。粉雾剂通常由吸入装置、药物和辅料组成,辅料的加入可以有效提升制剂的产品质量。此外,例如粒径等和工艺过程相关的属性参数也是需要关注的基本要素。

美剂乐生产的吸入级 α -乳糖一水合物可以满足您目标的产品质量要求、满足安全性的要求以及用于新型粉雾剂处方开发中的各项需求。乳糖在粉雾剂中有很悠久的历史,安全性也得到了广泛的认可。因此,乳糖是经肺部给药的首选辅料。美剂乐有一系列完善的、全程记录的生产工艺,用于生产高度专业化的InhaLac[®]系列产品。为了满足制剂研发人员的各项需求,美剂乐拥有了包括筛分、研磨以及微粉化在内的丰富的产品线。这些产品具有优异的理化性能,同时完全符合相关的药典要求。更为重要的是,我们拥有一支经验丰富、高度专业化的技术团队,可以在制剂过程和工艺调整等多方面为您提供协助。

产品简介

在粉雾剂的处方中,辅料不仅仅是填充剂,同时与粉雾剂产品的性能息息相关。深入了解辅料的理化特性,才能有效地确保粉雾剂产品的功能性和安全性。为了满足这些要求,需要对生产工艺进行完善、充分的研究与验证。美剂乐的InhaLac[®]系列乳糖,是对结晶后的乳糖进行筛分/研磨得到吸入级产品。美剂乐通过一系列优化和高标准的生产工艺,可以经久保障产品的高质量与稳定可靠。

法规与质量信息

美剂乐生产的吸入乳糖InhaLac®符合现行的美国、欧洲以及日本药典。而实际上,肺部给药途径对辅料有着更高的技术要求,有些甚至都超越了现行药典中的规定,InhaLac®系列的产品可以很好的满足这些特殊的需求。对于在FDA的项目申报,InhaLac®系列产品可以提供DMF文档。在我们的网站上可以找到更多相关质量标准以及法规信息(www.meggle-pharma.com)。

美剂乐在德国Wasserburg的药用乳糖生产基地经DIN ISO 9001:2015 认证,并根据 IPEC-PQG对于辅料生产的GMP要求以及美国药典 USP通则(1078章) 实施cGMP。自2014年以来,美剂乐一直是获得EXCiPACT™认证的辅料制造商和供应商。InhaLac®系列的产品,均是经由吸入级乳糖专用的生产线生产。此外,美剂乐也是IPEC(国际药用辅料协会)的成员。

美剂乐始终保持着对原料供应的可持续性、生产规范、生产效率,以及环境保护等方面不遗余力的投入。与此同时,保证乳糖符合药用标准更是我们工作的第一要素。

对于在美国注册产品,MEGGLE具有所需的专业知识,可以提供DMF文档服务

应用范围

InhaLac®乳糖适用于经肺和经鼻给药。

产品优势

InhaLac®

- 严格控制的粉末特性
- 严格控制的微生物和细菌内毒素限度
- 产品涵盖不同的粒径规格
- 客户定制化的产品
- 客户定制化的质量标准



粒径分布 (PSD)

根据活性药物 (药物占比、粒径、粒型、亲水性、亲油性等), 装置 (分散原理, 单或多剂量, 基于胶囊、囊泡还是储库等), 以及生产过程中的灌装原理, 需要采用不同的处方配置策略来确保吸入粉雾剂产品的有效递送与安全可靠。不同的处方配置自然需要不同粒度分布的乳糖粉末。MEGGLE可以提供全系列的筛分/研磨/微粉化的InhaLac® 产品, 以满足粉雾剂研发的需求。

筛分型InhaLac® 系列

美剂乐的InhaLac® 70 是一款大粒径乳糖, 典型中位值约为215微米, 基本不含细粉 (粒径<15µm)。此外它粒径分布窄 (Span: 0.8), 适合基于旋风分离设计的吸入装置。InhaLac® 120 (粒径中位值130µm), InhaLac® 160 (粒径中位值 110µm) 和InhaLac® 230 (粒径中位值100µm) 是通过筛分得到的筛分型吸入乳糖, 三者均是窄粒径分布的产品 (Span≤1.0), 细粉量约为3-5%。InhaLac® 251是粒径最小的筛分型吸入乳糖, 其粒径中位值约为50µm, 含较多的细粉 (小于15µm的颗粒占比超过10%), 并且粒径分布更宽。

InhaLac® 120、InhaLac® 160、InhaLac® 230、InhaLac® 251主要适用于胶囊、囊泡的粉雾剂中 (图1、图2)。

研磨型/微粉化的InhaLac® 系列

除了筛分型吸入乳糖之外, MEGGLE还提供了两款研磨型的吸入乳糖 InhaLac® 140与InhaLac® 150 (图4、图5), 它们是胶囊、囊泡型粉雾剂产品的理想载体。由于研磨型乳糖的特殊流动和表面特性, 它们为调整和优化粉雾剂产品的递送表面提供了额外的选择。InhaLac® 140的中值粒径约50µm, InhaLac® 150的中值粒径约24µm。

InhaLac® 400是一款经过精细研磨的α-乳糖, 其中值粒径典型值为8µm (图6、7)。InhaLac® 500是一款微粉化的乳糖超细粉, 其x90不超过10µm。

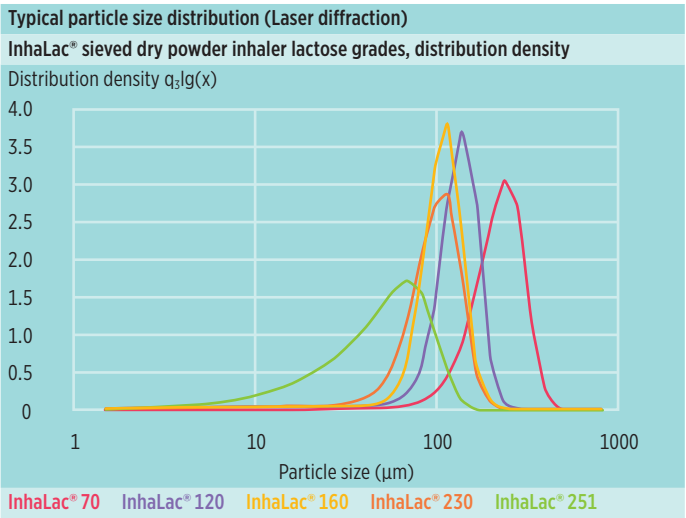
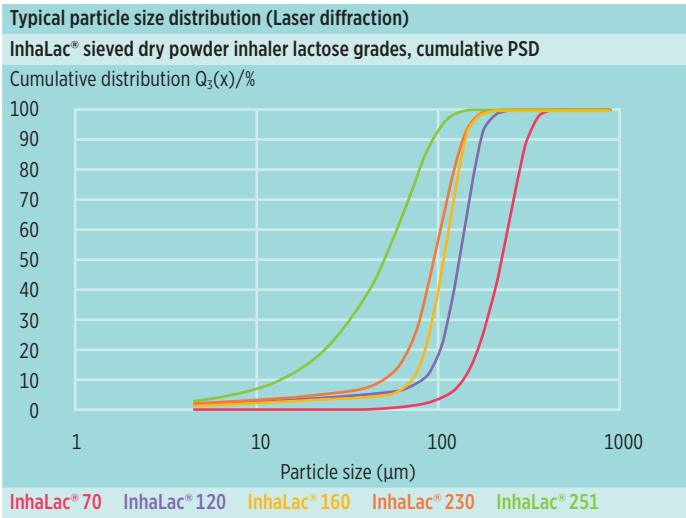


图1-2: 美剂乐筛分型吸入乳糖InhaLac® 70, InhaLac® 120, InhaLac® 160, InhaLac® 230 和InhaLac® 251的累计粒径分布及分布密度 (采用Sympatec®/Helos & Rodos激光粒度仪)。

筛分型InhaLac® 系列		InhaLac® 70	InhaLac® 120	InhaLac® 160	InhaLac® 230	InhaLac® 251
乳糖类型		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	标准值/典型检测值
粒径分布 激光衍射法	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
	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
	小于15µm的细粉占比	/ 0	/ 3	/ 3	/ 5	/11

图3: 激光衍射法测得的美剂乐筛分型吸入乳糖的粒径分布 (粗体表示粒径分布的质量标准)。典型值仅供参考。

因此, InhaLac® 500适用于“soft pellet”粉雾剂处方制备,这有望成为常规粉雾剂处方的有效替代品。

更多的信息请参见图3和图8。所有数据均由激光衍射法测得(采用 Sympatec®/Helos & Rodos激光粒度仪)。

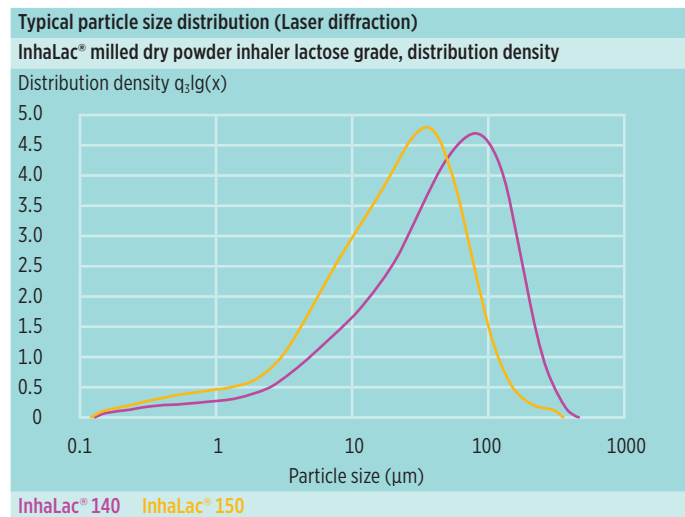
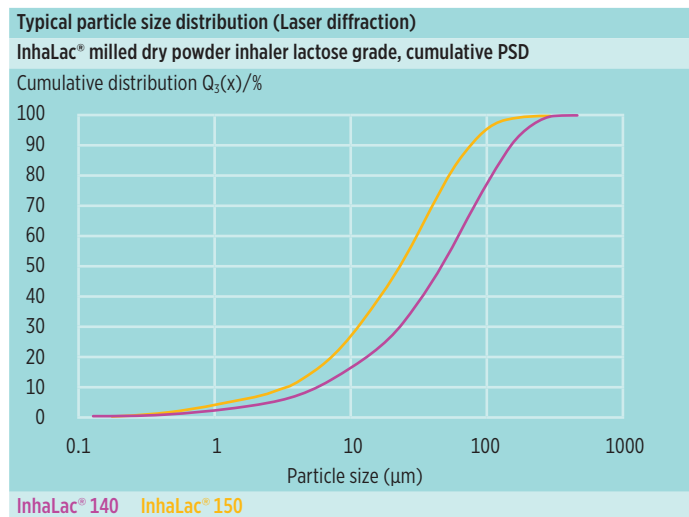


图4-5:激光衍射法测得的美剂乐研磨型吸入乳糖InhaLac®140和InhaLac®150的累计粒径分布及分布密度(采用Malvern Mastersizer 3000粒度仪)。

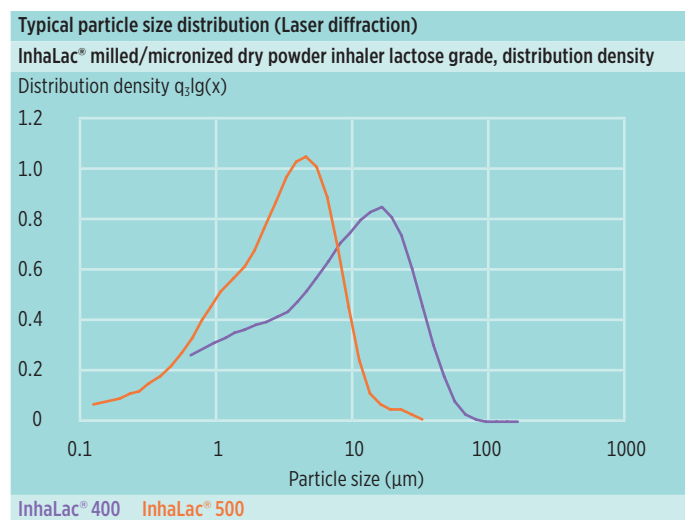
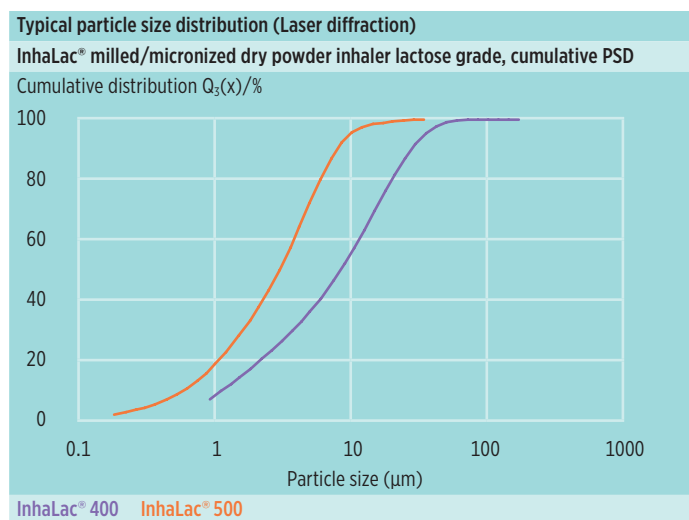


图6-7:美剂乐研磨型和微粉化吸入乳糖InhaLac® 400和InhaLac® 500的累计粒径分布及分布密度(采用Sympatec®/Helos & Rodos激光粒度仪)。

研磨型/微粉化的InhaLac® 系列		InhaLac® 140	InhaLac® 150	InhaLac® 400	InhaLac® 500
乳糖类型		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}	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	NMT 5 μm / 3.1 μm
	X_{90}	120-190 μm /159 μm	65-95 μm /76 μm	15.0-35.0 μm /27.9 μm	NMT 10 μm / 7.9 μm
	Span [$(X_{90}-X_{10})/X_{50}$]	/ 3.1	/ 3.0	/ 3.5	/ 2.4
	小于15 μm 的细粉占比	/22	/37	/73	/99

图8:激光衍射法测得的美剂乐研磨型/微粉化吸入乳糖的粒径分布(粗体表示粒径分布的质量标准)。典型值仅供参考。

批间稳定性

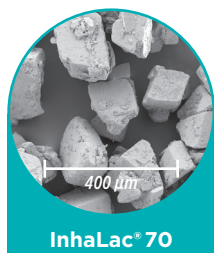
历史悠久的乳糖生产企业美剂乐依靠其丰富的生产经验和出色的技术人员一直保持着产品质量的稳定性和一致性。我们严格的放行准则以及持续的过程控制保证了我们产品的质量稳定如一。

技术支持与定制化产品

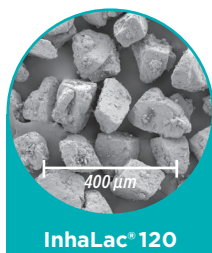
MEGGLE在药用辅料的生产和推广有着悠久的历史，我们有着充沛的专业知识可以与大家分享。MEGGLE的研发团队与世界各地的研究机构和大学有着密切的合作。这使我们能够为客户提供额外的技术服务、数据分析以及技术支持。在不断提升服务能力同时，MEGGLE也不断有新产品推向市场。

为了提供最好的技术支持，以及满足您对吸入乳糖的特别需求，MEGGLE提供包括进一步调整产品的理化参数在内的定制化的产品解决方案，例如筛分和研磨系列的粒度分布等。对于一个成功的项目来说，理解您的目标需求是必要的。开放式的讨论是开发定制化产品的第一步。理想情况下，这需要密切的协作关系和开放的沟通（签署CDA）。在与我们的吸入专家第一次讨论后，MEGGLE将着手开展您的项目。由于开发定制化的产品是一个具有挑战性的任务，我们会根据您的要求，制定完善周密的过程计划。最后，我们会得到一个经过充分了解、验证的生产工艺，以及经验证的终产品，它将完全符合您的特定需求。

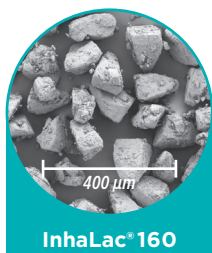
筛分型 研磨/微粉化



InhaLac* 70



InhaLac* 120



InhaLac* 160



InhaLac* 230



InhaLac* 251



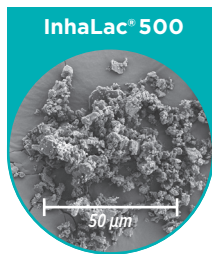
InhaLac* 140



InhaLac* 150



InhaLac* 400



InhaLac* 500

图9: 美剂乐多种规格的吸入乳糖产品扫描电镜照片, 使用ZEISS Ultra55 FESEM拍摄 (U=5 kV; 喷涂 Au/Pd)。

扫描电子显微镜 (SEM)

用于粉雾剂的研磨和筛分乳糖表现出不同的表面形态。筛分乳糖中可见明显的“战斧型”颗粒形态, 可为单个颗粒或团聚物。较粗的乳糖颗粒中, 通常团聚物的比例会更高。而研磨型与微分化乳糖中的颗粒相对更细。由于生产过程的不同, 它们的形状会更不规则、棱角分明 (图9)。

功能特性

典型粉体技术参数
图10 关于吸入乳糖产品的更多功能性参数信息

典型粉体技术参数					
InhaLac®					
	比表面积 (m ² /g)	堆密度 (g/ml)	振实密度 (g/ml)	Hausner 指数	卡尔指数 (%)
筛分					
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
研磨					
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
微粉化					
InhaLac® 500	5.30 ²	0.24	0.37	1.54	35

图10:美剂乐吸入乳糖系列产品的典型技术参数 (比表面积由Quantachrome Autosorb-3气体吸附分析仪测定, Krypton 吸附/Nitrogen 吸附2)

微生物	
InhaLac®	
参数	具体规格
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
胆汁耐受革兰氏阴性菌	每10g不得检出
<i>Escherichia coli</i>	每10g不得检出
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	每10g不得检出
<i>Staphylococcus aureus</i>	每10g不得检出
<i>Salmonella spp.</i>	每10g不得检出
<i>Burkholderia cepacia</i>	每10g不得检出
细菌内毒素	<5 EU/g

图11:美剂乐吸入乳糖产品的微生物指标

微生物
美剂乐的InhaLac®系列产品拥有高于且不限于现行药典中关于乳糖的标准。这确保在粉雾剂制剂中使用的InhaLac®系列产品具有最高级别的安全性。图11中列出的所有微生物参数都是产品规范说明的一部分。

包装和稳定性			
InhaLac®			
	尺寸	材料	复验期
筛分			
InhaLac® 70	25kg	外包装纸板箱, 内包装PE-EVOH-PE	24 个月
InhaLac® 120			
InhaLac® 160			
InhaLac® 230			
InhaLac® 251			
		外包装纸板箱, 内包装铝箔袋和PE-EVOH-PE	
研磨			
InhaLac® 140	25kg	外包装纸板箱, 内包装铝箔复合袋	24 个月
InhaLac® 150	20kg	外包装纸板箱, 内包装铝箔复合袋	
InhaLac® 400	15 kg	外包装纸板箱, 内包装铝箔复合袋	
微粉化			
InhaLac® 500	10 kg	外包装纸板箱, 内包装铝箔复合袋	18个月

图12:美剂乐吸入乳糖的产品包装以及复验期

包装和稳定性
包装材料符合 (EC) No. 1935/2004 和 21 CFR 174、175、176、177、178标准。稳定性试验根据 ICH 指南制定, 并在稳定性保障系统下实施。图12为包装尺寸和材料、产品复验期总览。



参考文献

- [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.

美剂乐专家

MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology
Megglestrasse 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

CN 2020-04 Sai