

TROCKENPULVERINHALATION →
GESIEBTE/GEMAHLENE/MIKRONISIERTE
LACTOSE

Technische Broschüre
InhaLac®



MEGGLEs gesiebte, gemahlene und mikronisierte alpha-Lactose-Monohydrat für Trockenpulverinhalatoren: InhaLac®

Allgemeine Informationen

Die Verabreichung von Wirkstoffen über die Lunge gewinnt zunehmend an Bedeutung, da weltweit immer mehr Patienten an chronischen Atemwegserkrankungen leiden [1].

Aufgrund ihrer Vorteile wie z.B. einfache Handhabung, kleine Größe, Tragbarkeit sowie Wegfall einer Koordination von Einatmung und Auslösung werden Trockenpulverinhalatoren (DPIs) sehr häufig für die pulmonale Pharmakotherapie verwendet [2]. Da für ihren Einsatz keine Treibmittel benötigt werden, sind sie umweltfreundlich. Darüber hinaus sind sie als Feststoffformulierungen vergleichsweise stabil [3]. Gewöhnlich besteht diese Darreichungsform aus dem Inhalationsgerät, einem oder mehreren Wirkstoffen und einem Hilfsstoff, der die Pulverhandhabung während der Herstellung verbessert. Eigenschaften, wie die Partikelgrößenverteilung, sind bedeutende Faktoren, welche das Design von DPIs beeinflussen.

Die inhalativen alpha-Lactosen-Monohydrat-Qualitäten von MEGGLE erfüllen mühelos alle Kriterien um die gewünschte Qualität, Sicherheit und Innovation von DPI Formulierungen zu erreichen. Lactose hat eine lange Tradition in der inhalativen Anwendung und wird als sicher angesehen. Aus diesem Grund ist Lactose der Hilfsstoff der Wahl für die pulmonale Pharmakotherapie. Ein etablierter und gut dokumentierter Produktionsprozess führt zu einer sehr speziellen Produktfamilie, welche den Namen InhaLac® trägt. Um den Erwartungen von Formulierern gerecht zu werden, umfasst diese Familie eine breite Produktpalette. Gesiebte, gemahlene und mikronisierte Qualitäten sind ausgezeichnet chemisch-physikalisch charakterisiert und entsprechen den Anforderungen der Pharmakopöen. Darüber hinaus steht ein erfahrenes Expertenteam zur Verfügung, welches bei Fragen zur Verarbeitung und Prozessanpassung Hilfestellung bietet.

Produktbeschreibung

In DPI Formulierungen erfüllt der Hilfsstoff nicht nur die Funktion des Füllstoffes, sondern trägt auch zu den Leistungsmerkmalen des DPIs bei. Ein weitreichendes Wissen über die chemisch-physikalischen Eigenschaften ist eine Grundvoraussetzung zur Gewährleistung der Funktionalität und Sicherheit des DPIs. Das beinhaltet einen etablierten und gut untersuchten Produktionsprozess. Alle InhaLac®-Qualitäten werden durch Kristallisation und anschließendes Sieben oder Mahlen hergestellt. Aufgrund eines optimierten und standardisierten Produktionsprozesses wird höchste und gleichbleibende Produktqualität sichergestellt.

Regulatorische und qualitätsrelevante Informationen Anwendung

MEGGLEs InhaLac®s sind monographiekonform (USP-NF, Ph. Eur. und JP). Um die speziellen Voraussetzungen für die pulmonale Pharmakotherapie zu erfüllen wurden für alle InhaLac®-Qualitäten zusätzliche bzw. strengere Spezifikationsgrenzen, als von den Pharmakopöen gefordert, etabliert. Für die Registrierung durch die Food and Drug Administration (FDA) steht ein Drug Master File (DMF) der InhaLac®s zur Verfügung. Die Spezifikation und weitere arzneimittelrechtliche Dokumente können unter www.meggle-pharma.de heruntergeladen werden.

Die Produktionsanlage für pharmazeutische Produkte in Wasserburg, Deutschland ist nach DIN ISO 9001:2015 zertifiziert und operiert gemäß der GMP-Empfehlung der IPEC-PQG (Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients) und den Vorgaben des USP-NF General Chapters <1078> GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. Seit 2014 ist MEGGLE EXCiPACT™-zertifizierter Hilfsstoff-Hersteller und -Lieferant. Alle InhaLac® Produkte werden auf einer ausschließlich für inhalative Lactose bestimmten Produktionsanlage hergestellt. MEGGLE ist Mitglied des International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC).

MEGGLE investiert in erheblichem Maße in die Nachhaltigkeit der Rohstoffressourcen, Produktionsstandards, sowie Effizienz und ist aktiv im Umweltschutz engagiert. Um die Qualität unserer Produkte zu gewährleisten, ist es MEGGLEs oberste Priorität, sich zu den gültigen pharmazeutischen Standards zu bekennen und diesen auch gerecht zu werden.

Sollte eine Registrierung unserer Spezialprodukte in den USA gewünscht sein, hat MEGGLE für die Zulassung das nötige Know-how.

InhaLac® steht zur Verwendung in der pulmonalen und nasalen Pharmakotherapie zur Verfügung

VORTEILE

InhaLac®

- Höchst kontrollierte Pulvereigenschaften
- Höchste mikrobiologische Qualität inkl. Endotoxine
- Breites Spektrum an Partikelgrößenverteilungen
- Maßgeschneiderte Qualitäten
- Kundenspezifische Produktspezifikation



Partikelgrößenverteilung (PSD)

Abhängig vom Wirkstoff (Konzentration, Partikelgröße und Form, Hydrophilie, Lipophilie, ...), dem Inhalator (De-Agglomerationsprinzip, Einzel- oder Mehrdosenbehälter, Kapsel, Blister, Container, ...) und dem Abfüllsystem müssen unterschiedliche Formulierungsstrategien eingesetzt werden, um eine hohe und reproduzierbare Verabreichung des Wirkstoffes in die Lunge zu gewährleisten. Verschiedene Formulierungen erfordern unterschiedliche Partikelgrößen des Hilfsstoffes, daher bietet MEGGLE eine Palette an gesiebten, gemahlene und mikronisierten InhaLac®-Qualitäten an.

Gesiebte InhaLac®-Qualitäten

InhaLac® 70, das größte gesiebte Produkt, hat eine typische mediane Partikelgröße von ca. 215 µm, ist praktisch frei von Feinanteil (Partikel < 15 µm), zeigt eine enge Partikelgrößenverteilung (Span: 0,8) und ist am besten geeignet für den Einsatz in zyklonbasierten Inhalatoren. InhaLac® 120 (mediane Partikelgröße: ~130 µm), InhaLac® 160 (mediane Partikelgröße: ~110 µm) und InhaLac® 230 (mediane Partikelgröße: ~100 µm) haben eine enge PSD (Span ≤ 1,0) und einen Feinanteil zwischen 3–5 %. InhaLac® 251, die feinste gesiebte Qualität, hat eine mediane Partikelgröße von ca. 50 µm.

Das Produkt zeichnet sich durch einen höheren Feinanteil (Partikel < 15 µm: >10 %) und eine breitere Partikelgrößenverteilung aus. InhaLac® 120, InhaLac® 160, InhaLac® 230 und InhaLac® 251 werden hauptsächlich in kapsel- oder blisterbasierten Formulierungen verwendet (**Abbildung 1 und 2**).

Gemahlene/mikronisierte InhaLac®-Qualitäten

Außer den gesiebten InhaLac®-Qualitäten bietet MEGGLE mit InhaLac® 140 und InhaLac® 150 (**Abbildung 4 und 5**) zwei gemahlene Lactosen an, die ideal als Träger für kapsel- oder blisterbasierte Formulierungen eingesetzt werden können. Die für gemahlene Lactosen typischen Fließ- und Oberflächencharakteristiken bieten zusätzliche Möglichkeiten zur Optimierung der DPI Formulierung. InhaLac® 140 hat einen x_{50} von ca. 50 µm. InhaLac® 150 zeigt eine enge PSD mit einem typischen Median von 24 µm.

InhaLac® 400 ist fein gemahlene alpha-Lactose-Monohydrat mit einer typischen medianen Partikelgröße von $x_{50} = 8$ µm (**Abbildungen 6 und 7**). Mit $x_{90} \leq 10$ µm ist InhaLac® 500 eine mikronisierte alpha-Lactose-Monohydrat.

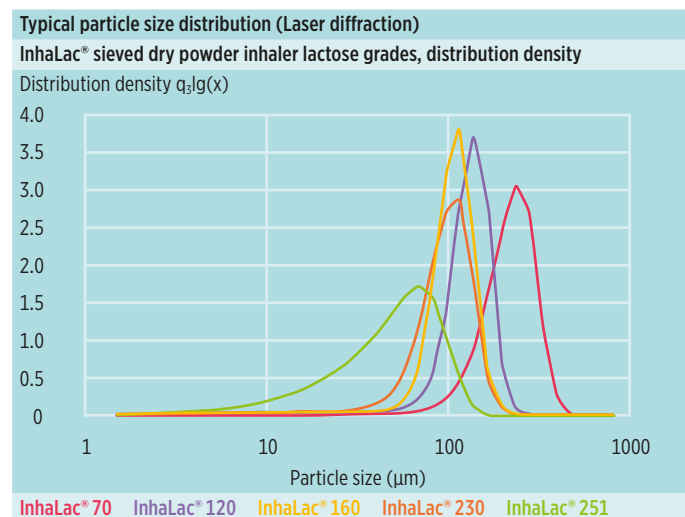
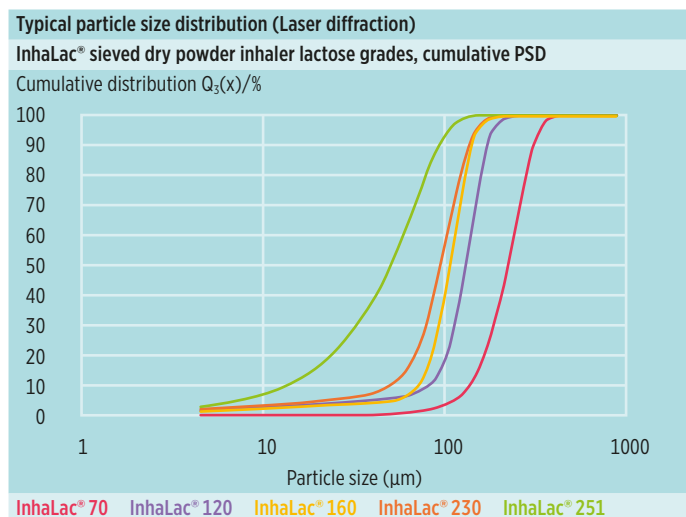


Abbildung 1–2: Typische kumulative Partikelgrößen- und Dichteverteilung von MEGGLEs gesiebten inhalativen Lactosen, InhaLac® 70, InhaLac® 120, InhaLac® 230 und InhaLac® 251. Zur Messung wurde folgendes Laserdiffraktometer verwendet: Sympatec®/Helos & Rodos.

Gesiebte InhaLac®-Qualitäten		InhaLac® 70	InhaLac® 120	InhaLac® 160	InhaLac® 230	InhaLac® 251
Lactose		spezifiziert/typisch	spezifiziert/typisch	spezifiziert/typisch	spezifiziert/typisch	spezifiziert/typisch
Partikelgrößenverteilung Laserbeugung	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
% fines < 15 µm		/ 0	/ 3	/ 3	/ 5	/11

Abbildung 3: Spezifizierte PSD der gesiebten inhalativen Lactosequalitäten von MEGGLE mittels Laserbeugung (hervorgehobenes Schriftbild). Typische Werte dienen ausschließlich zur Orientierung.

Daher eignet sich InhaLac® 500 hervorragend für Soft-Pellet-Formulierungen, welche als Alternative zu interaktiven Mischungen eingesetzt werden.

Weitere Details zu den spezifizierten Partikelgrößen und typischen Werten sind in den **Abbildungen 3 und 8** zu finden. Alle Daten wurden mittels Laserbeugung bestimmt.

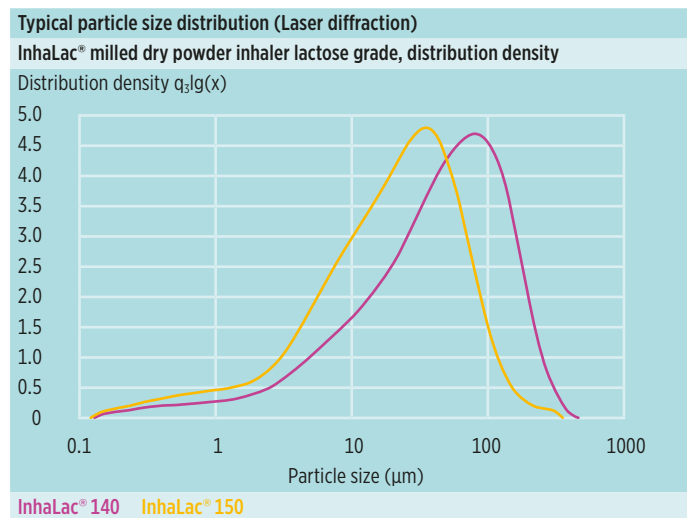
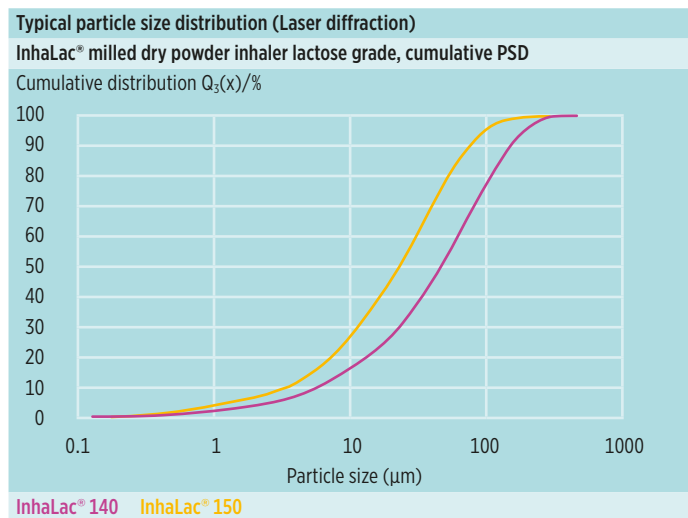


Abbildung 4–5: Typische kumulative PSD und Verteilungsdichte von MEGGLEs gemahlener inhalativen Lactosequalitäten, InhaLac® 140 und InhaLac® 150. Analysiert mit Malvern Mastersizer 3000 Laserdiffraktometer.

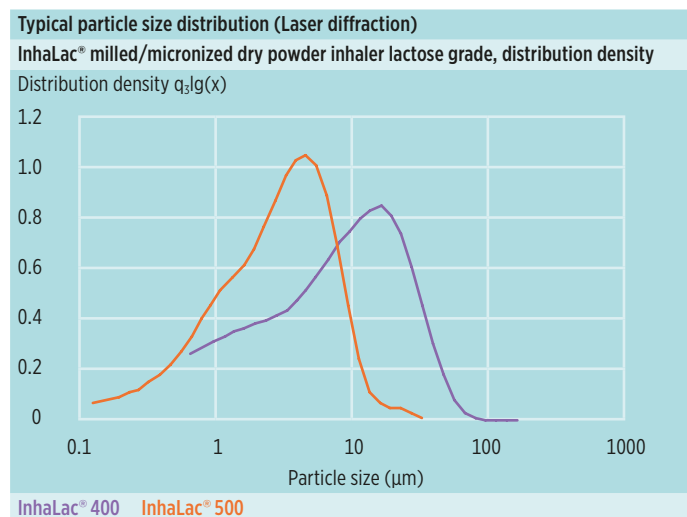
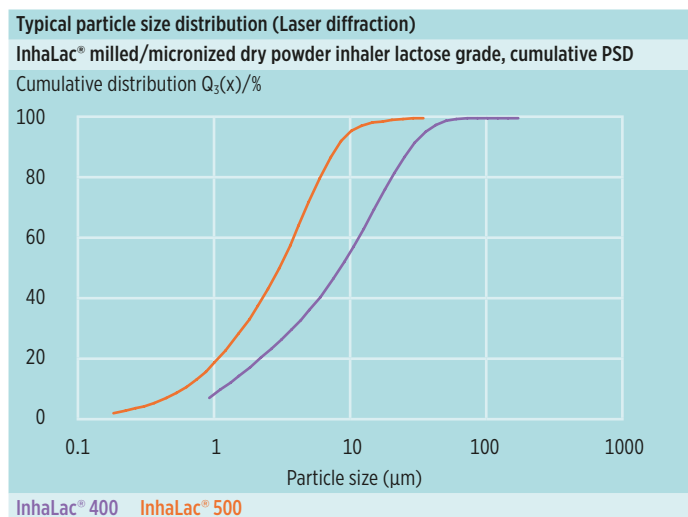


Abbildung 6–7: Typische kumulative PSD und Verteilungsdichte von MEGGLEs gemahlener und mikronisierter inhalativen Lactosequalität, InhaLac® 400 und InhaLac® 500. Zur Messung wurde folgendes Laserdiffraktometer verwendet: Sympatec®/Helos & Rodos.

Gemahlene/mikronisierte InhaLac®-Qualitäten		InhaLac® 140	InhaLac® 150	InhaLac® 400	InhaLac® 500
Lactose		spezifiziert/typisch	spezifiziert/typisch	spezifiziert/typisch	spezifiziert/typisch
Partikelgrößenverteilung Methode: Laserbeugung	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
	% fines < 15 µm	/22	/37	/73	/99

Abbildung 8: Spezifizierte PSD der gemahlenden und mikronisierten inhalativen Lactosequalitäten von MEGGLE mittels Laserbeugung (hervorgehobenes Schriftbild). Typische Werte dienen ausschließlich zur Orientierung.

Chargenkonsistenz

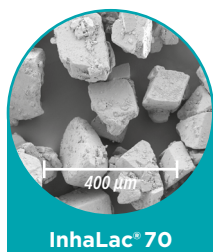
Die hohe Chargenkonsistenz der Produkte gründet auf MEGGLES fundierter technischer Expertise in der Lactoseherstellung. Strengste Freigabekriterien, sowie permanente Inprozesskontrollen sichern Produktkonsistenz und Qualität.

Anwendungstechnische Beratung und maßgeschneiderte Produkte

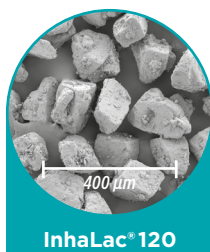
MEGGLE verfügt über langjährige Erfahrung in der Produktion und Distribution von Hilfsstoffen für die Pharmazeutische Industrie. Die Forschung & Entwicklung bei MEGGLE arbeitet eng mit Forschungseinrichtungen und Universitäten auf der ganzen Welt zusammen. Dadurch können wir unsere Kunden mit zusätzlichen anwendungstechnischen und analytischen Daten unterstützen. Wir arbeiten am ständigen Ausbau unserer Fähigkeiten und unseres Produktportfolios.

Für die bestmögliche Unterstützung und um Ihren spezifischen Anforderungen an inhalative Lactose gerecht zu werden, bietet MEGGLE kundenspezifische Spezifizierung für physikalisch-chemischer Parameter und Partikelgrößenverteilung für gemahlene und gesiebte Qualitäten an. Ein genaues Verständnis für Ihre Bedürfnisse ist die Voraussetzung für ein erfolgreiches Projekt. Daher sind offene Gespräche der erste grundlegende Schritt zum kundenspezifischen Produkt. Dies wird idealerweise unterstützt durch enge Zusammenarbeit und offene Kommunikation (CDA erforderlich). Nach einem ersten Gespräch mit unseren Inhalations-Experten startet MEGGLE mit Ihrem Projekt. Da jede Entwicklung eines maßgeschneiderten Produktes eine Herausforderung ist, hat MEGGLE einen gut strukturierten Prozess-Plan entwickelt. Das Ergebnis ist ein gut charakterisierter und validierter Produktionsprozess und selbstverständlich ein finales, validiertes Produkt genau nach Ihren Vorgaben.

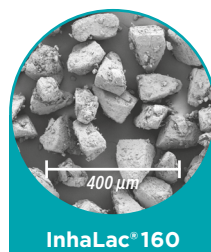
GESIEBT **GEMAHLEN/ MIKRONISIERT**



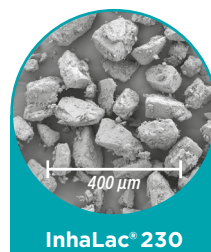
InhaLac® 70



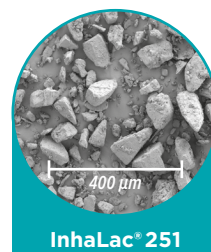
InhaLac® 120



InhaLac® 160



InhaLac® 230



InhaLac® 251



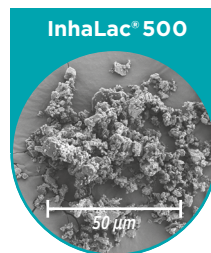
InhaLac® 140



InhaLac® 150



InhaLac® 400



InhaLac® 500

Abbildung 9: REM-Aufnahmen von MEGGLES inhalativen Lactosequalitäten. Aufgenommen mit ZEISS Ultra55 FESEM (U = 5 kV. Au/Pd bedampft).

Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung (REM)

Inhalative Lactosequalitäten weisen eine unterschiedliche Morphologie auf. Gesiebte Qualitäten bestehen aus einzelnen oder agglomerierten Kristallen, teilweise in Tomahawk-Struktur. Größeres Material weist einen höheren Anteil an agglomerierten Partikeln auf. Im Gegensatz zu den gesiebt Qualitäten bestehen gemahlene und mikronisierte Qualitäten auf Grund des Herstellungsprozesses aus feineren, unregelmäßiger und scharfkantiger geformten Lactosepartikeln (**Abbildung 9**).

Funktionalitätsbezogene Eigenschaften

Typische pulvertechnologische Werte

Abbildung 10 bietet zusätzliche Informationen zu den weiteren funktionellen Parametern der inhalativen Lactosequalitäten von MEGGLE.

Typische pulvertechnologische Werte					
InhaLac®					
	Spezifische Oberfläche (BET) (m²/g)	Schüttdichte (g/ml)	Stampfdichte (g/ml)	Hausner-Faktor	Carr's Index (%)
Gesiebt					
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
Gemahlen					
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
Mikronisiert					
InhaLac® 500	5,30 ²	0,24	0,37	1,54	35

Abbildung 10: Typische pulvertechnologische Werte von MEGGLEs inhalativen Lactosequalitäten (Quantachrome Autosorb-3, Krypton-Adsorption¹/Stickstoff-Adsorption²).

Mikrobiologie	
InhaLac®	
Parameter	Spezifiziert
Total aerobic microbial count (TAMC)	NMT 10 cfu/g
Total combined yeasts and molds count (TYMC)	NMT 10 cfu/g
Bile tolerant gramnegative bacteria	negativ/10 g
<i>Escherichia coli</i>	negativ/10 g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	negativ/10 g
<i>Staphylococcus aureus</i>	negativ/10 g
<i>Salmonella spp.</i>	negativ/10 g
<i>Burkholderia cepacia</i>	negativ/10 g
Bacterial endotoxins	< 5 EU/g

Abbildung 11: Spezifizierte mikrobiologische Parameter von MEGGLEs inhalativen Lactosequalitäten.

Mikrobiologie

Alle InhaLac®-Qualitäten von MEGGLE haben verglichen mit den aktuellen Monographien der Pharmakopöen strengere oder zusätzliche mikrobiologische Grenzen. Das gewährleistet die höchste Sicherheit für die Verwendung der InhaLac®-Qualitäten in Formulierungen für Trockenpulverinhalate. Alle in **Abbildung 11** aufgeführten mikrobiologischen Parameter sind Teil der Produktspezifikation. MEGGLE hat hinsichtlich der Endotoxinbelastung einen validierten Produktionsprozess.

Verpackung und Stabilität			
InhaLac®			
	Größe	Material	Retest
Gesiebt			
InhaLac® 70	25 kg	Karton mit PE-EVOH-PE Doppelinliner	24 Monate
InhaLac® 120			
InhaLac® 160			
InhaLac® 230		Karton mit Aluminium und PE-EVOH-PE Inliner	
InhaLac® 251			
Gemahlen			
InhaLac® 140	25 kg	Karton mit Aluminiuminliner	24 Monate
InhaLac® 150	20 kg	Karton mit Aluminiuminliner	
InhaLac® 400	15 kg	Karton mit Aluminiuminliner	
Mikronisiert			
InhaLac® 500	10 kg	Karton mit Aluminiuminliner	18 Monate

Abbildung 12: Verpackung und Haltbarkeit von MEGGLEs inhalativen Lactosequalitäten.

Verpackung und Stabilität

Das Verpackungsmaterial entspricht den Regularien (EC) Nr. 1935/2004 und 21 CFR 174, 175, 176, 177 und 178. Es wurden Stabilitätstests entsprechend der ICH-Richtlinien durchgeführt. Ein fortlaufendes Stabilitätsprogramm ist installiert. **Abbildung 12** gibt Auskunft über Verpackungsgröße, -material und Haltbarkeit.

Literatur

- [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.

Überreicht durch

**MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology**
Megglestraße 6-12
83512 Wasserburg
Deutschland

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