

INALADOR DE PÓ SECO →  
PENEIRADA/MOÍDA/MICRONIZADA  
LACTOSE

Folhetos técnicos  
InhaLac®



# Alfa-lactose monoidratada peneirada, moída e micronizada da MEGGLE para pó inalatório seco: InhaLac®

## Informações gerais

A entrega do ingrediente farmacêutico ativo (IFAs) através do pulmão está se tornando cada vez mais importante, uma vez que mais pacientes, do mundo todo, sofrem de doenças respiratórias crônicas [1].

Inaladores de pó seco (DPIs) são amplamente usados para a entrega de ativo aos pulmões. Isso é devido as suas vantagens, como facilidade de uso, tamanho pequeno, portabilidade, e falta de requerimento de coordenação respiração atuação [2]. Porque eles são livres de propelentes, são mais ecologicamente corretos. Também, por serem formulações formadas por partículas sólidas, são comparativamente estáveis [3]. Normalmente, essas formas farmacêuticas contêm um dispositivo, um ou mais IFAs e um excipiente que melhora as qualidades do pó na formulação. Características como tamanho de partícula são fatores fundamentais no desenho de DPIs.

Os tipos de alfa-lactose monoidratada inalatória cumprem, sem esforço, todos os critérios para proporcionar a qualidade, segurança e inovação desejada nas formulações de DPI. Além disso, lactose é o excipiente de escolha para entrega de ativo aos pulmões. Um processo de produção estabelecido e bem documentado nos levou para essa família de produtos altamente especializada, chamada InhaLac®. A fim de atender às expectativas dos formuladores, essa família de produtos tem uma ampla gama. Tipos peneirados, moídos e micronizados, com excelente características físico-químicas e de acordo com os requerimentos compendiais. Além disso, uma equipe altamente experiente de especialistas está esperando para auxiliá-los em questões de ajuste de processamento e processo.

## Descrição do produto

Nas formulações de DPI, o excipiente não age somente como um diluente, mas também contribui para as características de desenvolvimento do DPI. Um extenso conhecimento das propriedades físico-químicas é um pré-requisito para garantir a funcionalidade e segurança do DPI. Isso inclui um processo de produção estabelecido e bem investigado. Todos os tipos de InhaLac® são produzidos por cristalização e subsequente peneiramento ou moagem. O processo de produção otimizado e padronizado garante consistentemente a mais alta qualidade de produção.

## Informações regulatórias e de qualidade

A classe InhaLac® da MEGGLE cumpre com as monografias vigentes harmonizadas Ph. Eur., USP-NF e JP. A fim de atender os requerimentos especiais para entrega de ativo aos pulmões, limites adicionais e, em alguns casos até mais rigorosos, estão presentes nas especificações de todos os tipos de InhaLac®. Eles excedem até os requerimentos atuais da farmacopeia. O “drug master file” (DMF) do InhaLac® está disponível no FDA (Food and Drug Administration) para submissão, revisão e aprovação do processo de registro do medicamento. Especificações e documentos regulatórios podem ser baixados em [www.megggle-pharma.com](http://www.megggle-pharma.com)

Nossa instalação de produção dedicada farmacêutica, localizada em Wasserburg, Alemanha, é certificada de acordo com DIN ISO 9001:2015, e implementou GMP (BPF) de acordo com o conjunto IPEC-PQG (Guia de boas práticas de fabricação para excipientes farmacêuticos), e os guias de capítulos gerais da USP-NF <1078> GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (Boas práticas de fabricação de excipientes farmacêuticos a granel). MEGGLE é um fabricante e fornecedor de excipiente com certificação EXCiPACT™ desde 2014. Todos os produtos InhaLac® são fabricados em linhas de produção exclusivamente dedicadas à lactoses inalatórias. Adicionalmente, MEGGLE é um membro da IPEC (conselho internacional de excipientes farmacêuticos).

MEGGLE investe consideravelmente no abastecimento de matéria prima sustentável, padrões de produção e eficiência. Estamos ativamente engajados na proteção ambiental. A fim de garantir a qualidade dos nossos produtos, nosso compromisso e aderência aos padrões farmacêuticos estabelecidos permanecem nossa maior prioridade.

MEGGLE tem o know-how necessário para o registro de produtos especiais nos Estados Unidos da América.



international excipients  
certification

## Aplicação

InhaLac® é adequado para uso em entrega de ativo aos pulmões e nasal.

## BENEFÍCIOS

### InhaLac®

- Controle rígido das características de pó
- Maior controle microbiológico, incluindo análise de endotoxinas
- Espectros variados de tamanho de partícula
- Tipos customizados
- Especificação de produto customizado

## Distribuição do tamanho de partículas (PSD)

Estratégias específicas de formulação devem ser implantadas de acordo com o IFA (concentração, tamanho e forma da partícula, hidrofiliabilidade, lipofiliabilidade, ...), o dispositivo (princípio de desaglomeração, dose única ou múltipla, cápsula, blíster, recipiente, ...) e o sistema de enchimento de dosagem. Somente desta maneira é possível garantir uma chegada alta e reprodutível do IFA aos pulmões. Como diferentes formulações exigem excipientes com tamanhos distintos de partícula, a MEGGLE oferece uma gama variada de graus peneirados, moídos e micronizados InhaLac®.

### Graus de InhaLac® peneiradas.

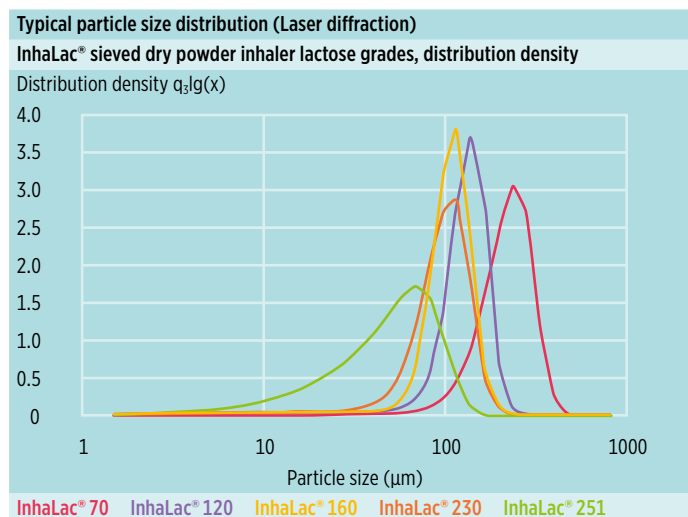
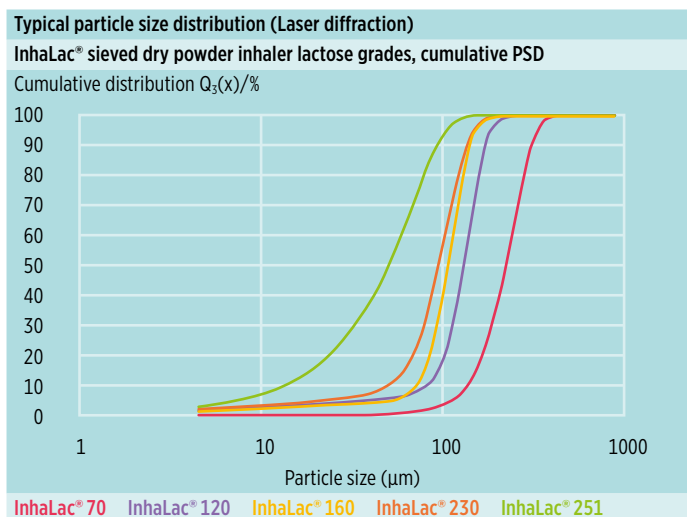
InhaLac® 70 é o produto peneirado mais grosso. Apresenta um típico tamanho de partícula médio de aproximadamente 215 µm, é virtualmente livre de partículas finas (< 15 µm), possui estreita distribuição de tamanho de partícula (Extensão: 0.8) e é mais adequada em dispositivos inalatórios fundamentados no princípio do ciclone. A InhaLac® 120 (tamanho de partícula médio de: ~130 µm), InhaLac® 160 (tamanho de partícula médio de: ~110 µm) e a InhaLac® 230 (tamanho de partícula médio de: ~100 µm), todos esses produtos possuem um tamanho de partícula com distribuição restrita (Extensão: ≤1.0) e um conteúdo de partículas finas entre 3-5%. InhaLac® 251, produto de lactose peneirada mais fino, tem um tamanho de partícula médio de aproximadamente 50 µm.

O produto é caracterizado por uma maior concentração de finos (partículas < 15 µm: >10%), e uma distribuição de tamanho de partícula mais ampla. InhaLac® 120, InhaLac® 160, InhaLac® 230 e InhaLac® 251 são usados normalmente para formulações de cápsulas ou blisters (figuras 1 e 2).

### Graus moídos/micronizados InhaLac®.

Além das classes peneiradas InhaLac, com InhaLac® 140 e InhaLac® 150 (figuras 4 e 5) a MEGGLE oferece também duas classes moídas que são carreadores ideais para formulações à base de cápsulas e blisters. Com as características típicas de fluxo e superfície da lactose moída, elas fornecem uma ferramenta adicional para ajustar e otimizar o desempenho do produto DPI. O InhaLac® 140 tem um tamanho médio de partícula de aproximadamente 50 µm. O InhaLac® 150 exibe uma distribuição estreita de tamanho de partícula com um  $x_{50}$  típico de cerca de 24 µm.

InhaLac® 400 é uma alfa-lactose monoidratada moída com tamanho típico de partícula médio de  $x_{50} = 8 \mu\text{m}$  (figuras 6 e 7). InhaLac® 500 é a alfa-lactose monoidratada micronizada com  $x_{90} \leq 10 \mu\text{m}$ . Portanto, o InhaLac® 500 é bem adequado para



**Figuras 1-2:** Tamanho de partícula típico acumulado e distribuição de densidade típica das lactoses inalatórias peneiradas da MEGGLE, InhaLac® 70, InhaLac® 120, InhaLac® 160, InhaLac® 230 e InhaLac® 251. Analisados por Sympatec®/Helos & Rodos analisador de tamanho de partícula.

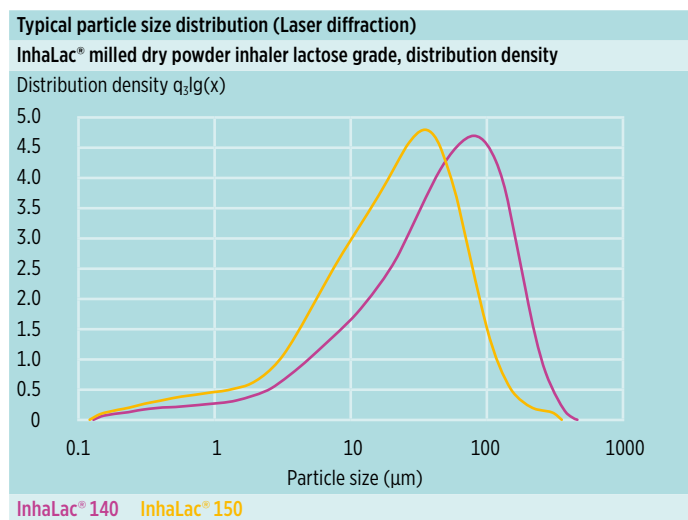
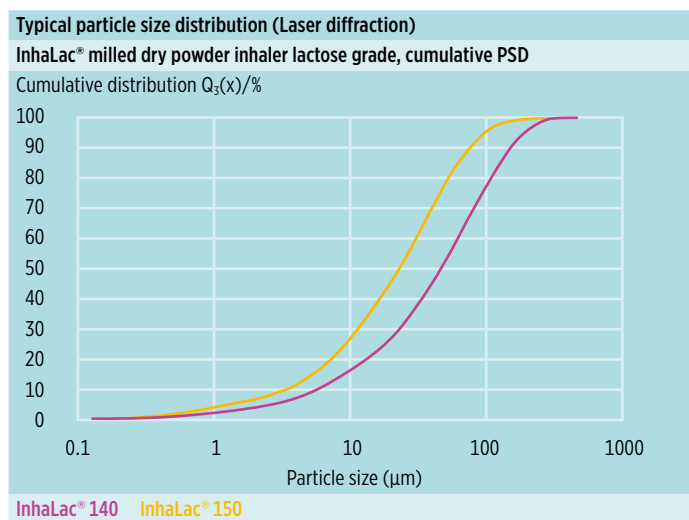
### Graus de InhaLac® peneiradas.

Tipo de lactose		InhaLac® 70	InhaLac® 120	InhaLac® 160	InhaLac® 230	InhaLac® 251
		especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico
Distribuição de tamanho de partícula	$x_{10}$	<b>110-160 µm/135 µm</b>	<b>70-105 µm/ 88 µm</b>	<b>55- 85 µm/ 73 µm</b>	<b>30- 60 µm/ 45 µm</b>	<b>7- 22 µm/13 µm</b>
	$x_{50}$	<b>180-250 µm/215 µm</b>	<b>110-155 µm/132 µm</b>	<b>90-120 µm/108 µm</b>	<b>70-110 µm/ 97 µm</b>	<b>40- 70 µm/49 µm</b>
Difração de laser	$x_{90}$	<b>270-340 µm/301 µm</b>	<b>160-215 µm/175 µm</b>	<b>125-165 µm/144 µm</b>	<b>110-150 µm/144 µm</b>	<b>80-120 µm/91 µm</b>
	Span $[(x_{90}-x_{10})/x_{50}]$	/ 0.8	/ 0.7	/ 0.7	/ 1.0	/ 1,6
	% de partículas finas < 15 µm	/ 0	/ 3	/ 3	/ 5	/11

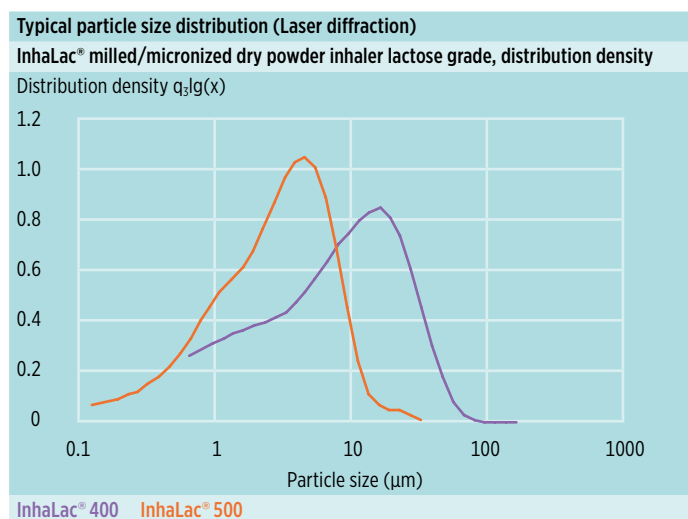
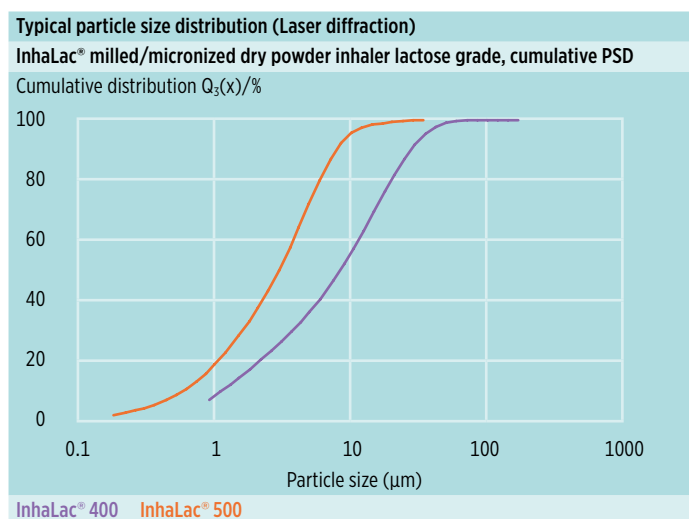
**Figura 3:** PSD específico para graus de lactose inalatória por difração a laser (em negrito). Valores típicos são mostrados apenas para referência.

formulações de soft pellet, conhecidas como alternativas promissoras para misturas interativas aplicadas convencionalmente para inalação de pó seco.

Detalhes adicionais sobre o tamanho de partícula especificado e valores típicos são mostrados nas **figuras 3 e 8**. Todos os dados foram determinados por difração a laser.



**Figuras 4-5:** PSD acumulativa típica e distribuição de densidade dos graus lactose inalatória moída e micronizada da MEGGLE, InhaLac® 140 e InhaLac® 150. Analisado pelo sistema de difração a laser Malvern Mastersizer 3000.



**Figuras 6-7:** PSD acumulativa típica e distribuição de densidade dos graus lactose inalatória moída e micronizada da MEGGLE, InhaLac® 400 e InhaLac® 500. Analisado pelo analisador de tamanho de partícula Sympatec®/Helos & Rodos.

Graus moídos/micronizados InhaLac®		InhaLac® 140	InhaLac® 150	InhaLac® 400	InhaLac® 500
Tipo de lactose		especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico
Distribuição de tamanho de partícula	$X_{10}$	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	máx. 5 µm/ 3.1 µm
Método: Difração a laser	$X_{90}$	120–190 µm/159 µm	65–95 µm/76 µm	15.0–35.0 µm/27.9 µm	máx. 10 µm/ 7.9 µm
	Span $[(X_{90}-X_{10})/X_{50}]$	/ 3.1	/ 3.0	/ 3.5	/ 2.4
	% de partículas finas < 15 µm	/22	/37	/73	/99

**Figura 8:** PSD específico dos graus de lactoses inalatória moída e micronizada por difração a laser (em negro). Valores típicos estão mostrados somente para referência.

## Consistência lote a lote

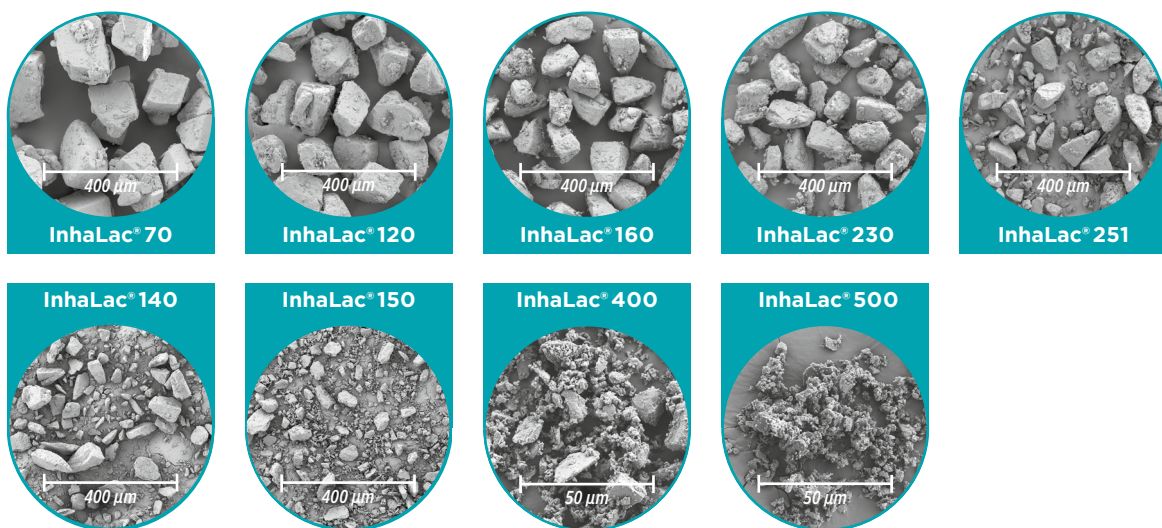
Consistência lote a lote para os produtos de lactose é devido à expertise técnica da MeggLe na fabricação de lactose.

## Suporte técnico e produtos sob medida

Com uma longa história na fabricação e distribuição de excipientes para a indústria farmacêutica, a MEGGLE tem muita experiência para compartilhar. O time P&D da MEGGLE trabalha em estreita colaboração com institutos de pesquisa e universidades de todo o mundo. Isso nos permite fornecer aos nossos clientes dados, suporte técnico e analítico adicionais. Aumentamos continuamente nossas capacidades e portfólio de produtos.

Para fornecer o melhor suporte e ser capaz de atender totalmente às suas necessidades específicas de lactose para inalação, a MEGGLE oferece o desenvolvimento de soluções e produtos sob medida, incluindo outros parâmetros físico-químicos individuais do produto, como distribuição de tamanho de partículas para graus peneirados e moídos. Um bom entendimento de seus requisitos é obrigatório para um projeto bem sucedido. Discussões abertas são o primeiro passo fundamental para um novo produto personalizado. Idealmente, isso é alcançado por uma colaboração muito estreita e comunicação aberta (requer CDA). Após as primeiras discussões com nossos especialistas em inalação, a MEGGLE começará a trabalhar no seu projeto. Como o desenvolvimento de um novo produto customizado é uma tarefa desafiadora, desenvolvemos um plano de processo bem estruturado. Como resultado, obtemos um processo de produção bem caracterizado e validado e, claro, um produto final validado, que atenderá totalmente às suas necessidades individuais.

### PENEIRADA MOÍDA/ MICRONIZADA



**Figura 9:** Imagens SEM dos graus de lactose inalatória MEGGLE, ZEISS Ultra55 FESEM (U= 5 kV. Au/Pd vaporizado).

## Micrografia Eletrônica de Varredura (SEM)

Tipos de lactose inalatória exibem diferentes morfologias. Graus peneirados consistem de cristais sozinhos ou aglomerados, parcialmente em estrutura de machado. Material mais grosso exibe uma maior quantidade de partículas aglomeradas. Em contraste com graus peneirados, os moídos e micronizados consistem de partículas de lactose que são mais finas, mais irregulares e mais pontiagudas devido ao processo de fabricação (**figura 9**).

## Características funcionais

### Valores típicos de pó

Figura 10 fornece informação adicional nas outras características funcionais dos tipos de lactose inalatória.

Valores típicos de pó					
InhaLac®					
	superfície BET (m <sup>2</sup> /g)	Densidade aparente (g/ml)	Densidade compactada (g/ml)	Índice Hausner	Índice de Carr (%)
<b>Peneirada</b>					
InhaLac® 70	0.131	0.60	0.71	1.18	15
InhaLac® 120	0.15 <sup>1</sup>	0.72	0.83	1.15	13
InhaLac® 160	0.12 <sup>1</sup>	0.70	0.84	1.19	16
InhaLac® 230	0.16 <sup>1</sup>	0.70	0.85	1.21	18
InhaLac® 251	0.33 <sup>1</sup>	0.64	0.88	1.38	27
<b>Moída</b>					
InhaLac® 140	0.38 <sup>1</sup>	0.60	0.92	1.53	35
InhaLac® 150	1.27 <sup>1</sup>	0.49	0.80	1.63	39
InhaLac® 400	1.74 <sup>2</sup>	0.33	0.53	1.61	38
<b>Micronizado</b>					
InhaLac® 500	5.30 <sup>2</sup>	0.24	0.37	1.54	35

Figura 10: Valores tecnológicos típicos de pó dos tipos de lactose inalatória MEGGLE (Quantachrome Autosorb-3, Krypton adsorção<sup>1</sup>/adsorção de nitrogênio<sup>2</sup>).

Microbiologia	
InhaLac®	
Parâmetros	Especificado
Contagem microbiana aeróbica total (TAMC)	máx. 10 cfu/g
Contagem de leveduras e mofos combinados total (TYMC)	máx. 10 cfu/g
Bactérias gram-negativas tolerantes à bile	ausência/10 g
<i>Escherichia coli</i>	ausência/10 g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ausência/10 g
<i>Staphylococcus aureus</i>	ausência/10 g
<i>Salmonella spp.</i>	ausência/10 g
<i>Burkholderia cepacia</i>	ausência/10 g
Endotoxinas bacterianas	< 5 EU/g

Figura 11: Parâmetros específicos microbiológicos dos tipos de lactose inalatória MEGGLE.

### Microbiologia

Todos os graus InhaLac® da MEGGLE tem limites mais estritos ou adicionais se comparados com as monografias vigentes da farmacopeia. Isso garante maior segurança no uso dos tipos de InhaLac® nas formulações de DPI. Todos os parâmetros microbiológicos listados na figura 11 são parte da especificação do produto. MEGGLE tem um processo de produção validado com respeito as endotoxinas bacterianas.

Embalagem e Estabilidade			
InhaLac®			
	Tamanho	Material	Reteste
<b>Peneirada</b>			
InhaLac® 70	25 kg	Caixa de papelão com interior duplo de PE-EVOH-PE	24 meses
InhaLac® 120			
InhaLac® 160		Caixa de papelão com alumínio laminado e película PE-EVOH-PE	
InhaLac® 230			
InhaLac® 251			
<b>Moída</b>			
InhaLac® 140	25 kg	Caixa de papelão com alumínio laminado e película PE-EVOH-PE	24 meses
InhaLac® 150	20 kg		
InhaLac® 400	15 kg		
<b>Micronizado</b>			
InhaLac® 500	6 kg	Caixa de papelão com alumínio laminado e película PE-EVOH-PE	18 meses

Figura 12: Embalagem e data de validade dos tipos de lactose inalatória da Meggle.

### Embalagem e Estabilidade

O material de embalagem está em conformidade com o Regulamento (CE) No. 1935/2004 e 21 CFR 174, 175, 176, 177 e 178. Testes de estabilidade foram realizados de acordo com as diretrizes da ICH e um programa de estabilidade em andamento está em vigor. A figura 12 fornece informações sobre tamanho, material e prazo de validade da embalagem.

## Literatura

- [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.

Submetido por