

INHALADORES DE POLVO SECO →
TAMIZADA/MOLIDA/MICRONIZADO
LACTOSA

Folleto tecnico
InhaLac®



MEGGLEs alfa-lactosa monohidratada tamizada, molida y micronizada para inhaladores de polvo seco: InhaLac®

Información general

La entrega de ingredientes farmacéuticos activos (API) a través del pulmón es cada vez más importante, ya que cada vez más pacientes en todo el mundo sufren de enfermedades respiratorias crónicas [1].

Los inhaladores de polvo seco (DPI) son ampliamente utilizados en la administración de fármacos pulmonares. Esto se debe a sus ventajas, como la facilidad de uso, el tamaño pequeño, la portabilidad y la falta de requisitos de coordinación de activación de la respiración [2]. Porque son libres de propelentes, son ecológicamente correctos. Además, como formulaciones de partículas sólidas, son relativamente estables [3].

Generalmente, esta forma de dosificación contiene un dispositivo, uno o más API y un excipiente que mejora las cualidades del polvo en la formulación. Características tales como el tamaño de partícula son factores fundamentales en el diseño de DPI.

Los grados de alfa-lactosa monohidrato para inhalación cumplen con todos los criterios para lograr la calidad, seguridad e innovación deseadas de las formulaciones de DPI. La lactosa tiene una larga tradición de aplicación de inhalación y se ha comprobado que es segura. Por lo tanto, la lactosa es el excipiente de elección en la administración de fármacos pulmonares. Un proceso de producción establecido y bien documentado ha llevado a esta familia de productos altamente especializada, llamada InhaLac®. Para cumplir con las expectativas de los formuladores, hay una amplia gama de productos. Los tipos tamizados, molidos o micronizados tienen excelentes características fisicoquímicas y cumplen con los requisitos del compendio. Además, un equipo altamente experimentado de especialistas está esperando para ayudarle en cuestiones de procesamiento y ajuste de procesos.

Descripción del producto

En las formulaciones de DPI, el excipiente no solo actúa como diluyente sino también contribuye para el desempeño de las características del DPI. Un conocimiento extenso de las propiedades fisicoquímicas es un requisito previo para garantizar la funcionalidad y seguridad del DPI. Esto incluye un proceso de producción establecido y bien investigado. Todos los grados de InhaLac® se producen por cristalización y posterior tamización o molienda. El proceso de producción optimizado y estandarizado garantiza consistentemente la más alta calidad de producción.

Información reglamentaria y de calidad

Los grados InhaLac® de MEGGLE cumplen con las actuales monografías USP-NF, Ph. Eur. y JP armonizadas. Para cumplir con los requisitos especiales para la administración de medicamentos pulmonares, se aplican límites de especificación adicionales y, en algunos casos, además más estrictos para todos los grados de InhaLac®. Estos exceden incluso los actualmente requeridos por las farmacopeas. El “drug master file” (DMF) de InhaLac® está disponible en la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) para presentación, revisión y aprobación del proceso de registro de medicamentos. Las especificaciones y documentos reglamentarios se pueden descargar en www.meggle-pharma.com.

Nuestra unidad dedicada a la producción farmacéutica en Wasserburg, Alemania, está certificada según DIN ISO 9001:2015 y ha implementado GMP de acuerdo con IPEC-PQG (Guía de buenas prácticas de fabricación para excipientes farmacéuticos) y el Capítulo general de USP-NF <1078> BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA EXCIPIENTES FARMACÉUTICOS A GRANEL (GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS). MEGGLE ha sido un fabricante y proveedor de excipientes con certificación EXCIPACT™ desde 2014.

MEGGLE invierte considerablemente en la sostenibilidad del suministro de materias primas, estándares de producción y eficiencia. Estamos comprometidos activamente en la protección del medio ambiente. Para garantizar la calidad de nuestros productos, nuestro compromiso y adhesión a los estándares farmacéuticos establecidos siguen siendo nuestra mayor prioridad.

MEGGLE tiene los conocimientos técnicos necesarios para el registro de productos especializados en los Estados Unidos.



Aplicación

InhaLac® es adecuado para uso en la administración de fármacos pulmonares y nasales.

BENEFICIOS

InhaLac®

- Características de polvo sumamente controladas
- Máxima calidad en contenido microbiano (incluyendo endotoxinas)
- Un amplio espectro de tamaños de partículas
- Grados personalizados
- Especificaciones de producto personalizadas

Distribución del tamaño de partícula (PSD)

Dependiendo del API (concentración, tamaño y forma de las partículas, hidrofiliicidad, lipofiliicidad, etc.), del dispositivo (por principio de desaglomeración, de dosis simple o múltiple, de cápsula, de blister, de contenedor, etc.) y del sistema de dosificación, se deben aplicar diferentes estrategias de formulación para garantizar una administración preferentemente alta y repetible del API en los pulmones. Como existen diferentes formulaciones que requieren distintos tamaños de partículas del excipiente, MEGGLE ofrece una serie de distintos grados tamizados, molidos y micronizados de InhaLac®.

Grados InhaLac® tamizados

InhaLac® 70, la lactosa tamizada más gruesa, tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 215 µm, prácticamente no tiene partículas finas (partículas < 15 µm), presenta una distribución del tamaño de las partículas estrecha (Amplitud: 0.8) y puede ser adecuado en dispositivos de inhalación basados en ciclones. InhaLac® 120 (tamaño medio de partícula: ~130 µm), InhaLac® 160 (tamaño medio de partícula: ~110 µm) e InhaLac® 230 (tamaño medio de partícula: ~100 µm), los tres productos tienen una distribución del tamaño de partículas estrecha (Amplitud: ≤ 1.0) y un contenido de finos de entre 3-5%. InhaLac® 251, la lactosa tamizada más fina, tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 50 µm.

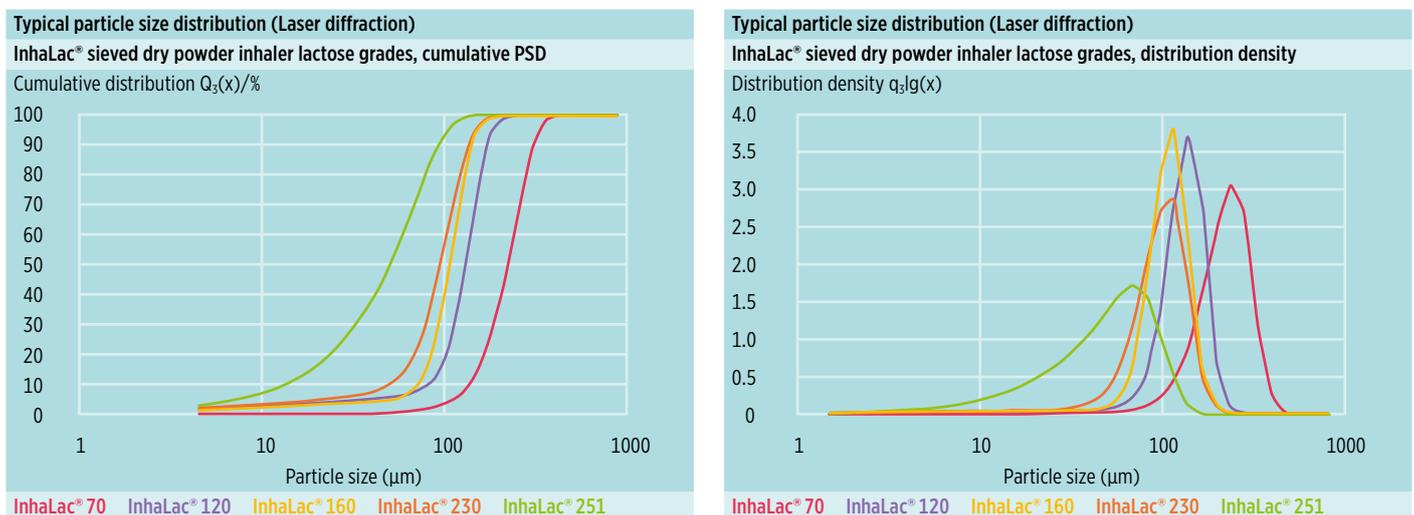
El producto se caracteriza por un mayor contenido de finos (partículas < 15 µm: > 10%) y una distribución de tamaño de partícula más amplia. InhaLac® 120, InhaLac® 160, InhaLac® 230 e InhaLac® 251 se utilizan principalmente en formulaciones para cápsulas o blisters (figuras 1 y 2).

Grados InhaLac® molidos/micronizados

Además de los grados InhaLac tamizados, con InhaLac® 140 e InhaLac® 150 (figuras 4 y 5), MEGGLE ofrece también dos grados molidos que son portadores (carriers) ideales para formulaciones a base de cápsulas y blisters. Con la característica típica de flujo y superficie de la lactosa molida, estos productos proporcionan una herramienta adicional para ajustar y optimizar el desempeño del producto DPI. InhaLac® 140 tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 50 µm. InhaLac® 150 exhibe una distribución estrecha del tamaño de partícula con un x_{50} típico de alrededor de 24 µm.

InhaLac® 400 es una alfa-lactosa monohidrato finamente molida con un tamaño de partícula promedio típico de $x_{50} = 8$ µm (figuras 6 y 7). InhaLac® 500 es una alfa-lactosa monohidrato micronizada con un $x_{90} \leq 10$ µm.

Por lo tanto, InhaLac® 500 es muy adecuado para formulaciones de gránulos suaves (soft pellet) que se conocen como una alter-



Figuras 1-2: Tamaño acumulativo de partícula típico y distribución de densidad de los grados tamizados de lactosa para inhalación de MEGGLE InhaLac® 70, InhaLac® 120, InhaLac® 160, InhaLac® 230 e InhaLac® 251. Se utilizó para medición el siguiente sistema de difracción de luz láser: Sympatec®/Helos & Rodos.

Grados InhaLac® tamizados						
	Tipo de lactosa	InhaLac® 70	InhaLac® 120	InhaLac® 160	InhaLac® 230	InhaLac® 251
		especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico
Distribución de tamaño de partículas	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
Método: Difracción láser	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
	% finos < 15 µm	/ 0	/ 3	/ 3	/ 5	/11

Figura 3: PSD especificado para grados de lactosa MEGGLE por difracción láser (en negrita). Los valores típicos se muestran únicamente como referencia.

nativa prometedora para mezclas interactivas aplicadas convencionalmente para inhalación de polvo seco. Detalles adicionales sobre el tamaño de partícula especificado y los valores típicos se

muestran en las **figuras 3 y 8**. Todos los datos se determinaron por difracción de luz láser.

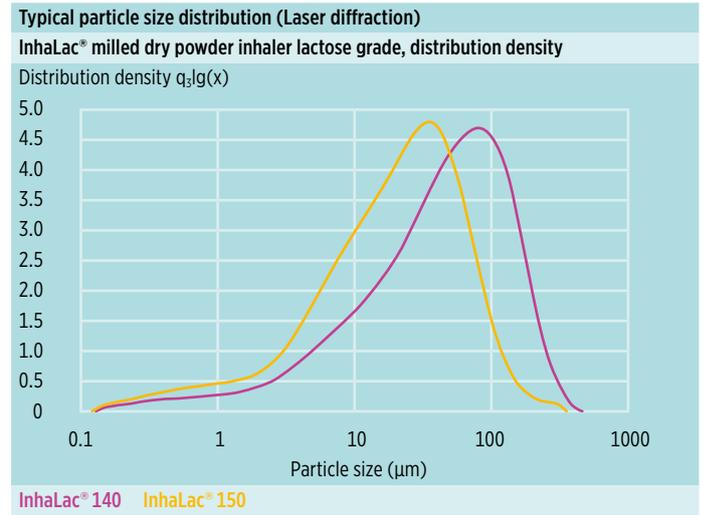
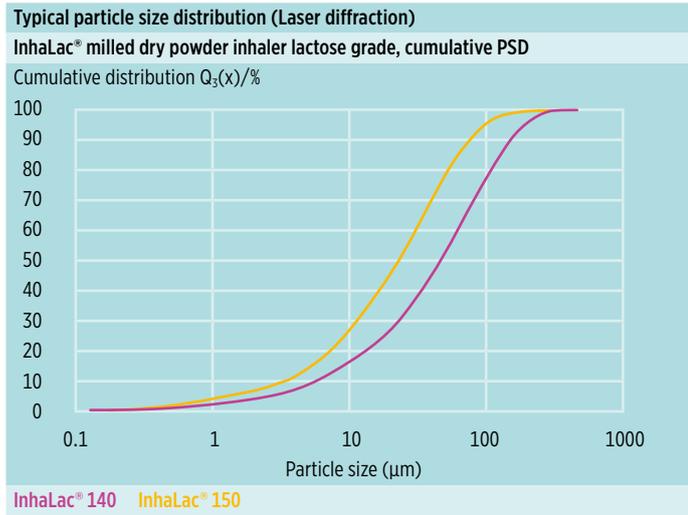


Figura 4-5: PSD acumulativa típica y densidad de distribución de los grados molidos de lactosa inhalatoria de MEGGLE InhaLac® 140 y InhaLac® 150. Analizados por sistema de difracción láser Malvern Mastersizer 3000.

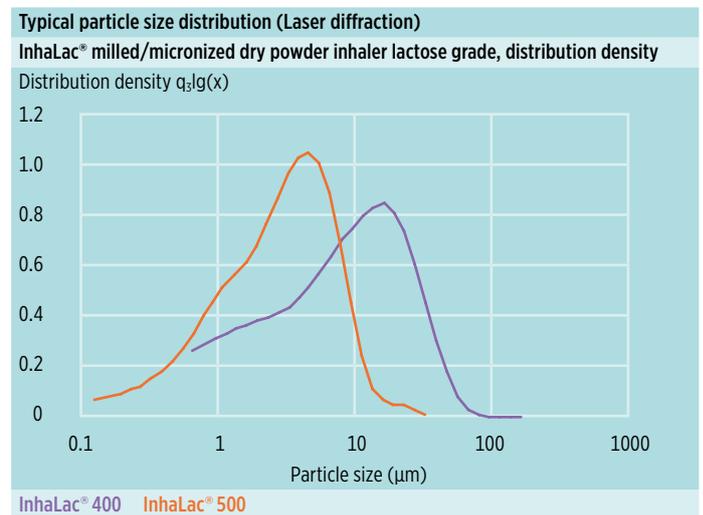
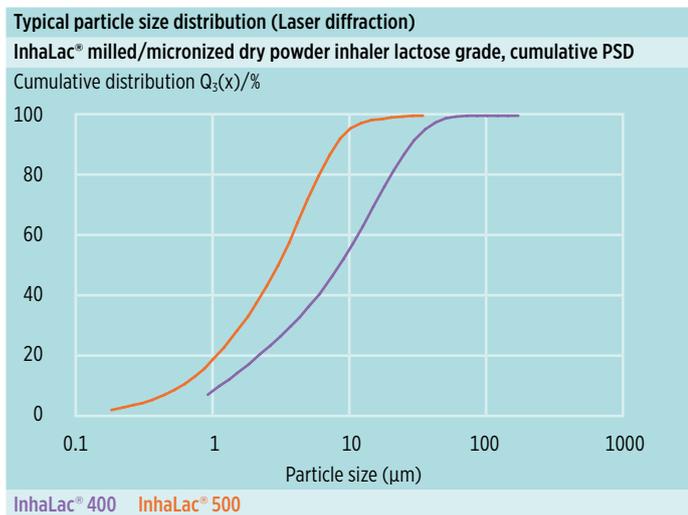


Figura 6-7: PSD acumulativa típica y densidad de distribución de los grados molidos y micronizados de lactosa inhalatoria de MEGGLE, InhaLac® 400 y InhaLac® 500. Analizados por sistema Sympatec®/Helos & Rodos de análisis de tamaño de partícula.

Grados InhaLac® molidos/micronizados					
Tipo de lactosa		InhaLac® 140	InhaLac® 150	InhaLac® 400	InhaLac® 500
		especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico
Distribución de tamaño de partículas	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
Método: Difracción láser.	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
	% finos < 15 µm	/22	/37	/73	/99

Figura 8: PSD especificado para los grados de lactosa inhalatoria molida y micronizada de MEGGLE por difracción láser (en negrita). Los valores típicos se muestran sólo para referencia.

Consistencia lote a lote

La consistencia de lote a lote para todos los productos de lactosa se debe a la experiencia técnica de MEGGLE en la fabricación de la lactosa. Nuestros rigurosos criterios para liberación y constante control de proceso garantizan la consistencia y la calidad de nuestros productos.

Soporte técnico y productos a medida.

Con una larga historia en la fabricación y distribución de excipientes para la industria farmacéutica, MEGGLE tiene mucha experiencia para compartir. La I&D de MEGGLE trabaja en estrecha colaboración con institutos de investigación y universidades de todo el mundo. Esto nos permite proporcionar a nuestros clientes datos y soporte técnico y analítico adicionales. Aumentamos continuamente nuestras capacidades y cartera de productos.

Para que se proporcione el mejor soporte y para que se satisfaga plenamente sus necesidades específicas de lactosa por inhalación, MEGGLE ofrece el desarrollo de soluciones de productos incluyendo parámetros fisicoquímicos individuales adicionales, como la distribución del tamaño de partícula para grados tamizados y molidos. Una buena comprensión de sus requisitos es obligatoria para un proyecto exitoso. Las discusiones abiertas son el primer paso fundamental hacia un nuevo producto personalizado. Esto es idealmente respaldado por una colaboración muy estrecha y una comunicación abierta (se requiere CDA). Después de las primeras conversaciones con nuestros expertos en inhalación, MEGGLE comenzará a trabajar en su proyecto. Como el desarrollo de un nuevo producto personalizado es una tarea difícil, desarrollamos un plan de proceso bien estructurado. Como resultado, obtenemos un proceso de producción validado y bien caracterizado y, por supuesto, el producto validado final, que cumplirá plenamente con sus necesidades individuales.

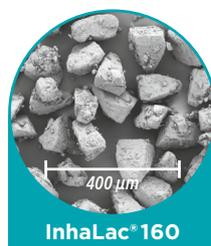
TAMIZADA



InhaLac® 70



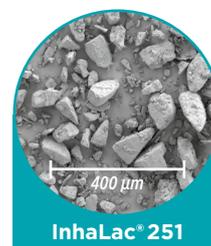
InhaLac® 120



InhaLac® 160

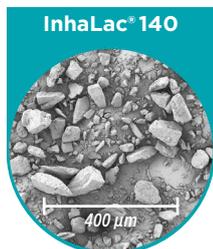


InhaLac® 230

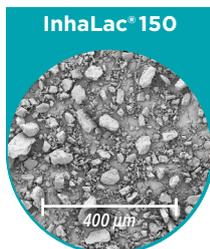


InhaLac® 251

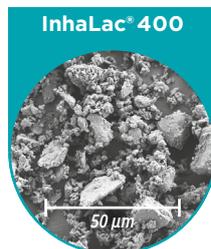
MOLIDA/ MICRO- NIZADO



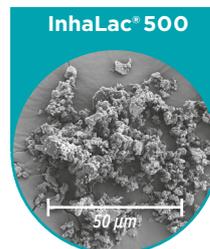
InhaLac® 140



InhaLac® 150



InhaLac® 400



InhaLac® 500

Figura 9: Imágenes SEM de los grados de lactosa inhalatorios de MEGGLE, ZEISS Ultra55 FESEM (U=5 kV. Au/Pd vaporizado).

Micrografía electrónica de barrido (SEM)

Los grados inhalatorios de lactosa presentan una morfología diferente. Los grados tamizados consisten en cristales simples o aglomerados, en parte de estructuras en forma de hacha (tomahawk). El material más grueso presenta una mayor proporción de partículas aglomeradas. En contraste con los tipos tamizados, los molidos y micronizados consisten en partículas de lactosa que son más finas, más irregulares y afiladas debido al proceso de fabricación (**figura 9**).

Características funcionales relacionadas

Valores tecnológicos típicos de polvo

Figura 10 proporciona información adicional sobre las otras características funcionales de los grados de lactosa por inhalación.

Valores tecnológicos típicos de polvo					
InhaLac®					
	Superficie BET (m ² /g)	Densidad aparente (g/ml)	Densidad compactada (g/ml)	Razón Hausner	Índice de Carr (%)
Tamizada					
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
Molida					
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
Micronizada					
InhaLac® 500	5.30 ²	0.24	0.37	1.54	35

Figura 10: Valores tecnológicos típicos de los grados de lactosa inhalatoria de MEGGLE (Quantachrome Autosorb-3, adsorción de criptón/Adsorción de nitrógeno²).

Microbiología	
InhaLac®	
Parámetros	Especificado
Recuento total de microorganismos aerobios (TAMC)	NMT 10 cfu/g
Recuento total combinado de hongos y mohos (TYMC)	NMT 10 cfu/g
Bacterias Gram negativas tolerantes a la bilis	ausencia/10 g
<i>Escherichia coli</i>	ausencia/10 g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ausencia/10 g
<i>Staphylococcus aureus</i>	ausencia/10 g
<i>Salmonella spp.</i>	ausencia/10 g
<i>Burkholderia cepacia</i>	ausencia/10 g
Endotoxinas bacterianas	< 5 EU/g

Figura 11: Especificaciones microbiológicas de los grados de lactosa inhalatoria MEGGLE

Microbiología

Todos los grados InhaLac® tienen límites microbianos más rigurosos o adicionales en comparación con las monografías actuales de la Farmacopea. Esto garantiza la más alta seguridad en el uso de los grados InhaLac® en formulaciones de DPI. Todos los parámetros microbiológicos listados en la figura 11 forman parte de la especificación del producto. MEGGLE tiene un proceso de producción validado en relación con las endotoxinas bacterianas.

Embalaje y estabilidad			
InhaLac®			
	Tamaño	Material	Reprueba
Tamizada			
InhaLac® 70	25 kg	Caja de cartón con un revestimiento interior doble de PE-EVOH-PE	24 meses
InhaLac® 120			
InhaLac® 160		Caja de cartón con un revestimiento interior laminado de aluminio y PE-EVOH-PE	
InhaLac® 230			
InhaLac® 251			
Molida			
InhaLac® 140	25 kg	Caja de cartón con un revestimiento interior laminado de aluminio y PE-EVOH-PE	24 meses
InhaLac® 150	20 kg		
InhaLac® 400	15 kg	Caja de cartón con un revestimiento interior laminado de aluminio	
Micronizada			
InhaLac® 500	6 kg	Caja de cartón con un revestimiento interior laminado de aluminio y PE-EVOH-PE	18 meses

Figura 12: Embalaje y vida útil de los grados de lactosa inhalatoria de MEGGLE.

Embalaje y estabilidad

El material de embalaje cumple con el Reglamento (CE) N° 1935/2004 CFR 174, 175, 176, 177 y 178. Se han realizado las pruebas de estabilidad de acuerdo con las directrices de ICH y un programa de estabilidad está en vigor. La figura 12 proporciona información sobre el tamaño, el material y la fecha de validez.

Bibliografía

- [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.

Enviado por