

## **Farmaceutsko-tehnološke karakteristike savremenih inhalacionih lekova u terapiji plućnih bolesti**

**Dragana Vasiljević\*, Marija Primorac**

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

\*Autor za korespondenciju: vasilj@pharmacy.bg.ac.rs

---

### **Kratak sadržaj**

Inhalaciona terapija ima niz prednosti u poređenju sa drugim putevima primene: brzo delovanje leka, potrebne su manje doze, zbog čega je i manja mogućnost ispoljavanja neželjenih sistemskih efekata. Iz navedenih razloga se upravo ova terapija najviše koristi za lečenje astme i HOBP. Za isporuku leka inhalacionim putem neophodni su, osim formulacije, i uređaji koji će proizvesti aerosol, koji ima pogodne osobine za depoziciju u nižim delovima respiratornog trakta.

Tri glavne kategorije uređaja za primenu inhalacionih preparata su: inhalatori pod pritiskom sa dozatorom (MDI), inhalatori za suvi prašak (DPI) i nebulizatori.

MDI su najčešće korišćeni uređaji. Međutim, mnogi pacijenti ih nepravilno koriste. Spejseri i komore za zadržavanje doze mogu da povećaju efikasnost lekova primenjenih upotrebom MDI. DPI su jednodozni ili višedozni uređaji, malih dimenzija i jednostavni za upotrebu. Nebulizatori prevode tečne formulacije leka u aerosole čija je veličine kapi pogodna za inhalaciju.

Poslednjih godina su tehničkim inovacijama poboljšane osobine svih kategorija uređaja, čime se postiže veća efikasnost inhalacionih lekova.

Brojni izveštaji navode da svi uređaji mogu da budu efikasni, ako se koriste na odgovarajući način. Međutim, mnogi pacijenti ih pogrešno koriste, pa je uloga farmaceuta u edukaciji pacijenata veoma značajna.

**Ključne reči:** inhalatori pod pritiskom sa dozatorom (MDI),  
inhalatori za suve praškove (DPI), nebulizatori, aerosol, plućne bolesti

---

## Uvod

Danas se inhalaciona primena lekova koristi u terapiji različitih, ali najviše plućnih bolesti. Prednost ovog načina primene lekova u lečenju plućnih bolesti je da lekovi u obliku aerosola (disperzije čvrstih čestica ili kapi tečnosti u gasu ili udahnutom vazduhu) dolaze direktno do ciljnih ćelija pluća, čime se izbegava metabolizam prvog prolaza i obezbeđuju veće doze primenjenog leka na mestu delovanja. Na ovaj način se postiže brzo delovanje leka, a rizik od neželjenih efekata je sveden na minimum (1-5).

Astma i hronične opstruktivne bolesti pluća (*skr.* HOBP), kao što su bronhitis i emfizem su bolesti u porastu, kod kojih je glavni put primene leka lokalno na mestu delovanja, u plućima. Astma je hronična bolest, sa prevalencom od više od 5% u odraslih i 15% do 20% u dece i u porastu je u mnogim zemljama sveta. Prevalenca HOBP je takođe u porastu, a stopa mortaliteta je deset puta viša nego za astmu. Primenom inhalacionih lekova mogu se lečiti i druge bolesti, kao što su cistična fibroza i kancer pluća (1).

Danas se za lečenje astme i HOBP najviše koriste bronhodilatatori (najčešće agonisti beta 2-receptora) i antiinflamatorni lekovi (kortikosteroidi i natrijum kromoglikat). Kombinovani lekovi, koji sadrže dve aktivne supstance sve više dobijaju na značaju (1, 3).

Depozicija leka u plućima zavisi od različitih faktora, kao što su: veličina čestica leka i njihova raspodela, karakteristike uređaja koji treba da prevedu lek u oblik aerosola, shema disanja (brzina protoka i zapremina udahnutog vazduha, vreme zadržavanja udahnutog vazduha), opstrukcija vazdušnih puteva, vrsta i stanje bolesti pluća (5).

Za optimalno delovanje aktivnih supstanci koje se primenjuju u obliku inhalacija izuzetno je značajna odgovarajuća veličina čestica, koja treba da bude u rasponu od 0,5 do 5  $\mu\text{m}$ , da bi one dospele do alveola. Manje čestice se izdahnu, a veće se zadržavaju u grlu i najčešće progutaju. Nekada se i čestice odgovarajuće veličine progutaju, što utiče na farmakokinetiku i otežava stvaranje precizne slike o apsorpciji preko pluća (1-5).

Zahvaljujući razvoju savremenih uređaja za primenu inhalacionih lekova, frakcija deponovanog leka u plućima može da bude i 40-50% nominalne doze, za razliku od ranijih uređaja, čijom primenom je ova količina iznosila svega 10-15% (6).

## Osnovne karakteristike inhalacionih preparata i uređaja za njihovu primenu

Prema definiciji Ph. Eur 7, preparati za inhalaciju su tečni ili čvrsti preparati namenjeni za primenu u plućima u obliku pare ili aerosola, sa ciljem postizanja lokalnog ili sistemskog efekta. Sadrže jednu ili više lekovitih supstanci koje su rastvorene ili dispergovane u odgovarajućem vehikulumu. Definicija inhalacionih preparata prema Ph. Jug V se neznatno razlikuje od navedene.

Prema farmakopejskim podelama, preparati za inhalaciju mogu biti:

- tečni preparati za inhalaciju (za primenu u obliku pare; za raspršivanje (nebulizaciju); preparati pod pritiskom sa dozatorom) i
- praškovi za inhalaciju.

Međutim, u kliničkoj praksi, kao i u stručnoj literaturi mnogo češće se koristi podela inhalacionih preparata prema tipu uređaja koji se koriste za prevođenje leka u oblik aerosola. Tri osnovne kategorije ovih uređaja su (1-5):

1. Inhalatori pod pritiskom sa dozatorom (*eng.* Pressurised Metered Dose Inhalers, pMDI, MDI), koji se koriste sa dodatnim uređajima ili bez njih (spejseri i komore za zadržavanje doze)
2. Nebulizatori
3. Inhalatori za suvi prašak (*eng.* Dry Powder Inhalers, DPI).

Dobar uređaj za primenu inhalacionog preparata treba da proizvede aerosol sa česticama odgovarajuće veličine, da obezbedi reproduktivno doziranje leka, fizičku, hemijsku i mikrobiološku stabilnost farmaceutskog oblika, da bude jednostavan i pogodan za rukovanje, da ima prihvatljivu cenu. Brojnim studijama je potvrđeno da svi navedeni uređaji mogu da budu podjednako efikasni, pod uslovom da se koriste na odgovarajući način (2). Potencijalne prednosti i nedostaci navedenih uređaja prikazani su u Tabeli I.

**Tabela I** Potencijalne prednosti i nedostaci različitih uređaja za primenu inhalacionih lekova u terapiji astme (3)

**Table I** Potential advantages and disadvantages of different type asthma aerosol devices (3)

Vrsta uređaja	Populacija	Prednosti	Nedostaci
Inhalatori pod pritiskom sa dozatorom (MDI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uzrast <math>\geq</math> 5 godina (&lt; 5 godina uz dodatak spejsera ili komore za zadržavanje doze)</li> <li>Sporo udisanje i koordinacija aktivacija/udisanje može da bude problem, naročito kod male dece i starijih pacijenata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Male dimenzije</li> <li>Može brzo da se upotrebi</li> <li>Često su najjeftiniji uređaji</li> <li>Ne zahteva se priprema leka</li> <li>Ne dolazi do kontaminacije sadržaja</li> <li>Neki od novijih preparata (rastvori sa HFA propelentima) dovode do veoma visoke depozicije leka u plućima (<math>\geq</math> 50%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zahteva se koordinacija aktivacije/udisanja</li> <li>Visoka faringealna depozicija</li> <li>Ograničen maksimalan sadržaj pojedinačne doze</li> <li>Teško je odrediti preostalu količinu leka (broj doza) /kada ne postoji brojač doza</li> </ul>
Inhalatori pod dozatorom, koji se aktiviraju udahom (baMDI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uzrast <math>\geq</math> 5 godina</li> <li>Posebno mogu da budu pogodni za pacijente koji nisu u stanju da koordinišu udisanje sa aktivacijom uređaja ili za starije pacijente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indikovani za pacijente koji nisu u stanju da koordinišu aktivaciju/udisanje</li> <li>Mogu da budu naročito pogodni za starije pacijente</li> <li>Manje su varijacije u oslobođenoj dozi leka zbog reproduktivne aktivacije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacijent može pogrešno da prekine inhalaciju kada je uređaj aktiviran</li> <li>Ne mogu se koristiti u kombinaciji sa dostupnim spejserima/komorama za zadržavanje doze</li> </ul>
Inhalatori za suvi prašak (DPI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uzrast <math>\geq</math> 4 godina</li> <li>Mnoga deca uzrasta &lt; 4 godine ne mogu da postignu dovoljan inspirijumski protok vazduha</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktiviraju se udisanjem</li> <li>Smanjena potreba za koordinacijom aktivacija/udisanje u poređenju sa pMDI</li> <li>Ne sadrže propelent</li> <li>Male dimenzije</li> <li>Mogu brzo da se upotrebe</li> <li>Nije potrebna priprema leka</li> <li>Novije generacije uređaja sadrže brojač doza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neki uređaji su jednodozni</li> <li>Gubitak doze leka, ako pacijent izdiše kroz uređaj</li> <li>Mogu da daju visoku faringealnu depoziciju leka</li> <li>Ograničen maksimalan sadržaj pojedinačne doze</li> </ul>
Spejseri/komore za zadržavanje doze	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uzrast <math>\geq</math> 4 godina (&lt; 4 godine komora za zadržavanje doze sa maskom za lice)</li> <li>Indikovani su za pacijente koji imaju poteškoće da pravilno koriste MDI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Smanjena potreba za koordinacijom aktivacija/udisanje</li> <li>Smanjena faringealna depozicija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Za neke pacijente povećana kompleksnost inhalacije</li> <li>Povećana cena i smanjena prenosivost u poređenju na sam MDI</li> <li>Statičko naelektrisanje na unutrašnjem zidu može da privuče čestice aerosola čime se smanjuje isporuka leka u pluća</li> </ul>
Nebulizatori (raspršivači)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacijenti, bez obzira na starosno doba, koji ne mogu da koriste MDI sa komorom za zadržavanje doze i maskom za lice</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nije potrebna koordinacija pacijenta</li> <li>Mogu se koristiti za primenu većeg broja lekova istovremeno</li> <li>Moguća je modifikacija doze</li> <li>Mogu se koristiti kod svih starosnih grupa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nisu prenosivi (džet-nebulizatori)</li> <li>Dugo vreme trajanja terapije</li> <li>Potrebno je čišćenje uređaja, moguća je kontaminacija</li> <li>Suspencije se ne raspršuju dobro (ultrazvučni nebulizatori)</li> <li>Varijacije u efikasnosti terapije upotrebom različitih nebulizatora</li> <li>Manje efikasni u poređenju sa ostalim uređajima (gubici)</li> <li>Skupi (ultrazvučni nebulizatori)</li> <li>Efikasniji su ako je pokretanje uređaja u koordinaciji sa udisanjem</li> <li>Maska mora dobro da naleže na lice</li> </ul>

Značajno povećanje efikasnosti inhalacionih lekova za lečenje plućnih bolesti postignuto je u poslednjoj deceniji, zahvaljujući tehnološkom usavršavanju uređaja za primenu. Savremeni uređaji omogućavaju proizvodnju aerosola boljih osobina, u smislu dobijanja veoma finih čestica za ciljno delovanje leka u dubljim delovima pluća, pojednostavljen je način upotrebe i smanjen napor pacijenata pri inhalaciji (2, 5).

### **Preparati za inhalaciju pod pritiskom sa dozatorom**

Prema navodima farmakopeja (Ph. Eur. 7 i Ph. Jug. V), preparati za inhalaciju, pod pritiskom i sa dozatorom, su rastvori, suspenzije ili emulzije, koji se pakuju u kontejnere pod pritiskom, koji su snabdeveni odgovarajućim ventilom za doziranje. Pritisak u kontejnerima se postiže korišćenjem pogodnog potisnog gasa (propelenta) ili pogodne smeše potisnih gasova u tečnom stanju, koji takođe mogu imati i funkciju rastvarača. Mogu se dodati i odgovarajući korastvarači, solubilizatori i stabilizatori.

Preparati za inhalaciju pod pritiskom sa dozatorom su prisutni na tržištu više od 50 godina i predstavljaju najčešće korišćene inhalacione preparate širom sveta za lečenje astme i HOBP (1-3). Često se nazivaju i sprejovi (aerosoli) za inhalaciju. Osim formulacije leka, sastavni deo ovih preparata je i inhalator sa dozatorom (MDI). Uređaj je značajan koliko i sama formulacija, ako ne i više (1).

MDI su višedozni uređaji, pogodni za primenu, omogućavaju brzo delovanje leka, a relativno su jeftini. U njima se koriste propelenti pod pritiskom da prevedu odmerenu količinu leka u aerosol, aktivacijom raspršivača. Svi MDI su slični po izgledu i rukovanju, a obavezne komponente ovih uređaja su kontejner (posuda), ventil za doziranje (dozator), raspršivač (aktivator), kao i propelent pod pritiskom (1, 2, 5). Shodno preporukama Američke uprave za hranu i lekove (FDA) iz 2003. godine (7), savremeni MDI treba obavezno da sadrže i brojač doza, čime se sprečava prevremeno odbacivanje uređaja, kao i njegovo korišćenje nakon preporučenog broja doza.

U MDI, lek je rastvoren ili suspendovan u propelentu koji je pod pritiskom. S obzirom da je uređaj hermetički zatvoren, lek je zaštićen od vlage, oksidacije i mikrobiološke kontaminacije. Kao glavni nedostatak ovih uređaja navodi se neophodnost koordinacije aktivacije raspršivača i udisaja. Takođe, zbog visoke orofaringealne depozicije kortikosteroida mogu da se jave neželjeni (lokalni i sistemski) sporedni efekti. Lokalna neželjena dejstva podrazumevaju promuklost i kandidijazu, zbog čega se pacijenti savetuju da isperu usta i grlo neposredno nakon primene MDI sa kortikosteroidima (8). Ostale prednosti i nedostaci inhalatora pod pritiskom prikazane su u Tabeli I.

Tečni propelent u MDI služi kao izvor energije za potiskivanje leka kroz aktivator, u obliku brzo evaporirajućih kapi i kao rastvarač ili disperzni medijum za aktivne i pomoćne supstance. Prvobitno formulisani preparati za inhalaciju pod pritiskom su kao propelente sadržavali hlorofluorouglijovodonike (*eng.* chlorofluorocarbons, CFC). U skladu sa zahtevima Montrealskog protokola iz 1987. godine, CFC se povlače iz upotrebe i zamenjuju bezbednijim propelentima, kao što su hidrofluoroalkani (*eng.* hydrofluoroalkanes, HFA), koji nemaju uticaj na oštećenje ozonskog omotača. MDIs sa hidrofluoroalkanima su uvedeni na tržište nakon obimnog ispitivanja bezbednosti ovih propelenata i zamena je danas potpuno sprovedena u svim razvijenim zemljama (1-3, 5). HFA su netoksčni, nezapaljivi, hemijski stabilni, nisu kancerogeni ni mutageni. Ne oštećuju ozonski omotač i imaju minimalan uticaj na globalno zagrevanje. Smatraju se bezbednim za primenu kod pacijenata sa astmom (5, 9). Najviše korišćeni hidrofluoroalkani, kao potisni gasovi, su HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetan) i HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan). Prema dostupnim podacima, u registovanim preparatima pod pritiskom sa dozatorom na domaćem tržištu (Tabela II), kao propelent se koristi HFA 134a (10, 11).

**Tabela II** Lekovi u terapiji astme i HOBP za inhalacionu primenu registrovani u Srbiji (10)

**Table II** Drugs in asthma and COPD intended for inhalation administration registered in Serbia (10)

Vrsta uređaja	Zaštićeno ime (proizvođač)	Aktivna supstanca	Farmaceutski oblik
Inhalatori pod pritiskom sa dozatorom (MDI)	Ecosal <sup>®</sup> (Ivax Pharmaceuticals; Norton Waterford T/A Ivax Pharmaceuticals)	salbutamol	suspencija za inhalaciju pod pritiskom
	Ecosal <sup>®</sup> Easi Breathe (Ivax Pharmaceuticals; Norton Waterford T/A Ivax Pharmaceuticals)	salbutamol	suspencija za inhalaciju pod pritiskom
	Ventolin <sup>™</sup> (Glaxosmithkline Pharmaceuticals)	salbutamol	suspencija za inhalaciju pod pritiskom
	Serevent <sup>™</sup> Inhaler CFC-Free (Glaxosmithkline Pharmaceuticals)	salmeterol	suspencija za inhalaciju pod pritiskom
	Berodual <sup>®</sup> N (Boehringer Ingelheim Pharma)	fenoterol, ipratropijum-bromid	rastvor za inhalaciju pod pritiskom
	Foster <sup>®</sup> (Chiesi Farmaceutici SPA; Chiesi S.A.; Torrex Chiesi Pharma)	beklometazon formeterol	rastvor za inhalaciju pod pritiskom
	Becloforte <sup>®</sup> CFC-Free Inhaler (Glaxo Wellcome Production)	beklometazon	rastvor za inhalaciju pod pritiskom
	Becotide <sup>™</sup> (Glaxo Wellcome Production)	beklometazon	rastvor za inhalaciju pod pritiskom
	Ecobec <sup>®</sup> (Ivax Pharmaceuticals; Norton Waterford T/A Ivax Pharmaceuticals)	beklometazon	rastvor za inhalaciju pod pritiskom
	Ecobec <sup>®</sup> Easi Breathe (Ivax Pharmaceuticals; Norton Waterford T/A Ivax Pharmaceuticals)	beklometazon	rastvor za inhalaciju pod pritiskom
	Flixotide <sup>®</sup> (Glaxosmithkline Pharmaceuticals)	flutikazon	suspencija za inhalaciju pod pritiskom
	Alvesco <sup>®</sup> (Nycomed)	ciklosonid	rastvor za inhalaciju pod pritiskom
Inhalatori za suvi prašak (DPI)	Oxis <sup>®</sup> Turbohaler <sup>®</sup> (Astrazeneca)	formoterol	prašak za inhalaciju
	Respilong <sup>®</sup> (Liconsal)	formoterol	prašak za inhalaciju
	Seretide <sup>®</sup> Discus <sup>®</sup> (Glaxo Wellcome Operations)	flutikazon, salmeterol	prašak za inhalaciju
	Symbicort <sup>®</sup> Turbohaler <sup>®</sup> (Astrazeneca)	budesonid, formoterol	prašak za inhalaciju
	Pulmicort <sup>®</sup> Turbohaler <sup>®</sup> (Astrazeneca)	budesonid	prašak za inhalaciju
	Tafen <sup>®</sup> Novolizer <sup>®</sup> (Lek Farmaceutvska družba)	budesonid	prašak za inhalaciju
	Spiriva <sup>®</sup> (Boehringer Ingelheim Pharma)	tiotropijum-bromid	prašak za inhalaciju
Nebulizatori	Aloprol (Hemofarm AD)	salbutamol	rastvor za raspršivanje
	Spalmotil (Galenika AD)	salbutamol	rastvor za raspršivanje
	Ventolin <sup>™</sup> (Glaxo Operations )	salbutamol	rastvor za raspršivanje
	Berodual <sup>®</sup> (Istituto De Angeli)	fenoterol, ipratropijum-bromid	rastvor za raspršivanje
	Pulmicort <sup>®</sup> (Astrazeneca)	budesonid	suspencija za raspršivanje
	Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> (Boehringer Ingelheim Pharma)	tiotropijum-bromid	rastvor za inhalaciju

### ***Formulacija preparata za inhalaciju pod pritiskom sa dozatorom***

Preparati za inhalaciju pod pritiskom sa dozatorom se najčešće formulišu kao rastvori ili suspenzije aktivnih i pomoćnih supstanci u propelentu (ili smeši propelenata) u tečnom stanju. Prema tome, osobine propelenata su dominantni faktori za razvoj formulacije MDI. Savremeni pristup formulaciji je uslovljen činjenicom da su HFA-propelenti lošiji rastvarači od CFC-propelenata, kako za lekove tako i za ekscipijense (1).

Sprejovi tipa rastvora su jednostavni za formulaciju, a osnovni uslov je rastvorljivost aktivne supstance u propelentu. U cilju povećanja rastvorljivosti lekovite supstance mogu se dodati korastvarači (npr. etanol). Međutim, kako su HFA veoma loši rastvarači, izrada rastvora je ograničena na mali broj lekova (npr. beklometazondipropionat), koji mogu potpuno da se rastvore u propelentu, sa ili bez dodatka etanola kao kosolvensa (12).

Sprejovi tipa suspenzija sadrže jednu ili više mikroniziranih lekovitih i pomoćnih supstanci suspendovanih u odgovarajućem propelentu ili smeši propelenata. U cilju olakšavanja dispergovanja supstanci i povećanja stabilnosti suspenzija mogu se dodati površinski aktivne materije (PAM), uobičajeno sorbitantriolateat, oleinska kiselina ili lecitin soje (13).

U formulaciji sprejeva tipa suspenzija, nerastvorljivost aktivnih supstanci u HFA je od značaja, jer se može očuvati veličina čestica u mikronskom području. Međutim, javlja se problem gotovo potpune nerastvorljivosti uobičajenih PAM, korišćenih u izradi preparata sa CFC-propelentima. Za prevazilaženje ovih problema mogu se koristiti različiti pristupi, kao što su (4):

- dodatak korastvarača, čime se omogućava rastvaranje konvencionalnih PAM u HFA propelentima;
- razvoj novih PAM, specifičnih za upotrebu u kombinaciji sa HFA propelentima;
- smanjenje međupovršinskog napona između čestica i HFA propelenta, modifikovanjem osobina površine čestica i
- inženjering čestica, koji podrazumeva dobijanje čestica veće kompatibilnosti sa HFA propelentima.

Kako dodatak korastvarača u cilju povećanja rastvorljivosti PAM može da dovede i do delimičnog rastvaranja aktivnih komponenti, što za rezultat ima porast veličine čestica, a razvoj novih PAM zahteva obimna toksikološka ispitivanja u cilju procene njihove bezbednosti, danas su najznačajnija istraživanja usmerena ka inženjeringu čestica.

PAM deluju i kao lubrikansi, koji sprečavaju začepljenje ventila, a u ove svrhe može da se koristi i izopropilmiristat. Za poboljšanje ukusa preparata koriste se suspendovani zaslađivači i arome. Radi bolje hemijske stabilnosti



leka mogu biti dodati antioksidansi (askorbinska kiselina) ili helatni agensi (EDTA) (14).

### **Preparati za inhalaciju pod pritiskom sa dozatorom koji se aktiviraju udahom**

Problemi loše koordinacije aktivacije uređaja sa inhalacijom mogu dovesti do slabe isporuke leka na mesto delovanja, suboptimalne kontrole astme i povećane upotrebe MDI (5). Da bi se prevazišli ovi problemi, osmišljeni su uređaji koji se aktiviraju udahom (*eng.* Breath-actuated MDI, baMDI). Udahom aktivirani inhalatori se uključuju automatski i sinhronizovano na pacijentov udah, pri brzini protoka vazduha od oko 30 l/min. Pacijenti ih dobro prihvataju, a samo manji broj pacijenata (< 5%) nije u mogućnosti da proizvede dovoljan inspirijumski protok vazduha neophodan za aktivaciju uređaja (15). Primena baMDI dovodi do bolje kontrole astme, ali je, kao i u slučaju konvencionalnih MDI i ovde visoka orofaringealna depozicija leka (5, 16). Broj registrovanih preparata je mali, a prisutni su samo na inostranom tržištu (Maxair<sup>®</sup> Autohaler<sup>®</sup>, Graceway Pharmaceuticals, SAD i Easibreath<sup>®</sup>, Ivax, SAD).

### **Spejseri i komore za zadržavanje doze**

Spejseri i komore za zadržavanje doze su dodatni uređaji, koji se koriste da se prevaziđu nedostaci MDI, pre svega potreba za koordinacijom aktivacije uređaja i udisaja, kao i prevremeno deponovanje velikih kapi propelenta u gornjim disajnim putevima. Ovi dodatni uređaji se postavljaju između pacijenta i MDI i nakon aktivacije MDI smanjuju brzinu proizvedenog aerosola i ostavljaju dovoljno vremena da propelent ispari, pri čemu se dobijaju sitne čestice leka. Na taj način se povećava depozicija leka u plućima, a smanjuje u orofaringsu (1-3, 5).

Iako se termin „spejser“ često koristi za sve tipove dodatnih uređaja za MDI, treba praviti razliku između spejsera i komora za zadržavanje doze. Spejseri imaju oblik jednostavne cevi bez ventila, predstavljaju produžetak usnika (dela za usta) inhalatora i zadržavaju aerosol nakon aktivacije MDI. Komore su uređaji koji sadrže jednosmerni ventil, koji zadržava aerosol do momenta inhaliranja (2, 17). Pravac aerosola može biti usmeran ka ustima (u fazi udisanja) ili od usta pacijenta (u fazi izdisanja). Ovi uređaji su pogodni za upotrebu kod dece predškolskog uzrasta, starijih pacijenata i svih drugih pacijenata koji imaju poteškoće u pravilnoj upotrebi MDI. Dodatak maske za lice omogućava njihovu primenu i kod novorođenčadi i male dece (2, 3, 5).

Čestice leka u aerosolu, raspršenom u spejser ili komoru, mogu da budu zadržane na zidu ovih plastičnih uređaja usled gravitacione sedimentacije ili

elektrostatičkog naelektrisanja. Iz ovog razloga se preporučuje upotreba dodatnih uređaja veće zapremine, a takođe i metalnih komora, koje eliminišu problem elektrostatičkog naelektrisanja (2, 5).

Farmaceut treba da obučiti pacijenta o pravilnom održavanju ovih uređaja. Pranjem plastičnih spejsera i komora u rastvoru blagih deterdženata se značajno smanjuje problem elektrostatičkog naelektrisanja. Nakon pranja, sledi dobro ispiranje vodom i sušenje, da bi se sprečilo inhaliranje osušenih čestica deterdženta (2, 5).

### **Praškovi za inhalaciju**

Prema navodima farmakopeja (Ph. Eur. 7 i Ph. Jug. V), praškovi za inhalaciju su zastupljeni kao praškovi za jednokratnu primenu, praškovi za višekratnu primenu ili praškovi koji se dobijaju iz kompaktnih čvrstih oblika. U cilju pogodnije primene, lekovite supstance se mogu kombinovati sa odgovarajućim nosačem. Uopšteno se primenjuju putem inhalatora za suvi prašak. U slučaju praškova za jednokratnu primenu, u sam inhalator se prethodno postavlja prašak u kapsuli ili drugom pogodnom farmaceutskom obliku. Kod praškova za višekratnu primenu, dozu određuje merna jedinica (komora/prostor) u inhalatoru (dozator), ili se koristi sistem prethodno podeljenih praškova.

Zbog problema na koje se nailazi u preparatima pod pritiskom sa dozatorom, dizajnirani su inhalatori bez propelenata, koji kombinuju tehnologiju praškova sa uređajem dizajniranim za dispergovanje čestica u vidu aerosola u inspirijumskom vazduhu pacijenta. Turbulencija i jake sile smicanja u inspirijumskom vazduhu dovode do fluidizacije praška, odvajanja čestica leka od nosača i njegovo prevođenje u aerosol (18).

Prvi komercijalni inhalator sa suvim praškom (DPI) bio je Spinhaler®. Danas je preko 20 uređaja prisutno na svetskom tržištu, a više od 25 je u fazi razvoja. Prema procenama, u Evropi DPI koristi 40 % pacijenata koji se leče od astme ili HOBP (1, 4). Za razliku od MDI, koji su svi veoma slični u izgledu i načinu rukovanja, DPI se veoma razlikuju u dizajnu i rukovanju, pošto je svaki proizvođač za svoje lekove razvijao sopstveni uređaj (1).

Iako postoji malo sličnosti između ovih uređaja, svi oni se mogu svrstati u tri glavne kategorije (1):

1. jednodozni, sa prethodno odmerenom dozom leka, koja se nalazi u kapsuli (npr. HandiHaler®)
2. višedozni, sa prethodno odmerenim pojedinačnim dozama leka, koje se nalaze u blister pakovanju (npr. Diskus®, Diskhaler®)

3. višedozni, sa rezervoarom za nepodeljeni prašak (npr. Turbohaler<sup>®</sup>, Easyhaler<sup>®</sup>)

Razvoj tehnologije i metoda ispitivanja praškova za inhalaciju doprineli su razumevanju uticaja dizajna inhalatora na raspršivanje i dispergovanje praškova i saznanju da male varijacije u dizajnu uređaja mogu da dovode do velikih varijacija u efikasnosti leka. Shodno tome razvoj formulacije praškova za inhalaciju i uređaja za njihovu primenu mora da se odvija istovremeno (1).

Najznačajnije prednosti DPI su što ne sadrže propelente, aktiviraju se udahom i smanjena je potreba za koordinacijom na relaciji raspršivanje/inhaliranje. Noviji uređaji imaju ugrađen brojač doza. Međutim, pojedini uređaji zahtevaju veliki inspirijumski protok vazduha da bi došlo do deagregacije čestica leka, što može da bude problem kod male dece i pacijenata sa opstrukcijom disajnih puteva. Nedostatak jednodoznih uređaja je što se zahteva punjenje pre svake upotrebe. Glavni nedostatak DPI je što se za svaki od njih zahteva posebna obuka pacijenta, s obzirom na velike razlike u konstrukciji uređaja i načinu rukovanja (1-5).

#### ***Formulacija praškova za inhalaciju***

Iako su, načelno, formulacije praškova za inhalaciju jednostavne, proizvodnja ovih preparata je veoma složena i zavisi od brojnih faktora.

Formulacija praška za inhalaciju treba da ima uniformnu raspodelu veličina čestica, dobru protočnost, odgovarajuću fizičku stabilnost u uređaju tokom čuvanja, treba da obezbedi malo variranje u dozi i dobra svojstva proizvedenog aerosola leka u pogledu frakcije finih čestica.

Glavni problem u formulaciji praškova za inhalaciju proizilazi iz potrebe da se za izradu koriste mikronizirani praškovi, koji imaju kohezivne osobine i usled toga lošu protočnost u uređajima za punjenje (1, 19).

Ovakvi praškovi se takođe teško prevode u aerosol u inspirijumskom vazduhu i teško daju deagregirane čestice. U DPI, formulacije često sadrže ekscipijense kao nosače čestica leka. Pošto je lek prisutan obično u količini od nekoliko miligrama, ekscipijensi čine veći deo (nekad i 99%) formulacije, da bi se obezbedila odgovarajuća primena, oslobađanje i doziranje leka. Pristupi formulaciji su ozbiljno limitirani veoma ograničnim brojem dostupnih ekscipijenasa, zbog nedostatka podataka o bezbednosti nakon primene u plućima (1, 4). FDA je odobrila samo nekoliko ekscipijenasa za lekove za pulmonalnu primenu (4).

Laktoza je najčešće korišćen ekscipijens u komercijalnim praškovima za inhalaciju (Flixotide<sup>®</sup>, Seretide<sup>®</sup>, Spiriva<sup>®</sup>, Symbicort<sup>®</sup>). Laktoza je bezbedan i stabilan ekscipijens, mogući su različiti postupci njenog dobijanja, dobro se

moгу kontrolisati čistoća i fizičke osobine, dostupna je i jeftina. Čestice laktoze su u ovim preparatima veće od čestica koje dospevaju u pluća i veliki deo laktoze se deponuje u ustima i grlu gde se hidrolizuje enzimima prisutnim u salivi, ili se proguta i naknadno metaboliše intestinalnim enzimima. Fine čestice laktoze, koje dospeju u pluća se brzo apsorbuju, metabolišu i uglavnom izlučuju urinom. Pošto je količina koja se proguta mala, malo je verovatno da će biti problema, čak i kod pacijenata koji su netolerantni na laktozu (4, 20).

Postoje različiti oblici laktoze za inhalaciju, dobijeni različitim tehnikama, kao što je mehaničko usitnjavanje ili sušenje raspršivanjem i daju širok opseg raspodele veličine čestica.  $\alpha$ -laktoza monohidrat je kristalni oblik koji se najviše koristi u praškovima za inhalaciju.

Laktoza nije idealan nosač zbog svojih redukujućih osobina, što može dovesti do interakcija sa funkcionalnim grupama nekih lekova (formoterol, peptidi, proteini). Danas se intenzivno istražuju alternativni nosači koji poseduju željene osobine, a prevazilaze mane postojećih (4).

Mešanje malih čestica leka (1-5  $\mu\text{m}$ ) i velikih čestica ekscipijensa - nosača (50-200  $\mu\text{m}$ ) je kritična operacija u proizvodnji praškova za inhalaciju. S obzirom da se mešaju praškovi različitih osobina, veličina čestica i u različitim odnosima, ovo može uzrokovati neujednačenost doza. Homogenost, deagregacija i sposobnost dispergovanja čestica koje se primenjuju respiratornim putem su pod uticajem kohezivnih (lek-lek) i adhezivnih sila (lek-ekscipijens). Sile adhezije moraju biti dovoljno jake da se odupru raslojavanju čestica tokom mešanja, punjenja i čuvanja proizvoda, ali i dovoljno slabe da dozvole odvajanje čestica tokom raspršivanja. Prekomerne adhezivne sile mogu sprečiti odvajanje čestica leka od površine nosača u toku nastanka aerosola. Jake sile kohezije mogu povećati aglomeraciju koja direktno utiče na sposobnost formulacije da se efikasno prevede u aerosol, čije čestice mogu da dospeju do pluća (4).

Homogena smeša praškova i laktoze se puni u rezervoare višedoznih inhalatora, ili pakuje u blister pakovanja, odnosno tvrde kapsule. Višedozni inhalatori sa rezervoarom imaju manju sposobnost da zaštite formulaciju od vlage, u poređenju sa blister pakovanjem. U svakom slučaju, farmaceut treba da savetuje pacijenta da ne izdiše u DPI, jer to može da dovodi do aglomeracije čestica, smanjenja frakcije respirabilnih čestica i smanjenja stabilnosti leka.

Kako je već navedeno, na tržištu postoje različiti tipovi inhalatora za suvi prašak. Danas su najviše u upotrebi (2, 5):

- HandiHaler<sup>®</sup> - noviji jednodozni DPI, malih dimenzija (slika 1). Deo za usta je zaštićen poklopcem, koji se podiže pritiskom na dugme, koje se nalazi sa desne strane uređaja. Nakon postavljanja tvrde kapsule u nosač,

pritiskom na isto dugme kapsula se probode iglom i iz nje oslobodi prašak za inhalaciju.

- Diskhaler<sup>®</sup> - DPI koji ima oblik ravne kutije, u kojoj se nalazi rotacioni disk sa 4 ili 8 pojedinačnih doza leka zatvorenih aluminijumskom folijom. Mehaničkim pritiskom na poklopac uređaja, produžetkom u obliku igle probada se aluminijumska folija, sadržaj pada u vazdušni kanal i inhalira se preko otvora za usta.
- Diskus<sup>®</sup> - uređaj relativno jednostavan za rukovanje. Uređaj sadrži kao puž urolanu duplu blister foliju, sa 60 pojedinačnih doza leka. Lek je dobro zaštićen od nepovoljnih spoljašnjih uticaja (svetlost, vlaga, temperature promene). Ugrađeni brojčanik u svakom momentu informiše o broju raspoloživih doza (Slika 1).



Slika 1. Primeri inhalatora za suvi prašak (5)  
Figure 1. Examples of dry-powder inhalers (5)

- Turbohaler<sup>®</sup> - višedozni DPI sa rezervoarom za maksimalno 200 doza leka (Slika 1). Na rotacioni disk potiskuje se jedna doza leka, a višak skida strugačem. Turbulencija vazduha unutar uređaja dovodi do deagracije čestica koje se inhaliraju.

#### ***Formulacija praškova za inhalaciju bez ekscipijenasa***

Imajući u vidu da je broj ekscipijenasa dozvoljenih za upotrebu u praškovima za inhalaciju veoma ograničen, da su mehanizmi adsorpcije i desorpcije leka na/sa ekscipijensa veoma složeni, kao i kompleksnost proizvodnih procesa ovih preparata, jasno je da postoji veliko interesovanje za formulacije inhalacionih praškova bez ekscipijenasa. U nekim komercijalnim

inhalatorima sa suvim praškovima se već koriste formulacije bez pomoćnih supstanci, čak i za niskodozirane lekove kakav je budesonid (na domaćem tržištu prisutan Pulmicort<sup>®</sup> Turbuhaler<sup>®</sup>; tabela II). Agregati čestica se dobijaju u rotacionim uređajima za mešanje. Tako dobijene velike čestice obezbeđuju potrebne protočne osobine praška i tačnost doziranja. Deagregacija aglomerata se javlja usled turbulentnog protoka vazduha koji nastaje u inhalatoru (Turbuhaler<sup>®</sup>) i koji prevazilazi sile interakcije između čestica (4).

### **Tečni preparati za raspršivanje (nebulizaciju)**

Prema definiciji Ph. Eur. 7 i Ph. Jug. V, tečni preparati za raspršivanje (nebulizaciju) su vodeni rastvori, suspenzije ili emulzije, koji se primenom raspršivača (nebulizator), uz definisanu brzinu raspršivanja, prevode u aerosole pogodne za inhalaciju.

Koncentrovani oblici tečnih preparata za raspršivanje, moraju se pre upotrebe razblažiti propisanom tečnošću do propisane zapremine. Prema navodima Ph. Eur. 7, tečni preparati za raspršivanje (nebulizaciju) se mogu pripremiti i iz praškova.

Mogu se koristiti odgovarajući korastvarači ili solubilizatori u cilju povećanja rastvorljivosti lekovite supstance. Vodeni rastvori moraju imati pH vrednost ne manju od 3 i ne veću od 8,5.

Nebulizatori (raspršivači) su uređaji koji prevode tečan preparat (rastvor ili suspenziju) u sitne kapi, pogodne za inhalaciju. U osnovi se razlikuju dva tipa ovih uređaja (2,3,5):

- uređaji koji rade uz pomoć kompresora (džet - nebulizatori)
- uređaji bez kompresora (ultrazvučni nebulizatori, nebulizatori sa vibracionim sitom ili pločom)

Džet nebulizatori koriste komprimovani vazduh, koji prolazi kroz uski otvor povlačeći rastvor leka kroz jednu ili više kapilara, pri čemu dolazi do raspršivanja. Ultrazvučni nebulizatori proizvode aerosol ultrazvučnim talasima, koji nastaju vibriranjem piezoelektričnog kristala na visokoj frekvenciji. Zagrevanje koje potiče od sila trenja usled pokreta kristala može biti štetno za termolabilne supstance (2-5).

U poređenju sa džet-nebulizatorima, ovi uređaji stvaraju aerosole sa nešto većim kapima, vreme trajanja terapije je kraće i manje su bučni. Zbog konstrukcije i načina rada, džet i ultrazvučni nebulizatori su uglavnom namenjeni za inhalacionu terapiju u stacionarnim zdravstvenim ustanovama.

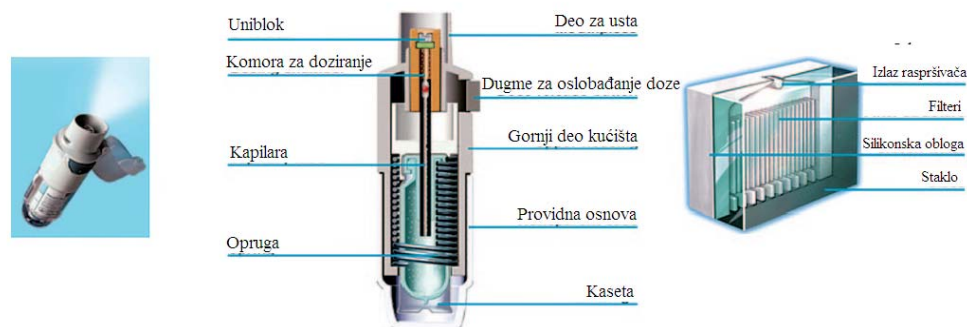
Iako nebulizacija primenom džet i ultrazvučnih nebulizatora ima dosta mana (dugo vreme primene leka, visoka cena uređaja, niska efikasnost leka i mala reproduktivnost, rizik od bakteriološke kontaminacije, zahtevi za

čišćenjem uređaja i, u slučaju džet nebulizatora, potreba za masivnim kompresorima) (Tabela I), ovo je dobar način za primenu inhalacionih lekova kod odojčadi, male dece, starih osoba i svih drugih pacijenata koji ne mogu pravilno da koriste inhalatore (2-5).

Savremeniji uređaji su nebulizatori koji rade pomoću vibracionih sita i ploča. Oni proizvode aerosole finih čestica i male brzine, a vreme trajanja terapije je kraće. Znatno su manjih dimenzija, prenosivi, mogu da rade pomoću baterija, te je njihova primena veoma jednostavna i u kućnim uslovima. Ovi uređaji se moraju redovno čistiti/prati, a posebno nakon nebulizacije suspenzija, da bi se sprečilo stvaranje naslaga i zatvaranje otvora na situ/ploči (2-5).

Česta je praksa, naročito u bolnicama, da se mešaju različiti inhalacioni lekovi u posudama uređaja za nebulizaciju, u cilju skraćenja vremena terapije. Ovo treba izbegavati, ili sprovesti samo u slučajevima kada postoje pouzdani podaci da su ovakve smeše kompatibilne (21, 22).

Respimat<sup>®</sup> (slika 2) je uređaj novijeg datuma, koji se koristi za raspršivanje rastvora. Uređaj koristi energiju dobijenu komprimovanjem opruge, da sprovede odmerenu količinu tečne formulacije kroz sistem kapilarnih cevčica, napravljenih upotrebom mikročip tehnologije (5).



**Slika 2. Levo: Respimat<sup>®</sup> inhalator. Sredina: Komponente Respimat<sup>®</sup> inhalatora. Desno: Najvažniji deo Respimat<sup>®</sup> inhalatora (tzv. uniblok) (2)**

**Figure 2. Left: Respimat<sup>®</sup> inhaler. Center: Components of Respimat<sup>®</sup>. Right: The uniblock, which is the core element of the Respimat<sup>®</sup> (2)**

Rastvor leka koji treba da se rasprši iz Respimat<sup>®</sup>-a, nalazi se u plastičnoj kesi koja je smeštena u hermetički zatvoren kontejner. Pri svakoj aktivaciji uređaja, odmerena količina rastvora leka se izvlači iz unutrašnjeg rezervoara i

plastična kesa se kontrahuje. Okretanjem baze inhalatora se sabija opruga. Rastvor se sprovede kroz kapilaru do mikro-pumpe. Kada se pritisne dugme za oslobađanje doze, energija oslobođena od sabijene opruge proteruje rastvor kroz izuzetno fin sistem za raspršivanje (tzv. „uniblok“) i oslobađa se aerosol male brzine. Aerosol, koga proizvede Respimat<sup>®</sup> se kreće mnogo sporije i traje duže, nego aerosol dobijen upotrebom MDI. Indikator doze pokazuje koliko je doza preostalo (2).

Formulacija leka sa fenoterolom i ipratropijum-bromidom, primenjena Respimat<sup>®</sup> uređajem, dovodi do iste bronhodilatacije u astmatičnih pacijenata, kao formulacija sa duplo većom dozom ovih lekova primenjenih upotrebom MDI (24). Scintigrafskim ispitivanjima je pokazano da je u poređenju sa MDI, depozicija u plućima dvostruko veća, a orofaringealna depozicija smanjena (25). Većina pacijenata bolje prihvata Respimat<sup>®</sup> nego MDI (26).

Ovaj uređaj je prisutan i na domaćem tržištu (Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>; Tabela II) (10, 11).

Novina u inhalacionoj terapiji je i upotreba smeše gasova helijuma (80%) i kiseonika (20%) za nebulizaciju. Ova smeša, poznata pod nazivom helioks, ima malu gustinu, tri puta manju od gustine vazduha (5). U pacijenata sa astmom, kada postoji teška opstrukcija disajnih puteva, helioks je u mogućnosti da dovede aerosol u niže delove disajnih puteva u poređenju sa vazduhom ili kiseonikom (27).

### ***Formulacija tečnih preparata za raspršivanje (nebulizaciju)***

Rastvori za raspršivanje prisutni na tržištu uglavnom se sastoje od lekova rastvorenih u vodi ili izotoničnim rastvorima, koji mogu da sadrže konzervanse. U cilju poboljšanja hemijske stabilnosti leka često se dodaju natrijum-bisulfit i EDTA, ali oni mogu da dovedu do bronhokonstrikcije (2-5).

U cilju podešavanja osmolariteta rastvora koriste se natrijum-hlorid i druge soli. Za razliku od gastrointestinalnog trakta, pluća imaju ograničen puferski kapacitet i zato treba obratiti pažnju na pH vrednost formulacije. Za podešavanje pH vrednosti se najviše koriste hloridna i limunska kiselina, natrijum-hidroksid, fosfati i trometamol. U cilju poboljšanja disperzibilnosti ili rastvaranja leka koriste se PAM (polisorbati i estri sorbitana). Korastvarači, kao što je etanol, koriste se u malim koncentracijama, jer mogu iritirati pluća (4).

### **Budući razvoj inhalacionih preparata**

Iskustva stručnjaka, sakupljana duže od pola veka tokom primene inhalacionih lekova, doprinela su formiranju zahteva koje treba da ispuni idealan uređaj za primenu ovih preparata (28):

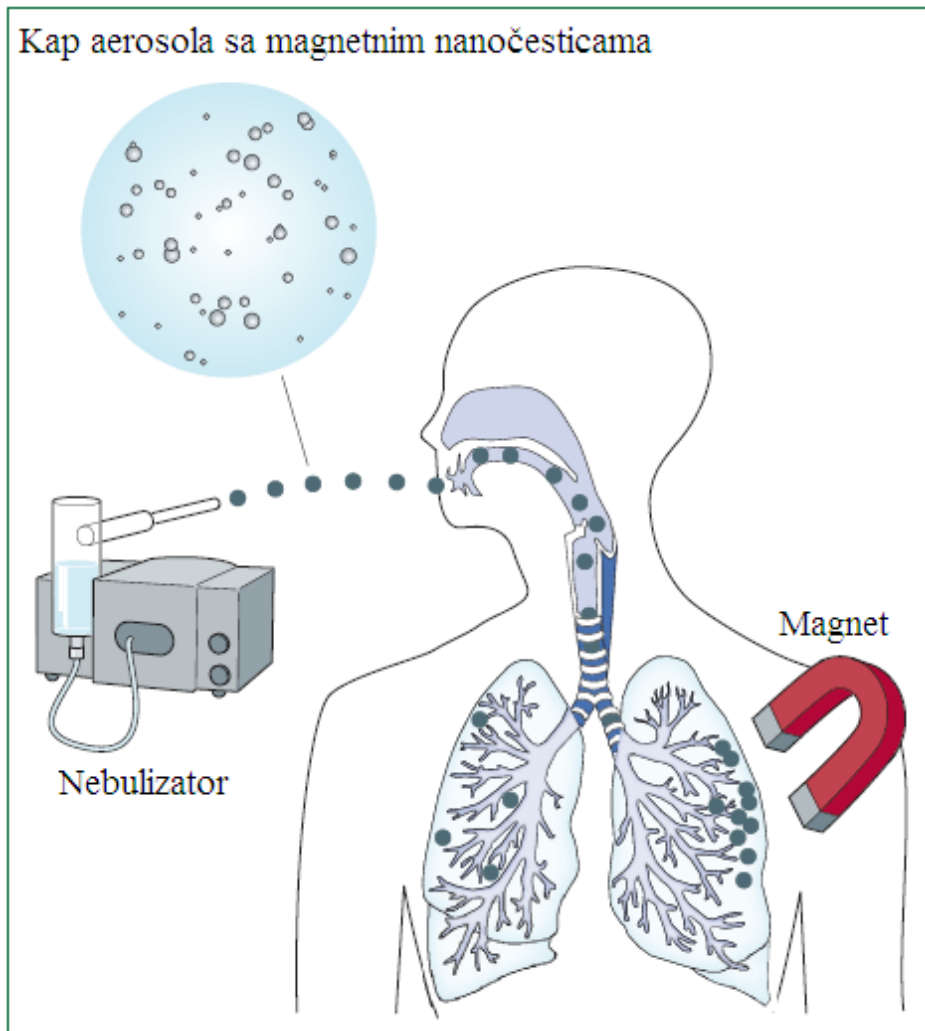


1. Jednostavno rukovanje uređajem, naročito za decu i starije pacijente
2. Uređaj treba da poseduje mehanizme kontrole od predoziranja
3. Oslobođena doza aktivne supstance, kao i doza lekovite susptance koja se deponuje u plućima mora da bude dovoljno visoka i reproduktivna
4. Uređaj treba da sadrži brojač doza, koji registruje broj potrošenih/preostalih doza, ali i korektno izvršenu inhalaciju
5. Iz razloga zaštite čovekove okoline, uređaj treba da bude bez propelenata i da ima mogućnost ponovnog punjenja
6. Zahtevi za održavanje uređaja moraju da budu minimalni
7. Kada se osmišljavaju novi uređaji, zahtevi i želje pacijenata se moraju uzeti u obzir

Imajući u vidu navedene zahteve, sigurno je da će se budući razvoj inhalacionih preparata odnositi, pre svega, na usavršavanje postojećih i dizajniranje novih, efikasnih uređaja, jednostavnih za rukovanje.

Takođe, istraživanja koja se sprovode poslednjih nekoliko godina, ukazuju da će se sve više nalaziti mogućnosti primene inhalacionih preparata za ciljno delovanje lekova na niže delove respiratornog trakta i pluća. Ciljno delovanje će svakako smanjiti lokalna i sistemska neželjena dejstva lekova, kao i njihovu orofaringealnu depoziciju (5).

Jedna od novijih metoda za ciljno delovanje leka u plućima je primena tzv. nanomagnetosola (slika 3) (29, 30). Inertne magnetne nanočestice gvoždeoksida, koje su dodate u rastvor za nebulizaciju, mogu da dovedu aerosol u određeni deo pluća pod uticajem spoljašnjeg magnetnog polja. Brojne aktivne supstance, uključujući i gene, mogu da se isporuče na ciljno mesto delovanja ovom tehnikom. Magnetne nanočestice se ne moraju formulirati za svaki lek posebno. Kako svaka kap aerosola sadrži velik broj ovakvih magnetnih nanočestica, one se ponašaju kao velike magnetne čestice, koje se pod uticajem spoljašnjeg magnetnog polja dovode u željeni deo pluća (29).



Slika 3. Mehanizam delovanja nanomagnetosola (29)  
Figure 3. Mechanism of action of nanomagnetsols (29)

### Zaključak

Na tržištu postoji veliki broj inhalacionih lekova koji se koriste u terapiji plućnih bolesti. Ovi lekovi se primenjuju upotrebom različitih uređaja, kao što su inhalatori pod pritiskom sa dozatorom (MDI), inhalatori za praškove (DPI), nebulizatori. Za efikasnu inhalacionu terapiju, nekad je konstrukcija uređaja

važnija i od same formulacije. Poslednjih godina napravljen je značajan napredak u poboljšanju osobina postojećih uređaja, a dizajnirani su i novi.

Nažalost, pacijenti vrlo često koriste inhalatore na neodgovarajući način, što značajno smanjuje efikasnost inhalacione terapije. Problem je i što pojedini pacijenti koriste veći broj lekova istovremeno, koji se primenjuju upotrebom različitih inhalatora, što može dodatno da stvara konfuziju i greške u rukovanju. Imajući sve ovo u vidu, uloga farmaceuta u edukaciji i pružanju svih značajnih informacija pacijentima, radi povećanja bezbednosti i efikasnosti inhalacione terapije, od velikog je značaja.

## Literatura

1. Wright P. Inhalation Dosage forms. In: Gibson M ed. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*. New York, London: Informa Healthcare, 2009: 348-66.
2. Hess DR. Aerosol Delivery Devices in the Treatment of Asthma. *Respir Care* 2008; 53: 699-723.
3. Berger W. Aerosol Devices and Asthma Therapy. *Curr Drug Del* 2009; 6: 38-49.
4. Pilcer G, Amighi K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *Int J Pharm* 2010; 392: 1-19.
5. Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011; 377: 1032-45.
6. Heyder J. Deposition of inhaled particles in the human respiratory tract and consequences for regional targeting in respiratory drug delivery. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 315-20.
7. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: integration of dose-counting mechanisms into MDI drug products. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). <http://www.fda.gov/cder/guidance/5308FNL.htm> (Accessed/poslednji pristup: 28.04.2011.)
8. Yokoyama H, Yamamura Y, Ozeki T, Iga T, Yamada Y. Influence of mouth washing procedures on the removal of drug residues following inhalation of corticosteroids. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 1923-25.
9. Dolovich M. New delivery systems and propellants. *Can Respir J* 1999; 6: 290-95.
10. [http://www.alims.gov.rs/cir/lekovi/lekovi\\_pretraga.php](http://www.alims.gov.rs/cir/lekovi/lekovi_pretraga.php)

11. Nacionalni registar lekova NRL 2010. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva, 2010.
12. Williams RO III, Rogers TR, Liu J. Study of solubility of steroids in hydrofluoroalkane propellants. *Drug Dev Ind Pharm* 1999; 25: 1227–34.
13. Newman SP. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir Care* 2005; 50: 1177–90.
14. Dalby RN, Tiano SL, Hickey AJ. Medical devices for the delivery of therapeutic aerosols to the lungs. In: Hickey AJ ed. *Inhalation Aerosols, Physical and Biological Basis for Therapy*, vol. 94. New York, NY: Marcel Dekker, 1996: 441–73.
15. Lenney J, Innes JA, Crompton GK. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. *Respir Med* 2000; 94: 496–500.
16. Price D, Thomas M, Mitchell G, Niziol C, Featherstone R. Improvement of asthma control with a breath-actuated pressurised metered dose inhaler (BAI): a prescribing claims study of 5556 patients using a traditional pressurised metered dose inhaler (MDI) or a breath-actuated device. *Respir Med* 2003; 97: 12–19.
17. Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 349–60.
18. Telko MJ, Hickey AJ. Dry powder inhaler formulation. *Respir Care* 2005; 50: 1209–27.
19. Feeley JC, York P, Sumbly BS, Dicks H. Determination of surface properties and flow characteristics of salbutamol sulphate, before and after micronisation. *Int J Pharm* 1998; 172: 89–96.
20. Smyth HD, Hickey AJ. Carriers in drug powder delivery: implications for inhalation system design. *Am J Drug Deliv* 2005; 3: 117–32.
21. Lee TY, Chen CM, Lee CN, Chiang YC, Chen HY. Compatibility and osmolality of inhaled N-acetylcysteine nebulizing solution with fenoterol and ipratropium. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(8): 828–33.
22. Kamin W, Schwabe A, Kramer I. Inhalation solutions: which one are allowed to be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers. *J Cyst Fibros* 2006; 5:205–13.
23. Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J Aerosol Med* 2005; 18: 264–72.
24. Kunkel G, Magnussen H, Bergmann K, Juergens UR, de Mey C, Freund E, et al. Respimat (a new soft mist inhaler) delivering fenoterol plus ipratropium bromide provides equivalent bronchodilation at half the cumulative dose compared with a conventional metered dose inhaler in asthmatic patients. *Respiration* 2000;67(3):306–314.

25. Newman SP. Use of gamma scintigraphy to evaluate the performance of new inhalers. *J Aerosol Med* 1999;12(Suppl 1): S25-S31.
26. Schurmann W, Schmidtman S, Moroni P, Massey D, Qidan M. Respimat Soft Mist inhaler versus hydrofluoroalkane metered dose inhaler: patient preference and satisfaction. *Treat Respir Med* 2005; 4(1): 53-61.
27. Darquenne C, Prisk GK. Aerosol deposition in the human respiratory tract breathing air and 80:20 heliox. *J Aerosol Med* 2004;17: 278-85.
28. Virchow JC, Crompton GK, Dal Negro R, Pedersen S, Magnan A, Seidenberg J et al. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir Med*. 2008; 102:10-9.
29. Plank C. Nanomagnetosols: magnetism opens up new perspectives for targeted aerosol delivery to the lung. *Trends Biotechnol* 2008; 26: 59–63.
30. Dames P, Gleich B, Flemmer A, et al. Targeted delivery of magnetic aerosol droplets to the lung. *Nat Nanotechnol* 2007; 2: 495–99.

# Pharmaceutical-technological characteristics of modern inhalation drugs in pulmonary disease therapy

Dragana Vasiljević, Marija Primorac

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

---

## Summary

Inhalation is preferred route for asthma and COPD therapy, since it offers a rapid onset of drug action, requires smaller doses, and reduces systemic effects compared with other routes of administration. Delivering drugs by inhalation requires a formulation that can be successfully aerosolized and a delivery device that produces a useful aerosol of the drug.

Three main inhalation devices have been developed: pressurized metered dose inhalers (MDI), dry powder inhalers (DPI) and nebulizers.

MDI are very commonly used device for aerosol delivery. However, many patients have poor MDI technique. Valved holding chambers and spacers are used to improve MDI technique. DPI, either unit-dose or multi-dose inhalers, are portable and easy to use. Nebulizers convert liquid formulations into aerosols with a particle size that can be inhaled into the lower respiratory tract.

In recent years, several technical innovations have led to aerosol drug delivery devices with efficient drug delivery. These changes have improved performance in all categories of devices.

Systematic reviews have suggested that each of these aerosol delivery devices can work equally well in patients who can use them correctly. However, many patients use these devices incorrectly, so proper patient education by pharmacists is very important.

**Key words:** metered dose inhaler (MDI), dry powder inhaler (DPI), nebulizer, aerosol, pulmonary diseases

---