

Problematika razvoja praškastih oblika lijeka za udisanje

Jurač, Ines

Professional thesis / Završni specijalistički

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:929922>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ines Jurač

**PROBLEMATIKA RAZVOJA PRAŠKASTIH OBLIKA LIJEKA ZA
UDISANJE**

Specijalistički rad

Zagreb, 2015.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Razvoj lijekova

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Mario Jug

Specijalistički rad obranjen je dana 10. travnja 2015.godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, Domagojeva 2, pred povjerenstvom u sastavu:

1. dr. sc. Željka Vanić, docent, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet
2. dr. sc. Mario Jug, izvanredni profesor, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet
3. dr. sc. Ivana Čepelak, professor emerita, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 46 listova.

Ovaj rad je izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom docenta dr. sc. Maria Juga.

Želim se zahvaliti svima koji su sudjelovali u izradi ovog rada, prvenstveno svom mentoru i onima koji su pomogli da ovaj specijalistički rad ugleda svjetlo dana.

Beskrajno puno zahvaljujem svojoj obitelji na podršci i strpljenju.

Sažetak

Cilj istraživanja

Cilj ovog rada je opisati svojstva i postupak razvoja lijekova za primjenu u dišne putove s ciljem lokalnog liječenja kroničnih bolesti pluća. Pri tome, opisat će se najvažniji čimbenici koji osiguravaju dostavu djelatne tvari izravno na mjesto djelovanja, u donje dijelove pluća. Istaknut će se najčešće korišteni sustavi za primjenu lijeka u pluća, a njihova svojstva bit će detaljno opisana analizirajući njihove prednosti i nedostatke. Krajnji cilj ovog rada je izdvojiti bitne čimbenike koje je potrebno uzeti u obzir tijekom razvoja prašaka inhalata s obzirom na njihov veliki potencijal u lokalnom liječenju kroničnih bolesti pluća.

Materijal/ispitanici i metode

Nakon što je Montrealskim protokolom iz 1987.g. zabranjena proizvodnja propelenata klorofluorouglijika, a Kyotovskim protokolom iz 1997.g. iskazana potreba za smanjenjem primjene hidrofluorouglijika kojima su zamijenjeni klorofluorouglijici u stlačenim inhalatima, povećao se broj istraživanja na području razvoja prašaka inhalata. Atomizatori također nisu naišli na veću primjenu u svakodnevnom životu pacijenata s lokalnim bolestima pluća prvenstveno zbog neprikladnog prenošenja atomizatora. Iako svaki od analiziranih sustava za primjenu lijeka ima svoje prednosti, najmanje nedostataka pokazuju prašci inhalata.

U istraživanju su korišteni podaci dobiveni pretraživanjem literaturnih baza podataka (Scopus i EBSCO – Elton B. Stephens Co. Information Services) prema ključnim riječima: *inhalation drug development*, *lactose particles*, *inhalers characteristics*, *dry powder inhalers*, *inhalation flow*. Relevantni članci kritički su proučeni s obzirom na problematiku razvoja praškastih oblika lijekova za primjenu u dišne putove. Razmotreni su zahtjevi kakvoće farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u dišne putove u skladu s važećim europskim standardima.

Rezultati

Glavni čimbenici koje je potrebno uzeti u obzir tijekom razvoja prašaka inhalata su:

- 1) formulacija lijeka,
- 2) inhalator za primjenu praška inhalata,
- 3) tehnika udisanja bolesnika tijekom primjene lijeka.

Iako postoji više strategija razvoja formulacije praška inhalata, najčešće se koristi formulacija u kojoj su čestice djelatne tvari vezane za nosač, najčešće laktozu. Također se intenzivno radi na razvoju novih, prikladnijih inhalatora čija bi učinkovitost manje ovisila o snazi udaha bolesnika.

Zaključak

Razvoj farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u dišne putove je vrlo kompleksan, dugotrajan i skup postupak kojim je potrebno potvrditi učinkovitost i sigurnost primjene kao i kakvoću razvijenog farmaceutskog oblika lijeka. Potrebno je dokazati odgovarajuća svojstva formulacije te oslobađanje propisane doze lijeka preko inhalatora uzimajući u obzir ispravnu primjenu lijeka od strane bolesnika. Budućnost istraživanja usmjerena je na navedene čimbenike kako bi se razvio idealni lijek za lokalno liječenje kroničnih bolesti pluća.

Summary

Objectives

The aim of this work is to describe properties and development of inhalation drugs for local treatment of chronic pulmonary diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Significant factors for inhalation drug development that ensure direct delivering of active substance into the lung will be analysed and described. The properties of the most oftenly used inhalation delivery devices will be described in details, pointing to their advantages and disadvantages. The main goal is to present significant factors in development of dry powder inhalers, taking into account their high potential in local treatment of chronic pulmonary diseases.

Material/Patients and Methods

Until recently, metered dose inhalers was mostly used in local treatment of chronic pulmonary diseases. The Montreal Protocol of 1987 was a global ban on the production of the five worst ozone-depleting chlorofluorocarbons (CFCs) and Kyoto Protocol of 1997 expressed need for reducing use of hydrofluorocarbons (HFCs or HFA) which have been widely investigated as alternatives to CFC propellants. After that, investigation was increased in the field of dry powder inhalers development. Nebulizers were not used as first patient choice in everyday treatment because of unsuitable transfer of device. Although each of three mentioned delivery systems has many advantages, dry powder inhalers have minimum of disadvantages.

In research of this topic, data were obtained searching literature databases Scopus and EBSCO - Elton B.Stephens Co. Inforamtion Services according to key words: *inhalation drug development, lactose particles, inhalers characteristics, dry powder inhalers, inhalation flow*. Relevant articles were analyzed critical regarding to issues of dry powder inhalers development. All requirements which lead to inhalation drugs with appropriate quality, in line with European standards, were analyzed as well.

Results

Main factors which are important for dry powder inhaler development are as follows:

- 1) Drug formulation,
- 2) Drug delivery device,
- 3) Inhalation technic during drug administration.

There are many different strategies of dry powder inhalers development. However, most often formulation of dry powder inhalers is the one with lactose as drug carrier. Investigation is intensive in the field of newer and better drug delivery devices which will be less dependent to patient inhalation force.

Conclusion

Inhalation drug development is very complex, longlasting and expensive process which should result with drug efficacy and safety as well as drug formulation quality. It is required to prove appropriate properties of drug formulation and drug delivery into the lung through adequate delivery device, taking into account correct drug administration. The future investigations are directed to development of mentioned significant factors which should result with ideal inhalation drug used in local treatment of chronic pulmonary diseases.

Sadržaj

1. Uvod i pregled područja istraživanja	1
2. Cilj istraživanja	3
3. Materijali i metode – Sustavni pregled saznanja o temi	5
3.1 Stlačeni inhalati, otopine ili suspenzije	7
3.1.1 Prednosti i nedostaci primjene stlačenih inhalata	9
3.2 Prašci inhalata	12
3.2.1 Prednosti i nedostaci primjene prašaka inhalata	14
3.3 Pripravci za atomizator	15
3.3.1 Prednosti i nedostaci primjene pripravaka za atomizator	18
3.4 Razvoj praškastih oblika za primjenu lijeka u dišne putove u skladu s važećim smjernicama.....	19
3.4.1 Zahtjevi propisani smjernicom CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1.....	20
3.4.2 Zahtjevi propisani smjernicom EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr.....	23
4. Rasprava.....	38
4.1 Značajke farmaceutskog razvoja prašaka inhalata	39
4.1.1 Razvoj formulacije praška inhalata.....	39
4.1.2 Fizičko-kemijska svojstva čestica laktoze kao nosača	42
4.1.3 Razvoj inhalatora za primjenu praška inhalata	47
4.1.4 Tehnika udisanja bolesnika tijekom primjene lijeka	60
5. Zaključak	65
6. Literatura	68
7. Rječnik stručnih pojmova.....	73
8. Životopis	90

1. Uvod i pregled područja istraživanja

Kronične bolesti pluća, kao što su astma i kronična opstruktivna bolest pluća, jedan su od vodećih uzročnika smrtnosti u svijetu. Procjenjuje se da širom svijeta od astme boluje oko 300 milijuna ljudi, a od kronične opstruktivne bolesti pluća oko 210 milijuna ljudi. S obzirom da je zabilježen porast učestalosti navedenih bolesti u svijetu, raste i broj istraživanja vezanih uz razvoj odgovarajućih lijekova za liječenje kroničnih bolesti pluća. Farmaceutski oblici za primjenu lijeka u dišne putove koji se koriste za liječenje astme i kronične opstruktivne bolesti pluća dostupni su na tržištu od 1950.g. Prednost ovih lijekova je način primjene, izravno u donje dišne putove gdje djelatna tvar ispoljava svoj učinak u relativno niskim dozama, dok je u isto vrijeme sustavna primjena lijeka minimalna čime su smanjene moguće nuspojave lijeka. S obzirom da je za primjenu lijeka potreban inhalator, razvoj ovih farmaceutskih oblika je vrlo kompleksan, dugotrajan i skup postupak kojim je potrebno potvrditi učinkovitost i sigurnost primjene kao i kakvoću lijeka. Potrebno je dokazati odgovarajuća svojstva formulacije lijeka te oslobađanje propisane doze lijeka preko inhalatora uzimajući u obzir i ispravnu primjenu lijeka od strane bolesnika. Danas se najčešće koriste tri sustava za primjenu lijekova u pluća: atomizatori (s mlaznicom ili ultrazvučni), stlačeni inhalati i prašci inhalata.

2. Cilj istraživanja

Stlačeni inhalati bili su do nedavno najčešće primjenjivani oblici lijekova za liječenje kroničnih bolesti pluća. Montrealskim protokolom iz 1987.g. zabranjena je proizvodnja kloroflorouglijaka koji su kao propelenti bili neophodni u formulaciji stlačenih inhalata jer omogućuju raspršivanje otopine ili suspenzije iz aluminijskog spremnika pod tlakom preko odmjernog ventila. Danas su kloroflorouglijaci zamijenjeni hidrofluorouglijcima. Međutim, ova izmjena u formulaciji dovela je do različitog *in vivo* učinka lijeka ponajprije zbog različite učinkovitosti u dostavljanju odgovarajuće doze lijeka u donje dišne putove. Dodatni problem predstavlja činjenica da i novi propelenti, kao što su hidrofluorouglijaci, izazivaju efekt staklenika u atmosferi Zemlje i tako utječu na globalno zatopljenje. Kyotovskim protokolom iz 1997.g. ukazalo se na potrebno smanjenje primjene hidrofluorouglijaka. Iz navedenih razloga, intenzivira se istraživanje u području otkrivanja i unapređivanja lijekova za udisanje u obliku prašaka inhalata. Zbog toga je težište ovog specijalističkog rada stavljeno na razvoj prašaka inhalata, a cilj je izdvojiti ključne čimbenike koje valja uzeti u obzir tijekom njihovog razvoja te dati smjernice o metodologiji prikladnoj za njihovu karakterizaciju i ispitivanje učinkovitosti.

U tu svrhu provest će se pretraživanje bibliografskih baza podataka (Scopus i EBSCO) prema ključnim riječima: *inhalation drug development, lactose particles, inhalers characteristics, dry powder inhalers, inhalation flow i sl.* Cilj je kritički proučiti sakupljene materijale stavljajući težište na problematiku razvoja prašaka za udisanje te pregledno prikazati postojeća saznanja o razvoju lijekova za udisanje. Izdvojit će se najvažniji rezultati, rasprave i zaključci vezani za dosadašnji razvoj lijekova za udisanje, a prikazat će se i potencijal daljnjeg razvoja ovog tipa pripravaka. Pregledno će se prikazati zahtjevi koje je potrebno zadovoljiti tijekom razvoja lijeka kako bi se postigla odgovarajuća kakvoća i učinkovitost primjene uzimajući u obzir važeće europske standarde: Europsku farmakopeju 8.0 i raspoložive znanstvene smjernice Europske agencije za lijekove (EMA).

Osim originalnog prikaza najsuvremenijih saznanja o problematici razvoja prašaka inhalata kao farmaceutskog oblika za dostavu lijeka u pluća, izradit će se pregled najčešće korištenih pojmova vezanih uz tu temu na engleskom jeziku te će se ponuditi odgovarajući hrvatski termini i dodatna pojašnjenja tih pojmova, s ciljem doprinosa razvoju standardne hrvatske nomenklature vezane uz oblike lijekova za udisanje.

3. Materijali i metode – Sustavni pregled saznanja o temi

Ovaj specijalistički rad opisuje saznanja o razvoju farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u dišne putove koji se koriste za lokalno liječenje kroničnih bolesti pluća kao što su astma i kronična opstruktivna plućna bolest. Razvoj navedenih pripravaka je u porastu iz razloga što je i broj pacijenata s astmom i kroničnom opstruktivnom bolesti pluća sve veći. U tablici 1. prikazani su demografski podaci i prosječna duljina trajanja bolesti. (Van der Palen, 2003.)

Tablica 1. Demografski podaci za kronične bolesti pluća: astmu i kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (Van der Palen, 2003.)

Podaci o bolesnicima	
Broj pacijenata	50
Spol: n (%)	
Muški	30 (60%)
Ženski	20 (40%)
Prosječna dob u godinama ($\pm_{SD}$)	56,9 (16,5)
Bolesnici s astmom: n (%)	27 (54%)
Bolesnici s KOPB: n (%)	23 (46%)
Prosječno trajanje astme u godinama ($\pm_{SD}$)	12,0 (11,0)
Prosječno trajanje KOPB u godinama ($\pm_{SD}$)	13,0 (15,5)

Kratice: SD – standardna devijacija; KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

S obzirom na anatomiju pluća, lijek je moguće dostaviti na mjesto primjene samo ako se nalazi u obliku aerosola. S farmaceutskog gledišta to je dvofazni sustav krutih čestica ili kapljica otopine odnosno suspenzije dispergirane u odgovarajućem propelentu. (Aulton, 2001.).

Dostavljanje lijeka u pluća ovisi o četiri čimbenika:

1. fizičko-kemijskim svojstvima djelatne tvari i formulaciji lijeka,
2. inhalatoru koji omogućava oslobađanje propisane doze lijeka (*engl. delivery device*),
3. načinu primjene od strane bolesnika što ovisi o načinu rukovanja inhalatorom i
4. snazi udaha bolesnika (*engl. inspiratory flow rate*). (Atkins, 2005.).

Farmaceutski oblici za primjenu lijeka u dišne putove (*engl. preparations for inhalation*) mogu se nalaziti u višedoznim spremnicima (aluminijski spremnik) ili pojedinačno dozirani (kapsula,

blister). Pripravci u obliku aerosola primjenjuju se pomoću pomagala (*engl. device*) od kojih su najčešći:

- atomizatori za primjenu otopina, suspenzija ili emulzija (*engl. nebuliser*)
- inhalatori za primjenu stlačenih inhalata (otopina ili suspenzija), nestlačenih inhalata odnosno prašaka inhalata (*engl. inhaler*). (Ph.Eur. 01/2012:0671).

S obzirom na navedene čimbenike o kojima ovisi dostavljanje propisane doze lijeka u pluća, mogu se istaknuti prednosti i nedostaci za tri najčešće korištena farmaceutska oblika za primjenu lijeka u dišne putove ovisno o vrsti uređaja za inhalaciju: stlačenih inhalata, prašaka inhalata i pripravaka za atomizator.

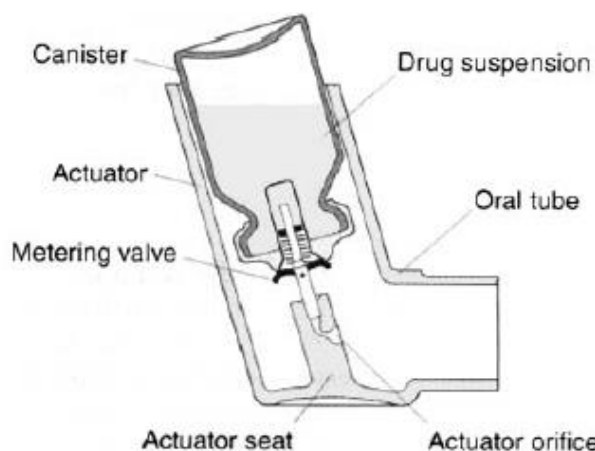
3.1 Stlačeni inhalati, otopine ili suspenzije

Prema definiciji Ph.Eur. monografije 01/2012:0671 stlačeni inhalati (*engl. pressurised metered-dose inhaler*; pMDI) su otopine, suspenzije ili emulzije napunjene u spremnik pod tlakom (najčešće aluminijski) s odmjernim ventilom uz dodatak propelenta koji ujedno ima ulogu otapala te drugih pomoćnih tvari uključujući surfaktante. Doza lijeka koja se iz spremnika oslobađa raspršivanjem preko odmjernog ventila (*engl. metering valve*) čini oslobođenu dozu lijeka (*engl. delivered dose*), dok odmjernu dozu lijeka (*engl. metered dose*) čine oslobođena doza i količina lijeka koja zaostane na inhalatoru nakon raspršivanja. (Ph.Eur. 01/2012:0671).

Primjena stlačenih inhalata za lokalno liječenje bolesti pluća započinje sredinom 1950.-ih godina. U formulaciji stlačenih inhalata uz jednu ili više djelatnih tvari nalaze se pogonski plinovi ili propelenti koji omogućavaju nastajanje aerosola (pri sobnoj temperaturi prelaze iz tekućine u plinovito stanje) te surfaktanti kao npr. sorbitanester, oleatna kiselina ili lecitin koji omogućavaju suspendiranje djelatnih tvari u propelentu. Početno su se kao propelenti koristili klorofluorouglijci (*engl. chlorofluorocarbons*) i to najčešće smjesa triklorofluorometana (CFC-11), diklorofluorometana (CFC-12) i diklorotetrafluoroetana (CFC-114). S obzirom da klorofluorouglijci reagiraju s ozonom u stratosferi Zemlje (apsorbiraju UV zračenje pri 300 nm i oslobađaju klor koji se veže za molekulu ozona) i uzrokuju globalno zatopljenje, Montrealskim protokolom iz 1987.g. zabranjena je

proizvodnja navedenih plinovitih tvari. Klorofluorouglici su u formulaciji stlačenih inhalata zamijenjeni hidrofluorouglicima (*engl. hydrofluoroalkanes*) od kojih se danas najčešće koristi trifluoromonofluoroetan (HFA-134a) i heptafluoropropan (HFA-227). S obzirom da navedeni HFA propelenti slabo otapaju surfaktante, u formulaciju lijeka dodaje se bezvodni etanol ili izopropanol kao pomoćno otapalo.

Aluminijski spremnik (*engl. container* ili *canister*) s otopinom lijeka zatvoren je odmjernim ventilom s otvorom određenog promjera (*engl. orifice*) koji omogućava oslobađanje odgovarajućeg malog volumena lijeka (25-100 μm) potiskom plastičnog aktivatora (*engl. actuator*) ili snagom udaha bolesnika. Na slici 1. prikazani su dijelovi aluminijskog spremnika i odmjernog sustava za primjenu stlačenog inhalata.



Slika 1. Sustav za primjenu stlačenih inhalata (Moren, 1981.); hrvatsko nazivlje dijelova inhalatora dostupno je u tablici 8.

Otopina lijeka se puni u spremnik na dva načina:

-hladnim punjenjem – djelatna tvar, pomoćne tvari i propelent u tekućem stanju su ohlađeni i pune se u spremnik pri temperaturi od -30°C , dodaje se ostatni propelent i spremnik zatvara odmjernim ventilom;

-punjenjem pod tlakom – koncentrat djelatne tvari i propelenta npr. CFC-11 se puni u spremnik pri sobnoj temperaturi i normalnom tlaku, spremnik se zatvara odmjernim ventilom i naknadno puni drugim propelentom npr. CFC-12 preko ventila (*engl. gassing*).

Istjecanje propelenta iz spremnika provjerava se ispitivanjem propusnosti ventila (*engl. leakage test*) USP <601> metodom (vaganje spremnika s lijekom prije i nakon stavljanja u vodenu kupelj pri povišenoj temperaturi). (Aulton, 2001.)

3.1.1 Prednosti i nedostaci primjene stlačenih inhalata

Prednosti primjene lijekova u obliku stlačenih inhalata su:

1. prihvatljiva prenosivost spremnika s lijekom
2. niska cijena
3. raspoloživost većeg broja doza u jednom spremniku

Više doza lijeka (oko 200 doza) napunjeno je u maleni spremnik koji omogućava ponovljivost oslobađanja propisane doze lijeka.

4. inertnost para propelenta
5. hermetički zatvoren spremnik

Navedeni uvjeti štite lijek od oksidativne razgradnje i mikrobiološkog onečišćenja. (Aulton, 2001.)

Glavni nedostaci primjene lijekova u obliku stlačenih inhalata su:

1. problematična učinkovitost raspršivanja

Potiskom aktivatora koji omogućava raspršivanje doze lijeka, prve kapi propelenta izlaze velikom brzinom koja može prijeći i 30 m/s pa velika količina doze lijeka zaostane na stjenkama usne šupljine i ždrijela. Prosječna veličina kapljice lijeka oslobođene raspršivanjem prelazi 40 μm , a brzinu isparavanja propelenta nije moguće dovoljno smanjiti kako bi se omogućilo dostavljanje lijeka u pluća. Smanjenje brzine isparavanja kapljica propelenta postiže se dodavanjem nisko hlapljivog propelenta CFC-11 u formulaciju lijeka u količini od najmanje 25%. Dodatni problem tijekom razvoja lijeka predstavlja potrebna zamjena propelenta CFC-11 propelentom jednakih svojstava (ključno je vrelište; 23,7°C) koji još nije otkriven. Također, isparavanje propelenta se može postići tek 5 sekundi nakon potiska aktivatora.

2. ne mogu se koristiti za primjenu visokih doza lijeka

3. formulaciju lijeka s CFC propelentima potrebno je zamijeniti HFA propelentom što se pokazalo vrlo zahtjevnim

Na kompleksnost navedenog ukazuju rezultati dobiveni uspoređivanjem svojstava formulacije beklometazondipropionatom s HFA kao propelentom odnosno s CFC propelentom. Prosječna veličina čestica dobivena nakon raspršivanja HFA formulacije lijeka je manja od 2 μm dok je prosječna veličina čestica za CFC formulaciju između 3 i 4 μm . Također dolazi do različite raspodjele veličine čestica beklometazondipropionata što rezultira i do 4 puta nižom dozom djelatne tvari u HFA formulaciji lijeka (50 μm ili čak 25 μm) u odnosu na CFC formulaciju (100 μm). HFA formulacija sadržava veću količinu manjih čestica beklometazondipropionata zbog čega se oko 20% doze lijeka izdahne što nije slučaj s CFC formulacijom lijeka. (Ganderton, 1997.)

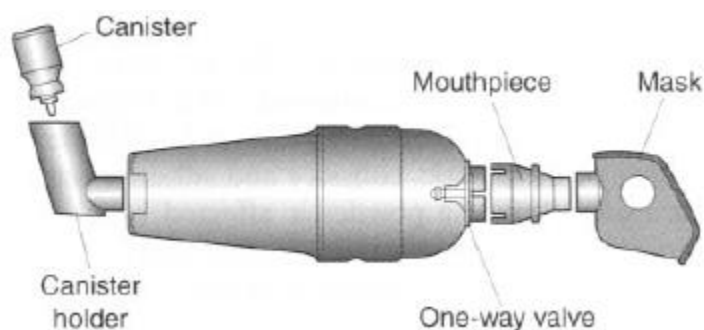
4. tijekom primjene HFA propelenti ostavljaju osjećaj hlađenja u ustima tzv. „cold freon“ učinak pa bolesnici prekidaju udisanje lijeka prije vremena, što rezultira udisanjem polovične doze lijeka
5. neispravna primjena lijeka od strane bolesnika.

U tablici 2. prikazani su najčešći uzroci neispravne primjene lijeka od strane bolesnika.

Tablica 2. Slučajevi pogrešne primjene stlačenih inhalata (Ganderton, 1997.)

Koraci u primjeni stlačenih inhalata	Učestalost pogreške pri primjeni (%)
Poklopac nije uklonjen	7
Spremnik nije protresen prije primjene	43
Bolesnik nije izdahnuo prije primjene	29
Nastavak za usta nije ispravno obuhvaćen usnama	29
Bolesnik nije polagano udahnuo	64
Spremnik nije potisnut kako bi se oslobodila doza lijeka	57
Udisanje lijeka je prekinuto	46
Dah nije zadržan	43
Bolesnik nije polagano izdahnuo	5

Neispravna primjena lijeka najčešće je zabilježena u djece i starijih pacijenata. Učinkovitost primjene lijeka kod navedenih pacijenata povećana je dodatnim korištenjem komore (*engl. spacer*) koja se namješta između spremnika s lijekom i bolesnika (doza lijeka se udiše preko komore) kako je prikazano na slici 2. S obzirom da je doza lijeka oslobođena u komoru prije udisanja bolesnika smanjena je početna brzina kapljica i omogućeno odgovarajuće isparavanje propelenta, a koordinacija bolesnika između raspršivanja i udisanja doze lijeka nije potrebna. Nedostatak komore je u njejoj veličini (npr. Fisonair – Rhone-Poulenc Rorer, Nebuhaler – AstraZeneca, Volumatic – GlaxoSmithKline).



Slika 2. Komora Nebuhaler koja se koristi uz stlačene inhalate proizvođača AstraZeneca (Aulton, 2001.); hrvatsko nazivlje dijelova komore dostupno je u tablici 8.

Također su dostupni inhalatori iz kojih se doza lijeka oslobađa snagom udaha bolesnika (*engl. breath-actuated device*), a poznati su pod nazivom *autohaleri* (*engl.*). Primjenom navedenih inhalatora za primjenu lijeka prevladani su problemi nastali zbog loše koordinacije bolesnika. Nedostatak ovakve primjene lijeka je što se zahtjeva znatniji protok zraka (*engl. flow rate*) odnosno veća snaga udaha bolesnika koja je kod lokalnih bolesti pluća smanjena zbog patologije same bolesti. (Aulton, 2001.)

3.2 Prašci inhalata

Prema definiciji Ph.Eur. monografije 01/2012:0671 prašci inhalata (engl. *dry powder inhalers*; DPI) su suhi prašci napunjeni u jednodozni ili višedozni spremnik, a primjenjuju se oslobađanjem prethodno odmjerene doze preko inhalatora. Kako bi se omogućila ispravna primjena lijeka, djelatna tvar se miješa s inernim nosačem (engl. *carrier*). Doza lijeka koja se oslobodi iz spremnika bušenjem kapsule, mjehurića blistera ili odmjernim sustavom iz rezervoara s praškom čini oslobođenu dozu lijeka, dok odmjernu dozu lijeka čine oslobođena doza lijeka i količina koja zaostane na inhalatoru. (Ph.Eur. 01/2012:0671).

Formulaciju lijeka praška inhalata čini djelatna tvar pomiješana s nosačem (najčešće laktozom), a primjenjuje se udisanjem oblaka sitnih čestica preko inhalatora. Sustav za primjenu lijeka čine sljedeći inhalatori (slika 3.):

- jednodozni sustavi u koje se:

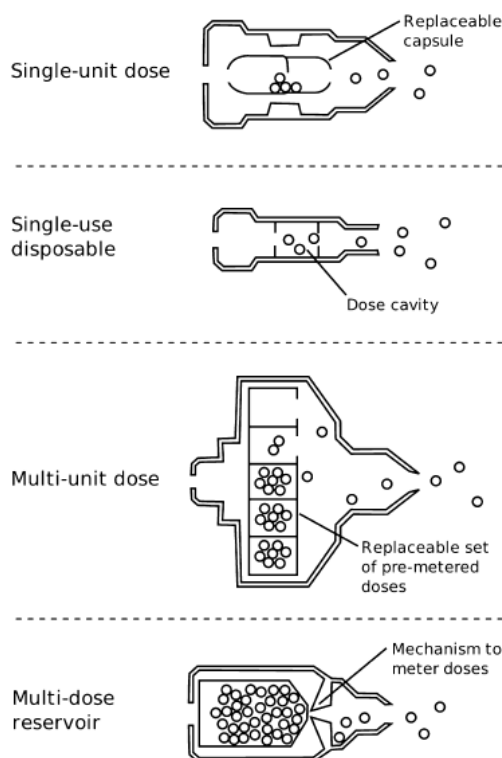
1) umetne kapsula s jednom dozom praška inhalata

2) umetne blister s jednom dozom praška inhalata;

- višedozni sustavi:

3) u inhalator je već ugrađen blister s doziranim prašcima

4) u inhalator je ugrađen spremnik s praškom inhalata koji se dozira uz pomoć dozatora.



Slika 3. Ilustrirani prikaz četiri različita načina umetanja praška inhalata u inhalator (Daniher i Zhu, 2008.); hrvatsko nazivlje dostupno je u tablici 8.

Doza se oslobađa snagom udaha bolesnika. Na tržištu su dostupni i noviji inhalatori koji oslobađaju djelatnu tvar iz formulacije lijeka uz pomoć dodatnog izvora energije. Čestice djelatne tvari u formulaciji lijeka moraju se prethodno mikronizirati do veličine ispod 5 μm kako bi se mogle dostaviti u pluća. (Newman, 1985.) S obzirom da se mikronizacijom čestica povećava njihova energija i smanjuju svojstva tečenja praška, prašak djelatne tvari miješa se s većim česticama (obično 30-60 μm) tzv. nosačima od kojih se najčešće primjenjuje laktoza. Ostale tvari koje su kao nosači korištene u razvoju formulacija su:

- manitol (uz salbutamolsulfat i budezonid te inzulin, ciprofloksacin i meloksikam za sustavnu primjenu),
 - trehaloza (uz salbutamol i ipratropij te lizozime za sustavnu primjenu),
 - eritritol (uz salbutamolsulfat i glukagon za sustavnu primjenu),
 - sorbitol (uz salbutamolsulfat i interferon- β),
 - dipalmitoilfosfatidilkolin (uz salbutamol i proteinske molekule za sustavnu primjenu),
 - poli(laktatna-ko-glikolna) kiselina (uz inzulin i lizozime za sustavnu primjenu).
- (Rahimpour i sur., 2014.)

Razlog učestale primjene laktoze kao nosača je u njoj kemijskoj inertnosti i kompatibilnosti s velikim brojem djelatnih tvari. Na ovaj način pospješuje se i ujednačenost doze prilikom punjenja u kapsulu, blister ili spremnik inhalatora. Postupak miješanja čestica djelatne tvari s česticama nosača je kritična faza tijekom proizvodnje lijeka ovog farmaceutskog oblika kao i faza punjenja praška u blistere ili kapsulu. Nakon što se kapsula ili mjehurić blistera probuši turbulencija zraka u inhalatoru omogućava deaglomeraciju čestica djelatne tvari i čestica laktoze. Veće čestice laktoze zaostaju u usnoj šupljini i ždrijelu dok sitnije čestice djelatne tvari ulaze dublje u dišni sustav, u donje dijelove pluća. Ostali čimbenici koji utječu na svojstvo tečenja praška su: veličina i oblik čestica, karakteristike površine čestica, tvrdoća, sadržaj vode u prašku i nasipna gustoća praška. Karakteristike sustava za primjenu praška inhalata, osim o navedenim čimbenicima bitnim za formulaciju praška također ovise o izvedbi inhalatora i tehnici udisanja doze lijeka kao što je već istaknuto ranije u uvodu.

3.2.1 Prednosti i nedostaci primjene praška inhalata

Prednosti primjene praška inhalata su:

1. ne sadrže propelente
2. u većini slučajeva sadrže jednu pomoćnu tvar, najčešće laktozu dobro poznatih svojstava i sigurnu za primjenu u dišne putove
3. doza se oslobađa snagom udaha bolesnika pri čemu se ne javljaju problemi nastali zbog loše koordinacije bolesnika pa su prikladni za primjenu kod male djece i starijih pacijenata (Aulton, 2001.).
4. veća količina odmjerne doze lijeka se dostavi u pluća u odnosu na stlačene inhalate

Provedena su brojna istraživanja kojima je dokazano bolje taloženje čestica djelatne tvari u pluća primijenjenih u obliku praška inhalata (do 20% uz snagu udaha bolesnika od 45 litara/min i do 32% uz snagu udaha bolesnika od 90 litara/min) od onih primijenjenih raspršivanjem iz otopine ili suspenzije stlačenih inhalata (8-16%). (O'Connor, 2004.)

Iz primjera usporednih rezultata dobivenih u zdravih dobrovoljaca oslobađanjem čestica djelatne tvari budezonida korištenjem inhalatora sa stlačenim inhalatom i Turbuhalera s praškom inhalata može se zaključiti da se dvostruko veća količina budezonida (32% vs. 15%) dostavi u pluća nakon primjene lijeka korištenjem Turbuhalera kako je prikazano na slici 4. (Thorsson i sur., 1994.)

Glavni nedostaci primjene praška inhalata su:

1. visoka cijena
2. čestice djelatne tvari su vrlo sitne pa je njihovo prenošenje, vaganje i mjerenje doze tehnološki zahtjevno
3. učinkovita doza lijeka koja se može dostaviti u pluća je niska (oko 10-20%) zbog nemogućnosti snažnijeg udaha bolesnika i otpora protoku zraka kojeg pruža inhalator

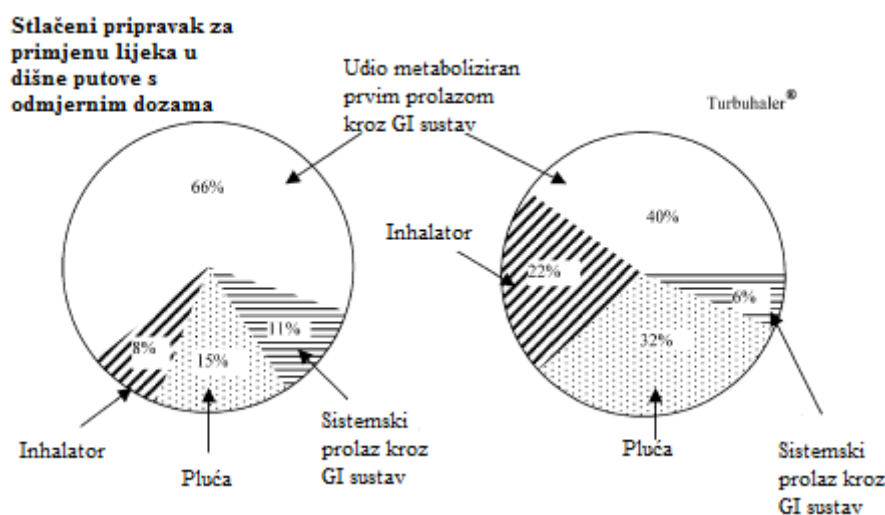
Čestice djelatne tvari se vežu s česticama laktoze u prašku inhalata, a tijekom oslobađanja doze lijeka preko inhalatora dolazi do deaglomeracije čestica djelatne tvari u količini do najviše 20% od čega se dodatna količina zadrži u ustima i ždrijelu. (Ganderton, 1997.).

Zbog toga je kod prašaka inhalata potrebna dvostruko veća količina lijeka za postizanje propisane doze nego kod stlačenih inhalata (Melchor i sur., 1993.).

4. stabilnost formulacije ovisna je o vlazi iz okoline

Ukoliko je prašak inhalata duže vrijeme izložen vlazi iz okoline, može doći do sljepljivanja čestica praška i stvaranja grudica pa time i smanjenja učinkovitosti lijeka.

Izloženost praška inhalata vlazi iz okoline ovisi o inhalatoru.



Slika 4. Usporedni prikaz raspodjele djelatne tvari budezonida oslobođene iz inhalatora sa stlačenim inhalatom i Turbuhalera s praškom inhalata (Thorsson i sur., 1994.)

Prednosti i nedostaci primjene prašaka inhalata znatno ovise o inhalatoru, a njihove osnovne karakteristike prikazane su u poglavlju „Razvoj sustava za primjenu prašaka inhalata“ u kojem su detaljno, po skupinama opisani inhalatori za primjenu praška inhalata.

3.3 Pripravci za atomizator

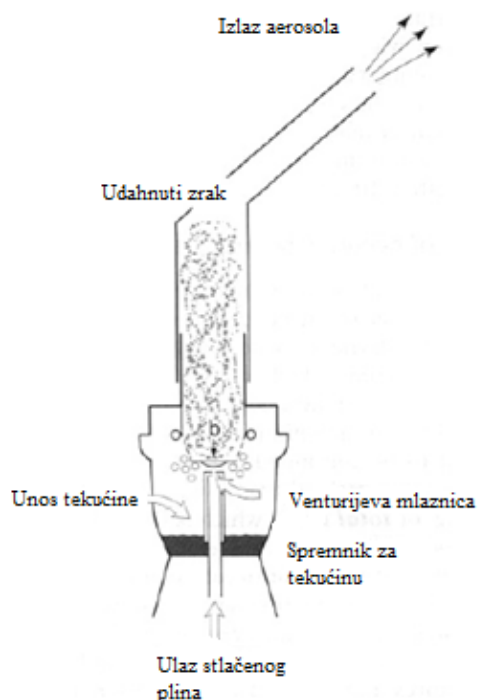
Prema definiciji Ph.Eur. monografije 01/2012:20944 pripravci za atomizator (*engl. preparations for nebulisation*) su otopine ili suspenzije koje se primjenjuju u pluća uz pomoć atomizatora (*engl. nebuliser*). Navedeni pripravci su karakterizirani brzinom dostavljanja djelatne tvari (*engl. active substance delivery rate*) i ukupnom masom dostavljene djelatne tvari (*engl. total active substance delivered*) te aerodinamičkom raspodjelom čestica (*engl. aerodynamic assessment*)

atomiziranog aerosola pri protoku zraka od 15 litara/min što predstavlja europski standard. (Ph.Eur.2.9.44)

Atomizatorima se može primijeniti veći volumen otopine odnosno suspenzije s djelatnom tvari pa se koriste za primjenu lijekova koje nije moguće primijeniti u obliku stlačenih inhalata ili prašaka inhalata. Razlikuju se dvije vrste atomizatora: atomizator s mlaznicom i ultrazvučni atomizator. Atomizatori se primjenjuju uz pomoć maske preko koje se udiše aerosol, a koja se namjesti bolesniku preko usta i nosa. (Aulton, 2001.).

Atomizator s mlaznicom (*engl. jet nebuliser*) koristi stlačeni plin (obično zrak ili kisik) kako bi raspršio tekućinu prethodno napunjenu u spremnik atomizatora kako je prikazano na slici 5. Stlačeni plin prolazi kroz *Venturi* mlaznicu gdje se stvara područje negativnog tlaka. Tekućina ulazi u cijev gdje se atomizira u kapljice i samo male kapljice imaju mogućnost izaći s udahnutim zrakom dok se veće kapi odbijaju od stjenki i ostaju u cijevi. Atomizator radi neprekidno. Zbog ciklusa disanja velika količina ispuštenog aerosola nije udahnuta, već se oslobodi u okolinu. Količina plina potrebnog za atomizaciju je odlučujući čimbenik za veličinu kapljica aerosola i stupanj oslobađanja djelatne tvari, npr. povećanjem protoka s 4 na 8 litara/min može doći do smanjenja srednjeg masenog aerodinamičnog promjera čestica (*engl. mass median aerodynamic diameter; MMAD*) za više od 50% odnosno linearnog povećanja količine kapljica manjih od 5 μm . (Clay i sur., 1983.).

Ultrazvučni atomizator (*engl. ultrasonic nebuliser*) koristi energiju dobivenu iz piezoelektričnog kristala koji vibrira na visokim frekvencijama kako je prikazano na slici 6. Pri dovoljno visokom ultrazvučnom intenzitetu, u komori atomizatora se stvara vodoskok tekućine. Veće čestice se ispuštaju sa vrha vodoskoka, a maglica sitnih čestica sa dna.



Slika 5. Shematski prikaz atomizatora s mlaznicom (Newman, 1989.)



Slika 6. Shematski prikaz ultrazvučnog atomizatora (Atkins i sur., 1992.)

Tekućine za atomizator su vodene otopine djelatne tvari kojima je dodano pomoćno otapalo, najčešće etanol ili propilenglikol odnosno suspenzije kojim se dodaju surfaktanti. Kako bi se spriječila bronhokonstrikcija tijekom primjene, tekućina za atomizator mora imati pH-vrijednost veću od 5. (Snell, 1990.). S obzirom da nije preporučeno dodavanje antioksidansa i konzervansa u formulaciju, tekućine za atomizator koje se nalaze na tržištu su uglavnom sterilne i izotonične. Opremljene su u jednodozni spremnik volumena od 1-2,5 ml. Kod suspenzija za atomizator djelatna tvar mora biti mikronizirana, a oslobođena učinkovita doza lijeka je veća ako se koristi atomizator s mlaznicom. Veličina čestica aerosola je obrnuto proporcionalna s viskoznosti tekućine kod atomizatora s mlaznicom i direktno proporcionalna s viskoznosti tekućine kod ultrazvučnih atomizatora.

Atomizacija traje sve dok aerosol ne prestane izlaziti iz cijevi atomizatora (*engl. sputtering time*). Kliničko vrijeme (*engl. clinical time*) je vrijeme potrebno da se završi terapija nakon prestanka raspršivanja, a ukupno vrijeme (*engl. total time*) je vrijeme u kojem prestaje stvaranje aerosola. Zbog unutarnje strukture atomizatora, ne može se atomizirati i iskoristiti sva tekućina koja se stavi u

atomizator, već zaostaje oko 1 ml tekućine (tzv. ostatni volumen *engl. residual or dead volume*). Ostatni volumen je veći kod deklariranih manjih volumena tekućina (iznosi oko 50%, od 2 ml iskoristi se 1 ml), dok je kod većih deklariranih volumena tekućina manji (iznosi oko 25%, od 4 ml se iskoristi 3 ml). (Aulton, 2001.)

3.3.1 Prednosti i nedostaci primjene pripravaka za atomizator

Prednosti primjene pripravaka za atomizator su:

1. prikladni za primjenu kod djece, starijih osoba i pacijenata s artritisom kojima je otežano rukovanje uređajima za inhalaciju

Protok zraka koji je potrebno postići za oslobađanje doze je vrlo nizak, svega 15 litara/min.

2. lijek se udiše uobičajenom brzinom disanja pa je učinkovitost primjene veća
 3. mogu se koristiti za primjenu lijekova koji sadržavaju peptide i liposome
- (Aulton, 2001.)

Glavni nedostaci primjene pripravaka za atomizator su:

1. primjenjuju se uz pomoć stručnih osoba, uglavnom u bolnicama
2. javlja se učinak hlađenja te je moguća i bronhokonstrikcija

Temperatura tekućine tijekom atomizacije je oko 10-15°C što potječe od porasta koncentracije otopine duljim vremenom primjene i zasićenja udahnutog zraka. Zbog učinka hlađenja može se smanjiti topljivost lijeka i povećati viskoznost tekućine.

3. veličina čestica aerosola različita je ako se primjeni uz pomoć različitih atomizatora
Rezultati za 18 različitih atomizatora dostupnih na tržištu razlikuju se u veličini čestica aerosola za vrijednost MMAD od 0,9 do 7,2 µm (Waldrep i sur., 1994.)
4. vrsta atomizatora nije propisana od strane proizvođača pripravka za atomizator tako da se dostupna količina sitnih čestica razlikuje od uređaja do uređaja.

3.4 Razvoj praškastih oblika za primjenu lijeka u dišne putove u skladu s važećim smjernicama

Za lijek s novom djelatnom tvari potrebno je provesti cjelovita ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti primjene te odgovarajuće kakvoće lijeka koja mora odgovarati zahtjevima Europske farmakopeje. Regulatornom tijelu potrebno je priložiti potpunu dokumentaciju o lijeku uz zahtjev za davanje odobrenja koji se podnosi u skladu s člankom 26. Zakona o lijekovima (NN 76/13.), a odgovara članku 8. Direktive 2001/83/EC.

Za lijek s poznatom djelatnom tvari mora se dokazati jednaka kakvoća i terapijska ekvivalencija usporedbom s referentnim lijekom za koje su poznati podaci o učinkovitosti i sigurnosti primjene lijeka. U skladu sa smjernicom CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, Europska agencija jasno navodi da se niti jedan lijek koji djeluje lokalno ne može smatrati istovjetnim (generikom u pravom smislu tog pojma) jer nije moguće mjeriti koncentraciju lijeka iz krvi odnosno dokazati bioekvivalenciju s referentnim lijekom. Zbog toga zahtjev za davanje odobrenja podnosi se u skladu s člankom 32. Zakona o lijekovima (NN 76/13.) koji odgovara članku 10.3 Direktive 2001/83/EC (odnosi se na hibridnu aplikaciju). Iz tog razloga se niže u tekstu navodi pojam hibridni lijek. S obzirom na sve veća medicinska i farmaceutska saznanja, razvoj hibridnih lijekova se treba usmjeriti na tvari većih terapijskih vrijednosti uzimajući u obzir poboljšane sustave za dostavljanje djelatne tvari u donje dijelove pluća, inovativnu tehnologiju proizvodnje lijeka i fiksnu kombinaciju doza. (Stegemann i sur., 2013.)

EMA znanstvene smjernice predstavljaju podlogu za pripremu dokumentacije o kakvoći, učinkovitosti i sigurnosti primjene lijeka koju je potrebno priložiti određenom europskom regulatornom tijelu uz zahtjev za davanje odobrenja za lijek. (EMA, Scientific guidelines). Dvije su europske smjernice koje pokrivaju farmaceutski razvoj i klinička ispitivanja lijeka, a koje je potrebno uzeti u obzir tijekom razvoja farmaceutskog oblika za primjenu lijeka u dišne putove:

1. Smjernica o kakvoći farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u dišne putove i farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u nos (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr iz 2006.g.)
2. Smjernica sa zahtjevima za kliničku dokumentaciju farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u dišne putove i zahtjevima kojima se potvrđuje terapijska ekvivalencija između dva pripravka koji se primjenjuju za lokalno liječenje bolesti pluća (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 iz 2009.g.).

3.4.1 Zahtjevi propisani smjernicom CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1

Navedena smjernica navodi slučajeve kada je prilikom razvoja lijeka i podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja za europsko tržište, potrebno dostaviti podatke o provedenim kliničkim ispitivanjima farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u dišne putove, a koji se koriste za lokalno liječenje bolesti pluća.

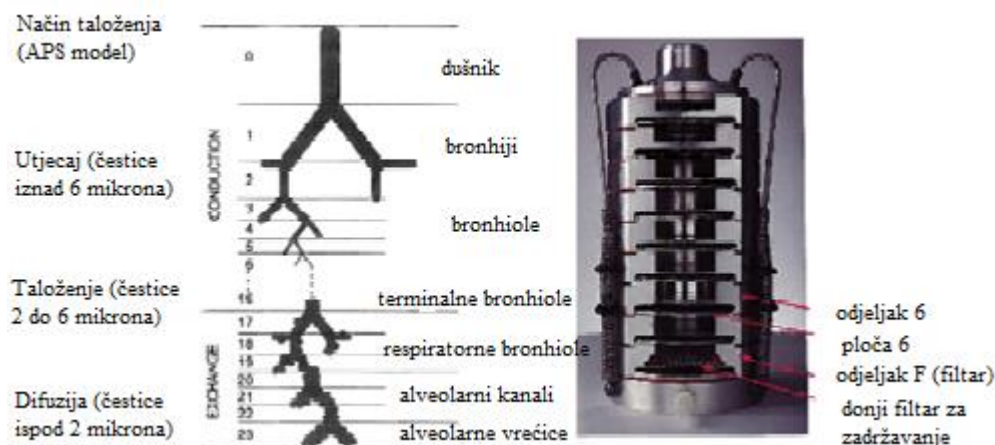
Izostavljanje kliničkih ispitivanja je opravdano u slučaju kada hibridni lijek u usporedbi s referentnim lijekom zadovolji sva propisana *in vitro* ispitivanja, a to su sljedeća:

- Lijek sadrži istu djelatnu tvar kao referentni lijek (npr. ista sol, ester, hidrat ili solvat)
- Farmaceutski oblik lijeka je identičan (npr. stlačeni inhalat, nestlačeni inhalat ili prašak inhalata)
- Ukoliko je djelatna tvar u krutom stanju (prašak ili suspenzija) potrebno je dokazati da različita kristalna struktura i/ili polimorfni oblik djelatne tvari ne utječe na otapanje tvari, fizičko-kemijska svojstva lijeka niti ponašanje čestica aerosola
- Bilo koja izmjena u kvalitativnom ili kvantitativnom sastavu pomoćnih tvari ne smije utjecati na svojstva lijeka (npr. ujednačenost oslobođene doze, *engl. delivered dose uniformity*), ponašanje čestica aerosola (higroskopski učinak, dinamiku i geometriju raspršenog oblaka čestica) ili utjecati na ponašanje bolesnika prilikom udisanja doze lijeka (npr. osjećaj hlađenja tzv. „cold Freon“ učinak)
- Bilo koja izmjena u kvalitativnom ili kvantitativnom sastavu pomoćnih tvari ne smije utjecati na sigurnost primjene lijeka

- Volumen lijeka udahnut preko uređaja za inhalaciju smije odstupati od referenta za najviše $\pm 15\%$ kako bi se osiguralo dostavljanje odgovarajuće količine djelatne tvari u pluća
- Rukovanje uređajem za inhalaciju koji se primjenjuje za hibridni lijek i referentni lijek mora biti slično kako bi se oslobodila propisana količina djelatne tvari
- Uređaj za inhalaciju ima jednaki otpor na protok zraka (dozvoljeno odstupanje $\pm 15\%$)
- Ciljna oslobođena doza mora biti jednaka (dozvoljeno odstupanje $\pm 15\%$).

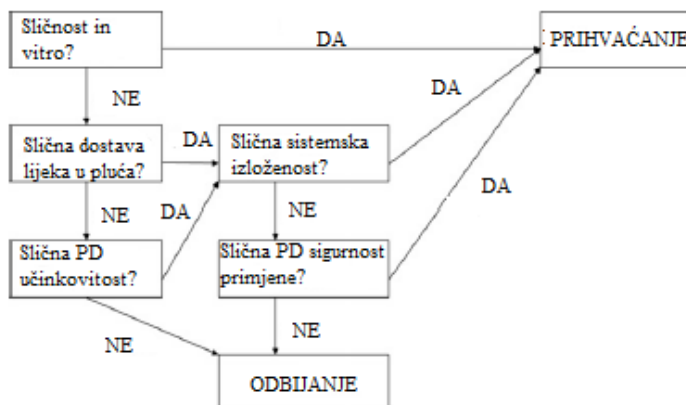
Navedena *in vitro* ispitivanja je potrebno provesti odobrenom metodom za ispitivanje raspodjele čestica opisanom u Europskoj farmakopeji (Ph.Eur. 2.9.18). Podaci moraju sadržavati rezultate za svaki pojedini odjeljak karakterističan za određenu veličinu čestica odnosno rezultate za grupirane odjeljke (u razrede) kojih mora biti najmanje 4 (uz odgovarajuće obrazloženje proizvođača). Ispitivanje se provodi korištenjem tri različite jačine protoka zraka (u rasponu od 10% do 90%). Usporedne rezultate je potrebno priložiti za najmanje tri uzastopne serije hibridnog lijeka i tri serije referentnog lijeka.

Ispitivanje mase sitnih čestica uz različitu brzinu protoka zraka ključno je za dokazivanje terapijske učinkovitosti lijeka. Određivanjem udjela sitnih čestica djelatne tvari u prašku inhalata dokazuje se ujednačenost oslobađanja djelatne tvari preko sustava za primjenu lijeka i dostavljanja lijeka u pluća. Ispitivanje se provodi već spomenutom metodom Ph.Eur. 2.9.18 koristeći uređaj *Impactor* s više odjeljaka, koji je dostupan u 3 izvedbe (Ph.Eur. Apparatus C, D ili E). Uređaj E ima prednost pred ostalim impaktorima iz razloga što omogućuje ispitivanje mase sitnih čestica koristeći različite brzine protoka zraka (od 30 litara/min do 100 litara/min) te mogućnost paralelnog ispitivanja više različitih lijekova ili više serija istog lijeka jer uz sedam odjeljaka sadrži i sakupljač s mikronskim otvorom za osam različitih frakcija. Navedeno *in vitro* ispitivanje simulira građu pluća (prikazano na slici 7.), a statistički izračunatim vrijednostima predviđa učinkovitost dostavljanja lijeka u razne dijelove pluća uz različitu brzinu protoka zraka. (Stegemann i sur., 2013.)



Slika 7. Grada i princip rada uređaja Cascade impactor koji se koristi za dokazivanje terapijske ekvivalencije hibridnog lijeka usporedbom s referentnim lijekom (Newman, 2009.)

Ukoliko dobiveni rezultati za hibridni lijek ne odgovaraju propisanim zahtjevima, potrebno je provesti klinička ispitivanja koja uključuju farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja kako bi se potvrdila farmaceutska ekvivalencija referentnom lijeku kao što je prikazano na slici 8.



Slika 8. Shematski prikaz dokazivanja terapijske ekvivalencije hibridnog i referentnog lijeka u skladu sa zahtjevima CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1; kratice: PD - engl. pharmacodynamics (farmakodinamička)

3.4.2 Zahtjevi propisani smjernicom EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr

Smjernica EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr navodi zahtjeve kakvoće za lijekove koji se primjenjuju u dišni sustav potrebne za davanje odobrenja i stavljanje lijeka na tržište. Opća načela opisana navedenom smjernicom mogu se primijeniti i za lijek s kojim se provode klinička ispitivanja. Određivanje svojstava djelatne tvari i razvoj lijeka potrebno je provesti na više serija lijeka pri čemu se ne očekuje da su sve serije lijeka one s kojima su provedena klinička ispitivanja.

S obzirom na podatke koji se moraju nalaziti u dokumentaciji o kakvoći lijeka prilikom podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja, smjernica EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr je podijeljena po cjelinama:

- **Zahtjev kakvoće za djelatnu tvar**

U zahtjevu kakvoće za djelatnu tvar krutog oblika koja se nalazi u formulaciji lijeka za primjenu u dišne putove mora se propisati ispitivanje raspodjele veličine čestica validiranom metodom (najčešće laserskom difrakcijom). Zahtjev za veličinu čestica mora se propisati u skladu s rezultatima za serije koje su pokazale odgovarajuća svojstva u kliničkim ispitivanjima. Potrebno je dokazati da se veličina čestica ne razlikuje na serijama tijekom proizvodnje i roka valjanosti lijeka.

- **Farmaceutski razvoj lijeka**

Provodi se kako bi se dokazalo da su odabrani farmaceutski oblik, formulacija lijeka, proizvodni postupak, spremnik, mikrobiološka svojstva i upute za primjenu lijeka s odgovarajućom djelatnom tvari prikladni za primjenu u dišne putove te da odgovaraju propisanom zahtjevu kakvoće. Ispitivanja tijekom razvoja lijeka potrebno je provesti s više od jedne serije kako bi se uzela u obzir varijabilnost između serija. Za jednu dozu lijeka i jednu vrstu spremnika, razvoj lijeka dovoljno je provesti sa dvije serije lijeka. Ukoliko spremnik dodatno ima ulogu oslobađanja djelatne tvari, potrebno je provesti ispitivanja s više serija lijeka, koja potvrđuju oslobađanje propisane količine lijeka preko odmjernog sustava. Uz odgovarajuće obrazloženje proizvođača, kod razvoja višedoznih pripravaka opremljenih u više vrsta spremnika moguće je koristiti tzv. „*bracketing and matrixing*“ dizajn kako bi se smanjio broj uzoraka lijeka potrebnih za ispitivanja. Sva ispitivanja provedena tijekom razvoja lijeka ne moraju biti propisana za provjeru kakvoće svake serije lijeka (nisu obuhvaćena zahtjevom kakvoće lijeka), već je dovoljno da se odgovarajućim rezultatima potvrde potrebna svojstva farmaceutskog oblika za primjenu lijeka u dišne putove.

U tablici 3. prikazana su ispitivanja koje je potrebno provesti tijekom razvoja farmaceutskih oblika koji se primjenjuju u dišne putove. Nije potrebno provesti sva ispitivanja za svaki farmaceutski oblik.

Tablica 3. Ispitivanja koja je potrebno provesti tijekom razvoja određenog farmaceutskog oblika koji se primjenjuje u dišne putove u skladu sa smjernicom EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr; hrvatsko nazivlje pojmova dostupno je u tablici 8.

Pharmaceutical development study	Pressurised metered dose inhalers (pMDI)	Dry powder inhalers (DPI)		Products for nebulisation		Non-pressurised metered dose inhalers (MDI)
		Device-metered	Pre-metered	Single dose	Multi-dose	
Physical characterisation	Yes*	Yes	Yes	Yes*	Yes*	Yes*
Minimum fill justification	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Extractables / leachables	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes
Delivered dose uniformity & fine particle mass through container life	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Delivered dose uniformity & fine particle mass over patient flow range	No	Yes	Yes	No	No	No
Fine particle mass with spacer use	Yes	No	No	No	No	No
Single dose fine particle mass	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Particle / droplet size distribution	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Actuator / mouth piece deposition	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Drug delivery rate and total drug delivered	No	No	No	Yes	Yes	No
Shaking requirements	Yes*	No	No	Yes*	Yes*	Yes*
Initial & re-priming requirements	Yes	No	No	No	No	Yes
Cleaning requirements	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Low temperature performance	Yes	No	No	No	No	No
Performance after temperature cycling	Yes	No	No	No	No	Yes
Effect of environmental moisture	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Robustness	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Delivery device development	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Preservative effectiveness / efficacy	No	No	No	Yes**	Yes**	Yes**
Compatibility	No	No	No	Yes	Yes	No

*propisano za suspenzije

**provodi se ukoliko se u sastavu lijeka nalazi konzervans

Opis i značajke navedenih ispitivanja:

- Fizička svojstva (*engl. physical characterisation*) djelatne tvari i/ili pomoćnih tvari kao što su topljivost, veličina, oblik i hrapavost površine čestica, nasipna gustoća, naboj i kristaliničnost mogu utjecati na homogenost i reproducibilnost isporučene doze lijeka. Fizička svojstva tvari u sastavu lijeka koja je potrebno ispitati tijekom razvoja su ona koja utječu na učinkovitost i funkcionalnost lijeka.

Ukoliko je moguće poboljšati fizička svojstva lijeka, potrebno je provesti mikronizaciju čestica tvari.

- Najmanji volumen punjenja (*engl. minimum fill justification*) definiran je tijekom postupka proizvodnje lijeka za tekućine inhalata koje se primjenjuju preko odmjernog ventila (*engl. metered dose inhalers*) i praške inhalata s inhalatorom koji ima mogućnost mjerenja doze (*engl. device-metered dry powder inhalers*), a mora biti dovoljan za oslobađanje propisanog broja doza iz spremnika. Posljednja propisana doza lijeka oslobođena iz spremnika mora odgovarati granicama za ujednačenost oslobođene doze (*engl. delivered dose uniformity*) i masu sitnih čestica (*engl. fine particle mass*) propisanim u zahtjevu kakvoće za lijek. Za ostale farmaceutske oblike zahtjev za masu i/ili volumen punjenja mora biti propisan u skladu sa zahtjevom za ujednačenost oslobođene doze i masu sitnih čestica.
- Profil tvari koje mogu u normalnim (*engl. leachables*) i stresnim uvjetima čuvanja lijeka (*engl. extractables*) prijeći iz spremnika ili sustava za primjenu (ventila) u otopinu lijeka potrebno je ispitati kod onih lijekova koji tijekom roka valjanosti dolaze u doticaj sa spremnikom. To se posebno odnosi na spremnike koji u svom sastavu sadrže plastične ili gumene tvari. Tvari koje u normalnim uvjetima čuvanja lijeka iz dijelova spremnika prelaze u otopinu lijeka, potrebno je identificirati te priložiti podatke koji potvrđuju sigurnost primjene identificiranih tvari. Ovisno o vrsti i količini navedenih tvari (ukoliko mijenjaju sigurnosni profil lijeka), potrebno je propisati njihovo određivanje s najvećom dozvoljenom granicom u zahtjevu kakvoće za lijek.

- Ispitivanje ujednačenosti doznih jedinica i mase sitnih čestica tijekom roka trajanja lijeka u spremniku (*engl. delivered dose uniformity and fine particle mass through container life*) provode se kako bi se prikazala postojanost najmanje oslobođene doze lijeka (odgovara jednom ili više potisaka aktivatora) odnosno ujednačenost doze lijeka na početku i na kraju korištenja spremnika s lijekom. Ispitivanje je potrebno provesti u skladu s informacijama propisanim za primjenu lijeka od strane bolesnika (npr. čišćenje nastavka za usta ili položaj spremnika tijekom primjene lijeka) s najmanje deset doza oslobođenih iz spremnika na početku, u sredini i na kraju korištenja spremnika s lijekom. Odstupanje od granica propisanih za navedena ispitivanja u zahtjevu kakvoće za lijek nije prihvatljivo.

Ispitivanje ujednačenosti doznih jedinica i mase sitnih čestica potrebno je provesti i za sve doze koje zaostanu nakon zadnje propisane doze do potpunog pražnjenja spremnika (*engl. tail-off profile*) s po najmanje tri spremnika dvije različite serije lijeka. Navedeno ispitivanje nije potrebno provoditi kod spremnika koji imaju ugrađeni otpor isključivanja nakon primjene zadnje propisane doze lijeka.

- Ispitivanje ujednačenosti doznih jedinica i mase sitnih čestica u ovisnosti o snazi udaha bolesnika (*engl. delivered dose uniformity and fine particle mass over patient flow rate range*) provode se kako bi se prikazala postojanost najmanje oslobođene doze lijeka i mase sitnih čestica uz različite snage udaha bolesnika. Smanjena snaga udaha bolesnika može znatno smanjiti dozu lijeka koja se dostavlja u pluća. Navedena ispitivanja je potrebno provesti korištenjem tri jačine protoka zraka koji odgovaraju snazi udaha bolesnika od npr. najmanje 10% do najviše 90% u skladu s dostupnim kliničkim ispitivanjima uzimajući u obzir podatke za odgovarajući inhalator.
- Ispitivanjem mase sitnih čestica primjenom lijeka preko komore (*engl. fine particle mass with spacer/holding chamber use*) potrebno je dokazati da se korištenjem komore ne smanjuje masa sitnih čestica. Navedeno ispitivanje provodi se samo kod tekućina inhalata. Rezultati ovise o načinu mimike lica tijekom primjene lijeka. Ukoliko je propisano čišćenje komore npr. jednom tjedno, potrebno je provesti ispitivanje mase sitnih čestica prije čišćenja i nakon

čišćenja komore. Svako odstupanje rezultata za masu sitnih čestica, potrebno je potvrditi kliničkim ispitivanjima.

- Masa sitnih čestica u pojedinačnoj dozi lijeka (*engl. single dose fine particle mass*) ispituje se rutinski s najmanjom preporučenom dozom lijeka (ukoliko je tehnički izvedivo). Ako se za ispitivanje uzima uzorak koji sadržava veću dozu od najmanje preporučene doze, rezultati trebaju biti ekvivalentni rezultatima za najmanju ekvivalentnu dozu. Navedeno ispitivanje provodi se metodom opisanom u farmakopeji (Ph.Eur. 2.9.18) koja se smije izmijeniti samo u slučaju potrebe smanjenja količine uzorka. Grupiranje odjeljaka u razrede (*engl. stage pooling*) prije analize je prihvatljivo, ali mora biti obrazloženo. Rezultati moraju biti uspoređeni s rezultatima za masu sitnih čestica dobivenim neizmijenjenom metodom za iste ispitane serije lijeka, a značajnost bilo kojeg odstupanja se mora procijeniti.
- Ispitivanje raspodjele veličine čestica / kapljica (*engl. particle / drople size distribution*) potrebno je provesti kako bi se dobio potpuni profil lijeka korištenog u kliničkim ispitivanjima, a rezultate izraziti po pojedinom odjeljku uređaja *Cascade Impactor* opisanog u Europskoj farmakopeji Ph.Eur. 2.9.18. Na isti način potrebno je izraziti rezultate serija koje se koriste za validaciju proizvodnog postupka.

Koristeći uređaj *Impactor* s više odjeljaka (Ph.Eur. Apparatus C, D ili E) ili *Impinger* (Ph.Eur. Apparatus A) potrebno je odrediti masu djelatne tvari istaloženu na svakom pojedinom odjeljku i ukupnu masu čestica ispod prosječne veličine. Navedeno ispitivanje se provodi umjesto određivanja djelatne tvari u ispuštenoj dozi (*engl. emitted dose*) izražene postocima jer iz prikaza rezultata za ispuštenu dozu nisu vidljive razlike čestica u oslobođenoj dozi (*engl. delivered dose*). Iskazivanjem ukupne količine djelatne tvari u obliku postotka u odnosu na najmanji promjer čestica po pojedinom odjeljku mogu se odrediti vrijednosti srednjeg masenog aerodinamičnog promjera čestica (*engl. mass median aerodynamic diameter*; MMAD) i geometrijskog standardnog odstupanja (*engl. geometric standard deviation*) u slučaju normalne logaritamske raspodjele. Usklađivanje ravnoteže masa mora se također uzeti u obzir.

Ako je proizvođač predložio raspon doza lijeka, proporcionalnost mase sitnih čestica i ostalih doza mora se uzeti u obzir (npr. masa čestica istaloženih na „ždrijelu“ impaktora).

Kod otopina za atomizator, raspodjela veličine kapljica ispituje se drugim metodama npr. laserskom difrakcijom.

- Količinu lijeka koja se istaloži na aktivatoru spremnika ili nastavku za usta (*engl. actuator / mouthpiece deposition*) potrebno je odrediti kako bi se dokazalo da ne utječe na propisanu dozu lijeka.
- Ispitivanja brzine dostavljanja lijeka i ukupne mase dostavljenog lijeka (*engl. drug delivery rate and total drug delivered*) potrebno je provesti kako bi se dobio potpuni profil oslobađanja lijeka za serije koje se koriste u kliničkim ispitivanjima pripravaka za atomizator. Aerosol mora biti naveden zajedno s postavkama atomizatora s kojim je provedeno kliničko ispitivanje.
- Zahtjev za protresanje spremnika (*engl. shaking requirements*) potrebno je propisati uz upute za korištenje lijeka koji se nalazi u obliku suspenzije. Ispitivanje je potrebno provesti kako bi se potvrdilo da je propisani način protresanja spremnika sa suspenzijom odgovarajući odnosno da ne dolazi do stvaranja pjene u spremniku ili pogrešnog doziranja. Provodi se ispitivanje ujednačenosti oslobođene doze.
- Početna priprema spremnika za primjenu propisane doze lijeka (*engl. initial priming of the container*) odnosi se na broj potisaka aktivatora spremnika koje je potrebno ispustiti u zrak prije prve primjene kako bi se postigla propisana doza lijeka u jednom potisku. Navedeni podatak potrebno je propisati u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku. Provodi se ispitivanje ujednačenosti oslobođenih doza. Ispitivanje je potrebno provesti sa spremnikom položenim u različite položaje kako bi se ispitao učinak položaja spremnika na oslobađanje lijeka. Potrebno je definirati vrijeme čuvanja lijeka prije provođenja ovog ispitivanja.
- Priprema spremnika za ponovnu primjenu propisane doze lijeka (*engl. re-priming of the container*) provodi se kako bi se odredilo vrijeme nekorištenja lijeka. Potrebno je ispitati broj potisaka aktivatora spremnika koje je potrebno ispustiti u zrak kako bi se postigla propisana doza lijeka u jednom potisku nakon duljeg nekorištenja lijeka. Navedeni podatak potrebno je

propisati u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku. Ispitivanje se provodi sa spremnikom položenim u različite položaje, s više doza oslobođenih iz spremnika u različitim vremenima korištenja spremnika s lijekom. Provodi se ispitivanje ujednačenosti oslobođenih doza.

- Zahtjeve za čišćenje spremnika (*engl. cleaning requirements*) potrebno je propisati u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku, a odnose se na način čišćenja i vremensko razdoblje u kojem je potrebno provoditi čišćenje spremnika. Provodi se ispitivanje ujednačenosti oslobođene doze lijeka i mase sitnih čestica ili raspodjele veličine kapljica. Ispitivanje se provodi uzimajući u obzir opisani način primjene lijeka uključujući pripremu spremnika za primjenu propisane doze lijeka i intervale doziranja lijeka.
- Svojstva lijeka pri niskim temperaturama (*engl. low temperature performance*) potrebno je ispitati čuvanjem različito položenih spremnika s lijekom pri temperaturi od 0°C tijekom najmanje 3 sata. Ispitivanje se provodi odmah nakon vađenja spremnika s lijekom iz zamrzivača. Provodi se ispitivanje ujednačenosti oslobođenih doza i mase sitnih čestica. Ukoliko rezultati ne odgovaraju propisanom, potrebno je propisati vrijeme i način zagrijavanja spremnika kako bi se postigla odgovarajuća svojstva lijeka. Navedeni podatak potrebno je propisati u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku. Za spremnike s lijekom koji ne podnose niske temperature opravdano je koristiti drugačiji pristup.
- Svojstva lijeka u temperaturnim ciklusima (*engl. performance after temperature cycling*) potrebno je ispitati čuvanjem različito položenih spremnika s lijekom izmjenom temperature u ciklusima između propisane temperature pri kojoj se čuva lijek i 0°C. Za suspenzije se koriste ciklusi između propisane temperature pri kojoj se čuva lijek i 40°C u kombinaciji s ciklusom niske temperature. Lijek se mora čuvati najmanje 24 sata pri određenoj temperaturi tijekom ispitivanja, a određeni ciklus se mora ponoviti najmanje 5 puta. Oštećenja spremnika se ispituju vizualnim pregledom. Provode se još i ispitivanja propusnosti spremnika, gubitka mase, ujednačenosti oslobođene doze, mase sitnih čestica, određivanje srodnih tvari i sadržaj vode. Treba procijeniti koliko je značajno bilo koje odstupanje rezultata od propisanih vrijednosti.

- Učinak vlage iz okoline (*engl. effect of environmental moisture*) na svojstva lijeka mora se istražiti tijekom razvoja. Kod pripravaka kod kojih je prije primjene potrebno umetnuti želatinsku kapsulu, potrebno je obratiti pažnju na lomljivost kapsule uslijed povećane vlage u okolini.
- Robusnost spremnika (*engl. robustness*) provodi se kako bi se ispitala svojstva spremnika tijekom simuliranog rukovanja spremnika s lijekom. Ispitivanje robusnosti uključuje:
 - Učestalost aktivacije sustava za primjenu lijeka kako je propisano načinom primjene lijeka
 - Način prenošenja spremnika između primjena doza lijeka
 - Simulacija ispuštanja spremnika iz visine
 - Robusnost ugrađenog mehanizma isključivanja nakon primjene zadnje propisane doze lijeka.

Također je potrebno provesti ispitivanje stabilnosti smjese prašaka simuliranim vibracijama kojima spremnik s lijekom može biti izložen tijekom prenošenja i uporabe. Značajna odstupanja rezultata za oslobođenu dozu ili masu sitnih čestica potrebno je detaljno obrazložiti uzimajući u obzir učinkovitost i sigurnost primjene lijeka.

- Razvoj sustava za oslobađanje lijeka (*engl. delivery device development*) potrebno je opisati. Naknadna izmjena dizajna uključujući promjenu u sastavu materijala i/ili izmjena postupka proizvodnje sustava za oslobađanje lijeka mora biti poduprta podacima o utjecaju na svojstva lijeka npr. ispitivanjem oslobođene doze ili mase sitnih čestica. Ukoliko se u kliničkim ispitivanjima koristio prototip sustava za oslobađanje lijeka, potrebno je dokazati ekvivalenciju prototipa i sustava za oslobađanje lijeka predviđenog za tržište.

Kod prašaka inhalata s inhalatorom koji ima mogućnost mjerenja doze treba biti prikazan zaštitni mehanizam koji sprječava nenamjerno oslobađanje više doza lijeka. Ovakvi spremnici i drugi višedozni spremnici moraju imati ugrađen brojač doza.

Za inhalatore koji se aktiviraju snagom udaha bolesnika potrebno je priložiti podatke koji pokazuju da sve grupe pacijenata kod kojih se lijek primjenjuje mogu aktivirati inhalator i udahnuti propisanu dozu lijeka.

- Učinkovitost konzervansa (*engl. preservative effectiveness / efficacy*) potrebno je dokazati kod lijekova koji sadrže ovakve tvari koristeći metodu opisanu u farmakopeji (Ph.Eur. 5.1.3).
- Kompatibilnost (*engl. compatibility*) s propisanim otopinama je potrebno dokazati kod lijekova koji se moraju razrijediti prije primjene. Ispitivanje se treba provoditi s lijekom u roku valjanosti i potrebno je pokriti propisano razdoblje u kojem se lijek treba primijeniti nakon razrjeđivanja. Ukoliko je u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku propisana primjena lijeka miješanjem s drugim lijekom, također je potrebno provesti ispitivanja kompatibilnosti. Provodi se ispitivanje taloženja, pH, raspodjele veličine kapljica, stupnja oslobađanja djelatne tvari i ukupne količine djelatne tvari oslobođene iz otopine.

- **Postupak proizvodnje lijeka**

Tijekom proizvodnog postupka potrebno je definirati kritične faze proizvodnje te propisati parametre procesne kontrole kako bi se kontrolirala odgovarajuća ujednačena količina djelatne tvari u formulaciji lijeka, količina lijeka u spremniku i propisana oslobođena doza lijeka. Proizvodni postupak je potrebno validirati s obzirom na kritične faze proizvodnje.

- **Pomoćne tvari**

Osim zahtjeva za kakvoću pomoćnih tvari opisanih u farmakopeji, potrebno je dodatno propisati zahtjeve za fizičko-kemijska svojstva tvari koji su bitni za postizanje odgovarajućih svojstava lijeka. Takav primjer je zahtjev za veličinu čestica laktoze ili drugog nosača kod praška inhalata koji se propisuje na temelju podataka dobivenih za serije lijeka korištene u kliničkim ispitivanjima ili *in vitro* ispitivanjima. Za ostala fizičko-kemijska svojstva pomoćne tvari koja su važna za svojstva lijeka, a nije ih lako rutinski ispitati, neophodno je definirati određenog proizvođača pomoćne tvari koji će provesti takva ispitivanja. Ukoliko se uvodi ista pomoćna tvar drugog proizvođača potrebno je provesti odgovarajuća *in vitro* ispitivanja. Također je potrebno provoditi rutinsko ispitivanje mikrobiološke čistoće pomoćnih tvari.

- Ukoliko se u formulaciji lijeka koristi farmakopejska pomoćna tvar koja ima dugotrajnu i poznatu primjenu u farmaceutskim oblicima za primjenu lijeka u dišne putove, nije potrebno priložiti podatke o sigurnosti primjene ukoliko se koristi u dozvoljenim količinama. Za tvari koje nemaju poznatu primjenu u navedenim formulacijama, potrebno je dostaviti podatke o sigurnosti primjene. Preporuka je da se proizvođač lijeka, prije nego provede razvoj lijeka, savjetuje s regulatornim tijelom o prihvatljivosti primjene nove pomoćne tvari u farmaceutskim oblicima za primjenu lijeka u dišne putove.
- Kada se u formulaciji lijeka koristi tvar koja nije opisana u farmakopeji, potrebno je priložiti podatke o sigurnosti primjene u farmaceutskim oblicima za primjenu lijeka u dišne putove, a zahtjev kakvoće propisati u skladu s rezultatima za serije pomoćne tvari s kojima su provedena klinička ispitivanja. I za ove tvari stoji preporuka da se proizvođač lijeka savjetuje s regulatornim tijelom o prihvatljivosti primjene pomoćne tvari u farmaceutskim oblicima za primjenu lijeka u dišne putove prije pristupanja razvoju lijeka. Podatak o proizvođaču pomoćne tvari također treba biti naveden.

- **Zahtjev kakvoće za lijek koji se primjenjuje u dišne putove**

Smjernicom EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr propisana su specifična ispitivanja koje je potrebno provoditi tijekom provjere kakvoće farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u dišne putove. Nisu sva specifična ispitivanja propisana za sve farmaceutske oblike za primjenu lijeka u dišne putove (vidjeti tablicu 4.). Osim specifičnih ispitivanja, u zahtjevu kakvoće za lijek potrebno je propisati standardna ispitivanja u skladu sa smjernicom ICH Q6A kao što su identifikacija, razgradni produkti, pH. Prihvatljive granice za ispitivanja propisana zahtjevom kakvoće potrebno je postaviti u skladu s rezultatima za serije lijeka koje su pokazale odgovarajuća potrebna svojstva lijeka tijekom kliničkih ispitivanja. Također je potrebno uzeti u obzir način primjene lijeka te rezultate validacije proizvodnog postupka i ispitivanja stabilnosti. Ukoliko se ispitivanja i granice u roku valjanosti lijeka razlikuju od onih postavljenih za puštanje lijeka u promet, razlike je potrebno opravdati i jasno obrazložiti.

Tablica 4. Specifična ispitivanja koja je potrebno propisati u zahtjevu kakvoće za farmaceutske oblike za primjenu lijeka u dišne putove u skladu sa smjernicom EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr; hrvatsko nazivlje pojmova dostupno je u tablici 8.

Drug Product Specification Test	Pressurised metered dose inhalers (pMDI)	Dry powder inhalers (DPI)		Products for nebulisation		Non-pressurised metered dose inhalers (MDI)
		Device-metered	Pre-metered	Single dose	Multi-dose	
Description	Yes	Yes	Yes	Yes*	Yes*	Yes*
Assay	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Moisture content	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Mean delivered dose	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Delivered dose uniformity	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Content uniformity / Uniformity of dosage units	No	No	No	Yes	No	No
Fine particle mass	Yes	Yes	Yes	Yes*	Yes*	Yes
Leak rate	Yes	No	No	No	No	No
Microbial / microbiological limits	Yes	Yes	Yes	Yes***	Yes	Yes
Sterility	No	No	No	Yes**	No	No
Leachables	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes
Preservative content	No	No	No	Yes***	Yes***	Yes***
Number of actuations per container	Yes	Yes	No	No	No	Yes

*propisano za suspenzije

**provodi se za sterilne pripravke

***provodi se ukoliko se u sastavu lijeka nalazi konzervans

Opis i značajke navedenih ispitivanja:

- Opis (*engl. description*) izgleda lijeka i svih dijelova spremnika uključujući sustav za oslobađanje doze npr. aktivator je potrebno navesti. Kod pripravaka za atomizator, potrebno je opisati primarni spremnik u kojem se nalazi tekućina (npr. prozirna LDPE ampula).
- Sadržaj (*engl. assay*) djelatne tvari je potrebno izraziti na jedinicu mase ili volumena kod višedoznih pripravaka odnosno na jedinicu mase jedne doze kod jednodoznih pripravaka.
- Sadržaj vlage (*engl. moisture content*) se propisuje s granicom koja je postavljena na temelju rezultata ispitivanja stabilnosti. Ukoliko se rezultati za sadržaj vlage u lijeku ne mijenjaju tijekom ispitivanja stabilnosti odnosno ako promjene ne utječu na druga svojstva lijeka,

navedeno ispitivanje je moguće izostaviti iz zahtjeva kakvoće za lijek uz odgovarajuće obrazloženje.

- Prosječna oslobođena doza (*engl. mean delivery dose*) označava količinu djelatne tvari koja se oslobodi jednom aktivacijom iz spremnika, a izračunava se iz rezultata za ujednačenost prosječnih oslobođenih doza uključujući potrebnu korekciju količine po dozi na količinu po aktivaciji. Prihvatljive granice su $\pm 15\%$ od propisane doze lijeka.
- Ujednačenost oslobođenih doza (*engl. delivered dose uniformity*) ispituje se propisanom farmakopejskom metodom ili prikladnom, validiranom, zamjenjivom metodom. Granice moraju biti propisane u skladu s granicama u farmakopeji uzimajući u obzir varijabilnost metode unutar jednog spremnika i između više spremnika. Za formulacije lijeka koje su u obliku otopina, ujednačenost mase otopine u jednoj aktivaciji spremnika opravdano je provoditi umjesto ispitivanja ujednačenosti sadržaja u oslobođenoj dozi lijeka uz odgovarajuće obrazloženje.
- Ujednačenost sadržaja / ujednačenost doznih jedinica (*engl. content uniformity / uniformity of dosage units*) provodi se na uzorcima lijeka u količini koja se uzima iz spremnika u skladu s načinom opisanim u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku. Granice moraju biti postavljene u skladu s farmakopejskim zahtjevom. Za formulacije lijeka koje su u obliku otopina, ujednačenost mase otopine u jednoj dozi opravdano je provoditi umjesto ispitivanja ujednačenosti sadržaja uz odgovarajuće obrazloženje.
- Masa sitnih čestica (*engl. fine particle mass*) se ispituje farmakopejskom metodom koristeći validirani uređaj *impactor* s više odjeljaka (Ph.Eur. Apparatus C, D i E) ili *impinger* (Ph.Eur. Apparatus A). Smatra se prihvatljivim propisati donju i gornju granicu na temelju rezultata dobivenih za raspodjelu veličine čestica (*engl. particle size distribution*) manjih od 5 μm koje su se istaložile u pojedinom odjeljku uređaja. Rezultate je bolje izražavati na masu lijeka nego postotak ispuštene doze. Dodatni pristup koji je prihvatljiv je masa lijeka po grupiranim odjeljcima odnosno propisana granica za srednji maseni aerodinamični promjer čestica (*engl. mass median aerodynamic diameter*; MMAD) i geometrijsko standardno odstupanje (*engl. geometric standard deviation*) ukoliko ispitivanje mase sitnih čestica nije dovoljno da potpuno

karakterizira raspodjelu veličine čestica terapijske doze. Ispitivanje čestica koje su veće od 5 µm važno je zbog određivanja terapijskog indeksa lijeka. U svim navedenim slučajevima, granice moraju biti kvalificirane rezultatima za masu sitnih čestica dobivenim za serije lijeka koje su korištene u kliničkim ili in vitro ispitivanjima. Rezultat treba izraziti po dozi ili po aktivaciji.

- Propusnost ventila (*engl. leak rate*) mora se propisati zahtjevom kakvoće za stlačene inhalate.
- Mikrobiološka čistoća (*engl. microbial / microbiological limits*) mora se provoditi metodom propisanom u važećoj farmakopeji (Ph.Eur. 2.6.12 i 2.6.13) s granicama propisanim u općoj monografiji Ph.Eur. 5.1.4 za „farmaceutske oblike za primjenu lijeka u dišne putove“ (TAMC 10^2 CFU/g, TYMC 10^1 CFU/g, specifični mikroorganizmi: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* i bile-tolerant gram-negative bacteria ne smiju biti prisutni u 1 g).
- Sterilnost (*eng. sterility*) provodi se kod sterilnih farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u dišne putove u skladu s metodom propisanom u farmakopeji (Ph.Eur. 2.6.1).
- Za tvari koje mogu u normalnim uvjetima iz spremnika prijeći u lijek (*engl. leachables*) potrebno je propisati zahtjev s granicama koje su u skladu s podacima iz razvoja lijeka te uzeti u obzir sigurnost primjene.
- Sadržaj konzervansa (*engl. preservative content*) je potrebno određivati kod lijekova koji sadrže konzervanse u skladu s ICH Q6A.
- Broj aktivacija po spremniku (*engl. number of actuations per container*) je potrebno propisati u skladu s najmanjim deklariranim brojem aktivacija spremnika.

- **Primarni spremnik sa sustavom za oslobađanje lijeka**

Uz standardna ispitivanja (identifikacija, dimenzije) za kakvoću spremnika je potrebno propisati ispitivanja koja potvrđuju oslobađanje propisane količine lijeka preko sustava ili uređaja za primjenu lijeka npr. za spremnik sa stlačenim inhalatom potrebno je propisati masu lijeka koja se oslobodi jednim potiskom aktivatora te duljinu i promjer otvora aktivatora. Potrebno je priložiti podatke o sastavu svih dijelova spremnika uključujući potvrdu da odgovaraju farmakopejskim ili drugim propisanim standardima. Za dodatno obložene spremnike ili ventile potrebno je priložiti podatke o sastavu tvari za oblaganje i postupku oblaganja. Za tvari koje nisu opisane u farmakopeji potrebno je dostaviti dodatne podatke.

- **Stabilnost farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u dišne putove**

Za ispitivanje stabilnosti farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u dišne putove potrebno je propisati one parametre koji mogu utjecati na promjenu svojstava lijeka tijekom čuvanja lijeka na različitim temperaturama. Potrebno je pratiti gubitak mase. Ukoliko se smatra da bi se svojstva lijeka mogla izmijeniti ako se spremnik s lijekom čuva u različitim položajima, stabilnost je potrebno ispitati posebno s različito položenim spremnicima. Također je potrebno, kod pripravaka čiji spremnik je dodatno zaštićen od vlage ili svjetla odgovarajućim omotom, provesti ispitivanje stabilnosti nakon vađenja spremnika iz omota i propisati odgovarajući rok valjanosti lijeka u primjeni. Navedeno ispitivanje provodi se na kraju predviđenog roka valjanosti lijeka (za omotani spremnik).

4. Rasprava

4.1 Značajke farmaceutskog razvoja praška inhalata

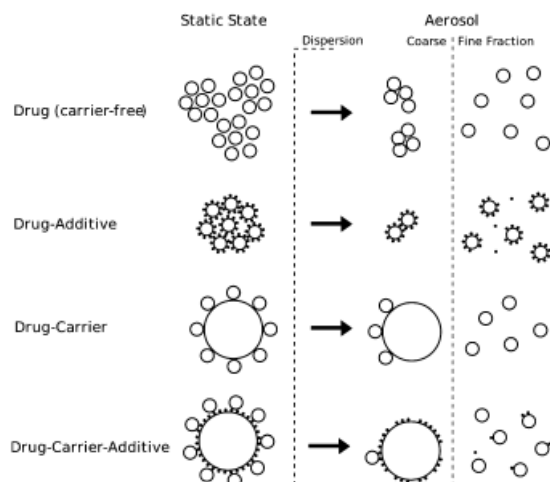
U ovom radu stavljen je naglasak na farmaceutski razvoj praška inhalata, s obzirom da se sve više ispitivanja provodi u području farmaceutskog razvoja praška inhalata te da je ova formulacija budućnost lokalnog liječenja kroničnih bolesti pluća. Kako je već ranije spomenuto, tijekom razvoja praška inhalata potrebno je posebno obratiti pozornost na:

- formulaciju praška inhalata
- izvedbu inhalatora za primjenu propisane doze djelatne tvari iz praška inhalata
- tehniku udisanja bolesnika tijekom primjene lijeka. (Daniher i Zhu, 2008.)

4.1.1 Razvoj formulacije praška inhalata

Važan nedostatak koji je potrebno prevladati tijekom razvoja praška inhalata je oslobađanje lijeka iz kohezivnih nakupina praška koje su se stvorile zbog sila između čestica koje uključuju: 1) van der Waalsove sile, 2) kapilarne sile i 3) elektrostatske sile. (Visser, 1989.). Navedene sile mogu se oslabiti promjenom hrapavosti površine čestica, geometrijske strukture i deformacije pojedinih čestica. Strategija razvoja formulacije s obzirom na vrste čestica u prašcima inhalata može se podijeliti u četiri grupe kako je prikazano na slici 9:

- čestice djelatne tvari bez nosača (*engl. drug, carrier free*)
- čestice djelatne tvari s dodatkom aditiva (*engl. drug-additive*)
- čestice djelatne tvari vezane za nosač (*engl. drug-carrier*)
- čestice djelatne tvari vezane za nosač s dodatkom aditiva (*engl. drug-carrier-aditive*).



Slika 9. Prikaz različitih strategija razvoja formulacije s obzirom na čestice djelatne tvari (Daniher i Zhu, 2008.); hrvatsko nazivlje dostupno je u tablici 8.

- **Čestice djelatne tvari bez nosača**

Čestice djelatne tvari koje nisu vezane za nosač mogu se primijeniti kao jednodozni ili višedozni prašci inhalata odmjereni inhalatorom ili umetnuti u kaspulu. S obzirom da je potrebno postići aerodinamički promjer čestica djelatnih tvari u rasponu od 1-5 μm kako bi se mogle dostaviti u donje dijelove pluća (bronhioli) potrebno je primijeniti tehniku sušenja raspršivanjem (*engl. spray drying*), raspršivanja superkritične tekućine (*engl. supercritical fluid processing*) ili sonokristalizaciju (*engl. sonocrystallization*). Kristalizacija i mljevenje čestica djelatne tvari nisu prihvatljive tehnike zbog nemogućnosti postizanja optimalnog oblika čestica, uskog raspona raspodjele veličine čestica, niske energije površine čestice te zbog nastajanja amorfnog materijala. (Daniher i Zhu, 2008.)

Mnoga istraživanja ove strategije razvoja formulacije provode se na području sustavne primjene prašaka inhalata. Ključni čimbenik za sustavnu primjenu lijeka udisanjem je inhalator. Na tržištu su odobreni različiti inhalatori za udisanje čiste djelatne tvari za sustavnu primjenu lijeka, dok je za lokalno liječenje pluća odobrena formulacija s česticama djelatne tvari (budezonida, formoterola, terbutalina i kombinacija budezonida i formoterola) koja se primjenjuje preko inhalatora Turbuhaler proizvođača AstraZeneca. (Healy i sur., 2014.)

- **Čestice djelatne tvari vezane za nosač**

Ova strategija razvoja formulacije praška inhalata se najčešće koristi. Velik je izazov precizno odmjeriti i dozirati niske doze lijeka (veličine 10 µg – 1 mg) u malene mjehuriće blistera iz kojih je potrebno osloboditi propisanu dozu lijeka uzimajući u obzir saznanje da su učinkovite jedino čestice veličine ispod 5 µm. Kako bi se prevladao navedeni nedostatak, odnosno povećao volumen praška u blisteru i omogućilo lakše tečenje praška, a time i učinkovitost formulacije, dodaju se tvari veličine čestica od 50-100 µm koje služe kao nosači čestica. Najčešće se koristi laktoza jer je sigurna za primjenu u dišne putove i odobrena od strane regulatornih agencija. (Daniher i Zhu, 2008.).

Brojnim nekliničkim ispitivanjima dokazan je njezin vrlo nizak toksikološki učinak. Primjenom većih doza laktoze nisu zabilježena svojstva mutagenosti. Čak i kod pacijenata kod kojih je zabilježena preosjetljivost na laktozu, primjena količine laktoze od 12-25 g u lijekovima za udisanje nije se pokazala značajnom. (Baldrick i Bamford, 1997.). Svejedno je potrebno upozoriti bolesnika da se u lijeku nalazi laktoza te navesti količinu u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku. Ukoliko djelatna tvar npr. formoterol i peptidi nije kompatibilna s laktozom mogu se koristiti drugi nosači kao što su: manitol, saharoza, sorbitol, glukoza te u novije vrijeme ciklodekstrini, rafinoza, trehaloza i ksilitol.

- **Čestice djelatne tvari s dodatkom druge tvari**

Brojnim istraživanjima dokazano je da se van der Waalsove sile među česticama mogu oslabiti dodavanjem sitnijih čestica druge tvari u formulaciju praška inhalata npr. silicijevog dioksida. Ispitivanja su provedena i s nanočesticama čime se poboljšalo svojstvo tečenja praška. Zaključak ispitivanja znanstvenika Zhu i Zhang je taj da čestice dodane tvari trebaju biti najmanje 50% lakše i 1/7 manje od čestica djelatne tvari kako bi smanjenje sila među česticama imalo znatniji učinak. (Zhu i Zhang, 2004.)

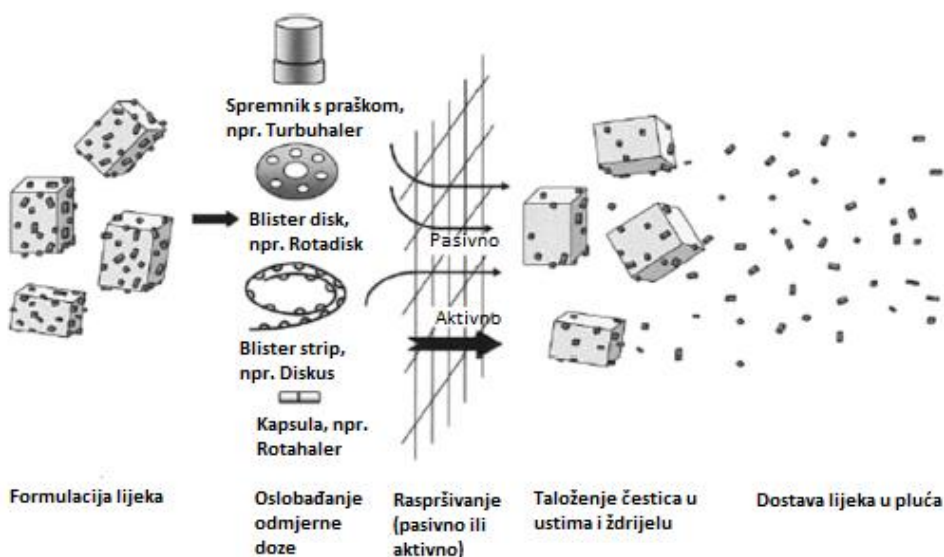
Mnoga istraživanja se također provode u smjeru smanjenja sila među česticama oblaganjem suhih čestica. Dosadašnji pozitivni rezultati zabilježeni su kod većih čestica (10-30 μm) koje nisu prikladne za primjenu u dišne putove. (Daniher i Zhu, 2008.)

- **Čestice djelatne tvari vezane za nosač dodatkom druge tvari**

U formulaciju praška inhalata osim djelatne tvari i nosača mogu se dodati i sitnije čestice druge tvari (kao nanočestice) ili sitnije čestice iste tvari koja je dodana kao nosač. Najčešći primjer ovakve strategije formuliranja praška inhalata je korištenje laktoze kao nosača s različitom veličinom čestica što je detaljnije opisano u poglavlju „Fizičko-kemijska svojstva čestica laktoze kao nosača“.

4.1.2 Fizičko-kemijska svojstva čestica laktoze kao nosača

Poznato je da se sitne čestice djelatne tvari vežu s većim česticama laktoze te da tijekom oslobađanja doze lijeka preko inhalatora dolazi do deaglomeracije čestica djelatne tvari na način kako je prikazano na slici 10. Čestice laktoze zaostanu u ustima i ždrijelu dok čestice djelatne tvari ulaze u pluća.

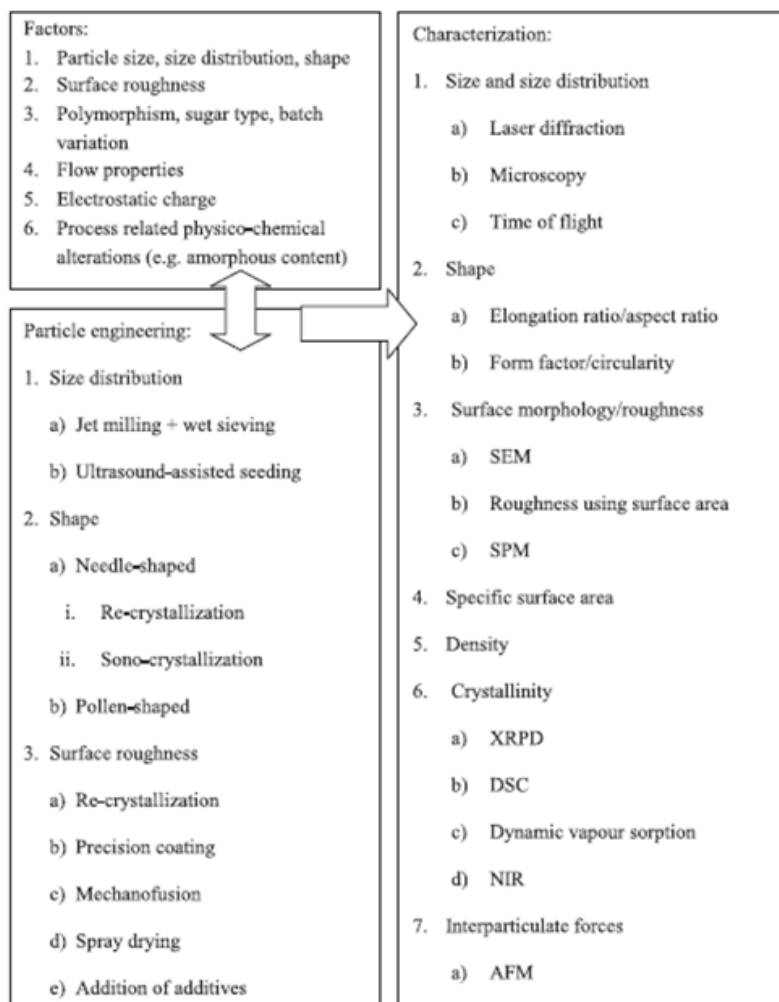


Slika 10. Prikaz načina deaglomeracije čestica djelatne tvari s čestica nosača
(Telko i Hickey, 2005.)

Fizičko-kemijska svojstva laktoze koja je potrebno uzeti u obzir tijekom razvoja formulacije praška inhalata u kojoj su čestice djelatne tvari vezane za čestice laktoze su sljedeća:

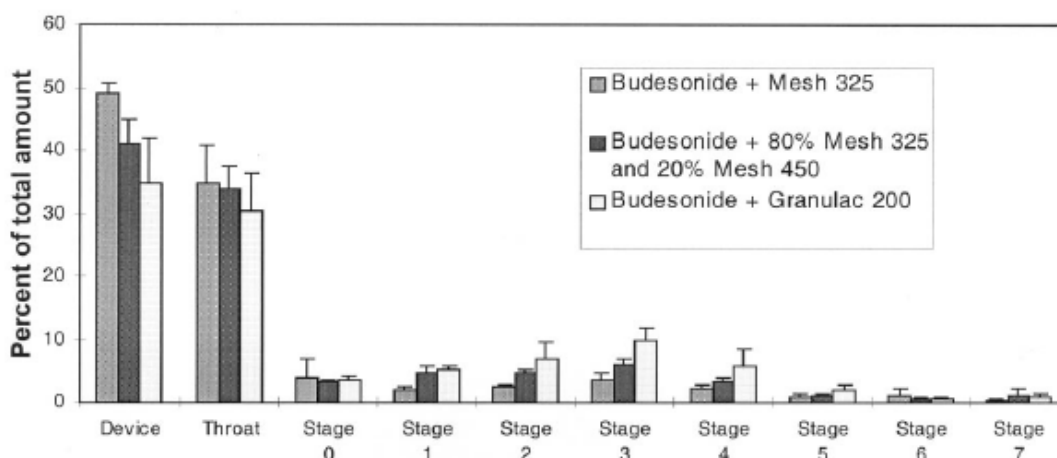
- veličina čestica laktoze ili raspodjela veličine čestica
- oblik čestica
- svojstva površine čestica
- polimorfni oblik
- reološka svojstva
- elektrostatki naboj
- sadržaj amorfne tvari.

Navedena svojstva laktoze mogu se ispitati različitim tehnikama koje su navedene na slici 11.



Slika 11. Svojstva čestica laktoze i njihovih međusobnih odnosa tijekom razvoja formulacije praška inhalata (Kou i sur., 2012.); kratice: SEM – scanning electron microscopy / SPM – scanning probe microscopy / XRPD – x-ray powder diffractometry / DSC – differential scanning calorimetry / NIR – near infrared spectroscopy / AFM – atom force microscopy; hrvatsko nazivlje dostupno je u tablici 8.

Nedostatak ove formulacije je taj što se čestice djelatne tvari snažno vežu za čestice laktoze što rezultira slabim oslobađanjem lijeka i smanjuje učinkovitost. Zbog navedenog, mnoga istraživanja se provode koristeći laktozu različitih veličina čestica i različite hrapavosti površine čestica laktoze. Na temelju provedenog ispitivanja in vitro taloženja budezonida iz formulacije s različitom veličinom čestica laktoze: 1) Pharmatose Mesh 325 proizvođača DMV, Nizozemska 2) smjese Pharmatose Mesh 325 (80%) i Pharmatose Mesh 450 (20%) proizvođača DMV, Nizozemska te 3) Granulac 200 proizvođača Meggle vidljivo je da veličina čestica nosača može utjecati na dostavljanje čestica djelatne tvari u pluća. Pharmatose Mesh 325 ima uži raspon raspodjele veličine čestica dok Granulac 200 ima širi raspon raspodjele veličine čestica i sadržava više sitnijih čestica. Smjesa laktoze je kombinacija svojstava laktoze Mesh 325 (80%) i Mesh 450 (20%). Sitne čestice laktoze Mesh 450 iz smjese i Granulac 200 se vežu za energetski najjača vezna mjesta na velikim česticama laktoze Mesh 325 i tako zauzimaju mjesta na koja bi se inače vezale sitne čestice djelatne tvari. Rezultati dobiveni za masu sitnih čestica iz jedne oslobođene doze budezonida (odnosi se na odjeljak 2-7 *Andersen Cascade Impactor* uređaja; Apparatus D prema Ph.Eur. 2.9.18 metodi) su sljedeći: 1) $10,3 \pm 3,5\%$ za laktozu Mesh 325, 2) $17,0 \pm 1,0\%$ za smjesu laktoze Mesh 325 (80%) i Mesh 450 (20%) te 3) $26,0 \pm 8,0\%$ za Granulac 200 (slika 12.). Navedeni rezultati ukazuju na to da je bolje dostavljanje čestica djelatne tvari u pluća ukoliko se u formulaciji koristi nosač s različitim veličinama čestica. (Karhu i sur., 2000.)



Slika 12. Taloženje budezonida iz praška inhalata u odjeljcima *Andersen Cascade impactor* uređaja (Karhu i sur., 2000.); prijevod: *engl. percent of total amount* – postotak od ukupne količine, *engl. device* – uređaj za inhalaciju; *engl. throat* – grlo, *engl. stage* – odjeljak

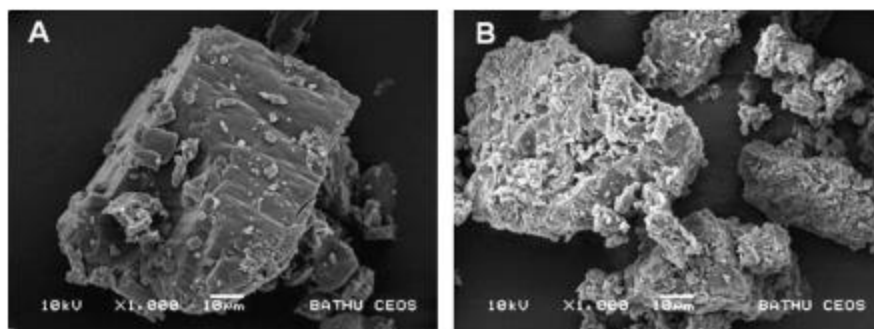
Karhu i suradnici su također dokazali korištenjem gamma kamere da se iz smjese laktoze u kojoj su prisutne čestice veličine 1-100 μm , u donjim dijelovima pluća istaloži samo 2,5-3,3% primijenjene doze, dok većina čestica zaostane u ustima i ždrijelu. S obzirom da se čestice laktoze koje zaostanu u ustima progutaju slinom pa mogu uzrokovati nepoželjne učinke kod pacijenata koji su preosjetljivi na laktozu, nakon primjene doze praška inhalata preko inhalatora potrebno je isprati usnu šupljinu. (Karhu i sur., 2000.). Čestice koje se udahnu u pluća, uklanjaju se mukocilijarnim čišćenjem 24-48 sati nakon primijenjene doze lijeka. Čestice laktoze koje se nalaze u bronhiolama i alveolama pluća biti će izravno apsorbirane preko epitelnih stanica pluća ili odstranjene uz pomoć alveolarnih makrofaga. (Dalby i sur., 1996.). S obzirom da je u gotovo svim odobrenim lijekovima kao nosač korištena laktoza u tablici 5. prikazane su komercijalno dostupne vrste laktoze različitih proizvođača i različite raspodjele veličine čestica.

Tablica 5. Komercijalno dostupne vrste laktoze (Pilcer i Amighi, 2010.)

	OPIS	D(0,5)(μm)	D(0,9)(μm)
Respitose ML001 (DMV-Fonterra)	Mljevena laktoza hidrat sa širokim rasponom raspodjele veličine čestica	55	170
Respitose ML006 (DMV-Fonterra)	Fino mljevena laktoza hidrat s uskim rasponom raspodjele veličine čestica	17	45
Respitose SV003 (DMV-Fonterra)	Prosijana laktoza hidrat s uskim rasponom raspodjele veličine čestica	60	100
Respitose SV010 (DMV-Fonterra)	Grubo prosijana laktoza hidrat sa širokim rasponom raspodjele veličine čestica	105	175
Lactohale 100 (Domo)	Prosijana laktoza hidrat s uskim rasponom raspodjele veličine čestica i česticama <i>tomahawk</i> oblika i glatke površine	125-145	200-250
Lactohale 200 (Domo)	Blago mljevena laktoza hidrat s česticama nepravilnog oblika	50-100	120-160
Lactohale 201 (Domo)	Grubo mljevena laktoza hidrat s česticama nepravilnog oblika	50-100	120-160
Lactohale 300 (Domo)	Mikronizirana laktoza hidrat s uskim rasponom raspodjele veličine čestica	<5	<10
Inhalac 70 (Meggle)	Prosijana kristalinična laktoza s uskim rasponom raspodjele veličine čestica	200	300
Inhalac 120 (Meggle)	Prosijana kristalinična laktoza s uskim rasponom raspodjele veličine čestica	150	200
Inhalac 230 (Meggle)	Prosijana kristalinična laktoza s uskim rasponom raspodjele veličine čestica	100	140
Anhydrous 120 MS (Sheffield Pharma Ingredients)	Prosijana bezvodna laktoza	-	-
Monohydrate 120 MS (Sheffield Pharma Ingredients)	Prosijana laktoza hidrat	-	-
Anhydrous 40 M (Sheffield Pharma Ingredients)	Mljevena bezvodna laktoza	-	-
Monohydrate 40 M (Sheffield Pharma Ingredients)	Mljevena laktoza hidrat	-	-
Monohydrate 80 M (Sheffield Pharma Ingredients)	Mljevena laktoza hidrat	-	-
Monohydrate 120 M (Sheffield Pharma Ingredients)	Mljevena laktoza hidrat	-	-

D(0,5) označava veličinu čestica ispod koje se nalazi 50% čestica u uzorku (volumen srednjeg promjera čestica);
D(0,9) označava veličinu čestica ispod koje se nalazi 90% čestica u uzorku

Kako se može vidjeti iz tablice 5, na tržištu su također dostupne dvije vrste laktoze različitog polimorfnog oblika: α -laktoza hidrat i β -laktoza bezvodna čija razlika u površini čestica je prikazana na slici 13.



Slika 13. SEM prikaz različitih polimorfnih oblika laktoze: A) α -laktoza hidrat i B) β -laktoza bezvodna (Pitchayajittipong i sur., 2010.)

Na temelju provedenog ispitivanja utjecaja polimorfnog oblika i stupnja usitnjenosti laktoze na svojstva oslobađanja budezonida koristeći komercijalno dostupne tvari 1) ML001 proizvođača DMV-Fonterra, Nizozemska (mljevena laktoza hidrat), 2) Lactohale 200 proizvođača Domo (blago mljevena laktoza hidrat s česticama nepravilnog oblika), 3) Monohydrate 120 M proizvođača Sheffield Pharma Ingredients, SAD (mljevena laktoza hidrat) i 4) Anhydrous 120 MS proizvođača Sheffield Pharma Ingredients, SAD (prosijana laktoza bezvodna) dobiveni su sljedeći rezultati za udio sitnih čestica budezonida: 49% za ML001, 35% za Lactohale 200 te 25% za Monohydrate 120 M i Anhydrous 120 MS zajedno.

Iz dobivenih rezultata jasno je vidljivo da je taloženje budezonida u donje dišne putove slabije kod formulacija u kojima se kao nosač nalazi bezvodna laktoza što se može povezati s površinom čestica koje imaju veću energiju. Čestice lijeka se jače vežu na površinu čestica bezvodne laktoze pa je i učinkovitost oslobođene doze slabija. Iz spomenutog razloga, u formulacijama prašaka inhalata kao nosač se koristi α -laktoza hidrat. (Pitchayajittipong i sur., 2010.).

Uzimajući u obzir različite rezultate dobivene za masu finih čestica za laktozu hidrat koja je dobivena prosijavanjem odnosno laktozu hidrat koja je dobivena mljevenjem pri većoj brzini ili

blagim mljevenjem čestica može se zaključiti da je bolje taloženje djelatne tvari u donje dišne putove ukoliko je laktoza u formulaciji mljevena. Također je taloženje djelatne tvari pospješeno ukoliko se koriste veće brzine pri mljevenju jer blagim mljevenjem dolazi do oštećenja površine kristala i povećanja površinske energije čestica. (Steckel i sur., 2006.)

S obzirom na gore navedeno, vrlo je važno odrediti odgovarajući odnos količine djelatne tvari i laktoze različitih veličina čestica kako bi se postiglo odgovarajuće dostavljanje djelatne tvari u pluća. Količina laktoze u formulaciji treba biti najmanje pet puta veća od količine djelatne tvari, a veličina čestica najmanje pet puta veća od veličine čestica djelatne tvari. *In vitro* ispitivanjem dokazano je da masa sitnih čestica raste smanjenjem veličine čestica laktoze, pogotovo čestica veličine 1-10 μm , jer se povećava količina laktoze koja se može dostaviti u pluća. Također se može zaključiti da se povećanjem udjela djelatne tvari u smjesi s laktozom povećava stvaranje aglomerata koji onemogućuju raspršivanje praška inhalata preko inhalatora. (Kou i sur., 2012.)

Oblik čestica laktoze ovisi o postupku kristalizacije. Razlikuju se čestice oblika prizme, piramide i *tomahawk* sjekire. Čestice koje pokazuju najbolja svojstva i poboljšavaju učinak lijeka su čestice oblika igle. Aerodinamički promjer čestice oblika igle je gotovo jednak kraćoj dimenziji čestice i znatno manji od promjera kuglastih čestica laktoze. (Kou i sur., 2012.)

Na temelju svega navedenog može se zaključiti da je vrlo važno točno odrediti fizičko-kemijska svojstva laktoze koja će se koristiti kao nosač u formulaciji praška inhalata. Svojstva laktoze koja mogu utjecati na učinkovitost lijeka mogu se promijeniti odnosno poboljšati različitim tehnikama navedenim na slici 11.

4.1.3 Razvoj inhalatora za primjenu praška inhalata

Inhalator ima vrlo važnu ulogu kod farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u dišne putove, prvenstveno treba omogućiti dostavljanje propisane doze lijeka u pluća. Tijekom razvoja sustava za primjenu lijeka potrebno je uzeti u obzir brojne čimbenike koji mogu utjecati na njegovu pouzdanost, kliničku učinkovitost i prihvatljivost kod pacijenata, a to su:

- inhalator treba biti jednostavan za korištenje, prihvatljiv za nošenje, sadržavati više doza lijeka, štititi djelatnu tvar od utjecaja vlage, sadržavati indikator koji pokazuje preostale doze u inhalatoru
- treba omogućiti dostavljanje propisane, ujednačene doze lijeka u pluća uz široki raspon protoka zraka tijekom udisanja bolesnika
- treba omogućiti ujednačenost oslobođene doze tijekom roka trajanja lijeka u spremniku inhalatora kao i ujednačenost oslobođene doze u usporedbi s drugim sličnim inhalatorima
- treba osloboditi optimalnu veličinu čestica djelatne tvari koje se mogu dostaviti u donje dijelove pluća
- treba biti prikladan za primjenu različitih formulacija prašaka inhalata u različitim dozama
- što je moguće više smanjiti prljanje formulacije praška inhalata uz stijenke inhalatora
- važna je stabilnost lijeka u inhalatoru
- prihvatljivi troškovi razvoja i cijena lijeka na tržištu
- na prikladan način propisati upute za primjenu lijeka od strane bolesnika.

S obzirom da je jako teško zadovoljiti sve navedene zahtjeve i proizvesti idealan inhalator za primjenu prašaka inhalata, proizvođači lijeka se odlučuju za onaj koji je, s obzirom na način primjene lijeka i formulaciju praška inhalata, najprihvatljiviji za bolesnika. (Islam i Gladki, 2008.)

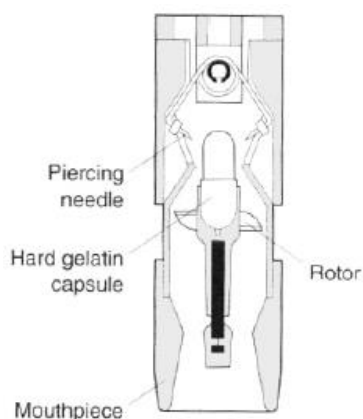
Inhalatori za primjenu prašaka inhalata koji su do danas odobreni na tržištu sastoje se od odgovarajuće formulacije praška inhalata napunjenog u čvrstu želatinsku kapsulu, blister ili spremnik koji predstavlja primarni spremnik. S obzirom na broj doza u primarnom spremniku, razlikuju se jednodozni i višedozni oblici za primjenu lijeka u dišne putove. Primarni spremnik ubacuje se u inhalator koji omogućuje primjenu pojedinačne doze lijeka na način da omogući bušenje ili otvaranje kapsule odnosno izmjeri propisanu dozu pomoću ugrađenog dozatora.

Prema gore navedenim mogućnostima, sustavi za primjenu lijeka mogu se podijeliti u nekoliko skupina (prema Aulton, 2001.) koje pripadaju trima generacijama (prema Islam i Gladki, 2008.):

- **jednodozni inhalatori s praškom inhalata napunjenim u tvrdu želatinsku kapsulu** (*engl. single unit dose device with drug in hard gelatin capsule*) – pripadaju prvoj generaciji inhalatora

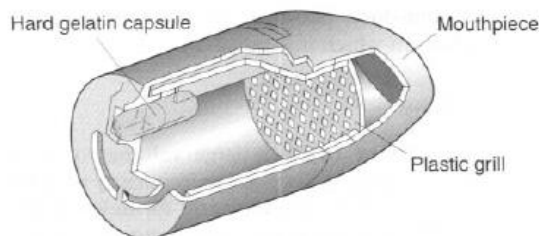
Navedeni inhalatori se primjenjuju tako da bolesnik kod svake primjene lijeka u inhalator umetne tvrdu želatinsku kapsulu u kojoj se nalazi jedna odmjerena doza praška inhalata. Primjeri ovakvog sustava za primjenu lijeka su:

- **Spinhaler** (proizvođača Rhone-Poulenc Rorer) – kapsula se probuši dvjema metalnim iglama ugrađenim u mehanizam inhalatora i doza lijeka se oslobađa postizanjem turbulencije zraka uslijed rotiranja kapsule (slika 14.). Najmanji protok zraka potreban za oslobađanje doze je 35-40 litara/min.



Slika 14. Spinhaler (Bell i sur., 1971.); hrvatsko nazivlje dijelova inhalatora dostupno je u tablici 8.

- Rotahaler (proizvođača GlaxoSmithKline) – kapsula se otvara rotiranjem inhalatora koji se sastoji od dva dijela, a doza lijeka se oslobađa zbog brze vrtnje otvorene polovice kapsule (slika 15.). Potreban je manji protok zraka nego kod Spinhalera.



Slika 15. Rotahaler (Kjellman, 1981.); opaska: hrvatsko nazivlje dijelova inhalatora dostupno je u tablici 8.

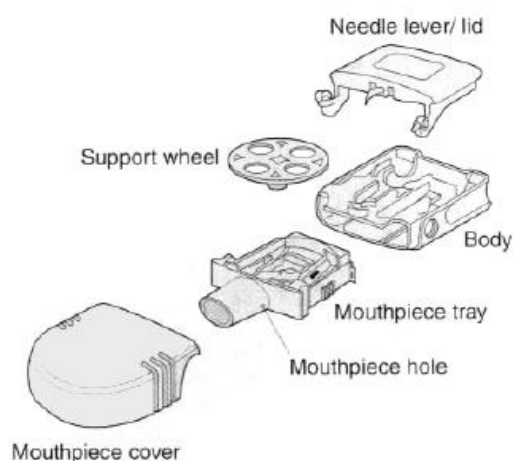
- Inhalator i Handihaler (proizvođača Boehringer Ingelheim)
- Cyclohaler (proizvođača Du Pont)
- Aerolizer (proizvođača Novartis)
- FlowCaps (proizvođača Hovione).

Ovi inhalatori pripadaju prvoj generaciji čija obilježja su jednodozni pripravci (kapsula) kod kojih se oslobađanje doze temelji na veličini čestica i sprječavanju stvaranja aglomerata između čestica djelatne tvari i laktoze kao nosača, a njegova učinkovitost ovisi o snazi udaha bolesnika. Brojni su nedostaci prve generacije inhalatora: potrebna je velika snaga udaha bolesnika za oslobađanje doze; bolesnici ih ne primjenjuju rado jer prilikom svake primjene lijeka moraju ubaciti kapsulu u inhalator; potrebno je ujednačeno udisanje bolesnika dok se iz kapsule potpuno ne oslobodi sva propisana doza lijeka; želatinske kapsule mogu omekšati pri temperaturama višim od 30°C pa ih je teže probušiti; broj doza (kapsula) je najviše 50 kod odobrenih pripravaka.

- **višedozni inhalatori s praškom inhalata napunjenim u blister** (*engl. multidose device with drug in foil blisters*) – pripadaju drugoj generaciji inhalatora

Navedeni inhalatori se primjenjuju tako da bolesnik kod svake primjene lijeka u inhalator umetne aluminijski blister u kojem se nalazi više odmjernih doza praška inhalata. Primjer ovakvog sustava za primjenu lijeka je:

- Diskhaler (proizvođača GlaxoSmithKline) – aluminijski blister s 4 ili 8 doza praška inhalata. Doza lijeka se oslobodi pomoću mehanizma za bušenje mjehurića kojeg pokreće bolesnik (slika 16.). Inhalator dodatno sadrži brojač doza.

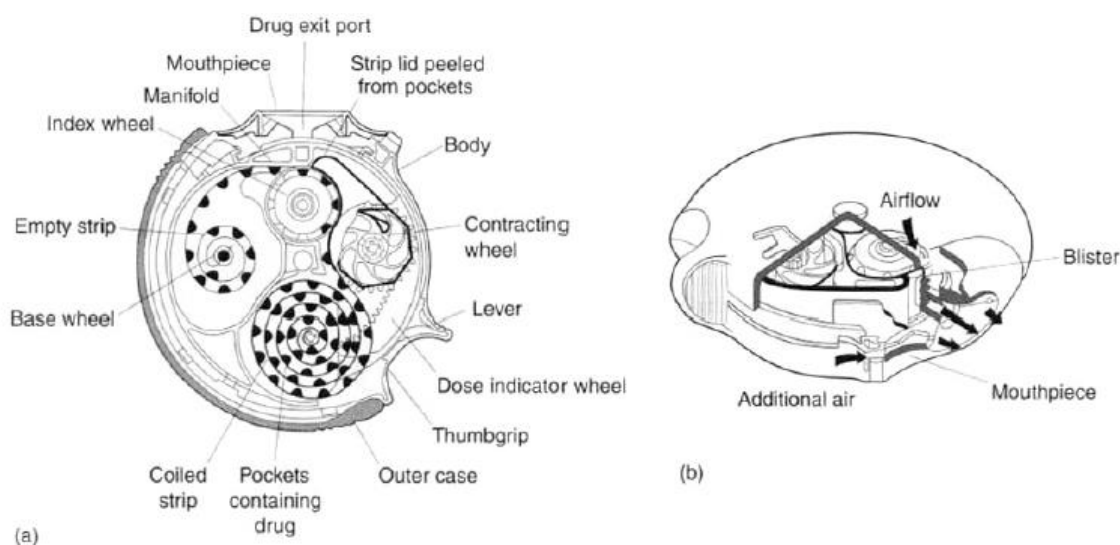


Slika 16. Diskhaler (Sumby i sur., 1993.); hrvatsko nazivlje dijelova inhalatora dostupno je u tablici 8.

- **višedozni inhalatori s praškom inhalata napunjenim u blister ili spremnik koji je već umetnut u inhalator** (*engl. multidose device with drug preloaded in inhaler*) – pripadaju drugoj generaciji inhalatora

Kod navedenih višedoznih inhalatora, spremnik s više odmjernih doza praška inhalata je umetnut u plastično kućište inhalatora. Primjeri ovakvog sustava za primjenu lijeka su:

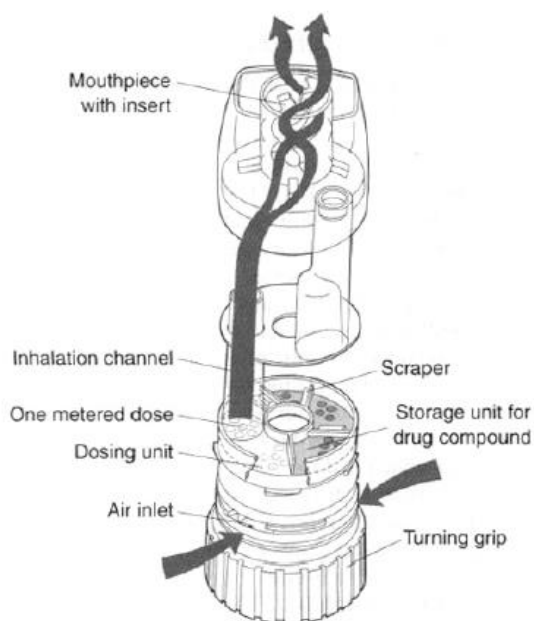
- **Diskus /Accuhaler** (proizvođača GlaxoSmithKline) – sadrži aluminijski blister sa 60 doza praška inhalata. Doza lijeka se oslobodi pomoću mehanizma za bušenje mjehurića kojeg pokreće bolesnik, a prazan blister se zatim namata na kolut (slika 17.). Inhalator dodatno sadrži brojač doza. Prednost navedenog inhalatora je ta što nije osjetljiv na vlagu iz okoline.



Slika 17. Diskus / Accuhaler a) shematski prikaz; b) presjek (Prime i sur., 1996.); hrvatsko nazivlje dijelova inhalator dostupno je u tablici 8.

- **Clickhaler** (proizvođača Innovata Biomed) – prašak inhalata se nalazi u spremniku unutar inhalatora iz kojeg se na principu gravitacije, neposredno prije primjene mjeri pojedina doza lijeka mjernim posudicama. Odmjerena doza se oslobodi u inhalacijski prostor iz kojeg se udahne. Navedeni inhalator sadrži i do 200 doza lijeka, a dodatno sadrži brojač doza.

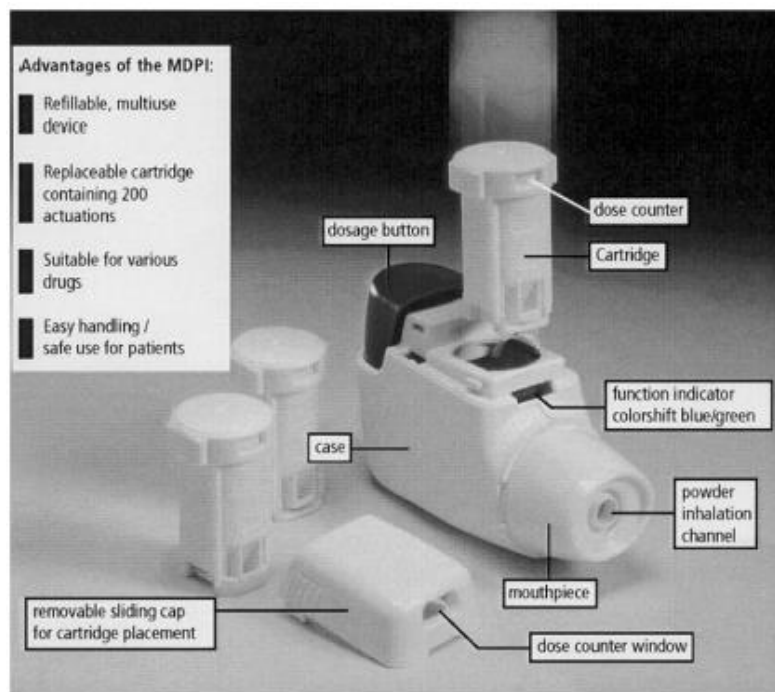
- Turbuhaler (proizvođača AstraZeneca) – spremnik sa čistom, mikroniziranom djelatnom tvari koji sadrži 200 doza lijeka. Doza lijeka se odmjeri okretanjem diska s finim rupicama nakon čega se oslobodi u inhalacijski kanal iz kojeg se udahne (slika 18.). Turbulencija zraka ne dozvoljava međusobno vezanje čestica lijeka. Nedostatak ovog inhalatora je što za oslobađanje doze lijeka zahtjeva snažniji udah bolesnika, a osjetljiv je i na vlagu ukoliko se ne zatvori odmah nakon primjene lijeka.



Slika 18. Turbuhaler (Wetterlin, 1987.); hrvatsko nazivlje dijelova inhalatora dostupno je u tablici 8.

- Novolizer (proizvođača ASTA) – prašak inhalata se nalazi u spremniku koji se u obliku uložka umetne u inhalator, uložak sa spremnikom se može zamjeniti nakon što se isprazni (slika 19.), gotovo idealan inhalator, brojne prednosti su opisane u poglavlju „Prednosti i

nedostaci primjene praškaka inhalata“.



Slika 19. Novolizer (O'Connor, 2004.); hrvatsko nazivlje dijelova inhalatora dostupno je u tablici 8. i poglavlju Prednosti i nedostaci primjene praškaka inhalata

Treba spomenuti i još neke primjere inhalatora koji sadržavaju prašak inhalata napunjen u spremnik i umetnut u inhalator:

- Easyhaler (proizvođača Orion Pharma)
- Pulvinal (proizvođača Chiesi)
- MAGhaler (proizvođača Boehringer Ingelheim)
- Taifun (proizvođača LAB Pharma)
- Asmanex Twisthaler (proizvođača Shering-Plough Corporation)
- Ultrahaler (proizvođača Aventis)

Primjer inhalatora koji sadržava više doza praška inhalata napunjenih u kapsule i umetnute u inhalator je

- Eclipse (proizvođača Aventis).

Inhalatori navedeni pod točkom 2. i 3. pripadaju drugoj generaciji za koju je korištena bolja tehnologija izvedbe inhalatora. To su višedozni pripravci (blister ili spremnik) kod kojih je važno postići ujednačenost oslobađene doze što se pokazalo boljim kod inhalatora s doziranim praškom inhalata u blisterima nego kod inhalatora koji ugrađenim dozatorima mjere pojedinačnu dozu lijeka. Svi ovi inhalatori imaju nekoliko osnovnih sastavnica, a to su: spremnik s lijekom, ulaz za zrak, odjeljak u kojem dolazi do aglomeracije čestica i nastavak za usta. Pojedinačna doza lijeka se oslobodi iz spremnika i turbulencijom zraka tijekom udaha bolesnika dostavlja u pluća različitim mehanizmima karakterističnim za svaki pojedini inhalator. Ispitivanjem usporednog dostavljanja lijeka u pluća iz različitih inhalatora druge generacije vidljivo je da se količine razlikuju od 12 do 40%. (Hickey, 2004.). U tablici 6. prikazan je dizajn i karakteristike inhalatora druge generacije koji su odobreni na tržištu.

Tablica 6. Prikaz dizajna i karakteristika inhalatora druge generacije koji su dostupni na tržištu (Smith i Parry-Billings, 2003.)

Svojstva / značajke spremnika	Turbuhaler	Diskhaler	Diskus/Accuhaler	Clickhaler	Pulvinal	Easyhaler
Odmjerne doze u blisteru (najviše)	na	✓(8)	✓(60)	na	na	na
Spremnik (najviše)	✓(200)	na	na	✓(200)	✓(100)	✓(200)
Brojač doza	x ✓	✓	✓	✓	x	✓
Sigurnost od predoziranja	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Spremnik za rasipani prašak	x	✓	✓	✓	x	x
Prethodno upozorenje o zadnjoj dozi	✓	x	✓	✓	✓	x
Mehanizam isključivanja nakon zadnje doze	x	x	✓	✓	x	x
Mogućnost ponovnog punjenja	x	✓	x	x	x	x
Laktoza kao nosač	x ✓	✓	✓	✓	✓	✓
Oblik / rukovanje slično stlačenim inhalatima	x	x	x	✓	x	✓
Broj manevara prilikom primjene	6	8	6	7	7	7
Lakoća pripreme spremnika za primjenu	++	+	+++	+++	++	+++
Jednostavno čišćenje spremnika	+++	+	++	+++	+++	+++
Otpor spremnika protoku zraka	+++	+	++	+++	++++	+++++
Neovisnost brzine protoka zraka o masi finih čestica	x	x	✓	✓	x	x
Ostvariv protok zraka tijekom udisanja u djece s astmom	✓	✓	✓	✓	✓?	✓
Zaštita od vlage iz okoline	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Relativni trošak u Velikoj Britaniji	£/££	£/££	££/£££	£/£	£/£	na

na: not applicable./ nije primjenjivo

S obzirom na ranije opisani dizajn i karakteristike koje se razlikuju od inhalatora do inhalatora, mogu se istaknuti prednosti i nedostaci pojedinih inhalatora. Diskhaler kao prvi inhalator druge generacije broji mnoge nedostatke: kompleksna primjena lijeka, prije primjene se inhalator mora očistiti od prethodno zaostalog praška inhalata, prilikom svake primjene lijeka mora se u inhalator ubaciti blister s praškom inhalata; visoka je cijena inhalatora jer se smije koristiti samo 3 mjeseca;

sadržava do najviše 8 doza. Diskus je inhalator istog proizvođača kod kojeg su uspješno prevladani navedeni nedostaci. Međutim i dalje sadržava mali broj doza (do najviše 60 doza), ne može se ponovno puniti i visoka mu je cijena zbog kompleksnosti inhalatora.

Glavna prednost inhalatora koji sadržavaju spremnik s praškom inhalata prikazana na primjeru Turbuhalera je veća količina čestica djelatne tvari koje se dostave u pluća uz slabiju snagu udaha bolesnika (potrebno najmanje 60 litara/min što još uvijek nije zadovoljavajuće kod male djece i starijih pacijenata sa slabijom snagom udaha), dok je nedostatak taj što bolesnici ne mogu osjećajem kontrolirati udahnutu dozu lijeka jer nema mirisa ni okusa, inhalator se ne može ponovno puniti i osjetljiv je na vlagu iz okoline. (Aulton, 2001.).

Inhalator druge generacije s najviše prednosti je Novolizer: lagan, jednostavno korištenje, sadržava brojač doza, može se ponovno puniti, može se koristiti za primjenu različitih lijekova i različitih doza, robustan, bolesnici ga primjenjuju rado zbog laganog rukovanja i njegovog izgleda, bolesnik osjeća primijenjenu dozu koja je ušla u pluća, broj doza koje se mogu primijeniti je 100 ili 200 (ovisno o ulošku), veća količina čestica se dostavi u pluća, a manje zaostane u ustima u odnosu na Turbuhaler. (O'Connor, 2004.)

- **Inhalatori koji ne ovise o snazi udaha bolesnika** (*engl. non-breath actuated device*) – pripadaju trećoj generaciji inhalatora

Razvoj navedenih inhalatora još uvijek je u tijeku. Doza lijeka se oslobodi udahom bolesnika, ali deaglomeracija čestica djelatne tvari s čestica laktoze ne ovisi o snazi udaha već se pospješuje snagom koju proizvodi baterija u inhalatoru, električne vibracije ili stlačeni plin. Primjer ovakvog složenog inhalatora koji predstavlja treću generaciju je

- Airmax (proizvođača Norton Healthcare) – višedozni sustav.

Ovdje treba spomenuti i složeni inhalator Exubera (proizvođača Pfizer) – jednodozni sustav s praškom inhalata umetnutim u blister koji je vrlo kratko vrijeme bio odobren na tržištu kao lijek za sustavno liječenje dijabetesa (djelatna tvar inzulin). Iako je proizvođač uspio zadovoljiti bitne zahtjeve tijekom razvoja lijeka, lijek Exubera nije bio prihvaćen kod pacijenata te je povučen s tržišta.

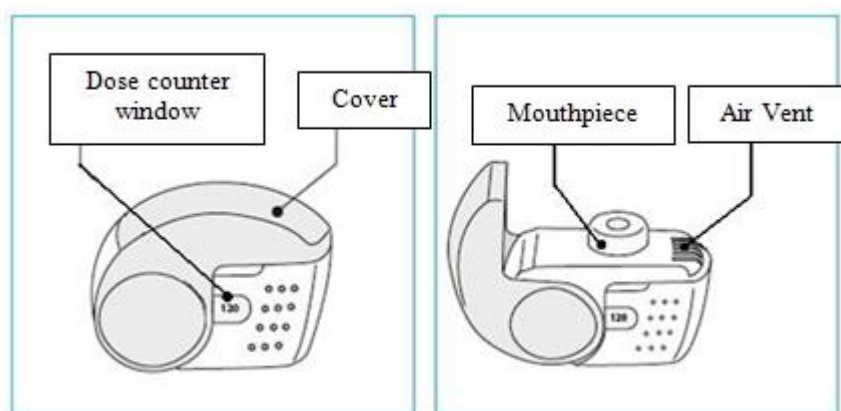
U tablici 7. sažeto su prikazane karakteristike inhalatora koji su dostupni na tržištu.

Tablica 7. Inhalatori koji su odobreni na tržištu (Islam i Gladki, 2008.)

Inhalator	Tip praška inhalata	Tvrtka	Spremnik s lijekom	Djelatne tvari	Bolesti
Prva generacija: jednodozni sustavi za primjenu lijeka koji ovise o snazi udaha bolesnika					
Spinhaler	Jednodozni spremnik	Aventis	kapsula	natrijev kromoglikat	Astma
Rotahaler	Jednodozni spremnik	GlaxoSmithKline	kapsula	SS, BDP, SS+BDP	Astma
Inhalator	Jednodozni spremnik	Boehringer-Ingelheim	kapsula	fenoterol	Astma
Cyclohaler	Jednodozni spremnik	Pharmachemie	kapsula	SS, BDP, IB, BUD	Astma
Handihaler	Jednodozni spremnik	Boehringer-Ingelheim	kapsula	tiotropij	KOPB
Aerolizer	Jednodozni spremnik	Novartis	kapsula	formoterol	Astma
FlowCaps	Jednodozni sustav za primjenu lijeka	Hovione	kapsula	Nije poznato	Astma
TwinCaps	Jednodozni spremnik	Hovione	kapsula	Inhibitori neuraminidaze	Gripa
Druga generacija: višedozni sustavi za primjenu lijeka koji ovise o snazi udaha bolesnika					
Turbohaler	Višedozni spremnik	AstraZeneca	spremnik	SS, TS, BUD	Astma
Diskhaler	Višedozni sustav za primjenu lijeka	GlaxoSmithKline	blister	SX, BDP, FP, zanamivir	Astma, gripa
Diskus/Accuhaler	Višedozni sustav za primjenu lijeka	GlaxoSmithKline	strip	SS, SX, FP, SX+FP	Astma
Aerohaler	Višedozni sustav za primjenu lijeka	Boehringer-Ingelheim	-	IB	Astma
Easyhaler	Višedozni spremnik	Orion Pharma	spremnik	SS, BDP	Astma
Ultrahaler	Višedozni spremnik	Aventis	spremnik	-	-
Pulvinal	Višedozni spremnik	Chiesi	spremnik	SS, BDP	Astma
Novolizer	Višedozni spremnik	ASTA	uložak sa spremnikom	BUD	Astma, KOPB
MAGhaler	Višedozni spremnik	Boehringer-Ingelheim	spremnik	SS	Astma
Taifun	Višedozni sustav za primjenu lijeka	LAB Pharma	spremnik	SS	Astma
Eclipse	Višedozni sustav za primjenu lijeka	Aventis	kapsula	natrijev kromoglikat	Astma
Clickhaler	Višedozni spremnik	Innoveta Biomed	spremnik	SS, BDP	Astma
Asmanex Twisthaler	Višedozni spremnik	Schering-Plough Corporation	spremnik	MF	Astma
Treća generacija: sustavi za primjenu lijeka koji ne ovise o snazi udaha bolesnika, pokreću se vanjskom jedinicom					
Exubera	Jednodozni spremnik	Pfizer	blister	inzulin	Dijabetes
Airmax	Višedozni spremnik	Norton Healthcare	spremnik	formoterol, BUD	Astma, KOPB

Kratice: MF – mometazonfuroat, SS – salbutamolsulfat, SX – salmeterolsinafoat, FP – flutikazonpropionat, BUD – budesonid, TS – terbutalinsulfat, IB – ipratropijev bromid, BDP – beklometazondipropionat, KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

S obzirom da su dobro poznati svi nedostaci sustava za primjenu prašaka inhalata koji su dostupni na tržištu, daljnji razvoj ide u smjeru poboljšanja svojstava formulacije praška i karakteristika inhalatora kako bi se povećala ujednačenost oslobodene doze te smanjio utjecaj protoka zraka na oslobađanje lijeka. Jedan od nedavno odborenih (2014.g.) inhalatora poboljšanih svojstava putem kojeg se primjenjuje kombinacija djelatnih tvari beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata vezanih na laktozu kao nosač je Nexthaler proizvođača Chiesi (slika 20.).



Slika 20. Nexthaler (Admit, 2009.); hrvatsko nazivlje inhalatora dostupno je u tablici 8.

To je višedozni inhalator koji, uz pomoć dozatora, omogućuje točno mjerenje doze praška inhalata koji se nalazi u spremniku inhalatora. Oslobađanje praška inhalata iz spremnika se aktivira snagom udaha bolesnika nakon čega se propisana doza odmjeri dozatorom i ulazi u inhalacijski kanal gdje se istovremeno odvija deaglomeracija čestica. Čestice se turbulencijom zraka udahnu i dostavljaju u pluća. Dodatne prednosti ovog inhalatora su jednostavnost primjene i prenošenja, niski troškovi i zaštita lijeka od utjecaja okoline.

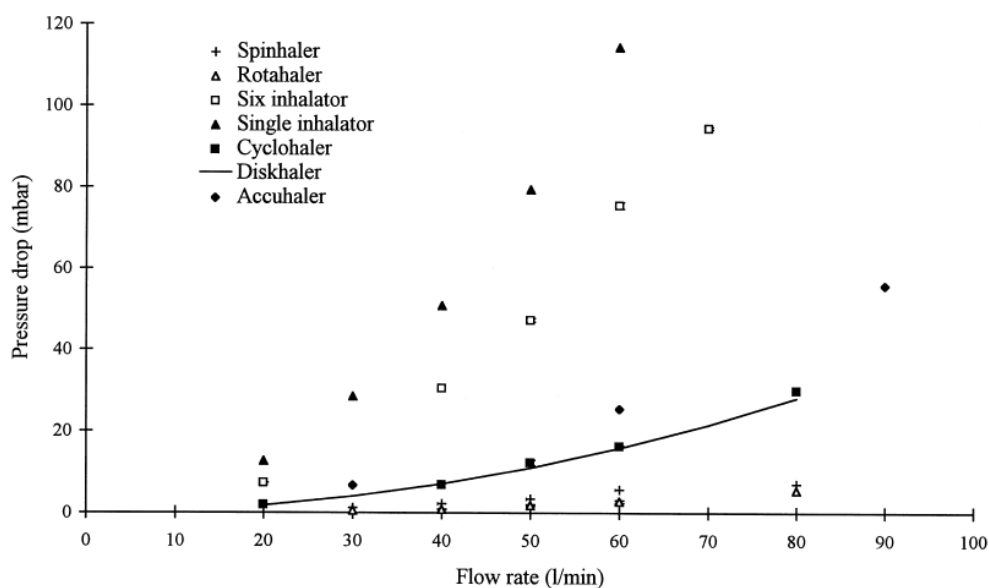
Mnogi inhalatori poboljšanih karakteristika su još uvijek pod patentnom zaštitom, a daljnja istraživanja se provode na unaprijeđenju dizajna (nastavka za usta), ulasku zraka te mehanizmu oslobađanja lijeka iz spremnika kako bi se što veća masa finih čestica dostavila u pluća. (Islam i Gladki, 2008.) Prema mišljenju Gandertona, idealan inhalator bi bio onaj koji može omogućiti da se najmanje 80% ispuštene doze sastoji od čestica koje se mogu dostaviti u pluća. (Ganderton, 1997.)

S obzirom na navedeno, istraživanja na području razvoja prašaka inhalata koji se primjenjuju preko inhalatora su opravdano u porastu.

4.1.4 Tehnika udisanja bolesnika tijekom primjene lijeka

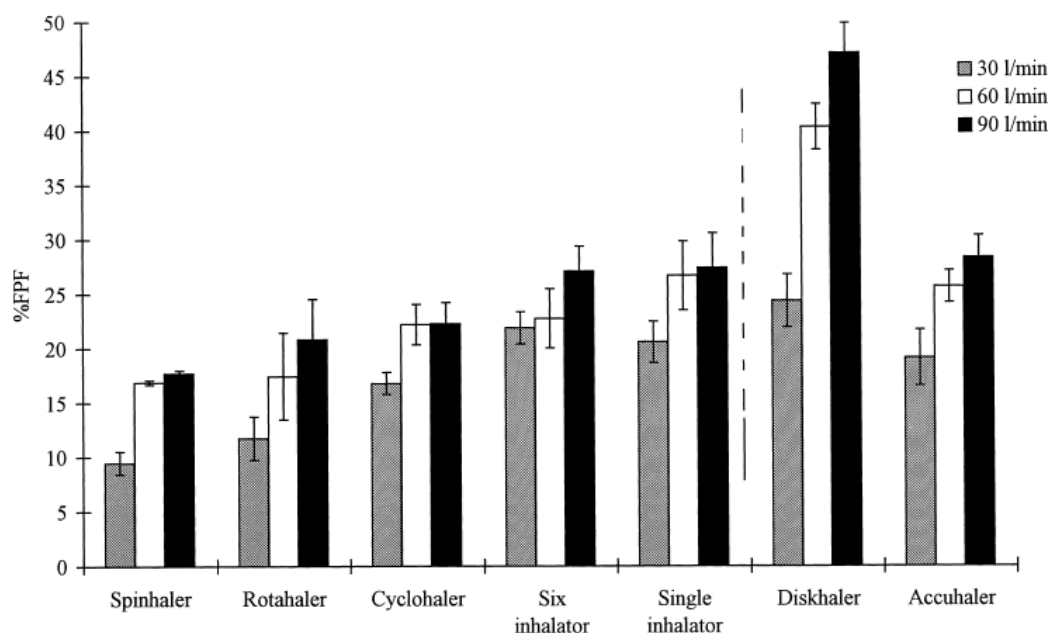
Značajan utjecaj na aerodinamičko ponašanje čestica praška inhalata i njihovo dostavljanje u pluća ima anatomska struktura dišnog sustava i fiziologija procesa disanja kao i tehnika disanja svakog pojedinog bolesnika. Dišni sustav sastoji se od puteva za prolaz zraka koji se granaju od većih prema manjima (ždrijelo, grkljan, dušnik, bronhi, bronhiole i najmanje alveole) i njihova površina raste. Velika površina bronhiola i alveola omogućava brzu apsorpciju udahnutog lijeka. S obzirom da veće čestice zaostaju u gornjim dijelovima dišnog sustava, a sitne čestice se uslijed gravitacijske sile talože u donje dijelove pluća, jasno je da je potrebno omogućiti dostavljanje dovoljne količine čestica djelatne tvari u donje dijelove pluća kako bi se postigao potreban učinak lijeka. Kod pacijenata s kroničnim bolestima pluća kao što su astma i kronična opstruktivna bolest pluća, kanali za prolaz zraka su znatno suženi, pogotovo kod male djece i starijih pacijenata. Time je i protok zraka potreban za udisanje lijeka u pluća smanjen i do najmanje 30 litara/minuti. Tehnika udisanja bolesnika znatno će utjecati na dostavljanje lijeka u pluća. (Timsina i sur., 1994.). Glavni princip primjene većine prašaka inhalata je deaglomeracija čestica djelatne tvari od čestica laktoze, a ovisi o protoku zraka i tlaku (otporu protoku zraka) koji se stvara uslijed turbulencije zraka tijekom udisanja lijeka što ovisi o pojedinom bolesniku. Udvostručujući brzinu udisanja, učetverostručuje se proizvedena energija. (Ulrich, 2004.)

S obzirom da je prašak inhalata smješten između prolaza za dovod i odvod zraka, smanjenim protokom zraka tijekom udisanja bolesnika neće doći do oslobađanja odgovarajuće količine lijeka zbog nedovoljne turbulencije koja se stvori u inhalatoru. Kako bi se prikazao utjecaj otpora protoku zraka kojeg stvara inhalator na količinu sitnih čestica provedeno je ispitivanje s nekoliko inhalatora koji su dostupni na tržištu: Rotahaler, Spinhaler, Diskhaler, Cyclohaler, Accuhaler, Inhalator Ingelheim (sa 6 kapsula) i Inhalator Ingelheim (s 1 kapsulom). Dobiveni rezultati pokazuju da je otpor protoku zraka različit kod različitih inhalatora: od 2,9 do 18 mbar^{1/2} / (l min⁻¹) kako je prikazano na slici 21. (Srichana i sur., 1998.)



Slika 21. Odnos protoka zraka i tlaka koji se stvori prolaskom kroz inhalator; usporedni prikaz za više različitih inhalatora dostupnih na tržištu (Srichana et al, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 1998); prijevod: *engl. pressure drop* – pad tlaka; *engl. flow rate* - protok zraka

Prema očekivanom, za Spinhaler i Rotahaler (prašak inhalata u kapsuli) koji su pokazali najmanji otpor protoku zraka dobiveni su najniži rezultati za količinu sitnih čestica (oko 17%) koja se oslobodi preko inhalatora (slika 22.). Najbolji rezultati dobiveni su za Diskhaler (40%) koji pruža relativno mali otpor protoku zraka jednako kao i noviji na tržištu Accuhaler (Diskus) preko kojeg se oslobodi oko 26% sitnih čestica. Iako su kod oba inhalatora prašci inhalata napunjeni u blister, doza laktoze u formulaciji praška se razlikuju: 26-27 mg kod Diskhalera u odnosu na 13 mg kod Accuhalera pa time i doza djelatne tvari čime se mogu objasniti dobiveni rezultati.



Slika 22. Utjecaj izvedbe inhalatora na količinu sitnih čestica oslobođenu iz nekih inhalatora dostupnih na tržištu korištenjem protoka zraka od 30, 60 i 90 l/min (Srichana et al, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 1998); kratica: FPF – eng. *fine particles fraction* (udio sitnih čestica)

S obzirom na otpor protoku zraka koji pruža inhalator, Clark i Hollingworth su predložili sljedeću klasifikaciju:

-inhalatori koji pružaju mali otpor – ispod $5,5 \text{ mbar}^{1/2} / (1 \text{ min}^{-1})$

-inhalatori koji pružaju srednji otpor – $5,5$ do $10 \text{ mbar}^{1/2} / (1 \text{ min}^{-1})$

-inhalatori koji pružaju velik otpor – iznad $10 \text{ mbar}^{1/2} / (1 \text{ min}^{-1})$. (Clark i Hollingworth, 1993.)

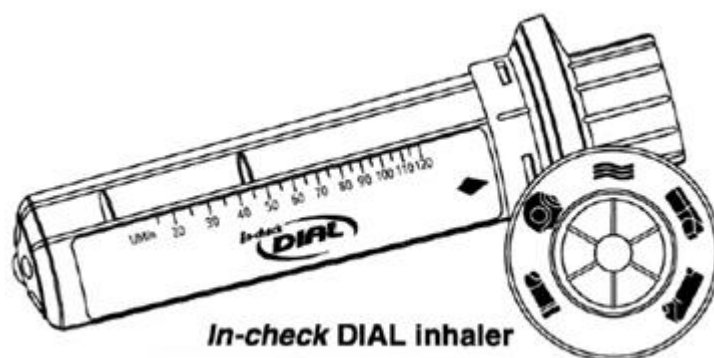
Tijekom razvoja novog inhalatora, potrebno je uzeti u obzir vrlo važan parametar, a to je otpor protoku zraka koji ne smije biti niti prevelik niti premali. Potrebno je odrediti dimenzije i unutarnji promjer nastavka za usta koji može povećati otpor protoku zraka. Nastavci za usta koji su ugrađeni u dostupne inhalatore imaju valjkast ili stožast oblik promjera $5,45$ do $19,30 \text{ cm}$. Nastavak za usta utječe na postizanje odgovarajuće turbulencije zraka pa se može zaključiti da će veći otpor protoku zraka povećati turbulenciju i u pravilu, povećati količinu sitnih čestica koja se može dostaviti u pluća. (Srichana i sur., 1998.)

Na temelju provedenog *in vitro* ispitivanja mase finih čestica salbutamola oslobođenih preko Cyclohalera koristeći protok zraka od 40, 60 i 80 litara/min te *in vivo* ispitivanja FEV₁ vrijednosti (najveća količina zraka koju bolesnik može izdahnuti u 1 sekundi; *engl. forced expiratory volume*) i MEF₅₀ (maksimalni izdisajni protok s 50% kapaciteta pluća; *engl. maximal expiratory flow at 50%*) jasno je prikazano da se *in vitro* ispitivanje provedeno kaskadnim impaktorom ili impingerom ne može ekstrapolirati na stanje *in vivo*. Impaktori imaju mogućnost zabilježiti razlike u aerodinamičkom promjeru čestica koje su toliko male da nisu klinički značajne. Kako još uvijek nije potpuno jasno kolike razlike su prihvatljive odnosno da li se odražavaju kao klinički značajne razlike, a na temelju dobivenih rezultata *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, znatnije *in vitro* razlike mogu biti prihvatljive. (Zanen i sur., 1992.)

Da je tehnika udisanja bolesnika tijekom primjene lijeka ključna za postizanje odgovarajućeg dostavljanja potrebne doze lijeka u pluća može se zaključiti iz svega gore navedenog. Formulacija praška inhalata može biti vrlo dobro oblikovana, inhalator može biti gotovo idealan, ali ako protok zraka koji se proizvodi udisanjem bolesnika nije dostatan za oslobađanje doze lijeka preko inhalatora, ciljna dostavljena doza lijeka u donje dišne putove nije učinkovita. Neke pogreške pacijenata prilikom primjene inhalatora koje mogu smanjiti dostavljanje lijeka u pluća prikazane su u tablici 1. u poglavlju „Prednosti i nedostaci primjene stlačenih inhalata“. Danas se mnogo pažnje polaže na dostupnost razumljivih, jednostavno opisanih uputa za bolesnika kako bi korištenje određenog inhalatora bilo učinkovito. Kako bi bolesnik lakše savladao način rukovanja svojim inhalatorom, koriste se placebo uređaji u koje nije umetnut prašak inhalata. Pretpostavlja se da se udisanjem iz praznog (placebo) inhalatora ne stvara jednaki otpor protoku zraka kao kod inhalatora s lijekom. Znanstvenici su proveli istraživanje usporednog otpora protoka zraka s praznim placebo Diskusom, Diskusom u koji je umetnut prazan blister i Diskusom s praškom inhalata napunjenim u blister. Prema dobivenim rezultatima otpor zraka kod placebo Diskusa ($0,0215 \text{ mbar}^{1/2} / (1 \text{ min}^{-1})$) je malo, a opet znatno viši od otpora zraka zabilježenog kod Diskusa s umetnutim blisterom (nema razlike u rezultatima između praznog i napunjenog blistera: $0,0211$ i $0,0211 \text{ mbar}^{1/2} / (1 \text{ min}^{-1})$). S obzirom da je razlika u dobivenim rezultatima za otpor protoku zraka ispod 2% od apsolutne vrijednosti, ne očekuje se značajna razlika za kliničku važnost primjene lijeka te se smatra da će bolesnici koji mogu proizvesti odgovarajući

protok zraka s placebo Diskusom moći proizvesti jednaki protok zraka tijekom primjene lijeka preko napunjenog Diskusa. (Broeders i sur., 2001.)

Kako bi se bolesniku omogućilo vježbanje postizanja većeg protoka zraka, danas na tržištu postoje uređaji sa skalom na kojoj je moguće očitati postignuti protok zraka nakon snažnog udisaja (*engl. peak inspiratory flow, PIF*), a koji je potreban za učinkovitu primjenu lijeka. Primjer takvog uređaja dostupnog na tržištu pod nazivom In-Check DIAL prikazan je na slici 23. (Van der Palen, 2003.)



Slika 23. In Check DIAL (Van der Palen, 2003.)

U ovisnosti o mogućnosti bolesnika da postigne odgovarajući protok zraka liječnik bi trebao propisati lijek s inhalatorom koji omogućava učinkovitu primjenu kod pojedinog bolesnika. Zna se da se stupanj opstrukcije plućnih kanala razlikuje od bolesnika do bolesnika, a također je dokazano da svi dostupni inhalatori ne mogu dostaviti potrebnu količinu lijeka u pluća uz sve brzine protoke zraka, pa u skladu s tim za svakog pojedinog bolesnika potrebno je izabrati njemu idealan inhalator.

5. Zaključak

Razvoj farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u dišne putove je vrlo kompleksan, dugotrajan i skup postupak kojim je potrebno potvrditi učinkovitost i sigurnost primjene kao i kakvoću lijeka. Nakon što je zabranjena proizvodnja propelenata klorofluorouglijika te iskazana potreba za smanjenjem primjene hidrofluorouglijika kojima su zamijenjeni klorofluorouglijici u stlačenim inhalatima, povećao se broj istraživanja na području razvoja prašaka inhalata. Atomizatori također nisu naišli na veću primjenu u svakodnevnom životu pacijenata s lokalnim bolestima pluća prvenstveno zbog neprikladnog prenošenja atomizatora.

Glavni zahtjevi koje je potrebno uzeti u obzir tijekom razvoja stlačenih inhalata su formulacija lijeka, inhalator za primjenu praška inhalata i tehnika udisanja bolesnika tijekom primjene lijeka. Iako postoji više strategija razvoja formulacije praška inhalata najčešće se koristi razvoj formulacije u kojoj su čestice djelatne tvari vezane za nosač, najčešće laktozu.

Laktoza je sigurna za primjenu u dišne putove te ima odgovarajuća fizičko-kemijska svojstva koja je moguće poboljšati različitim tehnikama kako bi se unaprijedila formulacija lijeka i povećala učinkovitost.

Mnoga istraživanja se provode i na području unapređenja inhalatora koji ima vrlo važnu ulogu kod primjene lijekova u dišne putove, njima se omogućava dostavljanje propisane doze lijeka u pluća. Tijekom razvoja inhalatora za primjenu lijeka potrebno je uzeti u obzir brojne čimbenike koji mogu utjecati na pouzdanost inhalatora, kliničku učinkovitost i prihvatljivost kod pacijenata. S obzirom da je jako teško zadovoljiti sve bitne čimbenike i proizvesti idealan sustav za primjenu prašaka inhalata, proizvođači lijeka se odlučuju na inhalator koji je, s obzirom na način primjene lijeka i formulaciju praška inhalata, najprihvatljiviji za bolesnika.

I konačno, formulacija praška inhalata može biti vrlo dobro oblikovana, inhalator može biti gotovo idealan, ali ako protok zraka kojeg bolesnik proizvodi udisanjem nije dostatan za oslobađanje doze lijeka preko inhalatora, ciljna dostavljena doza lijeka nije učinkovita. Kod pacijenata s kroničnim bolestima pluća kanali za prolaz zraka su znatno suženi, a time smanjen protok zraka potreban za udisanje lijeka u pluća. S obzirom da tehnika udisanja bolesnika znatno utječe na dostavljanje lijeka u

pluća, osim što je potrebno izabrati najbolji dostupan inhalator, potrebno je propisati i razumljive, jednostavno opisane upute za bolesnika kako bi korištenje određenog inhalatora bilo učinkovito.

Buduća istraživanja kojima će se unaprijediti navedena tri čimbenika dovesti će nas do idealnog lijeka za liječenje kroničnih bolesti pluća.

6. Literatura

Admit. Nexthaler. 2009, pruzeto sa stranice

http://www.vits.it/admit/index.php?option=com_content&view=article&id=141&Itemid=289&lang=en, datum pristupa stranici: 21.07.2014.

Atkins PJ, Barker NP, Mathisen D. The design and development of inhalation drug delivery systems. Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology. Marcel Dekker, New York; 1992, str. 155-8.

Atkins PJ. Dry powder inhalers: an overview. Respiratory Care 2005;50:1304-12.

Aulton ME. Pharmaceutics, The science of dosage form design. Churchill Livingstone 2ed;2001, str. 473-88.

Baldrick P, Bamford DG. Review section: A toxicological review of lactose to support clinical administration by inhalation. Food and Chemical Toxicology 1997;35:719-33.

Bell JH, Hartley PS, Cox JSG. Dry powder aerosols I: a new powder inhalation device. Journal of Pharmaceutical Science 1971;60:1559-64.

Broeders MEAC, Molema J, Folgering HTHM. Resistivities of placebo and active Diskus inhalers compared. International Journal of Pharmaceutics 2001;228:219-22.

Clark AR, Hollingworth AM. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers – implications for in vitro testing. Journal of aerosol medicine 1993;6:99-110.

Clay MM, Pavia D, Newman SP, Lennard-Jones T, Clarke SW. Assessment of jet nebulisers for lung aerosol therapy. Lancet 1983;ii:592-4.

Dalby RN, Tiano SL, Hickey AJ. Medical devices for the delivery of therapeutic aerosols to the lungs. Inhalation Aerosols, Physical and biological basis for therapy. Marcel Dekker New York, vol. 94;1996, str. 441-73.

Daniher Derek I, Zhu J. Dry powder platform for pulmonary drug delivery. Particuology 2008;6:225-38.

Directive 2001/83/EC 69se di European Parliament and 69se di Council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. Official Journal L-311; 2004:67-128, preuzeto sa stranice

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf, datum pristupa stranici 14.07.2014.

European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. Preparation for inhalation. 01/2012:0671. European Pharmacopoeia 8.0;2014, vol. I, str. 800-5

European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. 2.6.1. Sterility. 04/2011:20601 corr 7.7. European Pharmacopoeia 8.0;2014, vol. I, str. 175-8.

European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. 2.6.12. Microbiological examination of non-sterile products: Microbial enumeration tests 07/2010:20612. European Pharmacopoeia 8.0;2014, vol. I, str. 185-9.

European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. 2.6.13. Microbiological examination of non-sterile products: Test for specified micro-organisms. 04/2010:20613. European Pharmacopoeia 8.0;2014, vol. I, str. 189-94.

European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. 2.9.18. Preparation for inhalation: Aerodynamic assessment of fine particles, 01/2008:20918. European Pharmacopoeia 8.0;2014, vol. I, str. 309-20

European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. 2.9.44. Preparations for nebulisation: Characterisation, 01/2012:20944. European Pharmacopoeia 8.0;2014, vol. I, str. 363-5

European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. 5.1.3. Efficacy of antimicrobial preservation. 01/2011:50103. European Pharmacopoeia 8.0;2014, vol. I, str. 557-8.

European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. 5.1.4. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use. 01/2014:50104. European Pharmacopoeia 8.0;2014, vol. I, str. 559.

European Medicines agency. Scientific guidelines. London, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/ema/indeks.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&mid=WC0b01ac05800240cb, datum pristupa stranici 14.07.2014.

European Medicines agency/Committee for Medicinal Products for Human Use. Pharmaceutical quality of inhalation and nasal products, EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, London 2006, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003568.pdf, datum pristupa stranici 14.07.2014.

European Medicines agency. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents, CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, London 2009, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf, datum pristupa stranici 14.07.2014.

Ganderton D. General factors influencing drug delivery to the lung. Respiratory Medicine 1997;91 suppl A:13-16.

HALMED. Pripravci za udisanje, Pojmovnik. Hrvatska farmakopeja. HRF 3.0; Zagreb 2014, preuzeto sa stranice <http://farmakopeja.halmed.hr/indeks.php?r=Menu>, datum pristupa stranici 19.07.2014.

Healy AM, Amaro MI, Paluch KJ, Tajber L. Dry powders for oral inhalation free of lactose carrier particles. Advanced drug delivery reviews 2014;article in press.

Hickey AJ. Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology 2ed. Marcel Dekker, New York; 2004.

International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). Specification: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances. Q6A, 1999, preuzeto sa stranice <http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/3-1-16.PDF>, datum pristupa stranici 17.07.2014.

Islam N, Gladki E. Dry powder inhalers (DPIs) – A review of device reliability and innovation. International Journal of Pharmaceutics 2008;360:1-11.

Karhu M, Kuikka J, Kauppinen T, Bergström K, Vidgren M. Pulmonary deposition of lactose carriers in dry powder inhalation powders. International Journal of Pharmaceutics 2000;196:95-103.

Kjellman, NIM. Letter to the Editor. Allergy 1981;36:437-8.

Kou X, Chan LW, Steckel H, Heng PWS. Physico-chemical aspects of lactose for inhalation. *Advanced drug delivery reviews* 2012;64:220-32.

Melchor R, Biddiscombe MF, Mak VHF, Short MD, Spiro SG. Lung deposition patterns of directly labelled salbutamol in normal subjects and in patients with reversible airflow obstruction. *Thorax* 1993;48:506-11.

Moren F. Pressurised aerosols for oral inhalation. *International Journal of Pharmaceutics* 1981; 8: 1-10.

Newman SP. Aerosol deposition consideration in inhalations therapy. *Chest* 1985;88 suppl s:152S-160S.

Newman SP. Nebuliser therapy: Scientific and Technical Aspects. AB Draco. Lund 1989.

Newman S. Respiratory Drug Delivery. *Essential Theory & Practice*. RDD online, Richmond, Virginia (USA); 2009, str. 69.

O'Connor BJ. The ideal inhaler: design and characteristics to improve outcomes. *Respiratory Medicine* 2004;suppl A:10-6.

Pilcer G, Amighi K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 2010;392:1-19.

Pitcayajittipong C, Price R, Shur J, Kaerger JS, Edge S. Characterisation and functionality of inhalation anhydrous lactose. *International Journal of Pharmaceutics* 2010;390:134-41

Prime D, Slater AL, Haywood PA, Smith IJ. Assessing dose delivery from the Flixotide Diskus Inhaler a multidose powder inhaler. *Pharmaceutical Technology Europe* 1996;8(3):23-34.

Rahimpour Y, Kouhsoltani M, Hamishehkar H. Alternative carriers in dry powder inhaler formulations. *Drug Discovery Today* 2014;19(5): 618-26.

Smith IJ, Parry-Billings M. The inhalers of the future? A review of dry powder devices on the market today. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2003;16:79-95.

Snell NJC. Adverse reactions to inhaled drugs. *Respiratory Medicine* 1990;84:345-8.

Srichana T, Martin GP, Marriott C. Dry powder inhalers: The influence of device resistance and powder formulation on drug and lactose deposition in vitro. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 1998;7:73-80.

Steckel H, Markefka P, teWierik H, Kammelar R. Effect of milling and sieving on functionality of dry powder inhalation products. *International Journal of Pharmaceutics* 2006;309:51-9.

Stegemann S, Kopp S, Borchard G, Shah VP, Senel S, Dubey R, Urbanetz N, Cittero M, Schoubben A, Hippchen C, Cade D, Fuglsang A, Morais J, Borgström L, Farshi F, Seyfang K-H, Hermann R, Van de Putte A, Klebovich I, Hincal A. Developing and advancing dry powder inhalation towards enhanced therapeutics. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013;48:181-94.

Sumby BS, Churcher KM, Smith IJ, Grant AC, Truman KG, Marriott RJ, Booth SJ. Dose reliability of the Serevent Diskhaler system. *Pharmaceutical Technology International* 1993;6(5):20-7.

Telko MJ, Hickey AJ. Dry powder inhaler formulation. *Respiratory Care* 2005;50:1209-27.

The United States Pharmacopeial convention. <601> Aerosols, nasal sprays, metered-dose inhalers and dry powder inhalers. Leakage test. The United States Pharmacopeia USP 36/NF 31; 2013. Vol. I, str. 243.

Thorsson L, Edsbacker S, Conradson TB. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurised metered-dose inhaler P-MDI. European Respiratory Journal 1994;7:1839-44.

Timsina MP, Martin GP, Marriott C, Ganderton D, Yianneskis M. Drug delivery to the respiratory tract using dry powder inhalers. International Journal of Pharmaceutics 1994;101:1-13.

Ulrich HC. Pressure and inspiratory flow characteristics of dry powder inhalers. Respiratory Medicine 2004; suppl A:S22-8.

Van der Palen J. Peak inspiratory flow through Diskus and Turbuhaler, measured by means of a peak inspiratory flow meter (In-Check DIAL). Respiratory Medicine 2003;97:285-9.

Visser J. Van der waals and other cohesive forces affecting powder fluidization. Powder Technology 1989;58:1-10.

Waldrep JC, Keyhani K, Black M, Knight V. Operating characteristics of 18 different continuous flow jet nebulizers with beclomethasone dipropionate liposome aerosol. Chest 1994;105:106-10.

Wetterlin KIL. Design and function of Turbuhaler In: A new Concept in Inhalation Therapy. Medicom Europe. Bussum; 1987, str. 85-9.

Zakon o lijekovima. Narodne Novine 76/13; 2013, pruzeto sa stranice http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html, datum pristupa stranici 14.07.2014.

Zanen P, Van Spiegel PI, Van der Kolk H, Tushuizen E, Enthoven R. The effect of the inhalation flow on the performance of a dry powder inhalation system. International Journal of Pharmaceutics 1992;81:199-203.

Zhu J, Zhang H. Fluidization additives to fine powders. U.S. Patent 6,833,185. 2004.

7. Rječnik stručnih pojmova

Tablica 8. Rječnik stručnih pojmova

ENGLESKI	HRVATSKI	OPIS POJMA	IZVOR
Farmaceutski oblici			
Dry powder inhaler, device-metered (DPI)	Prašak inhalata odmjeren inhalatorom	Farmaceutski oblik za primjenu lijeka u dišne putove. Sadržava spremnik s praškom inhalata koji se odmjeri inhalatorom nakon jedne aktivacije.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Dry powder inhaler, pre-metered (DPI)	Prašak inhalata, dozirani	Farmaceutski oblik za primjenu lijeka u dišne putove. Sadržava već odmjerene doze (u kapsulama ili blisterima) umetnute u inhalator.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Inhalation powder	Prašak inhalata	Kruti, obično višedozni pripravak. Jedan ili više prašaka krute djelatne tvari namijenjeni za primjenu u dišne putove preko inhalatora koji ima mogućnost mjerenja doze (dozator unutar inhalatora). Ne odnosi se na tvrdi želatinski kapsulu i prašak inhalata, dozirani.	EDQM, standard terms
Inhalation powder, hard capsule	Prašak inhalata, tvrda kapsula	Kruti, jednodozni pripravak namijenjen za primjenu u dišne putove. Jedan ili više prašaka s krutom djelatnom tvari napunjeno je u tvrdi želatinski kapsulu koja se umetne u inhalator kako bi se stvorio aerosol.	EDQM, standard terms

Inhalation powder, pre-dispensed	Prašak inhalata, dozirani	Kruti, jednodozni pripravak namijenjen za primjenu u dišne putove. Jedan ili više prašaka s krutom djelatnom tvari u prikladnom farmaceutskom obliku (osim želatinskoj kapsuli) koji se umetne u inhalator kako bi se stvorio aerosol.	EDQM, standard terms
Inhalation powder, tablet	Prašak inhalata, tableta	Kruti, obično višedozni pripravak namijenjen za primjenu u dišne putove. Doza praška inhalata mjeri se mehanizmom ugrađenim u inhalator nakon lomljenja tablete.	EDQM, standard terms
Inhalation solution	Otopina inhalata	Tekući, obično višedozni pripravak. Otopina namijenjena za primjenu u dišne putove napunjena u spremnik koji nije pod tlakom, a opremljen je odmjernim ventilom. Ne odnosi se na otopinu za atomizator i stlačeni inhalat, otopinu.	EDQM, standard terms
Liquid preparation for nebulisation	Tekući pripravci za atomizaciju	Vodne otopine, suspenzije ili emulzije koje se primjenom raspršivača prevode u aerosole.	HRF 3.0
Metered dose inhaler (MDI)	Stlačeni inhalat doziran preko odmjernog ventila		
Nebuliser emulsion	Emulzija za atomizator	Emulzija namijenjena za primjenu u dišne putove koja prelazi u aerosol korištenjem atomizatora koji radi bez prekida ili odmjernog atomizatora.	EDQM, standard terms
Nebuliser liquid	Tekućina za atomizator	Skraćeni naziv za bolesnika	EDQM, standard terms

Nebuliser solution	Otopina za atomizator	Otopina djelatne tvari namijenjena za primjenu u dišne putove koja prelazi u aerosol korištenjem atomizatora koji radi bez prekida ili odmjernog atomizatora.	EDQM, standard terms
Nebuliser solution in single-dose container	Otopina za atomizator u jednodoznom spremniku	Složeni farmaceutski oblik	EDQM, standard terms
Nebuliser suspension	Suspenzija za atomizator	Suspenzija djelatne tvari namijenjena za primjenu u dišne putove koja prelazi u aerosol korištenjem atomizatora koji radi bez prekida ili odmjernog atomizatora.	EDQM, standard terms
Non-pressurised metered-dose preparations for inhalation	Nestlačeni pripravci za udisanje s odmjernim dozama	Vodene otopine, suspenzije ili emulzije za uporabu s inhalatorima koji prevode tekućine u aerosole pomoću jednostrukih ili višestrukih mlaznica za tekućinu, ultrazvučnih vibracija ili na neki drugi način.	HRF 3.0
Oral solution / concentrate for nebuliser solution	Oralna otopina / koncentrat za otopinu za atomizator	Složeni farmaceutski oblik	EDQM, standard terms
Powder for nebuliser solution	Prašak za otopinu za atomizator	Smjesa jednog ili više prašaka s krutom djelatnom tvari predviđena za pripremu otopine za atomizator otapanjem u propisanoj tekućini.	EDQM, standard terms
Powder for nebuliser suspension	Prašak za suspenziju za atomizator	Smjesa jednog ili više prašaka s krutom djelatnom tvari predviđena za pripremu suspenzije za atomizator disperzijom u propisanoj tekućini.	EDQM, standard terms
Powder and solvent for nebuliser solution	Prašak i otapalo za otopinu za atomizator	Složeni farmaceutski oblik	EDQM, standard terms

Preparations for inhalation	Pripravci za udisanje (Farmaceutski oblici za primjenu lijeka u dišne putove)	To su tekući ili čvrsti pripravci namijenjeni za primjenu u obliku para ili aerosola u pluća radi postizanja lokalnog ili sustavnog učinka. Sadrže jednu ili više djelatnih tvari koje mogu biti otopljene ili raspršene u prikladnoj podlozi.	HRF 3.0
Pressurised inhalation	Stlačeni inhalat	Skraćeni naziv za bolesnika	EDQM, standard terms
Pressurised inhalation, emulsion	Stlačeni inhalat, emulzija	Tekući, višedozni pripravak. Emulzija namijenjena za primjenu u dišne putove napunjena u spremnik pod tlakom koji je zatvoren odmjernim ventilom.	EDQM, standard terms
Pressurised inhalation, solution	Stlačeni inhalat, otopina	Tekući, višedozni pripravak. Otopina namijenjena za primjenu u dišne putove napunjena u spremnik pod tlakom koji je zatvoren odmjernim ventilom.	EDQM, standard terms
Pressurised inhalation, suspension	Stlačeni inhalat, suspenzija	Tekući, višedozni pripravak. Suspenzija namijenjena za primjenu u dišne putove napunjena u spremnik pod tlakom koji je zatvoren odmjernim ventilom.	EDQM, standard terms
Pressurised metered-dose inhaler (pMDI)	Stlačeni pripravci za udisanje s odmjernim dozama	Vodene otopine, suspenzije ili emulzije napunjene u spremnik opremljen ventilom za doziranje. Održavaju se pod tlakom pomoću prikladnog propelenta koji ujedno može biti i otapalo.	HRF 3.0
Preparation for nebulisation	Pripravci za atomizaciju		HRF 3.0
Pressurised pharmaceutical preparations	Stlačeni farmaceutski pripravci	Pripravci koji se nalaze u spremniku pod tlakom.	HRF 3.0

Dijelovi uređaja i spremnika			
Actuator	Aktivator	Dio spremnika čijim potiskom se oslobađa / raspršuje doza lijeka	
Actuator orifice	Otvor aktivatora		
Actuator seat	Mjesto u koje se namjesti aktivator		
Additional air	Ulaz dodatnog zraka		Diskus / Accuhaler
Air inlet	Ulaz zraka		Turbuhaler
Airflow	Protok zraka		Diskus / Accuhaler
Air vent	Otvor za zrak		Nexthaler
Autohalers		Isto kao breath-actuated device	
Base wheel	Osnovni kolut		Diskus / Accuhaler
Blister	Blister		Diskus / Accuhaler
Body	Baza kućišta		Diskus / Accuhaler, Diskhaler
Breath-actuated device	Inhalator aktiviran udahom		
Canister	Spremnik (aluminijски)		
Canister holder	Držać spremnika		
Cartridge	Uložak	Obično valjkastog oblika prikladan za tekuće i krute farmaceutske oblike. Potrebno ga je umetnuti u inhalator, a sastoji se od jednog ili više odjeljaka.	EDQM, standard terms
Case	Kućište		Novolizer
Coiled strip	Namotani strip		Diskus / Accuhaler
Container	Spremnik (aluminijски)		
Contracting wheel	Kolut za skupljanje praznih blistera		Diskus / Accuhaler
Cover	Poklopac		Nexthaler

Delivery device	Inhalator	Ukupno sve sastavnice spremnika i sustava za zatvaranje koje omogućavaju oslobađanje lijeka u dišne putove (farmaceutski oblici za primjenu lijeka u dišne putove) odnosno u nos i ždrijelo (farmaceutski oblici za primjenu lijeka u nos).	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Device	Pomagalo	Uređaj pomoću kojeg se lijek primjenjuje u dišne putove	HRF 3.0
Dosage button	Tipka za oslobađanje doze		Novolizer
Dose counter	Brojač doza		Novolizer
Dose counter window	Pokazivač preostalog broja doza		Nexthaler, Novolizer
Dose indicator wheel	Kolut koji pokazuje broj doza		Diskus / Accuhaler
Dosing unit	Jedinica za doziranje		Turbuhaler
Drug exit port	Otvor za izlaz doze lijeka		Diskus / Accuhaler
Function indicator	Pokazivač funkcije inhalatora (obično se koriste boje)		Novolizer
Hard gelatin capsule	Tvrda želatinska kapsula		Rotahaler, Spinhaler
Inhalation channel	Kanal za udisanje praška inhalata		Turbuhaler
Index wheel	Pokazivač		Diskus / Accuhaler
Inhaler	Inhalator	Uređaj za primjenu lijekova u dišne putove. Ne odnosi se na atomizator.	EDQM, standard terms
Jet nebuliser	Atomizator s mlaznicom	Koristi stlačeni plin (obično zrak ili kisik) kako bi raspršio tekućinu prethodno napunjenu u spremnik atomizatora.	
Lever	Poluga		Diskus / Accuhaler
Manifold	Razdjeljivač punog i praznog blistera		Diskus / Accuhaler
Mask	Maska za usta		

Maximal expiratory flow at 50%	Maksimalni izdisajni protok s 50% kapaciteta pluća		
Metering valve	Odmjerni ventil	Sustav za zatvaranje spremnika čijom aktivacijom dolazi do oslobađanja odmjerne doze iz spremnika.	EDQM, standard terms
Mouthpiece	Nastavak za usta	Nastavak za udisanje lijeka kroz usta.	EDQM, standard terms Rotahaler, Nexthaler, Novolizer, Diskus / Accuhaler, Spinhaler
Mouthpiece cover	Poklopac za nastavak za usta		Diskhaler
Mouthpiece hole	Otvor na nastavku za usta		Diskhaler
Mouthpiece tray	Plitica na nastavku za usta		Diskhaler
Mouthpiece with insert	Nastavak za usta s umetkom		Turbuhaler
Multidose container	Višedozni spremnik	Spremnik koji sadržava količinu lijeka potrebnu za primjenu 2 ili više doza.	EDQM, standard terms
Multidose device with drug in foil blister	Višedozni inhalator s praškom inhalata napunjenim u blister		Aulton, 2001.
Multidose device with drug preloaded in inhaler	Višedozni inhalator napunjen s praškom inhalata		Aulton, 2001.
Multidose reservoir	Višedozni spremnik	Više doza lijeka nalazi se u istom spremniku. Lijek se dozira uz pomoć dozatora.	Daniher i Zhu, 2008.
Multi-unit dose	Višedozni sustav za primjenu lijeka s prethodno odmjerenim dozama lijeka	Inhalator s već ugrađenim blisterom u kojem su prethodno odmjerene doze lijeka.	Daniher i Zhu, 2008.
Nebuliser	Atomizator	Uređaj koji pretvara tekućinu u aerosol. Ne odnosi se na spremnike pod tlakom.	EDQM, standard terms
Needle lever/lid	Poluga / poklopac s iglom		Diskhaler

Non-breath actuated device	Uređaj koji ne ovisi o snazi udaha bolesnika		Aulton, 2001.
One metered dose	Jedinica u kojoj je odmjerena jedna doza lijeka		Turbuhaler
One-way valve	Jednosmjerni ventil		
Outer case	Vanjsko kućište		Diskus / Accuhaler
Oral tube	Nastavak za usta		
Orifice	Otvor odmjernog ventila		
Peak inspiratory flow	Protok zraka nakon snažnog udisaja		
Piercing needle	Igla za bušenje		Spinhaler
Plastic grill	Plastična rešetka		Rotahaler
Pockets containing drug	Blister traka s mjehurićima napunjenim dozama lijeka		Diskus / Accuhaler
Powder inhalation channel	Kanal za prolaz udahnutog praška		Novolizer
Pressurised container	Spremnik pod tlakom	Spremnik prikladan za stlačeni, tekući ili otopljeni plin zatvoren ventilom koji ne dozvoljava spontano oslobađanje lijeka iz spremnika pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku	EDQM, standard terms
Removable sliding cap for cartridge placement	Pomični klizni poklopac koji se otvara prilikom promijene uloška		Novolizer
Rotor	Rotor		Spinhaler
Scraper	Strugač viška praška		Turbuhaler
Single-dose container	Jednodozni spremnik	Spremnik koji sadržava količinu lijeka potrebnu za jednostruku primjenu.	EDQM, standard terms
Single-unit dose	Jednodozni sustav za primjenu lijeka	Inhalator u koji se neposredno prije primjene umetne kapsula s jednom dozom lijeka	Daniher i Zhu, 2008.
Single unit dose device with drug in hard gelatin capsule	Jednodozni inhalator s praškom inhalata napunjenim u tvrdu želatinsku kapsulu		Aulton, 2001.

Single-use disposable	Jednodozni inhalator za jednokratnu primjenu lijeka	Inhalator u koji se neposredno prije primjene umetne spremnik (blister) s jednom dozom lijeka	Daniher i Zhu, 2008.
Spacer	Komora		
Storage unit for drug compound	Jedinica za skladištenje lijeka		Turbuhaler
Strip lid peeled from pockets	Gornja traka stripa odjeljena od trake s mjehurićima		Diskus / Accuhaler
Support wheel	Potporni kolot		Diskhaler
Thumbgrip	Utor za palac		Diskus / Accuhaler
Turning grip	Držak za okretanje		Turbuhaler
Ultrasonic nebuliser	Ultrazvučni atomizator	Koristi energiju dobivenu iz piezoelektričnog kristala koji vibrira na visokim frekvencijama kako bi raspršio tekućinu prethodno napunjenu u spremnik atomizatora.	
Parametri i metode ispitivanja			
Actuator / mouthpiece deposition	Količina lijeka koja se istaloži na aktivatoru spremnika ili nastavku za usta	Opis metode u smjernici EMEA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Aerodynamic assessment	Određivanje aerodinamičkih svojstava čestica		HRF 3.0
Atom force microscopy (AFM)	Mikroskopija atomskom silom		Kou i sur., 2012.
Assay	Sadržaj djelatne tvari		EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Cleaning requirements	Zahtjevi za čišćenje spremnika	Opis metode u smjernici EMEA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Compatibility	Kompatibilnost spremnika s lijekom	Opis metode u smjernici EMEA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Content uniformity / uniformity of dosage units	Ujednačenost sadržaja / ujednačenost doznih jedinica		EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Delivered dose uniformity	Ujednačenost oslobođene doze		EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.

Delivered dose uniformity through container life	Ujednačenost oslobođene doze tijekom roka trajanja lijeka u spremniku	Opis metode u smjernici EMEA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Delivered dose uniformity over patient flow rate range	Ujednačenost oslobođene doze u ovisnosti o snazi udaha bolesnika	Opis metode u smjernici EMEA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Delivery device development	Razvoj inhalatora / uređaja za inhalaciju	Opis metode u smjernici EMEA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Description	Opis izgleda lijeka i svih dijelova spremnika		EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Differential scanning calorimetry (DSC)	Diferencijalna skenirajuća kalorimetrija		Kou i sur., 2012.
Drug delivery rate	Brzina dostavljanja lijeka	Opis metode u smjernici EMEA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Dynamic vapour sorption	Dinamička adsorpcija para		Kou i sur., 2012.
Effect of environmental moisture	Učinak vlage iz okoline	Opis metode u smjernici EMEA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Extractables	Onečišćenja iz spremnika	Tvari koje mogu prijeći iz spremnika ili sustava za primjenu lijeka u otopinu ili suspenziju u stresnim uvjetima čuvanja lijeka.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Fine particle mass	Masa sitnih čestica	Količina djelatne tvari u farmaceutskom obliku za primjenu lijeka u dišne putove koja sadržava čestice manje od 5 µm (koje se mogu istaložiti u donji dio pluća), izražena na jednu aktivaciju ili jednu dozu.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Fine particle mass through container life	Masa sitnih čestica tijekom roka trajanja lijeka u spremniku	Opis metode u smjernici EMEA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Fine particle mass over patient flow rate range	Masa sitnih čestica u ovisnosti o snazi udaha bolesnika	Opis metode u smjernici EMEA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.

Fine particle mass with spacer/holding chamber use	Masa sitnih čestica oslobođenih primjenom lijeka preko komore	Opis metode u smjernici EMEA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Geometric standard deviation (GSD)	Geometrijska standardna devijacija	Mjera širine raspršenosti vrijednosti u odnosu na prosječnu vrijednost (aritmetičku sredinu)	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Geometric standard deviation (GSD)	Geometrijska standardna devijacija	Mjera širine raspršenosti vrijednosti u odnosu na prosječnu vrijednost (aritmetičku sredinu)	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Initial priming of the container	Početna priprema spremnika za primjenu propisane doze lijeka	Opis metode u smjernici EMEA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Laser diffraction	Difrakcija laserskim zrakama		Kou i sur., 2012.
Leachables	Onečišćenja iz spremnika	Tvari koje mogu prijeći iz spremnika ili sustava za primjenu lijeka u otopinu ili suspenziju u normalnim uvjetima čuvanja lijeka.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Leakage test	Ispitivanje propusnosti ventila	Opis metode u USP <601>	
Leak rate	Propusnost ventila		EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Low temperature performance	Svojstva lijeka pri niskim temperaturama	Opis metode u smjernici EMEA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Mass median aerodynamic diameter (MMAD)	Srednji maseni aerodinamički promjer	The diameter of a sphere of unit density having the same terminal settling velocity as the particle at issue; derived from the plot 84 of the cumulative percentage of mass less than the stated cut-off diameter versus the cut-off diameter by determination of the diameter at 50.00%.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Mean delivered dose	Prosječna oslobođena doza		EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.

Microbial / Microbiological limits	Mikrobiološka čistoća		Ph.Eur.2.6.12 i 2.6.13
Microscopy	Mikroskopija		Kou i sur., 2012.
Minimum fill justification	Najmanji volumen punjenja		EMA/CHMP/ QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Moisture content	Sadržaj vlage		EMA/CHMP/ QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Near infrared spectroscopy (NIR)	Spektroskopija bliskim infracrvenim zrakama		Kou i sur., 2012.
Number of actuations per container	Broj aktivacija po spremniku		EMA/CHMP/ QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Particle / droplet size distribution	Raspodjela veličine čestica / kapljica	Opis metode u smjernici EMA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/ QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Performance after temperature cycling	Svojstva lijeka u temperaturnim ciklusima	Opis metode u smjernici EMA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/ QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Physical characterisation	Fizička svojstva	Npr. topljivost, veličina, oblik i hrapavost površine čestica, nasipna gustoća, naboj i kristaliničnost	EMA/CHMP/ QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Preparations for inhalations: aerodynamic assessment of fine particles	Pripravci za inhalaciju: aerodinamička prosudba sitnih čestica	Opis metode u Ph.Eur.2.9.18	HRF 3.0
Preservative effectiveness / efficacy	Učinkovitost konzervansa	Opis metode u smjernici EMA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/ QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Preservative content	Sadržaj konzervansa		EMA/CHMP/ QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Re-priming of the container	Priprema spremnika za ponovnu primjenu doze lijeka	Opis metode u smjernici EMA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/ QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Robustness	Robusnost spremnika	Opis metode u smjernici EMA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/ QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Scanning electron microscopy (SEM)	Elektronska pretražna mikroskopija		Kou i sur., 2012.

Scanning probe microscopy (SPM)	Pretražna mikroskopija		Kou i sur., 2012.
Single dose fine particle mass	Masa sitnih čestica u pojedinačnoj dozi lijeka		EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Shaking requirements	Zahtjev za protresanje spremnika	Opis metode u smjernici EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Stage pooling	Grupiranje odjeljaka u razrede	Karakteristično za ispitivanje mase sitnih čestica u pojedinačnoj dozi	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Sterility	Sterilnost		Ph.Eur. 2.6.1
Tail-off profile	Nedostupne doze zaostale u spremniku	Količina lijeka koja zaostane nakon zadnje propisane doze do potpunog pražnjenja spremnika.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Total drug delivered	Ukupna količina oslobođenog lijeka	Opis metode u smjernici EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
x-Ray powder diffractometry (XRPD)	Difraktometrija rendgenskim zrakama		Kou i sur., 2012.
Ostalo nazivlje			
Active substance delivery rate	Brzina dostavljanja djelatne tvari	Karakteristično za atomizatore	HRF 3.0
Actuation	Aktivacija	Oslobađanje lijeka (jednim potiskom inhalatora ili udahom)	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Addition of additives	Dodavanje aditiva		Kou i sur., 2012.
Aerosol	Aerosol		Daniher i Zhu, 2008.
Amorphous content	Sadržaj amorfnog oblika		Kou i sur., 2012.
Batch variation	Razlike između ispitanih serija		Kou i sur., 2012.
Carrier	Nosač	Pomoćna tvar u formulacijama prašaka inhalata (najčešće laktoza)	
Chlorofluorocarbons (CFC)	Klorofluorogljici	Vrsta plinovitog propelenta	

Clinical time	Kliničko vrijeme	Vrijeme potrebno da se završi primjena lijeka nakon prestanka raspršivanja lijeka iz atomizatora.	
Coarse fraction	Udio grubih čestica		Daniher i Zhu, 2008.
Crystallinity	Kristaliničnost		Kou i sur., 2012.
Delivered dose	Oslobodena doza lijeka	Količina djelatne tvari koja je izašla preko nastavka za usta (raspoloživa za udah bolesnika)	EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.; CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1
Density	Gustoća		Kou i sur., 2012.
Dispersion	Raspršivanje		Daniher i Zhu, 2008.
Drug-additive	Čestice djelatne tvari s dodatkom aditiva		Daniher i Zhu, 2008.
Drug-carrier	Čestice djelatne tvari vezane za nosač		Daniher i Zhu, 2008.
Drug-carrier-aditive	Čestice djelatne tvari vezane za nosač s dodatkom aditiva		Daniher i Zhu, 2008.
Drug, carrier free	Čestice djelatne tvari bez nosača		Daniher i Zhu, 2008.
Drug suspension	Suspenzija lijeka		
Electrostatic charge	Elektrostatski naboj		Kou i sur., 2012.
Elongation ratio/aspect ratio	Oblik čestice		Kou i sur., 2012.
Emitted dose	Ispuštena doza lijeka	Odgovara oslobodenoj dozi lijeka (ali bez saznanja o veličini čestica)	CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1
Fine Fraction	Udio sitnih čestica		Daniher i Zhu, 2008.
Forced expiratory volume	Forsirani ekspiracijski volumen	Najveća količina zraka koju bolesnik može izdahnuti u 1 sekundi	
Form factor/circularity	Faktor oblika/okruglost		Kou i sur., 2012.
Flow properties	Svojstva tečenja praška		Kou i sur., 2012.
Flow rate	Protok zraka		
Gassing	Postupak punjenja spremnika plinom nakon inertnog plina		

Inhalation use	Primjena u dišne putove	Primjena lijeka udisanjem u dišni sustav kako bi se postigao lokalni ili sustavni učinak u donjim dijelovima dišnog sustava. Ne odnosi se na primjenu u nos, dušnik i bronhije pluća.	EDQM, standard terms
Inspiratory flow rate	Protok zraka tijekom udisanja	Volumen zraka koji se izmijeni u plućima u jednoj minuti mehaničkom ventilacijom prilikom disanja bolesnika	
Interparticulate forces	Sile između pojedinih čestica		Kou i sur., 2012.
Jet milling	Mljevenje u struji zraka		Kou i sur., 2012.
Hydrofluoroalkanes (HFA)	Hidrofluorouglici	Vrsta plinovitog propelenta	
Mechanofusion	Mehaničko taljenje čestica		Kou i sur., 2012.
Metered dose	Odmjerna doza lijeka	Količina djelatne tvari koja je izašla preko odmjernog ventila (odgovara oslobođenoj dozi lijeka i količini koja je zaostala na nastavku za usta inhalatora)	EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006.; CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1
Needle-shaped	Igličasta čestica		Kou i sur., 2012.
Particle engineering	Obrada čestica po svojstvima		Kou i sur., 2012.
Pollen-shaped	Peludu slične čestice		Kou i sur., 2012.
Polymorphism	Polimorfizam		Kou i sur., 2012.
Precision coating	Precizno oblaganje čestica		Kou i sur., 2012.
Process related physico-chemical alterations	Postupci povezani s fizičko-kemijskim promjenama		Kou i sur., 2012.
Re-crystallization	Rekristalizacija		Kou i sur., 2012.
Residual (dead volume)	Ostatni volumen	Volumen takućine koja zaostaje u atomizatoru.	
Shape	Oblik čestica		Kou i sur., 2012.
Size distribution	Raspodjela po veličini čestica		Kou i sur., 2012.

Sonocrystallization	Sonokristalizacija		Daniher i Zhu, 2008.; Kou i sur., 2012.
Specific surface area	Specifična površina		Kou i sur., 2012.
Spray drying	Sušenje raspršivanjem		Daniher i Zhu, 2008.; Kou i sur., 2012.
Sputtering time	Vrijeme trajanja raspršivanja	Vrijeme koje je potrebno da bi aerosol prestao izlaziti iz cijevi atomizatora.	
Static state	Statičko stanje		Daniher i Zhu, 2008.
Sugar type	Vrsta šećera		Kou i sur., 2012.
Supercritical fluid processing	Raspršivanje superkritičnog fluida		Daniher i Zhu, 2008.
Surface roughness	Hrapavost površine		Kou i sur., 2012.
Target delivered dose	Ciljna oslobođena doza	Količina djelatne tvari za koju se očekuje da će biti oslobođena preko inhalatora s brojem aktivacija spremnika ekvivalentnih propisanoj dozi.	EMA/CHMP /QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Therapeutic indeks	Terapijski indeks	Omjer doze s toksikološkim učinkom i doze s terapijskim učinkom	EMA/CHMP/ QWP/49313/2005 Corr, 2006.
Time of flight	Vrijeme protoka		Kou i sur., 2012.
Total active substance delivered	Ukupna masa dostavljene djelatne tvari	Karakteristično za atomizator	HRF 3.0
Total time	Ukupno vrijeme	Vrijeme u kojem prestaje stvaranje aerosola	
Ultrasound-assisted seeding	Sijanje uz pomoć ultrazvuka		Kou i sur., 2012.
Wet sieving	Suho sijanje		Kou i sur., 2012.