

# Pulmosfere kao terapijski oblik dostave lijekova u pluća

---

**Semren, Matej**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**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:163:872190>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Matej Semren**

Pulmosfere kao terapijski oblik dostave lijekova u  
pluća

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Oblikovanje lijekova Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko- biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Maria Juga.

*Zahvale prof. dr. sc. Mariu Jugu na pruženoj pomoći, vodstvu, i najviše strpljenju tokom pisanja ovog diplomskog rada te Zavodu za farmaceutsku tehnologiju što mi je pisanje istog omogućeno.*

*Posebne zahvale mojim Činkama, Aniti, Cviti trkačici, Petri, Martini, Blažu i Marku. Dali su boju prijateljstva mom studiranju. #omiš2xxx*

*Hvala i svim ostalim prijateljima koji su bili tu za mene tokom studija.*

*I na kraju hvala mojoj obitelji, za potporu, ustrajnost, živce i najviše ljubav tokom ovih 5 godina. Hvala majci jer sam uvijek bio naspavan, i hvala starom jer me držao budnim. Hvala sekama Mariji i Sari i bratu Jozi jer su mi bili oslonac kad je trebalo i kad nije. Hvala i mojoj Ivi, jer me je trpila i pomagala, na više načina nego to mogu napisati. Hvala vam svima.*

## Sadržaj:

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Potreba za dostavom visokih doza lijekova u pluća .....	1
1.2. Patologija cistične fibroze .....	2
1.3. Terapija cistične fibroze .....	3
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	<b>5</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>6</b>
<b>4. RASPRAVA</b> .....	<b>7</b>
4.1. Fiziološki i patofiziološki čimbenici koji utječu na dostavu lijeka u pluća.....	7
4.2. Pulmosfere .....	12
4.2.3. Tehnologija pripreme Pulmosfera .....	15
4.2.4. Farmaceutski oblici Pulmosfera .....	21
4.2.5. Prednosti Pulmosfera kao platforme za primjenu lijeka u pluća.....	23
4.2.6. Registrirani pripravci i lijekovi u fazi istraživanja.....	30
4.2.7. Ograničenja Pulmosfera .....	31
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>32</b>
<b>6. SAŽETAK/SUMMARY</b> .....	<b>33</b>
<b>7. LITERATURA</b> .....	<b>34</b>

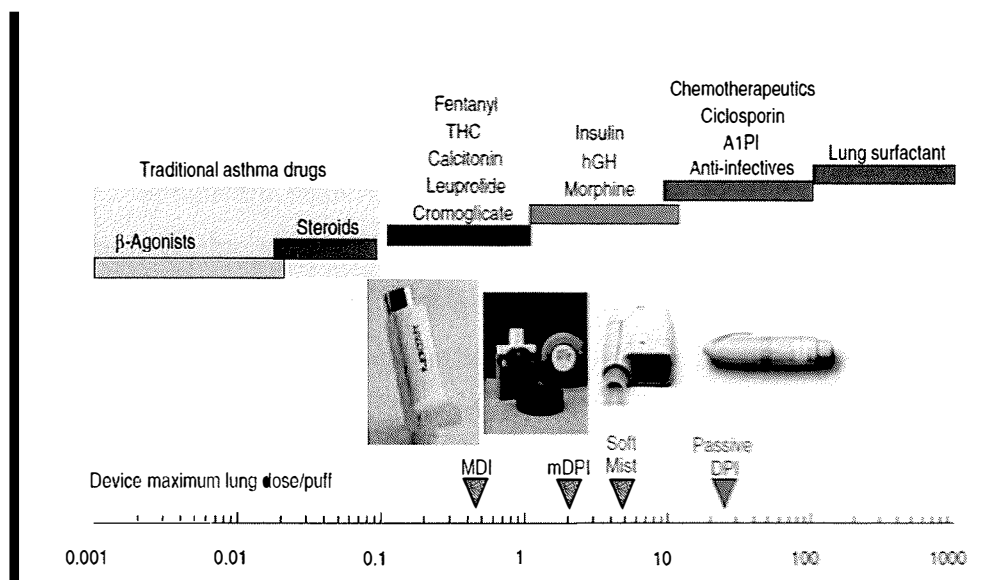
## 1. UVOD

### 1.1. Potreba za dostavom visokih doza lijekova u pluća

Astma, infekcije dišnih puteva, kronična opstruktivna bolest pluća i cistična fibroza, kao i mnoge druge, su plućne bolesti, koje prema navodima svjetske zdravstvene organizacije, uzrokuju šestinu smrti u cijelom svijetu i razlog su za najmanje 6 milijuna hospitalizacija te 600 000 smrti u Europskoj uniji svake godine (Gibson i sur. 2013).

Za liječenje navedenih plućnih bolesti lijekovi se uglavnom primjenjuju inhalacijskim putem osiguravajući postizanje visoke koncentracije u plućima uz smanjenje sistemski dostupne doze lijeka. Primjerice, inhalacijskom primjenom terapijska doza salbutamola iznosi samo 100-200 µg, dok je za isti terapijski učinak nužna oralna doza od 2-4 mg (Claus i sur. 2014).

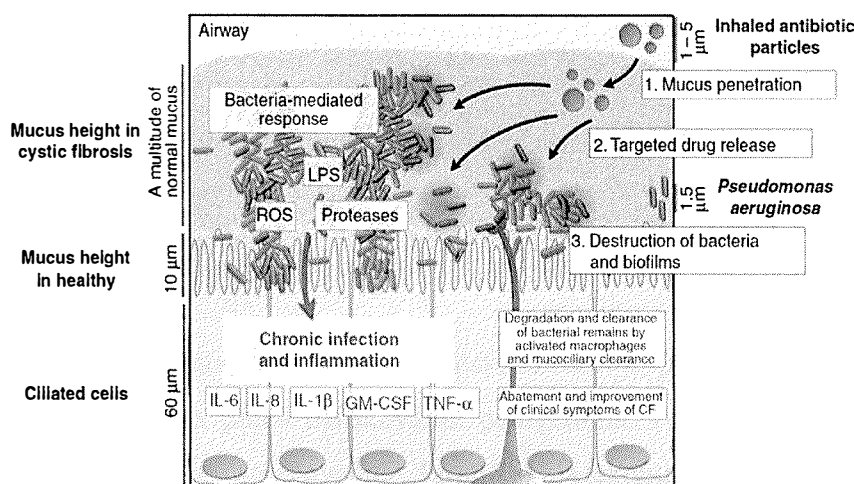
Na uspješnost dostave lijeka u pluća utječe cijeli niz parametara, uključujući fizikalno kemijska i aerodinamična svojstva udahnutih čestica te patološke promjene u dišnom sustavu. Tako različite opstrukcije nastale uslijed stezanja bronha i bronhiola smanjuju protok zraka (smanjenost protoka ovisi o težini bolesti i parametrima koji se mjere, najčešće su to Forsirani ekspiratorni volumen (FEV<sub>1</sub>) i Forsirani vitalni kapacitet (FVC) tj- FEV<sub>1</sub>/FVC omjer ili 0.5 FVC) i time otežavaju dostavu udahnutih čestica lijeka u alveole. Prepreke dostavi lijeka također predstavljaju i nakupine viskoznog sloja sluzi, kao i bakterijski biofilm koji se razvija kod nekih bolesti. Zbog svega toga postoji potreba za primjenom visokih doza lijekova u pluća, koja se često ne može ostvariti primjenom konvencionalnih oblika lijekova za udisanje, kao što su stlačeni inhalati i prašci inhalata. Kao što je vidljivo na Slici 1., oni mogu dostaviti relativno niske doze lijeka u pluća (mikro ili miligramske doze u volumenu od 25-100µL). Uspješnu dostavu visokih doza lijeka u pluća moguće je ostvariti uporabom atomizatora, no taj način lokalne primjene lijeka u pluća je relativno dugotrajan te zahtijeva uporabu specifičnih uređaja (kompresora) koji su često nepraktični za primjenu. Novija istraživanja pokazuju da se primjenom specifičnih poroznih čestica može ostvariti učinkovita dostava visokih doza lijeka u pluća, što je od velike važnosti kod bolesti kao što je cistična fibroza, nasljedne bolesti u Europskoj populaciji koja značajno skraćuje životni vijek bolesnika, a zahtijeva lokalnu primjenu visokih doza antibiotika u pluća radi eradikacije patogena koji se razmnožavaju uslijed simptoma bolesti.



Slika 1. Doze u plućima (mg)

## 1.2. Patologija cistične fibroze

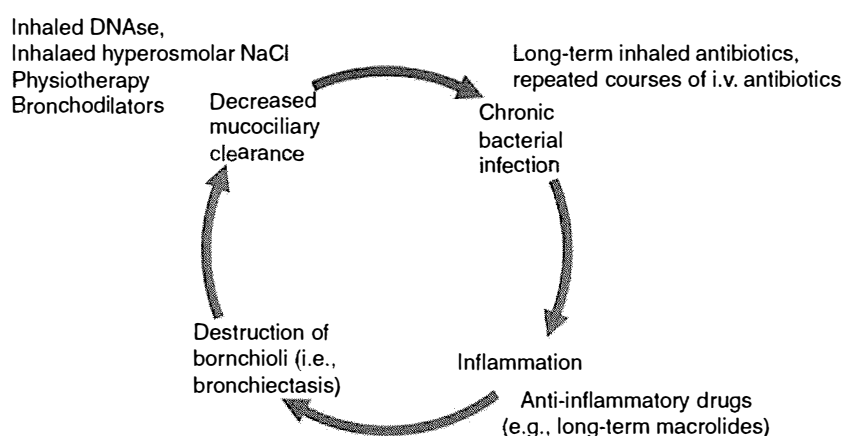
Cistična fibroza (CF) je najčešća genetska bolest bijele populacije koja skraćuje životni vijek (Klinger-Strobel i sur. 2015). Pogađa jedno od 2500-3500 djece, a očekivani životni vijek se kreće između 37.3 i 41.4 godina. (Cystic Fibrosis Foundation 2014)



Slika 2. Prikaz kronične infekcije i upale bronha te probleme vezane uz respiratornu terapiju biofilмова vezanih uz CF inhaliranim antibiotičkim česticama: 1) adhezija/penetracija kroz biofilm; 2) otpuštanje lijeka ovisno o pH, bakterijama ili vremenski programirano; 3) učinkovita eradikacija bakterija i biofilma antibioticima

Smanjen transport kloridnih iona (defektan gen koji kodira za ionski kanal) te povećan unos natrijevim ionskim kanalima rezultiraju abnormalno viskoznim mukoznim sekretima koji se nakupljaju u plućima. Promijenjen ionski sastav i povećana viskoznost sekreta smanjuju mukocilijarni klirens i omogućuju bakterijsku kolonizaciju dišnih puteva (Klinger-Strobel i sur. 2015). Posljedično, epitelne stanice koje nemaju CFTR (CF transmembranski regulator vodljivosti) otpuštaju proupalne citokine uključujući IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$  dok se razine protuupalnih citokina kao što je IL-10 smanjuju (Slika 2).

Smanjen mukocilijarni klirens vodi do kronične bakterijske infekcije i upale, a rezultira bronhopulmonarnim oštećenjem koje dalje smanjuje mukocilijarni klirens i time zatvara krug (Slika 3).

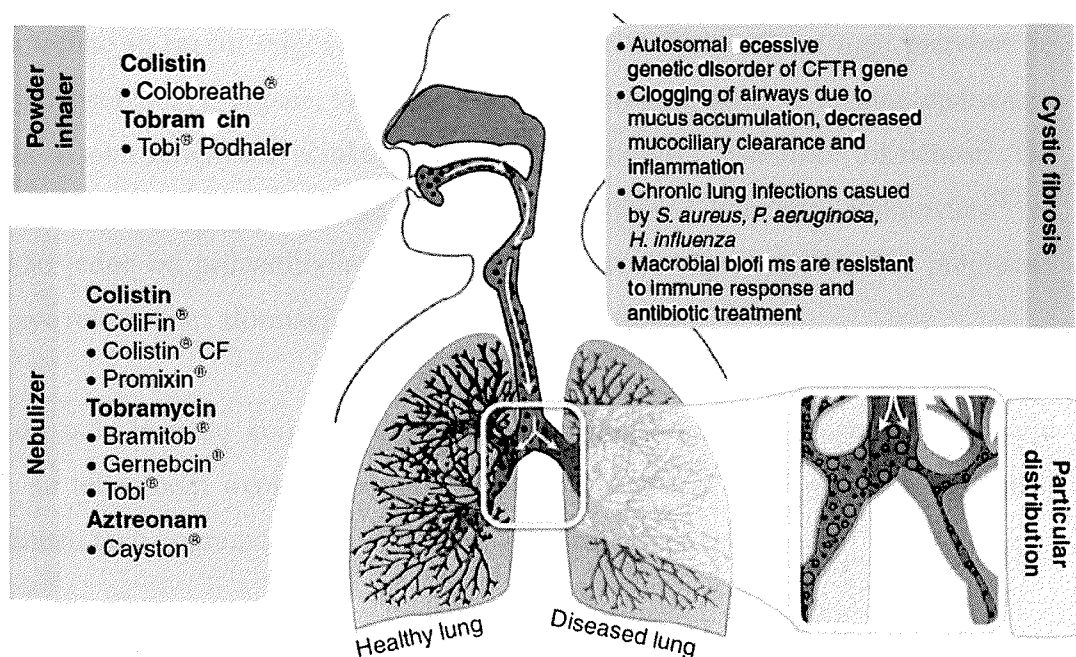


**Slika 3.** Ciklus kroničnih infekcija kod cistične fibroze

### 1.3. Terapija cistične fibroze

Budući da je kod CF prisutna kronična bakterijska infekcija, približno 90% pacijenata premine od posljedica oštećenja pluća uzrokovanih patogenima. Posljedično su antibiotici temelj terapije cistične fibroze sprečavajući kroničnu infekciju, uzrokovanu pretežno bakterijom *Pseudomonas Aeruginosa* (uz *S. Aureus* i *H. Influenzae*), kao i nakupljanje bakterija, smanjujući stopu egzacerbacija te gubitak plućne funkcije (Klinger-Strobel i sur. 2015). Osnova terapije su inhalacijski primjenjeni tobramicin, kolistin i aztreonam kombinirani sa sistemski primjenjenim antibioticima, ali visoko rezistentni biofilmovi u mukoznom sekretu predstavljaju izazov za produljenu terapiju i kontrolu infekcija *Pseudomonas aeruginosom* (Klinger-Strobel i sur. 2015) (Slika 4). Uvođenjem antibiotika

srednja vrijednost očekivanog životnog vijeka kod pacijenata se povisila na skoro 42 g. dok pacijenti 1960ih većinom nisu doživjeli upis u osnovnu školu . Iako takva terapija produljuje životni vijek CF pacijenata, ona favorizira razvoj bakterijske rezistencije koja predstavlja problem u terapiji te prevenciji kros-kolonizacije (Klinger-Strobel i sur. 2015).



**Slika 4.** Pregled karakteristika cistične fibroze i primjenjivih antibiotika

Dostava visokih doza antibiotika u pluća predstavlja tehnološki problem, jer su doze za otprilike 2-3 reda veličine veće od doza visoko potentnih lijekova kao što su npr.  $\beta$ -agonisti ili kortikosteroidi (i ostali lijekovi za primjenu kod astme i KOPB) za koje su ti tehnološki oblici (pMDI i DPI) dizajnirani. Stoga se zasad za lokalnu primjenu većinom koriste atomizatori, koji imaju svoja ograničenja, koja će biti navedena kasnije u ovom radu.



## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Usljed povećane potrebe za dostavom visokih doza lijekova u pluća zbog bolesti kao što su cistična fibroza, te zbog same promjene fizioloških karakteristika pluća uslijed bolesti, potrebno je razviti odgovarajući tehnološki oblik lijeka. Osim toga potrebno je osigurati jednostavnost primjene, vremenski kratkotrajno korištenje, te lokalno djelovanje koje pruža visoku terapijsku učinkovitost uz minimalizaciju sistemske toksičnosti. Od različitih terapijskih sustava koji se intenzivno razvijaju i istražuju, Pulmosfere<sup>®</sup> se nameću kao jedno od prihvatljivih rješenja. Zbog toga će cilj ovog rada biti pregledno prikazati sve relevantne informacije o ovom ljekovitom obliku.

Ipak, do sada je malo komercijalno dostupnih formulacija za inhalacijsku primjenu baziranih na tehnologiji ovoj tehnologiji. Stoga je sekundarni cilj ovog rada razmotriti kako prednosti tako i ograničenja Pulmosfera kao nosača lijekova.

Jednako se tako treba posvetiti eventualnim problemima u procesu formulacije/dostave lijeka, ali i ograničenjima, fiziologiji i patofiziologiji samih pluća te mogućim rješenjima u svrhu širenja i optimiziranja terapijskih mogućnosti za pacijente sa cističnom fibrozom i ostalim plućnim bolestima. Na kraju će se naznačiti i budući smjerovi razvoja ovog formulacije.

### **3. MATERIJALI I METODE**

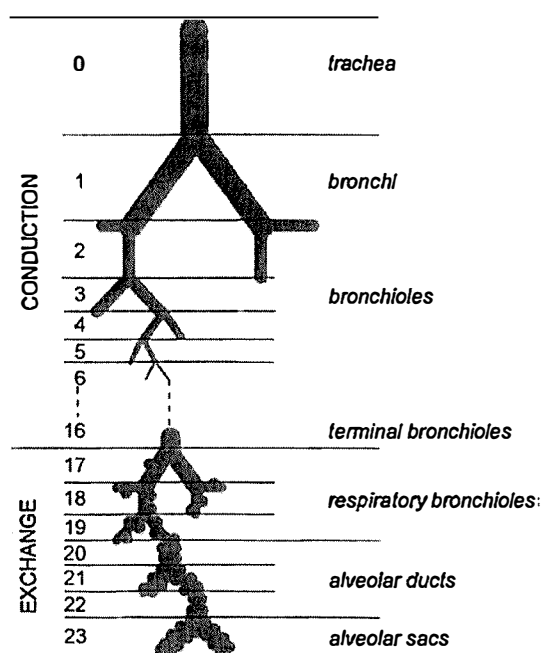
U izradi ovog teorijskog diplomskog rada korišteni su različiti preglednici znanstvene literature kao što su baze podataka (Pubmed, Science direct, Research gate) znanstvene i stručne knjige te mrežne stranice sa srodnom tematikom. Više od 90% ovog diplomskog rada temeljeno je na radovima objavljenima u znanstvenim časopisima.

Metode rada bile su uglavnom pretraživanje uz pomoć ključnih riječi vezanih za određeno potpoglavlje ovog diplomskog rada.

## 4. RASPRAVA

### 4.1. Fiziološki i patofiziološki čimbenici koji utječu na dostavu lijeka u pluća

U novije vrijeme pluća dobivaju sve veći značaj kada se govori o mogućim putevima primjene lijeka, bilo da se radi o lokalnoj ili sistemsnoj primjeni. Velika površina pluća ( $50\text{--}100\text{m}^2$  površine barijere krv-alveoli (West 2013)), dobra epitelna permeabilnost i prokrvljenost omogućuju brži početak djelovanja lijeka u odnosu na oralnu primjenu uz istovremeno izbjegavanje metaboličke razgradnje lijeka tijekom prvog prolaska kroz jetru. Zbog svih tih razloga se sve veća pažnja posvećuje razvoju formulacija za inhalacijsku primjenu.

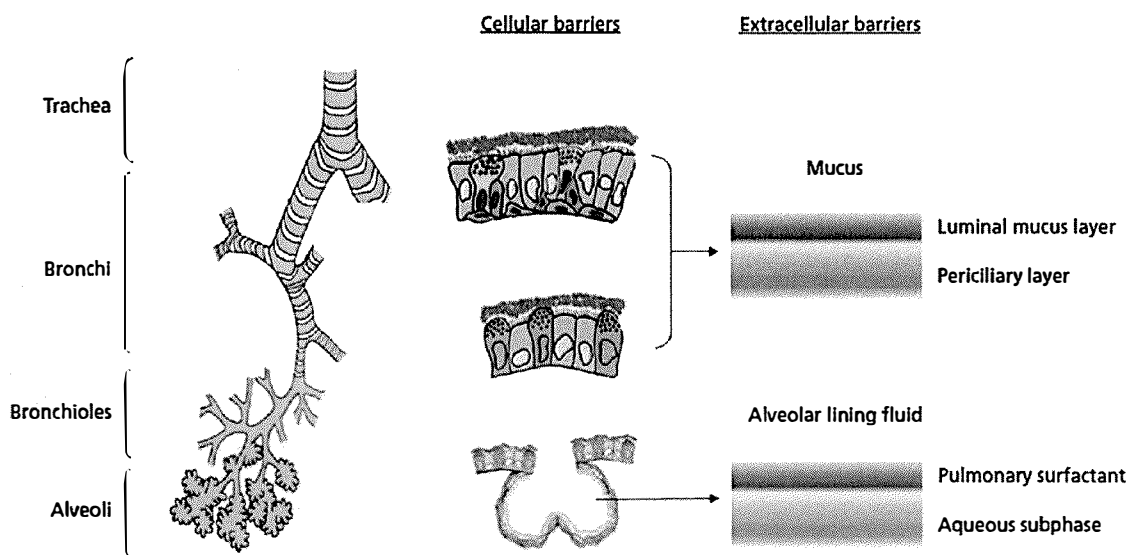


*Slika 5. Model dišnih puteva*

Prema Weibel-ovom modelu pluća se dijele na zonu provođenja (Slika 5, 1-16) i respiratornu zonu (17-23). U zoni provođenja, ukupnog volumena od oko 150 mL nema alveola, pa se prema tome niti ne vrši izmjena plinova. (West 2013). S druge strane u respiratornoj zoni dugoj svega nekoliko milimetara, vrši cjelokupna izmjenu plinova, a zauzima ukupan volumen od oko 2.5-3 L (West 2013).

Površina dišnih puteva pokrivena je slojem hidrogela sastavljenog od luminalnog sloja sluzi (95% voda, 2% mucin, polymeri, soli, proteini i lipidi) i pericilijarnog sloja koji leži ispod sloja sluzi i niskom viskoznošću potpomaže pomicanje cilija (Slika 6.) (Yang i sur. 2008). Koordinirano treperenje cilija i ekspiratorni protok zraka transportiraju sluz prema ustima izbacujući prašinu, mikroorganizme i netopljive čestice van pluća, mehanizmom poznatiji kao mukocilijarni klirens. (Todoroff i Vanbever 2011) Brzina mukocilijarnog klirensa varira u različitim dijelovima dišnog sustava, od 1 mm/min u malim perifernim dijelovima do 20 mm/min u dušniku. Debljina mukoznog sloja smanjuje od dušnika (100 $\mu\text{m}$ ) preko bronhiola

(8 $\mu\text{m}$ ) do terminalnih bronhiola (3 $\mu\text{m}$ ), te on kao takav ne postoji u alveolarnoj regiji. Ovdje je prisutan samo tanak sloj sastavljen od sloja plućnog surfaktanta i vodenaste faze (Slika 6.), a funkciju klirensa preuzimaju alveolarni makrofagi. Iako zauzimaju samo 1% plućne površine, sposobni su učinkovito vršiti klirens netopljivih čestica zbog mogućnosti ameboidnog gibanja (Geiser i Kreyling 2010).



**Slika 6.** Shematski prikaz građe pluća na staničnoj i vanstaničnoj razini.

Patološka stanja, odnosno bolesti, mijenjaju fiziologiju pluća, njihove anatomske karakteristike te protok zraka, izravno utječući na dostavu lijeka u pluća (Wang i sur. 2014). Mjesto odlaganja aerosola u dišnom sustavu je od ključne važnosti za lijekove koji se primjenjuju udisanjem. Postoji više radova u kojima se obrađuju osnovni mehanizmi odlaganja aerosola u plućima, veličina čestica za optimalno odlaganje te čimbenici koji utječu na učinkovitost odlaganja (Patton i Byron 2007; Todoroff i Vanbever 2011). Mjesto odlaganja je određeno aerodinamskim promjerom čestica definiranim donjom jednačbom:

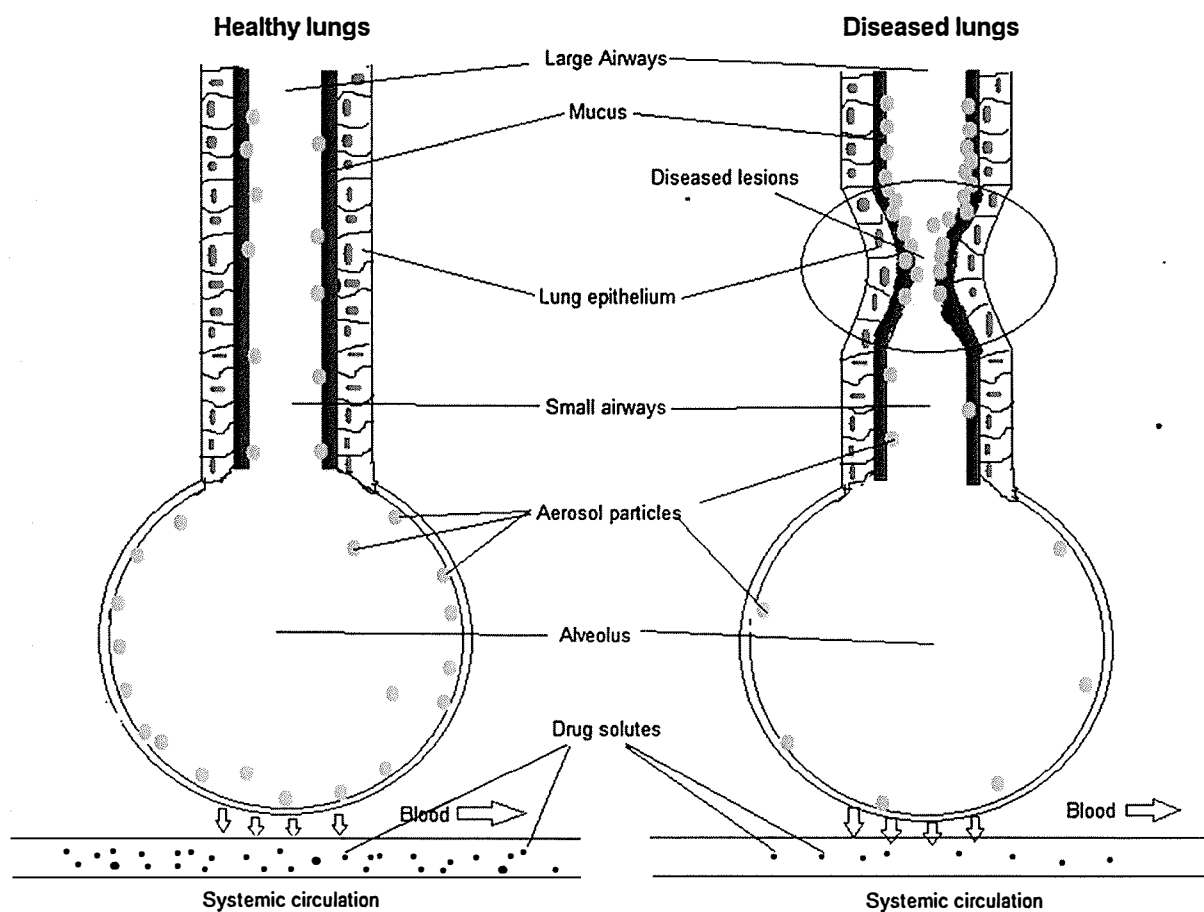
$$D_{ae} = D_{eq} \sqrt{\frac{\rho_p}{\rho_i \chi}}$$

Gdje je  $D_{eq}$  geometrijski promjer čestice,  $\rho_p$  gustoća čestice a  $\chi$  faktor oblika deriviran od sfere.  $\chi$  je jednak 1 za sferične čestice, a povećava se sa nepravilnošću čestica, iznosi primjerice 1.08 za kockaste čestice, 1.14 za cilindrične, a 1.88 za talk čestice (Scheuch i Heyder 1990). U gornjim dijelovima dišnog sustava (uključujući dušnik i bronhe) gdje je brzina protoka zraka još relativno velika, velike čestice (>5 $\mu\text{m}$ ) se odlažu inercijalnom impakcijom jer nisu u stanju pratiti promjene smjera

strujanja zraka zbog same anatomije pluća i račvanja dišnih puteva. Manje čestice (1-5 $\mu$ m) donekle mogu pratiti te promjene i odlažu se većinom u bronhiolama gravitacijskom sedimentacijom zbog male brzine strujanja zraka. U terminalnim bronhiolama i alveolarnoj regiji gdje je brzina zraka zanemariva, čestice manje od 0.5 $\mu$ m se odlažu većinom procesom difuzije. U formulaciji inhalacijskih lijekova, naročito onih kod kojih je nužno osigurati dostavu lijeka u alveole, uglavnom se koriste čestice čija je veličina u rasponu 1-3 $\mu$ m te one manje od 100 nm (Crampton i sur. 2004). Formulacije inhalacijskih lijekova sa česticama <100 nm se rijetko koriste jer je zahtjevno formulirati stabilan aerosol pri tim veličinama čestica (Traini i sur. 2007). Ipak, ultrafine čestice, odnosno one manje od 100 nm, često postižu visok postotak odlaganja u alveolarnoj regiji (do 50%), a efikasnost odlaganja se povećava sa smanjenjem veličine čestica (Traini i sur. 2007).

Osim veličine čestica, na mjesto odlaganja utječe i anatomija dišnih puteva, frekvencija disanja, protok i volumen udahnutog zraka (Byron i Patton 1994).

Godleski grupa je provela seriju ispitivanja kako različite plućne bolesti mijenjaju odlaganje aerosolnih čestica u životinjskim modelima (Wang i sur. 2014). Pri tome su korištene netopljive čestice označene radioaktivnim tehnejem ( $^{99m}\text{Tc}$ ), a autoradiografijom se pratilo odlaganje aerosolnih čestica. Kao što se vidi na Slici 7., raspodjela čestica je bitno promijenjena u oboljelim plućima, bilo zbog suženja dišnih puteva kod bolesti kao što su KOPB ili astma, ili zbog zadebljalog sloja viskoznog biofilma uslijed npr. cistične fibroze. Alveolarno odlaganje je smanjeno u oboljelim dijelovima pluća u usporedbi sa zdravim pacijentima, a taj učinak je proporcionalan težini oboljenja. Pri tome dolazi do značajnijeg odlaganja lijeka na mjestu opstrukcije. Mogući razlozi za takvo odlaganje čestica aerosola su povećano zadržavanje u gornjim dišnim putovima zbog smanjenja promjera dišnih putova uslijed suženja ili prisustva zadebljalog sloja sluzi, neujednačena brzina protoka zraka kao i povećana turbulencija na mjestu opstrukcije koja povećava mogućnost nakupljanja čestica (Wang i sur. 2014).



*Slika 7. Utjecaj plućnih bolesti na odlaganje i apsorpciju čestica aerosola*

Apsorpcija čestica aerosola, nakon odlaganja i stupanja u direktan kontakt sa epitelnom pokrovnom tekućinom, ovisi o debljini i sastavu te tekućine koji variraju u različitim regijama respiratornog trakta. Osim toga apsorpcija lijeka ovisi o mjestu odlaganja, topljivosti čestica i primijenjenoj dozi. Ukoliko je lijek dobro topljiv u vodi (npr. inzulin, kalcitonin, tobramicin, dinatrij kromoglikat) otopit će se u pokrovnoj tekućini i postati dostupan za apsorpciju ili klirens (Zhang i sur. 2011). Pri tome, farmakokinetika praškastih inhalata je slična onima u tekućem obliku (Tolman i Williams 2010). Dokazano je da otapanje lijeka nije limitirajući korak za inhalacijske lijekove koji su dobro topljivi u vodi. Za slabo topljive lijekove (npr. budezonid, mometazon, flutikazon) primijenjena doza može premašiti topljivost u ograničenom volumenu pokrovne tekućine (10-30 mL kod zdravog čovjeka). Zbog toga je brzina apsorpcije ograničena količinom otopljenog lijeka, te je stoga od ključne važnosti primjenom odgovarajućih formulacija poboljšati topljivost tih lijekova (Dugas i sur. 2013; Sinswat i sur. 2008).

Nakon otapanja brzina apsorpcije lijeka ovisi o hidrofilnosti molekula. Za male hidrofilne molekule apsorpcija je relativno brza s poluvremenom od otprilike 1h; za male hidrofobne molekule apsorpcija je izrazito brza s poluvremenom od 1-2 min. Za veće molekule situacija je kompleksnija. Mali peptidi i proteini se mogu brzo apsorbirati ali se pritom i metaboliziraju. Veliki proteini su otporniji na metabolizam ali se stoga sporije apsorbiraju i biodostupnost im je varijabilna (Wang i sur. 2014). Ukoliko se čestice aerosola ne otope odmah u pokrovnoj tekućini postoji mogućnost da se transportiraju uzduž dišnog sustava. U gornjem dijelu, gdje se nalazi deblji sloj mukusa koji služi kao barijera, čestice mogu zapeti u viskoznom mukusu i tada podliježu mukocilijarnom klirensu. U alveolarnoj regiji tanak sloj pokrovne tekućine pruža slab otpor transportu čestica te je stoga apsorpcija najveća upravo u ovom području. Apсорpcija dakle ovisi o mjestu odlaganja aerosola, a mjesto odlaganja se mijenja uslijed plućnih bolesti; posljedično je i proces apsorpcije uvelike pod utjecajem plućnih bolesti. Za opstruktivne plućne bolesti kao što su astma i KOPB, apsorpcija inhaliranih lijekova se mijenja zbog povećanog odlaganja lijeka u gornjim dišnim putevima. Istraživanje provedeno na dugodjelujućim  $\beta_2$  agonistima (Diderichsen i sur. 2013) pokazuje smanjenje maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) za 52% kod astmatičara i 31% kod pacijenata sa KOPB-om u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

Mukocilijarni klirens je pretežno obrambeni mehanizam u gornjem dijelu dišnog sustava (Slika 5., 1-16). Sluz luče mukozne žlijezde u bronhima i vrčaste stanice epitela. Dok se u zdravog pojedinca proizvede otprilike 10-20 mL dnevno, u pacijenta s plućnom bolešću kao što je npr. kronični bronhitis, količina producirane sluzi je i do 10 puta veća. Ispod mukoznog sloja nalaze se milijuni cilija koji koordiniranim gibanjem transportiraju netopljive čestice prema gornjim dišnim putevima i ždrijelu gdje na kraju bivaju progutane. Već je ranije spomenuto da brzina klirensa varira u različitim dijelovima dišnog sustava. Čestice veće od 6  $\mu\text{m}$  u promjeru pretežito bivaju izbačene mukocilijarnim klirensom, dok manje čestice prodiru kroz mukozni sloj i epitelne stanice. Jednom kada se nađu u mukoznom sloju, brzina klirensa čestica ne ovisi niti o veličini, obliku ili naboju, te su te netopljive čestice generalno izbačene iz dišnog sustava u roku 24h (Zhang i sur. 2011).

Prema istraživanjima više timova ( Daviskas i sur. 2005., Del Donno i sur. 2000., Foster i sur. 1982.), brzina mukocilijarnog klirensa kod pacijenata s astmom je uvelike smanjena. To se tumači kombinacijom učinaka upalnih medijatora, promjene funkcije i strukture cilija te hipersekrecije sluzi tokom egzacerbacija ili čak stabilne astme. Smanjene klirensa je također primjećeno i kod pacijenata sa KOPB-om zbog hipersekrecije sluzi od otprilike 100 mL dnevno i povećanja njegove viskoznosti zbog promjene u sastavu glikoproteina koji određuju



viskoznost mukusa. Smanjen klirens može dovesti i do pojave rekurentnih bakterijskih infekcija, pojave koja se veže još i uz cističnu fibrozu, kod koje je također smanjen mukocilijarni klirens(Wang i sur. 2014).

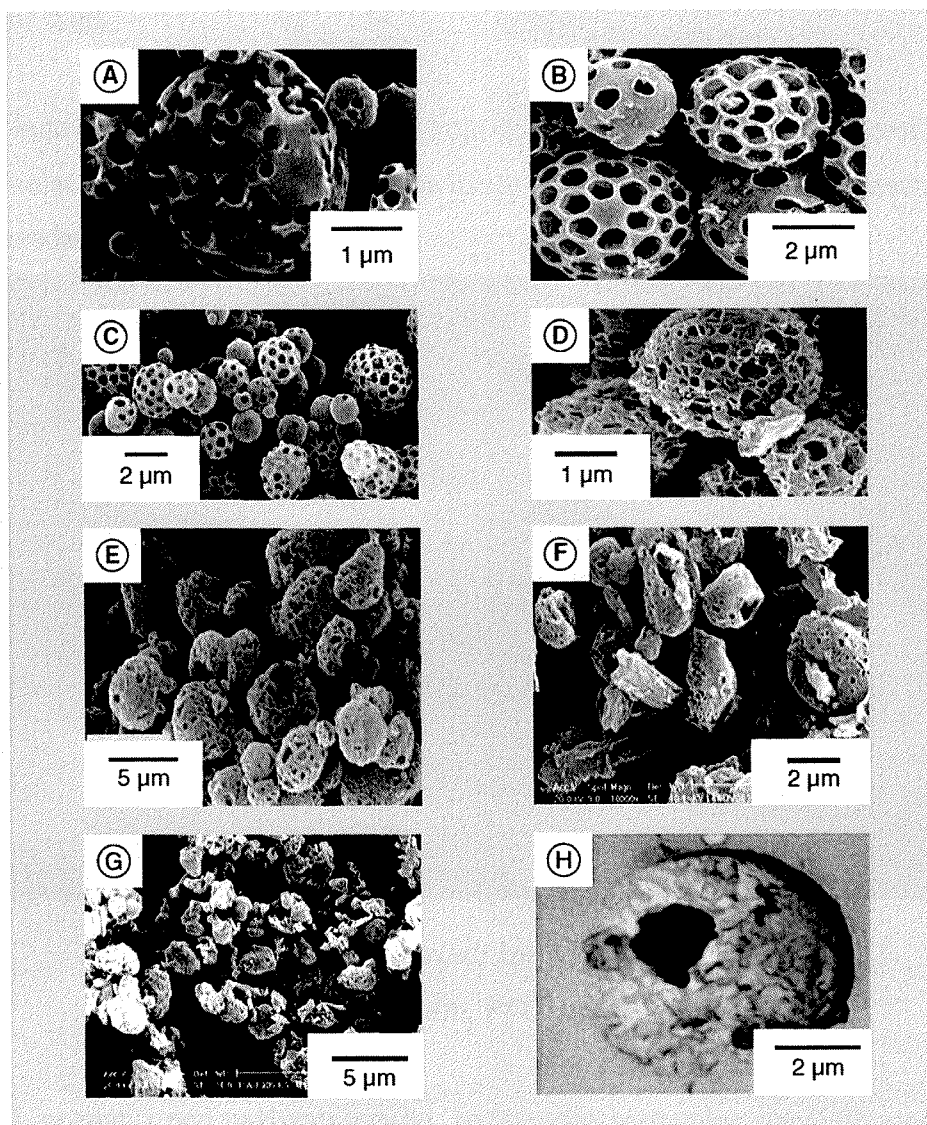
## 4.2. Pulmosfere

Pulmosfere su male porozne čestice načinjene od fosfolipida primjenom tehnike sušenja raspršivanjem, a služe kao platforma za pulmonarnu primjenu lijekova. Njihova primjena označila je prekretnicu u terapiji kronične infekcije *P. aeruginozom* u bolesnika s cističnom fibrozom, a vodeće farmaceutske kompanije primjenjuju danas tu tehnologiju u razvoju suvremenih lijekova za udisanje.

### 4.2.1. Fizikalno-kemijska svojstva Pulmosfera

Pulmosfere kao formulaciju karakteriziraju male porozne čestice spužvaste morfologije (Slika 8.) načinjene od dvije vrste materijala prirodno prisutnih u plućima. To su distearoilfosfatidilkolin (DSPC prema eng. distearoylphosphatidylcholine) i kalcijev klorid, u molarnom omjeru 2:1 (Shoemaker i sur. 2014). Promjer im varira između 1 i 5  $\mu\text{m}$ , a gustoća između 0.01 i 0.5  $\text{g}/\text{cm}^3$ . Predklinička ispitivanja na štakorima i psima su pokazala da šestomjesečna primjena DSPC i  $\text{CaCl}_2$  u omjeru 2:1 ne uzrokuju nikakve nuspojave, čak ni prilikom primjene visokih doza (28  $\text{mg}/\text{kg}$ ) inhalacijom.





**Slika 8.** SEM fotografije Pulmosfera s različitim djelatnim tvarima:

A) tobramicin, B) gentamicin, C) heparina male molekulske mase, D) leuproliid, E) budezonid, F) ciprofloksacin betain, G) amfotericin B, H) formoterol/glikopirolat/mometazona, pri čemu Pulmosfere djeluju kao nosač sitnih čestica.

## 4.2.2. Pomoćne tvari

Glavni materijali (pomoćne tvari i tvari koje se dodaju u proizvodnom procesu) koji se koriste pri formulaciji Pulmosfera, kao i njihova uloga u procesu proizvodnje i konačnom produktu su navedeni u Tablici 4.1.

<i>Ekscipijens</i>	<i>Struktura</i>	<i>Uloga u emulziji</i>	<i>Uloga u čestici</i>
<b>DSPC</b>	$C_{44}H_{88}NO_8P$	Emulgator	Formira strukturu
<b>Kalcij klorid</b>	$CaCl_2$	Modulator površine(povećava elektrostatsko odbijanje kapljica emulzije	Modulator površine
<b>Voda za injekcije</b>	$H_2O$	Kontinuirana faza	/
<b>PFOB</b>	$C_8F_{17}Br$	Dispergirana faza	/

**Tablica 1.** Glavni materijali korišteni u proizvodnji (DSPC- distearoilfosfatidilkolin, PFOB-perfluorooktilbromid)

Fosfatidilkolini, poznati i pod nazivom lecitini, su prirodne sastavnice staničnih membrana i primarni lipidni konstituent plućnog surfaktanta spomenutog ranije. Podrijetlom iz prirodnih izvora ili proizvedeni sintetski, prisutni su u nekoliko odobrenih proizvoda uključujući egzogene plućne surfaktante (Survanta®, Abbott Laboratories [IL,USA]), i stlačene inhalate (pMDI) (npr. Atrovent® and Combivent®, Boehringer Ingelheim [Ingelheim, Germany]), gdje služe kao stabilizatori.

Kalcij klorid je pak normalna sastavnica fizioloških tekućina ( koncentracija u npr. epitelnoj pokrovnoj tekućini, također spomenutoj ranije, iznosi 2.8-3.4 mM). Koncentracija kalcijevih iona su u tijelu precizno regulirane zbog njeove važnosti u staničnoj i neuromuskulatornoj funkciji. Osim u formulacijama Pulmosfera, kao odobren ekscipijens se nalazi i u nebuliziranoj DNAzi (Pulmozyme®, Genentech [CA, USA]).

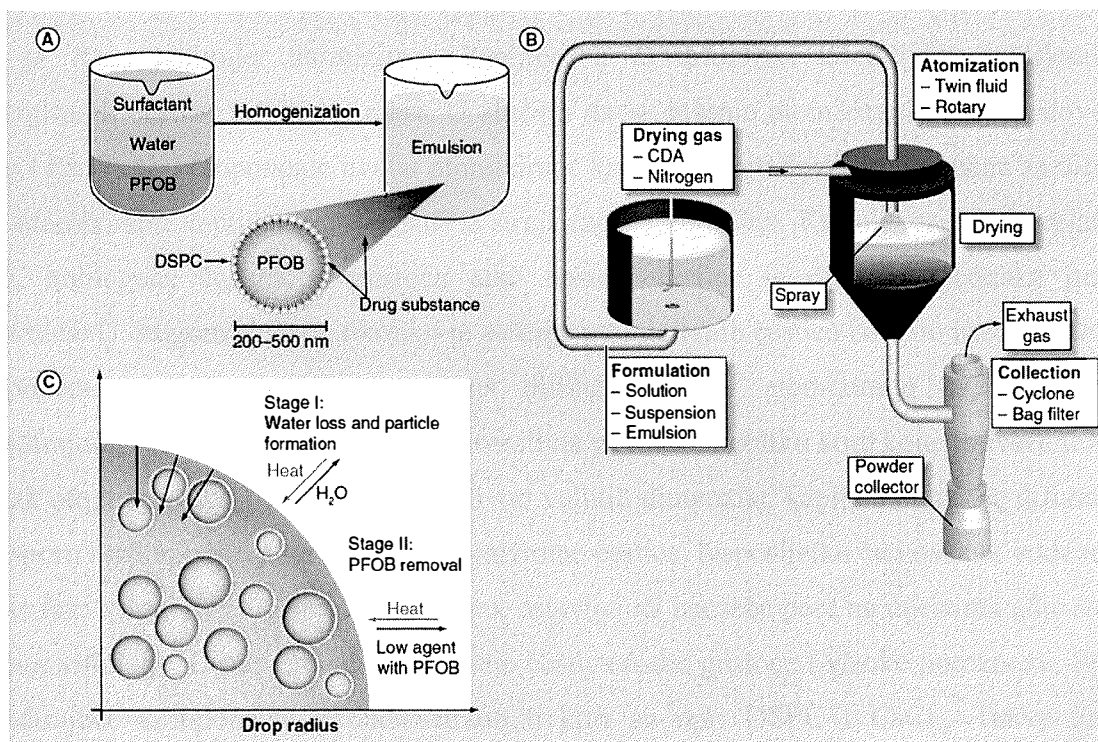
Perfluorooktilbromid (PFOB) čini dispergiranu uljnu fazu u emulziji koja se zatim suši raspršivanjem. Zbog kliničkog razvoja kao kontrastnog sredstva i nositelja umjetnog kisika, postoji velika količina dostupnih podataka o sigurnosti primjene te dozama primjenjivanim

kod pacijenata. Maksimalna dnevna doza prema smjernicama postavljenima od *International Conference on Harmonization of Technical Requirements* iznosi 1g dnevno. To je nekoliko redova veličine više od doza ovog bromiranog perfluorouglijika koje se dostave primjenom Pulmosfera. Glavnina PFOB se uklanja iz formulacije tijekom procesa sušenja raspršivanjem, a u gotovom proizvodu su ostatne koncentracije manje od 0.5 %.

Osim ovih, uz naravno vodu za injekcije, dodatni ekscipijensi se mogu uklopiti u čestice Pulmosfera, uključujući pufere, soli i različite polimere, kao npr. hidroksietilškrob s ciljem smanjenja brzine njihovog klirensa iz pluća) (Dellamary i sur. 2004).

#### 4.2.3. Tehnologija pripreme Pulmosfera

Pulmosfere se proizvode procesom sušenja raspršivanjem, pri čemu se pripremljena disperzija atomizira u sitne kapljice i suši zagrijanim plinom, pri čemu nastaje praškasti produkt (Slika 10.)



**Slika 9.** *Proizvodnja Pulmosfera procesom sušenja raspršivanjem emulzije*  
 Postupak pripreme pulmosfera uključuje četiri faze. Započinje pripremom emulzije koja se atomizira u sitne kapljice koje se suše u struji zagrijanog plina pri čemu dolazi do nastajanja čvrstih čestica koje sakupljaju u vrtložnom separatoru.

Prva faza u pripremi Pulmosfera je priprema emulzije submikronske veličine pomoću visokotlačne homogenizacije, pri čemu je uljna faza perfluorooktilbromid (Slika 10. (A) ). Kapljice uljne faze se stabiliziraju monoslojem dugolančanih fosfolipida (DSPC), a osiguravaju formiranje pora u česticama tijekom procesa sušenja raspršivanjem i zaslužne su za njihovu poroznu spužvastu morfologiju. Ključni parametri koji određuju morfologiju i distribuciju čvrstih sastavnica unutar čestica dobivenih sušenjem raspršivanjem su vrijeme potrebno da se kapljica osuši konvekcijom ( $\tau_c$ ) i vrijeme potrebno da bi otopljena ili dispergirana komponenta difundirala od ruba atomizirane kapljice do njenog središta ( $\tau_d$ ). (Tsapis i sur. 2002) Omjer ova dva vremena daje bezdimenzijski broj masenog transporta nazvan Pecletov broj (Pe):

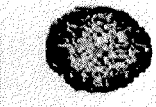


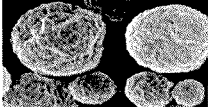
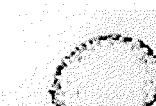
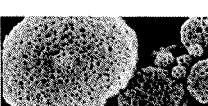
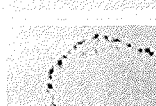
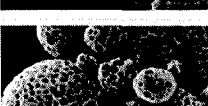
$$Pe = \frac{\tau_d}{\tau_c} = \frac{R_{drop}^2}{\tau_c D}$$

gdje je  $R_{drop}$  polumjer atomizirane kapljice, a  $D$  difuzijski koeficijent otopljenih ili dispergiranih čestica u tekućoj masi. U slučaju da je sušenje atomiziranih čestica dovoljno sporo ( $Pe \ll 1$ ), komponente unutar atomizirane kapljice imaju dovoljno vremena za difuziju kroz atomiziranu kapljicu koja se suši u struji zagrijanog plina. Krajnji rezultat je relativno gusta, homogena čestica, a gustoća tako nastale čestice je približno jednaka gustoći sastavnica. U drugom slučaju, ukoliko je sušenje atomiziranih čestica izrazito brzo ( $Pe \gg 1$ ) i komponente nemaju dovoljno vremena difundirati kroz atomiziranu kapljicu, sporodifundirajuće komponente će se ukoncentrirati na površini u obliku kore koja obuvaća jezgru i ostatak otopine (Slika 10. C). Zbog relativno velikih dimenzija, kapljice emulzije difundiraju vrlo sporo i nakupljaju se na površini atomizirane čestice. Naposljetku će i ostatak vodene kao i uljna faza višeg vrelišta ispariti kroz koru, ostavljajući iza sebe pore na mjestima gdje su bile kapljice emulzije. U takvom slučaju nastaje čestica niske gustoće i visoke poroznosti. Sporodifundirajuće komponente ukoncentrirane u kori su npr. DSPC i  $CaCl_2$ . Takva nastala površina je hidrofobna zbog velike koncentracije diacil fosfolipida, te pridonosi smanjenju kohezivnih sila između čestica praška Pulmosfera, te time omogućuju odlična svojstva tečenja i raspršenje nastalog praška.

Prilikom izrade, djelatna ljekovita tvar se može uklopiti u formulaciju u obliku otopine, kao suspenzija ili se pulmosfere mogu koristiti kao nosači sitnijih čestica, slično kao što je slučaj s česticama laktoze kod praška za udisanje (PDI). Način uklapanja lijeka o mnogo čimbenika

uključujući fizikalno-kemijske karakteristike djelatne tvari, njenu stabilnost u emulziji za raspršivanje te željenom fizikalno-kemijskom obliku lijeka u gotovom produktu. Pomoćne tvari i tehnologija izrade, kao i porozna morfologija čestica ostaju iste u sva tri slučaja (Slika 8.). Konačan je sastav formulacije određen nominalnom dozom ljekovite tvari. Za formulacije koje sadržavaju potentne djelatne tvari udio pomoćnih tvari može iznositi i više od 99 % masenog udjela, dok za manje potentne lijekove koje zahtijevaju veću nominalnu dozu udio ekscipijensa može biti puno manji, do oko 5 % masenog udjela u konačnom produktu (Weers i Tarara 2014).

Kod izrade Pulmosfera s lijekovima koji su dobre topljivosti u vodi, djelatna tvar se otapa u kontinuiranoj fazi U/V emulzije (Bot i sur. 2000; Newhouse i sur. 2003; Dellamary i sur. 2004). Izuzetno kratak proces sušenja u trajanju od nekoliko milisekundi rezultira nastajanjem amornog oblika lijeka (Slika 8. A-D). Otopljene djelatne tvari imaju i malu Pe vrijednost (Pecletov broj) te su jednolično raspoređene u atomiziranoj kapljici i česticama nastalim sušenjem raspršivanjem. Svojstva tako nastalih čestica, kao što su veličina, gustoća, specifična površina i poroznost, mogu se mijenjati varijacijom volumnog udjela uljne faze u emulziji za raspršivanje, s time da se i veličina pora česticama može donekle kontrolirati prilagođavanjem veličine kapljica disperzne faze u emulziji, kao što je prikazano na slučaju čestica koje sadrže 50 % gentamicin sulfata . (Tablica 2. i Slika 4.11.) (Weers i Tarara 2014)

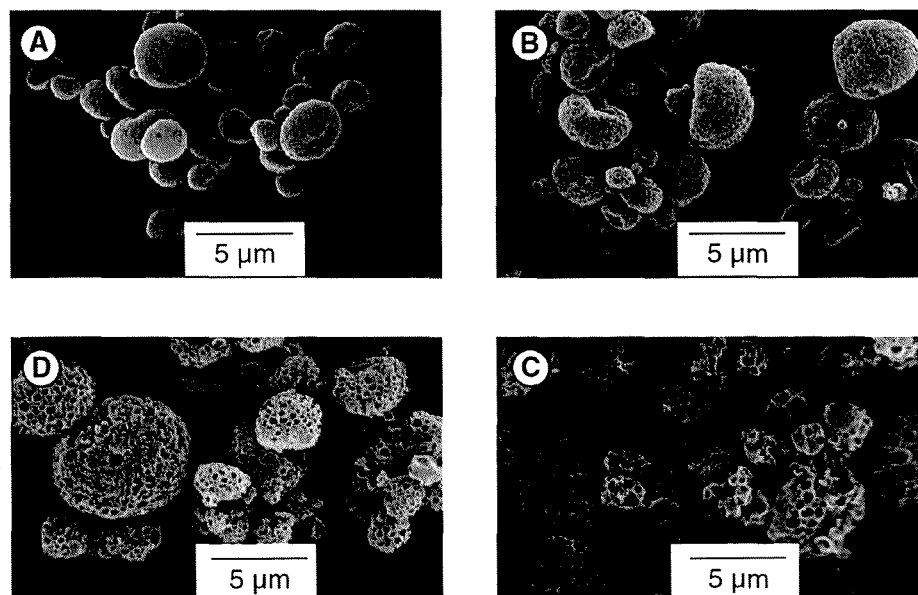
$\phi_{\text{PFOB}}$	TEM	SEM	VMD ( $\mu\text{m}$ )	Surface area ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	$\rho_{\text{tapped}}$ ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	Porosity (%)
0			3.0	2.0	1.24	1.9
0.1			3.4	25.7	0.35	72.3
0.3			5.8	72.4	0.17	86.6
0.5			7.3	56.9	0.05	96.0

Particle cross-sections were imaged with TEM, while particle morphologies were imaged with SEM. The VMD was obtained via laser diffraction.  
 $\phi_{\text{PFOB}}$ : Volume fraction of perfluorooctyl bromide;  $\rho_{\text{tapped}}$ : Tapped density; SEM: Scanning electron microscopy; TEM: Transmission electron microscopy; VMD: Volume Weighted mean diameter.  
 Adapted with permission from [3] • Virginia Commonwealth University (2000).

**Tablica 2.** Utjecaj volumnog udjela uljne faze na morfologiju čestica koje sadrže 50% gentamicin sulfata.



Kada se otopina gentamicin sulfata suši raspršivanjem bez dispergiranih kapljica emulzije ( $\phi$  ulja=0, gdje je  $\phi$  volumni udio ulja u disperziji za raspršivanje), nastale čestice imaju glatku površinu uz gustoću otprilike jednaku gustoći mjerenoj piknometrom ( $\rho=1.264 \text{ g/cm}^3$ ; Tablica 4.2.), što ukazuje da tijekom procesa sušenja nije došlo do nastajanja pora u strukturi. Uvođenjem ulja u disperziju za raspršivanje, uslijed slabe difuzibilnosti uljnih kapljica nastaju porozne čestice, a poroznost će biti proporcionalna udjelu uljne faze u emulziji. Povećanjem volumnog udjela uljne faze rezultira u povećanju ukupnog broja kapljica emulzije te naposljetku, formiranja većih čestica sa većom poroznošću tokom procesa sušenja. Tako se moduliranjem volumne frakcije PFOB-a (perfluorooktilbromida), koji ovdje služi kao uljna faza, mogu kontrolirati fizikalno-kemijske karakteristike čestica nastalih sušenjem raspršivanjem. Utjecaj veličine kapljica disperzne faze emulzije na morfologiju čestica je prikazan na Slici 10. Veličina kapljica disperzne faze emulzije može se kontrolirati promjenom omjera PFOB/DSPC-a u emulziji (npr. 120 nm (PFOB/DSPC=10), 170 nm (PFOB/DSPC=20), 260 nm (PFOB/DSPC=40) i 860 nm (PFOB/DSPC=80)). Veće kapljice emulzije rezultiraju većim porama, iako i karakteristike djelatne tvari kao i uvjeti sušenja raspršivanjem utječu na veličinu pora čestica.



**Slika 10.** Utjecaj varijacije PFOB/DSPC omjera na morfologiju čestica Pulmosfera s gentamicin sulfatom (50 % w/w)

A) PFOB/DSPC=10; B) PFOB/DSPC=20; C) PFOB/DSPC=40;

PFOB/DSPC=80

Ukoliko lijek nije topljiv u vodi, može se uklopiti u Pulmosfere suspendiranjem finih čestica lijeka u kontinuiranoj fazi U/V emulzije za raspršivanje. Prilikom sušenja dispergirane čestice lijeka se oblažu poroznim slojem pomoćnih tvari korištenim u procesu (Slika 9. E-G). U finalnom produktu čestice lijeka mogu biti kristalinične ili amorfne. Da bi se osiguralo učinkovito oblaganje djelatne tvari ekscipijensima, poželjno je da srednji promjer dispergiranih čestica djelatne tvari bude 2.0  $\mu\text{m}$  ili manji, a da 90% čestica bude manje od približno 5 $\mu\text{m}$ .

Ključan stvar kod ovog procesa je održati nepromijenjene kristalni oblik lijeka tijekom sušenja raspršivanjem. Ukoliko dođe do otapanja lijeka u tekućoj fazi, nakon sušenja raspršivačem će kristalinična djelatna tvar biti prevedena u amorfnu. Otopljena frakcija za određenu djelatnu tvar u emulziji za raspršivanje se može izračunati iz sljedeće jednadžbe:

$$\text{Dissolved (\%)} = \frac{100(S_{\text{API}})(m_{\text{fil}})(1 - \phi_{\text{PFOB}})}{(C_{\text{solids}})(D_{\text{nom}})}$$

gdje je  $S_{\text{API}}$  topljivost API-ja u emulziji (mg/mL),  $m_{\text{fil}}$  masa punjenja,  $\phi_{\text{PFOB}}$  volumni udio PFOB(v/v),  $C(\text{solids})$  koncentracija čvrstih čestica u emulziji za raspršivanje (mg/mL) a  $D_{\text{nom}}$  nominalna doza (mg). Za potentne lijekove ( $D_{\text{nom}} < 100\mu\text{g}$ ) otapanje može predstavljati problem čak i ukoliko je topljivost reda veličine 0.1 mg/mL [60].

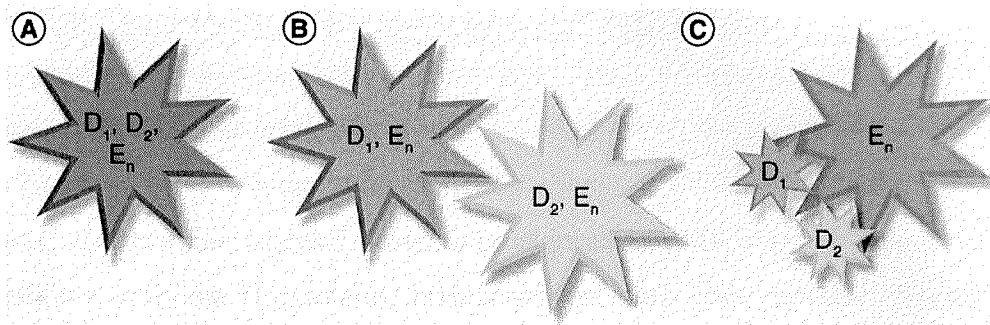
Otapanje djelatne tvari se može ograničiti promjenom sastava formulacije, kao i kontrolom procesa proizvodnje. Topljivost se može modificirati korištenjem drugog oblika soli, kontrolom ionizacije promjenom pH ili dodatkom zajedničkog iona. Primjerice, ciprofloksacinu se topljivost sa 3.6 mg/mL smanjuje na 0.07 mg/mL povećanjem pH vrijednosti sustava sa 4.3 na 7.5, odnosno prijelazom iz oblika hidrokloridne soli u zwitterionski oblik. Slično, dodavanjem zajedničkog iona natrijevog maleata suspenziji bronhodilatatora indakaterol maleata smanjuje se topljivost indakaterola sa 0.2 na 0.005 mg/mL (Weers i Tarara 2014).

Procesni parametri koji mogu ograničiti otapanje djelatne tvari su sniženje temperature smjese za raspršivanje kako bi se ograničila njegova topljivost, kao i sušenje raspršivanjem pri većem udjelu čvrstih čestica ( $C_{\text{solid}}$ ). Noviji načini uključuju i tzv. „spray-blending“, gdje se čestice formulirane pri visokom udjelu lijeka (da bi se ograničilo otapanje) sljepljuju (eng. blend) sa placebo česticama u jednom tehnološkom procesu. U tu svrhu potrebno je koristiti uređaje sa specifičnom sapnicom za raspršivanje (Weers i Tarara 2014).

Kao što je ranije navedeno, Pulmosfere se mogu koristiti i kao nosači za mikronizirane čestice lijeka (Slika 9. H). Pri tome dolazi do adsorpcije sitnijih čestica lijeka na veće porozne čestice Pulmosfera. Potrebno je osigurati čvrstu adheziju mikroniziranog lijeka na sitne porozne čestice Pulmosfera. Veza mora biti dovoljno čvrsta da se takav lijek ne odvoji od čestica nosača prilikom inhalacije, nego da pacijent udahne aglomerate mikroniziranih čestica lijeka i malih poroznih čestica nosača. U tom slučaju, fizikalno kemijska svojstva djelatne tvari, i njegov sadržaj u pripravku postaju manje značajni, za razliku od i sastav praška postaju manje bitni, agregata mikroniziranih čestica lijeka i laktoze, gdje su i adhezivne sile između lijeka i laktoze kao nosača te kohezivne sile između mikroniziranih čestica lijeka iznimno važne za osobine nastalog praška i za njegovu uspješnu dostavu u pluća (Begat i sur. 2004). Formulacije Pulmosfera kao nosača izrađuju se u dva koraka. Prvi korak je priprema Pulmosfera standardnim postupkom koji je ranije opisan. U sljedećem koraku se priprema kosuspenzija Pulmosfera i mikroniziranog lijeka u tekućem mediju u kojem se ne mogu otopiti. U tu svrhu se često koriste hidrofluoroalkanski propelenti kao što je perflorooktilbromid. Ako se želi prirediti pripravak tipa prašaka inhalata, otapalo se uklanja tijekom procesa sušenja, a kod stlačenih inhalata, otapalo isparava tijekom primjene lijeka. Ovakvim načinom primjene moguće je iz proizvodnog procesa u potpunosti isključiti vodu, čime on postaje prikladan za lijekove koji su kemijski nestabilni u vodenom mediju. Uporaba Pulmosfera kao nosača omogućuje formulaciju lijekova čije soli hidroliziraju ili disproporcioniraju u vodi, kao i formulaciju sa kristaliničnim ljekovitim tvarima topljivim u vodi, bez rizika od prijelaza u amorfnu krutinu tijekom procesa sušenja raspršivanjem. (Weers i Tarara 2014).

Svakom od navedenih tehnologija moguće je prirediti i fiksne kombinacije lijekova, a čimbenici kao što su doza, fizikalno-kemijske osobine ljekovitih tvari i njihove potencijalne interakcije ili interakcije lijeka s pomoćnim tvarima utječu na odabir tehnološkog procesa za pripremu Pulmosfera. Slika 11. prikazuje različite mogućnosti za formulaciju fiksnih kombinacija lijekova primjenom tehnologije Pulmosfera. U prvoj opciji dvije aktivne tvari se suše raspršivanjem iz iste emulzije, bilo da su djelatne tvari otopljene ili suspendirane u kontinuiranoj fazi emulzije. Tehnologija bazirana na Pulmosferama omogućuje i uklapanje vodotopljivih (glikopirilat) i u vodi netopljivih (indakaterol) djelatnih tvari unutar iste emulzije za raspršivanje. Druga opcija predstavlja smjesu čestica od kojih svaka ima uklopljenu različitu vrstu lijeka, koje dalje mogu biti podvrgnute spray-blending procesu, dok u trećem slučaju više aktivnih tvari adherira na Pulmosfere u funkciji nosača.





*Slika 11. Primjer formuliranja fiksnih kombinacija lijekova korištenjem Pulmosfera (D su djelatne tvari, E predstavlja ekscipijense)*

#### 4.2.4. Farmaceutski oblici Pulmosfera

Standardni farmaceutski oblici za primjenu lijeka u pluća uključuju praške inhalata (DPI, eng. Dry Powder Inhalers), stlačene inhalate (pMDI, eng. pressurized Metered Dose Inhalers) i atomizatore (eng. nebulizers).

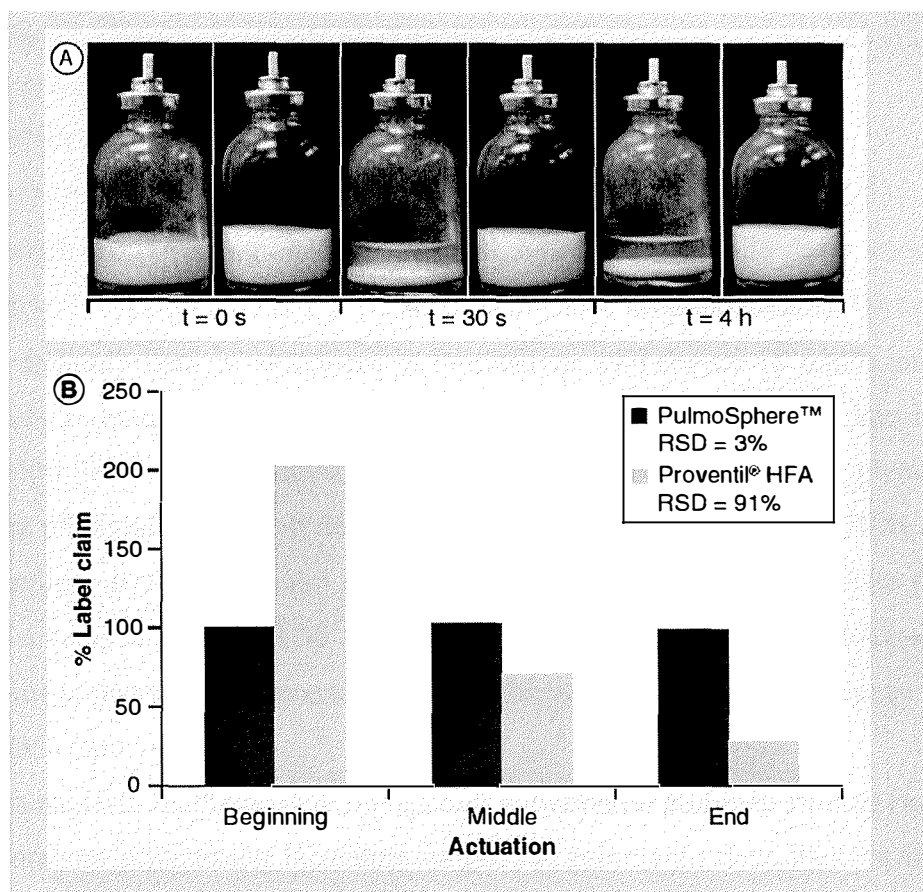
Stlačeni inhalati su u uporabi od 1950. godine, sadrže lijek otopljen (rijetko) ili suspendiran u tekućem propelentu, sa ili bez pomoćnih tvari te stlačen u spremniku s odmjernim ventilom. Određena doza se oslobađa iz spremnika aktiviranjem ventila, formulacija povećava volumen prolazom kroz ventil te se stvara disperzija plina i tekućine. Stvaranje sitnih kapljica je omogućeno velikom brzinom prolaska plina. Kao propelenti najčešće korišteni klorofluorouglijci, koji su u spremniku pod visokim tlakom u obliku tekućine, dobra su otapala za tenzide te stabiliziraju suspenziju i djeluju kao lubrikanti ventila, te hidrofloreouglijci, koji su slabija otapala, ali pridonose odlaganju lijeka u pluća (iako ekološki neprihvatljivi). Prednosti pMDI sustava je da su prenosivi, višedozirni (do čak 200 doza) te je doziranje reproducibilno, inertni su i zatvoreni sustavi (zaštita od oksidacije i mikrobiološke kontaminacije), i ekonomski su prihvatljiva opcija. Nedostatci uključuju zaostajanje lijeka u gornjim dišnim putevima (samo 10 do 20 % nominalne doze završi u plućima), maksimalne doze su 5mg te je time izbor lijeka ograničen, zahtijeva koordinaciju pokreta i zadržavanje daha bolesnika (iako se to može riješiti dodavanjem komore (eng. spacer) ili dahom aktiviranih inhalatora).

Prašak inhalata se udiše kao oblak sitnih čestica, oblikovan je bez propelenta i od pomoćnih stvari sadrži samo nosač (najčešće laktozu). Aktiviraju se udahom bolesnika i omogućuju

dostavu većih doza lijekova od pMDI. Nedostatci uključuju osjetljivost na vlagu, visoku cijenu, manju učinkovitost dostave lijeka u pluća (doze lijekova koje se primjenjuju su stoga dvostruko veće od pMDI) te ta učinkovitost ovisi i o udisajnoj sposobnosti pacijenta. Ovakvi prašci imaju i loša svojstva tečenja zbog statičkog naboja te kohezivnih i adhezivnih sila među česticama. Laktoza kao najčešći nosač, iako sigurna za primjenu te jeftina i stabilna, nije kompatibilna s aminima (formoterol, budezonid, proteini) zbog nastanka Maillardove reakcije.

Atomizator kao sustav dostave omogućuje dostave velike količine lijeka u obliku otopine ili suspenzije, sustav je izbora za lijekove koji se ne mogu formulirati u obliku MDI i PDI te za njega nije potrebna tehnika disanja budući da se primjenjuje preko maske koja se namjesti preko usta i nosa. Tako je prikladan za primjenu kod djece i starijih pacijenata. Postoji više vrsta atomizatora te prilikom odabira treba paziti na svojstva djelatne tvari i kako vrsta atomizatora utječe na dostavu API-ja. Obično je zajedničko atomizatorima da su značajna variranja u veličini čestica i dostavljenoj dozi lijeka. Također treba paziti na termolabilnost tvari (ultrazvučni atomizatori zagrijavaju smjesu za 10-15 stupnjeva), isparavanja otapala (atomizatori s mlaznicom) te time ukoncentriravanje lijeka te hlađenje otopine lijeka na 10-15 stupnjeva čime se može izazvati bronhokonstrikcija kod pacijenata s astmom, kao i mijenjati površinska napetost i viskoznost pripravka. Također može uzrokovati taloženje lijekova niske topljivosti.

Pulmosfere kao terapijski sustav može se primjenjivati kao stlačeni inhalat te kao prašak inhalata. Pulmosfere stvaraju stabilne suspenzije u hidrofluoroalkanskim propelentima, što osigurava ujednačenost emitiranih doza tijekom uporabe, kao što je pokazano na slučaju albuterolsulfata (Slika 12.)



**Slika 12.** Usporedba stabilnosti suspenzije albuterolsulfata u HFA-134a kod konvencionalne formulacije i formulacije bazirane na Pulmosferama (A), kao i utjecaj na ujednačenost emitirane doze lijeka tijekom ciklusa uporabe pripravka (B).

Pulmosfere se također mogu oblikovati i kao prašak inhalata. Pri tome su kohezivne sile između šestica značajno niže u odnosu na one kod mikroniziranih prašaka, što pridonosi fluidizaciji i disperziji prašaka, povećavajući selektivnost dostave lijeka u pluća kao i ujednačenost doziranja. Upravo ta svestranost Pulmosfera kao tehnološke platforme omogućuju da se tip formulacije (MDI ili PDI) prilagodi potrebama ciljane skupine bolesnika, troškovima terapije i sl.

#### 4.2.5. Prednosti Pulmosfera kao platforme za primjenu lijeka u pluća

Ono što čini razvoj lijekova primjenu u dišne putove izrazito zahtjevnom je raznolikost djelatnih tvari i njihovih fizikalno kemijskih svojstava te zahtjevi za dostavu u pluća koji se nameću. Hidrofilne ili hidrofobne, male ili velike molekulske mase, topljive ili

netopljive, lokalna dostava ili sistemska primjena, raspon doza od 100 ng do preko 100 mg. Pokriti sve kombinacije ovih svojstava te omogućiti formiranje inhalacijskog oblika lijeka je izrazito tehnološki zahtjevno. Pulmosfere su u svom rasponu formata i sustava dostave lijeka više nego dorađene potrebama te predstavljaju pravu platformu za dostavu lijekova u pluća. Ovom tehnologijom postoji mogućnost formuliranja skoro pa bilo koje djelatne tvari, neovisno o njevoj fizikalnom obliku ili fizikalno kemijskim karakteristikama. Do sada više od 60 različitih djelatnih tvari je uklopljeno u Pulmosfere, uključujući 18 malih molekula i 8 makromolekula za terapiju infekcija, 20 lijekova za terapiju astme/KOPBa, kao i još 15 za terapiju različitih lokalnih ili sistemskih bolesti. Generalno dostavljena doza premašuje 80% nominalne, uz relativnu standardnu devijaciju manju od 4 %, a otprilike 40-70 % nominalne doze je dostavljeno u pluća (Weers i sur. 2007; Weers i Tarara 2014). Različite formulacije Pulmosfera ispitane su u više od 30 kliničkih studija na preko 2000 bolesnika s različitim bolestima, čime je potvrđena sigurnost upotrebe Pulmosfera, a neke formulacije su u kasnijim fazama kliničkih ispitivanja.

Posebno valja naglasiti da Pulmosfere omogućuju pulmonarnu primjenu širokog raspona doza lijekova. Uporabom prijenosnog inhalatora moguće je primijeniti doze lijekova između 600 ng do preko 100 mg, što je raspon od skoro šest redova veličine. Upravo primjena Pulmosfera omogućuje da se uporabom prijenosnih inhalatora ostvari pulmonarna primjena doza većih od 100 mg, što otvara nove terapijske mogućnosti. Jedna od njih je uklapanje antibiotika u prijenosne inhalere, čime time se drastično umanjuje vrijeme terapije i pojednostavljuje terapija. U kombinaciji sa PLV-om raspon doza se i dalje širi, te se mogu dostaviti doze i do 100g pacijentima intubiranim endotrahealnom tubom. To bi omogućilo efikasno liječenje pacijenata sa npr. teškom pneuomonijom.

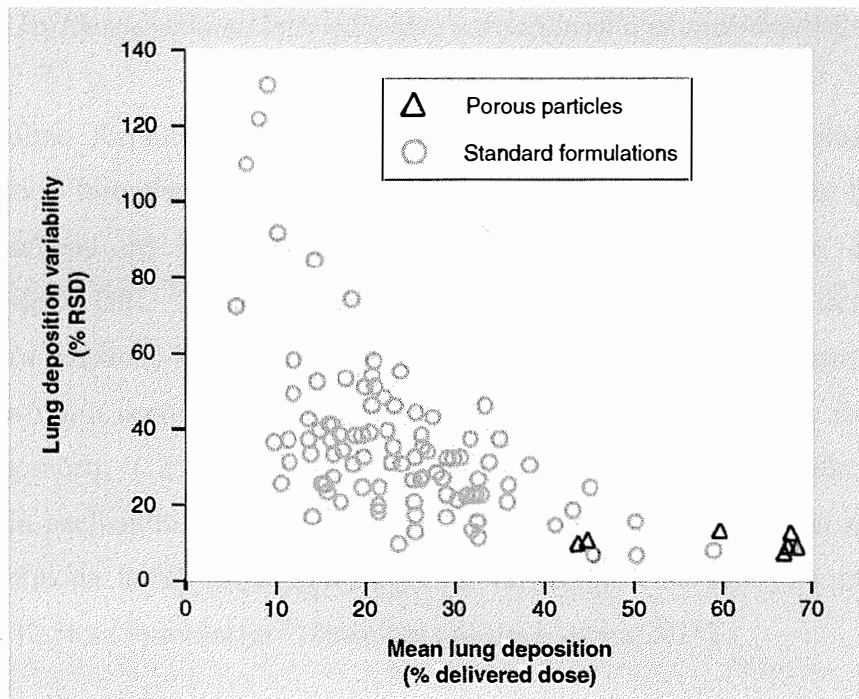
Sljedeća prednost koju Pulmosfere kao tehnološka platforma za primjenu lijekova u pluća omogućuje je osiguravanje ujednačenosti emitirane doze lijeka te njegova selektivno dostava u pluća, uz smanjeno odlaganje čestica u usta i grlo, a dostava lijekova u pluća neovisna je o pacijentovim inhalacijskim sposobnostima.

Doza odložena, odnosno dostavljena u pluća je frakcija doze koja je uspjela zaobići odlaganje u gornjem respiratornom traktu (usta ili grlo npr.), te koja nije izdahnutu. Odlaganje čestica u ustima/grlu je određeno inercijalnom impakcijom, s time da je učinkovitost odlaganja u ovom dijelu respiratornog trakta povezano sa Stokesovim brojem:

$$Stk = \frac{\rho_p d_g^2 Q C_c}{9\eta\delta} = \frac{d_a^2 Q C_c}{9\eta\delta}$$

gdje je Stk Stokesov broj,  $\rho_p$  gustoća čestice,  $d_g$  je geometrijski polumjer,  $d_a$  aerodinamični polumjer,  $Q$  volumetrijski tok zraka,  $C_c$  Cunninghamov korekcijski faktor,  $\eta$  viskoznost zraka, a  $\delta$  karakteristična dimenzija prepreke.

Ključne varijable u Stokesovom broju se često kombiniraju te se nazivaju inercijalni parametar impakcije,  $d_a^2 Q$ . Anatomske razlike u mekom tkivu u ustima ili grlu, odnosno razlike u vrijednosti  $\delta$ , igraju važnu ulogu u varijabilnosti među pacijentima. Varijabilnost u ukupnoj dozi odloženoj u pluća se povećava sa povećanjem inercijalnog parametra impakcije ( $d_a^2 Q$ ), i obrnuto je proporcionalna ukupnoj dozi odloženoj u pluća (Slika 13.).

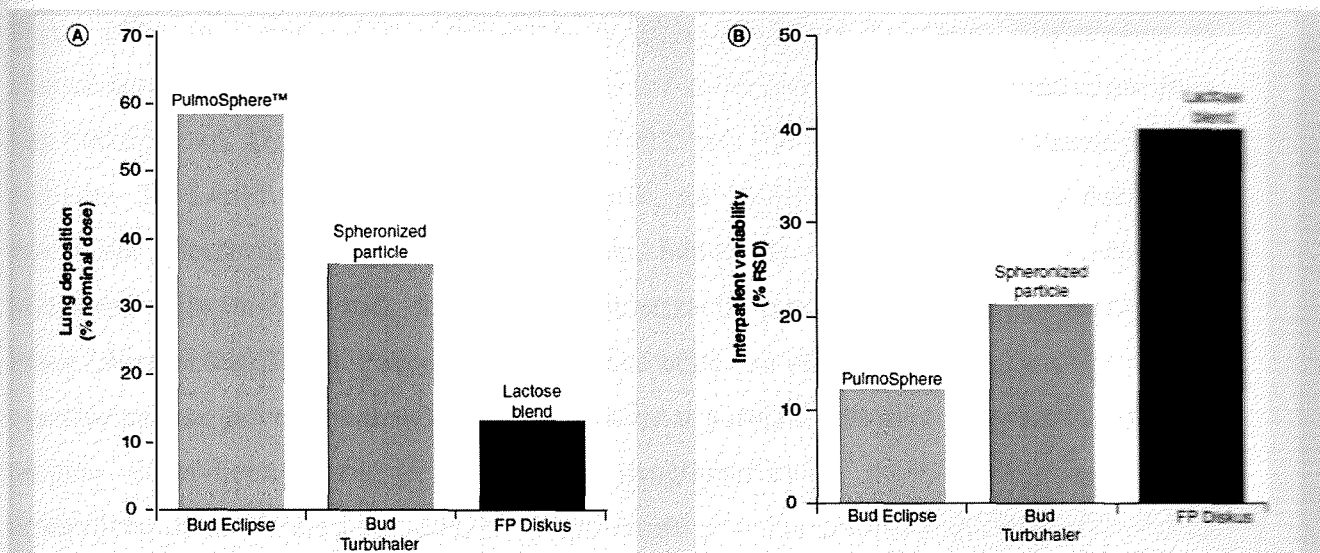


*Slika 13. Varijabilnost u ukupnoj odloženoj dozi vs ukupna odložena doza*

Porozne čestice pak omogućuju visoko efikasnu dostavu u pluća ( ukupna dostavljena doza je 40-70 % nominalne), smanjujući varijabilnost na 10-20%.

Kako bi daljnje naglasili ovu prednost dovoljno je usporediti na tržištu dostupan inhalacijski kortikosteroid s ekvivalentnom formulacijom Pulmosfera (Slika 14.).





**Slika 14.** Usporedba utjecaja ukupne dostavljene doze inhaliranih kortikosteroida na intersubjektivnu varijabilnost u ukupno dostavljenoj dozi

U usporedbi, vidimo formulacije laktoze sa flutikazon propionatom ( Diskus®, GSK), sferonizirane čestice formulacije budezonida ( Turbuhaler®, AstraZeneca) te formulaciju Pulmosfera sastavljenu od budezonida dobivenog sušenjem raspršivanjem dostavljenu kapsulama Eclipse® DPI. Lijeva slika pokazuje značajno povećanje ukupne doze dostavljene u pluća (izraženo kao postotak nominalne doze) za formulaciju Pulmosfera (58 % masenog udjela w/w), u usporedbi sa sferoniziranim česticama (36 % w/w) te formulaciji s laktozom kao nosačem (12%). Povećanje ukupne dostavljene doze također smanjuje varijabilnost među pacijentima (desna slika), te se slaže s trendom prikazanim na Slici 13. dobivenim kroz mnoga istraživanja. Intersubjektivna varijabilnost se smanjuje sa 40 % za laktozu, na samo 12 % za formulaciju Pulmosfera. (Weers i Tarara 2014)

Za praške inhalata, fluidizacija i disperzija praška se postiže pacijentovim udahom, odnosno snagom njegova udaha. Pad tlaka ( $\Delta P$ ) za pacijente s plućnim bolestima se kreće između 4-5 kPa, te svi pacijenti, uključujući gerijatrijske i pedijatrijske, mogu postići pad tlaka od barem 1 kPa. Za određeni pad tlaka pacijenti će postići različite tokove strujanja zraka ( $Q$ ), ovisi o otporu uređaja, odnosno sustava za dostavu (Rinhaler):

$$Q = \frac{\sqrt{\Delta P}}{R_{\text{inhaler}}}$$

Prašci inhalata dostupni na tržištu se često karakteriziraju u smislu minimalne brzine strujanja zraka za korištenje uređaja. Generalno se smatra da gerijatrijski i pedijatrijski pacijenti nisu u

stanju efikasno koristiti DPI. Primjerice, prilikom korištenja Pulmicort Turbuhalera sa sferoniziranim česticama budezonida primjećene su velike razlike u postotku dostavljene doze kao funkciji toka: 27.7 % pri brzini strujanja od 60 L/min ( $\Delta P=5.2$  kPa) nasuprot samo 14.8 % prilikom 35 L/min (1.8 kPa). Pulmosfere pak, za razliku od sferoniziranih čestica ili mješavina s laktozom, zaobilaze ovaj problem, budući da se modulacijom međučestičnih kohezivnih sila može postići efikasna deaglomerizacija praška čak i prilikom malog toka zraka (Weers i sur. 2013). Povećanje vršnog toka utječe na ukupno odlaganje u pluća na dva oprečna načina: povećanjem inercijalne impakcije u gornjem respiratornom traktu smanjuje ukupno dostavljenu dozu, a povećanjem deaglomerizacije praška povećava ukupno dostavljenu dozu (Weers i sur. 2013). Dizajniranjem pravilne kombinacije lijeka i sustava za dostavu se ova dva učinka mogu izbalansirati tako da omogućuje dostavu lijeka neovisnu o toku strujanja zraka za DPI.

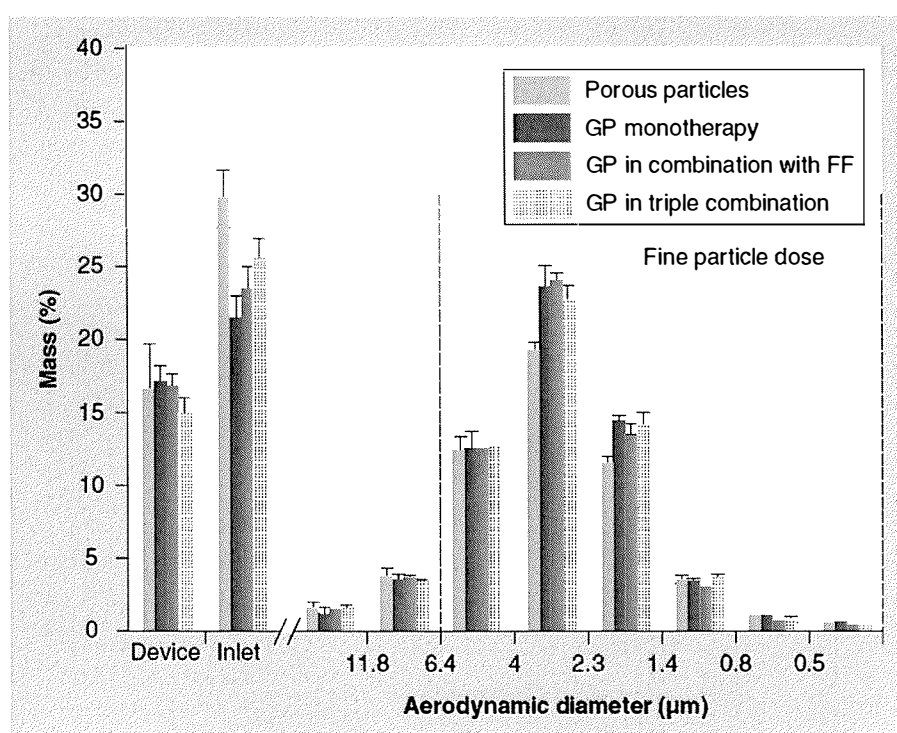
Formulacije poroznih čestica, uključujući Pulmosfere, postižu neovisnost o toku strujanja zraka za širok raspon pada tlakova (snaga udaha pacijenta), od 0.5 do 10 kPa. Primjećena intersubjektivna varijabilnost u ukupnoj odloženoj odnosno dostavljenoj količini lijeka je samo 12 %. To je osobito značajno i zbog toga što ta brojka osim velike varijabilnosti pada tlakova uključuje i intersubjektivne varijabilnosti odlaganja čestica u gornjem respiratornom traktu. Ta neovisnost o toku strujanja zraka je već demonstrirana na više formulacija ( Pulmosfere, velike porozne čestice) kao i sustave dostave ( inhaleri na bazi kapsule ili blistera). Primjerice, dokazano je da zdravi ispitanici postižu 57.7 % ukupne odložene doze za budezonid formulaciju Pulmosfera kada su zamoljeni da udahnu silovito kroz Eclipse DPI, a 57 % kada su zamoljeni da udahnu opušteno ( iskazano kao postotak nominalne doze) (Weers i sur. 2013).

Postizanje neovisnosti ukupne dostavljene doze o toku strujanja zahtijeva da inercijalni faktor impakcije,  $d_a^2 Q$  ostane konstantan prilikom varijacija u toku strujanja. Ispitivani su utjecaji varijacija u inhalacijskom profilu na odlaganje Pulmosfera u pluća na modelu grla. Odlaganje je bilo dosljedno prilikom varijacija u toku od 18 L/min ( $\Delta P=1$  kPa) do 46 L/min ( $\Delta P=6$  kPa) korištenjem praška inhalata na bazi blistera. Stupanj disperzije praška kod Pulmosfera prilikom varijacija u toku se može regulirati ili moduliranjem mikrometrijskih svojstava praška, kao što su geometrijska veličina, poroznost i gustoća.

Kada govorimo o neovisnosti dostavljene doze u odnosu na varijacije same tehnike udisanja pacijenta i manevriranje uređajem, istraživanje koje je uključivalo tobramicin u obliku TOBI Turbuhalera, a uključivalo je 38 profila pacijenata sa cističnom fibrozom, različite dobi i stadija bolesti, pokazalo je da usprkos razlici tokova i padu tlakova od 48.9 L/min ( $\Delta P=1.6$  kPa) do

88.4 L/min ( $\Delta P=5.4$  kPa), kao i volumenu udahnutog zraka ( 0.9-2.9 L), ostvarena ukupna dostavljena plućna doza iznosila je 59-63 % nominalne doze, što je poprilično uzak raspon uzimajući u obzir sve varijacije (Weers i Tarara 2014).

Primjena Pulmosfera omogućuje učinkovitu dostavu fiksnih kombinacija lijekova koja odgovara onoj koja se postiže zasebnom primjenom svakog od lijeka, što je regulatorni zahtjev koji mora zadovoljiti takva formulacija. Slika 15. ilustrira distribuciju aerodinamične veličine čestica glikopirolata u usporedbi kad je ovaj bronhodilatator formuliran kao monoterapija, u kombinaciji s formoterol fumaratom, ili u trostrukoj kombinaciji s formoterolom i mometazonom. Slični rezultati su dobiveni i s ostalim formatima Pulmosfera gdje su djelatne tvari koformulirane u istoj čestici.



*Slika 15. Distribucija aerodinamične veličine čestica glikopirolata u različitim formulacijama formata nosača za pMDI uređaje*

Formulacije Pulmosfera omogućuju učinkovitu dostavu djelatnih tvari neovisno o prisutnosti druge ili treće djelatne tvari u formulaciji. Međutim, koformulacija dvije ili više djelatne tvari u jednoj formulaciji povećava šansu inkompatibilnosti tih dviju tvari, ili djelatnih tvari i ekscipijensa. Tehnologija Pulmosfera pruža više rješenja tog problema. Primjerice, kod formulacije pulmosfera kao nosača, otprilike je za dva reda veličine više čestica nosača koje su manje i poroznije od laktoze kao nosača nego čestica lijeka. Kako su djelatne tvari čvrsto adherirane na nosače, veći omjer čestica nosača i čestica lijeka pruža prostornu razdvojenost



koja onemogućuje interakcije djelatnih tvari. Slično, proces spray-blendinga omogućuje separaciju aktivnih tvari inkorporacijom u razdvojene čestice. Također je bitno napomenuti kako je fosfatidilkolin kao ekscipijens značajno manje kemijski reaktivan od laktoze. (Weers i Tarara 2014)

#### 4.2.6. Registrirani pripravci i lijekovi u fazi istraživanja

Kao što je vidljivo u Tablici 3., do danas je samo jedan pripravak koji baziran na tehnologiji Pulmosfera registriran na tržištu. Riječ je o Tobi Podhaleru, s antibiotrikom tobramicinom, koji se primjenjuje kao prašak inhalata, a indiciran je u liječenju kronične infekcije *P. Aeruginosom* kod pacijenata sa cističnom fibrozom. Valja napomenuti da je ovo još relativno nova tehnologija govorimo li u vremenskom okviru potrebnom za registraciju lijeka i njegovom dospjeću na tržište. Osim toga, dvije formulacije su u fazi III kliničkih istraživanja i mogle bi izaći na tržište u dosljedno vrijeme, a to su DPI sustav ciprofloksacina i pMDI sustav glikopirolata/formoterola (FDC) kod kojeg Pulmosfere djeluju kao nosač.

API	P5ph format	Delivery system	Status	Studies	Ref.
Tobramycin	Solution PulmoSphere™	DPI (T-326)	Approved	Marketed drug product for treating chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections in CF patients. Five completed clinical studies encompassing more than 500 subjects	[11,38-44]
Ciprofloxacin	Suspension PulmoSphere	DPI (T-326)	Phase III	Completed clinical development through Phase IIb in CF and non-CF bronchiectasis. Five completed studies encompassing more than 400 subjects	[46-50]
Glycopyrrolate/formoterol, glycopyrrolate, formoterol	Carrier PulmoSphere	pMDI	Phase III	Completed clinical development through Phase IIb: ten studies encompassing more than 1000 subjects (COPD)	[51,52]
Amphotericin B	Suspension PulmoSphere	DPI (T-326)	End of Phase II	Completed three Phase I studies in 57 healthy volunteers. Completed end of Phase II meetings with Health Authorities for prophylaxis against invasive pulmonary aspergillosis indication.	[NEKTAR THERAPEUTICS, UNPUBLISHED DATA]
Glycopyrrolate/ Formoterol/ Budesonide	Carrier PulmoSphere	pMDI	Phase I	A Phase I study was initiated with the triple combination for COPD	[76]
Indacaterol	Suspension PulmoSphere	DPI (Concept1, Simoon)	Proof of concept	Completed three studies with more than 100 subjects	[NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORPORATION, UNPUBLISHED DATA]
Budesonide	Suspension PulmoSphere	DPI (Eclipse®)	Proof of concept	Pharmacoscintigraphy study exploring flow rate dependence of budesonide PulmoSphere relative to Pulmicort® Turbuhaler® in ten healthy volunteers	[10]
Leuprolide	Solution PulmoSphere	DPI (Turbospin®)	Proof of concept	Pharmacokinetics study in 12 healthy volunteers	[INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS, UNPUBLISHED DATA]
Albuterol	Solution PulmoSphere	pMDI	Proof of concept	γ scintigraphy study comparing albuterol PulmoSphere formulation to Ventolin® Evohaler® in nine healthy volunteers	[22]

API: Active pharmaceutical ingredient; CF: Cystic fibrosis; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; DPI: Dry-powder inhaler; pMDI: Pressurized metered-dose inhaler; P5ph: Phosphoserine phosphatase.

**Tablica 3.** Klinička istraživanja s formulacija baziranih na tehnologiji Pulmosfera (Srpanj 2013.)

Formulacija amfotericina B u Pulmosferama je u II fazi kliničkih ispitivanja, dok se za budezonid, leuprolid i albuterol trenutno vrše usporedbe sa postojećim sustavima ili se proučavaa farmakokinetika takvih oblika.

#### 4.2.7. Ograničenja Pulmosfera

Kao i svaka druga tehnologija, Pulmosfere kao sustav za dostavu lijeka u pluća imaju neka ograničenja. Primjerice, prisutnost kalcijevih iona u formulaciji može, s određenim djelatnim tvarima i ekscipijensima poput pufera, dovesti do pojave inkompatibilnosti.

U nekim slučajevima potrebno je koristiti određene ekscipijense, kao što su različiti ugljikohidrati kako bi se osigurala amorfnost lijeka u Pulmosferama, ili osiguralo očuvanje kvarterne strukture peptidnih i proteinskih lijekova. Uklapanje ugljikohidrata snizuje  $T_m$  DSPC-a, potencijalno smanjujući stabilnost formulacije prilikom sušenja. Stoga se može pretpostaviti da ova tehnologija ne bi bila primjenjiva na neke proteine koji zahtijevaju takve ekscipijense da bi održali stabilnost strukture.

Svojstva aerosolizacije pulmosfera uvelike ovise o vlazi. Dokazano je da kod nekih formulacija dolazi do smanjenja udjela finih čestica za 20 % prilikom primjene aerosola pri povišenoj vlažnosti zraka. Međutim, ovaj nedostatak može biti izbjegnut primjenom drugog sustava primjene lijeka.

## 5. ZAKLJUČAK

Pulmosfere se zahvaljujući svojim svojstvima nameću kao učinkovita tehnološka platforma za prevladavanje problema povezanih sa pulmonarnom primjenom lijekova. Prvenstveno, sigurnost primjene, uvjetovana uporabom fiziološki kompatibilnih pomoćnih tvari koje već prisutne u plućima, im je potvrđena u velikom broju studija. Nadalje, mogućnost uklapanja lijeka različite topljivosti, mogućnost kontroliranja mikrometrijskih svojstava (veličina, gustoća, poroznost prašaka), istovremeno uklapanje više aktivnih tvari, kao i mogućnost uklapanja Pulmosfera u bilo koji sustav dostave lijeka (pMDI, DPI, atomizatore) daje Pulmosferama mogućnost za uklapanje širokog spektra lijekova, neovisno o dozi, molekulskoj masi te fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka. Njihovom primjenom povećava se učinkovitost dostave lijeka uz smanjenu varijabilnosti dostavljene doze. Pulmosfere omogućuju pulmonarnu primjenu i preko 100mg djelatne tvari korištenjem prijenosnih inhalatora, što je rezultiralo i registracijom prvog lijeka s ovom tehnologijom, tobramiciom u sustavu TOBI Podhalera®, antibiotikom registriranim za liječenje infekcija *P.Aeruginosom* kod pacijenata sa cističnom fibrozom. Uklapanje antibiotika u prijenosni sustav pacijentima sa CF ili drugim infektima će omogućiti puno kratkotrajniju i jednostavniju terapiju, te im značajno poboljšati kvalitetu života. I dalje se aktivno radi na registraciji drugih lijekova, od ciprofloksacina kao druge opcije antibiotika u prijenosnom sustavu, do fiksni kombinacija lijekova za terapiju astme i KOPB. Na temelju svega navedenog izgledno je da će Pulmosfere postati tehnologijom izbora za formuliranje novih lijekova/kombinacija lijekova, kao i za nove i učinkovitije formulacije već postojećih lijekova. Za očekivati je da će se širenjem asortimana proizvoda baziranih na ovoj tehnologiji značajno unaprijediti kako tretman lokalnih plućnih bolesti, tako i tretman različitih sistemskih bolesti.

## 6. SAŽETAK/SUMMARY

Da bi se uspješno dostavila određena, terapijski potrebna doza lijeka u pluća, treba uzeti u obzir fiziološke i anatomske aspekte pluća osoba sa određenim plućnim bolestima, te prilagoditi oblik promjenama u apsorpciji, odlaganju i klirensu lijeka. Pulmosfere su porozne čestice, formulirane od endogeno prisutnih tvari, veličine između 1-5  $\mu\text{m}$  što im omogućuje odlaganje u donjim dišnim putevima. Izrađuju se tehnologijom sušenja raspršivanjem, te mogu uklapati lijekove različite topljivosti ili služiti kao nosači mikroniziranih lijekova. Također se mogu formulirati kao fiksne kombinacije lijekova. Mogu se uklopiti u bilo koji sustav za pulmonarnu primjenu lijeka (pMDI, PDI ili atomizatore). Prednosti su im mogućnost uklapanja praktički bilo koje djelatne tvari, veliki raspon doza lijeka koji se može primijeniti te ujednačenost dostavljene doze lijeka kao i postizanje učinkovitije dostave lijeka u pluća. Do danas je registriran samo jedan lijek koji koristi ovu tehnologiju, TOBI Podhaler, koji sadrži tobramicin, antiinfektiv registriran kod pacijenata sa cističnom fibrozom (za eradikaciju *P.Aeruginosa*), ali postoji još određen broj lijekova u kliničkim ispitivanjima, za koje se očekuje da će uskoro izaći na tržište.

To successfully deliver a certain, therapeutically needed drug dose into the lungs, physiological and anatomical aspects of the lungs of people with certain lung diseases need to be taken into account, as do changes in absorption, deposition and clearance of the drug. Pulmosphere are porous particles, formulated from lung endogenous excipients, with size ranging from 1-5  $\mu\text{m}$ , which allows them to be deposited into lower airways. They are produced with the spray-drying technology, and can embed drugs of different solubility or act as carriers of drugs. They can also be formulated into a fixed dose combinations and can also be incorporated into any drug-delivery system (pMDI, DPI, nebulizers). Their advantages include the possibility of formulating virtually any drug with the Pulmosphere technology, large dose range, elimination of the variability in the delivered drug dose and increasing the lung targeting. To this date there is only one registered product using this technology, and it is the TOBI Podhaler, which includes tobramycin, antiinfective registered for resolving chronic *P.Aeruginosa* infections in cystic fibrosis patients, but there are a number of other drugs facing clinical trials, expected to hit the market soon enough.

## 7. LITERATURA

1. Begat, P. i sur., 2004. The cohesive-adhesive balances in dry powder inhaler formulations I: Direct quantification by atomic force microscopy. *Pharmaceutical Research*, 21(9), pp.1591–1597.
2. Bot, A.I. i sur., 2000. Novel lipid-based hollow-porous microparticles as a platform for immunoglobulin delivery to the respiratory tract. *Pharmaceutical Research*, 17(3), pp.275–283.
3. Byron, P.R. i Patton, J.S., 1994. Drug Delivery Respiratory. *Journal of Aerosol Medicine*, 7(1), pp.49–75.
4. Claus, S. i sur., 2014. How can we bring high drug doses to the lung? *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 86(1), pp.1–6.
5. Cystic Fibrosis Foundation, 2014. Patient Registry.
6. Dellamary, L. i sur., 2004. Rational design of solid aerosols for immunoglobulin delivery by modulation of aerodynamic and release characteristics. *Journal of Controlled Release*, 95(3), pp.489–500.
7. Diderichsen, P.M. i sur., 2013. Characterizing systemic exposure of inhaled drugs: Application to the long-acting  $\beta$ 2-Agonist PF-00610355. *Clinical Pharmacokinetics*, 52(6), pp.443–452.
8. Dugas, H.L., Peters, J.I. i Williams, R.O., 2013. Nebulization of mycophenolate mofetil inhalation suspension in rats: Comparison with oral and pulmonary administration of Cellcept?? *International Journal of Pharmaceutics*, 441(1–2), pp.19–29.
9. Geiser, M. i Kreyling, W.G., 2010. Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles. *Particle and Fibre Toxicology*, 7(i), p.2.
10. Gibson, J.G. i sur., 2013. Činjenice i brojke Plućno zdravlje u Europi,
11. Klinger-Strobel, M. i sur., 2015. Aspects of pulmonary drug delivery strategies for infections in cystic fibrosis – where do we stand? *Expert Opinion on Drug Delivery*, pp.1–24.
12. Newhouse, M.T. i sur., 2003. Inhalation of a dry powder tobramycin pulmosphere formulation in healthy volunteers. *Chest*, 124(1), pp.360–366.
13. Patton, J.S. i Byron, P.R., 2007. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs. *Nat Rev Drug Discov*, 6(1), pp.67–74.
14. Scheuch, G. i Heyder, J., 1990. Dynamic Shape Factor of Nonspherical Aerosol Particles in the Diffusion Regime. *Aerosol Science and Technology*, 12(2), pp.270–277.

15. Shoemaker, A.-W.- i sur., 2014. ( 45 ) Date of Patent : CARBOHYDRATE-CONTAINING. , 2(12).
16. Sinswat, P. i sur., 2008. Nebulization of nanoparticulate amorphous or crystalline tacrolimus - Single-dose pharmacokinetics study in mice. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69(3), pp.1057–1066.
17. Todoroff, J. i Vanbever, R., 2011. Fate of nanomedicines in the lungs. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, 16(3), pp.246–254.
18. Tolman, J.A. i Williams, R.O., 2010. Advances in the pulmonary delivery of poorly water-soluble drugs: influence of solubilization on pharmacokinetic properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(1), pp.1–30.
19. Traini, D. i sur., 2007. In vitro investigation of drug particulates interactions and aerosol performance of pressurised metered dose inhalers. *Pharmaceutical Research*, 24(1), pp.125–135.
20. Traini, D. i Young, P.M., 2009. Delivery of antibiotics to the respiratory tract: an update. *Expert opinion on drug delivery*, 6(9), pp.897–905.
21. Tsapis, N. i sur., 2002. Trojan particles: large porous carriers of nanoparticles for drug delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(19), pp.12001–5.
22. Wang, Y.B. i sur., 2014. The impact of pulmonary diseases on the fate of inhaled medicines - A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 461(1–2), pp.112–128.
23. Weers, J. i sur., 2013. Dose emission characteristics of placebo PulmoSphere® particles are unaffected by a subject's inhalation maneuver. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 26(1), pp.56–68.
24. Weers, J. i Tarara, T., 2014. The PulmoSphere™ platform for pulmonary drug delivery. *Therapeutic delivery*, 5(3), pp.277–95.
25. Weers, J.G., Tarara, T.E. i Clark, A.R., 2007. Design of fine particles for pulmonary drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 4(3), pp.297–313.
26. West, J.B., 2013. *Pulmonary Pathophysiology - The Essentials*.
27. Zhang, J. i sur., 2011. Formation, characterization, and fate of inhaled drug nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63(6), pp.441–455.



## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za Farmaceutsku tehnologiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### Pulmosfere kao terapijski sustav dostave lijeka u pluća

**Matej Semren**

#### SAŽETAK

Da bi se uspješno dostavila određena, terapijski potrebna doza lijeka u pluća, treba uzeti u obzir fiziološke i anatomske aspekte pluća osoba sa određenim plućnim bolestima, te promotriti promjene u apsorpciji, odlaganju i klirensu lijeka. Pulmosfere su porozne čestice, formulirane od endogeno prisutnih ekscipijensa, veličine između 1-5  $\mu\text{m}$  što im omogućuje odlaganje u donjim dišnim putevima. Izrađuju se tehnologijom sušenja raspršivanjem, te se mogu oblikovati kao otopine, suspenzije ili nosači lijekova. Također se mogu formulirati kao FDC, odnosno dvije ili više API se mogu koformulirati. Mogu se uklopiti u bilo koji sustav dostave (pMDI, PDI ili atomizatore). Prednosti su im mogućnost uklapanja praktički bilo koje djelatne tvari, veliki raspon doza lijeka koji se može uklopiti te eliminacija varijabilnosti između pacijenata, bilo varijabilnosti u odlaganju u gornjem respiratornom traktu, ili varijabilnosti udaha, rukovanja uređajem ili varijabilnosti u FDCu. Do danas je registriran samo jedan lijek koji koristi ovu tehnologiju, TOBI Podhaler, koji sadrži tobramicin, antiinfektiv registriran kod pacijenata sa cističnom fibrozom (za eradikaciju *P. Aeruginosa*), ali postoji još određen broj lijekova u kliničkim ispitivanjima, za koje se očekuje da će uskoro izaći na tržište.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 35 stranica, 15 grafičkih prikaza, 3 tablice i 27 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Pulmosfere, primjena lijeka u pluća, pomoćne tvari, tehnologija pripreme, registrirani pripravci

Mentor: **Dr. sc. Mario Jug** *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Mario Jug**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Ivan Pepić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Mario Gabričević**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2016.



## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Drug formulation  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Pulmosphere as a therapeutic system of drug delivery to the lungs

Matej Semren

#### SUMMARY

To successfully deliver a certain, therapeutically needed drug dose into the lungs, physiological and anatomical aspects of the lungs of people with certain lung diseases need to be taken into account, as do changes in absorption, deposition and clearance of the drug. Pulmosphere are porous particles, formulated from lung endogenous excipients, with size ranging from 1-5  $\mu\text{m}$ , which allows them to be deposited into lower airways. They are produced with the spray-drying technology, and can be formulated as solutions, suspensions or carriers of drugs. They can also be formulated into a FDC, that is, two or more API can be coformulated, and can also be incorporated into any drug-delivery system (pMDI, DPI, nebulizers). Their advantages include the possibility of formulating virtually any API with the Pulmosphere technology, large dose range and elimination of interpatient variability, be it the upper respiratory tract deposition variability, or variable inhalation profile/patient maneuvers, and also eliminating FDC variability. To this date there is only one registered product using this technology, and it is the TOBI Podbalet, which includes tobramycin, antiinfective registered for resolving chronic *P. Aeruginosa* infections in cystic fibrosis patients, but there are a number of other drugs facing clinical trials, expected to hit the market soon enough.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 35 pages, 15 figures, 3 tables and 27 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Pulmosphere, pulmonary drug delivery, excipients, formulation technology, registered formulations.

Mentor: **Mario Jug, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Mario Jug, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Ivan Pepić, Ph.D.** Assistant Professor University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Mario Gabričević, Ph.D.** Associate Professor University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: september 2016.