

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Características dos transportadores nos inaladores de pó seco

**Patrícia Maria Mendonça Nunes de Miranda Pais
Marcos**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Paulo José Pinto Salústio,
Professor auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2022

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Características dos transportadores nos inaladores de pó seco

**Patrícia Maria Mendonça Nunes de Miranda Pais
Marcos**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Paulo José Pinto Salústio,
Professor Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

2022

Resumo

A via pulmonar é dotada de características únicas que permitem ser uma via de administração local e sistêmica de fármacos amplamente aceita.

A otimização de formulações para administração com recurso à via pulmonar tem sido foco de investigação principalmente na área dos transportadores para os inaladores de pó seco. Um equilíbrio otimizado das forças de adesão e coesão garante a estabilidade da formulação, mas também deve permitir a separação da substância ativa do transportador na corrente de ar que se forma depois da inalação, permitindo uma eficiente aerossolização. Muitas estratégias com recurso à engenharia de partículas têm sido desenvolvidas e reportadas. Contudo a lactose continua a ser o transportador mais utilizado nas formulações de inaladores de pó seco pois o seu perfil toxicológico é bem conhecido e apresenta estabilidade e compatibilidade com as substâncias ativas utilizados nestas formas farmacêuticas.

Palavras-chave: transportador; lactose; fração de partículas finas; inalador de pó seco

Abstract

The pulmonary route is endowed with unique characteristics that allow it to be a widely accepted route of local and systemic drug administration.

The optimization of formulations for administration using the pulmonary route has been the focus of research, mainly in carriers for dry powder inhalers. An optimal balance of adhesion and cohesion forces ensures the stability of the formulation but must also allow the separation of the active substance from carrier in the air stream that forms after inhalation, allowing for efficient aerosolization. Many strategies using particle engineering have been developed and reported. However, lactose remains the most used carrier in dry powder inhaler formulations because its toxicological profile is well known, and it has stability and compatibility with the active substances used in these pharmaceutical forms.

Keywords: carrier; lactose; fine particle fraction; dry powder inhaler

Índice

1. Introdução	1
1.1 A via pulmonar	1
1.2 Expressões utilizadas para definir a deposição pulmonar de fármacos.....	3
1.3 Equipamento de teste	3
1.4 Ação terapêutica a partir dos DPI.....	4
1.5 Os transportadores.....	6
1.6 Dispositivos de inalação	12
2 Objetivos	13
3 Materiais e métodos	14
4 Discussão	15
4.1 Lactose	15
4.2 Manitol	16
4.3 Lactose e Manitol	19
4.4 Trealose.....	20
4.5 Eritriol.....	21
4.6 Hidroxiapatita	22
4.7 PLGA – Poli (ácido láctico-co-ácido glicólico)	23
4.8 Quitosano	24
4.9 Ciclodextrinas	25
5 Conclusões	26
6 Referências Bibliográficas	27

Índice de Figuras

<i>Figura 1 - Modelo pulmonar de Weibel. Esquema da morfologia do pulmão humano proposto por Weibel mostrando as vias aéreas condutoras e respiratória bem como as 23 gerações (G) e a traqueia (G0). As vias aéreas condutoras transportam o ar do nariz e da boca para o pulmão através da traqueia, enquanto as vias aéreas respiratórias, que consistem em ductos alveolares, participam das trocas gasosas com o sangue. Adaptado de (5).</i>	2
<i>Figura 2 - Mecanismo de aerossolização e deposição da Substância Ativa nas vias aéreas depois da ativação de um DPI. Adaptado de (8).</i>	5
<i>Figura 3 - Ilustração dos diferentes tipos de estratégia de formulação de DPI. Adaptado de (8)</i>	7
<i>Figura 4 - Forças de adesão entre substância ativa e transportador. Adaptado de (8)</i>	8
<i>Figura 5 – Quadro resumo das considerações nas formulações de DPI. Adaptado de (9)</i>	9
<i>Figura 6 – Requisitos do transportador ideal para formulações DPI. Adaptado de (10)</i>	10
<i>Figura 7 – Estratégias utilizadas na alteração da lactose comercial para aumentar o FPF através da modificação da energia de superfície ou por ajustes na rugosidade. Adaptado de (10)</i>	11
<i>Figura 8 -Dose Emitida (ED) e Fração de Partículas Finas (%FPF) das partículas de Sulfato de Salbutamol (n = 3), Mistura da substância ativa e transportador em forma de aglomerados (SS-LMx), em forma tipo-flor (SS-LMf) e mistura da substância ativa e transportador comercial (SS-LMc), Adaptado de (11).</i>	16
<i>Figura 9 - Resultados da Fração de Partículas Finas (%) do budesonida das diferentes misturas CMBC num NGI (60 L/min, 4 s, n = 3), A - Valores FPF das misturas CMBC; B - Correlação entre Razão aerada (AR) e Fração de Partículas Finas (FPF), Adaptado de (15)</i>	20
<i>Figura 10 - Deposição in vitro de Glucagon utilizando diferentes transportadores. Adaptado de (17)</i>	22
<i>Figura 11 - (a) ED (b) FPF das misturas com transportador e substância ativa na proporção de 2:1, 10:1 e 45:1 a 30 L/min, (c) ED (d) FPF das misturas com transportador e substância ativa na proporção de 2:1, 10:1 e 45:1 a 60 L/min, Adaptado de (19)</i>	23
<i>Figura 12 – Perfil cumulativo in vitro do sulfato de gentamicina-PLGA até 240 minutos (n=3). Adaptado de (20)</i>	24

Índice de Tabelas

<i>Tabela 1 - Relação tamanho/mecanismo/deposição das partículas. Adaptado de (7).</i>	5
<i>Tabela 2 - Caracterização física da lactose comercial (LMc) e da lactose tratada (LMx e LMf) e do sulfato de salbutamol (SS); dados médios \pm desvio padrão (n = 3). Adaptado de (11).</i>	15
<i>Tabela 3 - Estudos reportados utilizando o manitol como transportador. Adaptado de (12).</i>	17
<i>Tabela 4 - Perfil de deposição do sulfato de salbutamol com lactose MM50 ou manitol α, β e δ num ACI após aerossolização com RS01® a 60 L min⁻¹ (média (SD), n = 3). Adaptado de (13)</i>	18
<i>Tabela 5 - Perfil de deposição do sulfato de salbutamol com lactose MM50 ou manitol α, β e δ num ACI após aerossolização com NESAT® a 48 L min⁻¹ (média (SD), n = 3). Adaptado de (13)</i>	18
<i>Tabela 6 - Perfil de deposição do budesonida com lactose MM50 ou manitol α, β e δ num ACI após aerossolização com RS01® a 60 L min⁻¹ (média (SD), n = 3). Adaptado de (13)</i>	18
<i>Tabela 7 - Perfil de deposição do budesonida com lactose MM50 ou manitol α, β e δ num ACI após aerossolização com NESAT® a 48 L min⁻¹ (média (SD), n = 3). Adaptado de (13)</i>	18
<i>Tabela 8 - Resultados de: dose emitida (ED), dose partículas finas (FPD), fração de partículas finas (FPF) do sulfato de salbutamol obtido de cada uma das diferentes formulações (manitol obtido por secagem aspersão, lactose obtida por secagem aspersão, 1:1 [manitol:lactose], 1:3 [manitol:lactose], e 3:1 [manitol:lactose]). Adaptado de (14)</i>	19
<i>Tabela 9 - Formulações de CMBCs* com as diferentes proporções de Manitol-Quitosano, Adaptado de (15)</i>	20
<i>Tabela 10 - Energia de superfície de interação (SEI) e Fração de Partículas Finas (FPF) das misturas de pós. Adaptado de (16)</i>	21
<i>Tabela 11 - Deposição das diferentes misturas de budesonida no impactor de cascata 30 L/min, Adaptado de (18)</i>	22
<i>Tabela 12 - Características aerodinâmicas da PLGA-Gentamicina testadas num NGI 60 (L/min), (MMAD 4,98\pm0,1 ED 12,6 mg FPF 39,07\pm1,5 (n=3). Adaptado de (20)</i>	24
<i>Tabela 13 - Características morfológicas quitosano-budesonida PHX (budesonide/Lactohale®); SM50 quitosano (50 kDa); SM200 (100kDa). Adaptado de (21)</i>	25
<i>Tabela 14 - Propriedades de aerossolização dos complexos preparados por secagem por aspersão (média \pm s.d. n = 3), ED: dose emitida, FPF: fração partículas finas, MMAD: Diâmetro aerodinâmico medio de massa. Adaptado de (22)</i>	25

Índice de equações

<i>Equação 1</i>	6
------------------------	---

Abreviaturas

AIC - Impactor de cascata tipo Andersen

CHT – Quitosano

CMBC – *Chitosane-mannitol binary carriers*

DPI - Inalador de Pó Seco

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ED - Dose emitida

FPD - Dose de partículas Finas

FPF - Fração de partículas finas

G – Geração

HA – Hidroxiapatita

L – Lactose

LA – Lactose

LMc – Lactose comercial

LM_x – Lactose em forma aglomerados

LM_f – Lactose em forma tipo-flor

M – Manitol

MAN – Manitol

MM50 – Lactose

MMDA – Diâmetro aerodinâmico médio de massa

NGI – *Next Generation Impactor*

pMDI – inalador pressurizado com válvula doseadora

PLGA - Poli (ácido láctico-co-ácido glicólico)

SA - Substância Ativa

SS – Sulfato de Salbutamol

1. Introdução

1.1 A via pulmonar

A via pulmonar é dotada de características únicas que permitem ser uma via de administração local e sistémica de fármacos. A via pulmonar permite uma rápida absorção de fármacos devido a elevada permeabilidade, grande área de superfície (cerca de 100 m²), membrana de adsorção fina (0,1-0,2 µm) e elevado aporte sanguíneo (5 L/min). O pulmão exibe ainda, uma atividade metabólica relativamente baixa, os fármacos absorvidos pelo pulmão não estão sujeitos ao metabolismo de primeira passagem, tornando esta via também uma potencial via de administração de proteínas e peptídeos.

Contudo os mecanismos de proteção existentes no pulmão, como a depuração mucociliar e fagocitose, podem ser um obstáculo na administração de fármacos por esta via (1).

A administração pela via pulmonar é feita através da utilização das preparações para inalação descritas na Farmacopeia Portuguesa (2). (3)

No aparelho respiratório encontramos duas partes distintas por função: a zona respiratória e as vias aéreas de condução. O modelo de pulmão de Weibel – modelo simples e amplamente utilizado – divide a via pulmonar em 23 gerações (G) mais a G0 que corresponde à traqueia (Figura 1). A evolução a partir da traqueia para os ductos alveolares pode ser descrita pela diminuição do comprimento do tubo e da área de secção transversal do tubo, porém o número de ramificações aumenta. No lúmen, a traqueia tem uma largura de aproximadamente 2,5 cm, enquanto os ductos alveolares possuem diâmetro de apenas 0,2 a 0,5 mm. Assim, as vias aéreas têm uma área de superfície de cerca de 2,5 m² e a área dos alvéolos é de cerca de 100 m². A boca e as cavidades nasais, faringe e laringe, também pertencem à zona condutora e são responsáveis por transportar o oxigénio até o local da troca gasosa, bem como filtrar, aquecer e humidificar o ar inspirado. As trocas gasosas ocorrem dos bronquíolos respiratórios (G17) para os sacos alveolares (G23) (4).

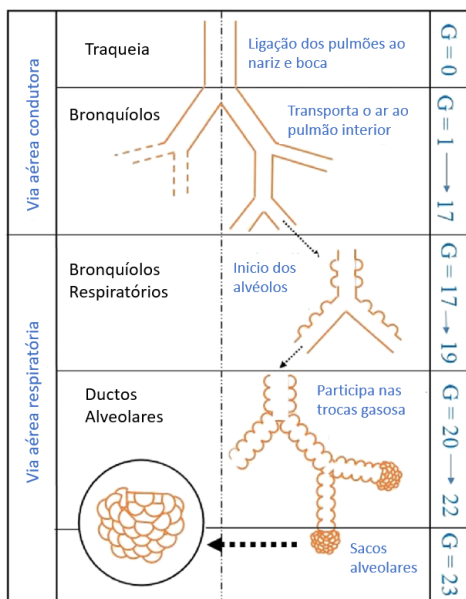


Figura 1 - Modelo pulmonar de Weibel. Esquema da morfologia do pulmão humano proposto por Weibel mostrando as vias aéreas condutoras e respiratória bem como as 23 gerações (G) e a traqueia (G0). As vias aéreas condutoras transportam o ar do nariz e da boca para o pulmão através da traqueia, enquanto as vias aéreas respiratórias, que consistem em ductos alveolares, participam das trocas gasosas com o sangue. Adaptado de (5).

O aumento da prevalência de doenças pulmonares com elevada mortalidade e morbidade, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, fibrose cística, doenças infecciosas, tuberculose e cancro pulmonar, têm impulsionado o desenvolvimento de estratégias nas formulações para tratamento destas patologias.

O avanço da tecnologia permitiu o aumento da nossa compreensão da fisiologia do pulmão e doenças relacionadas. A via pulmonar é uma escolha alternativa amplamente aceita, para tratar doenças pulmonares e sistêmicas. Os pulmões constituem uma plataforma única para a administração de fármacos de forma indolor e não invasiva.

1.2 Expressões utilizadas para definir a deposição pulmonar de fármacos

Na avaliação da deposição pulmonar são utilizadas expressões que permitem avaliar a efetividade de um transportador.

Dose de Partículas Finas (FDP)

A Dose de Partículas Finas (FDP) corresponde à massa do fármaco com um diâmetro aerodinâmico inferior a 5 μm . Estas partículas conseguem, em teoria, depositar-se nas vias aéreas profundas após a inalação (6).

Fração de Partículas Finas (FPF)

A fração de partículas finas (FPF) corresponde à percentagem de FDP relacionada com a dose nominal (massa de fármaco total no dispositivo) ou o fármaco recuperado (soma de fármaco recuperado no dispositivo e nas diferentes partes do impactor de anderson após inalação) (6).

A FDP e a FPF permitem avaliar a capacidade de uma formulação desaglomerar e aerossolizar para que o fármaco se liberte do transportador e se deposite nos diversos níveis do impactor.

Apesar das expressões FDP e FPF identificarem partículas de diâmetro aerodinâmico inferior a 5 μm , este pode variar dependendo da área alvo (1).

Dose emitida

A dose emitida (ED) é a massa de fármaco libertada pelo dispositivo aquando da inalação. A ED permite avaliar a capacidade de um pó ser aerossolizado pelo fluxo de ar que passa através do inalador (6).

1.3 Equipamento de teste

Existem diversos equipamentos que permitem efetuar testes de deposição. Os mais comuns encontrados na literatura são os impactor de cascata, como Andersen (AIC), Multi-stage Liquid Impinger, Next Generation Impactor (NGI) e o Twin Glass

Impinger. A Farmacopeia Portuguesa indica para a avaliação aerodinâmica das partículas finas o (2):

Impactor em cascata de vidro;

Impactor em cascata em vários estágios;

Amostrador granulométrico andersen;

Impactor em cascata em 7 estágios e 1 coletor terminal de micro-orifícios

1.4 Ação terapêutica a partir dos DPI

Na formação do aerossol a corrente de ar provocada pela inspiração do doente permite a deposição das partículas de substância ativa nos pulmões. Quando o doente ativa o dispositivo e inspira, o ar introduzido no leito do pó estático provoca agitação e turbulência no mesmo permitindo a sua desaglomeração em partículas. Durante a inspiração e pelo processo de aerossolização as partículas de substância ativa são libertadas do transportador e conduzidas até ao pulmão profundo onde exercem a sua atividade terapêutica. Por sua vez as partículas maiores de transportador impactam na orofaringe e são eliminadas.

Na administração fármacos por DPI há que garantir uma formulação estável e uma aerossolização do medicamento de forma eficiente, i.e., o medicamento tem que se desaglomerar do leito de pó estático contido no inalador bem como sofrer dispersão através da corrente de ar que se forma por ativação do inalador. Para que o fármaco chegue à zona alvo o tamanho das partículas determina o mecanismo de deposição e o local onde ela ocorre e subsequentemente a absorção. Na Figura 2, estão representados os mecanismos de aerossolização e deposição, bem como os locais onde as partículas se vão depositar ao longo da via pulmonar (7).

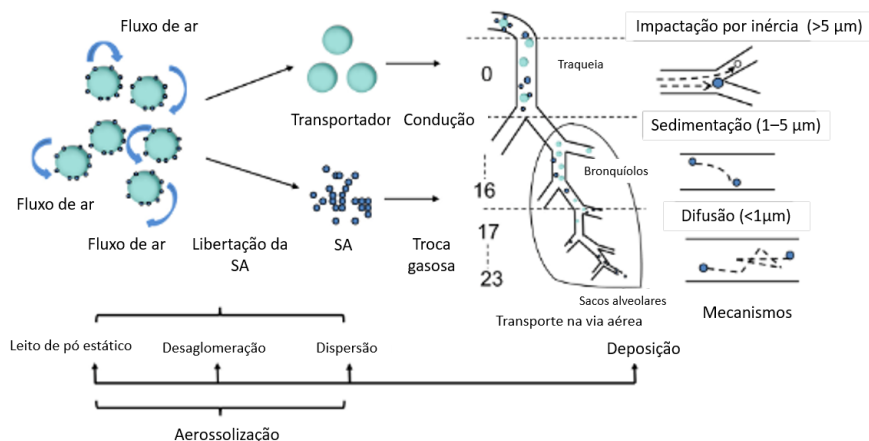


Figura 2 - Mecanismo de aerossolização e deposição da Substância Ativa nas vias aéreas depois da ativação de um DPI. Adaptado de (8).

A **Tabela 1** resume a relação do tamanho das partículas com o mecanismo de ação, bem como o local de deposição na via pulmonar.

Tabela 1 - Relação tamanho/mecanismo/deposição das partículas. Adaptado de (7).

Tamanho partículas	Mecanismo de deposição	Local de deposição
>5 μm	Impactação por inércia	Via aérea superior
1 – 5 μm	Sedimentação	Bronquíolos
<1 μm	Difusão	Sacos alveolares profundos

Os transportadores utilizados nas formulações DPI apresentam geralmente tamanho de partículas o entre 50 - 200 μm. Estas partículas grosseiras são deglutidas ou expelidas pelas vias aéreas superiores, após o impacto com a via pulmonar superior. É importante ainda referir que não é possível generalizar o desempenho de um transportador com diferentes substâncias ativas. Se alteramos a substância ativa numa formulação de pó seco a influência do transportador no desempenho da inalação da substância ativa também sofre alterações. Todas as considerações mencionadas têm sido a base da investigação e estudo de vários transportadores com o objetivo de otimizar o transporte e a deposição pulmonar das respetivas substâncias ativas (6, 7).

Diâmetro aerodinâmico

A ação terapêutica de um DPI é avaliada através do conceito de diâmetro aerodinâmico. Sendo o diâmetro aerodinâmico o melhor parâmetro para avaliar a capacidade de aerossolização e deposição das partículas de substância ativa, o seu cálculo é

fundamental para análise de desempenho da mistura de pó seco (substância ativa + transportador). A sua determinação é feita através da seguinte equação (6):

$$d_{aero} = d_{geo} \left[\frac{(\rho/\rho_{ref})^{0.5}}{\gamma} \right] \quad \text{Equação 1}$$

onde,

d_{aero} – Diâmetro aerodinâmico médio de massa

d_{geo} – Diâmetro geométrico

ρ – densidade das partículas

ρ_{ref} – densidade massa água (1 g/cm^3)

γ – Fator de forma (partículas esféricas, $\gamma = 1$)

A Equação 1 permite verificar que o do diâmetro aerodinâmico é influenciado pelo tamanho da partícula, forma e densidade (6). O diâmetro das partículas inaladas e a sua distribuição granulométrica são fatores determinantes na deposição pulmonar do fármaco. Cada partícula do aerossol possui um diâmetro esférico que tem as mesmas propriedades aerodinâmicas que a massa mediana do aerossol, designada por diâmetro aerodinâmico médio de massa (MMDA) expresso em μm (3).

1.5 Os transportadores

A deposição de partículas ao longo das vias aéreas varia consoante o seu tamanho; tamanho superior a $10 \mu\text{m}$ depositam-se principalmente na boca e orofaringe, entre $5-10 \mu\text{m}$ depositam-se na zona de transição da orofaringe para as vias aéreas inferiores. Diâmetro inferior a $5 \mu\text{m}$ podem alcançar os alvéolos, sendo esta dimensão apropriada para o desenvolvimento de formulações farmacêuticas do tipo inaladores. Convencionou-se ainda que partículas inaláveis estão num intervalo de $\geq 5 \mu\text{m}$ e $< 5 \mu\text{m}$, enquanto as partículas com diâmetro $< 1 \mu\text{m}$ são exaladas (3, 7).

O diâmetro aerodinâmico ideal das partículas de substância ativa situa-se entre $1-5 \mu\text{m}$ nas formulações de DPIs. O dispositivo, ao ser ativado, deve permitir uma desaglomeração suficiente de partículas para proporcionar a dose terapêutica a ser absorvida nos pulmões. A principal limitação das partículas com esta ordem de grandeza (microgramas) é a sua alta energia livre de superfície. A energia livre de superfície faz com que as partículas se unam umas às outras por meio de forças coesão e/ou que adiram a qualquer superfície que encontrem por meio de forças de adesão. Como resultado, estas partículas apresentam baixa capacidade de desaglomeração e baixo desempenho na formação do aerossol, permanecendo assim dentro do inalador. De forma a colmatar estas limitações, é justificada a utilização de transportadores nas e

formulações de DPI. Estas formulações consistem na mistura de grandes partículas de transportador com a substância ativa micronizada (diâmetro aerodinâmico de 1-5 μm), conforme já referenciado.

Na Figura 3 encontram-se representadas as várias estratégias utilizadas nas formulações de DPI.

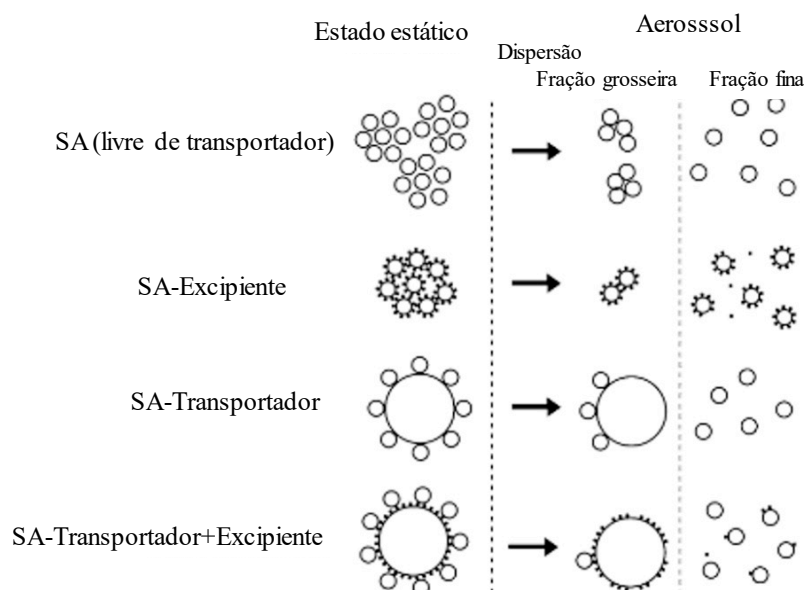


Figura 3 - Ilustração dos diferentes tipos de estratégia de formulação de DPI. Adaptado de (8)

A introdução de transportadores nas formulações de DPI permite: melhorar o escoamento das partículas de fármaco; dosear com mais precisão a substância ativa evitando a variabilidade no seu doseamento observada nas formulações sem transportadores; melhorar as propriedades de dispersão das partículas coesivas de substância ativa durante a emissão. Para além das características mencionadas, há ainda a referir que as formulações de DPI, muitas vezes, requerem doses terapêuticas muito pequenas (20 μg e 500 μg de corticosteroides na terapia da asma). Por seu lado, o transportador confere volume à formulação, melhorando o manuseamento da mesma no enchimento do dispositivo durante o fabrico. É ainda o transportador que confere “sabor” à formulação, evitando, assim, sobredosagens na administração.

As formulações de DPI resultam de uma mistura ordenada de transportador e substância ativa. A significativa diferença da dimensão das partículas de substância ativa e do

transportador permite formulações de misturas adesivas entre substância ativa-transportador.

A substância aprovada e amplamente estudada como transportador é a lactose devido ao seu perfil de toxicidade bem conhecido e baixo custo. Além disso, é química e fisicamente estável, compatível com os fármacos utilizados e de fácil aquisição.

1.5.1 Propriedades físico-químicas

Na formação do aerossol a inspiração do doente permite a aerossolização e deposição das partículas de substância ativa nos pulmões. O equilíbrio das forças entre as partículas de substância ativa-transportador é essencial e também o maior desafio nas formulações de pó seco para inalação. As formulações requerem um equilíbrio ajustado entre as forças adesivas e coesivas permitindo adesão suficiente entre a substância ativa e o transportador para garantir estabilidade à formulação (mistura homogênea sem segregação de pó e uniformidade de conteúdo) e uma fácil libertação da substância ativa a partir transportador durante a inalação. Qualquer pequena alteração nas propriedades físico-químicas do transportador terá um efeito significativo no desempenho aerodinâmico do medicamento, como já referenciado. Na Figura 5 estão representadas as principais forças de adesão entre substância ativa/transportador, das quais se realçam: forças de van der Waals, forças de interligação, forças eletrostáticas, forças de capilaridade e forças mecânicas.

A eficiência de uma formulação de DPI é extremamente dependente das características do transportador e a seleção do mesmo é determinante no seu desempenho.

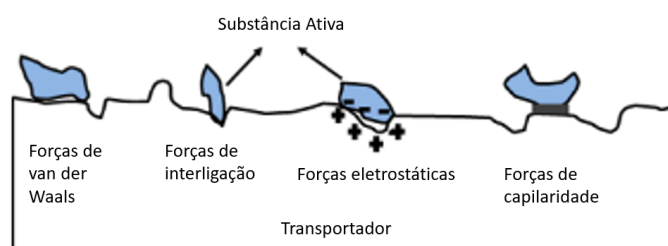


Figura 4 - Forças de adesão entre substância ativa e transportador. Adaptado de (8)

1.5.2 Características ideais do transportador

Na Figura 5 estão esquematizadas todas as considerações no desenvolvimento de DPIs.



Figura 5 – Quadro resumo das considerações nas formulações de DPI. Adaptado de (9)

Há uma abordagem holística no desenvolvimento de dispositivos de inaladores de pó seco, mas apenas faz parte do âmbito deste trabalho *o papel dos transportadores nos DPI* pelo que, outras considerações irão ser abordadas sucintamente.

O desenho do transportador é um passo fundamental no desenvolvimento dos DPI. Como já referido, o equilíbrio das forças entre as partículas de substância ativa-transportador é essencial.

As qualidades específicas (Figura 6) do transportador ideal ainda não são claras, mas é desejável que apresente características complementares às já conhecidas propriedades físicas e químicas da substância ativa. Estas qualidades incidirão principalmente na(o): i) ausência de heterogeneidade química e morfológica; ii) facilidade de processamento permitindo fácil manuseamento a granel e no doseamento; iii) equilíbrio das forças de adesão e coesão; iv) capacidade de *personalização* para o transporte da substância ativa; v) trajetória das partículas na corrente de ar que favoreça a libertação da substância ativa (10).

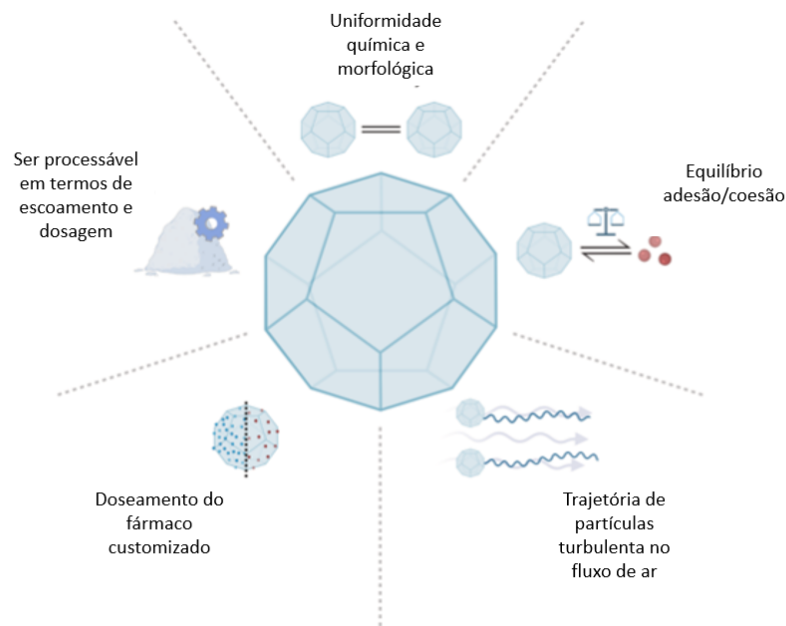


Figura 6 – Requisitos do transportador ideal para formulações DPI. Adaptado de (10)

Tamanho das partículas do transportador

O tamanho das partículas do transportador tem um papel crucial no desempenho de aerossolização de formulações de inalador de pó seco. Vários estudos referem que à medida que se reduz o seu tamanho há um aumento da fração respirável dos fármacos uma vez que aglomerados menores estão sujeitos a uma tensão de cisalhamento mais forte gerada pelo fluxo de turbulência do ar o que leva a uma desaglomeração mais eficaz (10).

Rugosidade da superfície

A rugosidade de superfície dos transportadores é outra das características a ter em consideração. Vários estudos mostram uma que a FPF aumenta à medida que o grau de “ondulação” aumenta devido à redução adesão de partículas entre as superfícies do transportador e da substância ativa (6, 10). Na Figura 7 encontram-se as estratégias utilizadas no tratamento da superfície da lactose, bem como o seu efeito no valor de FPF.

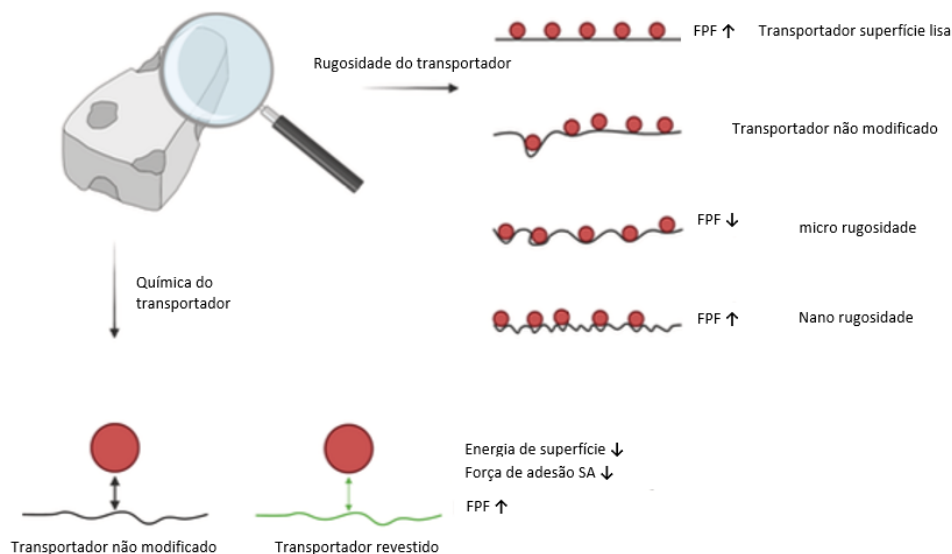


Figura 7 – Estratégias utilizadas na alteração da lactose comercial para aumentar o FPF através da modificação da energia de superfície ou por ajustes na rugosidade. Adaptado de (10)

n.b - *É possível ainda reduzir a energia de superfície do transportador com recurso a técnicas de revestimento que permitem a redução das forças de adesão e em consequência um aumento das FPF (10).*

Forma do transportador

A forma do transportador afeta as forças de atração entre o transportador e partículas da substância ativa. A deposição pulmonar da substância ativa com transportadores porosos e rugosos e com forma alongada, semelhante a agulha leva a uma maior deposição da substância ativa. (6).

Cristalinidade do transportador

A forma cristalina é maioritariamente utilizada uma vez que a forma amorfa causa uma pobre desagregação das partículas de substância ativa devido à elevada energia de adesão de superfície. Uma elevada adesão das partículas de substância ativa ao transportador diminui a eficiência do DPI. A forma amorfa leva ainda a uma menor estabilidade química da formulação (6).

Partículas finas de transportador

Vários estudos relatam que as adições de partículas finas de transportador às formulações melhoram a dispersão do fármaco, pois diminuem as forças de adesão do -transportador e a substância ativa.

A quantidade de partículas finas adicionadas a uma mistura deve ser adequada, uma vez que a quantidade ótima aumenta o valor FPF e acima da quantidade ótima verifica-se uma diminuição no valor deste parâmetro.

Existem várias hipóteses que tentam explicar o mecanismo que está detrás da adição das partículas finas, como a “teoria do local ativo” que defende que as partículas finas ocupam os locais mais adesivos na superfície do transportador – “locais ativos” permitindo que a substância ativa ocupe áreas na sua superfície onde a adesão é menor. Desta forma, as partículas de substância ativa dispersar-se-ão mais facilmente da superfície do transportador aquando da inalação (6).

1.6 Dispositivos de inalação

As preparações para inalação são convertidas em aerossóis (dispersão de partículas sólidas ou líquidas num gás) e são administradas com um dos dispositivos seguintes (2):

- *nebulizador*,
- *inalador pressurizado com válvula doseadora*, (pMDI)
- *inalador de pó seco*.¹ (DPI)

Os pós para inalação apresentam-se em unidose (cápsulas) ou multidose (reservatório).

Um dispositivo para inalação efetivo deve possuir as seguintes características (1):

- Dosagem repetível;
- Estabilidade física e química;
- Controlo da dose inalada;
- Dispositivo portátil;
- Tamanho de partículas efetivo para alcançar a região alvo.

¹ *in* Farmacopeia Portuguesa 9.0 (2)

2 Objetivos

Os objetivos desta monografia passam por fazer uma revisão da literatura existente sobre o “papel dos transportadores nas formulações para inaladores de pó seco”, dando particular atenção aos estudos reportados nos últimos anos com o objetivo de otimizar o desempenho dos transportadores.

3 Materiais e métodos

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica entre abril de 2022 e outubro de 2022 com recurso a várias bases de dados, como PubMed, ScienceDirect, Google scholar. As palavras-chave mais usadas foram: “carrier”, “dry powder inhalers”, “lung deposition”, “lactose” “carrier-sugars”. Foram selecionados ainda consultados outras fontes bibliográficas (livros) no âmbito de consolidar melhor a informação compilada.

4 Discussão

4.1 Lactose

A lactose é o transportador mais utilizado nas formulações de DPI. É também o transportador mais estudado e têm sido reportadas observações contraditórias que dificultam a compreensão das correlações entre as propriedades da mistura onde ele está presente e a eficiência do DPI. Muitos estudos têm sido reportados numa tentativa de trazer alguma clareza a estas correlações, abrindo assim portas para a otimização das propriedades do transportador.

Varun *et al.*, (2021), estudaram a viabilidade da utilização de partículas de lactose com forma tipo-flor como transportadores nos DPI. Os autores recorreram à engenharia de partículas através da técnica de cristalização anti-solvente. Com o recurso a uma solução não saturada e supersaturada obtiveram partículas de lactose em forma de aglomerado (LM_x) e partículas de lactose com forma tipo-flor (LM_f), respetivamente. Na Tabela 2 estão representadas as características físicas das partículas tratadas (engenharia das partículas), da lactose comercial (LM_c) e do sulfato de salbutamol (SS). No estudo de deposição *in vitro* foi utilizado o dispositivo *Lupihaler* (modelo de cápsula).

Tabela 2 - Caracterização física da lactose comercial (LM_c) e da lactose tratada (LM_x e LM_f) e do sulfato de salbutamol (SS); dados médios ± desvio padrão (n = 3). Adaptado de (11).

Amostra	Forma	Tamanho partícula d _{médio} (µg)	Rugosidade (nm)	(...)
SS	Retangular	1,45±0,18	-	
LM _c	Alongada, <i>Tomahawk</i>	44,28±1,06	236,17-748,83	
LM _x	Aglomerada, alongada	63,92±1,03	607,96-936,04	
LM _f	Flor	45,37±0,51	879,45-1198,55	

Na Figura 8 são apresentados os resultados obtidos no estudo de deposição das diferentes misturas depois da aerossolização. As duas misturas de SS-LM_x e SS-LM_f apresentaram resultados de dose emitida (ED) muito semelhantes à mistura SS-LM_c (LM_c 86,14 ± 3,80%, LM_x 85,98 ± 1,39%, LM_f 92,62 ± 1,23%). Estes resultados demonstram que a maior parte da substância ativa foi libertada do inalador e da cápsula sendo um indicador de baixa agregação do pó, Para misturas contendo 1,48% m/m a

FPF(%) de SS-LM_c 23,40 ± 2,95%; SS-LM_x 33,23 ± 3,41% e SS-LM_f e 44,85 ± 3,5%. A análise estatística mostrou que existem diferenças significativas no desempenho da aerossolização das 3 misturas, Neste estudo foi observado um melhoramento da %FPF de 40% e 91% para as formulações com LM_x e LM_f, respetivamente, quando comparadas com a LM_c. Este aumento foi atribuído à rugosidade e irregularidade da superfície das partículas obtidas por tratamento. As partículas de Lactose com forma tipo-flor mostraram ter um grande potencial para serem utilizadas como transportador em DPIs.

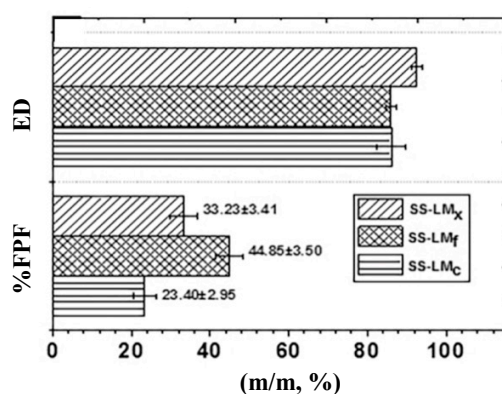


Figura 8 -Dose Emitida (ED) e Fração de Partículas Finas (%FPF) das partículas de Sulfato de Salbutamol (n = 3), Mistura da substância ativa e transportador em forma de aglomerados (SS-LM_x), em forma tipo-flor (SS-LM_f) e mistura da substância ativa e transportador comercial (SS-LM_c), Adaptado de (11).

4.2 Manitol

O Manitol tem sido amplamente estudado como transportador em alternativa à lactose, uma vez que não é um açúcar redutor. É menos higroscópico e tem a mesma característica edulcorante, permitindo que o doente tenha perceção da inalação.

O manitol está já aprovado como DPI para ser usado no diagnóstico pulmonar Aridol™ e como um DPI terapêutico no tratamento da fibrose cística e da bronquite crónica (Bronchitol™) (12), existem diversos estudos na literatura que reportam resultados que sugerem a otimização do manitol como transportador viável em alternativa à lactose, na Tabela 3 estão listados alguns estudos reportados utilizando o manitol como transportador.

Benetti *e col*, (2021), reportaram recentemente um estudo onde avaliaram o desempenho da aerossolização de polimorfos do D-manitol, cineticamente estáveis, preparados por cristalização utilizando 2 substâncias ativas como fármacos modelo:

budesonida (lipofílico) e o sulfato de salbutamol (hidrofílico), no estudo foram utilizados dois tipos de dispositivo, um de resistência média e outro de resistência média/elevada.

Tabela 3 - Estudos reportados utilizando o manitol como transportador. Adaptado de (12)

Transportador	Substância Ativa	Resultado
Manitol	Insulina	Microcápsulas com melhor perfil inalatório em comparação com sorbitol ou microcápsulas sem transportador
	Budesonida	Manitol demonstrou um perfil inalatório superior comparado com a glucose, sorbitol, maltitol e xilitol
	Sulfato de terbutalina ou Fumarato de formoterol	Manitol cristalizado produziu maior dose de partículas finas do que a lactose e o maltitol
	Ciprofloxacina	Secagem por aspersão conjunta de manitol e ciprofloxacina originou uma formulação DPI de elevada eficiência terapêutica
	Sulfato de salbutamol	Manitol cristalizado com acetona e etanol mostrou superioridade na aerossolização do sulfato de salbutamol do que a lactose e manitol
	Sulfato de salbutamol e budesonida	A maior fração respirável das substâncias ativas foi alcançada pelo manitol em comparação com outros transportadores (lactose e glucose)
	Sulfato de salbutamol	Partículas de manitol recristalizadas em várias proporções etanol:água melhoraram a eficiência da aerossolização do sulfato de salbutamol quando comparado com o manitol comercial
	Sulfato de salbutamol	Manitol obtido por secagem por congelamento mostrou um desempenho DPI superior em comparação com o manitol obtido por secagem por aspersão e manitol comercial
	Sulfato de salbutamol	Manitol cristalizado e cristalizado em conjunto com a lactose mostrou um melhor desempenho DPI do sulfato de salbutamol quando comparado com a lactose e manitol comercial
	Sulfato de salbutamol	Manitol composto aumentou a aerossolização do sulfato de salbutamol quando comparado com o manitol comum
	Meloxicam	Desempenho de inalação adequado obtido com microcompósitos à base de manitol comparado com manitol

Na Tabela 4 e Tabela 5, estão representados os resultados de deposição do sulfato de salbutamol com RS01[®] e NESAT[®], respectivamente com as diferentes misturas.

Tabela 4 - Perfil de deposição do sulfato de salbutamol com lactose MM50 ou manitol α , β e δ num ACI após aerossolização com RS01[®] a 60 L min⁻¹ (média (SD), $n = 3$). Adaptado de (13)

Transportador	ED (%)	FPD (μ g)	FPF (%)	MMAD (μ m)
MM50	87,3 \pm 2,0	36,2 \pm 0,2	26,6 \pm 1,3	1,6 \pm 0,2
forma δ	78,4 \pm 3,5	26,3 \pm 8,2	19,6 \pm 3,2	2,9 \pm 0,4
forma β	71,3 \pm 7,6	104,7 \pm 7,2	58,1 \pm 3,9	1,8 \pm 0,1
forma α	76,5 \pm 8,6	84,0 \pm 14,6	53,5 \pm 5,1	1,8 \pm 0,1

Tabela 5 - Perfil de deposição do sulfato de salbutamol com lactose MM50 ou manitol α , β e δ num ACI após aerossolização com NESAT[®] a 48 L min⁻¹ (média (SD), $n = 3$). Adaptado de (13)

Transportador	ED (%)	FPD (μ g)	FPF (%)	MMAD (μ m)
MM50	76,8 \pm 9,7	48,0 \pm 2,8	39,1 \pm 3,4	2,1 \pm 0,2
forma δ	71,7 \pm 5,0	47,01 \pm 10,6	32,0 \pm 9,2	1,7 \pm 0,1
forma β	85,0 \pm 8,7	108,0 \pm 18,0	57,7 \pm 11,8	1,8 \pm 0,1
forma α	89,5 \pm 1,7	89,5 \pm 1,7	55,8 \pm 1,5	2,0 \pm 0,2

Na Tabela 6 e Tabela 7 estão representados os resultados de deposição do budesonida com RS01[®] e NESAT[®], respetivamente, com as diferentes misturas.

Tabela 6 - Perfil de deposição do budesonida com lactose MM50 ou manitol α , β e δ num ACI após aerossolização com RS01[®] a 60 L min⁻¹ (média (SD), $n = 3$). Adaptado de (13)

Transportador	ED (%)	FPD (μ g)	FPF (%)	MMAD (μ m)
MM50	80,1 \pm 12,7	10,0 \pm 2,5	8,4 \pm 1,7	3,6 \pm 0,1
forma δ	90,4 \pm 18,5	16,0 \pm 1,6	9,3 \pm 2,4	4,1 \pm 0,0
forma β	97,6 \pm 3,2	29,8 \pm 1,9	13,9 \pm 0,7	4,7 \pm 0,5
forma α	81,7 \pm 9,0	21,8 \pm 4,8	13,4 \pm 4,3	4,1 \pm 0,1

Tabela 7 - Perfil de deposição do budesonida com lactose MM50 ou manitol α , β e δ num ACI após aerossolização com NESAT[®] a 48 L min⁻¹ (média (SD), $n = 3$). Adaptado de (13)

Transportador	ED (%)	FPD (μ g)	FPF (%)	MMAD (μ m)
MM50	96,0 \pm 6,2	14,6 \pm 1,9	13,5 \pm 3,3	3,9 \pm 1,2
forma δ	95,1 \pm 5,6	13,2 \pm 1,5	6,5 \pm 0,1	5,7 \pm 0,4
forma β	90,3 \pm 12,5	21,0 \pm 3,0	11,1 \pm 3,7	4,5 \pm 0,0
forma α	90,5 \pm 13,4	18,0 \pm 5,5	11,9 \pm 6,0	4,0 \pm 0,1

Neste estudo verificou-se que a forma δ do manitol apresentou os valores mais baixos de FPF com 9,3 e 6,5% para a substância ativa hidrofílica e 19,6 e 32% para a Lipofílica. As formas α e β apresentaram comportamentos semelhantes (11-13% para o sulfato de salbutamol; 53-58% para budesonida) e melhor comportamento que a lactose (8-13% sulfato de salbutamol; 26-39% budesonida). Os autores concluíram que as propriedades físico-químicas das diferentes estruturas cristalinas do manitol representam uma

ferramenta que permite modular a interação transportador-substância ativa e melhorar a aerossolização.

4.3 Lactose e Manitol

Ferdynand *e col*, (2020), estudaram o desempenho da aerossolização nas formulações de DPI de uma mistura ternária de manitol-lactose-leucina. No estudo prepararam diferentes misturas binárias de manitol:lactose, às quais adicionaram uma quantidade constante de leucina (5% m/m, transportadores). As misturas ternárias foram obtidas por secagem por aspersão e a eficiência do seu desempenho na aerossolização do sulfato de salbutamol foi avaliada, Os resultados obtidos das diferentes misturas encontram-se na Tabela 8 e mostram que a maior (FPF foi de $62,42 \pm 4,21\%$ obtida pela mistura de manitol:lactose (1:3) quando comparado com só um transportador, Este estudo abre uma nova via de investigação na avaliação da introdução da leucina nas misturas binárias de transportadores para aumentar o desempenho de aerossolização das formulações de DPI (14).

Tabela 8 - Resultados de: dose emitida (ED), dose partículas finas (FPD), fração de partículas finas (FPF) do sulfato de salbutamol obtido de cada uma das diferentes formulações (manitol obtido por secagem aspersão, lactose obtida por secagem aspersão, 1:1 [manitol:lactose], 1:3 [manitol:lactose], e 3:1 [manitol:lactose]). Adaptado de (14)

Formulação	ED (μg)	FPD	FPF (%)	(...)
Manitol*	$147,9 \pm 53,4$	$75,8 \pm 43,1$	$38,1 \pm 21,8$	
Lactose*	$272,8 \pm 179,6$	$134,8 \pm 91,4$	$43,08 \pm 7,3$	
M:L (1:1	$294,2 \pm 87,4$	$153,8 \pm 83,9$	$42,5 \pm 18,4$	
M:L (1:3)	$354,0 \pm 140,7$	$231,6 \pm 103,2$	$61,42 \pm 4,2$	
M:L (3:1)	$295,6 \pm 34,9$	$137,6 \pm 47,1$	$42,8 \pm 9,3$	

* obtido por secagem por aspersão

Com base no pressuposto de que são as propriedades do pó e não as suas propriedades físico-químicas já amplamente estudadas que influenciam diretamente o desempenho do aerossol, Zhao *e col*, (2022), prepararam misturas binárias de transportadores quitosano-manitol (CHT-MAN) representadas na Tabela 9. Estas misturas foram avaliadas em relação as propriedades reológicas de cada mistura individualmente, O budesonida foi utilizado como substância ativa modelo. Os resultados da deposição mostraram que os valores das misturas CMBC apresentaram %FPF mais elevados

comparados com o manitol (21,67%). As misturas CMBC2 e CMBC3 apresentaram os valores mais elevados: 43,56% e 41,42%, respetivamente.

Tabela 9 - Formulações de CMBCs* com as diferentes proporções de Manitol-Quitossano, Adaptado de (15)

Formulação	MAN	CMBC ₁	CMBC ₂	CMBC ₃	CMBC ₄	CMBC ₅
MAN (%)	100	90	70	50	30	10
CHT (%)	0	10	30	50	70	90

*CMBCs – *Chitosan-mannitol binary carriers*

Os autores estudaram ainda a relação das propriedades dos pós com o desempenho do aerossol e verificaram uma relação positiva entre o FPF e a razão aerada (Figura 9 - B), esta relação indica que partículas mais porosas potenciam a deposição.

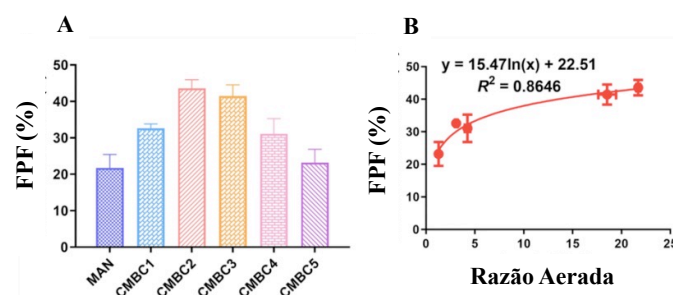


Figura 9 - Resultados da Fração de Partículas Finas (%) do budesonida das diferentes misturas CMBC num NGI (60 L/min, 4 s, n = 3), A - Valores FPF das misturas CMBC; B - Correlação entre Razão aerada (AR) e Fração de Partículas Finas (FPF), Adaptado de (15)

Dos resultados apresentados concluíram que as propriedades do pó podem ajudar a explicar a influência das propriedades físico-químicas no desempenho do aerossol.

4.4 Trealose

A trealose é um açúcar semelhante à lactose mas que não apresenta poder redutor. Devido a esta propriedade a trealose tem sido estudada para ser utilizada como transportador nas formulações DPI, Cline *e col.*, (2002), estudaram a relação da energia de superfície do albuterol e do brometo de ipatrópio (fármaco modelo) e de três transportadores com o desempenho *in vitro* de um DPI passivo. Os transportadores foram: lactose monohidratada, trealose dihidratada e manitol. Pelos resultados apresentados na Tabela 10 o transportador que apresentou maior valor de FPF foi a trealose (49,7% e 46,6% para o brometo de ipatrópio e albuterol, respetivamente).

Os autores concluíram ainda que existe uma forte relação entre a energia de superfície e a área de superfície.

Tabela 10 - Energia de superfície de interação (SEI) e Fração de Partículas Finas (FPF) das misturas de pós. Adaptado de (16)

Transportador	Substância Ativa	SEI (mJ/g)	FPF da mistura
Trealose A	Ipatropium ^H	68,1	49,7%
Trealose A	Albuterol ^H	60,4	46,6%
Manitol B	Ipatropium ^H	43,7	39,3%
Lactose A	Albuterol ^R	42,1	20,5%
Lactose B	Albuterol ^R	28,9	15,8%
Lactose C	Albuterol ^R	23,4	7,6%
Manitol A	Albuterol ^H	21,3	4,2%
Lactose D	Albuterol ^R	10,1	0,5%

^HHandihaler[®] ^RRotahaler[®]

4.5 Eritriol

O Eritriol é um açúcar natural que devido à sua elevada estabilidade térmica, sabor doce, baixa toxicidade, baixa higroscopicidade e elevada compatibilidade foi estudado quanto à sua viabilidade para ser utilizado como transportador nas formulações de DPI (6). O eritriol foi estudado *in vitro* e *in vivo* por Endo *et al.*, (2005), como transportador de glucagon em formulações de DPI. O glucagon é um péptido que desempenha um papel fundamental na regulação do metabolismo do glicogénio e, por isso, é efetivo no tratamento clínico da hipoglicémia e na manutenção de valores normais de glucose em doentes com pancreatectomia total. Dos resultados apresentados podemos verificar que o eritriol tem uma comprovada eficácia como transportador, *i.e.*, o valor da fração respiratória foi bastante maior na formulação com eritriol do que na formulação com lactose (Figura 10).

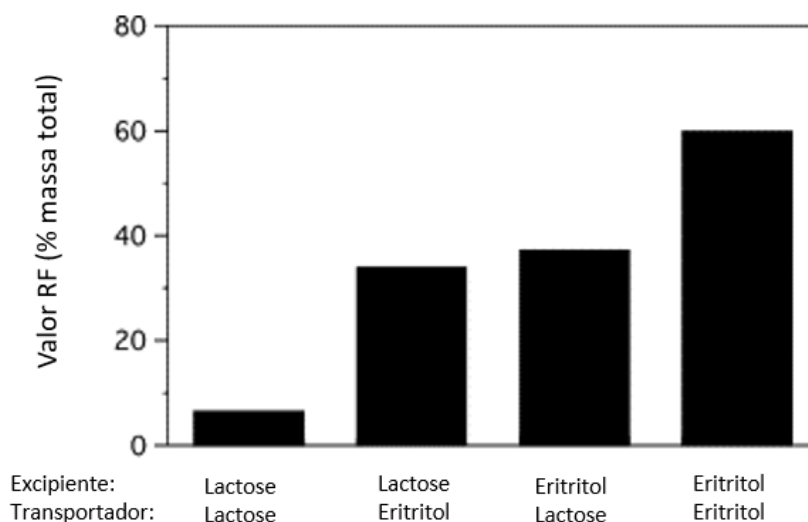


Figura 10 - Deposição *in vitro* de Glucagon utilizando diferentes transportadores. Adaptado de (17)

4.6 Hidroxiapatita

Com base em estudos anteriores que sugeriram que partículas em forma de pólen teriam menores forças de van der Waals e excelentes propriedades de dispersão, Hassan *e col*, (2009), estudaram a viabilidade da utilização de transportadores de hidroxiapatita em forma de pólen. Os autores demonstraram que os transportadores de hidroxiapatita em forma de pólen apresentam uma maior capacidade de aerossolização e maior capacidade de adesão ao budenosida quando comparados com a lactose de tamanho semelhante. Conseqüentemente, as formulações de hidroxiapatita apresentaram melhores resultados de ED e FPF do que o transportador de lactose. Os resultados demonstraram que a hidroxiapatita apresenta um bom potencial para ser utilizada como transportador nas formulações de DPIs (Tabela 11).

Tabela 11 - Deposição das diferentes misturas de budesonida no impactor de cascata 30 L/min, Adaptado de (18)

Mistura	ED (%)	FPF (%)
LA-2	77,7 ± 2,9	3,1 ± 0,59
HA-2	89,6 ± 2,4	10,9 ± 0,57
HA-3	84,7 ± 5,4	6,5 ± 0,57

Com base nos resultados obtidos, os mesmos autores avaliaram várias misturas de hidroxiapatita e budesonida e compararam com a lactose. As misturas transportador-

substância ativa (m/m) preparadas nas proporções de 2:1, 10:1 e 45:1 foram testadas num impactor de cascata de Andersen (ACI) utilizando um Rotahaler[®]. Na Figura 11 estão representados os resultados da (a) ED e (b) FPF do budesonida nas diferentes misturas para um fluxo de 30 L/min e (c) ED e (d) FPF do budesonida nas diferentes misturas para um fluxo de 60 L/min.

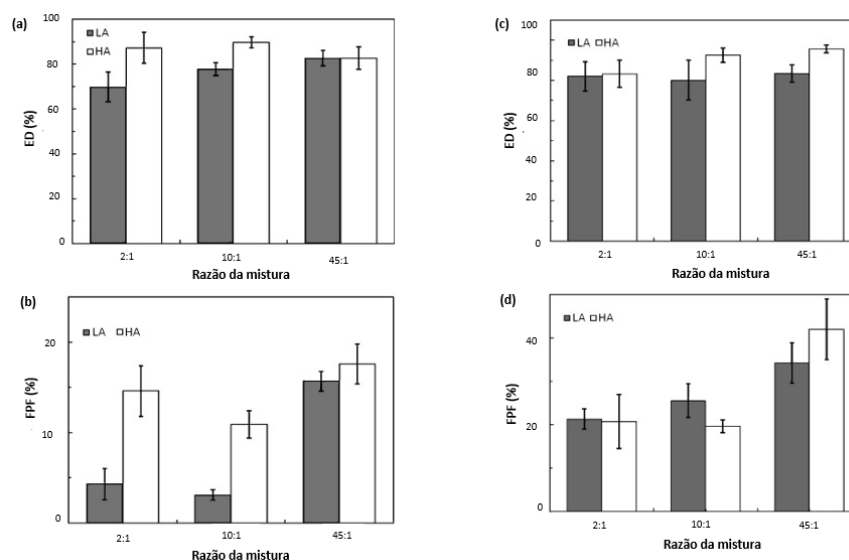


Figura 11 - (a) ED (b) FPF das misturas com transportador e substância ativa na proporção de 2:1, 10:1 e 45:1 a 30 L/min, (c) ED (d) FPF das misturas com transportador e substância ativa na proporção de 2:1, 10:1 e 45:1 a 60 L/min, Adaptado de (19)

As misturas contendo hidroxiapatita apresentaram uma maior ED, 82-90% em comparação com 69-82% correspondente à lactose para um fluxo de 30 L/min, os valores de ED superiores também permitem obter um FPF superior cifrando-se em 10-18% para as misturas com hidroxiapatita e 3-15% para as misturas com lactose. Para um fluxo de 60 L/min todas as misturas apresentaram valores de ED (83-95%, misturas de HA, e 82-84%, misturas de lactose) e FPF (19-41% hidroxiapatita e 21-34% lactose) semelhantes.

4.7 PLGA – Poli (ácido láctico-co-ácido glicólico)

O Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) é um polímero de síntese, biodegradável, composto por monómeros de ácido glicólico e láctico. A taxa de degradação por hidrólise do PLGA pode ser controlada e desta forma a libertação das substâncias ativas incorporadas pode ser ajustada com modificações nas proporções dos ácidos

glicólico:lático. Shiehzadheh *e col*, (2019), estudaram as características *in vitro* da gentamicina incorporada no PLGA para administração com DPI. A mistura para administração por DPI foi preparada por secagem por congelamento.

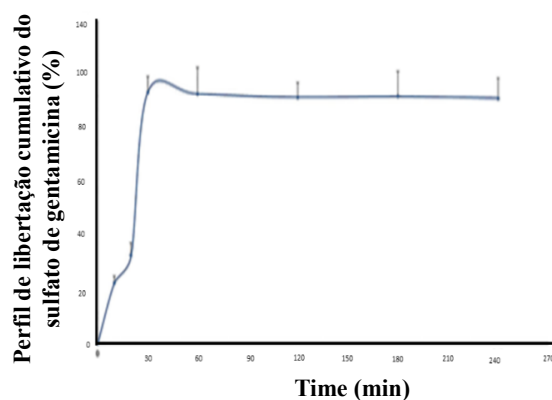


Figura 12 – Perfil cumulativo *in vitro* do sulfato de gentamicina-PLGA até 240 minutos (n=3). Adaptado de (20)

Neste estudo *in vitro* a gentamicina apresentou um *steady-state* ao fim de 30 minutos e manteve-se durante 240 minutos (**Figura 12**). Os testes de deposição Tabela 12 apresentaram um diâmetro aerodinâmico médio de massa (MMAD) de 4,9 μm e um valor de FPF de 39,07% \pm 1,5. Os resultados obtidos sugerem que o PLGA pode ser um transportador a considerar em futuros desenvolvimentos nas formulações para DPI.

Tabela 12 – Características aerodinâmicas da PLGA-Gentamicina testadas num NGI 60 (L/min), (MMAD 4,98 \pm 0,1 ED 12,6 mg FPF 39,07 \pm 1,5 (n=3). Adaptado de (20)

	MMAD (μm)	Dose emitida (14 mg de dose carregada)	FPF (...) (%)
PLGA carregado de Gentamicina*	4,98 \pm 0,7	12,6 mg	39 \pm 1,5

*obtido por secagem por congelamento

4.8 Quitosano

O quitosano é um polissacarídeo linear não tóxico, é um composto que apresenta uma elevada capacidade de muco-adesão devido à sua natureza policatiónica e tem capacidade de interagir com os recetores da manose expressos pelos macrófagos. Estas características fazem do quitosano um bom candidato para ser utilizado como transportador nas formulações de DPI quando for necessária uma libertação controlada da substância ativa nos pulmões.

De forma a estudar se o quitosano seria um bom candidato para manter o efeito terapêutico do budesonida. Zhang *e col*, (2018), incorporaram budesonida em partículas de quitosano, Os resultados dos testes de deposição *in vitro* encontram-se na Tabela 13. Como transportador de controlo utilizaram a lactose que apesar de apresentar valores mais elevados de FPF ($64 \pm 6\%$) não tem a capacidade de libertar a substância ativa de forma controlada como o quitosano. Os autores propuseram-se estudar o desempenho *in vivo* do SM50 e SM200² para demonstrar que o quitosano tem capacidade de manter o efeito terapêutico do budesonida no trato respiratório.

Tabela 13 – Características morfológicas quitosano-budesonida PHX (budesonide/Lactohale®); SM50 quitosano (50 kDa); SM200 (100kDa). Adaptado de (21)

Forma	MMAD (μm)	FPF (%)	(...)
Mistura física (PHX)	3,59 \pm 0,12	64 \pm 6	
SM50	3,41 \pm 0,26	47 \pm 5	
SM200	3,70 \pm 0,14	43 \pm 2	

4.9 Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CD) são oligossacarídeos cíclicos, As substâncias ativas ligam-se às CD formando um complexo de inclusão. Assim, as CD protegem a substância ativa da degradação enzimática e permitem uma libertação controlada da mesma o que aumenta a sua biodisponibilidade. Mohtar *e col*, (2017), sintetizaram 3 complexos de CD com fisetina e leucina para administração por DPI. Os complexos foram obtidos por secagem por aspersão na presença de etanol.

Tabela 14 – Propriedades de aerossolização dos complexos preparados por secagem por aspersão (média \pm s.d. $n = 3$), ED: dose emitida, FPF: fração partículas finas, MMAD: Diâmetro aerodinâmico médio de massa. Adaptado de (22)

Preparação	ED (%)	MMAD (μm)	FPF ^a (%)	(...)
SD_H ₂ O	91,01 \pm 2,12	2,35 \pm 0,37	16,59 \pm 2,65	
SD_20%Eth	88,08 \pm 1,29	2,45 \pm 0,32	32,49 \pm 2,46	
SD_20%Eth5%Leu	92,54 \pm 1,80	2,34 \pm 0,16	38,67 \pm 2,73	
SD_20%Eth10%Leu	94,73 \pm 2,56*	2,54 \pm 0,08	49,41 \pm 9,01*	
SD_20%Eth20%Leu	97,31 \pm 0,74*	2,11 \pm 0,01	75,83 \pm 3,34*	

^aFração de partículas <4,46 μm , *Diferença estatisticamente significativa comparada com SD_20%Eth, $p < 0,05$

Os valores obtidos foram 97,31 \pm 0,74% (ED), 75,83 \pm 3,34% (FPF) e 2,0 – 2,5 μm (MMAD) são indicadores de um desempenho aerodinâmico efetivo (Tabela 14).

² SM50 e SM200 micropartículas de quitosano carregadas com budesonida preparadas por secagem por aspersão. SM 50 e SM200 mistura com quitosano de peso molecular 50 kDa e 200kDa, respectivamente (22).

5 Conclusões

Os sistemas DPI contendo transportadores ainda são as formulações de escolha para as terapias respiratórias. A investigação passada e presente concentra-se na otimização de misturas entre transportadores e substância ativas para uma melhor desempenho das formulações de DPI. Um equilíbrio otimizado das forças de adesão e coesão garante a estabilidade da formulação, mas também devem permitir a separação da substância ativa do transportador da substância ativa no fluxo de ar que se forma depois da inalação, permitindo uma eficiente aerossolização. Muitas estratégias com recurso à engenharia de partículas têm sido desenvolvidas e reportadas. Contudo a lactose continua a ser o transportador mais utilizado nas formulações de DPI pois o seu perfil toxicológico é bem conhecido e apresenta estabilidade e compatibilidade com as substâncias ativas utilizados nestas formas farmacêuticas.

6 Referências Bibliográficas

1. Akdag Y, Development of dry powder inhaler formulations for drug delivery systems, [Internet] Journal of Research in Pharmacy; 23(6): 973-987 (2019), <http://dx.doi.org/10.35333/jrp,2019,62>
2. Farmacopeia Portuguesa 9ª Edição (2008), INFARMED
3. Aguiar, R, Lopes, A, Ornelas, C, et al, Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios, [Internet] Rev Port Imunoalergologia, 25 (I) 9-16 (2017), disponível em: https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/teraputica-inalatria-tenicas-de-inalao-e-dispositivos-inalatrios.pdf
4. Magramane S, Pápay Z, Turbucz B, Antal I, Formulation and characterization of pulmonary drug delivery systems, [Internet] Acta Pharmaceutica Hungarica, 2019 Aug 1;89(2):63-83, disponível em: <https://www.aph-hsps.hu/acta/index.php/aph/article/view/13>
5. Mallik, et al, (2020), An experimental study of respiratory aerosol transport in phantom lung bronchioles [Internet] disponível em: https://www.researchgate.net/publication/345684297_An_experimental_study_of_respiratory_aerosol_transport_in_phantom_lung_bronchioles,
6. Hamishehkar H, Rahimpour Y, Javadzadeh Y, The Role of Carrier in Dry Powder Inhaler, disponível em: Sezer, A, D, editor, Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems [Internet], London: IntechOpen; 2012, Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/40258> doi: 10.5772/51209
7. Mahar R, Chakraborty A, Nainwal N, The influence of carrier type, physical characteristics, and blending techniques on the performance of dry powder inhalers, [Internet] Journal of Drug Delivery Science and Technology, Volume 76, (2022), 103759, <https://doi.org/10.1016/j.jddst,2022,103759>,
8. Peng T, Lin S, Niu B, et al. Influence of physical properties of carrier on the performance of dry powder inhalers. [Internet] Acta Pharm Sin B. 2016 Jul;6(4):308-18. doi: 10.1016/j.apsb.2016.03.011. Epub 2016 May 4. PMID: 27471671; PMCID: PMC4951591.
9. Gerald A, Hebbink, Jaspers M, et al, Recent developments in lactose blend formulations for carrier-based dry powder inhalation, [Internet] Advanced Drug Delivery Reviews, Volume 189, (2022), 114527, <https://doi.org/10.1016/j.addr,2022,114527>
10. Scherließ R, Bock S, Bungert N, et al, Particle engineering in dry powders for inhalation, [Internet] European Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 172, 2022, 106158, <https://doi.org/10.1016/j.ejps,2022,106158>,
11. Varun N, Ghoroi C, Crystallization induced flower-like lactose as potential carriers for dry powder inhaler application, Powder Technology [Internet] Elsevier, 2022;403: 11739, Available from <https://doi.org/10.1016/j.powtec,2022,117391>
12. Yahya Rahimpour, Maryam Kouhsoltani, Hamed Hamishehkar, Alternative carriers in dry powder inhaler formulations, [Internet] Drug Discovery Today, Volume 19, Issue 5, 2014, Pages 618-626, ISSN 1359-6446,

- <https://doi.org/10,1016/j.drudis,2013,11,013>,
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644613004078>)
13. Altay Benetti, A, Bianchera, A, Buttini, F, Bertocchi, L, & Bettini, R, (2021), Mannitol Polymorphs as Carrier in DPIs Formulations: Isolation Characterization and Performance, [Internet] *Pharmaceutics*, 13(8), 1113, disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8401007/>
<https://doi.org/10,3390/pharmaceutics13081113>
 14. Ferdynand, M, S, & Nokhodchi, A, (2020), Co-spraying of carriers (mannitol-lactose) as a method to improve aerosolization performance of salbutamol sulfate dry powder inhaler, [Internet] *Drug delivery and translational research*, 10(5), 1418–1427, disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7447673/>
<https://doi.org/10,1007/s13346-020-00707-6>
 15. Zhao, Z,, Wang, G,, Huang, Z,, Huang, Y,, Chen, H,, Pan, X,, & Zhang, X, (2022), Dry Powder Inhalers Based on Chitosan-Mannitol Binary Carriers: Effect of the Powder Properties on the Aerosolization Performance, [Internet] *AAPS PharmSciTech*, 23(5), 164, <https://doi.org/10,1208/s12249-022-02287-9>
 16. Cline D, Dalby R, Predicting the Quality of Powders for Inhalation from Surface Energy and Area, [Internet] *Pharm Res* 19, 1274–1277 (2002), <https://doi.org/10,1023/A:1020338405947>
 17. Endo K, Amikawa S, Matsumoto A, Sahashi N, Onoue S, Erythritol-based dry powder of glucagon for pulmonary administration, [Internet] *Int J Pharm*, (2005) Feb 16;290(1-2):63-71, doi: 10,1016/j.ijpharm,2004,11,018
 18. Hassan, M, S, & Lau, R, (2010), Feasibility study of pollen-shape drug carriers in dry powder inhalation, [Internet] *Journal of pharmaceutical sciences*, 99(3), 1309–1321, <https://doi.org/10,1002/jps,21913>
 19. Hassan M, Lau R, Inhalation performance of pollen-shape carrier in dry powder formulation: Effect of size and surface morphology, [Internet] *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 413, Issues 1–2, (2011), Pages 93-102, <https://doi.org/10,1016/j.ijpharm,2011,04,033>
 20. Shieh-zadeh F, Tafaghodi, M, Dehghani, M, L, Mashhoori, F, Fazly Bazzaz, B, S,, & Imenshahidi, M, (2019), Preparation and Characterization of a Dry Powder Inhaler Composed of PLGA Large Porous Particles Encapsulating Gentamicin Sulfate, [Internet] *Advanced pharmaceutical bulletin*, 9(2), 255–261, <https://doi.org/10,15171/apb,2019,029>
 21. Zhang L, Yang L, Zhang X, et al, Sustained therapeutic efficacy of budesonide-loaded chitosan swellable microparticles after lung delivery: Influence of in vitro release, treatment interval and dose, [Internet] *Journal of Controlled Release*, Volume 283, (2018), Pages 163-174, <https://doi.org/10,1016/j.jconrel,2018,05,031>,
 22. Mohtar N, Kevin M, G, Sheikh T, et al, Design and development of dry powder sulfobutylether- β -cyclodextrin complex for pulmonary delivery of fisetin, [Internet] *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Volume 113, (2017), Pages 1-10.

23. Lee, H.G, Kim, DW, & Park, CW, Dry powder inhaler for pulmonary drug delivery: human respiratory system, approved products and therapeutic equivalence guideline, *J, Pharm, Investig*, 48, 603–616 (2018), <https://doi.org/10,1007/s40005-017-0359-z>
24. Ivan D, Zhu J, Dry powder platform for pulmonary drug delivery, [Internet] *Particuology*, Volume 6, Issue 4 225-238 (2008), <https://doi.org/10,1016/j.partic,2008,04,004>
25. A, H, de Boer, P, Hagedoorn, M, Hoppentocht, et al, Dry powder inhalation: past, present and future, [Internet] *Expert Opinion on Drug Delivery*, 14:4, 499-512 (2017), <https://doi.org/10,1080/17425247,2016,1224846>
26. Myers, TR, The science guiding of an aerosol delivery device, [Internet] *Respir Care* 58 (11) 1963–1973 (2017), <https://doi.org/10,4187/respcare,02812>
27. Atkins, Paul J, Dry Powder Inhalers: An Overview, [Internet] *Respiratory Care* 50,10 (2005): 1304-1312, Available from: <https://rcjournal.com/content/50/10/1304>
28. Chougule BM, Padhi KB, Jinturkar AK et al, Development of Dry Powder Inhalers, [Internet] *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 2007; 1(1), <https://dx.doi.org/10,2174/187221107779814159>
29. Hess DR, Metered-dose inhalers and dry powder inhalers in aerosol therapy, [Internet] *Respiratory care*, 50(10), 1376–1383 (2005), Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16185372/>
30. Donovan, MJ, Sin HK, Raman V, et al, Dry powder inhaler device influence on carrier particle performance, [Internet] *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 101, Issue 3, 1097 - 1107 (2011), <https://doi.org/10,1002/jps,22824>
31. Zeng, X-M, Martin, G, P, Marriott, C, and Pritchard, J Lactose as a carrier in dry powder formulations: The influence of surface characteristics on drug delivery, [Internet] *J, Pharm, Sci*, 90: 1424-1434 (2001), <https://doi.org/10,1002/jps,1094>
32. Weers J. G, and Miller D. P, Formulation Design of Dry Powders for Inhalation, [Internet] *J, Pharm, Sci*, 104: 3259-3288 (2015), <https://doi.org/10,1002/jps,24574>
33. Sou T, Bergström K, Contemporary Formulation Development for Inhaled Pharmaceuticals, [Internet] *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 110, Issue 1, 66-86 (2021), <https://doi.org/10,1016/j.xphs,2020,09,006>
34. Chaurasiya B, Zhao Y-Y, Dry Powder for Pulmonary Delivery: A Comprehensive Review, *Pharmaceutics* [Internet], 2020 Dec 28;13(1):31, Available from: <http://dx.doi.org/10,3390/pharmaceutics13010031>
35. Mehta P, "Imagine the Superiority of Dry Powder Inhalers from Carrier Engineering", [Internet] *Journal of Drug Delivery*, vol, 2018, Article ID 5635010, 19 pages, 2018, <https://doi.org/10,1155/2018/5635010>
36. Weers, J G, and Miller D P, (2015), Formulation Design of Dry Powders for Inhalation, [Internet] *J, Pharm, Sci*, 104: 3259-3288, <https://doi.org/10,1002/jps,24574>
37. Saiful Hassan Meer and Lau Raymond, Effect of Particle Formulation on Dry Powder Inhalation Efficiency, [Internet] *Current Pharmaceutical Design* 2010; 16 (21), <https://dx.doi.org/10,2174/138161210791920423>
38. Kinnunen, H, Hebbink, G, Peters, H, et al, An Investigation into the Effect of Fine Lactose Particles on the Fluidization Behaviour and Aerosolization Performance of

- Carrier-Based Dry Powder Inhaler Formulations, [Internet] AAPS PharmSciTech 15, 898–909 (2014), <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0119-6>
39. Hickey A J, Mansour HM, Telko MJ, et al, (2007), Physical characterization of component particles included in dry powder inhalers, I, Strategy review and static characteristics, [Internet] J, Pharm, Sci, 96: 1282-1301, <https://doi.org/10.1002/jps,20916>
40. Islam N, Stewart P, Larson I, and Hartley P, (2004), Effect of carrier size on the dispersion of salmeterol xinafoate from interactive mixtures, [Internet] J, Pharm, Sci, 93: 1030-1038, <https://doi.org/10.1002/jps,10583>
41. Hooton J C, Jones, M D, Price R, Predicting the behavior of novel sugar carriers for dry powder inhaler formulations via the use of a cohesive–adhesive force balance approach [Internet] Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 95, Issue 6, 1288 – 1297 (2006), Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354916320238> <https://doi.org/10.1002/jps,20618>
42. Milenkovic J, Alexopoulos A H, Kiparissides C, Optimization of a DPI Inhaler: A Computational Approach, [Internet] Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 106, Issue 3, Pages 850-858 (2017), Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354916418460> <https://doi.org/10.1016/j.xphs,2016,11,008>
43. Adi H, Traini, D, Chan H K, Young P M, (2008), The influence of drug morphology on aerosolisation efficiency of dry powder inhaler formulations, [Internet] Journal of pharmaceutical sciences, 97(7), 2780–2788, <https://doi.org/10.1002/jps,21195>
44. Hickey A, Mansour J, Telko M, et al, Physical characterization of component particles included in dry powder inhalers, I, Strategy review and static characteristics, [Internet] Journal of pharmaceutical sciences, 96(5), 1282–1301, <https://doi.org/10.1002/jps,20916>
45. Young, Paul M, et al, The Influence of Mechanical Processing of Dry Powder Inhaler Carriers on Drug Aerosolization Performance, [Internet] Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 96, Issue 5, 1331 – 1341, Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354916322377> <https://doi.org/10.1002/jps,20933>
45. Shetty N, Park H, Zemlyanov D, et al, Influence of excipients on physical and aerosolization stability of spray dried Influence of excipients on physical and aerosolization stability of spray dried high-dose powder formulations for inhalation, [Internet] International journal of pharmaceuticals, 544(1), 222–234 (2018), Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5959799/> <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm,2018,04,034>
46. Du P, Du J, Smyth H, Evaluation of Granulated Lactose as a Carrier for Dry Powder Inhaler Formulations 2: Effect of Drugs and Drug Loading, [Internet] Journal of pharmaceutical sciences, 106(1), 366–376 (2017) Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939234/> <https://doi.org/10.1016/j.xphs,2016,09,035>
47. Yeung S, Traini D, Tweedie A, Lewis D, et al (2019), Effect of Dosing Cup Size on the Aerosol Performance of High-Dose Carrier-Based Formulations in a Novel Dry

Powder Inhaler, [Internet] Journal of pharmaceutical sciences, 108(2), 949–959, Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312722/>
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.09.033>

48. Zhang X, Yue X, Cui Y, Zhao Z, et al, (2020), A Systematic Safety Evaluation of Nanoporous Mannitol Material as a Dry-Powder Inhalation Carrier System, [Internet] Journal of pharmaceutical sciences, 109(5), 1692–1702, disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31987851/>
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.01.017>

49. Li X, Vogt F, Hayes D, et al (2014), Design, characterization, and aerosol dispersion performance modeling of advanced co-spray dried antibiotics with mannitol as respirable microparticles/nanoparticles for targeted pulmonary delivery as dry powder inhalers, [Internet] Journal of pharmaceutical sciences, 103(9), 2937–2949, Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24740732/> <https://doi.org/10.1002/jps.23955>

50. Molina C, Kaialy W, Chen Q, et al, Agglomerated novel spray-dried lactose-leucine tailored as a carrier to enhance the aerosolization performance of salbutamol sulfate from DPI formulations, [Internet] Drug Deliv, and Transl, Res, 8, 1769–1780 (2018), Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-017-0462-8>
<https://doi.org/10.1007/s13346-017-0462-8>

51. Mansour, Heidi M, et al, Dry Powder Aerosols Generated by Standardized Entrainment Tubes from Alternative Sugar Blends: 3, Trehalose Dihydrate and d-Mannitol Carriers, [Internet] Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 99, Issue 8, 3430 – 3441, Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022354915325235>
<https://doi.org/10.1002/jps.22101>

52. Miller D, Tarara T E, Weers J G, (2021), Targeting of Inhaled Therapeutics to the Small Airways: Nanoleucine Carrier Formulations, [Internet] Pharmaceutics, 13(11), 1855, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8624185/>
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111855>

53. Rahimpour Y, Hamishehkar H, (2012), Lactose engineering for better performance in dry powder inhalers, [Internet] Advanced pharmaceutical bulletin, 2(2), 183–187, <https://doi.org/10.5681/apb.2012.028>

54. Kaialy W, Nokhodchi A, Dry powder inhalers: Physicochemical and aerosolization properties of several size-fractions of a promising alternative carrier, freeze-dried mannitol, [Internet] European Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 68 Pages 56-67 (2015) disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092809871400445X>
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.12.005>

55. Miller DP, Tarara TE, Weers JG, Targeting of Inhaled Therapeutics to the Small Airways: Nanoleucine Carrier Formulations, [Internet] Pharmaceutics, 2021;13(11):1855, Published 2021 Nov, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8624185/>
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111855>

56. Steckel H, Bolzen N, (2004), Alternative sugars as potential carriers for dry powder inhalations, [Internet] International journal of pharmaceutics, 270(1-2), 297–306, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.10.039>

57. Ungaro F, d' Angelo I, Miro, A, et al, (2012), Engineered PLGA nano- and micro-carriers for pulmonary delivery: challenges and promises, [Internet] Journal of Pharmacy and Pharmacology, 64: 1217-1235, <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01486.x>
58. Chaurasiya B, Zhao YY, Dry Powder for Pulmonary Delivery: A Comprehensive Review, [Internet] Pharmaceutics, (2020) Dec 28;13(1):31, doi: 10.3390/pharmaceutics13010031,
59. Rahimpour Y, Kouhsoltani M, Hamishehkar H, Alternative carriers in dry powder inhaler formulations, [Internet] Drug Discov Today, (2014) May;19(5):618-26, doi: 10.1016/j.drudis.2013.11.013, Epub 2013 Nov 21