

MEDICAMENTOS INALATÓRIOS ORAIS: REVISÃO SOBRE ASPECTOS DA FORMULAÇÃO E DOS DISPOSITIVOS PARA LIBERAÇÃO DE DOSE

Ana Carolina Guimarães Ribeiro

Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Departamento de Produtos Farmacêuticos, Belo Horizonte – MG

Taízia Dutra Silva

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Departamento de Farmácia, Diamantina – MG

Edilene Rodrigues

Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Departamento de Produtos Farmacêuticos, Belo Horizonte – MG

Márcio de Matos Coelho

Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Departamento de Produtos Farmacêuticos, Belo Horizonte – MG

Cristina Duarte Vianna-Soares

Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Departamento de Produtos Farmacêuticos, Belo Horizonte – MG

RESUMO: As doenças respiratórias crônicas das vias aéreas inferiores que afetam grande parte da população mundial são tratadas, prioritariamente, com medicamentos inalatórios orais, uma vez que atuam diretamente no alvo terapêutico, os pulmões. Há três formas farmacêuticas cujas doses são liberadas por acionamento de dispositivos: aerossol inalatório oral, pó inalatório oral e preparação inalatória por nebulização, em que nesta

última o dispositivo é o nebulizador. Nesta revisão, descreve-se cada uma das formas farmacêuticas com foco naquelas portáteis (aerossol inalatório oral e pó inalatório oral) por apresentar maior complexidade tecnológica, desde os componentes da formulação até o mecanismo de funcionamento dos respectivos dispositivos. Apesar dos medicamentos inalatórios já serem consagrados no mercado, ainda há desafios no desenvolvimento desses produtos, como por exemplo, o aumento da concentração de fármaco que alcançam os pulmões e a utilização da via pulmonar para alcance de efeito sistêmico.

PALAVRAS-CHAVE: Via de administração inalatória, medicamentos inalatórios orais, formulação, dispositivos.

ABSTRACT: Chronic respiratory diseases of the lower airways that affect a large part of the world population are treated primarily with orally inhaled drug, because they act directly on the therapeutic target, the lungs. There are three dosage forms whose doses are released by activation of the device: metered-dose inhalation, dry powder inhalation and the inhalation for nebulization, in which the device used is a nebulizer. In this review, each dosage form is described, focusing on the portables ones (metered-dose inhalation and dry powder inhalation) because they present a greater

technological complexity, from the components of the formulation to the functioning mechanism of the respective devices. Although the inhaled pharmaceutical dosage forms are already on the market, there still are challenges in the development of these products, such as the increase in the concentration rate of drug reaching the lungs, as well as the use of the pulmonary pathway for a systemic effect.

KEYWORDS: Pulmonary administration, orally inhaled drug, formulation, devices.

1 | INTRODUÇÃO

Uma parcela significativa da população mundial é acometida por doenças respiratórias crônicas em que se destacam a rinite e a rinossinusite nas vias aéreas superiores, a asma, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e o enfisema nas vias aéreas inferiores. Comumente, as doenças do trato respiratório inferior, onde estão os pulmões são mais graves e causam mais complicações na saúde do paciente. Cerca de 65 milhões de pessoas sofrem de DPOC e esta doença é a terceira causa de morte no mundo. Já a asma acomete aproximadamente 334 milhões de pessoas e é mais comum em crianças e idosos. Entre 2008 e 2013 o custo com hospitalização por asma no Brasil foi de US\$ 170 milhões para o sistema público de saúde (BURNEY, 2015; GLOBAL, 2014; WHO, 2007; CARDOSO, 2017).

A farmacoterapia prioritária nos casos das doenças respiratórias crônicas das vias aéreas inferiores é realizada por meio de medicamentos inalatórios orais, uma vez que atuam diretamente no alvo terapêutico, dentre outras vantagens que serão discutidas nessa revisão. Além do efeito pulmonar, local, alguns medicamentos inalatórios inovadores visam efeito sistêmico em que o fármaco é absorvido nos alvéolos por ser uma região rica em capilares sanguíneos.

Nessa revisão foram compiladas informações sobre as formas farmacêuticas inalatórias orais em que são apresentadas suas características peculiares. Trata-se de medicamentos de maior complexidade tecnológica por serem acoplados a dispositivos específicos, quando comparados às formas farmacêuticas sólidas e líquidas de ingestão oral. Diante disso, o conhecimento de forma mais detalhada dos medicamentos inalatórios se faz útil para incentivar sua pesquisa e produção, bem como para contribuir na orientação clínica para sua administração de forma mais embasada.

2 | A VIA DE ADMINISTRAÇÃO INALATÓRIA

Por meio da via inalatória, concentrações mais elevadas de fármaco alcançam o tecido alvo, o que maximiza o efeito terapêutico local. Com isso, doses mais baixas do medicamento podem ser administradas, o que reduz o efeito sistêmico diminuindo a toxicidade sem comprometer a eficácia. Além da via inalatória aumentar a seletividade do medicamento para o tecido alvo e oferecer mais segurança terapêutica, há

também uma maior rapidez da resposta em relação à administração oral pelo trato gastrointestinal (FRANCIS, 1980; BELLARY, 2006). A via inalatória sustenta por mais tempo a concentração do fármaco no trato respiratório, além de eliminar o efeito hepático de primeira passagem (HOCHHAUS, 2004).

A via inalatória divide-se em nasal e oral. A via nasal é mais usada para o tratamento de desordens que se restringem à região nasal e aos seios paranasais, como alergias, inflamações e congestões (GRONEBERG, 2006). Por outro lado, a via inalatória oral é escolhida quando se deseja uma ação do fármaco nas vias aéreas entre a orofaringe e os pulmões, ou até mesmo uma ação sistêmica (DEHAAN, 2001; MAC INTYRE, 2002).

3 | FORMAS FARMACÊUTICAS DE ADMINISTRAÇÃO POR VIA INALATÓRIA

Os medicamentos inalatórios orais geram aerossóis que são dispersões de partículas sólidas ou líquidas em um gás. Preparações inalatórias que formam aerossol são acondicionadas em dispositivos específicos, que após acionamento, permitem que as doses sejam liberadas, isso caracteriza as seguintes formas farmacêuticas: aerossol inalatório oral, pó inalatório oral e preparação inalatória por nebulização (cujo dispositivo é o nebulizador) (BRITISH, 2017) como mostrado na Figura 1.

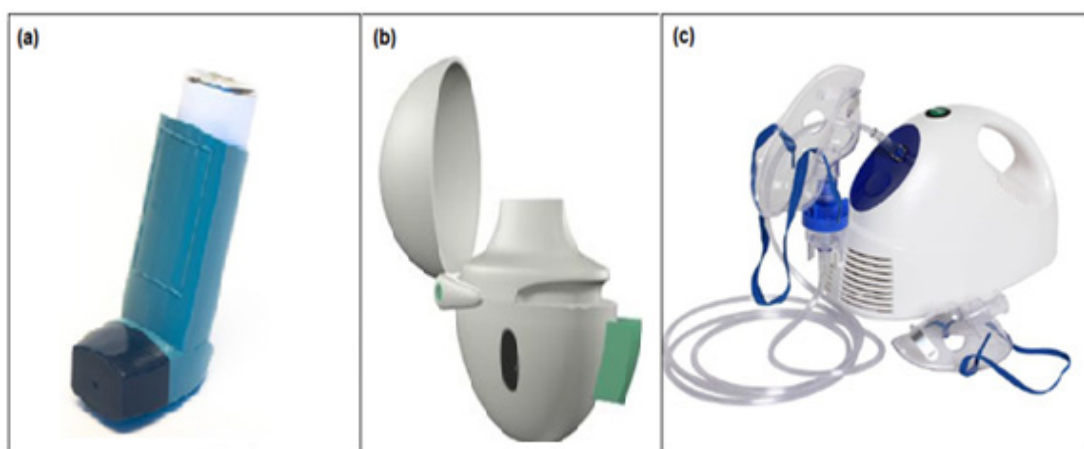


Figura 1 - Dispositivos utilizados em formas farmacêuticas do tipo (a) aerossol inalatório oral, (b) pó inalatório oral e (c) nebulizador.

3.1 Aerossol inalatório oral

O dispositivo da forma farmacêutica aerossol inalatório oral (Figura 1a) apresenta os seguintes componentes, como representado da Figura 2: recipiente de material inerte (normalmente vidro ou alumínio), atuador, válvula dosificadora, propelente e a formulação. (THIEL, 1996; NEWMAN, 2004). Tratam-se de dispositivos que contém o fármaco em soluções ou suspensões cujo veículo gasoso é o próprio propelente que se encontra comprimido sob a forma líquida no interior dos recipientes por estar pressurizado. Após o acionamento do dispositivo inalatório, a fase dispersa é

aspergida como aerossol junto ao propelente. A eficácia do aerossol inalatório oral depende da sincronização entre o movimento inspiratório do paciente e o manuseio/disparo do dispositivo inalatório. O uso inadequado desses dispositivos pode levar ao aparecimento de efeitos adversos em decorrência da deposição orofaríngea (PRISTA, 2003; SMITH, 2003).

Criado na década de 1950 por Charles G. Thiel no Hiker Laboratórios nos Estados Unidos da América (EUA) este tipo de dispositivo inalatório é o mais utilizado no mundo devido às vantagens que apresenta, como o reduzido tamanho, a isenção de uma fonte de energia externa, a contenção de várias doses em um só dispositivo e o rápido efeito no caso de broncodilatadores (THIEL, 1996; NEWMAN, 2004). Os primeiros dispositivos para aerossol inalatório oral continham medicamentos para o tratamento de asma e DPOC, com ação local nas vias aéreas inferiores e nos pulmões. Atualmente, veiculam-se também medicamentos para ação sistêmica, devido à alta absorção na região alveolar dos pulmões (CLARK, 1995; COURRIER, 2002).

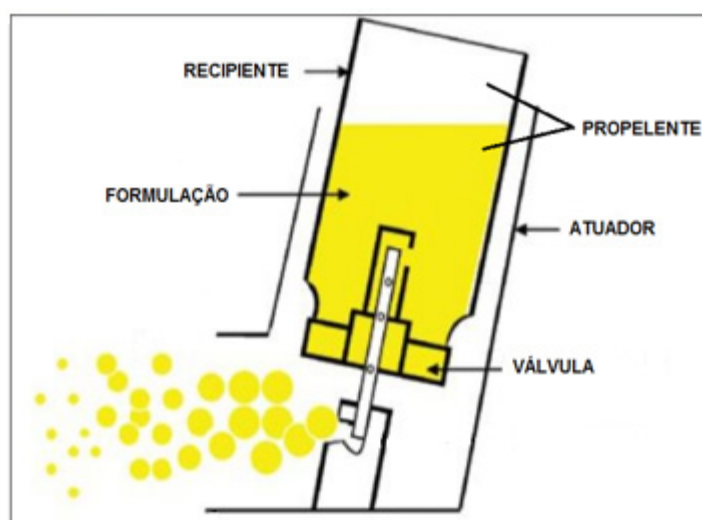


Figura 2 - Ilustração esquemática dos componentes (recipiente, atuador, válvula, propelente e formulação) do dispositivo de aerossol inalatório oral.

No caso de medicamentos aerossóis contendo soluções no interior do dispositivo pode ser necessária a adição de adjuvantes que promovam a solubilização, ou a estabilização no caso de suspensões (LIU, 2012). Os primeiros gases propelentes utilizados foram os clorofluorcarbonos (CFC), mais comumente o diclorodifluorometano (CFC-12) como componente majoritário, e outros que modulavam a pressão de vapor da formulação como o triclorofluorometano (CFC-11) e o diclorotetrafluoroetano (CFC-114). Entretanto, em 1987, um programa internacional, o Protocolo de Montreal, definiu a proibição do uso de gases propelentes a base de CFC na indústria mundial devido à depleção da camada de ozônio. De acordo com o documento, a implementação da medida deveria ocorrer até o ano 2001 para os países desenvolvidos e até 2010 para aqueles em desenvolvimento. A proibição do uso de CFC afetou a indústria

farmacêutica, visto que houve dificuldade em desenvolver formulações para aerossóis inalatórios orais com outros gases, devido às diferentes propriedades físico-químicas, principalmente pressão de vapor. As formulações subsequentes ao Protocolo de Montreal passaram a apresentar hidrofluoroalcanos (HFA) como propelentes, prioritariamente o 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134) e o 1,1,1,2,3,3,3- heptafluoropropano (HFA- 227) devido a sua inércia química, pressão de vapor e por não reagirem com o ozônio (BORGSTRÖM, 1999; UNITED NATIONS, 2000; HIRST, 2001; IBIAPINA, 2004)

Uma característica preponderante dos dispositivos de aerossol inalatório oral é a liberação precisa da dose por acionamento, o que se deve ao funcionamento da válvula de medição. A válvula apresenta um reservatório com volume fixo (25 μ L a 100 μ L) que é totalmente preenchido pela formulação a cada acionamento do dispositivo. Em seguida, o conteúdo que está contido no reservatório entra em contato com a atmosfera exterior por um orifício e, devido à diferença de pressão entre o ambiente interno da válvula e o meio externo, o propelente evapora carreando a formulação. Quando a formulação passa pelo orifício do atuador forma-se uma nuvem de aerossol que se move em direção axial e com sentido contrário ao do dispositivo. O aerossol formado é composto por gotículas em suspensão no gás. A distância do orifício do atuador à válvula e ao bocal, o seu diâmetro, o design do próprio atuador e a formulação influenciam a velocidade e o tamanho das gotículas do aerossol formado, o que por sua vez, afetam o local onde o fármaco irá se depositar no trato respiratório. (VERVAET; BYRON, 1999; NEWMAN, 2004; LIU, 2012; STEIN, 2014)

Quanto maior as gotículas do aerossol e maior a velocidade de seu deslocamento, maior será a quantidade de medicamento que se depositará na região da orofaringe. Isso é indesejável, uma vez que o local de ação dos fármacos inalados são as vias aéreas inferiores e os pulmões (CLARKE; NEWMAN, 1983; STEIN, 2014). A fim de alterar a aerodinâmica de voo dos medicamentos aerossóis inalatórios orais, recomenda-se a utilização de espaçadores (Figura 3) pelos pacientes. Com diferentes modelos, os espaçadores retêm as gotículas de maior tamanho e reduzem drasticamente a velocidade do aerossol em aproximadamente 35 m/s para 10 m/s (THIEL, 1996), conseqüentemente, diminuindo a proporção de fármaco que ficará retido nas vias aéreas superiores (NEWMAN, 2004). A proporção de fármaco que chega às vias aéreas inferiores na administração de medicamentos inalatórios é baixa, grande parte da dose, rotulada, fica depositada no atuador e na região da orofaringe (RAU, 2005). Newman e colaboradores realizaram um importante estudo em que se avaliou a deposição de fármacos provenientes de dispositivos para aerossol inalatório oral em voluntários com deficiência respiratória. Verificou-se que, em relação à dose rotulada, 80,8% do fármaco deposita-se na orofaringe; 9,8% fica retida no atuador; 1% é exalado e 8,8% chega às vias aéreas inferiores e alvéolos pulmonares (NEWMAN, 1986). A partir desse estudo, os pesquisadores foram desafiados a desenvolver novos modelos de dispositivos a fim de aumentar a proporção de fármaco que chega ao local de ação e conseqüentemente, e de melhorar a eficácia terapêutica de medicamentos

inalatórios (HIRST, 2002).



Figura 3 – Espaçadores, em diferentes modelos, para serem acoplados ao dispositivo de medicamento aerossol inalatório oral. Fonte: NEWMAN (2014).

3.2 Pó inalatório oral

O dispositivo do pó inalatório oral (Figura 1b) promove a liberação de partículas micronizadas da formulação em forma de pó seco, em doses precisas, que são inaladas pelo paciente. As principais vantagens desses dispositivos são a maior estabilidade dos fármacos, pelo fato de serem administrados sob a forma de pó seco, a dispensa de uso de propelentes em sua formulação, a possibilidade de veiculação de uma alta variedade de medicamentos inclusive para terapias sistêmicas com peptídeos e proteínas, além de conter uma ampla faixa de doses (menos que 10 μg até mais que 20 mg). Uma desvantagem dos pós inalatórios orais é a sensibilidade à umidade que, quando presente, pode resultar em aglomeração do pó (MALCOLMSON, 1998; SMITH, 2003; TELKO; HICKEY, 2005; ANSEL, 2007; ISLAM, 2008; HICKEY, 2017). Devido às vantagens diversas desse dispositivo de liberação pulmonar, hoje ele se tornou uma alternativa eficaz e com boa aceitabilidade por parte da comunidade médica e dos pacientes. Em um estudo realizado por Morice e colaboradores (2002) com o intuito de investigar a preferência dos pacientes asmáticos (incluindo adultos e crianças) em relação ao uso de dispositivos inalatórios, 67% dos 362 pacientes incluídos no estudo achavam mais fácil e preferiam usar um inalador de pó seco a um aerossol inalatório oral.

A dose recebida pelo paciente depende de cinco fatores principais como propriedades da formulação (propriedades reológicas, interações fármaco-carreador); tamanho, densidade e morfologia das partículas; desempenho do dispositivo inalatório; correta técnica de inalação e fluxo inspiratório. No caso dos pós inalatórios orais, o paciente deve apresentar um fluxo de ar mínimo inspiratório de 30 mL/min para receber uma dose efetiva (MALCOLMSON, 1998; TELKO e HICKEY, 2005; ISLAM,

2008; HICKEY, 2017).

As formulações de medicamentos do tipo pós inalatórios orais normalmente são compostas por uma mistura do fármaco com um carreador. Os carreadores são substâncias com tamanho de partículas maior que o fármaco cuja função é transportá-lo durante o voo pelas vias aéreas. As interações que ocorrem entre fármaco e carreador podem ser físicas pelo processo de adsorção, e químicas por meio de ligações intermoleculares que variam de acordo com a natureza química dos componentes da mistura. A adsorção ocorre quando as partículas do fármaco se aderem às rugosidades do carreador. A interação fármaco-carreador deve ser forte o suficiente para que se estabeleça o voo até à chegada nas vias aéreas, bem como fraca o bastante para que ocorra a separação entre os componentes da mistura, e assim o fármaco alcance as vias aéreas inferiores (alvo terapêutico) e o carreador fique retido na região da orofaringe (TELKO e HICKEY, 2005; HICKEY, 2017). Os carreadores melhoram a fluidez das partículas de fármaco e, conseqüentemente, faz com que as doses liberadas sejam mais precisas, quando comparado ao fármaco sozinho. Além disso, esse aumento de fluidez também facilita o processo de fabricação do medicamento (RAHIMPOUR, 2012). As partículas do carreador devem ser compatíveis com a mucosa das vias aéreas, biodegradáveis, não sofrer reações químicas com outros componentes da formulação. Dentre eles, a lactose é o tipo mais comum de carreador das formulações de pós inalatórios orais por ser estável, não tóxica, compatível com uma grande variedade de substâncias, além de ser viável financeiramente (JONES, 1965; SHUR, 2016). Outras substâncias também empregadas como carreadores são manitol, sorbitol, glicose, sacarose e trealose (PENG, 2016).

Os dispositivos para liberação de pós inalatórios orais são artefatos tecnológicos necessários para disponibilizar a formulação às vias aéreas de forma que o ativo alcance os brônquios, os bronquíolos e até os alvéolos pulmonares. Esses dispositivos devem garantir a exatidão e a reprodutibilidade das doses liberadas. Durante a administração da dose dentro do dispositivo ocorrem os fenômenos de desagregação, aerossolização e liberação das doses unitárias (Figura 4). Na desagregação, aglomerados da formulação são desfeitos durante o processo de aerossolização que consiste na dispersão do pó no ar que será inalado pelo paciente. Quanto mais aglomerados houver no aerossol formado, maior será a quantidade de pó que não chega aos pulmões uma vez que fica retido na orofaringe devido ao maior impacto por inércia nessa região, prejudicando a eficácia do medicamento.

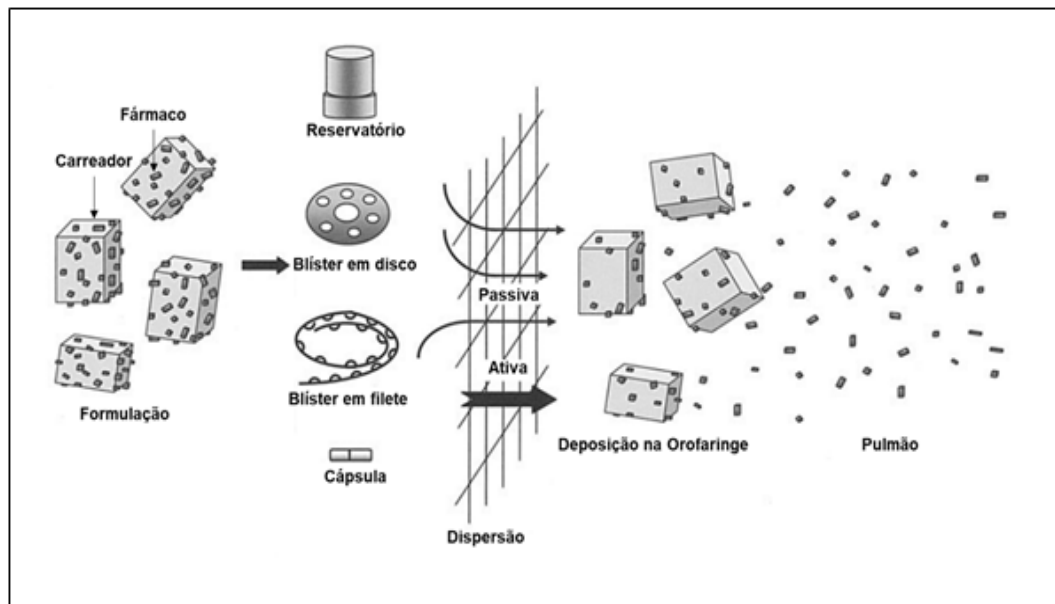


Figura 4 – Etapas esquemáticas de desagregação, aerossolização e liberação do ativo na administração de pós inalatórios orais. Fonte: TELKO e HICKEY (2005), modificado.

Os dispositivos para pós inalatórios orais são classificados da seguinte maneira:

a. Quanto ao número de doses:

- dose unitária (cápsulas individuais são introduzidas, uma de cada vez, manualmente pelo usuário, nos dispositivos para posterior acionamento);
- multidose unitária (o dispositivo contém doses unitárias em blísteres em discos ou filetes, não necessitando de recarregamento manual pelo paciente no momento do uso);
- multidose (reservatórios armazenam o pó, que será liberado após acionamento de mecanismo, incorporado no dispositivo, para medir as doses).

b. Quanto ao sistema de veiculação da formulação:

- cápsula dura;
- reservatório;
- blíster em disco ou em filete.

c. Quanto ao tipo de aerossolização:

- passiva (a dispersão é dependente do fluxo respiratório, por meio da introdução de ar na câmara que contém a formulação, tornando-a fluida); e
- ativa (a dispersão das partículas é realizada por meio de sistemas auxiliares, sejam eles pneumáticos, de impactação ou vibratórios) (CHRYSTYN, 2007; ZHOU, 2014; BERKENFELD, 2015; IBRAHIM, 2015; BOER, 2017).

Os dispositivos mais comuns para pós inalatórios orais disponíveis no mercado do tipo de dose unitária são Spinhaler® (Aventis), Rotahaler® (GlaxoSmithKline-GSK), Aeroliser® (Novartis), Inhalator® (Boehringer), Eclipse® (Aventis) e Handihaler® (Boehringer). Já do tipo multidose unitária são Diskhaler® (GSK), Diskus® (GSK) e

Aerohaler® (Boehringer); enquanto que os multidoses são Turbuhaler® (AstraZeneca), Easyhaler® (Orion), Novolizer® (ASTAMedica), Clickhaler® (Innovata Biomed) e Pulvinal® (Chiesi) (NEWMAN, 2002; BOER, 2017).

3.3 PREPARAÇÃO INALATÓRIA POR NEBULIZAÇÃO

Os nebulizadores (Figura 1c) são os dispositivos mais antigos utilizados para inalação de medicamentos. Entretanto, apresentam considerável volume e a necessidade de fonte externa de energia elétrica para vaporizar a formulação, que pode ser solução ou suspensão. Comumente, são utilizados por crianças ou idosos devido à facilidade de inalação do medicamento por meio de uma máscara, uma vez que não é necessário sincronizar a inspiração com o acionamento do dispositivo. O nebulizador vem perdendo espaço no mercado para os dispositivos portáteis (MALCOLMSON, 1998; BISGAARD, 2001).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da aceitação consolidada dos medicamentos inalatórios orais nas suas distintas formas farmacêuticas (aerossol inalatório oral, pó inalatório oral e preparação inalatória por nebulização), há importantes desafios no atual desenvolvimento desses produtos. Diante da alta proporção de fármaco que fica retida na região da orofaringe, muitos pesquisadores realizam estudos que visam aumentar a proporção de ativo que alcança os pulmões, por meio de alterações na formulação, no design do dispositivo, no tamanho e na forma das partículas, em caso de pó inalatório. Pesquisadores também avaliam o desenvolvimento de medicamentos que possam atuar de modo sistêmico através da via inalatória, alternativa de administração não invasiva e de rápida resposta terapêutica, inclusive para fármacos que sofrem degradação no trato gastrointestinal. Para atingir efeito não local, o fármaco deve apresentar aerodinâmica de voo adequada para alcançar os alvéolos pulmonares, o que está relacionado com o tamanho e a forma de suas partículas, bem como com sua velocidade e movimento durante o voo na inalação.

Nesta revisão, evidenciou-se a complexidade tecnológica dos medicamentos inalatórios orais quando comparados aos medicamentos que são absorvidos no trato gastrointestinal. Ainda são necessários muitos estudos visando otimizar a atuação terapêutica dos inalatórios, todavia, de nada adianta tal empenho se não houver uma adequada orientação para a administração desses medicamentos, pois se trata de um modo de uso não habitual a exemplo de uma deglutição de comprimido.

O conhecimento sobre as formas farmacêuticas inalatórias torna-se importante para uma orientação mais objetiva e clara por parte do profissional de saúde.

5 | AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig) pelo apoio à pesquisa.

REFERÊNCIAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. São Paulo: Artmed Editora, 2007.

BELLARY, S.; BARNETT, A. AH. Inhaled insulin: new technology, new possibilities. **International Journal of Clinical Practice**. v.60, p. 728-734, 2006.

BISGAARD, H; O'CALLAGHAN, C; SMALDONE, G. C. **Drug Delivery to the Lung**. 4.ed. London: Marcel Dekker, 2001.

BOER, A.H., et al. Dry powder inhalation: past, present and future. **Expert Opinion on Drug Delivery**. v. 14 (4), p.499-512, 2017.

BORGSTRÖM, L. The pharmacokinetics of inhaled hydrofluoroalkane formulations. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 104, p. 246-249, 1999.

BERKENFELD, K.; LAMPRECHT, A.; MCCONVILLE, J. T. Devices for dry powder drug delivery to the lung. **AAPS PharmSciTech**. v. 16, n. 3, p. 479-490, 2015.

BRITISH pharmacopoeia. London: British Pharmacopoeia Commission Office, 2017.

BURNEY, P.G., PATEAL, J., NEWSON, R., MINELI, C., NAGHAVI, M. Global and regional trends in COPD mortality, 1990- 2010. **European Respiratory Journal**. v.45. p. 1239–1247, 2015.

CARDOSO, T. A. et al. Impacto da asma no Brasil: análise longitudinal de dados extraídos de um banco de dados governamental brasileiro. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 43, n.3, p. 163-168, 2017.

CLARK, A. R. Medical aerosol inhalers: past, present, and future. **Aerosol Science Technology**. v. 22, p.374-391, 1995.

COURRIER, H. M.; BUTZ, N.; VANDAMME, F. Pulmonary drug delivery systems: recent developments and prospects. **Therapeutic Drug Carrier Systems**. v. 19, p. 425-498, 2002.

CHRYSTYN, H. The Diskus™: a review of its position among dry powder inhaler devices. **The International Journal of Clinical Practice**. v. 61, n. 6, p. 1022-1036, 2007.

DEHAAN, W.H.; FINLAY, W.H. In-vitro monodisperse aerosol deposition in a mouth and throat with six different inhalation devices. **Journal of Aerosol Medicine**. (14), p. 361-367, 2001.

FRANCIS, P. W., et al. Oral and inhaled salbutamol in the prevention of exercise induced bronchospasm. **Pediatrics**. (66), P. 103–108, 1980.

GLOBAL Asthma Report. Auckland, **Global Asthma Network**, 2014. Disponível em: <http://www.globalasthareport.org/>. Acessado em 18 fev 2019.

GRONEBERG, D. A. et al. Novel strategies of aerosolic pharmacotherapy. **Experimental and Toxicology Pathology**. v.57, p. 49-53, 2006.

HICKEY, A. J. Complexity in Pharmaceutical Powders for Inhalation: A perspective. **Kona Powder and Particle Journal**. p. 1-11, 2017.

HIRST, P. H. et al. Deposition and pharmacokinetics of an hfa formulation of triamcinolone acetonide delivered by pressurized metered dose inhaler. **Journal of Aerosol Medicine**. v. 14, p.155-165, 2001.

HIRST, P. H. et al. *In Vivo* lung deposition of hollow porous particles from a pressurized metered dose inhaler. **Pharmaceutical Research**. v. 19, p. 258-264, 2002.

HOCHHAUS, G. New developments in corticosteroids. Proceedings of the **American Thoracic Society**. v. 1, p. 269–274, 2004.

IBIAPINA, C. C., CRUZ, A. A., CAMARGOS, A. M. Hydrofluoroalkane as a propellant for pressurized metered-dose inhalers: history, pulmonary deposition, pharmacokinetics, efficacy and safety. **Jornal de pediatria**. v. 80, p. 441-446, 2004.

IBRAHIM, M.; VERMA, R.; GARCIA-CONTRERAS, L. Inhalation drug delivery devices: technology update. **Medical devices (Auckland, NZ)**. v. 8, p. 131-139, 2015.

ISLAM, N.; GLADKI, E. Dry powder inhalers (DPIs) - A review of device reliability and innovation. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 360, p. 1-11, 2008.

JONES, T.M; PILPEL, N. Some physical properties of lactose and magnesia. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 17, p.440-448, 1965.

LIU, X.; DOUB, W. H; GUO, C. Evaluation of metered dose inhaler spray velocities using phase doppler anemometry (PDA). **Journal of Pharmaceutics**. v. 423, p.235-239, 2012.

MACINTYRE, N. R. Aerosol delivery through an artificial airway. **Respiratory Care**. v. 47, p. 1279-1289, 2002.

MALCOLMSON, R. J.; EMBLETON, J. K. Dry powder formulation for pulmonary delivery. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 1, p. 394-398, 1998.

NEWMAN, S. P.; CLARKE, S. W. Therapeutic aerosols 1—physical and practical considerations. **Thorax**. v. 38, p. 881-886, 1983.

NEWMAN, S. P. et al. Effect of InspirEase on the deposition of metered-dose aerosols in the human respiratory tract. **Chest**. v. 89, p. 551-556, 1986.

NEWMAN, S. P., BUSSE, W. W. Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance. **Respiratory Medicine**. v. 96, p. 296-304, 2002.

NEWMAN, S. P. Spacer devices for metered dose inhalers. **Clinical Pharmacokinetics**. v. 43, p.349-360, 2004.

PENG, T. et al. Influence of physical properties of carrier on the performance of dry powder inhalers. **Acta Pharmaceutica Sinica B**. v. 6 (4), p. 308-318, 2016.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica**. 6ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.

HAHIMPOUR, Y., HAMISHEHKAR, H. Lactose Engineering for Better Performance in Dry Powder

Inhalers. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**. v. 2, n.2, p. 183-187, 2012.

RAU, J. L. The inhalation of drugs: advantages and problems. **Respiratory Care**. v. 50, p. 367-382, 2005.

SHUR, J. Et al. From single excipients to dual excipient platforms in dry powder inhaler products. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 524, p. 374-383, 2016.

SMITH, I. J.; PARRY-BILLINGS, M. The inhalers of the future? A review of dry powder devices on the market today. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 16, p. 79-95, 2003.

STEIN, S. W. et al. Advances in metered dose inhaler technology: hardware development. **AAPS PharmSciTech**. v. 15, p.326-338, 2014.

TELKO, M. J.; HICKEY, A. J. Dry powder inhaler formulation. **Respiratory Care**, v. 50, n. 9, p. 1209-1227, 2005.

THIEL, C. G. From Susie's question to CFC free: an inventor's perspective. **Respiratory drug delivery**. v. 1, p. 115-123, 1996.

United Nations Environment Programme. **The Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer**, 2000. 47 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases. A comprehensive approach**. Geneva, WHO, 2007. Disponível em: http://www.who.int/gard/publications/GARD_Manual/en/. Acessado em: 18 fev 2019.

VERVAET, C. V.; BYRON, P. R. Drug-surfactant-propellant interactions in HFA-formulations. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 186, p.13-30, 1999.

ZHOU, Q. T. *et al.* Emerging inhalation aerosol devices and strategies: Where are we headed?. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 75, p. 3-17, 2014.