

ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

С.Я. Скачилова^{1*}, докт. хим. наук, профессор, **О.И. Терёшкина**², канд. фарм. наук,
Е.В. Шилова¹, докт. биол. наук, профессор, **И.П. Рудакова**², докт. хим. наук, профессор,
Т.А. Балаев³, **А.Ю. Соловьёв**³, **Т.Н. Молостова**⁴,
И.А. Самылина², член-корр. РАН, докт. фарм. наук, профессор

¹Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ;
142450, Московская обл., Старая Купавна, ул. Кирова, д. 23

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова,
НИИ фармации; 119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

³АО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга»;
191144, Санкт-Петербург, ул. Моисеенко, д. 24а

⁴Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России;
105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32

*E-mail: skachilova@mail.ru

Рассмотрены особенности лекарственных форм для ингаляций, применяемых в пульмонологии, преимущества их использования и эффективность систем доставки лекарственных препаратов для обеспечения максимально возможной дозы препарата, доставляемого в легкие, и вспомогательные вещества для систем доставки.

Ключевые слова: лекарственные формы для ингаляций, системы доставки, вспомогательные вещества.

В современной медицине для ингаляционной терапии различных заболеваний (бронхолегочных, муковисцидоза и др.) применяются следующие лекарственные формы: аэрозоли, порошки, растворы, суспензии, спреи назальные. В настоящее время в России зарегистрировано более 100 ингаляционных препаратов только для лечения бронхолегочных заболеваний: бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Из них 30 препаратов выпускаются отечественными производителями [1].

В Государственную фармакопею (ГФ) СССР XI издания [2] включена общая фармакопейная статья (ОФС) «Аэрозоли». Для подготовки ГФ РФ XIII издания разработаны ОФС: «Лекарственные формы для ингаляций», «Аэрозоли и спреи», «Порошки», «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц», в которых предусмотрен важный показатель «Респирабельная фракция» для дозирован-

ных лекарственных форм, применяемых для лечения бронхолегочных заболеваний [3, 4]. В Фармакопее США имеется раздел (601) «Аэрозоли, назальные спреи, дозированные аэрозоли и порошковые аэрозоли». Европейская Фармакопея также включает монографию «Лекарственные препараты для ингаляций» со следующими разделами: «Жидкие лекарственные препараты для ингаляций» и «Порошки для ингаляций» [5–8].

В международных и отечественных рекомендациях по клиническому лечению БА и ХОБЛ указано, что ингаляционная терапия является основным путем введения лекарств [9–11]. При бронхолегочных заболеваниях ингаляционная терапия наиболее предпочтительна, поскольку лекарственный препарат направляется и поступает непосредственно к органу-мишени, в дыхательные пути. При этом предотвращается пресистемная биотрансформация (связывание с белками крови, модификация в печени и др.) лекарственного препарата до начала его действия. Ингаляционный способ введения в данном случае имеет следующие преимущества перед пероральными и парентеральными путями введения препаратов в пульмонологию: быстрое начало действия препарата; более низкие дозы по сравнению с другими путями введения; создание высокой концентрации лекарственного препарата в легких; меньший риск развития системных побочных реакций.

Разброс разовых доз фармацевтических субстанций в лекарственных формах для ингаляций составляет от 4,5 до 100–250 мкг. С целью доставки таких доз и обеспечения однородности их дозирования применяют вспомогательные вещества: носители («разбавители») субстанций, стабилизаторы для суспензий и растворов, растворители. Эффективность ингаляционной терапии зависит не только от состояния и вида субстанции (гигроскопичность, агрегируемость, сорбируемость, полиморфизм) и вспомогательных веществ, но и в значительной степени от системы доставки лекарственного препарата. Разработаны специальные системы доставки – ингаляционные устройства, которые постоянно совершенствуются. В основном применяют 3 вида систем доставки ингаляционных препаратов: дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ) и небулайзеры (НЕБ). Каждый вид системы доставки имеет свои преимущества и недостатки [12]. Так, ДАИ без применения специальных спейсеров и насадок, оптимизаторов обеспечивают объем респираторной фракции лишь до 15–25%.

В последние годы популярны ДПИ (около 40% применяемых ингаляционных устройств). Однако ДПИ определенной конструкции также имеют недостатки. Существует 2 основных вида ДПИ: многодозовые (резервуарные и блистерные) и капсульные. В России зарегистрированы в основном зарубежные ДПИ резервуарного типа. Как показало специальное исследование, многодозовые порошковые ингаляторы в большей степени подвержены влиянию условий среды, при попадании влаги нарушается процесс деагрегирования частиц действующей субстанции от вспомогательного вещества-носителя, что приводит к изменению дозы и снижению величины респираторной фракции [13]. Кроме того, в России проводились исследования ряда препаратов для ДПИ (форадил-комби, серетид и др.). Оказалось, что при повышенной относительной влажности от 50 до 70% объем респираторной фракции снижается до 10% [14].

Для эффективности терапии необходимы системы доставки лекарственного препарата, обеспечивающие герметичность ингаляционного устройства при использовании минимальных количеств вспомогательных веществ. С учетом этого перспективны разработки по применению блистерных мультидисков, которые обладают определенными преимуществами перед однодозовыми капсульными и многодозовыми порошковыми ингаляторами. Герметичность мультидиска обеспечивает защиту порошка от контакта с воздухом, точность дозы, создает возможность снижения количества вспомогательных веществ и повышения объема респираторной фракции.

В последние годы популярна небулайзерная терапия в связи с созданием разнообразных устройств, обеспечивающих надежную доставку лекарств как в виде растворов, так и суспензий [15]. Преимущества небулайзерной терапии заключаются в возможности введения в организм пациента концентрированных растворов и высоких доз препаратов, что обеспечивает эффективную терапию при тяжелых состояниях. При использовании ДАИ и ДПИ это исключено [16].

Одним из важнейших качественных показателей эффективности лекарственных средств для ингаляций является доставка максимальной дозы препарата в легкие и минимальное оседание препарата в полости рта и гортани. Важное значение также имеет размер частиц препарата (от 1,5 до 5 мкм), доставляемого в легкие. Последние называют тонкодисперсной фракцией (FPF) – fine particle fraction – респираторная фракция (RF) [17]. Согласно последним исследованиям ведущих клиницистов-пульмонологов, наибольшая эффективность лечения БА и ХОБЛ достигается при использовании лекарственного вещества с размером частиц 1,5–2,0 мкм. Такая дисперсность лекарственного вещества обеспечивает его доставку к дистальным отделам дыхательных путей (основная зона воспаления) [18].

Перспективное направление ингаляционной терапии – применение новых дозирующих жидкостных ингаляторов (ДЖИ), продуцирующих «мягкий» аэрозоль – Респимат Soft Mist [19–21]. На сегодняшний день в России зарегистрирован 1 препарат в ДЖИ-форме – Спирива Респимат (тиотропия бромид), который обеспечивает высокое депонирование (до 40–60%) лекарственного препарата в легкие [1].

В Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для лечения болезней органов дыхания (БА, ХОБЛ) приведено 12 лекарственных средств в виде 32 лекарственных форм для ингаляционного введения [22]. В Перечне представлены препараты 3 основных фармакотерапевтических групп – β_2 -агонисты (сальбутамол, формотерол), глюкокортикостероиды (бекламетазон, будесонид), m_3 -холинолитики (ипратропия бромид, тиотропия бромид); комбинированные препараты: ипратропия бромид – фенотерол (беродуал), будесонид – формотерол (симбикорт), сальметерол – флутиказон (серетид); включены также кромоглициевая кислота (противовоспалительное антиаллергическое средство) и ацетилцистеин (муколитик). Для каждой системы доставки необходимо выбрать соответствующие вспомогательные вещества.

В табл. 1 приведены лекарственные формы и вспомогательные вещества бронходилататоров,

Таблица 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА БРОНХОДИЛАТОРОВ

МНН	Торговое наименование	Система доставки	Лекарственная форма; вспомогательные вещества
Сальбутамол	Вентолин	ДАИ	Аэрозоль для ингаляций дозированный; суспензия в 1,1,1,2-тетрафторэтане
	Саламол Эко	ДАИ	Аэрозоль для ингаляций дозированный; раствор в спирте и тетрафторэтане (~11,5 % спирта)
	Сальгим	ДПИ	Порошок для ингаляций дозированный; натрия бензоат (9,75 мг в дозе)
	Вентолин небулы	НЕБ	Раствор для ингаляций; натрия хлорид – 9 мг/мл; серная кислота, разведенная до pH 3,5–4,5; вода для инъекций – до 1 мл
	Саламол Стери-Неб	НЕБ	Раствор для ингаляций; натрия хлорид – 9 мг/мл; серная кислота, разведенная до pH 3,8–4,2; вода для инъекций – до 1 мл
Формотерол	Атимос	ДАИ	Аэрозоль для ингаляций дозированный; 1,0 М раствор хлористоводородной кислоты в спирте, 1,1,1,2-тетрафторэтане (12 % раствор спирта)
	Форадил	ДПИ	Капсулы с порошком для ингаляций; в 1 капсуле до 25 мг лактозы (1 доза)
	Окис Турбухалер	ДПИ	Порошок для ингаляций дозированный; лактозы моногидрата – около 450 мкг в 1 дозе
	Формотерол изихейлер	ДПИ	Порошок для ингаляций дозированный; лактозы моногидрата – 7,988 мг в 1 дозе
Индакатерол	Онбрез Бризхалер	ДПИ	Порошок для ингаляций дозированный; лактозы моногидрат – 24,806 мг в 1 дозе
Олодатерол	Инфортиспир Респимат	ДЖИ	Раствор для ингаляций
	Стриверди Респимат	ДЖИ	Раствор для ингаляций дозированный
Ипратропия бромид	Атровент	НЕБ	Раствор для ингаляций 0,025%: бензалкония хлорид 0,10 мг/мл, динатрия эдетата дигидрата 0,50 мг/мл, натрия хлорида 8,80 мг/мл, хлористоводородная кислота 1,0 М (для доведения до pH 3,4) 0,659 мг/мл, вода до 1 мл
	Атровент Н	ДАИ	Аэрозоль для ингаляций дозированный; раствор в спирте, воде, лимонной кислоте, тетрафторэтане (15% раствор спирта)
	Ипратропиум Стери-Неб	НЕБ	Раствор для ингаляций (0,25 мг/мл); натрия хлорид 8,5 мг/мл, хлористоводородная кислота до pH 3,4, вода для инъекций до 1 мл
Тиотропия бромид	Спирива	ДПИ	Капсулы с порошком для ингаляций; в 1 капсуле лактозы моногидрата 5,48 мг (1 доза)
	Спирива Респимат	ДЖИ	Раствор для ингаляций; в 1 дозе бензалкония хлорида 1,105 мкг, 1 М хлористоводородная кислота до pH 2,8–3,0, вода для инъекций до 11,05 мл
Гликопиррония бромид	Сибри Бризхалер	ДПИ	Капсулы с порошком для ингаляций; в 1 капсуле лактозы моногидрата 24,9 мг; магния стеарата 0,037 мг

Таблица 2

СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДАИ С БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТОМ (МНН)

Торговое название препарата	Лекарственная форма, вспомогательные вещества
Беклазон Эко	Аэрозоль для ингаляций дозированный (раствор): спирт, тетрафторэтан (2,7–7,7% спирта)
Беклазон Эко легкое дыхание	Аэрозоль для ингаляций, дозированный активируемый вдохом (раствор): спирт, тетрафторэтан (2,7–7,7% спирта)
Кленил	Аэрозоль для ингаляций дозированный (раствор): спирт, глицерин, тетрафторэтан (15% спирта)
Беклоспир	Аэрозоль для ингаляций дозированный (суспензия): спирт этанол, тетрафторэтан
Беклометазон	Аэрозоль для ингаляций, дозированный (раствор): спирт, тетрафторэтан (2,4–12,3% спирт)
Беклометазон-аэронатив	Аэрозоль для ингаляций, дозированный (раствор): спирт, триэтилцитрат, тетрафторэтан (~14% спирта)
Беклометазон ДС	Аэрозоль для ингаляций, дозированный (раствор): спирт, изопропанол, тетрафторэтан (~10% спирта)

стимуляторов β_2 -адренергических рецепторов (β_2 -агонистов) и блокаторов m_3 -холинорецепторов (m_3 -холинолитиков). В табл. 2 представлены лекарственные формы и вспомогательные вещества беклометазона в ДАИ.

В лекарственных формах для получения раствора действующей субстанции концентрация спирта достигает 10–25%, что обеспечивает надежную работу клапанно-распылительной системы ингалятора, однако эти растворы иногда вызывают сухость и раздражение слизистых. Установлено также, что добавление глицерина в раствор приводит к увеличению размера частиц аэрозоля. В табл. 3 представлены лекарственные формы и вспомогательные вещества будесонида (МНН) в ДПИ.

Порошки для ингаляций обычно содержат вспомогательное вещество-носитель (чаще лактозу). При ингаляции порошка часть препарата, в том числе и носитель, оседает в полости рта, а затем проглатывается. При этом лактоза может оказывать отрицательное влияние при сниженной активности фермента лактазы, врожденной галактоземии и глюкозо-галактозной мальабсорбции [23, 24]. Кроме того, лактоза, являясь питательной средой для различных микроорганизмов (в том числе *Candida albicans*), может способствовать поражению слизистых гортани и дыхательных путей, особенно при применении ингаляционных глюкокортикостероидов [25, 26].

В России зарегистрированы препараты для небулайзерной терапии, содержащие будесонид и бекло-

метазон (табл. 4). Выбранные вспомогательные вещества обеспечивают необходимую осмолярность, вязкость лекарственной формы, стабильность субстанций, однако могут приводить к раздражению слизистых и кашлю. Кроме того, динатрия эдетат в концентрациях выше 1,2 мг/мл может вызывать бронхоспазм [27].

Состав вспомогательных веществ в лекарственных формах комбинированных препаратов (табл. 5) аналогичен составу вспомогательных веществ в монопрепаратах.

Применяемые вспомогательные вещества в лекарственных формах для ингаляций обеспечивают стабильность субстанций, точность дозирования растворов, суспензий, сухих порошков. Однако в ряде случаев вспомогательные вещества могут вызвать и нежелательные реакции. У детей, страдающих астмой, возможно развитие «парадоксального бронхоспазма» при использовании противоастматических средств в ингаляционной форме, содержащих сульфиты (причем чувствительность к сульфитам у детей увеличивается с возрастом), а также при введении в состав лекарственной формы бензалкония хлорида, олеиновой кислоты, некоторых пропеллентов, соевого лецитина, сорбитана триолеата, параоксибензоатов и их эфиров. Сульфиты могут вызывать реакцию гиперчувствительности и бронхоспазм и у взрослых пациентов, особенно у чувствительных людей, астматиков или у пациентов с аллергией в анамнезе; бензалкония хлорид (10 мкг/доза) – быстрое развитие бронхо-

спазма продолжительного действия, сопровождаемого кашлем и покраснением кожных покровов, крапивницей; параоксибензоаты – аллергические реакции, в том числе реакции замедленного типа [28, 29].

Выводы

1. Целесообразна разработка и производство новых ингаляционных лекарственных форм

Таблица 3

СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДПИ

МНН	Торговое название препарата	Вспомогательные вещества
Будесонид	Тафен новолайзер	Лактоза 10,7 мг в дозе
Будесонид	Новопульмон Е Новолайзер®	Лактоза 10,7 мг в дозе
Будесонид	Пульмикорт® Турбухалер®	Отсутствуют
Будесонид	Будесонид Изихейлер	Лактоза 7,8 мг в дозе
Будесонид	Бенакорт	Натрия бензоат 9,8 мг в дозе

Таблица 4

СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НЕБ

МНН	Торговое название препарата	Лекарственная форма, вспомогательные вещества
Будесонид	Пульмикорт	Суспензия для ингаляций дозированная: натрия хлорид, натрия цитрат, динатрия эдетат, полисорбат-80, лимонная кислота, вода для инъекций
Будесонид	Бенакорт	Раствор для ингаляций: метилпарагидроксибензоат (нипагин), янтарная кислота, динатрия эдетат, макрогол 400, пропиленгликоль, вода для инъекций
Будесонид	Буденит Стери-Неб	Суспензия для ингаляций дозированная: полисорбат-80, натрия хлорид, натрия цитрата дигидрат, лимонная кислота, динатрия эдетат, вода для инъекций
Беклометазон	Кленил УДВ	Суспензия для ингаляций: натрия хлорид, полисорбат-20, сорбитана лаурат, вода для инъекций

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

МНН	Торговое наименование	Система доставки	Лекарственная форма, вспомогательные вещества
Ипратропия бромид + фенотерол	Беродуал Н	ДАИ	Аэрозоль для ингаляций дозированных: раствор, спирт, вода, лимонная кислота, тетрафторэтан (25% спирта)
	Беродуал	НЕБ	Раствор для ингаляций: бензалкония хлорид, динатрия эдетат, натрия хлорид, хлористоводородная кислота, вода для инъекций
	Ипратерол-натив	НЕБ	Раствор для ингаляций: натрия бензоат, динатрия эдетат, лимонная кислота, натрия гидроксид до рН 3,2; вода для инъекций
Ипратропия бромид + салбутамол	Ипрамол Стери-Неб	НЕБ	Раствор для ингаляций: натрия хлорид; хлористоводородная кислота до рН 3,5; вода для инъекций
Вилантерол + умеклидиния бромид	Аноро Эллипта	ДПИ	Порошок для ингаляций дозированных; магния стеарат – 125 мкг; лактозы моногидрат – до 12,5 мг и магния стеарат – 75 мкг; лактозы моногидрат – до 12,5 мг в 1 дозе
Будесонид + формотерол	Симбикорт® Турбухалер®	ДПИ	Порошок для ингаляций дозированных: лактозы моногидрат (730 или 810 мкг)
	Форадил Комби	ДПИ	Порошок для ингаляций: лактозы моногидрат до 25 мг в каждой капсуле (в 1 дозе от 50 до 100 мг лактозы)
Вилантерол + флутиказона фураат	Релвар Эллипта®	ДПИ	Порошок для ингаляций дозированных: магния стеарат, лактозы моногидрат (до 25 мг суммарно в дозе)
Сальметерол + флутиказон	Серетид	ДАИ	Аэрозоль для ингаляций дозированных: суспензия в тетрафторэтане
	Серетид® мультидиск	ДПИ	Порошок для ингаляций дозированных: лактоза (12,5 мг)
	Сальмекорт	ДАИ	Аэрозоль для ингаляций дозированных: суспензия, 1,1,1,2-тетрафторэтан, полиэтиленгликоль 1000
	Тевакомб	ДАИ	Аэрозоль для ингаляций дозированных: суспензия, спирт, лецитин, тетрафторэтан (2% спирта в дозе)
Мометазон + формотерол	Зенхейл	ДАИ	Аэрозоль для ингаляций дозированных

с целью повышения эффективности терапии: блистерных мультидисков, дозированных жидкостных ингаляторов.

2. Необходим поиск альтернативных вспомогательных веществ, отличающихся минимумом побочных реакций при ингаляционном пути введения лекарственного препарата.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения 11.05.2015). (The state register of medicines <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (date 11.05.2015)) (in Russian).
2. Государственная фармакопея СССР XI изд., вып. 2. 1998; 136. (The State Pharmacopoeia of the USSR XI, vol. 2. 1998; 136) (in Russian).
3. Терёшкина О.И., Павлов В.М., Рудакова И.П., Самылина И.А., Багирова В.Л. Разработка проекта общей фармакопейной статьи «Аэрозоли». Фармация. 2005; 5: 3–7. (Tereshkina O.I., Pavlov V.M., Rudakova I.P., Samylina I.A., Bagirova V.L. Development of the draft General monograph «Aerosols». Farmatsiya. 2005; 5: 3–7) (in Russian).
4. Терёшкина О.И., Павлов В.М., Рудакова И.П., Самылина И.А. Спреи: определение понятия. Фармация. 2006; 5: 41–43. (Tereshkina O.I., Pavlov V.M., Rudakova I.P., Samylina I.A. Spray: definitions. Farmatsiya. 2006; 5: 41–43) (in Russian).
5. USP30 –NF 25 (e-book). 2007.
6. Фармакопея США. Национальный формуляр: избранные обновления и все новые материалы с USP 29-NF 24 по USP 33-NF 28 включительно: (пер. с англ.). М.: GEOTAR-Media, 2012; 888. (United States Pharmacopoeia. National formulary: selected updates and all

new materials of USP 29- NF 24 to the USP 33- NF 28 inclusive: Moscow: GEOTAR-Media, 2012; 888) (in Russian).

7. European Pharmacopoeia 6.0, 2008.
8. Европейская фармакопея на русском языке, 8-е издание, т.1; 2014. (Publication European Pharmacopoeia in Russian 8-ed., t.1; 2014) (in Russian).
9. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М., 1997; т.1: 434. т.2: 395. (Chuchalin A.G. Bronchial asthma. Moscow: 1997; t.1: 434. t.2: 395) (in Russian).
10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Revised 2014. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf
11. Global initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)/ 2009.
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (под ред. А.Г. Чучалина). 2015; в XVI: 959–963. (Federal guidelines on the use of medicines. (ed. by Chuchalin A.G.). 2015; in XVI: 959–963) (in Russian).
13. Maggi L., Bruni R., Conte U. Influence of the moisture on the performance of a new dry powder inhaler. Int. J. Pharm., 1999; vol. 177(1): 83–91.
14. Победин О.А. Исследование аэродинамических свойств ингаляционных лекарственных форм. Дис. канд. фарм. наук, М., 2010. (Pobedin O.A. The study of aerodynamic properties of inhaled formulations. Dissertation candidate pharmaceutical sciences, Moscow: 2010) (in Russian).
15. Авдеев С.Н., Бродская Р.Н. Стери-Небы – новые возможности небулайзерной терапии обструктивных заболеваний легких. Научное обозрение респираторной медицины, 2011; 3: 18–23. (Avdeev S.N., Brodsky R.N. Steri-Nebs – new possibilities of nebulised therapy of obstructive lung disease. Scientific review of respiratory medicine, 2011; 3: 18–23) (in Russian).
16. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия обструктивных заболеваний легких. Consilium Medicum, 2011; 13. (3): 30–42. (Avdeev

S.N., Nebulised therapy of obstructive lung disease. *Consilium Medicum*, 2011; 13. (3): 30–42) (in Russian).

17. Скачилова С.Я., Чучалин А.Г., Шилова Е.В., Балаев Т.А., Караваяева А.Н. Факторы, влияющие на респираторную фракцию ингаляционных противоастматических препаратов. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2013; 2: 41–45. (Skachilova S. Ya., Chuchalin A.G., Shilova E.V., Balaev T.A., Karavaeva A.N. Factors affecting on respirable fraction of inhaled anti-asthmatic drugs. *Development and registration medicinal drugs*, 2013; 2: 41–45) (in Russian).

18. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и соавт. Атмосфера. Пульмонология и аллергология, 2013; 2: 15–23. (Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Archipov V.V. et al. The atmosphere. *Pulmonology and allergology*, 2013; 2: 15–23) (in Russian).

19. Степанян И.Э. Спирива® Респимат – препарат нового поколения. Российский медицинский журнал, 2012; 6: 324–328. (Stepanyan I.E., Spiriva® Respimat is a drug of a new generation. *Russian medical journal*, 2012; 6: 324–328) (in Russian).

20. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.*, 2011, v. 37: 1308–1331.

21. Hadder R., Pavia D., Lee A., Bateman E. Lack of paradoxical bronchoconstriction after administration of tiotropium via Respimat® Soft Mist™ Inhaler in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2011, vol. 6: 245–251.

22. Перечень жизненно необходимых и важнейших

лекарственных препаратов на 2015 год, Утвержден Правительством РФ 30.12.2014 №2782-п. (The list of vital and essential medicines, approved by the Government Order of Russian Federation dated 30.12.2014 № 2782-p) (in Russian).

23. American Academy of Pediatrics. «Inactive» Ingredients in Pharmaceutical Products: Update (Subject Review). *Pediatrics*, 1997; vol. 99: 268.

24. Vesa T.H., Marteau P., Korpela R. Lactose intolerance. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2000; vol. 19 (2 Suppl): 165–175.

25. Knight L., Fletcher J. Growth of *Candida albicans* in saliva: stimulation by glucose associated with antibiotics, corticosteroids, and diabetes mellitus. *J. Infect. Dis.*, 1971; 123(4): 371–377.

26. Vogt F.C. The incidence of oral candidiasis with use of inhaled corticosteroids. *Ann. Allergy.*, 1979; vol. 43 (4): 205–210.

27. Asmus M.J., Sherman J., Hendeles L. Bronchoconstrictor additives in bronchodilator solutions. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 1999 Aug; 104(2 Pt 2): 53–60.

28. Руководство по безопасности вспомогательных веществ (Excipients Safety Guide). CPMC, USA, 463/00. 2003. (Excipients Safety Guide. CPMC, USA, 463/00. 2003) (in Russian).

29. Handbook of Pharmaceutical Excipients (ed. by: Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn) UK, USA. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. Electronic version. 2009.

Поступила 14 сентября 2015 г.

SPECIFIC FEATURES OF INHALATION FORMULATIONS USED IN PULMONOLOGY

Professor S.Ya. Skachilova¹, PhD; O.I. Teryoshkina², PhD; Professor E.V. Shilova¹, PhD; Professor I.P. Rudakova², PhD; T.A. Balaev³; A.Yu. Solovyev³; T.N. Molostova⁴; Professor I.A. Samylina², PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

¹All-Russian Research Center for Safety of Biologically Active Substances; 23, Kirov St., Staraya Kupavna, Moscow Region 142450;

²Research Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

³Joint-Stock Company «Pharmaceutical Factory of Saint Petersburg»; 24a, Moiseenko St., Saint Petersburg 191144

⁴Research Institute of Pulmonology, Federal Biomedical Agency of Russia; 32, Eleventh Parkovaya St., Moscow 105077

SUMMARY

The paper considers the specific features of inhalation formulations used in pulmonology, the benefits of their application and the efficiency of drug delivery systems to ensure the maximum possible dose of a drug to be delivered into the lung. The formulations are systematized by the types of inhaler devices and pharmacotherapeutic groups, indicating their excipients. The paper notes the specific features of excipients used to ensure the dose of the active ingredient and the flow rate of formulations as powders, to provide stability and osmolarity of solutions and suspensions for use in nebulizer therapy. It also analyzes medical undesirable adverse reactions caused by some excipients (lactose, benzalkonium chloride, edetate disodium, etc.).

Key words: inhalation formulations, delivery systems, excipients.