

# Odpowiedź na „Komentarz do pracy Tomasza Sosnowskiego

Prof. nzw. dr hab inż.  
**Tomasz R. Sosnowski**

Katedra Inżynierii Procesów  
Zintegrowanych Wydział  
Inżynierii Chemicznej i  
Procesowej Politechnika  
Warszawska

Kierownik Katedry: Prof. dr hab.  
inż. Leon Gradoń

G Ł O S W D Y S K U S J I

## Response to the „Commentary to the article by Tomasz Sosnowski – Evaluation of novel powder formulation of fluticasone propionate”

S U M M A R Y

Justification of aerosol particle size distribution determination for DPI products has been presented, indicating the importance of fine particle mass as a key indicator of aerosolized drug quality. The relationship between particle size and predicted lung deposition has been discussed with reference to IVIVC (in vitro-in vivo correlation) problem. The work is a response to the recent comment published by prof. Michał Pirożyński.

**Przedstawiono uzasadnienie wykonywania pomiarów rozkładu wielkości cząstek leków aerozolowych wytwarzanych w inhalatorach proszkowych DPI, podkreślając znaczenie określania masy cząstek drobnych jako podstawowego wskaźnika jakości aerozolu inhalacyjnego. Wskazano na związek między wielkością cząstek a ich przewidywaną dostępnością płucną w kontekście problemu IVIVC (in vitro-in vivo correlation). Artykuł stanowi odpowiedź na wcześniejszą pracę-komentarz prof. Michała Pirożyńskiego.**

Sosnowski T.: Odpowiedź na „Komentarz do pracy Tomasza Sosnowskiego – Ocena nowej formułacji proszku do inhalacji zawierającej propionian flutikazonu” *Alergia*, 2011, 4: 27-25

## Odpowiedź na „Komentarz do pracy Tomasza Sosnowskiego - Ocena nowej formułacji proszku do inhalacji zawierającej propionian flutikazonu”

W ostatnim numerze *Alergii* (nr 3/2011) Profesor Michał Pirożyński zamieścił ciekawą pracę (1) będącą komentarzem do opublikowanego ponad rok temu artykułu pt. „Ocena nowej formułacji proszku do inhalacji zawierającej propionian flutikazonu”(2). Z satysfakcją odnotowałem fakt, że moja publikacja spotkała się z zainteresowaniem, zaś po zapoznaniu się z komentarzem uznałem, że warto w odpowiedzi rozwinąć i sprecyzować pewne kwestie dyskutowane przez Prof. Pirożyńskiego.

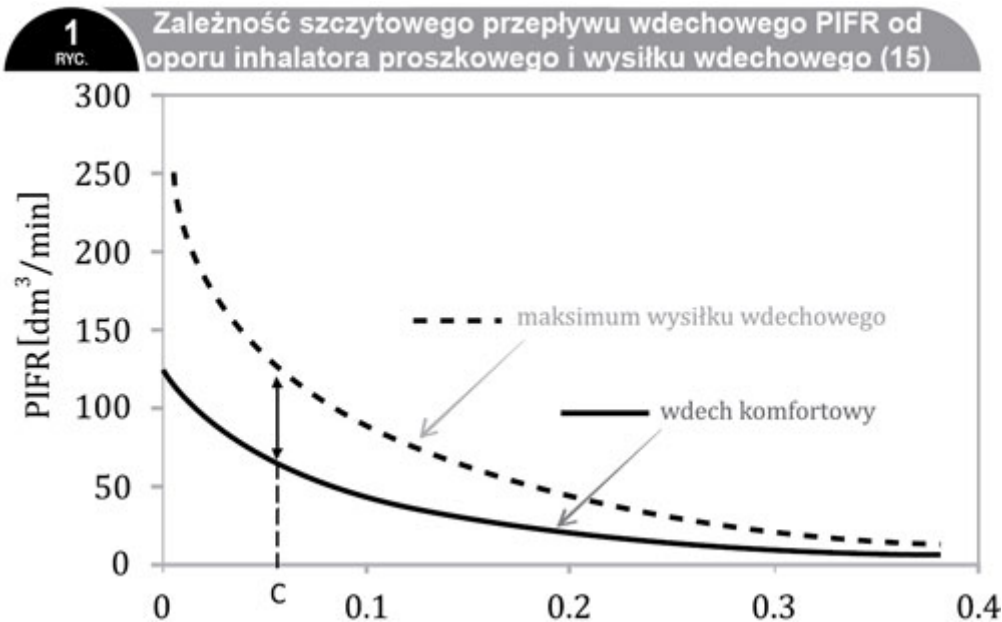
Opinia wyrażona przez Profesora Pirożyńskiego, którego osobiście uznaję za duży autorytet w zakresie aerozoloterapii, w zasadniczym stopniu sprowadza się do dyskusji przedstawionych przeze mnie wyników w kontekście oceny równoważności terapeutycznej badanych preparatów oraz niewystarczającego, zdaniem Autora, potwierdzenia powtarzalności działania inhalatorów. Dlatego już na samym wstępie pragnę podkreślić, że w publikacji (2) starałem się zaakcentować wartość poznawczą uzyskanych wyników, gdyż uznałem, że warto jest podzielić się ze środowiskiem danymi pokazującymi nowe efektywne rozwiązania w zakresie aerozoloterapii. Termin „równoważności terapeutycznej” nie był przeze mnie używany w publikacji (2) i nie stanowił on przedmiotu tej pracy. Szerokie porównanie jakościowe preparatów pod względem powtarzalności działania również wykraczało poza zasadniczy cel badań.

Konkretne zastrzeżenia Profesora Pirożyńskiego dotyczą m.in. stosowalności badań in vitro do oceny leku aerozolowego. W komentarzu (1) pada pytanie: „Czy można w warunkach laboratoryjnych porównać dwa produkty o odmiennej formulacji aerozalizowane przy pomocy dwóch różnych inhalatorów?”. Pragnę więc wyjaśnić, że metoda zastosowana w pracy (2), jest standardową procedurą postępowania w badaniach fizykochemicznych leków inhalacyjnych, która została opracowana właśnie w celu umożliwienia obiektywnej ilościowej oceny różnych produktów wziewnych pod względem rozkładu wielkości cząstek w wyzwalanym z nich aerozolu. Domyślam się jednak, że pytanie prof. Pirożyńskiego mogło mieć nieco szersze znaczenie, tzn. poddawać pod dyskusję, czy wyniki badań in vitro można wykorzystać do przewidywania działania klinicznego produktów inhalacyjnych. Pozwolę sobie więc na tak zadane pytanie odpowiedzieć innym pytaniem: w jakim zatem celu wymaga się wykonywania dokładnych badań rozkładu wielkości cząstek aerozoli wziewnych, skoro ich wyniki miałyby pozostawać bez związku z oczekiwanym efektem leczniczym? W tym kontekście jeszcze raz chciałbym zwrócić uwagę na specyfikę warunków podawania leków drogą inhalacyjną, co starałem się już podkreślić w omawianej pracy (2). W przeciwieństwie do wielu innych metod wprowadzania leku do organizmu, w przypadku aerozoloterapii nie znamy a priori dawki dostarczonej.

**Wielkość dawki docierającej do dolnych dróg oddechowych zależy bowiem od wielu czynników, w tym systemu rozpraszania leku (inhalatora i jakości formulacji), techniki inhalacji, wydolności oddechowej pacjenta i stanu zdrowotnego dróg oddechowych.**

Dawka dostarczona zwykle jednak jest mniejsza od dawki nominalnej, tj. wyspecyfikowanej na opakowaniu leku, czego przyczyną są zjawiska fizyczne związane z powstawaniem, przepływem i depozycją aerozolu. Potwierdzają to wyniki badań in vivo pokazujące, że do układu oddechowego może docierać maksymalnie kilkadziesiąt procent dawki leku odmierzonej w inhalatorze (m.in. 3, 4).

**Z zasad fizyki wynika, że zasadniczą część dawki docierającej w głąb drzewa oskrzelowego stanowią tzw. cząstki drobne (fine particles), tj. cząstki o średnicy aerodynamicznej nie przekraczającej 5  $\mu\text{m}$  (5, 6). Większe cząstki zawarte we wdychanym aerozolu osadzają się głównie w jamie ustnej i gardle, a więc z punktu widzenia oczekiwanego efektu aerozoloterapii stanowią lek stracony, a czasem wręcz szkodzący (np. wziewne GKS).**



**A zatem ilościowe określanie masy cząstek drobnych w pomiarach in vitro ma na celu wskazanie przewidywanej możliwości dostarczenia leku aerozolowego do dolnych dróg oddechowych. Badanie takie należy uznać za uzasadnione niezależnie od rodzaju inhalatora i użytej w nim formulacji leku.**

Przytoczona definicja cząstek drobnych (czasem nazywanych frakcją wziewalną) jest zapisana w Farmakopei, która obowiązuje w Polsce i większości krajów europejskich, tworząc szczegółowy zbiór zasad i procedur oceny jakości produktów leczniczych. W przypadku leków wziewnych Farmakopea wymaga jednoznacznego ilościowego określenia dawki takich cząstek (FPD – fine particle dose) w aerozolu opuszczającym inhalator, potwierdzając tym samym, że cząstki o tej wielkości mają największe znaczenie terapeutyczne (7).

Zwracam tutaj jeszcze raz uwagę, że chodzi o szacowaną możliwość dostarczenia leku wziewnego do dolnych dróg oddechowych, gdyż w praktyce ilościowe określenie depozycji cząstek w układzie oddechowym stanowi problem bardzo złożony. Kwestia ustalenia właściwych powiązań między wynikami fizycznych analiz leków aerozolowych a ich rzeczywistą depozycją w organizmie, znana w literaturze jako problem IVIVC (ang. in vitro-in vivo correlation), wykracza poza ramy bieżącej pracy. Warto jednak odnotować toczącą się na przestrzeni ostatnich lat dyskusję (4, 8-12), w której z jednej strony zwraca się uwagę na ograniczenia procedur badawczych (np. prowadzenie pomiarów in vitro przy stałym przepływie choć przepływ oddechowy ma charakter zmienny), lecz jednocześnie podkreśla się duży w układzie oddechowym stwierdzanej w badaniach in vivo (np. metodami scyntygraficznymi, SPECT, PET), (13).

**Rozrzut rzeczywistej depozycji cząstek wynika głównie z międzyosobniczych różnic geometrii (tj. kształtu i wymiarów) jamy ustnej i drzewa oskrzelowego oraz zróżnicowania parametrów oddechowych.**

W takiej sytuacji trudno o nowy consensus i obowiązującym sposobem oceny właściwości leków inhalacyjnych pozostaje ten ujęty zapisami w Farmakopei. Stąd należy uznać, że wyniki przedstawionego w pracy (2) badania o charakterze fizykochemicznym, wykonanego zgodnie z obowiązującymi procedurami farmakopealnymi, upoważniają do formułowania wniosków odnośnie przewidywanej depozycji aerozolu w układzie oddechowym.

Wbrew sugestiom profesora Pirożyńskiego, w mojej pracy (2) nie pada stwierdzenie, że „cząstki 5  $\mu\text{m}$  trafiają do obwodowych dróg oddechowych”. Sens wyznaczenia masy

cząstek drobnych (czyli wszystkich mniejszych od 5  $\mu\text{m}$ ) przedstawiłem już wcześniej, jednak przytoczone sformułowanie stwarza okazję do rozwinięcia dyskusji. Należy pamiętać, że proces depozycji wdychanych cząstek aerozolowych ma w dużej mierze charakter statystyczny: pojęcie sprawności depozycji oznacza prawdopodobieństwo osadzenia się cząstek. Równocześnie, jeśli twierdzimy, że cząstki o jakimś zakresie średnic ulegają depozycji w dolnych drogach oddechowych ze sprawnością np. 40%, to oczekiwane jest, iż pozostała część, tj. 60% takich cząstek może osadzić się w innych regionach układu oddechowego lub wcale (tzn. cząstki te będą wydychane). Powinno się więc raczej mówić, że cząstki aerozolowe o pewnym zakresie wielkości mają większą szansę zdeponowania się w danym regionie układu oddechowego w porównaniu z cząstkami o innym zakresie wielkości. Biorąc dodatkowo pod uwagę, że notuje się znaczny rozrzut wyników badań IVIVC (13), skłaniam się ku opinii, że nie mamy podstaw twierdzić jakoby pewna, konkretna wartość średnicy cząstek miała gwarantować ich najlepszą depozycję regionalną. Tym samym sformułowanie, że cząstki o danej średnicy docierają do pewnego obszaru układu oddechowego (i, w domyśle, tam się deponują) wypada uznać jedynie za skrót myślowy, którego nie należy brać dosłownie, gdyż prowadzi to do nazbyt uproszczonego obrazu procesu depozycji wdychanych leków inhalacyjnych.

W dalszej części mojej odpowiedzi chcę jeszcze raz zwrócić uwagę na szczególne cechy inhalatorów proszkowych (DPI), aby wyjaśnić kwestie o podstawowym znaczeniu dla właściwego sposobu porównywania ich efektywności. W przypadku tzw. pasywnych inhalatorów proszkowych, wyeliminowane zostają zasadnicze efekty błędnej techniki inhalacyjnej występujące przy stosowaniu pMDI (zła synchronizacja momentu wdechu z podaniem dawki), ponieważ procesem wyzwalającym emisję aerozolu jest wdech. Istotną kwestią staje się jednak jego intensywność w stosunku do wewnętrznego oporu aerodynamicznego inhalatora DPI. Opór ten wpływa na osiągnięty w inhalatorze przepływ wdechowy, którego szczytowa wartość PIFR, decyduje o stopniu rozproszenia cząstek aerozolowych. Jak wiadomo, inhalatory DPI dzielą się na nisko-, średnio- i wysokooporowe.

**Używanie inhalatorów niskooporowych (m.in. spinhaler, cyklohaler/Aerolizer, cyklohaler nowej generacji CNG) wymaga niewielkiego wysiłku wdechowego i łatwo osiągnąć w nich wartość PIFR przekraczającą 100 dm<sup>3</sup>/min (14). Inhalatory wysokooporowe (np. turbuhaler, handihaler) dość silnie tłumią przepływ wdechowy i pacjent, przy takim samym wysiłku, osiąga w nich niższą wartość PIFR.**

Dobrze ilustruje to wykres zamieszczony na Rys. 1, który stanowi również odpowiedź na pytanie zadane w komentarzu (1): „czy pacjent dostosowuje sposób oddychania do inhalatora”. Zamieszczony wykres potwierdza, że wewnętrzny opór aerodynamiczny używanego inhalatora proszkowego wpływa na to, jak intensywny wdech jest w stanie wykonać pacjent podczas inhalacji leku. Dane te spowodowały zmianę filozofii badania inhalatorów DPI w testach in vitro, w których pomiary muszą być wykonywane nie przy jednakowym przepływie, lecz przy jednakowym spadku ciśnienia (4 kPa). Kwestia ta była dokładniej omawiana w publikacji (2), zaś przyjęta reguła znajduje wyraz w zapisach zamieszczonych w Farmakopei.

Na zakończenie, ponownie dziękując Profesorowi Pirożyńskiemu za wnikliwą analizę mojej pracy, jeszcze raz chciałbym podkreślić sens, jaki przypisuję wynikom badań in vitro przedstawionym w pracy (2). Wyniki te niosą informację o pewnym zestawie właściwości fizykochemicznych leków inhalacyjnych przebadanych w zobiektywizowanych, standardowych warunkach. Wskazują one jednoznacznie na korzystne cechy nowej formułacji proszkowej zawierającej propionian flutikazonu, rozpraszanej w zmodyfikowanym inhalatorze kapsułkowym typu cyklohaler nowej generacji.

**Na podstawie wyłącznie wyników badań in vitro nie da się ocenić finalnego skutku leczniczego, jednak badania in vitro niewątpliwie dają wiedzę o właściwościach preparatu, a tym samym ułatwiają wyjaśnienie różnic (lub ich braku) w działaniu klinicznym leków inhalacyjnych. Zapewne z tej przyczyny wyniki podobnych badań są często publikowane w renomowanych światowych czasopismach naukowych (m.in. 16-23), co jednocześnie sprawia, że trudno jest umniejszać ich znaczenie. □**

© Wydawnictwo Alergologiczne ZDROWIE

Piśmiennictwo: 1. Pirożyński M. Komentarz do pracy Tomasza Sosnowskiego – Ocena nowej formułacji proszku do inhalacji zawierającej propionian flutikazonu. *Alergia* 2011 49(3), 35-36. 2. Sosnowski T.R. Ocena nowej formułacji proszkowej zawierającej propionian flutikazonu. *Alergia* 2010,45(3): 13-17. 3. Newman S. Respiratory drug delivery: essential theory and practice. RDD Online/VCU, Richmond, 2009. 4. Byron P.R. et al. In vivo-in vitro correlations: predicting pulmonary drug deposition from pharmaceutical aerosols. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010, 23: S59-S69. 5. Gradoń L., Pirożyński M. Frakcja drobnocząstkowa aerozolu. *Alergia* 10(3) 2001 - dostęp on-line: [http://www.alergia.org.pl/lek0/archiwum/01\\_03/frakcja.html](http://www.alergia.org.pl/lek0/archiwum/01_03/frakcja.html) 6. Frijlink H.W., de Boer A.H. 2004. Dry powder inhaler for pulmonary drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.* 1: 67-86. 7. Mitchell J.P., Nagel M.W. Cascade impactors for the size characterization of aerosols from medical inhalers: their uses and limitations. *J. Aerosol Med.* 2003, 16: 341-377. 8. Olsson B. Can in vitro measurements predict the lung deposition of dry-powder inhalers? *J. Aerosol Med.* 1997, 10 S1: S13-S16. 9. Thiel C.G. Can in vitro particle size measurements be used to predict pulmonary deposition of aerosol from inhalers? *J. Aerosol Med.* 1998, 11 S1: S43-S52. 10. Laube B.L., Jashnani R., Dalby R.N. Predicting in vivo lung deposition of cromolyn sodium from in vitro estimates. *J. Aerosol Med.* 1998, 11 S1: S35-S42. 11. Mitchell J.P., Newman S., Chan H.-K. In vitro and in vivo aspects of cascade impactor tests and inhaler performance: a review. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2007, 8: 110,E1-E12. 12. O'Connor D. et al. Role of pharmacokinetics in establishing bioequivalence for orally inhaled drug products: workshop summary report. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2011, 24: 119-135. 13. Carvalho T.C., Peters J.I., Williams R.O.III. Influence of particle size on regional lung deposition-what evidence is there? *Int. J. Pharm.* 2011, 406:1-10. 14. Nielsen K.G., Skov M., Klug B., Iffersen M., Bisgaard H. Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the Aerolizer. *Eur. Respir. J.* 1997, 10: 2105-2109. 15. Borgström L., O'Callaghan C. Dry powder inhalers. W: Bisgaard H., O'Callaghan C., Smaldone G.C. Eds. Drug delivery to the lungs. Marcel Dekker Inc. NY-Basel, 2002. 16. Steckel H., Müller B.W. In vitro evaluation of dry powder inhalers I: Drug deposition of commonly used devices. *Int. J. Pharm.* 1997, 154: 19-29. 17. Chew N.Y.K., Chan H.-K. In vitro aerosol performance and dose uniformity between the Foradile Aerolizer and the Oxis Turbuhaler. *J. Aerosol Med.* 2001, 14: 495-501. 18. Weuthen T., Roeder S., Brand P., Müllinger B., Scheuch G. In vitro testing of two formoterol dry powder inhalers at different flow rates. *J. Aerosol Med.* 2002, 15: 297-303. 19. Criege C.P., Meyer T., Petro W., Sommerer K., Zeising P. In vitro comparison of two delivery devices for administering formoterol: Foradil P and formoterol Ratiopharm single-dose capsule inhaler. *J. Aerosol Med.* 2006, 19: 466-472. 20. Prime D., Grant A.C., Slater A.L., Woodhouse R.N. critical comparison of the dose delivery characteristics of four alternative inhalation devices delivering salbutamol: pressurized metered dose inhaler, Diskus inhaler, Diskhaler inhaler, and Turbuhaler inhaler. *J. Aerosol Med.* 1999, 12: 75-84. 21. Chambers F. Ludzik A. In vitro drug delivery performance of a new budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler. *J. Aerosol Med.* 2009, 22: 113-120. 22. Tarsin W., Assi K.H., Chrystyn H. In-vitro intra- and inter-inhaler flow rate-dependent dosage emission from a combination of budesonide and eformoterol in a dry powder inhaler. *J. Aerosol Med.* 2004, 17: 25-32. 23. Palander A., Mattila T., Karka M. i wsp. In vitro comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers. *Clin. Drug Invest.* 2000, 20: 25-33.

Pracę nadesłano:  
2011.12.15

Zaakceptowano do druku: 2011.12.20

Zamknij

Drukuj