

Respimat – w stronę idealnego inhalatora

Prof. dr hab. n. med.

Andrzej Emeryk¹

dr n. med.

Małgorzata Bartkowiak-Emeryk²

¹ Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM w Lublinie

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk

² Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM w Lublinie

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński

T E R A P I A

RESPIMAT - towards an ideal inhaler

S U M M A R Y

Inhalation therapy is nowadays a „golden standard” in the treatment of asthma, COPD and other chronic inflammatory diseases of respiratory tract. The effectiveness and safety of aerosolotherapy depend in great part on choice of suitable inhalers and on patients’ inhalation techniques. Respimat is the first inhaler of MDLI type (metered dose liquid inhalers). The most important advantages of this inhaler are the following: high pulmonary deposition (30-45% of emitted dose) with a high fraction of fine particles, low pharyngeal deposition, very low initial velocity and the long time of aerosol emission, the presence of dose counter.

Terapia inhalacyjna jest współcześnie „złotym standardem” leczenia astmy, POChP i innych przewlekłych chorób zapalnych dróg oddechowych, niezależnie od wieku i stanu klinicznego chorego. Efektywność i bezpieczeństwo aerosoloterapii zależy w dużym stopniu od doboru właściwych inhalatorów i stosowanych przez chorych technik inhalacyjnych. Respimat jest pierwszym inhalatorem typu MDLI (metered dose liquid inhalers). Najważniejsze zalety tego inhalatora i produkowanego aerozolu, to: wysoka depozycja płucna (30-45% dawki emitowanej) z dużą frakcją cząstek drobnych, niska depozycja gardłowa, bardzo niska prędkość początkowa i długi czas emisji aerozolu, łatwa technika inhalacyjna, obecność licznika dawek.

Emeryk A.: Respimat – w stronę idealnego inhalatora. *Alergia*, 2011, 1: 35-37

Charakterystyka aerozoli medycznych

Aerozol jest dynamicznym układem dyspersyjnym zawierającym cząstki koloidalne („zol”) zawieszane w powietrzu („aero”)(1). Aerozole stosowane w medycynie (aerozole medyczne) są zatem dwufazowym ośrodkiem rozproszonym. Fazę rozpraszającą stanowi gaz (powietrze, tlen, heliox), a fazę rozproszoną są cząstki cieczy lub ciała stałego i jest to układ termodynamicznie wysoce nietrwały (2). Cząstki aerozoli w przypadku leków wziewnych są najczęściej strukturami kulisto-podobnymi o różnym stopniu porowatości. Kształt i wielkość cząstek są silnymi determinantami zachowania się ich podczas przepływu w drogach oddechowych.

Aerozole medyczne charakteryzują się dość wąskim i swoistym rozkładem wielkości cząstek, które z klinicznego punktu widzenia opisuje się najczęściej poprzez wartość: (3):

- MMAD (mass median aerodynamic diameter) - średnica aerodynamiczna mediany rozkładu masowego
- FPF (fine particle fraction) – frakcja cząstek drobnych (MMAD < 4,7 µm)
- FPD (fine particle dose) – dawka cząstek drobnych,
- FPM (fine particle mass) – masa cząstek drobnych.

W terapii chorób obturacyjnych dolnych dróg oddechowych (astma, POChP, mukowiscydoza) niezależnie od sposobu generacji i dostarczania aerozolu choremu, pożądane są jedynie cząstki o MMAD poniżej 10 µm (4). Tylko cząstki o takich rozmiarach mogą dotrzeć do dolnych dróg oddechowych, w tym część z nich do drobnych dróg oddechowych.

Tabela 1 Wielkość całkowitej depozycji płucnej, depozycji w strefie obwodowej płuc i depozycji ustno-gardłowej (jako % dawki emitowanej) dla fenoterolu inhalowanego z Respimatu, pMDI-CFC i pMDI-CFC połączonego z komorą inhalacyjną typu Aerochamber (zmodyf. wg 22)22))

	Respimat	pMDI	pMDI+ Aerochamber
Całkowita depozycja płucna	39,2 ± 12,7*	11,0 ± 4,9	9,9 ± 3,4
Depozycja w strefie obwodowej	14,1 ± 4,8*	4,2 ± 2,1	3,8 ± 1,5
Depozycja ustno-gardłowa	37,1 ± 10,4*	71,7 ± 7,4	3,6 ± 2,4

* - p < 0,01 dla Respimat vs. pMDI i pMDI+Aerochamber

Wśród aerozoli o MMAD poniżej 10 µm wydzieliła się co najmniej dwie frakcje, bardzo ważne z punktu widzenia terapii schorzeń zapalnych dolnych dróg oddechowych: FPF oraz frakcję cząstek bardzo drobnych (ultrafine particles). FPF, zwaną też frakcją respirabilną zawiera cząstki o MMAD < 4,7 µm (bez określenia dolnej granicy)(5). Frakcja cząstek bardzo drobnych składa się z cząstek o MMAD < 0,1 µm (6).

Pośród wielu typów aerozoli medycznych można wyróżnić aerozole monodispersyjne, czyli składające się z cząstek o jednakowych wymiarach (praktycznie niedostępne w

codziennej praktyce klinicznej) oraz aerozole polidispersyjne, zawierające cząstki o różnych rozmiarach (typowe aerozole medyczne)(7).

Badania z użyciem znakowanych aerozoli monodispersyjnych pokazują, że cząstki małe penetrują głębiej i osiągają z reguły większą depozycję płucną. Na przykład dla cząstek salbutamolu o MMAD 1,5µm depozycja płucna wynosi 56%, ale dla cząstek o MMAD 6,0 µm już tylko 46% i jest ona bardziej centralna, niż dla cząstek mniejszych (8).

Podział metod generacji aerozoli

Współczesna medycyna dysponuje wieloma metodami generacji i dostarczania aerozoli do układu oddechowego. **Klasyczny podział tych metod, powstały przed blisko 30-tu laty jest nadal aktualny i uwzględnia (9,10):**

1a. inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem (pressurized metered dose inhalers – pMDIs)

b. pMDIs w połączeniu komorą inhalacyjną (KI)

c. pMDIs aktywowane wdechem (breath actuated pressurized metered dose inhalers – pMDI-BA)

2. inhalatory suchego proszku I i II generacji (dry pressurized inhalers – DPIs)

3. klasyczne nebulizatory pneumatyczne i ultradźwiękowe (NEB).

Jednakże rynek inhalatorów bardzo dynamicznie się rozwija, szczególnie w zakresie DPIs i nebulizatorów (11).

Na przestrzeni ostatnich lat pojawiły się też nowatorskie konstrukcje, które należy zakwalifikować do osobnych kategorii. Należą do nich (1,10, 12,13):

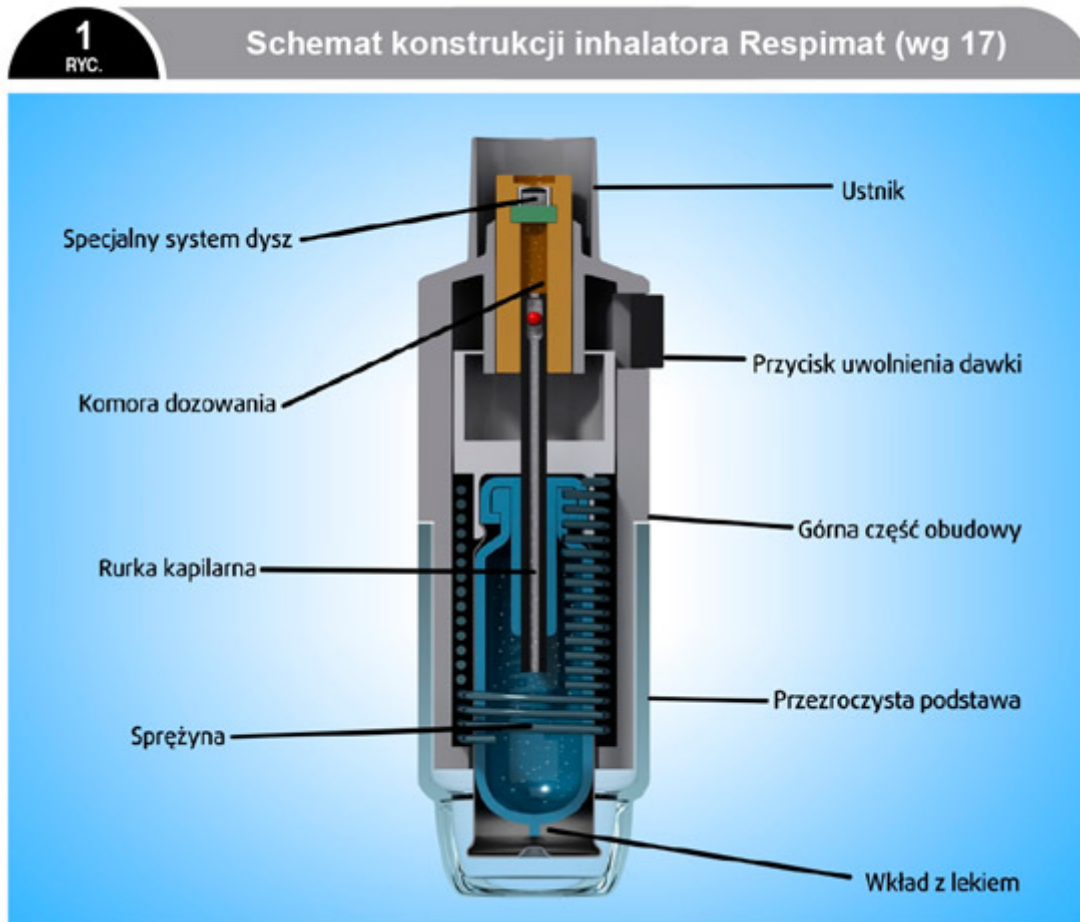
- DPIs III generacji ze wstępną fazą preformulacji leku (tzw. DPIs aktywne), np.: Nektar Inhaler, Spiros, Airmax,
- Inhalatory typu MDLI (metered dose liquid inhalers), zwane też inhalatorami miękkiej mgły (soft mist inhaler), np.: Respimat® i AERx,
- Nebulizatory pneumatyczne z układami adaptacyjnymi (adaptive aerosol delivery): sterowane oddechem, aktywowane wdechem, dozujące, z adaptacją do wzorca oddechowego (bardzo dużo różnorodnych konstrukcji konstrukcji), np.: HaloLite AAD, Prodose AAD, I-neb AAD, Akita,
- Nebulizatory typu mesh (wibrujące sieci lub perforowane płyty), np.: eFlow.

Każda metoda inhalacyjna i inhalator posiada swoje wady i zalety, które należy wziąć pod uwagę w decyzji o wyborze rodzaju terapii inhalacyjnej dla danego chorego.

Respimat – podstawowe właściwości

Respimat jest pierwszym inhalatorem należącym do grupy MDLI wprowadzonym do praktyki klinicznej. Pierwsze publikacje omawiające konstrukcję tego inhalatora oraz dane z badań przedklinicznych i klinicznych sięgają roku 1996, a inhalator prawdopodobnie miał być alternatywą dla pMDIs i odpowiedzią firmy Boehringer-Ingelheim KG na pojawiające się nowe nebulizatory pneumatyczne (14,15). Jego konstrukcja stanowi bowiem kombinację technologii pMDI i nebulizatora pneumatycznego, a działanie opiera się na atomizacji (aerolizacji) w pojedynczym impulsie dawki ciekłego leku (1). Respimat jest najbardziej zminiaturyzowanym inhalatorem z grupy MDLI, mogącym rozpylać leki

znajdujące się w formie roztworów wodnych i wodno-alkoholowych. Innym, szerzej znanym inhalatorem z tej grupy jest AERx (Aradigm, USA), tworzący aerozol względnie monodispersyjny, a występujący w wersji mechanicznej i elektronicznej (16).



Na ryc. 1 przedstawiono schemat konstrukcji inhalatora Respimat (wg 17).

Urządzenie Respimat składa się z kilku podstawowych elementów: aluminiowego cylindra, ruchomej części korpusu, plastikowego pojemnika z lekiem, sprężyny, głowicy (system dyszy „uniblok”), kapilary, komory dozującej, przycisku wyzwalającego dawkę oraz ustnika.

Istota działania inhalatora polega na rozpylaniu (aerolizacji) pojedynczej dawki leku będącego w formie roztworu. Dochodzi do tego na skutek wytworzenia wysokiego ciśnienia uzyskiwanego podczas mechanicznego przetłaczania roztworu przez głowicę aparatu. Głowica o wymiarach około 2x2,5 mm składa się z płytki krzemowej połączonej z płytką szklaną. W płytce krzemowej znajdują się kanaliki wydrążone z wykorzystaniem tej samej technologii jak przy produkcji mikroukładów (tzw. mikroczipów) (ryc.2) (18,19, 20,21,22).

Obrócenie części ruchomej korpusu inhalatora powoduje naciągnięcie mechanizmu sprężyny oraz odmierzenie ok. 15 µl porcji roztworu leku przez kapilarę i przeniesienie go do komory dozującej. Naciśnięcie przycisku wyzwalającego dawkę doprowadza do bardzo szybkiego przetłoczenia odmierzonej dawki leku poprzez kanaliki głowicy (pod ciśnieniem blisko 250 bar) i dalej w dwa kanały przepływowe. Na końcu tych kanałów oba strumienie roztworu zderzają się ze sobą i ulegają subtelnemu rozpyleniu (mgła wypływa z urządzenia z małą prędkością, około 1 m/s w czasie ok. 1 s)(patrz tabela II)(23). Wysoce oryginalnym rozwiązaniem zastosowanym w tym inhalatorze jest odkształcalny pojemnik z tworzywa o pojemności 5 ml, który ulega zmniejszeniu w miarę zużycia leku (1,23).

Tabela 2 Niektóre właściwości aerozoli i depozycja generowanych z Respimatu i pMDIs w raz z ich depozycja płucną (18,21,22,25,26,27,28,29,30,31,32,33).

	Respimat	pMDI-HFA	pMDI-CFC
Prędkość początkowa aerozolu (m/s)	0,8	2,0	6,0
Czas emisji mgły (s)	1,3	0,15	0,4
FPF (% cząstek)	65-80	60-80	30-55
Depozycja płucna (% dawki emitowanej)	31-45	28-68	8-21
Depozycja ustno-gardłowa (% dawki emitowanej)	20-40	30-50	60-80

Niepowtarzalny w porównaniu do innych inhalatorów sposób generacji aerozolu prowadzi do powstania mgły o dużym udziale masowym cząstek (kropel) o MMAD < 5,8µm (frakcja respirabilna). W przypadku roztworów wodnych będzie to ok. 65% cząstek, a z roztworów alkoholowych ok. 80% (24). Taki aerozol w dużym odsetku osiąga obwodowe części płuc. Po raz pierwszy pokazał to Newman i wsp. (Tabela I) (22). Badacze ci użyli fenoterol znakowany technetem 99 w grupie zdrowych ochotników inhalujących lek z Respimatu, klasycznego pMDI-CFC oraz pMDI-CFC połączonego z komorą inhalacyjną typu Aerochamber. Okazało się, że depozycja w tej strefie (praktycznie w drobnych oskrzelach) sięga 14,1 % dawki emitowanej w przypadku Respimatu, a jedynie 3,8 - 4,2% w przypadku pMDI. Jednocześnie depozycja ustno-gardłowa była blisko dwukrotnie niższa dla Respimatu niż pMDI (bez komory inhalacyjnej).

Także badania z wykorzystaniem innych leków wykazały, że Respimat generuje aerozol o znacznie lepszych parametrach i właściwościach (niezbędnych w terapii astmy i POChP), niż różne rodzaje i formułacje pMDIs (Tabela I).

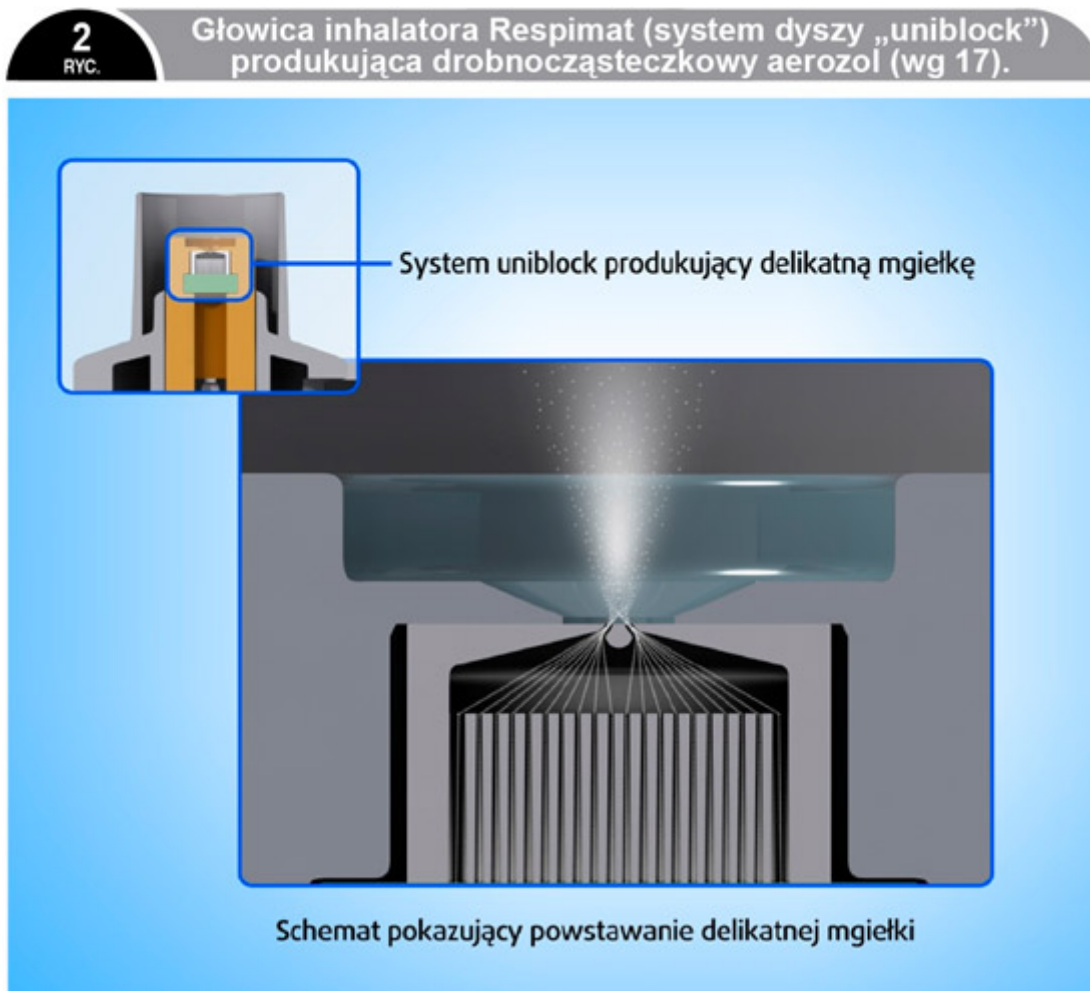
Opisane powyżej mechanizmy odmierzania dawki leku oraz proces aerolizacji w inhalatorze typu Respimat niosą istotne korzyści..

Z punktu widzenia chorego są to mniejsze wymagania (lub ich brak) w porównaniu do pMDI, dotyczące koordynacji pomiędzy wyzwoleniem dawki leku, a jego zainhalowaniem. Wyposażenie Respimatu w półilościowy licznik (wskaźnik) dawek daje także choremu wysokie poczucie bezpieczeństwa terapii, co jest niezbędne w przewlekłym stosowaniu leków wziewnych, a co w większości dostępnych na świecie pMDI nie występuje.

Z kolei z punktu widzenia producenta leków urządzenie prowadzi do znacznie mniejszych strat leku w górnych drogach oddechowych na skutek mniejszej, w porównaniu do pMDI i DPIs depozycji inercyjnej (22,23). To pozwoliło na 2-4 krotne zmniejszenie dawek leków inhalowanych z Respimatu vs. ten sam lek inhalowany z pMDI, także u dzieci (30,34).

Inną zaletą Respimatu jest bardzo mała dawka konserwantów (chlorek benzalkonium) stosowanych zazwyczaj do leków będących w formie roztworów - w przypadku tego

inhalatora jest to do 2 µg/dawkę (1).



Podsumowanie

Respimat jest jednym z najbardziej zaawansowanych technologicznie indywidualnym, coraz powszechniej dostępnym urządzeniem do wytwarzania aerozoli medycznych, szczególnie w porównaniu do pMDI i aktualnie dostępnych DPIs.

W Polsce jako pierwsi skorzystają z tej technologii pacjenci z POChP, ponieważ aparat Respimat został ostatnio zarejestrowany z nową formacją tiotropium.

Pracę nadesłano. 2011.03.19
Zaakceptowano do druku. 2011.03.20

Piśmiennictwo 1. Sosnowski T. Inżynieria produktów biomedycznych. Aerozole wziewne i inhalatory. OWPW, Warszawa, 2011. 2. Alkiewicz J. Metody rozpraszania aerozoli. [W:] Leczenie inhalacyjne i rehabilitacja układu oddechowego. Alkiewicz J. (red.). VOLUMED, Wrocław 1995, 89-124. 3. Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMEA, London 2006. 4. Heyder J, Gehhart J, Rudolf G i wsp. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005-15 mm. J Aerosol Sci 1986; 17: 811-825. 5. European Pharmacopoeia 6.0. "Preparations for inhalation: aerodynamic assessment of fine particles"; Council of Europe, Strasbourg, Eur. Ph., 6th. Ed., rozdział 2.9.18. 6. Donaldson K, Stone V, Clouter A i wsp. Ultrafine particles. Occup Environ Med 2001; 58: 211-216. 7. Hess DR. Nebulizers: Principles and Performance. Respir Care 2000, 45, 609-617. 8. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes P. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of b2-agonist particle size. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172:1497-1504. 9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) Update 2008. <http://www.ginasthma.org>. 23.FEB.2010 10. Hess DR. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. Respir Care 2008; 53: 699-725. 11. Islam N, Gladki E. Dry powder inhalers (DPIs) – A review of device reliability and innovation. Int J Pharmaceutics 2008; 360: 1-11. 12. Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generation. Respir Care 2002; 47: 1406-1416. 13. Lass JS, Sant A, Knoch M. New advances in aerosolised drug delivery: vibrating membrane nebuliser technology. Exp Opin Drug Deliv 2006; 5: 693-702. 14. Newman SP, Steed KP, Reader SJ i wsp. Efficient delivery to the lungs of flunisolide aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer. J Pharm Sci 1996; 85: 960-964. 15. Pavia D, Moonen D. Preliminary data from phase II studies with Respimat, a propellant-free soft mist inhaler. J Aerosol Med 1999; 12 (suppl 1): S33-S39. 16. Schuster J, Rubsamen R, Lloyd P i wsp. The AERx Aerosol Delivery System" Pharmaceutical Research 1997; 14: 354-357. 17. www.respimat.com. Pobrano 22.02.2011. 18. Hochrainer D, Hoelz H: Comparison of cloud velocities delivered from Respimat® soft mist inhaler or MDIs. J Aerosol Med 2001; 14 (suppl 3): 386-386. 19. Zierenberg B, Eicher J, Dunne S i wsp. Boehringer Ingelheim nebulizer BINEB: A new approach to inhalation therapy. W: Dalby RN, Byron PR, Farr SJ (red): Respiratory Drug Delivery. V. Buffalo Grove, Interpharm Press, 1996; 187-193. 20. Newman SP, Steed KP, Towse L i wsp. The BINEB® (final prototype): A novel hand-held multidose nebuliser evaluated by gamma scintigraphy. Eur Respir J 1996; 9 (suppl 23): S441-S442. 21. Steed KP, Towse LJ, Freund B i wsp. Lung and oropharyngeal depositions of fenoterol hydrobromide delivered from prototype III hand-held multidose Respimat® nebuliser. Eur J Pharm Sci 1997; 5: 55-61. 22. Newman SP, Brown J, Steed KP i wsp. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines. Comparison of Respimat® with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices. Chest 1998; 113: 957-963. 23. Dalby R, Spallek M, Voshaar T. A review of the development of Respimat Soft Mist™ Inhaler. Int J Pharm 2004; 283: 1-9. 24. Zierenberg B. Optimizing the In vitro performance of Respimat. J Aerosol Med 1999; 12 suppl 1: S19-S24. 25. Hochrainer D, Hölz H, Kreher C i wsp. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered

dose inhalers. J Aerosol Med. 2005; 18: 273-282. 26. Emeryk A, Kurzawa R. Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (pMDI). W: Emeryk A i wsp. Aerzoloterapia chorób układu oddechowego u dzieci. Elsevier Urban&Partner Wrocław 2007, 43-49. 27. Emeryk A. Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (pMDI) - zmiana właściwości poprzez zastosowanie nośników bezfreonowych. Alergia 2007; 1, 39-42. 28. Newman S, Salmon A, Nave R i wsp. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patient with asthma. Respir Med 2006; 100: 375-384. 29. Richards J, Hirst P, Pitcairn G i wsp. Deposition and pharmacokinetics of flunisolide delivered from pressurized inhalers containing non-CFC and CFC propellants. J Aerosol Med 2001; 14: 197-208. 30. Pitcairn G, Leader S, Pavia D i wsp. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. J Aerosol Med 2005; 18: 264-272. 31. Newman SP. Principles of metered-dose inhaler design. Respir Care 2005; 50: 1177-1190. 32. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE i wsp. Lung deposition of HFA-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. Chest 2002; 122: 510-516. 33. Leach C, Colice GL, Luskin A. Particle size of inhaled corticosteroids: Does it matter? J Allergy Clin Immunol 2009; 124: S88-S93. 34. Von Berg A, Jeena PM, Soemantri PA i wsp. Efficacy and safety of ipratropium bromide plus fenoterol inhaled via Respimat Soft Mist Inhaler vs, a conventional metered dose inhaler plus spacer in children with asthma. Ped Pulmonol 2004; 37: 264-272.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)