



Inhalatory suchego proszku np. G7

– najbardziej popularne inhalatory indywidualne

Dry powder inhalers - the most popular individual inhalers

S U M M A R Y

The aim of the paper was to present basic knowledge about dry powder inhalers (DPI). It was based on publications useful for practitioners. Principles of DPI operation and the market of drugs administered with DPI were discussed. The drugs available from the Diskus inhaler and Diskus G7 in the country were presented.

Celem pracy było przedstawienie podstawowej wiedzy na temat inhalatorów suchego proszku (DPI). Oparto się na publikacjach przydatnych dla lekarzy praktyków. Omówiono zasady działania DPI oraz rynek leków podawanych z DPI. [®]Zestawiono leki dostępne z inhalatora typu Dysk[®] i dysków generycznych tj. G7 w kraju.

Emeryk A: Inhalatory suchego proszku – najbardziej popularne inhalatory indywidualne. *Alergia*, 2020, 1; 11-13

Rynek inhalatorów suchego proszku (DPI)

Terapia inhalacyjna jest obecnie podstawą postępowania farmakologicznego w chorobach zapalnych krtani, w astmie, POChP, mukowiscydozie, zapaleniach oskrzeli, zapaleniach oskrzelików oraz rzadziej w innych ostrych i przewlekłych chorobach dróg oddechowych. Dysponujemy kilkoma grupami inhalatorów różniących się sposobem generacji aerozolu i techniką inhalacji (1):

- **inhalator ciśnieniowy dozujący** (pMDI ang. pressurised metered dose inhaler) wraz z jego odmianą inhalatorem aktywowany wdechem (pMDI-BA – ang. pMDI breath actuated) – wiele pMDI o różnej formulacji i jedno urządzenie pMDI-BA dostępne w kraju
- **inhalator suchego proszku** (DPI – ang. dry powder inhaler) - bardzo dużo zróżnicowanych technicznie urządzeń
- **inhalator ciekawy dozujący** (MDLI - ang. metered dose liquid inhaler) - jedno urządzenie na rynku
- **nebulizatory** (pneumatyczne, ultradźwiękowe i siateczkowe) - bardzo dużo zróżnicowanych technicznie urządzeń.

Inhalatory suchego proszku (DPI) zawierają lek w postaci proszku oraz bardzo często nośnik w postaci bezwodnej laktozy. Każdy rodzaj DPI posiada odrębny mechanizm działania i wymaga często specyficznych czynności związanych z jego użyciem i wykonaniem prawidłowej inhalacji. Oznacza to konieczność osobnej edukacji chorego z danego DPI. Ze względu na swoje liczne zalety DPI są od wielu lat preferowanym rodzajem aerzoloterapii astmy u chorych > 6 r.ż. (2) oraz u wielu chorych na POChP (3). Szacuje się, że obecnie na świecie jest w użyciu ok. 40-45 różnych DPI, zarówno oryginalnych, jak i generycznych (4,5). Nie wszystkie z nich są dostępne w Polsce, choć dysponujemy jednym z najbogatszych rynków DPI w Europie (ok. 18 różnych typów DPI, w tym kilka generycznych). Dane z ostatnich lat wskazują na rosnący rynek DPI (liczba sprzedawanych inhalatorów oraz koszty związane z lekami podawanymi z DPI)(ryc.1.)(6). Globalny rynek DPI był warty \$6.6 mld w roku 2010, \$17.5 mld w 2013 z przewidywaną wartością ok. \$31.5 mld w 2018 (średni roczny wzrost - 12.5%)(7). Szacuje się, iż w latach 2017-2026 skumulowany roczny wskaźnik wzrostu sprzedaży DPI wyniesie 4,9%, a światowa sprzedaż DPI w 2026 roku przekroczy 400 000 mln jednostek (8). Prawdopodobnie po roku 2014 udział DPI w globalnej sprzedaży wszystkich urządzeń do inhalacji przekroczył 50% (wartościowo)(9).

Poczesne miejsce w światowym rynku DPI zajmuje Dysk i liczne Dyski generyczne np. G7 (10). Także liczba publikacji naukowych dotyczących DPI (prace oryginalne i przeglądowe) rośnie na przestrzeni ostatnich 30 lat (ryc.2)(11).

Inhalatory suchego proszku (DPI) – podział i zasady działania

DPI dzieli się na kilka generacji, co ukazano na ryc.3., zestawiając aktualny podział DPI wraz z przykładami inhalatorów zarejestrowanych w kraju (12).

W tabeli I zestawiono wybrane elementy techniczne Dysku[®] i Dysków generycznych w tym G7 wraz z charakterystyką chmury aerzolowej leków opuszczających te urządzenia (Tabela I).

Aktualnie na rynku zdecydowanie przeważają urządzenia należące do „pasywnych” DPI I generacji (jednodawkowe,



Prof. dr hab. n. med.
Andrzej Emeryk
ORCID
0000-0003-1853-8696

Dr n. med.
Janeczek Kamil

Klinika Chorób Płuc
i Reumatologii Dziecięcej
UM
w Lublinie

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

Prace nadesłano
6.04.2020
Zaakceptowano do
druku **9.04.2020**

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Słowa kluczowe:
inhalator suchego proszku, Dysk[®], dysk generyczny G7, astma, POChP

Key words:
dry powder inhaler, Diskus[®], generic Diskus G7, asthma, COPD

kapsułkowe lub „pasywnych” DPI II generacji (wielodawkowe blistrowe lub rezerwuarowe)(1,12). Te rodzaje DPI wymagają odpowiedniego wysiłku wdechowego chorego mającego doprowadzić do deagregacji i aerolizacji proszku, właściwego ukształtowania chmury aerolizowanej oraz dostarczenia tej chmury w odpowiednie regiony dolnych dróg oddechowych (17). Do tego potrzebny jest silny i dość krótki, ale głęboki wdech pacjenta, który ukształtuje optymalny przepływ wdechowy przez inhalator (18). Ze względu na fakt, iż Dysk i Dyski generyczne takie jak G7 należą do inhalatorów o śred-

nio-niskim oporze własnym, optymalny przepływ wdechowy zawiera się w przedziale 30-60 l/min (Tabela I).

W literaturze przedmiotu podaje się co najmniej 4 warunki skutecznego dostarczenia aerolu leczniczego z DPI I lub II generacji do dróg oddechowych chorego (19):

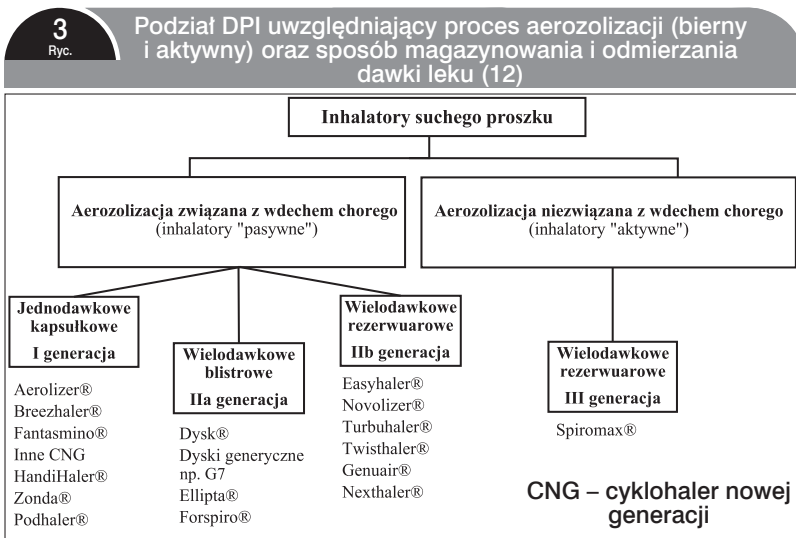
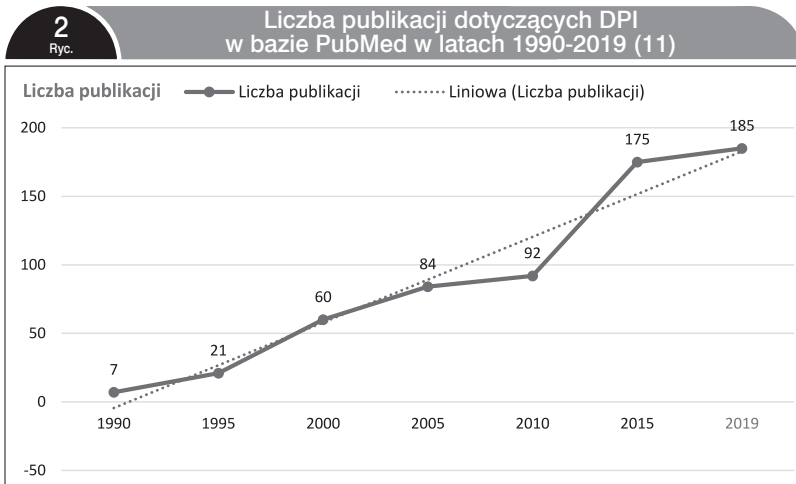
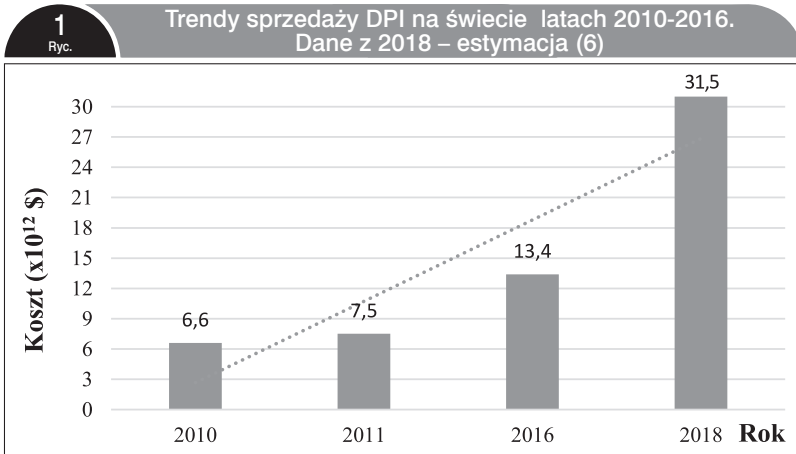
1. dostarczenie aerolu przy małym przepływie wdechowym, najlepiej w zakresie od 30 do 50 l/min (aby uniknąć dużej depozycji w jamie ustnej i gardle)
2. dostarczenie większości masy aerolu w pierwszych 0,5-1,5 l wdechanego powietrza. Ta objętość wdechowa jest różna u pacjentów i zależy od ich pojemności życiowej płuc
3. dostarczenie większej masy cząstek drobnych (FPM – ang. fine particle mass) i/lub wysoce drobnego aerolu przy wysokich przepływach wdechowych, aby skompensować (przynajmniej częściowo) przesunięcie depozycji poza górne (centralne) drogi oddechowe
4. dostarczenie aerolu o MMAD 1-3 μm (dla GKSw).

Należy podkreślić, że w/w wymagania spełnia Dysk® i Dyski generyczne tj. G7, jeśli zostaną zastosowane u chorych odpowiednio wyedukowanych. Te inhalatory są względnie przepływowo-niezależne w zakresie typowych przepływów wdechowych, jakie może wygenerować chory na astmę czy POChP, łącznie z chorymi na astmę (20). Oznacza to także generowanie względnie niezmiennego aerolu w zakresie przepływów 30-90 l/min. (21). Dokumentuje to badanie Pasquali i wsp. (ryc. 4)(22). W tym badaniu in vitro pokazano większą zależność wielkości frakcji cząstek drobnych (FPF) GKSw od zastosowanego przepływu wdechowego dla Turbuhalera® (budezonid), niż dla Dysku® (propionian flutikazonu). Niedawno pokazano też do czego należy dążyć w przyszłości, czyli skonstruowania idealnego DPI, zwanego „Idealhalerem”. Dla tego urządzenia oczekiwana wartość FPF to 80-100% oraz pozostająca praktycznie niezmienna dawka emitowana wraz z wielkością FPF w przedziale przepływów wdechowych 30-90 l/min (23). Należy przy tym pamiętać, że ani zbyt mały (suboptymalny), ani zbyt duży przepływ wdechowy (> 120 l/min.) nie jest korzystny dla pełnego efektu klinicznego leków inhalowanych z DPI I lub II generacji. Generowanie mniejszego przepływu wdechowego, niż optymalny prowadzi do szeregu niekorzystnych zjawisk, takich jak (24,25,26,27):

- zmniejszenie dawki leku opuszczającego inhalator
- spadku wartości FPF i wielkości MMAD
- zmniejszenia depozycji płucnej leku
- mniejszego efektu klinicznego (szczególnie dla GKSw)
- zwiększenia kosztów terapii astmy lub POChP.

Z kolei zbyt duży przepływ wdechowy może także istotnie zmniejszyć depozycję płucną i znacznie zwiększyć gardłową, co jest zjawiskiem niekorzystnym terapii inhalacyjnej chorych na astmę czy POChP (28). Przyjmuje się, że wartość PIF nie powinna przekraczać 120 l/min. (16). Dysk® i Dyski generyczne tj. G7 są jedynymi DPI na polskim rynku zarejestrowanymi do stosowania w astmie u dzieci od 4 roku życia (100 μg PF + 50 μg SALM)(29).

Aktualnie Dysk® lub/i Dyski generyczne np. G7 oferują choremu 4 podstawowe grupy leków stosowanych w astmie: GKSw (różne dawki), LABA, GKSw + LABA (różne dawki GKS) oraz SABA. Ta zaleta tych DPI ma podstawowe znaczenie przy wyborze DPI dla danego chorego. Jedną z zasad którą powinniśmy się kierować przy wyborze DPI mówi, iż wszystkie klasy





leków wziewnych u danego chorego należy stosować z tego samego DPI lub z DPI tej samej generacji podobnych pod względem działania i używania (30,31,32). Zapisanie zatem leków z jednego typu DPI upraszcza i ułatwia edukację chorych, generuje mniej błędów podczas używania inhalatora oraz zwiększa compliance chorego (33). Niestety ta reguła jest często nieprzeznaczana przez lekarzy i chorych. Na przykład ciągle dominującym modelem inhalacyjnym w kraju u chorych na astmę jest stosowanie leków „na stałe” z DPI (często różnych generacji!), a SABA z pMDI lub w nebulizacji (dzieci).

SARS-CoV-2, COVID-19 a astma u dzieci

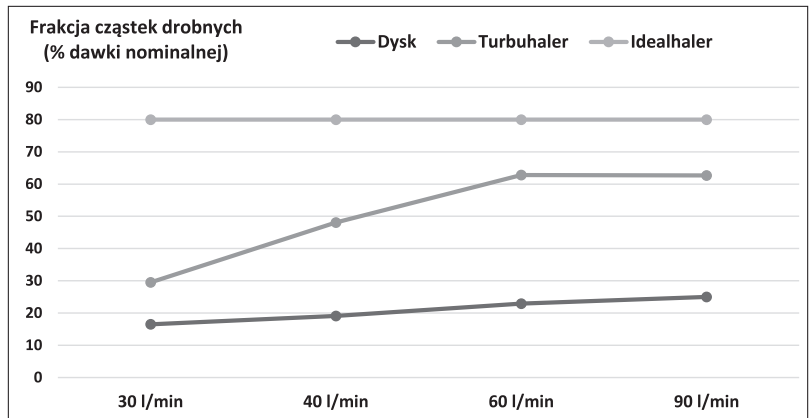
Choroba COVID-19 może wystąpić w każdej grupie wiekowej dzieci. Im młodsze dziecko, tym większe ryzyko cięższego przebiegu COVID-19. Objawy kliniczne COVID-19 narastają szybko narastają i są nieco odmienne, niż u dorosłych (Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702). Nie ma danych wskazujących na większą podatność dzieci z astmą na zakażenia koronawirusami lub cięższy przebieg choroby wirusowej. Nie można jednak wykluczyć, że SARS-CoV-2 także może wywoływać zaostrzenia astmy, w tym także u dzieci. Glikokortykosteroidy wziewne (GKSw) stanowią podstawę przewlekłego leczenia astmy u dzieci i w okresie epidemii SARS-CoV-2 powinny być stosowane regularnie (bez redukcji dawki) zarówno u niezakażonych, jak i zakażonych chorych na astmę (34) według ogólnie przyjętych standardów (35). Zaleca się jedynie niestosowanie leków w nebulizacji w tym GKSw, ponieważ może ona spowodować zwiększoną aerolizację cząstek wirusa w otoczeniu i sprzyjać rozprzestrzenianiu infekcji.

Podsumowanie

Inhalatory Dysk® i Dyski generyczne tj. G7 są klasycznymi przedstawicielami DPI II generacji. Inhalator oryginalny znanym jest od ok. 1991 r., a urządzenia generyczne dopuszczono do obrotu w kraju od grudnia 2012 r. Liczne zalety tego

inhalatora, takie jak: poręczność, wielodawkowość, stosunkowo łatwa obsługa, niski koszt, niezawodność, wysoka akceptacja przez chorych, dostępność wielu leków przyczyniły się do bardzo powszechnego używania Dysku® i dysków generycznych w tym G7 przez chorych na astmę i POChP. ■

4 Ryc. Zależność wielkości frakcji cząstek drobnych (FPF) od wielkości przepływu wdechowego dla Dysku®, Turbuhalera® i „Idealhalera” (22)



1 Tab. Wybrane elementy techniczne Dysku® i Dysków generycznych wraz z charakterystyką chmury aerozolowej leków opuszczających te urządzenia charakteryzujące (dane dla leków zarejestrowanych w kraju) (1,13,14,15,16)

Nazwa Inhalatora	Optymalny przepływ wdechowy (l/min)	Opór wewnętrzny inhalatora	FPF (% dawki nominalnej)	Zależność FPF od PIF
Dysk® (PF) Dysk® (PF + SALM) Dysk® (SALM) Dysk® (SALB)	30-60	Średnio-niski	20-25	Stoła Stoła Nieznacznie rosnąca Stoła
Dyski generyczne: Aerostar®, G7® (PF + SALM)	30-60	Średnio-niski	20-25	Stoła

PF – propionian flutikazonu, SALM – salmeterol, SALB – salbutamol, FPF (ang. fine particle fraction) - frakcja cząstek drobnych, PIF (ang. peak inspiratory flow) - szczytowy przepływ wdechowy

Piśmiennictwo: 1. Emeryk A, Pirożyński M, Mazurek H i wsp. *Polski Przewodnik Inhalacyjny*. *Via Medica* 2015; 1-22. 2. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Update 2019. www.ginasthma.org. Pobrano 20.02.2020 r. 3. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf. Pobrano 12.07.2018 r. 4. Dry Powder Inhalation: Technology, Devices, Markets and Opportunities. *prnewswire.com*, Jan. 19, 2012, New York, <http://www.prnewswire.com/news-releases/dry-powder-inhalation-technology-devices-markets-and-opportunities-137656553.html>. Pobrano 20.02.2020. 5. De Boer AH, Hagedoorn P, Hoppentocht M et al. Dry powder inhalation: past, present and future. *Exp Opin Drug Deliv* 2017; 14: 499-512. 6. <https://www.futuremarketinsights.com/reports/dry-powder-inhaler-market>. Pobrano 08.07.2018 r. 7. BCC market research report PDDSTaGM. 2014. Available from: www.marketwatch.com/story/pulmonary-drug-delivery-systems-technologies-and-global-markets-2014-06-10. Pobrano 10.02.2020 r. 8. Dry Powder Inhaler Market. North America to Remain Most Lucrative Market for Dry Powder Inhaler: Global Industry Analysis (2012-2016) & Opportunity Assessment (2017-2026). <https://www.futuremarketinsights.com/reports/dry-powder-inhaler-market>. Pobrano 10.02.2020 r. 9. Clark AR, Weers JG and Dhand R. The Confusing world of dry powder inhalers: it is all about inspiratory pressures, not inspiratory flow rates. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2020; 33: 1-11. 10. <https://www.marketresearchreports.com/blog/2019/09/07/top-10-asthma-drugs-world>. Pobrano 10.02.2020 r. 11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=dry+powder+inhaler>. Pobrano 10.02.2020 r. 12. Emeryk A, Pirożyński M, Emeryk-Maksymiuk J. Dry powder inhalers - between the doctor and the patient. *Adv Respir Med* 2018; 86: 44-52. 13. Magnussen H, Watz H, Zimmermann I et al. Peak inspiratory flow through the Genuair® inhaler in patients with moderate or severe COPD. *Respir Med* 2009; 103: 1832-1837. 14. Haidl P, Heindl S, Siemon K et al. Inhalation device requirements for patients inhalation maneuvers. *Respir Med* 2016; 118: 65-75. 15. Grant AC, Walker R, Hamilton M et al. The ELLIPTA® Dry Powder Inhaler: Design, Functionality, In Vitro Dosing Performance and Critical Task Compliance by Patients and Caregivers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2015; 28: 474-485. 16. Berkenfeld K, Lamprecht A, McConville JT. Devices for dry powder drug delivery to the lung. *AAPS Pharm Sci Tech* 2015; 16: 479-490. 17. Telko MJ, Hickey AJ. Dry Powder Inhaler Formulation. *Respir Care* 2005; 50: 1209-1227. 18. Clark AR, Hollingworth AM. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy-volunteers - implications for in-vitro testing. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 1993; 6: 99-110. 19. Sibum I, Hagedoorn P, de Boer AH et al. Challenges for pulmonary delivery of high powder doses. *Int J Pharm* 2018; 548: 325-336. 20. Palander A, Mattila T, Karhu M and Multonen E. In vitro comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers - Buventol Easyhaler®, Inspiryl Turbuhaler® and Ventoline Diskus®. *Clin Drug Invest* 2000; 20: 25-33. 21. Demoly P, Hagedoorn P, De Boer AH, Frijlink HW. The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery. *Respir Med* 2014; 108: 1195-1203. 22. Pasquali I, Brambilla G and Copelli D. Effect of flow rate on dose delivery of three dry powder inhalers: NEXThaler®, Turbuhaler® and Diskus®. *Respiratory Drug Delivery Europe* 2013, 1-6. 23. De Boer AH, Hagedoorn P, Hoppentocht M et al. Dry powder inhalation: past, present and future. *Exp Opin Drug Deliv* 2017; 14: 499-512. 24. Mahler DA. Peak inspiratory flow rate as a criterion for dry powder inhaler use in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14: 1103-1107. 25. Ghosh S, Ohar JA, Drummond MB. Peak inspiratory flow rate in chronic obstructive pulmonary disease: implications for dry powder inhalers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017; 30: 381-387. 26. Banno M, Ibatá H, Niimi T et al. The usefulness of inspiratory flow rate during inhalation corticosteroid therapy in asthma. *Respiration* 2009; 78: 387-392. 27. Yokoyama H, Yamamura Y, Ozeki T et al. Analysis of relationship between peak inspiratory flow rate and amount of drug delivered to lungs following inhalation of fluticasone propionate with a Diskhaler. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 162-164. 28. Hira D, Okuda T, Kito D et al. Inhalation performance of physically mixed dry powders evaluated with a simple simulator for human inspiratory flow patterns. *Pharma Res* 2010; 27: 2131-2140. 29. https://celonpharma.com/wp-content/uploads/2013/02/Salmex-ChPL_09_2016.pdf. Pobrano 10.02.2020 r. 30. Sestini P, Cappiello V, Aliani M et al. Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers. *J Aerosol Med* 2006; 19: 127-136. 31. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A et al. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med* 2013; 107: 37-46. 32. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37: 1308-1331. 33. Van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL et al. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J* 1999; 14: 1034-1037. 34. Recommendations for inhaled asthma controller medications. 19.03.2020. <https://ginasthma.org/recommendations-for-inhaled-asthma-controller-medications/>. Pobrano 01.04.2020 r. 35. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>. Pobrano 30.03.2020 r.)