

Bezpieczna zamiana inhalatorów suchego proszku (DPI)

Safety interchangeability of dry powder inhalers (DPI)



Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński

Kierownik Centrum
Alergologii, Pneumonologii,
Medycyny Ratunkowej –
Ośrodek Symulacji CMKP
w Warszawie

SUMMARY

Interchangeability of DPI's at the level of the pharmacy or by other health providers is a fact. The decision to do this usually falls apart from the initial health provider who prescribed the initial inhalation therapy. The interchangeability of DPI's is especially important due to the fact that each DPI should be individually dispensed to the patient. In order to explain this complicated issue the process of generating a medicinal aerosol is discussed in detail, with emphasis on aerosolization, deaggregation, penetration and deposition, all depending on the inspiratory maneuver of the patient. This detailed complex process underlines the need to carefully assess any decision to interchange a DPI, especially in patients with very low inspiratory flow (young children, acute obstructed, asthma and COPD patients). Registration processes of generic DPI's with emphasis to the interchangeability of such devices in discussed. The detailed process of making such a decision is shown on the example of the Easyhaler® DPI, which has proven to be interchangeable in such cases.

Zamiana jednego inhalatora produktu leczniczego na drugi jest coraz bardziej powszechna. Decyzja o takiej zamianie często zapada poza kontrola lekarza pierwotnie planującego terapię jak i samego chorego. Szczególnie trudne jest to zagadnienie w przypadku zamiany jednego inhalatora suchego proszku (DPI) na drugi. Dla pełnego zrozumienia istoty problemu zamiany przedstawiono dokładnie proces powstawania aerozolu leczniczego w przypadku DPI. Uwzględniono procesu aerosolizacji, deagregacji i deponowania cząstek leczniczego aerozolu. Omówiono wpływ oddechu na proces generowania aerozolu. W skrócie przedstawiony sposób generowania aerozolu przez DPI podkreśla trudności w swobodnej zamianie inhalatorów suchego proszku. Omówiono na przykładzie inhalatora Easyhaler® jakie warunki musi spełnić inhalator aby mógł być swobodnie zamieniany na inny.

Pirożyński M.: Bezpieczna zamiana inhalatorów suchego proszku (DPI). *Alergia*, 2017, 1; 44-46

Ogromna liczba inhalatorów do stosowania indywidualnego przez chorego jest faktem (1). O ile zamiana jednego inhalatora ciśnieniowego dozującego (pMDI) na drugi z tożsamą molekułą leczniczą jest prosta to w przypadku zarówno roztworów / zawiesin do nebulizacji a tym bardziej inhalatorów suchego proszku (DPI) jest znacznie trudniejsze (2). Bardzo często zapominamy, że to sam chory jest najistotniejszym i najważniejszym elementem w skutecznej terapii inhalacyjnej. Podejmując decyzje o zamianie jednego inhalatora na drugi (np. w sytuacji obecności na rynku leku innowacyjnego i odtwórczego) najczęściej o tym zapominamy. Dzieje się tak najczęściej w aptece, w której farmaceuta nie ma wszystkich narzędzi do prawidłowej oceny bezpiecznej i skutecznej zamiany jednego inhalatora na drugi (3). Świadomość zagrożeń dla chorego przy takiej zamianie musi być powszechniejsza (4).

Dla pełnego zrozumienia trudności w podejmowaniu decyzji o swobodnej zamianie jednego DPI na drugi (zawierającego te samą molekułę leczniczą oraz tę samą dawkę nominalną lub emitowaną aerozolu) musimy wrócić do podstaw działania DPI.

DPI powszechnie stosowane należą do grupy inhalatorów pasywnych, tzn. aerozol jest wytwarzany pod

wpływem generowanego przez chorego przepływu przez inhalator (5).

Dostarczenie aerozolu leczniczego w postaci proszku zawieszonego w powietrzu wymaga szeregu istotnych elementów. Pierwszym jest aerosolizacja proszku, następnie uwolnienie drobin leku ze znacznie większych cząstek nośnika (najczęściej laktozy) lub czystego leku (zjawisko deaglomeracji), dyspersja, transport cząstek leku z powietrzem i ostatecznie depozycji cząstek na powierzchni dróg oddechowych (6).

Manewr wdechu

Manewr wdechu (szybkość, objętość wdychanego powietrza) jest kluczowym elementem skutecznej i prawidłowej terapii inhalacyjnej. W pierwszym etapie (zjawisko aerosolizacji proszku) istotnym elementem jest szybki i gwałtowny wdech. Jednak aby dostarczyć i zdeponować powtarzalne dawki aerozolu leczniczego ważna jest formuła proszku do inhalacji, budowa samego inhalatora, oraz szybkość generowanego przepływu powietrza w czasie wdechu.

Aerosolizacja

Pierwszym i najistotniejszym elementem przy ocenie każdego DPI jest możliwość wykonania powtarzalnej

Słowa kluczowe:
zamiana inhalatorów,
DPI, Easyhaler®

Key words:
interchangeability
of inhalers, DPI,
Easyhaler®



aerolizacji proszku do inhalacji. Aerolizacja zależy od sił pozwalających porwać proszek, czyli sił pokonujących ciężar każdej cząstki. Siły aerodynamiczne zależą od generowanej szybkości przepływu (im szybszy przepływ tym łatwiej porwać cząstki), ale również mogą zależeć od samej budowy inhalatora, w którym zastosowanie kanałów dolutowych, przewężień, itp. może wpływać na przyspieszenie przepływu generowanego wdechem chorego. Zmiany w budowie inhalatora zmuszają chorego do większego wysiłku, zatem dla starszych chorych, z silną obturacją jest to bardzo trudne do wykonania. Dlatego też nie zawsze DPI jest możliwy do stosowania przez wszystkich chorych, jak również dowolna zamiana inhalatorów DPI nie powinna być zbyt pochopnie podejmowana (7).

Aerolizację możemy również usprawnić wpływając na średnicę aerodynamiczną cząstek. Im cząstki są mniejsze tym łatwiej je porwać nawet przy niezbyt forsownym wdechu. Zmniejszenie wielkości cząstek przy utrzymaniu ich ciężaru znacznie ułatwia proces zawieszania cząstek w powietrzu. Reformulacja proszku do inhalacji powinna być umiejętnie przeprowadzona tak aby nie zwiększać sił lepkości oddziałujących na cząstki, gdyż wówczas może dojść do pogorszenia zdolności porywania proszku (8).

Cząstki mogą być również lżejsze, nie zmieniają swojej średnicy geometrycznej, ale są łatwiejsze do porwania przez pęd powietrza. Tym samym chory nie musi generować tak szybkiego przepływu jak w przypadku cząstek cięższych. Odmienne kształt samych cząstek (kształt oszczepu, dzidy) również może zmienić aerolizację proszku, wpływając zasadniczo na depozycję z dwóch zamienianych DPI (9). Jak widać podstawowe wiadomości na temat charakterystyki proszku są bardzo ważne w przypadku przewidywania skutków zamiany DPI.

Czynnikiem zasadniczo wpływającym na podobieństwo dwóch zamienianych inhalatorów jest charakterystyka używanego proszku, pod kątem wielkości cząstek, ich ciężaru, kształtu cząstek. Istotny jest również opór wewnętrzny DPI, jak również szybkość przepływu powietrza przez inhalator na który wpływa budowa samego inhalatora (kształt i średnica kanałów, miejsce wysypu proszku, szczelność całego układu dozującego proszek). Budowa każdego inhalatora proszkowego jest unikatowa, mająca zasadniczy wpływ na depozycję aerozolu leczniczego, tym samym skuteczność kliniczna inhalatora. Widać to chociażby porównując dwa zupełnie odmienne do siebie inhalatory Turbuhaler i Dysk. Depozycja płucna budesonidu (1000 µg) stosując Turbuhaler jest około 2,2 wyższa od depozycji flutykazonu (1000 µg) przy użyciu Dysku (10, 11). Przyczyną tego jest właśnie odmienna konstrukcja inhalatorów. Odmienność w konstrukcji dotyczy różnicy w budowie kanałów, ich średnicy, długości, obecności (lub braku) dławików, kratek, usytuowania miejsca wysypu proszku, ustnika oraz jego długości itp. (5).

Parametry czynnościowe

Kolejną grupą czynników krytycznie wpływających na depozycję są parametry czynnościowe chorych korzystających z DPI. Zmiana w przepływie, maksymalny przepływ wdechowy, objętość wdechu, oraz czas jego trwania wszystko wpływa na depozycję inhalowanego proszku leczniczego. Interakcja między chorym a inhalatorem może zmienić nie

tylko ostateczną depozycję w drogach oddechowych, ale również powtarzalność w deponowaniu dawek, jak i generowaniu frakcji drobnych cząstek. Depozycja cząstek zależy od generowanego przepływu, a ten zawsze zależy od objętości wdychanego powietrza oraz częstości oddechów (gdyż ona wpływa na czas trwania wdechu) (12, 13). Efektywność depozycji jest niższa w przypadku generowania niskich przepływów (< 30 L/min), co za tym idzie niektóre DPI mogą być bardziej lub mniej przydatne u chorych nie potrafiących, lub niezdolnych do generowania wyższych przepływów. Dzieje się tak zwłaszcza u chorych na POChP, w zaostrzeniach astmy oraz u małych dzieci. Zamiana inhalatorów zachowujących się odmiennie przy tych niskich przepływach może skutkować utratą kontroli leczenia z powodu pogorszenia się deaglomeracji oraz aerolizacji proszku i depozycji cząstek.

Należy mieć na uwadze zachowanie się chmury aerolowej przy generowaniu wyższych przepływów przez chorego.

Choć wyższe przepływy sprzyjają lepszej deaglomeracji i aerolizacji proszku, to zwiększają depozycję cząstek w górnych drogach oddechowych, natomiast spokojny, głęboki powolny wdech zwiększa penetrację cząstek do obwodowych dróg oddechowych (14, 15).

Powtarzalność zdeponowanej dawki

Powtarzalność zdeponowanej dawki jest kolejnym elementem ograniczającym swobodną zamianę inhalatorów suchego proszku. Istnieją inhalatory, których budowa przyczynia się do dużej zmienności w emitowanej liczbie cząstek zależnej od aktualnego przepływu powietrza (np. Turbuhaler), ale również istnieją takie które są przepływowo niezależne, a emisja cząstek jest stała w zakresie generowanego przepływu (np. Clickhaler, Easyhaler) (16, 17).

W skrócie przedstawiony sposób generowania aerozolu przez DPI podkreśla trudności w swobodnej zamianie inhalatorów suchego proszku. Budzi niepokój stanowisko wielu lekarzy uważających, że najistotniejszym elementem skutecznej terapii inhalacyjnej jest dobra adherencja chorych, jak również ich edukacja. Niewielu zwraca uwagę na potencjalne zagrożenie dla skutecznej terapii inhalacyjnej przy swobodnej zamianie DPI (18). Sami chorzy również nie są entuzjastycznie nastawieni do możliwości zamiany inhalatorów przez lekarzy jak i w samych aptekach (3). Wielu lekarzy uważa, że skoro kolejny produkt leczniczy jest dopuszczony do stosowania przez odpowiednie agencje narodowe (FDA), lub ponadnarodowe (EMA) jednoznacznie oznacza to, że produkt ten może być swobodnie zamieniany u chorych bez szkody dla ich procesu leczniczego (19). Niestety nie zawsze tak jest. Według zaleceń agencji dopuszczających produktu lecznicze, produkty innowacyjne nie muszą spełniać takich kryteriów (20). Innowacyjne inhalacyjne produkty lecznicze nie muszą spełniać kryterium równoważności terapeutycznej do istniejących już produktów leczniczych, muszą jedynie wykazać dodatni stosunek korzyść (terapii)/ ryzyko (wystąpienia objawów niepożądanych). Produkt leczniczy może nie zostać dopuszczony wyłącznie w sytuacji gdy stwarza potencjalne ryzyko dla zdrowia publicznego (20, 21).

Podobnie w przypadku dopuszczenia produktu leczniczego zawierającego znane molekuly i nowy inhalator.

Produkty te najczęściej dopuszczane są bez oceny równoważności terapeutycznej z produktem referencyjnym (20).

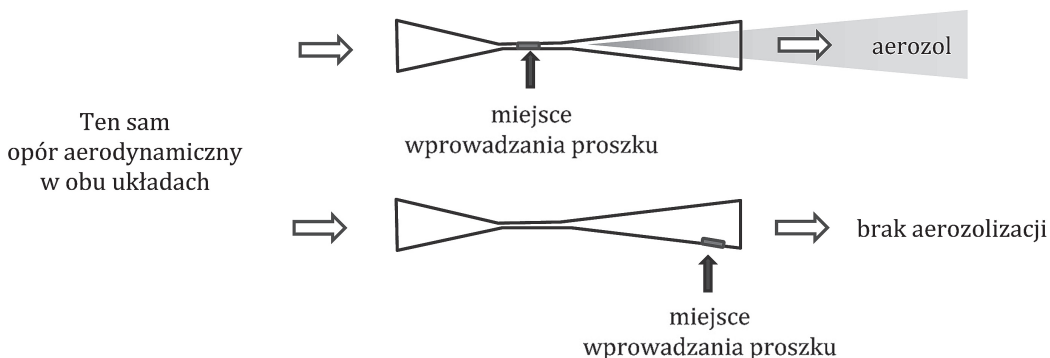
Zatem należy pamiętać, że większość inhalacyjnych produktów leczniczych obecnych na rynku krajów Wspólnoty Europejskiej nie posiada dokumentacji pozwalającej na swobodną ich zamianę (20).

Podobne wnioski przedstawiono po analizie danych z depozycji płucnej in vivo (25). Można zaryzykować stwierdzenie, że oba inhalatory zachowują się niemal identycznie. Jednak Easyhaler wykazuje większą stabilność w dostarczaniu dawek do obwodowych dróg oddechowych, jest bardziej powtarzalny w emitowaniu powtarzalnych dawek (26).

1
Ryc.

Różnice w budowie „identycznych” DPI, ten sam opór wewnętrzny, ten sam kształt, ta sama formuła, ale czy ta sama dostarczona dawka?

Znaczenie konstrukcji inhalatora



Odmianym problem stają się inhalatory będące modyfikacją lub kopią swoich pierwowzorów (generatorów referencyjnych). Niedokładności w odtwarzaniu inhalatora, np. przez przesunięcie miejsca wysypu proszku w kanałkach wewnętrznych może skutkować znacznymi zmianami w charakterystyce in vivo i in-vitro DPI. Efektem będą zmiany w bezpieczeństwie i skuteczności klinicznej inhalatora (Rycina 1) (22).

Jedynie nieliczne odtwórcze inhalacyjne produkty lecznicze posiadają w swojej dokumentacji rejestracyjnej dowody na możliwość swobodnej zamiany produktów (23).

Jednym z nielicznych przykładów dokumentacji pozwalającej na swobodną zamianę inhalacyjnych produktów leczniczych jest Easyhaler i jego inhalator referencyjny Turbuhaler (24). Wykazano w niej, że dawka dostarczana w frakcji cząstek drobnych (FDP) w badaniach in vitro jest tożsama (17).

Oznacza to że inhalator ten dla wielu grup chorych jest generatorem bardziej przewidywalnym, dostarczającym przy zmiennych przepływach prawie identyczną dawkę do obwodowych dróg oddechowych (27, 28). Co najistotniejsze, inhalator ten dostarcza cząstki leku nawet u tych chorych, nie potrafiących lub nie mogących wygenerować wysokich przepływów (osoby starsze, dzieci, znaczna obturacja) (27, 29).

A jest to jedna z poważniejszych wad większości DPI (5).

Jak wspominałem, zamiana jednego DPI na drugi, nawet w przypadku tych samych molekuł leczniczych oraz ich formuły nie jest zawsze prosta i bezpieczna. Tylko w niektórych przypadkach leczniczych produktów inhalacyjnych jest to możliwe jednakże pod warunkiem przedstawienia analiz wykazujących taką możliwość.

Prace nadesłano
20.04.2017
Zaakceptowano do
druku 25.04.2017

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

Piśmiennictwo:

- Pirożyński M. Delirium inhalacyjne - drogi wyjścia. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*. 2015;11(4):391-401.
- Lavorini F, Braido F, Baiardini I, Blasi F, Canonica GW, Sica S. Asthma and COPD: Interchangeable use of inhalers. A document of Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAC) & Italian Society of Respiratory Medicine (SiMeR). *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;34:25-30.
- Booker R. Do patients think that dry powder inhalers can be used interchangeably? *Int J Clin Pract Suppl*. 2005(149):30-2.
- Williams AE, Chrystyn H. Survey of pharmacists' attitudes towards interchangeable use of dry powder inhalers. *Pharm World Sci*. 2007;29(3):221-7.
- Islam N, Cleary MJ. Developing an efficient and reliable dry powder inhaler for pulmonary drug delivery—a review for multidisciplinary researchers. *Med Eng Phys*. 2012;34(4):409-27.
- Weers J, Clark A. The Impact of Inspiratory Flow Rate on Drug Delivery to the Lungs with Dry Powder Inhalers. *Pharm Res*. 2017;34(3):507-28.
- Pirożyński M, Sosnowski TR. Inhalation devices: from basic science to practical use, innovative vs generic products. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016;13(11):1559-71.
- Gradoń L, Sosnowski TR. Formation of particles for dry powder inhalers. *Advanced Powder Technology*. 2014;25(1):43-55.
- Sosnowski TR. Aerozole zwiężone i inhalatory. Warszawa: WiChIP PW; 2012.
- Thorsson L, Edsbacker S, Kallen A, Lofdahl CG. Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(5):529-38.
- Agertoft L, Pedersen S. Lung deposition and systemic availability of fluticasone Diskus and budesonide Turbuhaler in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):779-82.
- Martonen TB, Katz IM. Deposition patterns of aerosolized drugs within human lungs: effects of ventilatory parameters. *Pharm Res*. 1993;10(6):871-8.
- Newman SP, Moren F, Pavia D, Little F, Clarke SW. Deposition of pressurized suspension aerosols inhaled through extension devices. *Am Rev Respir Dis*. 1981;124(3):317-20.
- Newman SP, Busse WW. Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance. *Respir Med*. 2002;96(5):293-304.
- Newhouse MT, Nantel NP, Chambers CB, Pratt B, Parry-Billings M. Clickhaler (a novel dry powder inhaler) provides similar bronchodilation to pressurized metered-dose inhaler, even at low flow rates. *Chest*. 1999;115(4):952-6.
- Palander A, Mattila T, Karhu M, Multonen E. In vitro comparison of three salbutamol containing multidose dry powder inhalers Buventol Easyhaler, Inspieryl Turbuhaler and Ventoline Diskus. *Clin Drug Investig*. 2000;20(1):25-33.
- Price D. Do healthcare professionals think that dry powder inhalers can be used interchangeably? *Int J Clin Pract Suppl*. 2005(149):3-6.
- Arieta AG. Bioequivalence assessment of inhalation products: Interchangeability, study design and statistical methods. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(3):156-8.
- Borg JJ, Tanti A, Kouvelas D, Lungu C, Pirożyński M, Serracino-Ingloft A, et al. European Union pharmacovigilance capabilities: potential for the new legislation. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6(4):120-40.
- Kopsch T, Murnane D, Symons D. Optimizing the Entrainment Geometry of a Dry Powder Inhaler: Methodology and Preliminary Results. *Pharm Res*. 2016;33(11):2668-79.
- Pirożyński M. Nowoczesna terapia inhalacyjna przy pomocy Easyhaler - część 2. Równoważność dawek terapeutycznych różnych systemów inhalacyjnych. *Alergia*. 2014;2:45-7.
- Zetterstrom O, Lahelma S, Keski-Karhu J, Silvasti M, Ostling-kulling E, Ahonen A. Salbutamol via Easyhaler is at least as effective as salbutamol via Turbuhaler in the treatment of histamine-induced bronchoconstriction. *Respir Med*. 2000;94(11):1097-102.
- Hirst PH, Bacon RE, Pitcairn GR, Silvasti M, Newman SP. A comparison of the lung deposition of budesonide from Easyhaler, Turbuhaler and pMDI plus spacer in asthmatic patients. *Respir Med*. 2001;95(9):720-7.
- Chrystyn H. Closer to an ideal inhaler with the Easyhaler: an innovative dry powder inhaler. *Clin Drug Investig*. 2006;26(4):175-83.
- Koskela T, Malmstrom K, Sairanen U, Peltola S, Keski-Karhu J, Silvasti M. Efficacy of salbutamol via Easyhaler unaffected by low inspiratory flow. *Respir Med*. 2000;94(12):1229-33.
- Schweisfurth H, Malinen A, Koskela T, Toivanen P, Ranki-Pesonen M, German Study G. Comparison of two budesonide powder inhalers, Easyhaler and Turbuhaler, in steroid-naïve asthmatic patients. *Respir Med*. 2002;96(8):599-606.
- Abadela M, Hazim F, Chrystyn H, Bagherisadeghi G, Rahmoune H, Larhrib H. Effect of maximum inhalation flow and inhaled volume on formoterol drug deposition in-vitro from an Easyhaler(R) dry powder inhaler. *Eur J Pharm Sci*. 2017.