

# Leki inhalacyjne generyczne □ co powinien wiedzie

Prof. dr hab. n. med.

**Andrzej Emeryk<sup>1,2</sup>**

lek med.

**Magdalena Kowalska<sup>1</sup>**

Dr n. med.

**Małgorzata Bartkowiak-Emeryk<sup>3</sup>**

1 Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM w Lublinie  
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk

2 Katedra i Zakład Pielęgniarstwa Pediatricznego UM w Lublinie  
Kierownik p.o.: Dr. n. med. Anna Bednarek

3 Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM w Lublinie  
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński

T E R A P I A

## Inhaled generic drugs – what the doctor should know?

### S U M M A R Y

The paper presents the results of in vitro comparative studies generic preparation fluticasone propionate with salmeterol within inhaler-type disc with the original drug and inhaler. Andersen cascade impactor was used. The presented data showed that the aerosol structure produced by the system drug/inhaler generic is sufficiently similar (identical) to the structure of the aerosol produced by the system drug / inhaler original to be considered bioequivalent. Demonstration of bioequivalence of a generic drug is the same original its clinical efficacy and safety of patients in the same clinical indications.

**W pracy przedstawiono wyniki badań porównawczych in vitro generycznego preparatu propionianu flutikazonu z salmeterolem z inhalatora typu dysk względem leku i inhalatora oryginalnego. Wykorzystano impaktor kaskadowy Andersena. Prezentowane dane pokazały, iż struktura aerozolu produkowanego przez układ lek/inhalator generyczny jest w wystarczającym stopniu zbliżona (identyczna) do struktury aerozolu produkowanego przez układ lek/inhalator oryginalny, aby uznać ją za biorównoważną. Wykazanie biorównoważności leku generycznego z oryginalnym oznacza taką samą jego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania u chorych w tych samych wskazaniach klinicznych.**

## Czym są leki generyczne

W ostatnich 20 latach obserwuje się dynamiczny rozwój rynku innowacyjnych leków inhalacyjnych i inhalatorów. Pojawiają się liczne inhalacyjne leki generyczne oraz inhalatory generyczne (1, 2). Leki generyczne (odtwórcze, leki-odpowiedniki) stanowią coraz większy fragment runku farmaceutycznego w wielu krajach, także w Polsce. Dla chorych, ale również dla Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) takie leki są gwarancją niższych kosztów leczenia oraz prawidłowej realizacji polityki zdrowotnej państwa. Z reguły niższa cena leków generycznych decyduje też o ich szerszym zastosowaniu. Dla skutecznego i bezpiecznego stosowania generyków we wskazaniach medycznych, postaciach farmaceutycznych i dawkowaniu analogicznym jak dla leku oryginalnego konieczne jest wykazanie biorównoważności obu produktów (3).

Definicja produktu leczniczego odtwórczego (generycznego) mówi, iż: „odtwórczy produkt leczniczy to lek posiadający ten sam ilościowy i jakościowy skład substancji czynnych oraz tę samą postać farmaceutyczną, jak referencyjny produkt leczniczy oraz którego biorównoważność względem produktu referencyjnego została udowodniona” (w oparciu o odpowiednio zaprogramowane i wykonane badania in vitro lub/i in vivo)(4).

### **Dwa produkty lecznicze uważa się za biorównoważne, jeśli spełnione są podstawowe kryteria (5):**

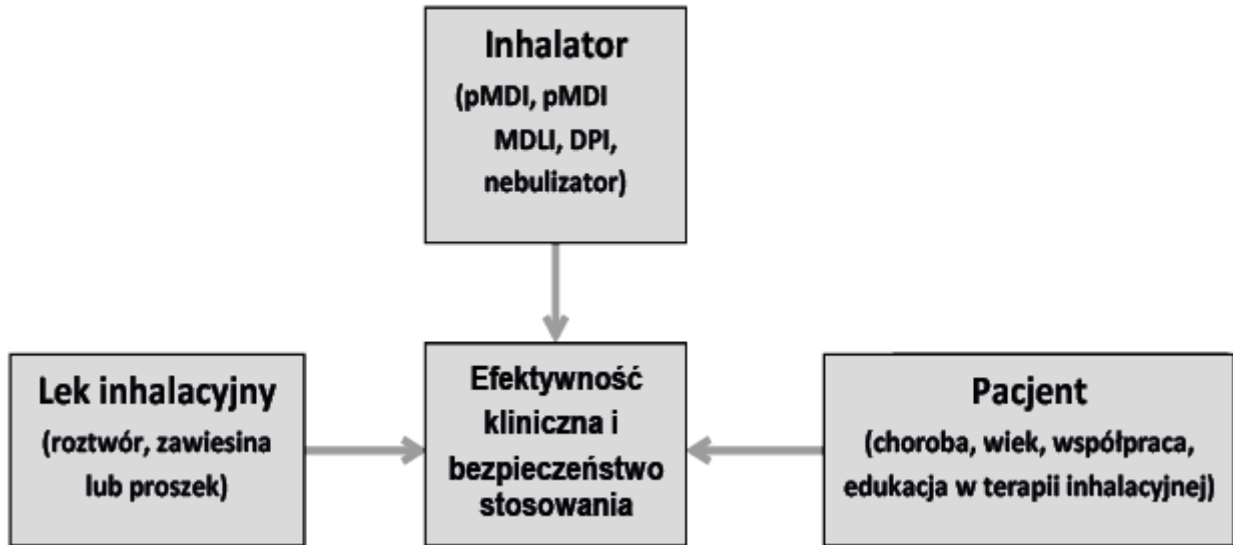
- 1. są równoważne farmaceutycznie,**
- 2. ich biodostępność po podaniu identycznej dawki molarnej leży w granicach wcześniej przyjętych odchyłań.**

Jakie niesie to praktyczne implikacje dla podmiotów ubiegających się o rejestrację leku generycznego? Po pierwsze można odstąpić od testowania leków odtwórczych na chorych celem dowiedzenia ich skuteczności i bezpieczeństwa. Przyjmuje się bowiem istnienie podobieństwa (lub nawet identyczności) leku generycznego z lekiem innowacyjnym (referencyjnym, oryginalnym) w przypadku wykazania biorównoważności obu produktów. Po drugie takie podejście oznacza, że poprzez stwierdzenie biorównoważności leku odtwórczego z innowacyjnym, „przenosi” się wszystkie cechy kliniczne leku oryginalnego na lek generyczny (6).

Wszystkie leki generyczne rejestrowane w Polsce spełniać muszą wymagania rejestracyjne określone przez prawo farmaceutyczne obowiązujące w Unii Europejskiej, w tym w/w kryteria biorównoważności.

W przypadku leków inhalacyjnych, a zatem podawanych drogą inhalacji doustnej problem jest znacznie trudniejszy i bardziej złożony. Obok leku (oryginalnego lub generycznego) mamy bowiem jeszcze urządzenie do inhalacji, czyli inhalator. A od rodzaju inhalatora i generowanej z danego rządu chmury aerozolowej o odpowiedniej charakterystyce w ogromnym stopniu zależy wielkość i charakter depozycji płucnej leku inhalacyjnego oraz jego efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania (rycina 1).

# 1 RYC. Czynniki determinujące efektywność i bezpieczeństwo terapii inhalacyjnej



Zasady dopuszczania do obrotu inhalacyjnych produktów leczniczych opierają się o przepisy prawne poszczególnych krajów oraz o Dyrektywę Unii Europejskiej nr 2001/83/EC, zmodyfikowaną w 2009 roku (dla krajów UE) (7). Obowiązujące w Unii Europejskiej przepisy ciągle jednak wzbudzają liczne kontrowersje i dyskusje i niekiedy stoją w sprzeczności z podobnymi zasadami obowiązującymi w USA, są też co pewien czas modyfikowane (8, 9).

## Kryteria leku inhalacyjnego generycznego

Lek inhalacyjny, jak każdy produkt leczniczy przed wprowadzeniem do obrotu rynkowego musi być poddany ocenie pod kątem spełniania odpowiednich kryteriów jakościowych, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania. W przypadku leku inhalacyjnego procedura ta jest bardziej złożona i trudna, niż w przypadku leku doustnego, czy dożylnego. Wynika to z konieczności oceny nie tylko samej molekuley leczniczej, ale też jej połączenia z urządzeniem generującym aerozol (inhalatorem)(10). Jednym z najważniejszych wymogów w przypadku inhalatora suchego proszku jest wymóg porównywalnego oporu wewnętrznego inhalatora generycznego względem jego oryginału. Ta różnica nie może przekraczać  $\pm 15\%$  (7). Metodyka pomiaru oporu wewnętrznego inhalatora została szczegółowo opisana w najnowszej Farmakopei Europejskiej (11).

**Obecnie dysponujemy następującymi grupami urządzeń inhalacyjnych wykorzystywanych w procesie inhalacji różnych leków (12):**

1. **Inhalatory ciśnieniowe dozujące - pMDIs (ang. pressurised metered dose inhalers),**
2. **Inhalatory ciśnieniowy dozujące wyzwalane wdechtem - pMDI-BAs (ang. pMDIs breath actuated),**
3. **Inhalatory suchego proszku - DPIs (ang. dry powder inhalers),**
4. **Inhalatory płynowe dozujące - MDLIs (ang. metered dose liquid inhalers)**
5. **Nebulizatory**

Szczególnie licznie jest reprezentowana grupa DPIs, której udział w rynku inhalatorów indywidualnych w Europie od kilku lat jest największy (13).

Obecnie w Polsce jest zarejestrowanych 12 tego typu inhalatorów, czasami znacznie różniących się między sobą budową, zasadami działania oraz sposobem używania. Są to w kolejności pojawiania się na rynku: Aerolizer, Turbuhaler, Dysk, Easyhaler, Novolizer, Cyklohaler, Cyklohaler Nowej Generacji, Handyhaler, Twisthaler, NEXThaler, Ellipta (14).

## Impaktor kaskadowy Andersena

Od roku dostępny jest w kraju pierwszy na świecie inhalator generyczny względem Dysku. Inhalator ten, po kilku niewielkich modyfikacjach w budowie, przyjął ostatnio nazwę Orbicel'a (15).

W niniejszej publikacji przedstawiono wyniki badań porównawczych między lekiem generycznym (kombinacja propionianu flutikazonu i salmeterolu) w inhalatorze generycznym (dysk generyczny – Orbicel'a) względem produktu oryginalnego (kombinacja priopionianu flutikazonu i salmeterolu, preparat Seretide®) w inhalatorze oryginalnym (Dysk®)(16).

**Zgodnie z obowiązującymi przepisami w Unii Europejskiej badania zostały przeprowadzone na impaktorze kaskadowym Andersena, a badane produkty lecznicze i inhalatory spełniały wszystkie 9 kryteriów koniecznych do prawidłowego przeprowadzenia takiego porównania (4):**

- 1. Oba porównywane produkty lecznicze zawierają tę samą pod względem chemicznym substancję aktywną o tej samej sile działania.**
- 2. Oba porównywane produkty lecznicze pozostają w identycznej formie farmaceutycznej.**
- 3. Aktywne substancje w obu produktach pozostają w tym samym stanie skupienia.**
- 4. Ewentualne różnice ilościowe i jakościowe w dodatkach do porównywanych leków, np: laktozy, nie mogą wpływać na same leki, w tym na różnicę w strukturach chmury aerozolowej, a dawka nominalna obu produktów musi być taka sama.**
- 5. Ilościowe i jakościowe różnice w dodatkach do porównywanych leków nie powinny zmieniać profilu bezpieczeństwa leku.**
- 6. Objętość powietrza zainhalowana przez inhalator niezbędna do dostarczenia odpowiedniej dawki aktywnej substancji do płuc powinna być podobna dla porównywanych inhalatorów ( $\pm 15\%$ ).**
- 7. Inhalator generyczny powinien produkować (wyzwalać) podobną ilość substancji aktywnej vs. inhalator oryginalny.**
- 8. Inhalator generyczny powinien mieć ten sam opór dla przepływającego powietrza co inhalator oryginalny ( $\pm 15\%$ ).**
- 9. Dawka leku dostarczana do poszczególnych partii dróg oddechowych powinna być podobna dla obu inhalatorów ( $\pm 15\%$ ).**

Impaktor kaskadowy jest przyrządem służącym do oznaczania określonych rozkładów wielkości wszelkich pyłów (drobin) tworzących się w aerozolu (17). Urządzenie to jest aspiratorem cząstek biologicznych, w którym z pobieranej i zmieniającej kierunek strugi powietrza wytrącane są (na skutek siły bezwładności) cząstki stałe i ciekłe, osadzając się na płytkach (stopniach, poziomach) impaktora. Typowy impaktor kaskadowy składa się z portu wlotowego, 8 stopni (od stopnia 0 do stopnia 7), na których są deponowane cząstki o coraz mniejszej średnicy aerodynamicznej oraz filtra końcowego. Czasami zawiera też preseparator (do badania DPIs), którego zadaniem jest filtrowanie gruboziarnistych cząstek laktozy (średnica aerodynamiczna: 50-200  $\mu\text{m}$ ). Cząstki leku osadzone na określonej płytce poddawane są analizie fizyko-chemicznej. Stopnie impaktora

kaskadowego zatrzymują cząstki o ściśle określonych wielkościach, co opisano w Tabeli II (18).

## Wyniki badań in vitro nad generyczną kombinacją propionianu flutikazonu i salmeterolu generowaną z inhalatora typu dysk

W tabelach I-III zestawiono wyniki badań porównujących wielkość depozycji (w  $\mu\text{g}$ ) dwóch kombinacji propionianu flutikazonu z salmeterolem – leku oryginalnego (referencyjnego, preparat Seretide Dysk®) względem leku i inhalatora generycznego (preparat ASARIS®) z dysku generycznego na poszczególnych półkach (stopniach) impaktora kaskadowego Andersena dla 3 wielkości przepływu powietrza oraz dla 3 różnych dawek propionianu flutikazonu. Wyniki pokazano w postaci ilorazu wartości uzyskanej dla leku referencyjnego (R) do wartości uzyskanej dla leku generycznego (G) na czterech poziomach (poziom 1, 2, 3, 4) składających się z sum danych liczbowych z odpowiednich półek impaktora kaskadowego. I tak poziom 1 jest sumą danych z preseparatora i ze stopnia 0, poziom 2 – sumą danych ze stopnia 1 i 2, poziom 3 – sumą danych ze stopnia 3, 4 i 5 oraz poziom 4, gdzie znalazły się dane ze stopnia 6, 7 i filtra (f). Ponadto zamieszczono w każdej tabeli il oraz wartości FPF [(ang. fine particle fraction, frakcja cząstek drobnych o średnicy  $< 4,7 \mu\text{m}$  (frakcja respirabilna)] dla porównywanych leków oraz iloraz wartości FPF% (% frakcji cząstek drobnych względem dawki emitowanej) dla ocenianych leków. Dla każdego ilorazu wyznaczono także 90% przedziały ufności, które zawierały się w zakresie 0,85-1,15, zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (7).

Tabela I zawiera dane dotyczące 100  $\mu\text{g}$  propionianu flutiazonu i 50  $\mu\text{g}$  salmeterolu, tabela II analogiczne dane dla dawki 250  $\mu\text{g}$  propionianu flutikazonu i 50  $\mu\text{g}$  salmeterolu, a tabela III dla dawki 500  $\mu\text{g}$  propionianu flutikazonu i 50  $\mu\text{g}$  salmeterolu.

**TABELA 1** Aerodynamiczne średnice odcięcia dla poszczególnych stopni impaktora kaskadowego Andersena wraz z odnośnikiem do górnych dróg oddechowych lub drzewa oskrzelowo-płucnego

Stopień (poziom)	Wielkość cząstek w $\mu\text{m}$	Oдноśnik do dróg oddechowych
Preseparator	$> 10,0$	Górne drogi oddechowe
Stopień 0	9,0–10,0	Górne drogi oddechowe
Stopień 1	5,8–9,0	Górne drogi oddechowe
Stopień 2	4,7–5,8	Krtań
Stopień 3	3,3–4,7	Tchawica, oskrzela główne
Stopień 4	2,1–3,3	$>$ oskrzela II rzędu
Stopień 5	1,1–2,1	Oskrzela obwodowe

<b>Stopień 6</b>	0,65–1,1	Oskrzeliki, gronka płucne
<b>Stopień 7</b>	0,43–0,65	Pęcherzyki płucne
<b>Filtr</b>	<0,43	Pęcherzyki płucne

Zaprezentowane wyniki jednoznacznie wskazują na biorównoważność układu lek/inhalator generyczny Asaris® vs. lek/inhalator oryginalny Seretide Dysk® dla wszystkich trzech badanych dawek: 100 µg propionianu flutikazonu i 50 µg salmeterolu, 250 µg propionianu flutikazonu i 50 µg salmeterolu oraz 500 µg propionianu flutikazonu i 50 µg salmeterolu. Wartości wszystkich ocenianych ilorazów R/G mieściły się w zakresie 0,85-1,15. Oznacza to, iż struktura aerozolu produkowanego przez układ lek/inhalator generyczny jest w wystarczającym stopniu zbliżona (identyczna) do struktury aerozolu produkowanego przez układ lek/inhalator referencyjny, aby uznać ją za biorównoważną.

**TABELA 2** Porównanie masy leku referencyjnego do masy leku generycznego zdeponowanego na poszczególnych poziomach impaktora kaskadowego oraz wartość FPF i FPF% dla kombinacji propionian flutikazonu 100 µg + salmeterol 50 µg

Dawka /wielkość przepływu	28,3 L/min			60,0 L/min			90,0 L/min		
	R/G Wartość średnia	90% CI		R/G Wartość średnia	90% CI		R/G Wartość średnia	90% CI	
Propionian flutikazonu 100 µg									
Poziom 1 (P,0)	0,993	0,974	1,012	1,025	1,002	1,049	0,987	0,969	1,006
Poziom 2 (1,2)	1,040	0,993	1,087	0,968	0,919	1,019	1,030	0,981	1,079
Poziom 3 (3,4,5)	1,056	1,012	1,101	1,036	0,979	1,097	1,042	0,981	1,107
Poziom 4 (6,7,f)	0,984	0,852	1,135	0,962	0,895	1,034	0,987	0,902	1,081
FPF	1,062	1,024	1,101	1,034	0,983	1,088	1,032	0,972	1,095
FPF[%]	1,057	1,019	1,091	1,013	0,971	1,065	1,031	0,983	1,084

Salmeterol 50 µg	R/G	90% CI		R/G	90% CI		R/G	90% CI	
	Wartość średnia			Wartość średnia			Wartość średnia		
Poziom 1 (P,0)	1,051	1,002	1,103	1,063	1,028	1,1	1,030	1,007	1,054
Poziom 2 (1,2)	0,968	0,889	1,051	0,961	0,889	1,038	0,968	0,922	1,017
Poziom 3 (3,4,5)	1,000	0,931	1,071	0,957	0,891	1,03	0,963	0,915	1,014
Poziom 4 (6,7,f)	0,955	0,866	1,049	0,966	0,895	1,044	0,971	0,879	1,072
FPF	0,980	0,922	1,041	0,973	0,918	1,034	0,970	0,934	1,007
FPF[%]	0,936	0,882	1,007	0,941	0,893	0,992	0,959	0,923	0,99

R - lek referencyjny, G - lek generyczny, FPF - frakcja cząstek dobowych, FPF% - % frakcji cząstek drobnych względem dawki emitowanej, P - preseperator impaktora kaskadowego, f - filtr impaktora kaskadowego, 0-7 - kolejne stopnie (poziomy) impaktora kaskadowego

Od kilku lat próbuje się wprowadzić kombinację propionianu flutikazonu z salmeterolem w różnych DPIs jako lek generyczny, co nie jest łatwym zadaniem i nie zawsze kończy się sukcesem (19). Istnieją nawet specjalne oficjalne zalecenia Biura Leków Generycznych FDA, w których podano warunki i kryteria, jakie muszą być spełnione przy wykazywaniu biorównoważności generycznej postaci kombinacji propionianu flutikazonu i salmeterolu w DPIs z lekiem oryginalnym w Dysku (20).

Próba ta powiodła się badaczom i dwóm firmom farmaceutycznym w Polsce w 2013 roku, a najważniejsze wyniki porównujące lek/inhalator generyczny do leku/inhalatora oryginalnego zostały omówione powyżej. Badania dotyczące porównania właściwości samych inhalatorów, tzn. Dysk vs. dysk generyczny były przedmiotem uprzednich publikacji (6, 21).

**TABELA 3** Porównanie masy leku referencyjnego do masy leku generycznego zdeponowanego na poszczególnych poziomach impaktora kaskadowego oraz wartość FPF i FPF% dla kombinacji propionian flutikazonu 250 µg + salmeterol 50 µg.

Dawka /wielkość przepływu	28,3 L/min		60,0 L/min		90,0 L/min	
	R/G	90% CI	R/G	90% CI	R/G	90% CI
Propionian						

flutikazonu 250 µg	Wartość średnia		Wartość średnia		Wartość średnia				
Poziom 1 (P,0)	1,050	1,021	1,08	1,051	1,024	1,08	1,022	0,995	1,05
Poziom 2 (1,2)	0,938	0,912	0,964	0,947	0,903	0,993	0,967	0,916	1,021
Poziom 3 (3,4,5)	1,026	0,993	1,061	1,059	1,026	1,093	1,059	1,016	1,105
Poziom 4 (6,7,f)	0,959	0,891	1,032	1,027	0,963	1,094	0,970	0,905	1,04
FPF	1,018	0,991	1,045	1,045	1,019	1,073	1,019	0,989	1,049
FPF[%]	0,982	0,95	1,016	1,004	0,981	1,032	0,998	0,956	1,036
Salmeterol 50 µg	R/G	90% CI		R/G	90% CI		R/G	90% CI	
	Wartość średnia			Wartość średnia			Wartość średnia		
Poziom 1 (P,0)	1,055	1,029	1,082	1,055	1,029	1,082	1,035	1,008	1,064
Poziom 2 (1,2)	0,975	0,934	1,018	0,974	0,93	1,019	0,948	0,9	0,999
Poziom 3 (3,4,5)	0,951	0,913	0,991	0,974	0,941	1,007	0,930	0,892	0,97
Poziom 4 (6,7,f)	1,013	0,908	1,137	0,959	0,898	1,024	0,960	0,898	1,028
FPF	0,960	0,924	0,997	0,967	0,934	1,001	0,943	0,912	0,975
FPF[%]	0,926	0,89	0,966	0,936	0,899	0,976	0,935	0,901	0,966

R - lek referencyjny, G - lek generyczny, FPF - frakcja cząstek dobných, FPF% - % frakcji cząstek drobných względem dawki emitowanej, P - preseperator impaktora kaskadowego, f - filtr impaktora kaskadowego, 0-7 - kolejne stopnie (poziomy) impaktora kaskadowego



**TABELA 4** Porównanie masy leku referencyjnego do masy leku generycznego zdeponowanego na poszczególnych poziomach impaktora kaskadowego oraz wartość FPF i FPF% dla kombinacji propionian flutikazonu 500 µg + salmeterol 50 µg

Dawka /wielkość przepływu	28,3 L/min			60,0 L/min			90,0 L/min		
	R/G Wartość średnia	90% CI		R/G Wartość średnia	90% CI		R/G Wartość średnia	90% CI	
Propionian flutikazonu 500 µg									
Poziom 1 (P,0)	1,054	1,02	1,09	1,023	0,99	1,057	1,052	1,026	1,079
Poziom 2 (1,2)	0,967	0,929	1,007	0,952	0,917	0,988	0,961	0,913	1,011
Poziom 3 (3,4,5)	1,027	0,981	1,075	1,060	1,028	1,093	0,967	0,913	1,024
Poziom 4 (6,7,f)	0,981	0,884	1,087	0,967	0,892	1,047	1,030	0,943	1,125
FPF	1,026	0,988	1,065	1,036	1,011	1,062	0,963	0,926	1,001
FPF[%]	0,983	0,946	1,013	1,013	0,979	1,043	0,935	0,889	0,963
Salmeterol 50 µg									
Poziom 1 (P,0)	1,031	0,992	1,07	1,031	0,992	1,07	1,014	0,985	1,043
Poziom 2 (1,2)	0,939	0,883	0,998	0,939	0,883	0,998	0,966	0,911	1,023
Poziom 3 (3,4,5)	0,960	0,905	1,018	0,960	0,905	1,018	0,988	0,933	1,046
Poziom 4 (6,7,f)	0,973	0,884	1,072	0,973	0,884	1,072	0,989	0,897	1,093

FPF	0,976	0,921	1,033	0,976	0,921	1,033	0,975	0,928	1,025
FPF[%]	0,966	0,912	1,029	0,967	0,912	1,029	0,973	0,922	1,029

R - lek referencyjny, G - lek generyczny, FPF - frakcja cząstek dobných, FPF% - % frakcji cząstek drobných względem dawki emitowanej, P - preseperator impaktora kaskadowego, f - filtr impaktora kaskadowego, 0-7 - kolejne stopnie (poziomy) impaktora kaskadowego

Omawiane w artykule leki generyczne są pierwszymi na świecie lekami inhalacyjnymi zarejestrowanymi do podawanych z inhalatora generycznego względem Dysku.

Kilka miesięcy po zarejestrowaniu w Polsce generycznych postaci flutikazonu z salmeterolem w DPI, Serra i wsp. opublikowali doniesienie, w którym wykazali podobieństwo (non-inferiority) klinicznej efektywności kombinacji propionianu flutikazonu z salmeterolem podawanej z inhalatora generycznego DPI (brak szczegółowego opisu urządzenia) do tego samego leku w analogicznej dawce i sposobie dawkowania, lecz w DPI typu Dysk u chorych na astmę niekontrolowaną (22). Dysk jest znany już od blisko 30 lat, podobnie jak kombinacja propionianu flutikazonu z salmeterolem w Dysku (23, 24). Pomimo, iż Dysk zawierający propionian flutikazonu z salmeterolem jest obecny na rynkach w wielu krajach od ponad 25 lat, to wciąż są to dzisiaj bardzo popularne leki i inhalatory w terapii astmy i POChP na całym świecie, także w Polsce. Złożyło się na to kilka przyczyn: wysoka efektywność kliniczna w astmie u dzieci i dorosłych przy równie wysokim profilu bezpieczeństwa oraz dobre postrzeganie i wysoka akceptacja Dysku przez chorych (25, 26, 27).

□

Pracę nadesłano 2014.03.06

Zaakceptowano do druku 2014.03.9

Wkład pracy: według kolejności autorów.

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)