

BIORÓWNOWAŻNOŚĆ FARMAKOLOGICZNA DWÓCH WZIEWNYCH FORMULACJI BROMKU TIOTROPIUM

EMC Instytut Medyczny SA – Oddział Chorób Wewnętrznych i Chorób Płuc, Szpital im. św. Anny w Piasecznie

STRESZCZENIE

Miejsce leków antycholinergicznym w leczeniu chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc jest utrwalone i uwzględniane we wszystkich zaleceniach terapeutycznych. Bromek tiotropium był do niedawna dostępny w dwóch różnych formułacjach: wodnego roztworu dostarczanego przez inhalator Respimat (Boehringer Ingelheim) oraz w postaci suchego proszku (DPI – dry powder inhaler) podawanego przez HandiHaler (Boehringer Ingelheim). Ostatnio opracowano nową formułację leku i jednodawkowy aparat kapsułkowy. Ta nowa formułacja umożliwia dostarczenie 10 µg leku z podanej dawki 13 µg w twardej kapsułce przez inhalator Zonda (Teva Pharmaceuticals). Dokonana porównawcza ocena nowego preparatu z dotychczas stosowanym wskazuje na biorównoważność obu formułacji, a także szybką absorpcję i dobrą depozycję po inhalacji.

Słowa kluczowe: tiotropium, biorównoważność, inhalator Zonda.

SUMMARY

The place of anticholinergic drugs in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease is fixed and included in all therapeutic recommendations. Tiotropium bromide was available in two different formulations: aqueous solution supplied by Respimat inhaler (Boehringer Ingelheim) and dry powder inhaler (DPI) by HandiHaler (Boehringer Ingelheim). Recently, has been developed a new drug formulation and a single-dose capsule device. This new formulation enables delivery of 10 µg of the administered dose of 13 µg in a hard capsule administered by a Zonda inhaler (Teva Pharmaceuticals). A comparative evaluation of the new formulation with the hitherto used indicates the bioequivalence of both formulations, as well as rapid absorption and good deposition after inhalation.

Key words: tiotropium, bioequivalence, Zonda inhaler.

Postępujące ograniczenie przepływów w drogach oddechowych jest charakterystyczne dla przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP). Związane jest to z przewlekłym stanem zapalnym toczącym się w drzewie oskrzelowym pod wpływem szkodliwych cząsteczek i gazów. Choroba jest główną przyczyną zachorowalności i umieralności na świecie, co znamienne wpływa na obciążenie finansowe służby zdrowia, zwłaszcza w perspektywie zwiększania się liczby chorych w najbliższych dekadach z powodu stałej ekspozycji na czynniki ryzyka (palenie tytoniu, zanieczyszczenie środowiska) oraz zmiany w strukturze wiekowej społeczeństw [7].

W chorobach obturacyjnych od ponad 30 lat preferowane jest podawanie leków drogą wziewną, ponieważ daje to możliwość uzyskania maksymalnego stężenia leku w miejscu toczącego się procesu zapalnego przy równoczesnym zmniejszeniu działań układowych. Skutkiem takiego postępowania jest szybki efekt działania i zmniejszenie skutecznej dawki [12]. Jednakże, aby osiągnąć oczekiwany efekt, konieczne jest dostarczenie leku do miejsca toczącego się procesu zapalnego w drogach oddechowych, co jest możliwe przy właściwym doborze leku, jego dawki i rodzaju inhalatora [5,9].

Stosownie do zaleceń GOLD [7] w leczeniu chorych na POChP stosuje się jako leki pierwszej linii preparaty o przedłużonym działaniu, powodujące zmniejszenie obturacji dróg oddechowych. Do tej grupy należy bromek tiotropium – czwartorzędowy amoniowy antycholinergiczny bronchodylatator, który powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli poprzez wpływ na receptory muskarynowe. Należy podkreślić, że lek wykazuje podobne powinowactwo (*affinity*) do receptorów muskarynowych M1, M2 i M3, ale dysocjuje wolniej do receptorów M1 i M3 niż do M2, co decyduje o jego przedłużonym działaniu [10]. Dzięki takim właściwościom bromek tiotropium może być podawany raz dziennie i jest klasyfikowany jako długo działający antycholinergik (*long acting muscarinic agonist* – LAMA) z zaleceniem stosowania w terapii przewlekłej. Leczenie tiotropium znamienne redukuje objawy choroby oraz znamienne zmniejsza liczbę zaostrzeń [2].

Wziewnie podawany bromek tiotropium odkłada się w 80% w układzie pokarmowym i jedynie w 19,5% w miejscach docelowych w układzie oddechowym, przy czym jest bardzo słabo absorbowany z żołądka i jelit. Końcowy czas połowicznej eliminacji po inhalacji wynosi 5–6 dni [11].

Tabela 1. Opis bromku tiotropium [1]

Cecha	Badany preparat	Preparat referencyjny
formulacja	bromek tiotropium	bromek tiotropium (monowodzian)
substancja pomocnicza	laktoza jednowodna	laktoza jednowodna
sposób dawkowania	inhalacja proszku z twardej kapsułki	inhalacja proszku z twardej kapsułki
siła działania	15,6 µg bromku tiotropium odpowiada 13 µg tiotropium w kapsułce	22,5 µg bromku tiotropium odpowiada 18 µg tiotropium w kapsułce
dawka dostarczona	10 µg bromku tiotropium	10 µg bromku tiotropium
zalecenie*	inhalowanie 2 kapsułek w postaci pojedynczej dawki 20 µg tiotropium na czczo	inhalowanie 2 kapsułek w postaci pojedynczej dawki 20 µg tiotropium na czczo

*Dwa wdechy na kapsułkę, odstęp 20-sekundowy i następnie inhalacja drugiej kapsułki.

FORMULACJE BROMKU TIOTROPIUM

Bromek tiotropium był do niedawna dostępny w dwóch różnych formulacjach: wodnego roztworu dostarczanego przez inhalator Respimat (Boehringer Ingelheim) oraz w postaci suchego proszku (*dry powder inhaler* – DPI) podawanego przez HandiHaler (Boehringer Ingelheim). Ostatnio opracowano nową formulację leku i jednodawkowy aparat kapsułkowy Zonda (Teva Pharmaceuticals). Ta nowa formulacja podawana z inhalatora Zonda umożliwia dostarczenie 10 µg leku z podanej dawki 13 µg w twardej kapsułce, w odróżnieniu od produktu podawanego przez HandiHaler, który także dostarcza docelowo 10 µg leku, ale z dawki dostarczonej 18 µg w kapsułce. W prowadzonych ocenach przyjęto, że

dawka dostarczona 10 µg bromku tiotropium jest dawką aktywną farmakologicznie (*active pharmaceutical ingredient* – API) (tab 1).

CHARAKTERYSTYKA NOWEGO INHALATORA

Nowy produkt jest dostarczany przy zastosowaniu inhalatora jednodawkowego DPI o nazwie Zonda (Teva Pharmaceuticals) (ryc. 1), który został skonstruowany na podstawie dotychczas stosowanego HandiHaler (ryc. 2), przy czym obydwa inhalatory cechuje podobny opór dla przepływu powietrza oceniany *in vitro* (tab. 2). Charakterystyka inhalacyjna została przeprowadzona w populacji zdrowych ochotników oraz chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP).

Oba inhalatory wykazują zbliżony opór dla przepływu powietrza w badaniach *in vitro* oraz mają zbliżoną charakterystykę, co przedstawiono w tab. 2.

BIORÓWNOWAŻNOŚĆ FARMAKOLOGICZNA

Nowe formulacje bromku tiotropium i nowy inhalator wg EMA (*European Medicine Agency*) wymagają określenia ekwiwalentu terapeutycznego dla produktów dostarczanych wziewnie przez jamę ustną (*orally inhaled products* – OIPs). Wg wytycznych konieczne jest także określenie bioekwiwalentu w badaniach *in vitro*, o ile pozostałe kryteria są akceptowalne. W przypadku porównania obu preparatów bromku tiotropium powstała pewna trudność, ponieważ badany nowo wprowadzany preparat jest bezwodny, a preparat porównywany jest monowodzianem. W tej sytuacji, zgodnie z zaleceniami EMA, konieczne jest przeprowadzenie badań bioekwiwalencji *in vivo*, w tym przypadku na osobach zdrowych i chorych na POChP [4].

Badania biorównoważności zostały przeprowadzone zgodnie z *Deklaracją Helsińską*, co zostało zarejestrowane przez *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials* (EudraCT No: 2013-002277-21). Do badań włączono zdrowych ochotników, co jest zgodnie z wytycznymi EMA [6]. Otrzymywali oni 20 µg (2 kapsułki) badanego leku w jednym wziewnym podaniu, przy czym 10 dni przed badaniem nie przyjmowali żadnych innych leków. Badanie odbywało pod nadzorem osób kontrolujących popraw-



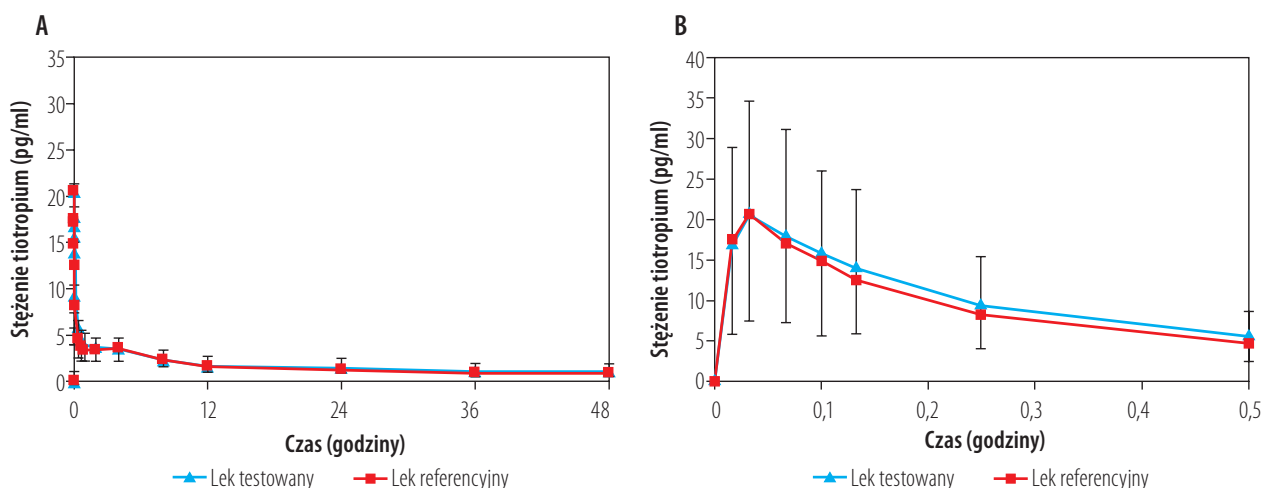
Rycina 1. Inhalator Zonda



Rycina 2. Inhalator HandiHaler

Tabela 2. Charakterystyka inhalatorów [1]

Cecha	Zonda	HandiHaler
Opór w przepływach (cm H ₂ O ^{1/2} L ⁻¹) (średnia ±SD)	0,1375 ± 0,0027	0,1359 ± 0,0012
Charakterystyka inhalacji		
Zdrowi ochotnicy:		
• objętość inhalacyjna (l)	2,82 (2,01–4,00)	2,49 (1,83–3,82)
• szczytowy przepływ inhalacyjny (l/min)	65,5 (52,8–77,4)	60,0 (44,8–68,4)
Chorzy na POChP:		
• objętość inhalacyjna (l)	1,77 (1,30–2,76)	1,81 (1,17–2,83)
• szczytowy przepływ inhalacyjny (l/min)	52,7 (40,2–60,8)	42,8 (35,6–54,1)
Procedura postępowania	1. Pierwsza inhalacja z inhalatora po włożeniu kapsułki z 10-sekundowym zatrzymaniem oddechu i powrotem do oddechu normalnego. 2. Druga inhalacja z inhalatora z tej samej kapsułki z 10-sekundowym zatrzymaniem oddechu i powrotem do normalnego oddechu. 3. Zastąpienie pierwszej kapsułki następną po wykonanej inhalacji.	



Rycina 3. Krzywa stężenia w czasie dla tiotropium (lek referencyjny) (A) i nowego preparatu (test) (B) [Algorta]

ność inhalacji. Do analizy pobierano 16 próbek krwi (po 8 ml każda), począwszy od minuty po podaniu leku do 48 godzin. Uzyskane próbki krwi były natychmiast odwirowywane i przechowywane w –18°C do dalszej analizy, w której określano największe stężenie leku po jego inhalacji.

Uzyskane wyniki wykazały pełną biorównoważność badanych produktów, co obrazuje ryc. 3 [1]. Koreluje to z wcześniejszymi badaniami określającymi depozycję leku w badaniu gamma-scyntygraficznym [3].

ABSORPCJA LEKÓW

Absorpcja obu preparatów tiotropium, w prowadzonym badaniu u zdrowych ochotników, była bardzo szybka po inhalacji (do 15 minut), przy czym czas połowicznego wydalania wyniósł 32–36 godzin [1].

OBJAWY UBOCZNE PO STOSOWANIU BROMKU TIOPIPIUM

W czasie badania porównawczego obu preparatów stwierdzono występowanie objawów ubocznych pod

postacią zawrotów głowy (u 2 chorych) [1], co potwierdza pełne bezpieczeństwo dla chorych przyjmujących preparaty bromku tiotropium w badanych formułacjach.

PODSUMOWANIE

Porównawcza analiza dwóch formułacji bromku tiotropium wskazuje, że ich biorównoważność, oceniona wg przyjętych zasad EMA, jest bardzo dobra. Wyraża się to zarówno ocenianymi wartościami stężeń leku w przyjętych odstępach czasu, jak i szybkością absorpcji i wielkością depozycji po inhalacji. Dokonana ocena inhalatorów stosowanych w badaniu wskazuje na ich porównywalność w zakresie głównych parametrów oraz łatwość ich obsługi.

Nie zgłoszono konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Algorta J, Andrade L, Medina M, et al. Pharmacokinetic bioequivalence of two inhaled tiotropium bromide formulations in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 753-762.
2. Alvarado-Gonzalez A, Arce I. Tiotropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *J Clin Med Res* 2015; 7: 831-839.
3. Brand P, Meyer T, Weuthen T, et al. Lung deposition of radiolabeled tiotropium in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1335-1341.
4. EMA/CHMP. Guideline on the investigation of bioequivalence. 2010; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf. Accessed: 22 July 2016.
5. Fink JB. Metered-dose inhalers, dry powder inhalers, and transitions. *Respir Care* 2000; 45: 623-635.
6. Garcia-Arieta A. A European perspective on orally inhaled products: in vitro requirements for a biowaiver. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014; 27: 419-429.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (updated 2016). Available at: <http://www.goldcopd.org>.
8. Hohkfeld JM, Sharma A, van Noord JA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tiotropium solution and tiotropium powder in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 405-414.
9. Hoppentocht M, Hagedoorn P, Frijlink HW, et al. Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations. *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 75: 18-31.
10. Hvizdos KM, Goa KL. Tiotropium bromide. *Drugs* 2002; 62: 1195-1203.
11. Price D, Sharma A, Cerasoli F. Biochemical properties, pharmacokinetics and pharmacological response of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5: 417-424.
12. Singh SD, Whale C, Houghton N, et al. Pharmacokinetics and systemic effects of inhaled PK Bioequivalence of Tiotropium in Healthy Volunteers 761 fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 375-381.
13. Wright J, Brocklebank D, Ram F. Inhaler devices for the treatment of asthma and chronic obstructive airways disease (COPD). *Qual Saf Health Care* 2002; 11: 376-382.

Praca zgłoszona: 2.08.2017 r.

Zaakceptowana: 11.08.2017 r.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Tadeusz Płusa

EMC – Piaseczno

ul. Mickiewicza 39

05-500 Piaseczno

tel. 669 552 242

e-mail: tadeusz.plusa@emc-sa.pl