

Мультидозовый сухопорошковый ингалятор Novolizer®

Ингаляция – предпочтительный путь введения лекарств, в первую очередь бронходилататоров и кортикостероидов, применяемых при лечении астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Учитывая, что кортикостероиды ингалируются в малых дозах и разница между субтерапевтическим уровнем и передозировкой невелика, выбор устройства для ингаляции рассматривается как важнейший фактор, влияющий на результат терапии [4].

Сухопорошковые ингаляторы (DPI – dry powder inhalers) имеют как экологические, так и терапевтические преимущества перед традиционными дозированными аэрозольными ингаляторами под давлением (pMDI – pressurized metered dose inhalers) [5–7]. В них не применяется пропеллент, а поскольку все зарегистрированные в настоящее время DPI приводятся в действие дыханием, отпадает необходимость координировать вдох с нажатием на клапан [6]. Кроме того, при использовании ингалятора DPI отсутствует чувство холода от пропеллента [5], а в ингалируемый воздух не попадают поверхностно-активные частицы [7].

Несмотря на эти преимущества над pMDI, польза разных типов DPI зависит от ряда других факторов [6]. У пациентов, применяющих более одного типа ингалятора, повышается вероятность ошибки [8]. Кроме того, при использовании однодозовых ингаляторов перед каждой ингаляцией необходимо перезаряжать капсулу, и процесс ингаляции следует повторять до тех пор, пока не будет введена полная доза [5]. Мультидозовые устройства могут быть сложны в обращении и/или ненадежны и, таким образом, не очень экономичны. Также в большинстве устройств отсутствует надлежащий механизм обратной связи [5]. Наконец, эффективность доставки лекарственной дозы в легкие в большинстве DPI зависит от инспираторного усилия пациента и внутреннего сопротивления устройства [7]. Это может ограничивать применение устройства, особенно высокорезистентного, например, у детей и при остром приступе астмы [9]. Эти проблемы можно преодолеть, применяя мультидозовые ингаляторы с внутренним

сопротивлением потоку от низкой до средней степени, пригодные для доставки разных препаратов, оснащенные комплексными механизмами обратной связи [5, 9].

В данном сообщении рассматривается мультидозовый DPI Novolizer®, эффективно применяющийся как устройство доставки препаратов албутерол (сальбутамол), формотерол и будесонид при лечении пациентов с астмой или ХОБЛ.

Novolizer® – это активируемый вдохом DPI, доставляющий до 200 доз препарата из сменного картриджа (рисунок) [10, 11].

Дизайн ингалятора Novolizer® характеризуется сопротивлением потоку от низкой до средней степени, что требует низкого триггерного порога скорости инспираторного потока (35–50 л/мин) [10, 11]. Однако такая скорость потока достаточна для выделения лекарства в виде клинически эффективной фракции мелких частиц, позволяя таким образом адекватный перенос лекарства в нижние дыхательные пути [11]. Наличие в мундштуке спирали или циклона способствует максимальному использованию энергии инспираторного потока для дезагрегации частиц, таким образом улучшая поток частиц в бронхиальное дерево и снижая потери депозиции [10, 11].

Характеристика и свойства Novolizer®

Показания:

- доставка албутерола (сальбутамола) для терапии астмы и ХОБЛ, а также будесонида и формотерола для терапии астмы.

Описание устройства:

- мультидозовый сухопорошковый ингалятор со сменным картриджем;
- активируется вдохом (порог скорости инспираторного потока – 35–50 л/мин);
- оснащен визуальным, акустическим и вкусовым механизмами обратной связи и счетчиком доз, перезапускающимся только после правильной ингаляции, что облегчает контроль комплаентности.

Доставка лекарства:

- средняя депозиция в легких: *in vivo* у здоровых добровольцев с помощью γ -цинтиграфии для будесонида (процент отмеренной дозы) — 19,9–32,1 (при пиковой скорости потока вдоха через Novolizer® 54–99 л/мин).

Дозы и способ введения:

- способ введения препарата: ингаляционный;
- доза при одной актуации (количество доз, содержащихся в картридже ингалятора): албутерол — 100 мкг (200); будесонид — 200 мкг (100/200) или 400 мкг (100); формотерол — 6 или 12 мкг (60).

Переносимость и приемлемость для пациента:

- частота побочных явлений в связи с технологией ингалятора не повышается;
- положительный ответ в плане предпочтения пациента, простоты обращения и удобства.

Правильное обращение с устройством обеспечивает контрольный механизм комплексной обратной связи [10, 11]. Успешную процедуру ингаляции подтверждают визуальный (смена цвета в контрольном окошке), акустический (звук щелчка) и вкусовой (привкус носителя лактозы) сигналы [10, 11]. Кроме того, Novolizer® оснащен счетчиком доз, который перезапускается только после правильной ингаляции.

Инспираторные характеристики ингаляторов Novolizer® и DPI Turbuhaler® сравнивали в четырех рандомизированных неслепых перекрестных исследованиях ($n = 46–56$) у взрослых пациентов [12–14] и детей [15], страдающих ХОБЛ или астмой. Устройство Novolizer® генерировало среднюю пиковую скорость потока вдоха (PIFR — peak inspiratory flow rate) — значительно более высокую (примерно в 1,3–1,5 раза), чем Turbuhaler® [12–15]. В одном исследовании показано, что инспираторное сопротивление ингалятора Novolizer® в 5,5 раза ниже, чем ингалятора Turbuhaler® [12]. В других исследованиях сообщалось, что все или почти все (>95%) пациенты, применявшие Novolizer®, в том числе дети и те, кто применял ингалятор впервые, могли генерировать достаточную PIFR для преодоления триггерного порога [13–16].

После введения 200 мкг меченного радиоактивным изотопом будесонида 13 здоровым добровольцам с помощью Novolizer® при PIFR — 54, 65 и 99 л/мин депозиция в легких составляла в среднем 19,9–32,1%, т.е. достигала такого же порядка, что и депозиция, полученная с помощью Turbuhaler® при таких же цифрах PIFR [17]. Хотя при применении устройства Novolizer® средние значения доставленной дозы (общей дозы или мелкодисперсных частиц) сходны с таковыми при применении других DPI — Turbuhaler® [18] и Jethaler® [19]. Исследования, проведенные *in vitro*, указывают, что реальная доза, доставленная Novolizer®, менее вариабельна [18, 19]. Более того, Novolizer® продуцирует аэрозоль, имеющий, по-видимому, больший потенциал для глубокой легочной депозиции, чем ингалятор Jethaler® [19].

Документально подтверждено единообразие и воспроизводимость аэродинамических свойств препарата Novolizer® при очень низкой вариабельности между сериями препарата [20]. Результаты других исследований

показали, что на доставку частиц лекарства с помощью устройства Novolizer® не влияет хранение препарата до 3 лет в разных климатических условиях [21] или длительное хранение (до 6 месяцев в исследованиях в режиме эксплуатации, где симулировалось введение дозы два раза в день) [22, 23]. При сравнении доставки различных лекарств посредством ингалятора Novolizer® и доставки тех же лекарств ингаляторами Aerolizer® (формотерол однодозовый DPI) [24, 25], Sultanol® (албутерол pMDI) [26] и Turbuhaler® (будесонид мультидозовый DPI) [27] у взрослых пациентов с астмой или ХОБЛ показана терапевтическая эквивалентность или отсутствие превосходства последних (главным образом, на основании определения объема форсированного выдоха за 1 секунду).

Приемлемость ингалятора Novolizer® пациентами обычно всегда была очень хорошей: многие пациенты (>80%) предпочитали этот ингалятор некоторым другим ранее использовавшимся устройствам [26, 28]. Пациенты были довольны характеристиками дизайна ингалятора Novolizer® [28] и высоко оценивали такие факторы, как простота в обращении, удобство и усилие при ингаляции [27]. При постмаркетинговом наблюдении врачи оценивали комплаентность как хорошую/удовлетворительную у 98% пациентов; улучшение комплаентности, связанное с контрольными механизмами, сообщено для 80% пациентов [28]. Побочные явления при использовании Novolizer® не связаны с устройством и подобны явлениям, наблюдающимся при доставке препарата другими ингаляторными устройствами [24–27]. О появлении неприятного привкуса после применения Novolizer® сообщалось примерно в 5% случаев [26, 27], т.е. с такой же частотой, как и при использовании Turbuhaler® [27].

Таким образом, Novolizer® является мультидозовым активированным вдохом DPI, зарегистрированным в Европе для доставки будесонида у пациентов с бронхиальной астмой и албутерола у пациентов с астмой или ХОБЛ. Формотерол, доставляемый с помощью ингалятора Novolizer®, был недавно зарегистрирован для лечения пациентов с астмой. Исследования, проведенные у пациентов с астмой или ХОБЛ, показали, что клиническая эффективность лекарств, доставляемых с помощью Novolizer®, по меньшей мере, такая же высокая, как и при использовании устройств Aerolizer® (формотерол), Sultanol® (албутерол) или Turbuhaler® (будесонид). Важно, что доставка препаратов посредством Novolizer® остается стабильной в течение длительного периода эксплуатации и после хранения в разных климатических условиях. Благодаря механизму комплексной обратной связи устройство могут правильно использовать даже дети 6 лет, способные, как взрослые, генерировать достаточный PIFR, требующийся для эффективной ингаляции лекарства. Novolizer®, получивший высокую оценку пользователей, облегчает улучшение комплаентности к терапии у многих пациентов.

Мнение экспертов

Мнение Стивена П. Ньюмена [2], Фармасьютикал Профайлз Лтд, Ноттингем, Великобритания

Астму и ХОБЛ можно лечить с помощью ингаляций посредством небулайзеров, pMDI и DPI. В течение



Рис. 1. Схематическое изображение действия устройства Novolizer®

- В ингалятор вставляют картридж, содержащий до 200 доз
- Счетчик доз показывает пациенту и врачу количество оставшихся доз и число правильно проведенных ингаляций

- Пациент нажимает кнопку
- Стекло на дне картриджа сдвигается, и доза загружается в канал для порошка
- Зеленый цвет в контрольном окне подтверждает загрузку дозы

- Пациент с помощью инспираторного потока активирует доставку препарата через Novolizer®
- Если скорость инспираторного потока выше порога 35–50 л/мин, выделяется достаточная доза, триггерный порог перезапускается, циклон и силы трения способствуют дезагрегации частиц до оптимального размера
- Появляется громкий щелчок, и контрольное окно меняет свой цвет с зеленого на красный, подтверждая правильный дыхательный маневр

многих десятилетий устройством выбора считались рMDI, однако проявившиеся трудности правильного применения рMDI и желание обойтись без опасных для окружающей среды пропеллентов, по-видимому, склоняют маятник в пользу DPI. Особое преимущество DPI заключается в том, что они активируются вдохом, причем диспергирование лекарственного порошка и его доставка в легкие осуществляются за счет силы вдоха пациента.

DPI эволюционировали из однодозовых устройств, таких как Rotahaler®, в мультidosовые, такие как Diskus® и Turbuhaler®. В настоящее время в стремлении преодолеть некоторые ограничения применения первых моделей на рынок выпускаются DPI нового поколения. Одним из таких устройств является Novolizer® DPI компании Viatrix (Германия), содержащий 200 доз препарата в сменном картридже. Помимо многодозовой способности, срок службы этого устройства, по сравнению с одноразовыми, увеличен, что может повысить экономичность терапии. Novolizer® DPI, оснащенный визуальным, акустическим и вкусовым сигналами, обеспечивает пациента системой тройной обратной связи, давая ему возможность убедиться в успешной доставке дозы. Он имеет счетчик доз (рассматриваемый в настоящее время как обязательный компонент новых ингаляторов), а выпускаемая доза высоко воспроизводима.

Результаты клинических исследований показывают, что Novolizer® DPI, по меньшей мере, так же клинически эффективен, как и Turbuhaler® DPI и некоторые другие ингаляторы для бронходилататоров и кортикостероидов. Устройство не включится, если скорость ингалируемого

потока не будет достаточна для обеспечения адекватной депозиции в легких, а генерировать достаточный поток ингалируемого воздуха через устройство, чтобы успешно привести его в действие, могут почти все пациенты. Novolizer® DPI будет ценным дополнением к набору имеющихся устройств для лечения астмы и ХОБЛ, особенно если его можно будет использовать для доставки комбинированных препаратов, содержащих бронходилататор и кортикостероид. В перспективе Novolizer® DPI может найти более широкую область применения, например, может использоваться для доставки легочным путем системно действующих препаратов, таких как ингаляционные пептиды и протеины.

Мнение Петера Хайдля [3], Пульмонологический центр, Больница «Кластер Графшафт Шмалленберг», Германия

Novolizer® – низкорезистентный, активируемый вдохом DPI, уже несколько лет успешно применяющийся в Германии. В постмаркетинговом наблюдательном исследовании с участием более 3000 пациентов с астмой не сообщалось о побочных явлениях, связанных с применением устройства Novolizer® [28]. Посредством устройства Novolizer® могут применяться будесонид, албутерол и с недавнего времени – формотерол. Комбинация фиксированной дозы кортикостероида и β-агониста длительного действия в настоящее время отсутствует.

Сравнительная оценка устройств Novolizer® и Turbuhaler® показала для первого меньшую зависимость дозы мелкодисперсных частиц от потока. При одинаковых значениях скорости инспираторного потока (54 и 58 л/мин соответственно) с помощью Novolizer® и

Терапия бронхиальной астмы и ХОЗЛ

- Оптимизация доставки препарата
- Улучшение приверженности лечению
- Улучшение клинической эффективности

*То, что нужно
для старта!*



Тафен Новослайзер

Будесонид 200 мкг/200 доз

Уверенность в каждом вдохе

UA/4376/02/01 от 25.05.2007 г.

МЕДА

Turbuhaler® досягається схожня депозиція будесоніда в легких здорових добровольців [17]. Крім того, дані, отримані *in vitro* для будесоніда, доставляемого с помощью Novolizer® или Jethaler®, показали одинаковый порядок средних доставленных доз [19].

Недавно было проведено рандомизированное двойное слепое многоцентровое клиническое исследование, в котором Novolizer® сравнивали с Aerolizer® и Sultanol® (дозированный ингалятор) у пациентов с бронхиальной астмой или ХОБЛ. Показано отсутствие превосходства обоих устройств над Novolizer® в плане эффективности доставки формотерола и албутерола [24, 26].

Следует иметь в виду два клинически значимых преимущества Novolizer® по сравнению с вышеупомянутыми DPI. Одной из его технических характеристик является порог инспираторного потока 35 л/мин. При преодолении пациентом этого порога высвобождается доза высококачественного аэрозоля с мелкодисперсными частицами. Таким образом, исключается возможность актуации низким инспираторным потоком, который доставлял бы субтерапевтические дозы препарата. Правильный ингаляционный маневр подтверждается механизмом тройного контроля (оптическая, акустическая и вкусовая обратная связь), что улучшит комплаентность пациентов.

Література

- Siddiqui, M. A. A. The Novolizer®: a multidose dry powder inhaler / M. A. A. Siddiqui, G. L. Plosker // *Treat. Respir. Med.* – 2005. – Vol. 4 (1). – P. 63–69.
- Newman, S. P. The Novolizer®: a multidose dry powder inhaler. A viewpoint // *Treat. Respir. Med.* – 2005. – Vol. 4 (1). – P. 70.
- Haidl, P. The Novolizer®: A multidose dry powder inhaler. A viewpoint // *Treat. Respir. Med.* – 2005. – Vol. 4 (1). – P. 70.
- Bergquist, P. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study [letter] / P. Bergquist, G. K. Crompton // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 18 (1). – P. 248.
- O'Connor, B. J. The ideal inhaler: design and characteristics to improve outcomes // *Respir. Med.* – 2004. – Vol. 98 (Suppl. A). – P. S10–16.
- Newman, S. P. Dry powder inhalers for optimal drug delivery // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2004. – Vol. 4 (1). – P. 23–33.
- Newman, S. P. Evolution of dry powder inhaler design, formulation and performance / S. P. Newman, W. W. Busse // *Respir. Med.* – 2002. – Vol. 96 (5). – P. 293–304.
- van der Palen, J. Multiple inhalers confuse asthma patients / van der Palen J., Klein J. J., van Herwaarden C. L. A. [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 14 (5). – P. 1034–1037.
- Richter, K. Successful use of DPI systems in asthmatic patients: key parameters // *Respir. Med.* – 2004. – Vol. 98 (Suppl. B). – P. S22–27.
- Kohler, D. The Novolizer®: overcoming inherent problems of dry powder inhalers // *Respir. Med.* – 2004. – Vol. 98 (Suppl. A). – P. S17–21.
- Virchow, J. C. Guidelines versus clinical practice: which therapy and which device? // *Respir. Med.* – 2004. – Vol. 98 (Suppl. B). – P. S28–34.
- Cegla, U. H. Pressure and inspiratory flow characteristics of dry powder inhalers // *Respir. Med.* – 2004. – Vol. 98 (Suppl. A). – P. S22–28.
- Richter, K. Severe asthmatic patients generate significantly different peak inspiratory flows through two different dry powder inhalers [abstract no. P1973] / Richter K., Ellers-Lenz B., Nguyen T.D. [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – 308 s. Plus poster presented at the European Respiratory Society 14th Annual Congress; 2004 Sep 4–8; Glasgow.
- Richter, K. COPD patients generate significantly different peak inspiratory flows (PIF) through two different dry powder inhalers (DPI) [abstract no. P651] / Richter K., Ellers-Lenz B., Nguyen T.D. // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – 88 s. Plus poster presented at the European Respiratory Society 14th Annual Congress; 2004 Sep 4–8; Glasgow.
- von Berg, A. Asthmatic children generate significantly different peak inspiratory flow rates (PIFR) through two different dry powder inhalers (DPI) [abstract no. P3101] / von Berg A., Grop L., Leupold W. [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22 (Suppl. 45). – 494 s. Plus poster presented at the European Respiratory Society 13th Annual Congress; 2003 Sep 27–Oct 1; Vienna.
- Vogelberg, C. Clinical evaluation of the peak inspiratory flow generated by asthmatic children through the Novolizer / Vogelberg C., Kremer H.J., Ellers-Lenz B. [et al.] // *Respir. Med.* – 2004. – Vol. 98 (10). – P. 924–931.
- Newman, S. P. Scintigraphic comparison of budesonide deposition from two dry powder inhalers / Newman S. P., Pitcairn G. R., Hirst P. H. [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16 (1). – P. 178–183.
- Marschall, K. Variability of budesonide (BUD) fine particle dose (FPD) delivered through two multiple dose dry powder inhalers (MDPI) [abstract no. P3576] / Marschall K., Munzel U., Wedel M. [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – 582 s. Plus poster presented at the European Respiratory Society 14th Annual Congress; 2004 Sep 4–8; Glasgow.
- de Boer, A. H. Comparative in vitro performance evaluation of the Novopulmon 200 Novolizer and Budesonid-ratiopharm Jethaler: two novel budesonide dry powder inhalers / de Boer A. H., Gjaltema D., Hagedoorn P. [et al.] // *Pharmazie.* – 2004. – Vol. 59 (9). – P. 692–699.
- Greguletz, R. Aerodynamic precision of an inhalative medical device [abstract no. P1981] / R. Greguletz, R.-P. Fuchs, B. Fyrnys // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22 (Suppl. 45). – 310 s. Plus poster presented at the European Respiratory Society 13th Annual Congress; 2003 Sep 27–Oct 1; Vienna.
- Mueller, S. Development of formoterol fumarate dihydrate powder for inhalation (6 pg and 12 pg per dose) delivered through a multi dose dry powder inhaler (MDPI) [abstract no. P3575] / S. Mueller, B. Fyrnys // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – 582 s. Plus poster presented at the European Respiratory Society 14th Annual Congress; 2004 Sep 4–8; Glasgow.
- Mueller, S. In-use in-vitro performance of formoterol fumarate dihydrate powder for inhalation (6 and 12 mg/dose) delivered from a novel multidose dry powder inhaler [abstract no. P2985] / S. Mueller, B. Fyrnys // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22 (Suppl. 45). – 473 s. Plus poster presented at the European Respiratory Society 13th Annual Congress; 2003 Sep 27–Oct 1; Vienna.
- Wedel, M. In-use performance of sofotec's dry powder inhaler [abstract no. P3586] / M. Wedel, B. Fyrnys // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – 84 s. Plus poster presented at the European Respiratory Society 14th Annual Congress; 2004 Sep 4–8; Glasgow.
- Kunkel, G. Comparison of a formoterol multiple dose dry powder inhaler (MDPI) with a formoterol single dose dry powder inhaler (SDPI) in patients with moderate to severe asthma [abstract no. P1708] / Kunkel G., Metznerauer P., Hoesch S. [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – 260 s. Plus poster presented at the European Respiratory Society 14th Annual Congress; 2004 Sep 4–8; Glasgow.
- Richter, K. Bronchodilator effect of formoterol delivered by two different dry powder inhalers (DPI) [abstract no. P1985] / Richter K., Metznerauer P., Ellers-Lenz B. [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – 310 s. Plus poster presented at the European Respiratory Society 14th Annual Congress; 2004 Sep 4–8; Glasgow.
- Kunkel, G. Therapeutic equivalence of the Sofotec Novolizer to established standard devices in COPD and asthma / G. Kunkel, A. G. Chuchalin // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2001. – Vol. 7 (Suppl. 1). – S15–17.
- Chuchalin, A. G. Clinical equivalence trial on budesonide delivered either by the Novolizer multidose dry powder inhaler or the Turbuhaler in asthmatic patients // Chuchalin A. G., Kremer H. J., Metznerauer P. [et al.] // *Respiration.* – 2002. – Vol. 69 (6). – P. 502–508.
- Moller, M. Improvement of asthma therapy by a novel budesonide multidose dry powder inhaler. *Arzneim-Forschung* / Moller M., Fritsche D., Rivera D. [et al.] // *Drug Res.* – 2003. – Vol. 53 (8). – P. 562–567.

Реферативний огляд підготовлений редакцією на основі:
Adapted and reproduced from *Treatments in Respiratory Medicine.* –
2005. – Vol. 4 (1). – P. 63–70 [1–3] by Rachel Foster, Adis
International Inc., Yardley, Pennsylvania, USA.
