

## М. М. Островський, У. І. Шевчук-Будз, О. І. Варунків ТРИКСЕО АЕРОСФЕРА: КОЛИ 1+1+1 БІЛЬШЕ, НІЖ 3

Івано-Франківський національний медичний університет

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, підтримуюча терапія, будесонід, глікопіроній, формотерол, трикомпонентна фіксована комбінація.

На фармацевтичний ринок України виходить перша трикомпонентна фіксована комбінація для підтримуючої терапії пацієнтів з помірним та тяжким ХОЗЛ. Це є очікувана пульмонологічною спільнотою подія, оскільки експертами GOLD у редакціях 2023 та 2024 років зазначається, що потрібна терапія — комбінація інгаляційного кортикостероїду (ІКС), мускаринового антагоніста тривалої дії (МАТД) та бета-агоніста тривалої дії (БАТД) в одному інгаляторі — це єдина терапевтична опція, що доведено зменшує ризик смерті пацієнтів з ХОЗЛ від усіх причин у порівнянні з терапією МАТД/БАТД. Ми маємо не просто новий лікарський засіб, ми маємо не просто новий доставковий пристрій, а нову технологію доставки інгаляційних лікарських засобів вперше за останні 10 років.

ХОЗЛ — це хронічна прогресуюча патологія осіб старшого віку, тому дуже важливо, щоб саме ці пацієнти мали належне лікування, належне піклування від держави, належні знання лікарів про загрозу швидкого прогресування ХОЗЛ тоді, коли наростають частота і інтенсивність загострень. Лікарський засіб, при який йдеться — це Триксео Аеросфера. Це трикомпонентна фіксована комбінація у формі ко-суспензії для лікування ХОЗЛ у доставковому пристрої Аеросфера.

У зазначеному лікарському засобі поєднується потенціал трьох компонентів, що мають переконливу доказову базу — будесонід, глікопіроній та формотерол. Будесонід — це глюкокортикостероїд, який у разі інгаляційного застосування чинить швидко та дозозалежну протизапальну дію в дихальних шляхах. Будесонід — «надзвичайно швидка» молекула, що вже через 6–10 хвилин після інгаляції взаємодіє з відповідними рецепторами, спричиняючи місцеву протизапальну дію у дихальних шляхах (ДШ). Така швидкість початку дії зумовлена гарною водорозчинністю, що допомагає швидко долати шар слизу бронхолегеневої системи на відміну від ліпофільних ІКС, наприклад, флутиказону та беклометазону. Так, флутиказону необхідно понад 8 годин, щоб дістатися до ГКС-рецепторів, а беклометазону — не менше 5 годин.

Глікопіроній — це селективний антагоніст  $M_3$ -холінорецепторів тривалої дії. В дихальних шляхах глікопіроній виявляє фармакологічні ефекти за рахунок пригнічення  $M_3$ -холінорецепторів у гладеньких м'язах, що призводить до бронходилатації. Антагонізм має конкурентний і оборотний характер. У дослідженнях попередження бронхоконстрикторних ефектів, спричинених

метилхоліном і ацетилхоліном, за допомогою глікопіронію його дія була дозозалежною та тривала понад 12 годин. Важливо зазначити, що глікопіроній у 50 разів тропніший до холінорецепторів, ніж молекула тіотропію броміду.

Формотерол — це селективний агоніст  $\beta_2$ -адренорецепторів, що в разі інгаляційного застосування призводить до швидкої та тривалої релаксації гладеньких м'язів бронхів у пацієнтів зі оборотною обструкцією дихальних шляхів. Бронхолітичний ефект залежить від дози; настання ефекту відбувається протягом 1–3 хвилин після інгаляції. Тривалість ефекту після застосування однієї дози становить не менше 12 годин.

Нова технологія доставки трикомпонентного лікарського засобу полягає у розробці так званої ко-суспензії — з'єднання кристалів 3 діючих речовин з фосфоліпідними пористими частинками (рис. 1).

Фосфатидилхолін, з якого складається фосфоліпідні пористі частинки, є найбільш поширеним компонентом легеневого сурфактанту, який забезпечує низький поверхневий натяг в альвеолах. Фосфоліпідні частинки мають максимально збільшену площу поверхні та сильну адгезію до кристалів лікарських засобів. Мікронізовані кристали лікарського засобу та фосфоліпідні пористі частинки однорідно й стабільно змішуються і зв'язуються одна з одною з дуже сильною адгезією. Але цей зв'язок швидко розпадається, як тільки частинка ко-суспензії потрапляє на поверхню дихальних шляхів.

Однорідна та стабільна суспензія з кристалами трьох складових препарату дозволяє забезпечити стабільність дози лікарського засобу у кожній інгаляції та зменшує вплив можливих порушень пацієнтом техніки інгаляції, наприклад, коли пауза між струшуванням та інгаляцією триває довше, ніж 2 секунди (рис. 2).

Використання нової технології доставки інгаляційних лікарських засобів за допомогою ко-суспензії дозволила суттєво збільшити як респірабельну фракцію, так і легеневу депозицію діючих речовин. Від цих показників напряму залежить ефективність лікування ХОЗЛ.

Розподіл за розміром часточок аерозолі визначає долю респірабельної фракції у доставленій дозі. Умовний розподіл розмірів аерозольних часточок за місцем осідання у дихальних шляхах (ДШ) можна представити таким чином:

- часточки розміром 10–15 мкм осідають у ротоглотці та гортані;
- часточки розміром 5–10 мкм відкладаються у дихальних шляхах, в яких не відбувається газообмін, і можуть досягати великих бронхів;



**Рис. 1. Технологія доставки лікарського засобу**

– часточки розміром 1–5 мкм досягають нижніх дихальних шляхів і периферичних відділів легень, осідають на стінках альвеол і бронхіол;

– часточки розміром менше 1 мкм вільно циркулюють у ДШ і не осідають на слизових оболонках, переважно видихаються, а також можуть всмоктуватись у кровотік глибоко в альвеолах.

Для лікування ХОЗЛ необхідна саме фракція від 1 до 5 мкм. Розмір фосфоліпідних пористих частинок аерозолю при використанні технології ко-суспензії складіє ~3 мкм і знаходиться в межах оптимального діапазону 1,5–5 мкм для легеневої депозиції саме в тих ділянках бронхолегеневої системи, які уражаються при ХОЗЛ. Технологія доставки Аеросфера дозволяє забезпечити респірабельну фракцію стабільно  $\geq 55\%$ . Відповідно, ця така значна респірабельна фракція трикомпонентного лікарського засобу ТРИКСЕО забезпечує ефективну легеневу депозицію. Дослідженнями встановлено, що вона складає 38,4 % від доставленої дози. Крім того, відбувається ефективна доставка лікарського засобу як у центральні, так і у периферичні відділи дихальної системи. А фракція дози, що видихалась, є дуже низькою і складає лише 0,25 %. Якщо порівняти з типовими дозованими аерозольними інгаляторами (ДАІ), то нова технологія доставки забезпечує у 2–3 рази вищу легеневу депозицію. Наприклад, легенева депозиція при застосуванні ДАІ із сальбутамолом складає приблизно 6–8 %.

Також була проведена оцінка легеневої депозиції трикомпонентної ко-суспензії за допомогою доставкового пристрою Аеросфера (ДАІ) у дослідженні *in silico* методом FRI (Functional Respiratory Imaging, функціональної візуалізації органів дихання). Для порівняльної оцінки загальної та периферійної легеневої депозиції двох потрійних комбінацій будесоніду/глікопіронію/формотеролу (БУД/ГЛІ/ФОРМ) у інгаляторі Аеросфера та флутиказону фуuratoу/умеклідініуму/вілантеролу (ФФ/УМЕ/ВІ) у дозованому порошковому інгаляторі (ДПІ) у пацієнтів з ХОЗЛ від помірного до дуже важкого перебігу. Для цього використовували реальні типові профілі інгаляцій: середня швидкість потоку 69 л/хв, тривалість інгаляції 3,1 секунди. Профілі інгаляцій базувалися на реальних профілях пацієнтів з ХОЗЛ за даними літератури, а також на рекомендаціях Європейського респіраторного товариства (ERS) та Міжнародного товариства застосування аерозолів у медицині (ISAM). Був обраний однаковий профіль для обох лікарських засобів для

Однорідна та стабільна суспензія з кристалами трьох складових препарату дозволяє забезпечити стабільність дози лікарського засобу<sup>2</sup> у кожній інгаляції



ЛЗ – лікарський засіб

1. Doty A, et al. Drug Delivery from an Innovative LAMA/LABA Co-suspension Delivery Technology Fixed-Dose Combination MDI: Evidence of Consistency, Robustness, and Reliability. AAPS PharmSciTech. 2018 Feb;19(2):837-844. doi: 10.1208/s12249-017-0891-1.
2. Vehring R, Lechuga-Ballesteros D, Joshi V, Noga B, Dwivedi SK. Cosuspensions of microcrystals and engineered microparticles for uniform and efficient delivery of respiratory therapeutics from pressurised metered dose inhalers. Langmuir. 2012;28(42):15015-15023. doi:10.1021/la302281n.

**Рис. 2. Переваги стабільності ко-суспензії у технології доставки Аеросфера**

порівняння в однакових умовах. Цей профіль є найбільш оптимальним для ДПІ та найменш оптимальним для ДАІ. БУД/ГЛІ/ФОРМ продемонстрував в ~ 2 рази більшу легенева депозицію, ніж ФФ/УМЕ/ВІ, як загальну так і депозицію у ДШ малого діаметру (як відсоток від доставленої дози) для всіх трьох компонентів разом. Для кожного окремого компоненту також перевага на боці ко-суспензії. Так для будесоніду легенева депозиція була більшою в ~ 5 разів у порівнянні з флютиказоном фууроатом.

Таким чином, перевагою технології доставки Аеросфера є поєднання та рівномірний розподіл кристалів трьох діючих речовин завдяки прикріпленню до фосфоліпідного компоненту оптимального розміру 3 мкм. Завдяки цьому утворюється стабільна гомогенна ко-суспензія яка дозволяє забезпечити стабільну дозу від першої до останньої інгаляції та гарантує ефективну доставку лікарського засобу в усі ділянки легень, тобто високу легенева депозицію.

Завдяки цим характеристикам трикомпонентний лікарський засіб БУД/ГЛІ/ФОРМ у доставковому пристрої Аеросфера показав хорошу ефективність у клінічних дослідженнях, базуючись на результатах яких цей засіб показаний в якості підтримуючої терапії для дорослих пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) помірного та важкого ступеня, які не відповідають достатньою мірою на терапію комбінацією інгаляційного кортикостероїду та  $\beta_2$ -агоніста тривалої дії або комбінацією  $\beta_2$ -агоніста тривалої дії та антагоністів мускаринових рецепторів тривалої дії.

За результатами дослідження KRONOS у пацієнтів, що застосовували лікарський засіб БУД/ГЛІ/ФОРМ, було зафіксовано зменшення загострень помірного та важкого ступеня на 52 % у порівнянні з МАТД/БАТД, де більшість пацієнтів не мали загострень протягом останнього року. По даним дослідження ETHOS, у пацієнтів із загостреннями в анамнезі, що застосовували лікарський засіб БУД/ГЛІ/ФОРМ, відмічено зниження ризику смертності від усіх причин на 49 % (серед яких провідною причиною є кардіоваскулярна) у порівнянні з МАТД/БАТД. Ці дані на додачу до даних іншого дослідження зумовили у 2023 році відповідні зміни у рекомендаційних документах GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD), де потрібна терапія одним інгалятором зазначена як єдина терапевтична опція, що зменшує смертність від усіх причин у пацієнтів з ХОЗЛ.

Рекомендована максимальна доза Триксео Аеросфера для лікування ХОЗЛ — дві інгаляції двічі на добу (дві інгаляції вранці та дві інгаляції ввечері). У разі пропуску дози її треба прийняти якнайшвидше, а наступну дозу прийняти у звичайний час. Не потрібно приймати додаткову дозу лікарського засобу для компенсації пропущеної дози.

Наявність трикомпонентного препарату з новою технологією доставки Аеросфера, відкриває нові можливості як для лікарів, так і для пацієнтів у зменшенні ризику загострень та передчасної смерті.