

VERBESSERUNG DER LUNGENDEPOSITION BEI DER INHALATION VON KORTICOSTEROIDEN

B. Müllinger,¹ J. Schick,¹ G. Burgess,² S. Snape³

¹Vectura GmbH, Gauting, Deutschland; ²Vectura Ltd, Chippenham, UK;

³Vectura Ltd, Cambridge, UK



EINLEITUNG

- Kürzlich veröffentlichte Studien zeigen, dass eine verbesserte Abgabe inhalativer Kortikosteroide (ICS) in die Lunge den Bedarf für orale Steroide bei Patienten mit schwerem Asthma verringert.¹
- Neben der abgegebenen ICS Dosis (Delivered Dose, DD) hängt die Wirksamkeit auch von der regionalen Deposition innerhalb der Lunge und somit von folgenden Parametern ab².
 - kleinere Partikel (1–5 µm) dringen besser in die peripheren Atemwege ein.²
 - Flussrate beim Einatmen – schnellere Flussraten können zu einer erhöhten Abscheidung im Mundrachenraum führen.^{2,3}
 - Inhalationsvolumen – tieferes Einatmen ermöglicht die Penetration der peripheren Atemwege, während flaches Einatmen zu einer hohen Ausatemungsfraktion führen kann.^{4,1}
- Herkömmliche Abgabesysteme erreichen keine optimale Deposition in die kleinen Atemwegen und sind mit höheren Abscheidungen im Mundrachenraum assoziiert.^{1,5,6}
- Das Inhalationssystem AKITA JET® (Vectura plc, Chippenham, UK) ist ein atmungsgesteuerter Vernebler, der den Patienten anleitet, langsam und tief einzatmen, um die Deposition in der Peripherie der Lunge zu verbessern.
- Ziel dieser Studie war es, die Abgabeeffizienz des AKITA® JET in die Peripherie der Lunge im Vergleich zu einem herkömmlichen Vernebler zu evaluieren. Hierfür wurden die Aerosol-Performance und die berechnete regionale Deposition für den AKITA JET® und ein konventionelles Verneblersystem in-vitro ermittelt.

METHODEN

- Inhalationsampullen mit einer Inhalationssuspension mit 1 mg Budesonid in 2 ml (Budenobronch, InfectoPharm GmbH, Heppenheim, Deutschland) wurde entweder mit dem AKITA® JET (n = 10; **Abb. 1A**) oder dem herkömmlichen Vernebler LC Sprint/PARI BOY SX (PARI GmbH, Starnberg, Deutschland; n = 1; Referenz; **Abb. 1B**) verabreicht. Budesonid in einer zweiten Dosisstärke von 0,5 mg pro 2 ml wurde nur mit dem AKITA® JET (n = 10) verabreicht.

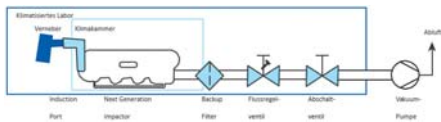
Abbildung 1. AKITA® JET Inhalationssystem (A) und PARI LC Sprint Vernebler mit PARI BOY SX Kompressor (B)



Partikelgrößenverteilung

- Die Partikelgrößenverteilung wurde mit einem kaskadierenden Impaktionstest im Next Generation Impactor (NGI; Copley Scientific, Nottingham, Vereinigtes Königreich) ermittelt.
 - Beide Vernebler wurden bei einer konstanten Flussrate von 15 l/min (±10 %) mit dem NGI getestet (**Abb. 2**), was der Flussrate in der Mitte der Inhalation eines erwachsenen Patienten entspricht.⁸
 - In den kaskadierenden Impaktionsstufen wurde das Budesonid mit MeOH/H₂O im Verhältnis 3:1 auf ein Gesamtvolumen von 20 ml verdünnt.
 - Der Arzneimittelgehalt der Proben wurde mit Photospektrometrie (Resorption, 242 nm) analysiert. Die Arzneimitteldeposition in den einzelnen kaskadierenden Impaktionsstufen wurde anhand einer Kalibrierungskurve und dem Verdünnungsfaktor berechnet.
 - Der mediane massenbezogene aerodynamische Durchmesser (MMAD) und die geometrische Standardabweichung (GSD) wurden mit der Copley Software C.I.T.D.A.S. V 2.0 berechnet (Copley Scientific, Nottingham, UK).

Abbildung 2. Schematische Darstellung der kaskadierenden Impaktionstests



Delivered Dose (DD)

- Der Wirkstoff, der für den Patienten während der Einatmung zur Verfügung stehen würde (Delivered Dose) wurde anhand von Filterproben bestimmt.
- Für den herkömmlichen Vernebler LC Sprint/PARI BOY SX wurde ein Atemzugsimulator verwendet, der eine Atemfrequenz von 15 Atemzügen pro Minute mit einem Inhalationsvolumen von 500 ml und einem Ein-/Ausatemungsquotienten von 1:1 simulierte.
- Für das AKITA® JET Inhalationssystem wurde ein konstanter Luftstrom von 20 l/min als Probenfluss verwendet. Zwischen Gerät und Filter wurde ein T-Stück montiert.
- Der auf den Filterproben enthaltene Wirkstoff wurde mit MeOH/H₂O (3:1) gelöst und auf ein Gesamtvolumen von 20 ml titriert.

- Der Wirkstoffgehalt von Budesonid wurde mit einem Spektrophotometer (Resorption, 242 nm) analysiert.
- Die in den Inhalationsfiltern gesammelte Budesonid-Menge wurde aus einer Standardkurve berechnet.

Lungendepositionsmodell

- Die regionale Deposition von Budesonid in den Atemwegen wurde mit dem ICRP-Depositionsmodells mit den Ergebnissen der Aerosolmessungen berechnet.
- Die Berechnung wurde für einen gesunden 25-Jährigen mit einer funktionalen Restkapazität (Lungenvolumenparameter) von 3300 ml berechnet. Die Inhalationsflussraten für das AKITA® JET Inhalationssystem und den LC Sprint/PARI BOY SX betragen 12 bzw. 20 l/min.

ERGEBNISSE

Partikelgrößenverteilung

- Die Partikelgröße war für den AKITA® JET und den LC Sprint/PARI BOY SX gleich (**Tabelle 1**).
- Die Schwankungen der Partikelgröße in den verschiedenen Budesonid-Konzentrationen war bei Verneblung mit dem AKITA® JET minimal.

Tabelle 1. Mittlere (± SA) Budesonid-Partikelgröße

	AKITA® JET 0,5 mg/2 mL (n=10)	AKITA® JET 1 mg/2 mL (n=10)	LC Sprint/ PARI BOY SX 1 mg/2 mL (n=1)
MMAD, µm	4,8±0,2	4,7±0,3	5,0*
GSD, µm	1,9±0,1	2,0±0,1	2,0*

GSD, Geometrische Standardabweichung; MMAD, Medianer Aerodynamischer Massendurchmesser. *Keine weiteren Daten nicht verfügbar.

Delivered Dose (DD)

- Der AKITA® JET mit 1 mg/2 ml gab die höchste Budesonid-Dosis ab, während der AKITA® JET mit 0,5 mg/2 ml eine mit dem LC Sprint/PARI BOY SX mit 1 mg/2 ml vergleichbare Dosis abgab (**Tabelle 2**).

Tabelle 2. Mittlere (± SA) abgegebene Budesonid-Dosis

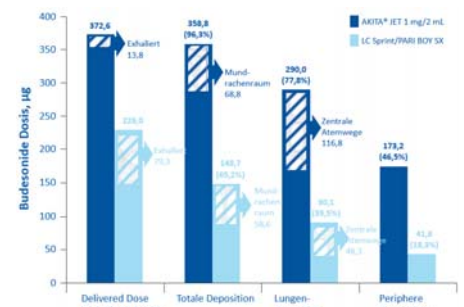
	AKITA® JET 0,5 mg/2 mL (n=10)	AKITA® JET 1 mg/2 mL (n=10)	LC Sprint/ PARI BOY SX 1 mg/2 mL (n=1)*
Delivered dose, µg	220,0 ± 20,3	372,6 ± 38,6	228,0

*Mean value only available for reporting

Erstellung des Atemwegsdepositionsmodells

- Die potenzielle extrathorakale Deposition war beim AKITA® JET mit 0,5 mg/2 ml am geringsten (39,21 µg; 17,8 % der DD), gefolgt vom LC Sprint/PARI BOY SX (58,60 µg; 25,7 % der DD) und dem AKITA® JET mit 1 mg/2 ml (68,79 µg; 18,5 % der DD).
- Der AKITA® JET mit 0,5 mg/2 ml und der LC Sprint/PARI BOY SX hatten die gleiche DD, aber die Abscheidung im Mundrachenraum war höher beim LC Sprint/PARI BOY SX.
- Die potenzielle Lungendeposition (tracheobronchial + bronchial + alveolar) war beim AKITA® JET mit 1 mg/2 ml höher als beim LC Sprint/PARI BOY SX (**Abb. 3**).
- Der AKITA® JET schnitt besser ab als der LC Sprint/PARI BOY SX und gab bei beiden Budesonid-Konzentrationen etwa drei Viertel der DD an die Lunge ab, während der PARI BOY SX weniger als die Hälfte der DD an die Lunge abgab (**Tabelle 3**).
- Mehr als die Hälfte der Budesonid-Lungendeposition des AKITA® JET erfolgte in den kleinen Atemwegen (**Tabelle 3**).

Abbildung 3. Abgabeeffizienz in die kleinen Atemwege beim AKITA® JET und beim LC Sprint/PARI BOY SX mit 1 mg/2 ml Budesonid-Dosisstärke*



*Die schraffierten Flächen zeigen die Fraktionen und die auf dem Weg in die Lungengerichte deponieren. Die Prozentwerte zeigen die relative Deposition in Bezug auf die Delivered Dose an.

Tabelle 3. Regionale Budesonid-Dosis-Deposition im Verhältnis zur abgegebenen Dosis (DD)

	AKITA® JET 0,5 mg/2 mL (n=10)	AKITA® JET 1 mg/2 mL (n=10)	LC Sprint/ PARI BOY SX 1 mg/2 mL (n=1)
Delivered dose, µg	220,0	372,6	228,0
Lungendosis, µg	169,1	290,0	90,1
Periphere Lungendosis, µg	100,9	173,2	41,8

DISKUSSION

- Die Ergebnisse der Studie indizierten, dass die relative extrathorakale Deposition beim AKITA® JET geringer ist (Quotient der extrathorakalen Deposition zur Deposition in den kleinen Atemwegen 0,4) als beim LC Sprint/PARI BOY SX (Quotient 1,4).
- Der AKITA® JET zeigt eine größere Effizienz bei der Budesonid-Abgabe in die Lunge und die kleinen Atemwege als der LC Sprint/PARI BOY SX.
- Die Ergebnisse dieser in-vitro-Vergleichsstudie zeigen, dass effektive intelligente Vernebler wie AKITA® JET im Vergleich zu herkömmlichen Verneblern nicht nur die Lungendeposition, sondern auch die Abscheidung von Aerosolen in den kleinen Atemwegen um mehr als Faktor 4 verbessern. Diese Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen aus Szintigrafie-Studien, die an Patienten mit anderen Arzneimitteln und anderen wurden.⁹⁻¹¹

Literatur

- Vogelmeier C, et al. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1273-1282.
- Labiris NR, Dolovich MB. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(6):588-599.
- Bennett WD. *Expert Opin Drug Deliv*. 2005;2(4):763-767.
- Peterson IB, et al. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2006;21(2):159-168.
- Usmani OS. *Respiration*. 2012;84(6):441-453.
- Barnes PJ. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(3):514-540.
- European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). *Pharmeuropa*. 2006;18(2):280-282.
- Copley M. *Inhalation*. 2008:12-15.
- Brand P, et al. *Eur Respir J*. 2003;22(2):263-267.
- Köhler E, et al. *J Aerosol Med*. 2005;18(4):386-395.
- Fischer A, et al. *Eur J Med Res*. 2009;14(suppl IV):71-77.

Interessenkonflikte

B. Müllinger und J. Schick sind Angestellte bei der Vectura GmbH. G. Burgess und S. Snape sind Angestellte bei Vectura Ltd.