

Cyclohaler – nowa twarz starego DPI

Prof. dr hab. n. med.

Andrzej Emeryk¹

dr n. med.

Małgorzata Bartkowiak-Emeryk²

¹ Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM w Lublinie

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk

² Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM w Lublinie

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński

T E R A P I A

The new face of the old Cyclohaler

S U M M A R Y

The aim of this paper was to discuss principal rules of choosing inhalation method used in aerosolotherapy of chronic lung diseases (asthma, COPD). Special attention has been paid to dry powder inhalers (DPIs). The characteristic of Cyclohaler in comparison to other DPIs the most often used in Poland has been provided, including its the newest model (Fantasmino inhaler).

Celem pracy było omówienie podstawowych zasad wyboru metody inhalacyjnej w aerozoloterapii przewlekłych chorób układu oddechowego (astma, POChP). Zwrócono szczególną uwagę na inhalatory suchego proszku (DPIs). Podano charakterystykę Cyclohalera, w tym jego najnowszego modelu (inhalator Fantasmino) na tle innych stosowanych najczęściej w Polsce DPIs.

Emeryk A.: Cyclohaler – nowa twarz starego DPI. *Alergia*, 2010, 3: 6-12

Jak wybrać metodę inhalacji w astmie ?

Podawanie leków w inhalacji jest preferowaną metodą (drogą) terapeutyczną w astmie, przewlekłej chorobie obturacyjnej płuc (POChP) i innych przewlekłych chorobach układu oddechowego zarówno u dzieci, jak i u dorosłych (1, 2, 3, 4, 5).

Bezpośrednia aplikacja leku we właściwe regiony dróg oddechowych prowadzi bowiem do

- wysokiej miejscowej koncentracji danego leku,
- umożliwia transformację nieaktywnej cząstki leku w aktywny metabolit (niektóre glikokortykosterydy wziewne),
- przyspiesza i zwiększa pożądany efekt kliniczny,
- zmniejsza konieczną dawkę leku,

- zmniejsza niepożądane działania systemowe w odniesieniu do leku podawanego doustnie lub parenteralnie (6, 7, 8).

W sumie uzyskuje się znacznie lepszy wskaźnik efektywność/bezpieczeństwo w porównaniu do leku podawanego per os lub i.v. (9, 10).

Powszechnie wykorzystuje się następujące metody generacji i dostarczania aerozolu do układu oddechowego (1, 10):

- 1a. inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (pressurized metered dose inhaler – pMDI);
- b. pMDI w połączeniu komorą inhalacyjną (KI);
- c. inhalator ciśnieniowy z dozownikiem aktywowany wdechem (breath actuated pressurized metered dose inhaler – pMDI-BA);
2. inhalator suchego proszku (dry powder inhaler – DPI);
3. klasyczny nebulizator pneumatyczny lub ultradźwiękowy.

Każda metoda inhalacyjna i inhalator posiada swoje wady i zalety, które należy wziąć pod uwagę w decyzji o wyborze rodzaju terapii inhalacyjnej dla danego chorego. Jedną z najważniejszych wad aerozoloterapii jest konieczność stosowania specyficznej dla danej metody inhalacyjnej/inhalatora techniki inhalacji, co wiąże się ze specyficzną edukacją chorego (10). Wybór określonej metody jest uzależniony od wielu czynników zależnych od samego inhalatora, od chorego i choroby oraz od systemu opieki zdrowotnej i producentów inhalatorów (11, 12).

Na ryc. 1 przedstawiono prosty algorytm postępowania podczas wyboru metody terapii inhalacyjnej u dzieci powyżej 6 r. ż. i dorosłych chorych na astmę opracowany przez zespół ekspertów Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT) w roku 2009 (12, 13). Pokazuje on w przejrzysty i praktyczny sposób, jak należy wybierać właściwą metodę aerozoloterapii dla danego chorego.

Inhalatory suchego proszku - podział i charakterystyka

Choć inhalator ciśnieniowy z dozownikiem jest nadal najczęściej sprzedawanym urządzeniem inhalacyjnym na świecie, to udział inhalatorów suchego proszku (DPI) w rynku inhalatorów ciągle rośnie (10).

Dry Powder Inhaler – DPI I generacji

Aerohalor był pierwszym inhalatorem suchego proszku (Dry Powder Inhaler – DPI) służącym do inhalowania penicyliny w proszku zalecanym w terapii zakażeń układu oddechowego (14). Jednakże dopiero od lat 70-tych ubiegłego wieku wraz z wprowadzeniem na rynek Spinhalera (1971 r. – kromoglikan dwusodowy) notuje się szybki rozwój tej grupy inhalatorów (15, 16). W Polsce kolejno dostępne były: Spinhaler, Diskhaler, Turbuhaler, Dysk, Aerolizer, Cyclohaler i Novolizer, Easyhaler i Twisthaler (17, 18, 19). Ostatnim zarejestrowanym DPI jest Twisthaler (20). Spinhaler posłużył jako punkt wyjścia do rozwoju całej gamy DPIs podających pojedynczą dawkę leku w postaci proszku, takich jak; Aerolizer, Cyclohaler, Inhalator Ingelheim, Rotahaler i inne. W tej grupie inhalatorów, nazywanych także DPIs I generacji dawka leku jest odmierzona i fabrycznie zapakowana w postaci pojedynczych kapsułek ładowanych każdorazowo do inhalatora.

DPIs II generacji

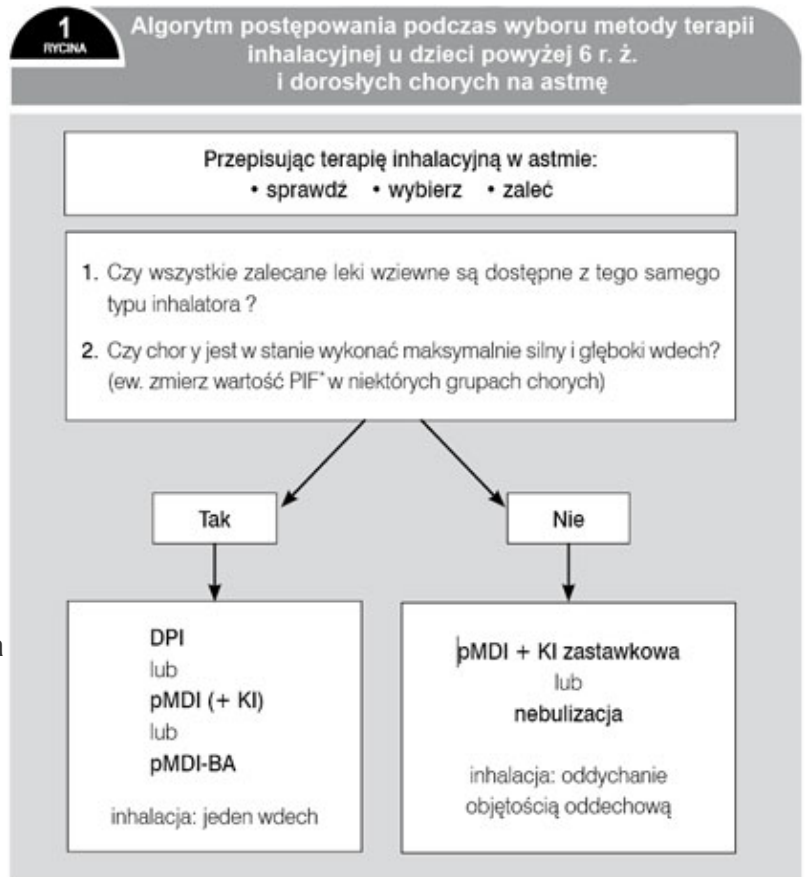
Dalszy rozwój tej metody generacji i aplikacji leków wziewnych doprowadził do powstania kolejnych generacji DPIs, bardzo różniących się od siebie pod względem technicznym (21, 22, 23, 24). I tak w latach 80-tych ubiegłego wieku wszedł na rynek inhalator wielodawkowy z ładowanym fabrycznie przygotowanym blistrem z lekiem (Diskhaler). Po kilkunastu latach został prowadzony Dysk z zamontowanym wewnątrz inhalatora zestawem odmierzonych fabrycznie dawek leku. Ta grupa DPIs

nazywana jest inhalatorami generacji IIa. Od ponad 20 lat są dostępne DPIs rezerwuarowe (w kolejności prowadzenia na rynek: Turbuhaler -1988, Easyhaler- 1995, Novolizer 2001, Airmax - 2002, zaliczane do inhalatorów generacji IIb. W tych urządzeniach cały zapas leku znajduje się w jednym zbiorniku, a dawka jest odmierzana każdorazowo za pomocą odpowiedniego manewru inhalatorem przed inhalacją. W tego typu inhalatorach pojedyncza dawka leku uwalniana jest poprzez manewr wdechowy chorego.

DPIs III generacji

Istnieje też grupa najnowszych urządzeń, tzw. aktywnych DPIs (III generacja), należąca do systemów inhalacyjnych z fazą wstępnej formulacji aerozolu, która jest niezależna częściowo lub całkowicie od charakteru wdechu pacjenta (10). Wykorzystuje się tutaj różne zjawiska fizyczne (mechaniczne, elektryczne i inne) doprowadzające do powstania odmierzonej dawki leku w formie

gotowego do zainhalowania aerozolu (21). Taki mechanizm działania DPI zwiększa szansę na wysoką powtarzalność kolejnych dawek, pozwala na generowanie przez chorych niskich przepływów wdechowych podczas spokojnego wdechu, zwiększa depozycję płucną inhalowanego leku. Do tej kategorii inhalatorów zalicza się takie DPIs, jak: Spiros, Inhaler Powder Delivery System, Omnihaler, Actispire czy Pfeiffer (22). Na rycinie 2 przedstawiono fotografie DPIs najczęściej używanych na świecie.



*PIF – szczytowy przepływ wdechowy

Tabela 1 Wady i zalety DPIs

Zalety	Wady
<ul style="list-style-type: none"> • przyjazne środowisku • podanie leku jest aktywowane wdechem • wymaga mniejszej koordynacji ze strony chorego niż pMDI • nie wymaga rozpuszczalnika • wysoka stabilność leku • niewielkie wymiary • stała gotowość do użycia • obecność licznika dawek 	<ul style="list-style-type: none"> • wymaga generowania odpowiednio silnego wdechu w celu dostarczenia leku do płuc • w większości urządzeń zmienność depozycji zależna od wielkości przepływu wdechowego • konieczność pomiaru szczytowego przepływu wdechowego w niektórych grupach chorych • nie wszystkie leki wziewne dostępne w DPIs • droższe w produkcji od pMDIs • możliwość stosowania u chorych > 4 r. ż.

Opisane powyżej mechanizmy działania wszystkich generacji DPIs niosą jedną, bardzo ważną implikację kliniczną: eliminują problem koordynacji oddechowej podczas inhalacji (typowy wymóg dla klasycznych pMDIs). Jednakże inhalatory I i II generacji (praktycznie wszystkie dostępne na rynku) wymagają od chorego wykonania odpowiednio silnego i głębokiego wdechu. Osiągnięcie optymalnego natężenia przepływającego powietrza wdechowego przez inhalator w odpowiednim czasie powoduje uzyskanie zamierzonej charakterystyki aerozolu i jego właściwą (optymalną) depozycję. Natężenie przepływającego powietrza, a co za tym idzie także spektrum aerozolu i ilość leku deponująca się w oskrzelach i oskrzelikach zależy głównie od 2 czynników: oporu własnego (wewnętrzny) inhalatora i

oporów dróg oddechowych. Każdy DPI ma swój oryginalny opór własny wynikający z jego budowy. Stąd też można podzielić DPIs na (18, 19, 25):

- niskooporowe: $< [0,05 \text{ (cm H}_2\text{O/Ls}^{-1}) 1/2]$ - np.: Aerolizer, Cyclohaler, Rotahaler
- średniooporowe (0,05 - 0,1) - np.: Pulvinal, Diskhaler, Dysk, Twisthaler
- wysokooporowe ($> 0,1$) - np.: Easyhaler, Turbuhaler, Clickhaler, Novolizer, Airmax.

Im większy opór wewnętrzny DPI, tym z reguły jest wyższa depozycja płucna inhalowanego leku, jednakże pod warunkiem zachowania optymalnych przepływów wdechowych (26, 27). Z drugiej strony wiadomo, że im mniejszy opór wewnętrzny inhalatora, tym większy przepływ wdechowy jest niezbędny dla optymalnej aerolizacji leku i jego depozycji w płucach, co może być ważne dla niektórych chorych (18).

Jak każdy system inhalacyjny, także i DPIs posiadają liczne zalety, ale też i wady, które zestawiono w tabeli I.

Stara i nowa generacja Cyclohalera

Cyclohaler jest oryginalnym kapsułkowym, jednodawkowym DPI, którego opis patentowy złożono 1974 roku, a do terapii astmy wprowadzono w latach 90-tych ubiegłego wieku (pierwsza rejestracja w 1991 r. w Holandii i Belgii). Jest urządzeniem podobnym do DPI typu Spinhaler i Aerolizer zaliczanym do DPIs I generacji (patrz wyżej). Poszczególne inhalatory z tej grupy różnią się od siebie nie tylko wyglądem zewnętrznym (patrz ryc. 2), ale też oporem wewnętrznym i wielkością produkowanej frakcji drobnocząsteczkowej (fine particle fraction – FPF, cząstki o średnicy od 0,5-5,0 μm)(28). Największą frakcję FPF (badanie z salbutamolem w kapsułkach) produkują inhalatory o wyższym oporze wewnętrznym, mniejszą FPF leku te o niższym oporze, wg porządku: Inhalator Ingelheim $>$ Cyclohaler $>$ Rotahaler = Spinhaler (brak danych dla Aerolizera). To badanie wskazuje na możliwość zaliczenia Cyclohalera do inhalatorów średniooporowych, choć inne badania sugerują, iż jest to urządzenie wysokooporowe (29).

Mimo dość wysokiego oporu wewnętrznego Cyclohalera, nawet pacjenci z dusznością w przebiegu różnych schorzeń układu oddechowego są w stanie opróżnić kapsułkę z lekiem (30).

Inhalator Cyclohaler cechuje się przede wszystkim dużą prostotą działania i łatwością obsługi. Ta ostatnia cecha jest szczególnie ważna podczas pierwszego użycia, co jest istotną zaletą z punktu widzenia chorego. Jednocześnie trzeba pamiętać, że nowoczesne DPIs (szczególnie wprowadzone na

rynek w ostatnich 20 latach) są najbardziej skomplikowanymi powszechnie używanymi urządzeniami inhalacyjnymi. Budowa i używanie takich inhalatorów zwiększa z reguły ryzyko popełnienia błędu przez chorego, co wymaga właściwej edukacji. Trudności ze zrozumieniem prawidłowej techniki inhalacji rodzą mity i nieporozumienia wśród chorych i personelu medycznego oraz zwiększają ryzyko popełnienia



błędów przez niewyedykowanych chorych (24). Wobec powyższego ADMIT podkreśla, że „najbardziej drogi inhalator to ten, który nie jest używany prawidłowo” (24).

Charakterystykę Cyclohalera na tle innych stosowanych najczęściej w Polsce DPIs przedstawiono w tabeli II.

Cyclohaler jest używany od wielu lat w Europie i w Azji z zarejestrowanymi aktualnie 5 lekami do terapii astmy lub/i POChP (35, 36, 37):

- dwupropionian beklometazonu (Cyclocaps Beclometazon®),
- budezonid (Budesonide Cyclocaps®, Cycortide®),
- bromek ipratropium (Cyclovent®)
- salbutamol (Cybutol®)
- formoterol (Zafiron®).

W trakcie badań klinicznych jest preparat p-grypie Fludase® (DAS181) inhalowany także przez Cyclohaler (38). Inhalator ten był również używany w badaniach in vitro nad znaczeniem kształtu i budowy nośników laktozowych na depozycję płucną w DPI (39) oraz w badaniach in vivo nad nowymi, efektywniejszymi formułacjami budezonidu (40). Cyclohaler ze względu na swoje dobrze poznane właściwości został także wybrany do badań nad proszkową formą cyklezonidu (41). Był też jednym z DPIs, przy pomocy którego przeprowadzono badania nad możliwością aplikacji zdrowym ochotnikom rekombinowanej ludzkiej insuliny w postaci proszku do inhalacji (42).

Tak szerokie zastosowanie Cyclohalera wynikało nie tylko z niezawodności działania i prostoty konstrukcji tego inhalatora, ale też bardzo wysokiej akceptacji przez chorych na astmę lub POChP.

Badania Panaszka i wsp. pokazały, iż 94,5-98,2% chorych na astmę lub POChP akceptowało cechy fizyczne, cechy użytkowe i technikę inhalacji Cyclohalera (43).

Błędy w technice inhalacji zdarzają się w każdej grupie chorych, niezależnie od rodzaju inhalatora, wieku i płci badanych, kraju, zakresu edukacji, itp. (10, 12, 44). W jednym z badań przeprowadzonym w grupie 558 w wieku 16-75 lat z astmą lub POChP leczonych u lekarzy rodzinnych (GP) w Holandii wykazano, że inhalatory DPIs I generacji (Cyclohaler i Diskhaler) niosą najmniejsze ryzyko popełniania błędów przez chorych podczas przygotowania urządzeń do użycia i podczas samej inhalacji (45). Przy założeniu, że ryzyko błędu dla Dishalera wynosi 1,0, to dla Cyclohalera wynosiło 3,27, pMDI – 11,60, Rotahalera/Spinhalera – 16,08 i Turbuhalera- 13,17 (tabela III).

Prezentowane wyżej badanie potwierdziło wcześniejsze dane uzyskane przez van der Pallen (46), który wykazał, iż większość manewrów w trakcie inhalacji z Cyclohalera wykonuje prawidłowo 100% chorych. Jedynie 10-40% chorych wykonywało nieprawidłowo kilka najtrudniejszych czynności, takich jak: wydech do poziomu objętości zalegającej przed inhalacją, zatrzymanie oddechu przez 5 sekund po inhalacji, wydech poza ustnik po inhalacji. Są to jednak manewry zalecane podczas korzystania z dowolnego DPIs I i II generacji, a nie specyficzne dla techniki inhalacji z Cyclohalera.

Doświadczenia z badań eksperymentalnych i wieloletniej praktyki klinicznej, w tym opinie chorych skłoniły konstruktorów tego urządzenia do wprowadzenia istotnym poprawek technicznych.

Tak powstał Cyclohaler nowej generacji, opatentowany w USA w roku 2006, a dostępny na rynku polskim pod nazwą Fantasmino (ryc.4)(47, 48).

Inhalator Fantasimo różni się od Cyclohalera starej generacji kilkoma istotnym elementami budowy.

- Po pierwsze posiada krótszy ustnik (o ok. 1/3 długości w porównaniu do Cyclohalera starej generacji i Aerolizera), co ułatwia wykonanie inhalacji (ryc. 3 A i 4 A).
- Po drugie kapsułka jest przebijana tylko przez dwie igły (po 1 z każdej strony komory lekowej) (ryc.4B). W poprzednich modelach tego inhalatora (Cyclohaler starego typu, Aerolizer) stosowano igły poczwórne (po 4 z każdej strony)(ryc.3B). Także kształt igieł różni obie generacje Cyclohalerów. W starszej wersji igły są cieńsze (średnica 0,6 mm) i zakończone ostrzem w kształcie regularnego stożka.

W inhalatorze Fantasmio igły są dwukrotnie grubsze (1,2 mm), a ostrze ma charakter skośnie ściętego stożka (47) (ryc.4B). Jak wykazały badania Sosnowskiego, taka konstrukcja igieł w inhalatorze Fantasmio zwiększa bezpieczeństwo inhalacji, zmniejszając ryzyko zainhalowania fragmentów żelatynowej kapsułki (34).

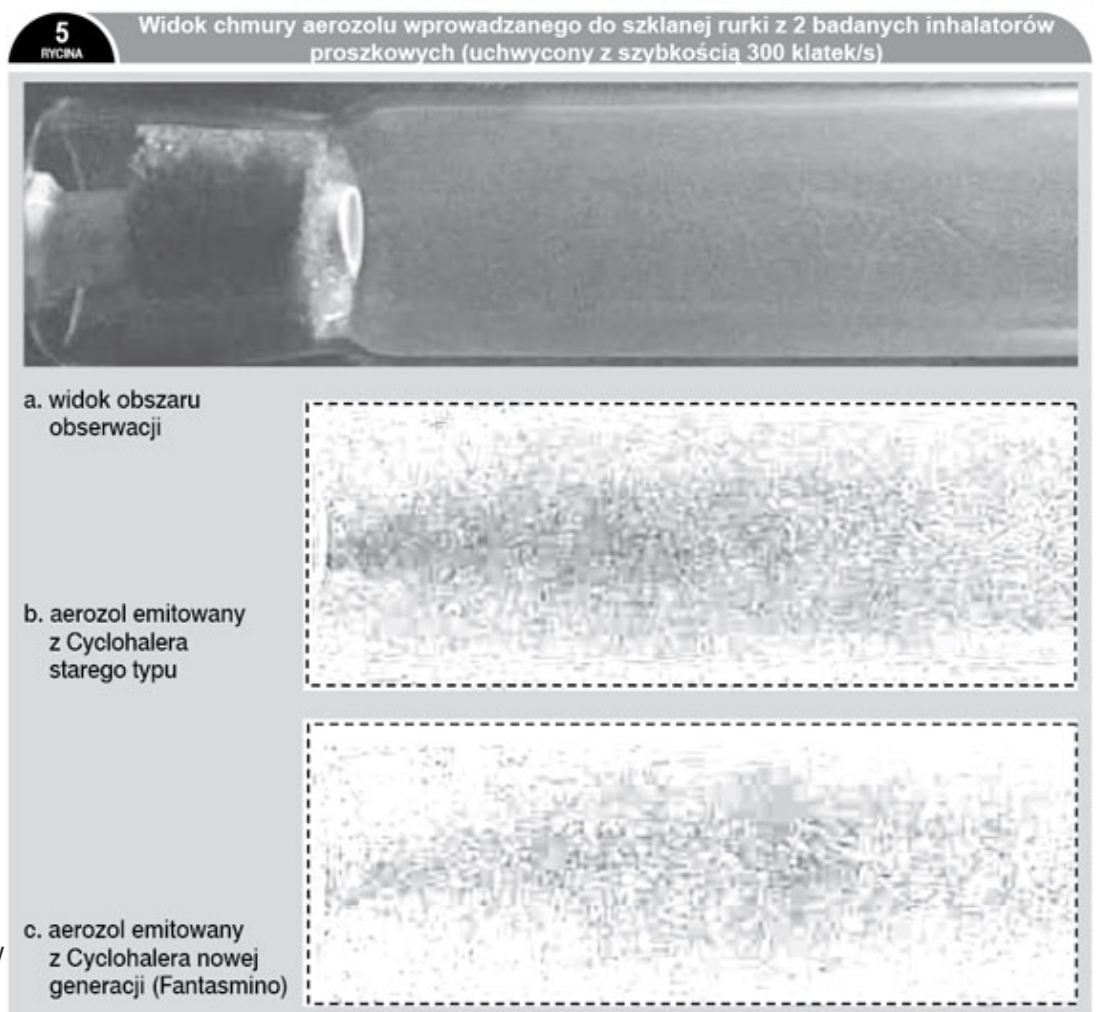
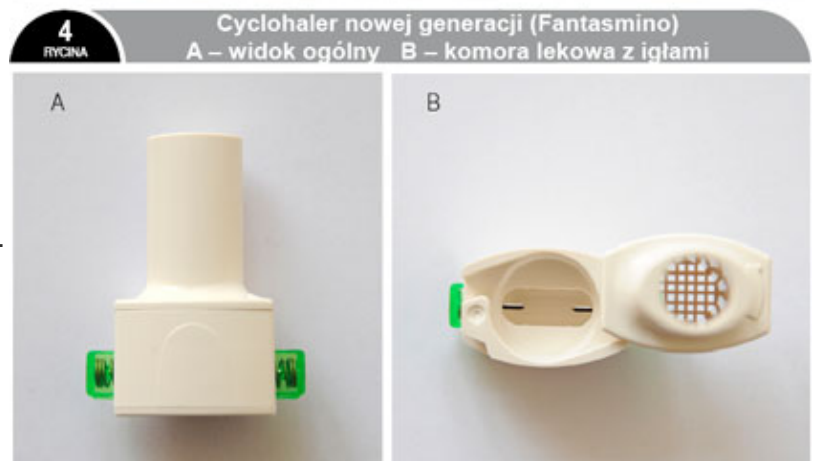
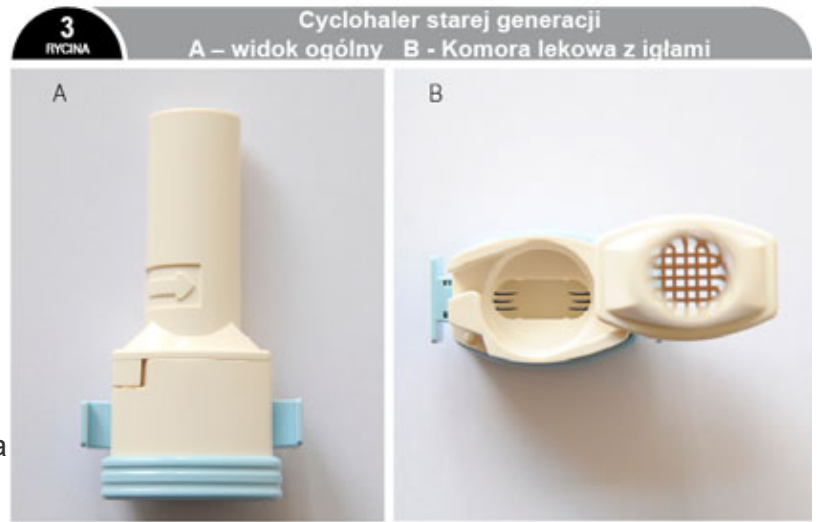
Po trzecie inhalator Fantasmio jest wyposażony w słabszą sprężynę zwrotną, co w połączeniu z pojedynczymi igłami zwiększa jego niezawodność w porównaniu do inhalatora starej generacji i prawdopodobnie ułatwia przebicie kapsułki z lekiem, co było wadą poprzedniej generacji (49).

Po czwarte mniejsze gabaryty (o ok. 1/3 długości) i nowa kolorystyka Fantasmio powinna zwiększyć akceptację chorych i zwiększyć przestrzeganie zaleceń lekarskich.

Doświadczenia z innymi konstrukcjami DPIs wskazują, iż niewielkie zmiany techniczne mogą nieść duże różnice w strukturze wytwarzanego aerozolu, jego depozycji oraz skuteczności klinicznej inhalowanych leków (16, 21). Zmiany wprowadzone w inhalatorze Fantasmio wpłynęły w istotny sposób na właściwości generowanego aerozolu, co widać na ryc. 5 (50).

W przypadku Cyclohalera starej generacji (także inhalatora Aerolizer®) (ryc. 5.b) widać większe rozproszenie chmury tuż po opuszczeniu ustnika, co może sprzyjać zwiększonej depozycji cząstek w jamie ustnej. W przypadku ustnika krótszego (inhalator Fantasmio) (ryc. 5.c), chmura w mniejszym stopniu ulega rozproszeniu i jest ono obserwowane dopiero w odległości kilku cm od wylotu z ustnika. A

zatem takie rozwiązanie konstrukcyjne w inhalatorze Fantasmio powinno zmniejszyć depozycję ustno-



gardłową, co w przypadku inhalowania glikokortykosteroidów oznacza większe bezpieczeństwo miejscowe dla chorego.

Podsumowując, Cyclohaler nowej generacji (inhalator Fantasmino) jest twórczym rozwinięciem konstrukcji poprzedniej generacji tego typu inhalatorów objętej ochroną patentową.

Najważniejsze cechy i zalety inhalatora Fantasmino, to:

- małe gabaryty (łatwe przenoszenie, dyskrecja stosowania),
- 2 igły przekuwające kapsułki (zminimalizowane ryzyko kruszenia się kapsułek)
- elastyczne sprężyny (łatwość przyciskania przycisków podczas przekuwania kapsułki)
- prosta instrukcja używania (minimalna liczba błędów podczas inhalacji),
- łatwość w pierwszym użyciu (łatwa edukacja),
- wysoka niezawodność działania,
- wysoka powtarzalność wyzwalanych dawek leku,
- wymagany średnio-wysoki przepływ wdechowy.

Tabela 2 Najważniejsze cechy i parametry techniczne DPIs najczęściej stosowanych w Polsce (18, 19, 31, 32, 33, 34)

CECHY INHALATORA	AEROLIZER	CYCLOHALER	DYSK	EASYHALER	NOVOLIZER	TURBUHALER
Sposób dawkowania	+ (12)	+ (10)	+ (60)	ND	ND	ND
Listek/krażek (maksymalna liczba dawek)	ND	ND	ND	+ (200)	+ (200)	+ (200)
Rezerwuar (maksymalna liczba dawek)						
Licznik dawek	-	-	+	+/-	+	+/-
Ochrona przed przedawkowaniem	+	+	+	+/-	++	+
Ostrzeżenie przed ostatnimi dawkami	ND	ND	+	+	+/-	+
Urządzenie zamykające	-	-	+	+	+	-
Nośnik laktozowy	+	+	+	+	+	-
Liczba czynności przy inhalacji	9	9	6	5	7	6

Łatwość przy pierwszym użyciu	+	+	++	++	+	+
Łatwość utrzymania higieny	++	++	+	+	+	++
Zabezpieczenie przed zawilgoceniem	+	+	++	+	+	++
Niezależność masy cząstek o średnicy <5 µm (FPF) od wielkości przepływu wdechowego	-	+/-	+	++	+	-
Opór własny inhalatora	niski	niski	średni	wysoki	średni	wysoki
Optymalny przepływ wdechowy (l/min)	90-120	90-120	30-60	28-60	≥35-50	≥60
Depozycja płucna (w % dawki emitowanej)	36,2	26,0*	11,9-16,6	25,0-32,0	19,9-32,1	23,2-26,1

(+) – cecha obecna, (++) – cecha szczególnie istotna, (-) – brak danej cechy, ND – nie dotyczy * - dotyczy tylko frakcji respirabilnej (FPF), całkowita depozycja płucna jest zbliżona do Aerolizera

Tabela 3 Ryzyko błędów podczas inhalacji z różnych inhalatorów w grupie chorych na astmę lub POChP - wartości OR (odds ratio) dla badanych inhalatorów (45)

Typ inhalatora	OR 95%CI
Diskhaler	1,0
pMDI	11,60 3,69-36,41**
Cyclohaler/Inhalator Ingelheim	3,27 1,00-10,60*

Rotahaler/Spinhaler	16,08 5,99-43,19**
Turbuhaler	13,17 4,81-36,03**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Pracę nadesłano. 2010.07.2

Zaakceptowano do druku. 2010.07.5

Piśmiennictwo: 1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) Update 2008. <http://www.ginasthma.org>. 23.FEB.2010. 2. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120 (5 Suppl): S94-S138. 3. Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H i wsp. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5-34. 4. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A i wsp. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-555. 5. Kesser KC, Geller DE. New aerosol delivery devices for cystic fibrosis. *Respir Care* 2009; 54: 754-767. 6. Larsson S, Svedmyr N. Bronchodilating effect and side effects of beta 2-adrenoceptor stimulants by different modes of administration (tablets, metered aerosol, and combinations thereof). *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 861-869. 7. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B i wsp. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 688-700. 8. Mutch E, Nave R, McCracken N i wsp. The role of esterases in the metabolism of cycloheximide to desisobutyryl-cycloheximide in human tissues. *Biochem Pharmacol* 2007; 73: 1657-1664. 9. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159:941-55. 10. Hess DR. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care* 2008; 53: 699-725. 11. Everard ML. Guidelines for devices and choices. *J Aerosol Med* 2001; 14: suppl.1, S59-S64. 12. Virchow JC, Crompton GK, Dal Negro R i wsp. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir Med* 2008; 102: 10-19. 13. Broeders ME, Sanchis J, Levy ML i wsp. The ADMIT series-issues in inhalation therapy.2) Improving technique and clinical effectiveness. *Prim Care Respir J* 2009; 18: 76-82. 14. Krasno LR, Rhoads PS. The inhalation of penicillin dust; its proper role in the management of respiratory infections. *Amer Practitioner* 1949; 3: 649-653. 15. Bell JH, Hartley PS, Cox JS. Dry powder aerosols. I. A new powder inhalation device *J Pharm Sci* 1971; 60: 1559-1564. 16. Atkins PJ. Dry Powder Inhalers: An Overview *Respir Care* 2005; 50: 1304-1312. 17. Kulus M. Inhalatory suchego proszku. (w). Emeryk A i wsp. (red.). *Aerzoloterapia chorób układu oddechowego u dzieci*. Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2007, 61-72. 18. Dolovich M. Aerosol delivery devices and airways/lung deposition. W: Schleimer R.P. i wsp. (red.): *Inhaled steroids in asthma - optimizing effects in the airways*. Marcel Dekker Inc, New York-Basel 2002; 169-212. 19. Smith IJ, Parry-Billings M. The inhalers of the future? A review of dry powder devices on the market today. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16: 79-95. 20. Zduńczyk A, Pirożyński M. Tabełarcyczny wykaz leków inhalacyjnych zarejestrowanych w Polsce. W: Emeryk A i wsp. (red.). *Astma i choroby obturacyjne u dzieci*. Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2010; 331-359. 21. Newman SP, Busse WW. Evolution of dry powder inhaler design, formulation and performance. *Respir Med* 2002; 96: 293-304. 22. Islam N, Gładki E. Dry powder inhalers (DPIs) – A review of device reliability and innovation. *Int J Pharmaceutics* 2008; 360: 1-11. 23. Telko MJ, Hickey AJ. Dry Powder Inhaler Formulation. *Respir Care* 2005; 50: 1209-1227. 24. <http://www.admit-online.info/index.php?id=342&L=0>. Assessed 12.08.2010. 25. Frijlink HW, De Boer AH. Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2004; 1: 67-86. 26. Handle M, Byron PR. Dose emissions from marketed dry powder inhalers. *Int J Pharm* 1995; 116: 1169-1177. 27. Palander A, Mattila T, Karka M i wsp. In vitro comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers. *Clin Drug Invest* 2000; 20: 25-33. 28. Srichana T, Martin GP, Marriott C. Dry powder inhalers: the influence of device resistance and powder formulation on drug and lactose deposition in vitro. *Eur J Pharm Sci* 1998; 7: 73-80. 29. Vink-van Wijngaarden T, Blom-Ross ME, Lansdorp D i wsp. Clinical efficacy and safety of beclomethasone dipropionate inhalation capsules inhaled by Cyclohaler compared with Becotide Rotacaps inhaled by Rotahaler. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 510-515. 30. Krajnik M, Żylicz Z. Czy pacjenci w zaawansowanych stanach chorobowych mogą skutecznie przyjmować lek przez inhalator suchego proszku. (w). Emeryk A. i wsp. (red.). *Aerzoloterapia chorób układu oddechowego u dzieci*. Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2007, 73-80. 31. Sosnowski T. Badania porównawcze działania dwóch wariantów kapsułkowych inhalatorów suchego proszku. PW, Warszawa, 2007. 32. www.zenrx.org/rawdata.asp?c=DE&o=CY&s=0&w=y. Assessed 12.08.2010. 33. www.timc.com.hk/popup/Cyclohaler.html. Assessed 12.08.2010. 34. www.cyclohaler.com/cyclohaler.html. Assessed 12.08.2010. 35. www.nexbio.com/index.php?option=com_content. Assessed 12.08.2010. 36. Zeng XM, Martin AP, Marriott C i wsp. The influence of carrier morphology on drug delivery by dry powder inhalers. *Int J Pharm* 2000; 25: 93-106. 37. Sebt T, Pilcer G, Van Gansbeke B i wsp. Pharmacoscintigraphic evaluation of lipid dry powder budesonide formulations for inhalation. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 64: 26-32. 38. Larsen BB, Nielsen LP, Engelstätter R i wsp. Effect of ciclesonide on allergen challenge in subjects with bronchial asthma. *Allergy* 2003; 58: 207-212. 39. Heise T, Brugger A, Cook C i wsp. PROMAXX inhaled insulin: safe and efficacious administration with a commercially available dry powder inhaler. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 455-459. 40. Panaszek B, Emeryk A, Nittner-Marszalska M i wsp. Cyclohaler's acceptance by asthma and COPD patients. *Pneumonol Alergol Pol* 2007; 75: 115-120. 41. Schulte M, Osseiran K, Betz R i wsp. Handling of and preferences for available dry powder inhaler systems by patients with asthma and COPD. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; 21: 321-328. 42. Hesselink AE, Penninx BW, Wijnhoven HA i wsp. Determinants of an incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD. *Scand J Prim Health Care* 2001; 19: 255-260. 43. Van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CLA i wsp. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J* 1999; 14: 1034-1037. 44. Deboeck A, Bauduer P. Patent Application Publication. Nov.16, 2006, sheet 1-4. US 2006/0254583 A1. 45. Pawliczak AR. Unikalny B2-mimetyk o szybkim i długotrwałym działaniu podawany za pomocą inhalatora suchego proszku (Aerolizer) - Oxodil Firmy Polpharma S.A. *Problemy Terapii Monitorowanej* 2008; 19: 251-262. 46. Sosnowski TR. Unpublished results, 2010. □

Zamknij

Drukuj