

Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (pmdi) – zmiana właściwości poprzez zast. nośników bezfreonowych

Prof. AM dr hab. n. med.
Andrzej Emeryk

Klinika Chorób Płuc
i Reumatologii AM w Lublinie

Kierownik Kliniki:
prof. dr hab. n.med. Ewa
Tuskiewicz-Misztal

Katedra i Zakład Pielęgniarstwa
Pediatricznego AM w Lublinie

Kierownik: prof. AM dr hab. n.
med. Andrzej Emeryk

T E R A P I A

Pressurized metered dose inhaler (pMDI)- change of its properties by the use of freon-free propellants

S U M M A R Y

Review describes principals of metered dose inhalers (pMDI) functioning. Switch from chlorofluorocarbene propellant to hydrofluoroalkane one (pHFA) results in change of physical features of aerosol inhaled by patient. In ciclesonide case, which is formulated as a solution and delivered by HFA-MDI, aerosol reveals very high lung / oro- pharyngeal deposition rate. This kind of aerosol is especially friendly for patient and has got a pleasant taste. The patients do not feel any discomfort or low temperature when inhaled aerosol stream beats to the posterior pharyngeal wall. This fact improves patient's treatment tolerability and acceptance.

W artykule omówiono podstawowe zasady działania inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (pMDI). Zamiana nośnika freonowego (CFC) na bezfreonowy (HFA) może zmienić właściwości inhalowanego aerozolu. W przypadku cyklezonidu występującego w pMDI w postaci roztworu, aerozol wykazuje wysoką depozycję płucną oraz bardzo małą depozycję ustno-gardłową. Aerozol z pMDI-HFA z lekiem w postaci roztworu jest szczególnie przyjazny dla chorego - ma przyjemny smak, a chorzy nie odczuwają podczas inhalacji nieprzyjemnego uderzenia w tylną ścianę gardła strumienia leku oraz jego niskiej temperatury, co dodatkowo znacznie poprawia tolerancję i akceptację leczenia.

Emeryk A.: Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (pmdi)... Alergia, 2007, 1: 39-42

Podstawowe zasady „działania” pMDI

Burzliwy rozwój współczesnej aeroszoterapii astmy nastąpił po roku 1956, wraz z wprowadzeniem na rynek inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (ang. pressurized metered dose inhaler – pMDI), zwanego także inhalatorkiem ciśnieniowym, lub dozownikiem ciśnieniowym (1, 2). Inhalator tego typu składa się z pojemnika zawierającego lek, substancje dodatkowe i dozownika wraz z ustnikiem, który jest

jednocześnie urządzeniem uruchamiającym inhalator (3). Wciśnięcie pojemnika do obudowy powoduje uwolnienie ściśle określonej dawki aerozolu, sterowanej przez zastawkę dozownika (zastawka odmierzająca), w której osadzona jest dysza pojemnika. Lek znajdujący się w pojemniku może występować pod postacią zawiesiny (najczęściej) lub roztworu. Pojemnik zawiera też 1, 2 lub 3 substancje nośnikowe i rozpraszające (propelant), zmniejszające napięcie powierzchniowe (surfaktant) oraz często związek mający właściwości smarujące (lubrykant), czasem substancje zapachowe (3, 4).

Tabela 1 Porównanie formulacji salbutamolu pMDI-CFC z salbutamolem pMDI-HFA (Ventolin®)

	Ventolin pMDI-CFC	Ventolin pMDI-HFA
Substancja czynna	Siarczan salbutamolu	Siarczan salbutamolu
Typ formulacji	Zawiesina	Zawiesina
Dodatki	Kwas olejowy	Brak
Propelant	CFC-11/12	HFA-134a

Substancje nośnikowe nadają substancjom zawartym w pojemniku odpowiednie, stałe ciśnienie rozpraszające i służą do przenoszenia substancji aktywnej od zastawki do ustnika (5). Do ostatnich lat ubiegłego wieku w pMDIs dominował nośnik freonowy (chlorofluorowęglowodór - CFC). Obecnie prawie wszystkie dostępne pMDI zawierają (lub są w trakcie zamiany) na nośnik hydrofluoroalkanowy (HFA), zwany też nośnikiem bezfreonowym. Najczęściej występuje HFA-134a, znacznie rzadziej stosuje się HFA-227 (6). Wprowadzenie HFA było następstwem ogólnoświatowego postulatu ochrony warstwy ozonowej atmosfery i konieczności wyeliminowania freonów, także z urządzeń medycznych. Sformułowany przez ONZ w roku 1987 tzw. Protokół Montrealski (wprowadzony w życie w styczniu 1989 roku), nakazywał począwszy od 1996 r. w ciągu kolejnych 12 lat stopniową wymianę CFC na HFA w pMDIs. Po roku 2008 w krajach, które parafowały Protokół Montrealski prawdopodobnie będą w użyciu pMDI zawierające tylko HFA (pMDI-HFA) (7).

Substancja rozpraszająca dostarcza energii niezbędnej do dyspersji leku pozostającego w pojemniku w formie zmikronizowanego proszku lub roztworu na bardzo drobne cząstki o wymiarze od 0,1 do 35 µm MMAD [średnica mediany (aerodynamiczna) masy cząstek].

Substancja smarująca zapewnia dokładne funkcjonowanie zastawki podczas wielokrotnego uruchamiania inhalatora oraz zapobiega agregacji cząstek leku (8).

Aerozol wyzwalany z klasycznego, freonowego pMDI (pMDI-CFC) składał się z dużych kropelek substancji nośnej o średnicy ok. 30 µm. W ich wnętrzu znajdował się lek w postaci płynnej lub w postaci mikrokryształków (9). Objętość dawki wyzwalanej z pMDI-CFC najczęściej mieściła się w przedziale od 30 do 100 µL. Freon (substancja rozpraszająca) ulegał szybkiemu odparowaniu po wydostaniu się z pojemnika. W wyniku odparowywania nośnika cząstki aerozolu ulegały zmniejszeniu, średnio do około 3,3-5,5 µm MMAD. Wyzwolony w ten sposób aerozol charakteryzuje się wysoką prędkością początkową (10).

Wielkość wyzwalanej dawki leku, powtarzalność kolejnych dawek oraz wielkość cząstek aerozolu określana jako MMAD zależą w znacznym stopniu od budowy i działania zastawki dozującej, i to niezależnie od charakterystyki chemicznej nośnika.

Innym, istotnym elementem rzutującym na charakterystykę aerozolu, a szczególnie na wielkość cząstek aerozolu jest rozpuszczalność leku zawartego w pojemniku (zawiesina czy roztwór?) (6). Kolejnym, niezależnym od samego pMDI elementem warunkującym wielkość cząstek aerozolu inhalowanego przez chorego jest odległość, jaką przebyły one od wylotu dozownika. Im odległość jest większa, tym znaczniejszy jest stopień odparowania substancji nośnikowej i tym mniejsze cząstki aerozolu (3). W 1976 roku skonstruowano pierwszy pMDI aktywowany wdechem chorego (pMDI-BA - breath actuated pressurized metered dose inhaler), a po następnych 20-latach pMDI koordynowany wdechem (pMDI-BC - breath coordinated pressurized metered dose inhaler) (11, 12, 13). Pierwszy z nich poprawia technikę inhalacji u pacjentów nie potrafiących koordynować wdechu z wyzwoleniem leku z inhalatora, a drugi miał za zadanie optymalizować podawanie leku w zależności od charakterystyki krzywej wdechowej chorego i w zasadzie nie wyszedł poza obszar eksperymentu klinicznego.

Podział inhalatorów

Inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem ze względu na swoją prostotę, wielkość, niską cenę, akceptację przez chorego i inne pożądane cechy są ciągle najbardziej popularnymi urządzeniami do podawania leków wziewnych w terapii astmy i innych przewlekłych schorzeń układu oddechowego (14).

Można je podzielić na kilka grup, biorąc pod uwagę:

- I sposób aktywacji inhalatora (uwalniania dawki leku) i technikę inhalacji,
- II prędkość wychodzącego aerozolu,
- III rodzaj nośnika.

Według pierwszego kryterium wyróżniamy pMDIs klasyczne, pMDIs-BA oraz pMDIs-BC. W tych pierwszych dawka leku uwalniana jest podczas naciśnięcia pojemnika umieszczonego w dozowniku. Stąd też nazywane są one w literaturze angielskiej inhalatorami typu press-and-breath („naciśnij i wdychaj”), a inhalator może być stosowany bez lub w połączeniu z komorą inhalacyjną. W inhalatorze typu pMDI-BA lek jest uwalniany dopiero po wygenerowaniu przez pacjenta odpowiedniego podciśnienia we wczesnej fazie wdechu. Ich stosowanie w zasadzie wyklucza jednoczesne użycie komory inhalacyjnej. Natomiast nie wymagają one ścisłej koordynacji między wyzwoleniem dawki leku, a jego inhalacją. Typowym przykładem pMDI-BA jest EasyBreath® oraz Autohaler®.

Według drugiego kryterium pMDIs dzieli się na inhalatory o dużej prędkości cząstek uwalnianego aerozolu (zarówno klasyczne pMDIs oraz pMDIs-BA) oraz na inhalatory o małej prędkości.

Te drugie wymagają mniejszego ciśnienia rozpraszającego, co skutkuje mniejszym oziębieniem chmury aerozolu w trakcie gwałtownego rozprężania i mniejszym efektem „zimnego freonu”. Może to, w pewnym stopniu, poprawić także stosunek depozycji płucnej do depozycji gardłowej leku, ale najczęściej kosztem wielkości dawki wyzwolonej. Należą do nich nieobecne na polskim rynku Spacehaler® oraz Tempo® (3, 13). Również wyraźnie niższą prędkością strumienia aerozolu, w porównaniu do pMDI-CFC cechuje się pMDI-HFA.

Podział ze względu na trzecie kryterium związane z rodzajem nośnika wyróżnia pMDI i pMDI-BA z nośnikiem CFC (pMDI-CFC) oraz z nośnikiem HFA (pMDI-HFA).

Ponadto każdy rodzaj pMDI może zawierać lek w postaci zawiesiny (z CFC lub HFA) lub roztworu (tylko z HFA) (3).

Zamiana CFC na HFA może zmienić właściwości inhalowanego aerozolu. Do roku 1994 wszystkie pMDIs jako propelant zawierały CFCs, których mieszanina składająca się z 2 lub 3 związków nadawała parom pożądane ciśnienie. Najczęściej stosowano CFC11, CFC12 i CFC114. Wraz z wprowadzeniem w 1994 r. na rynek pierwszego pMDI-HFA, a był to albuterol (salbutamol), znany w Europie jako Airomir®, a w USA jako Proventil-HFA®, rozpoczęła się trwająca do dziś era związków bezfreonowych (15).

Tabela 2 Porównanie średniej masowej średnicy aerodynamicznej (MMAD) oraz depozycji płucnej różnych wGKS inhalowanych z pMDI-CFC lub pMDI-HFA.

Glikokortykosteroid	Średnia masowa średnica aerodynamiczna (MMAD) (μm)	Depozycja płucna w % dawki emitowanej
Beklometazon CFC	3,5	10-15
Beklometazon HFA	1,1	51
Flunizolid CFC	3,8	15-20
Flunizolid HFA	1,2	39-68
Budesonid CFC	4,5	15-18
Budesonid HFA	3,0	28
Flutikazon CFC	2,5	13
Flutikazon HFA	brak danych	16
Cyklezonid HFA	1,0	52

Hydrofluoroalkany mają zbliżone do CFC właściwości fizykochemiczne (niska temperatura wrzenia), chociaż cechują się większą polaryzacją. Skutkuje to przede wszystkim gorszą rozpuszczalnością używanych w pMDI-HFA substancji powierzchniowo czynnych (surfaktanty), takich jak: kwas olejowy, lecytyna, sorbitaniany, jak również leków lipofilnych (flutikazon, beklometazon, cyklezonid). Stąd też w wielu pMDI-HFA, aby poprawić rozpuszczalność leku dodano etanol. HFA aerozole wykazują też, w stosunku do CFC, mniejszą reaktywność chemiczną oraz bardzo małą toksyczność (3). Nowe nośniki HFA charakteryzują się bardziej korzystnymi właściwościami atmosferycznymi, np.: mniejszą zdolnością wiązania ozonu i krótszym okresem półtrwania w atmosferze.

Inne, w porównaniu z CFCs, właściwości termodynamiczne HFAs, wymusiły zmiany konstrukcyjne zastawki dozującej. Od jej charakterystyki i precyzyjnego działania zależy średnica cząstek aerozolu i ich geometria i to w większym stopniu w przypadku pMDI-HFA, niż w pMDI-CFC (16). Poprawy funkcjonowania zastawki dozującej w pMDI-HFA dokonano poprzez zastosowanie nowych elastomerów, co doprowadziło w niektórych pMDI-HFA do eliminacji substancji smarujących (17). Takie rozwiązanie techniczne przyjęto na przykład w jednej z postaci salbutamolu (Ventolin®). W przypadku tego leku zmiana konstrukcji zastawki dozującej, pomimo zamiany nośnika, nie przesunęła istotnie wartości MMAD cząstek respirabilnych ($<6 \mu\text{m}$) w kierunku cząstek drobnych i nie zmieniła składu aerozolu, a co za tym idzie nie wpłynęła na efekty kliniczne leku (18, 19).

Porównanie formulacji salbutamolu pMDI-CFC z salbutamolem pMDI-HFA w preparacie Ventolin® zestawiono w tabeli 1 (wg 3).

Zamiana CFC na HFA doprowadziła do zasadniczych zmian we właściwościach fizycznych wytwarzanego aerozolu w większości nowych inhalatorów, szczególnie zawierających glikokortykosteroidy wziewne (wGKS).

Po pierwsze zastosowanie roztworu leku w HFA, w pMDI, które zawierają wGKS, prowadziło z reguły do generacji aerozolu charakteryzującego się wyższym odsetkiem cząstek drobnych (w stosunku do tego samego GKS w pMDI-CFC), w tym pożądaných cząstek o średnicy $1,2 \pm 2,0 \mu\text{m}$ (20).

Po drugie aerozol z pMDI-HFA w formie roztworu leku, łatwiej penetruje do płuc, co zwiększa nawet 8 krotnie depozycję płucną w porównaniu do pMDI-CFC.

Jednocześnie zmniejsza się proporcjonalnie depozycja w jamie ustnej i gardle. Należy pamiętać, iż wysoka depozycja płucna może zwiększać ryzyko ogólnoustrojowego działania leku. Jest to istotne przy inhalowaniu niektórych wGKS (beklometazon, flunizolid), natomiast w przypadku cyklezonidu, ze względu na jego wysoką zdolność do wiązania białek osocza wydaje się nieistotne (21).

Niemniej redukcja depozycji steroidu w jamie ustnej aż, o 46%, jeśli substancję aktywną rozpuszczono w nośniku (beklometazon, cyklezonid), wyraźnie zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia miejscowych działań niepożądanych.

Po trzecie w pMDI-HFA z lekiem w postaci roztworu nie dochodzi do utraty dawek leku, gdy inhalator jest przechowywany w odwrotnej pozycji lub, gdy używa się go w zimnym klimacie. Ponadto pacjent nie musi przygotowywać urządzenia przed użyciem (wstrząsanie) poprzez mechaniczne rozproszanie mikrokryształów leku w fazie płynnej, jak ma to miejsce w przypadku pMDIs-CFC i pMDIs-HFA w formie zawiesiny. Także w pMDI-HFA znacznie mniejsza jest zmienność ostatnich dawek, które to zjawisko obserwowane jest powszechnie w pMDI-CFC (6).

Po czwarte pMDI-HFA prędkość początkowa strumienia aerozolu opuszczającego ustnik urządzenia jest stosunkowo niewielka (tzw. „wolny aerozol”). Dodatkowo w inhalatorach, gdzie steroid jest rozpuszczony w HFA, mamy do czynienia z cząstkami o znacznie mniejszej masie jednostkowej (patrz powyżej). Dlatego istotnie zmniejsza się sumacyjna zmiana momentu pędu cząstek aerozolu przy uderzeniu w tylną ścianę gardła, co wybitnie ogranicza uraz tkankowy. Stąd bierze się lepsza tolerancja samej inhalacji przez chorego, który opisuje tego typu aerozol jako „miękki” w przeciwieństwie do strumienia aerozolu opartego o technologię CFC.

Należy podkreślić, że o ile wGKS pozostaje w formie zawiesiny, charakterystyka takiego aerozolu różni się nieznacznie w porównaniu z formulacją CFC. Także depozycja płucna rośnie najwyżej dwukrotnie (dla FP z 10-12% do 12-22%), a depozycja w gardle zmniejsza się o ok. 10%. Wzrost depozycji o ok. 10% jest jednak zbyt mały dla ujawnienia wyraźnej poprawy klinicznej skuteczności leku (formulacje klinicznie biorównoważne), a jednak powoduje wyraźne zwiększenie całkowitej absorpcji systemowej leku dla którego płuca stanowią jedyne wrota „wejścia” do krążenia systemowego.

Wobec powyżej opisanych zmian w przypadku leków opartych o roztwory HFA, zmniejszeniu uległy zalecane dawki (delivered dose) leków w odniesieniu do ciężkości astmy około dwukrotnie. Tak się stało w przypadku pierwszego wGKS inhalowanego z pMDI-HFA jakim był dwupropionianu beklometazonu (22), tak też jest i w przypadku cyklezonidu (wg GINA 2006).

Innym rozwiązaniem, zapewniającym bioekwiwalentność leku w tej samej dawce

emitowanej jest modyfikacja konstrukcji zastawki dozującej w przypadku pMDI-HFA zawierającego zawiesinę. Takie postępowanie spotyka się między innymi we wcześniej opisywanym preparacie Ventolin® oraz Flixotide®. Propionian flutikazonu pMDI-HFA zawiera zawiesinę zmikronizowanych cząsteczek leku w skroplonym propelancie typu HFA-134a. Badania Cripps i wsp., wykazały, że zarówno wielkość i jednorodność dawek 125 i 250 µg, jak i rozkład wielkości cząstek aerozolu nie różnią się istotnie od pMDI-CFC (23). Również efektywność kliniczna i tolerancja tych samych dawek (w przedziale od 100 do 1000 µg/dobę) propionianu flutikazonu z pMDI-HFA w odniesieniu do tego samego leku z pMDI-CFC była porównywalna (24, 25), aczkolwiek jak to wcześniej zaznaczono, absorpcja leku do krążenia zwiększa się.

Kolejnym rozwiązaniem zapewniającym równoważność kliniczną leku będącego tym razem w postaci roztworu z pMDI-HFA, a stosowanego w tej samej dawce nominalnej, jest dołączenie do pMDI-HFA odpowiednich ilości nietlonego składnika w postaci glicerolu lub/i glikolu polietylenowego oraz zmiana wielkości średnicy zastawki dozującej (tzw. formuła Modulite). Takie przekształcenie spowodowało porównywalny rozkład wielkości cząstek aerozolu budesonidu inhalowanego z pMDI-HFA do uzyskiwanego z pMDI-CFC oraz podobną efektywność kliniczną i bezpieczeństwo u chorych na astmę (26, 27, 28).

Jeszcze inna sytuacja wystąpiła w przypadku cyklozonidu inhalowanego z pMDI. Lek wchodził na rynek już w erze bezfreonowej. Stąd też producenci analizując dotychczasowe doświadczenia z wGKS podawanymi z pMDI-HFA wybrali najkorzystniejsze rozwiązania techniczne. Lek ten występuje w formie roztworu, a inhalator posiada nowoczesną zastawkę dozującą, co pozwala na bardzo dobrą dyspersję aerozolu. Taka formuła leku, przy jego unikalnych właściwościach farmakokinetycznych (aktywacja do postaci czynnej głównie w płucach), spowodowała znaczne zwiększenie bezpieczeństwa miejscowego i systemowego. Przykładem mogą być wyniki badań w grupie 762 dzieci w wieku 4-11 lat chorych na astmę i leczonych przez 12 tygodni różnymi dawkami cyklozonidu (40, 80 lub 160 µg/dobę) inhalowanego z pMDI, bez komory inhalacyjnej. Objawy zapalenia gardła wystąpiły u 7,7 – 9,1% otrzymujących cyklozonid i u 9,0% dzieci z grupy leczonej placebo (29). W innej pracy wykazano, iż terapia cyklozonidem łączy się z niższym odsetkiem chorych z objawami kandydozy jamy ustnej (0-1%) lub dysfonii/chrypki (0-2%) w porównaniu do innych wGKS (odpowiednio: 1-5% oraz 0-8%) (30). Porównanie niektórych właściwości wGKS inhalowanych z pMDI-CFC i pMDI-HFA pokazuje tabela 2. Średnica aerodynamiczna mediany masy cząstek aerozolowych wGKS inhalowanych z pMDI-CFC, jest z reguły wyższa, niż dla tych samych leków inhalowanych z pMDI-HFA (20, 28, 31, 32, 33, 34, 35). Z kolei depozycja płucna wGKS inhalowanych z pMDI-HFA waha się od 16 (FP) do 52% (CIC) i dla poszczególnych leków wynosi odpowiednio: cyklozonid - 52%, beklometazon - 51%, flunizolid - 39-68%, budezonid - 28%, flutikazon - 16%. Jest, więc, znacznie wyższa od wGKS inhalowanych z pMDI-CFC, a jedynym wyjątkiem jest tutaj propionian flutikazonu.

Podsumowanie

Inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem (pMDI) przeszły transformację technologiczną związaną ze zmianą nośnika freonowego na bezfreonowy. W niektórych inhalatorach konieczna była redukcja dawki nominalnej. W innych dzięki zastosowaniu innowacyjnych rozwiązań technicznych, dawka oraz struktura emitowanego aerozolu pozostała podobna.

Urządzenia zawierające roztwór z reguły cechują się bardzo niską depozycją ustno-gardłową, a znacznie wyższą w porównaniu do pMDI-CFC depozycją płucną. Aerozol z pMDI-HFA zawierającego roztwór jest szczególnie przyjazny dla chorego.

Ma przyjemny smak, a chorzy nie czują wysokiego ciśnienia strumienia leku oraz zimnego prądu powietrza, co znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji miejscowych.

Piśmiennictwo

1. Alkiewicz J. Metody rozpraszania aerozoli. W: Leczenie inhalacyjne i rehabilitacja układu oddechowego. Alkiewicz J. (red.). VOLUMED, Wrocław 1995, 89-124. 2. Anderson PJ. History of aerosol therapy: liquid nebulization to MDIs to DPIs. *Respir Care* 2005; 50: 1139-1150. 3. Newman SP. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir Care* 2005; 50: 1177-1188. 4. Moren F. Aerosol dosage forms and formulation. W: Moren F, Dolovich MB, Newhouse MT i wsp. (ed.). *Aerosols in medicine: principles, diagnosis and therapy*. Amsterdam, Elsevier 1993; 321-350. 5. Newman SP, Clarke SW. Therapeutic aerosols I - physical and practical considerations. *Thorax* 1983; 38: 881-886. 6. Leach CL. The CFC to HFA transition and its impact on pulmonary drug development. *Respir Care* 2005; 50: 1201-1208. 7. The Montreal Protocol on substances that deplete the ozone layer. Final Act (Nairobi: UNEP 1987). Federal Register 1994; 59 FR 56276-56298. 8. Crompton GK. Systemy podawania leków. W: O'Byrne P i Thompson NC (red.): *Astma oskrzelowa-vademecum*. Alfa-medica Press. Bielsko-Biała, 1996; 405-420. 9. Moren F. Pressurized aerosols for oral inhalation. *Int J Pharm* 1981; 8: 1-10. 10. Kim CPS, Trujillo D, Sackner MA. Size aspects of metered-dose inhalers. *Am J Respir Crit Care Med* 1985; 32: 137-142. 11. Coady TJ, Davies HJ, Barnes P. Evaluation of a breath actuated pressurized aerosol. *Clin Allergy* 1976; 6: 1-6. 12. Howlett D. Devices to assist patient co-ordination with pMDI: a review. *Proceedings of Drug Delivery to the Lungs IX*. Portishead: The Aerosol Society; 1998: 184-187. 13. Newman SP, Steed KP, Hooper G i wsp. Improved targeting of beclomethasone dipropionate (250 microgram metered dose inhaler) to the lungs of asthmatic with the Spacehaler. *Respir Med* 1999; 93: 424-431. 14. Brown BAS. Dispelling the myths of MDIs. *Drug Delivery Technology* 2002; 2: 1-7. 15. Leach CL. Safety assessment of the HFA propellant and the new inhaler (Airomir). *Eur Respir Rev* 1997; 7: 35-38. 16. Tansey I. The technical transition to CFC-free inhalers. *Br J Clin Prac Suppl* 1997; 89: 22-27. 17. McDonald KJ, Martin GP. Transition to CFC-free metered dose inhalers: into the new millennium. *Int J Pharm* 2000; 201: 89-107. 18. Crim C, Holmes M, Lee B i wsp. Evaluation of particle size distribution of albuterol sulfate hydrofluoroalkane administered via metered-dose inhaler with and without valved holding chambers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 80-85. 19. Joguparthi V, Breen P, Compadre C i wsp. Effect of propellant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled albuterol in asthmatic subjects. *J Aerosol Med* 2003; 16: 47-53. 20. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE i wsp. Lung deposition of HFA-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. *Chest* 2002; 122: 510-516. 21. Rau JL. The inhalation of drugs: advantages and problems. *Respir Care* 2005; 50: 367-382. 22. Davies R, Stampone P, O'Connor B. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol provides equivalent asthma control to chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate at approximately half the total daily dose. *Respir Med* 1998; 92: suppl.A, S23-S31. 23. Cripps A, Riebe M, Schulze M i wsp. Pharmaceutical transition to non-CFC pressurized metered dose inhalers. *Respir Med* 2000; 94: suppl.B, S3-S9. 24. Lyttle B, Gilles J, Panov M i wsp. Fluticasone propionate 100 µg bid using a non-CFC propellant, HFA 134a, in asthmatic children. *Can Respir J* 2003; 10: 103-109. 25. Perruchoud AP, Lundback B, Yigla M i wsp. Clinical efficacy and safety of fluticasone propionate 1 mg per day administered via a HFA-134a pressurized metered dose inhaler to patients with moderate to severe asthma. International study group. *Respir Med* 2000; 94: suppl.B, S35-S41. 26. Brambilla G, Ganderton D, Gadzia R i wsp. Modulation of aerosol cloud produced by pressurized inhalation aerosols. *Int J Pharm* 1999; 186: 53-61. 27. Grzelewska-Rzymowska I, Małolepszy J, De Molina M i wsp. Equivalent asthma control and systemic safety of inhaled budesonide delivered via HFA-134a or CFC propellant in a broad range doses. *Respir Med* 2003; 97: suppl.D, S10-S19. 28. Ganderton D, Lewis D, Davies R i wsp. The formulation and evaluation of a CFC-free budesonide pressurized metered-dose inhaler. *Respir Med* 2003; 97: suppl D, S4-S9. 29. Gelfand EW, Boguniewicz M, Weinstein S i wsp. Ciclesonide administered once daily, has a low incidence of oropharyngeal adverse events in pediatric asthma patients. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115 (2): S213. Abstract 847. 30. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy* 2006; 61: 518-526. 31. Derendorf H, Pedersen S. Choosing an inhaled corticosteroid for once-daily administration in asthma. *Respir Dig* 2004; 6: 1-11. 32. Thorsson L, Edsbacker S, Conradson TB. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler p-MDI. *Eur Respir J* 1994; 7: 1839-1844. 33. Pitcairn G, Leader S, Pavia D i wsp. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J Aerosol Med* 2005; 18: 264-272. 34. Richards J, Hirst P, Pitcairn G i wsp. Deposition and pharmacokinetics of flunisolide delivered from pressurized inhalers containing non-CFC and CFC propellants. *J Aerosol Med* 2001; 14: 197-208. 35. Dolovich MB. Aerosol delivery devices and airway/lung deposition. W: Schleimer RP i wsp. (ed): *Inhaled steroids in asthma – optimizing effects in the airways*. Marcel Decker, Inc. New York Basel 2002; 169-212.

Zamknij

Drukuj