

## Legemidler ved Astma og KOLS Fysikk og inhalasjonsapparater



Espen Skarstein Kolberg  
11.10.2017  
Sykehusapoteket Trondheim

1

## Hvorfor inhalasjonsmedisin?

### ■ Direkte i målorganet

- Rask effekt
  - Eks: Salbutamol effekt etter 3-5 minutter
- Lavere dose:
  - Høy konsentrasjon i lungevevet
  - Lav konsentrasjon systemisk
  - Eks: 2 mg Salbutamol per os = 100 µg inhalert
- Færre bivirkninger
- Biotilgjengelighet?

Kilder: 1 og 2

2

## Hindre på veien?

### ■ Inhalasjon **perfekt** ved astma og KOLS, men...

- 70-80% av pasienten bruker sprayaerosoler feil
- Mellom 4% – 94% (!) bruker tørrstoffinhalatorer feil
- 25 + % har aldri fått opplæring i bruk av inhalatoren

Kilde: 4

3

## Hindre på veien?

### ■ «Det er ikke luft alt vi puster inn»

### ■ Lungenes filtreringsmekanismer:

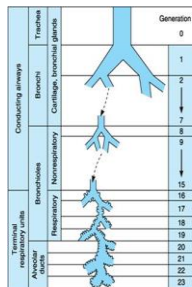
- Lungenes geometri
  - 99,5% lufttugtighet
  - Cilier
  - Makrofager
  - Hosterefleksen
- Inhalasjonsmedisiner foreligger som partikler...

Kilder: 1 og 5

4

## Legemidler som inhalasjon

- Foreligger som partikler
- Partiklene må:
  - Nå fram til målet
  - Avsettes i lungevevet
- Nå fram til målet og avsettes:
  - <5 µm Bronkioler
  - 1-2µm Alveolene
  - <0,5 µm pustes ut igjen(?)



Source: McPhee SJ, Ganong WF: Pathophysiology of Disease, An Introduction to Clinical Medicine, 5th Edition. <http://www.accessmedicine.com>  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Kilder: 2 og 6

5

## Partikkelstørrelse og deponeringstid

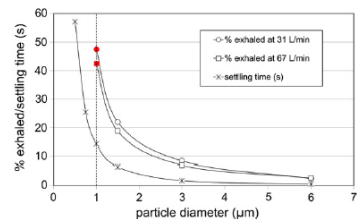


Fig. 4. Comparison of the particle fraction exhaled (for monodisperse particles) and the time needed for a particle to travel a distance (0.43 mm) equal to the diameter of a respiratory bronchiole by sedimentation at stationary settling velocity. Exhalation data are derived from Usmani et al. [31] and extrapolated to 1 µm particles.

6



## To hovedtyper

- Sprayaerosoler
- Tørrstoffinhalatorer

Aerosol: små, finforstøvede partikler av enten fast stoff eller væske i en gass

13

SYKEHUSAPOTEKENE I MIDT-NORGE

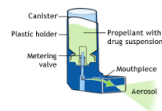
## Sprayaerosoler



- Lager aerosol av legemiddel ved hjelp av drivgass
- Partiklene har stor hastighet og diameter:
  - >60% større enn 5 µm
  - Husk treghet: **m x v**
  - Kun 5-20% når målet
  - 50-80% avsettes i svelget

- Fordeler:
  - Hendig og praktisk

- Ulemper:
  - Vanskelig å bruke korrekt
  - Større risiko for bivirkninger



Kilder: 2 og 7

14

SYKEHUSAPOTEKENE I MIDT-NORGE

## Sprayaerosoler – Riktig bruk

- Begynn å puste **rolig** inn
  - Minimum 10-15 L/min, maks 60 L/min(?)
- Utløs dosen
- (Fortsett å puste rolig inn)
- Hold pusten i 10 sekunder
- Fysikken bak:
  - Treghet: **m x v**
  - Avsetning i lungene avhengig av tid

Kilder: 2 og 7

15

SYKEHUSAPOTEKENE I MIDT-NORGE

## Sprayaerosoler og kammer



- Sprayaerosoler bør alltid brukes med kammer:
  - Reduserer partikkelstørrelsen gjennom fordamping
  - Reduserer hastigheten på partiklene
  - Trenger ikke koordinere innpust og utløst dose
  - Kun 3-10% avsettes i svelget

- Husk vask!
- Fysikken bak:
  - Treghet: **m x v**

Kilder: 2, 4, 7 og 8

16

SYKEHUSAPOTEKENE I MIDT-NORGE

## Sprayaerosoler - autohaler

- Pasienten utløser dosen ved hjelp av egen innpust
- Godt alternativ for pasienter som har **problemer med å koordinere innpust og utløst dose**
- Men ellers de samme egenskaper som vanlige aerosoler
- Obs! Må puste kraftig nok til å utløse dosen (30 L/min), men ikke for kraftig!

Kilder: 2 og 7

17

SYKEHUSAPOTEKENE I MIDT-NORGE

## RespiMat



- Genererer aerosolsky ved å presse legemiddel i løsning gjennom en dyse
- Lavere hastighet på aerosolskyen
- Mindre partikler (65 -80% <5 µm)
- Ca. 40% når målet
- Dosen utløses over et lengre tidsrom
- Fordeler:
  - Trenger ikke koordinere innpust og utløst dose
  - Redusert partikkelstørrelse og hastighet, bedret deponering

- Ulemper:
  - **Vanskelig i bruk(?)**

Kilder: 2, 4 og 8

18

SYKEHUSAPOTEKENE I MIDT-NORGE

## Tørrstoffinhalatorer



- Mange ulike varianter!
- Dosereservoar eller enkeltdose
- Generer en aerosolsky av tørre partikler ved hjelp av pasientens egen **innpust**
- Fordeler:
  - Ingen koordinering innpust/utløst dose
  - Enkel å bruke
  - Hendig og praktisk
- Ulemper:
  - Mange er følsomme for fukt
  - **Avhengig av styrke på innpust**

Kilder: 2, 4 og 5

19

## Hvordan generes dosen?

- Dosen foreligger i pulverform
- Pasientens **innpust** generer turbulens inne i inhalatoren som virvler opp støvet til små partikler
- Tre variabler bestemmer hvor stor dose som avgis til lungene:
  - **Pasientens innpust**
  - **Motstanden inne i inhalatoren**
  - **Pulverets sammensetning**
- Tørrstoffinhalatorer kategoriseres basert på intern motstand:
  - Lav, medium, høy

Generer turbulens

Kilder: 2, 4, 6 og 10

20

## Motstand og turbulens: teori

### Lav motstand:

- Mindre motstand, mindre turbulens
- Energi fra pusten alene  $\Rightarrow$  Kraftigere innpust(?)



### Høy motstand:

- Mer motstand, mer turbulens
- Mindre energi fra pusten  $\Rightarrow$  Mindre kraftig innpust(?)



21

## Som regneøvelse

Table 2 Differences in intrinsic resistance and in inspiratory flow rate through the device of some of most commonly used DPIs

	Inspiratory DPI resistance (kPa <sup>0.5</sup> L/min)	Inspiratory flow rate (L/min)
Breezhaler <sup>®</sup>	0.017	111
Aerolizer <sup>®</sup>	0.019	102
Ellipta <sup>®</sup>	0.027	74
Novolizer <sup>®</sup>	0.027	72
Accuhaler/Diskus <sup>®</sup>	0.027	72
Genuair <sup>®</sup>	0.031	64
Nexthaler <sup>®</sup>	0.036	54
Turbohaler <sup>®</sup>	0.039	54
Handihaler <sup>®</sup>	0.058	37

### Ikke korrekt tabell!

- Pulver hastighet
- Turbulens på innsiden
- Volum

Kilder: 4, 6, 10 og 11

22

## Hvilken tørrstoffinhalator skal vi velge?

- **Høy motstand kan være for vanskelig å bruke for svært obstruktive pasienter**
- **Lav motstand kan kreve kraftigere innpust for å frigjøre dosen enn høy motstand!**
- **Middels motstand kan være et godt kompromiss!**
- Reproduserbarhet: **partikkelstørrelse konstant over et bredt intervall IFR? (Platåeffekt?)**
- **Også brukes når obstruktiv!**

Kilder: 4, 6, 10 og 11

23

## Hvordan påvirker vanlige feil dosen?

- *The Impact of Common Inhaler Errors on Drug Delivery: Investigating Critical Errors with a Dry Powder Inhaler (diskus)*
  - Puste inn i inhalatoren før inhalasjon
  - For lav kraft på innpusten

*"It seems that there is a sort of plateau effect; due to flow limitation, when you inspire above a flow rate, but my feeling is that the vulnerable patient, an asthmatic during an attack and COPD at all stages can struggle, esp when not being watched, to maintain a high flow. Hence, I suggest all should inhale at a higher flow"*

Kilder: 12, personlig kommunikasjon forfatteren

24

**Table 1B** Review of some bronchodilator (BD) delivering DPIs.

Inhaler	BD	Manufacturer	% FPF at 4 kPa		Resistance <sup>a</sup>	FPF as Fu(IFR)	Multi-/single-unit dose
			Defined as	% FPF			
Serevent Diskus	SAL	GSK	<5 µm	20–25	Medium/low	Slightly increasing	Multi-unit
Seretide Diskus	SAL	GSK	<5 µm	20–25	Medium/low	Constant	Multi-unit
Salbutamol Cyclohaler	SAL	Teva	<5 µm	25–30	Low	Increasing	Single-unit
Onis Turbuhaler	FOR	AstraZeneca	<5.8 µm	35–40	Medium/high	Increasing	Multi-unit
Symbicort Turbuhaler	FOR	AstraZeneca	<5 µm	40–45	Medium/high	Increasing	Multi-unit
Formoterol Novolizer	FOR	Meda	<5 µm	40–45	Medium/low	Increasing	Multi-unit
Rolonium Eigenhaler	FOR	Elgen	<5 µm	15–20	Medium/low	Constant	Single-unit
Foster NEXThaler	FOR	Chiesi	<5 µm	35–40	Medium/high	Constant	Multi-unit
Foradil Aeorlizer	FOR	Merck & Co.	<5.8 µm	25–30 [53]	Low	Increasing	Single-unit
Onbrez Breezhaler	IND	Novartis	<5 µm	35–40	Low	Constant	Single-unit
Seebri Breezhaler	GB	Novartis	<5 µm	32–52 [54]	Low	Constant	Single-unit
Eklira Genuair	ACC	Almirall	<5 µm	35–40	Medium/low	Slightly increasing	Multi-unit
Spiriva Handihaler	TIO	Boehringer I	<5 µm	15–20	High	Constant	Single-unit

FPF as percent of label claim unless stated otherwise.  
<sup>a</sup> Defined as: high (IFR at 4 kPa < 45 L/min), medium high (IFR at 4 kPa between 45 and 60 L/min); medium low (IFR at 4 kPa between 60 and 80 L/min) and low (IFR at 4 kPa > 80 L/min). ACC, acclidinium (bromide); BD, bronchodilator; DPI, dry powder inhaler; FOR, formoterol (fumarate dihydrate); FPF, fine particle fraction; GB, glycopyrronium (bromide); IFR, inspiratory flow rate; IND: indacaterol (maleate); SAL, salmeterol (xinafoate); TIO, tiotropium (bromide).

Kilder: 6

**Kilder:**

1. Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56: 588-99
2. Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part II: the role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56: 600-12
3. Barnes PJ. Distribution of receptor targets in lungs. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 345-351
4. Laube BL et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37:1308-31
5. Haidil P et al. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respir Med* 2016;118:65-75
6. Demoly P et al. The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery. *Respir Med* 2014;108:1195-203
7. Newman SP. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir Care*. 2005 Sep;50:1177-90
8. Dalby R. A review of the development of RespiMat Soft Mist Inhaler. *Int J Pharm* 2004 28;283(1-2):1-9
9. De Backer W. Lung deposition of BDP/Formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23:137-48
10. Dal Negro RW. Dry powder inhalers and the right things to remember: a concept review. *Multidiscip Respir Med*. 2015; 10: 13
11. Price D, Chrystyn H. Concept review of dry powder inhalers: correct interpretation of published data. *Multidiscip Respir Med*. 2015; 10: 36
12. Sulaimani et al. The Impact of Common Inhaler Errors on Drug Delivery: Investigating Critical Errors with a Dry Powder Inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017 Aug;30(4):247-255.