

پروپلانت HFA جایگزین مناسب برای CFC در آئروسول‌های استنشاقی

دکتر رضوان فصیح

کارشناس واحد تحقیقات و توسعه کارخانه داروسازی جابرین حیان

واحد از این شکل دارویی در دنیا دلیلی بر این مدعا است.

کلروفلئوروکربن‌ها (CFC) رایج‌ترین پروپلانت مورد استفاده در افشانه‌ها می‌باشند. این گاز، ارزان ایمن و موثر بوده اما به صورت جهانی استفاده از آن به دلیل اثرات مخربی که بر روی لایه اوزون دارد، محدود گردیده است.

اولین بار در سال ۱۹۷۰ مشخص گردید که گاز CFC موجب نازک شدن لایه اوزون گشته و در نتیجه میزان اشعه ماورای بنفش (UV) که به سطح زمین می‌رسد، افزایش یافته و اثرات مخربی بر روی انسان از جمله ایجاد سرطان پوست، آب مروارید و

دارو درمانی به صورت استنشاق از اواخر قرن نوزدهم رایج گردید. در آن زمان دارو را در داخل آب‌جوش پراکنده نموده و سپس بخار آن استنشاق می‌شد.

تاریخچه استفاده از افشانه‌ها برای درمان آسم به سال ۱۹۵۰ برمی‌گردد. که با ابداع افشانه‌های تنفسی تحت فشار (pressured Metered Dose Inhaler)، پیشرفت انکارناپذیری در درمان بیماری‌های تنفسی حاصل شد.

در حال حاضر تجویز داروها به شکل pMDI به صورت گسترده‌ای مرسوم گردیده و استفاده از آن رو به افزایش است. تجویز سالانه ۵۰۰ میلیون

تضعیف سیستم ایمنی بدن می‌گردد. در اوایل دهه هشتاد حفره‌ای در لایه اوزون بر روی قطب جنوب مشاهده شد و گسترش روزافزون قطر آن، جامعه جهانی را به فکر واداشت. اخیراً بزرگی این حفره به ۱۳ میلیون مترمربع رسیده است.

در همین راستا توافق بین‌المللی تحت عنوان پروتکل مونترال در سپتامبر ۱۹۸۷ به تصویب رسید که هدف آن کنترل تولید و همچنین انهدام ترکیباتی بود که موجب از بین رفتن لایه اوزون می‌شدند. در این پروتکل کاهش تدریجی ۵۰ درصدی تولید CFC در هر سال طبق جدول زمان‌بندی تا سال ۱۹۹۸ قطعی گردید.

در سال‌های بعد با وخیم‌تر شدن وضعیت لایه اوزون، تولید تمام محصولات حاوی CFC تا سال ۲۰۰۵ ممنوع گردید که در این مورد تنها استثنا محصولات دارویی PMDI بود که دلیل آن ضرورت وجود این شکل دارویی در درمان بیماری آسم اعلام گردید.

در سال ۱۹۹۵ دو پروپلانت موثر به نام‌های هیدروفلوئور آلکان ۱۳۴a (HFA 134 a) و هیدروفلوئور آلکان ۲۲۷a (HFA 227a) توسط اتحادیه اروپا معرفی گردید و در سال ۱۹۹۶ استفاده از HFA 134a در تولید افشانه‌ها مورد تایید اداره غذا و داروی آمریکا (FDA) قرار گرفت.

با وجود این که گازهای HFA از شش گاز گل‌خانه‌ای معروف می‌باشند، اما لایه اوزون را تحت تاثیر قرار نمی‌دهند.

پروتکل کیوتو در سال ۱۹۹۷ راه‌حلی را برای کنترل تغییرات آب و هوایی مخصوصاً در

مورد کاهش تولید گازهایی که موجب گرم شدن زمین می‌گردند، ارائه داد.

شش گاز گل‌خانه‌ای شامل: دی‌اکسید کربن متان اکسیدنیتروژنیک، هیدروفلوئور آلکان، پرفلوئوروکربن و سولفورگاز فلوراید است که در یک گروه قرار می‌گیرند.

گاز HFA، سولفورگاز فلوراید و پرفلوئوروکربن ظرفیت گرمایی بالایی دارند. با این حال، چون فقط سهم ۱/۸ درصدی از گازهای گل‌خانه‌ای را تشکیل می‌دهند، نقش آن‌ها در گرم شدن زمین قابل چشم‌پوشی است. به هر حال، مهلت زمانی داده شده جهت انتقال فناوری CFC به HFA به منظور بررسی بیشتر جوانب وابسته به آن نظیر فارماکوکینتیک، اثربخشی و ایمنی محصولات حاوی HFA، بسیار لازم و ضروری به نظر می‌رسید.

■ مقایسه افشانه‌های حاوی CFC با HFA

تغییر گاز CFC به HFA موجب پیشرفت در فناوری افشانه‌ها گردیده است. بکلومتازون دی‌پروپیونات (BDP) یکی از قدیمی‌ترین کورتیکواستروئیدهای استنشاقی است که در درمان بیماری آسم تجویز می‌گردد. در مقایسه به عنوان داروی نمونه مورد بررسی قرار گرفته است.

افشانه‌های بکلومتازون حاوی HFA 134a، اندازه ذره‌ای کوچکتری نسبت به افشانه‌های حاوی CFC ایجاد می‌نمایند و در نتیجه این ذرات کوچکتر در راه‌های هوایی کوچکتر جایگزین می‌گردند حال آن‌که ذرات در افشانه‌های حاوی CFC ذرات عمدتاً تمایل دارند که در ناحیه اورفارانکس

(دهانی - حلقی) جایگزین شوند.

به بیان دیگر، در افشانه‌های حاوی CFC بیش از ۹۰ درصد ذرات در قسمت اورفارانکس و کمتر از ۱۰ درصد در ریه جایگزین می‌گردند. در حالی که در افشانه‌های HFA تنها ۳۰ درصد دارو در ناحیه دهانی - حلقی و حدود ۶۰ درصد آن به ریه می‌رسد.

میانگین اندازه ذره‌های HFA-BDP حدود ۱/۱ میکرون بوده در صورتی که اندازه ذره‌های CFC-BDP ۳/۵ میکرون است.

هم‌چنین نیروی لازم جهت فشار دادن اسپری برای خروج یک پاف در افشانه‌های حاوی HFA حدود سه برابر کمتر از افشانه‌های حاوی CFC می‌باشد. درعین حال مدت زمان رهایش دارو در افشانه‌های حاوی HFA طولانی‌تر است (۲۵۰ میلی‌ثانیه برای HFA در برابر ۱۵۰ میلی‌ثانیه برای CFC).

نکته مهمی که باید در نظر گرفته شود این است که بیشتر از ۵۰ درصد بیماران هنگام استفاده از داروهای استنشاقی، روش مناسبی به کار نمی‌برند. یعنی قبل از انجام عمل دم، اسپری را فشار داده و یا برعکس بعد از عمل دم اسپری را فعال می‌نمایند. که این امر موجب جایگزینی کمتر از حد انتظار دارو در ریه می‌گردد.

حال با توجه به اندازه ذره‌های کوچکتر و مدت طولانی‌تر رهایش دارو در اسپری‌های حاوی HFA، جایگزینی دارو در ریه در بیماران که به شکل مناسب از افشانه‌ها استفاده نمی‌نمایند بیشتر است.

هم‌چنین اثر سردکنندگی افشانه‌های حاوی HFA در داخل حفره دهانی نسبت به اسپری‌های

حاوی CFC "Cold Freon Effect" کمتر است.

به‌طور کلی، در آزمایش‌های بالینی صورت گرفته مشخص شد که کارایی HFA-BDP در دوزهای یکسان، به میزان ۲/۶ برابر بیشتر از CFC-BDP می‌باشد.

داروهای دیگری نیز با به‌کارگیری پروپلانت HFA مورد مطالعه قرار گرفته‌اند نظیر: سالیبوتامول فلوتیکازون، فلونیزولید و داروهای ترکیبی با سالمترول که در جدول شماره (۱) به تفصیل شرح داده شده‌اند.

درخصوص مقایسه فرمولاسیون‌های سالیبوتامول حاوی HFA و CFC، در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است که اندازه ذره‌ای در هر فرمولاسیون یکسان بوده و می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری نمود که درصد جایگزینی دارو در ریه در این دو نیز مشابه یکدیگر است.

در مورد داروی فلوتیکازون نیز با توجه به مطالعات انجام شده، اختلاف چشمگیری در دو نوع فرمولاسیون (HFA, CFC) مشاهده نگردید و کارایی این دو افشانه مشابه یکدیگر بوده است.

درخصوص داروی فلونیزولید (Flunisolide) در بررسی صورت گرفته، مشخص گردید که اندازه ذره‌های کوچکتر ذرات در افشانه‌های حاوی HFA موجب جایگزینی دارو در راه‌های هوایی کوچکتر شده و در نتیجه کارایی بیشتری در کاهش تعداد ائوزینوفیل و میزان Eotaxin, Interleukin-s در راه‌های هوایی مرکزی و محیطی نسبت به فرمولاسیون حاوی CFC دارد.

در مورد داروی ترکیبی سالمترول - فلوتیکازون با فرمولاسیون حاوی HFA، بهبود قابل ملاحظه‌ای

Author/ Country	Drug	Design	Asthma severity	Sample size	Age group	Conclusion
Gross et al., USA ³³	Beclomethasone dipropionate	Controlled clinical trial	Mild and moderate	347	15-65	Efficacy of HFA-BDP similar to CFC-BDP using half dose
Farmer et al ,UK,Sout Africa, Servic ³⁴	Beclomethasone dipropionate	Controlled clinical trial	Mild and moderate	229	7-12	Efficacy of HFA-BDP similar to CFC-BDP using half dose
Leach et al., USA ¹²	Beclomethasone dipropionate	Controlled clinical trial	Mild	9	18-55	Better pulmonary deposition of HFA- DPB comparing to FP- CFC and CFC-DPB
Fowler et al.,UK ²⁴	Fluticasone propionate	Controlled clinical trial	Mild and moderate	18	16-70	Efficacy of FP-HFA similar to FP in powder inhalers
Langley et al.,UK ²⁵	Fluticasone propionat	Controlled clinical trial	Mild and moderate	59	21-41	Efficacy of FP-HFA similar to FP in powder inhalers
Bousquet & Cantini, France ³²	Dipropionato de beclometasona	Controlled clinical trial	Mild and moderate	1,158	15-44	Equivalent doses of HFA-DPB and CFC- DPB make the transition easier
Pedersen et al., Denmark ³⁸	Beclomethasone dipropionate	Controlled clinical trial	Mild	300	5-11	Efficacy of HFA-BDP similar to CFC-BDP using half dose
Hauber et al., Canada ²⁶	Flunisolide	Controlled clinical trial	Mild and moderate	12	18-50	Suppression of eosinophil inflammation of peripheral and entrailairways with improvement in pulmonary function
Currie et al., UK ²⁹	Fluticasone- salmeterol	Controlled clinical trial	Mild	14	32-40	Similar efficacy between HFA-DPB and fluticasone-HFA with the same dose

Table 1 - Major studies about the efficacy of pMDI containing HFA

در بیماران مورد مطالعه دیده شده است. اگرچه استفاده از فرمولاسیون‌های کورتیکواستروئیدها به تنهایی جایگزینی بیشتری از دارو را در ریه نسبت به فرمولاسیون‌های ترکیبی نشان می‌دهد. با این حال این فرمولاسیون ترکیبی همراه با HFA نیز منجر به جایگزینی بیشتر فلوتیکازون در راه‌های

به دلیل کاهش مقدار ماده موثره مورد نیاز بیمار شیوع کمتر عوارض جانبی موضعی از جمله Dysphoni, Candidiasis) به دلیل جایگزینی کمتر دارو در ناحیه اورفارنکس، کاهش عوارض جانبی سیستمیک، اثربخشی بیشتر دارو و جایگزینی بیشتر دارو در ریه می‌باشد.

مطالعات انجام شده در زمینه بیماری آسم نشان داده است که درگیری راه‌های هوایی کوچکتر و تغییر شکل آن‌ها در افراد مبتلا به آسم بیشتر بوده که بدین ترتیب با توجه به جایگزینی بیشتر داروی HFA-BDP در راه‌های هوایی کوچکتر، این ویژگی نقش بسیار مهمی در کنترل علائم این بیماری در این افراد دارد.

■ هزینه استفاده از HFA

مطالعات انجام شده در آمریکا، انگلیس، هلند و بلژیک نشان داده است که هزینه سالانه درمان برای هر بیمار مبتلا به آسم در صورت استفاده از HFA-BDP، حدود ۲۲۵/۶۲ دلار آمریکا است که این در مورد بیمارانی که از CFC-BDP مصرف می‌کنند بیشتر است به دلیل این که بیماران گروه HFA-BDP روزهای بیشتری را بدون علامت سپری نموده (۴۲/۴ درصد) و روزهای بدون علامت گروه CFC-BDP کمتر بود (۲۰ درصد). با توجه به روزهای بدون علامت بیماران میانگین هزینه روزانه در گروه HFA-BDP، ۱/۳۶ دلار و در گروه CFC-BDP، ۱/۸۱ دلار بود.

بنابراین، می‌توان نتیجه‌گیری نمود که برای کنترل آسم مزمن استفاده از پروپلانت HFA مقرون به‌صرفه‌تر می‌باشد.

هوایی تحتانی گشته در نتیجه، فعالیت ضدالتهابی آن را در راه‌های هوایی کوچکتر بهبود می‌بخشد. با توجه به تفاوت‌های یاد شده میان محصولات حاوی HFA و CFC در سال‌های اخیر، محصول تجاری دیگری طراحی و به بازار ارایه گردیده است که نام آن Modulite® می‌باشد و در واقع محصول حاوی HFA با اندازه ذره‌ای مشابه با محصولات حاوی CFC است. در این محصول از گاز HFA استفاده شده اما جهت کاسته نشدن از اندازه ذره‌ای دارو از یک حلال غیرفرار مانند گلیسرول استفاده شده که موجب تشکیل اندازه ذره‌ای درشت‌تر مشابه با اندازه ذره هنگام وجود گاز CFC در فرمولاسیون می‌گردد.

مزیت فناوری Modulite® این است که در هنگام استفاده تشابه زیادی با محصولات حاوی CFC داشته و جایگزینی آن را با HFA آسانتر می‌نماید. در نتیجه، تغییر در میزان مقدار مصرف دارویی لازم نبوده و جایگزینی و جذب ریوی آن به دلیل اندازه ذره‌ای مشابه با محصولات حاوی CFC یکسان می‌باشد.

■ تفاوت‌های فارماکوکینتیک بین محصولات حاوی HFA و CFC

مطالعات نشان داده است که در بیماران بالغ با بیماری آسم متوسط همراه با علائم پایدار در صورت استفاده از محصول HFA-BDP دوز کمتری از دارو لازم است تا همان اثرات مشابه هنگام استفاده از CFC-BDP به دست آید (تقریباً به میزان نصف دوز) هم‌چنین فواید دیگر HFA-BDP شامل کاهش هزینه درمان

تنفسی و یا اینهالره‌های پودری به‌عنوان راه بسیار موثر و کارآمدی در درمان بیماری آسم شناخته شده است.

مطالعات انجام شده در مورد جان‌شینی افشانه‌های حاوی HFA نشان داده است که این تغییر مزایایی را در پیشرفت فناوری و موثرتر شدن درمان‌های دارویی داشته است.

این مزایا از جمله هزینه کمتر درمان و همچنین کاهش عوارض جانبی موضعی و سیستمیک به دلیل کاهش جایگزینی دارو در ناحیه اورفارانکس (به‌خصوص در مورد کورتیکواستروئیدها) بوده است.

مطالعات انجام شده بیانگر این حقیقت است که گاز HFA به‌خوبی توسط بیماران تحمل شده و کارایی و ایمنی آن نیز به‌عنوان پروپلانت در تمام گروه‌های سنی به اثبات رسیده است.

منابع

1. Anderson PJ. Delivery options and devices for aerosolized therapeutics. *Chest* 2001; 120: 89-93.
2. Dhand R. Future directions in aerosol therapy. *Respir Care Clin N Am* 2001; 7: 319-335.
3. Szefer S, Warner J, Staab D, Wahn U, Bourgeois M. Switching from conventional aerosol beclomethasone dipropionate therapy in children: a 60-month, open label, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 45-50.

■ لزوم اطلاع‌رسانی گسترده در دوره انتقال پروپلانت CFC به HFA

در تحقیقی که در انگلستان صورت گرفت، نشان داده شده است که ضعف اطلاع‌رسانی در مورد جایگزینی فرآورده‌های حاوی CFC با محصولات حاوی HFA در میان بیماران مصرف‌کننده افشانه‌ها و همچنین پزشکان وجود دارد. در این بررسی حدود ۶۰ درصد از بیماران مورد مصاحبه، در مورد این جایگزینی آگاهی نداشتند و این امر گواه آن است که آگاهی دادن عمومی و شفاف‌سازی در این مورد ضروری به‌نظر می‌رسد.

در مطالعه دیگری از ۱۰۰ بیمار مورد مصاحبه درخصوص جایگزینی افشانه‌های حاوی CFC با افشانه حاوی HFA و یا با اینهالره‌های پودری ۹۶ بیمار مشکلی با این تغییر نداشتند اما ۴ نفر از بیماران اینهالره‌های پودری را با وجود هزینه بالاتر آن، ترجیح می‌دادند. در انتها نیز پیشنهاد گردیده است که پزشکان در دوره انتقال از CFC به HFA به بیماران خود آگاهی کامل داده و آن‌ها را از کارایی محصول جدید مطمئن نموده و روش استفاده از آن را نیز به بیماران آموزش دهند.

■ سخن آخر

در سال‌های اخیر، درمان‌های جدیدی جهت کنترل بیماری آسم ارایه گردیده است. بدون شک درمان از طریق استنشاق توسط افشانه‌های