

**Hans W Lundgren**, med dr, distriktsläkare, vårdcentralen Borrbý  
**Ingvar Holmér**, professor, Arbetslivsinstitutet, Stockholm  
**Göran Lidén**, teknologie dr, Arbetslivsinstitutet, Stockholm

## Inhalationsaerosolers funktion försämras eller uteblir i kyla

II Prevalensen av astma uppvisar en nord-sydlig gradient i Sverige med ca 45 procent i Skåne och 7–8 procent i Norrbotten [1, 2]. Astmasjukdomen har ökat successivt från 1950-talet och framåt. Under vinterhalvåret vistas många astmatiker genom sitt yrke eller fritidssysselsättning utomhus och exponeras för kyla. Denna exponering kan i sig vara utlösande för astmaanfall. Behandlingen av dessa astmaanfall är inhalation av snabbverkande läkemedel i form av fast eller flytande aerosol. Under 1999 såldes i Sverige över 450 000 förpackningar av dessa aerosoler motsvarande 99 miljoner doser [3]. Aerosolen måste doseras som partiklar mindre än 5 µm för att komma ner i de små bronkerna och där verka genom att vidga dessa. Eftersom medicinering kan ske under skiftande klimatförhållanden, är det både angeläget och önskvärt att veta hur dessa preparat fungerar i kallt klimat. Detta gäller såväl sprayburkens förvaring som dess funktion vid vistelse i kyla. Redan tidigt rapporterades defekt funktion hos aerosolinhalatorer vid temperaturer ner till +2°C [4, 5]. Vid fallande temperatur minskar ångtrycket i burken, vilket medför större aerosolpartiklar och större dos [4]. Denna information återfinns inte på medföljande information kring flertalet inhalatorer eller i Fass.

### II Syfte

Syftet med studien var att studera några inhalationsaerosolers funktion och tillförlitlighet vid temperaturer under 0°C samt vid några olika sätt för återuppvärmning.

### II Material

Följande sprayer användes vid testerna: Berotec aerosol 0,2 mg/dos, Boehringer Ingelheim; Bricanyl spray 0,25 mg/dos, Astra-Draco; Atrovent spray 20 µg/dos, Boehringer Ingelheim.

Dessa preparat har freoner som drivgas. Den aktiva substansen är löst i sorbitantriolat.

### II Metod

Partikelräkning i aerosoldimma: Sprayburkarna kylades ner i klimatkammar till -20°C och till -6°C under cirka två timmar. Som partikelmätare användes en fotometer (GCA Inc RAM-1) som medelst en plastslang sög luft (inklusive partiklar) från klimatkammaren. Dessa fotometrar är känsligast för partiklar med en diameter <1 µm och praktiskt taget okänsliga

### SAMMANFATTAT

Behandling av astma och kronisk obstruktiv lungsjukdom måste ofta ske även under besvärliga klimatförhållanden.

Funktionen hos inhalationsaerosoler av spraytyp har provats i kallt klimat.

Doseringsmekanismen påverkas negativt om sprayburken blir kall och funktionen uteblir helt vid mycket låg temperatur (-15°C).

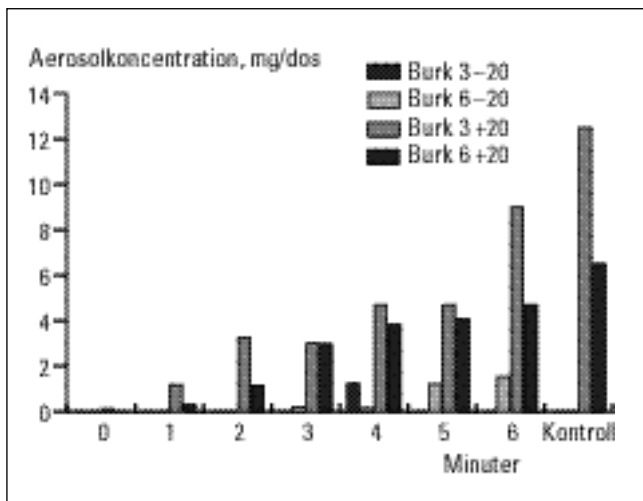
Partikelkoncentrationen och spraymolnets räckvidd och utbredning avviker klart från det normala även vid temperaturer kring 0°C.

Information bör ges om att burken ej får förvaras kallt i samband med användning.

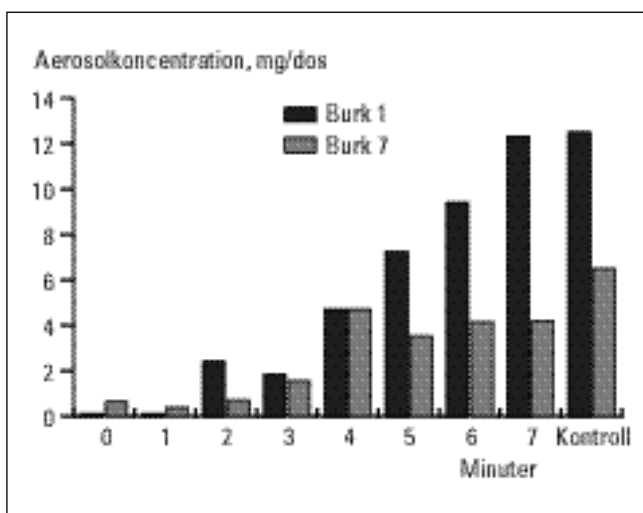
### Serie: Hypotermi

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

ga för partiklar >5 µm. Det koncentrationvärde som instrumentet redovisar är proportionellt mot masskoncentrationen av aerosolen, men omräkningsfaktorn till masskoncentration varierar med aerosolens egenskaper, bl a optiska egenskaper, densitet och storleksfördelning. Genom tre tryckningar på sprayburken med cirka en sekunds intervall avgavs tre doser mot slangens öppning. Toppvärdet på de alstrade partiklarnas koncentration togs som mått på dosen. Spraymekanismen hölls därefter i bägge händerna för att simulera ett försök till uppvärmning av dosan. Ny sprayning gjordes därefter på samma sätt med en minuts mellanrum upp till sex minuter. Efter varje sprayomgång avlästes mängden aerosol och partikelstorlek på en skrivare som var kopplad till fotometern. Efter sju minuter togs sprayburken ut i rumstemperatur +20°C,



**Figur 1.** Uppmätt aerosolkoncentration (arbiträra enheter) vid spray med burkar som förvarats vid  $-20^{\circ}\text{C}$  samt testats under 6 minuter vid  $-20^{\circ}\text{C}$  och sedan ytterligare 6 minuter vid  $+20^{\circ}\text{C}$ . Burk 3 = Bricanyl, burk 6 = Berotec. Jämfört med kontroller som sprayats efter förvaring i rumstemperatur  $+20^{\circ}\text{C}$  hela tiden.



**Figur 2.** Uppmätt aerosolkoncentration (arbiträra enheter) vid spray med burkar som förvarats vid  $-6^{\circ}\text{C}$  samt testats under 7 minuter vid  $-6^{\circ}\text{C}$ . Burk 1 = Bricanyl, burk 7 = Berotec. Jämfört med kontroller som sprayats efter förvaring i rumstemperatur  $+20^{\circ}\text{C}$  hela tiden.

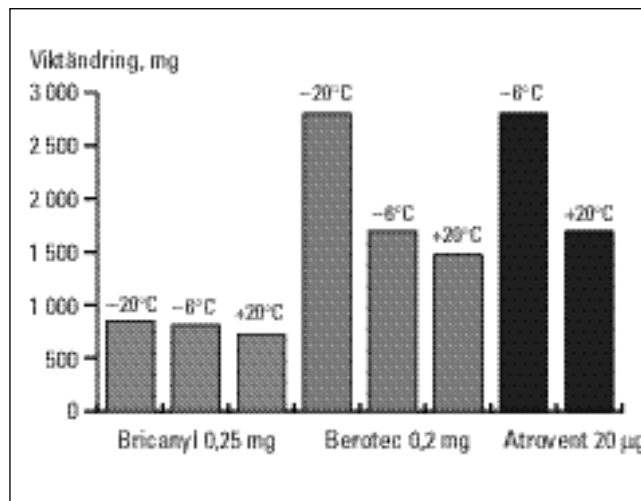
och sprayningen upprepades nu efter samma mönster som ovan beskrivits. Totalt gavs således 48 doser.

### Viktändring efter sprayning

Samtliga sprayburkar som användes vid kylförsöken vägdes i ett vågrum med en våg med noggrannheten 0,02 mg (Mettler-Toledo AT261). Sprayburkarna förvarades över natten i vågrummet innan de vägdes. En sprayburk av vardera sort utgjorde referens (kontroll), och även från denna sprayades 48 doser i rumstemperatur. Referenserna vägdes på samma sätt som de testade sprayburkarna.

### Videofilmning

För att visualisera sprayfunktionen videofilmades ett preparat vid dosering under olika klimatbetingelser. Videofilmningen skedde med digital video i studio med bakgrundsbelysning. Videofilmen finns dokumenterad. På samma sätt som ovan



**Figur 3.** Uppmätt viktminskning per 48 doser vid spray med burkar som förvarats vid  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $-6^{\circ}\text{C}$  respektive  $+20^{\circ}\text{C}$ . Tre olika preparat undersöktes; Atrovent endast vid  $-6^{\circ}\text{C}$  och  $+20^{\circ}\text{C}$ .

filmades funktionen efter det att burken förvarats vid olika lufttemperaturer samt efter upp till sju minuters uppvärmning i händerna i rumstemperatur. Detta innebär sannolikt en över-skattning av funktionen, eftersom burken i verkligheten troligen också hade använts vid samma låga temperatur. Av tekniska skäl kunde filmningen bara ske vid rumstemperatur.

## II Resultat

I Figurerna 1 och 2 visas den uppmätta aerosolkoncentrationen vid de olika testen. Den dos som levererades vid användning i  $-20^{\circ}\text{C}$  var försumbar eller mycket liten. Burk 3 fungerade bara vid minut 4 och gav då en liten dos. Burk 6 fungerade från den 3:e minuten, men dosen var mycket liten. Under minut 5 och 6 avgavs något större doser. När burkarna omedelbart efter dessa sex minuter togs ut i rumstemperatur ( $+20^{\circ}\text{C}$ ) blev doseringen gradvis bättre och var efter 6 minuter nära den normala (Figur 1).

Vid  $-6^{\circ}\text{C}$  återhämtar sig funktionen något snabbare. Efter 2–3 minuter är doseringen fortfarande mycket låg. Efter 4–6 minuter närmar sig doseringen den normala (Figur 2). Ökningen av aerosolkoncentration i samtliga fall med tiden beror på uppvärmning av burken. Burken hölls under alla betingelser väl innesluten i handen.

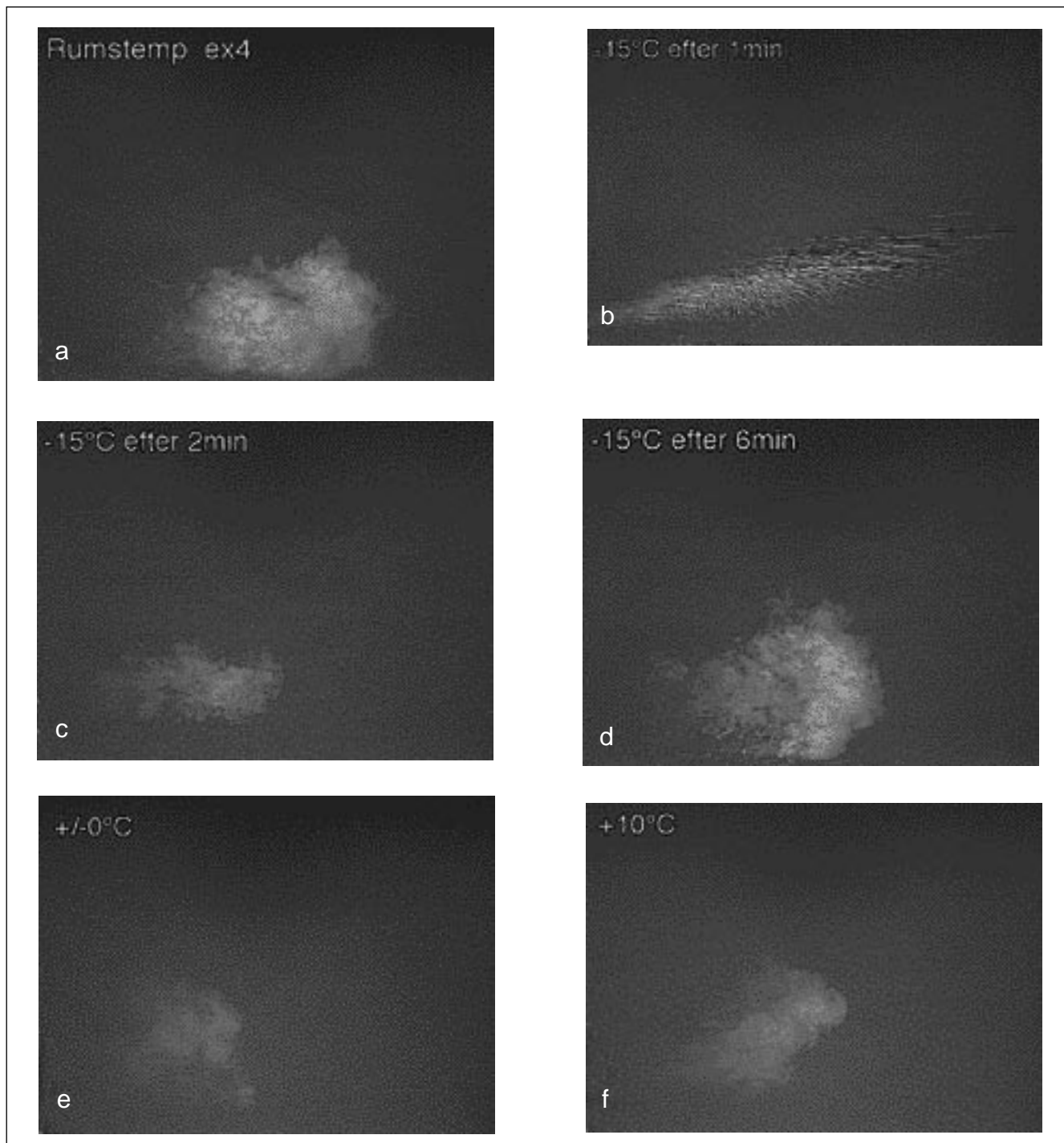
Vid dosering minskar vikten hos burkarna på grund av förbrukning av såväl aktivt preparat, lösningsmedel som drivgas. Viktminskningen efter 48 doseringar redovisas i Figur 3. För Bricanyl är viktminskningen densamma vid de tre temperaturerna. Berotec och Atrovent minskar nästan dubbelt så mycket i vikt vid  $-20^{\circ}\text{C}$  och  $-6^{\circ}\text{C}$  än i normal rumstemperatur.

Sprayplymen visualiserades genom videofilmning. Som framgår av Figur 4 var plymens form, utbredning och räckvidd starkt beroende av temperaturen. I normal rumstemperatur erhöles ett homogent moln med stor utbredning och räckvidd (Figur 4a). Molnet höll sig också svävande under åtskilliga sekunder. Efter förvaring vid  $-15^{\circ}\text{C}$  var sprayplymen begränsad ännu efter 1 minut i rumstemperatur (Figur 4b). Plymen har ett stort inslag av små droppar och försvinner snabbt.

Vid 0 och  $10^{\circ}\text{C}$  avges initialt en sprayplym med begränsad räckvidd och utbredning. Efter 4–5 minuter liknar sprayplymen den normala.

## II Diskussion

Figur 4 visar tydligt att sprayplymerna i rumstemperatur får ett annorlunda utseende när spraymekanismen är kyld. Detta



**Figur 4.** Visualisering av sprayplymen vid dosering med Bricanyl. Alla bilder (utom 4b) visar plymens utseende en sekund efter doseringen. Plymens utseende vid normal funktion i rumstemperatur visas i Figur 4a. Efter förvaring vid  $-15^{\circ}\text{C}$  och uppvärmning i händerna under 1 minut i rumstemperatur ser plymen ut som i 4b. Denna bild är tagen 0,2 sekunder efter dosering. Efter 2 minuter framträder en mindre sprayplym (4c) och efter 6 minuter börjar sprayplymen likna den normala (4d). Figur 4e och 4f visar resultatet av dosering omedelbart efter förvaring vid 0 respektive  $+10^{\circ}\text{C}$ .

tyder på att innehållet i plymen är olika. Uppenbarligen avges en mindre mängd mycket små partiklar (se Figur 1 och 2), eftersom instrumentet endast registrerar storlekar mindre än  $5\ \mu\text{m}$ . Sannolikt avges också större partiklar än vid normala förhållanden, eftersom burkarna har minskat minst lika mycket

eller mer i vikt jämfört med vid normala förhållanden (Figur 3). Dessa slutsatser bekräftas av tidigare studier [4, 5].

Vid  $-20^{\circ}\text{C}$  i klimatkammaren klarade inte något av preparaten normal funktion trots uppvärmning av burkarna i händerna. Även vid en temperatur på  $-6^{\circ}\text{C}$  framgår det att burkens spraymekanism och dosering har en klart defekt funktion. Sprayburkarna som använts i kyla minskade mer i vikt än referenssprayerna som förvarats i rumstemperatur. Detta antyder att en större mängd av aktivt läkemedel och/eller dess lösningsmedel har avgivits vid varje sprayning. Samma slutsats drog Wilson och medarbetare [4] efter mätningar vid temperaturer från  $+2^{\circ}\text{C}$  och uppåt.

Aerosolmängden för partiklar mindre än  $5\ \mu\text{m}$ , som doserades vid sprayning i kyla, var initialt mycket liten men ökade gradvis i samband med uppvärmning (Figur 1 och 2). Som

tidigare nämnts kan dosen innehålla en mängd preparat som avges som stora partiklar. Figur 4b visar att innehållet i sprayplymen initialt består av fina vätskedroppar, snarare än en finfördelad aerosolblandning. Efter hand som burken värmdes upp ökade partikelmängden. Detta antyder att de mindre partiklarna börjar bli fler. Wilson och medarbetare [4] visade att partikelstorleken blev fortlöpande mindre när burkens temperatur ökade från +2 till 46°C.

Slutsatsen är att sprayerna avgivit större partiklar eller rent av droppar jämfört med önskvärd partikelstorlek på max 5 µm. I Fass eller i bipacksedeln till de testade preparaten finns inget beskrivet om defekt funktion i samband med kyla.

Sammanfattningsvis kan konstateras att om en sprayburk med inhalationsaerosol förvaras vid låga temperaturer försämras eller uteblir doseringsfunktionen. Funktionen återvänder helt eller delvis efter 3–6 minuter i rumsklimat eller vid uppvärmning i händerna. I bipacksedeln borde patienten upplysas om vikten av att alltid förvara burken på sådant sätt att den inte utsätts för kyla. Testerna omfattade inte sk pulversprayer. Motsvarande test av dessa preparat är önskvärda och planeras.

### Referenser

1. Lundbäck B, Stjernberg N, Nyström L. An interview study to estimate prevalence of asthma and chronic bronchitis. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 123-33.
2. Lundbäck B, Stjernberg N, Nyström L, Forsberg B, Lindström M, Lundbäck K et al. Epidemiology of respiratory symptoms, lung function and important determinants. Report from the obstructive lung disease in northern Sweden project. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 116-26.
3. Apoteket AB. Inleveransstatistik 1999. Stockholm: Apoteksbolaget, 1999.
4. Wilson AF, Mukai DS, Ahdout JJ. Effect of canister temperature on performance of metered-dose inhalers. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1034-7.
5. Hampson NB, Mueller MP. Cooling of metered-dose inhalers decreases pressure output from canisters. *N Engl J Med* 1989; 230: 321.

### SUMMARY

Performance of metered-dose inhalers inadequate or lost at low temperatures

**Hans W Lundgren, Ingvar Holmér, Göran Lidén**

*Läkartidningen* 2001; 98: 1508-11

Correct and safe performance of metered-dose inhalers are necessary for efficient treatment of asthma under all climatic conditions. The spray mechanism malfunctioned when canister temperature was below -15°C. The range and propagation of the spray plume at canister temperatures below 10°C deviated clearly from those at 20°C. Also the composition and particle concentration of the spray plume at low temperatures differed from those at more normal temperatures. Information must be provided to the effect that a canister must not be cold when used.

Correspondence: Hans W Lundgren, Distriktsläkarmottagningen, Kyrkostigen 2, SE-27630 Borrby, Sweden.

# Särtryck Läkartidningen

Det stillasittande liv som präglar alltför många i de rika nationerna har negativa följder för hälsan. Fetma har blivit en folksjukdom, benskörhet blir allt vanligare och hjärt-kärlsystemet "åldras" snabbare än nödvändigt. Motion på recept är ofta en bra medicin.

Det är bakgrunden till den serie på 24 artiklar som Läkartidningen samlat i särtrycket av serien "Människan i rörelse". Den har tagits fram i samarbete med Svensk idrottsmedicinsk förening med syftet att redovisa de praktiskt viktiga erfarenheter och kurskaper som är av värde i läkarens vardagsarbete med inaktiva patienter, med motionärer som fått besvär av träningen, med astmatiker och gravida som undrar om de kan fortsätta motionera eller tävla. Här får läkaren hjälp att besvara de vanliga frågor som patienter ställer om motion och träningskador, och serien tar också upp de långsiktiga följderna samt etiska kontroverser kring idrott och idrottsmedicin.

Priset är 150 kronor.

## Människan i rörelse



Beställer härmed ..... ex  
av "Människan i rörelse"

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

Insändes till Läkartidningen  
Box 5603  
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se  
under särtryck, böcker