

Farmaco e *device*: una *liaison* importante

Ahmad Kantar, Assunta Santullo, Vincenzo Ragazzo

Centro di Diagnosi, Cura e Riabilitazione dell'Asma Infantile, Misurina (BL)

Per l'inalazione dei farmaci sono disponibili diversi dispositivi. In base alla formulazione farmaceutica utilizzata, infatti, questi dispositivi si dividono in tre categorie: nebulizzatori, inalatori pressurizzati predosati (pMDI) e inalatori di polvere secca (DPI). Questi ultimi due sono i dispositivi più comunemente utilizzati, anche se entrambi sono ancora lontani da un *device* ideale per i problemi legati alla formulazione del farmaco, alla dispersione e penetrazione nelle vie aeree e alle caratteristiche legate al paziente¹.

Fino a pochi anni fa i nebulizzatori erano poco utilizzati in quanto ritenuti costosi, ingombranti, rumorosi e difficili da utilizzare oltre che relativamente inefficienti. A ciò si aggiungeva il disinteresse delle aziende farmaceutiche con la conseguente scarsa utilizzazione/prescrizione da parte di molti medici.

Le recenti innovazioni tecnologiche introdotte nella progettazione e quindi nella successiva realizzazione dei nebulizzatori, insieme a una maggiore comprensione dei fenomeni legati alla nebulizzazione, hanno favorito un notevole incremento nell'efficienza dell'erogazione dei farmaci. Tutto ciò ha fatto in modo che le nuove generazioni di nebulizzatori presentino un grande potenziale nella terapia inalatoria che tuttavia ancora non ha trovato la giusta applicazione nella pratica clinica.

Per quanto riguarda i nebulizzatori pneumatici tradizionali, essi vengono impiegati nell'erogazione di farmaci in diverse formulazioni farmaceutiche. Poiché dal punto di vista normativo esiste una netta separazione tra farmaco e nebulizzatore, è stato possibile, sia per il nebulizzatore che per i farmaci da nebulizzare, bypassare i requisiti normativi (studi in vivo ed in vitro) che rimangono invece indispensabili per i dispositivi pMDI o DPI. Di conseguenza la somministrazione di farmaci nebulizzati è poco sostenuta dalla medicina basata sulle evidenze. Inoltre, anche quando sono disponibili gli studi clinici, i risultati sono spesso non chiari per una certa riluttanza a specificare le componenti fondamentali del sistema del nebulizzatore.

In assenza di norme per la regolamentazione e senza chiare indicazioni sulla sicurezza e l'efficacia dell'erogazione dei farmaci nebulizzati, i pazienti che assumono tali farmaci sono forse più vulnerabili rispetto a quelli che assumono farmaci utilizzando altri *devices*. Infatti, a parità di dose prescritta, è comprensibile e forse inevitabile, che i pazienti che assumono tali farmaci per via

aerosolica mediante nebulizzatori di nuova generazione e quindi con maggiore efficienza, ricevano dosi notevolmente maggiori di farmaco rispetto a quanto riceverebbero utilizzando nebulizzatori tradizionali. Tuttavia l'utilizzo dei nuovi nebulizzatori senza un'adeguata conoscenza dei meccanismi di generazione ed erogazione dei farmaci e senza un aggiustamento del dosaggio nelle prescrizioni, potrà comportare l'insorgenza di errori terapeutici.

Purtroppo tuttora, sia per il paziente che per gli ospedali, i fattori che determinano la scelta del nebulizzatore non sono costituiti dalle caratteristiche e dall'efficienza del nebulizzatore bensì dal solo aspetto economico. D'altro canto, se da un lato i nebulizzatori di nuova generazione hanno un costo più elevato, questi consentono un maggior risparmio di farmaci e un'elevata efficacia con riduzione delle spese legate all'ospedalizzazione dei pazienti.

Altresì è bene aver chiaro che la dose di farmaco nebulizzato non è paragonabile alla stessa dose erogata da pMDI e DPI per la diversa modalità di inalazione. La scarsa conoscenza della fisica dell'aerosol nebulizzato, l'impatto della struttura del nebulizzatore sulla produzione dell'aerosol e l'influenza del pattern respiratorio del paziente sull'output del nebulizzatore hanno dato luogo a una molteplicità di interpretazioni cliniche.

Infatti, molti farmaci possono essere formulati per la nebulizzazione sia in dosi molto alte che molto basse (0,01 mg-1 g), sia in sospensione che in soluzione: la scelta del tipo di formulazione è in funzione delle proprietà fisico-chimiche del farmaco. Se si utilizza una sospensione, per esempio, per ottenere una nebulizzazione analoga a quella prodotta utilizzando una soluzione occorre disporre di un farmaco formulato in particelle piccole, disperse e distribuite omogeneamente. I farmaci scarsamente idrosolubili, come gli steroidi inalatori (ICS), rappresentano una sfida e uno stimolo per lo sviluppo di formulazioni adatte alla nebulizzazione. Infatti gli ICS sono liposolubili: la loro solubilità in acqua è ridotta e varia a seconda della molecola².

La solubilità varia marcatamente tra i diversi ICS; pertanto le implicazioni teoriche e pratiche sono molteplici. La diminuzione della solubilità in acqua implica che la miscela che si forma è comunque una dispersione disomogenea dove le molecole di farmaco sono avvolte dall'acqua. Questo processo comporta che il farmaco sia

TABELLA I.
Solubilità di alcuni ICS ².

	Solubilità in acqua (ug/ml)	Tempo di solubilizzazione (fluido bronchiale umano <i>in vitro</i>)
BDP/BMP	0,13/15,5	< 5 ore/n.d.
Budesonide	16	6 minuti
Flunisolide	140	< 2 minuti
Fluticasone	0,14	< 8 ore

contenuto esclusivamente in particelle disomogenee di grande diametro. Tuttavia le particelle di maggior diametro che contengono il farmaco non vengono erogate poiché queste tendono a scontrarsi con il deflettore "baffle" del nebulizzatore e così tali particelle riciclano dentro l'ampolla mentre quelle di diametro più piccolo, che di conseguenza contengono meno farmaco, vengono erogate. Gli ICS con aumentata solubilità in acqua formano un "simil-soluzione": tale fenomeno favorisce l'erogabilità del farmaco. Diverso discorso per quanto riguarda gli steroidi con scarsa solubilità. Infatti, i primi tentativi di nebulizzare una sospensione di 150 µg/ml di beclometasone dipropionato (BDP) hanno provocato il rilascio di una modesta quantità di farmaco nebulizzato in particelle abbastanza piccole da penetrare nel polmone ³ associato ad una scarsa risposta clinica ⁴. Per tal motivo una possibile soluzione per incrementare la quota di BDP erogata potrebbe essere quella di aumentare la concentrazione del farmaco. Tuttavia la sospensione di BDP alla concentrazione più elevata disponibile in commercio in Italia (400 µg/ml) ha prodotto risultati sovrapponibili alla preparazione con minore concentrazione. Incrementare la concentrazione, inoltre, può influenzare le dimensioni delle particelle: la nebulizzazione di 2 ml di una formulazione contenente 400 µg/ml di BDP produce un aerosol con un MMAD di 6,4 µm con il Bimboneb[®] (nebulizzatore *open-vent*) e di 5,4 µm con il nebulizzatore convenzionale Nebula[®] Plus ⁵.

In recenti studi *in vitro* abbiamo valutato l'erogazione del BDP, del flunisolide (FLU) e del budesonide (BUD) utilizzando diversi nebulizzatori. I risultati di questi studi mettono in evidenza l'interazione tra nebulizzatori e le molecole di ICS utilizzate: entrambi influenzano la qualità, la quantità della nebulizzazione e la distribuzione dimensionale delle particelle, provocando in questo modo una variabilità della dose respirabile ⁵⁻⁷.

Di conseguenza, il *malpractice* nella terapia inalatoria è da attribuire alla carenza di dati scientifici e di obblighi legislativi che hanno determinato per troppo tempo l'impiego empirico di dispositivi inefficienti e di farmaci inadeguati. La scelta di una formulazione di ICS per la nebulizzazione dovrebbe indagare principalmente l'idrosolubilità come fattore determinante dell'output del farmaco: senza informazioni sul diametro aerodinamico di massa mediano e sulla percentuale di particelle respirabili erogate, la dose inalata rimane ignota, l'effetto terapeutico può essere interpretato in maniera inappropriata con dispendio economico e farmacologico.

Bibliografia

- Kantar A, Ragazzo V. *Gli apparecchi per nebulizzazione: tutti uguali? Implementare l'innovazione nella clinica*. Pneumologia Pediatrica 2010;40:36-43.
- Högger P, Rohdewald P. *Glucocorticoid receptors and fluticasone propionate*. Rev Contemp Pharmacother 1998;9:501-22.
- O'Callaghan C. *Particle size of beclomethasone dipropionate produced by two nebulisers and two spacing devices*. Thorax 1990;45:109-11.
- Webb MS, Milner AD, Hiller EJ, et al. *Nebulised beclomethasone dipropionate suspension*. Arch Dis Child 1986;6:1108-10.
- O'Callaghan C, White J, Barry P, et al. *Analysis of the output of beclomethasone dipropionate from different nebulisers*. Riv Ital Pediatr 2000;26:821-4.
- O'Callaghan C, White J, Jackson J, et al. *The output of flunisolide from different nebulisers*. J Pharm Pharmacol 2002;54:565-9.
- O'Callaghan C, White J, Jackson J, et al. *Delivery of nebulised budesonide is affected by nebulizer type and breathing pattern*. J Pharm Pharmacol 2005;57:787-90.

TABELLA II.
Out-output di alcuni ICS da 2 nebulizzatori pneumatici ^{3 5 6}.

Nebulizzatore	BUD		FLU		BDP	
	Dose nominale (500 µg)		Dose nominale (600 µg)		Dose nominale (800 µg)	
	Nebula [®]	BimboNeb [®]	Nebula [®]	BimboNeb [®]	Nebula [®]	BimboNeb [®]
MMAD (GSD)	3,38 (0,38)	4,48 (0,44)	3,86 (0,21)	3,87 (0,14)	5,36 (0,16)	6,37 (0,36)
Massa erogata (µg) in particelle < 6,8 µm	92,8 (4,7)	78,8 (4,7)	208,7 (14,4)	201 (10,4)	149,6 (21,4)	105,2 (6,3)
% di dose nominale in particelle < 6,8 µm	18,6%	15,8%	34,6%	33,5%	18,6%	13,1%
Massa erogata (µg) in particelle < 4,3 µm	73,5 (3,6)	57,9 (5,3)	154,18 (10,85)	148,53 (7,44)	91,53 (15,9)	57,26 (1,7)
% di dose nominale in particelle < 4,3 µm	14,7%	11,6%	25,7%	24,7%	11,5%	7,2%

MMAD = diametro aerodinamico di massa mediano; GSD = deviazione standard geometrica. Per ogni parametro vengono indicate media (n = 4) e deviazione standard tra parentesi.