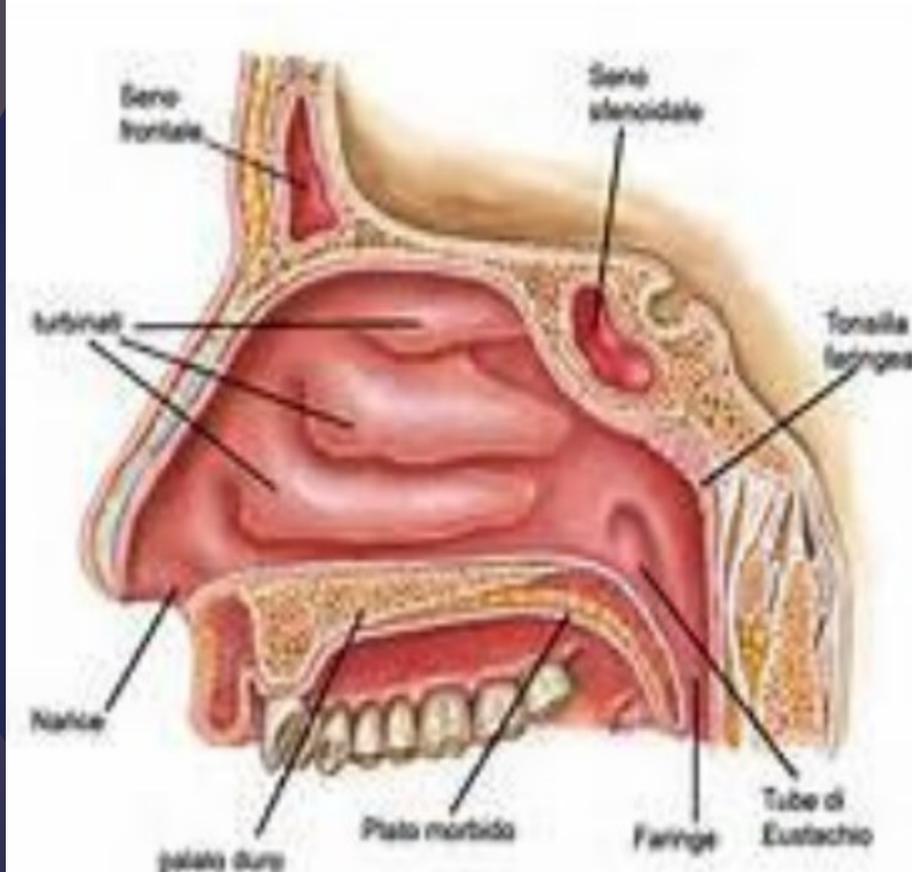


**Sistemi farmaceutici
per la
somministrazione
nasale e polmonare**

Apparato respiratorio



Le vie aeree si dividono in:

- **superiori** (cavità nasale, cavità orale, faringe)
- **inferiori** (laringe, trachea, bronchi extrapolmonari).

Preparazioni nasali e polmonari

- disinfettanti
- vasocostrittori
- antiallergici
- etc...



- cortisonici,
- ossitocina,
- buserelina,
- desmopressina
- butorfanolo,
- diidroergotamina,
- lipressina

AZIONE LOCALE

- antiasmatici,
- ciclosporina,
- deossiribonucleasi I



- gas anestetici,
- zanamirina,
- insulina ??

AZIONE SISTEMICA

	PARENTERALE	ORALE	INALATORIA
FACILITÀ DI SOMMINISTRAZIONE (+ difficile, +++ facile)	+	+++	++
EFFETTI COLLATERALI (+ pochi, +++ molti)	+++	+++	+
DOSE TERAPEUTICA EFFICACE (+ piccola, +++ molta)	+	+++	+
RAPIDITÀ D'AZIONE (+ lento, +++ veloce)	+++	+	+++
COSTO (+ economico, +++ costoso)	+++	+	+

Confronto delle modalità di somministrazione dei farmaci

V A N T A G G I

Elevate concentrazioni locali di farmaco

Ridotte concentrazioni sistemiche di farmaco

Ridotti effetti collaterali

Rapidità di azione

Superamento di problemi di assorbimento gastroenterico

Dose non dipendente dalla funzionalità epatica e renale

S V A N T A G G I

Il deposito nei polmoni è una frazione relativamente bassa della dose totale di aerosol

Una serie di variabili (corretto utilizzo dei dispositivi, pattern respiratorio...) influiscono sul deposito nei polmoni e sulla riproducibilità della dose.

Mancata conoscenza dell'ottimale e corretto uso dei dispositivi per aerosol

Il numero e la variabilità dei dispositivi confondono i pazienti e i clinici

Mancanza di un'informazione tecnica standardizzata per i clinici

Vantaggi e svantaggi della terapia inalatoria

Preparazioni nasali presenti sul mercato

Ad azione locale:

- decongestionante nasale per riniti (es. nafazolina Rinazina spray nasale)

Ad azione sistemica:

- Calcitonina (Osteoporosi per donne in menopausa): Osteotona (Menarini), Miacalcic (Novartis), Calcitonina Spray Nasale Sandoz (Novartis)
- Sumatriptan (attacco acuto di emicrania): Imigran Spray nasale (GlaxoSmithKline),
- Desmopressina Acetato Idrato (Diabete Insipido): Minirin (Valeas)
- Gonadorelina sintetica (criptorchidismo mono e bilaterale): Kriptocur (Aventis Pharma)
- Buserelina acetato (carcinoma della prostata): Suprefact (Aventis)

Preparazioni nasali

VANTAGGI DELL'AZIONE LOCALE

- Somministrazione diretta al sito d'azione
- Uniformità di distribuzione del farmaco sull'area interessata
- Esatto dosaggio della quantità somministrata
- Possibilità di ridurre i dosaggi
- Minori effetti collaterali
- Assente o minima irritazione della zona interessata (a differenza dei preparati semisolidi che richiedono applicazione meccanica)
- Protezione del farmaco da luce e microorganismi
- Igiene dell'utilizzatore che non deve venire a contatto con la parte lesa

Preparazioni nasali

VANTAGGI DELLA SOMMINISTRAZIONE SISTEMICA

- Alta superficie di assorbimento (150 cm²) ben vascolarizzata.
- Assorbimento veloce, rapida insorgenza dell'effetto.
- Alta biodisponibilità per prodotti che vengono degradati a livello gastrico o che subiscono un rilevante first pass effect (peptici)
- Diminuzione degli effetti collaterali (< dose)
- Via di somministrazione non invasiva. Ridotto rischio di infezioni.
- Buona compliance del paziente
- Possibilità di somministrare direttamente nel SNC

Preparazioni nasali

LIMITI DELLA SOMMINISTRAZIONE SISTEMICA

- Irritazioni locali
- Effetti collaterali locali (vasocostrizione, risposte immunologiche, sensibilizzazione)
- Degradazione metabolica locale (ridotta)
- Insufficiente permeabilità (PM troppo elevato, scarsa solubilità nei fluidi)
- Necessità di dosaggi troppo elevati (< 25 mg per dose)
- Presenza contestuale di patologie locali
- Uso cronico

Preparazioni nasali

DEFINIZIONE

- Le preparazioni nasali sono preparazioni liquide, semisolide o solide da somministrare nelle cavità nasali per ottenere un effetto sistemico o locale. Contengono uno o più principi attivi. Le preparazioni nasali sono, per quanto possibile, non irritanti e non esercitano alcun effetto indesiderato sulle funzioni della mucosa nasale e delle sua ciglia.
- Le preparazioni nasali sono acquose sono generalmente isotoniche e possono contenere eccipienti, per esempio per correggere o stabilizzare il pH, per aumentare la solubilità del principio attivo o per stabilizzare la preparazione.

Preparazioni nasali

Si possono distinguere varie categorie di preparazioni nasali:

1. Gocce nasali e spray nasali liquidi
2. Polveri nasali
3. Preparazioni semisolide nasali
4. Lavaggi nasali
5. Bastoncini nasali

Preparazioni polmonari

DEFINIZIONE (F.U.I. XII ed.)

Le **PREPARAZIONI PER INALAZIONE** sono **preparazioni liquide** o **solide** da somministrare come vapore o **aerosol** al polmone per ottenere un effetto locale o sistemico. Contengono uno o più principi attivi che possono essere disciolti o dispersi in un adatto veicolo.

Le preparazioni per inalazione possono secondo il tipo di preparazione contenere propellenti, co-solventi, diluenti, antimicrobici, solubilizzanti, stabilizzanti, ecc... Questi eccipienti non influiscono negativamente sulle funzioni della mucosa dell'apparato respiratorio o delle sue ciglia.

Preparazioni polmonari

SPECIALITÀ PRESENTI SUL MERCATO:

Ad azione locale:

- asma bronchiale (es. Ipratropio bromuro Atem Chiesi aerosol o nebulizzatore; Terbutalina Bricanyl polvere per inalazione Astra Zenica)
- fibrosi cistica (es. Tobramicina Tobin Dompe' Farmaceutici; deossiribonucleasi I Pulmozyme Roche)

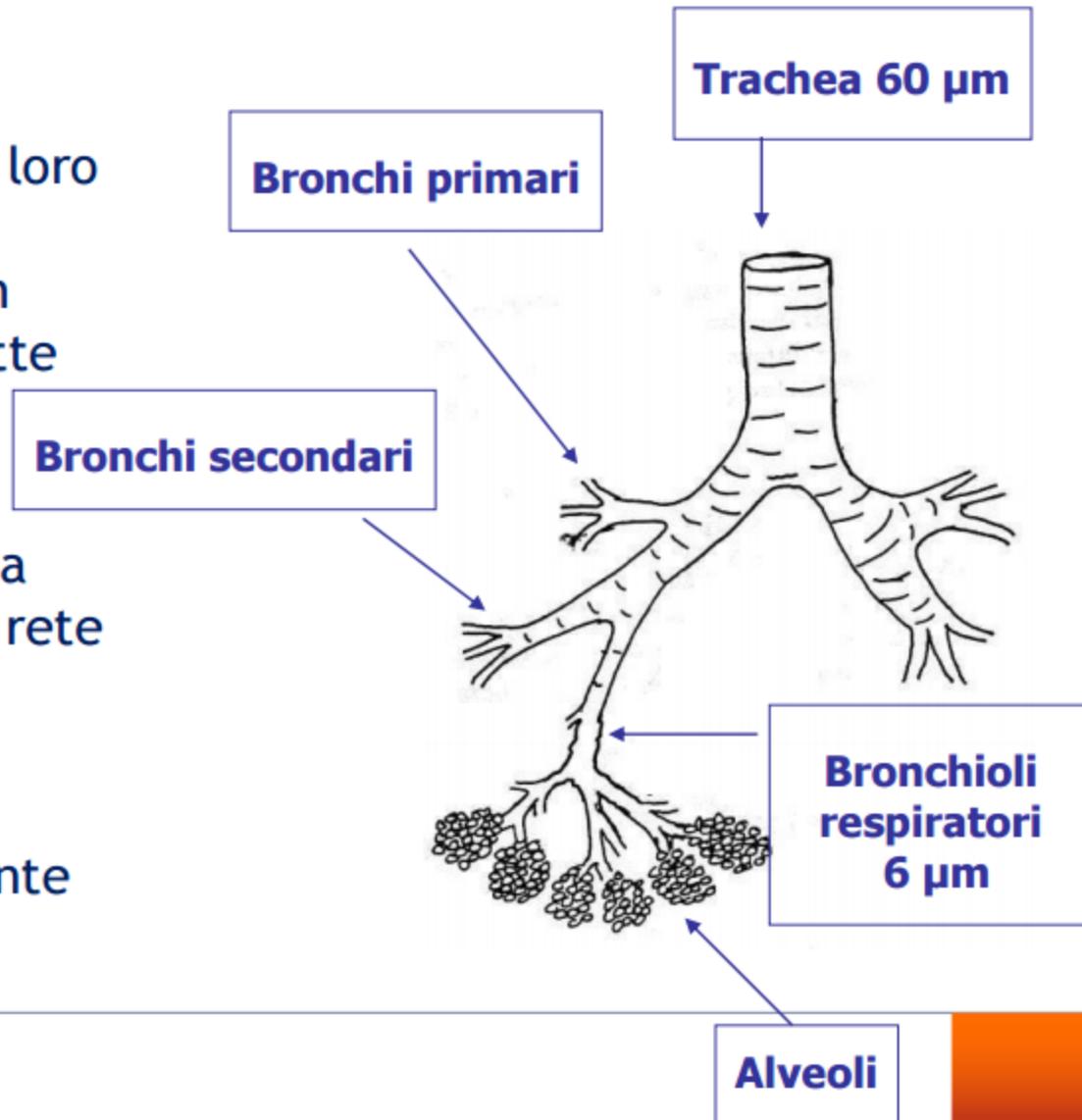
Ad azione sistemica:

- **Desflurane** (anestetico per indurre e mantenere l'anestesia): Suprane (Baxter)
- **Zanamivir** (trattamento dell' influenza): Relenza GSK

Apparato respiratorio

I bronchi si ramificano nel polmone assottigliando la loro parete e diminuendo di diametro fino a terminare in dilatazioni sacciformi, dette ALVEOLI.

Gli ALVEOLI sono costituiti da Pneumociti e da una fitta rete di capillari. Importante è l'azione del FILM che fungendo da tensioattivo impedisce il collasso durante l'espirazione.



Preparazioni polmonari

VANTAGGI DELL' AZIONE LOCALE

- ❖ Somministrazione diretta al sito d'azione
- ❖ Uniformità di distribuzione del farmaco sull'area interessata
- ❖ Esatto dosaggio della quantità somministrata
- ❖ Possibilità di ridurre i dosaggi
- ❖ Minori effetti collaterali
- ❖ Assente o minima irritazione della zona interessata
- ❖ Protezione del farmaco da luce e microorganismi

Preparazioni polmonari

VANTAGGI DELL' AZIONE SISTEMICA

- ❖ Alta superficie di assorbimento 100 m² polmonare (di cui 40-60 m² alveoli bronchiali) molto vascolarizzata (2000 Km di capillari).
- ❖ Assorbimento veloce, rapida insorgenza dell'effetto.
- ❖ Alta biodisponibilità per prodotti che vengono degradati a livello gastrico o che subiscono un rilevante *first-pass effect* (peptici).
- ❖ Riduzione della dose con minor effetti collaterali.
- ❖ Via di somministrazione non invasiva. Buona *compliance* del paziente.
- ❖ Possibilità di somministrazione cronica.

Preparazioni polmonari

LIMITI DELLA SOMMINISTRAZIONE SISTEMICA

- ❖ Effetti collaterali locali (risposte immunologiche, sensibilizzazione)
- ❖ Degradazione metabolica locale (ridotta)
- ❖ Insufficiente solubilità nei fluidi
- ❖ Necessità di dosaggi troppo elevati (<10-15 mg)
- ❖ Necessità di un rilascio prolungato

A livello pratico i fattori che influenzano l'efficacia della terapia inalatoria possono essere distinti in due grandi categorie:

- **fattori soggettivi**
- **fattori tecnici**



- A) pattern respiratorio in rapporto al device**
- B) alcuni parametri respiratori**
- C) calibro delle vie aeree**
- D) compliance del paziente**



I fattori tecnici sono legati principalmente alle caratteristiche di:

- A) farmaco**
- B) erogatore**

A) Le caratteristiche del **farmaco** che possono influenzare la deposizione delle particelle nell'apparato respiratorio sono essenzialmente da ricollegare alla sua:

- **solubilità**
- **igroscopicità**
- **temperatura**
- **carica elettrostatica**

Solubilità: maggiore è la liposolubilità, minore è l'idrosolubilità. Un farmaco più liposolubile avrà meno difficoltà ad attraversare le membrane biologiche, perché potrà passare con facilità attraverso il doppio strato fosfolipidico, e quindi verrà meglio assorbito attraverso la mucosa bronchiale; al contrario, una sostanza molto idrosolubile

Igroscopicità: le particelle prodotte dagli aerosol appena inalate sono esposte all'umidità relativa delle vie aeree, il che provoca un incremento delle loro dimensioni e aumenta la deposizione nelle vie aeree prossimali. Il fenomeno assume particolare importanza con l'uso di erogatori in polvere per la possibile formazione di microaggregati che si depositano soprattutto a livello dell'orofaringe.

Carica elettrostatica: le particelle inalate cariche elettricamente possono essere attratte dalla superficie epiteliale, anche delle vie aeree prossimali, aumentandone la deposizione. Dato che il lato extracellulare della membrana cellulare è carico positivamente questo fenomeno si verifica prevalentemente con micelle anioniche.

La deposizione delle particelle

La deposizione delle particelle nelle vie aeree segue precise leggi della dinamica fisica, che fanno sì che queste si localizzino nelle diverse parti dell'albero respiratorio in funzione delle loro dimensioni. Sono stati individuati tre modelli cinetici di interazione tra particelle dell'aerosol e vie aeree:

- **l'impatto inerziale**
- **la sedimentazione gravitazionale**
- **la diffusione**

L'impatto inerziale si verifica con le particelle più grandi (**> 8 μm**) che viaggiano a velocità elevata. In presenza di rapide modificazioni della conformazione anatomica (come può accadere nelle cavità nasali) queste proseguono il loro moto rettilineo e impattano sulla superficie della mucosa per inerzia.

Nella **sedimentazione gravitazionale** le particelle di minor diametro (**tra 1 e 8 μm**) sospese in un flusso aereo laminare a bassa velocità si depositano per effetto di gravità. Possono così raggiungere le vie aeree di grosso, medio e piccolo calibro. La sedimentazione delle particelle è condizionata dalla loro dimensione. Tanto minore è la grandezza delle particelle tanto maggiore è la loro capacità penetrativa nell'albero bronchiale

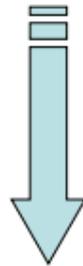
La **diffusione** si verifica con le particelle **più piccole di 1 μm** , che possono giungere a livello dei bronchioli respiratori e degli alveoli. [2]

È la quantità del farmaco che si deposita lungo le vie aeree e non quella inizialmente presente nell'apparecchio che condiziona, come detto in precedenza, l'effetto clinico e quindi l'indice terapeutico.

Quando si parla di terapia inalatoria è importante avere chiaro il concetto di **diametro mediano aerodinamico di massa (MMAD)**. Questo può essere definito come *il valore al di sopra e al di sotto del quale è contenuto il 50% delle particelle*. Quindi più grande è il MMAD più grande è il diametro delle particelle.

È importante considerare come la **massa di una particella di aerosol** sia proporzionale al cubo del suo diametro. Ciò significa che particelle più grandi trasportano una quantità di farmaco superiore rispetto a particelle più piccole: ad esempio se 999/1000 hanno un diametro di 1 μm e solo una ha un diametro di 10 μm , la quantità di farmaco trasportata in quest'ultima è uguale a quella contenuta in tutte le altre 999. La dose nominale di un principio attivo da somministrare per via inalatoria indica la quantità di farmaco inizialmente contenuta nel sistema di erogazione, qualunque esso sia. Questa dose è diversa da quella rilasciata dal sistema di erogazione, che è a sua volta diversa dalla dose che arriva alla bocca, che è infine diversa dalla dose che si deposita nelle vie aeree inferiori: quest'ultima può variare enormemente da 1 al 57% della dose iniziale.

FATTORE CRITICO AI FINI DELL'EFFICACIA DELLA TERAPIA



$$d_{ae} = d(\rho)^{1/2}$$

ρ =densità

dimensione delle particelle

In questo tipo di forma farmaceutica è di notevole importanza la valutazione del diametro aerodinamico che prende in considerazione forma, densità e dimensioni.

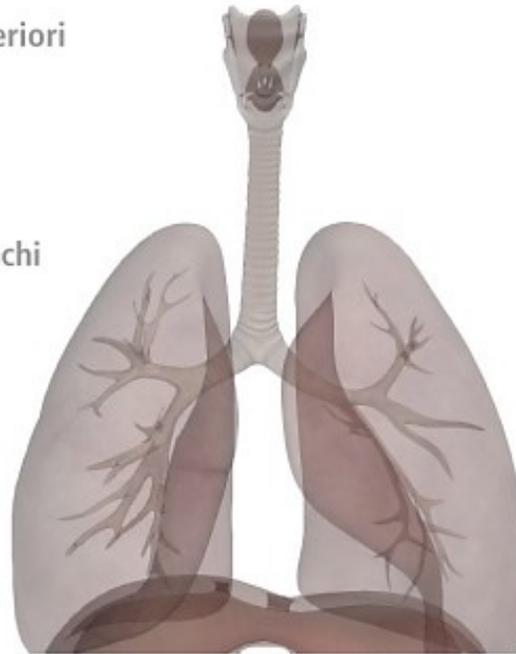
DIAMETRO AERODINAMICO: diametro di una sfera con densità unitaria ($1 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$) che si deposita nell'area con una velocità uguale a quella delle particelle esaminate.

Esiste una **proporzionalità inversa** tra dimensioni delle particelle e profondità di penetrazione nelle vie respiratorie. La frazione di aerosol terapeuticamente utile per il trattamento delle **vie aeree superiori** è quindi quella con particelle superiori a **5 μm** , mentre quella che ha come obiettivo la terapia delle **vie aeree distali**, definita anche frazione respirabile, deve avere particelle comprese **tra 0,5 e 5 μm** . Particelle con diametro inferiore a 0,5 μm hanno scarsa importanza terapeutica.

vie aeree superiori
> 5 μm

trachea - bronchi
1-5 μm

alveoli
< 1 μm



Profondità di penetrazione in rapporto alle dimensioni delle particelle

MECCANISMI DI ASSUNZIONE:

Pressione creata nella
forma farmaceutica →

Preparazioni pressurizzate
Spray per pressione fisica

Inalazione
del paziente →

Preparazioni in polvere
con dosatore per inalazioni

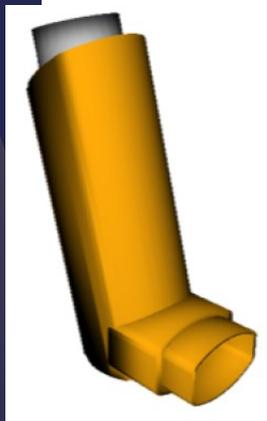
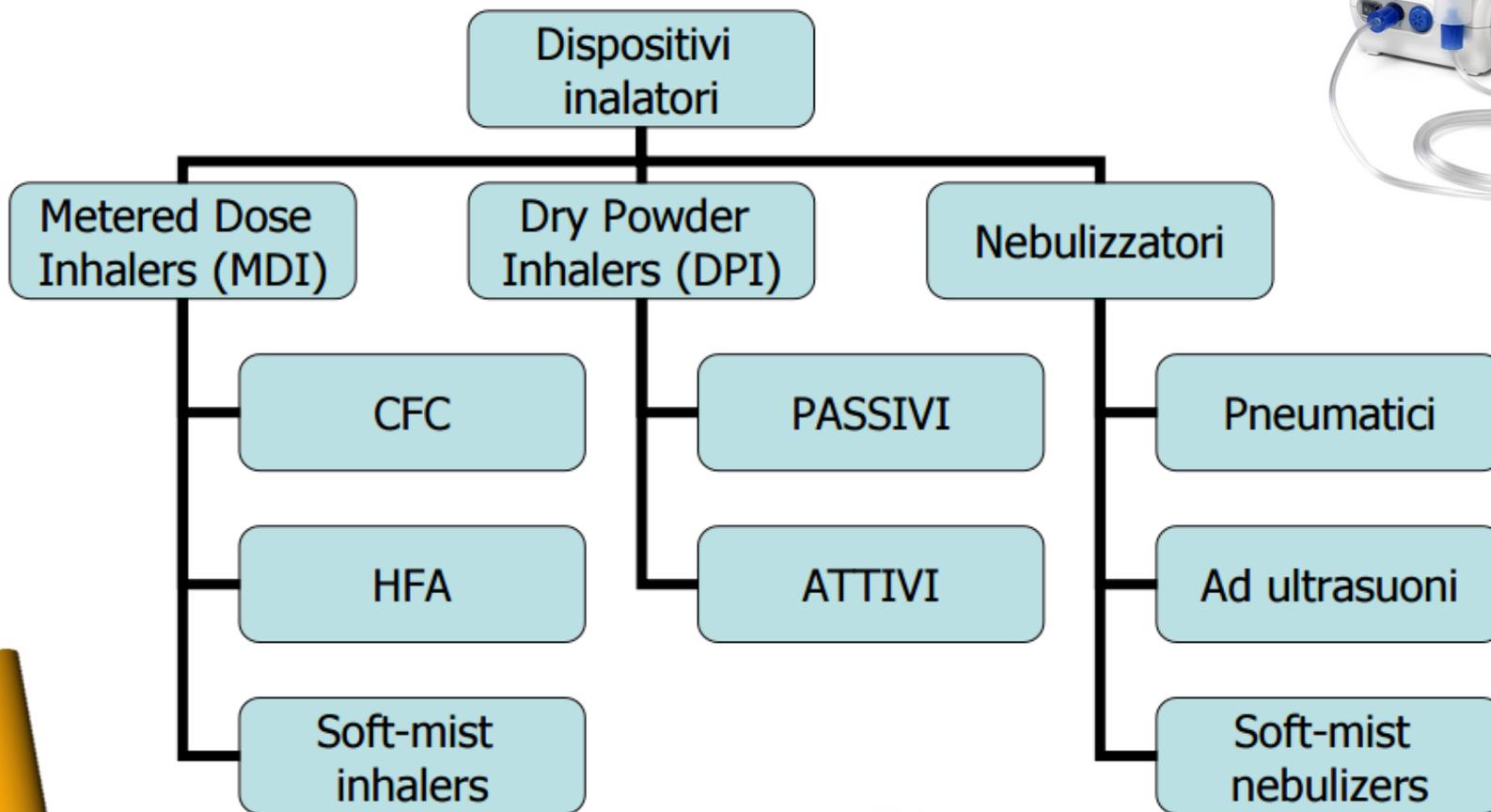
Uso di nebulizzatori →

Trasformazione dei liquidi in
aerosol per mezzo di gas
compressi, getto d'aria,
ultrasuoni



**In ogni caso il dispositivo è fondamentale
per la performance del medicinale**

DISPOSITIVI INALATORI



DISPOSITIVI UTILIZZATI PER LA SOMMINISTRAZIONE:

1. LIQUIDI PRESSURIZZATI (Metered Dose Inhalers, es Autohaler)
2. INALATORI DI POLVERE (Dry Powder Inhalers)
 - Monodose (Spinhaler, Rotalher, Diskhaler, Inhalator)
 - Multidose (Diskhaler, Turbohaler)
3. NEBULIZZATORI

PREPARAZIONI FARMACEUTICHE PRESSURIZZATE

DEFINIZIONE SECONDO F.U.I. ED.XII

Le **PREPARAZIONI FARMACEUTICHE PRESSURIZZATE** sono presentate in contenitori speciali sotto pressione di un gas e contengono uno o più principi attivi. Le preparazioni vengono rilasciate dal **contenitore**, per attivazione di una **valvola adatta**, nella forma di un **aerosol** (dispersione in un gas di particelle solide o liquide di dimensioni appropriate all'uso previsto) oppure di uno **spruzzo liquido** o semisolido come una **schiuma**. La pressione per il rilascio è prodotta da adatti **propellenti**.

Le preparazioni sono costituite da una soluzione, una emulsione o una sospensione e sono destinate all'applicazione locale sulla pelle o sulle mucose di diversi orifizi del corpo o all'inalazione. Possono anche essere usati opportuni eccipienti, per esempio solventi, solubilizzanti, emulsionanti, sospendenti e lubrificanti, per la valvola, per prevenire l'intasamento.

PREPARAZIONI FARMACEUTICHE PRESSURIZZATE

Sono costituiti da un recipiente ermetico contenente:

1. Una fase liquida contenente il principio attivo
2. Gas propellente: gassoso o liquefatto
3. Valvola
4. Erogatore

Vantaggi generali

- ❖ Protezione del principio attivo dagli agenti esterni (ossigeno atmosferico, umidità, luce).
- ❖ Erogazione di una dose di medicamento senza contaminazione del restante prodotto.
- ❖ Per preparati sterili, conservazione della sterilità per tutto il periodo di shelf-life del prodotto.
- ❖ ***Possibilità di controllare la quantità di attivo erogata con l'impiego di valvole dosatrici.***
- ❖ ***Possibilità di controllare la forma fisica e le dimensioni delle particelle del prodotto emesso attraverso una corretta formulazione e tipo di valvola impiegata.***

Inalatori predosati a pressione (MDI)

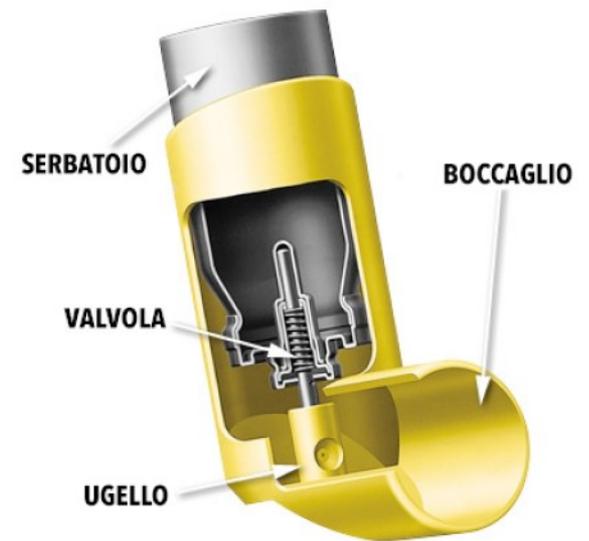
Gli inalatori predosati pressurizzati, i cosiddetti “spray” sono sicuramente il sistema più noto e utilizzato per il trattamento cronico di pazienti portatori di patologie ostruttive broncopolmonari (asma e [BPCO]), soprattutto per la loro facilità di utilizzo e di trasporto.

Questi apparecchi sono costituiti da tre principali componenti:

- un serbatoio
- una valvola
- un interruttore per rilasciare lo “spruzzo”

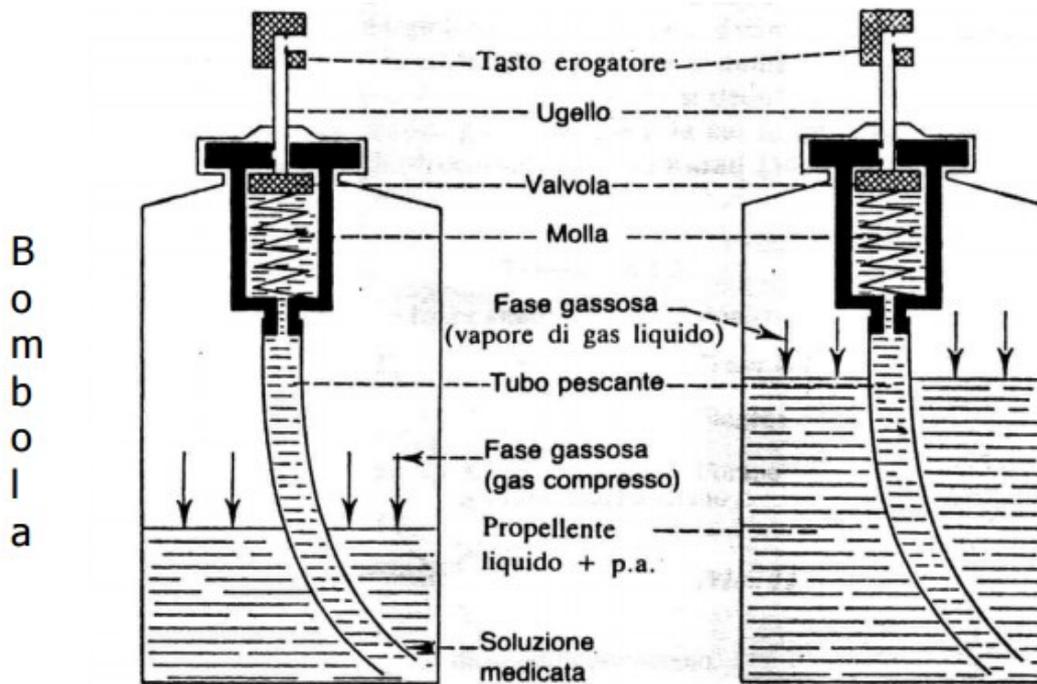
Comprendono poi:

un **propellente** (clorofluorocarburi, idrofluoroalcani) che ha la funzione di fornire l'energia necessaria per espellere il farmaco dalla valvola e per formare goccioline che evaporano facilmente; un **surfattante** che serve a migliorare la dispersione del farmaco o a dissolvere farmaci parzialmente solubili, oltre che a lubrificare il meccanismo a valvola.



Inalatore predosato pressurizzato

BOMBOLE PER AEROSOL



Bombola Aerosol a gas compresso

Bombola Aerosol a gas liquefatto

Quando il paziente attiva tale inalatore mette in comunicazione l'ambiente interno alla bomboletta, ad alta pressione, con quello esterno. La pressione del propellente si equilibra a quella atmosferica e questo consente al gas compresso di uscire in modo esplosivo, passando rapidamente dallo stato liquido a quello gassoso, formando una nuvola di aerosol.

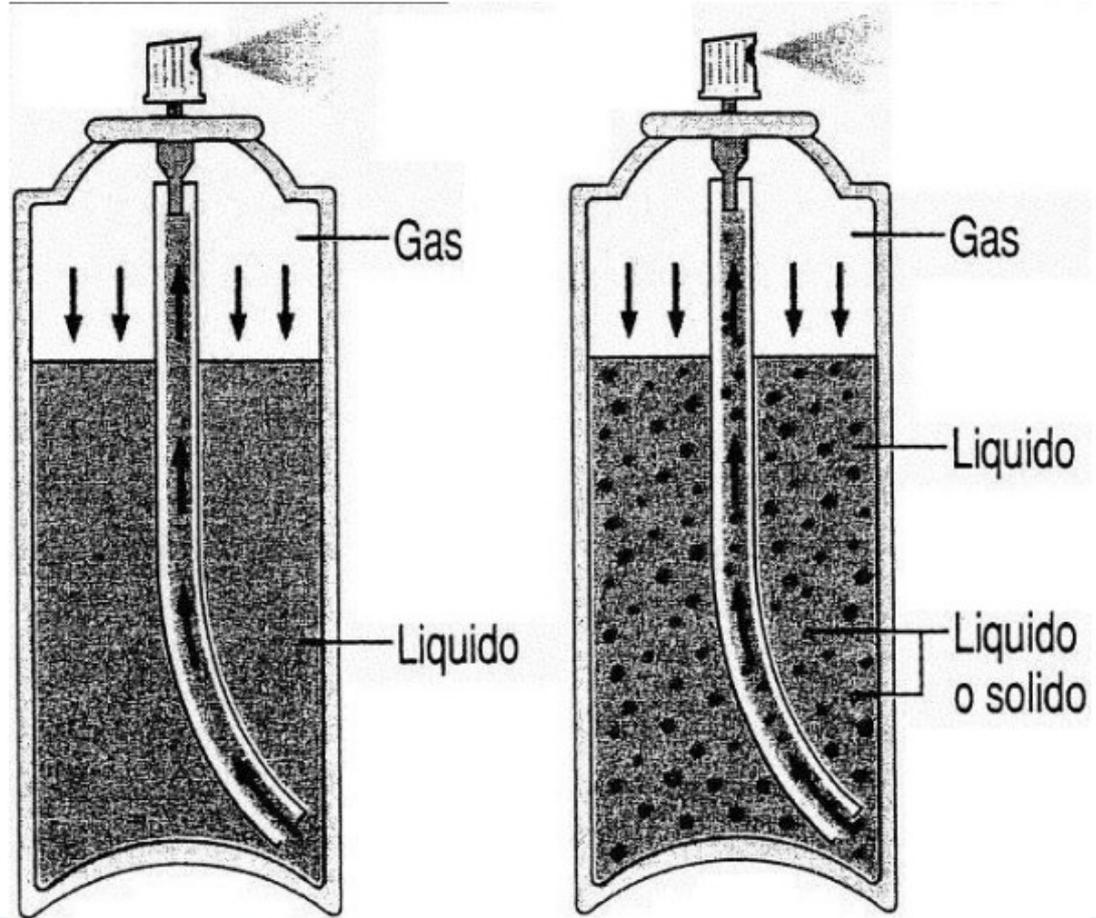
La dimensione delle particelle in uscita dall'ugello della bomboletta è di circa 30-40 μm e la velocità di circa 30-50 metri/secondo; dopo aver percorso circa 10 cm la dimensione delle particelle è ridotta a 1,5-2,5 μm .

Si tratta di device **pratici, economici e multidose**; tuttavia, richiedono una serie di accorgimenti che possono interferire sulla reale efficienza: **devono essere agitati** perché il propellente e il farmaco tendono a separarsi nel tempo, richiedono un'**inspirazione profonda** e una **pausa tele-inspiratoria di almeno 6 secondi**, e soprattutto necessitano di una **buona coordinazione erogazione- inspirazione**.

FORMULAZIONE AEROSOL

Nel contenitore la formulazione può presentarsi come sistema **BIFASICO** oppure **TRIFASICO**. Può presentarsi nel contenitore sottoforma di **soluzione, sospensione, emulsione, formulazione semisolida.**

SISTEMA BIFASICO e TRIFASICO



GAS PROPELLENTE

- Fornisce la pressione necessaria ad assicurare l'erogazione della miscela
- Gas liquefatto, o miscela di più gas liquefatti
- Gas compresso
- Liquido a basso punto di ebollizione

I propellenti

I clorofluorocarburi (CFC) sono stati estesamente utilizzati come propellenti degli [MDI] per la loro stabilità clinica e assenza di tossicità polmonare. Tuttavia il loro uso contribuisce all'assottigliamento della fascia di ozono. Per l'accordo di Montreal i CFC dovranno essere rapidamente sostituiti con nuovi propellenti idrofluoroalcani (HFA-134, HFA-227) che sono meno lesivi per l'ambiente (di circa il 30%). [1] [3]

PREPARAZIONI FARMACEUTICHE PRESSURIZZATE

POLVERIZZATORI A GAS LIQUEFATTO:

Il principio attivo e il gas costituiscono la fase liquida, il vapore del gas costituisce la fase gassosa. In questo caso la dispersione non è solo meccanica perché la miscela uscendo dall'ugello si ritrova a P atmosferica, quindi il gas passa dalla fase liquida a quella vapore trascinando con se il principio attivo.

GAS LIQUEFATTI

Sostanze che a T amb. sono gassose ma possono facilmente essere trasformate in liquidi (per compressione).

VANTAGGI:

1. La pressione all'interno del contenitore rimane costante indipendentemente dalla quantità di prodotto residuo
2. Dispersione più efficace

SVANTAGGI:

1. Variazione della P all'interno del recipiente all'aumentare della T (non superare mai il limite di $T=50^{\circ}\text{C}$ rischio di esplosione)
2. Sensazione di freddo sui tessuti

GAS LIQUEFATTI

I più conosciuti sono gli IDROCARBURI
CLOROFLUORURATI (FREON) P11 P12 P14

A causa delle problematiche relative
all'inquinamento da CFC è **consentito l'uso solo per
preparati farmaceutici per inalazione.**

Inoltre risultano incompatibili con alcune materie
plastiche, con zinco e alcune leghe.

CFC sono essenziali per la produzione di MDI anche se nuove prospettive prevedono di rimpiazzarli con altri propellenti come

- Idroclorofluorocarburi (HCFC)
- Idrofluorocarburi (HFC)
- Idrofluoroalcani (HFA)

Di questi, HFA 134 e HFA 227 è stata già provata la tollerabilità dei pazienti ed inoltre hanno effetti limitati sull'ozono.

GAS LIQUEFATTI

In alternativa vengono utilizzati altri idrocarburi quali:
PROPANO, BUTANO, ISOBUTANO.

Vantaggi:

- Non sono dannosi per l'ambiente
- Hanno un costo inferiore.

GAS COMPRESSI

Sostanze che rimangono allo stato gassoso a T basse e P elevate.

Negli aerosol costituiscono solo la fase gassosa. La fase liquida è costituita dalla soluzione in cui è disperso il farmaco.

Usati frequentemente in aerosol per uso alimentare e cosmetico.

GAS COMPRESSI

Quelli usati in campo Farmaceutico sono :

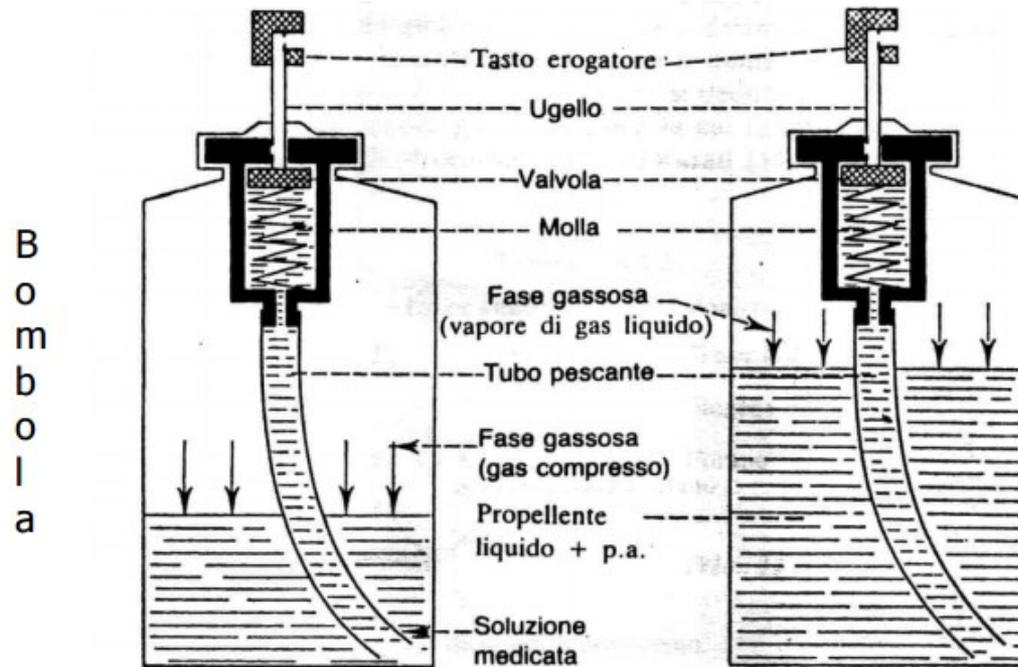
- 1. AZOTO (N_2)** :Inerte chimicamente e fisiologicamente.
- 2. BIOSSIDO DI CARBONIO (CO_2)**: Meno facile da manipolare, più sensibile alle variazioni di temperatura.
- 3. PROTOSSIDO DI AZOTO (N_2O)**

POLVERIZZATORI A GAS COMPRESSO:

Il principio attivo costituisce la fase liquida. Il principio attivo può essere in soluzione, sospensione, emulsione.

La fase gassosa è costituita dal gas compresso. In questo caso la dispersione in goccioline è dovuta unicamente al passaggio, sotto pressione, attraverso l'ugello del liquido. Quindi si tratta di una dispersione meccanica garantita dalla pressione del gas.

BOMBOLE PER AEROSOL



Bombola Aerosol a gas compresso

Bombola Aerosol a gas liquefatto

GAS COMPRESSI

VANTAGGI:

1. Non tossici
2. Non infiammabili
3. Le variazioni di T influiscono poco sulla P esercitata all'interno del contenitore

SVANTAGGI:

1. Dispersione meno efficace
2. La P interna diminuisce al diminuire del volume di fase liquida residua

Il formulatore deve garantire che la P residua consenta lo svuotamento della bomboletta.

BOMBOLA (materiale)

Materiale: deve essere resistente alla P interna e non interagire con la formulazione.

Usati: Metallo, Vetro, Plastica

Secondo le **normative CEE** le bombolette vengono controllate ad una P superiore di 1,5 volte rispetto a quella che si raggiunge all' interno del recipiente con il prodotto a $T=50^{\circ}\text{C}$.

P massima consentita a questa T è di 12 bar.

METODI DI RIEMPIMENTO

Sono di due tipi:

1. Riempimento a freddo, quando la formulazione viene raffreddata a $-45\text{--}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ in modo da mantenere allo stato liquido anche i propellenti più volatili (solo per gas liquefatti)
2. Riempimento a pressione che richiede eliminazione d'aria dal contenitore

VALVOLE

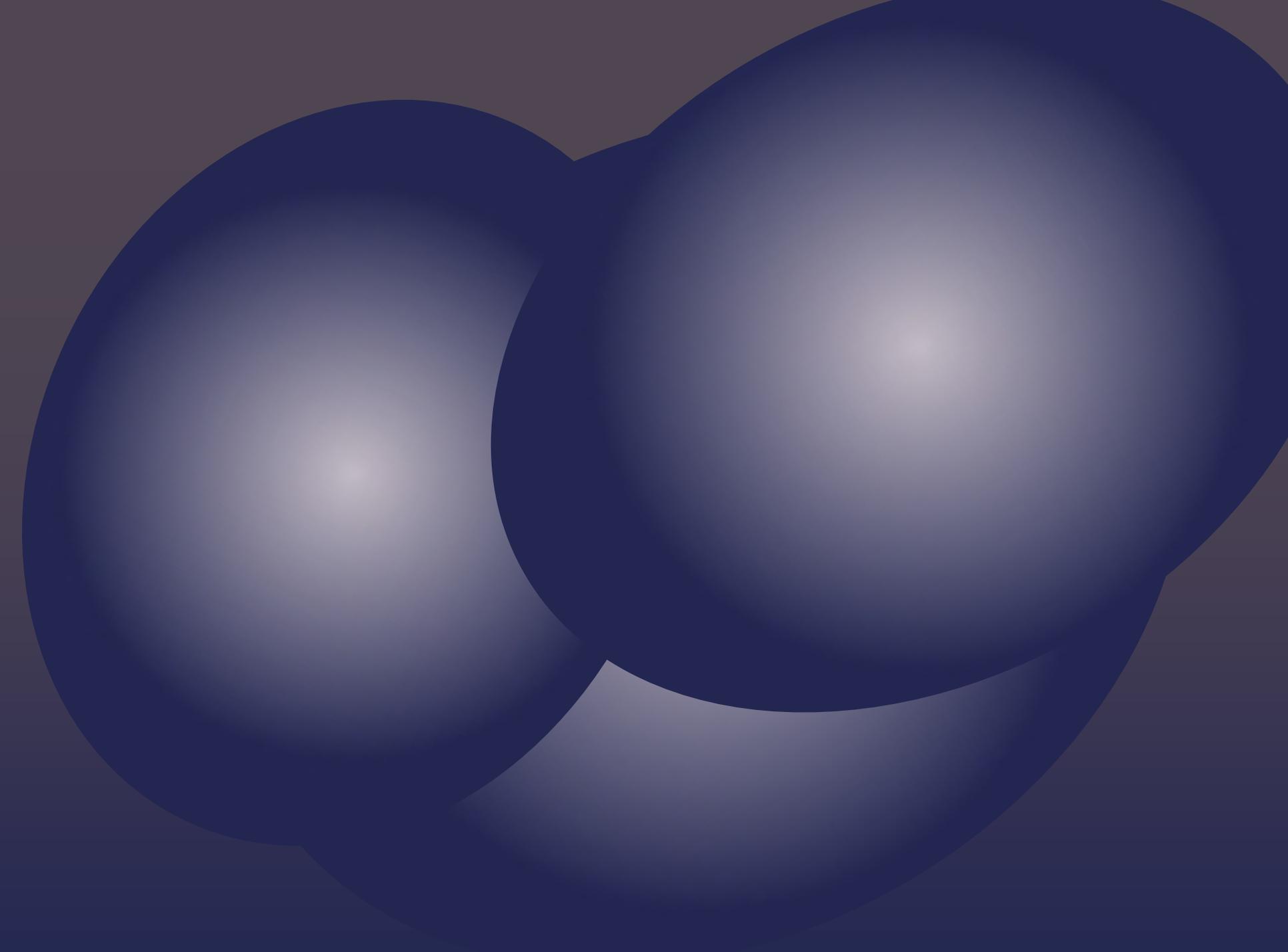
Hanno la funzione di regolare la fuoriuscita della formulazione. Influenza le caratteristiche dello spruzzo in funzione della forma, dimensioni e numero di orifizi.

Possono essere di due tipi:

1. Continue
2. Dosatrici

EROGATORE

- ❖ Consente di direzionare lo spruzzo. E' costituito da una cavità in cui si innesta lo stelo della valvola ed una piccola camera di espansione dotata di orifizio per dispensare il prodotto all'esterno.
- ❖ Permette di aprire e chiudere la valvola facilmente.
- ❖ Dispensa il prodotto in una forma fisica che dipende dal design della sua camera e dalle dimensioni del suo orifizio.
- ❖ Ha forme diverse in base al suo utilizzo.



pMDI - The gold standard

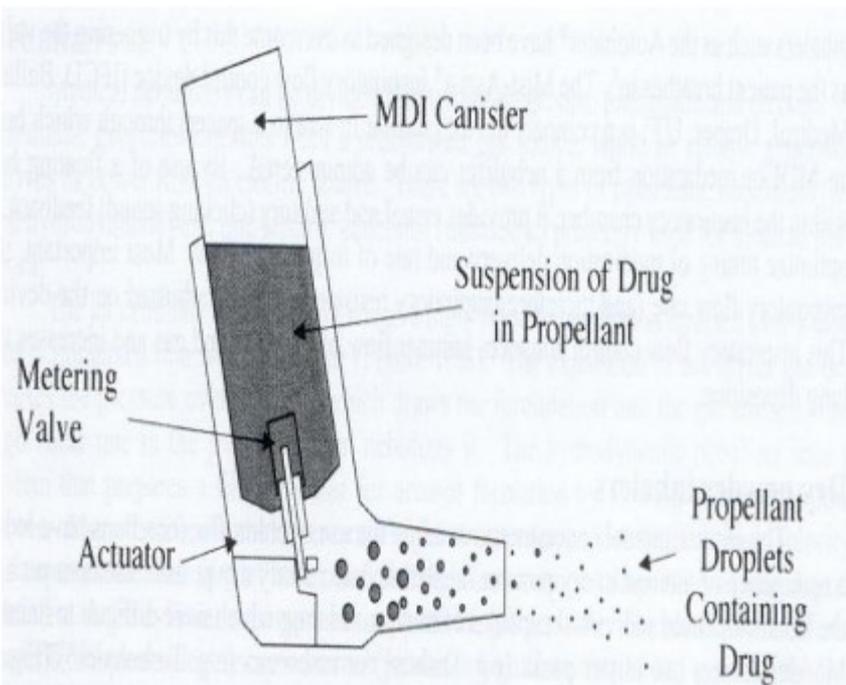


Figure 10.6 The metered dose inhaler

INALATORE DI POLVERE

Consente la somministrazione di polveri che può essere agevolata dall'ausilio di un veicolo opportuno es. Lattosio (per inalazioni polmonari viene accettato solo il lattosio); ha particle size di 30-60 micron mentre il principio attivo è di 1-10 micron, quindi il Lattosio si deposita nel primo tratto delle vie aeree mentre il principio attivo arriva al tratto respiratorio.

Inalatori predosati (pMDI)

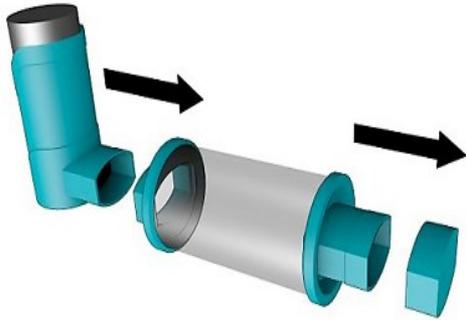
Uso corretto

il paziente dovrebbe essere istruito a:

1. **Scaldare la bomboletta fino a temperatura corporea**
2. **Rimuovere il cappuccio e agitare bene**
3. **Sedersi in posizione eretta o rimanere in piedi**
4. **Espirare profondamente**
5. **Posizionare il pMDI a circa 5 centimetri dalle labbra e assicurarsi che la lingua sia schiacciata sotto il boccaglio e non ostruisca il flusso**
6. **Iniziare una lenta inspirazione e subito dopo attivare l'erogatore**
7. **Trattenere il respiro per 10 sec**
8. **Riposizionare il cappuccio dopo ogni utilizzo**

Se si utilizzano corticosteroidi bisognerebbe sciacquarsi la bocca dopo l'uso

Gli spaziatori



Si tratta di strumenti che si interpongono fra l'erogatore predosato [MDI] e la bocca del paziente costituendo una camera di espansione.

Il farmaco viene dapprima spruzzato all'interno del dispositivo e, successivamente, inalato dal paziente: in questo modo non è necessaria una fine coordinazione e il tempo utile per l'inalazione aumenta; inoltre, si consente al propellente di evaporare, facilitando il rimpicciolimento delle particelle disponibili dell'aerosol (si riduce il diametro aeromediano di massa, MMAD) che possono raggiungere così più facilmente le vie aeree inferiori. Nella camera, le particelle stesse subiscono poi un rallentamento della loro velocità e quelle di volume più grosso finiscono con il depositarsi sulle pareti del distanziatore, determinando un miglior rapporto deposizione polmonare/deposizione orofaringea con minor rischio di assorbimento sistemico del farmaco e di effetti collaterali e un aumento della frazione respirabile della dose erogata. [3] [4]

Gli spaziatori sono utili soprattutto per i bambini; la disponibilità di mascherine facciali da utilizzare con queste camere ha aumentato in modo rilevante le opportunità di trattamento di bambini molto piccoli.

DISTANZIATORI (*SPACERS*)

L'uso di *Spacer* riduce la velocità e le dimensioni delle particelle disperse per aerosol in modo da aiutare il paziente nel coordinare l'azionamento e l'inalazione. Hanno, inoltre, la funzione di trattenere le particelle con dimensioni tali da non essere respirabili, limitano anche l'effetto locale e l'effetto freddo dato dal Freon.

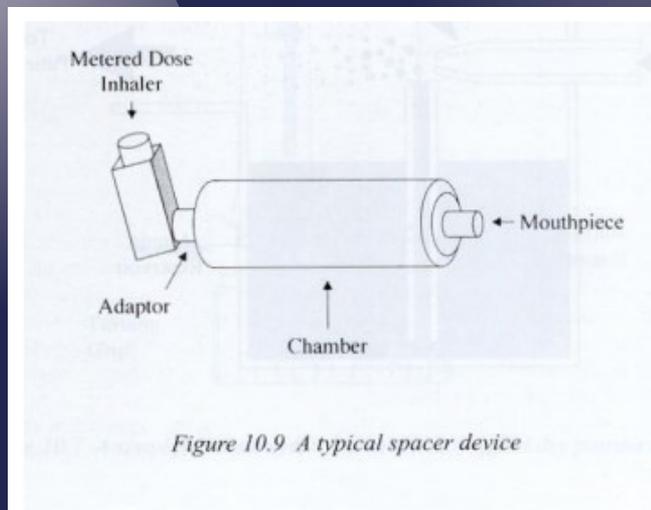
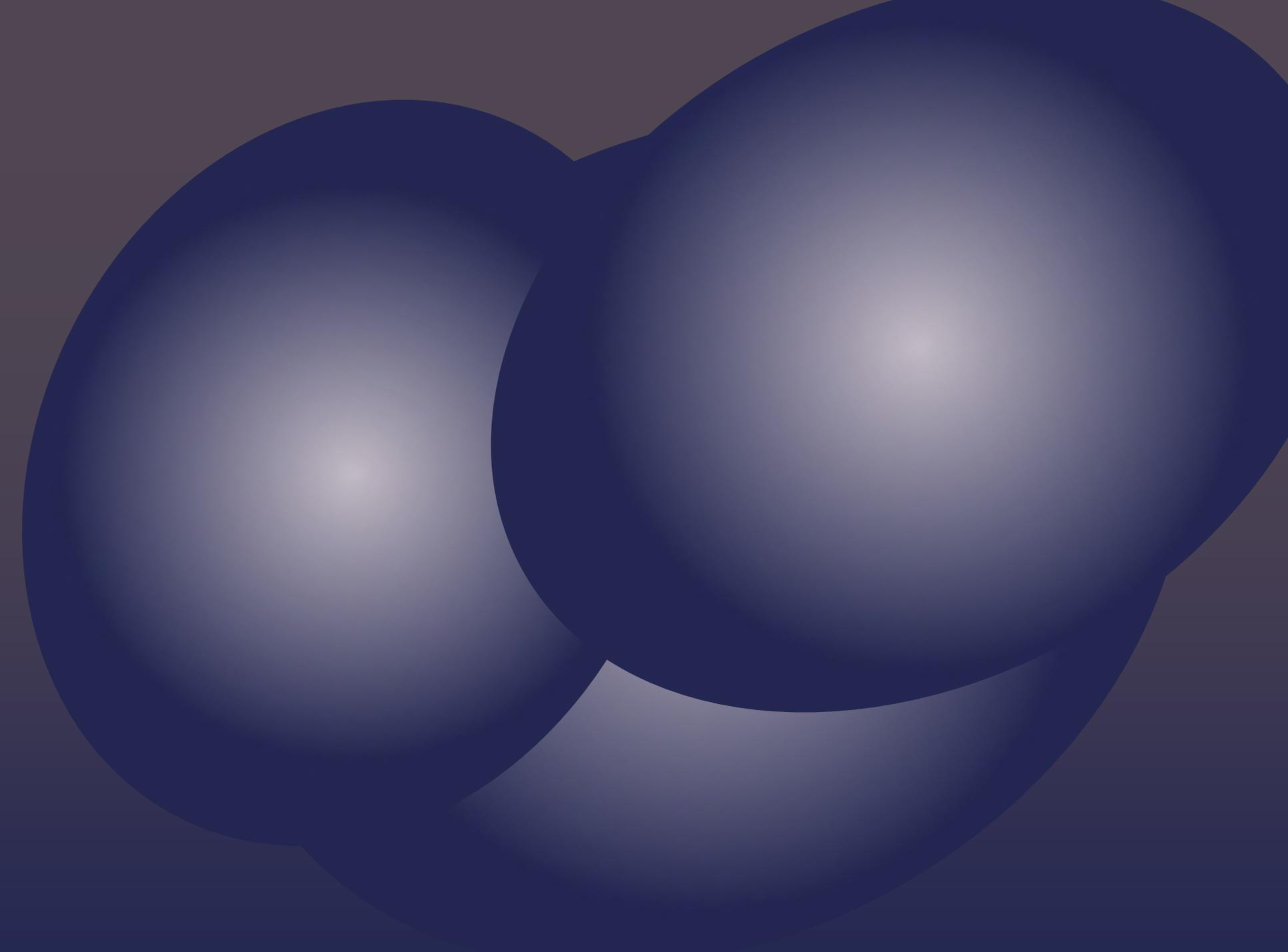


Figure 10.9 A typical spacer device



Erogatori di polveri secche (DPI)

Gli erogatori di polveri secche non dispongono di un propellente per generare l'aerosol, il flusso inspiratorio è prodotto direttamente dal paziente quando inspira nell'inalatore. I [DPI], pertanto, sono più facili da usare: risolvono il problema della coordinazione ventilo-motoria, l'inalazione può partire dalla capacità funzionale residua o dal volume residuo e non è strettamente necessario trattenere il respiro dopo l'inspirazione.

È tuttavia indispensabile generare flussi inspiratori sufficientemente elevati per consentire l'attivazione del [DPI]. Ogni inalatore ha una propria resistenza intrinseca: [DPI] dotati di una resistenza particolarmente elevata sono utilizzati con difficoltà da pazienti in grado di effettuare solo un modesto sforzo inspiratorio (PIF) come bambini, anziani e pazienti severamente ostruiti. Inoltre, la polverizzazione del farmaco richiede di solito un eccipiente che ne permetta la dispersione (ad esempio, lattosio: cautela nei pazienti diabetici). [1] [3]

I [DPI] possono essere classificati in tre categorie a seconda del modello del loro contenitore di dose:

- **DPI monodose:** funzionano rilasciando il farmaco in polvere da una capsula forata (es. Aerolizer, HandiHaler)
- **DPI a unità-dose multiple:** ogni confezione contiene 4 o 8 dosi di farmaco. Ogni capsula viene forata quando il coperchio viene sollevato permettendo al farmaco di essere assunto con la bocca (Diskhaler)
- **DPI multi-dose:** misurano la dose a partire da un reservoir di farmaco in polvere o erogano singole dosi attraverso blister premisurati (Twisthaler, Flexhaler, Diskus)

TurboHaler

1. Svitare il cappuccio e rimuoverlo
2. Tenere l'inalatore verticale mentre si carica la dose (boccaglio verso l'alto)
3. Girare la base completamente fino a fondo corso, poi ruotare in senso contrario
4. Assicurarasi di sentire un click
5. Espirare lontano dall'inalatore
6. Posizionare il boccaglio in bocca e serrare bene le labbra attorno al boccaglio
7. Inspirare il più profondamente e rapidamente possibile
8. Allontanare il boccaglio dalla bocca e trattenere il respiro per 10 sec
9. Riposizionare il cappuccio e chiudere

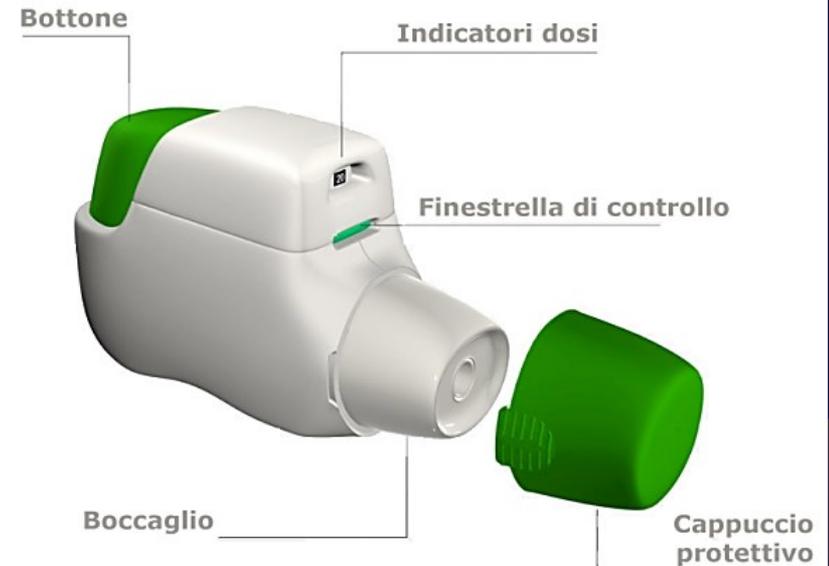


<https://www.youtube.com/watch?v=OBqUWqtjzaU>

Genuair

Prima di usare l'inalatore, familiarizzare con Genuair (vd. immagine)

1. Premere e rilasciare il tasto verde ed espirare completamente lontano dall'inalatore
2. Afferrare saldamente il boccaglio con le labbra e inalare con forze e profondamente attraverso l'inalatore



Diskus

1. Aprire il dispositivo
2. Far scorrere la leva da sinistra verso destra
3. Espirare lontano dall'inalatore
4. Posizionare il boccaglio in bocca e serrare bene le labbra attorno al boccaglio
5. Inspirare con flusso rapido e costante
6. Non espirare nel dispositivo
7. Allontanare il boccaglio dalla bocca e trattenere il respiro per 10 sec
8. Rimettere il cappuccio



Un tipo di inalatore a polveri secche (Diskus)

HandiHaler

1. Aprire il cappuccio tirando verso l'alto
2. Aprire il boccaglio tirando sempre verso l'alto
3. Posizionare la capsula nella camera al centro della base
4. Chiudere il boccaglio fino a sentire un click
5. Premere il pulsante di foratura
6. Espirare lontano dall'inalatore
7. Posizionare il boccaglio in bocca e serrare bene le labbra attorno al boccaglio
8. Inspirare con la forza sufficiente a sentire vibrare la capsula
9. Allontanare il boccaglio dalla bocca e trattenere il respiro per 10 sec
10. Aprire la camera e controllare la capsula: se è ancora presente polvere ripetere la procedura di inalazione
11. Dopo l'uso rimuovere la capsula, chiudere il boccaglio e rimettere il cappuccio



<https://www.youtube.com/watch?v=-XITUiixvWE>

Aerolizer

1. Rimuovere il cappuccio
2. Per aprire il boccaglio, tenere ferma la base ruotando il boccaglio in senso antiorario
3. Rimuovere la capsula dal blister
4. Posizionare la capsula nella camera alla base dell'inalatore
5. Per chiudere il boccaglio, tenere ferma la base ruotando il boccaglio in senso antiorario
6. Premere i pulsanti contemporaneamente per forare la capsula
7. Espirare lontano dall'inalatore
8. Posizionare il boccaglio in bocca e serrare bene le labbra attorno al boccaglio
9. Inspirare il più profondamente e rapidamente possibile
10. Allontanare il boccaglio dalla bocca e trattenere il respiro per 10 sec
11. Aprire la camera e controllare la capsula: se è ancora presente polvere ripetere la procedura di inalazione
12. Dopo l'uso rimuovere la capsula, chiudere il boccaglio e rimettere il cappuccio



Principali errori nella tecnica di utilizzo dei DPI

Mancata foratura o apertura della dose

Mancata attivazione

Espirare nel boccaglio

Applicare un flusso inspiratorio troppo basso

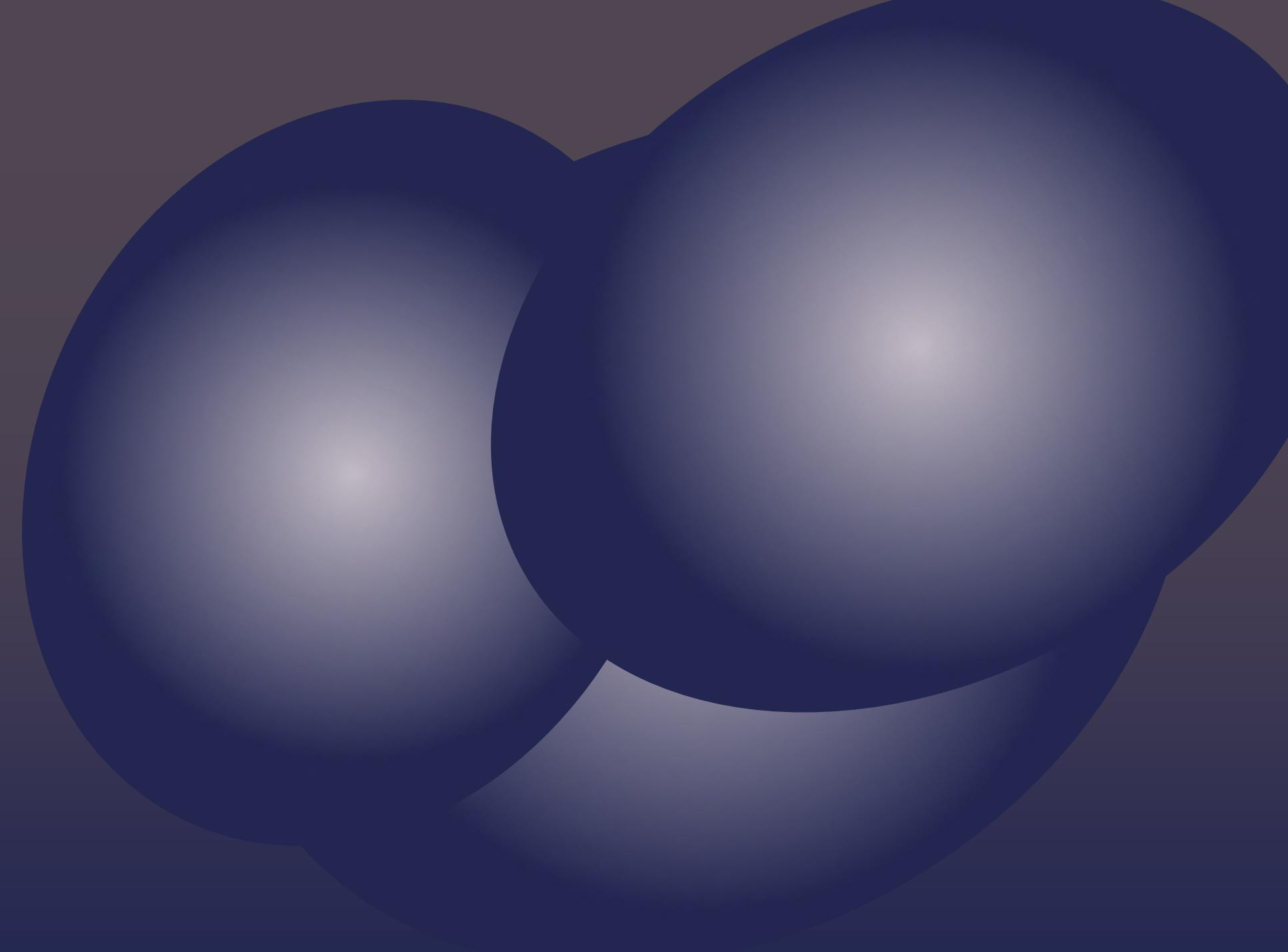
Non espirare fino a volume residuo prima di inalare

Apnea inadeguata o inesistente

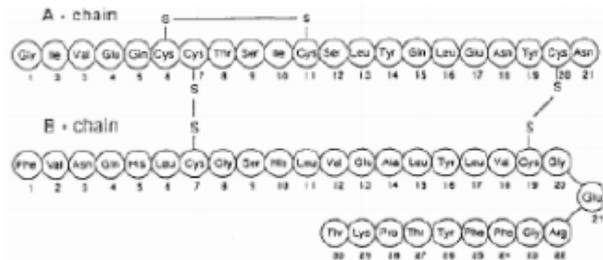
Non controllare il contatore per verificare se il device sia vuoto

[\[50\]](#) [\[52\]](#)

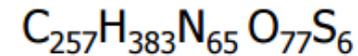
È bene ricordare come sia buona norma sciacquare sempre la bocca dopo ogni erogazione per ridurre il rischio di irritazioni o candidosi del cavo orale.



INSULINA



INSULINA UMANA:



Peso molecolare: 5850

Attualmente viene somministrata attraverso iniezione con una scarsa compliance da parte dei pazienti



Forme di somministrazione alternative:

- ❖ Cerotti
- ❖ Pompe
- ❖ Formulazioni orali
- ❖ Preparazioni polmonari: **EXUBERA®**

Preparazioni polmonari



EXUBERA®



EXUBERA® è costituito da blister monodose contenenti insulina umana ricombinante sotto forma di polvere inalatoria somministrata attraverso l' apposito inalatore EXUBERA®.

È stato approvato dalla FDA per il trattamento del diabete di tipo I e II e successivamente ritirato.

Preparazioni polmonari



FORMULAZIONE

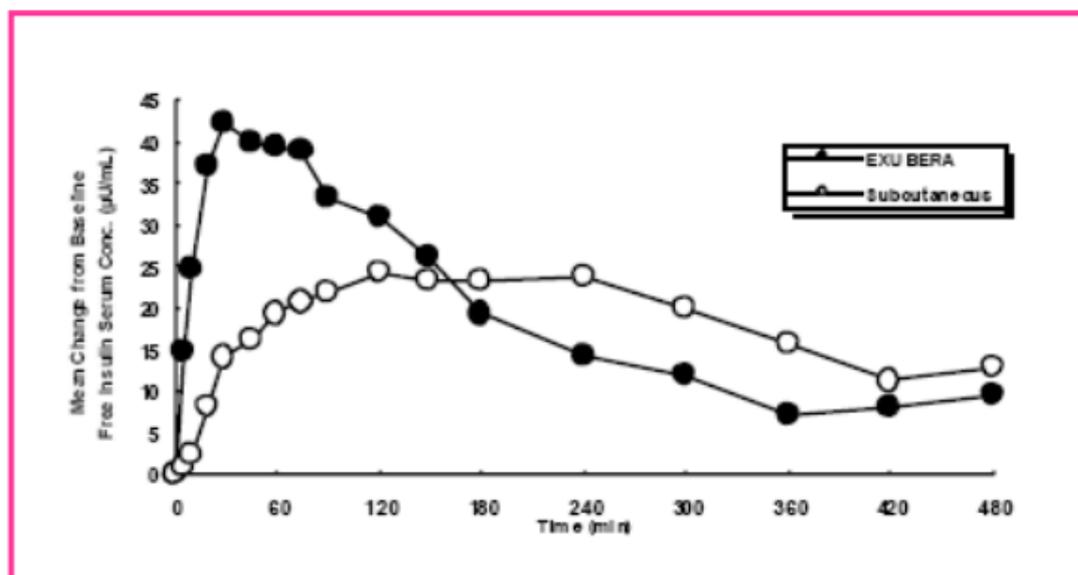
- 1 mg o 3 mg di INSULINA umana prodotta attraverso la tecnologia del DNA ricombinante utilizzando una specie di *Escherichia coli* non patogeno (K12)
- Sodio citrato
- Mannitolo
- Glicina
- Sodio idrossido

Polvere contenuta nei blister (mg)	Dose nominale di insulina (mg)	Dose di insulina emessa (mg)	Dose di insulina in particelle fini (mg)
1.7	1.0	0.53	0.4
5.1	3.0	2.03	1.0

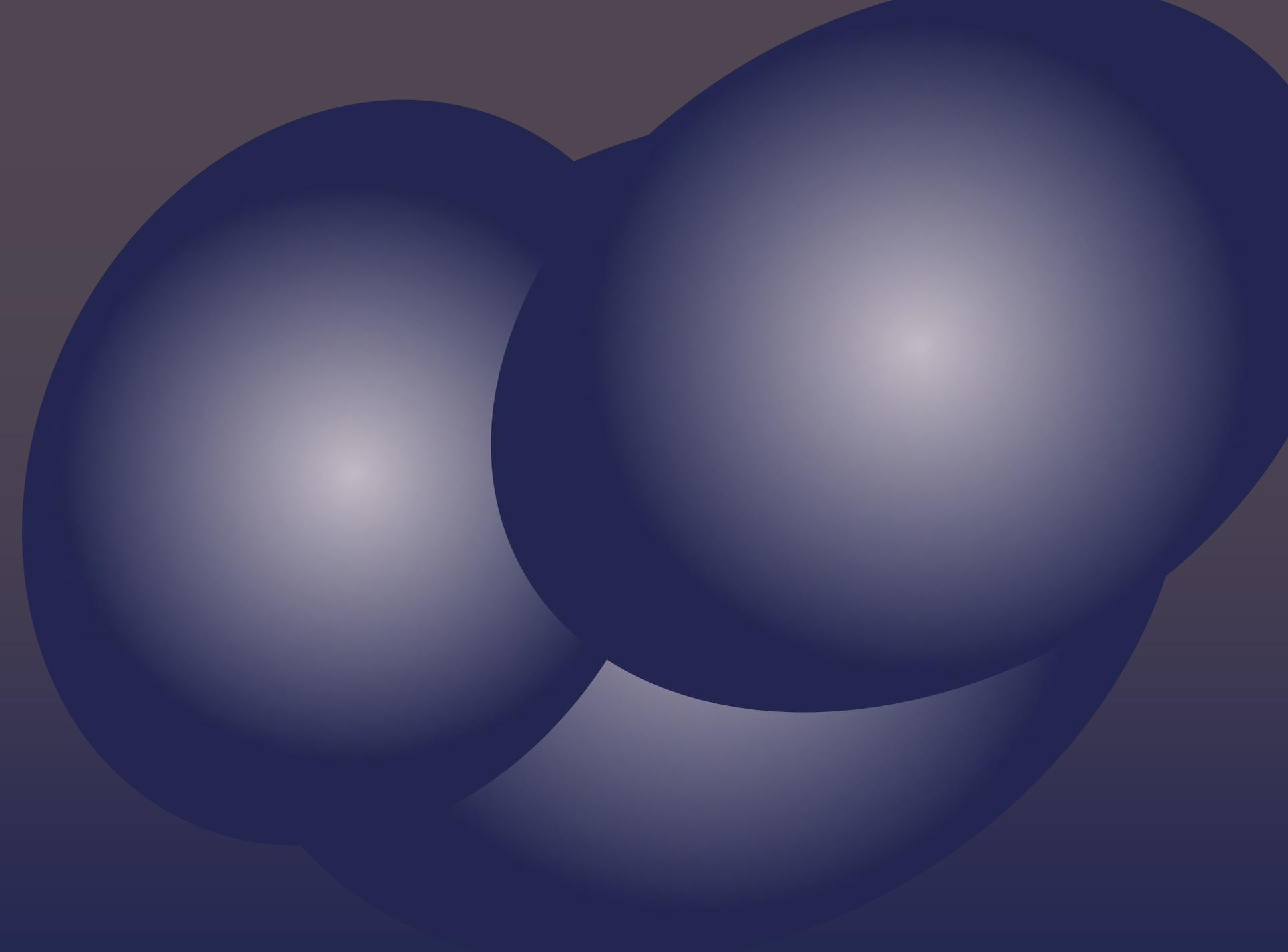
Preparazioni polmonari



FARMACOCINETICA



- EXUBERA è assorbita più velocemente dell'insulina umana somministrata per via sottocutanea
- I livelli di picco di insulina sono raggiunti mediamente in 49 minuti (range: 30-90 minuti) con EXUBERA contro i 105 minuti (range: 60-240 minuti) con l'insulina umana somministrata per via sottocutanea



L'aerosolterapia

Per **aerosol** si intende *una sospensione di particelle liquide (o solide) disperse in un mezzo aereo*. All'interno di queste particelle, che per poter essere inalate devono risultare sufficientemente piccole da rimanere stabilmente sospese, può essere veicolata una serie di farmaci.

È convinzione universalmente condivisa che, nel *trattamento delle patologie respiratorie, la via inalatoria rappresenti la modalità più razionale per la somministrazione dei farmaci* poiché consente di trattare direttamente l'organo bersaglio, evitando la somministrazione sistemica e i problemi legati all'assorbimento gastrico e/o alla funzionalità epato-renale. [1] [2]

Le ragioni che inducono a somministrare una sostanza per via aereosolica sono quindi essenzialmente due:

- **ottenere rapidamente elevate concentrazioni del farmaco nelle vie aeree**
- **ottimizzare il rapporto tra effetto clinico ed effetto sistemico**

Nebulizzatori

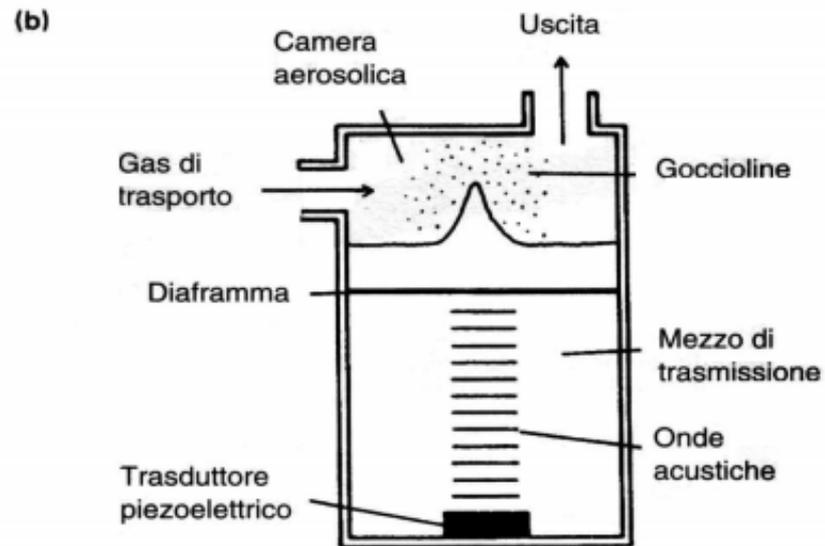
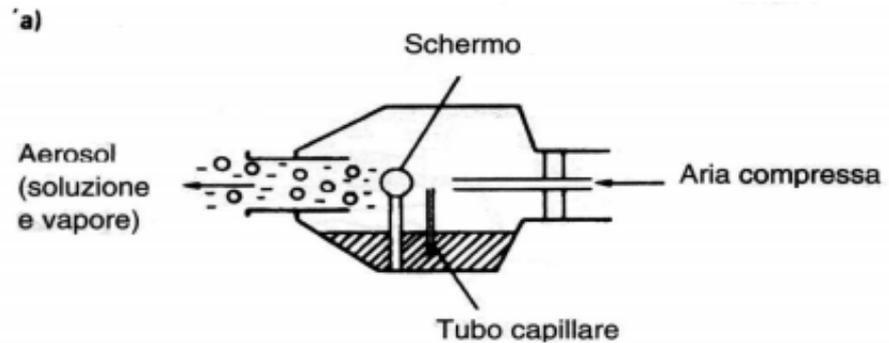
Il nebulizzatore (esistono diverse tipologie) può essere banalmente definito come un dispositivo in grado di convertire un liquido in un aerosol di goccioline adatto all'inalazione da parte del paziente. I più diffusi sono quelli che impiegano l'aria compressa per l'atomizzazione, tuttavia in alcuni casi viene usata l'energia ultrasonica.

Trovano un razionale impiego nella terapia domiciliare, soprattutto quando è necessario somministrare ampie dosi di farmaco, quando i pazienti non riescono a coordinare l'erogazione del farmaco con l'atto inspiratorio, nei bambini, se gli altri sistemi di inalazione non sono validi, quando i farmaci non sono disponibili in altre formulazioni. [5]

Presentano tuttavia anche alcuni svantaggi: hanno bisogno di un sistema complesso per l'erogazione, sono abbastanza ingombranti e costosi, necessitano di elettricità e sono rumorosi.



NEBULIZZATORI VENTURI E AD ULTRASUONI



Disegni schematici di (a) un nebulizzatore tipo Venturi e di (b) un nebulizzatore ad ultrasuoni.



soluzione	sospensione
Capacità di mantenere costante nel tempo il MMAD ottimale delle particelle erogate	Tendenza alla formazione di microaggregati e, quindi, all'erogazione di MMAD non ottimale
Elevata precisione di dosaggio grazie alla concentrazione costante	Formazione di precipitato durante l'aerosolizzazione con mancata erogazione da parte del principio attivo
Semplice utilizzo del farmaco (la soluzione non deve essere agitata prima dell'uso)	Minor praticità d'uso (la sospensione deve essere accuratamente agitata prima dell'uso)
Fine micronizzazione delle particelle erogate, con migliore veicolazione nelle vie aeree inferiori	Insufficiente micronizzazione delle particelle erogate, con conseguente ridotta veicolazione nelle vie aeree inferiori

Soluzione e sospensione: confronto tra le due formulazioni per nebulizzazione elettrica

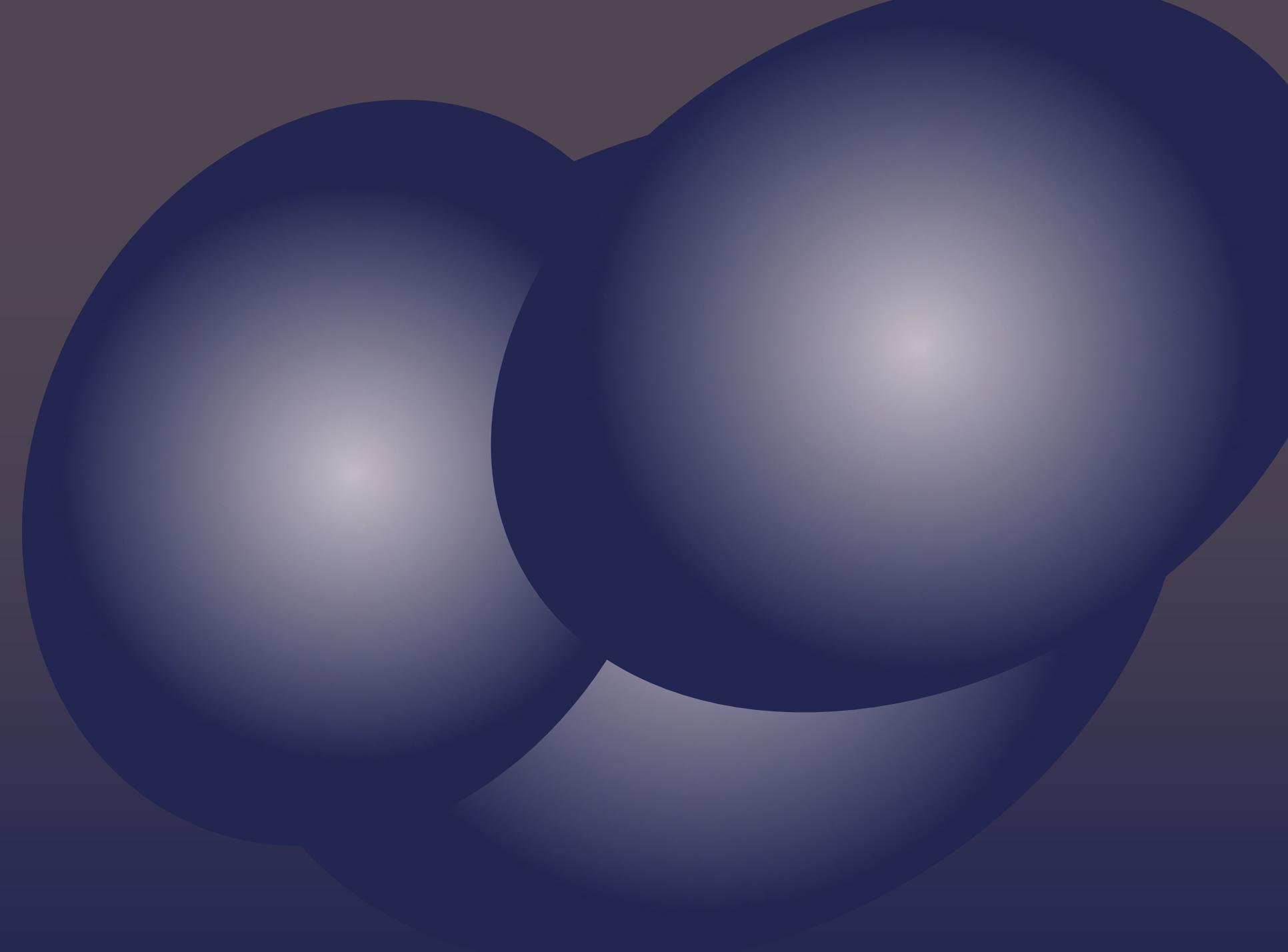
È bene ricordare come non vada **mai** utilizzata **acqua distillata** o la comune **acqua potabile** per la diluizione dei farmaci, in quanto possibile causa di **broncospasmo**: come diluente va utilizzata esclusivamente **soluzione fisiologica**. **Non** è consigliabile usare nebulizzatori a **ultrasuoni** con farmaci in **sospensione** in quanto questi non vengono adeguatamente nebulizzati. [2]

Tecniche inalatorie termali

La terapia inalatoria con acque termali viene definita crenoterapia. La sua efficacia nelle affezioni delle vie aeree, soprattutto in quelle croniche e cronico recidivanti delle vie aeree superiori (VAS), è supportata ampiamente più dalla pratica clinica che da evidenze scientifiche.

Le principali tecniche utilizzate per introdurre nelle vie respiratorie le acque minerali sono:

- **inalazioni caldo umide:** questa metodica impiega apparecchi in grado di frammentare l'acqua minerale in particelle di circa 100 μm , formando un getto di vapore che viene inalato dal paziente;
- **aerosol:** gli apparecchi non si discostano da quelli sopra descritti, il loro impiego è rivolto principalmente al trattamento delle basse vie aeree, producono infatti micelle inferiori a 5 μm di diametro;
- **nebulizzazioni:** si tratta di una terapia inalatoria collettiva, i pazienti soggiornano in un ambiente nel quale le acque minerali sono trasformate in nebbia di particelle acquose di varie dimensioni (da pochi micron fino a 60 μm) e mescolati con gli eventuali gas liberati dalle acque minerali;



Uso clinico della terapia inalatoria

PATOLOGIA	SEDE INTERESSATA	GRANULOMETRIA	INTERFACCIA
Rinite	Fosse nasali	oltre 20-30 μm	Forcelle nasali o doccia nasale
Sinusite	Seni paranasali	20-30 μm	Forcelle nasali o doccia nasale
Croup e pseudocroup	Laringe	8-20 μm	Mascherina
Infezioni alte vie respiratorie	Trachea-bronchi	5-8 μm	Boccaglio/Mascherina
Bronchite	Bronchioli	1 μm	Boccaglio/Mascherina
Bronchiolite	Bronchioli	1 μm	Boccaglio/Mascherina
BPCO e asma	Bronchioli	1 μm	Boccaglio/Mascherina
Fibrosi cistica	Bronchioli	1 μm	Boccaglio/Mascherina

I farmaci

Le principali categorie di farmaci impiegate per via inalatoria comprendono:

- **antibiotici**
- **mucolitici**
- **corticosteroidi**
- **broncodilatatori**

Esistono poi farmaci utilizzati *esclusivamente* in selezionate categorie di pazienti (es. prostaglandine nei pazienti con ipertensione polmonare, rhDNAsi nei pazienti con fibrosi cistica).

- **Espettoranti**
- **Mucolitici (NAC)**
- **Mucocinetici (surfattanti)**
- **Mucoregolatori**

- **Beclometasone**
- **Fluticasone**
- **Ciclesonide, Budesonide, Flunisolide**

- **Anticolinergici (Ipratropio)**
- **β 2-agonisti (salbutamolo, fenoterolo, terbutalina, ...; salmeterolo, formoterolo,...)**

- **Tobramicina, Gentamicina**
- **Aztreonam (beta-lattamici)**
- **Polimixina**
- **Antimicotici (Amfotericina)**

Controlli previsti dalla F.U.I.:

- uniformità di dose / contenuto
(per ogni p.a.)
- grandezza delle particelle emesse
- assenza di contaminazione
particellare esterna (pressurizzati)
- numero di dosi liberate per
recipiente

CONTROLLO DELLA UNIFORMITÀ DELLA DOSE LIBERATA

PREPARAZIONI LIQUIDE PRESSURIZZATE (CON VALVOLA DOSATRICE)

9 risultati su 10 devono essere compresi tra il 75% e il 125% del valore medio e tutti entro il limite del 65-135%.

Se più di 3 valori sono esterni al range 75-125% il lotto è scartato

Se 2 o 3 valori sono esterni a tale intervallo, si ripete il saggio su altri 20 recipienti: non più di 3 campioni sui 30 devono scartare del 75-125% e nessuno del 65-135%.

B) POLVERI PER INALAZIONE

- Si utilizza un apposito apparecchio ad aspirazione
- Si scaricano 5 dosi dall'inalatore
- Si fanno passare 3 litri di aria tramite la pompa attraverso l'inalatore
- Si lavano le superfici interne dell'apparecchiatura e si determina il contenuto di p.a. nei liquidi di lavaggio
- Si ripete il saggio con altri 9 inalatori

Il saggio è superato se:

nessun inalatore deve superare il 50% rispetto al valore medio
9 inalatori su 10 deviano dalla media al max del 35%

Se 2 o 3 risultati superano tale limite:

⇒ si ripete la prova su altri 20 recipienti

3 al massimo devono deviare dalla media di più del 35% .

ALESSANDRO ZANASI, ALICE MORELLI, ROSSELLA BOLDRINI

Terapia Inalatoria



EDIZIONI SCRIPTA MANENT