



**MMM** Medicina  
Multidisciplinare

Anno 16 - Suppl. n° 1 al n° 1 - 2021

# Terapia inalatoria e innovazione

**A. Pennisi**

**Registrazione del  
Tribunale di Milano**

n. 812 del 24/10/2005

**Direttore responsabile**

Gianluca Soldà

**Direttore editoriale**

Massimo Padula

**Artroscopia**

Ferdinando Priano (Ge)

**Cardiologia**

Vincenzo Romano (Na)

**Ortopedia e Traumatologia**

Marco Guelfi (Ge)

**Dermatologia**

Lucio Miori (Pv)

**Diabetologia**

Franco Folli (Mi)

**Endocrinologia**

Silvia Migliaccio (Roma)

Sabino Pesce (Ba)

**Ematologia**

Giorgio Lambertenghi (Mi)

**Gastroenterologia**

Vincenzo Savarino (Ge)

**Geriatrica**

Mario Barbagallo (Pa)

**Infettivologia**

Giuliano Rizzardini (Mi)

**Malattie Respiratorie**

Gianfranco Sevieri (Lu)

**Medicina dello Sport**

Enrico Castellacci (Lu)

**Medicina Legale**

Gianluca Bruno (To)

**Odontoiatria**

Roberto Zaffanelli (Mi)

**Ortopedia**

Riccardo Minola (Mi)

**Ostetricia e Ginecologia**

Oreste Saltarelli (Fi)

**Otorinolaringoiatria**

Enzo Mora (Ge)

Angelo Salami (Ge)

**Radiologia**

Fabio Martino (Ba)

**Reumatologia**

Maurizio Muratore (Le)

**Progetto grafico**

InfoDyn srl

**Coordinamento editoriale**

InfoDyn- Milano

Tel. +39 02 89693750

Fax +39 02 201176

info@medicinamultidisciplinare.it

**Stampa**

Grafismi

**Direzione, redazione  
e amministrazione**

Viale Brianza, 22

20127 Milano

**Sito Internet**

www.medicinamultidisciplinare.it

**Editore**

InfoDyn srl. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.

**Norme per gli Autori**

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate. L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile.

**Norme generali**

Il contenuto del testo va redatto utilizzando un programma di videoscrittura e salvato con estensione .doc o .txt. Il testo, compresa la bibliografia, eventuali illustrazioni (tabelle, grafici, figure) nel numero che l'Autore ritiene necessario va inviato in un file ad alta risoluzione (con le illustrazioni salvate in formato pdf, jpg o eps). L'articolo deve essere composto in lingua italiana e strutturato come segue: 1. Titolo, 2. Nomi per esteso degli autori e istituto di appartenenza, indirizzo e recapito telefonico dell'Autore cui è destinata la corrispondenza 3. Bibliografia essenziale. Il materiale da pubblicare va indirizzato a: Medicina Multidisciplinare c/o InfoDyn Viale Brianza, 22 20127 Milano.

**Avvertenze ai lettori**

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

---

# Terapia inalatoria e innovazione

*A cura di*

**Pennisi A.**

Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio

Docente di Malattie dell'apparato respiratorio presso CSdOI (Centro Studi di Osteopatia italiano)

Responsabile dell'Unità funzionale di Malattie dell'Apparato Respiratorio della Casa di Cura Musumeci-Gecas di Catania

## Introduzione<sup>(1-6)</sup>

Le malattie respiratorie rappresentano un importante problema della sanità pubblica. La BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), ad esempio, è una patologia che, nonostante sia prevenibile e trattabile, rappresenta una delle maggiori cause di morbidità e mortalità cronica a livello mondiale; molte persone soffrono di questa malattia per anni e muoiono prematuramente a causa delle sue complicanze. Globalmente, si prevede che, nei prossimi anni, il costo in vite umane della BPCO aumenterà a causa della continua esposizione ai fattori di rischio (es. fumo, agenti chimici, gas di scarico, inquinamento ecc.) e dell'invecchiamento della popolazione (secondo una stima dell'Organizzazione Mondiale della Sanità la BPCO costituisce la 3° causa di morte al mondo).

Per quanto riguarda il trattamento di queste patologie le linee guida costituiscono da sempre un importante punto di riferimento per i medici, esse derivano dalle evidenze scaturite da ampi studi clinici randomizzati oppure, in mancanza di questi, si basano sul consensus dei maggiori specialisti esperiti del settore. I farmaci inalatori, broncodilatatori e antinfiammatori, sono indicati quale parte integrante del trattamento di patologie respiratorie tra cui l'asma bronchiale e la BPCO, sia per il controllo dei sintomi che della condizione infiammatoria associata. La somministrazione mediante questa particolare modalità, rilasciando il farmaco direttamente all'interno dell'organo bersaglio, ne riduce l'effetto di primo passaggio epatico e quindi il catabolismo, consentendo, pur con l'utilizzo di una minor quantità di farmaco, un più rapido inizio d'azione, una maggior efficacia terapeutica e una minor probabilità di effetti avversi rispetto alla somministrazione per via sistemica. Le linee guida, però, non affrontano il problema dell'esistenza sul mercato di numerose e diverse tipologie di device per la somministrazione dei farmaci inalatori. Nonostante il concetto di terapia topica possa apparire piuttosto semplice, in realtà la sua applicazione pratica ha comportato la progettazione e la costruzione di strumenti estremamente complessi e sofisticati, ancora oggi in continua evoluzione. Nel rispetto delle caratteristiche specifiche di ogni farmaco (meccanismo d'azione, farmacocinetica e farmacodinamica) gli erogatori devono infatti garantire l'emissione di dosi predefinite costanti nel tempo. Sotto questo profilo il tipo di sostanze che devono essere somministrate rappresenta un fattore chiave. Fattori determinanti possono essere la loro solubilità e la possibilità di ottenere particelle con caratteristiche fisiche che le rendano realmente respirabili. Solo in

queste condizioni, infatti, i farmaci si trovano omogeneamente distribuiti, e sono più facilmente solubili nel secreto bronchiale e quindi più prontamente disponibili per essere assorbiti.

### Le principali forme di dosaggio per via inalatoria<sup>(3,5,7)</sup>

Ci sono tre principali tecnologie che si utilizzano per generare aerosol terapeutici:

- I nebulizzatori,
- Le polveri inalatorie (DPI – dry powder inhaler) e
- Gli inalatori pressurizzati (pMDI – pressurized metered-dose inhaler).

I nebulizzatori convertono soluzioni o sospensioni di principio attivo in aerosol attraverso l'utilizzo di aria compressa, di ultrasuoni o di una membrana microforata. Un grande vantaggio per questi dispositivi, è la minima richiesta di cooperazione da parte del paziente; per questo motivo, sono largamente utilizzati in pazienti anziani o debilitati, oppure nelle fasce pediatriche. A loro svantaggio va sicuramente menzionato il lungo tempo di trattamento e la potenziale instabilità delle formulazioni liquide, a volte gestita con formulazioni solide da ricostituire al momento dell'uso. Il considerevole ingombro e la necessità di una fonte di energia ne compromettono la portabilità. Inoltre, la pulizia può essere critica, per il rischio di contaminazioni crociate quando il nebulizzatore viene usato con più di un farmaco.

Le polveri inalatorie (DPI) generano aerosol a partire da polveri secche contenenti principio attivo. Non dispongono di un propellente per generare l'aerosol e l'energia necessaria è prodotta direttamente dal paziente quando inspira nell'inalatore. Per utilizzare i DPI, pertanto, è indispensabile che vengano generati flussi inspiratori sufficientemente elevati per consentirne l'attivazione. Questi prodotti sono particolarmente sensibili al tipo di device con cui viene accoppiata la formulazione, e spesso è necessario sviluppare simultaneamente formulazione e device. La stabilità chimica è un loro punto di forza, anche se quella fisica è molto influenzata dall'umidità a cui viene esposto il prodotto.

I pMDI sono i dispositivi attualmente più utilizzati; contengono il farmaco in soluzione o sospensione, combinato con un propellente. Il tratto distintivo dei pMDI, è la compattezza e la leggerezza del device che ne consente una portabilità eccellente. Il propellente è generalmente un idrofluoroalcano (HFA). Gli HFA di per sé generano dei potenziali problemi di formulazione in quanto hanno spesso una ridotta capacità solubilizzante nei confronti degli attivi. Questo, può determinare un mancato bilanciamento delle proprietà fisicochimiche dei vari componenti, instabilità colloidale del sistema e formazione di schiuma o di sedimenti con variabilità del dosaggio erogato. Co-solventi e tensioattivi vengono aggiunti per migliorare la dispersione dei farmaci e/o per dissolvere farmaci parzialmente solubili. Per il fatto che molti principi attivi siano scarsamente solubili nei comuni sistemi propellente/co-solvente e che la solubilità sia influenzabile da numerose variabili, la stabilità chimica è uno dei principali problemi delle soluzioni pMDI. Si creano particolari difficoltà soprattutto quando sono formulati insieme due o più principi attivi in quanto, nella selezione degli eccipienti, è necessario considerare la solubilità di entrambi così come risultano moltiplicate per due o più le variabili incidenti sulle prestazioni e sulla stabilità del prodotto. Dal basso potere solubilizzante dei pMDI in soluzione deriva anche l'incapacità di erogare alte dosi di farmaci. Con i pMDI in sospensione, si può aumentare il dosaggio fino a circa 5 mg per singola erogazione, migliorando anche la stabilità alla degradazione chimica. La stabilità fisica (aggregazione e deposizione delle particelle) resta tuttavia, un importante limite.

Il “delivery” attraverso le vie aeree è quindi un campo esplorato ma con ancora numerosi unmet needs e in espansione. In questo scenario la tecnologia farmaceutica può contribuire in maniera determinante per produrre innovazioni che siano in grado di migliorare ulteriormente la qualità della vita dei pazienti.

### La nuova tecnologia Aerosphere<sup>(4,5,7-27)</sup>

Per affrontare alcune delle principali problematiche di formulazione dei pMDI è stata sviluppata la **tecnologia d’amministrazione Aerosphere (ADT)**. Si tratta di una formulazione innovativa che produce una **co-sospensione dei cristalli di farmaco micronizzati con delle particelle fosfolipidiche porose** (formate da 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolcolina e cloruro di calcio diidrato) **essiccate che agiscono come eccipiente in un medium di propellente HFA**.

La densità delle particelle porose è inferiore rispetto a quella del propellente, in questo modo, si previene la sedimentazione dei cristalli di sostanza attiva e si crea un **aerosol con proprietà farmacologiche omogenee**.

I fosfolipidi sono componenti naturali e fondamentali del surfattante polmonare (il surfattante polmonare è composto per il 90% di lipidi, dei quali fino all’85% fosfolipidi, e per il 10% da proteine). **Le particelle porose fosfolipidiche** ingegnerizzate proprie della tecnologia Aerosphere si associano stabilmente ai cristalli dei farmaci agendo **come veicoli** degli stessi verso il polmone e, **una volta giunte sulla superficie delle vie aeree, si dissolvono e depositano gli attivi**.

Questo tipo di tecnologia non necessita di alcun eccipiente aggiuntivo, né co-solventi né stabilizzanti per sospensioni, poiché le particelle porose formano spontaneamente **sospensioni fisicamente stabili** e facilmente disperdibili nel propellente HFA.

Le particelle hanno dimensioni e aerodinamicità tali da poter consentire una **somministrazione efficace e omogenea dei cristalli di farmaco in tutto il polmone**. Infatti è stato dimostrato come, la **frazione di particelle di misura ottimale superi il 55%** e la **deposizione polmonare superi il 38%** rispetto a una deposizione polmonare tipica per altri pMDI pari a circa il 10-20%.

Inoltre, studi di stabilità hanno mostrato che, durante lo stoccaggio di formulazioni inalatorie prodotte con questo tipo di tecnologia, la degradazione delle particelle porose risulta praticamente assente.

CARATTERISTICA TECNICA	BENEFICIO POTENZIALE
Frazione di particelle di misura ottimale, diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD) e distribuzione dimensionale delle particelle di tutti gli attivi nell’inalatore paragonabili e coerenti tra loro	Gli <b>attivi</b> , combinati nell’inalatore, vengono <b>veicolati a tutte le regioni polmonari in rapporti consistenti e stabili</b>
Performance dell’aerosol e deposizione polmonare attraverso le vie aeree efficaci e riproducibili	I pazienti ricevono <b>dosi di farmaco consistenti nonostante la variazione giornaliera delle velocità dei flussi inspiratori</b> . I pazienti che presentano una velocità del flusso inspiratorio subottimale all’utilizzo di pMDI ricevono comunque adeguate dosi di farmaco.
Scarso impatto degli errori di manipolazione del dispositivo quali: - Tecnica di agitazione - Ritardo nell’erogazione	I pazienti assumono <b>sufficienti dosi di farmaco nonostante</b> applichino una <b>tecnica di inalazione subottimale</b> o incorrano in occasionali errori di utilizzo del device
Ottimali dimensioni delle particelle che rendono possibile la loro veicolazione sia verso le grandi che le piccole vie aeree	I benefici del trattamento interessano la totalità del polmone

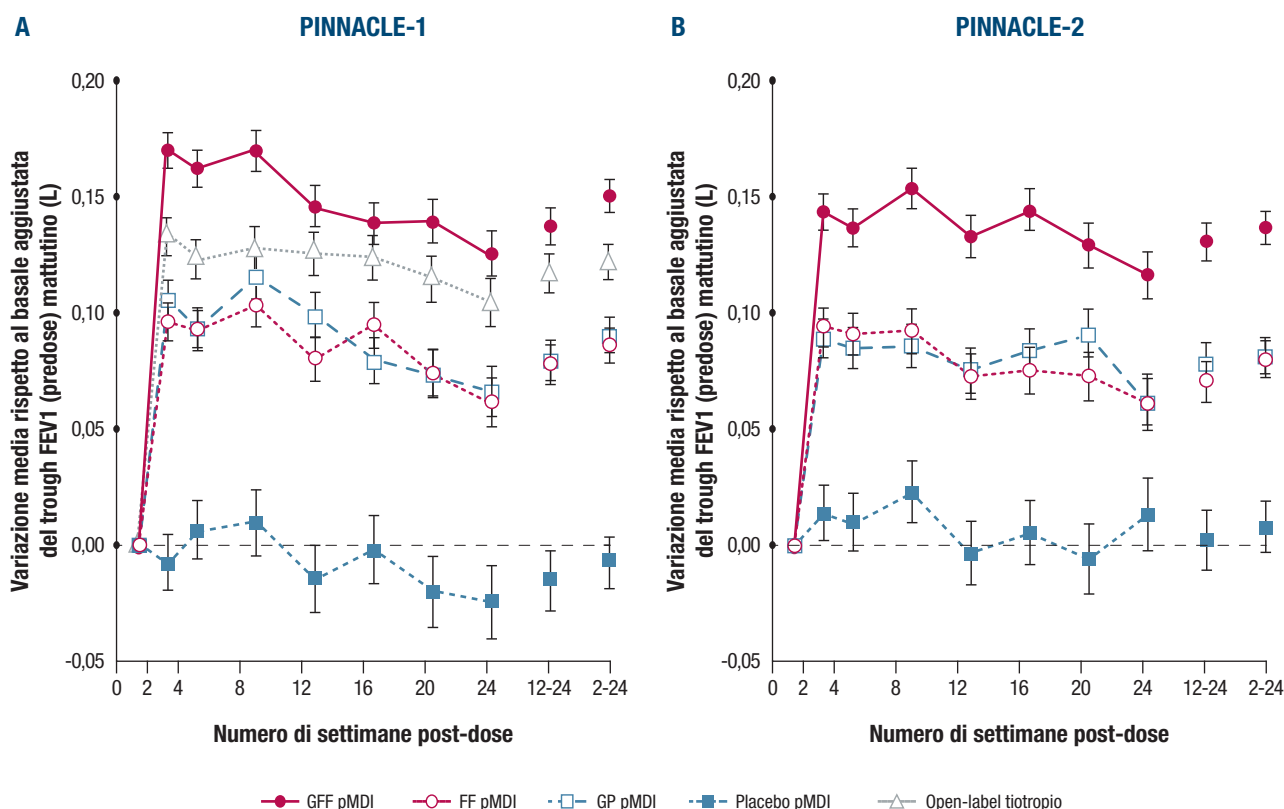
Tabella 1 - Caratteristiche dell’inalatore Aerosphere formulato con una tecnologia di somministrazione in co-sospensione

La tecnologia di somministrazione in co-sospensione Aerosphere è stata usata per sviluppare un pMDI contenente glicopirrolato (GP) e formoterolo fumarato (FF). Il GP è un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) che esercita un effetto broncodilatatore agendo sui recettori muscarinici localizzati sulle cellule muscolari lisce della trachea e dei bronchi. L'FF è un  $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione (LABA) potente e selettivo la cui manifestazione consiste primariamente nel rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree.

Il GFF formulato in co-sospensione mediante tecnologia Aerosphere, nel trattamento di pazienti con BPCO, ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto a placebo e ai pMDI somministranti i suoi mono-componenti (GP e FF). Ad esempio, in termini di miglioramento del trough FEV<sub>1</sub> (predose) mattutino nel corso di 24 settimane di trattamento (vedi Figura 1).

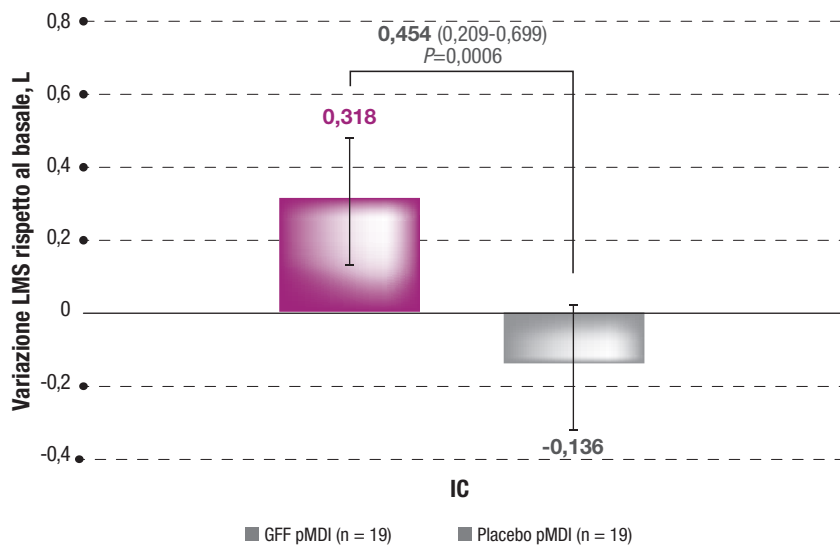
Il GFF formulato in co-sospensione mediante tecnologia Aerosphere ha anche dimostrato di migliorare significativamente e in maniera clinicamente significativa la capacità inspiratoria (CI) dei pazienti con BPCO trattati, determinandone un incremento pari a 454 mL al giorno 15 (vedi Figura 2).

**La capacità inspiratoria** è un parametro importante per i pazienti con BPCO in quanto **può fornire un riflesso della fisiopatologia e dell'impatto di malattia più significativo rispetto ad altri parametri quali il FEV<sub>1</sub>**, per questo, compare spesso come endpoint primario o secondario nei trials clinici.



Risultati di due studi di fase III, randomizzati in doppio cieco, controllati con placebo della durata di 24 settimane condotti su 2.103 e 1.615 pazienti con BPCO. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere GFF pMDI, GP pMD 18 µg, FF pMDI 9,6 µg o placebo (2 volte al dì) o tiotropio DPI 18 µg (1 volta al dì solo nello studio PINNACLE-1 come competitor attivo in open-label).

Fig. 1 - Variazione media rispetto al basale del trough FEV<sub>1</sub> (predose) mattutino nel corso di 24 settimane di trattamento (popolazione stratificata sulla base del braccio di studio - popolazione ITT)



Risultato di uno studio randomizzato, in doppio cieco, crossover di fase III B, della durata di 2 settimane condotto su pazienti con BPCO moderata-severa trattati con GPP pMDI 18/9,6 µg 2 volte al dì (formulato con innovativa tecnologia di co-sospensione Aerosphere) o placebo pMDI.

Fig. 2 - Endpoint spirometrico: variazione rispetto al basale della Capacità Inspiratoria valutata al giorno 15 (popolazione ITT)

Nei pazienti con BPCO un aumento della CI si associa a una riduzione della dispnea e dello sforzo inspiratorio con conseguente miglioramento della capacità di svolgere esercizio fisico (vedi Figura 3 e 4).

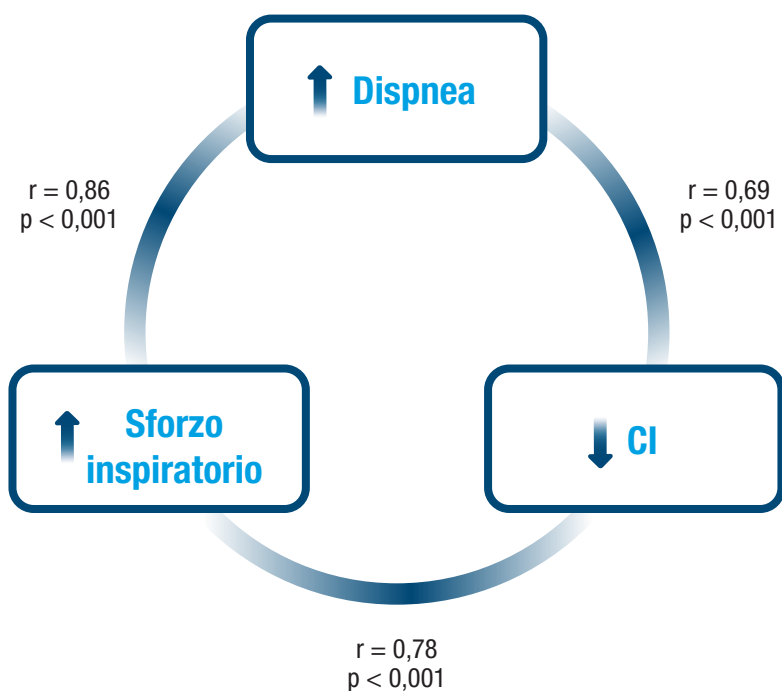
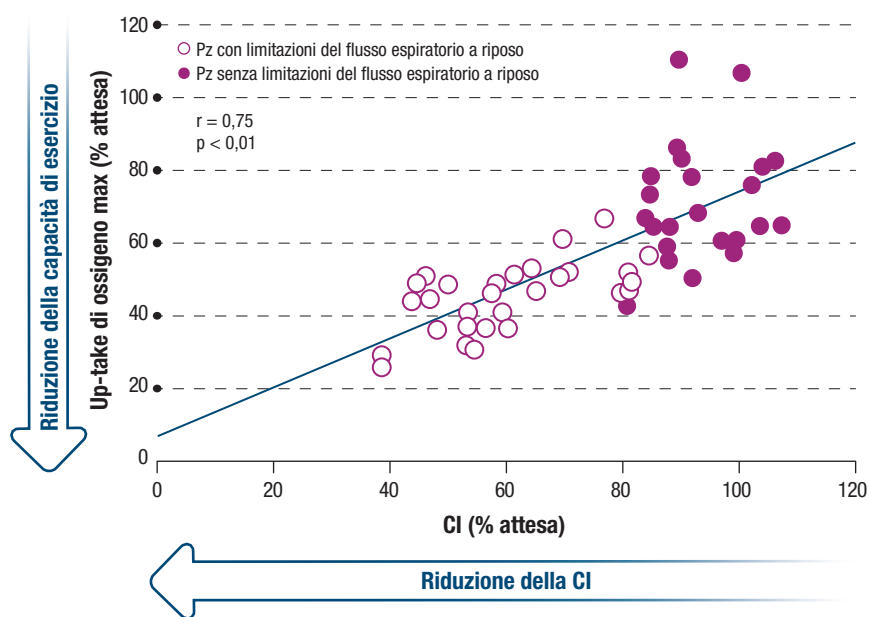


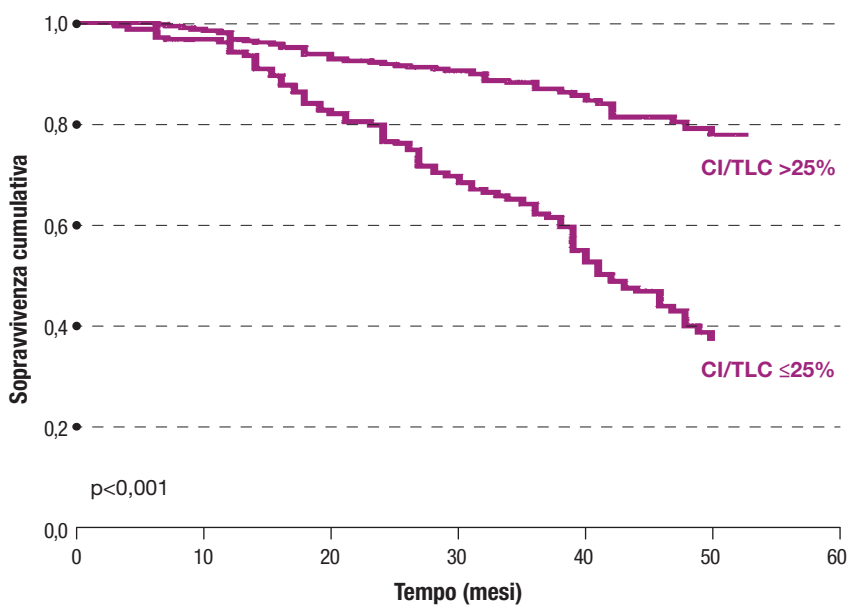
Fig. 3 - Correlazione tra riduzione della CI e aumento della dispnea e dello sforzo inspiratorio



Studio condotto su 52 pazienti con BPCO. La limitazione del flusso espiratorio è stata valutata mediante la tecnica della pressione espiratoria negativa (NEP) e 29 pazienti sono risultati avere limitazioni del flusso espiratorio a riposo. L'up-take di ossigeno è stato misurato nel corso di un circuito incrementale di esercizi potenzialmente limitati dalla sintomatologia respiratoria.

Fig. 4 - Correlazione positiva tra CI e capacità di svolgere esercizio fisico nei pazienti con BPCO

Per contro, la riduzione a riposo della CI costituisce un fattore di rischio di mortalità ed esacerbazione acuta della malattia (vedi Figura 5).



TCL: capacità polmonare totale  
 Studio di coorte condotto su 689 pazienti con BPCO (95% maschi;  $FEV_1 = 1,17$  L); follow up medio pari a 34 mesi. Nel quale è stata analizzata la correlazione tra iperinflazione polmonare, data dal rapporto tra CI e TLC, e mortalità dei pazienti.

Fig. 5 - Curve di Kaplan Meier mostranti la Sopravvivenza Cumulativa



La capacità inspiratoria è definita come la somma del Tidal Volume ( $V_t$  o volume corrente) e del Volume di Riserva Inspiratorio (VRI); una sua progressiva riduzione si correla a un impedimento dell'espansione del  $V_t$  che è stato dimostrato essere connesso a un aumento della Capacità Funzionale Residua (CFR), particolarmente, nella componente di questa denominata come Volume Residuo (VR) cioè quell'aria che rimane "intrappolata" nei polmoni in seguito a massima espirazione (vedi Figura 6).

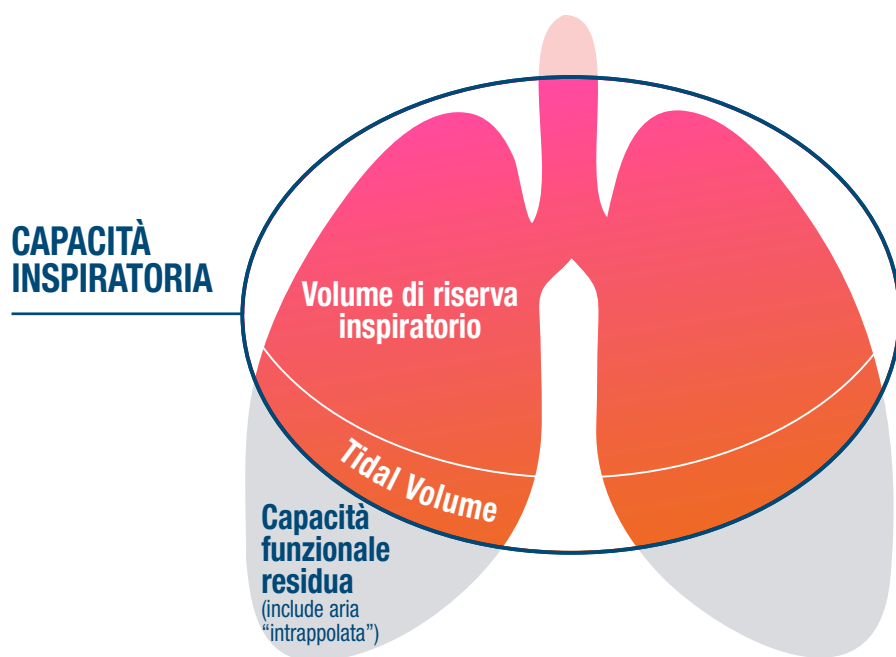


Fig. 6

Questo meccanismo limita la ventilazione meccanica, i muscoli inspiratori si indeboliscono e i pazienti vanno incontro ad affaticamento e dispnea più o meno importanti. Il meccanismo chiave per liberare efficacemente i pazienti dalla dispnea è la broncodilatazione i cui massimi livelli possono essere raggiunti in seguito alla terapia combinata con farmaci LABA/LAMA.

Tutti i LAMA/LABA hanno dimostrato di migliorare la CI vs placebo, anche se il miglioramento ottenibile con GFF è numericamente maggiore rispetto a quello ottenuto con gli altri LAMA/LABA:

#### MASSIMA CAPACITÀ INSPIRATORIA RAGGIUNTA CON I DIVERSI LAMA/LABA\*

GFF	ACL/FF	UMEC/VI	TIO/OLO	GP/IND
454 mL vs placebo	293 mL vs placebo	316 mL vs placebo	318 mL vs placebo	320 mL vs placebo

**Tab. 2** - ACL/FF: acclidinio/formeterolo; UMEC/VI: umeclidinio vilanterolo; TIO/OLO: tiotropio/olodaterolo; GP/IND: glicopirronio indacaterolo.

\* Si specifica che i dati presenti nella tabella sono i risultati di differenti trial clinici e non di uno studio di confronto diretto. Nonostante ciò, i criteri di inclusione nei diversi studi e le caratteristiche al basale dei pazienti inclusi quali età, severità di malattia, funzionalità polmonare ecc. appaiono paragonabili e ne consentono, pertanto, un confronto indiretto.

La differenza nel miglioramento della capacità inspiratoria potrebbe essere associata alla nuova tecnologia d'amministrazione ADT basata su particelle aerodinamiche e di misura ottimale che consentono una distribuzione efficiente dei farmaci in maniera omogenea sia nelle grandi che nelle piccole vie aeree con conseguente maggiore broncodilatazione per l'innovativo spray Aerosphere.

### Conclusione

I farmaci LABA/LAMA rappresentano la corner stone del trattamento delle patologie respiratorie quali la BPCO, infatti, la loro somministrazione combinata consente di raggiungere i massimi livelli di broncodilatazione e per tanto di desufflazione.

Questi farmaci vengono utilizzati in maniera consolidata per via inalatoria ma le tecnologie di somministrazione a disposizione necessitano ancora di essere perfezionate.

In questo scenario, il GFF formulato in co-sospensione mediante tecnologia Aerosphere ha mostrato ottimi risultati di efficacia nel trattamento dei pazienti con BPCO sia in termini di FEV<sub>1</sub> che di CI (parametro particolarmente importante perchè riflette in maniera significativa, e superiore rispetto al FEV<sub>1</sub>, l'impatto della malattia sulla vita quotidiana dei pazienti). I significativi benefici osservati potrebbero essere dovuti all'impiego della tecnologia Aerosphere grazie alla quale gli attivi, veicolati in co-sospensione da particelle porose fosfolipidiche, riescono a raggiungere sia le grandi che le piccole vie aeree con una distribuzione omogenea, in dosi consistenti e costanti ad ogni somministrazione. La tecnologia Aerosphere potrebbe costituire quindi un'interessante opportunità per migliorare gli outcome di trattamento dei pazienti con BPCO anche se, per suffragare l'esistenza di un link diretto tra questa tecnologia e l'efficacia clinica, dovranno essere svolti ulteriori studi scientifici.

### Bibliografia Consultata

1. Agusti A et al.; *Gold Pocket Guide 2019*; 1-84
2. Bettoncelli G; *Rivista Società Italiana di Medicina Generale 2016*; 6: 46-49
3. Ari A et al.; *American Association for Respiratory Care - A Guide to Aerosol Delivery Devices for Respiratory Therapists, 2019 2nd Edition*
4. Bevepsi Aerosphere; *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report EMA/778350/2018*
5. D'Urzo A D et al.; *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018*; 13: 2805-2819
6. WHO; *The top 10 causes of death 2020*
7. Ferguson G T et al.; *Respir Med 2018*; 134: 16-23
8. Doty A et al.; *AAPS PharmSciTech 2018*; 19(2): 837-844
9. Martinez F J et al.; *Chest 2017*; 151(2): 340-357
10. De Backer W et al.; *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018*; 13: 2673-2684
11. Delgado B J, Bajaj T; *Physiology, Lung Capacity [Updated 2020]*; StatPearls Publishing 2020
12. Guenette J A et al.; *Pulm Med 2013*; 2013: 956081
13. Watz H et al.; *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017*; 12: 2545-2558
14. Anoro Ellipta. *Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto*
15. Maltais F et al.; *Ther Adv Respir Dis 2014*; 8(6): 169-181
16. Maltais F et al.; *Ther Adv Respir Dis 2014*; *Supplementary materials*
17. Maltais F et al.; *Adv Ther 2020*; *Online ahead of print*
18. Troosters T et al.; *Am J Respir Crit Care Med 2018*; 198(8): 1021-1032
19. *Ultibro Breezhaler. Summary of Product Characteristics*
20. Beeh K M et al.; *Respir Med 2014*; 108(4): 584-592
21. Beeh K M et al.; *Respir Med 2014*; *Supplementary materials*
22. Glasser J, Mallampalli R; *Microbes Infect 2012*; 14(1): 17-25
23. Usmani O S et al.; *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021*; 16: 113-124
24. Wauthoz N et al.; *Eur J Lipid Sci Technol 2014*; 116(9): 1114-1128
25. O'Donnell D E; *Proc Am Thorac Soc 2006*; 3(2): 180-184
26. Diaz O et al.; *Eur Respir J 2000*; 16(2): 269-275
27. Casanova C et al.; *Am J Respir Crit Care Med 2005*; 171(6): 591-597



