

# ***Classi Farmacologiche e dispositivi di erogazione per la terapia inalatoria***



**Dr. Marco Contoli**

**Centro di Ricerca su Asma e BPCO  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi di Ferrara**

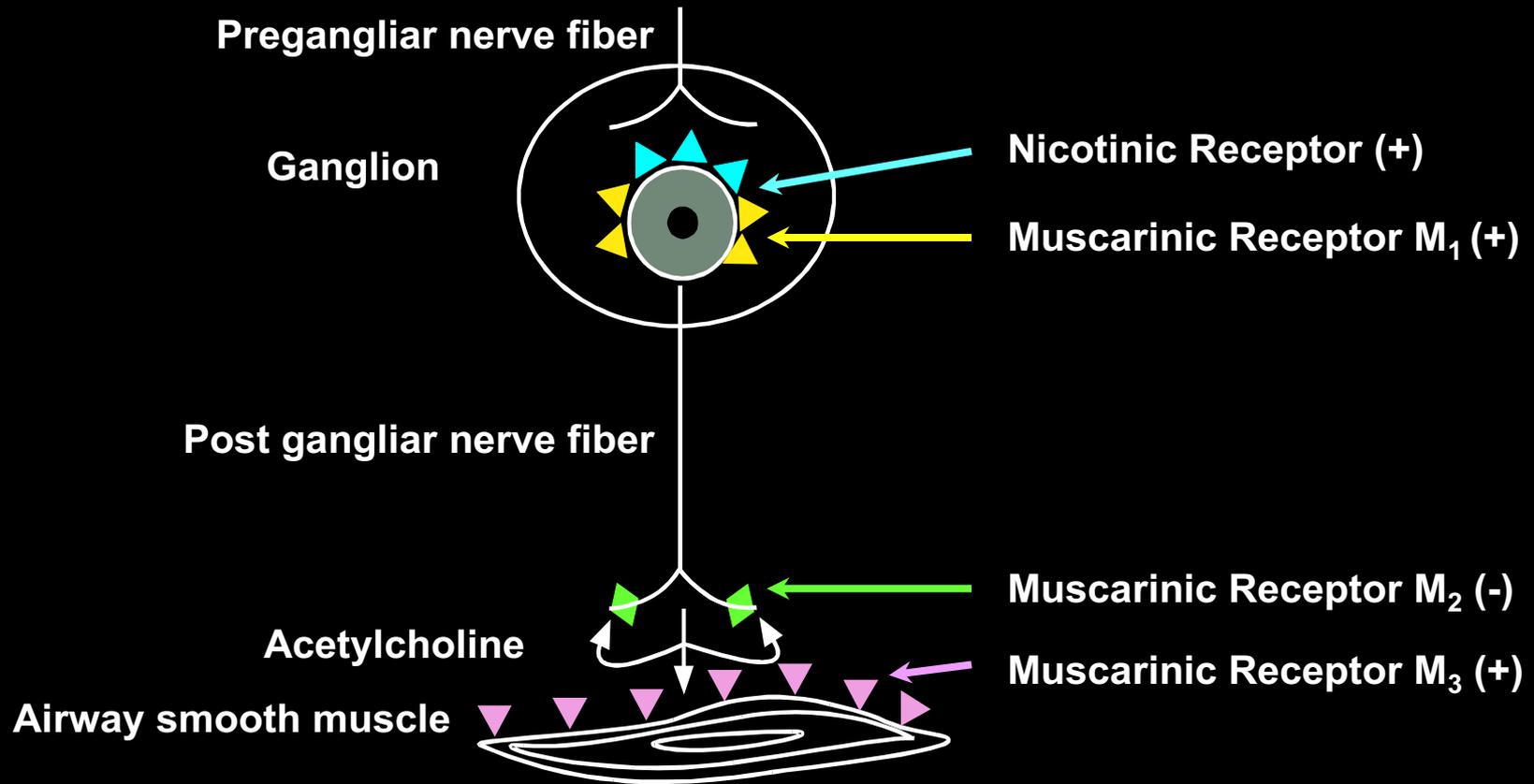
***Classi Farmacologiche e  
dispositivi di erogazione per la  
terapia inalatoria***



**Dr. Marco Contoli**

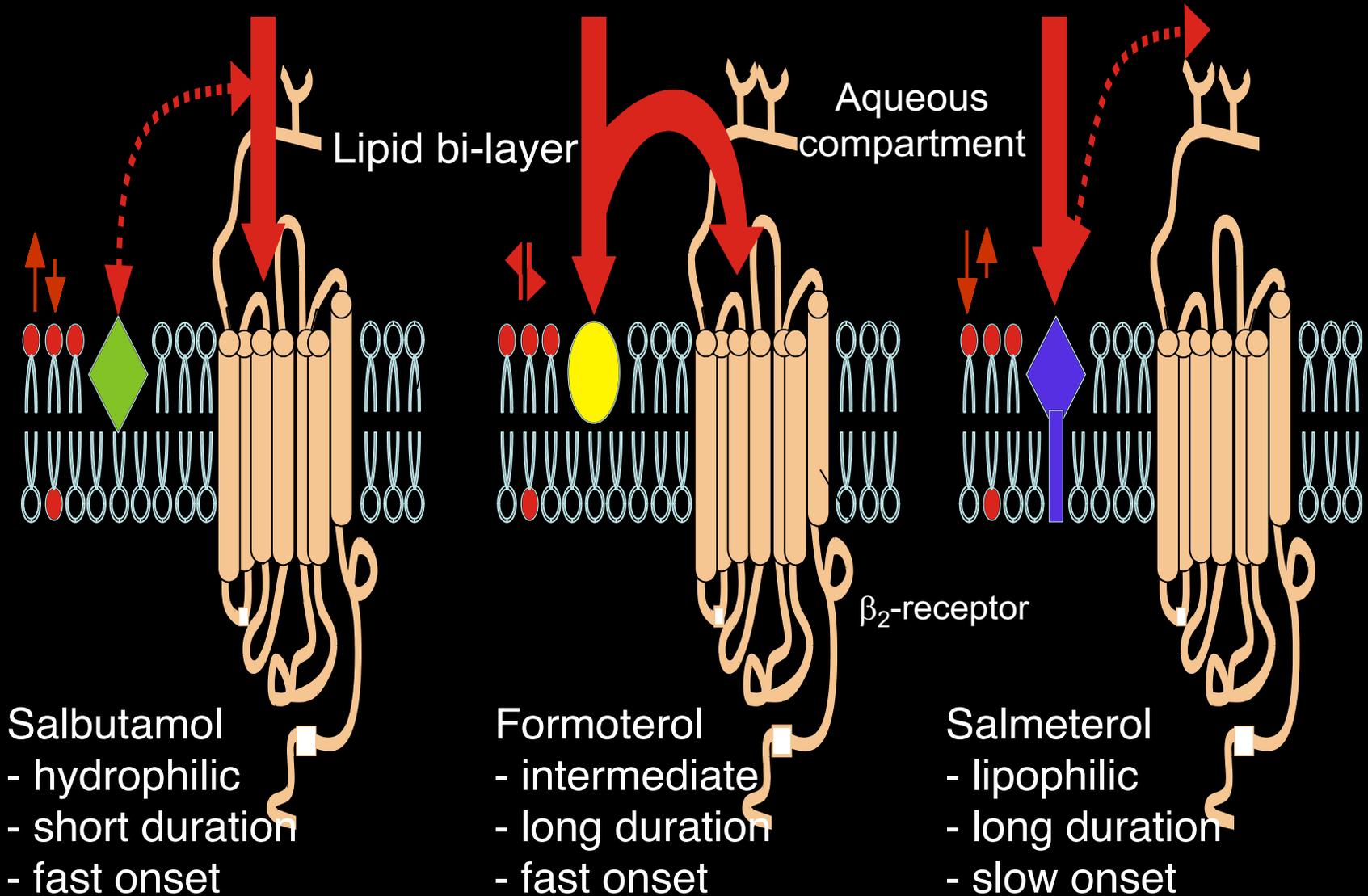
**Centro di Ricerca su Asma e BPCO  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi di Ferrara**

# Recettori colinergici: anticolinergici

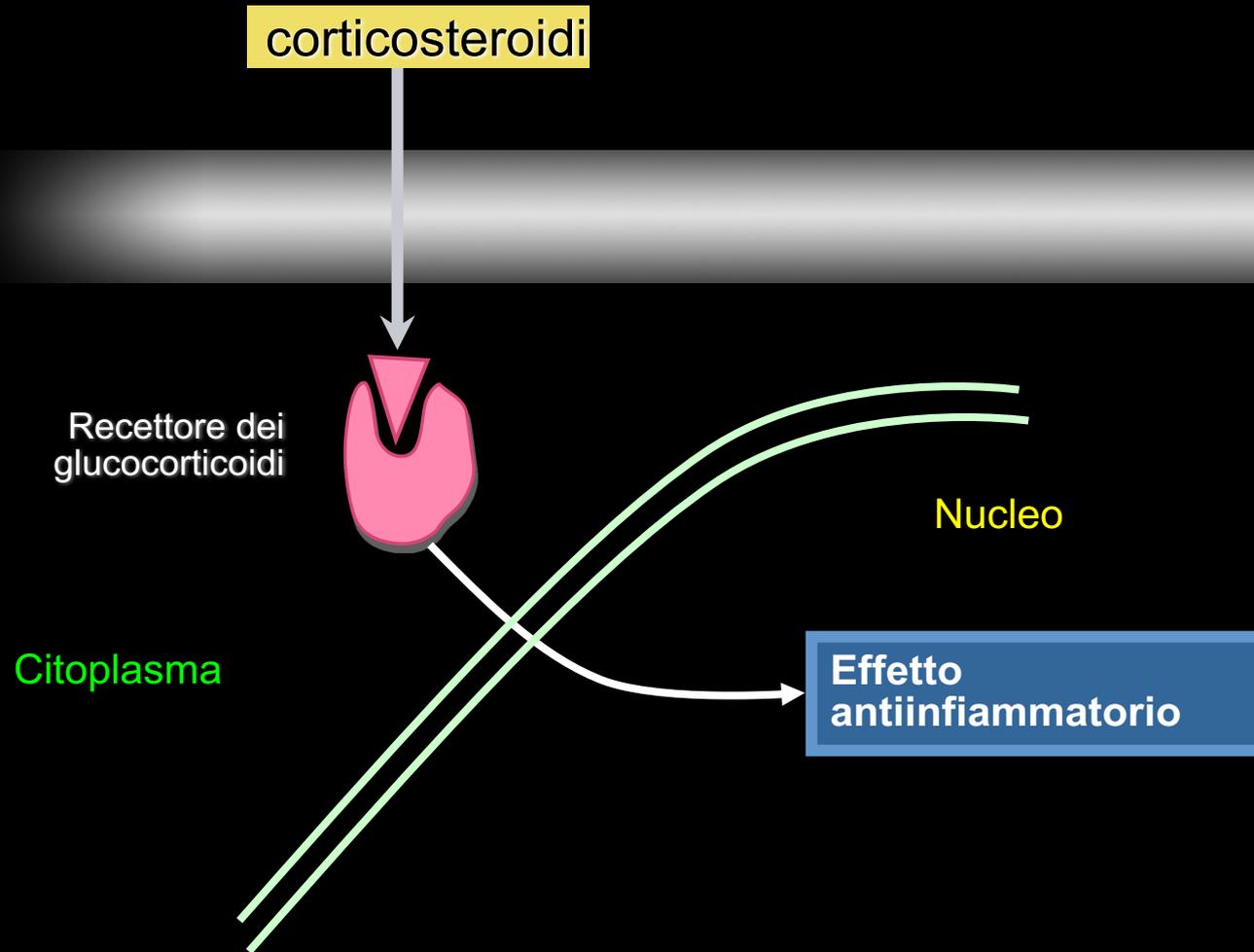


Barnes PJ (Eur Respir Rev 1996); Disse B et al. (Life Sciences 1999)

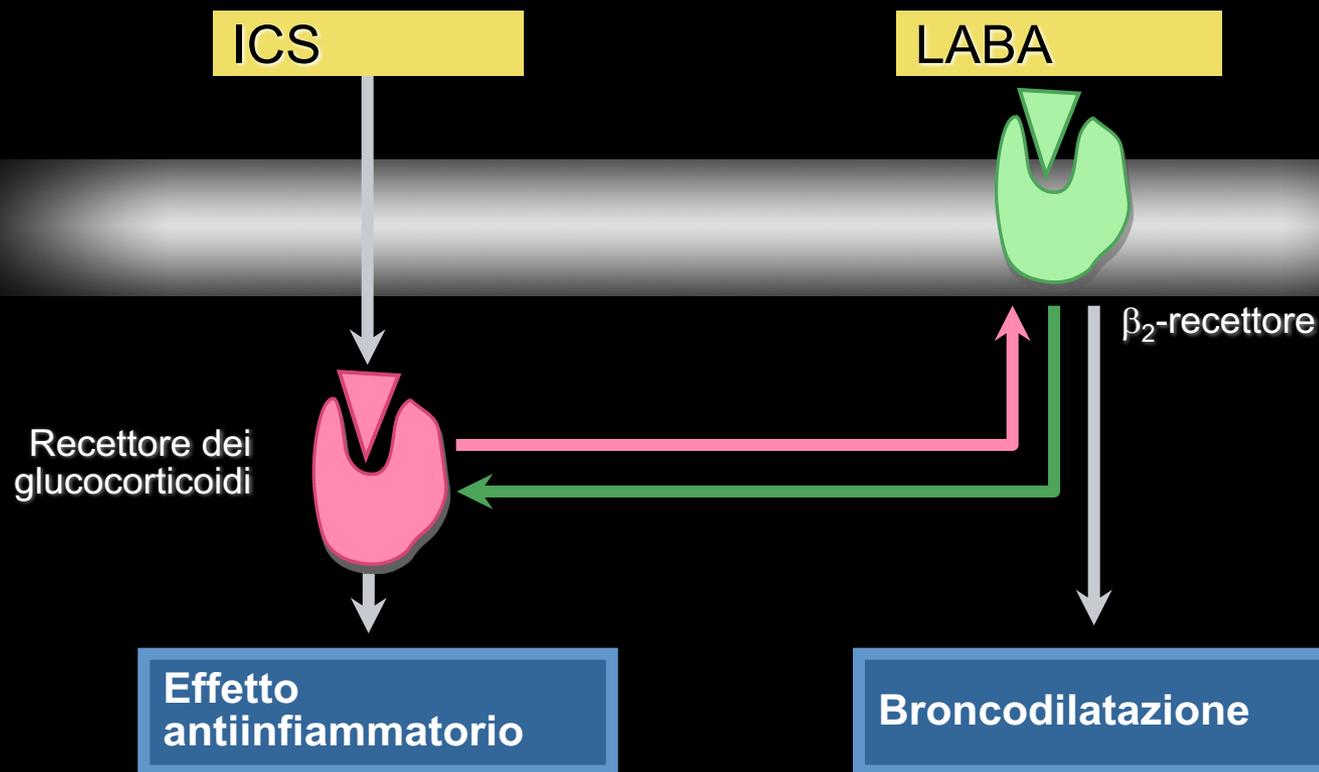
# Recettore $\beta_2$ : $\beta_2$ AGONISTI



# Recettore per corticosteroidi



# Sinergismo tra corticosteroidi inalatori (ICS) e broncodilatatori beta2 agonisti (LABA)



# Principali Farmaci per via inalatoria

Broncodilatatori beta2 agonisti a rapida azione a breve durata (SABA)

- Salbutamolo

Broncodilatatori beta2 agonisti a lunga durata (LABA)

- Salmeterolo
- Formoterolo
- Indacaterolo
- Vilanterolo
- Indacaterolo
- Olodaterolo

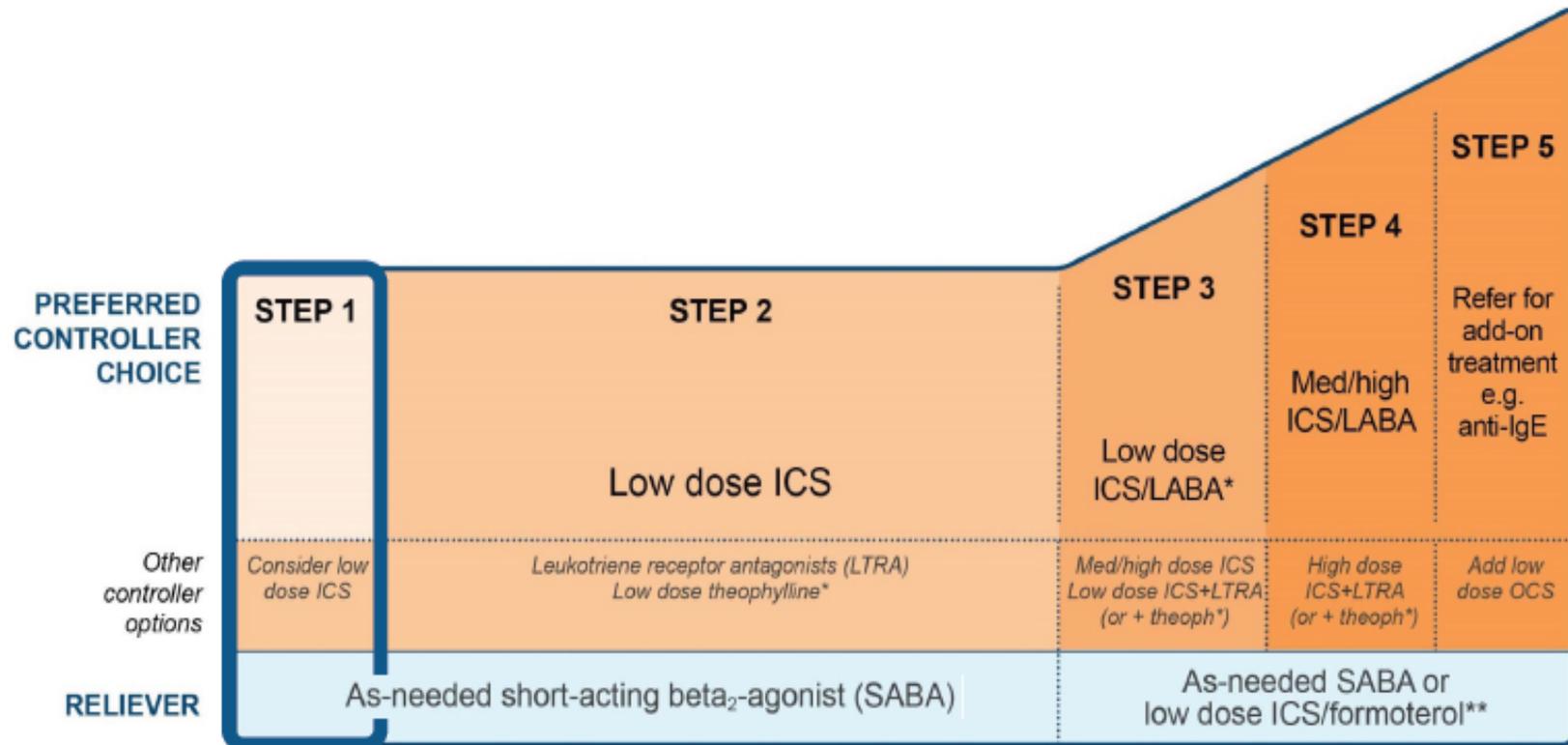
Broncodilatatori anticolinergici a lunga durata (LAMA)

- Tiotropio
- Glicopirronio bromuro
- Acclidinio bromuro

Corticosteroidi per via inalatoria (ICS)

- Beclometasone
- Ciclesonide
- Fluticasone
- Budesonide
- Mometasone

# Step 1 – as-needed inhaled short-acting beta<sub>2</sub>-agonist (SABA)



\*For children 6-11 years, theophylline is not recommended, and preferred Step 3 is medium dose ICS

\*\*For patients prescribed BDP/formoterol or BUD/formoterol maintenance and reliever therapy



# Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD

## Manage Stable COPD: Pharmacologic Therapy

### RECOMMENDED FIRST CHOICE

	<b>C</b>	<b>D</b>		
<b>GOLD 4</b>	ICS + LABA <i>or</i> LAMA	ICS + LABA <i>and/or</i> LAMA	2 or more <i>or</i> ≥ 1 leading to hospital admission	
<b>GOLD 3</b>				
<b>GOLD 2</b>	<b>A</b>	<b>B</b>		1 (not leading to hospital admission)
<b>GOLD 1</b>	SAMA <i>prn</i> <i>or</i> SABA <i>prn</i>	LABA <i>or</i> LAMA		
	CAT < 10 mMRC 0-1	CAT ≥ 10 mMRC ≥ 2	<b>0</b>	
			<b>Exacerbations per year</b>	

***Classi Farmacologiche e  
dispositivi di erogazione per la  
terapia inalatoria***



**Dr. Marco Contoli**

**Centro di Ricerca su Asma e BPCO  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi di Ferrara**

# Aerosol

---

- **Sistema bifasico inalabile**
  - Fase gassosa (aria o ossigeno)
  - Particelle disperse di diametro variabile



*Diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD)*

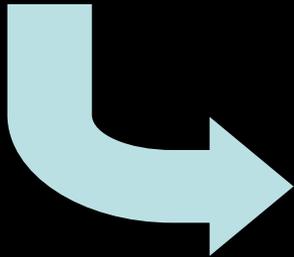


*Particelle di aerosol con MMAD analogo presentano un analogo modello di deposizione polmonare*

# Diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD)

---

- Evaporazione del propellente
- Igroscopicità (nelle vie aeree 99% umidità)
- Elettrostaticità
- Natura chimica del composto (eccipienti)

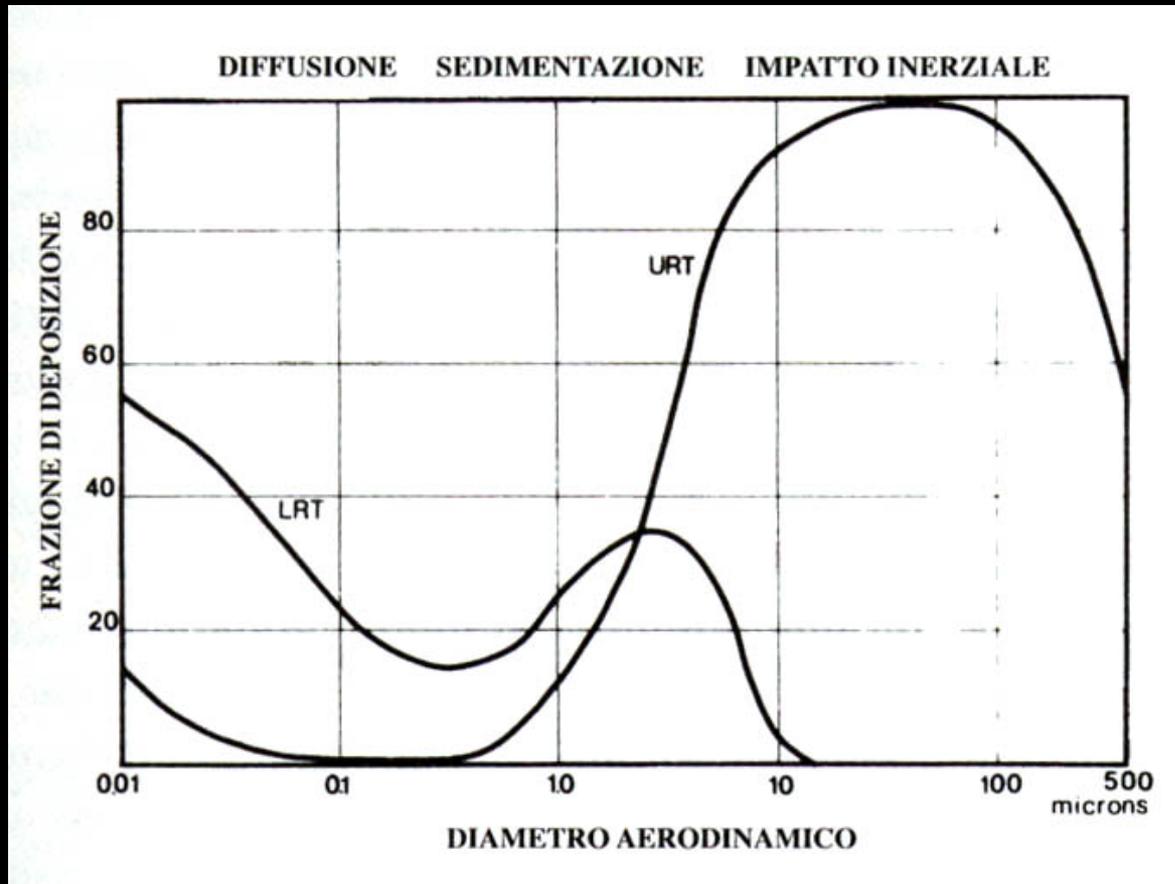


***MMAD utile  $\leq 10 \mu\text{m}$***

Particelle con MMAD compreso tra 1 e 5  $\mu\text{m}$  hanno massima deposizione polmonare dalla 5-6° diramazione bronchiale

*(Santolicandro, J Thorac Imag 1986)*

# Meccanismi di deposizione polmonare



*Cosa condiziona la deposizione  
polmonare?*

# Fattori che influiscono sulla deposizione polmonare

Influenza della tecnica di inalazione sulla deposizione dell'aerosol.

Tecnica inalatoria	Percentuale di farmaco depositato
Inalazione lenta, 10 sec apnea	14,3%
Inalazione lenta, 4 sec apnea	6,5%
Inalazione rapida, 10 sec apnea	6,7%

*(Newman, Eur Respir Dis 1982)*

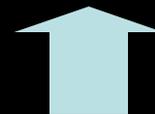


**Pattern  
inspiratorio**

Distribuzione della budesonide tramite Turbohaler

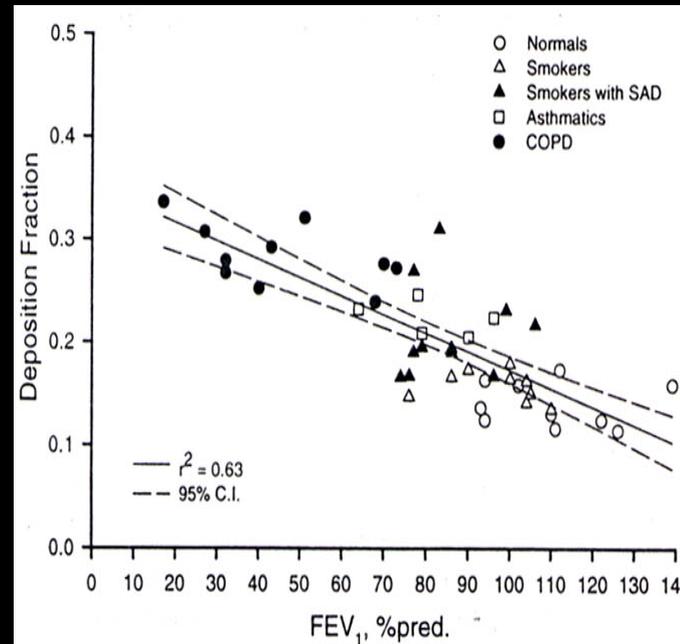
	Budesonide 60 L/min	Budesonide 35 L/min
Polmoni (%)	27,7 ± 3,0	14,8 ± 1,0
Orofaringe (%)	57,9 ± 4,2	66,6 ± 2,5
Boccaglio (%)	13,5 ± 1,9	18,1 ± 2,0
Polmone periferico (%)	11,8 ± 1,6	6,3 ± 0,3

*(Borgstrom, Eur Respir J 1994)*



**Sforzo inspiratorio**

# Fattori che influiscono sulla deposizione polmonare: *Ostruzione bronchiale*



*(Kim et al, AJRCCM 1997)*

Maggiore ostruzione → Maggiore deposizione (> centrale)

*(Santolicabdro, Respiration 1986)*

*I dispositivi*

# Sistemi di inalazione (devices)

- Metered-dose inhaler (MDIs)
  - Inalatori pressurizzati convenzionali
  - Inalatori attivati dal respiro
- Dry-powder inhaler (DPI)
  - Single dose
  - Multi-dose
- Nebulizzatori

# Nebulizzazione

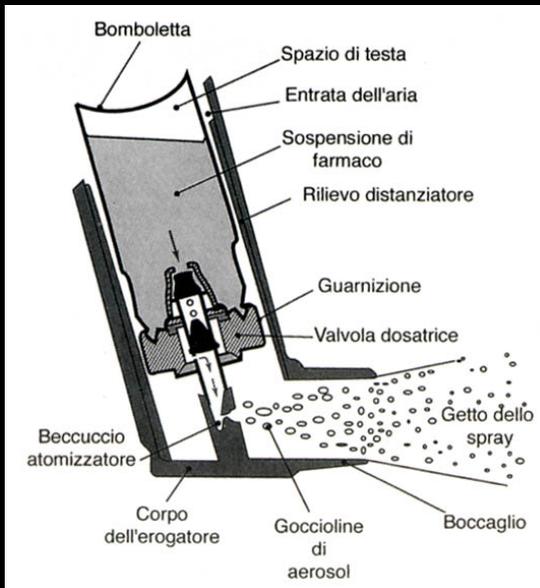
La **nebulizzazione** (talvolta detta impropriamente "atomizzazione") è la riduzione di un liquido in parti minutissime (gocce), che si ottiene ad esempio facendo scontrare il liquido con un getto d'aria ad elevata velocità oppure costringendo il liquido a passare attraverso un orifizio avente una sezione di passaggio molto stretta.

Tanto più stretta sarà la sezione di passaggio dell'orifizio, tanto maggiore sarà la pressione a cui il liquido è sottoposto.

Un **nebulizzatore** (a volte chiamato anche **polverizzatore**) è un apparecchio che trasforma un liquido in aerosol dalle gocce molto fini. Il liquido, immesso da un ugello, viene disperso da un diffusore



# Inalatori per aerosol pressurizzati

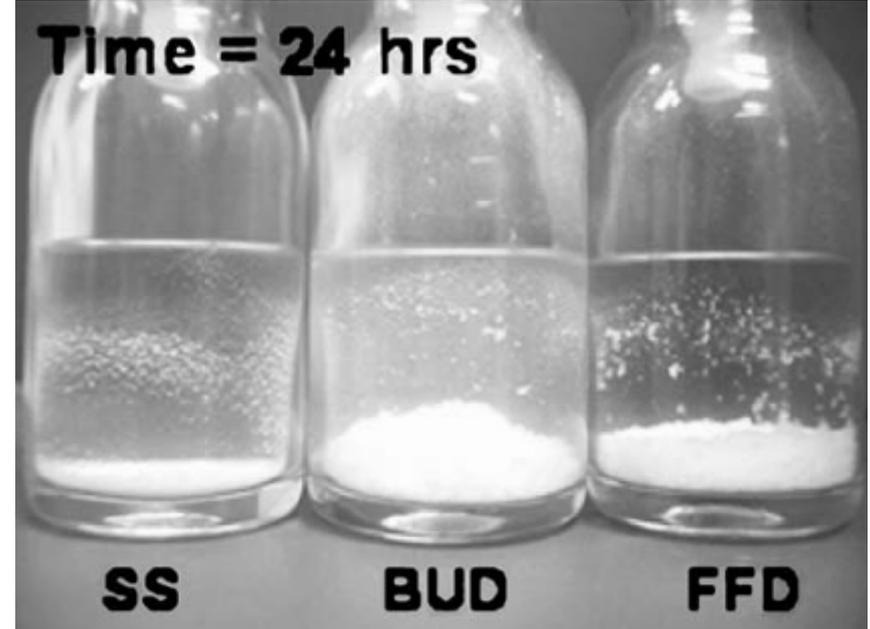
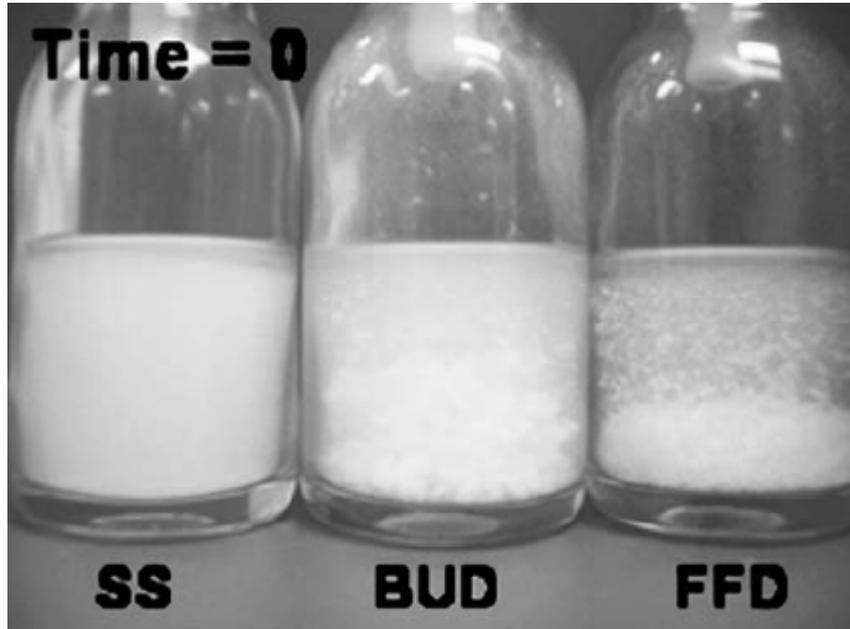


- Propellente liquido (CFC, HFC)
- Surfactante
- Farmaco dissolto (solvente etanologico) o sospeso
- Antiossidanti o chelanti, eccipienti per il gusto

A livello della valvola: circa 100 km/h

A circa 10 cm dalla valvola la velocità delle particelle viene superata dal flusso inspiratorio

# Soluzione vs Sospensione nelle formulazioni pressurizzate inalatorie



Le sospensioni (vedi figura) richiedono l'agitazione prima della somministrazione

L'utilizzo di HFA come propellente consente l'allestimento di soluzioni

# Inalatori per aerosol pressurizzati

---

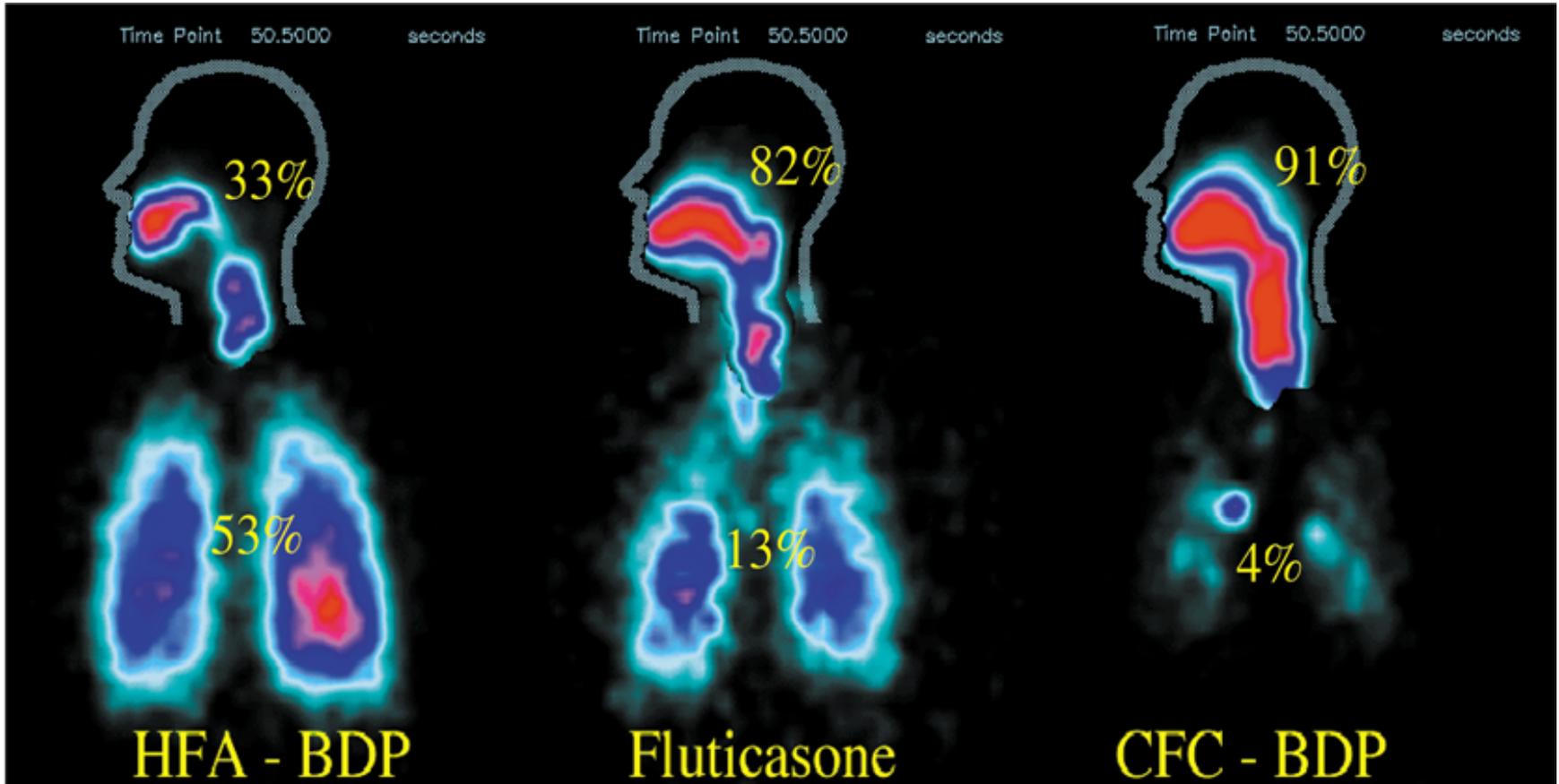
- **Vantaggi vs nebulizzatori:**
  - meno costosi
  - trasportabili
  - terapia al bisogno
- **Limiti:**
  - coordinazione (50% dei pazienti non corretto uso)
  - CFC
  - Broncospasmo paradossoso (eccipienti e propellenti)

## Distanziatori

---

- Ridurre la velocità del jet di aerosol
- Migliorare la coordinazione ventilo-motoria
- Evitare il “cold freon effect”
- Ridurre l’impatto in orofaringe
- Camere con valvola che si attiva ad un flusso inspiratorio molto basso 15 l/min

# Soluzione, sospensione e deposizione



**soluzione**

**sospensione**

**sospensione**

La formulazione di farmaci pressurizzati in soluzione consente di erogare particelle di farmaco di dimensioni ridotte, che favoriscono la distribuzione ottimale del farmaco sia nelle vie aeree centrali che periferiche.

# Inalatori di polvere secca

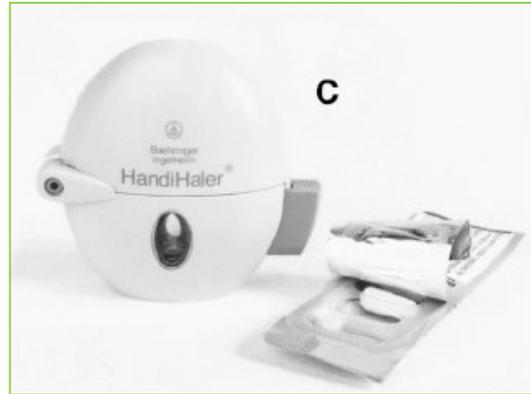
---

- Pro
  - Non necessaria coordinazione ventilo-motoria
  - Non contengono propellenti
  - Elevata efficienza in termini di deposizione
  - Basse dosi di farmaco
- Contro
  - Flusso inspiratorio
  - Non percezione dell'erogazione

## DPI MONODOSE: caricamento con compresse contenute nel blister



Breezhaler



Handihaler



Aerosolizer

## DPI MULTIDOSE



Diskus

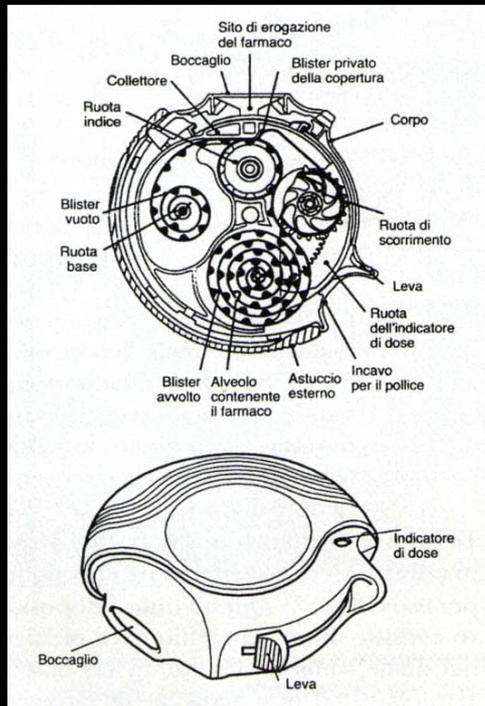


Turbohaler



Genuair

# Inalatori di polvere secca: Diskus



Inalatore multidose di polvere secca

Blister arrotolato con 60 dosi di farmaco

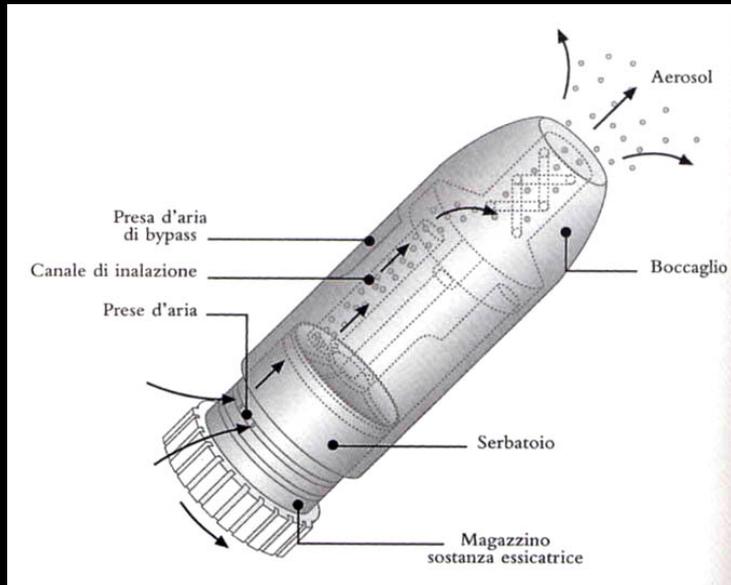
Farmaco combinato con lattosio che consente di utilizzare piccole quantità di farmaco e di dare sapore.

**E' un dispositivo a bassa resistenza**

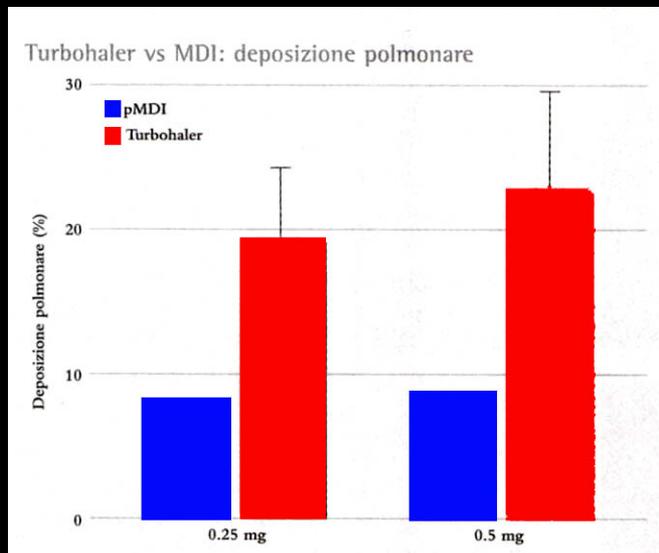
**La dose erogata si mantiene tra 89-98% della dose nominale da 30 a 90 L/min di flusso inspiratorio**

(Malton, J Pharm Med 1996)

# Inalatori di polvere secca: Turbohaler



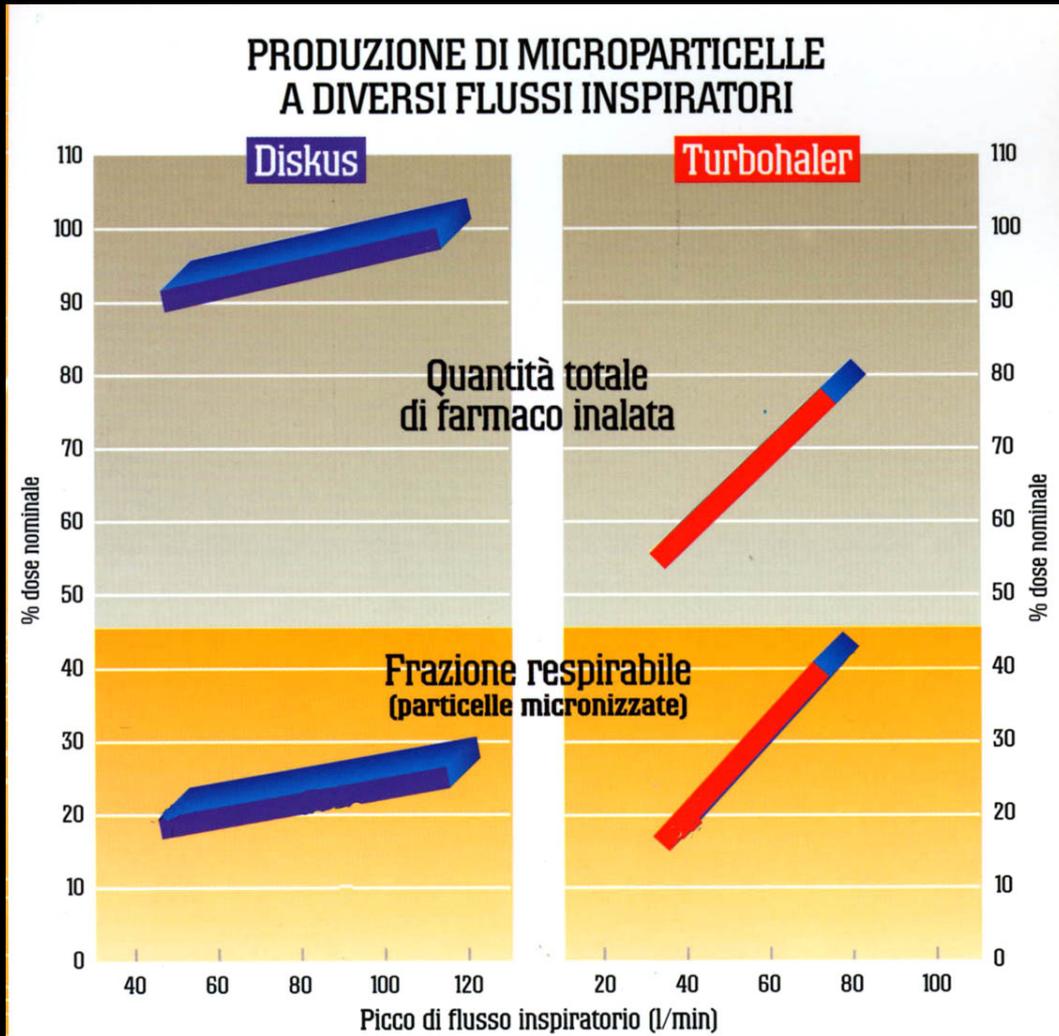
- Inalatore multidose con reservoir
- Dispositivo ad alta resistenza
- La dose erogata media è del 60% tra 30-90 L/min



(Thorsson, Eur Respir J 1994)

(Borgstrom, AJRCCM 1996)

# Turbohaler vs Diskus



Flusso 30-60 L/min

Frazione di particelle <6 µm

(Prime, Eur Respir J 1997)  
(Bisgaard, AJRCCM 1996)  
(Gibson, AJRCCM 1997)

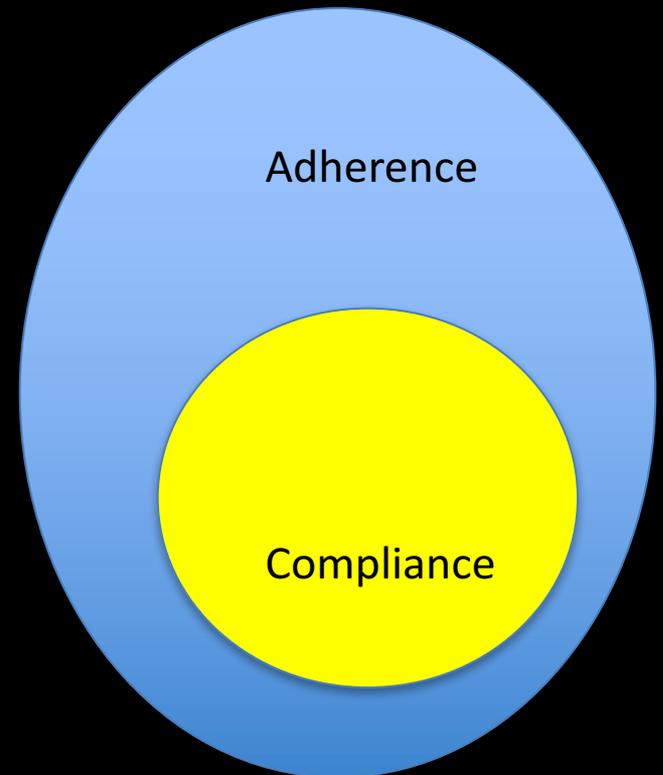
98% dei pazienti ricoverati in ER per riacutizzazione asmatica produce un PIF in grado di determinare una inalazione efficace (Brown, Eur Respir J 1995)

# Problemi legati all'utilizzo di devices

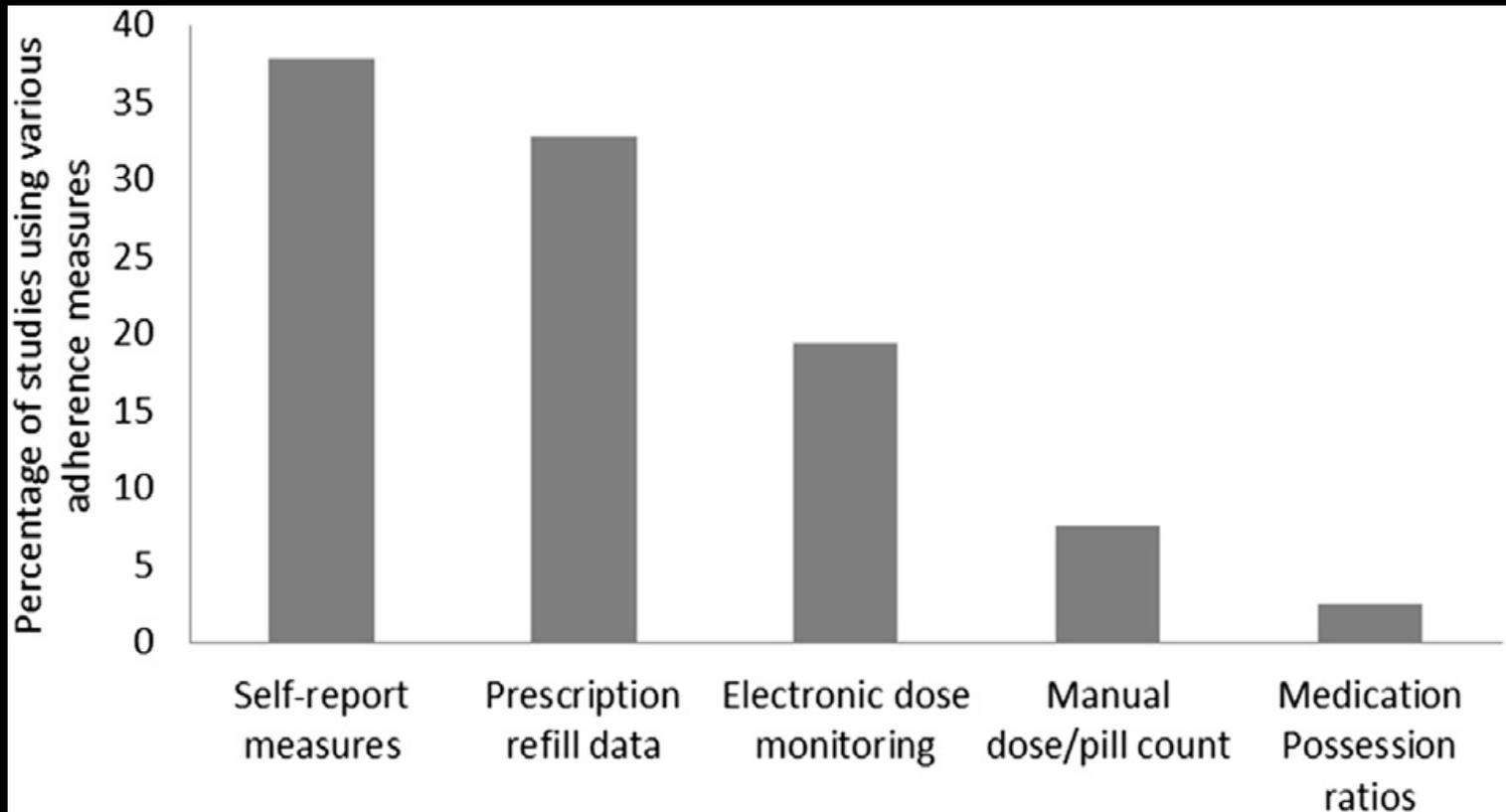
- 1) Errori nell'utilizzo ed efficacia
- 2) Aderenza ed efficacia

# Definition

- Adherence to treatment can be broadly defined as ‘the extent to which a person’s behaviour corresponds with the agreed recommendations from a healthcare provider’
- poor adherence (often defined as 80% adherence)



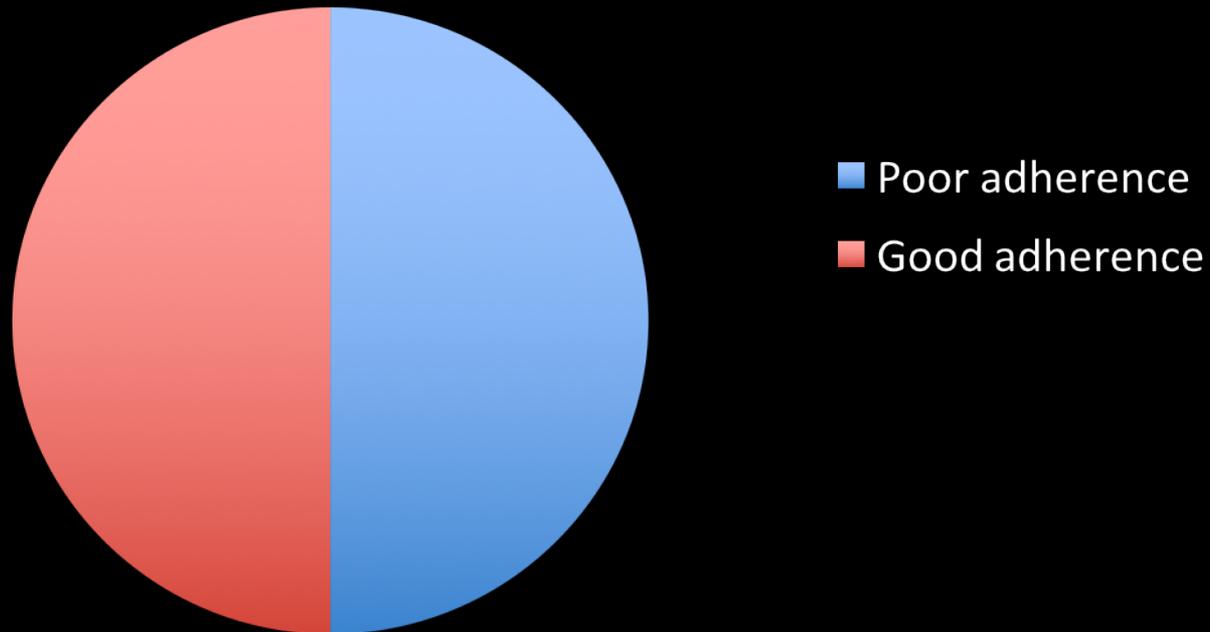
# Methods



(Makela et al. Respi Med 2013)

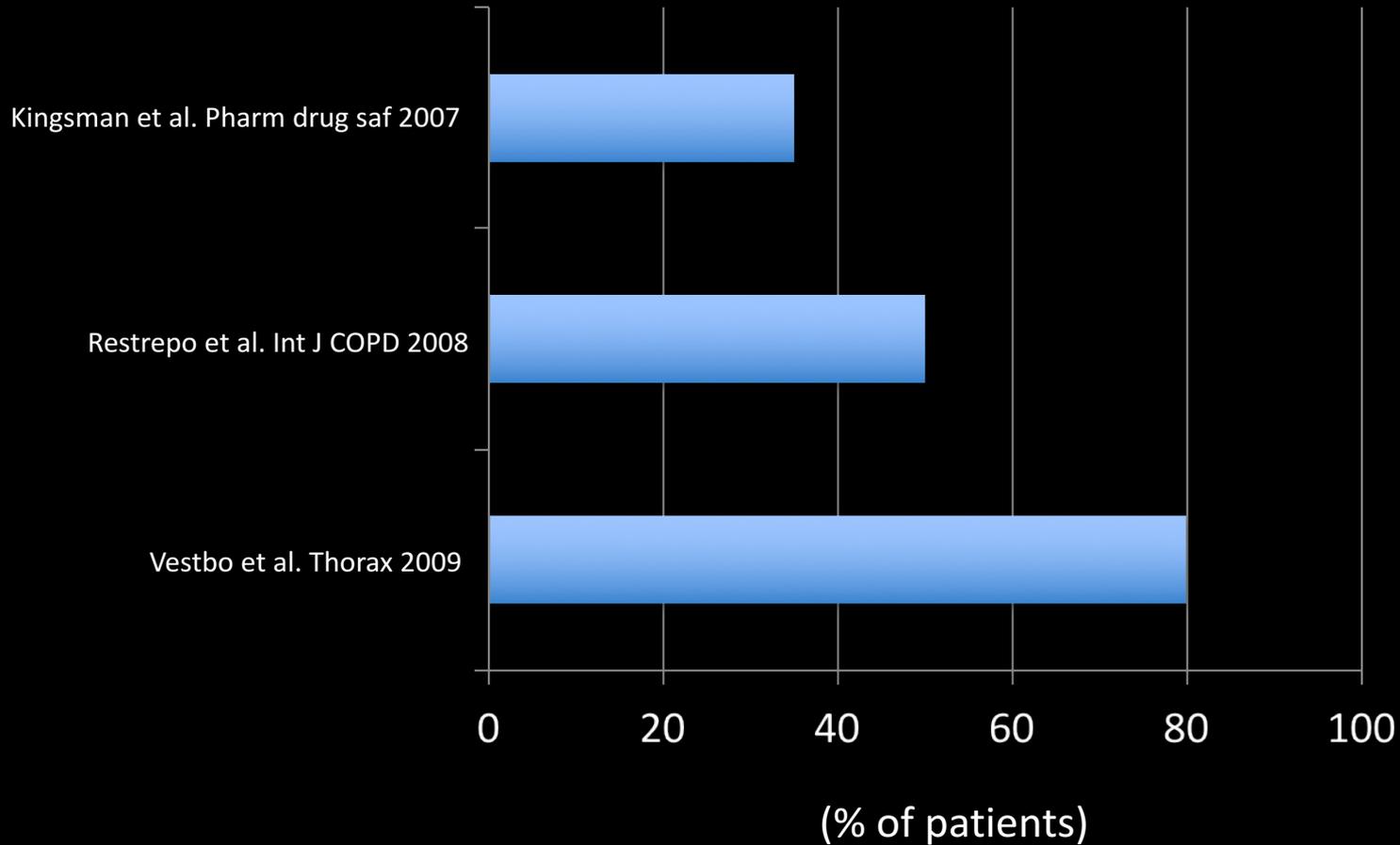
# Burden of the problem

Patients receiving long-term pharmacotherapy for chronic diseases

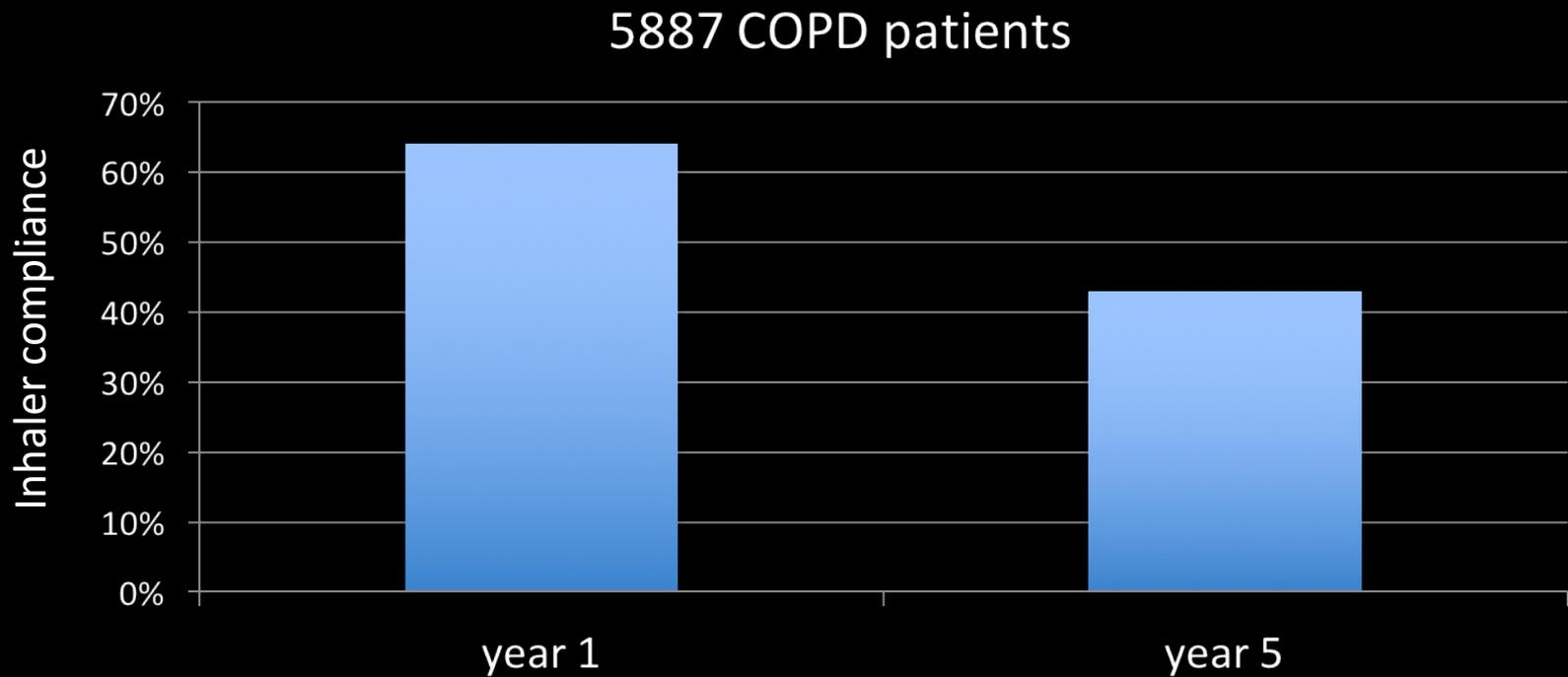


*The adherence is an unmet medical need*

# Adherence in COPD



# Adherence in COPD



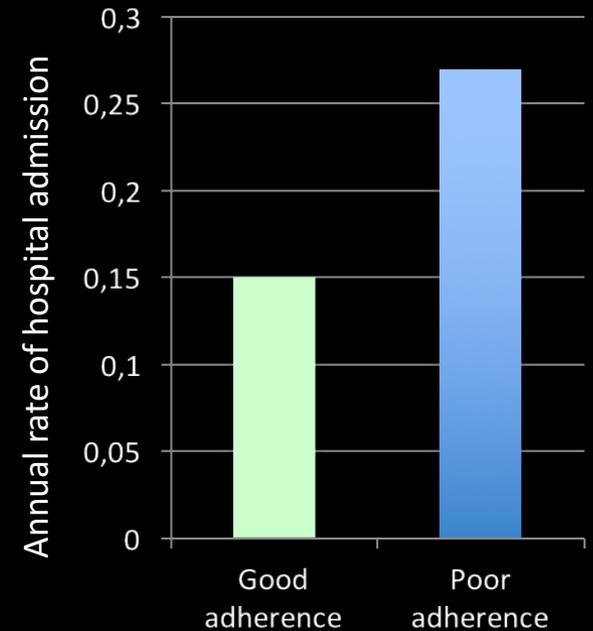
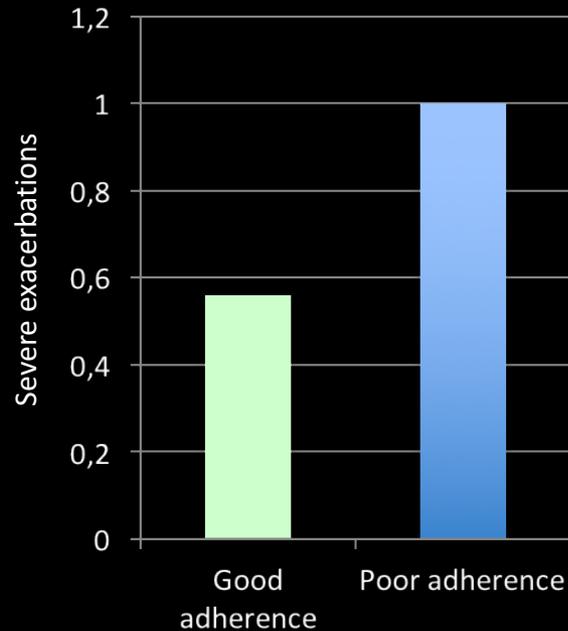
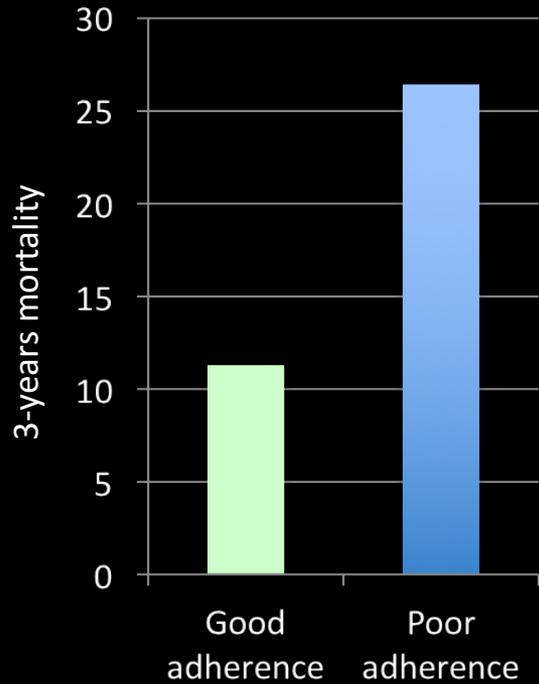
(Anthonisen et al. JAMA 1994)

# Adherence in COPD

- In a study of 11,376 COPD patients in the last year of life, only 52% used any COPD medications
- 3436 on monotherapy only, 40% discontinued medication within 30 days

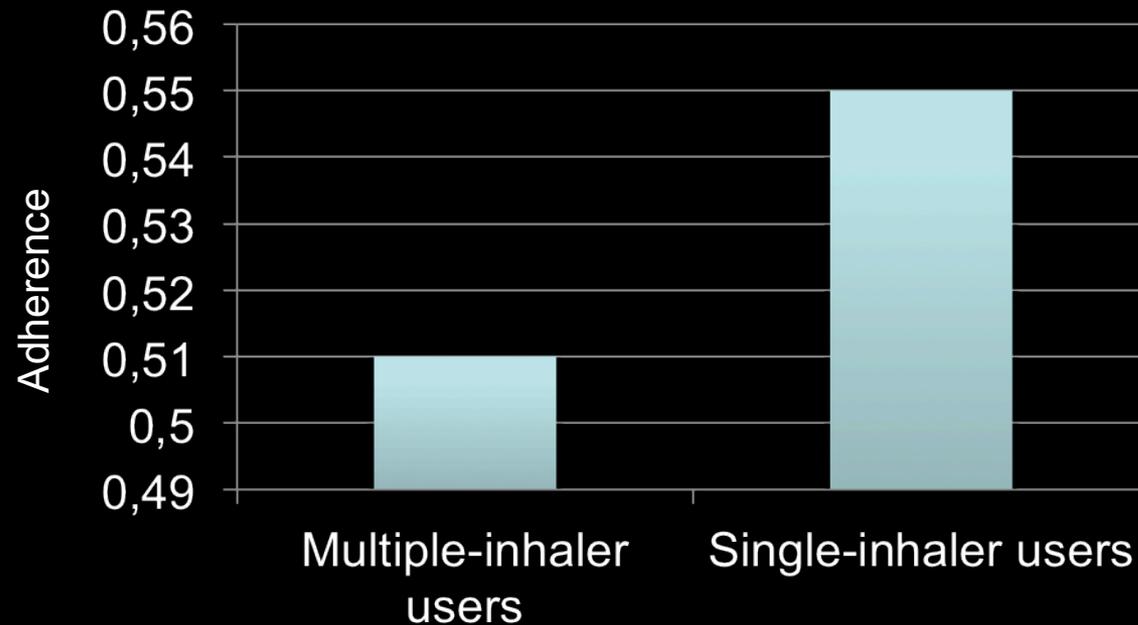
(Jung e et al. Respir Med 2009)

# Adherence and clinical outcomes



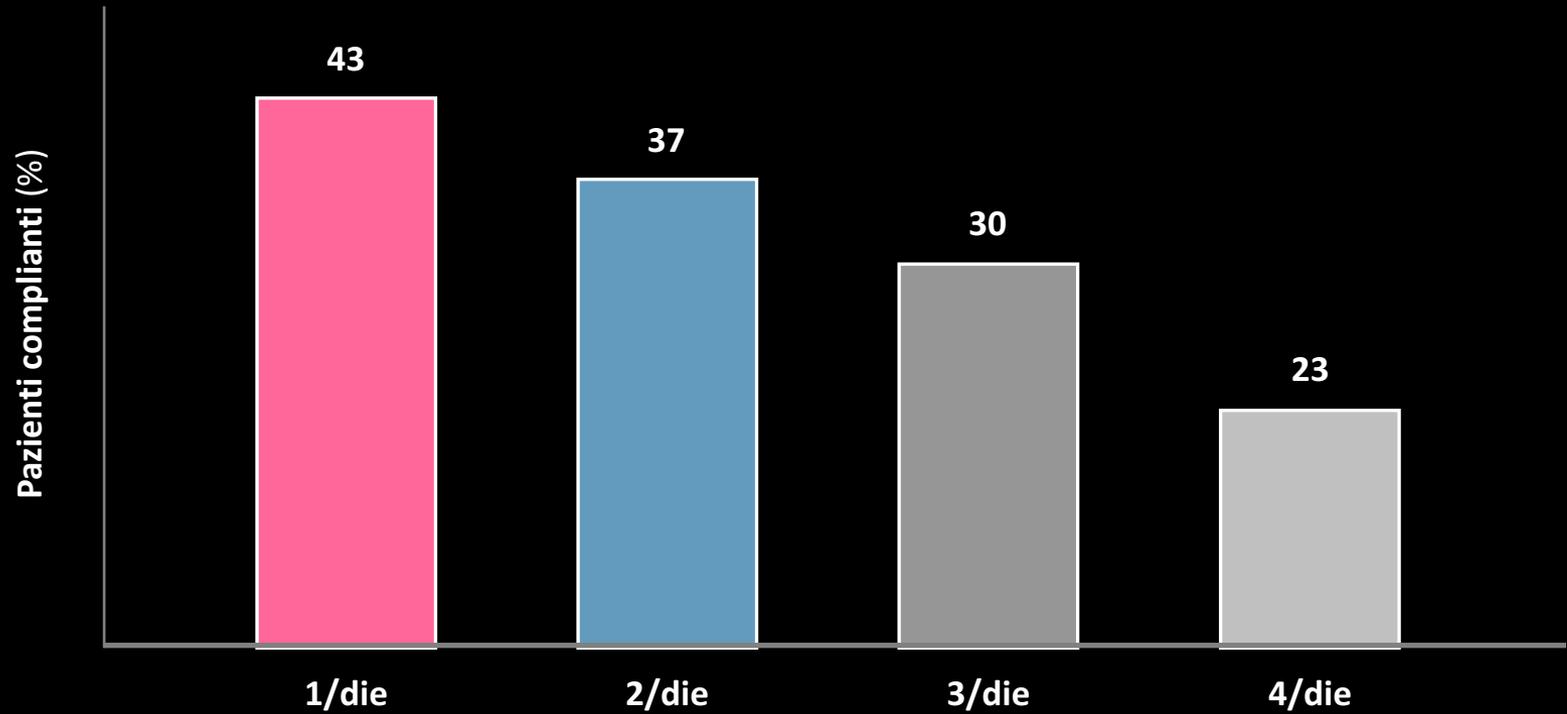
(Vestbo et al. Thorax 2009)

# Multiple versus single long-acting maintenance inhalers

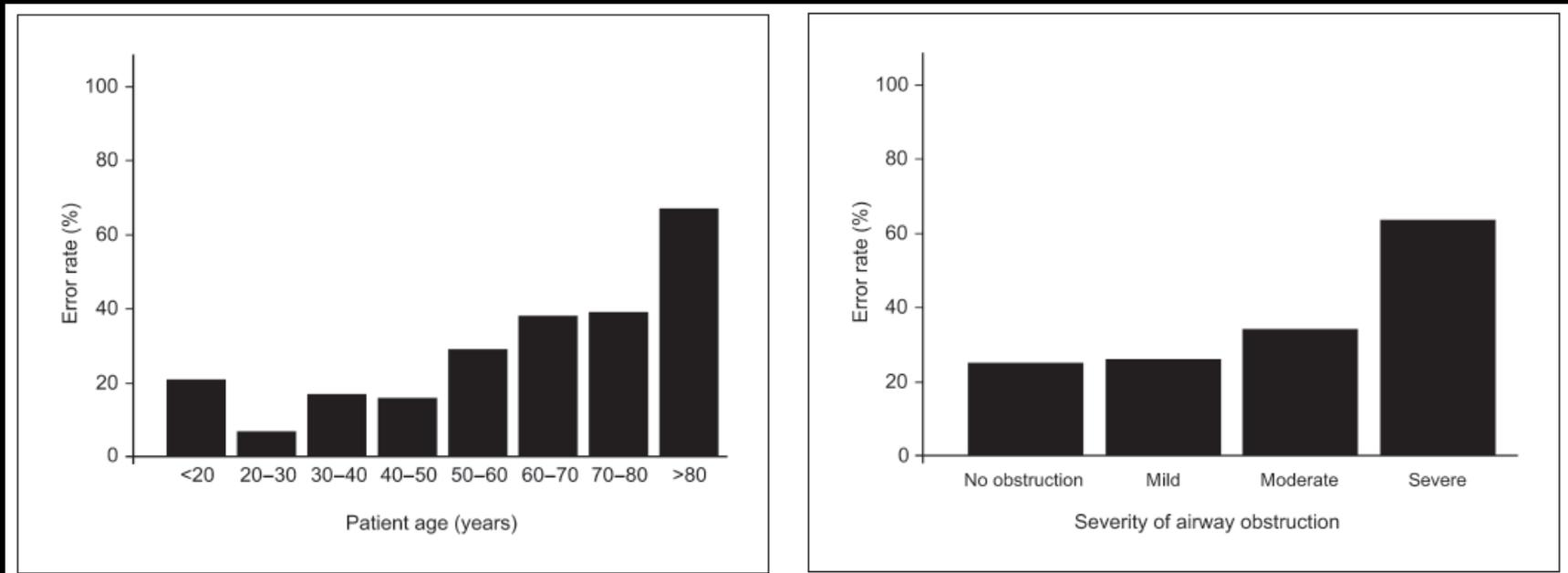


L'impiego di più inalatori riduce l'aderenza al trattamento

# Frequenza di inalazione e aderenza

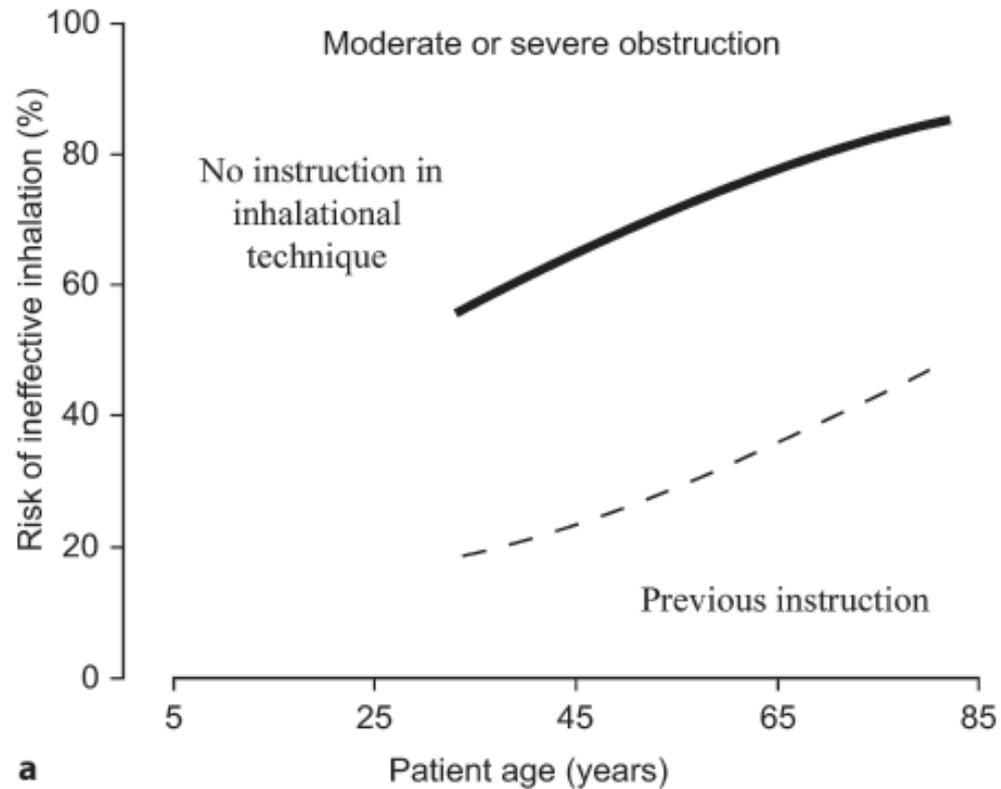


# Maggiori errori negli anziani e nei pazienti gravemente ostruiti



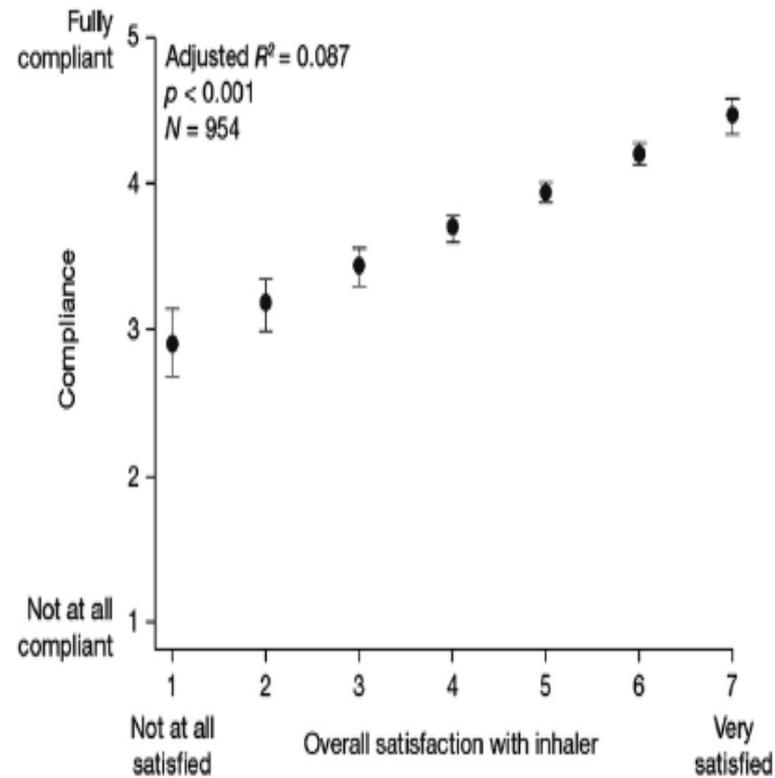
(Wieshammer et al. Respiration 2008)

# Istruire il paziente riduce il rischio di errore



(Wieshammer et al. Respiration 2008)

# Maggiore il Gradimento del device maggiore l'aderenza



(Chrystyn et al. Respir Med 2013)