

Polveri per aerosolterapia

Il paradosso tecnologico delle polveri inalatorie

di Patrizia Santi

Le polveri inalatorie sono soggette ad un paradosso tecnologico. Le particelle devono essere piccole, per una corretta deposizione nell'albero respiratorio, e allo stesso tempo grandi affinché la polvere sia maneggevole durante le operazioni di preparazione e di riempimento dell'inalatore. Tra gli approcci usati per superare il paradosso, l'uso di carrier grossolani e la creazione di "soft pellets" consentono di ottenere prodotti inalatori con elevate frazioni respirabili.

L'aerosolterapia ha visto, negli ultimi venticinque anni, una notevole evoluzione per il trattamento delle patologie dell'apparato respiratorio [1]. I vantaggi della via inalatoria rispetto alle vie di somministrazione tradizionali sono considerevoli. Il farmaco raggiunge direttamente l'albero tracheo-bronchiale e quindi la sua azione si manifesta immediatamente. Inoltre, vengono evitati l'effetto di primo passaggio epatico e il metabolismo nel tratto gastro-intestinale [2]. Gli aerosol da inalare possono essere ottenuti con tre diversi tipi di sistemi: i nebulizzatori, gli inalatori pressurizzati predosati (pMDI) e gli inalatori di polvere secca (DPI).

I nebulizzatori sono dispositivi nei quali una soluzione o una sospensione di farmaco è trasformata in aerosol mediante aria compressa oppure ultrasuoni. Essi sono molto efficienti nel creare una "nebbia" di goccioline molto fini, ma sono relativamente complessi e ingombranti, presentano una certa incertezza nel dosaggio e richiedono diversi minuti per ottenere l'inalazione di una dose.

Gli inalatori pressurizzati predosati (Figura 1) sfruttano la presenza di un propellente tra gli eccipienti per generare l'aerosol, a partire da una soluzione o sospensione del farmaco. Essi sono stati e rimangono ancora oggi molto popolari (nel 1998 costituivano il 90% di tutti i prodotti per il trattamento dell'asma). Pur presentando alcuni inconvenienti, sono facilmente maneggevoli e accurati nel dosaggio. Richiedono però coordinazione tra l'attuazione e l'atto inspiratorio del paziente e solo il 10-15% della dose erogata raggiunge i polmoni [3]. Infine, la sostituzione dei clorofluoro carburi (CFC) con altri propellenti meno dannosi per l'ambiente, come i fluoro alcani



Figura 1 - Fotografia di un inalatore pressurizzato predosato

(HFA), ha creato notevoli problemi di biodisponibilità, richiedendo spesso modificazioni radicali della formulazione originaria [4]. Gli inalatori di polvere secca (Figura 2), invece, liberano la dose di farmaco sotto forma di polvere fine in seguito all'atto inspiratorio da parte del paziente. Essendo "attivati" dall'atto inspiratorio del paziente non richiedono coordinazione di movimenti; anche in questo caso, però, solo il 10-20% della dose raggiunge i polmoni [5]. Per tutte le forme inalatorie, condizione indispensabile perché la formulazione raggiunga gli alveoli polmonari è che la dimensione delle goccioline (o delle particelle) sia sufficientemente piccola.

Deposizione polmonare

La deposizione di un aerosol a livello dell'albero respiratorio è funzione della dimensione delle particelle di aerosol [6]. Particelle con dimensioni superiori a 10 μm impattano prevalentemente a livello orofaringeo, mentre se le dimensioni sono comprese tra 10 e 2 μm la deposizione sarà a livello tracheo-bronchiale. Quando le dimensioni sono inferiori a 2 μm le particelle sono in grado di raggiungere la regione alveolare, anche se dimensioni notevolmente ridotte (<1 μm) possono facilitare l'aspirazione delle particelle stesse con l'atto espiratorio.

Polveri inalatorie

Le polveri utilizzate per la terapia inalatoria sono soggette a due peculiari esigenze. La prima è di natura terapeutica e richiede che le particelle abbiano caratteristiche appropriate

P. Santi, Tefarco Innova - Università di Parma - Facoltà di Farmacia - Parco Area delle Scienze, 27/a - 43100 Parma.
santipat@ipruniv.cce.unipr.it

Articolo presentato all'incontro "Le micro/nanotecnologie nei settori biomedicale, farmaceutico, biotecnologico: la rivoluzione industriale appena iniziata?" (Federchimica - Cnr), Milano, maggio 2001.



Figura 2 - Fotografia di un inalatore di polveri secche (Pulvinal)

per la deposizione nella regione polmonare. La seconda esigenza è legata al processo di preparazione della forma di dosaggio e richiede alla polvere adeguate proprietà tecnologiche. La scienza e la tecnologia delle particelle e delle polveri, definita da Dalla Valle nel 1948 come "Micromeritics", hanno dato un contributo sostanziale nella comprensione delle differenze di comportamento delle polveri inalatorie. Le proprietà delle polveri sono classificate come fondamentali (dimensioni e distribuzione dimensionale, forma e area superficiale) o derivate (impaccamento e flusso). Le proprietà fondamentali influenzano la deposizione e le proprietà derivate, che dipendono dalle dimensioni e dalla forma delle particelle, influenzano il processo di preparazione delle forme di dosaggio.

Dimensioni e forma delle particelle

Per definire le dimensioni delle particelle, si utilizza il concetto di diametro sferico equivalente. Le particelle reali sono raramente di forma sferica, e la definizione delle loro dimensioni richiederebbe più di un parametro dimensionale. La classificazione delle dimensioni attraverso una misura unica è stata ottenuta prendendo in considerazione la sfera come riferimento geometrico per le particelle reali.

Un valore misurato della particella reale (volume, area superficiale, velocità di sedimentazione, area di proiezione ecc.) viene assegnato ad un'ipotetica sfera equivalente. Il diametro della sfera, che possiede il valore misurato equivalente, è considerato come il diametro della particella reale. Il diametro sferico equivalente più utile nella tecnologia degli aerosol è il diametro aerodinamico, definito come il diametro della sfera di densità unitaria che ha la stessa velocità di sedimentazione della particella in questione.

Le dimensioni sono di importanza cruciale, ma, nella tecnologia delle polveri per aerosol, anche la forma delle particelle è importante. Questa, infatti, influenza la maneggevolezza delle polveri: i cristalli, molto spesso di forma irregolare, sono spesso coesivi, mentre le sfere sono, in generale, più scorrevoli. La densità delle particelle è un importante parametro per la definizione del diametro aerodinamico. In genere, la densità dei farmaci è compresa tra 0,5 e 1,5 g/cm³, ma la possibilità di preparare particelle utilizzando materiali polimerici, permette di ridurre la densità a valori inferiori a 0,1 g/cm³. Questo significa che due particelle sferiche con lo stesso diametro ae-

rodinamico di 6,5 μm ma con densità differenti (per esempio 1,2 g/cm³ e 0,1 g/cm³), avranno diametri sferici equivalenti di 5,9 μm e 20,4 μm rispettivamente. È evidente che il secondo tipo di particelle mostra lo stesso comportamento all'aerosolizzazione, ma, essendo di dimensioni maggiori, sarà notevolmente più maneggevole. Sfortunatamente, le dimensioni delle particelle di un aerosol tendono ad aumentare per effetto dell'umidità. È stato calcolato, per esempio, che quando l'umidità relativa è al 92% il rapporto di crescita igroscopica è compreso tra 1,2 e 2. Sono stati studiati dei metodi per ritardare questo fenomeno e una soluzione proposta consiste nel rivestire di un film le particelle grazie all'aggiunta di sostanze idrofobe quali l'acido laurico e l'acido caprico.

Esiste una stretta relazione fra "micromeritics" e proprietà collettive di un aerosol. Queste ultime, definite dal numero di particelle per cm³ o dalla massa per unità di volume, governano il comportamento della polvere durante l'erogazione dal dispositivo per l'inalazione, definiscono cioè le caratteristiche della nube di polvere erogata. La conoscenza della geometria della nuvola è importante per interpretarne la deposizione. Utilizzando la registrazione di immagini ad alta velocità è possibile raccogliere informazioni sulla forma, sulla dimensione, sulla velocità, sull'area e sulla densità della nube. Tutti questi fattori costituiscono un potente strumento per lo sviluppo di formulazioni e di erogatori.

Produzione delle polveri inalatorie

Le caratteristiche delle polveri per aerosol dipendono dal processo di produzione. La più comune operazione di riduzione delle dimensioni di polveri per aerosol è rappresentata dalla macinazione a getto d'aria compressa che trasforma polveri grossolane in polveri respirabili. Questa procedura determina la formazione di aree ad elevata energia superficiale che creano spesso problemi di cariche elettrostatiche, le quali influenzano la coesività di queste polveri macinate. Per evitare questi problemi, attualmente si stanno sviluppando nuove tecnologie per la produzione di particelle respirabili e tra queste la più interessante è rappresentata dallo spray-drying, che è in grado di produrre in un unico stadio polveri fini secche partendo da soluzioni o sospensioni di farmaco. Il vantaggio dello spray-drying, o essiccamento a spruzzo, risiede nella possibilità di modificare la dimensione e la forma delle particelle ottenute modificando le condizioni operative. Con questa metodica possono essere prodotte non solo particelle sferiche, ma anche particelle con superfici convolute o con buchi e spazi vuoti al loro interno, che possono ridurre la densità e di conseguenza il diametro aerodinamico.

Un'altra tecnica molto promettente è l'uso dei fluidi supercritici per la preparazione di polveri farmaceutiche. Esempi di preparazioni di steroidi per via inalatoria utilizzando questa tecnica sono già descritti in letteratura, ed è stata anche dimostrata la possibilità di ottenere distribuzioni monodisperse. Infine, il procedimento di preparazione per precipitazione, generalmente utilizzato per la preparazione di microsferi iniettabili, è stato applicato con successo per le polveri inalatorie.

Il paradosso tecnologico delle polveri inalatorie

Sono quindi disponibili diverse metodiche per la preparazione di polveri respirabili, ma, a causa delle ridotte dimensioni, la manipolazione di queste polveri ha spesso creato problemi. Il

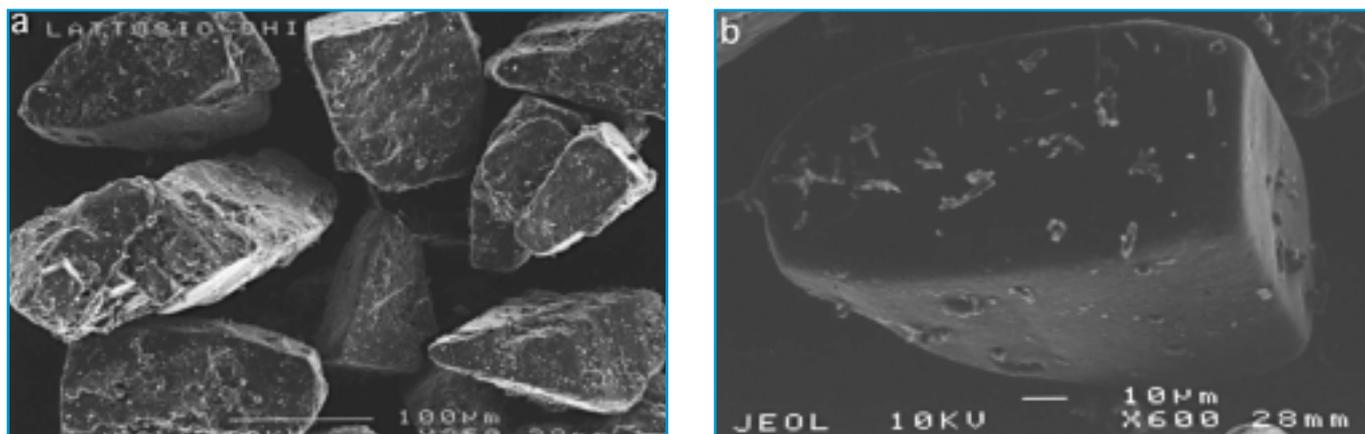


Figura 3 - Immagini al microscopio elettronico di particelle di lattosio per inalazione (a) e di lattosio levigato sul quale è depositato il farmaco in forma micronizzata (b)

contrasto fra la necessità di polveri respirabili e quella di polveri maneggevoli dà luogo ad un paradosso tecnologico, poiché le particelle devono essere piccole, per una corretta deposizione nell'albero respiratorio, e nello stesso tempo grandi affinché la polvere risulti maneggevole durante le operazioni di preparazione e di riempimento del dispositivo.

Una soluzione a questo problema consiste nell'utilizzo di "carrier" di dimensioni comprese fra i 70 e i 120 µm. La miscela tra il farmaco micronizzato e l'eccepiante grossolano (carrier) produce quindi una polvere inalatoria con buone caratteristiche di scorrimento e lavorabilità, nella quale il farmaco è temporaneamente adeso alla superficie del carrier. La turbolenza del processo di aerosolizzazione stacca poi le piccole particelle di farmaco dal carrier. Le particelle di carrier, a causa delle loro grandi dimensioni, si depositano nella bocca, mentre le particelle micronizzate vengono trasportate dal flusso d'aria fino ai polmoni. Il carrier più utilizzato e più studiato è il lattosio- α -monoidrato.

Nel caso di polveri inalatorie che utilizzano carrier, è importante ricordare che questi ultimi giocano un ruolo molto importante nella determinazione della frazione respirabile. La tappa di separazione del farmaco dalle particelle di carrier è, infatti, la fase critica nel processo di aerosolizzazione. Questo significa che il comportamento di un aerosol è controllato dalle proprietà fisiche del carrier e non solo dalle dimensioni delle particelle di farmaco.

Vari ricercatori [7, 8] hanno dimostrato che modifiche delle condizioni superficiali dei carriers sono in grado di modulare la risposta della polvere in termini di frazione respirabile, fornendo così contributi importanti all'ottimizzazione dei carrier. Uno di questi approcci consiste nella "levigazione" delle particelle di lattosio allo scopo di ridurre la rugosità di superficie e quindi il numero di siti ad alta energia che interagiscono fortemente con le particelle di principio attivo.

L'aspetto del lattosio per inalazione "nativo" può essere osservato in Figura 3a. Il processo di levigazione [9] consiste nel sottoporre il lattosio per inalazione a cicli di bagnatura, con miscele di acqua/alcol, e successivo essiccamento, sotto vuoto a 50 °C. Tale processo produce particelle di lattosio che presentano una superficie particolarmente liscia e con "spigoli" arrotondati.

L'aspetto delle particelle levigate può essere osservato nella Figura 3b, che riporta un'immagine al microscopio a scansione di una particella di lattosio "levigato" sul quale sono depo-

sitate particelle di farmaco. L'impiego di lattosio levigato come carrier per polveri inalatorie ha consentito di aumentare la frazione respirabile fino al 40%.

Quando una miscela ottimale di farmaco e carrier è difficile da ottenere, l'alternativa è l'utilizzo di additivi non tossici e compatibili, che, competendo con il farmaco per i siti attivi sul carrier, modulano la forza di coesione carrier-farmaco. Magnesio stearato, leucina e lattosio in particelle fini sono stati utilizzati a questo scopo [10].

Infine, un'altra soluzione adottata per risolvere il paradosso tecnologico è l'aggregazione delle particelle in strutture di diametro maggiore chiamate "soft pellets", all'interno dei quali le particelle sono legate da deboli forze coesive. Queste forze vengono facilmente vinte dalla turbolenza del flusso d'aria inspirata che determina la disaggregazione dei pellets dando origine alla distribuzione dimensionale originaria.

Concludendo, il paradosso tecnologico delle polveri per inalazioni può essere superato utilizzando degli appropriati approcci tecnologici, come l'uso di carrier grossolani e la creazione di soft pellets, per ottenere prodotti inalatori con elevate frazioni respirabili.

Bibliografia

- [1] P.K. Gupta, L. Adjei, Therapeutic Inhalation Aerosols, in Inhalation Delivery of Therapeutic Peptides and Proteins, P.K. Gupta, A.L. Adjei (Eds.), Marcel Dekker, New York, 1997.
- [2] M.P. Timsina *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 1994, **101**, 1.
- [3] R.J. Malcolmson, J.K. Embleton, *PSTT*, 1998, **1**(9), 394.
- [4] G. Brambilla *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 1999, **186**, 53.
- [5] C. Lalor, A.J. Hickey, Generation and Characterization of Aerosols for Drug Delivery to the Lungs, in Inhalation Delivery of Therapeutic Peptides and Proteins, A.L. Adjei, P.K. Gupta (Eds.), Marcel Dekker, New York, 1997, 235.
- [6] P. Colombo *et al.*, Biopharmaceutical Aspects of Nasal and Pulmonary Drug Administration, in Pharmacokinetic Optimization in Drug Research: Biological, Physicochemical and Computational Strategies, B. Testa *et al.* (Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich (CH), 2001, 173.
- [7] D. Ganderton, *J. Biopharm. Sci.*, 1992, **3**, 101.
- [8] F. Podczeck, *Int. J. Pharm.*, 1998, **160**, 119.
- [9] G. Caponetti *et al.*, WO 0105429, 1999.
- [10] P. Colombo *et al.*, *Respiratory Drug Delivery VII*, 2000, 629.