

LO SVILUPPO DI UN FARMACO PER INALAZIONE

La via inalatoria consente di somministrare farmaci sia localmente che per via sistemica in modo non invasivo, rapido ed efficace. Tuttavia ci sono ancora molti spazi di miglioramento per favorirne l'uso da parte del paziente. Per gli addetti ai lavori è un'arena ideale per fare innovazione.



Dal polline alle spore prodotte dalla natura, dal fumo agli agenti chimici inquinanti prodotti dall'uomo, gli aerosol esistono ovunque ci sia aria da respirare. Il "delivery" polmonare si basa sull'inalazione di un aerosol, composto di particelle disperse in un veicolo gassoso e contenenti il principio attivo [1]. Un aerosol costituisce un potenziale pericolo e il nostro apparato respiratorio, per proteggere i polmoni, ha sviluppato sistemi di filtrazione ed eliminazione delle particelle inalate. La scienza alla base della terapia inalatoria si occupa, quindi, di sviluppare le tecnologie per somministrare, efficacemente e in sicurezza, i farmaci nel polmone, superando i sistemi naturali di difesa.

La terapia inalatoria

Le malattie respiratorie croniche hanno un notevole impatto sulla qualità della vita dei pazienti e sono riconosciute come una tra le principali cause di morte, la terza in Italia [2]. L'asma, ad esempio è una delle patologie più diffuse al mondo e si stima che ne siano affetti circa 300 milioni di persone [3].

La terapia inalatoria è disponibile da molti anni per il trattamento locale di queste patologie ed oggi è ampiamente accettata come l'approccio più razionale per malattie quali asma e BPCO (Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva) consentendo di trattare direttamente l'organo bersaglio, evitando i problemi legati alla somministrazione sistemica e all'assorbimento gastro-intestinale.

Le principali categorie di farmaci impiegate per via inalatoria, per il trattamento delle patologie respiratorie, comprendono antibiotici, mucolitici, corticosteroidi e broncodilatatori. Le molecole cortico-steroidee (es. beclometasone dipropionato, fluticasone propionato, ecc.) sono tra i principi attivi più utilizzati in assoluto per via aerosolica, rappresentando il presidio farmacologico più efficace per la terapia dell'asma. Somministrati per via inalatoria questi farmaci consentono una maggiore efficacia nella riduzione dello stato flogistico locale e degli effetti collaterali rispetto agli steroidi somministrati per via sistemica.

Anche i broncodilatatori sono largamente utilizzati nella terapia locale delle malattie respiratorie. I meccanismi d'azione principali per ottenere la dilatazione delle vie aeree sono quello anticolinergico (es. Ipratropio, Tiotropio, ecc.) e quello β_2 -adrenergico (es. Salbutamolo, Salmeterolo, Formoterolo, ecc.).

È bene sottolineare che sul mercato esistono molti prodotti in combinazione, nei quali si ritrovano contemporaneamente presenti due principi attivi appartenenti a classi diverse per ottenere un effetto sinergico dei singoli componenti.

Più recentemente la via polmonare è stata considerata anche per la somministrazione di farmaci per utilizzo sistemico e per macromolecole come i peptidi. La regione alveolare del polmone, infatti dispone di un'enorme superficie di assorbimento (circa 100 m²) ad alta permeabilità, caratteristiche favorevoli anche per l'assorbimento di macromolecole biologiche solitamente poco assorbibili. Il recente lancio nel 2015 di Afrezza® (insulina per via inalatoria) da parte di Sanofi, per il trattamento del diabete mellito, è un buon esempio di delivery sistemico di un peptide. Questa via di somministrazione riduce l'invasività della comune terapia insulinica per via sottocutanea. La Fig. 1 riassume vantaggi e svantaggi della via inalatoria. Nonostante negli ultimi anni ci siano stati considerevoli progressi, la deposizione del farmaco inalato è ancora una frazione relativamente bassa rispetto alla dose totale e la sua riproducibilità

Via di Somministrazione	Parenterale	Orale	Inalatoria
Facilità di Somministrazione (😊 facile, 😞 difficile)	😊	😊	😞
Effetti Collaterali (😊 pochi, 😞 molti)	😊	😊	😊
Dose Terapeutica Efficace (😊 piccola, 😞 grande)	😊	😊	😊
Rapidità Azione (😊 veloce, 😞 lenta)	😊	😊	😊
Costo (😊 economico, 😞 costoso)	😊	😊	😊

Fig. 1 - Confronto della via inalatoria rispetto a quella parenterale e orale

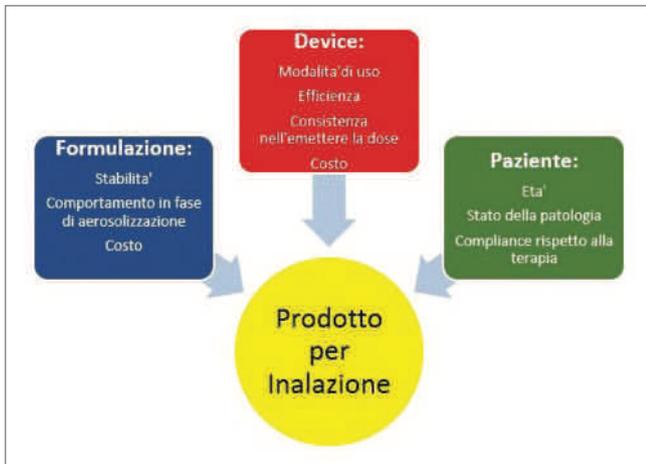


Fig. 2 - Le componenti principali per un prodotto per inalazione

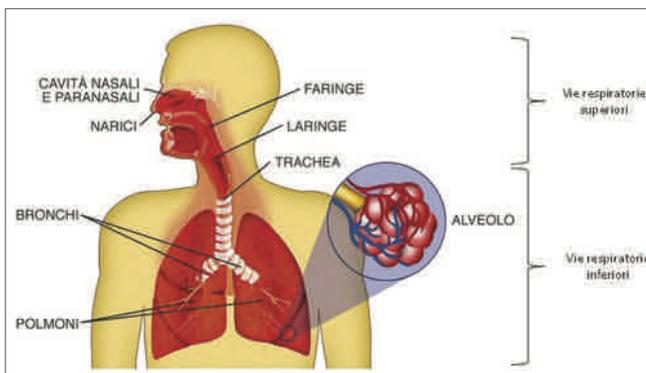


Fig. 3 - Schema del Sistema Respiratorio (modificato da www.flaem.it/it/le-vie-respiratorie)

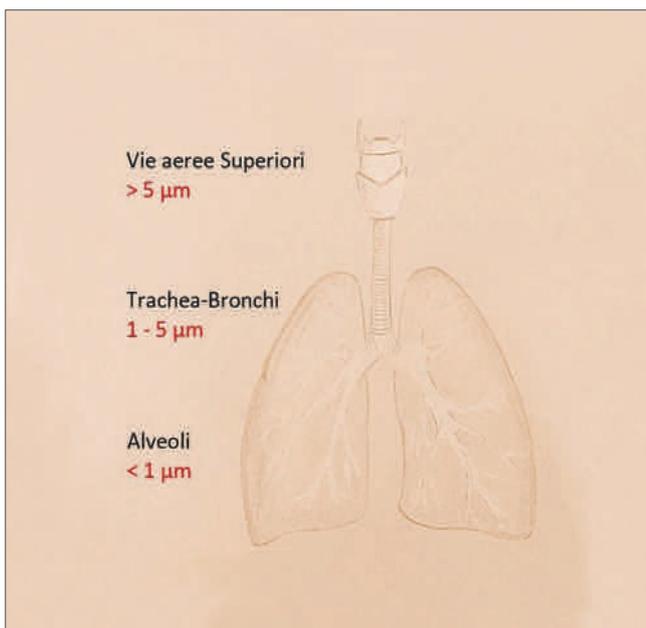


Fig. 4 - Profondità di penetrazione in rapporto alle dimensioni delle particelle

può essere influenzata da molte variabili legate alla capacità respiratoria del paziente e da un uso non corretto del dispositivo inalatore (device). La presenza sul mercato di un numero consistente di device diversi, unitamente alla mancanza di conoscenza circa il loro corretto uso, da parte sia del paziente che del medico, costituiscono ancora oggi uno dei principali problemi legati all'aerosolterapia. Un'ulteriore criticità è rappresentata dal fatto che non essendoci sufficienti dati *in vitro* e farmacocinetici per predire l'efficacia clinica, gli studi clinici sono molto complessi e onerosi fin dalle prime fasi di sviluppo [4]. La manifattura richiede specifici requisiti ambientali (contaminazione particellare, microbica e controllo dell'umidità) a salvaguardia sia degli operatori che del prodotto.

I prodotti per via inalatoria

Il successo di un prodotto per inalazione dipende dall'interazione tra formulazione, sistema di erogazione (device) e paziente (Fig. 2).

Tra i fattori legati al paziente possiamo senz'altro citare il profilo respiratorio che deve essere modulato attraverso un training adeguato a seconda del tipo di prodotto che si sta utilizzando. Determinanti sono anche le caratteristiche anatomiche delle vie respiratorie, che variano notevolmente in funzione dell'età e nel corso di patologie come asma e BPCO.

Dal punto di vista anatomofisiologico l'apparato respiratorio è composto da due regioni principali: le vie respiratorie inferiori e superiori come schematizzato nella Fig. 3.

Il parametro principale da tenere in considerazione è la dimensione delle particelle da cui dipende il destino del farmaco all'interno dell'apparato respiratorio, e cioè la sua deposizione, come descritto dalla Fig. 4. È la quantità del farmaco che si deposita lungo le vie aeree inferiori che generalmente condiziona l'effetto clinico.

Per prodotti inalatori, il diametro a cui ci si riferisce è chiamato diametro aerodinamico che viene misurato *in vitro* con gli impattatori a cascata, riportati dalle principali farmacocee (USP Chapter <601>, Ph. Eur. 2.9.18) per la specifica caratterizzazione di questo tipo di prodotti. Questo test analitico cerca di mimare il sistema respiratorio facendo percorrere all'aerosol una serie di *stage* che simulano le varie parti anatomiche dello stesso. Le particelle si fermano in *stage* differenti a seconda del loro diametro aerodinamico.

Da questo test si possono ricavare una serie di indici molto importanti per caratterizzare un aerosol terapeutico. Il diametro medio aerodinamico di massa (MMAD) è il valore di diametro aerodinamico 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. Altri parametri importanti sono descritti in Fig. 5.



Fig. 5 - Principali parametri per la valutazione delle performance di un prodotto per inalazione



Le principali forme di dosaggio per via inalatoria

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

- i nebulizzatori (noti in inglese come SVN - Small Volume Nebulizers);
- gli inalatori pressurizzati (pMDI - pressurized Metered-Dose Inhaler);
- le polveri inalatorie (DPI - Dry Powder Inhaler).

I jet-nebulizers sono i nebulizzatori più comuni nonché i primi ad essere stati impiegati per generare aerosol terapeutici. Essi convertono soluzioni o sospensioni di principio attivo in aerosol attraverso l'utilizzo di aria compressa. Consentono di aerosolizzare una vasta gamma di farmaci anche in combinazione e ad alti dosaggi. Un altro grande vantaggio per questi dispositivi, è la minima richiesta di cooperazione del paziente, e per questo motivo sono largamente utilizzati in popolazioni di pazienti anziani o debilitati, oppure nelle fasi 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 è usato con più di un medicamento. L'efficienza di questi dispositivi è stata recentemente migliorata dall'introduzione di nebulizzatori breath-actuated (es. AeroEclipse), che consentono di erogare il farmaco solo in conseguenza dell'atto inspiratorio. Un'altra categoria di nebulizzatori sono quelli ultrasonici che generano l'aerosol attraverso la vibrazione ad alta frequenza (1-3 MHz) di un cristallo piezoelettrico. Questi dispositivi non sono adatti a nebulizzare liquidi troppo viscosi e molecole termolabili, generando un certo riscaldamento della formulazione. Recentemente sono apparsi sul mercato dispositivi a membrana vibrante (es. Pari eFlow Rapid) che usano una micropompa per generare l'aerosol forzando il liquido attraverso un piatto con aperture multiple. Questi dispositivi, essendo portabili, silenziosi e migliorando il tempo e l'efficacia della somministrazione, hanno rilanciato negli ultimi anni l'utilizzo dei nebulizzatori [5]. Il loro costo resta però una barriera per una loro più ampia diffusione.

I pMDI sono dispositivi che contengono il farmaco in soluzione o sospensione, combinato con un propellente. Si tratta della tipica "bomboletta" multi-dose, conosciuta sul mercato sin dagli anni Cinquanta. Il tratto distintivo dei pMDI, è la compattezza e la leggerezza del device che ne consente una portabilità eccellente.

Questi tipi di prodotti sono costituiti da tre principali componenti: un serbatoio, la formulazione, una valvola ed un interruttore per rilasciare lo "spruzzo". La formulazione è generalmente composta da un propellente a base di idrofluoroalcani. Co-solventi e tensioattivi vengono aggiunti per migliorare la dispersione del farmaco e/o per dissolvere farmaci parzialmente solubili, oltre che a lubrificare il meccanismo a valvola.

Quando il paziente attiva la valvola attraverso l'interruttore, 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 e fornendo l'energia necessaria per espellere il farmaco dalla valvola sotto forma di goccioline che evaporano facilmente fino a dare particelle con diametri di 1,5-2,5 μm .

Nelle soluzioni pMDI è relativamente semplice, a confronto delle altre preparazioni inalatorie, generare dei modelli matematici empirici per stimare l'MMAD a partire dalla concentrazione dei componenti non volatili in soluzione [6]. A tal proposito Chiesi Farmaceutici ha introdotto sul mercato Foster® pMDI basato sulla tecnologia formulativa Modulite®, che permette di erogare particelle extrafini particolarmente indicate per trattare le vie respiratorie più profonde.

Molti principi attivi sono insolubili nei comuni sistemi propellente/co-solvente e spesso la stabilità chimica è uno dei principali problemi delle soluzioni pMDI, essendo influenzata da numerose variabili [7]. Dal basso potere solubilizzante dei pMDI in soluzione deriva anche l'incapacità di erogare alte dosi. Con i pMDI in sospensione, si può aumentare il dosaggio fino a 5 mg a singola erogazione, migliorando anche la stabilità alla degradazione chimica. La stabilità fisica (aggregazione e deposizione delle particelle) resta tuttavia, un'importante limite. Nei pMDI, è assolutamente necessaria la coordinazione tra l'attuazione del device e l'atto inspiratorio. Per migliorare questo aspetto esiste la possibilità di utilizzare dei distanziatori, che si interpongono fra l'erogatore predosato pMDI e la bocca del paziente, costituendo una camera di espansione. Questo assetto è molto usato per il trattamento dei bambini.

Le polveri inalatorie, note con l'acronimo inglese DPI (Dry Powder Inhalers), generano aerosol a partire da polveri secche contenenti principio attivo. Il loro sviluppo ha subito una forte accelerazione in conseguenza del protocollo di Montreal (1987) che ha posto forti limitazioni nell'uso dei propellenti a causa del loro impatto sulla deplezione dell'ozono atmosferico. Questi prodotti sono ancora più sensibili al tipo di device con cui viene accoppiata la formulazione, e spesso è necessario sviluppare simultaneamente formulazione e device. Si possono avere molti tipi di device, in genere piccoli e trasportabili, in configurazioni monodose (es. a capsule pre-dosate) o multi-dose. La stabilità chimica è un punto di forza, anche se quella fisica è molto influenzata dall'umidità a cui è esposto il prodotto. I DPI non dispongono di un propellente per generare l'aerosol e l'energia necessaria è prodotta direttamente dal paziente quando inspira nell'inalatore. I DPI, pertanto, risolvono il problema della coordinazione ventilo-motoria, ma è indispensabile generare flussi inspiratori sufficientemente elevati per consentire l'attivazione del DPI. Ogni inalatore ha una propria resistenza intrinseca: quelli dotati di una resistenza particolarmente elevata sono utilizzati con difficoltà da pazienti con modesto flusso inspiratorio quali bambini, anziani e pazienti severamente ostruiti. Per risolvere questo problema, oltre a device con bassa resistenza, esistono anche device attivi che forniscono un'energia esterna (es. vibrazioni, impeller, aria compressa) per agevolare l'aerosolizzazione delle polveri inalatorie. La diffusione di questi ultimi ha, tuttavia, avuto un modesto successo per la complessità di sviluppo del device stesso e per la reintroduzione degli stessi problemi di coordinazione che si hanno nei pMDI. Le linee guida regolatorie [8] raccomandano che i prodotti DPI mostrino performance costanti se sottoposti a flussi inspiratori variabili e che sono supposti essere rappresentativi della popolazione di pazienti che si intende trattare. Ad esempio il device Chiesi NEXThaler® è un device attivato dall'inspirazione del paziente (breath-actuated) ed è stato messo in commercio con il prodotto Foster®. A confronto con altri prodotti analoghi ha dimostrato un'ottima consistenza di performance se sottoposto ad un ampio range di flussi inalatori [9].



Lo sviluppo dei prodotti DPI è tra i più complessi, sia per gli studi di performance inalatoria richiesti per la sottomissione regolatoria sia per lo sviluppo tecnologico vero e proprio. I DPI richiedono uno stringente controllo dello stato solido dei materiali, a partire dal principio attivo, che deve necessariamente avere diametri inferiori a 10 µm. Manipolare e controllare polveri di questo tipo comporta una notevole difficoltà dovuta all'alta propensione ad aggregare di queste particelle micrometriche, particolarmente adesive e coesive. Nei DPI il principio attivo deve essere unito alla formulazione finale già con i parametri dimensionali richiesti. La tecnica più utilizzata per ottenere principi attivi con granulometrie inferiori ai 10 µm è la micronizzazione a getto fluido. Controllare questo processo costituisce una delle criticità più importanti per questa forma farmaceutica, date le ripercussioni sulle caratteristiche del principio attivo e conseguentemente su quelle del prodotto finale. Dato il numero consistente di variabili da controllare, approcci chemiometrici e modellistici si stanno sempre più diffondendo a tale scopo [10].

Nella stragrande maggioranza dei casi il farmaco richiede di essere diluito con un eccipiente (carrier) per facilitare sia le operazioni di manufacturing, sia il "metering" e la dispersione dell'aerosol. Il carrier utilizzato è tipicamente il lattosio. Oggi sono a disposizione del tecnologo farmaceutico anche approcci di "particle engineering" (es. spray drying), che permettono di ottenere particelle di diametro respirabile, caratterizzate da minore tendenza all'agglomerazione di quanto non facciano le tradizionali particelle micronizzate, consentendo in molti casi anche di sviluppare formulazioni DPI prive di carrier. I DPI possono erogare facilmente bassi e medio-alti dosaggi mentre gli alti dosaggi sono ancora sfidanti e generalmente vengono affrontati con formulazioni senza carrier.

Nuovi trend

La via inalatoria è dunque utilizzata con successo sia per il trattamento locale delle malattie respiratorie sia come via di somministrazione per l'azione sistemica per varie patologie. I suoi punti di forza sono la rapidità di assorbimento, la bassa invasività (rispetto alla via parenterale) e la possibilità di somministrare farmaci labili come i peptidi e le proteine. Numerose sono le sfide aperte sia negli aspetti tecnologici (device-formulazione), sia nell'applicazione a nuove richieste terapeutiche verso le quali i ricercatori stanno focalizzando gli sforzi negli ultimi anni.

Sono stati sviluppati dispositivi pMDI con un sensore che, captando l'atto inspiratorio del paziente, attua automaticamente l'erogazione (es. Easibreathe®), eliminando il problema della coordinazione ventilo-motoria.

Nei DPI i nuovi inalatori passivi sono concepiti per favorire la dispersione della polvere anche per pazienti con capacità inspiratorie ridotte (es. Conix™) oppure per erogare alti dosaggi (>100 mg) come nel caso di TOBI® Podhaler™ [11].

Un dose counter (meccanico od elettronico) per tenere traccia delle dosi erogate è presente nella maggior parte dei device multidose per DPI, mentre per i pMDI questa implementazione è piuttosto recente. Molto interessante è anche l'evoluzione di dispositivi di erogazione elettronici, capaci di controllare, monitorare e registrare i dati sull'aderenza alla terapia, consentendo al medico di seguire con maggiore consapevolezza e in certi casi di personalizzare, la terapia del paziente anche in remoto. A questo riguardo possono essere segnalati AKITA® e I-Neb® per i nebulizzatori e DOSER™ per i pMDI.

Minimizzare la deposizione nelle vie aeree superiori e conseguentemente migliorare la deposizione nei polmoni è un aspetto ancora oggetto di ottimizzazione. Segnaliamo la tecnologia Resimat® Soft-Mist™ Inhaler e il crescente interesse per le nanoparticelle.

Sebbene in considerevole ritardo rispetto ad altre forme farmaceutiche anche per la terapia inalatoria c'è un crescente interesse per il rilascio modificato del principio attivo nel sito d'azione, attraverso l'uso di polimeri biocompatibili e degradabili. Nei pMDI i campi di maggiore interesse sono quelli di trovare sistemi atti a sciogliere una platea più ampia di principi attivi (soluzioni) o di stabilizzare le sospensioni con l'uso di opportuni eccipienti. Da tenere presente che ad oggi il numero di eccipienti tossicologicamente qualificati per uso inalatorio è notevolmente inferiore a quello di altre vie di somministrazione (es. orale) e costituisce una forte limitazione alla sperimentazione di formulazioni innovative. Dal punto di vista clinico restano molto interessanti le combinazioni sinergiche di più di un principio attivo e la somministrazione sistemica di antibiotici, antitumorali, proteine, plasmidi di DNA e vaccini.

Teva Pharmaceuticals ha recentemente lanciato la loxapina per la terapia della schizofrenia, utilizzando il sistema Staccato®, che consente un'esposizione sistemica rapidissima (2 minuti) attraverso un aerosol prodotto termicamente quando il paziente inala.

Per concludere, il "delivery" polmonare è una scienza multidisciplinare già consolidata, ma con ancora numerosi ambiti di espansione. In questo scenario in continuo fermento, il tecnologo farmaceutico può contribuire in maniera determinante per offrire piattaforme terapeutiche innovative in grado di migliorare la qualità della vita dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- [1] D.S. Gardenhire *et al.*, A Guide to Aerosol Delivery Devices for Respiratory Therapists, 3rd Ed., American Association for Respiratory Care, 2013, 1.
- [2] *Italian Journal of Public Health*, 2010, Volume 7, Number 2, Suppl. 3.
- [3] A. Viscardi *et al.*, *Bollettino della Società Medico Chirurgica di Pavia*, 2013, **126**(1), 153.
- [4] P. Bäckman *et al.*, *Clinical pharmacology & Therapeutics*, 2014, **95**(5), 509.
- [5] A. Ari, *Eurasian Journal of Pulmonology*, 2014, **16**, 1.
- [6] D. Lewis, Intrinsic Particle Size Distribution: A New Metric to Guide the Design of pMDIs, Proc. Respiratory Drug Delivery Europe, Berlin, 21-24 May 2013.
- [7] D. Copelli *et al.*, *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, December 2013.
- [8] EMEA/CHMP/QWP/49313/2005corr. (2005): Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products.
- [9] I. Pasquali, G. Brambilla, D. Copelli, Effect of Flow Rate on Dose Delivery of NEXThaler®, Turbohaler® and Diskus®, Proc. Respiratory Drug Delivery Europe, Berlin, 21-24 May 2013.
- [10] D. Copelli *et al.*, Multivariate approach for micronization of Active Pharmaceutical Ingredient, poster presented at Scandinavian Symposium on Chemometrics, Cagliari, 14-17 June, 2015.
- [11] J.G.Y. Chan *et al.*, *AAPS PharmSciTech*, 2014, **15**(4), 882.

Inhalation Drug Development: An Overview

Drug therapy via inhalation is a non-invasive, rapid, and effective way to deliver therapeutic agents both locally and systemically. However, there are still challenges influencing patient usability and clinical effectiveness. This is an exciting opportunity to make innovation for the researchers in this field.