

# L'innovazione dei *device* inalatori: come ottenere una distribuzione omogenea

## *Innovation in inhaler devices: how to get a homogeneous aerosol distribution in the airways*

Federico Lavorini

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

### Riassunto

La terapia inalatoria rappresenta il cardine del trattamento farmacologico dell'asma bronchiale e della BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). A differenza della terapia sistemica, la terapia inalatoria consente di somministrare i farmaci direttamente nel lume delle vie aeree, ottenendo a questo livello concentrazioni consistenti di farmaco e riducendo al minimo gli effetti collaterali. L'efficacia dei farmaci somministrati per via inalatoria può variare, tuttavia, in relazione alla differente formulazione e alle caratteristiche dei dispositivi usati per inalarli. Gli inalatori pressurizzati e predosati (pMDIs) sono dispositivi inalatori molto utilizzati per la loro praticità d'uso ed ampia disponibilità di farmaci. Questi dispositivi sono spesso mal utilizzati dai pazienti; inoltre la deposizione polmonare di farmaco ottenibile con i pMDI tradizionali, vale a dire quelli che contengono farmaco in sospensione, è modesta (15-20%) ed il farmaco contenuto all'interno del pMDI può sedimentare variando la dose erogata. La tecnologia Aerosphere è stata sviluppata per migliorare l'efficienza dei pMDIs. Questa tecnologia veicola i farmaci in co-sospensione con micro-particelle porose fosfolipidiche, creando un aerosol caratterizzato da alta stabilità, diametro e quantità di particelle fini ottimali per ottenere una deposizione omogenea a livello delle vie aeree centrali e periferiche, anche in caso di somministrazione di più farmaci in associazione o in caso di errori nell'uso del dispositivo da parte del paziente. Nel complesso, la tecnologia Aerosphere pMDI presenta caratteristiche vantaggiose rispetto ai tradizionali pMDI che potrebbero comportare benefici clinici per i pazienti con asma e BPCO.

**Parole chiave:** aerosol, dispositivi inalatori, via aeree, Aerosphere

### Summary

*Inhalation therapy represents the cornerstone of the pharmacological treatment of asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Inhaled therapy shows more advantages in comparing with systemic therapy, allowing pharmacological agents to achieve directly their target receptors. Effectiveness of inhalation therapy may vary, however, in relation to the different formulation and characteristics of inhaler devices. Pressurised metered-dose inhalers (pMDIs) are one of the most common device types for delivering inhaled therapies, due to their ease of use and wide availability of drugs. However, many patients misuse pMDIs; in addition, with traditional, suspension pMDIs, lung deposition is poor (15-20%) and the compound can settle, thus affecting the delivered dose. The Aerosphere technology was developed with the aim to improve pMDIs efficiency. This technology, formulated using co-suspension delivery technology, combines drugs with porous phospholipid particles creating a stable aerosol characterised by consistent fine particle fraction and an optimal particle size distribution for homogenous delivery to the central and peripheral airways even when multiple drugs are delivered via the same inhaler or in presence of simulated patient handling errors. Overall, Aerosphere technology may offer advantages over traditional pMDI formulations, that may translate in clinical benefits in patients with asthma or COPD.*

**Key words:** aerosol, inhaler devices, airways, Aerosphere

Ricevuto il 19-7-2021  
Accettato il 26-7-2021

### Corrispondenza

Federico Lavorini  
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica,  
Università degli Studi di Firenze  
largo Brambilla 3, 50134 Firenze  
federico.lavorini@unifi.it

### Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di aver percepito onorari per letture, partecipazione ad Advisory Board o supporto economico per ricerca da: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Cipla, GlaxoSmithKline, Hikma, Menarini International, Novartis, Orion, TEVA, Trudell International.

**Come citare questo articolo:** Lavorini F. L'innovazione dei *device* inalatori: come ottenere una distribuzione omogenea. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2021;36:131-137. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A072>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

## Introduzione

La via inalatoria è la modalità terapeutica più efficace e sicura per il trattamento dell'asma e della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), in quanto consente al farmaco di agire direttamente sulle vie aeree sfruttando le proprietà e l'enorme estensione delle vie respiratorie e dell'epitelio polmonare. I vantaggi della terapia inalatoria sono rappresentati dalla possibilità di ottenere alte concentrazioni di farmaco nel sito di azione desiderato con elevata efficacia terapeutica e ridotti effetti collaterali<sup>1,2</sup>. Tra i numerosi dispositivi inalatori presenti sul mercato, gli inalatori contenenti farmaco pressurizzato e predosato (*pressurised metered-dose inhalers*, pMDIs) risultano tra i più utilizzati sia per le prescrizioni di broncodilatatori a breve durata d'azione che dei farmaci per il trattamento a lungo termine dell'asma e della BPCO<sup>3</sup>. I componenti principali di un pMDI sono rappresentati da una bomboletta in alluminio contenente il farmaco disciolto o sospeso con un propellente gassoso (in genere sono utilizzati propellenti idrofluoroalcani, HFA), un guscio in plastica con boccaglio, una valvola erogatrice ed un attivatore<sup>1</sup>. La generazione dell'aerosol da parte dei pMDIs avviene grazie alla presenza del propellente, senza richiedere al paziente flussi inspiratori particolarmente elevati. Premendo la bomboletta, la miscela farmaco-propellente viene rilasciata dentro l'attivatore, quindi si espande e vaporizza per convertire il farmaco in aerosol. Quando viene premuta, la bomboletta allinea il foro nella valvola dosatrice con la camera dosatrice: a questo punto la grande pressione del propellente vaporizzato spinge fuori la quantità di farmaco predosato dal foro e attraverso il boccaglio del dispositivo. Infine, il ritorno della valvola dosatrice ricarica la camera con un'altra dose della miscela farmaco-propellente<sup>1</sup>. Per ottenere una corretta inalazione dell'aerosol, è necessario che il paziente coordini l'inspirazione con l'attivazione del dispositivo<sup>1</sup>. Inoltre, le formulazioni di un pMDI con farmaco in sospensione sono spesso instabili per sedimentazione del farmaco all'interno della bomboletta; questo può comportare una variazione nella dose erogata dal pMDI<sup>4</sup>. Per ovviare a tale inconveniente è necessario che il pMDI contenente farmaco in sospensione sia ben agitato prima dell'uso<sup>2</sup>. In generale, i pMDI determinano una deposizione di farmaco nelle vie aeree compresa tra il 5 e il 35% della dose erogata mentre la restante parte si deposita a livello dell'orofaringe e viene poi deglutita, assorbita a livello intestinale e infine inattivata dal fegato<sup>1,2</sup>. Negli anni l'efficienza dei pMDIs è stata migliorata grazie allo sviluppo di nuove tecniche farmaceutiche tra cui la recente tecnologia *Aerosphere*<sup>TM</sup> (AstraZeneca, Sweden) che veicola farmaci in co-sospensione con particelle porose fosfolipi-

diche<sup>4,5</sup>. Attualmente la tecnologia *Aerosphere* pMDI è disponibile in vari Paesi del mondo per la somministrazione della duplice terapia preconstituita di glicopirronio-formoterolo fumarato e di triplice terapia preconstituita di glicopirronio-formoterolo fumarato-budesonide. Il presente articolo illustra le caratteristiche ed i potenziali vantaggi per il paziente di questa nuova tecnologia, con particolare riferimento all'effetto sull'erogazione dell'aerosol predosato e sulla deposizione polmonare. L'argomento è preceduto da una trattazione dei principi generali di aerosologia utili per poter comprendere al meglio quanto l'innovativa tecnologia *Aerosphere* possa migliorare la terapia inalatoria.

## Principi di aerosologia

I farmaci somministrati per via inalatoria sono comunemente denominati aerosol. Si definisce "aerosol" una sospensione di goccioline liquide o particelle solide veicolate da un gas che può essere l'aria stessa o un propellente<sup>1</sup>. Le principali caratteristiche di un aerosol sono la penetrazione, la deposizione, la ritenzione e la *clearance*. La penetrazione è la distanza percorsa dall'aerosol per raggiungere il sito d'azione. Per deposizione s'intende la capacità delle particelle aerosoliche di depositarsi all'interno delle vie aeree. Strettamente collegato al concetto di deposizione è quello della ritenzione, termine col quale si intende la frazione di aerosol che si trova ancora nell'apparato respiratorio dopo un determinato periodo di tempo che può essere a breve termine (entro 24 ore) o a lungo termine (1-3 mesi). Sia la deposizione che la ritenzione sono influenzati dai meccanismi quali tosse, *clearance* mucociliare, messi in atto dall'organismo per eliminare le sostanze estranee inalate<sup>1,2</sup>.

I meccanismi di deposizione di un aerosol nell'apparato respiratorio sono essenzialmente rappresentati dall'impatto inerziale, dalla sedimentazione e dalla diffusione<sup>1,2</sup>. Questi tre meccanismi operano in reciproca sinergia per i diversi farmaci inalatori nei diversi settori dell'albero respiratorio ed il contributo relativo di ciascun meccanismo è determinato dalle caratteristiche delle particelle di aerosol inalate e da fattori correlati al paziente, come il *pattern* respiratorio e l'anatomia delle vie aeree.

### Deposizione per impatto inerziale

L'inerzia è la proprietà della materia di resistere ai tentativi di cambiamento del suo moto. A causa dell'inerzia un corpo, non sottoposto all'azione di forze esterne, mantiene il suo stato di quiete o, se è in moto, continua a muoversi in linea retta e con velocità costante. Nelle vie aeree il flusso dell'aria subisce continue variazioni di moto dovute non solo alla progressiva decelerazio-

ne dalla bocca alle zone centrali ma anche ai continui cambiamenti di direzione che si verificano a livello delle biforcazioni delle vie respiratorie<sup>1,2</sup>. Questo fenomeno dipende in maniera proporzionale da dimensioni e densità delle particelle, da velocità del flusso d'aria che trasporta le particelle, da ampiezza dell'angolo descritto dal flusso d'aria a livello delle biforcazioni bronchiali. Ne deriva che la deposizione per impatto inerziale riguarda particelle con dimensioni  $> 10 \mu\text{m}$ , ed avviene soprattutto a livello oro-faringeo e nelle vie aeree prossimali dove la velocità di flusso è elevata e sono presenti ampi angoli di variazione nel decorso delle vie aeree.

### Deposizione per sedimentazione

Questo meccanismo di deposizione non è influenzato dalle variazioni di flusso aereo ma dipende dalla forza di gravità e riguarda particelle di dimensioni comprese tra  $1$  e  $5 \mu\text{m}$ , quindi circa l'80% delle particelle aerosolizzate<sup>1,2</sup>. La sedimentazione è un meccanismo importante nella deposizione delle particelle a livello delle vie respiratorie di medio calibro e nelle vie aeree periferiche, come i bronchioli terminali ed i bronchioli respiratori. La ragione principale risiede nel fatto che tale meccanismo dipende dalla "distanza di deposizione" di una particella (*settling distance* = velocità di deposizione terminale x tempo di permanenza)<sup>1,2</sup>.

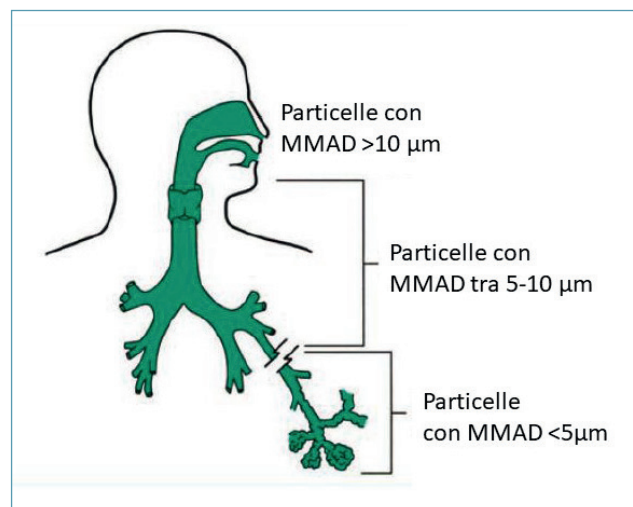
### Deposizione per diffusione

Questo meccanismo di deposizione avviene a livello dei bronchioli terminali e respiratori e nella regione alveolare dove il flusso aereo è nullo e le particelle si muovono in tutte le direzioni per effetto di un movimento casuale definito "browniano". Dato che lo spazio percorso per diffusione è direttamente proporzionale al coefficiente di diffusione che a sua volta è inversamente proporzionale al diametro delle particelle, questo meccanismo di deposizione interessa le particelle di dimensioni inferiori a  $1 \mu\text{m}$ <sup>1,2</sup>.

In base ai meccanismi sopra riportati, appare evidente che le dimensioni delle particelle giocano un ruolo importante nella deposizione polmonare. La misura più semplice, diffusa ed utile per determinare le dimensioni delle particelle è il valore Mediano del Diametro Aerodinamico di Massa (*Mass Median Aerodynamic Diameter*, MMAD)<sup>1,2</sup>. L'MMAD è il diametro che divide la massa totale dell'aerosol in due parti uguali di cui una composta da particelle con diametro inferiore e l'altra con diametro superiore, riferito ad una particella sferica di densità unitaria ( $1\text{g}/\text{cm}^3$ ) con la stessa velocità di sedimentazione. Per esempio, un valore di MMAD pari a  $5 \mu\text{m}$  significa che il 50% della massa totale del campione è presente sotto forma di particelle con diametro aerodinamico  $< 5 \mu\text{m}$ , e il rimanente 50% è presente

sotto forma di particelle con diametro aerodinamico  $> 5 \mu\text{m}$ . La misura del MMAD permette di confrontare – dal punto di vista fisico – particelle tra loro differenti per forma e per densità in quest'ultimo caso quando si tratta di sostanze differenti. In base alla dimensione delle particelle i farmaci inalatori si depositeranno in diverse aree del tratto respiratorio: tanto minore è la grandezza delle particelle di un aerosol, tanto maggiore è la loro capacità penetrativa nell'albero bronchiale. Particelle aerosoliche, specie se di grandi dimensioni (MMAD  $> 5\text{-}10 \mu\text{m}$ ) o inalate con alti flussi inspiratori, possono depositarsi prevalentemente a livello di faringe, laringe e trachea per impatto inerziale. Le particelle di dimensioni  $< 1 \mu\text{m}$  hanno più probabilità di raggiungere le vie aeree con diametro  $< 2 \text{mm}$ ; le particelle di dimensioni comprese tra  $1$  e  $5 \mu\text{m}$  si depositeranno nelle vie aeree della 5a e 6a generazione bronchiale mentre le particelle di dimensioni  $> 5 \mu\text{m}$  si depositeranno nelle vie aeree di grosso calibro e nell'orofaringe (Fig. 1). Le particelle con MMAD compreso tra  $1$  e  $5 \mu\text{m}$  sono definite "fini" e sono quantificate con frazione (o percentuale) della dose totale erogata (*fine particle fraction*, FPF)<sup>1,2</sup>. Le particelle fini hanno la maggiore probabilità di depositarsi in maniera omogenea lungo le vie aeree di medio e piccolo calibro<sup>1</sup>.

Un altro parametro da considerare è la deviazione standard geometrica (GSD) del MMAD che esprime la varietà di misura delle particelle di un aerosol<sup>1,2</sup>. Aerosol composti da particelle di dimensioni simili (vale a dire con GSD  $< 2$ ) e quindi il più possibile vicino al valore di MMAD sono definiti *monodispersi*; aerosol composti da particelle di dimensioni molto diverse fra loro (vale a dire con GSD  $> 2$ ) sono definiti *eterodispersi*<sup>1,2</sup>. Ge-



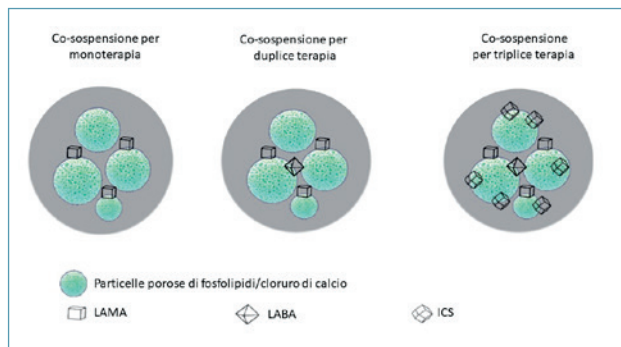
**Figura 1.** Effetto della dimensione delle particelle, espresse come valore mediano del diametro aerodinamico di massa (MMAD), di un aerosol sul sito di deposizione preferenziale lungo le vie aeree (vedi testo per ulteriori informazioni).

neralmente i dispositivi inalatori presenti sul mercato generano aerosol eterodispersi <sup>1</sup>.

La deposizione di un farmaco inalatorio è influenzata oltre che dalle caratteristiche dell'aerosol (in particolare diametro e percentuale di particelle fini) anche dall'anatomia dell'albero tracheobronchiale e dalle caratteristiche del paziente. La divisione dicotomica delle vie aeree comporta una riduzione del diametro e della lunghezza dei bronchi ad ogni diramazione, ma anche un importante incremento della superficie delle vie aeree per incremento del numero di diramazioni. Il risultato dell'enorme aumento di superficie è che la velocità del flusso dell'aria è più elevata a livello dei bronchi principali e tende a diminuire rapidamente all'interno della zona respiratoria, fino a quando il movimento dell'aria all'interno degli alveoli è dovuto esclusivamente alla diffusione. Gli aerosol generati a una velocità molto alta tendono a depositarsi prevalentemente nelle vie aeree superiori piuttosto che in quelle inferiori. Analogamente, un aerosol inalato con un flusso inspiratorio lento (20-30 L/min) tende a depositarsi maggiormente nelle vie aeree inferiori a differenza di quanto accade con un rapido flusso inspiratorio (> 60 L/min) in cui la deposizione di particelle aerosoliche avviene soprattutto nell'orofaringe e nelle vie aeree superiori <sup>1,2</sup>. Anche la durata dell'apnea post-inspiratoria influenza la deposizione di una aerosol nelle vie aeree: trattenere il respiro da 4 a 10 secondi determina una maggiore deposizione delle particelle di un aerosol.

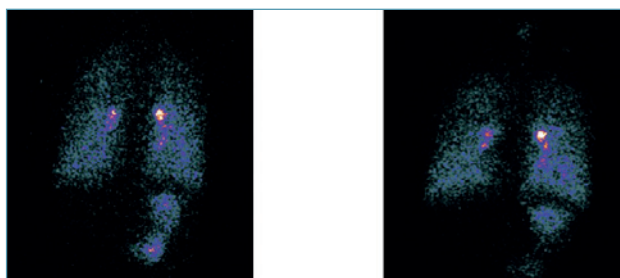
## La tecnologia Aerosphere

La tecnologia Aerosphere è stata sviluppata con lo scopo di risolvere alcuni limiti dei dispositivi pMDI. Si tratta di una formulazione innovativa, ottenuta per essiccazione a spruzzo di un'emulsione acquosa, e basata sulla co-sospensione dei cristalli di farmaco con micro-particelle fosfolipidiche porose (formate da di-stearoil-fosfatidilcolina e cloruro di calcio) che agiscono come eccipienti dispersi in un propellente HFA (Fig. 2) <sup>4,5</sup>. Le micro-particelle fosfolipidiche di Aerosphere sono biocompatibili e non costituiscono un rischio per la salute del paziente anche nell'uso cronico dal momento che i fosfolipidi sono componenti naturali che compongono in larga parte il surfattante polmonare. La densità delle particelle porose è inferiore rispetto a quella del propellente; in questo modo si crea un aerosol con proprietà farmacologiche più stabili ed omogenee con possibilità di sedimentazione dei cristalli di farmaco solo per tempi lunghi <sup>4,5</sup>. Le micro-particelle porose fosfolipidiche proprie della tecnologia Aerosphere si associano stabilmente ai cristalli dei farmaci agendo come veicoli degli stessi verso il polmone e, una volta giunte sulla super-



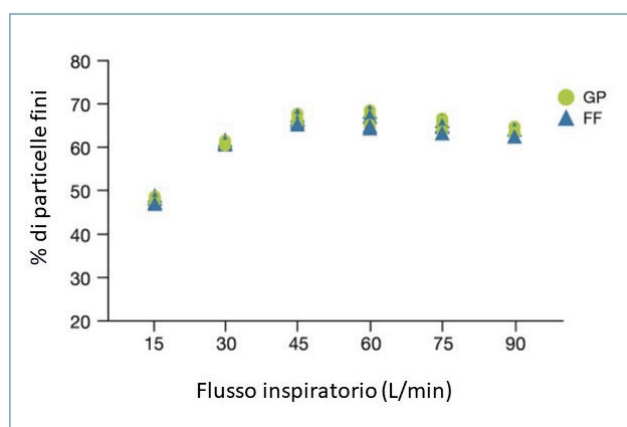
**Figura 2.** Rappresentazione schematica della tecnologia Aerosphere: i cristalli di uno o più farmaci (broncodilatatore antimuscarinico, beta-adrenergico a lunga durata d'azione, corticosteroide inalatorio) sono adesi a particelle fosfolipidiche porose (vedi testo per ulteriori informazioni).

ficie delle vie aeree, si dissolvono depositando i principi attivi. Questo tipo di tecnologia non necessita di eccipienti, co-solventi né stabilizzanti per sospensioni, poiché le particelle porose formano spontaneamente sospensioni fisicamente stabili e facilmente disperdibili nel propellente HFA <sup>4,5</sup>. Studi *in vitro* <sup>5,6</sup> ed *in vivo* <sup>7,8</sup> hanno dimostrato che circa il 55% delle particelle di un aerosol generato con tecnologia Aerosphere presenta valori di MMAD compresi tra 1 e 5 µm con un livello di deposizione polmonare, quantificato con tecnica scintigrafica, superiore rispetto a quanto ottenibile utilizzando un pMDI tradizionale (38% verso 10-20%) <sup>1</sup>. Da notare che la deposizione dell'aerosol Aerosphere risulta omogeneamente distribuita tra grandi e piccole vie aeree <sup>6-8</sup> e non si modifica in maniera significativa riducendo il tempo di apnea post-inspiratoria da 10 secondi a 3 secondi (Fig. 3) <sup>8</sup>, risultando potenzialmente vantaggioso per quei pazienti che sono incapaci di trattenere il respiro a lungo. Questi risultati, caratteristica unica della tecnologia Aerosphere, sono stati ottenuti



**Figura 3.** Immagini scintigrafiche di deposizione polmonare di glicopirronio-formoterolo fumarato-budesonide erogati sotto forma di triplice terapia preconstituita da pMDI Aerosphere in un soggetto normale con tempo di apnea post-inspiratoria di 10 secondi (immagine a sinistra) o 3 secondi (immagine a destra). Si noti che la riduzione del tempo di apnea non modifica la deposizione polmonare dei farmaci (riprodotta con il permesso di Elsevier da Israel et al., 2020 <sup>8</sup>).

con qualsiasi classe di farmaci respiratori, quali broncodilatatori a lunga durata d'azione beta-adrenergici (LABA), anticolinergici (LAMA) e corticosteroidi inalatori (ICS), sia erogati come monocomponenti che sotto forma di associazione preconstituita di due (LABA/LAMA) o tre (LABA/LAMA/ICS) differenti tipologie di farmaci <sup>5,6,9,10</sup>. La deposizione polmonare della triplice combinazione di glicopirronio-formoterolo fumarato-budesonide pMDI Aerosphere è stata confrontata con quella della triplice combinazione umeclidinio-vilanterolo-fluticasone polvere inalatoria utilizzando la tecnica di *imaging* funzionale respiratorio (FRI) <sup>11</sup>, una metodica non invasiva di studio del sistema respiratorio che, elaborando immagini ottenute da TC del torace, consente di valutare variazioni della geometria e volume delle vie aeree e quantificare la deposizione regionale di un farmaco nell'albero tracheobronchiale <sup>11</sup>. La deposizione polmonare dei singoli componenti della combinazione glicopirronio-formoterolo fumarato-budesonide pMDI Aerosphere variava tra 40-48% mentre per i componenti dell'altra combinazione risultava compresa tra 14-27% <sup>11</sup>. Uno studio basato sulla simulazione del *pattern* respiratorio di un soggetto, ha dimostrato che le caratteristiche aerosoliche dei farmaci formulati con tecnologia Aerosphere risultano costanti anche in presenza di significative variazioni di flusso inspiratorio <sup>9</sup>. Infatti, sia con l'associazione di glicopirronio-formoterolo fumarato <sup>9</sup> che con la triplice associazione di glicopirronio-formoterolo fumarato-budesonide <sup>11</sup>, la FPF è risultata pari a circa il 60% della dose erogata, rimanendo invariata con l'aumento del flusso inspiratorio da 30 L/min a 90 L/min (Fig. 4). Questa caratteristica del pMDI Aerosphere può avere ricadute positive sul trattamento dei pazienti: la costanza nella quantità



**Figura 4.** Effetto delle variazioni di flusso inspiratorio sulla percentuale di particelle fini di glicopirronio (GP) e formoterolo fumarato (FF) erogate con pMDI Aerosphere (riprodotta con permesso da Vehring et al., 2012 <sup>6</sup>. Copyright 2012 American Chemical Society).

erogata di particelle fini indipendentemente dal flusso inspiratorio potrebbe, infatti, garantire l'assunzione di una dose significativa di farmaco anche nei pazienti che presentano variazioni spontanee di flusso inspiratorio o che erroneamente inspirano in maniera troppo rapida l'aerosol prodotto dal pMDI.

Un'altra interessante caratteristica della tecnologia Aerosphere è rappresentata dalla scarsa influenza sulla dose erogata dell'agitazione della bomboletta del pMDI <sup>5,6,9</sup>. Come riportato in introduzione, i pMDIs contenenti farmaco in sospensione devono essere agitati prima del loro utilizzo <sup>1,2</sup>. La mancata agitazione del pMDI, errore osservato spesso in molti pazienti, comporta sedimentazione del farmaco all'interno della bomboletta e conseguente variabilità nella dose di aerosol erogato. Con la tecnologia Aerosphere, l'erogazione di aerosol è invariata utilizzando differenti modalità di agitazione della bomboletta oppure ritardando l'attivazione del pMDI fino a 1 minuto dalla agitazione della bomboletta <sup>5,6,9</sup>. Studi di stabilità hanno mostrato che, durante lo stoccaggio di formulazioni inalatorie prodotte con tecnologia Aerosphere, la degradazione delle particelle porose risulta praticamente assente <sup>9</sup>. Globalmente, i risultati di tutti questi studi indicano che la tecnologia Aerosphere migliora l'efficienza del pMDI particolarmente nelle condizioni che simulano l'utilizzo quotidiano di questo dispositivo da parte del paziente. Le principali caratteristiche della tecnologia Aerosphere ed i corrispondenti potenziali benefici per il paziente sono riassunti nella Tabella I.

## Conclusioni

La scelta dell'inalatore è importante quanto quella del principio attivo <sup>12</sup> e risulta strettamente associata al raggiungimento degli obiettivi del trattamento inalatorio: massimizzare la deposizione di farmaco nelle vie aeree sia di grosso che piccolo calibro, minimizzare gli effetti collaterali riducendo quanto più possibile la deposizione a livello dell'orofaringe <sup>1,2,13</sup>. Questi obiettivi sono spesso difficili da raggiungere anche per gli errori commessi da molti pazienti nell'uso dei vari dispositivi inalatori <sup>14</sup>. Ad oggi non esiste un dispositivo inalatorio "perfetto" che raggiunga tutti gli obiettivi sopra descritti con molteplici categorie di farmaci, e che sia di basso costo, facile da utilizzare e di gradimento per il paziente. Al contrario, ogni tipo di inalatore presenta vantaggi e svantaggi che lo possono rendere più o meno ideale per un determinato tipo di paziente <sup>1</sup>. Il pMDI, nato nella metà degli anni '50, è ancora oggi il sistema più diffuso di erogazione dei farmaci per via inalatoria. Il pMDI è un dispositivo piccolo, facilmente trasportabile, veloce da usare che, tuttavia, richiede

**Tabella I.** Principali caratteristiche dell'aerosol prodotto con tecnologia Aerosphere e relativi potenziali benefici per il paziente.

Caratteristica	Potenziali benefici
Più del 50% delle particelle di aerosol presenta dimensioni comprese tra 1 e 5 µm; deposizione polmonare pari al 38%, omogeneamente distribuita tra grosse e piccole vie aeree.	Tattamento ottimale delle totalità delle vie aeree.
Dimensione e frazione di particelle fini costanti con varie tipologie di farmaci inalatori sia somministrati come monocomponenti, sia in associazione preconstituita di due o tre tipi di farmaci respiratori.	Il paziente può utilizzare lo stesso dispositivo inalatorio per varie tipologie di farmaci inalatori, sia per il trattamento acuto che per quello a lungo termine, con possibili effetti benefici in termini di aderenza al trattamento.
Elevata frazione di particelle fini anche in presenza di variazioni di flusso inspiratorio e ritardata attivazione del pMDI dopo agitazione.	La dose di farmaco erogata e respirata resta adeguata anche nei pazienti che utilizzano pMDI in maniera impropria.
Deposizione polmonare sostanzialmente invariata riducendo la durata dell'apnea post-inalazione da 10 a 3 secondi.	Adeguata deposizione polmonare di farmaco anche nei pazienti incapaci di trattenere il respiro per circa di 10 secondi dopo aver inalato l'aerosol.

una particolare tecnica di utilizzo che lo rende talvolta difficile da usare e che, specie nelle sue versioni tradizionali con farmaco in sospensione, è caratterizzato da una ridotta capacità di depositare il farmaco lungo tutte le vie aeree <sup>1,2</sup>. L'introduzione della tecnologia Aerosphere ha ampiamente migliorato l'efficienza dei pMDI tradizionali, grazie ad una maggiore stabilità dei componenti farmacologici che, veicolati in co-sospensione con micro-particelle porose fosfolipidiche, sono erogati in maniera efficiente ed indipendente dal flusso inspiratorio del paziente. L'elevata percentuale di particelle fini che caratterizza l'aerosol prodotto dal pMDI Aerosphere permette di raggiungere sia le grandi che le piccole vie aeree con una distribuzione omogenea, indipendentemente dall'erogazione di uno o più farmaci in associazione preconstituita. Ad oggi le associazioni preconstituite di farmaci inalatori disponibili con tecnologia pMDI Aerosphere comprendono farmaci broncodilatatori ad azione combinata, quali LABA e LAMA, e la triplice combinazione LABA, LAMA e ICS per lo step successivo di trattamento. Molti pazienti con asma o BPCO conoscono ed utilizzano il pMDI, poiché la maggior parte dei farmaci di uso al bisogno è disponibile sotto forma di pMDI. La possibilità di disporre di pMDI con tecnologia Aerosphere che erogano farmaci inalatori in mono, duplice o triplice terapia potrebbe consentire ai pazienti di utilizzare lo stesso tipo di inalatore per vari trattamenti, sia al bisogno che a lungo termine, costituendo quindi un'opportunità per facilitare l'aderenza al trattamento dei pazienti con asma o BPCO. È noto che, sia nell'asma <sup>15</sup> che nella BPCO <sup>16</sup>, l'uso dello stesso dispositivo, o per lo meno della stessa tipologia di dispositivo, riduce la possibilità di errori e migliora il controllo di malattia. La tecnologia Aerosphere consente un'efficace ed omogenea deposizione di farmaco lungo le vie aeree prossimali e distali. Questo risultato

potrebbe tradursi in un beneficio clinico per il paziente dal momento che qualsiasi terapia inalatoria per asma o BPCO deve raggiungere le vie aeree prossimali e distali come anche le regioni centrali e periferiche del polmone per determinare un efficace risultato terapeutico <sup>17</sup>. Inoltre, la formulazione in co-sospensione supporta la co-localizzazione dei componenti farmacologici sospesi con le micro-particelle fosfolipidiche. Questa caratteristica potrebbe aumentare l'azione sinergica di differenti categorie di farmaci, quali ad esempio LABA e ICS. Tutte queste ipotesi, seppur basate su robuste evidenze *in vitro*, dovranno essere verificate da ulteriori studi volti a correlare le *performance* dell'aerosol pMDI Aerosphere con gli effetti clinici sui pazienti (ad esempio broncodilatazione, controllo di malattia).

## Bibliografia

- Lavorini F, Buttini F, Usmani OS. 100 years of drug delivery to the lungs. *Handb Exp Pharmacol* 2019;260:143-159. [https://doi.org/10.1007/164\\_2019\\_335](https://doi.org/10.1007/164_2019_335)
- Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, et al.; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;37:1308-1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00166410>
- Lavorini F, Corrigan CJ, Barnes PJ, et al.; Aerosol Drug Management Improvement Team. Retail sales of inhalation devices in European countries: so much for a global policy. *Respir Med* 2011;105:1099-1103. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.012>
- Usmani OS, Roche N, Jenkins M, et al. Consistent pulmonary drug delivery with whole lung deposition using the Aerosphere inhaler: a review of evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:113-124. <https://doi.org/10.2147/COPD.S274846>
- Lechuga-Ballesteros D, Noga B, Vehring R, et al. Novel cosuspension metered-dose inhalers for the combination therapy of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Future*

- Med Chem 2011;3:1703-1718. <https://doi.org/10.4155/fmc.11.133>
- 6 Vehring R, Lechuga-Ballesteros D, Joshi V, et al. Cosuspensions of microcrystals and engineered microparticles for uniform and efficient delivery of respiratory therapeutics from pressurized metered dose inhalers. *Langmuir* 2012;28:15015-15023. <https://doi.org/10.1021/la302281n>
  - 7 Taylor G, Warren S, Dwivedi S, et al. Gamma scintigraphic pulmonary deposition study of glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology. *Eur J Pharm Sci* 2018;111:450-457. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.10.026>
  - 8 Israel S, Kumar A, DeAngelis K, et al. Pulmonary deposition of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology in healthy male subjects. *Eur J Pharm Sci* 2020;153:105472. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105472>
  - 9 Doty A, Schroeder J, Vang K, et al. Drug delivery from an innovative MDI: evidence of consistency, robustness, an reliability. *AAPS PharmSciTech* 2018;19:837-844. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0891-1>
  - 10 Vos W, de Backer J, Schroeder J, et al. In-silico assessment of airway deposition using functional respiratory imaging for mono, dual and triple combination co-suspension metered dose inhaler formulations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:A5811.45.
  - 11 Wu L, Van Holsbeke C, Mack P. Consistent lung delivery of inhaled triple ICS/LAMA/LABA combination using the co-suspension delivery technology: an in silico modelling study. Poster presented at: American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSci 360; 5 November 2019; San Antonio, Texas.
  - 12 Lavorini F, Usmani OS. Correct inhalation technique is critical in achieving good asthma control. *Prim Care Respir J* 2013;22:385-386. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2013.00097>
  - 13 Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011;377:1032-1045. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60926-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60926-9)
  - 14 Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res* 2018;19:10. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0710-y>
  - 15 van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL, et al. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J* 1999;14:1034-1037. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.14510349>
  - 16 Bosnic-Anticevich S, Chrystyn H, Costello RW, et al. The use of multiple respiratory inhalers requiring different inhalation techniques has an adverse effect on COPD outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;12:59-71. <https://doi.org/10.2147/COPD.S117196>
  - 17 Usmani OS, Dhand R, Lavorini F, Price D. Why we should target small airways disease in our management of chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc* 2021;S0025-6196(21)00240-8. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.03.016>