

Influenza del nebulizzatore pneumatico nell'aerosol terapia con salbutamolo, beclometasone, amikacina e tobramicina

Influence of the jet nebulizer system on aerosol-therapy with salbutamol, beclometasone, amikacine and tobramycin

A. BATTISTINI, E. ROMANO P.I.

Centro di Fisiopatologia Respiratoria Infantile, Università di Parma

PAROLE CHIAVE. — Nebulizzatore pneumatico - AMMD - Delivery power - Salbutamolo - Beclometasone - Amikacina - Tobramicina

KEY WORDS. — Pneumatic nebulizer system - AMMD - Delivery power - Salbutamol - Beclometasone - Amikacin - Tobramycin

Summary

Both the quantity and the quality of the nebulized product of 4 different nebulizers run by three different compressors and by centralized oxygen were evaluated. The following substances were examined: saline solution, salbutamol, beclometasone, amikacin and tobramycin. The velocity of nebulization depends on the features of the nebulizer and increases with the flow of the compressor. The quantity of drug which is nebulized depends more on the dead space of the nebulizer than on the processes of evaporation which occur during nebulization. The diameter of the nebulized particles (expressed as AMMD) depends on the nebulizer (smaller in the glass ones), on the compressor (smaller with the more powerful compressor) and on the drug (smallest with salbutamol, maximum with antibiotics). The quality in general was good considering that only in one case the AMMD was greater than 5 μ m i.e. the official threshold for the validity of an aerosol. The delivery power (with a 2 μ m threshold), i.e. the percentage of drug which is capable of reaching the periphery of the lung also in a small child, is good for salbutamol (minimum 40%), but decreases to 20% for beclometasone and to 6% for tobramycin, if the conditions are not optimal. The extreme variability in the delivery power of the different devices forces the manufacturers to give for each nebulizer system the flow of the compressor, the dead space of the nebulizer, the AMMD of the drugs more commonly used.

Introduzione

La terapia aerosolica ha negli ultimi anni guadagnato nuovi spazi non solo nel campo dell'asma, ma anche nel campo delle broncopneumopatie croniche (es. antibiotico terapia nella Fibrosi Cistica), nelle infezioni virali

acute (es. ribavirina nella bronchiolite), nella prevenzione delle polmoniti negli immunodepressi (es. pentammina nella AIDS). Questi enormi progressi sul piano della farmacologia clinica contrastano però con la empiricità che domina ancora l'aerosolterapia, soprattutto per quanto riguarda qualità e quantità di farmaco nebulizzato. A questo proposito ci basti ricordare che confrontando il rendimento di 16 nebulizzatori (11 ampole variamente combinate con 7 compressori) Cipolla et al.¹ hanno dimostrato che la quantità di DNase in grado di raggiungere la periferia del polmone varia, a seconda dell'apparecchio, da un minimo del 10% ad un massimo del 50% rispetto alla quantità originariamente posta nell'ampolla. L'entità di tali variazioni si riflette ovviamente in maniera determinante sia sul piano economico che su quello clinico. Diventa quindi a questo punto indispensabile conoscere il comportamento dei farmaci più comunemente utilizzati per via aerosolica. Per questo abbiamo studiato il rendimento di un B2 stimolante, di un cortisonico e di due antibiotici nebulizzati con cinque tipi di ampolla a loro volta azionate da quattro diverse fonti di gas (3 compressori e ossigeno centralizzato).

La ricerca ha avuto quattro momenti:

- 1) verifica della velocità di nebulizzazione;
- 2) verifica di eventuali processi di concentrazione del farmaco nel residuo dell'ampolla;
- 3) determinazione del liquido che resta nell'ampolla alla fine della nebulizzazione (spazio morto) e quindi della quantità di liquido erogata dalle diverse ampole;
- 4) valutazione della grandezza delle particelle nebulizzate e quindi della loro capacità di penetrazione a livello polmonare.

L'insieme dei dati ottenuti ci ha permesso di calcolare la capacità di distribuzione (delivery) e cioè la quantità di farmaco in grado di penetrare più o meno profondamen-

Materiale

Come *flusso di gas* abbiamo usato: ① ossigeno centralizzato con regolarizzatore di flusso a 4-6-8-10 l/min; ② compressore pneumatico con flusso di 8 l/min e pressione di 1,7 atmosfere (SSoffio della ditta Mefar); ③ compressore pneumatico con flusso di 12 l/min e pressione di 3 atmosfere (Nebula Nuovo della ditta Mefar); ④ compressore pneumatico con flusso di 25 l/min e pressione di 4 atmosfere (C30). Flussi e pressioni dei vari compressori sono stati testati personalmente e sono risultati corrispondenti ai dati forniti dalla casa produttrice. Sono state testate cinque tipi di *ampolle*: ① ampolla di plastica recentemente ritirata dal commercio definita come (RIT); ② ampolla di plastica monouso (MB5 della ditta Mefar); ③ ampolla di plastica riutilizzabile (MB2 della ditta Mefar); ④ ampolla di plastica riutilizzabile (DAR); ⑤ ampolle di vetro del commercio non meglio identificabili.

Sono stati testati i seguenti *farmaci*: salbutamolo (Broncovealeas soluzione allo 0,5% - Valeas), beclometasone dipropionato sospensione (Clenil A allo 0,04% - Chiesi), Tobramicina (Nebicina - Lilly), amikacina (BB k8 - Bristol).

Metodi

Per determinare la *velocità di nebulizzazione* e lo *spazio morto dell'ampolla* è stata impiegata una bilancia elettronica con portata di 510 gr e con precisione di 0,001 gr. Nel primo caso l'ampolla è stata pesata all'inizio e dopo 1 minuto di nebulizzazione. Lo spazio morto è invece stato calcolato sottraendo il peso dell'ampolla vuota al peso dell'ampolla alla fine della nebulizzazione.

Per *quantificare gli eventuali fenomeni di evaporazione*

che possono verificarsi durante la nebulizzazione abbiamo preso come tracciante il cloruro di sodio in soluzione allo 0,9%. Abbiamo quindi determinato la concentrazione in mEq/l del Cloro (metodo colorimetrico) e del sodio (spettrofotometro a fiamma) nel residuo dell'ampolla. La *qualità dell'aerosol* e cioè la grandezza delle goccioline che lo compongono è stata determinata con un granulometro laser API-Aerosizer Mach 2 messi a disposizione dalla ditta Mefar di Bovezzo (Brescia). Dei vari farmaci nebulizzati in diverse condizioni sperimentali (ampolle e compressori diversi) abbiamo così ottenuto:

a) la AMMD e cioè il diametro che divide la massa totale dell'aerosol in due parti uguali di cui una composta di particelle con diametro inferiore a quello indicato e l'altro con diametro superiore;

b) la distribuzione percentuale e cioè la quantità di farmaco nebulizzata in particelle inferiori a 5, 3, 2 μ m.

Risultati

La velocità di nebulizzazione

Diversi sono i fattori che condizionano la quantità di liquido nebulizzato per unità di tempo. A parità di liquido da nebulizzare (soluzione fisiologica) la velocità cresce col crescere della potenza del compressore (Fig. 1). A flussi elevati e cioè con Nebula Nuovo (12 l/min) e ancor più con C30 (25 l/min), si diversifica anche la prestazione delle diverse ampolle, risultando la velocità della MB2 ed MB5 nettamente superiore alla velocità dell'ampolla di vetro e della DAR.

Il valore elevato di deviazione standard dimostra che la velocità varia fra ampolla e ampolla dello stesso tipo, fenomeno particolarmente evidente nel caso delle ampolle monouso MB5.

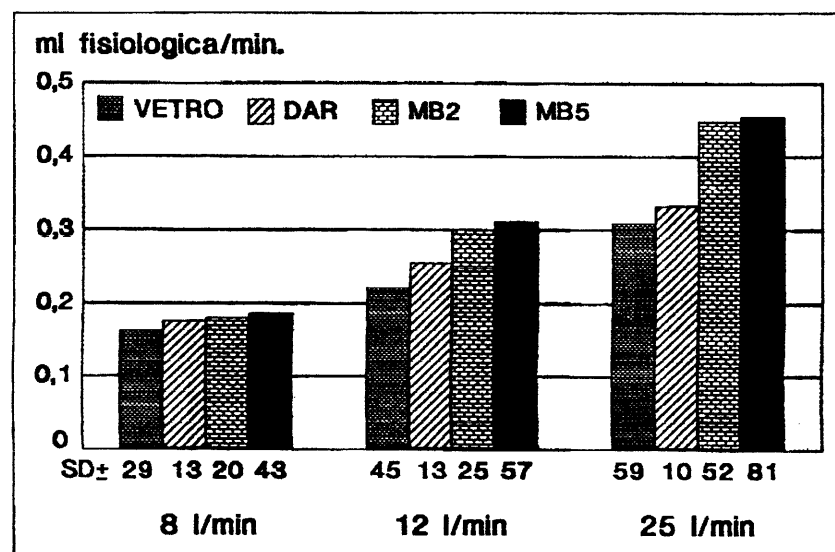


Fig. 1.

Quantità (in ml) di fisiologica nebulizzata in 1 minuto da ampolle diverse azionate da 3 diversi compressori. Ciascuna colonna rappresenta la media di 10 ampolle dello stesso tipo. Alla base di ciascuna colonna è riportata la deviazione standard.

Quantity (in ml) of saline solution nebulized in 1 minute by different nebulizers run by 3 different compressors. Each column represents the mean of 10 nebulizers of the same kind. The standard deviation is reported at the base of each column.

Anche il farmaco influisce sulla velocità che è minima per l'amikacina - BBK8 (0,1-0,18 ml/min con compressore a 8 l/min) e massima per il beclometasone - Clenil (0,27 ml/min) con lo stesso compressore (Fig. 2). La prestazione delle ampole di plastica risente maggiormente dell'aumento di potenza del compressore tanto che con un compressore a 25 l/min la velocità di queste ampole supera sempre nettamente quella delle ampole di vetro.

Concentrazione del soluto durante la nebulizzazione

Dopo cinque minuti di nebulizzazione il liquido che residua nell'ampolla ha una concentrazione di cloro e di sodio superiore alla concentrazione iniziale (Tab. I). L'incremento è tanto maggiore quanto più elevato è il flusso di gas (O₂ centralizzato).

Poiché il flusso influenza non solo la concentrazione ma anche la quantità di liquido nebulizzato, è solo prendendo in considerazione contemporaneamente questi due fattori che è possibile conoscere la quantità totale di farmaco nebulizzato. Per un più facile confronto con i dati della letteratura e per un più immediato riscontro

clinico abbiamo quindi calcolato quanto, della soluzione inizialmente posta nell'ampolla, esce come aerosol originale e quanto invece come vapore. La percentuale di quest'ultimo è assai elevata per flussi bassi, ma si riduce poi progressivamente, cosicché per i flussi più alti solo l'11% è costituito da vapore. In questa situazione quindi quello che il soggetto inala è per l'89% costituito da goccioline della soluzione originale. Se a questo si aggiunge che la quantità globale di liquido che esce dall'ampolla in 5 minuti cresce di dieci volte quando si passa da un flusso di 2 l a uno di 10 l, si capisce come la quantità di NaCl aerosolizzato per unità di tempo finisce per essere molto più elevata con flussi alti.

Quantità di farmaco erogato alla fine della nebulizzazione

La quantità di soluzione che resta nell'ampolla quando cessa la nebulizzazione (peso ampolla alla fine della nebulizzazione - peso ampolla vuota) definita anche spazio morto è risultata massima nell'ampolla di plastica MB2 e minimo nell'ampolla di vetro (Tab. II).

Conoscendo la quantità e la concentrazione in NaCl del

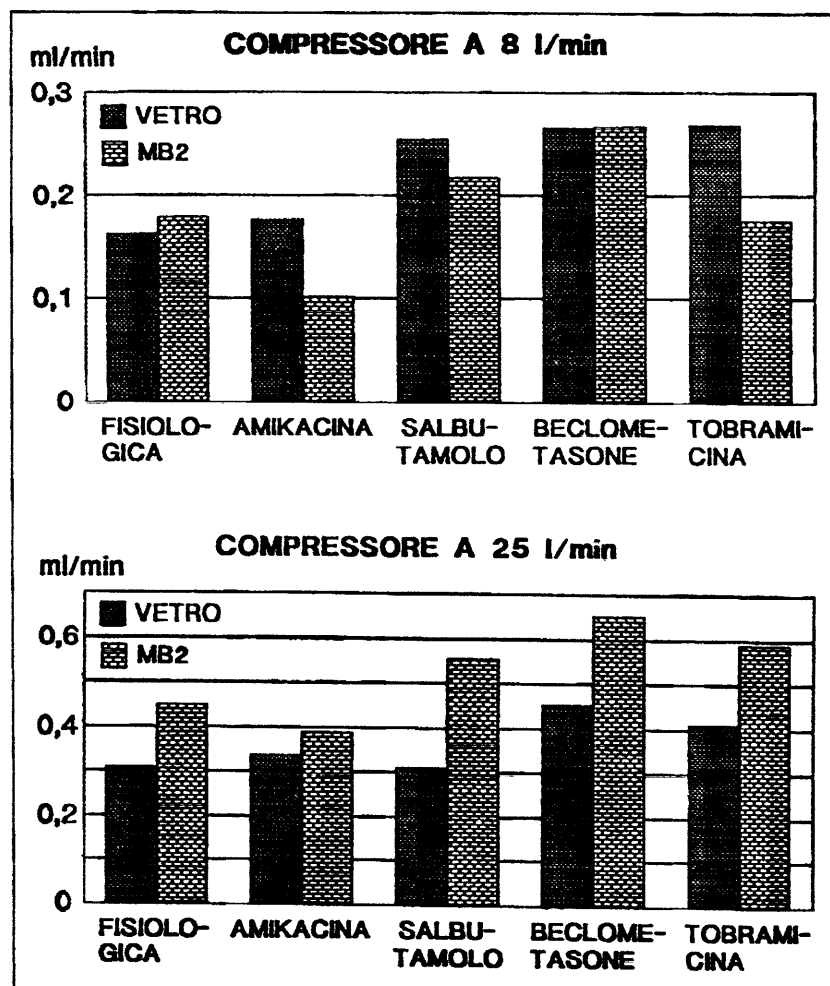


Fig. 2.

Quantità (in ml) di fisiologica e di 4 farmaci nebulizzati in 1 minuto da 2 ampole azionate da 2 diversi compressori. Ciascuna colonna rappresenta la media di 10 ampole per la fisiologica e di 5 ampole per le altre sostanze.

Quantity (in ml) of saline solution and of 4 drugs nebulized in 1 minute by 2 nebulizers run by 2 different compressors. Each column represents the mean of 10 nebulizers for saline solution and of 5 for the other substances.

Tab. I.

Processi di concentrazione subiti dalla fisiologica (4 ml) nebulizzata per 5 minuti con unico tipo di ampolla (MB5 - Mefar) azionata da O₂ centralizzato a 4 diversi flussi. Ciascun valore rappresenta la media di 18 nebulizzazioni.

Non abbiamo riportato le varie concentrazioni del Sodio in quanto l'andamento è risultato del tutto sovrapponibile a quello del Cloro.

Concentration processes underwent by saline solution (4 ml) nebulized for 5 minutes with the same kind of nebulizer (MB5-Mefar) run by centralized O₂ at 4 different flows. Each value represents the mean of 18 nebulizations.

We did not report the different concentration of sodium because it underwent the same modifications of chloride.

FLUSSO l/min	4	6	8	10
Cloro mEq/l	17.3	18.8	18.9	20.6
ml che escono	0.284	1.238	1.773	2.917
% che esce come vapore	79	40	24	11
% che esce come aerosol	21	60	76	89
ml di aerosol	0.059	0.74	1.345	2.603

liquido che resta nell'ampolla alla fine della nebulizzazione abbiamo potuto calcolare la quantità di soluzione originale nebulizzata. Questa cresce progressivamente a partire dall'ampolla di plastica MB2, all'ampolla di

plastica MB5, all'ampolla di vetro (Tab. II). L'ampolla di vetro caricata con 2 ml risulta così in grado di nebulizzare il 44% di soluto (NaCl) in più rispetto all'ampolla MB2.

La qualità dell'aerosol

Nella Tabella III sono riportate le AMMD di quattro farmaci nebulizzati con quattro diverse ampole azionate da due diversi compressori. Tutte e tre queste varianti (farmaco, ampolla, compressore) influenzano in maniera sensibile la AMMD e cioè la grandezza delle particelle dell'aerosol.

Per quanto riguarda il fattore farmaco la AMMD risulta minima per il salbutamolo, intermedia per il beclometasone e raggiunge i valori massimi con gli antibiotici.

Per quanto riguarda l'ampolla a parità di compressore, la AMMD si riduce passando dalla vecchia ampolla di plastica (RIT) alle nuove per raggiungere i valori più bassi con le ampole di vetro. Queste variazioni sono soprattutto importanti sia in valori assoluti che percentuali per farmaci come gli antibiotici che partono da AMMD più elevate.

Per quanto riguarda il compressore tanto maggiore è il flusso tanto minore è la AMMD. In analogia a quanto osservato per le ampole le variazioni sono più importanti per gli antibiotici che comportano AMMD più elevate. Inoltre l'effetto positivo di un compressore potente è soprattutto importante per quelle ampole che producono aerosol più «scadenti» e cioè con AMMD più elevate.

Discussione

Tab. II.

Calcolo della quantità totale nebulizzata da diverse ampole caricate con 2 ml di fisiologica azionate da diversi compressori. In questo caso la quantità erogata non è stata calcolata come in Tabella I per unità di tempo, ma è stata calcolata tenendo conto dello spazio morto e cioè del liquido che resta nell'ampolla quando cessa l'erogazione dell'aerosol. Ciascun valore rappresenta la media di 20 nebulizzazioni.

Calculation of the total nebulized quantity from different nebulizers filled with 2 ml of saline solution run by different compressors. In this case the quantity of drug delivered was not calculated as in Tabelle I for unit of time, but was calculated considering the dead space, i.e. the liquid which remains in the nebulizer when the nebulization stops. Each value represents the mean of 20 nebulizations.

l/min	MB2			MB5			VETRO		
	8	12	25	8	12	25	8	12	25
Cl mEq/l	19.7	19.1	21.4	20.4	22.1	22.3	28.9	27.7	28.4
residuo ampolla	1.00	0.9	0.76	0.72	0.78	0.52	0.41	0.37	0.46
ml che escono	1.00	1.10	1.24	1.28	1.22	1.48	1.59	1.63	1.54
% come aerosol	77	84	79	84	76	86	79	83	77
ml di aerosol	0.77	0.92	0.98	1.08	0.93	1.27	1.26	1.35	1.19
x		0,9			1,1			1,3	

Tab. III.

AMMD di diversi farmaci nebulizzati con 4 diverse ampole azionate da 2 diversi compressori. Ciascun valore rappresenta la media di 6 determinazioni.

AMMD of different drugs nebulized with 4 different nebulizers run by 2 different compressors. Each value represents the mean of 6 determinations.

Salbutamolo Soluzione 0,5%				
	RIT	MB2	MB5	VETRO
Ssoffio	1.69	1.73	1.81	1.53
Nebula	1.41	1.44	1.50	1.41
Salbutamolo Soluzione 0,1 % (10 gtt Broncovealeas in 2 ml di fisiologica)				
	RIT	MB2	MB5	VETRO
Ssoffio	1.98	1.84	2.04	1.79
Nebula	1.71	1.62	1.83	1.62
Beclometasone				
	RIT	MB2	MB5	VETRO
Ssoffio	3.56	2.22	2.31	2.15
Nebula	2.13	1.78	1.89	1.80
Tobramicina				
	RIT	MB2	MB5	VETRO
Ssoffio	4.4	3.1	4.1	2.7
Nebula	4.3	2.3	2.6	2.3
Amikacina				
	RIT	MB2	MB5	VETRO
Ssoffio	5.48	3.6	3.7	2.6
Nebula	4.36	2.9	3.3	2.4

In accordo con i dati della letteratura abbiamo osservato che la velocità di nebulizzazione dipende sia dal compressore che dal tipo di ampolla². La prestazione di queste ultime, soprattutto se monouso, può variare anche fra ampole dello stesso tipo e dello stesso lotto di produzione come già osservato da Alvine³. Contrariamente a quanto riferito da questo Autore non abbiamo invece osservato una correlazione fra velocità di nebu-

lizzazione e AMMD; in altri termini, nella nostra esperienza, la AMMD non è risultata minore nelle ampole più veloci.

Considerato che maggiore velocità vuol dire verosimilmente maggiore compliance si dovrebbe nella pratica clinica dare la preferenza all'ampolla e al compressore più veloci. Questo è senz'altro valido per le ampole, mentre più diversificato deve essere il discorso per il compressore. Se è infatti vero che una maggior velocità si accompagna oltre che ad una migliore compliance anche ad una più bassa AMMD e quindi miglior qualità, è anche vero che un flusso d'aria del compressore molto elevato può superare il flusso inspiratorio del paziente con la conseguenza che almeno una parte dell'aerosol erogata non viene inalata. Così ad esempio in un bambino di tre anni con volume minuto di 2,5 l e con un rapporto I/E di 1 a 2 si può calcolare che il flusso inspiratorio medio sia pari a 7,5 l/min. Già a questa età e quindi a maggior ragione in un bambino più piccolo flussi di erogazione superiori agli 8 l/min. supererebbero la capacità inspiratoria del paziente con la conseguenza che una parte dell'aerosol invece di essere inalata si disperderebbe nell'ambiente.

Per quanto riguarda la quantità di aerosol prodotto abbiamo potuto confermare che esiste un processo di concentrazione del farmaco nell'ampolla che progredisce col progredire della nebulizzazione e che è dell'ordine di quello osservato per il salbutamolo⁴, per la tobramicina e per l'amiloride⁵.

Nella pratica clinica più dei processi di concentrazione che si verificano per unità di tempo interessa però quanto questi influenzano la quantità totale di farmaco erogato quando cessa la nebulizzazione. A questo proposito i nostri risultati dimostrano che questa dipende non tanto dai processi di concentrazione, quanto dalla quantità di liquido che resta nello spazio morto (Tab. II). Succede così che le ampole di vetro che hanno nel residuo una concentrazione maggiore di farmaco, ma che hanno uno spazio morto minore, sono quelle che in ultima analisi erogano più farmaco.

In pratica, quindi, sul piano quantitativo è soprattutto importante conoscere di ciascuna ampolla lo spazio morto, cosa fra l'altro di estrema semplicità, in quanto basta sottrarre al peso dell'ampolla alla fine della nebulizzazione il peso dell'ampolla vuota. La scelta cadrà quindi sull'ampolla con minor spazio morto. D'altra parte l'alternativa di aumentare la quantità di soluzione da nebulizzare per neutralizzare l'effetto spazio morto presenta a sua volta aspetti negativi. Se infatti si aumenta il solvente (es. fisiologica) diventa non solo difficile risalire alla quantità di farmaco nebulizzata, ma aumentano anche i tempi di nebulizzazione, mentre se si aumenta la soluzione originale si incrementa il consumo di farmaco con importanti conseguenze economiche, soprattutto quando si tratta di prodotti ad alto costo come gli antibiotici o la DNase.

Per quanto riguarda la qualità dell'aerosol in una sola

situazione e non certo ottimale (un antibiotico nebulizzato con un'ampolla ritirata dal commercio e azionata da un compressore a soli 8 l/min) abbiamo registrato una AMMD di poco superiore a 5 μ m. Considerato che vengono ufficialmente ritenuti ottimali aerosol con AMMD inferiore a 5 μ m⁶ dovremmo concludere che in pratica non esistono problemi per quanto riguarda la qualità degli aerosol. Tale osservazione è però difficilmente sostenibile alla luce della più recente letteratura che qui brevemente citiamo e che a nostro parere impone di rivedere i limiti di qualità degli aerosol.

Nella Fibrosi Cistica la quantità di carbenicillina che si deposita a livello polmonare aumenta di 2,5 volte quando la AMMD dell'aerosol passa da 7 a 3 μ m, mentre contemporaneamente aumenta la percentuale di farmaco che arriva alle parti più periferiche del polmone⁷. Lo stesso fenomeno si ripete nel soggetto sano⁸: in questo la quantità di aerosol che si deposita alla periferia aumenta sensibilmente quando la AMMD scende al di sotto dei 5 μ m. Anche la risposta ai farmaci conferma la necessità di usare aerosol con AMMD inferiore a 5 μ m. Aerosol di terbutalina con AMMD di 1,8 μ m e di salbutamolo con AMMD di 3,3 μ m provocano un aumento dei flussi espiratori e quindi una broncodilatazione maggiore di quanto non si verifichi con AMMD pari rispettivamente a 4,6 μ m e 7,7 μ m^{9,10}. Il problema si enfatizza in pediatria, in quanto nel bambino è minore la quantità di farmaco che a parità di AMMD riesce ad arrivare ai bronchi più periferici¹¹. In particolare Doherty et al.¹² hanno osservato che il rapporto fra pentamidina che arriva alla periferia del polmone e pentamidina che si arresta nella parte centrale è pari a 1/1 nell'adulto, ma scende a 1/1,9 nel bambino fra 8-11 anni. Si può quindi prospettare che nel bambino più piccolo e soprattutto in quello al di sotto dei 5 anni che ha vie aeree sproporzionatamente piccole, si riduca ulteriormente e drasticamente questo rapporto e quindi si riduca la quantità di aerosol che raggiunge la periferia.

Queste ricerche non solo impongono di abbassare drasticamente la soglia della AMMD, ma inducono anche ad individuare soglie diverse a seconda dell'età del paziente, della sua patologia (es. broncoostruzione) e della sede da trattare (es. patologia alveolare). Nell'attesa sarà comunque sempre opportuno scegliere, soprattutto nel bambino più piccolo e a maggior ragione se broncoostruito, le apparecchiature che forniscono le AMMD più basse. Questo a maggior ragione se poi il farmaco deve arrivare anche agli alveoli come nel caso di una terapia antibiotica in paziente con Fibrosi Cistica.

Dimostrato che sia la qualità che la quantità dell'aerosol erogato variano molto a seconda dell'apparecchiatura e considerato che l'efficacia terapeutica di un aerosol dipende dal combinarsi di queste due variabili, diventa indispensabile individuare un parametro che le consideri globalmente. Si tratta in pratica di calcolare la quantità di aerosol erogato dall'ampolla in particelle così piccole da raggiungere l'organo bersaglio. Questo rendimento

globale o Delivery Power si ottiene moltiplicando la quantità totale di aerosol prodotto per la percentuale di particelle con diametro idoneo. Benché ancora oggi il calcolo del Delivery Power venga in genere fatto considerando «respirabili» particelle inferiori a 5 μ m, tuttavia quanto detto a proposito della AMMD induce a considerare tale limite non certo e tanto meno non sempre ottimale e a prendere quindi in considerazione oltre ai 5 μ m altri due limiti ad esempio 3 e 2 μ m. Dai dati riportati nella Figura 3 appare chiara già a grandi linee la variabilità dei risultati a sua volta condizionata dall'ampolla, dal compressore e soprattutto dalla sostanza da nebulizzare. Così il salbutamolo, essendo un farmaco che facilmente nebulizza in particelle piccole (bassa AMMD) ha un rendimento che pur variando a seconda dell'ampolla e del compressore resta sempre del tutto soddisfacente. Ed in effetti la quantità di farmaco in grado di raggiungere anche i bronchi più periferici (< 2 mm) non scende mai al di sotto del 40% (0,8 ml nebulizzati su 2 ml inseriti nell'ampolla). Le cose vanno già meno bene per il beclometasone: assumendo sempre che solo le particelle con diametro inferiore ai 2 μ m siano efficienti, troviamo che la quantità di farmaco utilizzabile è pari a 0,7 ml in condizioni ottimali (ampolla di vetro e compressore a 12 l/min), ma scende a 0,4 ml (pari al 20% della dose iniziale) nel caso di un'ampolla di plastica a perdere azionata da un compressore a 8 l/min. La situazione precipita quando si passa agli antibiotici: continuando ad assumere come utili le particelle sotto i 2 μ m, il rendimento già basso (0,4 ml) con ampolla e compressori ottimali scende a 0,12 ml (pari al 6% della dose iniziale) quando si usa un'ampolla di plastica a perdere azionata da un compressore a 8 l/min.

Se poi si considera che il farmaco viene inalato solo durante l'inspirazione (pari a 1/3 del ciclo espiratorio), la quantità di farmaco utilizzato si riduce ad 1/3 di quella disponibile. Si arriva così nel caso estremo, appena citato, della tobramicina ad un utilizzo del 2% del farmaco originariamente posto nell'ampolla.

Due punti chiave emergono dai nostri risultati: 1) la molteplicità e la complessità dei fattori che condizionano le caratteristiche di un aerosol; 2) il ruolo determinante dell'apparecchiatura sul risultato finale di una terapia aerosolica.

Ne deriva la necessità da parte del medico di conoscere le caratteristiche delle apparecchiature che vengono usate per quella determinata terapia. In questo nuovo compito deve però trovare la collaborazione dell'industria che per ciascun apparecchio deve quantomeno fornire: flusso e pressione fornite dal compressore, spazio morto dell'ampolla, granulometria dei farmaci di più comune impiego.

È ovvio poi che nelle sedi in cui la terapia aerosolica assume ruoli determinanti come nel reparto ospedaliero che tratta la grave crisi asmatica o nel Centro di Fisiopatologia Respiratoria Infantile che segue pazienti in terapia antibiotica continuativa per via aerosolica, diventa

indispensabile la figura del tecnico di terapia inalatoria. A questo spetta il compito non solo di ottimizzare la terapia nel singolo paziente, ma anche quello di diffondere conoscenze su un argomento fondamentale per una patologia così frequente come quella respiratoria.

Riassunto

Sono state valutate sia la quantità che la qualità degli aerosol prodotti da 4 tipi di ampole azionate da tre compressori e da ossigeno centralizzato. Le sostanze esaminate sono state: soluzione fisiologica, salbutamolo, beclometasone, amikacina e tobramicina.

La velocità di nebulizzazione dipende dall'ampolla e aumenta con il flusso del compressore. La quantità di farmaco erogata viene influenzata molto di più dallo spazio morto dell'ampolla che dai processi di evaporazione che si verificano durante la nebulizzazione. Il diametro delle particelle nebulizzate (espresso come AMMD) dipende dall'ampolla (minore con quelle di vetro), dal compressore (minore con i compressori più potenti) e dal farmaco (minimo con il B2 stimolante, massimo con l'antibiotico). La qualità è risultata globalmente buona considerato che in un solo caso la AMMD ha superato i 5 µm e cioè la soglia ufficiale di validità di un aerosol. Il rendimento o delivery power (con soglia a 2 µm) e cioè la percentuale di farmaco in grado di raggiungere la periferia del polmone anche nel bambino piccolo è buono per il salbutamolo (minimo 40%), ma scende in condizioni non ottimali al 20% per il beclometasone e al 6% per la tobramicina.

L'estrema variabilità nel rendimento delle apparecchiature impone alle ditte produttrici di fornire per ciascun apparecchio il flusso del compressore, lo spazio morto dell'ampolla, le AMMD relative ai farmaci di più comune impiego.

Bibliografia

- ¹ Cipolla DC, Clark AR, Chan HK, Gonda I, Shire SJ. *Assessment of aerosol delivery systems for recombinant human deoxyribonuclease*. STP Pharma Sciences 1994;4:50.
- ² Hess D, Horney D, Snyder T. *Medication delivery performance of eight small volume, hand held nebulizers: effects of diluent volume, gas flowrate, and nebulizer model*. Respir Care 1989;34:717.

- ³ Alvine GF, Rodgers P, Fitzsimmons KM, Ahrens RC. *Disposable jet nebulizers. How reliable are they?* Chest 1992;101:316.
- ⁴ Langford SA, Allen MB. *Salbutamol output from two jet nebulizers*. Respir Med 1993;87:99.
- ⁵ Faurisson F, Dessanges JF, Grimfeld A, Beaulieu R, Kitzis MD, Peytavin G, Lefebvre JP, Farinotti R, Sautegau A. *Nebulizer performance: AFLM study*. Respiration 1995;62(Suppl.1):13.
- ⁶ Battistini A, Caria E, Capristo AF, Piacentini G, Novembre E. *L'aerosolterapia in età pediatrica*. Riv Broncopneum Ped 1993;5:7.
- ⁷ Newman SP, Woodman G, Clarke SW. *Deposition of carbenicillin aerosols in cystic fibrosis: effects of nebuliser system and breathing pattern*. Thorax 1988;43:318.
- ⁸ Hardy JG, Newman SP, Knoch M. *Lung deposition from four nebulizers*. Respir Med 1993;87:461.
- ⁹ Clay MM, Pavia D, Clarke SW. *Effect of aerosol particle size on bronchodilatation with nebulised terbutaline in asthmatic subjects*. Thorax 1986;41:364.
- ¹⁰ Johnson MA, Newman SP, Bloom R, Talaei N, Clarke SW. *Delivery of albuterol and ipratropium bromide from two nebulizer systems in chronic stable asthma. Efficacy and pulmonary deposition*. Chest 1989;96:1.
- ¹¹ Morrow PE, Yu CP. *Models of aerosol behavior in airways and alveoli*. In: Morén F, Dolovich MB, Newhouse MT, Newman SP, eds. *Aerosols in Medicine. Principles, Diagnosis and Therapy*. London 1993:157.
- ¹² O'Doherty MJ, Thomas SHL, Gibb D, Page CJ, Harrington C, Duggan C, Nunan TO, Bateman NT. *Lung deposition of nebulised pentamidine in children*. Thorax 1993;48:220.

Le richieste di estratti vanno indirizzate a: prof.ssa Augusta Battistini, Centro di Fisiopatologia Respiratoria Infantile, via Gramsci 14, 43100 Parma.