

ilmedicopediatra 2025;34(1):30-4;
doi: 10.36179/2611-5212-2025-1

Flunisolide: perché scegliere la nebulizzazione

Ahmad Kantar

Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Istituti Ospedalieri Bergamaschi,
Ponte San Pietro (BG)

Riassunto

La terapia aerosolica è ampiamente utilizzata in ambito pediatrico, in particolare nei bambini più piccoli che non sono in grado di utilizzare gli spray predosati. L'Autore discute le caratteristiche di solubilità degli steroidi inalatori, in particolare della flunisolide.

Parole chiave: corticosteroidi inalatori, flunisolide, nebulizzazione

Summary

Aerosol Therapy is widely used in younger babies and children who are not able to use pre-dosed sprays properly. The Author discusses the solubility characteristics of inhaled steroids, with particular regard to flunisolide.

Key words: inhaled corticosteroids flunisolide, nebulization

I nebulizzatori consentono la somministrazione di farmaci ai bambini molto piccoli attraverso l'inalazione passiva, riducendo la dipendenza dalla coordinazione e dalla collaborazione del paziente. La disponibilità di corticosteroidi per via inalatoria (ICS) da somministrare tramite nebulizzazione rappresenta un metodo alternativo per i lattanti e i bambini affetti da wheezing o asma che non sono in grado di utilizzare gli inalatori dosatori pressurizzati (pMDI) con distanziatori o gli inalatori a polvere secca (DPI) ^{1,2}. L'obiettivo della terapia con ICS è ottenere un elevato effetto antinfiammatorio nelle vie aeree riducendo al minimo gli effetti indesiderati locali e sistemici. Il flunisolide (FLU) è un corticosteroide sintetico con una potente attività antinfiammatoria topica. Data l'elevata solubilità del FLU in acqua (140 µg/mL), l'intera quantità di steroide viene miscelata in modo omogeneo con il diluente (solitamente salino) nella ampolla del nebulizzatore. Con i nebulizzatori pneumatici, le particelle di FLU che escono dal dispositivo sono per lo più nel range di quelle respirabili, con una quantità sostanziale di farmaco rilasciata in particelle più piccole di 4,3 µm. Più piccole sono le dimensioni delle particelle, minore è l'inerzia e, di conseguenza, minore è la deposizione orofaringea. La bassa lipofilia del FLU aumenta la velocità di dissoluzione

Corrispondenza:

Ahmad Kantar

E-mail: kantar@centropediatricotosse.com

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Kantar A. Flunisolide: perché scegliere la nebulizzazione. Il Medico Pediatra 2025;34(1):30-34. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2025-1>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



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>

e la concentrazione intracellulare nel sito recettoriale. Inoltre, l'elevata solubilità in acqua riduce la ritenzione tissutale e aumenta l'eliminazione, riducendo così il rischio di effetti sistemici. L'affinità recettoriale e la potenza relativamente bassa del FLU possono essere superate semplicemente aumentando la dose di farmaco. La biodisponibilità orale di FLU è scarsa, pari al 6,7%. Dopo l'assorbimento gastrointestinale e polmonare, il farmaco subisce un rapido ed esteso metabolismo di primo passaggio da parte del fegato a un metabolita inattivo. L'emivita plasmatica è stimata in 3,9-4,6 ore. Il FLU ha un basso volume di distribuzione allo stato stazionario e una breve emivita terminale dopo l'inhalazione (96 L e 1,6 ore, rispettivamente). Il FLU ha un breve tempo di permanenza nel liquido polmonare ed è stato ipotizzato che possa anche esterificarsi nella cellula a causa della presenza di un gruppo idrossile libero a livello del C21³ (Fig. 1).

L'uso di nebulizzatori per la somministrazione di ICS presenta diverse limitazioni importanti. La caratteristica igroscopica del farmaco è un fattore importante che determina la solubilità nel diluente utilizzato (solitamente soluzione fisiologica). Poiché gli ICS come il beclometasone dipropionato (BDP) e il fluticasone propionato (FP) sono relativamente insolubili in acqua, la somministrazione del farmaco da un nebulizzatore differisce

da quella del FLU, più solubile. La diminuzione della solubilità in acqua e l'aumento della viscosità producono principalmente particelle di grandi dimensioni. Questo è un problema significativo perché il 99% delle gocce generate viene riciclato nell'ampolla. Le gocce grandi vengono interamente riciclate e solo le particelle fini sfuggono all'effetto del deflettore. Ciò fa sì che non esca sufficiente quantità dal nebulizzatore in forma di particelle respirabili. Inoltre, le dimensioni delle gocce prodotte dai nebulizzatori sono piuttosto eterogenee, con conseguente scarsa quantità del farmaco in grado di raggiungere il tratto respiratorio inferiore. Tuttavia, la nebulizzazione può offrire importanti vantaggi rispetto ad altri metodi di inalazione. Nella DPI, gli ICS sono solitamente inalati come microcristalli, che devono essere disciolti nel liquido epiteliiale. La lipofilia può ritardare la loro dissoluzione. Un ICS deve avere una sufficiente solubilità in acqua per evitare di essere trasportato via dal complesso mucociliare prima della completa dissoluzione. Le particelle di aerosol prodotte dai nebulizzatori hanno meno probabilità di aggregarsi rispetto a quelle dei DPI, perché sono disciolte nel diluente. I nebulizzatori possono quindi trattare una superficie polmonare effettiva maggiore rispetto alla DPI, a causa della tendenza delle goccioline liquide a diffondersi sotto l'azione delle forze di tensione superficiale. Prima dell'assorbimento attraverso la membrana alveolare, la soluzione di farmaco può anche diffondersi su un'area relativamente ampia degli alveoli sotto l'azione delle forze di diffusione che si generano a causa della differenza di tensione superficiale tra il liquido delle gocce di aerosol e il surfattante che riveste gli alveoli e le vie aeree⁴.

Studi comparativi condotti con lo stesso nebulizzatore hanno messo in luce l'importanza della solubilità in acqua dei farmaci erogati da un nebulizzatore. Negli studi di O'Callaghan et al., è stata valutata l'erogazione di due nebulizzatori pneumatici comunemente utilizzati per la somministrazione di FLU, BDP e budesonide (BUD), utilizzando un metodo multistage liquid impinger⁵⁻⁷. I nebulizzatori pneumatici utilizzati erano Nebula (un dispositivo pneumatico convenzionale, Markos-Mefar, Bovezzo, Italia) e BimboNeb (un nebu-

FIGURA 1.

Razionale per l'uso del flunisolide nebulizzato.

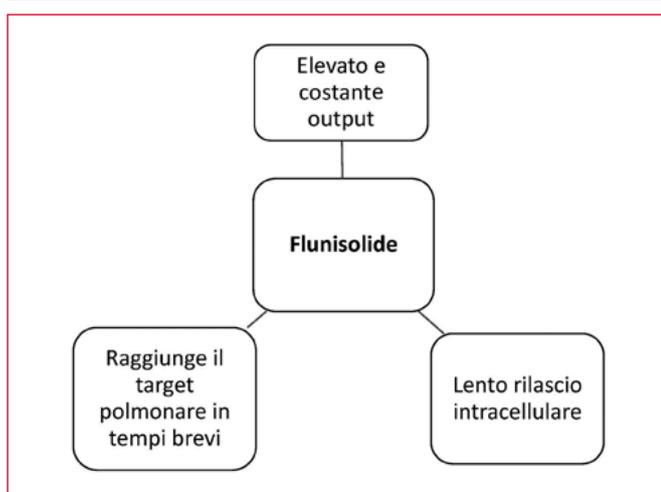
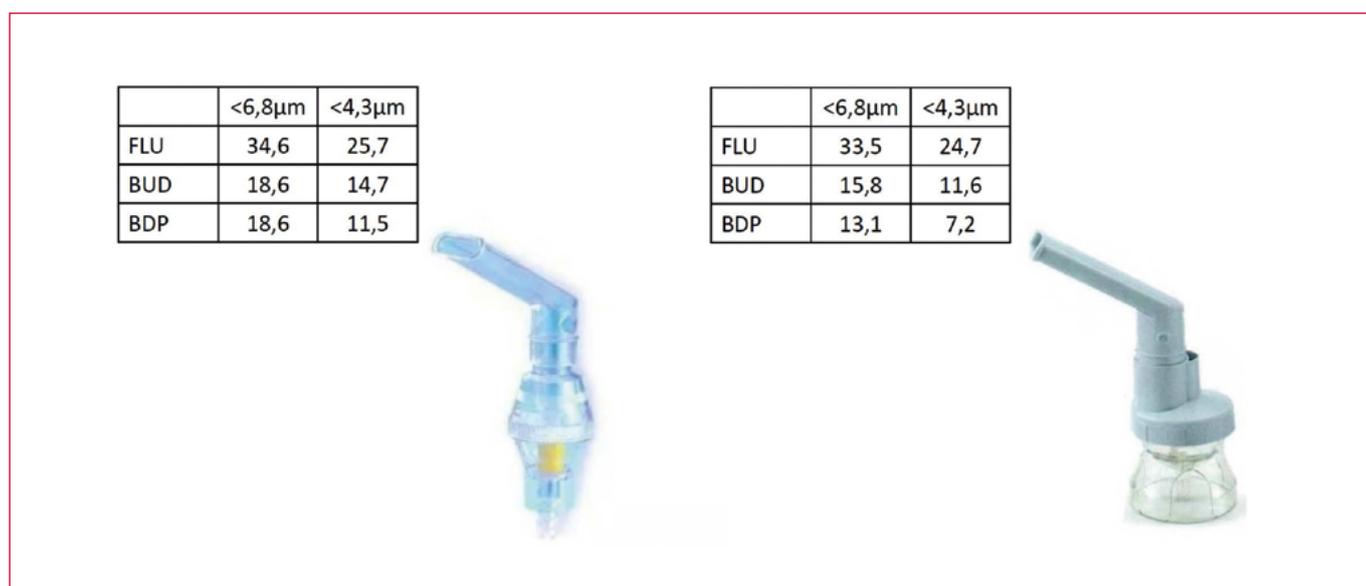


FIGURA 2.

Output del farmaco in % della dose nominale di flunisolide (FLU), budesonide (BUD) e beclometasone dipropionato (BDP) da due nebulizzatori (Nebula e BimbinoNeb).



lizzatore pneumatico open-vent, Markos-Mefar). Questi studi hanno dimostrato che l'erogazione (output) di FLU era molto superiore a quella degli altri due farmaci. Inoltre, la MMAD del FLU nebulizzato era molto più bassa di quella del BDP e del BUD (Fig. 2).

L'interazione di un bambino con un dispositivo ha potenzialmente un effetto profondo sulla dose inalata. In uno studio, abbiamo esaminato se i bambini asmatici inalano proporzioni equivalenti di FP, BDP, FLU utilizzando lo stesso nebulizzatore. I risultati hanno dimostrato che la dose prescritta è poco simile alla percentuale di farmaco che i bambini inalano effettivamente e che ciò dipende in larga misura dalla formulazione del farmaco. Dopo la nebulizzazione, i bambini avrebbero inalato il 13% della dose prescritta di FP, il 21% di BDP e il 25% di FLU. Tuttavia, la percentuale di dose inalata in particelle inferiori a 5 µm, e quindi con maggiore probabilità di raggiungere i polmoni, era solo il 5% della dose prescritta di FP, l'8% per BDP e il 16% di FLU. Queste differenze sono state ulteriormente amplificate quando è stata confrontata la quantità di farmaco contenuta nelle particelle inferiori a 3 µm. Inoltre, la variabilità della quantità di farmaco inalato è

stata molto significativa nei bambini che hanno inalato le sospensioni BDP e FP, mentre per quelli che hanno inalato FLU non è stata significativa. Questo dato non è stato studiato in precedenza e suggerisce che la dispersione del farmaco nella miscela del nebulizzatore, il comportamento del farmaco durante la nebulizzazione o il modello di respirazione del bambino attraverso il nebulizzatore possono avere un effetto significativo sulla quantità di farmaco in sospensione inalato, rendendo la quantità di farmaco che raggiunge le vie aeree non prevedibile⁸.

Il profilo farmacocinetico/farmacodinamico di un ICS, importante per la sua efficacia clinica, è influenzato da molte delle sue caratteristiche fisico-chimiche. In particolare, la ritenzione polmonare, dovuta a una lenta dissoluzione o alla capacità di formare esteri nelle vie aeree, dovrebbe aumentare l'indice terapeutico. Una rapida clearance sistemica e uno scarso assorbimento orale sono proprietà chiave nel profilo farmacocinetico e farmacodinamico di un ICS che hanno dimostrato di contribuire a un indice terapeutico favorevole. La farmacocinetica degli ICS determina la proporzione di

farmaco che raggiunge le cellule bersaglio e la frazione della dose che raggiunge la circolazione sistemica per produrre effetti avversi.

Uno dei fattori predominanti per ottenere l'azione farmacologica è il tempo di permanenza polmonare. Il tempo di permanenza polmonare è determinato dal tasso di dissoluzione del farmaco nel liquido polmonare, dal tasso di assorbimento del farmaco disciolto e dalla clearance mucociliare. Il tasso di dissoluzione è il principale fattore di controllo del tempo di permanenza polmonare. La prolungata permanenza polmonare del FP, indicata dal tempo medio di assorbimento relativamente lungo, è coerente con la sua solubilità acquosa molto bassa rispetto ad altri ICS. Studi recenti hanno dimostrato che la formazione di esteri che agiscono come deposito del corticosteroide attivo nel polmone può essere un meccanismo alternativo per prolungare la residenza polmonare. Sono stati calcolati lunghi tempi di permanenza nel fluido polmonare per FP e triamcinolone acetone (TAA), mentre BUD e FLU tendono a scomparire rapidamente. Queste proprietà sono correlate alla solubilità polmonare⁹.

Wiedemann et al. hanno valutato la solubilità acquosa e l'affinità relativa di alcuni ICS (BUD, TAA, desametasone e FLU) per il surfattante polmonare utilizzando un estratto nativo di polmone bovino (Survanta) (9). La solubilità acquosa dei farmaci a 37°C era rispettivamente di 19,6; 35,8; 104 e 120 µg/mL. La quantità di farmaco disciolto in Survanta è stata amplificata con una solubilità di 0,019, 0,023, 0,014 e 0,02 µg di farmaco per µg di Survanta¹⁰. Il tempo di permanenza di un farmaco nel polmone dipende dalla sua solubilizzazione nel surfattante e nel liquido polmonare.

Una volta che il farmaco si è depositato nel polmone, i profili di dissoluzione e permeazione differiscono notevolmente tra gli ICS. In un recente studio *in vitro*, un sistema di test di dissoluzione basato su piatti Transwell per gli aerosol respirabili di ICS è stato utilizzato¹¹. Gli aerosol respirabili ≤ 5,8 o 6,5 µm di ICS provenienti da prodotti inalatori sono stati raccolti sulle membrane filtranti sotto il montaggio modificato dell'impattatore a

cascata. La loro dissoluzione in 10 ml di liquido di rivestimento polmonare simulato (sLLF) è stata determinata nel tempo nel piatto Transwell in presenza di una successiva permeazione diffusiva attraverso la membrana di supporto del Transwell. Tre ICS con solubilità da alta a intermedia (FLU, TAA e BD) sembravano subire un sink del primo ordine e una dissoluzione completa. Al contrario, per gli ICS scarsamente solubili (FP, BDP), i profili erano cinematicamente di ordine pseudo-zero e risultavano nel 50% o meno del trasferimento a 9 ore, il che suggeriva una dissoluzione lenta. I profili erano indistinguibili anche dopo l'aumento della quantità di FLU da 48 e 78 µg. Queste date indicavano che la dissoluzione di FLU era cinematicamente istantanea e completa nel fluido, in virtù dell'elevata solubilità acquosa del FLU (140 µg/ml).

Dalla loro scoperta a metà degli anni '70, le nostre conoscenze sugli esteri degli acidi grassi degli steroidi sono aumentate notevolmente¹². L'esterificazione del colesterolo, degli estrogeni e dei minerali e dei glucocorticoidi è stata successivamente scoperta e dimostrata come processo di prolungamento della risposta ormonale¹³. Tra gli steroidi, solo il corticosterone e il 5-diidrocorticosterone hanno dimostrato di formare esteri C21. I dati suggeriscono che questo meccanismo è relativamente stereoselettivo. Studi biochimici e cinetici hanno dimostrato che una porzione significativa di BUD e, in misura molto minore, di TAA è esterificata intracellulare¹⁴. Corticosteroidi privi del gruppo ossidrilico C21 libero, come FP e BDP, non formano esteri acidi grassi liberi^{13,14}. Si suggerisce che questa esterificazione reversibile porti al lento rilascio del farmaco attivo nel sito di attività mirato. Poiché TAA, FLU e ciclesonide contengono tutti un gruppo idrossile libero a C21, è possibile che anch'essi siano esterificati. Abbiamo studiato la ritenzione polmonare del FLU in un modello animale¹⁵. Una dose singola di 1 mg di FLU per via inalatoria è stata somministrata a ratti Wistar e la concentrazione del farmaco è stata studiata nel tessuto polmonare a 0, 3 e 6 ore dopo l'inalazione. La concentrazione polmonare di FLU era rispettivamente di 66,4 (± 11,9), 48,6 (± 5,9), 42,7 (± 8,1) ng/mg di proteine. L'assenza di FLU è stata rilevata dopo

12 ore nel tessuto polmonare. Lo studio ha dimostrato che il FLU viene trattenuto per lungo tempo (più di 6 ore) nel tessuto polmonare. Ciò può essere attribuito a processi di legame non specifici o all'esterificazione. Questi dati dimostrano un lento rilascio intracellulare di FLU dai depositi cellulari e una prolungata attività intracellulare dopo l'assorbimento.

I nebulizzatori consentono la somministrazione del farmaco nei bambini molto piccoli attraverso l'inalazione passiva, dipendendo meno dalla coordinazione e dalla cooperazione del paziente. Studi comparativi indicano che il FLU viene nebulizzato in modo migliore rispetto ad altri ICS. Ciò è attribuito alla sua elevata solubilità in acqua. Rispetto ad altri ICS, il FLU nebulizzato ha un output più elevato di particelle respirabili e ha un output costante e non variabile al momento dell'inalazione. Inoltre, il FLU raggiunge il target polmonare in tempi brevissimi, raggiungendo la cellula in cui si deposita e favorendo un lento rilascio intracellulare e un targeting recettoriale a favore della sua azione antinfiammatoria. Le proprietà fisico-chimiche e il profilo farmacocinetico del FLU favoriscono il suo impiego nella nebulizzazione e spiegano l'efficacia clinica del farmaco nebulizzato riportata in letteratura¹⁶.

Bibliografia

- 1 Foucard T. Aggressive treatment of childhood asthma with local steroids. Good or bad? *Allergy*. 1996;51:367-371.
- 2 Szeffer SJ. Clinical need for a nebulized corticosteroid. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:162-168.
- 3 Kantar A. What makes flunisolide different among inhaled corticosteroids used for nebulization: a close look at the role of aqueous solubility. *Multidiscip Respir Med* 2021;16:719.
- 4 Grothberg JB. Pulmonary flow and transport phenomena. *Ann Rev Fluid Mech* 1994;26:529-571.
- 5 O'Callaghan C, White J, Barry P, et al. Analysis of the output of beclomethasone dipropionate from different nebulisers. *Riv Ital Pediatr (IJP)* 200;26:821-824.
- 6 O'Callaghan C, White J, Jackson J, et al. The output of flunisolide from different nebulisers. *J Pharm Pharmacol* 2002;54:565-569.
- 7 O'Callaghan C, White J, Jackson J, et al. Delivery of nebulized budesonide is affected by nebulizer type and breathing pattern. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:787-790.
- 8 O'Callaghan C, White JA, Kantar A. Nebulization of corticosteroids to asthmatic children: large variation in dose inhaled. *Respirology* 2014;19:276-279.
- 9 Wiedmann TS, Bhatia R, Wattenberg LW. Drug solubilization in lung surfactant. *J Control Release* 2000;65:43-47.
- 10 Hallman M. Recycling of surfactant: a review of human amniotic fluid as a source of surfactant for treatment of respiratory distress syndrome. *Rev Perinat Med* 1989;6:197-226.
- 11 Sakagami M, Li H, Venitz J. In vivo-relevant transwell dish-based dissolution testing for orally inhaled corticosteroid products. *Pharm Res* 2019;36:95.
- 12 Hochberg RB, Bandy L, Ponticorvo L, et al. Detection in bovine adrenal cortex of a lipoidal substance that yields pregnenolone upon treatment with alkali. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977;74:941-945.
- 13 Hochberg RB. Biological esterification of steroids. *Endocr Rev* 1998;19:331-348.
- 14 Miller-Larsson A, Mattsson H, Hjertberg E, et al. Reversible fatty acid conjugation of budesonide. Novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. *Drug Metab Dispos* 1998;26:623-630.
- 15 Kantar A, Carloni M, Kulkarni N, et al. Retention of flunisolide in rat lungs after single inhalation. *Europ J Inflamm* 2012;10:127-131.
- 16 Kantar A, Mroueh S, Fiocchi A. A reappraisal of the clinical efficacy of nebulized flunisolide in pediatric asthma: the Italian experience. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:671-687.

TAKE HOME MESSAGE

Tra i corticosteroidi inalatori il flunisolide possiede la più alta solubilità in acqua e ciò rende il farmaco il più adatto alla nebulizzazione

Durante la nebulizzazione di flunisolide l'erogazione del farmaco è stabile con una percentuale di particelle respirabili superiori a quelle del beclometasone DP, budesonide o fluticasone P

Il flunisolide si dissolve molto rapidamente nel muco e liquido peri-ciliare delle vie arie e raggiunge in pochi minuti le cellule respiratorie

Il flunisolide sembra essere trattenuto a livello intracellulare dove esercita gradualmente la sua azione