

## Aerosoles

- Dispersión de partículas sólidas o líquidas en el aire o en otro gas.
- Aerosoles medicamentosos
  - Acción local
  - Acción sistémica

## Aerosoles: acción local

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vía tópica: piel y mucosas           <ul style="list-style-type: none"> <li>– anestésicos locales</li> <li>– Antifúngicos</li> <li>– Antiinflamatorios</li> </ul> </li> </ul>   | } | <p>Cómodo</p> <p>Evita contacto con la piel</p> <p>Evita contaminación del producto no usado</p>                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vía vaginal:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Espumas contraceptivas (nonoxynol)</li> </ul> </li> <li>■ Vía rectal           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anestésicos locales, antiinflamatorios</li> </ul> </li> <li>■ Vía oral:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anestésicos, antisépticos</li> </ul> </li> </ul> | } | <p>Facilita acceso a zonas de difícil alcance ya que se expanden en el espacio disponible cubriendo toda la mucosa.</p> |

## Aerosoles: acción sistémica

- Absorción transpulmonar
- Absorción nasal

## Definición Farmacopea Europea

- “Inhalanda”: Preparaciones para Inhalación
  - Preparados sólidos o líquidos que contienen uno o más principios activos destinados a la administración en las vías bajas del tracto respiratorio, para obtener una acción *local* o *sistémica*
    - *Líquidas: soluciones o suspensiones (aerosoles-spray)*
    - *Sólidas: inhaladores*

## Aspectos biofarmacéuticos

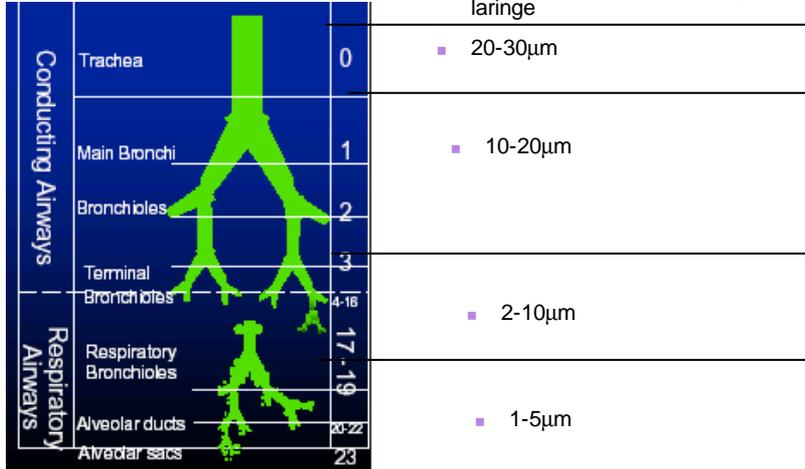
- Ventajas administración transpulmonar
  - Técnica no invasiva
  - Inicio de acción rápido
  - Evita degradación en tracto GI
  - Evita pérdidas de primer paso
  - Dosis menores- menos efectos secundarios

## Aspectos biofarmacéuticos

- Factores que determinan el depósito de las partículas:
  - Propiedades de las partículas
    - Tamaño (diámetro aerodinámico)
    - Densidad
    - Forma
    - Carga
  - Propiedades del tracto respiratorio
    - Geometría
    - Presencia de alteraciones
    - Frecuencia respiratoria y velocidad de flujo

$$da = \sqrt{r \cdot dr}$$

## Depósito de las partículas en función de su tamaño



### The Market Today Inhaled Locally Acting Drugs

- ◆ **Beta-agonists**
  - Ephedrine
  - Ethylhexaneptine
  - Isoproterenol
  - Metaproterenol
  - Ephedrine
  - Isoethaline
  - Albuterol (Proventil)
  - Pirbuterol (Maxair)
  - Bicalterol (Tomalate)
  - Terbutaline (Brethaire)
  - Salmeterol (Serevent)
  - Formoterol
- ◆ **Anticholinergics**
  - ipratropium bromide (Atrovent)
- ◆ **Corticosteroids**
  - Dexamethasone
  - Triamcinolone acetonide
  - Beclomethasone dipropionate (Beclonast)
  - Hydrocortisone
  - Budesonide (Pulmicort)
  - Flunisolide (Aerobid)
- ◆ **Antiinflammatories**
  - Cromolyn sodium (Intal)
  - Nedocromil sodium (Tilade)

### Looking to the Future What's in Development

- ◆ Proteins and peptides (insulin, alpha-1 antitrypsin, desmopressin, calcitonin)
- ◆ Antinfectives (tobramycin, gentamicin, cyclosporin)
- ◆ Pain management (morphine, fentanyl)
- ◆ Vaccines
- ◆ Hormones
- ◆ Gene therapy vectors & oligonucleotides
- ◆ Immunoglobulins

GlaxoSmithKline \* Astra-Zeneca \* Boehringer Ingelheim  
Schering Plough \* Elian

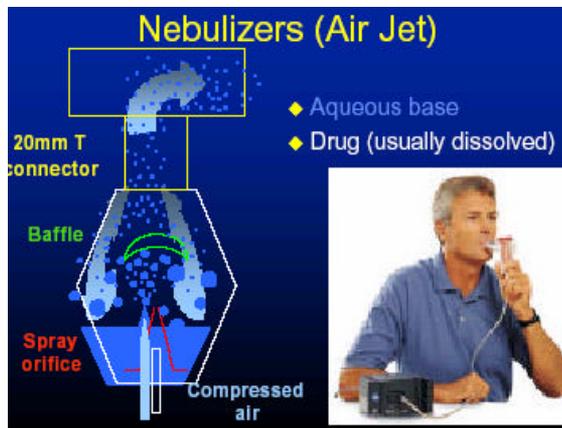
### Pulmonary Drug Delivery Systems

Richard Dalby  
University of Maryland

## Clasificación según sistema de funcionamiento

- Inhaladores
- Atomizadores y nebulizadores
- Aerosoles polvo: insufladores
  - Dry powder inhalers (DPI)
- Aerosoles presurizados (sprays)
  - Metered dose inhalers (MDI)

## Nebulizadores (1)

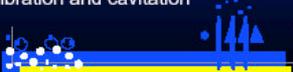


Basados en el principio de Bernoulli: producen la dispersión mecánica del líquido.

## Nebulizadores (2)

**Nebulizers (Ultrasonic)**

- ◆ **Ceramic Piezo element** bonded to metal shim vibrates in response to alternating voltage ( $\pm 12V$ , 2mHz)
- ◆ Goal is maximum displacement with minimum voltage
- ◆ Higher frequency causes higher output but generates more heat
- ◆ Droplets are produced by surface vibration and cavitation



## Ejemplos

- Sistemas unidosis
  - Spinhaler
- Sistemas multidosis
  - Turbohaler
  - Accuhaler

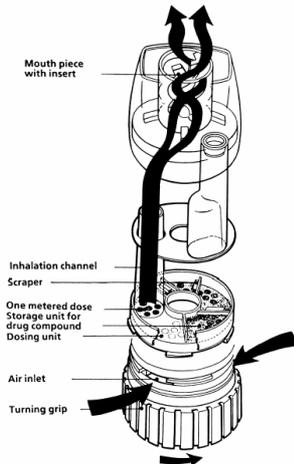


Figure 1. Turbuhaler is a cylindrical, multi-dose dry powder inhaler device. The dosing is achieved by twisting the turning grip back and forth followed by deep inhalation. It contains 200 metered doses and is equipped with a dosage indicator window. (From Vilsvik JS, et al, Ann Allergy 1993;70:300-4, used with permission).

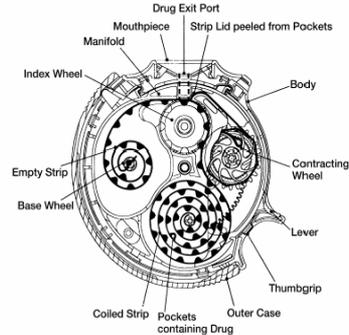


Figure 2. Diskus is a disk shaped, pocket size, multi-dose dry powder inhaler device. During inhalation, air is drawn through the device delivering the dose via mouthpiece. It contains 60 metered doses and has a built-in dosage counter. (From Boulet LP, et al, J Asthma 1995;32:429-36, used with permission of Marcel Dekker).

## Aerosoles polvo: Insufladores:

### Sistemas liberadores de polvos micronizados activados por la respiración del paciente

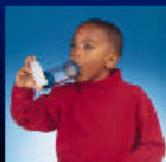
- Ventajas
  - No necesitan propelentes
  - No necesitan simultanear la presión-aspiración
  - Se deposita menos medicación en la orofaringe
  - Algunos dispositivos indican cuantas dosis quedan en el envase.
  - El paciente puede repetir las inspiraciones para asegurar la inhalación de la dosis
- Inconvenientes:
  - Alergia a alguno de los diluyentes como la lactosa
  - El polvo puede adsorber humedad y apelmazarse
  - Poco efectivo en crisis agudas si el paciente es incapaz de controlar su respiración
  - No hay sensación de que el producto penetre en los pulmones (no efecto placebo, repetición de dosis)

## Aerosoles presurizados

- Ventajas
- Herméticos protegen al fármaco de la humedad, luz, oxidación
- Se puede usar en pacientes intubados
- Pequeños y cómodos para el paciente
- El propelente ayuda a la penetración del fármaco (no necesita flujos inspiratorios altos)
- Dosificación muy exacta.
- Percepción de la inhalación
- Se pueden acoplar cámaras o dispositivos espaciadores
- Inconvenientes:
- Necesitan propelentes
- La técnica es esencial: coordinación presión-aspiración.
- No hay control de las dosis restantes.
- Efecto freón frío (detención de la inspiración al impactar el propelente frío en la orofaringe)

## Add-On Devices for pMDIs

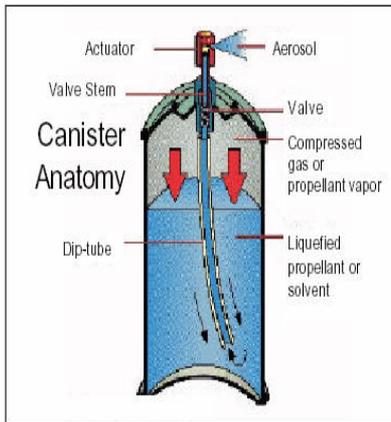
- ◆ Spacers / Reservoirs and Holding Chambers
  - Slow down droplets
  - Control inhalation rate
  - Trap large droplets
  - Allow droplet evaporation yielding smaller particles
  - Exhalation diversion
  - Aid coordinated actuation and inhalation



**Pulmonary Drug Delivery Systems**

Richard Dalby  
University of Maryland

## Aerosoles presurizados



- Productos envasados bajo presión, que contienen los principios activos disueltos en suspensión o emulsionados en un propulsor o mezcla de propulsor-disolvente, diseñados para ejercer acción local o sistémica y destinados a la aplicación tópica en la piel o mucosas y para la inhalación oral y nasal

## Componentes

- Base: disolvente y sustancias auxiliares
- Propulsor o propelente
- Recipiente
- Válvula
- Difusor

## Base

- Tensiactivos:
  - aniónicos:ácido oléico
  - catiónicos: cloruro de cetilpiridinio
  - Zwiteriónicos: fosfatidilcolina
  - No iónicos: trioleato de sorbitán
- Cosolventes -disolventes
  - Agua
  - Alcoholes: etanol, isopropanol
  - Propilenglicol
- Otros (según la vía)
  - Aromatizantes
  - Saborizantes
  - Conservantes
  - Antioxidantes
  - Soluciones tamponadoras

Estabilizantes en suspensiones y emulsiones.

## Ejemplos formulaciones aerosol

### Example Compositions

| Ingredient                      | Inhalation Aerosol            | Topical Spray                  | Vaginal Foam                   |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Active                          | Albuterol<br>(Bronchodilator) | Miconazole<br>(Antifungal)     | Nonoxenol-9<br>(Contraceptive) |
| Surfactant                      | Oleic acid                    | Propylene glycol               | Triethanolamine stearate       |
| Propellant<br>(VP @ 25°C, psig) | CFC 11<br>CFC12<br>(40-60)    | n-butane<br>Propane<br>(40-60) | n-butane<br>Propane<br>(30-50) |
| (Co)Solvent                     | None                          | Isopropyl alcohol              | None                           |
| Misc. Excipients                | Flavor or sweetener           | Perfume                        | Lubricant                      |
| Type of Output                  | Dry mist                      | Wet mist                       | Stable foam                    |

## Propulsores o propelentes (1): gases comprimidos

- Gases comprimidos:
  - Dióxido de carbono
  - Óxido nítrico
  - Nitrógeno
- Ventajas
  - Baja toxicidad
  - Estabilidad química
  - Baratos
  - No causan problemas ambientales
- Desventajas
  - Requieren cosolventes no-volátiles
  - Dispersión poco eficaz
  - Pérdida de presión durante el uso

## Propulsores o propelentes (2): gases licuados

- Hidrocarburos saturados:
  - Butano
  - Isobutano
  - Propano
- Ventajas
  - Baratos
  - Inertes
  - peores disolventes
  - Mínimo efecto capa ozono
- Desventajas
  - Inflamables
  - Mal sabor
  - Toxicidad poco estudiada
- Hidrocarburos halogenados
  - Clorofluorocarbonos CFC
  - Hidrofluorocarbonos HFC

## Envases

- Vidrio recubierto de plástico:
  - Peligro de roturas
  - Pesados
  - Dejan ver el contenido

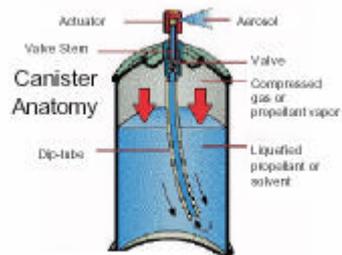


- Metálicos
- Aluminio y acero inoxidable:
  - Envases ligeros y sin costuras
  - Se recubren interiormente con resinas vinílicas o epoxi
- Acero estañado
  - Presentan costuras
  - Añadir agentes anticorrosión o recubrir

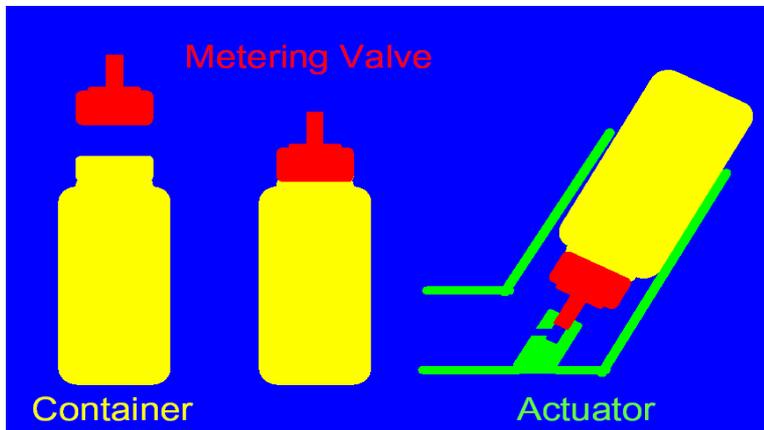


## Válvulas y difusores

- Válvula: regula el flujo del producto y asegura el cierre hermético
  - No dosificadoras: la salida del producto es continua mientras se presiona el difusor
  - Dosificadoras: cada pulsación se libera una dosis
- Difusor: proporciona la salida al producto al actuar sobre la válvula



## Válvulas y difusores



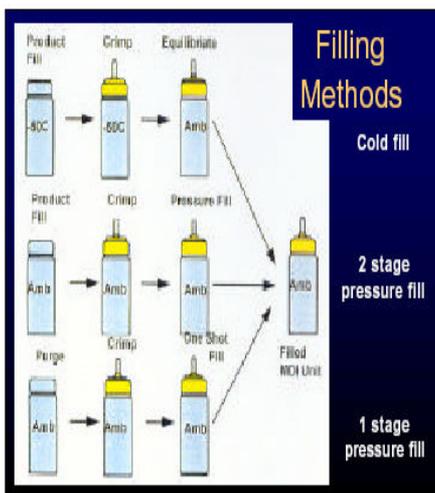
## Aerosoles de gas comprimido

- **Ventajas:**
  - Presión interior varía poco con temperatura.
  - Bajo riesgo de explosión
  - Propelente:
    - bajo coste
    - inerte
    - No tóxicos para las mucosas
  - No producen sensación de frío
  - Sólomente es expulsado el producto activo
- **Inconvenientes:**
  - Dispersión mecánica poco eficaz
  - Necesario el llenado del envase con un 50% de gas.
  - Pérdida de potencia propelente con el uso
  - Si se aprieta el difusor con el recipiente invertido se inutiliza en segundos el aerosol.

## Aerosoles de gas licuado

- **Ventajas:**
  - Mecanismo de dispersión más eficaz.
  - Permite mayor volumen de llenado con la base. (25% de gas).
  - La presión se mantiene constante durante el uso (gracias al equilibrio entre el gas licuado y la fase gaseosa)
  - Si el aerosol se invierte y se aprieta el difusor, tarda más tiempo en inutilizarse
- **Inconvenientes:**
  - La presión interior varía mucho con la temperatura.
  - Por encima de 50°C , peligro de explosión.
  - Al aplicar sobre los tejidos producen sensación de frío.
  - Se pulveriza tanto el producto activo como el gas licuado

## Métodos llenado



- **Método por frío (gases licuados)**
  - Llenar con la base enfriada
  - Llenar gas licuado (mediante frío)
  - Colocar válvula
  - Volver a temperatura ambiente
- **Método por presión (gases comprimidos y licuados)**
  - Llenar con base +ppio activo
  - Colocar válvula
  - Introducir propelente a través de la válvula a presión.

## Ensayos específicos

- Verificación del llenado
- Control de la dosis de principio activo
- Funcionamiento de la válvula y difusor: ensayos de su rociado y dispersión
- Estudio granulométrico de la dispersión
- Control de la presión interna
- Control de impermeabilidad
- Inocuidad de los componentes
- Inflamabilidad
- Ausencia de germen: principalmente *Staphylococcus aureus* y *Salmonella sp.*
- Etiquetado:
  - no calentar >50°C, no aplastar, no exponer al sol, no pulverizar sobre superficies calientes etc.