

Aerosoles

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

Aerosoles: acción local

- Vía tópica: piel y mucosas
 - anestésicos locales
 - Antifúngicos
 - Antiinflamatorios

} Cómodo
} Evita contaminación del producto no usado
- Via vaginal:
 - Espumas contraceptivas (nonoxynol)
- Vía rectal
 - Anestésicos locales, antiinflamatorios
- Vía oral:
 - Anestésicos, antisépticos

} Facilita acceso a zonas de difícil alcance ya que se expanden en el espacio disponible cubriendo toda la mucosa.

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*

Aspectos biofarmacéuticos

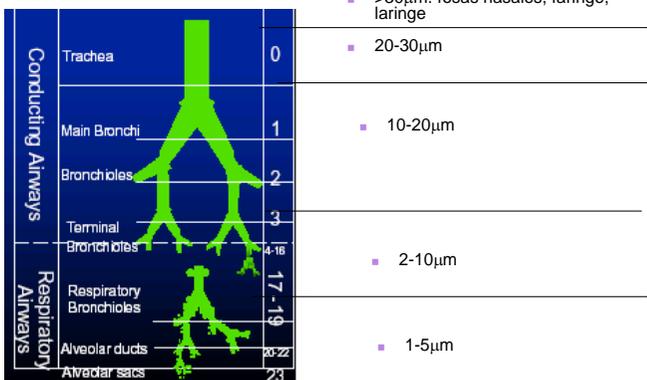
- Ventajas administración transpulmonar
 - Técnica no invasiva
 - Inicio de acción rápido
 - Evita degradación en tracto GI
 - Evita pérdidas de primer paso
 - Dosis menores- menos efectos secundarios

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

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

Depósito de las partículas en función de su tamaño



The Market Today Inhaled Locally Acting Drugs

- ◆ **Beta-agonists**
 - Epinephrine
 - Ethylnorepinephrine
 - Isoproterenol
 - Metaproterenol
 - Ephedrine
 - Isoetharine
 - Albuterol (Proventil)
 - Pirbuterol (Maxair)
 - Bitolterol (Tormalate)
 - Terbutaline (Brethaire)
 - Salmeterol (Serevent)
 - Formoterol
- ◆ **Anticholinergics**
 - Ipratropium bromide (Atrovent)
- ◆ **Corticosteroids**
 - Dexamethasone
 - Triamcinolone acetonide (Beclovent)
 - Beclomethasone dipropionate (Beclonase)
 - Hydrocortisone
 - Budesonide (Pulmicort)
 - Flunisolide (Aerobid)
- ◆ **Antiinflammatories**
 - Cromolyn sodium (Intal)
 - Nedrocromil sodium (Tilade)

Looking to the Future What's in Development

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

GlaxoSmithKline * Astra Zeneca * Boehringer Ingelheim
Schering Plough * Elan

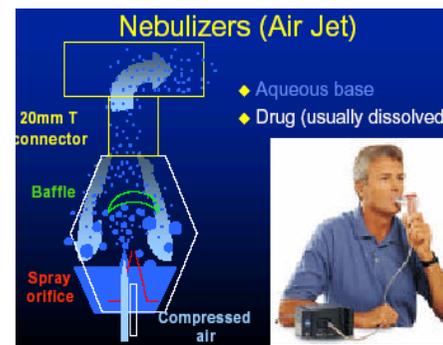
Pulmonary Drug Delivery Systems

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)



- ◆ Aqueous base
- ◆ Drug (usually dissolved)

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 (+/-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

The image shows a white ultrasonic nebulizer with a clear reservoir and a mouthpiece. A small diagram at the bottom left illustrates the mechanism of surface vibration and cavitation.

Ejemplos Insufladores aerosoles polvo

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

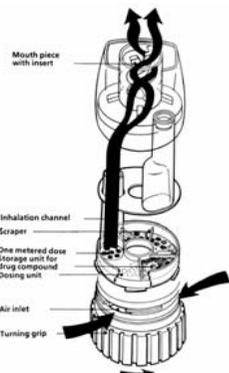


Figure 1. Turbuhaler is a cylindrical, multi-dose dry powder inhaler device. The dosing is achieved by rotating the turning grip back and forth followed by deep inhalation. It contains 200 metered doses and is equipped with a dosage indicator window. (From Vilček J, et al. Ann Allergy 1993;70:300-4,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

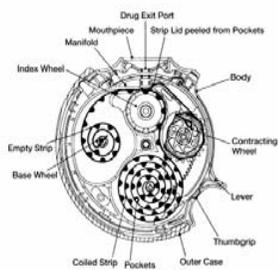
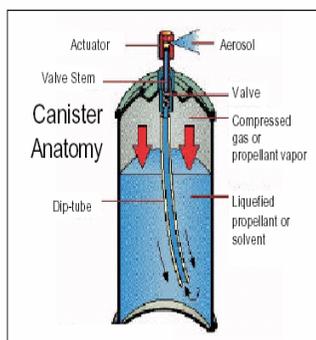


Figure 2. Diskus is a disk shaped, pocket size, multi-dose dry powder inhaler device. During inhalation, air is drawn through the device delivering the dose via mouthpiece. It contains 60 metered doses and has a built-in dosage counter. (From Boudet LP, et al. J Asthma 1995;32:429-36, used with permission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

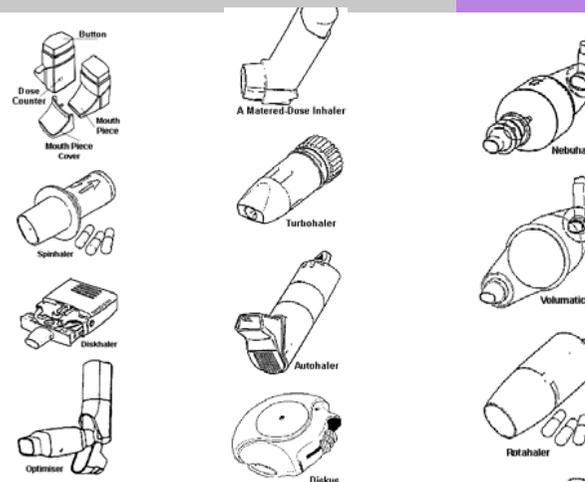
Aerosoles polvo: Insufladores Sistemas liberadores de polvos micronizados activados por la respiración del paciente

- 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



- 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



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 propulente 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 propulente frío en la orofaringe)

Componentes

- Base: disolvente y sustancias auxiliares
- Propulsor o propulente
- 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.

Propulsores o propelentes (1):gases comprimidos

- Gases comprimidos:
 - Dióxido de carbono
 - Óxido nitroso
 - 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

Curso 2001-2002. **Aerosoles**

Propulsores o propelentes (2): gases licuados

- Hidrocarburos saturados:
 - Butano
 - Isobutano
 - Propano
- Ventajas
 - Baratos
 - Inertes
 - Mínimo efecto capa ozono
- Desventajas
 - Inflamables
 - Mal sabor
 - Toxicidad poco estudiada
- Hidrocarburos halogenados
 - Clorofluorocarbonos CFC
 - Hidrofluorocarbonos HFC
- Ventajas
 - No inflamables
 - Inertes
 - Baja toxicidad
- Desventajas
 - Efecto sobre la capa de ozono
 - Efecto freón frío
 - Más caros que los H saturados

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. M. Bermejo 21

Curso 2001-2002. **Aerosoles**

HC - Physical Properties

Property	n-Butane	Isobutane	Propane
Formula	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃	CH(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₃
Flammability limits in air (%v/v)	1.9 - 8.8	1.8 - 8.4	2.2 - 9.5
Boiling point (°C)	-0.5	-11.7	-42.1
Vapor pressure at 25°C (Pounds / square inch)	31	45	125
Liquid density at 25°C (g/ml)	0.58	0.56	0.51
ODP / GWP*	0.00/0.00	0.00/0.00	0.00/0.00

*Ozone Depletion Potential / Global Warming Potential relative to CFC-11

CFC - Physical Properties

Property	CFC-11	CFC-12	CFC-114
Formula	C Cl ₃ F	C Cl ₂ F ₂	C ₂ Cl ₂ F ₄
Flammability limits in air (%w/w)	None	None	None
Boiling point (°C)	23.8	-29.8	-3.8
Vapor pressure at 25°C (Pounds / square inch)	15.3	94.5	31.0
Liquid density at 25°C (g/ml)	1.48	1.31	1.46
ODP / GWP*	1.00/1.00	1.00/2.99	1.00/4.19

*Ozone Depletion Potential / Global Warming Potential relative to CFC-11

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. M. Bermejo 22

Curso 2001-2002. **Aerosoles**

CHLOROFUORCARBONS (Used only in inhalation aerosols)

Advantages

- Low inhalation toxicity
- High chemical stability
- High purity
- CFC-11 is a good solvent

Disadvantages

- Destructive to atmospheric Ozone
- Contribute to "greenhouse effect"
- High cost

Gradual replacement of CFCs based MDIs with hydro-fluoroalkane (HFA) propellants is widely anticipated. For example, Proventil was reformulated as Proventil HFA

HYDROFLUROALKANES (aka Hydrofluorocarbons)

Advantages

- Low inhalation toxicity
- High chemical stability
- High purity
- Not ozone depleting

Disadvantages

- Poor solvents
- Minor "greenhouse effect"
- High cost

1,1,1,2,3,3,3 - Heptafluoropropane (HFA-134a)

1,1,1,2 - Tetrafluoroethane (HFA-227)

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. M. Bermejo 23

Curso 2001-2002. **Aerosoles**

Ejemplos formulaciones aerosol

Example Compositions

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

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. M. Bermejo 24

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



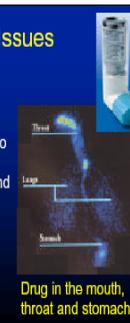
pMDIs - The Gold Standard

- ◆ Portable
- ◆ Remaining product is uncontaminated
- ◆ Tamper-proof
- ◆ Protects drug from Light, O₂ and H₂O
- ◆ Multiple dose
- ◆ Accurate dose Metering
- ◆ High Respirable Fraction
- ◆ Inexpensive
- ◆ Mature technology
- ◆ Apparently Easy to Use



Contemporary Issues

- ◆ Less than 20% drug deposition in the lung
- ◆ Chlorofluorocarbon (CFC) to hydrofluoroalkane (HFA) switch poses formulation and bioequivalence challenges
- ◆ Patients do not use their inhalers optimally
- ◆ Unproven platform for delicate molecules



Drug in the mouth, throat and stomach

Envases

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

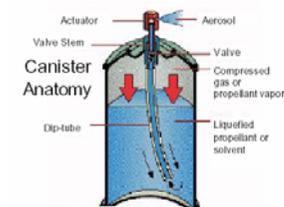
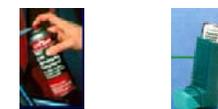


- Metálicos
 - Aluminio y acero inoxidable:
 - Envases ligeros y sin costuras
 - Se recubren interiormente con resinas vinílicas o epoxi
 - Acero estañado
 - Presentan costuras
 - Añadir agentes anticorrosión o recubrir

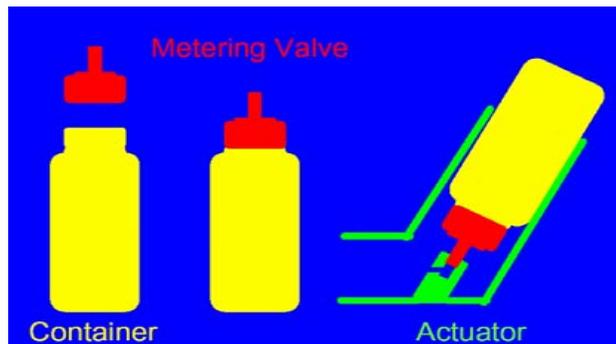


Válvulas y difusores

- 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*** (y parte gas solubilizado)
- **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

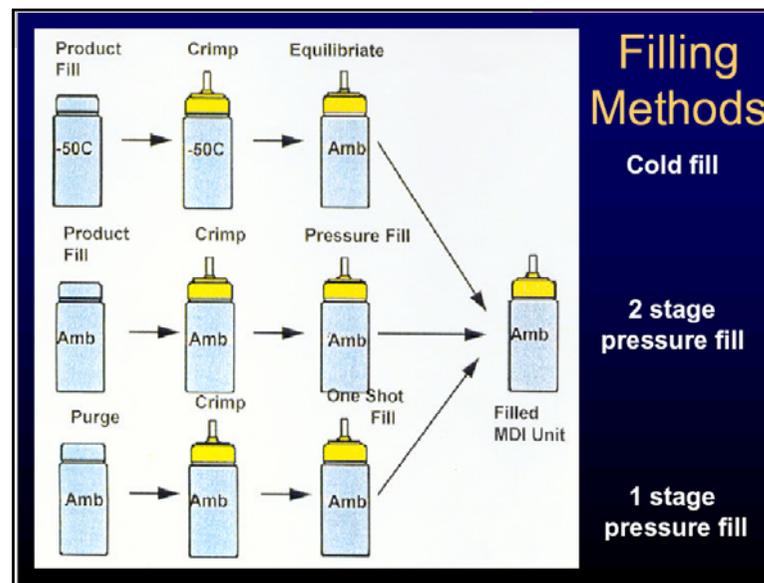
- **Ventajas:**
 - Mecanismo de dispersión más eficaz.
 - Permite mayor volumen de llenado con la base. (25% de gas).
 - La presión se mantiene constante durante el uso (gracias al equilibrio entre el gas licuado y la fase gaseosa)
 - Si el aerosol se invierte y se aprieta el difusor, tarda más tiempo 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

Aerosoles gas licuado

- **Sistemas bifásicos**
- **Sistemas trifásicos (espumas)**

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

- Inocuidad de los componentes
- 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
- 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.

- http://www.cica.es/aliens/samfyc-gr/guia_asma/guia_inh.htm
- <http://www.aeped.es/protocolos/neumologia/14.pdf>
- <http://www.respirar.org/inhalador/>