

Aerosoles

TEMA 17

Calvo B, Esquisabel A, Hernández R, Igartua M

Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas. OCW 2015

1. Introducción

2. Utilización de aerosoles

3. Clasificación

3.1.- Sistemas presurizados

- Componentes del envase aerosol
- Llenado de aerosoles
- Controles

3.2.- Sistemas dosificadores no presurizados

Aerosoles

Sistema disperso heterogéneo, fase interna líquida (aerosol niebla) o sólida (aerosol humo) y fase externa gaseosa



Fuente: imágenes prediseñadas
Office

No efecto de primer paso hepático

Evitan degradación gástrica

Vía alternativa para evitar interacciones de fármacos

Acción rápida del fármaco

Menor dosis terapéutica (< efectos secundarios)

No requieren manipulación previa

Mínimo riesgo de contaminación

No problemas de conservación

Posibilidad de ajuste de la dosis a las necesidades del paciente

Dosificación fácil y cómoda

Acción local

- Vía tópica (piel y mucosas)
 - antisépticos, antibióticos, antifúngicos, anestésicos locales, esteroides, protectores solares...
 - Buena aceptación, facilidad de administración
- Vía vaginal: anticonceptivo de espuma (espermicida vaginal: nonoxynol)
- Vía rectal: anestésicos locales y antiinflamatorios
- Vía bucal: anestésicos, antisépticos

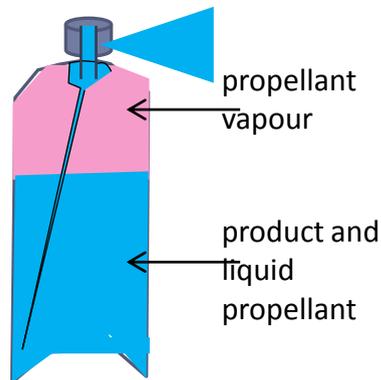
Sistemas para inhalación (efecto local o sistémico)

- Vía nasal
 - Sustancias para aliviar la congestión nasal, mucolíticos, corticoides tópicos, antihistamínicos
 - Alternativa a la vía parenteral: calcitonina, oxitocina, LHRH
- Vía pulmonar
 - Broncodilatadores: salbutamol, terbutalina, salmeterol, ...
 - Antialérgicos: cromoglicato sódico
 - Corticoides: budenosida, beclometasona
- importante: formulación y administración por parte del paciente

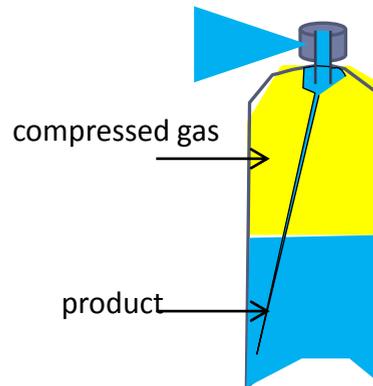
3.1.- Sistemas presurizados

Según el número de fases

Liquified propellant



Compressed gas



Amaia Esquisabel© 2015

- Sistemas bifásicos: fase líquida + fase gas
- Sistemas trifásicos
 - Gas + 2 líquidos inmiscibles: fase líquida = propulsor licuado + disolución acuosa de p.a
 - Gas + 2 fases líquidas emulsionadas: O/W ó W/O
 - Gas + fase líquida + fase sólida (suspensión): fase líquida = propulsor licuado / fase sólida = p.a

3.1.- Sistemas presurizados

Según el tipo de descarga

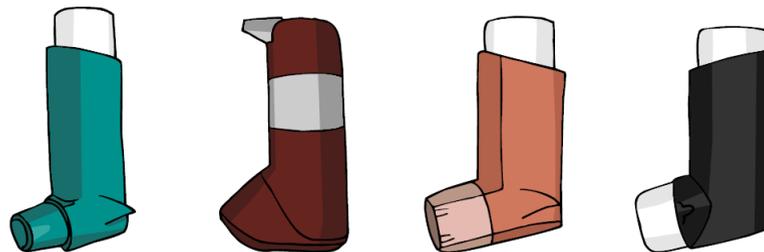
- Descarga espacial: Aerosol niebla (gotitas)
- Descarga en polvo: Aerosol tipo humo (part sólidas)

**administración
pulmonar o nasal**

- Descarga superficial: Gotas grandes
- Descarga líquida: Chorro continuo (tónicos y lociones)
- Descarga espuma: Emulsiones

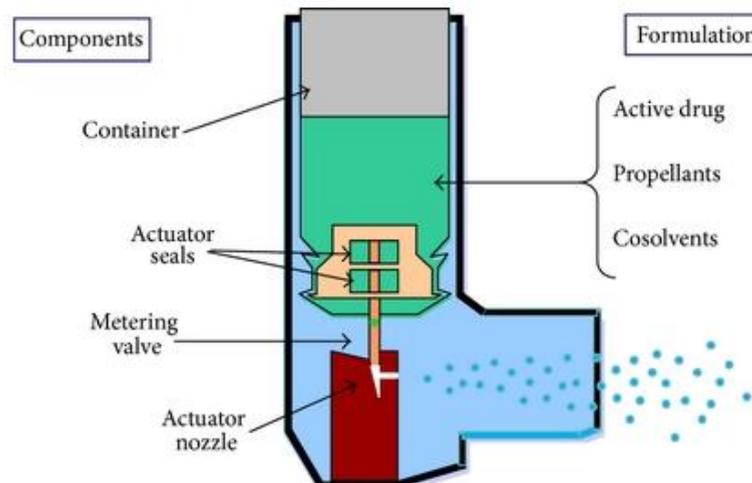
**administración
tópica**

Inhaladores de tipo MDI



Componentes del envase aerosol

- Envase: hojalata, vidrio, aluminio
 - resistentes, inertes químicamente
- Válvula
 - descarga continua
 - dosificadoras
- Boquillas y espaciadores: para facilitar la administración
- Componentes de la formulación





Cobalt123 Publicada en Flickr con licencia Creative Commons Genérica de Atribución/Usa no comercial 2.0
<https://www.flickr.com/photos/cobalt/43801107/>
(consultada el 12-11-2015)



Pressteck con Licencia Creative Commons tribución/CompartirIgua2.0
http://en.wikipedia.org/wiki/Metered-dose_inhaler#/media/File:Deep_drawn_MDI_canister_by_Pressteck.JPG (consultado el 26-05-2015)



Sinalefa con Licencia Creative Commons de Atribución/NoComercial/CompartirIgua 3.0
<https://sinalefa1.wordpress.com/2009/01/22/como-se-hace-un-graffiti/> (consultado el 26-05-2015)

Vidrio

Contenido visible

Sin incompatibilidades

Riesgo de rotura

No resisten muy alta presión

Recubrimiento con plásticos

Aluminio y Acero inoxidable

Ligeros, Inertes

Recubrimiento interno con resinas o lacas

Sin juntas

De elección

Hojalata

Ligeros

Económicos

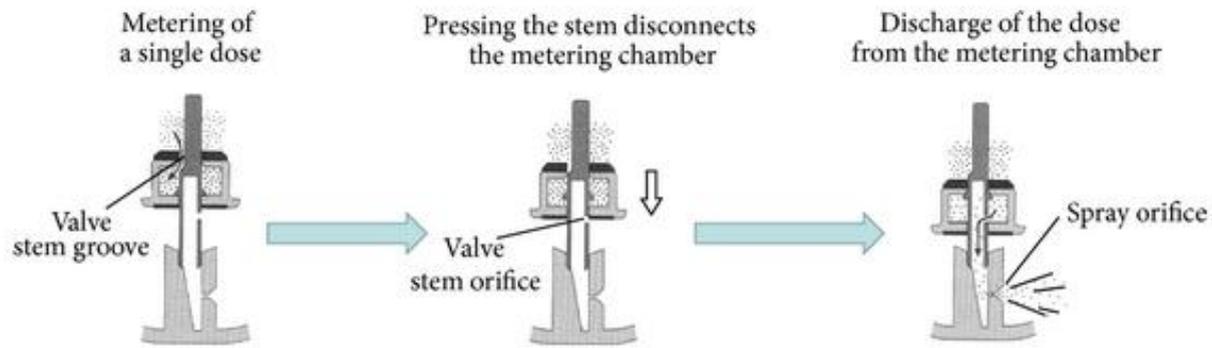
Poca inercia química

Recubrimiento interno con resinas o lacas

Con juntas

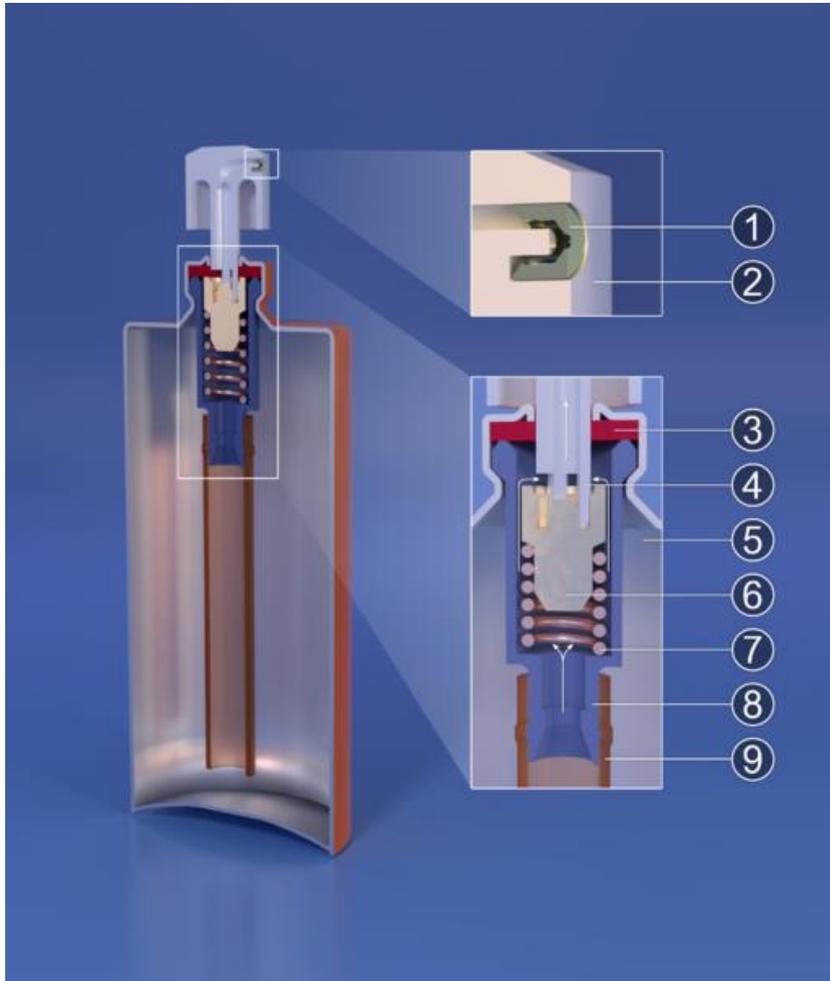
Válvulas

- Parte fundamental del sistema presurizado:
- Elemento a través del cual se realiza la descarga
- Junto con la formulación, determina las características del producto descargado
- Garantiza el cierre hermético
- Regula el flujo del producto



Funcionamiento de una válvula dosificadora

Partes de la válvula

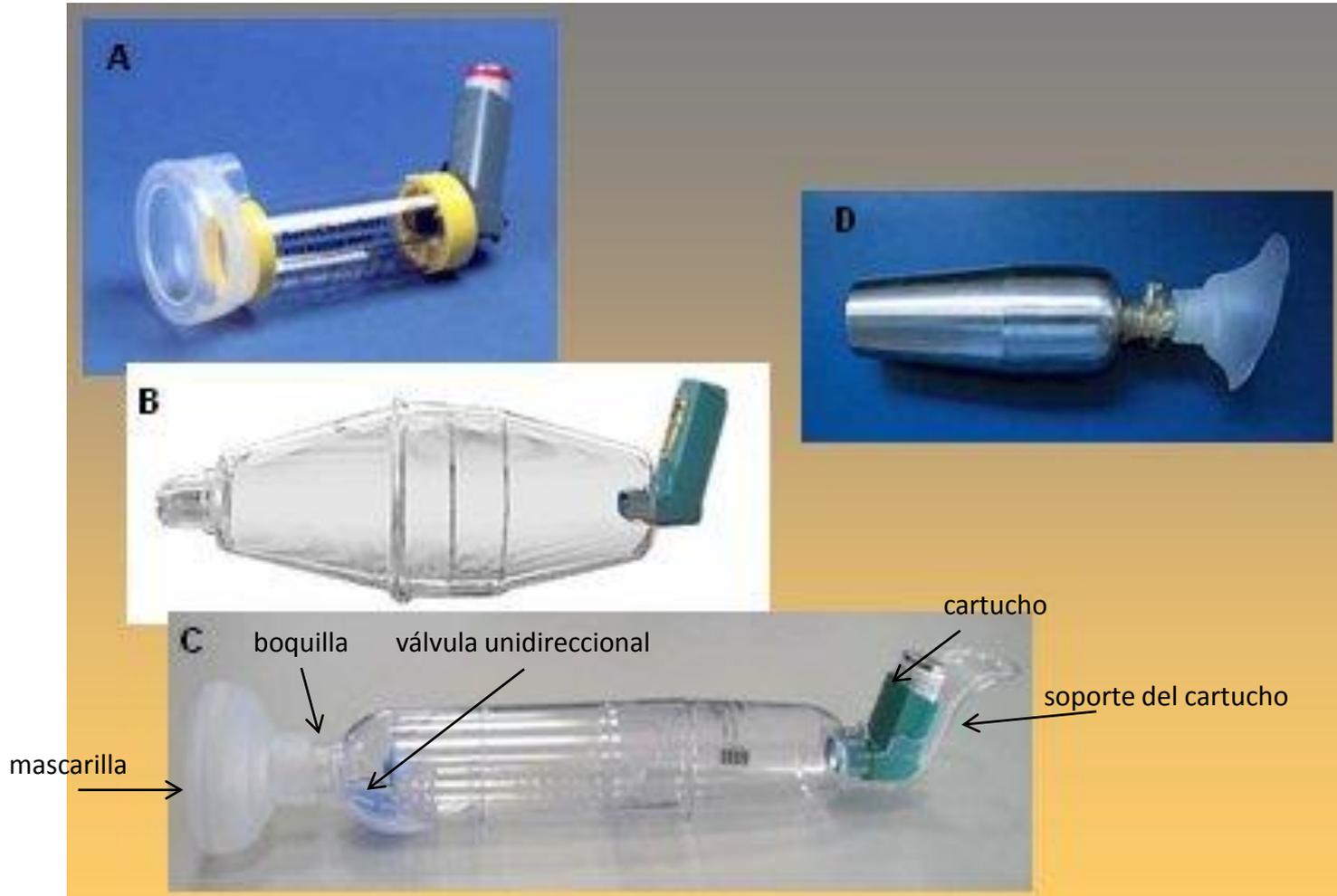


1. Orifice insert
2. Actuator
3. Gasket
4. Stem
5. Valve
6. Spring cup
7. Spring
8. Valve Housing
9. Dip tube

Niabot

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aerosol_spray_top_luxrender_%28with_number_s%29.png (consultado el 26-05-2015)

Boquillas y espaciadores



Boquillas y espaciadores



Componentes de la formulación

- Propulsor: gas licuado o gas comprimido
- Concentrado del producto
 - Principio activo
 - Sustancias auxiliares: cosolventes, humectantes, emulsificante

Propulsores utilizados en el campo farmacéutico

Gases licuados	Hidrocarburos halogenados	Clorofluorocarbonados (CFC) Hidroclorofluorocarbonados (HCFC) Hidrofluorocarbonados (HFC)
	Hidrocarburos	Butano Isobutano Propano
Gases comprimidos	Dióxido de carbono Oxido nitroso Nitrógeno	

Gas licuado

- A P y T^a ambiente están en estado gaseoso: si $\uparrow P \rightarrow$ liquido
- En el envase: equilibrio líquido-gas $\rightarrow P$ interior cte = P_v

◦ **Ventajas**

- La P se mantiene cte a lo largo de los usos (equilibrio liq-gas)
- Permite la salida de todo el contenido
- Capacidad de llenado mayor (25% gas)

◦ **Inconvenientes**

- La P interior cambia mucho con la T^a
- $T^a > 50^\circ\text{C}$ riesgo de explosión
- Dan sensación de frío
- Salen la formulación y el propulsor

Gas comprimido

◦ Ventajas

- Bajo coste, inertes, atóxico para las mucosas
- La P interior cambia poco con la Tª
- Menor riesgo de explosión
- No dan sensación de frío
- Sólo sale p.a
- Ausencia de problemas de contaminación ambiental

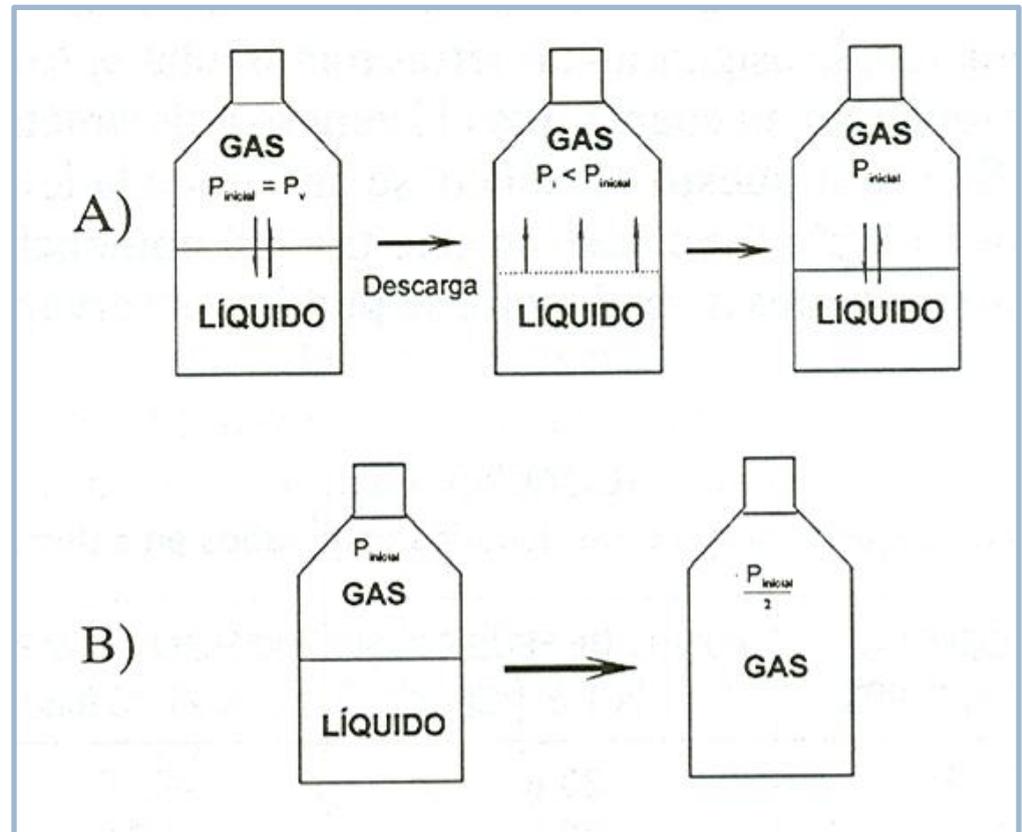
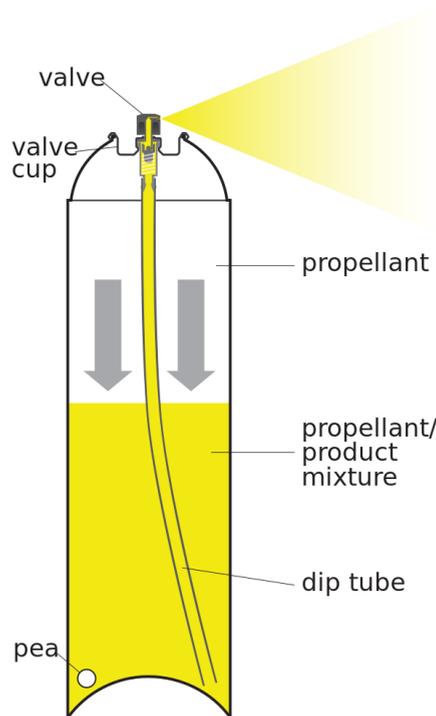
◦ Inconvenientes

- A medida que se vacía el contenido la P ↓ → $P_1 V_1 = P_2 V_2$
- Volumen de llenado menor (50% gas)
- El propulsor pierde fuerza con cada descarga

P_1 y P_2 = P inicial y final

V_1 y V_2 =volumen inicial y final del propulsor

Funcionamiento de un aerosol presurizado (A): Propulsor licuado, (B): Propulsor comprimido



Knulclunk con Licencia Creative Commons Atribución/Compartir igual 3.0
http://en.wikipedia.org/wiki/Aerosol_paint#/media/File:Aerosol_drawing_type.svg (consultado el 27-05-2015)

Ejemplo

Supongamos que tenemos un envase de 100ml con 50ml de producto. Si el propulsor es N_2 y al principio está a una presión de 6atm, ¿qué presión tendrá el envase cuando se vacíe la mitad del contenido?

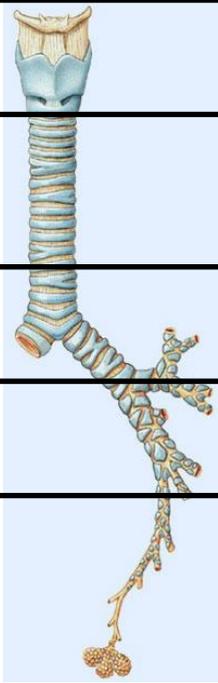
$$P_1 V_1 = P_2 V_2$$

$$P_2 = P_1 V_1 / V_2 \quad P_2 = 6 \times 50 / 75 = 4 \text{ atm}$$

Si se vacía todo el producto

$$P_2 = 6 \times 50 / 100 = 3 \text{ atm}$$

- Principio activo
 - Tensioactivos
 - Aniónicos
 - Catiónicos
 - Anfóteros
 - No iónicos
 - Disolventes y Solubilizantes
 - Agua, alcoholes, PG...
 - Sustancias auxiliares en función de la vía de administración
 - Saborizantes
 - Edulcorantes
 - Conservantes,
 - Antioxidantes
 - Viscosizantes (bentonita)
- } estabilizantes de emulsiones y suspensiones
(agente viscosizantes)

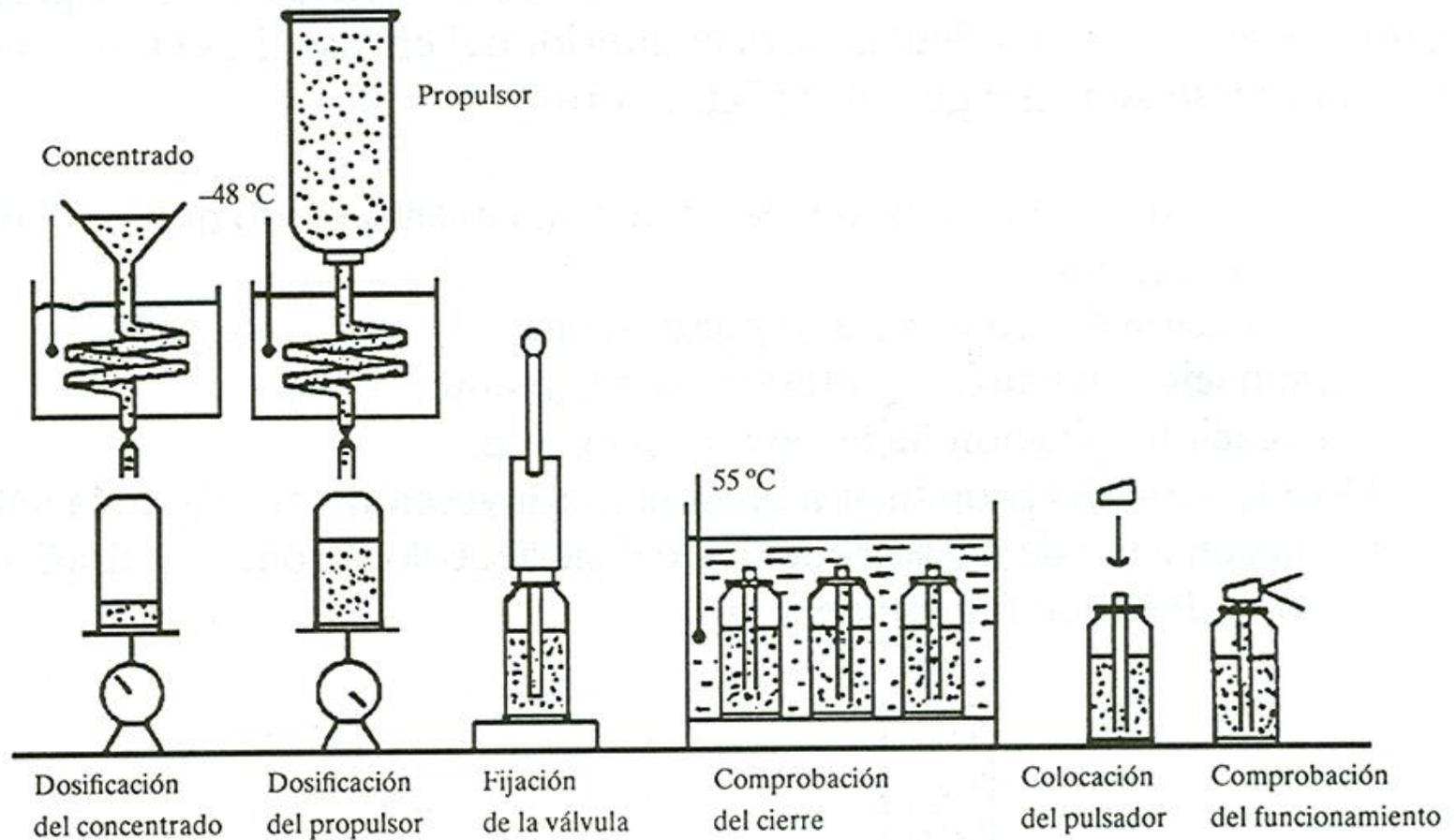
Diámetro de las partículas aerosolizadas		Nivel de penetración máxima
>30 μm		Fosas nasales, faringe y laringe
20-30 μm		Tráquea
10-20 μm		Bronquios y bronquiolos
3-5 μm		Bronquiolos terminales
<3 μm		Canal alveolar y alvéolos pulmonares

Depósito de las partículas en el sistema respiratorio según su tamaño

METODO DE LLENADO POR ENFRIAMIENTO

- Limpieza de recipientes con aire a presión. Esterilización si es necesario
- Dosificación (pesar) del concentrado en frío ($T^a < T_e$) en recipientes fríos
- Dosificación del propulsor (pesar) en frío
- Fijación de la válvula al recipiente
 - Comprobación de la estanqueidad: 55°C, 5 min (si burbujeo → cierre defectuoso)
- Colocar el pulsador y comprobar el funcionamiento

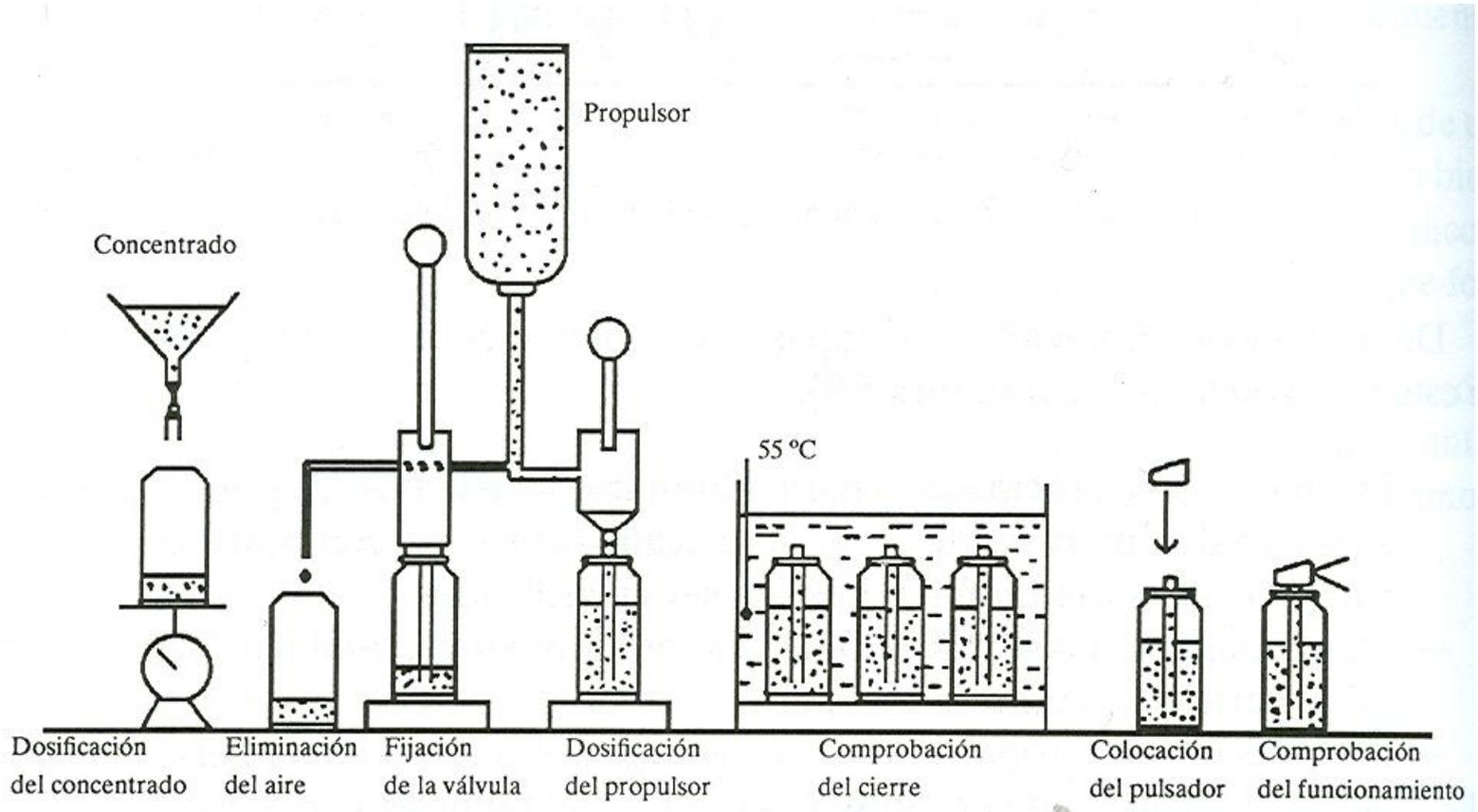
METODO DE LLENADO POR ENFRIAMIENTO



METODO DE LLENADO POR PRESION

- Limpieza del envase
- Dosificación del concentrado (pesar)
- Eliminación del aire
- Fijación de la válvula al envase
- Dosificación del propulsor a presión por inyección a través de la válvula a Tª ambiente
- Comprobación de la estanqueidad
- Colocación del pulsador y verificación del funcionamiento

METODO DE LLENADO POR PRESION



Control del peso del propulsor y concentrado

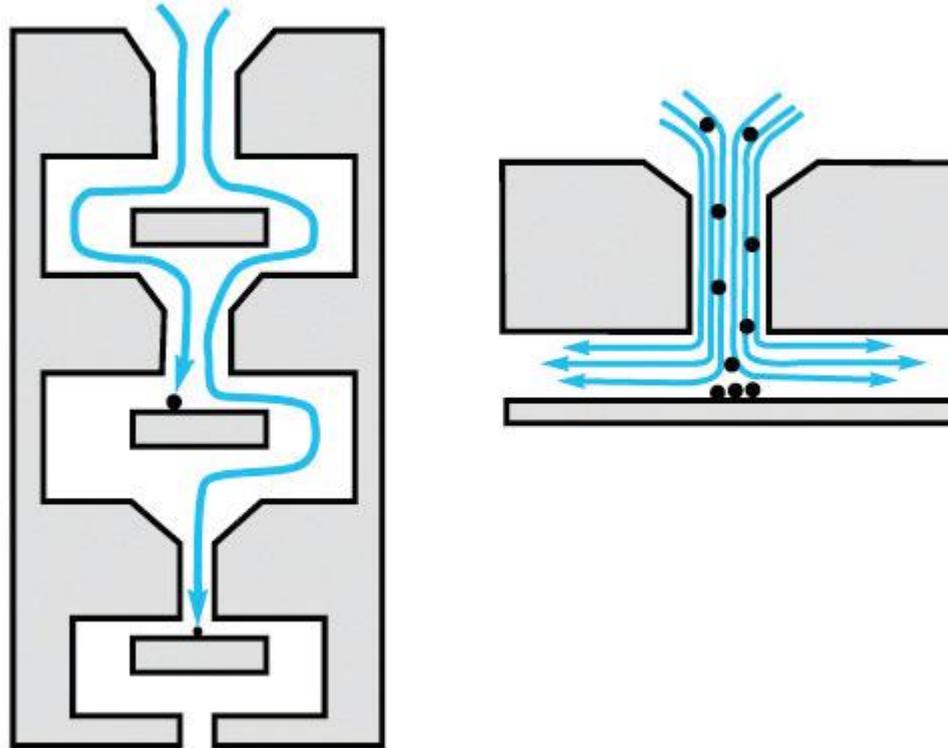
Envase

- Control de estanqueidad
- Control de la presión interna: manómetro acoplado a la válvula del aerosol
 - Control de descarga: Descarga continua: diferencia de pesos en un t determinado
 - Cant de p.a liberado: descarga sobre un líquido adecuado → disolución y determinación analítica
- Comprobación del pulsador

Control del tamaño de partícula y del comportamiento aerodinámico (asegurar que el M llegue al lugar donde debe actuar)

- Aerosol humo: microscopía o Coulter
- Aerosol niebla : dispersión luz láser
- Métodos aerodinámicos: evalúa el tamaño de partícula en relación con el comportamiento que presentan éstas en corrientes de aire → *Impactador de cascada*

3.1.- Sistemas presurizados Controles de aerosoles *Impactador de cascada*

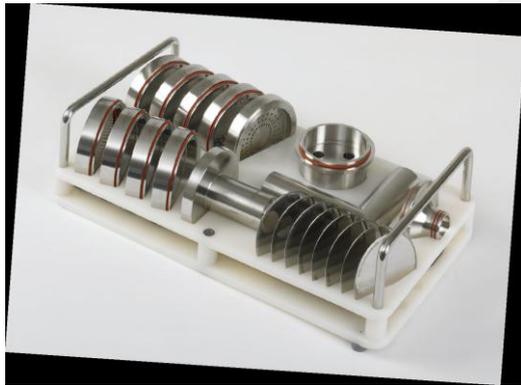


3.1.- Sistemas presurizados Controles de aerosoles *Impactador de cascada*

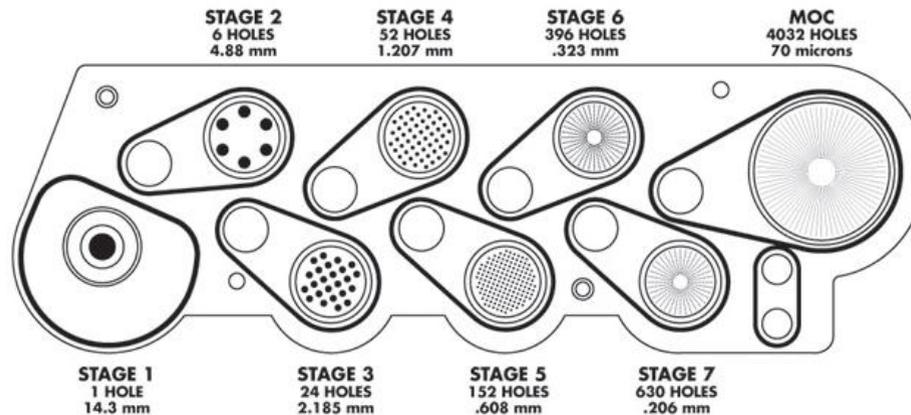
Andersen



Multistage liquid impinger



Next generation impactor (NGI)



Con permiso de Copley Scientific http://issuu.com/pyramidpress/docs/inhaler_brochure_2012?e=6944369/2147040 (consultado el 17-05-2015)

Conservar a $T^a < 50^{\circ}\text{C}$

Proteger del hielo

Evitar exposición al sol y al fuego

No destruir (no agujerear,...) → reciclar

No reciclar por fuego

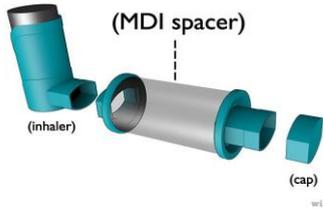
Etiqueta: *¡Indicar estas precauciones!*

Utilización de un aerosol

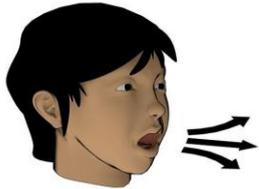


metered dose inhaler (MDI)

1 Mira el envase de tu inhalador para determinar si se trata de un inhalador dosificado (IDM).



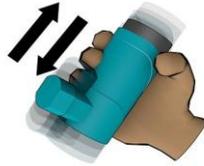
5 Exhala todo el aire de los pulmones.



9 Respira profunda y lentamente durante 7 segundos. •Respirar con demasiada fuerza producirá un zumbido, algo que indica que estás respirando demasiado rápido para que se dé un tratamiento eficaz, por lo que debes reducir la velocidad al tomar aire.



2 Agítalo por lo menos 3 o 4 veces.



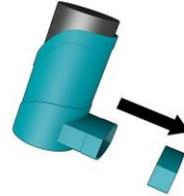
6 Coloca los dientes en la abertura de la boquilla del espaciador, o en la abertura inferior del IDM.



10 Mantén la respiración por 10 segundos exactos. Cuenta mentalmente en un ritmo constante, para asegurarte de que tus pulmones absorbieron la medicación.



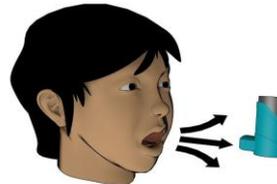
3 Retira la tapa de la parte inferior del inhalador.



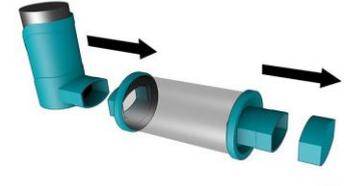
7 Cierra los labios alrededor de los dientes y el plástico, para que no se disperse el flujo de la medicación.



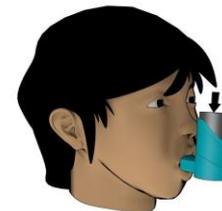
11 Retira el inhalador de tu boca. •Usa un enjuague bucal después de la aplicación, si estás utilizando un IDM con esteroides.



4 Coloca el espaciador, si lo tienes. Inserta el inhalador en la abertura del espaciador. El otro lado es una "boquilla" que debe encajar perfectamente en tu boca.



8 Presiona el extremo superior del IDM para liberar una dosis.



12 Espera de 30 segundos a 1 minuto, dependiendo de las instrucciones del producto que utilices. Repite las instrucciones si necesitas otra dosis. Enjuaga la boquilla con agua tibia después de cada uso.



Utilización de un aerosol con cámara espaciadora

En adultos



En niños



Escuela andaluza de salud pública con Licencia Creative Commons Atribución/No derivados 3,0
http://www.escueladepacientes.es/ui/aula_guia.aspx?stk=Aulas/Asma_Infantil/Guias_Informativas/Guia_Informativa_Asma_Infantil# (consultado el 26-05-2015)

Evitan el problema del uso de hidrocarburos clorofluorados

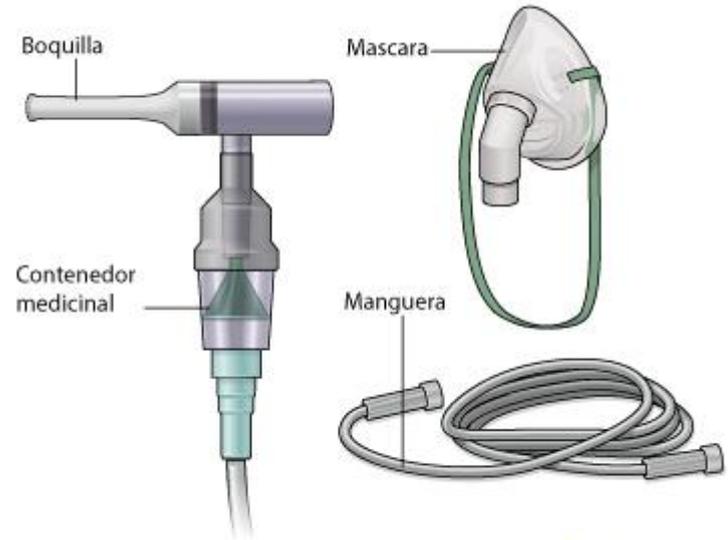
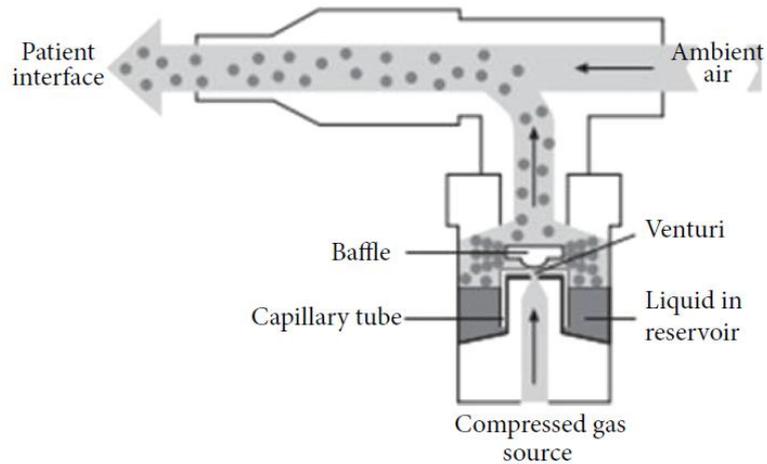
Evitan los problemas de coordinación entre la pulsación y la inhalación

1. Nebulizadores → Crisis agudas en hospitales, generalmente soluciones o suspensiones muy finas

- Air jet
- Ultrasonidos

2. Inhaladores de polvo seco

1. Nebulizadores

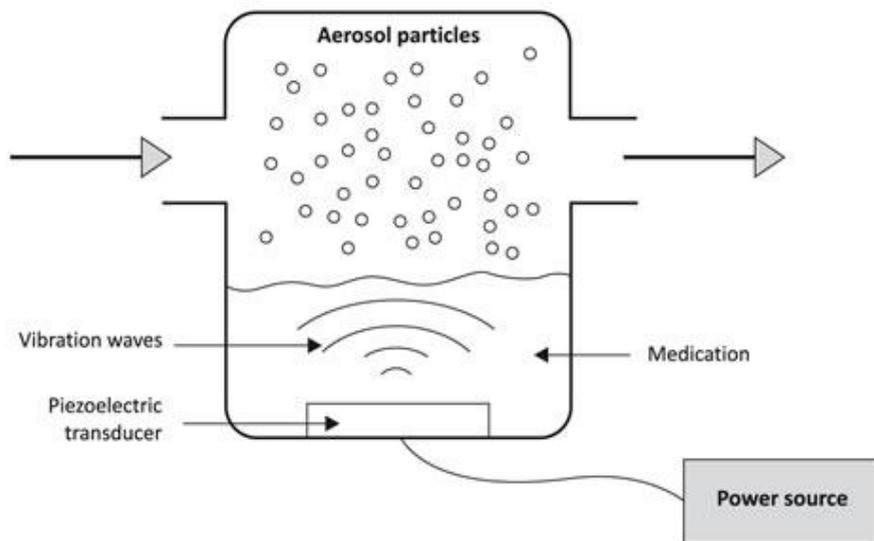


Federico Lavorini. ISRN Allergy, 1-17, 2013 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/102418>
(consultado el 25-05-2015)

ADAM http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_presentations/100201_4.htm

Funcionamiento

3.2.- Sistemas dosificadores no presurizados Nebulizador ultrasónico

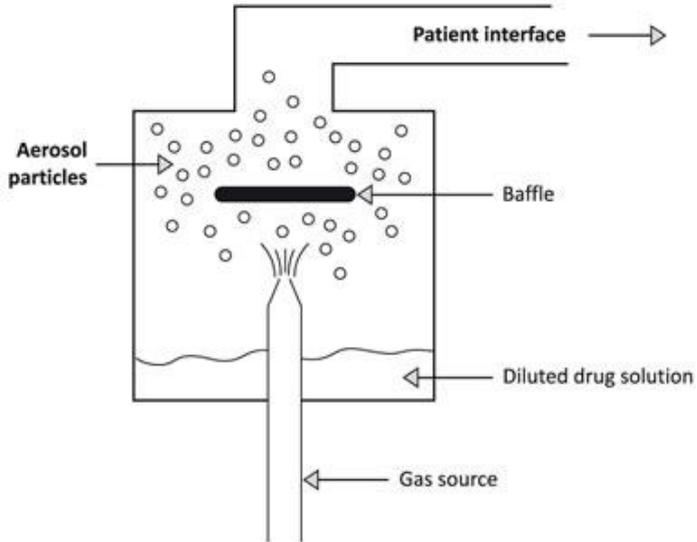


Fábio Pereira Muchão et al. *Jornal de Pediatria*, 86 (5), 2010
http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572010000500004&script=sci_arttext&tIng=en
(consultado el 26-05-2015)



García Gonzalez et al. http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/aerosoles_114.pdf (consultado el 27-05-2015)

3.2.- Sistemas dosificadores no presurizados Nebulizador Airjet



Fábio Pereira Muchão et al. *Jornal de Pediatria*, 86 (5), 2010
http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572010000500004&script=sci_arttext&tlng=en (consultado el 26-05-2015)



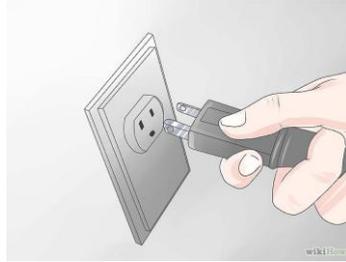
Health informatics con Licencia Creative Commons Atribución/Compartir igual 3.0
<http://healthinformatics.wikispaces.com/Bronchitis> (consultado el 26-05-2015)

Ajusta el nebulizador

1 **Saca el nebulizador de su estuche y colócalo en una unidad al nivel, como una mesa o escritorio.** El nebulizador va a vibrar cuando esté funcionando, así que no lo coloques cerca de la orilla de la superficie plana.



2 Conecta el cable a la corriente en el enchufe más cercano



3 Lava tus manos meticulosamente con jabón y agua tibia para quitar cualquier bacteria.



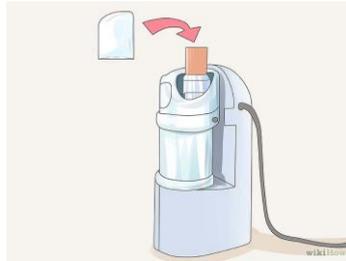
4 Revisa la etiqueta de prescripción de la botella del medicamento para información de las dosis.



5 **Coloca la cantidad requerida de medicamento en el vaso del nebulizador.** No agregues agua salina al vaso a menos que se indique



6 Ajusta la tapa en la parte superior del vaso del nebulizador.



7 Ajusta la mascarilla a la tapa.



8 Conecta las tuberías que se proveen a la base del nebulizador y conecta el otro final a la tubería del compresor del nebulizador.



Prepara al niño

1 Sienta al niño en tu regazo en una posición boca arriba.



2 Relaja al niño poniendo música suave y dándole su juguete favorito.



3 Coloca la mascarilla suavemente sobre la nariz del niño y asegura la correa a la parte trasera de su cabeza.

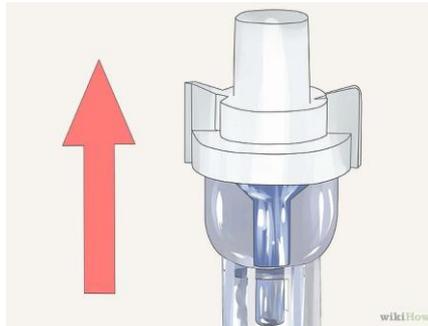


Administra el medicamento con el nebulizador

4 Enciende el compresor del nebulizador.



5 Mantén el vaso del nebulizador boca arriba.



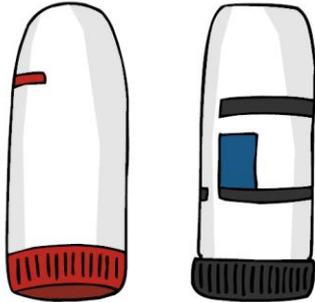
6 **Sostén la mascarilla en su lugar mientras que la medicación se suministra automáticamente.** El proceso entero te tiene que tomar aproximadamente 10 minutos. Cuando el medicamento en el vaso baje, inclina el vaso ligeramente para nivelarla. No quites la máscara hasta que el todo el medicamento en el nebulizador se le haya suministrado al niño.



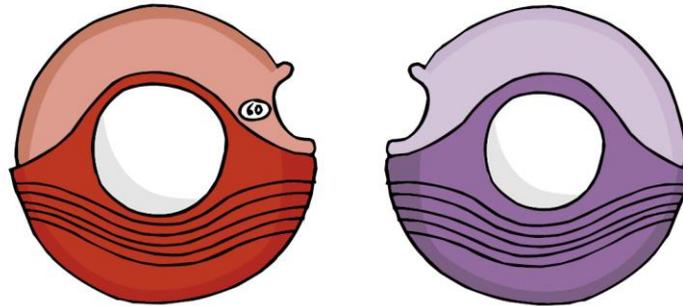
3.2.- Sistemas dosificadores no presurizados Inhaladores de polvo seco

Inhaladores de tipo DPI

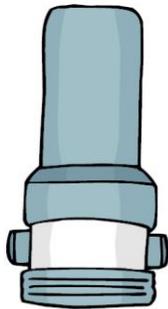
Sistema turbuhaler®



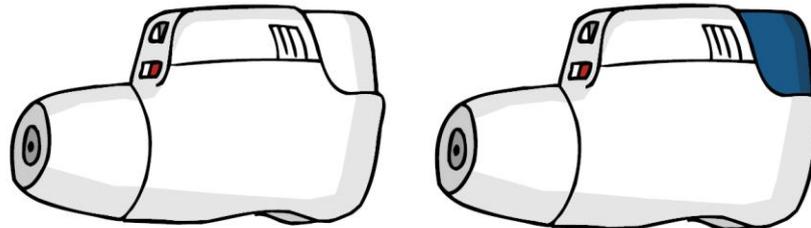
Sistema accuhaler®



Sistema aerolizer®



Sistema novolizer®

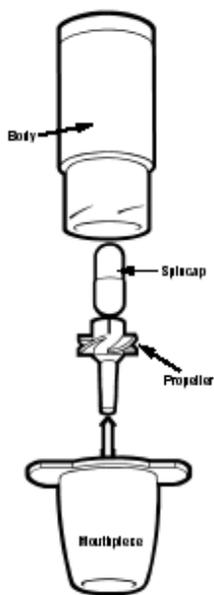


1. Sistemas monodosis

Spinhaler®

Rotahaler®



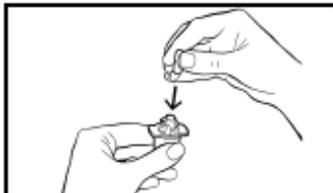


How to load the Spinhaler*

Take the Spinhaler and one Spincap out of the pack. Replace the cap tightly on the Spincap bottle and replace into the carton. Check that the mouthpiece of the Spinhaler is clean.



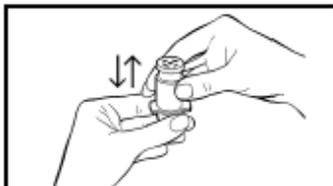
Dia 1. Hold the Spinhaler with the mouthpiece downwards. Unscrew the body.



Dia 2. Push the yellow coloured end of the Spincap into the cup propeller. Make sure the propeller can spin freely. It is important to ensure that the propeller is clicked firmly into place before using.



Dia 3. Screw the mouthpiece and body together again.



Dia 4. Slide the grey sleeve on the Spinhaler down and then up again, this pierces the Spincap. The Spinhaler is now ready for use. It is important not to repeatedly slide the grey sleeve on the Spinhaler up and down.

How to use your Spinhaler*

Breathe out as far as you can. Place the Spinhaler in your mouth so your lips are touching the flange.

Breathe the powder in as quickly and deeply as you can. Hold your breath for 10 seconds or as long as is comfortable.



Take the Spinhaler out of your mouth before breathing out slowly. If any powder is left in the Spincap, breathe in again through the Spinhaler. Two or three goes should be enough.

If the Spincap falls to empty, repeat the piercing process (Dia 4.) once more. Do not attempt to inhale powder from the Spincap without first enclosing it in the Spinhaler.



Parents please note

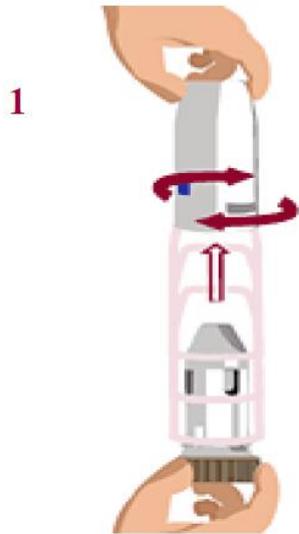
You may find there is a small amount of powder left in the Spincap. This does not mean your child has not taken enough medicine as all capsules have a little extra in them to allow for this. You can help your child breathe out fully by tightly pressing their chest with the palm of your hand.

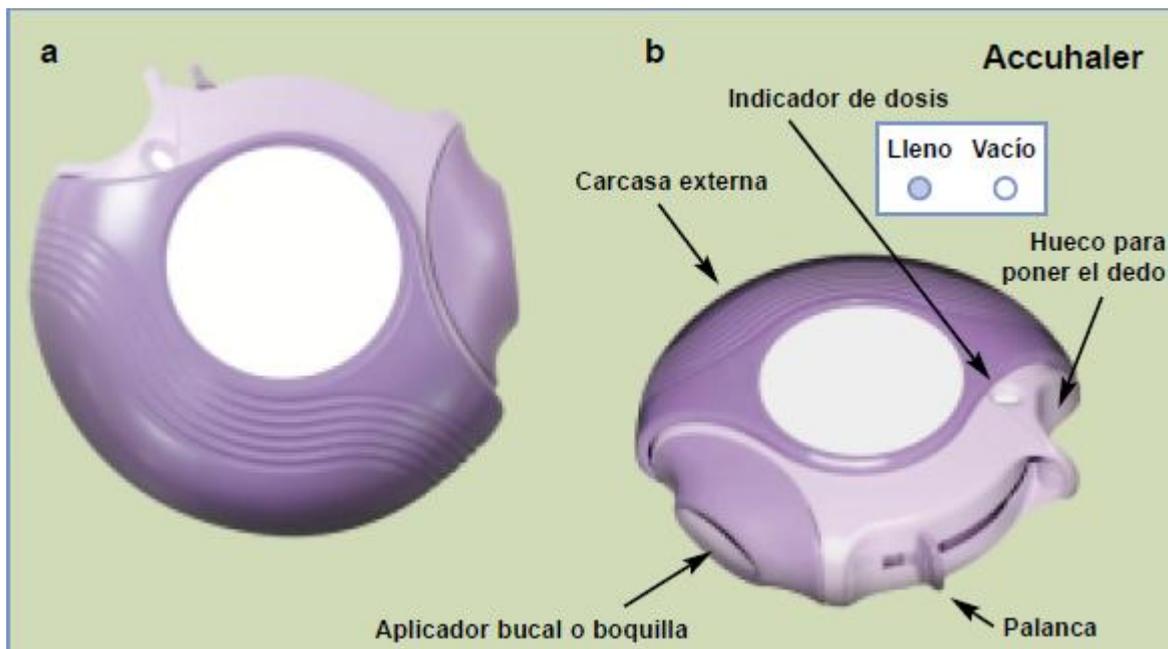
You can get a whistle from your doctor which fits into the end of the Spinhaler. This helps you to make sure your child is using the Spinhaler correctly and can also make taking Inlat more fun.



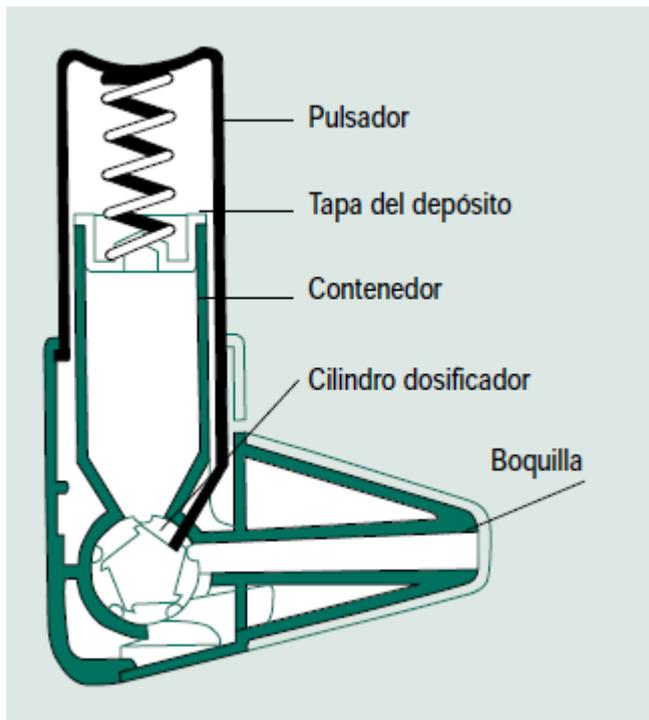
2. Sistemas multidosis

Turbuhaler®

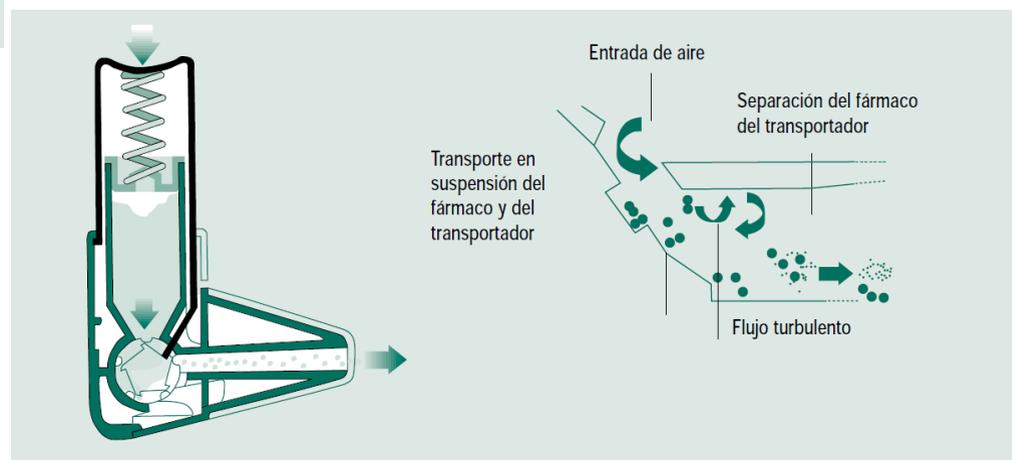




Instrucciones de uso del Accuhaler®
<https://www.coflugo.org/docs/Accuhaler.pdf> (consultado el 27-05-2015)



funcionamiento





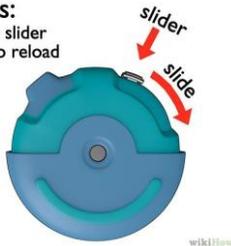
Dry Powder Inhaler

Cómo utilizar un inhalador de polvo seco

1 Examina las instrucciones para ver si estás usando un inhalador de polvo seco (IPS).

Instructions:

- Step1: Locate slider
- Step2: Slide to reload



wikiHow

2 Retira la cubierta del IPS.



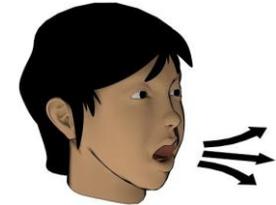
wikiHow

3 Recárgalo. Te permitirá preparar tu siguiente dosis, activando el proceso con solo presionar una vez. Cada vez que inhalas, te introduces una sola dosis de la medicación



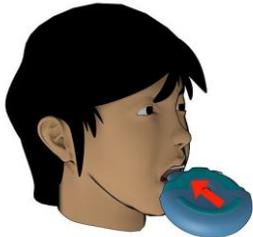
wikiHow

4 Exhala todo el aire de tus pulmones



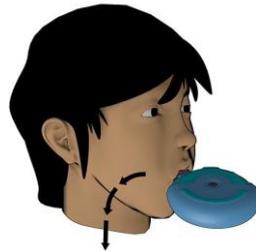
wikiHow

5 Coloca tu boca alrededor de la abertura. Pon tu lengua en la base del inhalador, a fin de dejar el camino despejado para el medicamento.



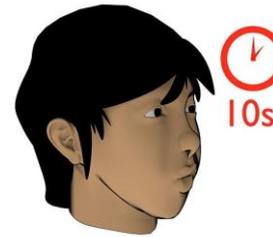
wikiHow

6 Inhala profundamente y con fuerza. Tendrás que respirar más profundo con un IPS que con un IDM, ya que no contiene una sustancia química que ayude a empujar la medicación a tus pulmones.



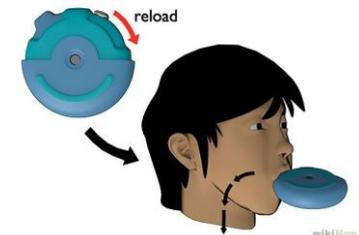
wikiHow

7 Mantén la respiración durante 10 segundos. Este tiempo servirá para que la medicación llegue a las vías respiratorias.



wikiHow

8 Espera un minuto y repite las instrucciones para ambos inhaladores, en caso que necesites más de una dosis.



wikiHow