

# Aerosoles



- FA7: Los aerosoles farmacéuticos son soluciones o dispersiones conteniendo principios activos que se envasan bajo presión y que se liberan con la activación de una válvula apropiada. Están destinados a la aplicación sobre la piel y la aplicación local en vías aéreas superiores (aerosoles nasales), la cavidad oral (aerosoles bucales y sublinguales) o los pulmones (aerosoles para inhalación).

# Aplicaciones

- Se administran sobre la superficie corporal o sobre mucosas como la vaginal o rectal. Los principios activos habituales son antisépticos, antibióticos, anestésicos locales, esteroides, agentes formadores de películas protectoras para grandes quemaduras, etc.
- También se emplean en cosméticos y otros productos industriales.

# Ventajas

- rapidez, comodidad y facilidad de uso
- gran superficie de contacto
- protección del producto de factores ambientales
- efecto refrescante sobre la piel por evaporación del propelente

# FA7

- El término aerosol se aplica corrientemente a los productos presurizados que liberan su contenido en forma de una fina niebla, espumas o líquidos semisólidos.
- En los Aerosoles para inhalación, el tamaño de partícula debe ser controlado cuidadosamente y su diámetro medio debe ser menor de  $10\ \mu\text{m}$  (ver 390. Ensayos farmacotécnicos para aerosoles).
- Los productos que emplean válvula dosificadora se conocen como aerosoles dosificadores.

# FA7

- Un sistema de aerosol consta de:
  - envase,
  - propelente,
  - concentrado que contiene el principio activo o principios activos,
  - válvula y disparador.

# FA7

- La naturaleza de estos componentes determina características tales como la distribución de tamaños de partícula, uniformidad de la dosis (para aquellos con válvulas dosificadoras), velocidad de descarga, densidad de la espuma o viscosidad del líquido.

# FA7

- **Tipos de aerosoles:**

En general, los aerosoles están constituidos por sistemas de:

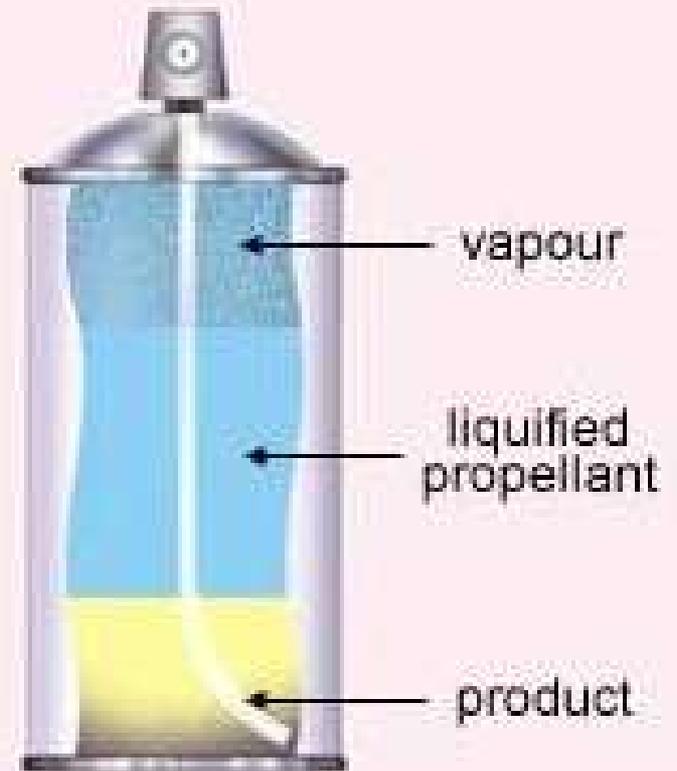
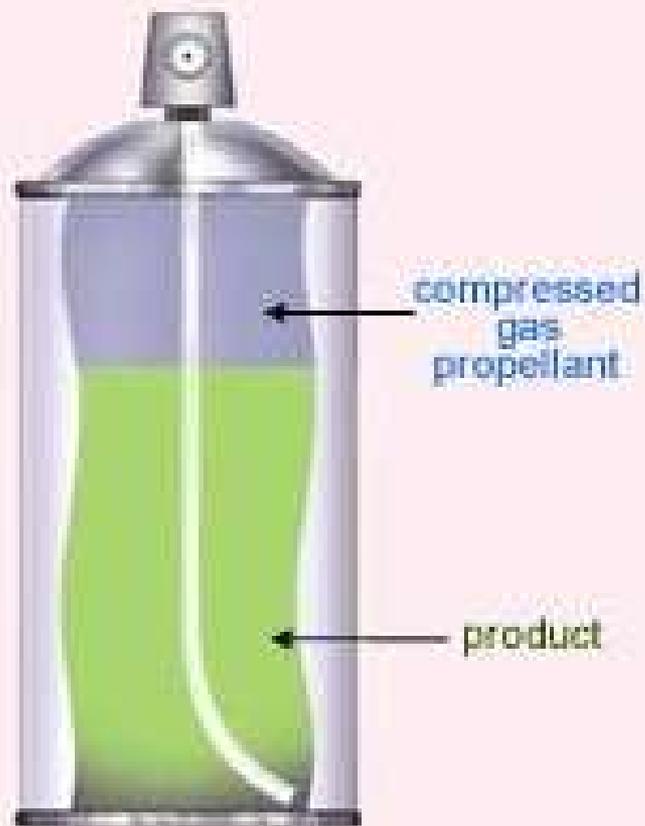
- dos fases (gas y líquido) o
- tres fases (gas, líquido y sólido o líquido).

# FA7

- Los aerosoles de dos fases contienen una solución del o los principios activos en el propelente licuado que puede ir acompañado por cosolventes como alcohol, propilenglicol y polietilenglicoles, en equilibrio con el propelente vaporizado, mientras que los sistemas de tres fases contienen una suspensión o emulsión del o los principios activos.

# FA7

- En las suspensiones, el o los principios activos pueden dispersarse en el propelente con la ayuda de excipientes apropiados, como agentes humectantes y/o soportes sólidos como talco o sílice coloidal.
- Una espuma en aerosol es una emulsión que contiene uno o varios principios activos, agentes tensioactivos, líquidos acuosos o no acuosos y propelentes. Si el propelente está en la fase interna (es decir, una emulsión del tipo aceite en agua), se descarga una espuma estable, y si el propelente está en la fase externa (es decir, una emulsión del tipo agua en aceite), se obtiene un líquido pulverizable o una espuma que pierde sus características rápidamente después de la descarga.

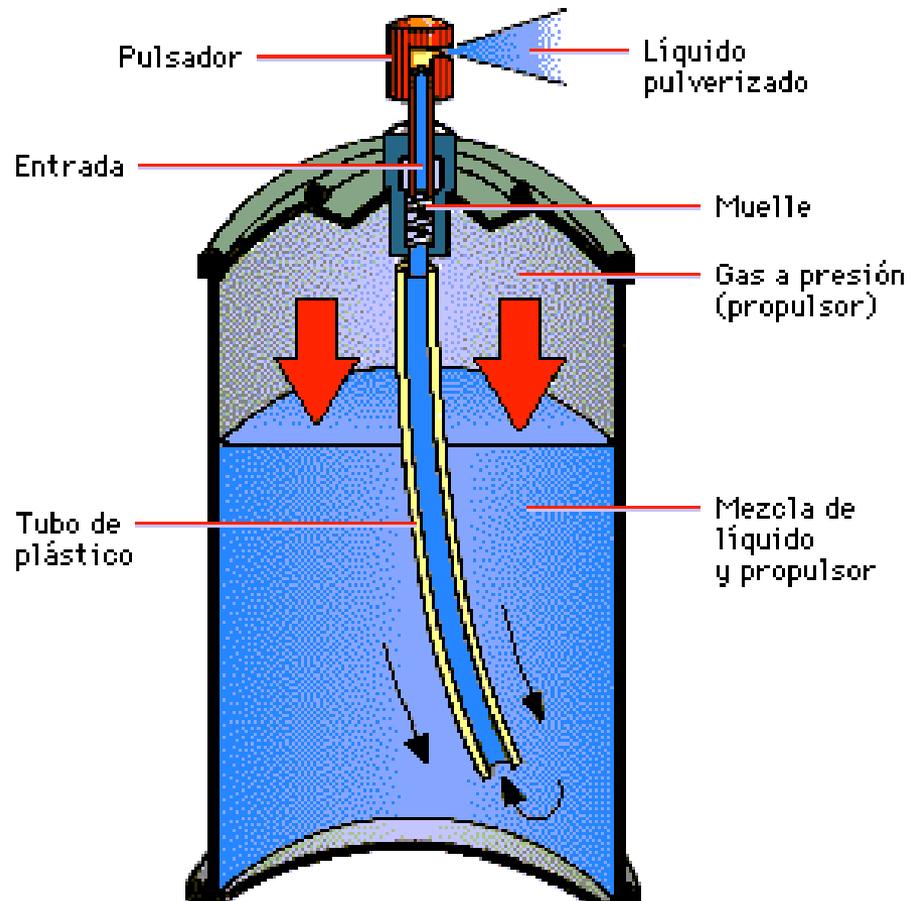


# FA7

- **Propelentes:** Su función principal es proporcionar la presión necesaria dentro del sistema para expulsar el contenido del envase, mientras que la fracción licuada es uno de los componentes de la fase líquida. Los propelentes empleados incluyen diversos hidrocarburos, especialmente derivados de metano, etano y propano e hidrocarburos de bajo peso molecular, como butanos y pentanos y gases comprimidos como dióxido de carbono, nitrógeno y óxido nitroso. Los mismos deben ser autorizados por la autoridad sanitaria. Con frecuencia se emplean mezclas de propelentes para obtener las características farmacotécnicas del aerosol.

# Propelentes

- **Gases comprimidos:** a temperatura ambiente y presión normal de trabajo son gases. Pierden presión con el uso a medida que sale gas en cada actuación de la válvula. Al final puede quedar resto de producto que no sale. Son baratos, tienen inercia química y baja toxicidad. Son inflamables y explosivos. Ej. nitrógeno, dióxido de carbono, óxido nitroso.
- **Gases licuados:** a temperatura ambiente y presión normal de trabajo (dentro del envase) son líquidos. No pierden presión porque el gas licuado está en equilibrio con su vapor, que se regenera manteniendo la presión. Ej. butano, propano, isobutano, hexano, cloruro de vinilo. La mayoría de los freones se ha dejado de utilizar, se encuentran aún permitidos el 11, 12 y 114 para sistemas presurizados para inhalación de medicamentos hasta el 2015. Se conserva el uso de hidrocarburos halogenados sin cloro (hidrofluorcarbonados). De las tres cifras: la primera indica el número de carbonos menos uno, la segunda el número de hidrógenos más uno, la tercera el número de átomos de flúor, y la cantidad de cloro se calcula por diferencia.



© Microsoft Corporation. Reservados todos los derechos.

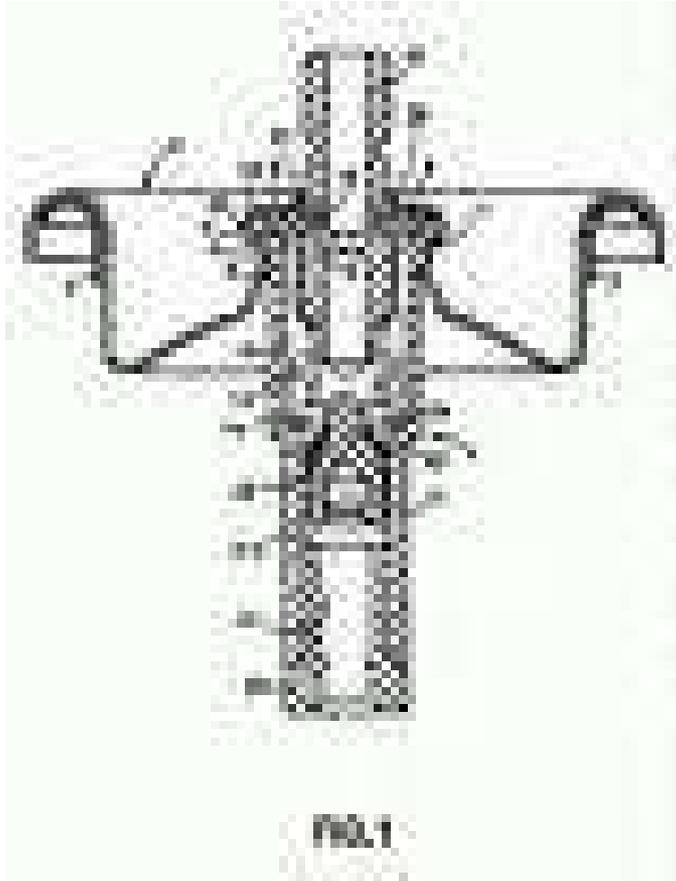
# FA7

- **Válvulas:** Regulan el flujo del contenido que se libera. En la mayoría de los aerosoles se emplean válvulas que operan en forma continua. Sin embargo, los aerosoles para inhalación oral o nasal a menudo emplean válvulas dosificadoras, las que permiten liberar una dosis predeterminada con cada activación, la que debe estar dentro de las tolerancias especificadas en <390>. Ensayos farmacotécnicos para aerosoles.

# Válvulas

- Su encastre en el bidón debe asegurar un cierre hermético. Puede adosarse un tubo sonda (salvo que sea para uso invertido). La válvula está constituida por un cuerpo, juntas para fijación a la abertura del bidón y un pistón conectado a un resorte para retornar a la posición original.





# FA7

- **Disparador:** Adaptador adjuntado al vástago de la válvula que cuando se oprime o se mueve abre la válvula y permite dirigir el aerosol al área deseada.



# Boquillas y espaciadores

- En el caso de aerosoles para inhalar, suelen adosarse boquillas (cilindro acodado) y espaciadores que permiten que se complete la evaporación del propelente y disminuya la velocidad de las gotas de producto. Además el espaciador reduce los problemas asociados a la dificultad de coordinar pulsación con inhalación.

# FA7

- **Envases:** Se emplean envases de vidrio, plástico o metal, o una combinación de estos materiales. Los envases de vidrio deben proporcionar seguridad y resistencia a la presión y los golpes. Se pueden emplear plásticos para recubrir los envases de vidrio y obtener mayor seguridad o en el caso de envases metálicos para aumentar la resistencia a la corrosión y la estabilidad de la formulación.

# Envases (bidón)

- Los de vidrio son gruesos para resistir la presión entre 8 y 18 kg/cm<sup>2</sup>. Los de plástico se confeccionan en una sola pieza flexible para propulsión manual y los de aluminio se fabrican en monobloque o en dos piezas y llevan revestimiento interior protector de la corrosión (resina epoxifenólica).
- Metal: aluminio anodizado de una pieza con barniz epoxifenólico.

# FA7

- **Elaboración:** Los aerosoles son elaborados por dos métodos generales.
- En el método de llenado en frío (-20 a -25 °C), el concentrado (enfriado a una temperatura por debajo de 0 °C) y el propelente refrigerado se introducen en envases abiertos (enfriados). La válvula y el disparador son luego engarzados sobre el envase para formar un sello de cierre perfecto. Durante el intervalo entre el agregado del propelente y el sellado del envase, el propelente se volatiliza lo suficiente como para desplazar el aire del envase.

# FA7

- En el método de llenado a presión, el concentrado se introduce en el envase, éste se cierra y el propelente se introduce bajo presión a través del orificio de la válvula. En este caso, deben tomarse medidas para evacuar el aire, aplicando vacío o desplazándolo con una cantidad apropiada de vapor del propelente.

# FA7

- Los controles durante el proceso de elaboración incluyen: control de la formulación, peso de llenado del propelente, control de las presiones y ensayo de pérdida en el aerosol terminado. Los aerosoles deben cumplir con las especificaciones indicadas en <390> Ensayos farmacotécnicos para aerosoles.
- **Sustancias extraíbles:** La composición y la calidad de los materiales empleados en la elaboración de los componentes de las válvulas (como por ej., vástago, juntas, etc.) deben seleccionarse con cuidado debido a que en la formulación de aerosoles se emplean solventes orgánicos como propelentes o vehículos que pueden extraer materiales de los componentes elastoméricos y plásticos a la formulación. Las sustancias extraíbles, entre las cuales se pueden incluir hidrocarburos aromáticos, nitrosaminas, aceleradores de vulcanización, antioxidantes, plastificantes, monómeros, etc., deben identificarse y minimizarse en lo posible.

# <390> ENSAYOS FARMACOTÉCNICOS PARA AEROSOLES

## PROPELENTES

Precaución: algunos hidrocarburos empleados como propelentes en aerosoles son altamente inflamables y explosivos. Tomar las precauciones necesarias y realizar la toma de muestra en un lugar ventilado.

- Procedimiento general para toma de muestra (para propelentes que son gases a 25 °C y se encuentran en cilindros presurizados)
- Temperatura de ebullición aproximada.
- Residuos de alto punto de ebullición.
- Contenido de agua.

# FA7

## AEROSOLES

Aerosoles de válvula continua

- **Contenido neto** (según <220> Contenido neto del envase).
- **Velocidad de pérdida:** 12 unidades, pesar individualmente registrando fecha y hora (P1). Dejar al menos 3 días vertical a temperatura ambiente y volver a pesar (P2), siendo T el tiempo de duración del ensayo en horas. Determinar pérdida en mg por año para cada unidad con:  
(365) (24/T) (P1-P2). Determinar peso neto. La velocidad de pérdida promedio por año para las 12 unidades debe ser menor de 3,5% del peso neto y ninguna debe tener pérdidas mayores a 5% del peso neto por año. (si una da más de 5 y menos de 7 repetir con 24 más, solo 2 de las 36 pueden dar más de 5 y menos de 7). Si el peso neto es menor de 15 g, el promedio debe ser menor a 525 mg/año y ninguna debe tener pérdida mayor que 750 mg/año (si una da más pero inferior a 1,1 g/año repetir como antes).

# FA7

- **Ensayo de presión:** sobre 4 unidades que se les saca la tapa, se sumergen en agua a 25 °C, se retira el actuador, se coloca en posición vertical y se determina la presión con manómetro por accionamiento de la válvula.
- **Caudal de válvula:** 4 unidades, accionar cada válvula entre 2 y 3 segundos, pesar, sumergir en baño a 25 °C, secar, accionar válvula 5 segundos exactos y volver a pesar. Volver al baño y repetir 3 veces para cada unidad. Calcular el caudal en g/seg para c/u.

# FA7

## Aerosoles dosificadores

- **Número total de descargas por envase:** no debe dar menor a lo declarado en el rótulo.
- **Peso de la dosis:** sobre 10 aerosoles, agitar, y con el extremo de la válvula orientado según el sentido de uso emitir una descarga, repetir 5 veces y pesar (P1). Agitar nuevamente y con el extremo de la válvula como antes emitir una descarga y pesar al minuto (P2). Determinar P1-P2. Dejar el envase en reposo en sentido inverso al uso durante 6 horas, invertir, agitar, emitir una descarga y pesar (P3). Determinar P2-P3. Para cada unidad determinar:  $100 (PD2/PD1)$ . No más de uno debe dar fuera del intervalo entre 75 y 125% (si son dos, repetir con 10 unidades más y no más de 2 de los 20 deben caer fuera del intervalo) del peso declarado en la dosis.

# FA7

- **Uniformidad de contenido de la dosis:** se realiza tomando la muestra con un aparato que se describe y los criterios de aceptación están en <740> Uniformidad de unidades de dosificación.
- **Tamaño de partícula:** La distribución del tamaño de partículas y gotas en el rocío descargado por los aerosoles dosificadores es un parámetro importante empleado para juzgar su comportamiento. Las partículas de las suspensiones, envasadas en aerosoles dosificadores, no deben ser mayores de 10 mm si deben depositarse en el pulmón durante la inhalación. Generalmente, para este caso, se micronizan a tamaños menores de 5 mm, pudiendo emplearse la técnica de Microscopía (pulverizar sobre portaobjetos a 5 cm, observar 25 campos centrales con 500x) para evaluar el número de partículas grandes en las emisiones de estos aerosoles. Sin embargo, la Evaluación aerodinámica del tamaño de las partículas mediante el empleo de impactadores puede dar una idea más certera del comportamiento del aerosol. Esta determinación se realiza con el objeto de definir la fracción respirable, que es la porción de partículas que se espera penetren en los pulmones durante la inhalación de la dosis emitida.

# Perspectivas

A partir de la restricción en el uso de freones, las investigaciones para reemplazarlos se orientaron en diferentes direcciones:

## 1.- PROPULSORES:

1.1. Viejos: aire, nitrógeno, dióxido de carbono y otros considerados peligrosos, se estudiaron aplicados con nuevos dispositivos.

1.2. Nuevos: búsqueda de nuevos propulsores de características convenientes (solubilidad, estabilidad, presión de vapor, inercia química, etc.).

# Perspectivas

## 2.- ENVASES:

2.1. Nuevos sistemas tipo barrera: separan al propelente del producto:

**Tipo pistón**: útil para semisólidos. Utiliza un pistón de poliestileno adaptado a un recipiente de aluminio. El concentrado se coloca en la parte superior. La presión del propelente empuja contra el otro lado del pistón y, cuando la válvula se abre, sale el producto. El pistón roza las paredes del recipiente y expelle la mayor parte del concentrado de producto.

**Tipo bolsa plástica**: consiste en una bolsa de plástico colapsable introducida en un recipiente metálico. El producto se coloca en la bolsa y se agrega el propelente por el fondo del recipiente. La bolsa de plástico está plegada en acordeón.

**Sistemas de envase de metal en envase de metal**: bolsa laminada sellada dentro de envase de aluminio.

2.2. Bombas manuales.

## 3.- VALVULAS Y PULSADORES:

en general los diseños sofisticados resultan costosos.