



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

AVANCES EN LA ADMINISTRACIÓN NASAL Y PULMONAR

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

LAURA CYNTHIA PINEDA CORDERO

MÉXICO, D.F.

AÑO 2012.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.

VOCAL: MARIA EUGENIA IVETTE GÓMEZ SÁNCHEZ.

SECRETARIO: RAÚL LUGO VILLEGAS.

1ER. SUPLENTE: ÁNGEL ÁVILA VILLAGRAN.

2DO. SUPLENTE: ABRAHAM FAUSTINO VEGA.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, EDIFICIO A, PLANTA BAJA, FACULTAD DE QUÍMICA UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

M. en C. MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.

SUSTENTANTE:

LAURA CYNTHIA PINEDA CORDERO.

"Incluso un camino sinuoso, nos puede conducir a la meta si no lo abandonamos hasta el final. La gran victoria que hoy parece fácil fue el resultado de pequeñas victorias que pasaron desapercibidas."

Paulo Coelho.

AGRADECIMIENTOS.

Le agradezco infinitamente a DIOS por acompañarme en todo momento y permitirme concluir este importante paso en mi vida, ayudándome a valorar todo lo obsequiado y comprender que uno nunca debe dejar de soñar pero sobre todo de trabajar para alcanzar esos sueños.

Agradezco también a la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por abrirme sus brazos y cobijarme en un mundo de conocimientos, arte y lugares hermosos, pero sobretodo por ser semilleros de grandes amistades.

A mis padres Miguel Pineda López y Columba Cordero Yañez por su gran amor, apoyo y comprensión. Papá, te agradezco la mayor de las herencias que siempre dijiste me darías, la oportunidad de ser profesionista y con ello alcanzar otra visión de la vida. Mamá, gracias por transmitirme tu fuerza y decisión, por tus cuidados y amor. Los adoro.

A mi tía Lucina Cordero por acompañarme y apoyarme en los años de estudio, por ser como una segunda madre.

A la Señora Ana María Porras por ser el ángel que DIOS me mando en este camino, ya que sin su apoyo este sueño habría sido difícil de alcanzar.

A mi tío Arturo Cordero por soportar el ruido en las noches al estudiar y permitirme acceder a sus libros. A mi tía Rosa Cordero por escucharme y compartir experiencias. A mi tío Luis Cordero por transportarme en los accidentes para poder llegar a los exámenes.

A mis tíos Joel Cordero y Patricia Romero de Cordero por proporcionarme una gran herramienta de trabajo.

A Heber González por su amor, optimismo, apoyo y consejos. Por los momentos compartidos en la UNAM y en la vida, por enseñarme a no tener miedo, por las risas, por todas las aventuras y porque todo IQ. necesita a su QFB. Te amo.

A mi hermano Omar Pineda por su ejemplo de trabajo y ganas de salir adelante, pero sobre todo por su amor. A mi sobrina Avril por su cariño, juegos y risas, alegrándome en momentos de desesperación. A Norma por su amistad y apoyo.

A la señora Elva Laurrabaquio y al señor César González por su cariño y consejos.

A Isabel Soriano Porras, Fabiola Méndez, Diana Cordero y Erika Pérez por ser como unas hermanas y apoyarme siempre, por abrirme la puerta de sus hogares y dejarme irrumpir un poco en sus vidas. Gracias amigas.

A todos mis amigos, Sergio San Juan, Lilian Rentería, Fernando Ibañez, Berenice Vargas, Esther Moreno, Candy Toledo, Luz Rosales, Susana Ibarra, Marlene Arratia, Javier Galván, Omar Mendoza, Isis Torres, Iván García, Alfredo Villar, Andrés Paulino, Ebel García, Inocencio Piña, Ismael Jaramillo, Tomás Castro, Rebeca Jetzabel, Edgar Vergara, Rocío Hernández, Daniela Luján, Vero del Ángel, Cristina González, Laura Segoviano, Clara Santiago y Rafael Olivo, gracias por su amistad incondicional y apoyo.

A los todos mis profesores en la Facultad de Química, por sus enseñanzas en el aula y aportaciones en mi vida, por inculcarme el amor y la ética a mi Profesión.

A la M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos por su apoyo, aporte, consejo, orientación y paciencia en la realización este trabajo. Gracias por todo Profesora.

A los profesores María Eugenia Ivette Gómez Sánchez y Raúl Lugo Villegas por tomarse el tiempo en la revisión de este proyecto, por sus consejos y apoyo.

Gracias a todos.

INDICE

Capítulo 1. Objetivos.	1
1.1 Objetivo general:	1
1.2 Objetivos particulares:.....	1
Capítulo 2. Introducción.	2
Capítulo 3. Antecedentes.....	3
Capítulo 4. Anatomía del Aparato Respiratorio.	5
4.1. La nariz.	6
4.2. La faringe.....	7
4.3. La laringe.....	8
4.4. La tráquea.....	8
4.5. Los pulmones.	9
4.6. Circulación pulmonar.....	11
4.7. Los bronquios.....	11
4.8. Los alvéolos.	12
Capítulo 5. Mecanismos de reparto de un aerosol.	13
5.1. Propiedades fisicoquímicas de un aerosol.....	13
5.2. Mecanismos de reparto de los aerosoles en el tracto respiratorio.....	15
5.2.1. Impacto inercial.	15
5.2.2. Sedimentación por gravedad.....	16
5.2.3. Difusión browniana	16
Capítulo 6. Administración nasal.....	17
6.1. Mecanismos de permeación de fármacos en la mucosa nasal.	21
6.2. Metabolismo nasal.....	22
6.3. Factores que intervienen en la absorción nasal de fármacos.	22
6.3.1. Factores fisiológicos.....	23
6.3.2. Propiedades fisicoquímicas del fármaco.	24
6.3.3. Diseño de la formulación.....	25

6.4. Formas de dosificación nasal.....	29
6.4.1. Preparaciones líquidas para administración nasal.....	29
6.4.1.1. Gotas y sprays nasales.	30
6.4.2. Formas sólidas y semisólidas.	32
6.5. Nuevos dispositivos.....	34
6.5.1. Dispositivo Via Nase ID.	34
6.5.2. Dispositivos de OptiNose.....	34
6.6. Nanopartículas para la administración nasal.	35
6.7. Fármacos administrados nasalmente.....	37
Capítulo 7. Administración pulmonar.	39
7.1. Mecanismos de permeación de fármacos en el epitelio pulmonar.....	40
7.2. Dispositivos para la administración pulmonar.....	41
7.2.1. Nebulizadores	42
7.2.1.1. Nebulizadores neumáticos o JET.....	42
7.2.1.2. Nebulizadores ultrasónicos.	45
7.2.1.3. Nebulizadores vibrantes con malla.....	46
7.2.2. Inhaladores de dosis medida.....	47
7.2.2.1. Llenado de recipiente en inhaladores de dosis medida.....	51
7.2.3. Inhaladores de polvo seco (DPIs “Dry Powder Inhalers”).	51
7.3. Estrategias de formulación en administración pulmonar.	57
7.3.1. Formulación y excipientes.	59
7.3.1.1. Excipientes usados en nebulización.	60
7.3.1.2. Excipientes usados en MDIs.....	60
7.3.1.3. Excipientes usados en DPIs.....	61
7.4. Fármacos administrados pulmonarmente.	62
Capítulo 8. Control de calidad en terapia inhalatoria.	66
8.1. Calidad en preparados para administración nasal.....	66
8.1.2. Calidad en gotas nasales, método para preparados nasales “Farmacopea Europea 6.0”.....	66
8.1.3. Calidad en sprays nasales de dosis medida, método para preparados nasales “Farmacopea Europea 6.0”.....	67

8.1.4. Calidad en polvos nasales, método para preparados nasales “Farmacopea Europea 6.0”.....	68
8.2. Calidad en preparados para administración pulmonar.	68
8.2.1. Calidad en Nebulizadores método 2.9.18 “Farmacopea Europea 6.0”.	68
8.2.2. Calidad en Inhaladores de dosis medida e inhaladores de polvo seco, MGA 0299 FEUM 10ª ed. y método USP 32-NF 27 <601>.....	70
8.2.2.1. Requisitos de uniformidad de dosis emitida tanto en MDIs y DPIs.....	70
8.2.3. Determinación de dosis emitida en Inhaladores de dosis medida, MGA 0299 FEUM 10ª ed. y método USP 32-NF 27 <601>.....	71
8.2.4. Determinación de dosis emitida en Inhaladores de polvo seco, MGA 0299 FEUM 10ª ed. y método USP 32-NF 27 <601>.....	72
8.3. Determinación de la Uniformidad de dosis en envases en MDIs y DPIs, MGA 0299 FEUM 10ª ed. y método USP 32-NF 27 <601>.....	74
8.3.1. Determinación de la Uniformidad de dosis en Inhaladores de dosis medida, MGA 0299 FEUM 10ª ed. y método USP 32-NF 27 <601>.....	74
8.3.2. Determinación de la Uniformidad de dosis en Inhaladores de polvo seco, MGA 0299 FEUM 10ª ed. y método USP 32-NF 27 <601>.....	75
8.4. Tamaño de partícula, método USP 32-NF 27. <601>.	75
Capítulo 9. Utilización de la administración nasal y pulmonar de medicamentos en México.	77
Capítulo 10. Conclusiones.....	85
Apéndice I. Abreviaturas.....	87
Apéndice II. Glosario.	88
Bibliografía.....	96

Capítulo 1. Objetivos.

1.1 Objetivo general:

Desarrollar una investigación bibliohemerográfica sobre los avances y tendencias en la administración de medicamentos en vía nasal y pulmonar.

1.2 Objetivos particulares:

- ❖ Presentar las principales características de la administración nasal y pulmonar, así como sus ventajas y desventajas.

- ❖ Exponer los tipos de tecnología utilizada para la administración de medicamentos en éstas vías; identificando que tipo de fármacos son administrados por éstas vías.

- ❖ Puntualizar qué función tiene la formulación y el control de calidad en los preparados y dispositivos empleados para administrar el medicamento.

Capítulo 2. Introducción.

Convencionalmente la vía de administración pulmonar se utiliza en el tratamiento de enfermedades respiratorias como la fibrosis quística o el asma bronquial, sin embargo, la administración de medicamentos por vía pulmonar ha recibido en los últimos años gran atención, ya que se considera una vía no invasiva y que permite lograr un efecto sistémico, especialmente en la administración de péptidos y proteínas (7).

La vía de administración nasal, al igual que la pulmonar, ha sido empleada tradicionalmente para lograr un efecto local, no obstante, actualmente ésta vía ha generado importante interés en la administración de vacunas y fármacos dirigidos al Sistema nervioso central (10).

Hoy en día tanto la administración pulmonar como la nasal se consideran una excelente alternativa para lograr un efecto sistémico, ya que a través de la mucosa respiratoria es posible la absorción de diversos medicamentos con escasa biodisponibilidad oral o con un efecto importante de primer paso en su metabolismo.

En este trabajo se abordaran diversos aspectos como la constitución del aparato respiratorio, se describirá el uso convencional tanto de la administración nasal como de la pulmonar, sus ventajas y desventajas, así como de la utilización de estas vías como posibles alternativas en el tratamiento de padecimientos cuyo efecto requiere lograrse en sitios diferentes a los encontrados en el aparato respiratorio, tocándose también el tipo de tecnología utilizada y los tipos de análisis requeridos en su control de calidad.

Capítulo 3. Antecedentes.

El uso de la vía de administración pulmonar y la administración de fármacos en la mucosa nasal, son actividades tan antiguas como lo son las primeras civilizaciones del mundo. Los orígenes de la terapia inhalatoria para el asma y otros problemas respiratorios, se encontraron en registros de la medicina Ayurvédica en la India 2000 años a.C., en los que se relata el empleo de preparados herbales de *Datura stramonium* que eran fumados, ya que ésta especie contiene ciertos alcaloides anticolinérgicos broncodilatadores (5). Otra civilización que utilizó esta práctica, fue la egipcia alrededor del año 1500 a.C, con la inhalación de vapores de beleño negro que contiene hiosciamina, otro anticolinérgico, en el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias (5).

La era moderna de la terapia con aerosoles inicio en 1778 con el médico inglés John Mudge quién fue el primero en utilizar el término “inhalador” al nombrar su invención como *Inhalador Mudge*. Este inhalador era una jarra de peltre con una boquilla en la parte superior de la tapa y el mango de la jarra se encontraba perforado, de tal forma que cuando el paciente respiraba por la boquilla, el aire era extraído a través de los agujeros en el mango y pasaba a través del líquido en el fondo del recipiente (5). Fig. 1.



Figura 1. Inhalador Mudge. ANDERSON. P. *History of Aerosol Therapy: Liquid Nebulization to MDIs to DPIs. Respiratory Care, 50 (9), 1139-1141.*

En 1849 el Auphon Euget-Les Bain invento el nebulizador para la industria del perfume. En aquella época se acostumbraba la inhalación de aguas termales en los balnearios y en 1858 Jean Sales Girons introdujo el primer nebulizador

portable al que llamo “Pulverisateur”, este nebulizador era empleado por aquellos pacientes que no podían asistir a los balnearios. Este nebulizador tenía una bomba manual que extraía líquido desde el reservorio y lo forzaba a pasar a través de un atomizador. Fig. 2.

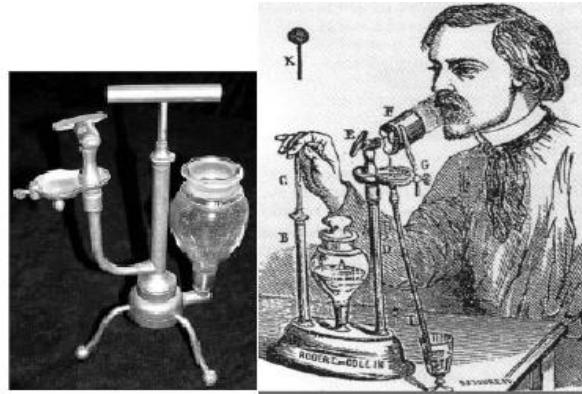


Figura 2. Pulverisateur. ANDERSON. P. *History of Aerosol Therapy: Liquid Nebulization to MDIs to DPIs.* *Respiratory Care*, 50 (9), 1139-1141.

En 1889 surgió el balón de humo carbónico precursor de los DPIs. Este era un balón de caucho hueco con un tamiz para desagregar el polvo en su interior, al apretar el balón se liberaba el polvo generando un aerosol, con este balón se administraba ácido carbónico y glicirricina (5). Fig. 3.



Figura 3. Balón de humo carbónico. <http://www.dgrespiratory.com/nebulizers>

Actualmente se encuentran disponibles nuevos métodos para administrar fármacos en aerosol y otros están siendo investigados.

Capítulo 4. Anatomía del Aparato Respiratorio.

Las células requieren oxígeno para realizar los procesos metabólicos que les permiten captar la energía de los nutrientes recibidos y así producir ATP “Adenosin trifosfato”, como consecuencia se genera CO_2 que debe ser eliminado rápida y eficazmente para evitar el exceso de acidez en las células (2). El aparato respiratorio realiza el intercambio de gases (suministro de O_2 y excreción de CO_2), mientras que el aparato cardiovascular realiza el transporte de gases entre los pulmones y las células de los tejidos.

El aparato respiratorio estructuralmente se divide en las vías respiratorias superiores (nariz, faringe, laringe y estructuras acompañantes) y las vías respiratorias inferiores (la tráquea, bronquios y pulmones). Fig. 4.

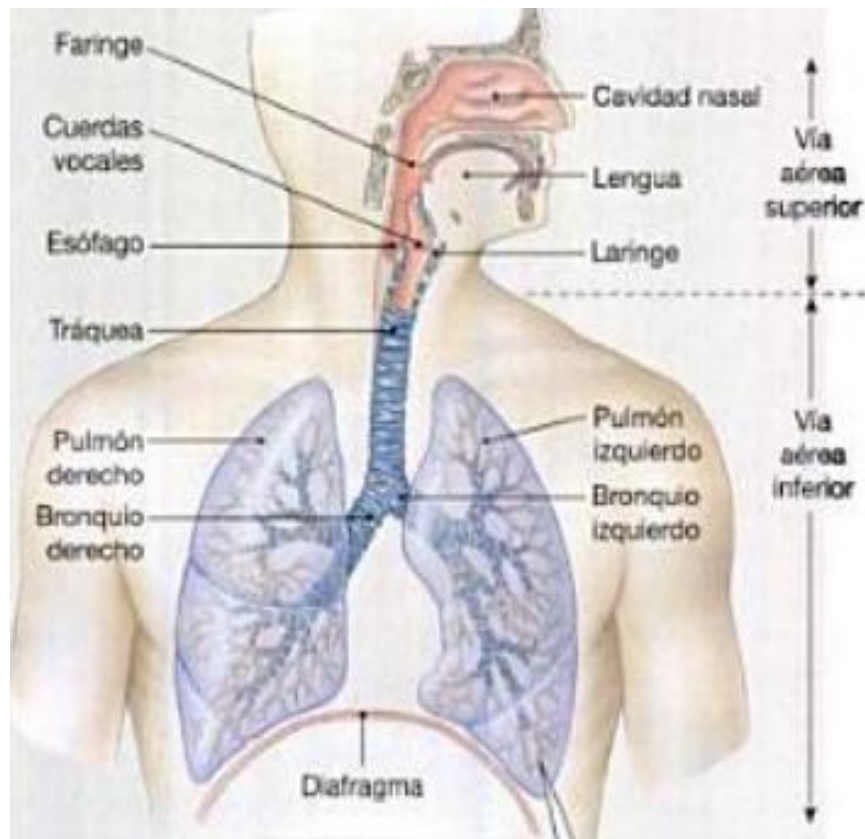


Figura 4. Aparato Respiratorio. FLEUR, L. STRAND. *Fisiología humana: un enfoque hacia los mecanismos reguladores*. Cuarta edición.

Funcionalmente el aparato respiratorio se divide en la porción de conducción y la porción respiratoria.

La porción de conducción está formada por un conjunto de cavidades y conductos conectados entre sí, que filtran, calientan, humedecen y llevan el aire hacia los pulmones. La segunda porción es la respiratoria, se forma por los bronquiolos respiratorios, conductos y sacos alveolares que constituyen el sitio de intercambio de gases entre el aire y la sangre.

En seguida se dará una breve descripción de los órganos que constituyen el aparato respiratorio:

4.1. La nariz.

La nariz es la única parte externa y visible del aparato respiratorio, sus principales funciones son proveer, humidificar, calentar, limpiar y filtrar el aire entrante, así como servir de cámara resonante para el habla y es el sitio donde se encuentran los receptores del olfato (1).

La nariz se divide estructuralmente en dos partes, en la cavidad nasal interna y la nariz externa. La nariz externa se forma por una estructura de hueso y cartílago con revestimiento de mucosa, músculos y piel. La porción interna de la nariz es una gran cavidad en la parte anterior del cráneo, debajo del hueso nasal y arriba de la boca, en el plano anterior se fusiona con su parte externa mientras que en el posterior se comunica con la faringe por los orificios posteriores de la nariz.

Los cornetes que casi llegan al tabique, subdividen cada fosa nasal en una serie de conductos a manera de surcos, los meatos superiores, medio e inferior. Los receptores olfatorios se encuentran en la membrana que reviste el cornete nasal superior y el tabique adyacente, región llamada epitelio olfatorio (2).

Cuando el aire entra a la nariz, pasa primero por el vestíbulo que tiene revestimiento de piel provista de cabellos que sirven como filtro de partículas de polvo. La mucosa nasal está provista de epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado constituido por células goblet que descansan sobre una propia lámina

suplida con glándulas mucosas y serosas. Las células mucosas secretan moco pegajoso que contiene lisozima que es una enzima bactericida, además el moco atrapa el polvo inspirado, bacterias y otros desechos. La mucosa nasal tiene una rica vascularización arterial y venosa, estando además inervada por fibras simpáticas vasoconstrictoras y parasimpáticas vasodilatadoras, sirviendo también como asiento de terminaciones nerviosas olfatorias, además proporcionar una conexión directa con el sistema nervioso central (1).

La mucosa nasal posee una elevada área superficial, aproximadamente de 150 cm² debida al gran número de microvellosidades en la nariz (11). Las células ciliadas de la mucosa respiratoria mueven la hoja de moco contaminado hacia la garganta para ser tragada y digerida posteriormente por los jugos estomacales, pero cuando se expone a un ambiente frío, los cilios empiezan a moverse lentamente permitiendo que el moco acumulado en la cavidad nasal, se dirija hacia el exterior a través de las fosas nasales. La nariz se conecta con el oído medio a través de la nasofaringe o espacio postnasal y a través del canal auditivo.

En el capítulo correspondiente a la administración nasal de fármacos se hará énfasis en otras características de este órgano para su utilización como vía de administración.

4.2. La faringe.

La faringe es un órgano que conecta inferiormente a la cavidad nasal y boca hacia la laringe y esófago, sirve como una vía común para el paso del aire y la comida, tiene un aspecto de manguera roja que se extiende cerca de 13 cm desde la base del cráneo hasta el nivel de la sexta vértebra cervical. La faringe posee 3 regiones, éstas son la nasofaringe, la orofaringe y la laringofaringe (2).

La *nasofaringe* es la porción superior de la faringe, se encuentra detrás de la cavidad nasal y llega hasta el nivel del paladar blando, a través de sus orificios posteriores recibe aire y partículas de polvo con moco que remueve hacia la parte inferior de la faringe gracias a los cilios del epitelio que posee. Aunado a

esto, la nasofaringe intercambia pequeños volúmenes de aire con las trompas de Eustaquio para igualar la presión entre la faringe y el oído medio.

La *orofaringe* es la porción intermedia de la faringe, se extiende desde el paladar blando en sentido inferior hasta el hueso hioides, es el paso de la boca a la faringe, realiza tareas tanto respiratorias como digestivas.

La *laringofaringe* se encuentra en la parte inferior de la laringe, inicia a la altura del hueso hioides y conecta al esófago con la laringe, también es un conducto tanto respiratorio como digestivo.

4.3. La laringe.

La laringe es una estructura corta que conecta a la laringofaringe con la tráquea, se encuentra en la línea media del cuello delante de las vértebras cervicales C4 a C6 y su pared se integra por cartílago. Gracias a su mucosa quedan atrapadas las partículas de polvo que no fueron retenidas en las vías respiratorias altas, los cilios de las vías respiratorias altas desplazan el moco y las partículas atrapadas en éste hacia la faringe (2).

4.4. La tráquea.

La tráquea es un conducto tubular por el que pasa el aire, sus dimensiones son de unos 12 cm de largo por 2.5 cm de diámetro, se encuentra delante del esófago y abarca desde la laringe hasta el borde superior de la vértebra T5 en donde se divide en los bronquios primarios derecho e izquierdo (2).

Las capas que integran la pared de la tráquea desde la más profunda a la superficial son: la mucosa, la submucosa, el cartílago hialino y la adventicia, ésta última consta de tejido conectivo areolar. La mucosa de la tráquea brinda protección contra el polvo y tiene también otra capa subyacente de lámina propia que incluye fibras elásticas y reticulares.

4.5. Los pulmones.

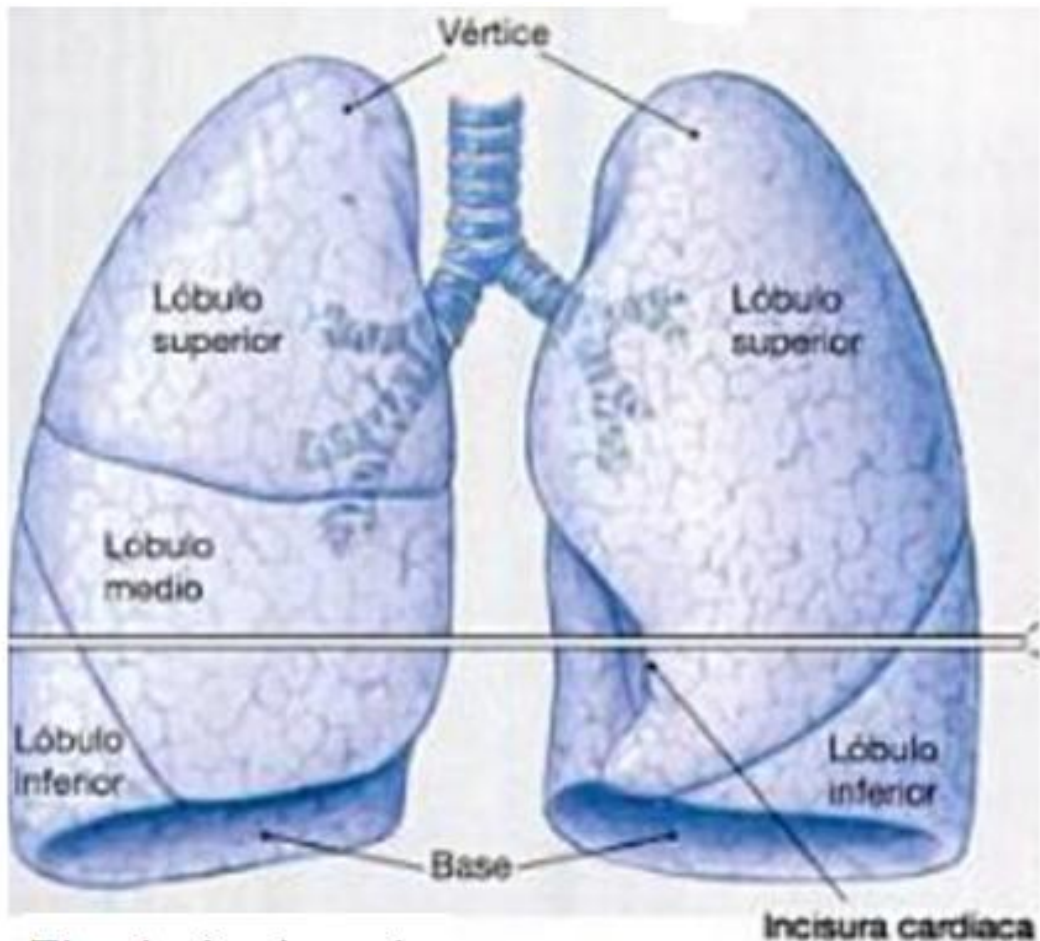
Los pulmones son dos órganos cónicos que se encuentran en la cavidad torácica, separados por el corazón y otras estructuras del mediastino que divide a la cavidad torácica. Se extienden desde el diafragma hasta ligeramente por encima de las clavículas y se apoyan en las costillas hacia adelante y hacia atrás. Fig. 5.

Están cubiertos por la pleura, que es una membrana constituida por dos capas de serosa. La capa superficial de la pleura se denomina también pleura parietal y tapiza la pared de la cavidad torácica, mientras que la segunda capa que es profunda o también llamada pleura visceral reviste a los pulmones. Entre ambas pleuras se encuentra la cavidad pleural que contiene un pequeño volumen de líquido lubricante secretado por las membranas, este líquido reduce la fricción entre las dos capas y permite que se deslicen una sobre otra durante la respiración, las capas se adhieren gracias al fenómeno conocido como tensión superficial (2).

La cara mediastínica (medial) de cada pulmón contienen a la región del hilio a través de la cual tanto el bronquio, los vasos sanguíneos pulmonares, los vasos linfáticos y nervios entran y salen del órgano. En el plano medial el pulmón izquierdo posee una concavidad, la escotadura cardíaca, esta da cabida al corazón, el pulmón izquierdo es casi 10 % menor que el derecho pero es más ancho (2).

Los lóbulos pulmonares se dividen por surcos largos y profundos llamados cisuras, los dos pulmones poseen una cisura oblicua que se extiende en el plano anterioinferior, además el pulmón derecho tiene una cisura horizontal. En el pulmón izquierdo la cisura oblicua separa los lóbulos superior e inferior. En el pulmón derecho la parte superior de la cisura oblicua divide el lóbulo superior del inferior, en tanto que la parte inferior de la misma cisura separa el lóbulo inferior del lóbulo medio.

Cada lóbulo tiene su propio bronquio secundario (lobular) de tal modo que el bronquio primario derecho da origen a tres bronquios secundarios: el superior, medio e inferior. El bronquio primario izquierdo da origen a los bronquios secundarios superior e inferior.



El pulmón derecho se divide en tres lóbulos.

El pulmón izquierdo se divide en dos lóbulos.

Figura 5. Anatomía superficial de los pulmones. FLEUR. L. STRAND. *Fisiología humana: un enfoque hacia los mecanismos reguladores*. Cuarta edición.

4.6. Circulación pulmonar.

Los pulmones reciben sangre a través de las arterias pulmonares y bronquiales. La sangre desoxigenada pasa a través del tronco pulmonar que se divide en una arteria pulmonar derecha y en una izquierda y cada una se conecta con el pulmón derecho e izquierdo respectivamente.

La sangre oxigenada regresa al corazón por las venas pulmonares, que drenan en la aurícula izquierda. Una característica singular de los vasos sanguíneos pulmonares es su constricción en respuesta a la hipoxia localizada. En todos los demás tejidos, la hipoxia produce vasodilatación, lo cual sirve para aumentar el flujo sanguíneo a un tejido que no recibe el oxígeno necesario. Sin embargo la vasoconstricción en los pulmones como respuesta a la hipoxia desvía la sangre pulmonar de las áreas poco ventiladas a aquellas que tienen mejor ventilación.

Las arterias bronquiales que se ramifican de la aorta llevan sangre oxigenada a los pulmones, este flujo irriga las paredes de los bronquios y bronquiolos. Existen conexiones entre las ramas de las arterias bronquiales y pulmonares de modo que gran parte de la sangre regresa al corazón por las venas pulmonares.

El resto de la sangre drena en las venas bronquiales que desembocan en el sistema áigicos y regresa al corazón por la vena cava superior (2).

4.7. Los bronquios.

En el borde superior de la vértebra T5, la tráquea forma una bifurcación en los bronquios primarios derecho e izquierdo que se dirigen a sus respectivos pulmones. El bronquio primario derecho es más vertical, más corto y ancho que el izquierdo, es por ello que los objetos broncoaspirados por este conducto, entran en él y se alojan con mayor frecuencia que en el izquierdo (2).

A semejanza de la tráquea los bronquios primarios poseen anillos de cartílagos incompletos, se subdividen en otros más pequeños, los bronquios secundarios o lobulares, uno para cada lóbulo pulmonar, tres para el derecho y dos para el izquierdo.

Los bronquios secundarios dan origen a otros de menor calibre, los bronquios terciarios que a su vez dan origen a los bronquiolos, que se dividen repetidas veces y los de menor tamaño se denominan bronquiolos terminales que desembocan en los alvéolos. Toda ésta red de ramificaciones semejan un árbol invertido al que se denomina como árbol traqueobronquial.

4.8. Los alvéolos.

Un alvéolo es una masa de tejido con revestimiento de epitelio escamoso sencillo y sostén de una membrana basal elástica delgada, por otro lado un saco alveolar consiste en dos o más alvéolos que comparten una abertura en común (2).

La pared de los alvéolos se conforma por dos tipos de células, las primeras son los neumocitos tipo I, éstas células son epiteliales escamosas sencillas y forman un revestimiento casi continuo de pared alveolar interrumpido de cuando en cuando por neumocitos tipo II también conocidas como células septadas.

Las células alveolares tipo I son el sitio de intercambio gaseoso mientras que las células epiteliales tipo II son células cuya superficie contiene microvellosidades que secretan líquido alveolar que es una compleja mezcla de fosfolípidos y lipoproteínas parecidas a un detergente que reduce la tensión superficial del líquido evitando el colapso de los alvéolos.

Los macrófagos alveolares son fagocitos errantes que retiran las partículas diminutas de polvo y otros desechos de los espacios entre los alvéolos. También se encuentran los fibroblastos que producen fibras reticulares y elásticas, bajo la capa de las células alveolares tipo I, se encuentra una membrana basal elástica.

El intercambio de gases entre los alvéolos y la sangre ocurre por difusión a través de las paredes alveolar y capilar. El espesor de la membrana respiratoria está entre 0.1-0.2 μm , permitiendo el intercambio y rápida difusión de O_2 y CO_2 . Se estima que los pulmones poseen 300 millones de alvéolos que le confiere un área superficial de aproximadamente unos 100m^2 para el intercambio gaseoso (7) (15).

Capítulo 5. Mecanismos de reparto de un aerosol.

Un aerosol se define como un grupo de partículas sólidas o líquidas que permanecen suspendidas en aire ó gas debido a que presentan una baja velocidad de sedimentación (6). La velocidad de sedimentación se encuentra en función de la densidad y tamaño de partícula.

Para administrar un fármaco en las vías respiratorias, debe presentarse en forma de aerosol. La llegada de un fármaco en aerosol a las vías respiratorias depende de factores como las propiedades fisicoquímicas del fármaco en aerosol, el dispositivo para la administración del fármaco, la formulación y estado clínico del paciente (patrón respiratorio).

5.1. Propiedades fisicoquímicas de un aerosol.

A continuación se describen las propiedades fisicoquímicas de un aerosol que se deben considerar al administrar un fármaco para ser inhalado.

El **tamaño** es la propiedad fisicoquímica más importante de un aerosol. El tamaño de las partículas de un aerosol se expresa calculando su “diámetro aerodinámico equivalente” d_{ae} ; éste es el diámetro físico de una esfera de una unidad de densidad que posee una velocidad de sedimentación igual a la de la partícula considerada (7). Para partículas aproximadamente esféricas se tiene la siguiente expresión:

$$d_{ae} = d_{geo} \sqrt{\left(\frac{\rho_p}{\rho_o \chi}\right)}$$

Donde d_{geo} es el diámetro físico o geométrico, ρ_p es la densidad de la partícula, ρ_o es la unidad de densidad (1 g / cm^3) y χ es el factor dinámico de la forma de la partícula.

El **diámetro mediano de la masa (DMM)**, es el valor medio del diámetro que posee una población de partículas de aerosol, donde el 50% de las partículas tienen un diámetro menor a este valor y la otra mitad un diámetro mayor.

Por lo tanto tenemos que si el diámetro físico de la partícula d_{geo} es igual al diámetro mediano de la masa, el diámetro aerodinámico es igual al **diámetro mediano aerodinámico de la masa (DMAM)**.

Las partículas terapéuticas raramente son esféricas y tienden a presentarse con una distribución heterogénea.

La distribución del tamaño de partícula se denomina **desviación geométrica estándar (GSD)**, es una medida de la variabilidad del diámetro geométrico de las partículas de un aerosol y es un valor adimensional.

Mientras más pequeño es el valor de la **GSD**, más uniforme es el tamaño de la partícula. Partículas con un valor de **GSD** mayor a 1.22 se consideran como aerosoles monodispersos, aunque debe de considerarse que la mayoría de los aerosoles son polidispersos. Mientras mayor es el valor de la GSD, menor es la proporción de partículas con un tamaño de partículas específico (6).

Cabe mencionar que la **densidad** de la partícula es otro parámetro fisicoquímico que está íntimamente ligado al **DMAM**.

Cuando una partícula ingresa en las vías respiratorias, es importante considerar su grado de **higroscopicidad**. El paso de la humedad ambiental a una humedad relativa alta (de alrededor del 99 %) provoca la condensación de agua sobre la superficie de la partícula, que continúa hasta que la presión de vapor del agua alcanza un valor igual a la presión de la atmósfera circundante.

En el caso de los materiales insolubles en agua, esto da lugar a una película acuosa fina sobre la superficie de las partículas, si la cantidad de agua es suficiente, se forma un menisco como punto de contacto entre las superficies adyacentes de las partículas, induciendo la adhesión de las partículas por efecto de tensión superficial.

Para los materiales hidrosolubles, se forma una solución en la superficie de la partícula, mientras la presión de vapor sea menor que la del disolvente puro a la

misma temperatura, el agua se condensa hasta alcanzar un equilibrio, es decir el tamaño de la partícula aumenta.

El crecimiento higroscópico influirá sobre el reparto de las partículas, haciendo que se depositen en mayor proporción en las vías respiratorias en comparación con la esperada en función de su tamaño inicial.

Otro aspecto a considerar en cuanto a las características de un aerosol es su **carga eléctrica** ya que induce una carga opuesta en las paredes de las vías respiratorias, provocando una atracción entre la partícula y las paredes.

5.2. Mecanismos de reparto de los aerosoles en el tracto respiratorio.

La eficiencia de un aerosol para penetrar en las vías respiratorias depende de su DMAM.

Las partículas con un DMAM mayor a 5 μm pueden impactar en la faringe y vías respiratorias altas, especialmente si se inhalan rápidamente. Para ingresar en las regiones periféricas respirables los aerosoles deben de poseer un tamaño de 0.5-5 μm , pero para que la deposición alveolar sea óptima el tamaño de la partícula debe ser ultrafino (aproximadamente de 2 μm) y debe poseer un valor de GSD pequeño. Aquellas partículas con un DMAM menor a 0.5 μm son exhaladas (6).

Además del tamaño, es importante el mecanismo de deposición de la partícula en el tracto respiratorio. Los mecanismos de deposición de un aerosol son los siguientes: impacto inercial, sedimentación por gravedad y difusión browniana.

5.2.1. Impacto inercial

Cuando existe una bifurcación en las vías respiratorias, la corriente aérea cambia de dirección y las partículas que arrastra impactan sobre las paredes de las vías aéreas debido al fuerte impulso que llevan.

Este mecanismo de reparto es particularmente importante para las partículas mayores a 5 μm , presentándose frecuentemente en las vías aéreas altas, siendo el principal mecanismo de llegada a la nariz, boca, faringe, laringe y grandes vías de conducción (7). Al ramificarse repetidamente las vías de conducción, la

velocidad de la corriente aérea disminuye y el reparto por impacto pierde importancia.

5.2.2. Sedimentación por gravedad.

Según la ley de Stokes, las partículas que se sedimentarán por gravedad lo harán según una velocidad de sedimentación terminal constante, U_t :

$$U_t = \frac{\rho g d^2}{18\eta}$$

Donde ρ es la densidad de la partícula, g es la constante gravitacional, d es el diámetro de la partícula y η es la viscosidad del aire.

Por tanto la sedimentación por gravedad de una partícula inhalada depende de su tamaño y su densidad, además de su tiempo de permanencia en las vías aéreas. Por tanto la sedimentación por gravedad de una partícula inhalada depende de su tamaño y su densidad, además de su tiempo de permanencia en las vías aéreas. La sedimentación es un mecanismo de reparto importante para partículas entre 0.5 – 5 μm en las vías aéreas menores y los alvéolos y para las partículas que han eludido el reparto por impacto (7).

5.2.3. Difusión browniana .

En un aerosol, las partículas se mueven chocando con las moléculas del gas en que se encuentran suspendidas, esto ocasiona que las partículas se desplacen con un movimiento browniano desde la nube de aerosol donde la concentración del medicamento es alta hacia la zona de las paredes de las vías aéreas donde la concentración de medicamento es menor. La probabilidad de que una partícula se deposite en las paredes de las vías aéreas por movimiento Browniano es proporcional al tiempo de residencia de la partícula en el tracto respiratorio e inversamente proporcional al diámetro de la partícula . La difusión browniana es el mecanismo predominante para las partículas menores a 0.5 μm (9).

Capítulo 6. Administración nasal.

Tradicionalmente la administración nasal ha sido utilizada en tratamientos locales de padecimientos como alergias nasales, rinitis y congestión nasal. La vía nasal es una atractiva alternativa frente a vías de administración invasivas que buscan que el fármaco ingrese a la circulación sistémica. Es por esto que desde la década pasada, el uso de la cavidad nasal como ruta de administración de fármacos genera cada vez más la atención de la industria farmacéutica para comercializar fármacos que son difíciles de administrar con otras vías.

La membrana nasal posee características especiales para utilizarla como vía de administración de medicamentos, posee un epitelio altamente vascularizado, un área de aproximadamente 150 cm^2 para la absorción de fármacos a través de las microvellosidades presentes en sus células epiteliales, todo esto permite una rápida acción y bajo riesgo de sobredosis. Esta vía de administración ha generado interés por ser una ruta alternativa de administración de fármacos y biomoléculas que son susceptibles a la degradación enzimática del tracto gastrointestinal o que sufren metabolismo hepático de primer paso (11) (29).

La mucosa nasal puede ser utilizada para la liberación de fármacos dentro del sistema nervioso central (1) (12). Los fármacos pasan a través de la placa cibriforme dentro del sistema nervioso central por tres rutas:

- Directamente por las neuronas olfatorias localizadas en el bulbo olfatorio.
- A través de las células de soporte y el lecho capilar.
- Directamente dentro del líquido cefalorraquídeo.

Esta vía como cualquier otra también posee desventajas como el limitado volumen de aplicación (25-250 μL), la gran dificultad que tienen los fármacos de alto peso molecular para atravesar la mucosa ($> 1000\text{Da}$), la presencia de condiciones patológicas, el aclaramiento mucociliar de los fármacos, las barreas enzimáticas y la irritación nasal (11).

A continuación se describen las regiones que dividen la cavidad nasal, ya que es importante conocer las características de cada una para poder dirigir el fármaco al sitio deseado, las regiones son las siguientes: la región vestibular, la región respiratoria, la región olfatoria y la nasofaringe. Fig. 6.

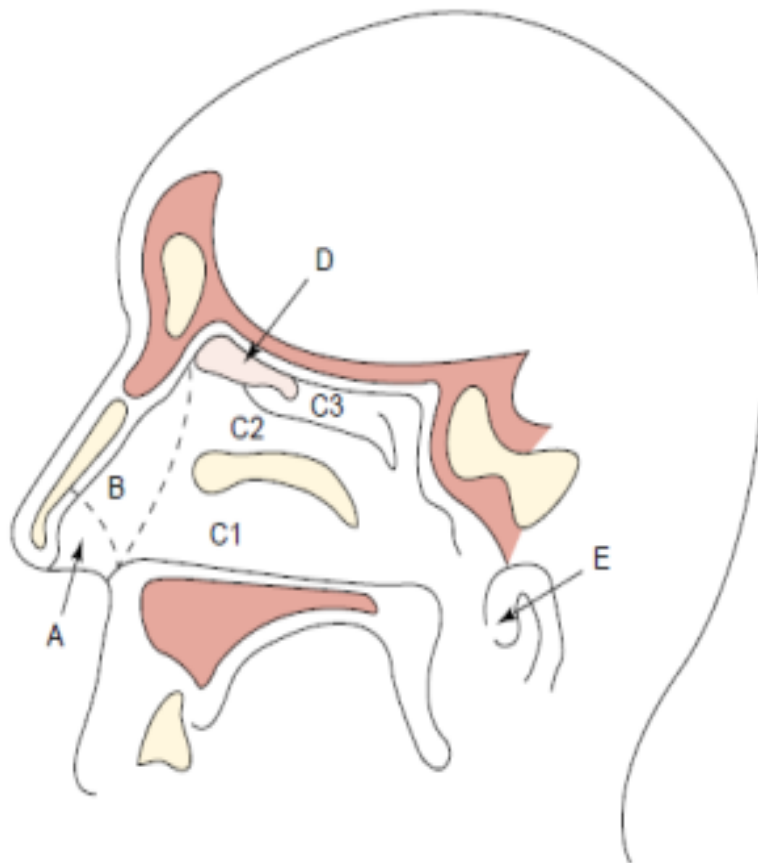


Figura 6. Esquema de la cavidad nasal. Región vestibular (A), Atrio (B), Región respiratoria: cornete inferior (C1), cornete medio (C2), cornete superior (C3), la región olfatoria (D) y la nasofaringe (E). *ARORA P. et al. Permeability issues in nasal drug delivery.*

Región vestibular.

En esta localización se encuentran las fosas nasales, es la principal entrada de aire y partículas.

Región respiratoria.

La región respiratoria es la más grande y posee un alto grado de vascularización, posee tres cornetes: superior, medio e inferior, que se proyectan de forma lateral en la pared de cada fosa nasal, creando un flujo turbulento de aire a través de los pasajes nasales, mejorando el contacto entre el aire inhalado y la superficie de la mucosa. Esta región se considera el mejor sitio de absorción para alcanzar la circulación sistémica.

Las células del epitelio respiratorio se cubren por alrededor de 300 microvellosidades por célula, se constituye por cuatro tipos de células: células columnares ciliadas y no ciliadas, células goblet y células basales.

Las células basales se sitúan sobre la membrana basal, existen uniones estrechas entre células vecinas en este epitelio que previenen la libre difusión de moléculas hidrofílicas que atraviesan el epitelio por transporte paracelular.

La región olfatoria

Se sitúa entre el septum nasal y las paredes laterales de cada una de las dos fosas nasales y justo por debajo de la placa cibriforme del hueso etmoides.

El epitelio olfatorio es pseudoestratificado, se compone por las neuronas olfatorias, células basales que se diferencian en neuronas receptoras y células sustentaculares que proporcionan soporte mecánico para las neuronas olfatorias y mantiene los niveles adecuados de potasio extracelular para la actividad neuronal.

El epitelio olfatorio constituye cerca del 5 % del área total de la cavidad en el hombre (10cm²) (13).

Tabla 1. Características estructurales de las diferentes secciones de la cavidad nasal y su impacto en la permeabilidad de fármacos. Fuente: ARORA P. et al. *Permeability issues in nasal drug delivery.*

Región.	Características estructurales.	Permeabilidad.
Vestíbulo nasal	Pelos nasales Las células epiteliales son escamosas,estratificadas y queratinizadas. Glándulas sebáceas presentes.	Permeabilidad mínima por la presencia de células queratinizadas.
Atrio	Células escamosas estratificadas presentadas anteriormente y pseudoestratificadas con microvellosidades presentadas posteriormente. Región estrecha de la cavidad nasal.	Baja permeabilidad por células estratificadas y área superficial pequeña.
Región respiratoria (Cornetes inferior, medio y superior)	Células columnares ciliadas pseudoestratificadas con 300 microvellosidades por célula, gran área superficial. Recibe las secreciones nasales por tener glándulas seromucosas y células de goblet. Cuenta con elevado flujo sanguíneo, humedad y calor.	Región con más permeabilidad por elevada área superficial y vascularización.
Región olfatoria	Posee células especializadas ciliadas del olfato, posee las divisiones oftálmicas y maxilares del nervio trigémino. Posee contacto directo con el líquido cefalorraquídeo (LCR).	Acceso directo al líquido cefalorraquídeo.
Nasofaringe	La parte superior contiene células ciliadas y la parte baja epitelio escamoso.	Recibe el drenaje de la cavidad nasal.

6.1. Mecanismos de permeación de fármacos en la mucosa nasal.

Para que un fármaco se absorba en la cavidad nasal debe atravesar la mucosa. Las partículas pequeñas y sin carga atraviesan fácilmente la membrana de la mucosa, en contraste las partículas de gran tamaño y con carga tienen dificultad para hacerlo (10). Fig. 7.

La ruta paracelular es el primer mecanismo de absorción nasal de un fármaco, se relaciona con un medio acuoso, esta ruta es lenta y pasiva, presenta una correlación inversa entre el peso molecular del fármaco hidrofílico y la absorción. Los fármacos con un peso molecular mayor a 1KDa “kilo Dalton” muestran una pobre biodisponibilidad (10). En este mecanismo, el fármaco pasa a través de las uniones estrechas de las células y el carácter hidrófilo de las moléculas de fármaco favorece la absorción (11).

El mecanismo transcelular es responsable del transporte de fármacos lipofílicos, que atraviesan la membrana por transporte activo mediante acarreadores que abren las uniones estrechas en la membrana (10). Un ejemplo de acarreador es el quitosán que es un biopolímero natural obtenido de los crustáceos, el cual abre las uniones estrechas en la membrana y permite el paso de los fármacos (13).

El tercer mecanismo es la transcitosis en el que el fármaco es envuelto dentro de una vesícula y transferido dentro de la célula donde finalmente se acumula en el espacio intersticial (11).

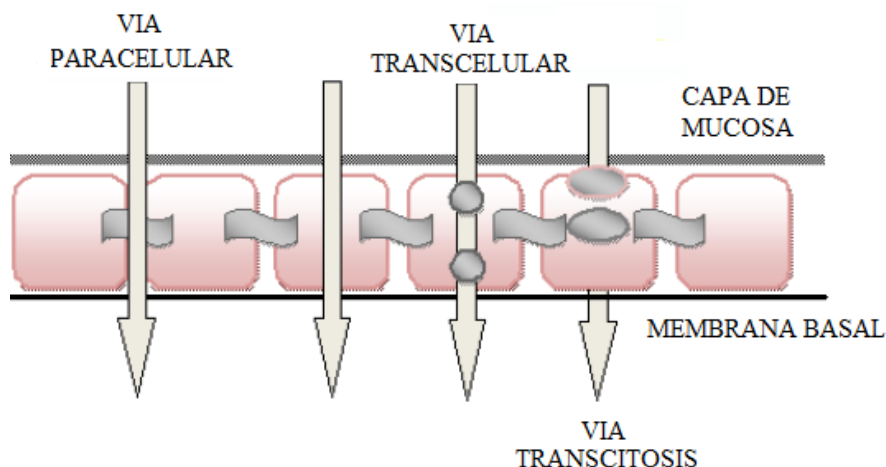


Figura 7. Mecanismos de permeación de fármacos en la mucosa nasal. *Tomada de A review on factors affecting the design of nasal drug delivery system. DHAKAR et al.*

6.2. Metabolismo nasal.

Cuando se realiza la administración de fármacos nasalmente, las primeras barreras con las que se enfrenta el fármaco son el aclaramiento mucociliar y la barrera enzimática en la mucosa nasal (4).

La mucosa nasal produce un gran número de enzimas como carboxilesterasas, aldehído deshidrogenasas, glutatión transferasas e isoenzimas del citocromo P450 que constituyen una barrera para lograr la absorción exitosa de muchos fármacos, ya que actúan sobre el fármaco realizando conjugaciones y oxidaciones, existen también otro tipo de enzimas como peptidasas y proteasas que en conjunto con las anteriores logran un pseudo efecto de primer paso, disminuyendo así la biodisponibilidad del fármaco, pero a pesar de estos inconvenientes esta vía de administración sigue considerándose mejor que otras.

También se ha encontrado que las peptidasas y proteasas son responsables de la degradación sistémica y baja permeación subsecuente de fármacos como la calcitonina, insulina y desmopresina entre otras (11).

6.3. Factores que intervienen en la absorción nasal de fármacos.

Para que la absorción de un fármaco administrado nasalmente sea la óptima, deben de considerarse durante su diseño y manufactura los siguientes factores:

factores fisiológicos, propiedades fisicoquímicas del fármaco y el diseño de la formulación, así como la forma farmacéutica y dispositivos para la administración.

6.3.1. Factores fisiológicos.

El epitelio nasal puede ser alterado por irritantes (polvos, gases o cuerpos extraños), por la aplicación de diversos fármacos (vasoconstrictores, anestésicos, etc.), así como por diversos estados patológicos (procesos inflamatorios, infecciosos, traumáticos, etc.) y fisiológicos, afectando la absorción de fármacos administrados nasalmente.

La mucosa nasal está cubierta por una capa de moco que tiene un grosor de 5 μm , el moco es movido hacia adelante por la punta de los cilios (11). La permeabilidad de los fármacos a través de la mucosa nasal se ve afectada por las siguientes variables:

Solubilización del fármaco en las secreciones nasales: Para que el fármaco administrado pueda absorberse, necesita primero encontrarse soluble, tomando en cuenta que las secreciones nasales tienen 95 % de agua, 2% de mucina, 1% de sales, 1% de proteínas (albúmina, inmunoglobulinas, lisosima y lactoferrina entre otras) y 1% lípidos (11).

pH de la cavidad nasal: El pH de la cavidad nasal varía entre 5.5-6.5 en adultos y 5.0-6.7 en niños. Una absorción eficiente se alcanza cuando el pKa del fármaco administrado es mayor al pH de la mucosa, ya que bajo esta condición el fármaco se encuentra en su forma no ionizada para poder lograr una adecuada permeabilidad. Tenemos entonces que el pH de la cavidad nasal puede alterar el pH de la formulación y viceversa (13) (4). Para regular el pH se puede utilizar un tampón pero que no sea de ácido bórico/borato sódico ya que paraliza el movimiento ciliar.

Aclaramiento mucociliar: Los mecanismos de defensa de la cavidad nasal que limpian la mucosa de partículas como polvo y bacterias, se encargan de drenarlas en la faringe para su posterior descarga en el tracto gastrointestinal. Cuando una sustancia es administrada nasalmente, se limpia aproximadamente entre 15-20

minutos con una velocidad de 5-6 mm/min por aclaramiento mucociliar (10). La reducción del aclaramiento mucociliar incrementa el tiempo de contacto entre el fármaco y la mucosa, mejorando la permeación.

Ciclos nasales. Los ciclos nasales de congestión y relajación permiten la regulación en el aumento y caída de las cantidades de fármaco para obtener una adecuada permeabilidad. Los vasoconstrictores nasales causantes de rinitis medicamentosa producen una desregulación del ciclo nasal, generando la vasodilatación en ambas fosas e incrementando la resistencia global en ellas, ocasionando dependencia.

Daño en células. La fragmentación y discontinuidad de las uniones entre las células goblet pueden ser un factor determinante en el depósito y absorción del fármaco en el epitelio nasal.

6.3.2. Propiedades fisicoquímicas del fármaco.

Las características fisicoquímicas del fármaco también afectan la absorción del mismo.

Tamaño y peso molecular. Se debe controlar que el DAMM de la partícula sea mayor a 10 μm para que el fármaco se localice en la cavidad nasal (13).

Los fármacos y macromoléculas con un peso molecular superior a 1000 Da, muestran una baja biodisponibilidad porque su paso a través de las membranas sea difícil por su gran tamaño o polaridad. Sin embargo con la utilización de un potenciador, una buena disponibilidad puede extenderse a moléculas de hasta por lo menos 6000 daltones (13).

Solubilidad. Para que un fármaco sea absorbido tiene que encontrarse disuelto en las secreciones nasales para poder atravesar las membranas. Las partículas con baja solubilidad en agua y que permanecen en la mucosa son eliminadas por aclaramiento mucociliar disminuyendo la biodisponibilidad del fármaco.

Lipofilicidad. La membrana basal se comporta lipofílicamente por lo que los fármacos lipófilos de bajo peso molecular son absorbidos rápida y eficientemente, mientras que los fármacos hidrofílicos no lo hacen. Fármacos como propanolol y la progesterona son bien absorbidos en la cavidad nasal, exhibiendo una farmacocinética similar a la obtenida después de la administración intravenosa (13).

Pro-fármacos. Como ya se ha mencionado, para que un fármaco pueda absorberse debe contar con una buena solubilidad en agua. Aunque los fármacos lipofílicos atraviesan bien la membrana de la mucosa, es necesario que se encuentren disueltos para ingresar al torrente sanguíneo. Para solucionar este inconveniente se administran pro fármacos altamente hidrófilos que se solubilizan bien y con una concentración adecuada, una vez en el torrente sanguíneo el fármaco se convierte en su precursor, el compuesto de interés con la actividad farmacológica de interés (13).

6.3.3. Diseño de la formulación.

Uno de los principales factores a considerar en la elaboración del producto a administrar, es que la composición de la formulación no debe de alterar o dañar el funcionamiento de la mucosa nasal ya que ésta constituye la primera barrera de defensa del árbol traqueobronquial y sobre todo del epitelio alveolar (1).

En las formulaciones nasales se utilizan componentes que mejoran la permeabilidad del fármaco, a través del incremento de la fluidez de la membrana, decreciendo la viscosidad de la capa de mucosa, inhibiendo enzimas proteolíticas, incrementando el flujo sanguíneo, disociando la agregación de proteínas, iniciando la formación de poros en las membranas o por combinación de los factores anteriores.

Usualmente los preparados nasales se componen por el fármaco, el vehículo y excipientes, pero se deben de tomar en cuenta lo siguiente durante la manufactura:

pH de la formulación. El pH ideal de una formulación nasal debe encontrarse entre 5.0-6.5 para evitar la irritación nasal y mejorar la estabilidad del preparado, pudiendo adicionar un buffer para controlar esto (10).

Osmolaridad del preparado. Se ha observado la contracción de las células epiteliales en presencia de soluciones hipertónicas, además de que detienen la actividad ciliar (13). Al preparar soluciones nasales, se prefieren sean isotónicas, para ello se adicionan al preparado sustancias como cloruro de sodio, glucosa y glicocola en concentraciones que permitan un descenso crioscópico de 0.56 °C (42).

Viscosidad. Un preparado con gran viscosidad incrementa el tiempo de contacto entre el fármaco y la mucosa nasal, favoreciendo la absorción del fármaco.

Una elección adecuada de los excipientes en las formulaciones puede producir estabilidad e incluso potenciar la absorción del fármaco, se han utilizado diversos métodos para mejorar la absorción de fármacos por vía nasal:

Modificación estructural. La modificación química en la estructura de la molécula del fármaco se utiliza para potenciar la absorción (1).

Formación de sales o ésteres. El fármaco puede ser convertido a una sal y con ello incrementar su solubilidad, pero en el caso de convertirse en un éster se puede mejorar la permeabilidad en la membrana y con ello lograr una mejor absorción nasal (1).

Surfactantes. La incorporación de surfactantes dentro de las formulaciones nasales puede modificar la permeabilidad de la mucosa nasal facilitando con ello la absorción.

Agentes viscozantes. Son compuestos que permiten incrementar el tiempo de contacto y de permeación entre el fármaco y la mucosa. Un ejemplo es la Hidroxipropilcelulosa que incrementa la viscosidad de preparados de fármacos con bajo peso molecular (13).

Solubilizantes. Para mejorar la solubilidad de los fármacos se pueden utilizar solventes convencionales o co-solventes como glicoles, pequeñas cantidades de alcohol, Transcutol (dietilenglicol monoetil éter). Otra opción es el uso de la HP- β -ciclodextrina que a su vez estabiliza el preparado en combinación con potenciadores en fármacos lipofílicos. Estos no deben ser tóxicos ni irritantes (13).

Conservadores. Las formulaciones nasales acuosas necesitan conservadores para evitar el desarrollo bacteriano, se pueden incorporar parabenos, cloruro de benzalconio y alcohol bencílico (13).

Antioxidantes. Los antioxidantes en el preparado no deben de afectar la absorción ni producir irritación, se utiliza el metasulfito de sodio, bisulfito de sodio y tocoferol, entre otros. (13).

Inhibidores enzimáticos. Se utilizan varios recursos para evitar la degradación enzimática, incluyendo el uso de proteasas o peptidasas. Por ejemplo se puede incorporar bestatina para inhibir aminopeptidasas y aprotinina contra la tripsina que posiblemente se ve envuelta en la degradación de la calcitonina. Además la bacitracina, amastatina y boroleucina pueden emplearse para evitar la degradación enzimática de fármacos como la leucina encefalina y la hormona de crecimiento. Otro método para evitar la degradación enzimática incluye la incorporación de potenciadores de absorción (sales biliares, derivados de ácido fusídico). Otro ejemplo es el empleo del EDTA “Ácido etilendiaminotetraacético” que disminuye la degradación enzimática del interruptor beta de la hoja peptídica en el Alzheimer (13).

Potenciadores de la absorción. Inducen cambios reversibles en la estructura de la barrera epitelial, anteriormente se mencionaron las sales biliares, derivados del ácido fusídico, fosfatidilcolinas que mejoran el pasaje de los fármacos polares a través de la mucosa nasal.

Humectantes. Evitan la irritación nasal y no deben afectar la absorción, pueden adicionarse en geles nasales, ejemplos de estos son la glicerina, el sorbitol y el manitol (13)

Tabla 2. Ventajas y desventajas de la administración nasal.

Ventajas.	Desventajas.
<ul style="list-style-type: none">• Evita degradación del tracto gastrointestinal, resultado de la degradación ácida o enzimática.• Evita la degradación del fármaco resultado del efecto de metabolismo de primer paso.• Se presenta una rápida absorción y alta biodisponibilidad utilizando bajas dosis de fármaco.• Resulta fácilmente accesible y no invasiva. Y fácil formulación.• Esta ruta permite administrar el medicamento por sí mismo y con efecto rápido.• Es posible el transporte del fármaco hasta la circulación sistémica y sistema nervioso central.• Ofrece bajo riesgo de sobredosis.	<ul style="list-style-type: none">• El volumen que puede administrarse en la cavidad nasal se restringe es de 25-250µL.• Los compuestos por arriba de 1KDa no pueden ser liberados fácilmente por esta vía, a menos que se usen potenciadores en la formulación.• Se producen alteraciones patológicas como efectos adversos.• Se presenta gran variabilidad entre los fármacos administrados con esta vía.• Mecanismos normales de defensa como el aclaramiento de la mucosa y el aclaramiento ciliar pueden afectar la permeabilidad del fármaco.• La mucosa nasal puede irritarse con el medicamento.

6.4. Formas de dosificación nasal.

Las formas de dosificación nasal son soluciones acuosas, preparaciones semi-sólidas o sólidas, deben ser seguras, eficaces y estables tanto química como microbiológicamente.

La forma farmacéutica para la administración nasal de un fármaco se elige después de considerar aspectos como la comodidad del paciente, la eficacia en la administración, motivos relacionados con la formulación, tipo de depósito y absorción del fármaco.

6.4.1. Preparaciones líquidas para administración nasal.

Las formulaciones líquidas son relativamente sencillas de desarrollar y tienen las ventajas y desventajas de cualquier solución farmacéutica, son más fáciles de preparar que las formas sólidas, pero más susceptibles tanto química como microbiológicamente.

Las formas líquidas pueden suavizar el revestimiento nasal pero esto puede contrarrestarse por excipientes y conservadores que elegidos inadecuadamente pueden causar irritación. Los conservadores se deben de incorporar en una concentración adecuada, excepto cuando el preparado posee propiedades antimicrobianas *Per se*.

El envase utilizado en estos preparados deben ser de fácil manipulación, debe asegurar la conservación del principio activo, deben ser de fácil sanitización y permitir envasar de 10 a 20 mL de la solución, volumen que asegure una duración de máximo 12 días del producto, ya que un empleo exagerado del paciente puede afectar la mucosa y demorar o impedir las funciones fisiológicas. Las soluciones pueden ser envasadas en recipientes de vidrio o plástico que pueden tener una válvula dosificadora o bien pueden poseer cuentagotas, que en ocasiones presentan el inconveniente de que el material con que se fabrican puede absorber al fármaco o conservadores de la formulación (42).

6.4.1.1. Gotas y sprays nasales.

Las gotas y sprays nasales son soluciones, emulsiones o suspensiones destinadas para ser instiladas o pulverizadas dentro de la cavidad nasal (4).

Los sistemas tradicionales para aplicar soluciones nasales son las gotas y botellas de apretar.

Gotas nasales.

La forma más sencilla de administrar líquidos por esta vía son las gotas, ya que son cómodas y de bajo costo, pero esto es insuficiente frente a su inexactitud para dosificar y a su rápido aclaramiento en los adultos, dado que el fármaco puede dirigirse desde el piso de la cavidad nasal hacia la garganta y luego al esófago. Desde el punto de vista anatómico las gotas solo son viables en los niños, pues su cavidad nasal es pequeña y se puede cubrir perfectamente con una o dos gotas, pero farmacológicamente esto no es lo más correcto ya que no podríamos administrar esteroides a los niños de manera precisa (4). Se envasan en frascos cuentagotas de vidrio o de plástico multidosis provistos de un aplicador y se requiere además de habilidad del usuario para colocarlas. Fig. 8 a.

Botellas de apretar.

Otra presentación para las soluciones nasales son las botellas de apretar, éstas actúan pulverizando un chorro de líquido atomizado hacia el interior de la cavidad nasal y se utilizan comúnmente para administrar descongestionantes nasales (28). Fig. 8 b. Con esta presentación se consigue una mejor absorción del fármaco ya que se dirige la formulación a la parte anterior a la cavidad, cubriendo gran parte de la mucosa nasal. El principal inconveniente de las botellas es que su variabilidad de dosis y distribución del tamaño de partícula dependen de la presión ejercida en la botella por parte del usuario. Otro inconvenientes que son consideradas como sistemas abiertos por carecer de válvulas o sellos para prevenir la contaminación por aspiración, ya que sustancias externas pueden introducirse en el contenedor al aflojarse la presión y aunque el preparado se

formula con conservadores , se debe considerar que la eficacia de éstos tiene un límite.



Figura 8 a. Gotas nasales. http://www.heel.es/euphorbium_compositum.php**Figura 8 b. Botellas de apretar.** <http://www.healthsquare.com/drugs/148438>.

Dispositivos nasales de dosis medida.

Los dispositivos de dosis medida cuentan con un compresor manual que libera la dosis de medicamento en forma exacta y reproducible, tienen la ventaja de poder administrar soluciones, suspensiones y emulsiones con un volumen predeterminado. El corazón de estos dispositivos es una bomba que se conecta con un tubo que se encuentra inmerso en la preparación (4). Fig. 9



Figura 9. Dispositivos de dosis medida.

http://www.novartis.com.ph/products/over_counter_generic_name.html

Recientes investigaciones han permitido desarrollar sistemas para la liberación de péptidos y proteínas para su administración nasal. Un ejemplo que se encuentra comercialmente disponible es una formulación de calcitonina. El spray de Miacalcina ha sido aprobado en el tratamiento de osteoporosis que se presenta en la etapa postmenopausica de la mujer (1). A diferencia de la calcitonina inyectable, esta se recomienda por poder ser empleada durante largo plazo en vez de corto plazo y ha mostrado reducir el riesgo de nuevas fracturas en la vertebra.

6.4.2. Formas sólidas y semisólidas.

Polvos.

La administración nasal no solo se limita a las formulaciones líquidas o suspensiones, los sistemas dosificadores de polvos pueden ser más ventajosos con ciertos fármacos.

Particularmente fármacos como péptidos y proteínas son más estables en estado sólido y seco, además de que su permanencia en la cavidad nasal es mayor que la de los líquidos (4).

Los sistemas de una y de doble dosis son diseñados para liberar una o dos dosis de polvo seco dentro de las fosas nasales (4). Fig. 10



Figura 10. Sistemas bidosis y monodosis. SWARBRICK, J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Sciences*. Tercera edición.

El volumen de la dosis es precargado en un frasco de vidrio y sellado con un tapón de goma, hechos del mismo material con el que se fabrican las jeringas. Esto brinda protección contra las influencias ambientales, además de que pueden ser esterilizados y llenados asépticamente, omitiendo conservadores en la formulación.

Para formulaciones delicadas, la industria ofrece sistemas modificados de dosis unitarias como liofilizados, en los que el compuesto liofilizado y disolvente son separados para reconstituir posteriormente.

Los sistemas de dosificación nasal de polvos, se clasifican en sistemas pasivos y activos.

En un sistema activo el polvo se dispensa a través de un flujo de aire que pasa a través del contenedor y conduce al fármaco a la cavidad nasal. Este tipo de sistemas se equipan con mecanismos que permiten la acumulación de la presión del aire y expulsa al polvo, este tipo de dispositivos es ventajoso para administrar fármacos en niños donde es difícil llevar a cabo el proceso de inhalación requerido.

Los sistemas pasivos son dispositivos que entregan el polvo con la inhalación. Recientemente se ha desarrollado un sistema pasivo bi-dosis que consta de dos blisters precargados de polvo y que lo protegen de la luz y vapores. Las características aerodinámicas del polvo en combinación con el fácil uso de estos dispositivos, facilita la entrega adecuada de dosis. Cuando la resistencia del aire en el dispositivo es baja, se produce un buen recubrimiento de la mucosa y cuando la velocidad del flujo de aire inhalado alcanza un valor de 8 L /min , el flujo se vuelve turbulento, hecho que permite la dispersión del polvo y por tanto un efecto terapéutico óptimo (4).

Gel nasal.

Un gel es una preparación semisólida que contiene él o los fármacos y aditivos constituidos por macromoléculas dispersas en un líquido que puede ser agua, alcohol ó aceite (42). Un gel nasal es una preparación farmacéutica destinada a ser extendida por fricción suave sobre la mucosa nasal buscando un efecto local (28). Los geles se constituyen por suspensiones de partículas en una base de alto contenido hídrico por lo que deben preservarse de contaminación microbiana, se envasan en tubos de aluminio con interior laqueado y poseen una salida prolongada que facilita la salida del producto (28).

La administración de un gel nasal mediante un aplicador, alcanza la región del meato inferior y del cornete inferior, pero no distribuye el gel más allá de la superficie inferior del cornete medio.

6.5. Nuevos dispositivos.

6.5.1. Dispositivo Via Nose ID.

Este tipo de dispositivo es un atomizador electrónico de la línea de atomizadores inteligentes que pertenece a Kurve Technology Inc. Este dispositivo permite optimizar la trayectoria y tamaño de la gota con el fin de saturar la cavidad nasal, ya que proporciona una dispersión controlada del tamaño de partícula (24) (26) (31). Fig. 11 a.

6.5.2. Dispositivos de OptiNose.

Opti Nose es una compañía que ha desarrollado un nuevo dispositivo para la administración nasal de medicamentos. Este dispositivo fue desarrollado con el objetivo de suministrar medicamento en zonas de la cavidad nasal donde los sprays no alcanzan a llegar. Su funcionamiento se basa en un sistema bidireccional que incluye una boquilla y un inyector nasal. Mientras el paciente exhala aire por su boca hacia la boquilla del dispositivo, el flujo de aire entra al dispositivo y empuja el medicamento dentro de la región posterior nasal hasta el área donde se localizan los senos nasales(24) (33) (35) . Fig. 11 b.

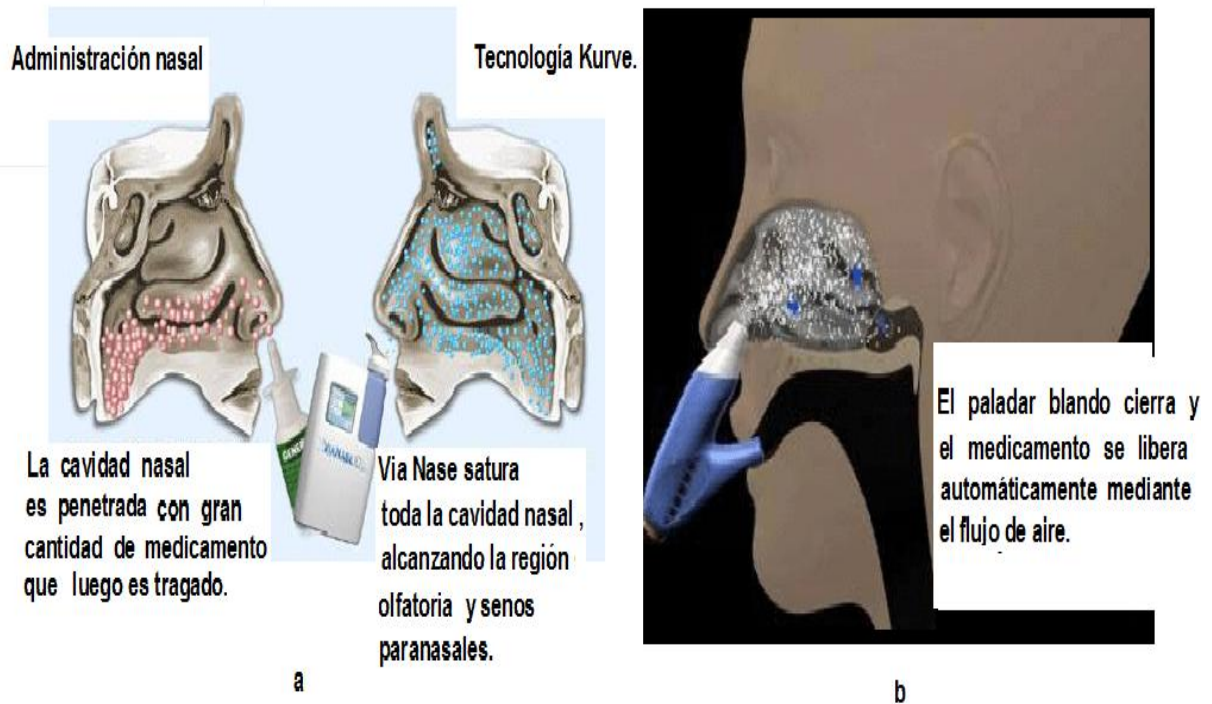


Figura 11 a. Dispositivo Vía Nase. <http://www.kurvetechn.com/devices.asp>. **Figura 11 b. Dispositivo OptiNose.** www.optinose.com

6.6. Nanopartículas para la administración nasal.

Nuevas formas de dosificación nasal de liberación sostenida son investigadas. La mayoría se basan en sistemas nanoparticulados (1).

Uno de los principales objetivos de los sistemas nanoparticulados, es conseguir un mayor tiempo de retención del fármaco para lograr una mejor absorción.

Las nanopartículas son sistemas matriciales donde el fármaco es dispersado en el material polimérico. Estas partículas se producen con diferentes métodos de encapsulación que incluye el secado por aspersion, evaporación de solventes y separación de fases, coextrusión, coacervación u otros métodos, donde el fármaco es incorporado dentro del sistema o es adsorbido por este (1).

Estos sistemas se preparan con polímeros mucoadhesivos que facilitan el pasaje de péptidos, proteínas, y macromoléculas, protegiéndolos de la degradación enzimática y estableciendo un contacto estrecho entre la mucosa nasal y el fármaco, proporcionando la localización del compuesto en altas concentraciones y la apertura de las uniones estrechas entre las células epiteliales (11).

El fármaco se libera del sistema a través de ciertos mecanismos:

- A partir de la superficie del sistema.
- Por difusión del fármaco desde la matriz polimérica hinchada.
- Se libera por la erosión del polímero.

Este tipo de sistemas son preparados para un efecto nasal sistémico, generalmente se formulan con almidón, dextrano, quitosán, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros gelatinosos.

Las propiedades mucoadhesivas de los sistemas son el punto clave para su retención.

El quitosán es un polímero cargado positivamente con fuertes propiedades mucoadhesivas, que se emplea con frecuencia en la aplicación nasal de macromoléculas. La mucoadhesión es lograda por la atracción electrostática entre los grupos D-glucosamina del quitosán que poseen una carga positiva y la carga negativa del ácido siálico en la mucina u otros grupos con carga negativa en la mucosa (11). El efecto del quitosán mejora la penetración ya que logra la apertura momentánea de las uniones estrechas en la membrana de la mucosa, sin producir cambios histológicos en el epitelio. Fernández-Urrusuno *et al.* Demostraron que el quitosán es buen promotor de la absorción nasal de insulina administrada en ratas y ovejas (14).

En cuanto a estrategias en la formulación de nanovacunas para administrar nasalmente, es de especial interés el uso de sistemas basados en biopolímeros como transportadores de antígenos para conseguir el objetivo final de generar una respuesta inmune protectora y prolongada a través de ésta vía. En concreto, aquellos basados en poliésteres (PLGA “Ácido poli (láctico-co-glicólico)” y PLA “Ácido poliláctico”) y quitosán han sido los más ampliamente estudiados (37).

El PLA y PLGA ya han sido aprobados por la FDA y se biotransforman en ácido láctico o glicólico. Además del quitosán, se emplean otros polímeros como

alginate y alcohol polivinílico para incrementar la mucoadhesión del PLA y PLGA (11).

6.7. Fármacos administrados nasalmente.

- *Administración local.*

Tradicionalmente la vía nasal se utiliza en el tratamiento tópico de desordenes nasales. Entre los ejemplos más comunes están los corticosteroides para la rinosinusitis y descongestionantes nasales en síntomas de resfriado. Dosis relativamente bajas son efectivas y con un efecto tóxico menor.

- *Liberación sistémica.*

La administración nasal de fármacos es una alternativa en estudio, para alcanzar un efecto sistémico con una excelente biodisponibilidad en comparación con las rutas intravascular y oral.

Ejemplo de fármacos que se evalúan para lograr un efecto sistémico con esta vía son analgésicos (morfina), fármacos cardiovasculares (propranolol), antiinflamatorios (indometacina, ketorolaco), antivirales (aciclovir) y hormonas (levonorgestrel, progesterona, insulina, oxitocina, la desmopresina, la hormona leutinizante, la hormona del crecimiento y la hormona adenocorticotrópica).

- *Vacunas.*

La mucosa nasal es el primer sitio de contacto con los antígenos inhalados. El principal factor a tener en cuenta durante el desarrollo de una vacuna nasal es que el antígeno administrado pueda llegar a los órganos linfoides inductores que forman parte del NALT " Tejido Linfoide asociado a la mucosa nasal" y a las células dendríticas que circulan en el área submucosa. De esta forma, el antígeno podrá ser captado y procesado por estas células, provocando su maduración y migración a los tejidos linfoides secundarios para presentar el antígeno a las células B y T y llegar a generar una respuesta inmune específica (37).

Ejemplos de la eficacia de esta ruta en la vacunación de humanos es FluMist[®], la vacuna nasal contra el virus de la influenza A y B, la vacuna basada en proteosomas (10)(50).

- *Sistema nervioso central.*

La administración de fármacos hacia el sistema nervioso central ocurre a través del neuroepitelio olfatorio. El transporte se realiza a través del nervio trigémino. Estos tratamientos se han reportado para Alzheimer, tumores cerebrales, dolor, epilepsia y desordenes de sueño (10).

El midazolam ha sido usado intranasalmente en niños para detener ataques de convulsiones y como sedante preoperatorio (24).

Otro ejemplo de fármacos administrados por esta vía son el sumatriptán y zolmitriptán, utilizados para aliviar la migraña en adolescentes (24).

Capítulo 7. Administración pulmonar.

La administración pulmonar ha sido convencionalmente utilizada en el tratamiento de enfermedades pulmonares como el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica “EPOC” y fibrosis quística “FQ”, entre otras.

Los pulmones son una excelente vía de entrada hacia el torrente sanguíneo debido a su gran área superficial que es de 100 m² aproximadamente, su elevado flujo sanguíneo (5 L/min) distribuye rápidamente el fármaco por todo el cuerpo, su delgada membrana de absorción (0.1-0.2 µm) y la baja actividad metabólica que exhiben (7).

El tracto respiratorio inhala diariamente 20,000 L de aire para realizar el intercambio gaseoso y debido a esto se expone a una gran cantidad de partículas tanto biológicas como no biológicas, por debajo de la laringe el tracto respiratorio es estéril. Al ocurrir la respiración, el aire inhalado viaja abajo a través de la tráquea y las vías de conducción para alcanzar el epitelio alveolar.

El epitelio alveolar posee aproximadamente 300 millones de sacos pequeños de 300 µm de diámetro, llamados alvéolos (16). Los alvéolos se encuentran envueltos por una red de capilares y una larga pero delgada membrana donde se realiza el intercambio gaseoso y transición de moléculas.

Como se menciona anteriormente, los alvéolos se constituyen por neumocitos (células epiteliales tipo I y II). Los neumocitos tipo I conforman la mayoría de la superficie epitelial y son el sitio primario de absorción de proteínas. Las células del tipo II sintetizan el surfactante pulmonar que reduce la tensión superficial del líquido alveolar, además de que en respuesta a lesiones o muerte de las células tipo I, se replican y diferencian en neumocitos tipo II (3).

Debajo y extendiéndose entre éstas células se encuentran las células dendríticas presentadoras de antígeno, sobre la superficie epitelial están los fagocitos móviles llamados macrófagos que se encargan de remover las partículas biológicas y no

biológicas, asistiendo en el mantenimiento de la esterilidad en la superficie alveolar.

Esta vía de administración permite la entrada directa de los fármacos hacia el torrente sanguíneo, con la ventaja de poder administrar dosis menores que las utilizadas en la ruta oral, su empleo evita el metabolismo hepático de primer paso de los fármacos y posibles degradaciones gastrointestinales (4).

Esta vía al igual que la intravenosa, es de rápida acción, ideal para situaciones de dolor intenso, pánico, crisis de hipertensión y condiciones cardiovasculares (arritmias).

Actualmente el desarrollo de la biotecnología en la farmacia ha permitido obtener macromoléculas como péptidos y proteínas para el tratamiento de diversas enfermedades, en los recientes años tan sólo en los Estados Unidos se han aprobado 30 macromoléculas y 130 se encuentran en ensayos clínicos (4).

Las moléculas de naturaleza peptídica muestran mejor absorción dentro del torrente sanguíneo al liberarse profundamente en el pulmón a través de inhaladores.

La utilización de las inyecciones para administrar macromoléculas es más usada, pero la vía pulmonar es no invasiva, mientras que con la vía oral solo han podido administrarse la ciclosporina con 11aa y la DDAVP "Desmopresina (1-ácido-8-D-arginina)" con 11 aa (4).

La administración de estos fármacos por la vía nasal resulta ineficiente en términos de tamaño molecular, ya que se tienen que utilizar potenciadores que mejoran la absorción pero pueden producir irritación en la mucosa.

7.1. Mecanismos de permeación de fármacos en el epitelio pulmonar.

La transición es el proceso natural por el que el cuerpo absorbe los péptidos y proteínas desde el pulmón, hasta del torrente sanguíneo. El mecanismo permite a

las moléculas peptídicas atravesar la membrana celular impermeable sin perforaciones o destrucciones (4).

El proceso es realizado por diminutas vesículas que forman invaginaciones en el sitio de la membrana donde las células se fusionan, resultando pequeños volúmenes de fluido alveolar con proteínas disueltas, que son llevadas rápidamente desde un sitio de la célula a otro. La transcitosis controla los niveles de fluidos de las vías respiratorias para el movimiento de las proteínas endógenas.

Las proteínas transportadas a través de las células alveolares se reabsorben rápidamente dentro de la sangre a través de las células endoteliales también por transcitosis.

Otro tipo de transporte de pequeñas moléculas y péptidos es un proceso análogo al transporte paracelular, que se logra a través de las uniones estrechas, sin embargo es lento e ineficiente.

Las proteínas de gran tamaño se transportan lentamente a través del espacio intersticial mediante la linfa pulmonar que es vaciada dentro del torrente sanguíneo por el ducto torácico y la vena cava superior.

El resultado de la transcitosis y el transporte paracelular es un recurso que hace de esta vía un método no invasivo y sin la utilización de potenciadores en comparación con otras vías de administración.

7.2. Dispositivos para la administración pulmonar.

Las características de los dispositivos son un punto clave en la administración pulmonar de medicamentos. El mecanismo con que se generan los aerosoles afecta el tamaño de partícula (DMAM), su desviación geométrica estándar (GSD), la velocidad y reproducibilidad de dosis del fármaco liberada por el dispositivo y por tanto la deposición del fármaco en los pulmones (4).

Los dispositivos comercialmente disponibles para la administración pulmonar se clasifican en:

- Nebulizadores.
- Inhaladores de dosis medida (MDIs).
- Inhaladores de polvo seco (DPIs).

Un buen dispositivo debe de generar un aerosol de tamaño adecuado, idealmente el **DMAM** debe encontrarse entre 0.5-5 μm pero un tamaño aproximado a 2 μm produce un deposición alveolar ideal (4) (6), el dispositivo debe suministrar de manera reproducible la dosis indicada y debe conferir estabilidad tanto fisicoquímica como microbiológica a la formulación.

7.2.1. Nebulizadores.

Los nebulizadores han sido utilizados por muchos años para administrar soluciones o suspensiones en el tratamiento del asma y otras enfermedades respiratorias.

Existen tres tipos de nebulizadores: nebulizadores neumáticos o JET, nebulizadores ultrasónicos y de vibración con malla.

7.2.1.1. Nebulizadores neumáticos o JET.

El primer diseño de un nebulizador JET surgió en 1940, construido de vidrio y operado por compresión manual con un bulbo y su principio de operación era el mismo de hoy en día (20). El nebulizador JET o de chorro ha sido utilizado por años en el tratamiento de enfermedades respiratorias tanto en hospitales como en el hogar de los pacientes.

Un nebulizador de chorro libera gas comprimido (aire u oxígeno con una presión de 20-40 psi (4)) que atraviesa un orificio estrecho generando una presión negativa, entonces la solución o suspensión a aerosolizar es obligada a entrar desde su reservorio hasta la corriente de gas para formar una película líquida que es inestable y se rompe en gotas por tensión superficial (16). Los nebulizadores JET generan gotas de 1-5 μm , dentro del intervalo de las partículas respirables. El

tamaño de las gotas es directamente proporcional a la tensión superficial de la solución e inversamente proporcional a su viscosidad. Estos nebulizadores pueden ser ineficientes y con variaciones en su rendimiento, producen aerosoles polidispersos y tienen el inconveniente de que sólo un 10 % de la dosis colocada en el nebulizador se deposita eficientemente en los pulmones (17). Fig. 12 a.

Estos dispositivos tienen un volumen muerto de 0.5 -1 mL (dependiendo de la marca), es por esto que los médicos y pacientes golpean el nebulizador periódicamente durante la terapia para optimizar la salida de este volumen del nebulizador con la intención de reducir la pérdida de medicamento (16).

Se recomienda un volumen de llenado de 4-5 mL a menos que el nebulizador esté diseñado para un volumen de llenado más pequeño. El flujo que se maneja para la administración con nebulizadores es de 6-8 L/min, se recomienda no exceder este valor ya que puede disminuir considerablemente el tamaño de la gota formada, aunque esto puede variar entre la marca y modelo de dispositivos utilizados.

Los aerosoles generados con nebulizadores JET pueden administrarse con una boquilla o una mascarilla pero diversos estudios sugieren que es mejor la utilización de boquillas ya que se reporta una reducción de hasta un 50 % de rendimiento en la administración del fármaco con mascarillas. El principal problema de las mascarillas es que su utilización hace que el fármaco no ingrese adecuadamente a las vías respiratorias sino que puede depositarse en la cara u ojos por efecto de la exhalación del paciente. Es por este inconveniente que aparecieron dispositivos que actúan liberando el preparado por efecto de la inhalación del paciente, obteniendo una mejor deposición pulmonar y reduciendo la pérdida de preparado, ejemplo de ellos es el nebulizador Pari LC Star Fig.12 b.

Otro inconveniente es que la temperatura de la solución en el nebulizador disminuye por abajo de 10 °C respecto a la temperatura ambiental debido a la gran cantidad de gas utilizado para generar el aerosol, esto hace que los pacientes inhalen una nube relativamente fría y experimente una sensación desagradable.

La formulación de la solución puede afectar el funcionamiento del nebulizador, en algunos casos existen nebulizadores especiales para el uso con formulaciones específicas

Estos dispositivos pueden utilizarse en pacientes de cualquier edad, con una sencilla y rápida administración, pueden emplearse para administrar altas dosis del fármaco y se debe adquirir un mínimo aprendizaje en su forma de uso. Otra ventaja es que no son costosos, pero sí lo es la recarga de aire u oxígeno para su funcionamiento, además de que requieren invertir demasiado tiempo y esfuerzo en su preparación, administración y limpieza.

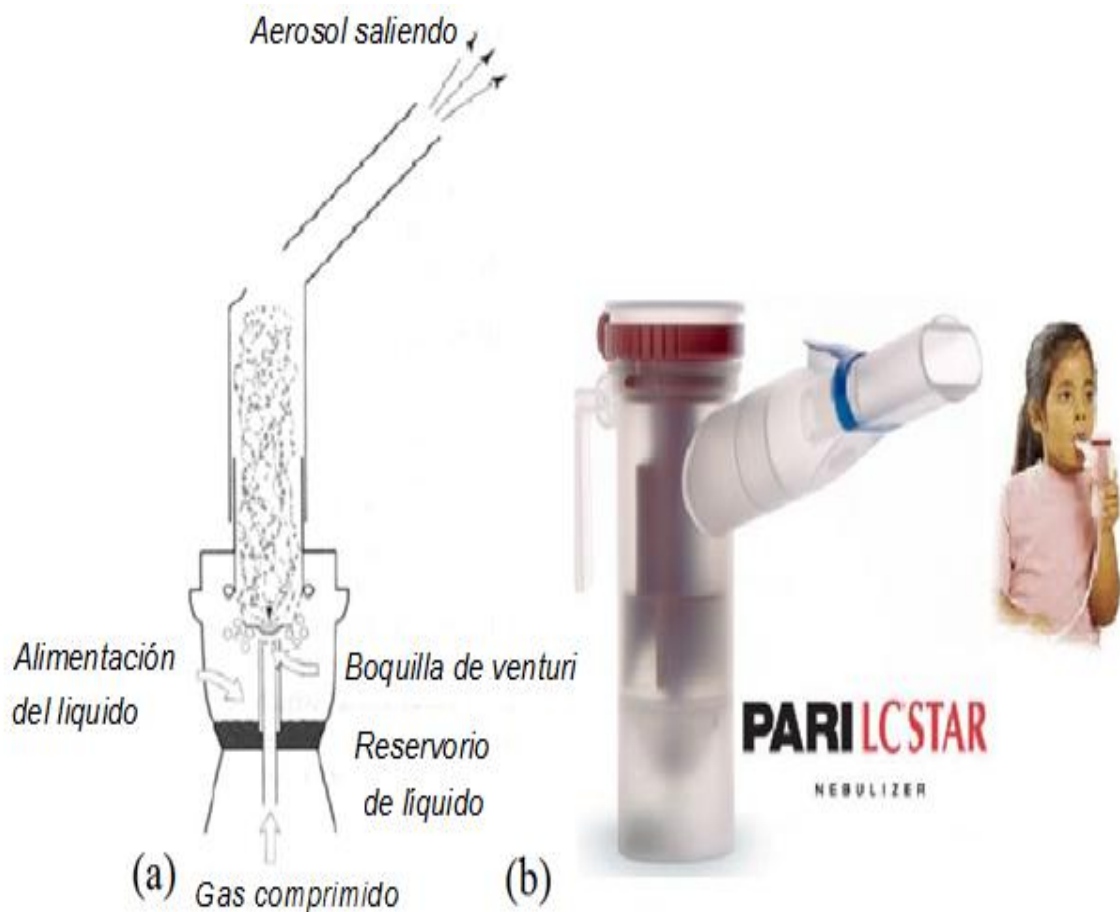


Figura 12 a. Funcionamiento de un nebulizador JET. AULTON M. E .Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design, **Figura 12 b. Nebulizador JET Pari LC STAR.** www.pari.com/product_registration/altera.../altera_reg_spanish.html

Tabla 3. Ejemplos de medicamentos recomendados para nebulizadores. <i>Fuente: ANDERSON, P. History of Aerosol Therapy: Liquid Nebulization to MDIs to DPIs.</i>	
Formulaciones	Nebulizadores aprobados
Broncodilatadores	Ninguna solución broncodilatadora se ha aprobado para un nebulizador específico.
Trobamicina (TOBI)	Pari LC
Dornase Alfa (pulmozyme)	Hudson T Up-draft II, Marquest Acorn II, Pari LC, Durable Sidestream
Pentamidina (NebuPent)	Marquest Respigard II
Iloprost (Ventavis)	ProDose o I-neb

7.2.1.2. Nebulizadores ultrasónicos.

Los nebulizadores ultrasónicos generan aerosoles utilizando un cristal piezoeléctrico que vibra al ser sometido a una frecuencia eléctrica de alta energía (1-3 MHz “Mega Hertz”), la preparación líquida alimenta continuamente la superficie vibrante y se extiende sobre ésta formando gotas, cuando la amplitud de la vibración incrementa la capilaridad se hace inestable y colapsa (17) (4). Fig. 13.

Los nebulizadores ultrasónicos generan aerosoles una DMAM entre 1-7µm mayor a la que se obtiene con nebulizadores JET (4).

La velocidad de salida del preparado del nebulizador es lenta en comparación con el nebulizador JET ya que el flujo de operación varía entre 2-20 L/min, además de se requiere menos coordinación del paciente durante el tratamiento, el volumen muerto de los dispositivos es pequeño y no requiere propelentes pero sí de una fuente de poder (4).

La temperatura del reservorio en el nebulizador incrementa rápidamente durante la operación, durante los primeros 5 minutos de operación la temperatura incrementa de 23-30 °C y después de 30 minutos puede exceder los 40 °C (4), este incremento de temperatura impide la administración de fármacos

termolábiles con estos dispositivos (20), adicionalmente con esta forma de dosificación se prefieren preparados con baja viscosidad y los nebulizadores ultrasónicos clásicos no pueden aerosolizar las suspensiones (25).

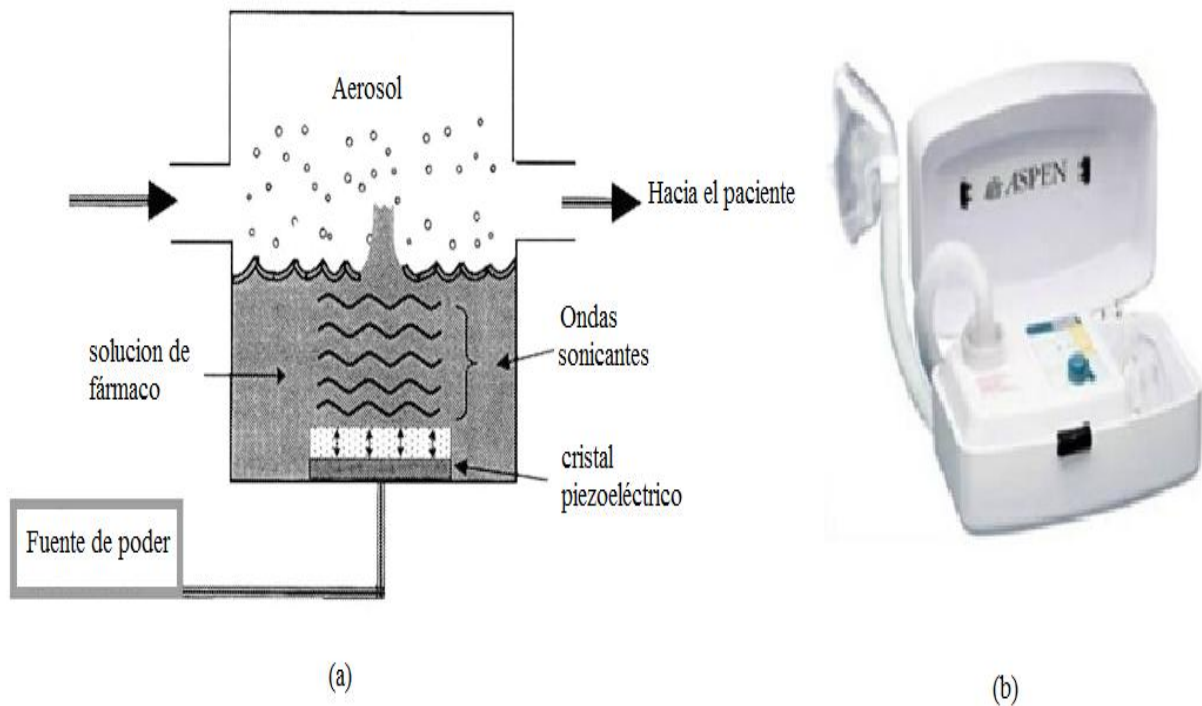


Figura 13. Generación de aerosoles con nebulizador ultrasónico. SANTOS. B. *Administración de medicamentos, Teoría y práctica. Segunda edición.*

7.2.1.3 Nebulizadores vibrantes de malla.

Estos nebulizadores fueron introducidos hace apenas unos pocos años como una adaptación a los nebulizadores ultrasónicos.

La generación de aerosoles se realiza por la vibración de una malla metálica con una adaptación piezoeléctrica, la vibración genera el bombeo del preparado desde el reservorio hasta la malla, el líquido atraviesa miles de agujeros y se forman gotas de aerosoles entre 1-5 μm que son liberadas para ser inhaladas por el paciente (19) (20).

Los agujeros de la placa tienen una forma cónica con una sección transversal mayor en el lado líquido y una sección transversal más pequeña en el lado donde emergen las gotas. El tamaño de las partículas y el flujo se determinan por el diámetro de abertura en la salida de los agujeros en la malla. Fig.14.

La baja velocidad de los aerosoles con este método minimiza el impacto en la garganta, reduciendo con esto su pérdida al ambiente durante la exhalación y mejorando la sedimentación pulmonar.

Ejemplos de nebulizadores de malla vibrante son el *eFlow* Nebulizer System y Omron, éstos son portables, ligeros, pequeños, silenciosos, funcionan con baterías recargables, son de fácil limpieza y desinfección (20).

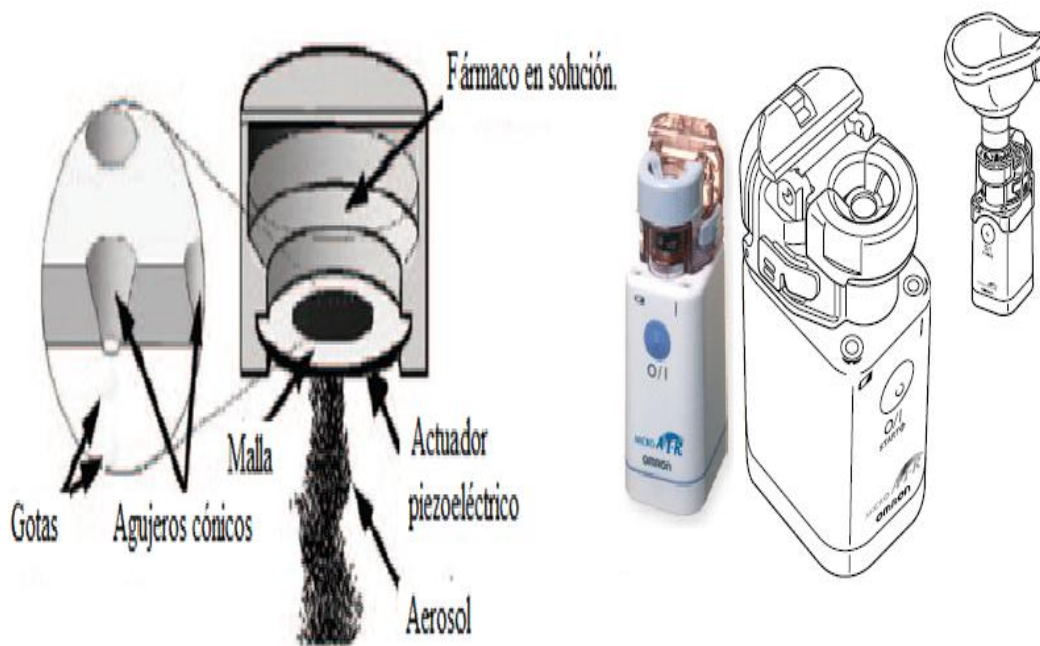


Figura 14. Generación de aerosoles con un nebulizador vibrante con malla.

ANDERSON. P. *History of Aerosol Therapy: Liquid Nebulization to MDIs to DPIs.*

7.2.2. Inhaladores de dosis medida.

El primer MDI fue lanzado por Riker Laboratories (ahora 3M Pharmaceuticals) en 1956. Los inhaladores presurizados de dosis medida no han cambiado mucho desde su invención hace 50 años, estos dispositivos se constituyen por el

contenedor, una válvula que permite medir la cantidad de medicamento, también poseen un gatillo actuador de arranque que dirige el medicamento hacia la boca del paciente, la formulación que contiene el propelente, excipientes y el principio activo (18). Fig.15. El DMAM de los aerosoles creados con los MDIs se encuentra entre los 5 μm o menos (4)

El material que se prefiere para la manufactura de los contenedores de estos dispositivos es el aluminio por ser un material liviano, compacto y que protege al fármaco de la luz y otros factores ambientales, además de que cuentan con un recubrimiento (resina epoxi fenol) interior en la superficie del contenedor para prevenir la adhesión de las partículas del fármaco, así como su degradación. (18) (36).

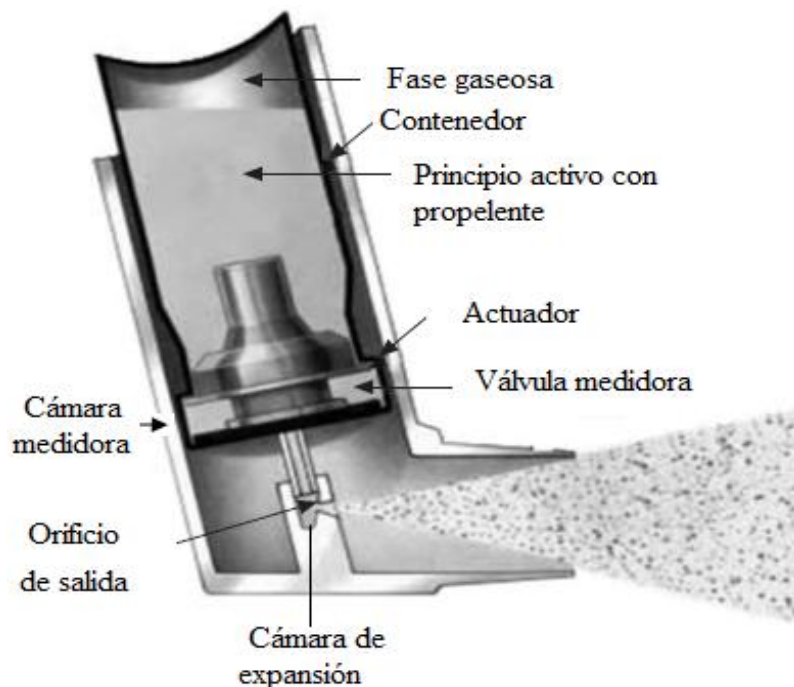


Figura 15. Inhalador de dosis medida. BUSTAMANTE R. *Factores determinantes de la calidad de los inhaladores presurizados de dosis medida*

La válvula medidora es el componente crítico de estos sistemas, tiene un volumen que fluctúa entre 25 y 100 μL , el principio de operación es el siguiente: antes del disparo se abre un canal entre la válvula y la cámara medidora; al dispararse el dispositivo se cierra el canal y se abre otro canal que conecta la cámara medidora

con la atmósfera. La formulación presurizada es rápidamente expulsada a la base de la válvula y al activarse el dispensador, forma una cámara de expansión en la cual el propelente comienza a ebullición. El contenedor del inhalador se usa en posición invertida con la válvula bajo él, para que se llene por gravedad. Algunas válvulas contienen una copa que lleva las siguientes dosis de principio activo. Se han diseñado varias válvulas tendientes a mejorar la precisión de la dosificación. Es de gran importancia asegurar que la dosis emitida sea lo más reproducible que se pueda, independientemente de cuándo fue la última vez que se utilizó (4) (18).

Los propelentes utilizados con mayor frecuencia eran los CFC 11 y 12, aunque estos propelentes eran efectivos y bien tolerados por las vías aéreas, al alcanzan la parte superior de la atmósfera rompían la capa de ozono. En 1987 se realizó una cumbre de países en Canadá, dando como resultado el protocolo de Montreal para reducir las sustancias causantes del daño a la capa de ozono. Poco tiempo después este protocolo fue adoptado por muchos países que eliminaron a los CFC de los sistemas de aire acondicionado y otros usos en la industria, sin embargo continuaron siendo usados en los sistemas de medicación hasta que se encontraron sustitutos disponibles y viables. Los compuestos sustitutos son los “hidrofluoroalcanos” HFAs, en particular el HFA 227 y 134A, actualmente todos los MDIs utilizan HFAs como propelentes (6).

El desarrollo de los HFAs permitió rediseñar las válvulas, hecho que a su vez permitió mejorar el tamaño de partícula de algunos corticosteroides inhalados como la beclometasona (QVAR de TEVA) y Flunisolida (Aerospan , Forest).El DAMM de éstos corticosteroides se redujo de 4µm con CFC Como propelente hasta 1µm al utilizar HFAs. Otros corticosteroides como la budesonida (Pulmicort de Aztra Zeneca) y la fluticasona (Flovent de Glaxo SmithKline) y broncodilatadores tienen el mismo tamaño de partícula tanto con CFC como con HFA (6).

Una desventaja de los MDIs es que sólo un 10-20 % de la dosis emitida se deposita exitosamente en el pulmón, ya que la alta velocidad y gran tamaño de las partículas provoca que un 50-80% de la dosis, impacte en la orofaringe. Por otra

parte la falta de coordinación mano-boca, es otro obstáculo en el uso efectivo de los MDIs. Los dispositivos MDIs pueden utilizar un dispositivo adicional denominado espaciador o VHC “por sus siglas en inglés: valved holding chamber” que es un tubo que le permite al paciente direccionar el medicamento hacia su boca, los VHC más comunes incorporan una válvula que retiene al medicamento dentro de la cámara hasta ser inhalado, permitiendo con esto una mejor coordinación en la inhalación. Los espaciadores proveen al MDI una extensión de volumen de 70-150 mL para permitir la desaceleración del aerosol y evitar su impacto en la orofaringe (16). Fig.16 a. Para el uso de este accesorio recomienda un lavado para el espaciador cuyas instrucciones son dadas por el fabricante para minimizar las posibles cargas electrostáticas.

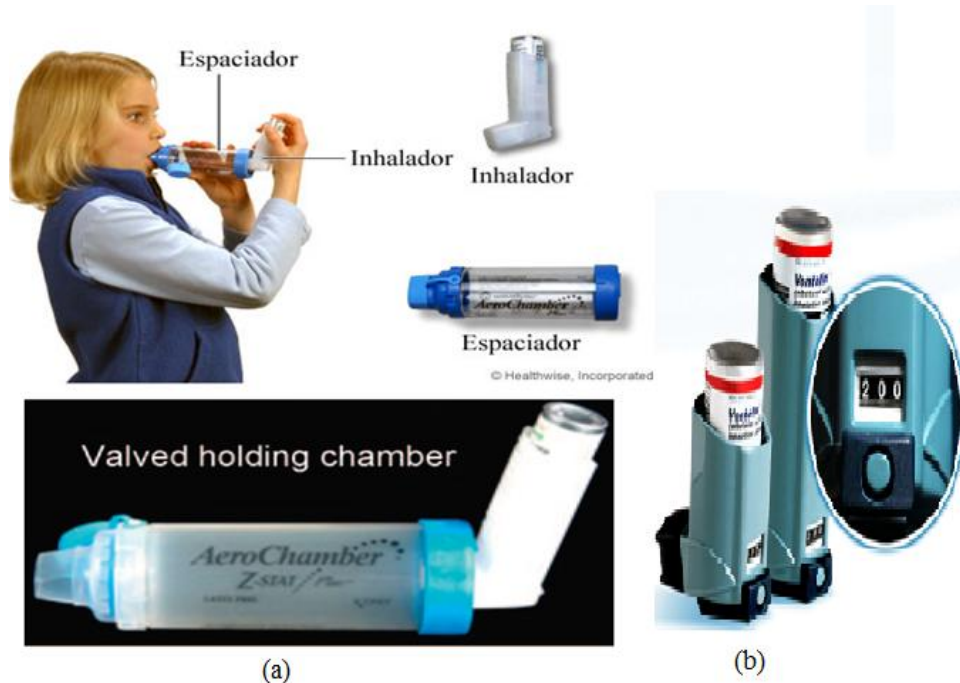


Figura 16 a . Espaciador o VHC. Figura 16 b. Contador de dosis en un MDI con HFA.
HESS D. Aerosol Delivery Devices in the Treatment of Asthma.

Los pacientes pueden tener dificultad para saber cuándo su MDI se encuentra vacío, en muchas ocasiones el paciente agita el contenedor para sentir o escuchar si aún existe medicamento en el envase, pero esto es riesgoso ya que en muchas ocasiones el paciente cree que aún tiene medicamento cuando esto no es verdad

(6). Lo más recomendable para el paciente es el uso de un contador de dosis que le indique el decremento en la cantidad de dosis en función del uso del dispositivo. Fig.16 b.

En el año 2003 la FDA publicó una guía que recomienda incluir un contador de dosis durante la manufactura de MDIs, por lo que así se hizo en dispositivos como Ventolin HFA y Flovent HFA (16).

El contador de dosis no requiere baterías además de ser ligero y no afecta los pasos para usar el dispositivo.

7.2.2.1. Llenado de recipiente en inhaladores de dosis medida.

Los cartuchos se llenan licuando el propelente a baja temperatura o alta presión. En el llenado en frío el compuesto activo, los excipientes y el propelente se refrigeran y envasan alrededor de -60 °C, la adición del propelente a la formulación se realiza a la misma temperatura y finalmente se cierra herméticamente, colocando una válvula.

El llenado a presión se elabora con un concentrado del fármaco y propelente, se introducen en el cartucho a temperatura y presión “ambientales” (en realidad ligeramente enfriado a -20°C). Se ajusta la válvula del cartucho e introduce más propelente a alta presión a través de la válvula en un proceso conocido como gasificación. Una vez llenos los cartuchos se comprueba no tengan fugas, introduciéndolos en un baño con agua caliente (50-55°C) (4)

Tras dejarlos almacenados un tiempo para permitir la estabilización en la formulación, se pesan los cartuchos para descartar nuevamente posibilidades de fugas, antes de comprobar su funcionamiento y colocar los actuadores (30).

7.2.3. Inhaladores de polvo seco (DPIs “Dry Powder Inhalers”).

La etapa moderna de los DPIs comenzó en la década de los 70 cuando Fisons introdujo el cromoglicato de sodio en cápsulas para inhalación y que empleaba el Spinhaler como dispositivo para la administración (22). En los años recientes, los

DPIs han sido muy populares, posiblemente en respuesta al impedimento de los CFC “Clorofluorocarbonos” para usarse en los MDIs (6).

Los DPIs son dispositivos en los que se coloca una mezcla de excipientes como lactosa y el principio activo, el tamaño de partícula del aerosol que se obtiene con esta tecnología es de 5 μm o menos.

Los DPI generan aerosoles en dosis unitarias (Aerohaler,) a partir del reservorio de medicamento, estos dispositivos cuentan con un depósito de polvos, la emisión de la dosis unitaria se efectúa dentro del inhalador por acción de un mecanismo dosificador

Otros DPIs administran unidades de dosis disponibles en tiras multidosis o en cápsulas individuales (Turbuhaler, Diskhaler), que se emplean en una prescripción de varios meses de duración (17). El primer dispositivo multidosis, el Turbuhaler, fue introducido en 1987 por Astra Zeneca seguido por el Diskhaler de GlaxoSmithKline (22).

El mercado de los polvos para inhalación se expandió posteriormente cuando GlaxoSmithKline introdujo el Rotahaler para administrar salbutamol y beclometasona, mientras que Boehringer Ingelheim introdujo el Aerohaler para liberar el bromuro de ipatropio (22).

Los inhaladores de polvo contienen 3 componentes fundamentales: la formulación, el reservorio y el mecanismo de dispersión para generar el aerosol.

Las formulaciones de polvo pueden estar constituidas por mezclas del principio activo y un excipiente auxiliar de la fluidez o solamente por el principio activo como lo es el caso de la budesonida en el Turbuhaler (22), pero más adelante se detalla este aspecto.

El diseño de los inhaladores varía muchísimo, pero la mayoría se caracterizan por ser capaces de generar grandes turbulencias con diferencias de presión relativamente bajas; su principal diferencia radica en su conformación geométrica, la presencia de deflectores o *baffles*, que auxilian durante la desagregación de las partículas y permiten la entrega de la dosis durante la inspiración del paciente. El desarrollo de un nuevo producto se logra alterando las características del ingreso

de energía del inhalador, más que cambiando la formulación o el diseño del inhalador.

Los dispositivos de inhalación de polvo seco, según el mecanismo de fluidización que emplean, se pueden dividir en 2 clases, activos y pasivos (23).

Los dispositivos activos han estado en etapa de investigación durante los últimos 10 años, pero hasta la fecha no han sido aprobados por la FDA; utilizan una fuente externa de energía que puede ser aire comprimido ó una batería que almacena energía y luego es liberada para facilitar la dispersión de los polvos. Tienen la ventaja de reducir la dependencia de la uniformidad de la dosis a la capacidad de inspiración del paciente. Sin embargo, sin un mecanismo de retroalimentación para la fuente de energía, es todavía posible que diferentes pacientes reciban diferentes dosis, además de ser complejos y costosos.

Los dispositivos pasivos dependen exclusivamente del flujo de inspiración del paciente, en ellos el fármaco es suministrado en coordinación con la inhalación del paciente. La fracción de partículas finas que llegan a los pulmones se ve enormemente influenciada por la capacidad de inhalación del paciente y la posibilidad de lograr un flujo de aire óptimo que permita la fluidización del fármaco (22).

Existe una gran variedad de dispositivos unidos y el fundamento para su aplicación es prácticamente el mismo. Por ejemplo el Aerolizer® de Novartis, está constituido por una tapa y el cuerpo del dispositivo, al girar la boquilla hacia la derecha queda libre el reservorio moldeado en forma de cápsula, 4 pequeñas agujas que se activan cuando el paciente presiona 2 muelles que se encuentran ubicados a ambos lados del dispositivo perforan la cápsula, la dispersión de los polvos en este caso se ve favorecida por una malla colocada entre la boquilla y el reservorio que permiten su desagregación. Fig.17.



Figura 17. DPI Aerolizer. www.pharma.us.novartis.com

El Diskus® o Accuhaler® de GlaxoSmithKline, retiene el principio activo en un blister de aluminio pero tiene la ventaja de contener dosis para al menos un mes, sin sustitución del paquete dosificador. El paquete dosificador está basado en una tecnología de doble capa en forma de cinta enrollada con 60 blister. Fig.18.



Figura 18. DPI Diskus®/Accuhaler®. <http://public.gsk.co.uk/products/seretide/>

El Rotahaler® de GlaxoSmithKline, es un dispositivo de dosis única que se diferencia de los anteriores en que no presenta ninguna aguja para perforar la cápsula, está constituido por dos piezas: una superior que contiene un orificio para la introducción de la cápsula y una inferior en forma de boquilla con una malla y un deflector. Cuando el paciente rota el dispositivo, la tapa de la cápsula, colocada en el orificio, se separa del cuerpo producto de la presión que ejerce el deflector, el

polvo liberado pasa a través de la malla para ser inspirado por el paciente (22).Fig. 19.

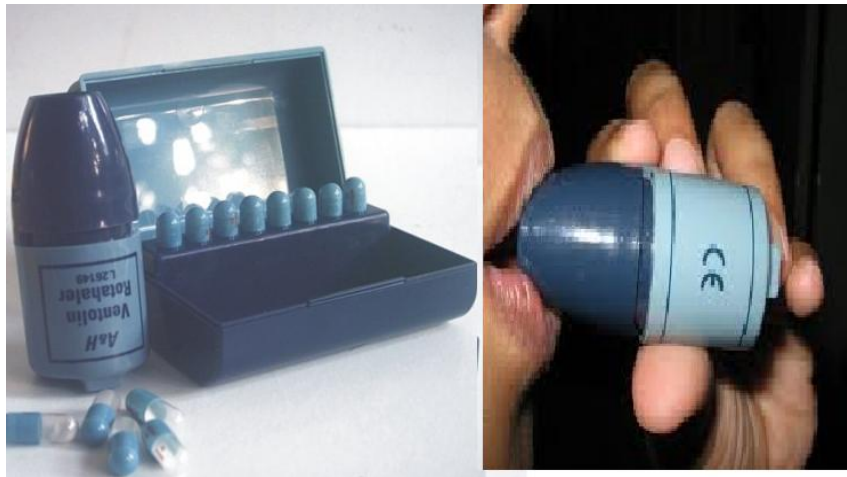


Figura 19. DPI Rotahaler®. ANDERSON, P. *History of Aerosol Therapy: Liquid Nebulization to MDIs to DPIs.*

Los DPIs son fáciles de transportar, no contienen propelentes, son rápidos, de fácil uso, se aprenden a utilizar rápidamente y es por ello que muchos pacientes lo prefieren a utilizar los MDI o nebulizadores JET.

Un inconveniente de esta tecnología es que los polvos secos tienden a agregarse por lo que el tamaño de partícula de éstos tiene que tener un tamaño adecuado para poder ser inhalados, además de que en la formulación se puede adicionar moléculas inertes y grandes para disminuir la agregación (8). Un ejemplo de esto es Asmal (salbutamol) Clickhaler, en el que se adiciona lactosa para diluir el fármaco y mejorar el flujo del fármaco, el tamaño de la lactosa es lo suficientemente grande para evitar su entrada en las vías respiratorias inferiores, en algunas ocasiones los pacientes la detectan a través del sentido del gusto ya que se deposita por impactación en la garganta, aunque algunos dispositivos remueven la lactosa antes de ser inhalada (8).

Para poder ser utilizado necesita un rápido flujo inspiratorio entre 30 y 60 L/min (17), dependiendo del dispositivo, hecho que dificulta su uso en niños enfermos.

Otra desventaja de estos dispositivos es la sensibilidad de la formulación a la humedad y cuando se exhala aire dentro de ellos se puede disminuir la eficiencia del inhalador debido a la adhesión de las partículas en el orificio del dispositivo (8).

Tabla 4. Ventajas y desventajas de dispositivos en administración pulmonar.		
Dispositivo.	Ventajas.	Desventajas.
Nebulizadores (Jet o ultrasónicos)	No requieren de una técnica específica o gran coordinación para usarse. Se pueden administrar grandes dosis de fármaco. Se pueden aerosolizar un gran número de soluciones.	Requieren gran tiempo en la administración. Muy pocos son portables. Son susceptibles a la contaminación del preparado. Baja eficiencia en la liberación y pérdida del medicamento. Gran variación en la eficiencia y condiciones de operación entre los modelos de dispositivos.
Inhaladores de dosis medida.	Pequeño, portable. Multidosis. Barato. Amigable con el medio ambiente. Reproducibilidad en la dosis.	Se requiere una adecuada inhalación y coordinación del paciente. Gran deposición del medicamento en la faringe. Necesita espaciador. Dosis máxima de 5 mg.
Inhaladores de polvo seco.	Pequeño, portable. Actúa con la respiración. Fácil de usar. No requiere coordinación entre mano y boca. Corto tiempo de administración. Nuevos diseños poseen contadores de dosis.	La dosis inhalada depende de la tasa de flujo inspiratorio. La humedad puede producir agregación de polvos. Difícil uso para niños.

7.3. Estrategias de formulación en administración pulmonar.

Para que el flujo de las partículas en la liberación del aerosol sea el adecuado, éstas deben vencer las fuerzas de atracción que existen entre ellas. Existen cuatro principales fuerzas de atracción entre las partículas de un aerosol:

Fuerzas mecánicas ocasionadas por la aspereza de las partículas, las fuerzas capilares debidas a la presencia de agua, las fuerzas electrostáticas y de Van der Waals debidas a la naturaleza de los materiales. Estas fuerzas impiden una adecuada dispersión de las partículas de aerosol, por lo tanto deben de anularse o minimizarse, esto se logra a través de la manufactura y la adecuada elección de excipientes en la formulación (7).

Una pequeña distribución de tamaño de las partículas para la administración pulmonar, mejora su dispersión y liberación sostenida. La molienda adecuada es la típica operación que nos permite reducir el tamaño de los polvos dentro de un intervalo de 1-5 μm , los dos tipos de molinos empleados en la industria farmacéutica son los molinos de bolas y de energía fluida como el molino de chorro, que reduce el tamaño de las partículas por la colisión de las partículas de polvo que son lanzadas con una elevada velocidad.

De hecho en la mayoría de los fármacos manufacturados en el mercado se utiliza esta molienda, por ejemplo la claritromicina exhibe un diámetro de $1.9 \pm 0.1 \mu\text{m}$ (7).

El molino de bolas genera partículas de tamaño con un promedio de diámetro variante, además de que el proceso es lento y poco escalable, por lo que su empleo se restringe comúnmente en el laboratorio.

Sin embargo la fuerza mecánica en el proceso de molienda puede llegar a afectar la cristalinidad del producto, generando regiones amorfas y poco estables termodinámicamente, por lo que no se recomienda para materiales delicados (7).

Existen otras operaciones como el secado por atomización y la utilización de los fluidos críticos que permiten manufacturar partículas micronizadas.

El secado por atomización es un proceso escalable que convierte una solución, suspensión líquida o dispersión coloidal (por ejemplo, emulsiones, liposomas, etc), en partículas secas.

El primer paso del proceso es la formación de un spray que inmediatamente se pone en contacto con un gas caliente que genera la rápida evaporación de gotas para formar partículas sólidas, que posteriormente se separan del gas, por medio de precipitación electrostática o sacos con filtros.

En comparación con la molienda, el secado por atomización produce partículas esféricas con una menor área de contacto y una mejor distribución de tamaño de partícula, sin embargo las partículas no siempre son esféricas y pueden tener superficies complicadas con asperezas, huecos y vacíos, la forma de la partícula está influenciada por la velocidad de secado, la tensión superficial y viscosidad del líquido.

Esta técnica se utiliza para preparar polvos secos para inhalación como beclometasona ,budesonida y salbutamol.

Una variante de esta técnica, involucra al fármaco dentro de un líquido criogénico como nitrógeno, oxígeno u argón, las gotas formadas son congeladas con rapidez, resultando en partículas esféricas adecuadas para la inhalación, con un tamaño menor a 5 μm e incluso se alcanzan un orden de diámetro en nanómetros.

Esta técnica permite formular un alto número de moléculas para DPIs, incluyendo péptidos y proteínas, por ejemplo se preparan anti-IgE recombinante e insulina. Sin embargo también se utiliza para preparar formulaciones liposomales y líquidas para MDIs. La principal desventaja de esta técnica es que la manipulación del sistema para incorporar al fármaco dentro del líquido criogénico es muy complicada pero sobretodo costosa.

Existe también la posibilidad de emplear fluidos supercríticos (FSC) como Dióxido de carbono para generar partículas inhalables.

Los tres principales procesos para utilizar FSC requieren la precipitación de soluciones supercríticas compuestas de fluidos supercríticos y soluciones, precipitación de soluciones de gas saturadas y la precipitación de soluciones saturadas utilizando un fluido supercrítico como antisolvente.

Los tres métodos producen partículas inhalables con una fracción de partículas finas (FPF) mayor en comparación que las obtenidas con molinos de chorro.

Ejemplos de fármacos sometidos a este método son la ciclosporina en microesferas de 150 nm y la budesonida en cristales con un DMM de 1-2 μm para emplearse en DPIs.

Las partículas obtenidas por precipitación de FSC están menos cargadas eléctricamente que las producidas con molinos Jet, cuentan con mejor flujo, morfología, distribución de tamaño y mayor estabilidad cristalina.

La precipitación de FSC aun es una técnica poco empleada en la farmacia para generar preparados para DPIs, aunque perfectamente puede recurrirse a ella para preparar sistemas matriciales o partículas recubiertas.

7.3.1. Formulación y excipientes.

Los excipientes son usados para mejorar y potenciar la estabilidad fisicoquímica de un principio activo en la forma farmacéutica.

Desafortunadamente la lista de excipientes aprobados en la terapia inhalatoria, es limitada. La FDA "Food and Drug Administration" favorece el uso de excipientes ya establecidos comercialmente y que son reconocidos como sustancias seguras.

Los excipientes que son investigados para usarse en esta vía de administración, deben ser evaluados según la guía para la industria ICH "*International Conference on Harmonisation*" (M3, S3A y S7A). Esta guía establece que los excipientes deben ser sometidos a estudios toxicológicos en roedores y mamíferos que no son roedores, utilizando la misma vía de administración, la guía determina que no es necesario obtener la LD₅₀ "Dosis Letal, 50%" de un excipiente, pero si es obligatorio monitorear su administración, absorción, metabolismo y eliminación, además de realizar una evaluación sobre los efectos reproductivos en la especie.

La decisión de desarrollar nuevos excipientes debe tener en cuenta el trabajo extra, el tiempo y el costo-beneficio que se pueda alcanzar.

7.3.1.1. Excipientes usados en nebulización.

Las soluciones respiratorias para nebulización, se componen por el fármaco disuelto en soluciones acuosas, el disolvente son soluciones isotónicas que contienen conservadores.

En el pasado, las soluciones de antibióticos inhalados se preparaban como las usadas para administración intravenosa y que no eran nada adecuadas para las vías respiratorias.

Algunos preparados contenían conservadores como fenol y bisulfito que causan irritación en las vías respiratorias, tos y en algunos casos broncoconstricción.

Actualmente se utilizan compuestos aprobados como el EDTA y bisulfito de sodio, aunque persiste el riesgo de broncoconstricción.

Para ajustar la osmolaridad de las soluciones hasta un valor de 300mosmol /L se utiliza el NaCl .

En ajuste del pH se debe tener mucho énfasis, ya que los pulmones poseen una limitada capacidad reguladora, se emplea : Ácido clorhídrico, Hidróxido de sodio, Ácido cítrico, fosfatos y trometamol para alcanzar la neutralidad.

Se adicionan surfactantes para mejorar la dispersión del fármaco, estos pueden ser polisorbatos, sorbitanos.

Un cosolvente como el metanol se adiciona solo en pequeñas cantidades, ya que los alcoholes irritan los pulmones. Se incorporan conservadores como metilparabeno y propilparabeno.

7.3.1.2. Excipientes usados en MDIs.

En un MDI el fármaco es disuelto en un propelente que es presurizado hasta su licuefacción dentro del contenedor.

A partir del año 2000, los CFC fueron sustituidos por los HFA 134 a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) y HFA 227 (heptafluoropropano) que son considerados los propelentes establecidos para MDIs.

Sin embargo estos propelentes han mostrado problemas con la composición de la válvula y pobres propiedades como solvente.

Esta característica es beneficiosa en la prevención de la disolución de las partículas pequeñas de drogas, pero también tiene la desventaja de los agentes tensoactivos que comúnmente se usan, son casi totalmente insolubles y no puede proporcionar ninguna estabilización física de las partículas de fármaco en suspensión.

Para superar los problemas de inestabilidad con los propelentes, se incluye la adición de cosolventes como etanol, se desarrollan nuevos surfactantes, y se trabaja en el desarrollo de nuevos propelentes para evitar problemas de incompatibilidad con los materiales de las válvulas.

Se adicionan también saborizantes y edulcorantes para combatir el sabor desagradable. Para mejorar la estabilidad química se incluyen antioxidantes (ácido ascórbico) o agentes quelantes (EDTA).

7.3.1.3. Excipientes usados en DPIs.

Históricamente, las materias primas empleadas para la administración por inhalación eran obtenidas por micronización, sin embargo este método no es muy eficiente para obtener formulaciones de polvo para inhalación, pues no permite un gran control sobre el tamaño, la forma y la morfología de la partícula; asimismo, la fracturación de las partículas durante la molienda produce grandes interacciones interpartícula con un incremento de fuerzas electrostáticas y cohesivas. Otro método más recomendable es el secado por atomización.

Una correcta mezcla en los componentes de los polvos para DPIs, juega un papel clave en la correcta dispersión del aerosol.

La formulación consiste en una mezcla de pequeñas partículas de fármaco con grandes partículas de excipientes, este es un paso crítico en la manufactura de un DPI.

En cuanto a los excipientes empleados en la formulación, el más comúnmente empleado es la lactosa monohidratada. Otros excipientes mencionados como

auxiliares de la fluidez son la fructosa, galactosa, glucosa, manitol, dextrosa, y ciclodextrinas (7).

En general la morfología y rugosidades de las partículas de excipientes acarreadores no son uniformes, generando diferencias en la adhesión de las partículas de fármaco. Durante el proceso de mezclado, ocurre la adhesión de las partículas de fármaco a las zonas con rugosidades en el excipiente, estas zonas son llamadas “sitios activos”, lo cual ocasiona un gran problema en la uniformidad de dosis.

Una solución para ocupar estos sitios activos en los excipientes, es la incorporación de un tercer componente, cuyas partículas se adhieren a estos sitios activos. La modificación de las superficies de los acarreadores se realiza a través de un recubrimiento con lubricantes hidrófobos como el estearato de magnesio, lípidos, hidroxipropilmetilcelulosa o una disolución superficial con solventes orgánicos como etanol al 70 %.

Otro método consiste en la modificación de la superficie del fármaco mediante la adición de nanopartículas o finos componentes como estearato de magnesio, “Polietilenglicol” PEG 6000, u otros aditivos. Estos agentes también nombrados agentes de control de fuerza tienen la función de modificar las fuerzas interactivas entre el principio activo y el excipiente acarreador seleccionado.

7.4. Fármacos administrados pulmonarmente.

Aunque el uso más común de los fármacos en aerosol es con broncodilatadores y corticosteroides, actualmente se empiezan a implementar con otros fármacos en esta terapia.

Mucolíticos.

La alfa-dornasa humana recombinante representa una versión desarrollada mediante ingeniería genética, de la enzima humana nativa que escinde el DNA extracelular. El esputo de los pacientes afectados con FQ contiene una cantidad abundante de glicoproteínas del moco y DNA extracelular (aproximadamente 6 mg/ml) que procede fundamentalmente de los neutrófilos degenerados que se

acumulan en la vía aérea en respuesta a las infecciones. Se cree que el DNA es el principal factor responsable de las anomalías viscoelásticas del esputo producido en estas condiciones. Durante los estudios *in vitro* se ha comprobado que PULMOZYME® escinde el DNA extracelular del esputo purulento y altera considerablemente las propiedades viscoelásticas del esputo con abundante DNA.

PULMOZYME® se debe administrar con un nebulizador de chorro. Los enfermos deben mantener la pauta de fisioterapia respiratoria correspondiente (43).

Antibióticos.

Los antibióticos en aerosol han sido utilizados durante décadas en el tratamiento de infección pulmonar crónica o bien en la bronquiectásis en fibrosis quística, se ha obtenido clara información de que algunos aminoglicósidos como la tobramicina , gentamicina o la colistina en aerosol son efectivos en la reducción de bacterias presentes en las vías respiratorias con fibrosis quística , mejorando la función pulmonar (6).

La primera preparación disponible comercialmente de un antibiótico inhalado, fue una solución de trobamicina en nebulización JET con una dosis de 300 mg dos veces al día (TOBI, Novartis). Este medicamento libre de conservadores resulta efectivo en la infección por *Pseudomonas sp.* en pacientes con fibrosis quística.

A principios del 2010 la FDA aprobó el uso de Lisinato de Aztreonam inhalado con el nebulizador vibrante de malla Pari e Flow . Otros antibióticos en aerosol se encuentran estudio, ejemplos de éstos son el ciprofloxacino y el levofloxacino inhalados en polvo (6).

Uno de los beneficios de los antibióticos en aerosol es que las altas concentraciones se logran en las vías aéreas superiores excediendo la “concentración mínima inhibitoria” MIC₉₀. Sin embargo después de la aerzolización se presenta un gradiente de concentración. Puede presentarse una concentración muy elevada de fármaco en las vías proximales para moverse o cambiar a una concentración por debajo de MIC₉₀ en las vías aéreas profundas con el riesgo de producir resistencia bacteriana.

En pacientes con bronquitis crónica puede persistir la infección pulmonar especialmente si es causada por *Pseudomonas sp.*, es por eso que se recomienda el uso combinado de antibiótico en aerosol y sistémicamente.

Los antibióticos en aerosol están siendo evaluados como terapia preventiva para disminuir el riesgo de traqueítis o neumonía.

Proteínas y péptidos.

El intercambio de gases en la superficie de los pulmones es una entrada a la circulación sistémica, siendo una entrada potencial para la administración de medicamentos.

Una de los primeros medicamentos en aerosol fue la insulina, que aunque cumplía con el efecto de disminuir la concentración de glucosa sanguínea, en otras ocasiones el efecto era impredecible, todo esto debido a una baja e ineficiente nebulización. Después de largos estudios, se retiró del mercado Exubera de Pfizer.

Otras compañías se encuentran desarrollando péptidos inhalados como la hormona del crecimiento, que puede administrarse en aerosol a niños con deficiencia de esta hormona, evitando de esta manera el uso innecesario de inyecciones (6).

Tratamiento contra la hipertensión.

Existe un gran número de medicamentos que se administran pulmonarmente contra la hipertensión, incluyendo fármacos que incrementan el óxido nítrico, que inhiben la endotelina o que activan la fosfodiesterasa.

Entre estos están los análogos de la prostaciclina: epoprostenol e iloprost, que son bien aceptados como aerosoles nebulizados.

Inflamación de vías respiratorias.

Se han estudiado un gran número de fármacos para reducir el estrés oxidante y por tanto la inflamación en las vías respiratorias, por ejemplo, se ha estudiado la α -1 proteinasa en aerosol para el tratamiento de la inflamación en la fibrosis quística.

Aún se encuentra bajo estudio el glutatión en aerosol para reducir la morbilidad de pacientes con fibrosis.

Otros antiinflamatorios en aerosol en evaluación incluyen a la ciclosporina y tacrolimus que ayudan a prevenir el rechazo de pulmón después de un trasplante.

Otros medicamentos.

La morfina ha sido administrada en nebulización para el tratamiento de disnea severa, aunque no se recomienda en pacientes con hiperventilación y retención del dióxido de carbono.

La ergotamina en aerosol ha sido usada efectivamente en pequeños ensayos para el tratamiento de dolor migraña.

Recientemente se aplica la terapia de transferencia de genes en enfermedades de las vías respiratorias, particularmente en fibrosis quística, donde se administra en aerosol DNA complementario del gen que codifica para el CFTR “Por sus siglas en inglés: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator”, el DNA se inserta en un vector que se administra en aerosol. Esta terapia tiene como limitación a la respuesta inflamatoria contra vectores virales, así como la dificultad de empaquetar grandes moléculas de DNA complementaria (6) (27).

Actualmente no existe en el mercado algún producto para la inmunización por vía pulmonar, sin embargo, la inmunización mediante esta vía ha obtenido especial interés por ser un medio para generar una respuesta inmune y sistémica, sin necesidad de agujas. La formulación adecuada de los antígenos en estado seco y sólido puede resultar en una mayor estabilidad, eliminando así las complicaciones asociadas con su almacenamiento en refrigeración. Recientes avances en la formulación y tecnología para administrar antígenos pueden obtener resultados potenciales en éste campo (21).

Capítulo 8. Control de calidad en terapia inhalatoria.

8.1. Calidad en preparados para administración nasal.

Durante el desarrollo de una preparación nasal cuya formulación contenga un conservante antimicrobiano, debe demostrarse la eficacia del conservante escogido.

En la fabricación, envasado, conservación y distribución de preparaciones nasales, se adoptan medidas adecuadas para garantizar su calidad microbiana.

Cuando la preparación se califica como estéril en la etiqueta, satisface el ensayo de esterilidad.

Las preparaciones nasales estériles se preparan utilizando productos y métodos que permitan asegurar su esterilidad, que impidan la incorporación de contaminantes y el crecimiento de microorganismos.

En el caso de preparaciones nasales que contengan partículas dispersas, se toman medidas adecuadas para garantizar que el tamaño de éstas se controle de forma adecuada al fin propuesto.

Para preparaciones en gel se deben cumplir los requerimientos para preparaciones semisólidas de aplicación cutánea, entre las pruebas realizadas se encuentran límites microbianos, pH, viscosidad y permeación (31).

8.1.2. Calidad en gotas nasales, método para preparados nasales “Farmacopea Europea 6.0”.

Las gotas nasales que se presenten solución cumplen con la **uniformidad de masa**, para lo cual se pesa individualmente el contenido de diez envases, vaciados previamente lo más posible y se determina el promedio de la masa. No más de dos de las masas individuales se desvían más del 10 por ciento del promedio de la masa y ninguna se desvía más del 20 por ciento (31).

Las gotas nasales que se presentan en suspensión o emulsión satisfacen la **uniformidad de contenido** por lo cual se vacían los envases lo más posible y llevar a cabo el ensayo en sus contenidos individuales.

8.1.3. Calidad en sprays nasales de dosis medida, método para preparados nasales “Farmacopea Europea 6.0”.

Los preparados nasales con dosificador que se presentan en *solución* satisfacen la **uniformidad de masa**, que se realiza de la siguiente forma: hacer una descarga desechándola, esperar al menos 5 segundos y volver a descargar desechándola de nuevo, repetir este proceso tres veces más. Pesar el envase, descargarlo una vez desechando la cantidad emitida y pesar de nuevo el envase. Calcular la diferencia entre las dos masas. Repetir el proceso para otros nueve envases. El ensayo es satisfactorio si no más de dos de los valores individuales se desvían más del 25 por ciento del valor promedio y ninguno se desvía más del 35 por ciento (31).

Las preparaciones nasales con dosificador que se presentan en forma de *suspensión o emulsión* satisfacen la **uniformidad de la dosis emitida**: Se utiliza un aparato que permita retener de forma cuantitativa la dosis expulsada por el dispositivo atomizador.

Se agita un envase durante 5 segundos y hacer una descarga desechándola. Esperar al menos 5 segundos, agitar otros 5 segundos y volver a descargar desechando la cantidad emitida.

Repetir este proceso tres veces más. Después de 2 segundos, expulsar una dosis de la preparación nasal a través del dispositivo atomizador en un envase colector. Recoger el contenido de éste por lavados sucesivos y determinar el contenido del principio activo en la mezcla de los líquidos de lavado. Repetir el proceso para nueve envases más.

Salvo excepciones justificadas y autorizadas, la preparación satisface el ensayo si como máximo uno de los contenidos está fuera de los límites del 75 por ciento al 125 por ciento del valor promedio del contenido, y ninguno está fuera de los límites de 65 por ciento al 135 por ciento.

Si dos o tres de los contenidos individuales están fuera de los límites del 75 por ciento al 125 por ciento pero dentro de los límites del 65 por ciento al 135 por ciento, repetir el ensayo para 20 envases más. La preparación satisface el ensayo si no más de tres contenidos individuales de los treinta están fuera de los límites

del 75 por ciento al 125 por ciento y ninguno está fuera de los límites del 65 por ciento al 135 por ciento del valor medio (31).

8.1.4. Calidad en polvos nasales, método para preparados nasales “Farmacopea Europea 6.0”.

Polvos destinados a ser aplicados por insuflación en la fosa nasal mediante un dispositivo adecuado. El tamaño de las partículas de los polvos nasales es el adecuado para que puedan depositarse en la fosa nasal y se comprueba mediante los métodos adecuados para la determinación del tamaño de las partículas.

Ensayos: Granulometría (31).

8.2. Calidad en preparados para administración pulmonar.

8.2.1. Calidad en Nebulizadores método 2.9.18 “Farmacopea Europea 6.0”.

Las preparaciones líquidas para nebulización en forma concentrada para empleo en nebulizadores de operación continua, se diluyen antes de su uso hasta el volumen prescrito. Los líquidos para nebulización pueden prepararse también a partir de polvos reconstituidos.

Para verificar que la dosis emitida por un nebulizador es la adecuada, se realiza la cuantificación de fármaco en las regiones respirables y no respirables, bajo un flujo de aire de 60 ± 5 L/min, a través de un aparato denominado impactor de vidrio. Fig. 20.

El impactor de vidrio opera bajo el principio de choque y separa la dosis emitida por el nebulizador en la dosis no respirable, que inciden en la boca y orofaringe, y las fracciones respirables. La parte superior del aparato retiene la parte no respirable, mientras que el resto de la dosis respirable se recoge en la cámara de compresión más baja.

Esta técnica fue desarrollada en los laboratorios de GlaxoSmithKline Reino Unido, su uso se limita a la evaluación de los nebulizadores, inhaladores de dosis medida e inhaladores de polvo seco (34).

La prueba de control de calidad en el laboratorio se realiza de la siguiente forma:

Se introducen 7 y 30 mL de solvente adecuado dentro de la región superior e inferior en las cámaras de compresión respectivamente.

Se conectan todas las partes del aparato, cuidando que el ensamble quede en posición vertical y con un soporte adecuado. Se conecta una bomba adecuada con un filtro en la salida del aparato, ajustando el flujo de aire a través del aparato a un valor de 60 ± 5 L/min, simulando el flujo a través de la garganta (31).

Se introduce la preparación para inhalación, colocando la boquilla del nebulizador en el adaptador de boquilla del aparato. Se enciende la bomba del aparato durante 10 s y después se acciona el nebulizador.

Pasados 60 s se detiene la acción del nebulizador y se dejan transcurrir 5s para inmediatamente detener la bomba del aparato. Posteriormente se lavan tanto la cámara de compresión inferior como superior del aparato y se cuantifican la cantidad de fármaco liberado en la región respirable y no respirable (31).

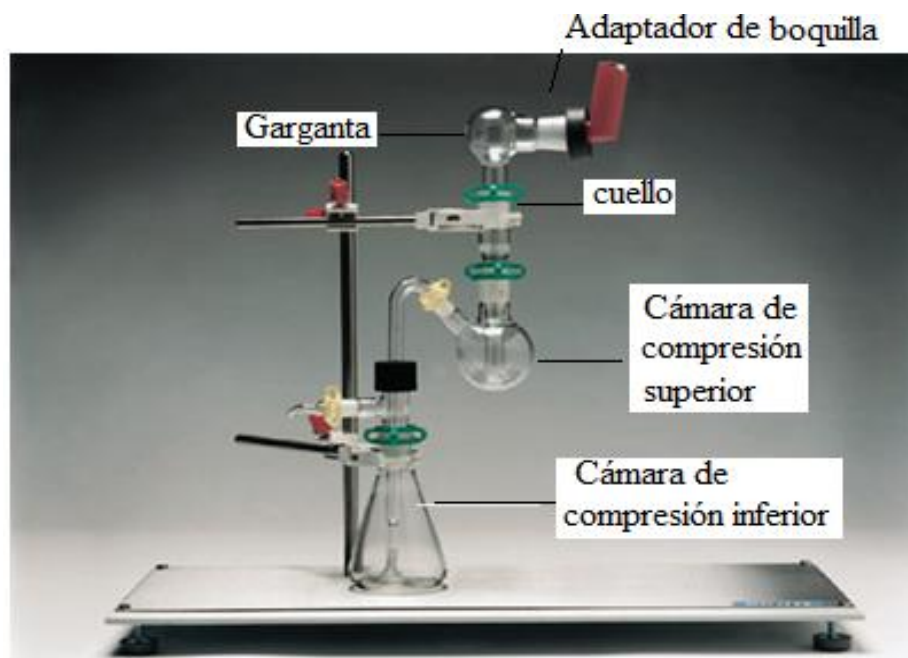


Figura 20. Impactor de vidrio. <http://www.btc.iitb.ac.in/~rbanarji/biomatlab/facilities.html>

8.2.2. Calidad en Inhaladores de dosis medida e inhaladores de polvo seco, MGA 0299 FEUM 10^a ed. y método USP 32-NF 27 <601>.

Las siguientes pruebas se aplican tanto a inhaladores de dosis medida que se formulan como suspensiones o soluciones como a inhaladores de polvo seco en presentación unidosis o multidosis (23).

Se debe recordar que para polvos o suspensiones empacados en unidades de dosis en envases o cápsulas deben de cumplir requerimientos de uniformidad propios conforme al método correspondiente. Esta prueba asegura que los productos multidosis proporcionen el número total de las descargas declaradas en el marbete (42).

Los requerimientos farmacopeicos que necesitan este tipo de inhaladores son: *La Uniformidad de dosis emitida, Uniformidad de contenido en el envase y la distribución de tamaño aerodinámico del aerosol.*

Todas las pruebas se realizan manejando los dispositivos de acuerdo a sus instrucciones de uso.

8.2.2.1. Requisitos de uniformidad de dosis emitida tanto en MDIs y DPIs.

A menos que se especifique lo contrario en la monografía individual, los requisitos de uniformidad de dosis emitida tanto en MDIs y DPIs se ensayan con 10 contenedores del producto, se cumplen los requerimientos si la dosis emitida en 9 de los 10 contenedores se encuentra entre 75%-125% y ninguna está fuera de 65% a 135% de la dosis especificada. Si el contenido de no más de 3 dosis está fuera del intervalo de 75%-125% pero sí está dentro del intervalo de 65% a 135%, se seleccionan 20 contenedores adicionales y se sigue el procedimiento establecido para el análisis de dosis emitida en cada contenedor. Los requisitos se cumplen si no más de 3 resultados, de los 30 valores, se encuentran fuera del intervalo de 75%-125% y ninguno está fuera del intervalo de 65% a 135% (23).

8.2.3. Determinación de dosis emitida en Inhaladores de dosis medida, MGA 0299 FEUM 10ª ed. y método USP 32-NF 27 <601>.

Para determinar el contenido de principio activo en la dosis emitida por un inhalador de dosis medida, se utiliza el aparato Fig.21.

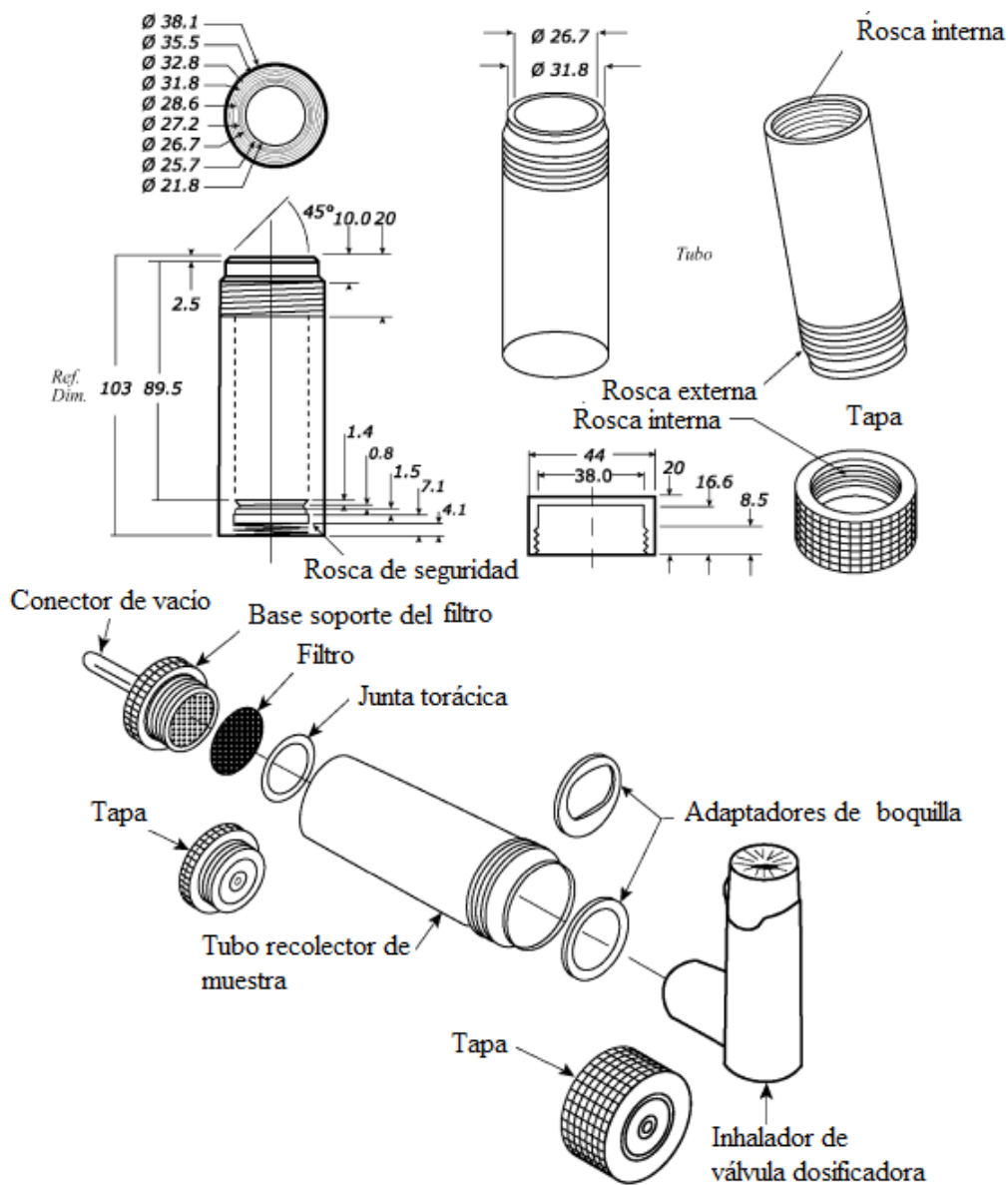


Figura 21. Aparato A, muestreador en MDIs. MGA 0299 FEUM 10ª ed

Se prepara el inhalador para su uso de acuerdo a las instrucciones de la etiqueta y se pone en funcionamiento la bomba de vacío con un flujo de aire de 28,3 L/min \pm 5%, a menos que se indique lo contrario en la monografía individual.

Descargar la dosis mínima recomendada en el aparato a través del adaptador de la boquilla, oprimiendo la válvula con una duración suficiente para asegurar que la dosis haya sido completamente descargada. Desconectar el vacío y separar el aparato A del inhalador. Cuantificar la cantidad de fármaco en el interior del aparato después de enjuagar el filtro con un disolvente adecuado (23).

8.2.4. Determinación de dosis emitida en Inhaladores de polvo seco, MGA 0299 FEUM 10^a ed. y método USP 32-NF 27 <601>.

Para determinar la dosis emitida de un inhalador del polvo seco se emplea el siguiente aparato. Fig. 22.

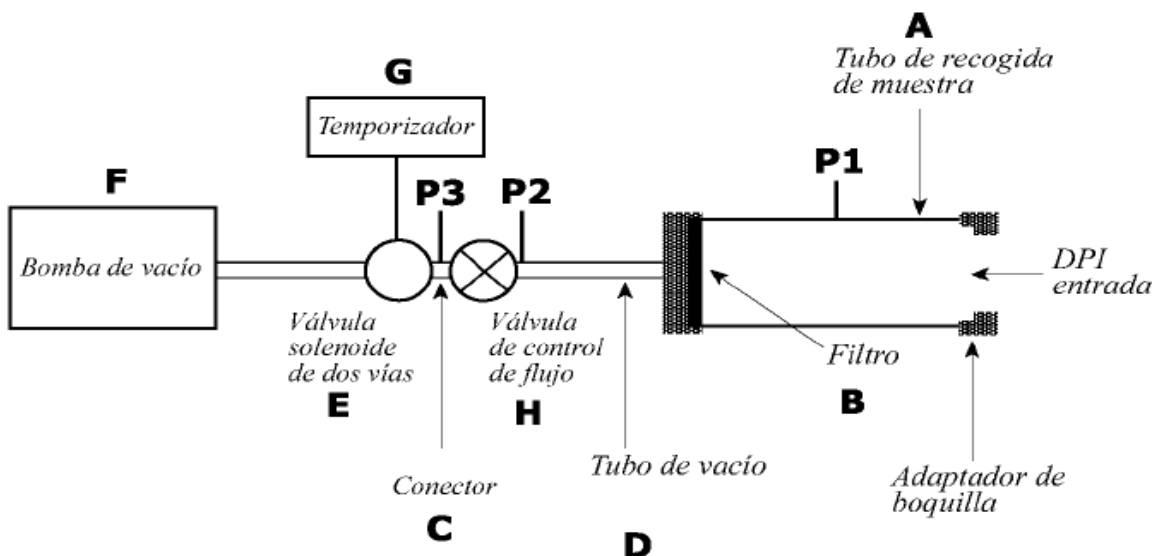


Figura 22. Aparato B, muestreador de dosis unitaria en DPIs. MGA 0299 FEUM 10^a ed.

Se opera el aparato a una tasa del flujo de aire que produce una caída de presión de 4 kPa (40,8 cm H₂O) en el inhalador para ser probado y con una duración compatible con la retirada de 4 litros de aire de la boquilla del inhalador (23).

Determinar el caudal de prueba con el aparato B de la siguiente manera. Insertar un inhalador en el adaptador de boquilla para asegurar un sello hermético. Conectar un puerto de transducción de presión diferencial en la toma de presión, P1, y dejar el otro abierto a la atmósfera. Encender la bomba y abrir la válvula de solenoide de dos vías. Ajuste la válvula de control de flujo hasta que la caída de presión en el inhalador es de 4,0 kPa (40.8 cm H₂O). Asegurar que el flujo producido en la válvula de control sea el correcto, mediante la determinación de

los valores individuales de presión absoluta P2 y P3; la relación P3/P2 debe ser menor o igual a 0,5. Si este criterio no se puede lograr, es probable que la bomba de vacío se use con capacidad insuficiente.

Se debe asegurar que el flujo de aire extraído de la boquilla no se vea afectado por las fluctuaciones de la bomba y cambios en la resistencia del flujo de aire del inhalador. Se retira el inhalador del adaptador de la boquilla y sin mover la válvula de control de flujo. Se mide el caudal de aire extraído de la boquilla, Q_{out} , mediante la conexión de un medidor de flujo en el adaptador de la boquilla de una manera hermética, para un medidor calibrado, un flujo volumétrico de entrada (Q_{in}), utilice la siguiente fórmula:

$$Q_{out} = \frac{(Q_{in}P_0)}{(P_0 - \Delta P)}$$

Donde P_0 es la presión atmosférica y la ΔP es la caída de presión en el medidor.

Si el caudal es superior a 100 L/min, ajustar la válvula hasta obtener un caudal equivalente a 100 L/min. Anotar el valor de caudal volumétrico y definir este valor como el caudal del ensayo (Q , en litros por minuto).

Definir la duración del flujo de prueba, $T = 240/Q_{out}$, en (T, en segundos), de modo que un volumen de 4.0 L de aire ($\pm 5\%$) se retire del inhalador en la prueba de velocidad de flujo Q_{out} , y ajustar el temporizador de control del funcionamiento válvula solenoide.

Cargar el inhalador de polvo de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta. Accionar la bomba de vacío con la válvula solenoide cerrado, insertar la boquilla del inhalador en sentido horizontal en el adaptador de la boquilla. Descargar el polvo en el aparato de muestreo mediante la activación del temporizador de control de la válvula de solenoide y retirar 4,0 L de aire desde el inhalador en la tasa de flujo de aire previamente definida.

Repetir la operación con el fin de simular el uso del inhalador por el paciente (por ejemplo, inhalación de dos o tres veces, si es necesario, para vaciar la cápsula).

Repita la operación n-1 veces, donde n es el número de veces definidos en la etiqueta como la dosis mínima recomendada. Separe el inhalador de polvo seco

del aparato de muestreo, y desconectar el tubo de vacío, D. Se determina el contenido de fármaco en el aparato después de enjuagar el filtro y el interior del aparato con un disolvente adecuado. Si se especifica en la monografía individual, realizar esta prueba bajo condiciones de temperatura y humedad controladas (23).

8.3. Determinación de la Uniformidad de dosis en envases en MDIs y DPIs, MGA 0299 FEUM 10^a ed. y método USP 32-NF 27 <601>.

La uniformidad de dosis en los envases se debe determinar para inhaladores de dosis medida o inhaladores de polvo seco que contienen múltiples dosis de la formulación del fármaco. Esta prueba asegura de que los productos multidosis cuenten con el número total de dosis declaradas en la etiqueta.

Para esta prueba a menos que se indique otra cosa en la monografía individual, el contenido de la fármaco en por lo menos 9 de las 10 dosis recogidas de un inhalador, deben estar entre 75% y el 125% de la dosis declarada en el marbete, y ninguna está fuera del intervalo de 65% a 135%. Si el contenido de no más de 3 dosis están fuera del intervalo de 75% a 125%, pero dentro del intervalo de 65% a 135% se seleccionan dos inhaladores adicionales, y sigue el procedimiento establecido para el análisis de 10 las dosis de cada uno. Los requisitos se cumplen si no más de 3 resultados, de los 30 valores, se encuentran fuera del intervalo de 75% a 125% y ninguno está fuera del intervalo de 65% a 135% (23)

8.3.1. Determinación de la Uniformidad de dosis en Inhaladores de dosis medida, MGA 0299 FEUM 10^a ed. y método USP 32-NF 27 <601>.

Se utiliza el aparato A como se indica en el muestreo de la entrega de dosis de inhaladores de dosis medida, con un caudal de 28,3 L de aire/min \pm 5%. Una única dosis se define como el número de aplicaciones, especificadas en la etiqueta como la dosis mínima recomendada. Seleccione un inhalador y seguir instrucciones de la etiqueta, agitar el inhalador durante 5 segundos y coleccionar una segunda dosis, separar el aparato inhalador de A y desconectar el vacío. Cuantificar el contenido de fármaco después de enjuagar el filtro y el interior del aparato con un disolvente adecuado. Recoge dos dosis más esperando no menos de 5 segundos entre las pulsaciones.

Descargar el dispositivo (a menos que se especifique lo contrario en la monografía individual), hasta $(n / 2) + 1$ dosis mínimas recomendadas.

8.3.2. Determinación de la Uniformidad de dosis en Inhaladores de polvo seco, MGA 0299 FEUM 10^a ed. y método USP 32-NF 27 <601>.

Se usa el aparato B como se indica en el muestreo de la dosis en inhaladores de polvo. Una dosis única se define como el número de actuaciones indicadas en el etiquetado del producto según la dosis mínima recomendada, considerando que $[(n / 2) - 1$ a $(n / 2) + 2$, donde n es el número mínimo de dosis recomendada en la etiqueta] .Se selecciona un inhalador y siguen las instrucciones de la etiqueta (23).

8.4. Tamaño de partícula, método USP 32-NF 27. <601>.

La distribución del tamaño de gotas en inhaladores de dosis medida y la distribución de tamaño de partículas en la nube de inhaladores de polvo seco, son características importantes que se utilizan para evaluar el desempeño de los dispositivos. Si bien la medición del tamaño de partícula por microscopía se puede utilizar para evaluar el número de partículas grandes, aglomerados y partículas extrañas en las emisiones de los inhaladores de dosis medidas (por ejemplo, Bitartrato de epinefrina de aerosol para inhalación), siempre que sea posible esta prueba debería ser reemplazada con un método para determinar la distribución de tamaño aerodinámico de los fármacos en aerosol. Cuando hay una distribución log-normal, la distribución del tamaño aerodinámico puede ser caracterizada por el diámetro mediano aerodinámico de masa (DMAM) y la desviación geométrica estándar (GSD). La distribución de tamaño aerodinámico se determina usando aparatos como los impactores de cascada (23).Fig.23. Se determina la dosis de partículas finas, refiriéndose a esta dosis como aquella fracción de partículas que sale de un inhalador con un diámetro aerodinámico menor que el tamaño definido en la monografía individual.

Esto se puede esperar que se correlacione con la fracción de dosis del fármaco que penetra en los pulmones durante la inhalación.

Las monografías individuales también pueden definir las fracciones emitidas de dosis depositadas en más de un intervalo de tamaño aerodinámico.

Los dispositivos de impactación en cascada retienen y clasifican a las partículas y gotas de aerosoles en función de su diámetro aerodinámico. El principio de operación de estos dispositivos es la separación de las partículas de aerosoles y gotas dentro de una corriente de aire en función de la inercia que presente el aerosol.

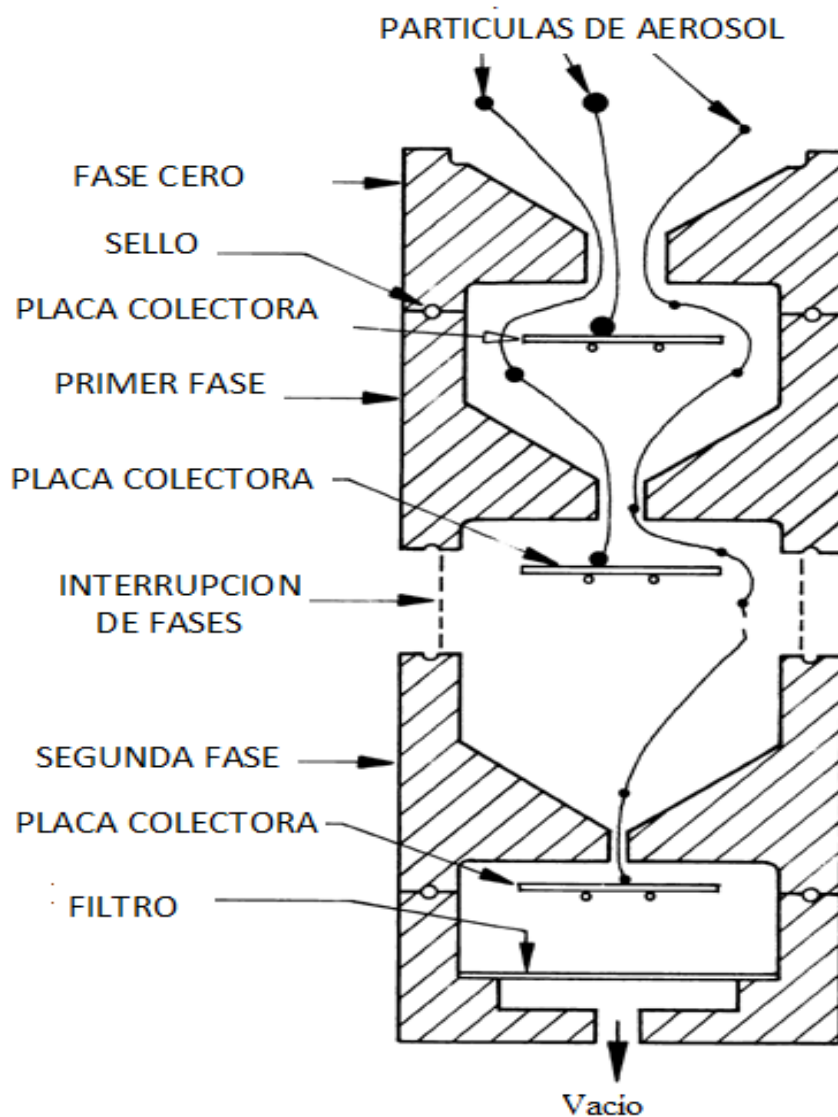


Figura 23. Aparato impactador en cascada. USP 32-NF 27. <601>.

Capítulo 9. Utilización de la administración nasal y pulmonar de medicamentos en México.

Actualmente en México la administración de fármacos por vía nasal se utiliza con el fin de tratar padecimientos locales como rinitis, sinusitis y resfriados, en el Cuadro básico y Catálogo de medicamentos de la Secretaría de Salud, se hace referencia al empleo de corticosteroides y descongestionantes nasales (51).

Tabla 5. Medicamentos administrados nasalmente en el cuadro básico y catálogo de medicamentos de la Secretaría de salud.

Fuente: <http://www.dgjs.salud.gob.mx/snece/catalogos/MEDICAMENTOS.html>

Principio activo.	Cuadro básico/ Catálogo de medicamentos.	Clave	Descripción
Fenilefrina. Indicado en congestión nasal y paranasal secundaria a rinitis.	Cuadro básico	3102	Solución nasal Cada mL contiene: Clorhidrato de fenilefrina 2.5 mg Envase con gotero integral con 15 mL
Budesonida. Indicada en rinitis alérgica.	Catálogo de medicamentos.	4337	Suspensión nasal Cada mL contiene Budesonida 1.280 mg Envase con frasco pulverizador con 6 ml (120 dosis de 64 µg cada una)
Furoato de mometasona. Indicado en rinitis alérgica o estacional.	Catálogo de medicamentos.	4141	Suspensión nasal Cada 100 mL contiene: Furoato de mometasona monohidratada equivalente a 0.050 g de furoato de mometasona anhidra. Envase nebulizador con 18 mL y válvula dosificadora (140 nebulizaciones de 50 µg cada una)
Clorhidrato de Oximetazolina. Alivio temporal de la congestión nasal y nasofaríngea	Catálogo de medicamentos.	2198	Solución nasal Cada 100 ml contienen: Clorhidrato de oximetazolina 50 mg Envase con gotero integral con 20 mL.

A continuación se presenta una lista de algunos productos administrados nasalmente que se encuentran en el mercado farmacéutico mexicano, así como las empresas que los manufacturan.

Tabla 6. Corticosteroides y descongestionantes nasales.				
<i>Fuente: www.medicamentosplm.com</i>				
Producto	Principio activo	Presentación	Empresa	Indicación terapéutica.
BECONASE AQUA	Dipropionato de Beclometasona	Suspensión con atomizador nasal.	GLAXOSMITHKLINE	Profilaxis y el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y pólipos nasales
FLIXONASE[®] AQUA	Propionato de fluticasona	Suspensión con atomizador nasal.	GLAXOSMITHKLINE	Tratamiento de la rinitis alérgica estacional y pólipos nasales
OMNARIS	Ciclesonida	Suspensión con atomizador nasal.	NYCOMED	Tratamiento de sinusitis aguda Y pólipos nasales .
RHINOCORT AQUA	Budesonida	Suspensión con atomizador nasal.	ASTRAZENECA	Tratamiento de la rinitis alérgica
RINELON	Furoato de mometasona	Suspensión con atomizador nasal.	SCHERING PLOUGH	Tratamiento de la rinitis.

Tabla 7. Otros productos nasales. Fuente : www.medicamentosplm.com				
Producto	Principio activo	Presentación	Empresa	Indicación terapéutica.
ALLEMAR NASALMER	Agua de mar	Solución nasal en spray	SANOFI-AVENTIS	Descongestivo nasal que se usa en caso de rinitis, sinusitis y resfriado.
ESTERIFLU	Iones activos: 7.5-9.5 mg	Solución antiséptica electrolizada de superoxidación con pH neutro a 0.001% en spray.	ESTERIPHARMA	Coadyuvante en el tratamiento de sinusitis aguda y crónica, rinitis. Prevención de influenza.

En cuanto al empleo de la administración pulmonar de medicamentos en México, en el catálogo y cuadro básico de medicamentos de la Secretaría de Salud, se encontraron antiasmáticos, corticoides y agentes para la EPOC.

Tabla 8. Medicamentos administrados pulmonarmente en el cuadro básico y catálogo de medicamentos de la Secretaría de salud. Fuente: http://www.dgis.salud.gob.mx/snece/catalogos/MEDICAMENTOS.html			
Principio activo.	Cuadro básico/ Catálogo de medicamentos.	Clave	Descripción
Desflurano Anestésico. Inducción y mantenimiento de la anestesia general.	Catálogo de medicamentos	0234	Líquido Cada envase contiene: Desflurano 240 ml Envase con 240 ml.
Halotano Anestésico. Inducción y mantenimiento de la anestesia general.	Catálogo de medicamentos	0222	Líquido Cada envase contiene: Halotano 250 ml. Envase con 250 ml.
Isoflurano. Anestésico. Inducción y mantenimiento de la anestesia general.	Catálogo de medicamentos	0232	Líquido Cada envase contiene: Isoflurano 100 ml Envase con 100 ml
Trobamicina Antibiótico. Fibrosis Quística con infección bronquial crónica por <i>Pseudomona aeruginosa</i> .	Catálogo de medicamentos	de 5337	solución para nebulizador Cada ampollita contiene: Tobramicina 300 mg Envase con 14 sobres. Cada sobre con 4 ampollitas de 5 ml cada una.

Tabla 8. Continuación. Medicamentos administrados pulmonarmente en el cuadro básico y catálogo de medicamentos de la Secretaría de salud. Fuente:

<http://www.dgis.salud.gob.mx/snece/catalogos/MEDICAMENTOS.html>

Principio activo.	Cuadro básico/ Catálogo de medicamentos.	Clave	Descripción
Acetilcisteína, Indicada en procesos broncopulmonares con hipersecreción viscosa .	Cuadro básico	4326	Solución para nebulización al 20% Cada ampolleta contiene: Acetilcisteína 400 mg
Dipropionato de beclometasona, Indicada en asma bronquial.	Cuadro básico	0477	Suspensión en aerosol Cada inhalador contiene: Dipropionato de beclometasona 10 mg.Envase con inhalador con 200 dosis de 50 µg.
Salbutamol. Indicado en Asma bronquial Bronquitis Enfisema.	Cuadro básico	0429	Suspensión en aerosol Cada inhalador contiene: Salbutamol 20 mg. Envase con inhalador con 200 dosis
Alfa-dornasa . Indicada en complicaciones pulmonares expulsando con facilidad el moco.	Catálogo de medicamentos	5330	Solución para inhalación. Cada ampolleta contiene: Alfa-dornasa 2.5 mg Envase con 6 ampolletas de 2.5 ml.
Budesonida . Indicada en asma.	Catálogo de medicamentos	4332	Suspension para nebulizar Cada envase contiene: Budesonida (micronizada) 0.250 mg Envase con 5 ó 20 envases con 2 ml.
		4334	Polvo Cada dosis contiene: Budesonida (micronizada) 100 µg Envase con 200 dosis e Inhalador
Fluticasona. indicada en asma	Catálogo de medicamentos	0440	Suspensión en aerosol Cada 1.0 g contiene: Propionato de fluticasona 0.58820 mg. Envase con un frasco presurizado con 5.1 g (60 dosis de 50 µg).
Salbutamol indicado en Asma bronquial Bronquitis	Catálogo de medicamentos	0439	Solución para nebulizador Cada 100 ml contienen: Sulfato de salbutamol 0.5 g Envase con 10 ml.
Ipratropio . Indicado en Broncoespasmo en casos de asma bronquial Broncoespasmo en caso de EPOC.	Catálogo de medicamentos	2162	Suspensión en aerosol Cada g contiene: Bromuro de ipratropio 0.286 mg (20 µg por nebulización) Envase con 15 ml (21.0 g) como aerosol

A continuación se presentan algunos medicamentos administrados pulmonarmente y comercializados en México.

Tabla 9. Antiasmáticos y agentes para LA EPOC. Fuente : www.medicamentosplm.com				
Producto	Principio activo	Presentación	Empresa	Indicación terapéutica.
SEREVENT	Hidroxi-naftoato de salmeterol	Caja con frasco con 12g con dispositivo inhalador con 120 dosis de 25 µg.	GLAXOSMITHKLINE	Broncodilatador para el tratamiento regular a largo plazo en pacientes con Asma, Bronquitis crónica, enfisema y otras patologías con obstrucción reversible de la vía aérea.
COMBIVENT*	Bromuro de ipratropio/ sulfato de salbutamol	Solución para nebulizar. Viales de dosis unitaria de solución para inhalación: Cajas con 10, 20 ó 30 ampolletas con 2.5 mL.	BOEHRINGER	Broncospasmo reversible asociado con padecimientos obstructivos de las vías respiratorias en pacientes que requieren de más de un solo broncodilatador.
ONBRIZE BREEZHALER	Maleato de indacaterol	Cajas de cartón con 30, 60 ó 90 cápsulas (no ingeribles) con polvo para inhalación con 150 µg, instructivo y dispositivo para inhalación.	NOVARTIS	El maleato de indacaterol es un agonista adrenérgico β_2 de acción prolongada indicado en la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes con (EPOC)
VENTOLIN	Sulfato de Salbutamol.	Caja con frasco con 10 ml. Solución para nebulizar.	GLAXOSMITHKLINE	Broncodilatador β_2 -agonista, para el tratamiento de crisis asmáticas severas
INTAL NEBULIZADOR	Cromoglicato de Sodio.	Solución para nebulizar. Cajas con 24 y 48 ampolletas de 2 ml.	SANOFI-AVENTIS	Tratamiento preventivo del asma bronquial en niños y adultos.

Tabla 10. Corticosteroides pulmonares. Fuente : www.medicamentosplm.com				
Producto	Principio activo	Presentación	Empresa	Indicación terapéutica.
ALVESCO	Ciclesonida	Solución en aerosol, Caja con frasco de 10 ml de 120 dosis en presentaciones de 50, 100 y 200 µg/dosis.	NYCOMED	Antiasmático esteroide tópico inhalado, con una potente actividad antiinflamatoria sobre la mucosa del tracto respiratorio, indicado en la profilaxis y terapia de mantenimiento de asma y en tratamiento de EPOC.
FLIXOTIDE®	Propionato de fluticasona Budesónida	Caja con frasco presurizado con 10.2 g (120 dosis de 50 µg, respectivamente).	GLAXOSMITHKLINE	Efecto antiinflamatorio en los pulmones.Reduce los síntomas y las exacerbaciones del asma en pacientes tratados previamente con un broncodilatador solamente o con otra terapia profiláctica.
PULMICORT TURBUHALER	Budesónida	POLVO.Caja con dosificador multidosis de polvo con 200 dosis que liberan 100 µg/dosis de budesonida.	ASTRAZENECA	Antiinflamatorio esteroideo, indicado en pacientes con asma bronquial y EPOC que requieran tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides para el control de la inflamación subyacente de las vías respiratorias.

Tabla 11. Otros productos pulmonares. Fuente : www.medicamentosplm.com				
Producto	Principio activo	Presentación	Empresa	Indicación terapéutica.
RELENZA	Zanamivir	POLVO Cada dosis de polvo contiene: Zanamivir 5 mg. Envase con 5 discos de aluminio, cada uno con 4 dosis de 5 mg y un dispositivo inhalador.	GLAXOSMITHKLINE	Profilaxis y tratamiento de la Influenza subtipos A y B.

Las empresas Farmacéuticas que muestran actividad en la manufactura de este tipo de productos son principalmente internacionales, los productos que se comercializan en nuestro país son manufacturados en México o en la casa matriz de éstas.

En cuanto a la comercialización de nebulizadores en México, se encuentran disponibles marcas y modelos importados de nebulizadores JET, ultrasónicos y vibrantes de malla. Fig. 24 y 25.

También existe la posibilidad de adquirir un nebulizador de marca nacional, perteneciente a la compañía NEBUCOR, única empresa en México que manufactura estos productos. Fig. 26.

NEBULIZADOR ULTRASÓNICO
ASPEN UN 400



NEBULIZADOR JET C25 OMRON



Figura 24. Nebulizador ultrasónico ASPEN y nebulizador JET OMRON.

<http://www.aerosolmedicalsistemas.com/AMS/nebulizadores.html> y

http://www.omronmexico.com/productos_respiratorio.htm#top

NEBULIZADOR VIBRANTE
DE MALLA OMRON NE-U22



Figura 25. Modelo de nebulizadores vibrante de malla.
http://www.omronmexico.com/productos_respiratorio.htm#top

NEBULIZADOR COMPRESOR (MOTOR) MOD P-100 NEBULIZADOR HUMIDIFICADOR ULTRASONICO MOD E-303



Figura 26. Modelo de nebulizadores JET y ultrasónico NEBUCOR.
<http://www.nebucor.com.mx/>.

Capítulo 10. Conclusiones.

Se concluye que tanto la vía nasal como la pulmonar son una atractiva e interesante propuesta para desarrollar medicamentos que se administran con otras rutas como la intravenosa, ya que cuentan con diversas ventajas como no ser invasivas y ser vías de administración idóneas para fármacos obtenidos mediante biotecnología.

Las ventajas y desventajas de la administración nasal y pulmonar, dependen de factores como la forma farmacéutica, el diseño de la formulación, el estado fisiológico en las vías respiratorias del paciente y el mecanismo de los dispositivos empleados. Ambas vías de administración tienden a ser utilizadas para obtener un efecto terapéutico local, es decir para tratar padecimientos en nariz y pulmones respectivamente.

En cuanto a los avances en la administración nasal, se encontró que diversas investigaciones la describen como una vía para administrar fármacos como analgésicos, cardiovasculares, antiinflamatorios, hormonas, vacunas y establecen la propuesta de administrar fármacos al sistema nervioso central a través de ésta. Los fármacos administrados convencionalmente con esta vía son descongestionantes y corticosteroides. En el mercado mexicano sólo encontramos soluciones y suspensiones en spray para lograr un efecto local.

En cuanto a la vía pulmonar, diversos estudios la proponen como una ruta para administrar antibióticos, proteínas y péptidos, tratamiento contra la hipertensión y antiinflamatorios para las vías respiratorias. Los fármacos que se administran actualmente mediante la vía pulmonar son antiasmáticos, corticoides, antibióticos, anestésicos, mucolíticos y agentes para la EPOC, se administran en polvos, suspensiones ó soluciones, a través de nebulizadores de chorro, ultrasónicos o de malla vibrante ó con inhaladores MDI o DPI, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del medicamento y de la comodidad del paciente. En nuestro país contamos con todas estas modalidades en cuanto a dispositivos se trata.

Se presentaron las pruebas para evaluar la calidad de los medicamentos administrados nasal y pulmonarmente, tales como la Uniformidad de masa en preparados nasales y Uniformidad de dosis en preparados pulmonares, la verificación de dosis emitida con cada dispositivo y tamaño de partícula en medicamentos para administrar pulmonarmente. Los métodos de análisis se encontraron en la FEUM 10^a ed, USP “United States Pharmacopeia 32” y EP “European Pharmacopoeia 6.0”.

Cabe mencionar que hasta hace un año, la FEUM incorporó en sus métodos generales de análisis las pruebas de calidad para MDIs y DPIs. Las pruebas de calidad para nebulizadores se encontraron sólo en la EP “European Pharmacopoeia” 6.0. En cuanto a preparaciones nasales la FEUM 10^a ed. sólo hace referencia a sprays nasales.

Todo esto permite concluir que se debe de trabajar arduamente en México, en cuanto al desarrollo, producción, enseñanza y empleo de medicamentos administrados con estas vías ,con el objetivo de lograr efectos sistémicos o que permitan administrar fármacos que actúen sobre sitios diferentes a cualquier parte u órgano del aparato respiratorio.

Apéndice I. Abreviaturas

ATP	Adenosin trifosfato
CFC	Clorofluorocarbonos.
CFRT	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
d_{ae}	Diámetro aerodinámico equivalente
DDAVP	Desmopresina (1-ácido-8-D-arginina)
DMAM	Diámetro mediano aerodinámico de la masa
DMM	Diámetro mediano de la masa
DPI	Inhalador de polvo seco "Dry Powder Inhalers"
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EP	Farmacopea Europea "European Pharmacopoeia"
FDA	Food and Drug Administration
FPF	Fracción de partículas finas
FSC	Flúidos supercríticos.
GSD	Desviación geométrica estándar
HFA	Hidrofluoroalcanos
ICH	International Conference on Harmonisation
kDa	Kilo Dalton
kPa	Kilopascal
LD₅₀	Dosis Letal, 50%
MDI	Inhalador de dosis medida "Metered-Dose Inhalers"
MHz	Megahertz
MIC₉₀	Concentración mínima inhibitoria de un antibiótico
NaCl	Cloruro de sodio
NAC	N- acetil- cisteína "N-Acetyl-Cysteine"
NALT	Tejido Linfoide asociado a la mucosa nasal
PEG	Polietilenglicol
PLA	Ácido poliláctico
PLGA	Ácido poli (láctico-co-glicólico)
SNC	Sistema Nervioso Central
USP	Farmacopea de los Estados Unidos "United States Pharmacopoeia"
VHC	Espaciador de MDI "valved holding chamber"

Apéndice II. Glosario.

Anticolinérgicos. Un agente anticolinérgico una sustancia que sirve para reducir o anular los efectos producidos por la acetilcolina en el sistema nervioso central y periférico. Los anticolinérgicos son inhibidores competitivos reversibles de alguno de los dos tipos de receptores de acetilcolina (receptores muscarínicos o antinicotínicos).

Asma bronquial. El asma es una enfermedad crónica del sistema respiratorio caracterizada por vías aéreas hiperreactivas (es decir, un incremento en la respuesta broncoconstrictora del árbol bronquial). Las vías aéreas más finas disminuyen ocasional y reversiblemente por contraerse su musculatura lisa o por ensanchamiento de su mucosa al inflamarse y producir mucosidad, por lo general en respuesta a uno o más factores desencadenantes como la exposición a un medio ambiente inadecuado (frío, húmedo o alergénico), el ejercicio o esfuerzo en pacientes hiper-reactivos, o el estrés emocional.

Beleño negro. Es una especie fanerógama perteneciente a la familia de las solanáceas que crece en toda Europa, Asia central y occidental y América del Norte. Su nombre científico es *Hyoscyamus niger*. Las hojas y semillas contienen: alcaloides tropánicos: escopolamina (más del 50%), hiosciamina, atropina, abundantes flavonoides.

Biodisponibilidad. Proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.

Células goblet. Estas células también se conocen como células caliciformes, son las encargadas de secretar moco en las vías respiratorias, la porción apical de ésta células posee múltiples inclusiones de moco, rico en polisacáridos.

Citocromo P450. Es una familia de proteínas del citocromo P450 que usan un amplio rango de compuestos exógenos y endógenos como sustratos de sus reacciones enzimáticas, forman parte de cadenas de transferencia de electrones . La reacción más común catalizada por el citocromo P450 es una reacción monooxigenasa, es decir, la inserción de un átomo de oxígeno molecular (O_2) en un sustrato orgánico (RH) a la vez que el otro átomo de oxígeno es reducido a agua.

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator CFTR. El CFTR es un transportador con canales de iones para el cloruro y el tiocianato en las membranas celulares. Las mutaciones del gen CFTR afectan el funcionamiento de los canales de iones cloruro en las membranas de las células, dando lugar a la fibrosis quística y ausencia congénita de los conductos deferentes .

Datura stramonium. Es una especie botánica de planta del género Datura, de la familia de las Solanaceae. Entre las sustancias que se encuentran en ella están los alcaloides tropánicos como atropina, hiosciamina y escopolamina, caracterizados por provocar reacciones anticolinérgicas que en cantidades mayores, causan síndrome atropínico o la muerte.

Densidad. Es una magnitud referida a la cantidad de masa contenida en un determinado volumen de una sustancia.

Descenso crioscópico. La disminución de la temperatura del punto de congelación que experimenta una disolución respecto a la del disolvente puro.

Desviación geométrica estándar (GSD). Es una medida de la variabilidad del diámetro geométrico de las partículas de un aerosol y es un valor adimensional.

Diámetro aerodinámico equivalente. Es el diámetro físico de una esfera de una unidad de densidad que posee una velocidad de sedimentación igual a la de la partícula considerada

Diámetro mediano aerodinámico de la masa (DMAM). Se llama diámetro mediano aerodinámico de la masa (DMAM) al diámetro de las partículas cuando su diámetro físico d_{geo} es igual al diámetro mediano de la masa.

Diámetro mediano de la masa DMM. Es el valor medio del diámetro que posee una población de partículas de aerosol, donde el 50% de las partículas tienen un diámetro menor a este valor y la otra mitad un diámetro mayor.

Dioxido de carbono CO₂. También denominado dióxido de carbono, gas carbónico y anhídrido carbónico, es un gas cuyas moléculas están compuestas por dos átomos de oxígeno y uno de carbono. El aparato respiratorio es el encargado de captar oxígeno O₂ y eliminar el dióxido de carbono CO₂ procedente del metabolismo celular.

Dosis Letal 50. Dosis de una sustancia que provoca la muerte del 50% de la población animal en un estudio, debido a la exposición de los sujetos a la sustancia.

EP. Farmacopea Europea. Es una farmacopea que incluye una amplia gama de principios activos y excipientes utilizados para preparar productos farmacéuticos en Europa. Está compuesta por más de 2.000 monografías generales y específicas, incluyendo diversas sustancias químicas, antibióticos, sustancias biológicas, vacunas para uso humano o veterinario; sueros inmunológicos, preparaciones de radiofármacos, fitoterápicos, preparados homeopáticos y reservas homeopáticas. También contiene formas de dosificación, monografías generales, materiales y recipientes, suturas, métodos generales con esquemas o cromatogramas y la descripción de reactivos. Las monografías describen normas de calidad para todos los principales medicamentos utilizados en Europa.

FDA (Food and Drug Administration: Agencia de Alimentos y Medicamentos)

Es la agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos (tanto para seres humanos como para animales), suplementos alimenticios, medicamentos (humanos y veterinarios), cosméticos, aparatos médicos (humanos y animales), productos biológicos y derivados sanguíneos.

FEUM. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Es el documento expedido por la Secretaría de Salud que consigna los métodos generales de análisis y los requisitos sobre identidad, pureza y calidad de los fármacos, aditivos, medicamentos, productos biológicos y demás insumos para la salud.

Fibrosis quística “FQ”. La FQ es una enfermedad congénita que a nivel pulmonar ocasiona la producción anormal de moco espeso y pegajoso, el cual bloquea los conductos respiratorios y proporciona un medio ambiente ideal para el desarrollo de infecciones. Estos procesos infecciosos se repiten con mayor frecuencia conforme aumenta la vida del individuo dañando sus pulmones y provocando un deterioro progresivo de su función, con falla respiratoria y muerte en etapas tempranas de la vida.

Fluido supercrítico (FSC). Es cualquier sustancia que se encuentre en condiciones de presión y temperatura superiores a su punto crítico. Poseen propiedades que lo denomina como “un híbrido entre un líquido y un gas”, es decir, puede difundir como un gas, y disolver materiales como un líquido.

Glicirricina. Es una sustancia presente en el regaliz (*Glycyrrhiza glabra* L.), una planta procedente de la Europa mediterránea y Asia Menor. La glicirrina le confiere propiedades expectorantes y antiinflamatorias, ejerciendo una acción antiácida y antiulcerosa gástrica o duodenal, favoreciendo así mismo la acción digestiva.

HFA. Los hidrofluorocarburos (HFCs) son hidrocarburos en los que algunos de los átomos de hidrógeno, pero no todos, han sido reemplazados por flúor. Los átomos de flúor no catalizan en estos compuestos la destrucción del ozono, por lo que los

HFCs no dañan la capa de ozono. Así, HFCs como el tetrafluoroetano se han convertido en sustitutos favoritos de los CFCs en la industria.

Higroscopicidad. La higroscopicidad es la capacidad de los materiales para absorber la humedad atmosférica.

Hiosciamina. La hiosciamina es un anticolinérgico que bloquea la acción del neurotransmisor acetilcolina a nivel de los receptores muscarínicos.

Hipertónicas. Una solución hipertónica es aquella que tiene mayor concentración de soluto en el medio externo, por lo que una célula en dicha solución pierde agua (H₂O) debido a la diferencia de presión, es decir, a la presión osmótica, llegando incluso a morir por deshidratación.

Hipoxia. Es un estado de deficiencia de oxígeno en la sangre, células y tejidos del organismo, con compromiso en la función de éstos.

Humo carbólico. El término humo carbólico es uno de los nombres comunes del Fenol. El fenol en forma pura es un sólido cristalino de color blanco-incoloro a temperatura ambiente. Su fórmula química es C₆H₅OH, y tiene un punto de fusión de 43 °C y un punto de ebullición de 182 °C. El fenol es un alcohol, debido a que el grupo funcional de los alcoholes es R-OH, y en el caso del fenol es Ar-OH. El fenol es conocido también con otros nombres como ácido fénico o ácido carbólico. Este compuesto fue utilizado como principio activo en el balón de humo carbólico por poseer actividad antiséptica pero actualmente se conoce su elevada toxicidad.

International Conference on Harmonisation. La Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) reúne a las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica de Europa, Japón y los EE.UU. para discutir aspectos científicos y técnicos de registro de medicamentos.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Es una patología prevenible y tratable, caracterizada por una limitación progresiva al flujo aéreo, asociada a una respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas o gases nocivos (principalmente el tabaco). Aunque la EPOC afecta primariamente los pulmones, produce consecuencias sistémicas significativas. En los pacientes con EPOC existe un grado variable de bronquitis crónica y/o enfisema, siendo difícil discernir la contribución relativa de cada condición.

Lipofilicidad. Es la propiedad que presentan algunas sustancias para solubilizarse en lípidos y grasas.

Líquido cefalorraquídeo. El líquido cefalorraquídeo, conocido como LCR, es un líquido de color transparente, que baña el encéfalo y la médula espinal. Circula por el espacio subaracnoideo, los ventrículos cerebrales y el canal medular central sumando un volumen entre 100 y 150 mL, sus funciones son mantener flotante el encéfalo, actuando como colchón o amortiguador, dentro de la sólida bóveda craneal. Sirve de vehículo para transportar los nutrientes al cerebro y eliminar los desechos.

Lisozima. La lisozima, también llamada muramidasa, es una enzima de 14,4 kilo dalton que daña las células bacterianas catalizando la hidrólisis de las uniones beta 1,4 entre los residuos de ácido N-acetilmurámico y N-acetil-D-glucosamina en un peptidoglicano. La lisozima es abundante en numerosas secreciones como la saliva, las lágrimas y el moco.

Macrófagos. Los macrófagos son células del sistema inmunitario, que se localizan en los tejidos procedentes de la emigración desde la sangre a partir de un tipo de leucocito llamado monocito.

Medicina Ayurvédica. La medicina ayurvédica es considerada por la Organización Mundial de la Salud como un ejemplo de medicina tradicional y la reconoce como uno de los sistemas más antiguos en el mundo de la medicina, desarrollado en la India durante el periodo 2000-1000 a.C. Los conocimientos se

transmitían oralmente y su práctica era ejercida por curanderos tradicionales, actualmente la Ayurveda coexiste con sistemas científicos organizados.

Mega Hertz. MHz se usa para medir la frecuencia, es decir, el número de veces que se repite un proceso en una unidad de tiempo. Un Megahercio (MHz) equivale a 1 millón de hercios.

Microvellosidades. Protuberancias o evaginaciones, que poseen las células con un alto poder de absorción.

Movimiento Browniano. Cuando en un líquido existen partículas en suspensión (como polvo o polen) se observa que éstas muestran un movimiento aleatorio e impredecible

Osmolaridad. La osmolaridad es una forma de expresión de la concentración total de sustancias en disoluciones usadas en medicina. Expresa osmoles/ L.

Oxígeno O₂. El oxígeno es un elemento químico de número atómico 8 y símbolo O. En su forma molecular más frecuente, O₂, es un gas a temperatura ambiente. Representa aproximadamente el 20,9 % en volumen de la composición de la atmósfera terrestre y participa en la respiración celular de los organismos aeróbicos.

Peptidadsas. Son enzimas que rompen los enlaces peptídicos de las proteínas.

pH . El potencial de hidrógeno o pH es una medida de la acidez o alcalinidad de una disolución. El pH indica la concentración de iones hidronio [H₃O⁺] presentes en determinadas sustancias.

Presión de vapor. La presión de vapor es la presión de la fase gaseosa o vapor de un sólido o un líquido sobre la fase líquida, para una temperatura determinada, en la que la fase líquida y el vapor se encuentra en equilibrio dinámico; su valor es independiente de las cantidades de líquido y vapor presentes mientras existan ambas.

Propelente. Los CFC son una familia de gases que se emplearon como propelentes de aerosoles. Los clorofluorocarburos (CFCs) son fluorocarburos que contienen átomos de cloro. Sin embargo, los CFCs tienen un alto potencial para reducir el ozono gracias principalmente a la ruptura homolítica de los enlaces carbono-cloro. Su uso está actualmente prohibido casi totalmente por el Protocolo de Montreal.

Pseudomonas sp. Las bacterias del género *Pseudomonas* son bacilos gram negativos aerobios. Su forma es recta y curvada con flagelación polar.

Sistema nervioso central (SNC). El sistema nervioso central está formado por el cerebro, cerebelo, tronco espinal y la médula espinal. En él residen las funciones cognitivas y las emocionales. Está protegido en su parte superior por el cráneo y en parte inferior por la columna vertebral.

Suspensiones. Una suspensión es una mezcla que tienen partículas finas suspendidas en un líquido durante un tiempo y luego se sedimentan. En la fase inicial se puede ver que el recipiente contiene elementos distintos. Se pueden separar por medios físicos.

Tensión superficial. En física se denomina tensión superficial de un líquido a la cantidad de energía necesaria para aumentar su superficie por unidad de área. Esta definición implica que el líquido tiene una resistencia para aumentar su superficie.

USP. La **Farmacopea de Estados Unidos** es la farmacopea oficial de los Estados Unidos, publicada junto con el formulario nacional de medicamentos como la USP-NF. Medicamentos recetados y de venta libre, y otros productos para el cuidado de la salud vendidos en los Estados Unidos están obligados a seguir las normas de la USP-NF. La USP también establece estándares para los ingredientes de los alimentos y suplementos dietéticos

Bibliografía.

- 1) SINKO, P.J. (2005). *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences* (5ta Ed.). Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins.
- 2) TORTORA, G.J; DERRICKSON B. (2007). *Principios de Anatomía y Fisiología* (11va ed.). Argentina. Médica panamericana.
- 3) KOEPPEN, Bruce M; STANTON, Bruce A. (2009). *Berne y Levy Fisiología* (6ta ed.). Barcelona. Elsevier España.
- 4) SWARBRICK, J. (2007). *Encyclopedia of Pharmaceutical Sciences* (3ra ed.). New York. Informa Healthcare USA. Vol. 2.
- 5) ANDERSON,P.(2005).History of Aerosol Therapy: Liquid Nebulization to MDIs to DPIs. *Respiratory Care*, 50 (9), 1139-1141.
- 6) BRUCE,R. (2010). Air and Soul: The Science and Application of Aerosol Therapy. *Respiratory Care*, 55 (7), 911-921.
- 7) PILCER, G., AMIGHI, K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 392 (10), 1–19.
- 8) BROWN,R.(2007). Drug delivery systems: pulmonary and parenteral. *Practice nurse*, 33(5), 13-22.
- 9) SCHEUCH G. et al. (2006). Clinical perspectives on pulmonary systemic and macromolecular delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews Elsevier*. 58 (6) 996–1008.
- 10) RAHISUDDIN et al. (2011). Review on nasal drug delivery system with recent advancement. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 3 (2), 6-11.
- 11) YILDIZ O et al. (2009). Nasal Delivery of High Molecular Weight Drugs. *Molecules* 2009, 14, 3754-3779.
- 12) SANJAY Dey et al. (2011). Nasal drug delivery: An approach of drug delivery through nasal route. *Der Pharmacia Sinica*, 2 (3):94-106.
- 13) DHAKAR et al. (2011) . A review on factors affecting the design of nasal drug delivery system. *International Journal of Drug Delivery*, 3 194-208.
- 14) PENICHE H; PENICHE C. (2010). Chitosan nanoparticles: a contribution to nanomedicine. *Polymer International*. 60: 883–889.

- 15) BAILEY M; BERKLAND C. (2008). Nanoparticle Formulations in Pulmonary Drug Delivery. *Periodicals, Inc. Med Res Rev*, 29 (1), 196–212.
- 16) HESS D. Aerosol Delivery Devices in the Treatment of Asthma. (2008). *Respir Care* ; 53(6):699 –723.
- 17) LABIRIS N; DOLOVICH M. (2003). Pulmonary drug delivery. Part II: The role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Blackwell Publishing Ltd Br J Clin Pharmacol*, 56, 600–612.
- 18) BUSTAMANTE R; GAETE L. (2008). Factores determinantes de la calidad de los inhaladores presurizados de dosis medida, *Neumología pediátrica*, 3(1) ,95-100.
- 19) YAN CHAN et al. (2011). Mannitol Delivery by Vibrating Mesh Nebulisation for Enhancing Mucociliary Clearance. *Journal of pharmaceutical sciences*, 100 (7), 2693-2702.
- 20) WATSS A. B. et al. (2008). Current Therapies and Technological Advances in Aqueous Aerosol Drug Delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy Informa Healthcare* 34,913–922.
- 21) SOU T et al. (2011). New developments in dry powder pulmonary vaccine delivery. *Trends in Biotechnology* 29(4) ,191-198.
- 22) MUÑOZ A. (2006). Inhaladores de polvo seco para el tratamiento de las enfermedades respiratorias. Parte I. *Revista Cubana de Farmacia* 40 (2).
- 23) USP 32-NF 27. <601>.
- 24) WALSH J. et al. (2011) .Delivery devices for the administration of paediatric formulations: Overview of current practice, challenges and recent developments. *International Journal of Pharmaceutics* xxx (2011) xxx– xxx, 1-11.

- 25) AMANI et al. (2011). Alternatives to Conventional Suspensions for Pulmonary Drug Delivery by Nebulisers: A Review. *Journal of pharmaceutical sciences*. DOI 10.1002/jps.22665.
- 26) FORBES. B. et al. (2011). Challenges in inhaled product development and opportunities for open innovation. *Advanced Drug Delivery Reviews* 63 (2011), 69–87.
- 27) SINN P. L. et al. (2011). Genetic therapies for cystic fibrosis lung disease. *Human Molecular Genetic* 20 (1), Review, R79-R86.
- 28) AULTON M. E. .Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design, (Second Edition). España. Churchill Livingstone.
- 29) Teijeiro D. (2007). Desarrollo de micro y nanopartículas de polisacáridos para la administración pulmonar y nasal de macromoléculas terapéuticas. (*Tesis de licenciatura - Universidad de Santiago de Compostela*). Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. pp. 3-11.
- 30) SANTOS. B; GUERRERO M.D. Administración de medicamentos, Teoría y práctica, (Segunda edición). España. Ediciones Díaz de Santos.
- 31) European Pharmacopoeia 6.0, Métodos de análisis, preparaciones para inhalación 2.9.18.
- 32) <http://www.kurvetech.com/devices.asp> [Consulta 26 Agosto 2011].
- 33) <http://www.optinose.com/> [Consulta 26 Agosto 2011].
- 34) <http://www.btc.iitb.ac.in/~rbanarji/biomatlab/facilities.html> [Consulta 2 Noviembre 2011].
- 35) <http://www.theengineer.co.uk/Journals/1/Files/2010/6/14/Optinose.pdf> [Consulta 2 Noviembre 2011].
- 36) <http://www.faqs.org/patents/app/20120006323> [Consulta 2 Noviembre 2011].
- 37) <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/996/1030> [Consulta 3 Noviembre 2011].
- 38) ARORA P. et al. (2002). Permeability issues in nasal drug delivery. *Drug Discovery Today* Volume: 7, Issue: 18, Pages: 967-975.

- 39) Tomado de *www.aerolizer.com* [Consulta 3 Noviembre 2011].
- 40) FLEUR. L. STRAND. *Fisiología humana: un enfoque hacia los mecanismos reguladores*. Cuarta edición.
- 41) *www.faes.es/archivos_pdf/download/inalair/.../INALAIR1_2.PDF* [Consulta 3 Noviembre 2011].
- 42) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Décima edición.
- 43) <http://www.libreriamedica8a.com/productos/1579.htm> [Consulta 13 Marzo 2012].
- 44) <http://fibrosisquistica.org.mx/home/index.php?id=13> [Consulta 13 Marzo 2012].
- 45) <http://www.alliumherbal.com/es/articulos/39-digestion-flora-intestinal/146-el-regaliz.html> [Consulta 13 Marzo 2012].
- 46) <http://www.nasajpg.com/publicaciones/asma-bronquial-pdf/> [Consulta 13 Marzo 2012].
- 47) <http://www.usp.org/es/usp-nf-es> [Consulta 13 Marzo 2012].
- 48) *www.farmacopea.org.mx/* [Consulta 13 Marzo 2012].
- 49) www.iqb.es/cbasicas/farma/farma06/plantas/pe14sm.htm [Consulta 13 Marzo 2012].
- 50) Constantino h. et. Al. (2007). Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects. *International Journal of Pharmaceutics* 337 (2007) 1–24
- 51) <http://www.dgis.salud.gob.mx/snece/catalogos/MEDICAMENTOS.html> [Consulta 22 Marzo 2012].
- 52) <http://www.aerosolmedicalsystems.com/AMS/nebulizadores.html> [Consulta 25 Marzo 2012].
- 53) http://www.omronmexico.com/productos_respiratorio.htm#top [Consulta 5 Abril 2012].
- 54) <http://www.nebucor.com.mx/> [Consulta 12 Abril 2012].