

CURSO DE AEROSOLTERAPIA

Partículas Buenas y Partículas Malas?

Rubén A. Bosi
Pediatra Neumólogo
Fundación Enfisema - Mar del Plata



Principios Físicos

AEROSOL

- Suspensión de partículas $<100 \mu\text{m}$ en una fase gaseosa
- El tiempo de suspensión es variable
 - Sistema generador del aerosol
 - Tamaño de las partículas
 - Densidad de las partículas
 - Peso de las partículas
 - Concentración de la droga

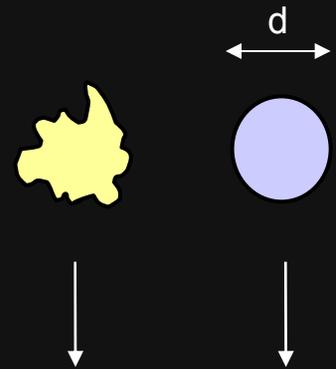
Tamaño de las Partículas

Partículas uniformes y esféricas

- Diámetro geométrico

Partículas de diferentes forma y tamaño

- Diámetro aerodinámico
 - Diámetro de una esfera ficticia de densidad unitaria
 - En caída libre, tiene la misma velocidad de sedimentación que la partícula examinada
 - Diámetro de la partícula \times raíz cuadrada de su densidad



Diámetro Aerodinámico Mediano de Masa

Generación de Partículas

▪ Aerosoles Monodispersos

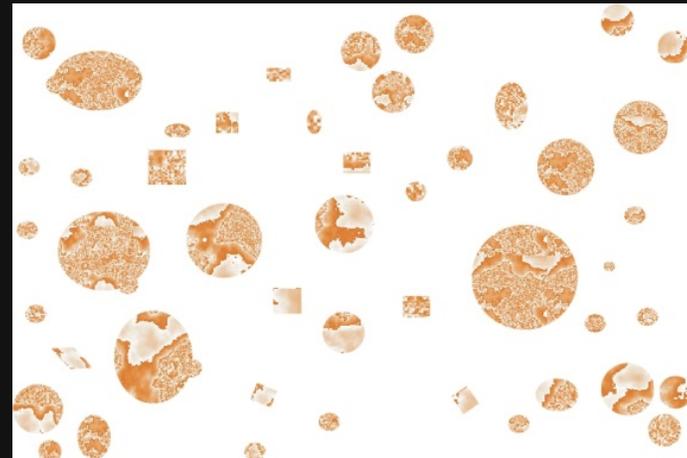
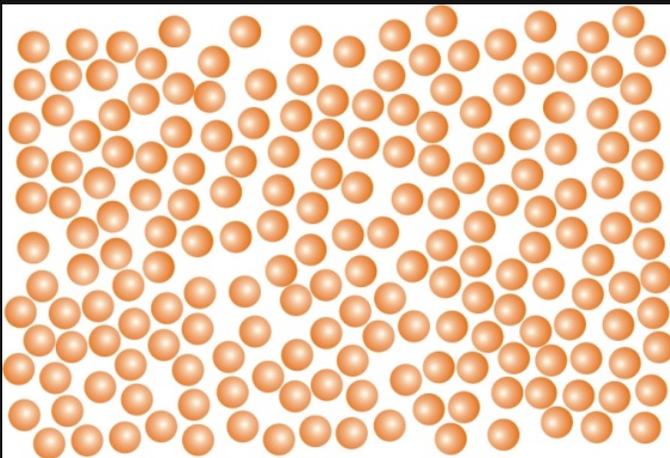
- Todas las partículas tienen igual forma, tamaño y densidad
- Pueden ser descriptos por su diámetro aerodinámico

▪ Aerosoles Heterodispersos o Polidispersos → Terapéuticos

- Contienen partículas con amplio rango de diámetro aerodinámico
- Son descriptos en función de:
 - Diámetro Aerodinámico Mediano de la Masa (DAMM)
 - Desviación Geométrica Estándar (DGE)

Diámetro Aerodinámico Mediano de Masa

- Es el tamaño en el cual la masa del sistema en partes iguales
 - 50% de la masa está contenida en partículas mayores
 - 50% de la masa del aerosol contenida en partículas menores

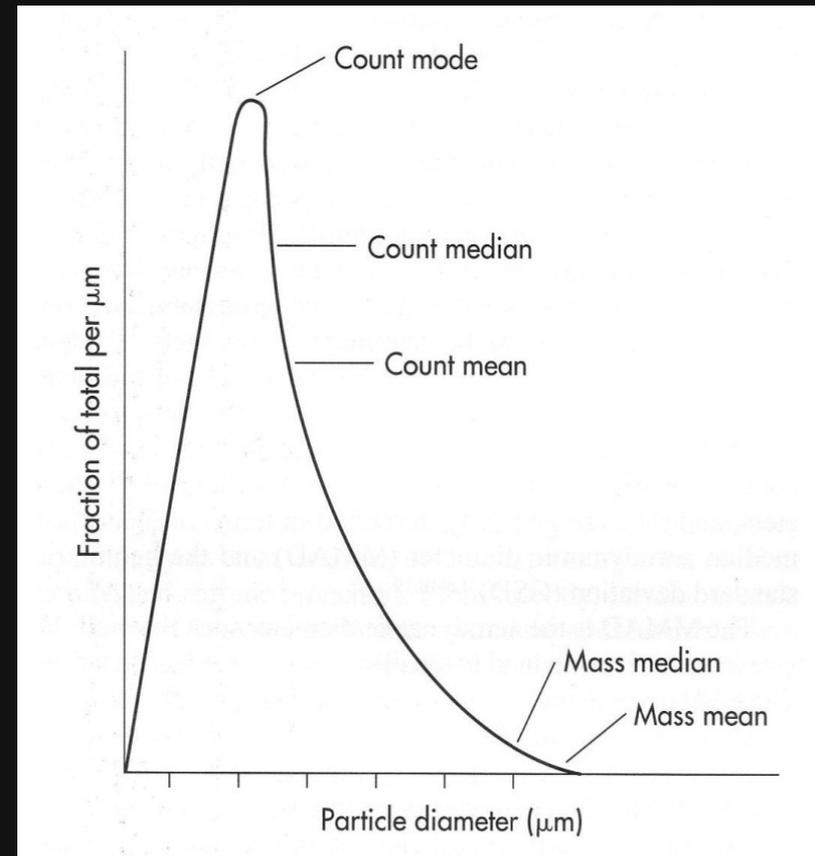


Desviación Geométrica Estándar

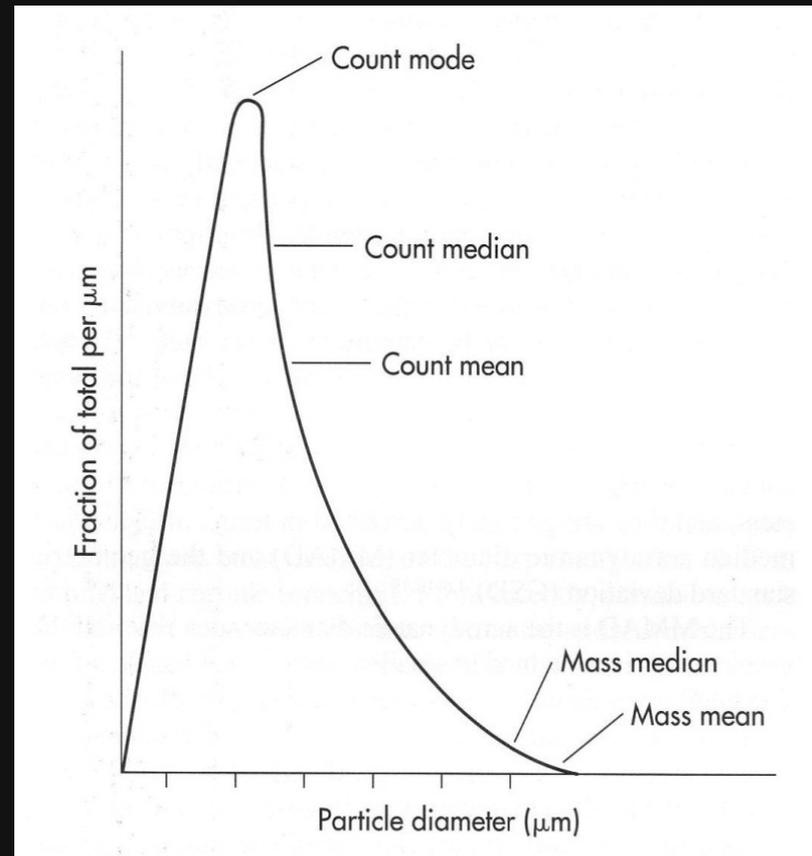
- Es una curva de dispersión alrededor del valor del DAMM
- Indica el rango de variación de tamaño de las partículas
- Se define por la relación entre
 - Diámetro de partícula en el percentil 84.2
 - La partícula mayor que el 84.2% de todas las partículas
 - Mediana del diámetro
- Partículas de igual forma, tamaño y densidad → DGE = 1
- Aerosoles con $DGE \leq 1,22$ → se consideran como monodispersos

Desviación Geométrica Estándar

- La masa de una gota esférica está dada por el cubo de su radio
 - $V_E = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3$
- Una gota de 10 μm contiene 1000 veces la masa de una gota de 1 μm
- Para aerosoles heterodispersos
 - Hay muchas más gotitas menores que el DAMM de las que hay con un valor mayor
 - Puede que solo un 10% de las gotitas supere el DAMM



Desviación Geométrica Estándar



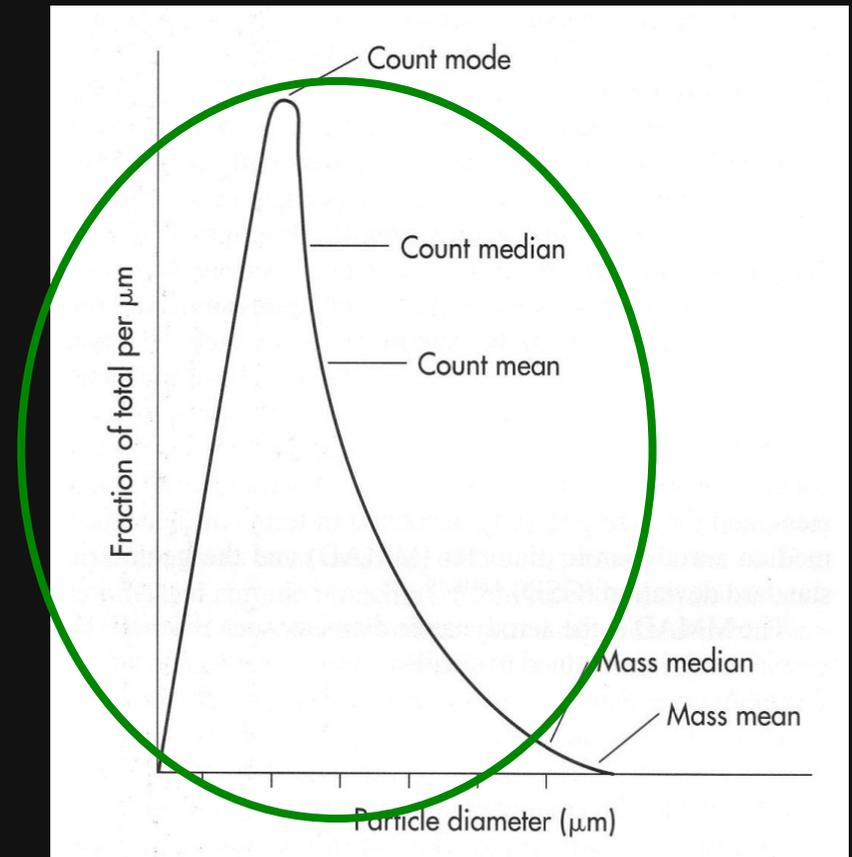
Everard, M & Le Souëf, P. *Aerosol Therapy and Delivery Systems. Pediatric Respiratory Medicine. 1999, Cap. 10: 286-299*

Desviación Geométrica Estándar

**PARTÍCULAS
IDEALES**



**Masa
Respirable**



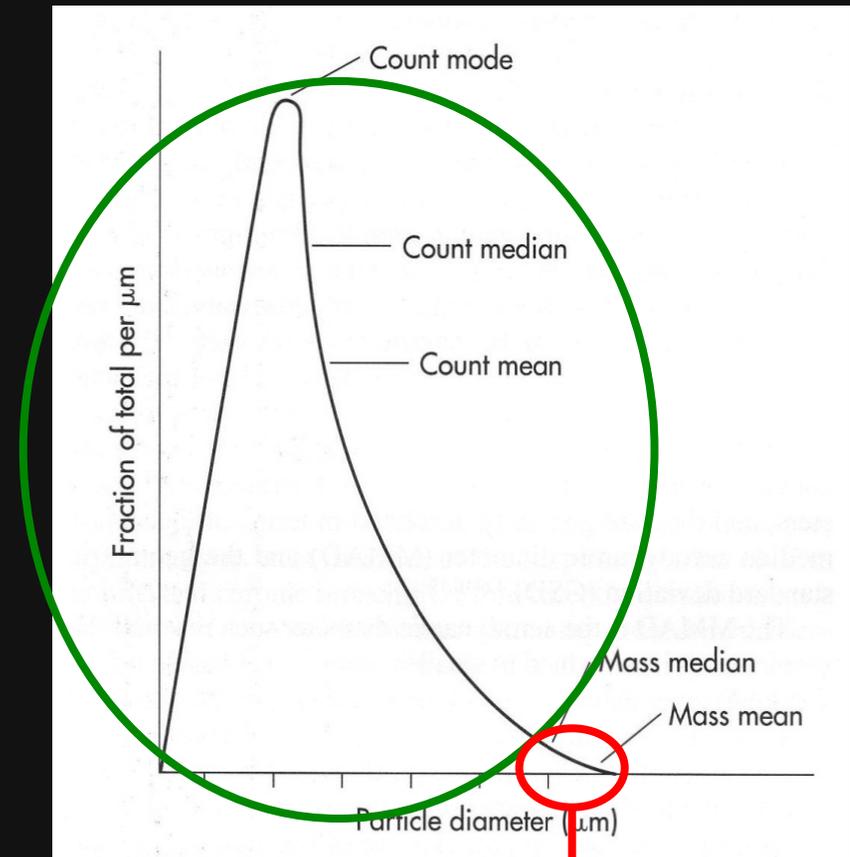
Desviación Geométrica Estándar

**PARTÍCULAS
IDEALES**



**Masa
Respirable**

**PARTÍCULAS
NO IDEALES**





Desviación Geométrica Estándar

Estimación del N° de gotas y de droga emitidos por un Aerosol

- Objetivo: evaluar el número de partículas de medicamento o gotas contenidas en inhalador de dosis medida (IDM)
- Se desarrollaron ecuaciones para su estimación
- El N° de partículas fue altamente dependiente del DAMM y DGE
 - En menor medida, lo fue de la masa total del aerosol
- Cuando se calculó para un aerosol monodisperso usando el DAMM
 - El número de partículas resultó significativamente menor

Desviación Geométrica Estándar

Estimación del N° de gotas y de droga emitidos por un Aerosol

- Solución en IDM
 - HFA 134a → rango entre 220 millones a 1,1 billones de partículas
 - Cada gotita atomizada contiene droga activa
 - N° de partículas con fármaco = N° de gotitas atomizadas
- Suspensión en IDM
 - Muchas gotitas no contienen partículas de fármaco micronizadas
 - N° de partículas con fármaco es menor que el N° gotas atomizadas

Desviación Geométrica Estándar

Table II. The number of particles in an aerosol, calculated using Eq. 6, with the same mass median aerodynamic diameters, but different geometric standard deviations

| GSD | 1.0 | 1.2 | 1.4 | 1.6 | 1.8 | 2.0 |
|-------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| MMAD (mm) | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| <i>M</i> (mg/actuation) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| # of Particles | 14,000,000 | 16,000,000 | 23,000,000 | 38,000,000 | 66,000,000 | 121,000,000 |

Conclusiones

- El N° de partículas es altamente dependiente del DAMM y la DGE
- Varía hasta 3 veces entre productos comerciales
- El cálculo en base al DAMM para un aerosol monodisperso se asoció con un número de partículas significativamente menor



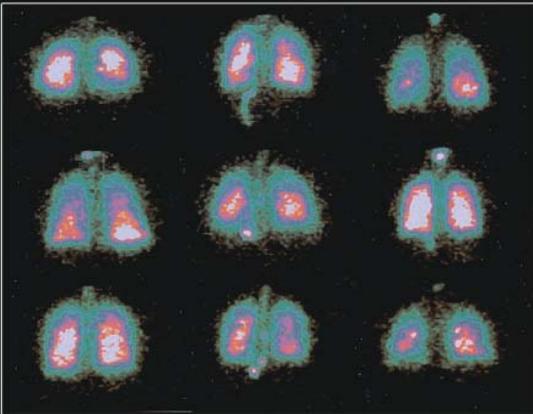
Propiedades Físicas del Aerosol

PROPELENTE

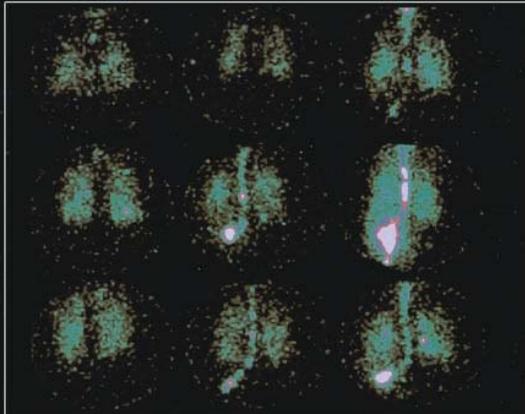
- Hidrofluoroalkano 134a vs Clorofluorocarbono marcados con ^{99m}Tc
- 9 adultos voluntarios sanos no fumadores
- HFA-Beclometasona, CFC-Fluticasona y CFC-Beclometasona
- Recibieron 2 puff de 50 mcg → Imágenes por Cámara Gamma
- HFA134a tuvo una mayor deposición pulmonar
 - BDP-HFA = 53%; FP-CFC = 12% y BDP-CFC = 4%
- CFC → alta deposición orofaríngea
 - FP-CFC = 75%; BDP-CFC = 82% y HFA-BDP = 29%

Propiedades Físicas del Aerosol

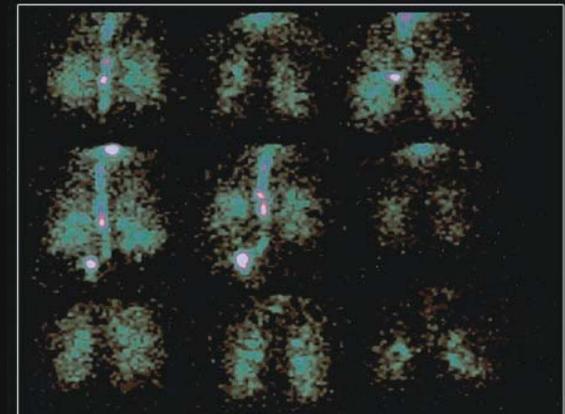
HFA-BDP. DAMM= 0,9 μm



CFC-FP. DAMM= 2,0 μm



CFC-BDP. DAMM= 3,5 μm



CONCLUSIONES

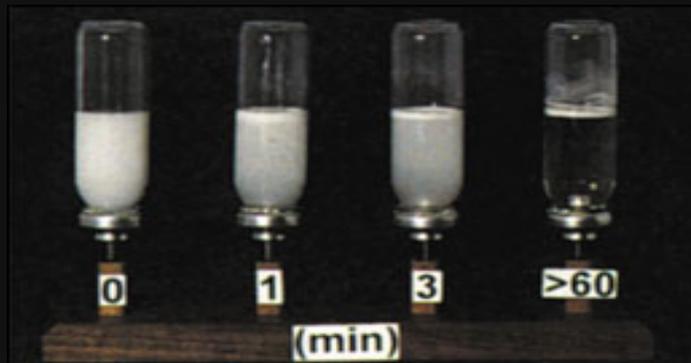
- Mayor deposición pulmonar con HFA comparado con CFC
- HFA mostró la menor deposición orofaríngea
- Los valores de deposición se relacionaron con el tamaño partículas

Propiedades Físicas del Aerosol

Suspensión con y sin Surfactante



Suspensión en reposo



Solución vs. Suspensión



Deposición de las Partículas

- El aparato respiratorio tiende a rechazar partículas
 - Filtración en la vía aérea superior
 - Clearance mucociliar
 - Tos
- Cuánto llega más allá de la nasofaringe?
 - Tamaño de las partículas del aerosol
 - Velocidad del aerosol
 - Flujo inspiratorio
 - Tiempo de retención

Deposición de las Partículas

Principales mecanismos en aerosoles terapéuticos

- Impactación inercial
- Sedimentación gravitacional
- Difusión
- Otros factores potencialmente relevantes
 - Intercepción
 - Atracción electrostática

Mecanismos de Deposición

Impactación Inercial

- Una partícula que viaja a en un gas tiene su propio impulso
 - A mayor masa y/o velocidad → mayor impulso
 - Ante cambios de dirección, tienden a seguir su dirección inicial
- Es más frecuente en regiones con
 - Alta velocidad del flujo aéreo
 - Cambio frecuente en la dirección del flujo
- Depósito en orofaringe y bifurcación de la vía aérea central

Mecanismos de Deposición

Sedimentación

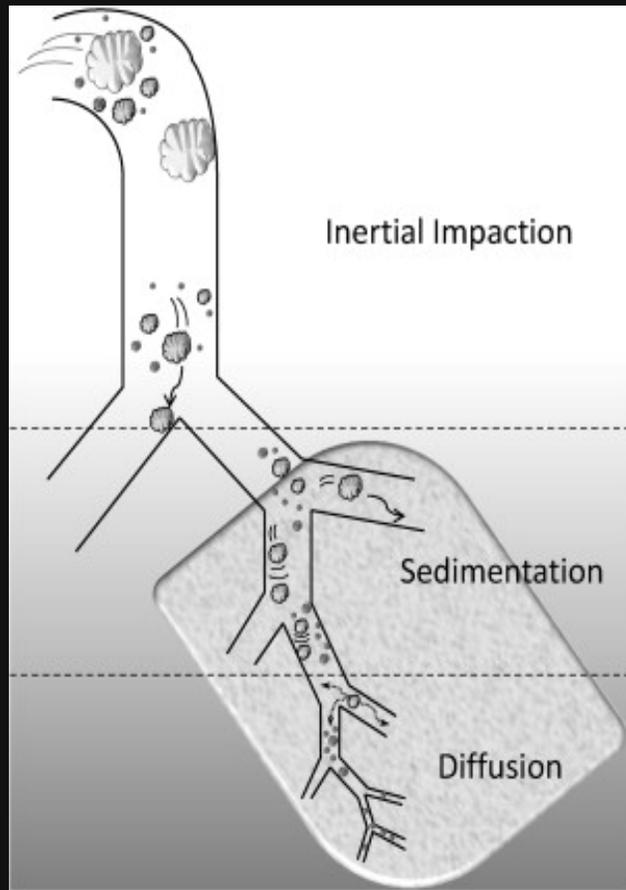
- Partículas que alcanzan la vía aérea distal
- Sedimentan por efecto de la gravedad
- La velocidad de sedimentación es lenta y depende de la masa
 - Partícula de 2 μm \rightarrow 125 mm/seg vs. 2900 mm/seg para 10 μm
- La cantidad depositada aumenta con el tiempo \rightarrow retener 10 seg.
- Tasa de deposición disminuye con el tiempo
 - Mayor número de partículas depositadas en el 1^{er} seg que en el 10^o

Mecanismos de Deposición

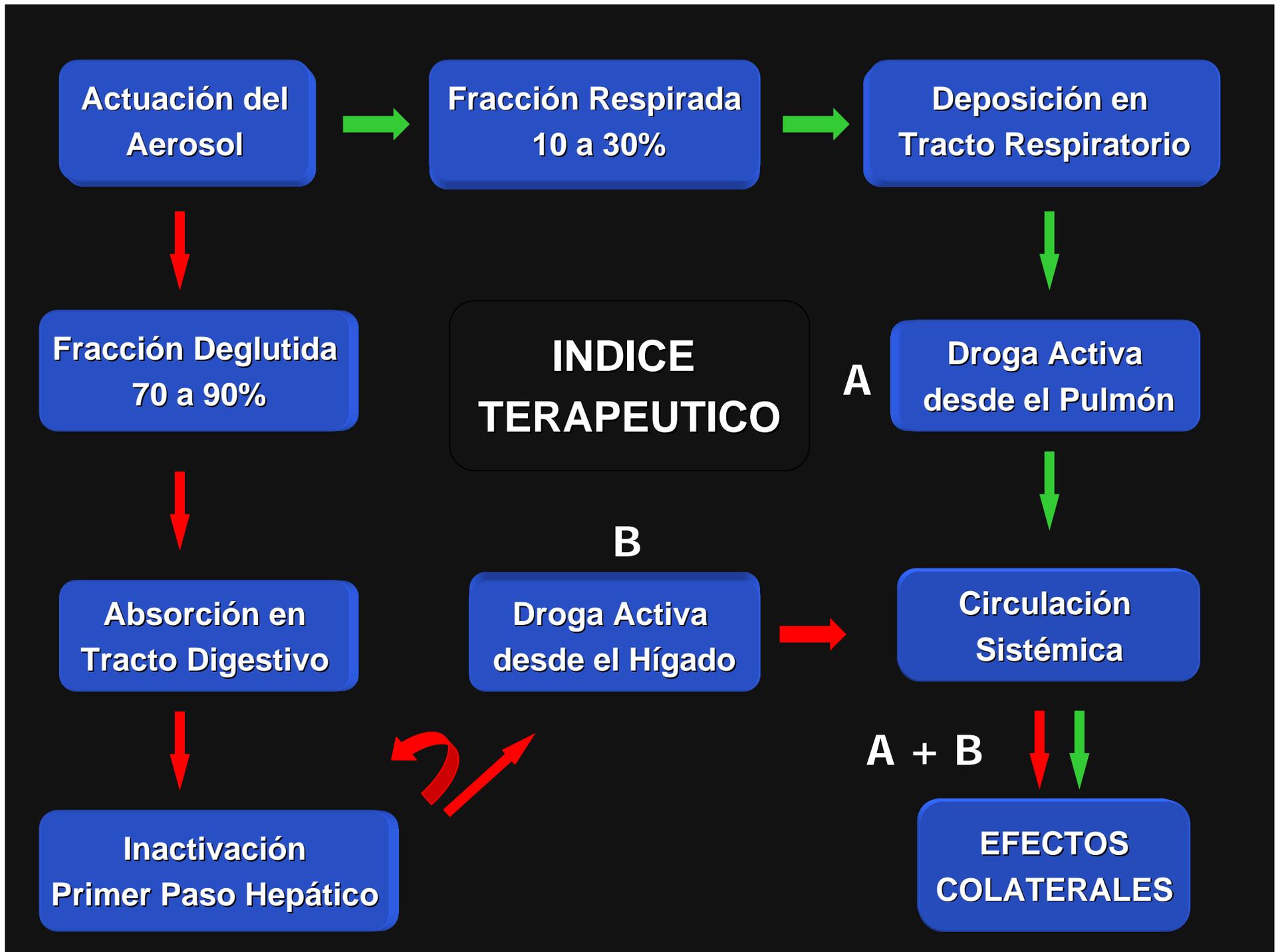
Difusión

- Partículas de 0,1 a 0,5 μm \rightarrow muy baja tasa de sedimentación
 - Aún con retención adecuada \rightarrow partículas de 0,2 μm = 2 mm/seg
- Colisión de moléculas de gas con partículas de medicación
- $< 1 \mu\text{m}$ \rightarrow mayor desplazamiento \rightarrow mecanismo predominante
 - Partículas de 0,2 μm \rightarrow 37 mm/seg
 - Partículas de 0,01 μm \rightarrow 570 mm/seg

Mecanismos de Deposición



- Alta velocidad a la salida del actuador
- Deposición orofaríngea
- Deglución y posterior absorción
- Deposición del aerosol
 - Tamaño de las partículas
 - Velocidad del aerosol
 - Flujo inspiratorio
 - Tiempo de retención
 - Estado de la vía aérea



Indice Terapéutico

DIFERENTES SISTEMAS – DIFERENTES MASAS

Aerosoles generados por nebulizadores

- Pueden experimentar variaciones significativas
 - Cantidad y tamaño de gotitas
 - Concentración del fármaco
- DAMM altamente dependiente del flujo y de la temperatura
 - 6 L/min para soluciones y ≥ 8 L/min para suspensiones
 - A menor temperatura, mayor DAMM
- Pérdida al ambiente

Indice Terapéutico

DIFERENTES SISTEMAS – DIFERENTES MASAS

Inhaladores de Polvo seco

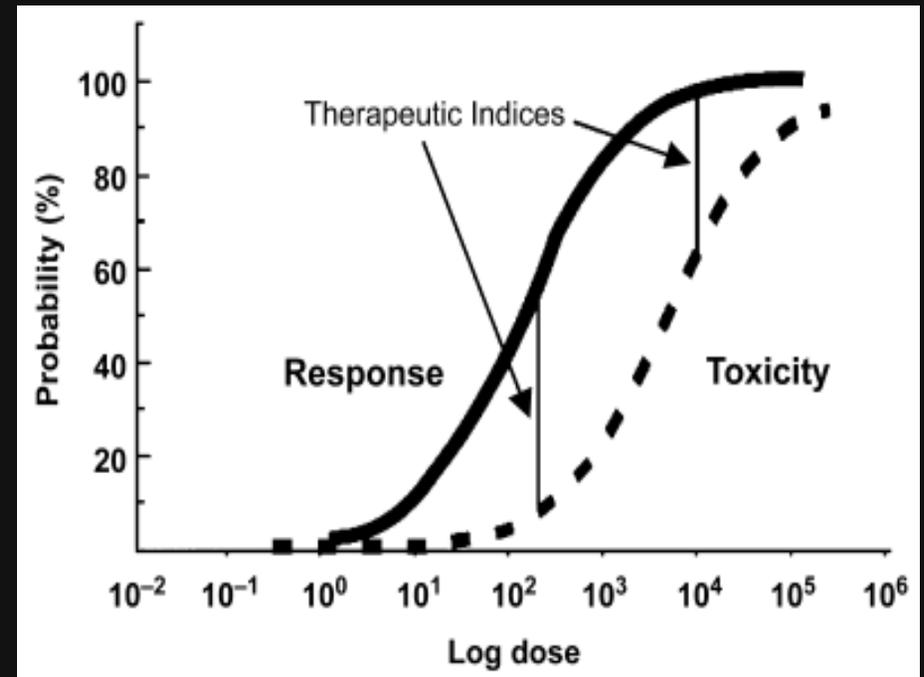
- Dispositivos activados por la respiración
- Totalmente dependiente del flujo inspiratorio
- Alta deposición orofaríngea

Inhaladores de dosis medida

- Dependientes de una adecuada coordinación
- Uso de un espaciador adecuado para la edad
- Depósito pulmonar varía en función de la técnica inhalatoria

Indice Terapéutico

- Balance entre efecto terapéutico y efecto colateral
- Mayor dosis no se correlaciona con mayor efecto terapéutico
- Comparado con dosis bajas, dosis moderadas de corticoides inhalados no producen ventajas relevantes en niños con asma persistente leve a moderada.



Indice Terapéutico

- Cambios importantes a partir del paso de CFC a HFA 134a
- Dosis orales de 0,5 mg y 2 mg de DBP generan iguales niveles séricos que 200 μm y 800 μm de HFA-BDP.
- Los pacientes asmáticos pueden ser tratados con dosis más bajas de corticoides inhalados con HFA 134a que con CFC.

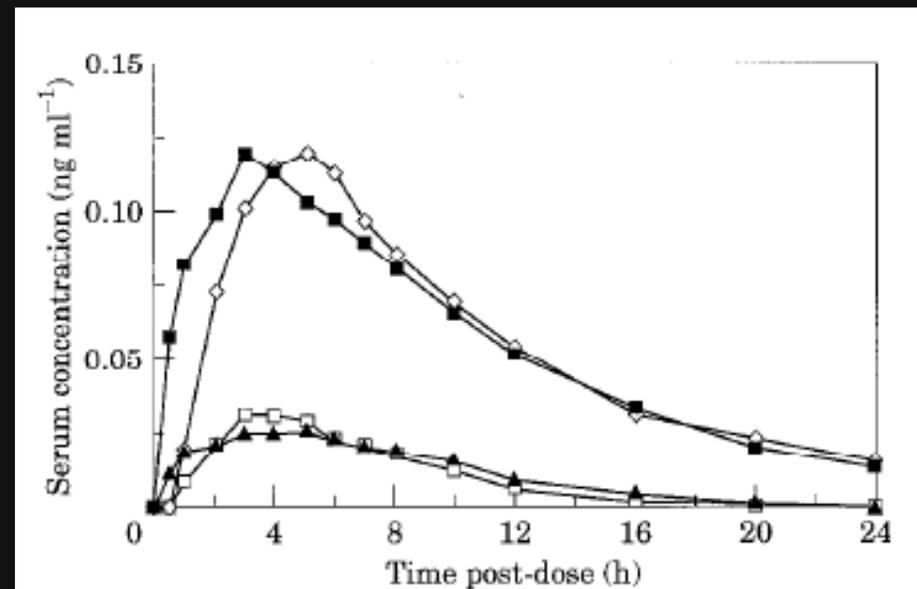


FIG. 7. Oral doses which gave similar serum BOH concentrations to inhaled HFA-BDP; \square , 500 μg oral; \diamond , 2000 μg oral; \blacktriangle , 200 μg MDI; \blacksquare , 800 μg MDI.



Conclusiones

- El conocimiento del tamaño de las partículas
 - Comprender la dinámica de un aerosol
 - Arbitrar los medios para procurar su destino adecuado
- Cuál es el lugar óptimo para la deposición del aerosol?
 - Sitio del receptor β_2 adrenérgico y/o del glucocorticoide
 - Sitio del proceso de la enfermedad
- Evitar que haya medicación donde no se necesita





Muchas Gracias