

AEROSOL



1

“Aerosol” เป็นคำรับที่ใช้ระบบแรงดันในการส่งยาผ่านละอองฝอยไปสู่อวัยวะที่เกิดพยาธิสภาพโดยตรง ทำให้ตัวยาสัมผัสโดยตรงกับตัวรับ (receptor)

ภาชนะที่บรรจุต้องมีกลไกเพื่อให้เกิดละอองของตัวยาพุ่งออกมาได้ด้วยแรงดัน

Aerosols = ยาพ่นซึ่งมียา + อากาศ (colloid)
ส่งผ่านยาผ่านละอองฝอยไปสู่อวัยวะได้โดยตรง



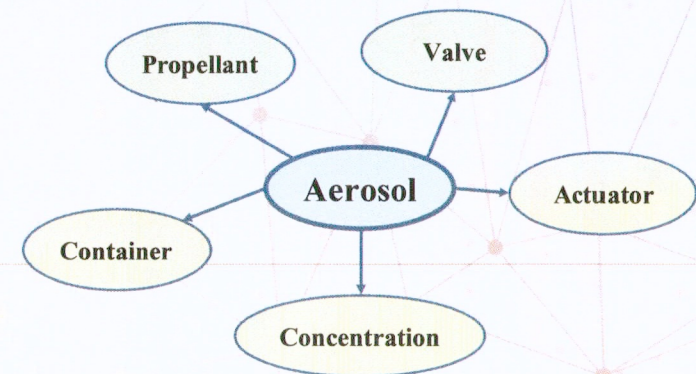
2

ข้อดี	ข้อเสีย
ใช้ในปริมาณน้อยก็สามารถออกฤทธิ์ที่ site of action ได้ ทำให้เห็นผลการรักษาที่เร็ว	ผลิตภัณฑ์มีราคาค่อนข้างสูง
มี systemic effect น้อย	การใช้ที่ไม่ถูกต้องจะทำให้การรักษาไม่มีประสิทธิภาพ
ลดปัญหาการเกิดอาการข้างเคียงที่เกิดจากการได้รับยาในขนาดสูง เนื่องจากปริมาณยาที่ให้นั้นแต่ละครั้งต่ำ	ต้องเก็บในสถานะที่กำหนดเนื่องจากส่วนประกอบบางชนิดในตำรับเป็นสารที่สามารถติดไฟได้



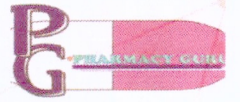
3

ส่วนประกอบของระบบ Aerosol



4

ส่วนประกอบของระบบ Aerosol

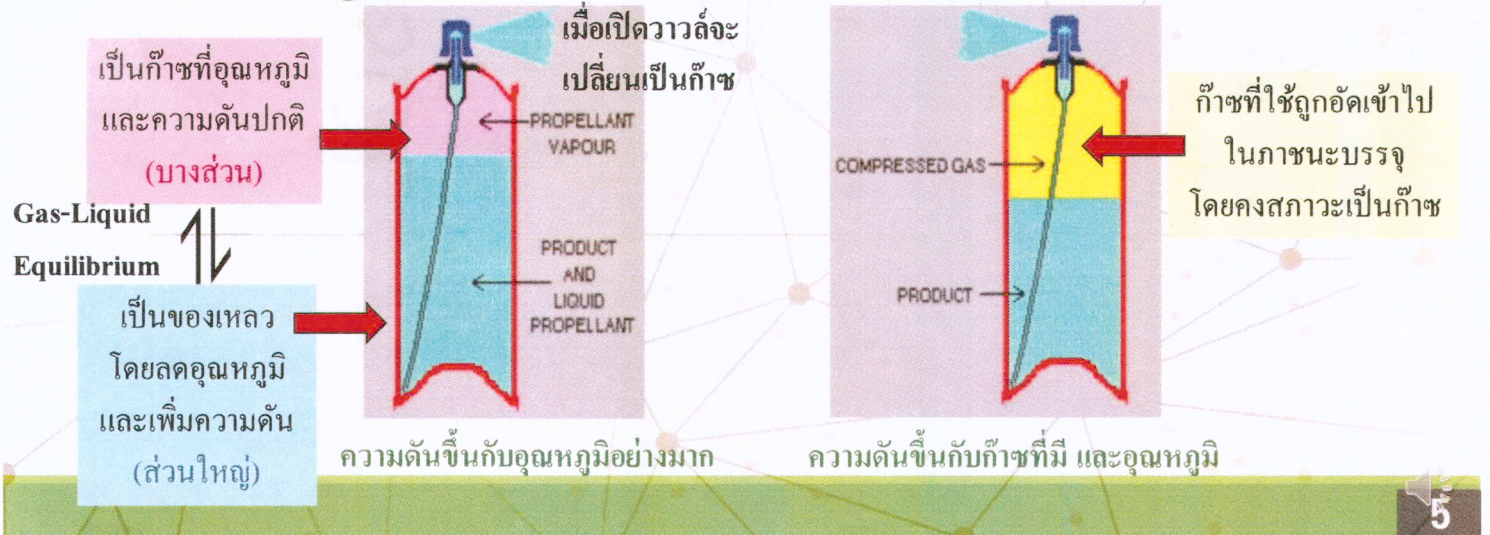


Propellant

- ผลักตัวยาออกมาให้เข้าสู่ร่างกาย
- ต้องเป็นสารที่มีความดันสูงพอเพื่อทำหน้าที่ขับตัวยาออกจากภาชนะ

บรรจุ 1 Liquefied gas

2 Compressed gas



5

ส่วนประกอบของระบบ Aerosol



Propellant

1. Liquefied gas

Hydrocarbon (HC)

propane (propellant A-108),
butane (propellant A-17),
isobutane (propellant A-31)

Chlorofluorocarbon (CFC)

ห้ามใช้!

Green house effect

CFC-11 (CCl₃F),
CFC-12 (CCl₂F₂),
CFC-114 (CCl₂F₄)

Hydrofluoroalkane (HFA)

Hydrofluorocarbon (HFC)

Hydrochlorofluorocarbon (HCFC)

USA FDA รองรับ :

Tetrafluoroethane (HFA-134a)

Heptafluoropropane (HFA-227)

2. Compressed gas

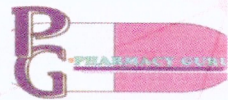
Inert gas

Carbon Dioxide,

Nitrous Oxide, Nitrogen

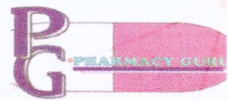
6

ส่วนประกอบของระบบ Aerosol



Propellant	Liquefied gas	Compressed gas
ข้อดี	1. ภาชนะบรรจุจะมีความดันคงที่ตลอดการใช้งาน (มีระบบequilibriumเปลี่ยนสถานะไปมาระหว่างก๊าซกับของเหลวทำให้สามารถคงความดันในกระป๋องเอาไว้ได้) 2. ลักษณะของการฉีดพ่นไม่เปลี่ยนแปลงตลอดการใช้งาน 3. ไม่มีการตกค้างของผลิตภัณฑ์ในภาชนะบรรจุ 4. เกิด Chilling effect	1. ฉีดพ่นทางเคมี 2. ไม่มีกลิ่น 3. ไม่มีสี 4. เป็นพิษต่ำ 5. ไม่ติดไฟ 6. ราคาถูก 7. ไม่มีผลต่อสภาวะแวดล้อม 8. การเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิไม่มีผลต่อความดันของก๊าซอัดที่บรรจุ
ข้อเสีย	1. ความดันไอขึ้นกับอุณหภูมิเป็นอย่างมาก 2. ใช้สารขับเคลื่อนปริมาณมากกว่าก๊าซอัด 3. ราคาแพง	ความดันจะตกลงเรื่อยๆหลังการใช้งานแต่ละครั้ง เมื่อก๊าซอัดและส่วนผสมถูกปล่อยออกไปจากการใช้งานจะทำให้ปริมาตรภายในกระป๋อง (Headspace) เพิ่มขึ้น ทำให้ลักษณะของการฉีดพ่นไม่คงที่และต้องใช้ก๊าซอัดในความดันเริ่มต้นที่สูงมากซึ่งอาจกัดกร่อนภาชนะบรรจุได้

ส่วนประกอบของระบบ Aerosol



- Container**
- ภาชนะบรรจุต้องทนต่อแรงดันและก๊าซต้องไม่สามารถซึมผ่านได้
 - ต้องระวังเรื่องภาชนะบรรจุมีการปลดปล่อยสารออกมาปนเปื้อนภายในตัวรับด้วย (leachable)

1 Glass

- Uncoated
- Plastic coated



- ข้อดี:**
- nonreactive
 - โปร่งแสง มองเห็นด้านในได้
- ข้อเสีย:**
- แตกง่าย
 - ไม่ทนต่อแรงดันสูง

2 Metal

- Aluminium
- Stainless steel



- ข้อดี:**
- แข็งแรง ทนต่อแรงกระแทกและแรงดัน
 - ก๊าซไม่สามารถซึมผ่านได้
- ข้อเสีย:**
- ต้องทำ corrosion-resistant oxide coating
 - มีราคาสูง

3 Plastic



- ข้อดี:**
- ราคาถูก
 - นำไป coat ผิวด้านนอกของแก้ว ช่วยเพิ่มความสามารถในการทนต่อแรงดัน
- ข้อเสีย:**
- มีแนวโน้มในการเกิด interaction กับยาสูง จึงไม่นิยมนำไปบรรจุยาโดยตรง
 - เกิดการซึมผ่านของอากาศภายนอกได้

ส่วนประกอบของระบบ Aerosol



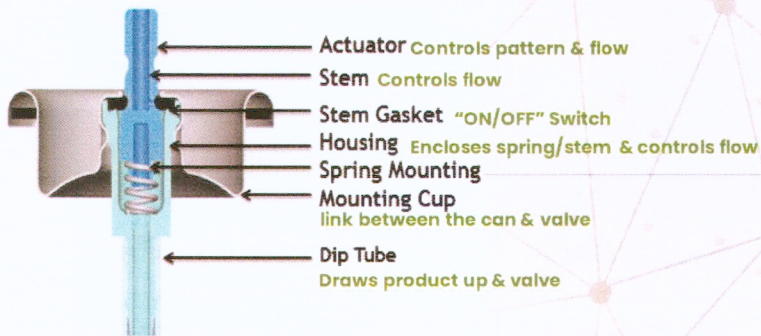
Valve

- controlling flow and maintaining dose

- ทำจาก Inert materials (stainless steel, plastic, rubber, and aluminum)

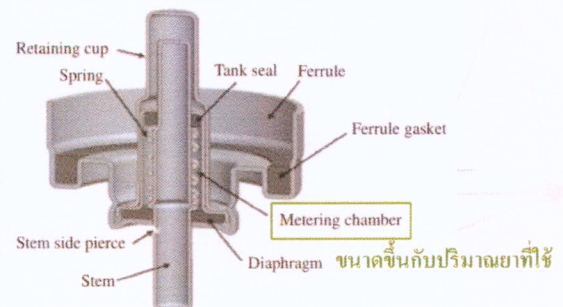
Continuous spray valve

สามารถปลดปล่อยตัวยาสำคัญได้อย่างต่อเนื่อง



Metering valve

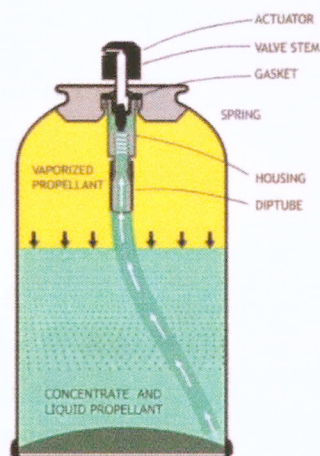
สามารถกำหนดขนาดการปลดปล่อยตัวยาสำคัญแต่ละครั้งได้



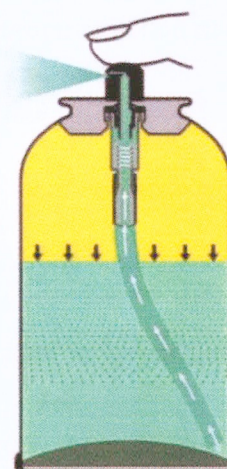
ส่วนประกอบของระบบ Aerosol



Valve



VALVE CLOSED

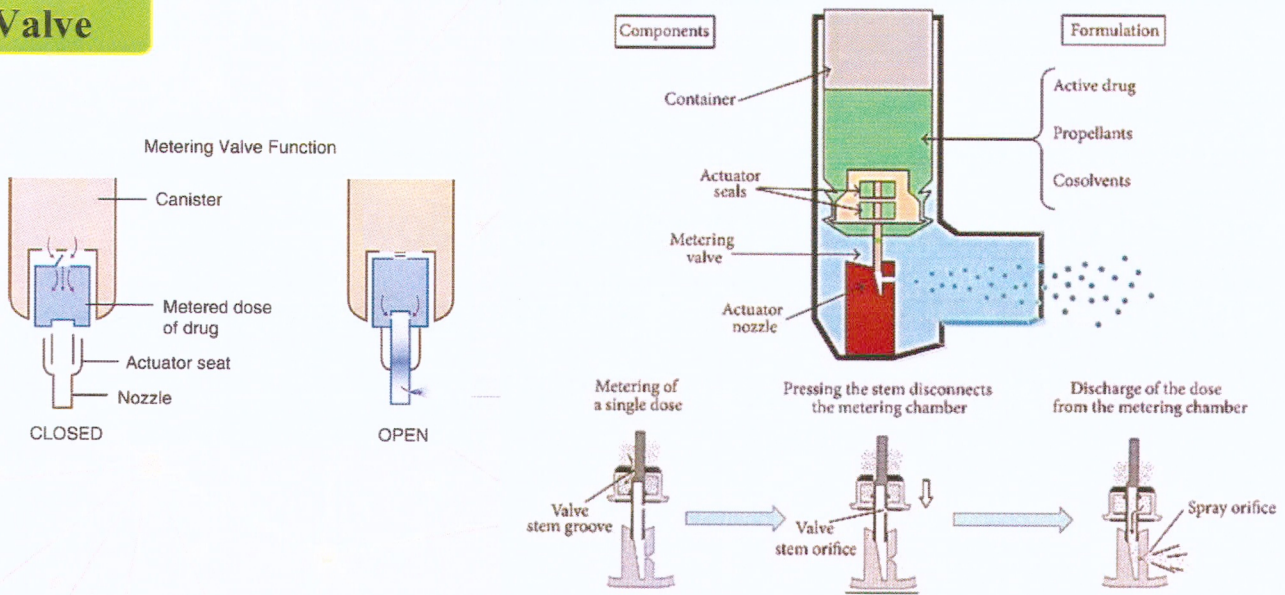


VALVE OPENED

ส่วนประกอบของระบบ Aerosol



Valve



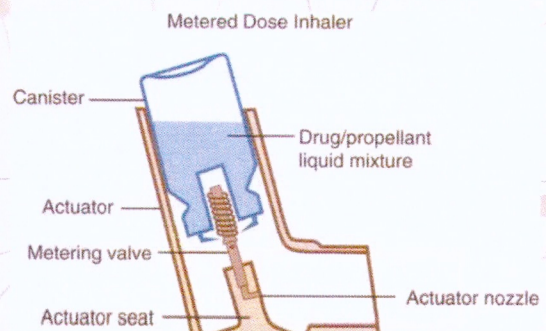
11

inhalation aerosol



Actuator

- เป็นชิ้นส่วนที่ติดอยู่กับก้านวาล์ว มีหน้าที่ป้องกันไม่ให้มือสัมผัสกับสารขับเคลื่อนโดยตรง
- เมื่อแอคทูเอเตอร์ถูกกด วาล์วถึงจะเปิดออกและปลดปล่อยตัวยาออกมา
- ขนาดและรูปร่างของรูเปิดที่ติดอยู่กับแอคทูเอเตอร์ เป็นชิ้นส่วนที่กำหนดขนาดอนุภาคและลักษณะของละอองฝอย (spray pattern) ที่ถูกปลดปล่อยออกมา



12

ปัจจัยที่มีผลให้ยาติดอยู่บน Respiratory tract



- Particle size
- Speed of inspiration (inspiratory flow)
- Integrity of airway (barrier ตามธรรมชาติของหลอดลม)
- Proper inhaled device technique

13

ปัจจัยที่มีผลให้ยาติดอยู่บน Respiratory tract



Particle size & Speed of inspiration

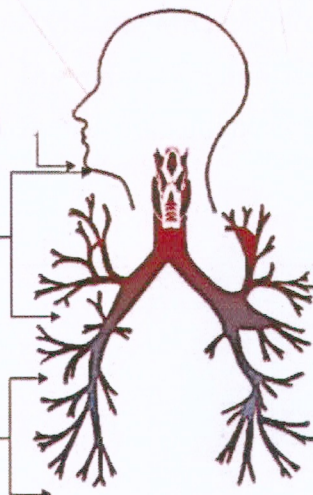
ขนาดอนุภาคมีผลต่อตำแหน่งที่ยาไปถึง

Nose: $>10\ \mu\text{m}$ removed
Mouth: $>15\ \mu\text{m}$ removed

$5-10\ \mu\text{m}$ (first six generations)

$1-5\ \mu\text{m}$ (last 5-6 generations)

$<1\ \mu\text{m}$ exhale ออกมา
(ไม่ติดอยู่บน Respiratory tract)



Generation	
conducting zone	trachea 0
	bronchi 1
	2
	3
	bronchioles 4
	5
transitional and respiratory zones	terminal bronchioles 16
	17
	respiratory bronchioles 18
	19
	alveolar ducts T ₃ 20
	T ₂ 21
	T ₁ 22
	alveolar sacs T 23

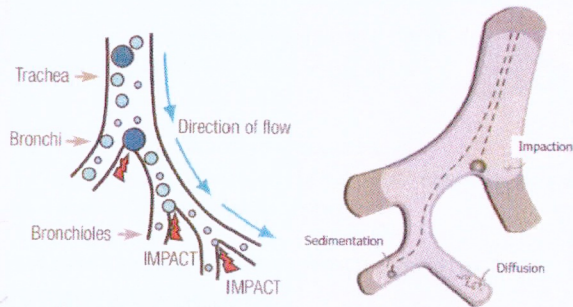
14

ปัจจัยที่มีผลให้ยาติดอยู่บน Respiratory tract

Particle size & Speed of inspiration (Ideal speed or flow is 30-60 L/min)

อาศัยกลไก 5 กลไก

1. inertial impaction การตกกระทบด้วยแรงเฉื่อย



เกิดกับอนุภาคขนาดใหญ่กว่า 1 MICRON และมี MOMENTUM สูง (มีน้ำหนักหรือความหนาแน่นมากเคลื่อนที่เร็ว) ทำให้อนุภาคไม่สามารถเลี้ยวเบนไปตามการแตกแขนงของท่อทางเดินหายใจพร้อมกับลมหายใจเข้าได้
เมื่ออนุภาคเคลื่อนที่มาด้วยความเร็วจะเกิดแรงเฉื่อยทำให้เคลื่อนที่ตามทิศทางเดิม ทำให้เกิดการชนและเกาะติดกับผนังท่อทางเดินหายใจ

15

ปัจจัยที่มีผลให้ยาติดอยู่บน Respiratory tract

Particle size & Speed of inspiration (Ideal speed or flow is 30-60 L/min)

อาศัยกลไก 5 กลไก

2. Sedimentation การตกตะกอน



3. Diffusion การแพร่กระจายแบบบราวเนียน



เกิดในบริเวณที่มีการไหลของอากาศอย่างช้าๆ เช่น บริเวณถุงลม

16

ปัจจัยที่มีผลให้ยาติดอยู่บน Respiratory tract

Particle size & Speed of inspiration (Ideal speed or flow is 30-60 L/min)

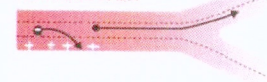
อาศัยกลไก 5 กลไก

4 INTERCEPTION



การสัมผัสกับผิวเยื่อทางเดินหายใจโดยตรงทันทีที่อนุภาคเข้าสู่ทางเดินหายใจ มักเกิดกับอนุภาคที่มีลักษณะยาวและค่อนข้างใหญ่ จึงไม่ค่อยมีความสำคัญในด้ารับ AEROSOL ซึ่งมีอนุภาคเป็นทรงกลมขนาดเล็ก

5. ELECTROSTATIC ATTRACTION



อนุภาคมีประจุเกิดแรง DIPOLE ดึงดูดกับเยื่อทางเดินหายใจ สาเหตุที่ทำให้อนุภาคยาเกิดประจุ
1. การเลือกใช้วัสดุในการบรรจุ, วัสดุของเครื่องจักรที่สัมผัสยาโดยตรง
2. สารที่ใช้ในการด้ารับ
3. วิธีการผลิต

17

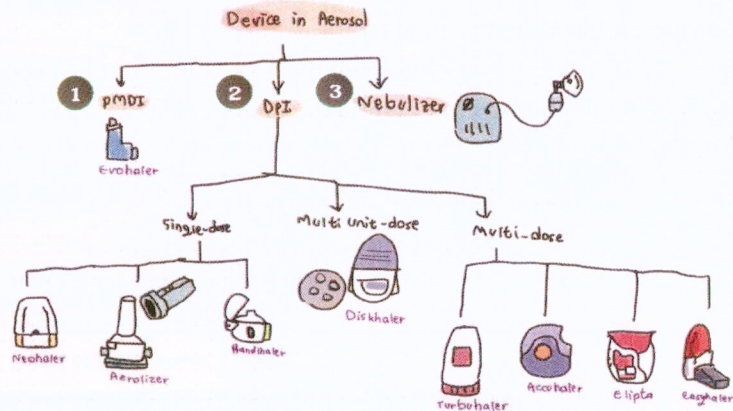
การด้ารับ Aerosol

สิ่งที่ต้องคำนึงถึง

1. Particle size ขนาดอนุภาคมีผลต่อตำแหน่งที่ยาไปถึง ต้องคำนึงถึงว่าจะออกฤทธิ์ที่ไหน
2. Uniformity ของ dose ที่พ่นออกมา
3. Stability
4. Water content ยิ่งมากยิ่งมีโอกาสที่ผงยาจะเกิด recrystallization >>อุดตัน
5. Hygroscopicity อุ่มน้ำได้>>อนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้น เมื่อสัมผัสกับความชื้นใน Respiratory tract ทำให้อาการติดในตำแหน่งที่ไม่ใช่ตำแหน่งออกฤทธิ์

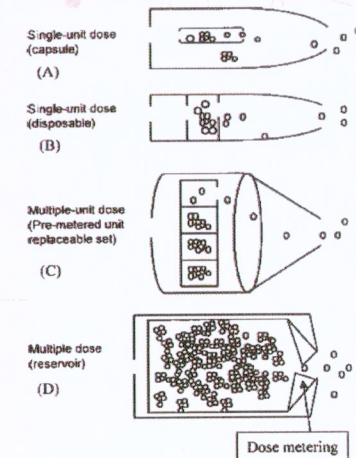
18

ชนิดของ Aerosol



19

ชนิดของ Aerosol



20

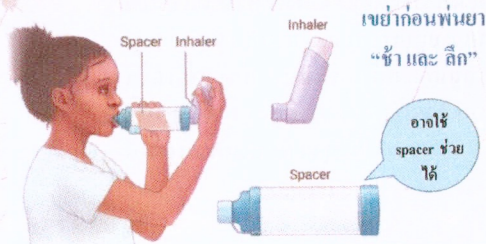
ชนิดของ Aerosol

1 Pressurized metered-dose inhalers (pMDI, MDI)

- บรรจุยาแขวนลอยอยู่ในก๊าซเหลว (liquefied gas)
- แก๊สเหลวทำหน้าที่เป็นสารขับเคลื่อน (propellant) ช่วยนำส่งตัวยาสู่อวัยวะเป้าหมาย
- สารอื่นๆ เช่น สารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลายร่วม → Accepted Surfactants: SPAN, Lecithin

Cold-freon effects ละอองของ High-velocity aerosol ชนกับผนังในหลอดด้านหลัง ทำให้ผู้ป่วยเกิดการหุดห้ายใจในตอนแรกส่งผลให้ยาตกค้างอยู่บริเวณ Oropharynx ไม่เข้าไปถึงบริเวณ Effect >> Spacer ช่วยได้

Spacer ช่วยชะลอความเร็วของอนุภาคและเพิ่ม โอกาสให้ยาเข้าสู่ปอด



21

ชนิดของ Aerosol

1 Pressurized metered-dose inhalers (pMDI, MDI)

คำรับยาอยู่ในรูป "Solutions", "Suspensions", "Emulsions"

"Solutions"	"Suspensions"	"Emulsions"
Drug Propellant Solvent: นิยม Alcohol เพราะมันระเหยออกไปได้ทันทีเมื่อพ่นออกมา เช่น Ethyl alcohol Additive: เช่น ascorbic acid	Drug Propellant Surfactant/Solvent: to agglomerate the drug Surfactant เช่น Lecithin, SPAN Solvent เช่น Oleyl alcohol, Oleic acid Lubricant: ป้องกันผงยาติดรู/จุดตัน valve & actuator เช่น IPM, Mineral oil	Drug Propellant Emulsifier***

Solution → ดู Solvent
 Suspensions → ดู Solvent
 Emulsions → ดู Emulsifier

22

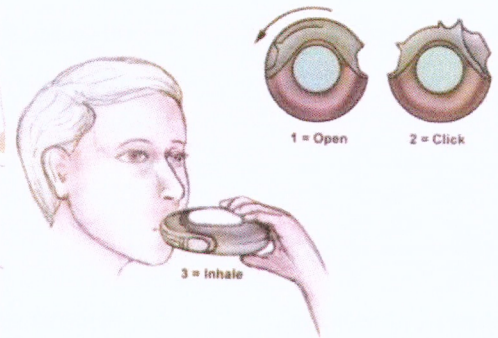
ชนิดของ Aerosol

2 Dry-powder inhalers (DPI)

ตำรับยาอยู่ในรูป "Powders"

- ประกอบด้วยตัวยาที่เป็นผงแห้งละเอียดผสมกับตัวพา (carrier) อย่างสม่ำเสมอ
- ขนาดอนุภาคของผงยาที่เหมาะสมสำหรับการใช้สูดพ่นควรอยู่ในช่วง 1-5 ไมโครเมตร → **micronized**
- ผงยาอาจผสม **filler** และ/หรือ absorption enhancer
↓
Spray-dried lactose

“เร็ว แรง ลึก” กลั้วคอหลังใช้ยา
ไม่ใช้ propellant เข้าปอดลึกกว่าMDI
อาศัยแรงสูดพ่น! ตกค้างที่คอกว่าMDI



ชนิดของ Aerosol

3 Nebulizers ตำรับยาอยู่ในรูป “SOLUTIONS” หรือ “SUSPENSIONS”

ไม่จำเป็นต้องมีวิธีการหายใจที่จำเพาะ อาศัยเพียงการหายใจปกติก็สามารถนำส่งตัวยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ

1. Air jet



ทำงานโดยอาศัยแก๊สอัดหรือออกซิเจนในการทำให้ตำรับเกิดเป็นละอองฝอยขนาดเล็ก จากนั้นระบบจะมีความดันเป็นลบ (negative pressure) เพื่อเกิดแรงดึงดูดสารละลายของตำรับแล้วเกิดการนำส่งตำรับได้อย่างต่อเนื่องในเครื่องพ่นละอองอาจมี baffle ซึ่งเป็นอุปกรณ์ช่วยให้ละอองฝอยที่นำส่งมีขนาดเล็กลงได้

2. Ultrasonic



อาศัยหลักการนำกระแสไฟฟ้ามาทำให้ piezoelectric transducer เกิดการสั่นสะเทือนด้วยความถี่สูง ทำให้ผิวของสารละลายเกิด acoustic wave และสารละลายหลุดออกเป็นละอองฝอยเพื่อนำส่งตำรับได้ นั่นคือเป็นการเปลี่ยนจากพลังงานไฟฟ้าเป็นพลังงานกลเพื่อใช้ในการนำส่งตำรับ

INHALER	FORMULATION	METERING SYSTEM	ข้อดี	ข้อเสีย
pMDI	“Solutions”, “Suspensions”, “Emulsions” มีpropellantช่วยขับเคลื่อนยา	Metering vavle & Reservoir	- พกพาสะดวก กระทัดรัด - Multidose device	-อาศัยเทคนิคในการสูดพ่น -ยามีโอกาสติดบริเวณ oropharyngealสูง (การใช้ spacer ร่วมด้วยจะช่วยลดโอกาส) -ใช้สารขับเคลื่อนในตำรับ
DPI	“Powders”	-Capsules, Blisters, Multidose -Blister packs, reservoirs	- พกพาสะดวก กระทัดรัด - Multidose device - ราคาไม่สูง - ไม่ต้องใช้สารขับเคลื่อนในตำรับ	-อาศัยเทคนิคในการสูดพ่น -ต้องใช้แรงสูดมาก -มักมีปัญหาเรื่องความสม่ำเสมอของตัวยาในตำรับ
Nebulizers	“Solutions”, “Suspensions”	Reservoir chamber	- ไม่ต้องใช้เทคนิคในการสูดพ่น	-ราคาสูง -มีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากการปนเปื้อนในระบบง่าย -การบริหารยาใช้เวลานาน

Easy to prepare correctly
Hard to inhale correctly

Hard to prepare correctly
Easy to inhale correctly



pMDI

DPI
BA pMDI

Spacer

Nebuliser



การควบคุมคุณภาพ Aerosol

สรุปหัวข้อในภาพรวม

1. AEROSOL VALVE DISCHARGE RATE อัตราเร็วในการพ่นออกจาก Product
2. SPRAY PATTERN ลักษณะของระลอกที่พ่นออกมา
3. CONTENTS (ASSAY)
4. CONTENT UNIFORMITY OF DELIVERED DOSE Dose ที่พ่นออกมา มี Uniformity?
5. PARTICLE SIZE DETERMINATION
6. LEAKAGE OF CONTAINER (LEAK TEST)
7. NUMBER OF DELIVERY Deliver ได้กี่ครั้ง?
8. WEIGHT OF CONTAINER IN TWO SHOT FILLING (NET FILL WEIGHT)
น้ำหนักของยา (ซึ่งน้ำหนักขวดที่มียาบรรจุแล้วลบน้ำหนัก container ไปได้)

27

การควบคุมคุณภาพ Aerosol

หัวข้อใน USP39-NF34

MDI

- Identification
- Assay
- Impurities and Degradation Products ICH Q3B
- Water Content
- Foreign Particulate Matter
(เป็น sub-visible) วัสดุสิ่งที่ไม่สามารถมองเห็นด้วยตาเปล่า <10 µm ได้
- Leachables ความสามารถในการถูกสกัดออกมาของเนื้อวัสดุที่บรรจุ
- Spray Pattern valve and the actuator
- Microbial Limit
- Alcohol Content (if present)
- Net Fill Weight
- Leak Rate

DPI

- Identification
- Assay
- Impurities and Degradation Products ICH Q3B
- Content Uniformity (premetered)
- Water Content
- Foreign Particulate Matter
- Microbial Limit
- Net Content (device-metered)
- Residual Solvents
- Volatile and Semivolatile Leachables

28

การควบคุมคุณภาพ Aerosol

หัวข้อใน USP39-NF34

Nebulizers

- Identification
- Assay
- Impurities and Degradation Products ICH Q3B
- Content Uniformity (premetered)
- Assay for Antimicrobial Preservative and Stabilizing Excipients (if present)
- Sterility
- Foreign Particulate Matter
- pH
- Osmolality
- Leachables
- Net Fill Weight
- Weight Loss

29

การควบคุมคุณภาพ Aerosol

หัวข้อเพิ่มเติม

1. PROPELLANT

TESTING คือ identity & composition & purity ของ propellant
gas chromatography and IR spectrophotometry

- Propellants ต้องปลอดภัยและไม่เป็นพิษ
- Propellants ต้องไม่ทำให้ระคายเคือง
- Propellants ต้องเข้ากันได้กับยา
- Propellants ต้องเป็นสารที่ chemically inert

30

การควบคุมคุณภาพ Aerosol

หัวข้อในภาพรวม

2. VALVES, ACTUATORS, DIP-TUBE CHARACTERIZATION

คุณลักษณะทางกายภาพและเคมี

- สามารถปลดปล่อยยาตามที่ต้องการได้
- ไม่ทำปฏิกิริยาทางเคมีกับยา

3. CONTAINER TESTING

คุณลักษณะทางกายภาพและเคมี

- การนำไฟฟ้าของวัสดุ container มีผลต่อประจุยา
- จุดที่อาจทำให้เกิดการตกค้างหรือการอุดตันของยาเช่น container ที่มีคอขวดที่แคบ
- ไม่ทำปฏิกิริยาทางเคมีกับยา

31

ตัวอย่าง

ทำไมจึงต้องใช้ Budesonide ในรูปแบบ Micronized powder

- A. เพื่อให้ละลายได้ง่าย
- B. ป้องกันการเกิด VALVE COGGING
- C. ต้องการให้การไหลดี
- D. บรรจุลงภาชนะง่ายกว่าผงยาขนาดใหญ่
- E. เพื่อนำส่งยาไปที่ BRONCHI ได้ง่าย

32

ตัวอย่าง

หากผู้ป่วยหายใจลำบากรุนแรง แล้วต้องใช้ MDIs สาร Propellant ที่นิยมใช้คือ

- A. NO
- B. PROPANE
- C. HYDROCARBON
- D. HYDROCHLOROALKANE
- E. CHLOROFLUOROCARBON

33

ตัวอย่าง

MDI ใช้ส่วนใดกำหนดอนุภาคยา

- A. PROPELLANT
- B. CANISTER
- C. METERING VALVE
- D. ACTUATOR

34

ตัวอย่าง

ข้อใดไม่ใช่หน้าที่ของ spacer

- A. ลดความเร็วของผงยาจาก MDI
- B. ลด INERTIAL IMPACT ที่บริเวณลำคอ
- C. ลด INTERCEPTION DEPOSITION ที่ทางเดินหายใจส่วนล่าง
- D. ลดการตกค้างในช่องปาก
- E. เพิ่ม GRAVITATIONAL SEDIMENTATION

35

ตัวอย่าง

MDI ต้องตรวจหวัข้อตามมาตรฐานใด

- A. LEAK TEST
- B. MINIMUM FILL
- C. DISSOLUTION
- D. SUBVISIBLE PARTICUL
- E. ถูกมากกว่า 1 ข้อ

MDI

- Identification
- Assay
- Impurities and Degradation Products
- Water Content
- Foreign Particulate Matter
- Leachables
- Spray Pattern
- Microbial Limit
- Alcohol Content (if present)
- Net Fill Weight
- Leak Rate

36

ตัวอย่าง

ขนาดอนุภาคที่เหมาะสมกับตำรับยา MDI คือเท่าใด

- A. <0.5 MICRON
- B. 0.5-1 MICRON
- C. 1-5 MICRON
- D. 5-10 MICRON
- E. 10-15 MICRON

ขนาด	Target
> 10	Upper Respiratory Tract
5 – 10	Trachea- Bronchi
1 – 5	Bronchioles & Alveoli
< 1	ออกมากับลมหายใจ ไม่ติดอยู่ใน Respiratory tract

37

ตัวอย่าง

จากตำรับต่อไปนี้ เป็น Aerosol รูปแบบใด

Isoproterenol HCl	0.25%
Propellant A46	4%
Myristic acid	0.3%
Steric acid	1.3%
Cetyl alcohol	0.5%
IPM	1.5%
Glycerin	4.7%
PVP	0.3%
Triethanolamine	3.4%
Water qs to	100%

- A. SOLUTION DPI
- B. SOLUTION MDI
- C. SUSPENSION MDI
- D. EMULSION MDI
- E. SUSPENSION DPI

38