

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, NATURALES Y AMBIENTALES

Reactividad de Ipatropio, propanolol y salbutamol en inhaladores

Monografía previa a la obtención del título de Químico

FELIPE MATEO ROSAS CHIMBORAZO

Quito, 2025

(Hoja dedicada a la certificación)

Dedicatoria

Quisiera expresar mi más profundo agradecimiento a mis tutoras de monografía, la Dra. Lorena Meneses y la Dra. Pamela Carrillo, su experiencia en el tema, junto con su ayuda han permitido que el desarrollo del trabajo sea el adecuado y he alcanzado alturas que previamente pensaba eran imposibles. Gracias infinitas a mi padres y hermana por su apoyo incondicional a lo largo de toda esta etapa universitaria. Un sincero agradecimiento a mis compañeros y amigos ya que cada uno ha contribuido a mi fortaleza y ánimo de distintas maneras.

TABLA DE CONTENIDOS

1	RESUMEN.....	1
2	ABSTRACT	2
3	INTRODUCCIÓN	3
4	OBJETIVOS	6
5	DESARROLLO TEÓRICO.....	7
5.1	LOS INHALADORES	7
5.2	FUNDAMENTOS DE LA REACTIVIDAD QUÍMICA EN INHALADORES	12
5.3	SALBUTAMOL	18
5.4	IPATROPIO	25
5.5	PROPANOLOL	33
5.6	DISCUSIÓN	40
5.6.1	ESTABILIDAD QUÍMICA Y DEGRADACIÓN	40
5.6.2	MECANISMO DE ACCION Y SALES	41
5.6.3	INTERACCIÓN CON EXCIPIENTES Y MATERIALES DE FORMULACION.....	41
5.6.4	SEGURIDAD Y TOXICIDAD DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN	42
5.6.5	APLICACION CLÍNICA Y COMBINACIONES POSIBLES	42
6	CONCLUSIONES.....	43
7	RECOMENDACIONES.....	44
8	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

1 RESUMEN

Las enfermedades respiratorias representan una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial, afectando especialmente a niños. Con el paso del tiempo, el tratamiento mediante inhaladores se ha vuelto el más utilizado por su efectividad en la administración directa de fármacos de manera localizada hacia los pulmones. En este trabajo se analiza la reactividad de tres principios activos utilizados en inhaladores, dos de ellos asentados y desarrollados de hace tiempo y uno que puede llegar a tener potencial de uso, pero requiere de mayor investigación. Los fármacos expresados en sus formas salinas son sulfato de salbutamol, bromuro de ipatropio e hidrocloreuro de propanolol. Para cada compuesto se revisan sus propiedades fisicoquímicas, forma salina, métodos de síntesis, mecanismo de degradación, interacciones con excipientes y comportamiento en formulaciones inhalables. Adicionalmente, se identifican factores como humedad, temperatura, pH y luz como elementos relevantes en la estabilidad química del fármaco. También, se añade el uso de química computacional como herramienta predictiva en el diseño de formulaciones. Los resultados permiten comprender las fortalezas y limitaciones de cada compuesto con respecto a la estabilidad y compatibilidad con los componentes de los inhaladores, resaltando el correcto desempeño tanto de ipatropio como salbutamol, mientras el propanolol es un medicamento que no contiene los estudios necesarios para asegurar su uso dentro de los inhaladores. Finalmente, se presenta una tabla comparativa para facilitar el análisis entre los tres principios activos.

2 ABSTRACT

Respiratory diseases represent one of the main causes of morbidity worldwide, especially affecting children. Over time, inhaler treatment has become the most widely used for its effectiveness in direct drug administration in a localized way to the lungs. In this work, he analyzes the reactivity of three active ingredients used in inhalers, two of them settled and developed for a long time and one that may have potential for use but requires more research. The drugs expressed in their saline forms are salbutamol sulfate, ipatropium bromide, and propanolol hydrochloride. For each compound, its physicochemical properties, saline form, synthesis methods, degradation mechanism, interactions with excipients and behavior in inhalable formulations are reviewed. Additionally, factors such as humidity, temperature, pH and light are identified as relevant elements in the chemical stability of the drug. Also, the use of computational chemistry as a predictive tool in the design of formulations is added. The results allow us to understand the strengths and limitations of each compound with respect to the stability and compatibility with the components of inhalers, highlighting the correct performance of both ipatropium and salbutamol, while propanolol is a medicine that does not contain the necessary studies to ensure its use within inhalers. Finally, a comparative table is presented to facilitate the analysis between the three active ingredients.

3 INTRODUCCIÓN

Las enfermedades respiratorias son una de las principales causas de morbilidad a nivel global y son capaces de afectar tanto a niños como adultos (Rawat et al., 2023). Su impacto ha sido reflejado en que dichas enfermedades representaron más de 9 millones de muertes a nivel global, equivalente al 8% de las muertes totales de personas de hasta 70 años en el 2021 (Turner, 2021). Adicionalmente, los factores de riesgo tales como la contaminación del aire, factores ambientales y peligros ocupacionales inciden en la prevalencia de estas enfermedades, especialmente en zonas que no se cumplen con las normativas de seguridad. Debido a la mutación de los virus, la reacción de los pacientes y la tolerancia generada ante ciertos tratamientos se han desarrollado diversos procedimientos para combatir las enfermedades respiratorias, tanto farmacológicos como no farmacológicos. Entre los farmacológicos destacan las medicaciones inhaladas, antibióticos y terapia de ARN. Los inhaladores corresponden al tratamiento farmacológico de medicina inhalada. Según el National Institute of Health (2024) estos dispositivos administran medicamentos en forma de líquido pulverizable que es inhalado a través de la nariz o la boca. La composición del medicamento varía en función de la enfermedad que se busca combatir, la edad del paciente, la dosis a suministrarse y el tipo de inhalador que se piensa utilizar.

La reactividad es un elemento clave en la formulación del medicamento que se suministra a través del inhalador, esta propiedad hace referencia a la interacción física y química que puede ocurrir con el inhalador afectando la estabilidad y eficacia del medicamento suministrado (Wu et al., 2012). Entre los factores que alteran la reactividad se encuentra la temperatura, la carga electrostática e incluso el tipo de inhalador. En antaño el desarrollo de los medicamentos era limitada porque se requería de experimentaciones y pruebas de acierto y error, actualmente existe una alternativa que facilita ese proceso y es la química computacional. Esta rama de la química ha

tomado una relevancia importante por su capacidad de soporte en predicción conformacional y la introducción de algoritmos de aprendizaje automático como máquinas de vectores de soporte (Ma, 2022). Dentro de este contexto, la predicción de formulación de los medicamentos usados en inhaladores puede realizarse a través de química computacional. De manera general, los tipos de medicamentos presentes en los inhaladores son: broncodilatadores, corticosteroides y en menor grado péptidos y proteínas («Safety Assessment Of Therapeutic Agents Administered By The Respiratory Route», 2005), es así como el presente trabajo tiene enfocado tres compuestos utilizados en inhaladores siendo los más comunes en las formulaciones y que presentan variaciones en cuestión de los factores de reactividad mencionados previamente y son: salbutamol, ipatropio y propanolol. El salbutamol es un broncodilatador ampliamente usado por su capacidad de actuar en forma de mezcla racémica (Westerhof, 2005).

En el área de química computacional se ha explorado la dinámica de fluidos computacional con el fin de estudiar el transporte, crecimiento y depósito de las moléculas de salbutamol en las vías respiratorias (Eshaghi et al., 2024). El ipatropio en inhaladores se presenta como bromuro de ipatropio y según Ferguson (2013) es eficaz en el tratamiento de la obstrucción pulmonar crónica cuando se suministra en conjunto con albuterol. Química computacional y el sistema de extracción del solvente han sido utilizados para optimizar el tamaño de partícula y la forma del bromuro de ipatropio con el fin de asegurar la entrega y acción efectiva del medicamento. (Kim & Shing, 2007). caso de ser inhalado existen efectos adversos que pueden derivar en una broncoconstricción (Corrao, 2017). Los avances de química computacional con respecto a este medicamento no están enfocados en los inhaladores, sino en la entrega transdérmica de medicamentos, mostrándose como alternativa a los parches de nicotina en fumadores (Mohapatra et al., 2022). Actualmente, no se han encontrado resultados relevantes a nivel nacional y regional con respecto a la reactividad de estos medicamentos utilizados en inhaladores y los resultados internacionales son variados en

función del enfoque del estudio. El contenido de la monografía está estructura en cinco capítulos, el primero es una revisión general de los inhaladores junto con su importancia en el tratamiento de enfermedades respiratorias, el segundo se enfoca en la reactividad de los fármacos y los factores que la afectan, los siguientes tres capítulos corresponden a salbutamol, ipatropio y propanolol, considerando su historia, aplicaciones recientes y comportamiento en inhaladores. Finalmente, se presenta una comparación de la reactividad de los fármacos y las implicaciones presentadas por cada uno de ellos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la reactividad de ipatropio, salbutamol y propanolol mediante una comparación entre propiedades fisicoquímicas, métodos de síntesis e interacciones con excipientes y formulaciones con el fin de determinar el perfil ideal en un inhalador.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Revisar la estructura y propiedades de cada fármaco
- Evaluar los factores que influyen en su reactividad
- Comparar el comportamiento de los fármacos en distintas condiciones para identificar fortaleza y debilidades de cada uno.

5 DESARROLLO TEÓRICO

5.1 LOS INHALADORES

El inhalador es un dispositivo portable cuya función es suministrar medicación directamente a los pulmones, se utiliza principalmente en el tratamiento de enfermedades respiratorias como asma y obstrucción crónica pulmonar. La ventaja radica en el tipo de administración, ya que permite el uso de menores dosis y reduce los efectos del sistema inmune. (Pietrzak et al., 2014). Los inhaladores de dosis medida presurizados fueron los primeros registrados, exactamente en 1956 (Lavorini et al., 2019). Los componentes de este dispositivo son: propulsor, fundamental para la creación del aerosol; formulación, el medicamento es disuelto o dispersado en el propulsor y a menudo se incluyen cosolvente para estabilizar la formulación y mejor el desempeño del aerosol; la válvula dosificadora es encargada de la regulación de cantidad de medicamento suministrada y asegura la consistencia en la dosificación (Mao & Zhang, 2024); también se reconoce el solenoide, que es la boquilla a través de la cual se transporta el aerosol. El diseño de este afecta la velocidad de partícula y la deposición del medicamento (Rahman et al., 2020).

Entre las propiedades que afectan el desempeño del inhalador se diferencian entre características del aerosol, propiedades adhesivas, cohesivas y electrostáticas, además del diseño del dispositivo. El funcionamiento del inhalador empieza en la activación del propulsor que suelta una cantidad específica de la medicación y la mezcla expulsada por la boquilla forma el aerosol que se inhala. El tamaño de las partículas del aerosol tiene vital importancia para una deposición correcta en los pulmones, estas partículas deben ser pequeñas para alcanzar el tracto respiratorio bajo, pero no tan pequeñas como para ser exhaladas (Rahman et al., 2020). Con respecto al paciente, este tipo de inhalador necesita una coordinación de respiración para una deposición

efectiva.

Otro tipo de inhalador es el de polvo seco, su objetivo era suplir las limitaciones presentadas por el inhalador de dosis medida presurizados, especialmente para aquellos que usaban clorofluorocarbonos (CFCs) como propulsores (Knipel, 2016). Algunas variaciones radican en la formulación, porque el inhalador tiene partículas del fármaco micronizadas en conjunto con partículas portadoras de mayor tamaño para mejorar las propiedades de flujo y así fortalecer la dispersión (Peng et al., 2016), también la estabilidad del inhalador es mayor porque la formulación no es líquida, haciendo que sea más duradero y portable (De Boer & Thalberg, 2021). El funcionamiento de este inhalador es distinto, empezando por la entrega de medicación en forma de polvo seco pasando por un proceso de disgregación al momento de la inhalación por parte del paciente. Se diferencian variantes de este inhalador como de dosis única, múltiple dosis única, y dosis múltiple. La ventaja de este inhalador recae en que no utiliza un propulsor, haciéndolo amigable con el medio ambiente y que por la condición de la formulación es posible suministrar dosis más altas.

Con el registro más actual se encuentran los inhaladores de niebla suave (soft mist inhaler), empleados desde 2003 y desarrollados por Boehringer Ingelheim con el objetivo de suplir las deficiencias de los inhaladores de polvo seco y de dosis medida. (Dekhuijzen et al., 2023). El funcionamiento de estos inhaladores se enfoca en la producción de una fina niebla generada por la colisión de dos líquidos que coinciden en un ángulo preestablecido creando una nube de aerosol de larga duración, este mecanismo no necesita propulsores, volviéndolo más ecológico (Eicher et al., 2011). Entre las ventajas de este inhalador se encuentra la generación de partículas finas permitiendo un mayor ingreso de medicamento hacia los pulmones y la duración de la nube de aerosol beneficia el proceso de inhalación. Por otro lado, las desventajas

se enfocan al mal uso de estos inhaladores por parte de los pacientes, un error común al no tener experiencia manejando estos dispositivos.

Una variación de inhaladores son los nebulizadores de los cuales existen algunos tipos que son nebulizador de chorro, ultrasónicos y de malla vibratoria. La efectividad del nebulizador depende del tamaño de partícula del aerosol, influenciado por el tipo de nebulizador y la tasa de flujo. Las ventajas del nebulizador se expresan en su versatilidad por un amplio rango de formulaciones que incluyen soluciones y suspensiones, además de la aplicación de largas dosis de medicación. (Fink & Stapleton, 2024). De manera general, los nebulizadores son más eficientes por su técnica de inhalación y su uso en pacientes con dificultades tales como niños y adultos mayores también se puede decir que son más efectivos en terapias de mantenimiento por la sensación de alivio de síntomas que generan en los pacientes. (Terry & Dhand, 2020).

El uso de inhaladores es esencial en el tratamiento de enfermedades respiratorias, todos los tipos de inhaladores descritos previamente tienen un mecanismo de administración único y depende del entrenamiento dado al paciente para que el uso de los mismos sea efectivo, precisamente porque la medicación llega directamente a los pulmones. Con los avances tecnológicos, algunos inhaladores ahora se pueden conectar con los celulares para monitorear un uso correcto y otorgar una retroalimentación que ayuda a los usuarios a mejorar el uso del inhalador (Sorino et al., 2020). Al ser dispositivos de administración propia del paciente, existen condiciones de almacenamiento y uso para mantener la eficiencia del dispositivo, los inhaladores deben estar en ambientes con temperaturas estables alrededor de 20 °C. En caso de presentar altas temperaturas y humedad puede afectar la distribución del tamaño de partícula (Ammari et al., 2019). El lugar en donde se almacenan los dispositivos también es importante, dejarlo en baños o cocinas los deja expuestos al calor y en ciertos casos ocasiona fragilidad de la cápsula (Lærum et al., 2016). Por otro lado, las condiciones de uso van relacionadas a la verificación de

fechas de vencimiento, puesto que un uso posterior a las mismas no otorga una misma eficacia del tratamiento, también es necesario revisar si existe un contador de dosis, ya que permite un uso correcto y evita problemas como sobre uso o un uso inferior al indicado (Murphy et al., 2024).

En términos de reactividad, los inhaladores corresponden su desempeño en función de los materiales usados en la construcción y diseño del dispositivo. Un factor relevante es la generación de carga electrostática afectando el comportamiento del aerosol, los componentes no conductores pueden adquirir carga durante la manufactura y el uso, llevando a la posibilidad de variabilidad en el envío del medicamento (Mitchell et al., 2007). Para mejorar el control de este efecto se realiza un lavado con surfactantes conductores o usando materiales disipativos de carga. La adhesión y la interacción de las partículas son otro factor en la reactividad de los inhaladores, la triboelectrificación, proceso en el cual las partículas se cargan debido a la fricción y contacto con el material de inhalador es capaz de afectar el desprendimiento de las partículas del fármaco activo desde las partículas portadores, siendo relevantes para la entrega de los medicamentos a los pulmones (Karner & Urbanetz, 2012). Las reacciones adhesivas entre partículas del medicamento y el inhalador se basan en la energía superficial de los materiales (James et al., 2008), por lo tanto, la selección de materiales se realiza con esta información para optimizar el rendimiento de los inhaladores. La rugosidad de la superficie de los componentes del inhalador puede afectar la adhesión y fricción de las partículas, en el caso de los inhaladores de polvo seco se aplican distintos materiales de envasado de ampollas variando la topografía de estos, impactando en el rendimiento del inhalador (Zellnitz et al., 2013).

Con dicha facilidad de uso, los inhaladores tienen consideraciones regulatorias para garantizar la seguridad y eficiencia de los dispositivos. Entre ellos está la evaluación de

bioequivalencia, tanto la FDA (Food and Drug Administration) y EMA (European Medicines Agency) regulan las pruebas de interacción paciente-dispositivo y estudios in vitro (Hickey, 2017). Otra medida regulatoria es la uniformidad de dosis, parámetro revisado por la FDA con planes de aceptación de muestreo. Para las normativas internacionales, existen regulaciones sobre los dispositivos de protección respiratorios y deben cumplir las pruebas periódicas de conformidad, existen también guías de manejo de asma y la obstrucción crónica pulmonar, pero son enfocadas en las técnicas de inhalación y no directamente en el manejo de dispositivos (Dekhuijzen et al., 2014).

En resumen, los sistemas de inhalación representan una vía eficaz para la administración localizada de fármacos, aunque presentan desafíos técnicos relacionados con la estabilidad química de los principios activos. Los tipos de inhaladores, sus componentes materiales y los excipientes utilizados pueden influir significativamente en la reactividad de los compuestos, requiriendo un diseño cuidadoso para preservar la integridad del medicamento durante el almacenamiento y la administración.

5.2 FUNDAMENTOS DE LA REACTIVIDAD QUÍMICA EN INHALADORES

Las reacciones químicas y las interacciones físicas en las formulaciones que se usan para tratar enfermedades respiratorias pueden afectar en la estabilidad del fármaco administrado y la seguridad que otorga al paciente. Las reacciones químicas más comunes que pueden presentar son oxidación e hidrólisis. La oxidación puede ser catalizada en ciertos casos por la interacción con luz solar temperatura, concentración de iones hidrógeno (pH) o la presencia de peróxidos. Los efectos físicos al haber oxidación se manifiestan en precipitación o pérdida de actividad. Para prevenir la oxidación, se añaden antioxidantes y agentes quelantes, sustancia que forma complejos con iones de metales pesados, preservando estabilidad de la formulación (Allen, 2020). La hidrólisis es una reacción mayormente presente en formulaciones que contienen esteroides o amidas y son aceleradas por humedad y temperatura.

Para prolongar la estabilidad en las formulaciones de los inhaladores, existen varias estrategias, como la adición de estabilizadores como leucina y fenilalanina. Estos preservantes son capaces de inhibir la degradación enzimática de los componentes farmacéuticos, prolongando así la vida útil de la formulación (Cai et al., 2014). El "spray drying" también llamado como secado por pulverización es otra técnica utilizada en el desarrollo de polvos inhalables. Esta técnica se la usa particularmente en casos de fármacos que son poco solubles se realizan formulaciones amorfas para mejorar la estabilidad y biodisponibilidad. en conjunto con estabilizadores mejora las propiedades aerodinámicas asegurando una entrega efectiva del fármaco hacia los pulmones (Guan et al., 2022).

Las propiedades fisicoquímicas también influyen en la reactividad. La morfología y el

tamaño de partícula son relevantes porque afectan la deposición en los pulmones y la eficacia general del tratamiento. Se estima que partículas de un diámetro de 3,4 micrómetros son recomendables para una correcta entrega a los pulmones (Fallacara et al., 2019). Así mismo las interacciones superficiales entre las partículas del fármaco y las moléculas de transporte pueden generar aglomeración: un problema que afectaría la generación del aerosol y la eficiencia de la entrega (Ramachandran et al., 2014). Con este precedente, las formulaciones se han tenido que centrar en factores como la biodisponibilidad. En específico si se contienen péptidos y proteínas, ya que estos pueden generar baja estabilidad metabólica, baja permeabilidad de membrana o que sean rápidamente expulsados de la vía pulmonar (Onoue et al., 2015).

El ambiente es un factor que afecta tanto el desempeño de los inhaladores como la reactividad química, destacando la humedad, la temperatura y en ciertos casos la presencia de otros químicos. La humedad, específicamente la humedad relativa influye en el tamaño de partícula. Un ascenso en este parámetro lleva a una formación de partículas de mayor tamaño en los aerosoles, perdiendo eficiencia al momento de ser entregadas a los pulmones. Una manera de combatirlo es con la presencia de etanol, que reduce el tamaño y masa de la partícula (Jiang et al., 2025). La humedad relativa también puede generar un cambio en las reacciones químicas, especialmente en aquellas utilizadas para la generación de aerosoles y formación de partículas. Uno de los compuestos utilizados es el ácido malónico, en presencia de diferentes niveles de humedad, la transformación de ácido malónico varía en aerosoles, cambiando la composición química y las tasas de reacción al generar las partículas (Du et al., 2021). La temperatura afecta la cinética de las reacciones, alteraciones bruscas pueden ser responsables de variaciones en los mecanismos de los aerosoles y en los estados de fase (Q. Wang et al., 2024). La presencia de otros químicos como el ozono posibilita una reacción con componentes

de los inhaladores generando subproductos, que son contaminantes secundarios, afectando la reactividad química. Es posible que dichos productos lleguen a ser perjudiciales para el usuario. La presencia de otro tipo de contaminantes y aerosoles ambientales pueden afectar la reactividad, especialmente compuestos orgánicos volátiles y aerosoles orgánicos secundarios, reduciendo la seguridad de los medicamentos inhalados (Dai et al., 2024).

La selección de los componentes en los inhaladores debe ser precisa para asegurar un buen desempeño. En la reactividad de los inhaladores se evalúa la interacción de los excipientes, sustancias formuladas junto con los ingredientes farmacéuticos, y con los materiales del dispositivo. Entre el fármaco, los excipientes y las partículas portadoras de los inhaladores de polvo seco se analizan las interacciones adhesivas y cohesivas puesto que las mismas se involucran con el tamaño y forma de partículas (Yang et al., 2013). Otro tipo de interacción que se revisa es de tipo electrostática, las cargas electrostáticas afectan las partículas portadoras en los inhaladores de polvo seco debido a afinidad del fármaco por las partículas portadoras (Yang et al., 2015). En algunos casos se debe tomar en cuenta la energía superficial de los excipientes, ya que son capaces de afectar la eficiencia en la generación del aerosol. La variación de la energía superficial se da por distintos métodos de procesamiento usados, que buscan mejorar la interacción excipiente y fármaco (Nguyen et al., 2024). Los materiales usados para el dispositivo también incluyen interacciones que deben ser estudiadas. Los recipientes de aluminio correspondientes a los inhaladores presurizados de dosis medida pueden llegar a presentar degradación química, necesitando de recubrimientos inertes en la estabilización de formulaciones (Wu et al., 2012). La presencia de compuestos volátiles en la formulación es capaz de formar residuos corrosivos o vapores que pueden interactuar con los demás materiales del inhalador, por lo que se vuelve necesario un análisis previo de las formulaciones y ensayos al

momento de introducirlos en el inhalador.

El proceso para elaborar los polvos inhalables es variable, teniendo el “spray drying” (secado por pulverización) o la liofilización como las técnicas más comunes. En cada formulación se busca la estabilidad física y el mejor rendimiento del aerosol, algo que va relacionado con el excipiente usado, siendo el manitol y la maltodextrina los que producen los polvos más estables (Wanning et al., 2020). Dentro del proceso antes mencionado la ingeniería de partículas contribuye con características de morfología y superficie que mediante el uso de técnicas se puede perfeccionar para obtener un mejor desempeño. Para el análisis fisicoquímico de las partículas es posible aplicar técnicas analíticas. La espectroscopía infrarroja fototérmica óptica y la microscopía infrarroja de fuerza atómica otorgan información de la composición nanoquímica de las partículas y la morfología, ampliando el entendimiento de la distribución del fármaco y de los excipientes correspondientes en una escala nanométrica y evaluar la estabilidad y rendimiento (Khanal et al., 2020).

La estabilidad física y química de los inhaladores son propiedades que afectan la reactividad de estos. La estabilidad física responde la agregación y floculación, efectos que se han mencionado previamente. Algunos inhaladores como los de dosis medida presurizados de suspensión tienden a problemas de separación de fase, crecimiento de partículas y aglomeración. Estos problemas se producen por la interacción de las partículas y el material del recipiente donde se encuentra el fármaco, independientemente de la solución (O'Donnell & Williams, 2012). Factores ambientales, diseño del dispositivo y el uso incorrecto de los inhaladores varían la estabilidad física. En el caso de la estabilidad química la presencia de formulaciones en suspensión de fármacos involucra una reducción en el rendimiento y duración

del inhalador, para evitar este problema se prefiere el uso de fármacos en estado sólido reduciendo la probable degradación química (Toon et al., 2012). En los problemas de estabilidad química existe también la presencia de efectos de cosolventes y propulsores, la concentración y el tipo seleccionados de estos influye en la estabilidad de las formulaciones.

La reactividad no solo se limita a los efectos directos de las formulaciones y de la relación usuario- inhalador, también se enfoca en la presencia de degradación y productos secundarios. Generalmente, los fármacos y sus ingredientes activos son el punto de partida de la degradación. Algunos de ellos son el citrato de sildenafil, degradado por ácidos y álcalis; vilanterol, degradado en condiciones básicas y oxidativas (Tarek et al., 2024); favipiravir, degradado por ácidos (Sharaf et al., 2023). En el tema de productos secundarios, la inclusión de aditivos en ciertas formulaciones para mejorar el rendimiento del inhalador trae consigo también la generación de un subproducto, algunos aditivos que presentan estas características pueden ser: PVA (alcohol polivinílico) y PVP (polivinilpirrolidona) (Pomázi, 2014), Otro producto secundario es el ácido trifluoroacético que se lo considera producto de degradación potencial de un propulsor específico usado en inhaladores presurizados. La formación de ácido trifluoroacético es mínima así que no representa riesgo para el medio ambiente. Las implicaciones toxicológicas de estos productos es que algunos componentes del dispositivo pueden liberar químicos que van hacia el producto farmacéutico representando un riesgo. Dicho riesgo se amplía a los excipientes y aditivos usados que en ocasiones son precursores de los productos secundarios. Además, se puede generar una irritación en el tracto respiratorio al momento de la inhalación producida por la distribución y el tamaño de partícula (Śliwiński et al., 2014). Para evitar estas complicaciones existen modelos in vitro que simulan la toxicidad respiratoria in vivo, evaluando la integridad de la barrera y viabilidad celular, explorando la degradación y el paso de las moléculas hacia las vías pulmonares.

La reactividad química en formulaciones inhalables está fuertemente condicionada por factores como el pH, la humedad, la temperatura, la luz y la naturaleza del excipiente. Entender estos fundamentos permite predecir rutas de degradación y adoptar estrategias para prevenir la pérdida de eficacia del fármaco. Así mismo, el diseño racional de inhaladores no puede separarse del análisis químico detallado de los principios activos.

5.3 SALBUTAMOL

El salbutamol es un agonista adrenérgico selectivo, es decir, un tipo de fármaco que activa ciertos receptores adrenérgicos imitando algunos efectos de moléculas que actúan como neurotransmisores y hormonas en el cuerpo. Corresponden a la clasificación tipo Beta los cuales relajan los bronquios y facilitan la respiración. La molécula cuenta con un centro quiral en el grupo C-OH, permitiendo la existencia de dos enantiómeros. Las estructuras cristalinas del salbutamol pueden presentar desorden en el centro quiral y en el grupo tertbutilo que rota rápidamente (Al-Ani et al., 2022). Este medicamento es utilizado para el tratamiento de asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, su desarrollo se dio inicialmente por Sir David Jack en 1968 (Andrzejowski & Carroll, 2016). Los grupos funcionales que aportan a las propiedades farmacológicas son grupos hidroxilo, amino e hidroximetilo. En el caso de las interacciones moleculares, los grupos amino e hidroxilo facilitan el enlace de hidrogeno con objetivos biológicos (Liu et al., 2017).

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas salbutamol

Propiedad fisicoquímica	Valor/Unidad
Formula química	$C_{13}H_{21}NO_3$
Color	Sustancia cristalina blanca
Punto de fusión	147-149 °C
Peso molecular	239,31 g mol ⁻¹
Solubilidad	Soluble en etanol, ligeramente soluble en agua y muy soluble en cloroformo

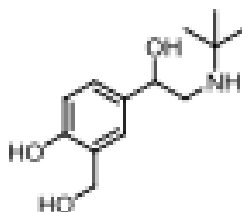


Figura 1. Estructura molecular del salbutamol (Vanoost & Petit, 2020)

La Tabla 1 presenta algunas propiedades de la molécula de interés, destacando su solubilidad y punto de fusión, al no ser demasiado específicos, permiten la combinación con muchos compuestos, siendo esto una ventaja en su utilización para el área farmacéutica. La Figura 1 muestra el salbutamol y los grupos funcionales característicos descritos previamente.

El salbutamol es una mezcla racémica de dos enantiómeros, el (R)-salbutamol o también llamado levosalbutamol es encargado de los efectos broncodilatadores mientras el (S)-salbutamol puede tener efectos broncoespásticos y proinflamatorios (Hostrup et al., 2024). La formación de pares iónicos con contraiones puede modificar la absorción u acción del salbutamol, en algunos casos es capaz de aumentar la polaridad del medicamento y controlar mejor la entrega en las vías respiratorias (Dutton et al., 2020). Con respecto a la síntesis del salbutamol es importante tener en cuenta su quiralidad. Una de las rutas sintéticas más comunes por su simplicidad y escalabilidad a nivel industrial fue expresada por la compañía multinacional farmacéutica GlaxoSmithKline (GSK) partiendo de la reducción de una cetona hacia un alcohol bencílico usando borohidruro de sodio seguido de un clivaje del grupo N-bencilo bajo condiciones catalíticas metálicas. Existe también una alternativa utilizando una combinación Pd/C y Pt/C en alcohol desnaturalizado 5% metanol en etanol a 45 °C por un período de tiempo extendido (Vanoost & Petit, 2020).

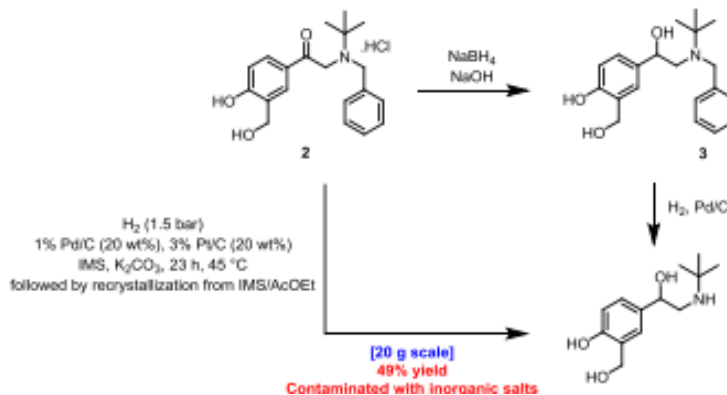


Figura 2. Ruta sintética de sulfato de salbutamol (Vanoost & Petit, 2020)

La ruta sintética representada en la Figura 2 corresponde a la mencionada por parte de GSK, exhibiendo dos caminos distintos para la síntesis de salbutamol, variados por la escalabilidad del proceso. Para la aplicación en inhaladores, hay que entender que la presencia de salbutamol se presenta en sulfato de salbutamol, este último aplicado a inhaladores de polvo seco y de dosis de medida presurizados (Leung et al., 2016). También es posible la mezcla del salbutamol con contraiones específicos para mejor el efecto broncodilatador, en otros casos se utilizan contraiones polares como sulfato o gluconato que ralentizan la remoción del salbutamol de las vías respiratoria, prolongando el efecto terapéutico (Dutton et al., 2020). Después que el salbutamol es sintetizado, se debe asegurar la transición para la producción de partículas con las características necesarias para la administración pulmonar. Para esto se cuenta con varias técnicas métodos. Entre las más conocidas se encuentra el jet-milling y el spray drying. El jet milling genera partículas cristalinas de forma irregular, mientras que la técnica de spray drying produce partículas esféricas amorfas con una gran área superficial (Pinto, 2017).

El mecanismo de acción del fármaco en inhaladores empieza por la inhalación y partición. Cuando se inhala el salbutamol, las partículas del medicamento interaccionan y se disuelven en

el fluido pulmonar, eso da paso a la activación de los receptores, la partición en membranas y penetración celular (Davies et al., 2018). La broncodilatación se da en los receptores beta-2 adrenérgicos ubicados en el músculo liso de las vías respiratorias, causan una relajación del músculo y la dilatación de los bronquios (Allegaert & Pacifici, 2016). Es un efecto rápido y de duración entre 3 y 6 horas. Con respecto a la función pulmonar en pacientes asmáticos, la presencia de salbutamol mejora parámetros como capacidad vital forzada, el volumen espiratorio forzado en un segundo y el flujo espiratorio medio.

Un efecto negativo que debe considerarse dentro del mecanismo de acción es que el uso excesivo del medicamento puede inducir acidosis láctica por la activación de la vía glucolítica, aumentando la generación de piruvato y lactato (Phoophiboon et al., 2021). En esos casos se debe monitorear a los pacientes con ataques asmáticos severos, ya que son los más propensos a sufrir este efecto por el constante uso de inhaladores.

Como se menciona previamente, la presencia de sales de salbutamol en los inhaladores se realiza para mejorar la efectividad del tratamiento. Entre sus propiedades fisicoquímicas se destaca su solubilidad, ya que varía en función de la forma de la sal. La variación de esta propiedad se da por las condiciones de cristalización y la presencia de aniones, algo que también afecta la tasa de disolución. Otra propiedad fisicoquímica es la estabilidad, el salbutamol es sensible a la luz ultravioleta, con productos de degradación, específicamente oxidación del salbutamol mostrando mayor toxicidad comparados con el compuesto inicial. Esta degradación se presenta más en las especies desprotonadas (Dodson et al., 2011) presentadas en la Figura 2. Entre las propiedades que también se evalúan es importante el fraccionamiento de partículas finas, especialmente para la aplicación y formulación requerida para los inhaladores. Los sprays

de sulfato de salbutamol exhiben una buena fracción de partículas finas, beneficiando su aplicación en terapias de inhalación que en conjunto con excipientes con lactosa profundizan su aplicación (Corrigan et al., 2006).

Las condiciones ambientales y otros factores afectan la estabilidad del salbutamol, el caso del pH se enfoca en la tasa de degradación, condiciones alcalinas aceleran su degradación. Una gran presencia de formas desprotonadas de salbutamol, las cuales son más fotoactivas, facilitan la degradación (L. Zhou et al., 2016). La temperatura lleva el salbutamol a un mecanismo de degradación de pasos múltiples con altas temperaturas, así mismo por preservación, el salbutamol almacenado a 5 grados centígrados con protección de la luz, las soluciones se mantienen estables por 30 días sin mostrar cambios en la concentración o pH (Lardinois, 2019). Retomando una idea propuesta anteriormente, el salbutamol es sensible a luz UVB y sus productos de degradación absorben luz a longitudes de onda más largas si se comparan con las iniciales, la luz también acelera la degradación de especies protonadas (Dodson et al., 2011). Los constituyentes de agua también pueden acelerar la foto degradación del salbutamol, especialmente de nitrato y oxígeno disuelto.

La estabilidad de las formulaciones de salbutamol es influenciada por varios factores. Uno de ellos es la morfología y el tamaño de partícula, la producción de partículas porosas muestran una buena estabilidad y alto rendimiento en el proceso de generación de aerosol. También se presentan formulaciones con lactosa que demuestran mejor fracción de partículas finas que repercuten en la deposición de estas en el tracto respiratorio inferior (Sukasame et al., 2011). La humedad afecta en la capacidad de generación de aerosol. Niveles alto de humedad pueden llevar a la recristalización de regiones amorfas en las partículas, reduciendo la efectividad del

aerosol, algo que también repercute en el fraccionamiento de partículas finas.

En presencia de soluciones etanólicas el salbutamol forma etil eter y dietil eter. Esta degradación es característica de un pH ácido que cataliza la deshidratación de los alcoholes (Cope & Bautista-Parra, 2010). Otra consecuencia de la degradación es la fotólisis. En condiciones alcalinas es posible el fraccionamiento de formas desprotonadas del salbutamol, siendo estas más reactivas (Zhou et al., 2016). Adicionalmente, la oxidación también puede producirse y es un producto de la reacción con radicales sulfatos. La oxidación forma derivados de benzofenona. Las condiciones básicas en el ambiente inhiben la descomposición, mientras que dosis mayores de persulfato aceleran la degradación. La degradación también se da de forma termal e incluye varias consecuencias como deshidratación, ruptura de grupos amino secundario y formación de dióxido de sulfuro (Sonvico et al., 2014). En casos específicos, el salbutamol sufre una inversión quiral por condiciones de pH y temperatura, esa inversión es manejada por el ácido gástrico en el estómago antes que en condiciones de análisis (T. Zhou et al., 2015).

En el tema de formulaciones del salbutamol es importante las interacciones del fármaco con los excipientes y los materiales del envase, ya que pueden presentar variaciones en estabilidad, eficacia y seguridad de uso. Para este análisis se han realizado estudios de compatibilidad con el fin de predecir interacciones físicas y químicas con los excipientes. Esto ayuda a entender degradaciones, cambios en el fármaco y la base de las incompatibilidades (Fandaruff, 2014). Estos análisis también son importantes en el momento en que se libera el fármaco. En algunos casos existen formulaciones que tienen liberaciones controladas, esto porque el tipo de polímero y concentración puede retrasar la liberación del salbutamol (Abd El-

Halim, 2010). Para la selección de materiales también se busca que no haya interacciones con la formulación. En el caso de jarabes y suspensiones son menos susceptibles a interactuar que las formulaciones inyectables. Con respecto a los inhaladores de dosis medida presurizados el sulfato de salbutamol y distintos recipientes para la formulación como aluminio y aluminio anodizado fueron estudiados, resultando en que el salbutamol muestra mayores fuerzas adhesivas con las superficies de los recipientes, algo que puede afectar en la entrega efectiva del medicamento (Traini et al., 2006). La química computacional es una alternativa para el desarrollo de las formulaciones y prevenir interacciones, el modelado molecular puede usarse en la estructura del salbutamol, ayudando en la interacción con los receptores adrenérgicos B₂ en un nivel atómico (Vázquez, 2016). La aplicación de la química computacional se puede expandir en la simulación del enlace del salbutamol con sus receptores objetivos, optimizando la eficacia y reduciendo los efectos secundarios del medicamento (Gulaczyk & Tylkowski, 2021), así mismo, los modelos computacionales pueden predecir la absorción, distribución, metabolismo y excreción del salbutamol, parte fundamental en las formulaciones.

El salbutamol, ampliamente utilizado como broncodilatador β_2 selectivo, presenta buena solubilidad en agua y una reactividad química bien caracterizada. Su principal debilidad reside en su sensibilidad a la oxidación y la luz, lo que exige condiciones estrictas de formulación y almacenamiento. A pesar de ello, su compatibilidad con excipientes y su eficacia clínica justifican su uso extendido en inhaladores de dosis medida y soluciones nebulizadas.

5.4 IPATROPIO

El ipatropio es un antagonista del receptor muscarínico no selectivo con una estructura de amonio cuaternario, utilizado generalmente en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma (Corea, 2007). La aplicación como tratamiento contra el asma se realizó en combinación con agonistas Beta-2, administrado vía nebulizador o con inhaladores de dosis medida (Nomura et al., 2020). Su fecha de desarrollo e inicio de uso se remonta a la década de 1970, cuando adquirió popularidad por sus efectos broncodilatadores. La importancia del fármaco en el área de los inhaladores además de la propiedad de broncodilatación es su efecto de terapia de mantenimiento, es decir, que es efectivo en uso regular, también se destaca la seguridad y tolerancia del paciente al usar este inhalador, teniendo como efecto secundario únicamente la boca seca (Wellington, 2005), siendo un efecto mínimo con respecto al beneficio que otorga. El nombre IUPAC del ipatropio es 3 (3-hidroxi-1-oxo-2-fenilpropoxi) 8 (1-metiletil) – 8 azoniabicyclo [3.2.1] bromuro de octano.

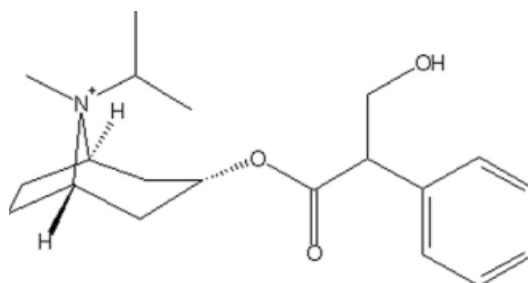


Figura 3. Estructura molecular del ipatropio

La Figura 3 presenta los grupos funcionales del ipatropio son el amonio cuaternario, responsable de la actividad anticolinérgica y que ayuda en la broncodilatación con la inhibición de los receptores muscarínicos en los pulmones. Por otro lado, este grupo contribuye a las propiedades farmacocinéticas, especialmente en estabilidad y duración del efecto (John et al.,

2009). Ambos grupos funcionales tienen importancia en la estabilidad del ipatropio, en estabilidad térmica por un alto tiempo de vida útil, incluso en condiciones ambientales cambiantes y en estabilidad química, puesto que no hay degradación significativa en el suero humano a través del tiempo.

Tabla 2. Propiedades fisicoquímicas del ipatropio

Propiedad fisicoquímica	Valor/Unidad
Formula química	$C_{20}H_{30}NO_3$
Color	Sustancia cristalina blanca
Punto de fusión	230-232 °C
Peso molecular	332,461 g mol ⁻¹
Solubilidad	Soluble en agua y alcoholes bajos. Insoluble en éter y cloroformo

Las propiedades del ipatropio presentes en la Tabla 2, especialmente la solubilidad vuelve al principio activo versátil en formulaciones y capaz de juntarse con otros medicamentos en función de amplificar la función broncodilatadora.

La aplicación del ipatropio en inhaladores se da gracias a su forma salina, el bromuro de ipatropio, esta forma permite la administración vía nebulizadores (Majoral et al., 2006), inhaladores y es capaz de combinarse con otros broncodilatadores como el salbutamol. La fórmula molecular de la sal es $C_{20}H_{30}BrNO_3$, incluyendo múltiples conformaciones que pueden incluir o no enlaces de hidrogeno intramolecular. (Issa et al., 2006)

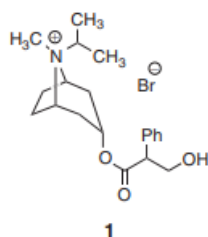


Figura 4. Estructura molecular del bromuro de ipatropio

Para entender la importancia de las sales de ipatropio, específicamente del bromuro de ipatropio, la estructura presentada en la Figura 4 exhibe las cargas de los componentes de la molécula. El proceso de síntesis del ipatropio descrito en la Figura 5 demuestra que se requiere de un proceso electroquímico, la N-demetilación de alcaloides tropanos hacia sus derivados no tropanos, este proceso se realiza en un baño electroquímico con una mezcla de etanol o metanol y agua. El mecanismo de la N-demetilación procede en la formación de un intermediario iminio que luego se convierte por la presencia de agua como el nucleófilo (Najmi et al., 2020). Este proceso se utiliza como precursor para la síntesis del bromuro de ipatropio, involucra una esterificación de la parte tropano producto de la N-demetilación con un ácido derivado adecuado, posteriormente se realiza una cuaternización para la inclusión del ion bromuro, resultado en el bromuro de ipatropio (Tsyskovskaia et al., 2007). De manera regular, este proceso de síntesis debe ser optimizado para alcanzar un alto nivel de pureza en el producto, utilizando extracciones líquido-líquido como reemplazo a la purificación cromatográfica. Al tratarse de un método de síntesis que incluye un proceso electroquímico, es necesario realizar un seguimiento de las condiciones para asegurar un resultado preciso, se sugiere que la reacción se realice en temperatura ambiente y la utilización de una celda electroquímica con un electrodo de carbono vítreo poroso, la facilidad de las condiciones permiten que el proceso sea escalable y sea aplicado industrialmente (Najmi et al., 2020).

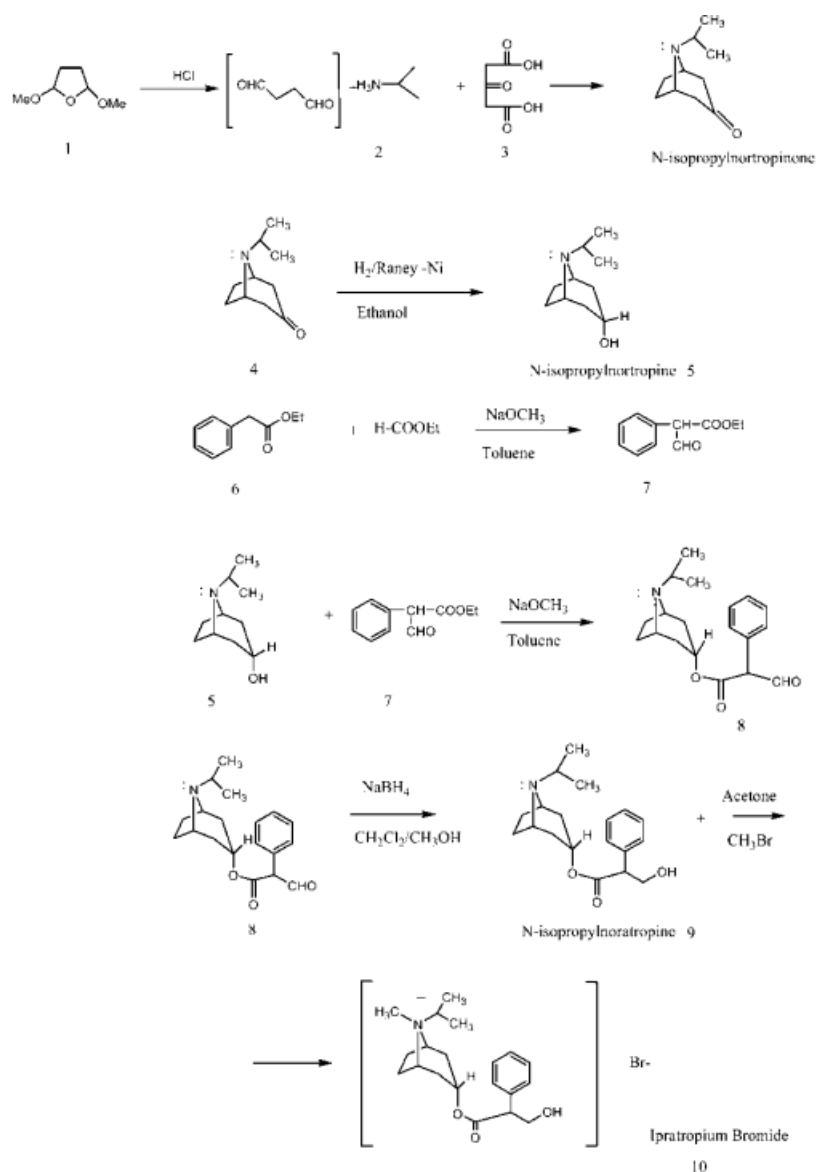


Figura 5. Síntesis de bromuro de ipatropio

La razón principal para usarlo en forma de bromuro por encima de otras sales es el comportamiento del amonio cuaternario, en presencia del bromuro, se absorbe mal a través de las membranas biológicas, esto permite reducir los efectos secundarios en el tratamiento, además de su efectividad como broncodilatador de corta actuación y sus propiedades farmacocinéticas (Nakamura et al., 2009). La versatilidad de esta sal de ipatropio y su aplicación en inhaladores con diferentes propulsores e incluso en nebulizadores sin perder su efecto

broncodilatador lo vuelve la opción predilecta de forma del ipatropio. Otro motivo para seleccionar esta sal en específico es su rendimiento ante la estabilidad química y la solubilidad, ambas propiedades muy importantes para el desarrollo de un inhalador funcional. En los inhaladores de dosis de medida presurizados, la estabilidad de las formulaciones depende del propulsor y etanol, teniendo menos del 72% v/v de propulsor HFA y más del 27% v/v de etanol, dando como resultado formulaciones estables (Ninbovorl et al., 2013). También es posible que la estabilidad química sea influenciada por los enlaces de hidrogeno intermoleculares, por lo tanto, una selección de sal adecuada proporcionaría el mejor rendimiento del inhalador. Con respecto a la solubilidad, el bromuro de ipatropio en acción conjunta con etanol y propulsor en proporciones antes mencionados evitan la precipitación de los componentes y aseguran una solubilidad adecuada (Gaisford, 2020). Como parte de las propiedades fisicoquímicas de esta sal de ipatropio, se destaca su alta solubilidad en agua y la combinación con otras soluciones inhalables sin que haya una variación significativa de sus propiedades. Otras sales en las que se presenta el ipatropio son: ipatropio HFA e ipatropio CFC, ambas sales se ocupan en el tratamiento de asma y formulaciones similares, sin embargo, por el impacto ambiental adverso (ipatropio CFC) (Brazinsky et al., 2003) que genera y el costo elevado del mismo (ipatropio HFA) sobresale como elección general el bromuro de ipatropio.

Profundizando en el área de la estabilidad química, hay algunos mecanismos y condiciones que deben considerarse en el desarrollo de formulaciones para inhaladores porque pueden alterar la estabilidad. Se presenta el caso de la hidrolisis acida y básica, aunque no existen registros para el bromuro de ipatropio, otras sales como bromuro de rocuronio y el bromuro de vecuronio muestran alta degradación bajo estas condiciones, en el mismo estudio se expone la degradación de bromuros por exposición a la luz UV (Houssini et al., 2021). Otro mecanismo presente es la oxidación, que presenta productos de degradación bromados,

resultados en bromuro de aclidinio y bromuro de domifeno, por lo tanto, no se descarta el mismo proceso para el bromuro de ipatropio, de manera general los productos de esta oxidación son bromación de anillos fenílicos y tioles. (Yazar et al., 2023). Cualquier tipo de alteración puede resultar en una reducción de la efectividad del fármaco en el tratamiento para el que fue desarrollado, para prever resultados adversos se realizan ensayos y se escogen los materiales de embalaje y excipientes para asegurar la entrega del fármaco hacia los pulmones.

Diversos estudios muestran que el aerosol de bromuro de ipatropio puede contener impurezas de los materiales de embalaje como antioxidante BHT y 2246, ambos aditivos que son capaces de migrar hacia la solución que contiene el fármaco, afectando la estabilidad de este. Dicho problema se puede ahondar por la baja cantidad del fármaco por la adsorción por parte del material de embalaje (Yue et al., 2010). La interacción con excipientes también tiene relevancia, el bromuro de ipatropio puede acumular carga electrostática durante el proceso de manufactura, generando problemas de adhesión. Para mitigar estos efectos en ocasiones se ajusta la humedad relativa y se recubren los recipientes de mezcla (Elajnaf et al., 2006). La estabilidad fisicoquímica de este fármaco no registra variaciones en mezcla con otros fármacos, como por ejemplo budesónida, acetilcisteína y arformoterol, siendo evaluada su apariencia y pH, lo que permite una terapia simultánea de administración por inhaladores (R. Zhang et al., 2020)

Es importante considerar condiciones para la formulación farmacéutica que va dirigida a los inhaladores, un punto importante es el uso de hidrofluoroalcano (HFA) en lugar de los clorofluorocarbonos (CFC) como propulsores, obteniendo resultados similares en cuanto a seguridad y eficacia de rendimiento (Wellington, 2005). Además, el bromuro de ipatropio tiene una duración de acción corta y requiere administración cada 6 horas, factor que puede afectar la

adherencia al tratamiento, se han probado formulaciones para ampliar el periodo activo, pero no han sido efectivos (Panning & DeBisschop, 2003). También, las formulaciones deben responder a las regulaciones agencias como FDA, motivo por el cual se han realizado avance en la ingeniería de partícula para mejorar el desarrollo de las formulaciones y la eficacia de entrega del fármaco (Desai et al., 2018). En cuanto a los demás muscarínicos presentes que se utilizan como tratamiento de enfermedades respiratorias, el bromuro de tiotropio es el muscarínico más conocido, fue el primero en ser utilizado en inhaladores para el tratamiento de asma severa y su tiempo de acción es mayor al bromuro de ipatropio (Busch-Petersen & Lainé, 2011). Existen formulaciones que combinan ambos fármacos para mejorar el tiempo de acción, pero, hacen falta más estudios para comprobar que todas las propiedades se mantengan y sea un verdadero beneficio. Otros muscarínicos son el bromuro de aclidinio, bromuro de glicopirronio y bromuro de oxitropio, sin embargo, en su mayoría agudizan la condición de boca seca luego de la administración del inhalador, siendo un efecto adverso que se busca neutralizar en los inhaladores por la administración diaria y el enfoque en la comodidad y facilidad de uso de los pacientes que muchas veces son niños. Para las pruebas previas a la comercialización de las formulaciones, la química computacional es capaz de ahorrar costos y mejorar la eficiencia del medicamento, la inclusión de métodos de química cuántica como la teoría de densidad funcional permite calcular propiedades electrónicas y predecir el comportamiento molecular, fundamental para la reactividad de las moléculas, especialmente en el bromuro de ipratropio (Zaki et al., 2022). Otra aplicación de la química computacional se puede ver por el acoplamiento molecular, una técnica para predecir la orientación referida de la molécula, importante en el desarrollo de la formulación del bromuro de ipatropio para la presencia de los estereoisómeros (Srivastava & Alam, 2024).

El bromuro de ipratropio muestra una reactividad química relativamente controlada en

medios acuosos, gracias a su estructura cuaternaria estable. Aunque es susceptible a interacciones con materiales de envase y ciertas condiciones oxidativas, su perfil de estabilidad es superior al del salbutamol. Esto, sumado a su acción antimuscarínica localizada, lo convierte en un fármaco altamente compatible con formulaciones inhaladas, especialmente en terapias combinadas.

5.5 PROPRANOLOL

El propranolol es un receptor antagonista betaadrenérgico no selectivo, fue desarrollado inicialmente por Sir James Black en 1962 (Baron & O'Donnell, 2015). Su uso inicialmente fue destinado al tratamiento de angina pectoris, una enfermedad relacionada con dolor o molestia en el pecho, consecuencia de que el musculo cardiaco no está recibiendo suficiente sangre y oxígeno (Srinivasan, 2018). Desde ese primer uso se han amplificado las aplicaciones en diversas condiciones médicas, en enfermedades cardiovasculares como hipertensión, arritmias cardiacas, infarto de miocardio. Sus aplicaciones no se han limitado únicamente a este campo, ya que también se emplea en desordenes psicológicos y psiquiátricos como ansiedad e hipertiroidismo (Olakowska & Olakowski, 2006). Este fármaco es el primero que llevo a la creación de los fármacos betabloqueadores y se mantiene vigente por sus extensas aplicaciones y su relación costo-efectividad (Srinivasan, 2018). El mecanismo de acción va enfocado a la unión del propranolol con los receptores beta-1 y beta-2, esto impide que las catecolaminas activen los receptores, reduciendo la frecuencia cardiaca y la conducción eléctrica en el corazón (Bylund & Gruetter, 2007). La reducción del gasto cardiaco también resulta en una reducción de la presión arterial por la disminución de la fuerza y frecuencia de las contracciones cardiacas (Stoschitzky, 2005).

En cuestión de la estructura química del propranolol, se divide entre una parte aromática compuesta por un naftaleno y una cadena oxipropanolamina unida al naftaleno que incluye un grupo isopropil amino y un grupo hidroxilo (Kovács et al., 2023). El nombre completo de la estructura es 1-(ispropilamino)-3-(1-naptiloxi)-2-propanol. Los grupos funcionales de la molécula son grupo hidroxilo, anillo aromático, amina secundaria, enlace eter, cadena alquilo y el centro quiral. El grupo hidroxilo puede involucrarse con el enlace de hidrogeno y es crucial para la unión

al receptor en la acción farmacológica (Franchini et al., 2019), el anillo aromático tiene su acción con la interacción con los receptores betaadrenérgicos (Kotsuma et al., 2008). En el caso de la amina secundaria, se involucra con la unión del fármaco a los receptores El enlace éster es fundamental en la estructura, responsable de mantener la integridad de la molécula y la orientación apropiada para el enlace (Čižmáriková et al., 2012).

Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas del propanolol

Propiedad fisicoquímica	Valor/Unidad
Formula química	C ₁₆ H ₂₁ NO ₂
Color	Solido blanco
Punto de fusión	96 °C
Peso molecular	259,34 g mol ⁻¹
Solubilidad	Soluble ligeramente en agua, soluble en etanol (depende de la forma química)

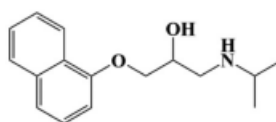


Figura 6. Estructura molecular del propanolol

Las propiedades descritas en la Tabla 3 y la estructura presentada en la Figura 6 dejan ver que el propanolol no es una molécula compleja y que tanto solubilidad como punto de fusión no son un desafío para escalabilidad de procesos industriales en caso de que se utilice como medicamento, destacando por eso su versatilidad de presentaciones en las cuales se comercializa. El método de síntesis más conocido del propanolol es 1-naftol con epíclorohidrina, proceso descrito en la Figura 7; en algunos casos este reactivo se utiliza para los

estereoisómeros del propanolol, el producto de esta reacción es la apertura del anillo de epóxido, dando 1-clor-3-(1-naftiloxi)-2-propanolol, posteriormente reacciona con isopropilamina generando el propanolol. Otro método incluye los mismos reactivos de partida, pero en presencia de una base, generando 3-(1-naftiloxi)propilenoxido, la reacción subsecuente es con isopropilamina resultando en la apertura del anillo que lleva a la formación del propanolol. (Y. Wang et al., 2007). Además, también hay un método desde la apertura de anillo de epóxido con derivados de fenol, seguido de n-alquilacion con bromuro de isopropilo. Existen también métodos de síntesis enfocados en los derivados del propanolol, esto para mejorar la eficiencia del fármaco, las reacciones involucran anhídridos acílicos en medio de tolueno (Baidya & Das, 2011). Entre las preparaciones comerciales, la forma comercial más común es el hidrocloreto de propanolol, seleccionada por su estabilidad y eficacia (Szeleszczuk et al., 2024). Las vías de administración de esta sal son variadas y se incluyen de forma oral y de administración tópica con la inclusión de geles, direccionadas al área de pediatría, reduciendo la frecuencia de dosis manteniendo la estabilidad y eficiencia del fármaco (Stojmenovski et al., 2024).

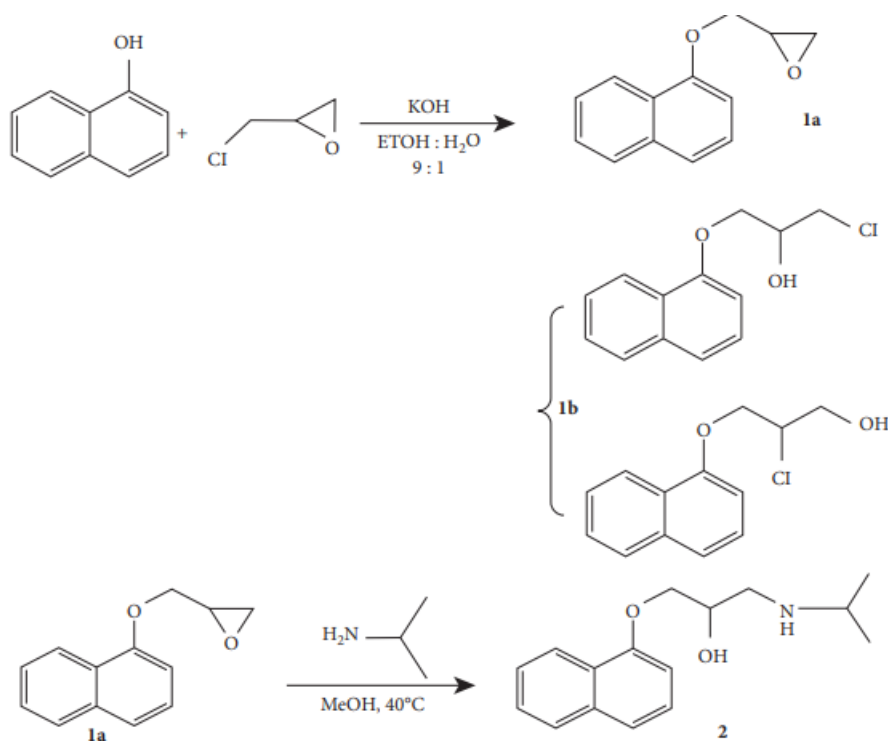


Figura 7. Síntesis de propanolol (Tran et al., 2020)

El hidrocloreto de propanolol presenta propiedades que lo hacen recomendable por encima de otras sales, propiedades como la estabilidad en varios tipos de formulaciones y flexibilidad de formulación para ajustarse a las necesidades de los pacientes lo hacen un fármaco polivalente capaz de generar alto impacto. También se destacan los métodos desarrollados para combatir el peligro potencial del bromuro de ipatropio frente a organismos acuáticos, parte fundamental en la sostenibilidad de uso de los fármacos. (Nascimento et al., 2021). En términos de las propiedades fisicoquímicas, la sal de hidrocloreto de propanolol presenta solubilidad variable en función de la composición y temperatura. La más alta solubilidad se da en mezclas etanol-agua con 0,60 o 0,70 de fracción de masa de etanol (Delgado, D. 2011). Para la evaluación de la estabilidad del propanolol se realizaron suspensiones de 2 y 5 mg/mL y se almacenaron a 25 °C y 4 °C. De forma teórica, al cabo de 120 días se revisa que la concentración de propanolol sea de al menos el 90% para considerarla estable, la compatibilidad física se evaluó en función de color, precipitación y pH. Los resultados obtenidos de las suspensiones almacenadas a 25 °C muestran un 94,7% de la concentración inicial, mientras que para aquellas que estuvieran almacenadas a 44 °C, se registra un 93,9% de la concentración inicial (Al-Majed et al., 2017). Adicionalmente, los estudios de estabilidad varían en función de la forma en que se presenta el hidrocloreto de propanolol, sea en tabletas o medicamentos. El propanolol no es un fármaco que se utilice activamente en inhaladores y, por tanto, no tiene estudios acerca de interacción con excipientes, sin embargo, existen reacciones de degradación que pueden darse en las otras formas que se presenta este fármaco. Entre las reacciones químicas más comunes se encuentran la hidrólisis, mermada por un aumento de lipoficidad (Krzek et al., 2006). Otra reacción es la cloración, involucra una halogenación, hidroxilación y desalquilación, esto influenciado por la dosis de cloro y pH (Quintana et al., 2012).

Como se mencionó previamente, el hidrocloreuro de propanolol no se utiliza en inhaladores especialmente por su propiedad de ser un betabloqueador, al ser suministrado en pacientes con asma o enfermedades respiratorias, hay peligro de broncoconstricción, es decir, la constricción de las vías respiratorias en los pulmones (Short et al., 2013). Aun así, existen casos que permiten el uso de betabloqueadores bajo condiciones controladas. Para un futuro desarrollo en el campo de inhaladores, se remarca la entrega del fármaco directamente a los pulmones (Fernandes & Vanbever, 2009), una propiedad por la cual la mayor parte de los inhaladores han destacado su uso en los últimos años. En el caso de que se buscara una expansión del uso del propanolol se deberían realizar estudio de estabilidad y de reacciones de degradación y de interacción con los excipientes. En este último punto, se pueden presentar interacciones físicas y químicas, especialmente en los inhaladores de polvo seco, las interacciones químicas se relacionan con las formulaciones y los análisis verificar si los excipientes son compatibles y no alteran la estructura física del fármaco utilizado (Rashid et al., 2021). En el mismo caso de los inhaladores de polvo seco, es posible que existan interacciones químicas y, por lo tanto, cuando se realizan análisis de FT-IR los picos de los fármacos presentan cambios, esto pone en duda la confiabilidad del inhalador, teniendo que pasar por pruebas de estabilidad y de generación de aerosol y comprobación de que no existe variación en las propiedades. En algunos casos, la leucina se utiliza como estabilizador, ayudando al proceso de fraccionamiento de partículas finas incluso en condiciones de alta humedad (Shetty et al., 2018). Así mismo, el desarrollo de los inhaladores se ve afectada por efectos en los pacientes, uno de ellos es la hipersensibilidad, esta reacción puede darse, aunque se considere que los excipientes son inertes. (Vaia & Metz-Favre, 2022). Con respecto a las formulaciones, existen casos que la energía superficial y las propiedades adhesivas de los excipientes pueden afectar la eficacia (James, Crean, et al., 2008). La química computacional juega un rol importante en el desarrollo de formulaciones, incluso si se busca una aplicación futura en inhaladores, estudios computacionales ayudan a la comprensión de las

interacciones y propiedades del hidrocloreto de propanolol, estudios de interacciones supramolecular remarcan la importancia de las fuerzas de dispersión y el enlace de hidrogeno en las interacciones fármaco receptor (Bani-Yaseen, 2016), existen también simulaciones de dinámica molecular que se combinan con cálculos de mecánica cuántica, enfocadas al rendimiento de los estereoisómeros y cual se debe priorizar en los procesos de síntesis. Para una hipotética formulación inhalable del propanolol, estos diseños computacionales son fundamentales en la predicción de propiedades farmacocinéticas y potenciales objetivos, así mismo se pueden usar para métodos analíticos que pueden ser validados por computadora, con el fin de obtener formulaciones adecuadas. Finalmente, en el desarrollo de fórmulas inhalables, tanto ipatropio como salbutamol se rigen ante la FDA en el cumplimiento de las normativas ambientales para procesos de experimentación y diseño, sin embargo, el caso del propanolol es distinto, puesto que se ha detectado su presencia en cuerpo de agua como efluente municipales y ríos (Sumpter et al., 2021), al ser reportado como un no biodegradable y altamente persiste, la remoción a través de métodos convencionales de tratamiento de agua no funciona volviéndose un peligro si se excede las concentraciones permitidas (Nascimento et al., 2021). Entre los efectos toxicológicos del propanolol se destaca a los organismos acuáticos, específicamente en afectaciones a especies marinas como pescados, con una expresión génica alterada en el cerebro y una mayor producción de huevos (Lorenzi et al., 2012) y también en las microalgas, con sensibilidad variable según la especie por la exposición al fármaco (Grzesiuk et al., 2016). Los procesos de fotodegradación también son capaces de forma intermediarios tóxicos en presencia de iones haluro y materia orgánica (J. Wang et al., 2021). Y, si el tratamiento se realiza con UV/H₂O y UV/persulfato para degradar el propanolol, los productos de transformación resultantes aún pueden llegar a ser tóxicos (Y. Yang et al., 2018), siendo este un motivo adicional que debilita la posibilidad de usar este fármaco en el contexto de los inhaladores

Aunque el propranolol es un β -bloqueador ampliamente utilizado en otras vías de administración, su reactividad química y propiedades fisicoquímicas limitan su aplicación en sistemas inhaladores. La lipofilia elevada, la fotodegradación y la susceptibilidad a la oxidación dificultan su formulación estable en aerosoles. Además, sus efectos broncoconstrictores potenciales reducen la seguridad clínica de su uso pulmonar, relegándolo a un análisis teórico más que práctico en este contexto.

5.6 DISCUSIÓN

Tabla 4. Comparativa de los fármacos

Parámetro	Salbutamol	Ipatropio	Propranolol
Tipo de acción	Agonista B2	Antagonista muscarínico	Antagonista B1-B2
Uso en inhaladores	Común	Común	No
Forma salina	Sulfato	Bromuro	Hidrocloruro
Solubilidad en agua	Alta	Alta	Moderada
Fotosensibilidad	Alta	Moderada	Alta
Estabilidad química	Moderada	Alta	Moderada
Compatibilidad con excipientes	Afectada por aluminio y luz	Interacción electrostática posible	-
Interacción con materiales del envase	Si	Si	Desconocida
Aplicación con otros fármacos	Si	Si	No

5.6.1 ESTABILIDAD QUÍMICA Y DEGRADACIÓN

Dentro de los tres perfiles analizados en la Tabla 4, el bromuro de ipatropio es el que presenta mejor estabilidad, partiendo desde su estructura molecular, la presencia de amonio cuaternario impide variaciones bruscas de pH y procesos de degradación fuertes. En contraposición, el salbutamol es mucho más inestable frente al oxígeno y la luz, restringiendo los procesos de desarrollo y requiriendo condiciones específicas de almacenamiento, especialmente frente a la fotodegradación y oxidación de los grupos fenólicos. Finalmente, el propranolol es susceptible a la oxidación, específicamente en el anillo aromático de la estructura, otra reacción producto de

la degradación es la cloración, volviéndolo un limitante a considerarse en caso de que se desarrolle una formulación adicional enfocada en inhaladores.

5.6.2 MECANISMO DE ACCION Y SALES

El uso principal de los medicamentos para que puedan ser funcionales en inhaladores es el mecanismo de acción como broncodilatadores, tanto salbutamol como ipatropio cumplen con estas características y no generan una alta cantidad de efectos adversos, además de la posibilidad de generar terapias duales en conjuntos con otros broncodilatadores como se menciona en la Tabla 4; por el lado del propanolol, su efecto es la relajación y reducción de la frecuencia cardiaca, en caso de buscar una aplicación de fórmula inhalable se debe considerar ciertos efectos secundarios como la broncoconstricción en personas con asma severa.

5.6.3 INTERACCIÓN CON EXCIPIENTES Y MATERIALES DE FORMULACION

Las interacciones con excipientes, propulsores y materiales de envase están descritas tanto en salbutamol como ipatropio por su amplio uso en inhaladores. En el caso de salbutamol, hay posibilidad de adsorción con materiales de aluminio o degradación en contacto con ciertos plásticos, obligando al recubrimiento y trato especial que resulta en un aumento de costos y variación en el desarrollo de las fórmulas para inhaladores. En referencia al ipatropio, la presencia de carga permanente y la tentativa de generar interacciones electrostáticas con materiales del dispositivo, limita también la selección de los componentes en el dispositivo. Con respecto al propanolol, este tipo de interacciones no se presentan de forma específica en su formulación para inhaladores por falta de estudios con respecto a dicho tema, en caso de presentarse se deberían enfocar en análisis con excipientes comunes y en los inhaladores del tipo más común y/o nebulizadores.

5.6.4 SEGURIDAD Y TOXICIDAD DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN

Tanto salbutamol como ipatropio presentan productos de degradación que requieren de control, así como todos los subproductos de cualquier producto farmacéutico, en este caso los productos de estos fármacos no demuestran toxicidad elevada. Por otro lado, el propanolol es capaz de generar derivados clorados que contienen un potencial tóxico, y en caso de proseguir con un potencial uso en inhaladores se vuelve imperioso que la formulación tenga una estabilidad extrema. Caso contrario, concentraciones así sean mínimas de estos productos pueden causar inflamación o daño pulmonar al ser inhalados.

5.6.5 APLICACION CLÍNICA Y COMBINACIONES POSIBLES

Los fármacos salbutamol e ipatropio presentan formulaciones para ser aplicados como inhaladores y en algunos casos se combinan con otros fármacos para mejorar su acción farmacológica junto con la mitigación de efectos adversos. Existen formulaciones que juntan salbutamol e ipratropio en terapias duales para enfermedades respiratorias, se ha comprobado su efectividad y es una alternativa comercial altamente efectiva. En cambio, el propanolol está contraindicado en pacientes con asma severa por su efecto de potencial broncoconstricción, limitando severamente la utilización en inhaladores.

6 CONCLUSIONES

El análisis completo de la reactividad química de salbutamol, ipatropio y propanolol en inhaladores permite establecer criterios específicos para el desarrollo de formulaciones seguras, estables y eficaces. A lo largo del trabajo se ha comprobado que tanto salbutamol como ipatropio cumplen con las condiciones necesarias para su uso en dispositivos inhalables, pero, se requieren de diferentes estrategias de formulación para contrarrestar los puntos débiles presentes en cada fármaco, el salbutamol con su alta fotosensibilidad y el ipatropio con la posibilidad de interacción con superficies cargadas. Contrario al comportamiento de estos dos fármacos, el propanolol cuenta con múltiples propiedades fisicoquímicas y farmacológicas que lo descartan como posible medicamento en la administración de tipo inhalada a pesar de sus múltiples formas de administración, propiedades como baja solubilidad en agua y sensibilidad a la oxidación, seguido de productos tóxicos de degradación lo vuelven inviable para ese nuevo propósito. El estudio resalta la importancia de la reactividad química en el diseño de las fórmulas inhalables y destaca la necesidad de continuar desarrollando herramientas predictivas, tales como simulaciones computacionales y estudios de compatibilidad para anticipar adversidades y problemas en las etapas tempranas de la formulación. De esa forma se pueden evitar fallos clínicos y mejorar la eficacia de terapias respiratorias en pacientes que mantienen un uso regular de estos dispositivos y que dependen de los mismos para su calidad de vida.

7 RECOMENDACIONES

Optimización de las formulaciones de estabilidad química: Se sugiere continuar el desarrollo de estrategias que minimicen la degradación de principios activos como el salbutamol, a través del uso de antioxidantes, encapsuladores o envases opacos con barrera a la luz.

Caracterización de interacciones con excipientes: Se recomienda realizar estudios sistemáticos que evalúen las posibles interacciones entre los fármacos (salbutamol, ipatropio y propanolol) y los excipientes comunes como propelentes en condiciones aceleradas de temperatura y humedad.

Estudios experimentales sobre reactividad: Aunque se tocaron algunos aspectos fueron abordados con la investigación bibliográfica y modelado teórico, se sugiere complementar estos acercamientos con estudios experimentales directos a las formas inhalables de los medicamentos revisados, especialmente en velocidad de degradación y perfil de productos secundarios.

Evaluación de riesgos ambientales: Luego de revisar el potencial impacto ecológico de ciertos fármacos como el propanolol, se recomienda centrar las investigaciones en su persistencia y tratamientos de remoción, para mejorar la viabilidad en la idea de un uso como inhalador

Aplicación de métodos computacionales: El uso de herramientas de química computacional es útil para predecir estabilidad y afinidad con matrices farmacéuticas, se sugiere mantener esta metodología a otros fármacos inhalables y optimizar formulas inhalables.

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abd El-Halim, S. M., Amin, M. M., El-Gazayerly, O. N., & Abd El-Gawad, N. A. (2010). Comparative study on the different techniques for the preparation of sustained-release hydrophobic matrices of a highly water-soluble drug. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 4(6), 484–492.

Allen, L. V. (2020). Basics: excipients used in nonsterile compounding, part 4: antioxidants and chelating agents. *PubMed*, 24(1), 38–43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32023215>

Allegaert, K., & Pacifici, G. (2016). Bronchodilator and antihyperkalemic effects of salbutamol (Albuterol) in neonates and young infants. *Journal of Pediatric Biochemistry*, 05(03), 082–087. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1571852>

Al-Majed, A. A., Bakheit, A. H., Aziz, H. a. A., Alajmi, F. M., & AlRabiah, H. (2017). Propranolol. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*, 287–338.
<https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2017.02.006>

Al-Ani, A. J., Szell, P. M. J., Rehman, Z., Blade, H., Wheatcroft, H. P., Hughes, L. P., Brown, S. P., & Wilson,

Ammari, W. G., Mohammad, M. K., Tayyem, R. F., Martin, G. P., & Royall, P. G. (2019). Delivered lung dose and aerodynamic particle size distribution of salbutamol pressurized metered dose inhaler after living under patients' realistic retention environments. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 32(6), 386–395.
<https://doi.org/10.1089/jamp.2019.1526>

Andrzejowski, P., & Carroll, W. (2016). Salbutamol in paediatrics: pharmacology, prescribing and controversies. *Archives Of Disease In Childhood Education & Practice*, 101(4), 194-197. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307285>

Baidya, M., & Das, A. K. (2011). Synthesis and Hydrolysis Kinetic Study of Few Co-

drugs of Propranolol and other Antihypertensive Drugs. *Oriental Journal of Chemistry*, 27(1), 173–178. https://www.orientjchem.org/pdf/vol27no1/OJC_Vol27_No1_p_173-178.pdf

Bani-Yaseen, A. D. (2016). Computational molecular perspectives on the interaction of propranolol with β -cyclodextrin in solution: Towards the drug-receptor mechanism of interaction. *Journal of Molecular Liquids*, 227, 280–290. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.12.023>

Baron, S., & O'Donnell, B. (2015). Propranolol. En *CRC Press eBooks* (pp. 220-223). <https://doi.org/10.1201/b18491-28>

Brazinsky, S. A., Lapidus, R. J., Weiss, L. A., Ghafouri, M., Fagan, N. M., & Witek, T. J. (2003). One-Year Evaluation of the Safety and Efficacy of Ipratropium Bromide HFA and CFC Inhalation Aerosols in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Drug Investigation*, 23(3), 181–191. <https://doi.org/10.2165/00044011-200323030-00004>

Busch-Petersen, J., & Lainé, D. I. (2011). Inhaled long-acting muscarinic antagonists in chronic obstructive pulmonary disease. *Future Medicinal Chemistry*, 3(13), 1623–1634. <https://doi.org/10.4155/fmc.11.127>

Bylund, D. B., & Gruetter, C. A. (2007). Propranolol. In *Elsevier eBooks* (pp. 1–9). <https://doi.org/10.1016/b978-008055232-3.62481-x>

C. C. (2022). Combining x-ray and NMR crystallography to explore the crystallographic disorder in salbutamol oxalate. *Crystal Growth & Design*, 22(8), 4696–4707. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c01093>

Cai, C., Wang, L., Dong, W., & Tang, X. (2014). Influence of potential inhalation carriers on stability of thymopentin in rat bronchoalveolar lavage fluid. *Drug Delivery*, 21(6), 495–500. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.878002>

Čižmáriková, R., Chudáčiková, S., Valentová, J., & Némethy, A. (2012). Synthesis and enantioseparation of derivatives of propranolol. *Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comenianae*, 59(1), 5–13. <https://doi.org/10.2478/v10219-012-0012-x>

Cope, M., & Bautista-Parra, F. (2010). The degradation of salbutamol in ethanolic

solutions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 52(2), 210–215.

<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.01.003>

Corea, N. (2007b). Ipratropium. In Elsevier eBooks (pp. 1–5).

<https://doi.org/10.1016/b978-008055232-3.61950-6>

Corrao, S., Brunori, G., Lupo, U., & Perticone, F. (2017). Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities. *European Respiratory Review*, 26(145), 160123.

<https://doi.org/10.1183/16000617.0123-2016>

Corrigan, D. O., Corrigan, O. I., & Healy, A. M. (2006). Physicochemical and in vitro deposition properties of salbutamol sulphate/ipratropium bromide and salbutamol sulphate/excipient spray dried mixtures for use in dry powder inhalers. *International Journal of Pharmaceutics*, 322(1–2), 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.05.022>

Dai, Y., Chen, Z., Qin, X., Dong, P., Xu, J., Hu, J., Gu, L., & Chen, S. (2024). Hydrolysis reactivity reveals significant seasonal variation in the composition of organic peroxides in ambient PM_{2.5}. *The Science of the Total Environment*, 927, 172143.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.172143>

Davies, M. J., Leach, A. G., & Riley, F. (2018). An investigation into drug partitioning behaviour in simulated pulmonary surfactant monolayers with associated molecular modelling. *Surface and Interface Analysis*, 50(3), 369–377. <https://doi.org/10.1002/sia.6379>

Desai, P. P., Mapara, S. S., & Patravale, V. B. (2018). Crystal Engineering: Upcoming paradigm for Efficacious Pulmonary Drug delivery. *Current Pharmaceutical Design*, 24(21), 2438–2455. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180518080948>

De Boer, A. H., & Thalberg, K. (2021). Dry powder inhalers (DPIs). In Elsevier eBooks (pp. 99–146). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814974-4.00005-5>

Dekhuijzen, P. R., Bjermer, L., Lavorini, F., Ninane, V., Molimard, M., & Haughney, J. (2014). Guidance on handheld inhalers in asthma and COPD guidelines. *Respiratory Medicine*,

108(5), 694–700. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.02.013>

Dekhuijzen, P. N. R., Bonini, M., & Lavorini, F. (2023). Slow mist inhalers. En CRC Press eBooks (pp. 48-55). <https://doi.org/10.1201/9781003269014-5>

Dodson, L. G., Vogt, R. A., Marks, J., Reichardt, C., & Crespo-Hernández, C. E. (2011). Photophysical and photochemical properties of the pharmaceutical compound salbutamol in aqueous solutions. *Chemosphere*, 83(11), 1513–1523. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.01.048>

Du, C., Wang, W., Wang, N., Pang, S., & Zhang, Y. (2021). Impact of ambient relative humidity and acidity on chemical composition evolution for malonic acid/calcium nitrate mixed particles. *Chemosphere*, 276, 130140. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130140>

Dutton, B., Woods, A., Sadler, R., Prime, D., Barlow, D. J., Forbes, B., & Jones, S. A. (2020). Using polar Ion-Pairs to control drug delivery to the airways of the lungs. *Molecular Pharmaceutics*, 17(5), 1482– 1490. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b01166>

Eicher, J., Eicher, J., Zierenberg, B., & Dalby, R. (2011). Development of RespiMat®; Soft Mist®; Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders. *Medical Devices Evidence And Research*, 145. <https://doi.org/10.2147/mdr.s7409>

Elajnaf, A., Carter, P., & Rowley, G. (2006). Electrostatic characterisation of inhaled powders: Effect of contact surface and relative humidity. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(5), 375–384. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.07.006>

Eshaghi, S., Khaleghi, H., & Maddahian, R. (2024). In Silico Investigation of Inhalation Condition Impacts on Hygroscopic Growth and Deposition of Salbutamol Sulphate in Human Airways. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 326, 104271. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2024.104271>

Fallacara, A., Busato, L., Pozzoli, M., Ghadiri, M., Ong, H. X., Young, P. M., Manfredini, S., & Traini, D. (2019). Co-Spray-Dried urea Cross-Linked hyaluronic acid and sodium ascorbyl phosphate as novel inhalable dry powder formulation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*,

108(9), 2964–2971. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.04.015>

Fandaruff, C., Araya-Sibaja, A. M., Pereira, R. N., Cuffini, S. L., de Campos, C. E. M., Ferguson, G., Ghafouri, N., Dai, N., & Dunn, N. (2013). COPD patient satisfaction with ipratropium bromide/albuterol delivered via RespiMat: a randomized, controlled study. *International Journal Of COPD*, 139. <https://doi.org/10.2147/copd.s38577>

Fernandes, C. A., & Vanbever, R. (2009). Preclinical models for pulmonary drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 6(11), 1231–1245. <https://doi.org/10.1517/17425240903241788>

Fink, J. B., & Stapleton, K. W. (2024). Nebulizers. *Journal Of Aerosol Medicine And Pulmonary Drug Delivery*, 37(3), 140-156. <https://doi.org/10.1089/jamp.2024.29110.jbf>

Franchini, S., Sorbi, C., Linciano, P., Brasili, L., & Tait, A. (2019). Effect of the rigidification of propranolol, a mixed β -adrenoceptor and 5-HT_{1A}R antagonist. *PubMed*, 74(3), 131–135. <https://doi.org/10.1691/ph.2019.8878>

Gaisford, S. (2020). Salt selection. In Elsevier eBooks (pp. 307–314). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-820007-0.00017-9>

Grzesiuk, M., Wacker, A., & Spijkerman, E. (2016). Photosynthetic sensitivity of phytoplankton to commonly used pharmaceuticals and its dependence on cellular phosphorus status. *Ecotoxicology*, 25(4), 697–707. <https://doi.org/10.1007/s10646-016-1628-8>

Guan, J., Yuan, H., Yu, S., Mao, S., & Zhou, Q. T. (2022). Spray dried inhalable ivacaftor co-amorphous microparticle formulations with leucine achieved enhanced in vitro dissolution and superior aerosol performance. *International Journal of Pharmaceutics*, 622, 121859. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121859>

Gulaczyk, I., & Tylkowski, B. (2021). Theoretical and computational chemistry. In *De Gruyter eBooks*. <https://doi.org/10.1515/9783110678215>

Hickey, A. J. (2017). Regulatory strategy. In Elsevier eBooks (pp. 73–84). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-812209-9.00005-1>

Hoffmeister, C. R. D., Rocha, H. V. A., & Silva, M. A. S. (2014). Interaction and compatibility studies of efavirenz with pharmaceutical excipients. *Journal of Excipients and Food Chemicals*, 5(3), 152–160.

Hostrup, M., Jacobson, G. A., Eibye, K., Narkowicz, C. K., Nichols, D. S., & Jessen, S. (2024). Beta2-adrenergic agonist salbutamol exhibits enantioselective disposition in skeletal muscle of lean young men following oral administration. *Drug Testing and Analysis*.
<https://doi.org/10.1002/dta.3787>

Houssini, O. M. E., El-Rahman, M. K. A., Fahem, D. K., & Zaazaa, H. E. (2021). Application of ICH Guidelines for Studying the Degradation Behavior of Rocuronium Bromide Coupled with Stability-Indicating RP-LC Method. *Journal of Chromatographic Science*, 60(3), 217–223. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmab065>

Issa, F., Kassiou, M., Chan, H., & McLeod, M. D. (2006). Synthesis and radiolabelling of ipratropium and tiotropium for use as PET ligands in the study of inhaled drug deposition. *Australian Journal of Chemistry*, 59(1), 53. <https://doi.org/10.1071/ch05303>

James, J., Davies, M., Toon, R., Jinks, P., & Roberts, C. J. (2008). Particulate drug interactions with polymeric and elastomeric valve components in suspension formulations for metered dose inhalers. *International Journal of Pharmaceutics*, 366(1–2), 124–132.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.09.018>

James, J., Crean, B., Davies, M., Toon, R., Jinks, P., & Roberts, C. J. (2008). The surface characterisation and comparison of two potential sub-micron, sugar bulking excipients for use in low-dose, suspension formulations in metered dose inhalers. *International Journal of Pharmaceutics*, 361(1–2), 209–221. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.05.032>

Jiang, Y. L., Ruiz, J. R., Friend, R., & Reid, J. P. (2025). Characterizing the Influence of Relative Humidity and Ethanol Content on the Dynamic Size Distributions of Aerosols Generated from a Soft Mist Inhaler. *Pharmaceutical Research*. <https://doi.org/10.1007/s11095-025-03851-1>

Jones, R. M., & Neef, N. (2011). Interpretation and prediction of inhaled drug particle accumulation in the lung and its associated toxicity. *Xenobiotica*, 42(1), 86–93.

<https://doi.org/10.3109/00498254.2011.632827>

John, H., Binder, T., Höchstetter, H., & Thiermann, H. (2009). LC-ESI MS/MS quantification of atropine and six other antimuscarinic tropane alkaloids in plasma. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 396(2), 751–763. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-3209-7>

Karner, S., & Urbanetz, N. A. (2012). Triboelectric characteristics of mannitol based formulations for the application in dry powder inhalers. *Powder Technology*, 235, 349–358. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.10.034>

Khanal, D., Zhang, J., Ke, W., Holl, M. M. B., & Chan, H. (2020). Bulk to Nanometer-Scale infrared spectroscopy of pharmaceutical dry powder aerosols. *Analytical Chemistry*, 92(12), 8323–8332. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c00729>

Kim, Y. H., & Shing, K. S. (2007). Supercritical fluid-micronized ipratropium bromide for pulmonary drug delivery. *Powder Technology*, 182(1), 25-32.

<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2007.04.009>

Knipel, V. (2016). Trockenpulverinhalationssysteme. *Atemwegs- Und Lungenkrankheiten*, 42(10), 497-506. <https://doi.org/10.5414/atx02118>

Kovács, K., Tegze, A., Bezsenyi, A., & Wojnárovits, L. (2023). Hydroxyl radical induced degradation of the β -blocker Nadolol and comparison with Propranolol. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 11(4), 110330. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2023.110330>

Krzek, J., Kwiecień, A., & Żylewski, M. (2006). Stability of Atenolol, Acebutolol and Propranolol in Acidic Environment Depending on its Diversified Polarity. *Pharmaceutical Development and Technology*, 11(4), 409–416. <https://doi.org/10.1080/10837450600770106>

K. J. (2024). Structure, Morphology and Surface Properties of α -Lactose Monohydrate in Relation to its Powder Properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.

<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.10.031>

Lardinois, B., Baltzis, A., Delcave, C., Soumoy, L., Jamart, J., Bihin, B., Hecq, J.-D., & Galanti, L. (2019). Long-term Physicochemical Stability of Concentrated Solutions of Salbutamol (Albuterol) in Polypropylene Syringes for Use in the Intensive Care Unit and in Obstetrics. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 23(5), 434–437.

Lavorini, F., Buttini, F., & Usmani, O. S. (2019). 100 Years of Drug Delivery to the Lungs. *Handbook Of Experimental Pharmacology*, 143-159. https://doi.org/10.1007/164_2019_335

Lærum, B. N., Telg, G., & Stratelis, G. (2016). Need of education for dry powder inhaler storage and retention – a patient-reported survey. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 11. <https://doi.org/10.4081/mrm.2016.314>

Leung, C. M. S., Tong, Z., Zhou, Q., Chan, J. G. Y., Tang, P., Sun, S., Yang, R., & Chan, H. (2016). Understanding the Different Effects of Inhaler Design on the Aerosol Performance of Drug-Only and Carrier-Based DPI Formulations. Part 1: Grid Structure. *The AAPS Journal*, 18(5), 1159-1167. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9922-1>

Liu, W., Chen, Q., & Yu, L. (2017). Crystal structure of *rac*-4-[2-(*tert*-butylazaniumyl)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol benzoate. *Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications*, 73(9), 1333-1335. <https://doi.org/10.1107/s2056989017011513>

Lorenzi, V., Mehinto, A. C., Denslow, N. D., & Schlenk, D. (2012). Effects of exposure to the β -blocker propranolol on the reproductive behavior and gene expression of the fathead minnow, *Pimephales promelas*. *Aquatic Toxicology*, 116–117, 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2012.03.001>

Ma, X. (2022). Development of Computational Chemistry and Application of Computational Methods *Journal Of Physics Conference Series*, 2386(1), 012005. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2386/1/012005>

Majoral, C., Vecellio, L., Grimbert, D., De Monte, M., Guellec, C. L., Ingremeau, V., Minois, C., Cordeau, E., Paintaud, G., Steinberg, A., & Diot, P. (2006). New ipratropium

formulation to decrease nebulization time. *Respiratory Medicine*, 101(2), 237–245.

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.05.015>

Mao, S., & Zhang, X. (2024). Pharmaceutical aerosols. En Elsevier eBooks (pp. 643-662). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-91817-6.00006-1>

Mitchell, J. P., Coppolo, D. P., & Nagel, M. W. (2007). Electrostatics and inhaled medications: influence on delivery via pressurized metered-dose inhalers and add-on devices. *PubMed*, 52(3), 283–300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17328827>

Mohapatra, P. K., Srivastava, R., Varshney, K. K., & Bhavani, S. D. (2022). Propranolol as a Model Drug to Treat Smoking Cessation and its Formulation as a Transdermal Patch for Effective Management. *Letters In Drug Design & Discovery*, 20(9), 1243-1263. <https://doi.org/10.2174/1570180819666220523151335>

Murphy, A. C., Carroll, W., Gotsell, M., Potter, C., Quint, J. K., & Malone, R. (2024). How do patients determine when their inhaler is empty? Insights from an analysis of returned inhalers and a patient survey. *BMJ Open Respiratory Research*, 11(1), e002579. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2024-002579>

Najmi, A. A., Xiao, Z., Bischoff, R., Dekker, F. J., & Permentier, H. P. (2020). Electrochemical N-demethylation of tropane alkaloids. *Green Chemistry*, 22(19), 6455–6463. <https://doi.org/10.1039/d0gc00851f>

Nakamura, T., Nakanishi, T., Haruta, T., Shirasaka, Y., Keogh, J. P., & Tamai, I. (2009). Transport of ipratropium, an Anti-Chronic obstructive pulmonary disease drug, is mediated by organic Cation/Carnitine transporters in human bronchial epithelial cells: Implications for Carrier-Mediated Pulmonary Absorption. *Molecular Pharmaceutics*, 7(1), 187–195. <https://doi.org/10.1021/mp900206j>

National Institute of Health. (2024). *Cancer.gov*. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/inhalador>

Nascimento, D. C. D., Da Silva, M. G. C., & Vieira, M. G. A. (2021). Adsorption of

propranolol hydrochloride from aqueous solutions onto thermally treated bentonite clay: A complete batch system evaluation. *Journal of Molecular Liquids*, 337, 116442.

<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116442>

Nguyen, T. T. H., Y, C., MA, Styliari, I. D., Gajjar, P., Hammond, R. B., Withers, P. J., Murnane, D., & Roberts,

Ninbovorl, J., Sawatdee, S., & Srichana, T. (2013). Factors affecting the stability and performance of ipratropium bromide; fenoterol hydrobromide Pressurized-Metered Dose inhalers. *AAPS PharmSciTech*, 14(4), 1294–1302. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0024-4>

Nomura, O., Ihara, T., Morikawa, Y., Sakakibara, H., Hagiwara, Y., Inoue, N., & Akasawa, A. (2020). Metered-dose inhaler ipratropium bromide for children with acute asthma exacerbation: A prospective, non-randomized, observational study. *Pediatrics International*, 62(3), 319–323. <https://doi.org/10.1111/ped.14146>

O'Donnell, K. P., & Williams, R. O. (2012). Pulmonary dispersion formulations: The impact of dispersed powder properties on pressurized metered dose inhaler stability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39(3), 413–424.

<https://doi.org/10.3109/03639045.2012.664145>

Olakowska, E., & Olakowski, M. (2006). [Propranolol--a place in the modern therapy]. *PubMed*, 59(5–6), 388–391. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17017488>

Onoue, S., Suzuki, H., & Seto, Y. (2015). Formulation approaches to overcome biopharmaceutical limitations of inhaled Peptides/Proteins. *Current Pharmaceutical Design*, 21(27), 3867–3874. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150820110826>

Paluch, K. J., Tajber, L., Elcoate, C. J., Corrigan, O. I., Lawrence, S. E., & Healy, A. M. (2011). Solid-state characterization of novel active pharmaceutical ingredients: Cocrystal of a salbutamol hemiadipate salt with adipic acid (2:1:1) and salbutamol hemisuccinate salt. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(8), 3268–3283. <https://doi.org/10.1002/jps.22569>

Panning, C. A., & DeBisschop, M. (2003). Tiotropium: an inhaled, Long-Acting

anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy the Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 23(2), 183–189.

<https://doi.org/10.1592/phco.23.2.183.32082>

Peng, T., Lin, S., Niu, B., Wang, X., Huang, Y., Zhang, X., Li, G., Pan, X., & Wu, C. (2016). Influence of physical properties of carrier on the performance of dry powder inhalers. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 6(4), 308-318. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.03.011>

Pietrzak, J., Obuchowicz, A., & Kowol-Trela, K. (2014). Inhalation therapy in children. *Pediatrica I Medycyna Rodzinna*, 10(4), 411-425. <https://doi.org/10.15557/pimr.2014.0042>

Pomázi, A., Ambrus, R., & Szabone Revesz, P. (2014). Stability testing of meloxicam-containing microcomposites | Meloxikám-tartalmú porinhalációs készítmény stabilitásának vizsgálata. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 84(2), 55–62.

Phoophiboon, V., Singhagowinta, P., Boonkaya, S., & Sriprasart, T. (2021). Salbutamol-induced lactic acidosis in status asthmaticus survivor. *BMC Pulmonary Medicine*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01404-x>

Quintana, J. B., Rodil, R., & Cela, R. (2012). Reaction of β -blockers and β -agonist pharmaceuticals with aqueous chlorine. Investigation of kinetics and by-products by liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 403(8), 2385–2395. <https://doi.org/10.1007/s00216-011-5707-7>

Rahman, M. F. A., Asmuin, N. Z., Taib, I., Mat, M. N. H., & Khairulfuaad, R. (2020). Influence of Actuator Nozzle Angle on the Flow Characteristics in Pressurized-Metered Dose Inhaler Using CFD. *CFD Letters*, 12(6), 67-79. <https://doi.org/10.37934/cfdl.12.6.6779>

Ramachandran, V., Murnane, D., Hammond, R. B., Pickering, J., Roberts, K. J., Soufian, M., Forbes, B., Jaffari, S., Martin, G. P., Collins, E., & Pencheva, K. (2014). Formulation pre-screening of inhalation powders using computational Atom–Atom systematic search method. *Molecular Pharmaceutics*, 12(1), 18–33. <https://doi.org/10.1021/mp500335w>

Rawat, S., Dhaundhiyal, K., Dhramshaktu, I. S., Tazneem, B., Salfi, R., Chellappan, D.

K., Dureja, H., Singh, S. K., Dua, K., & Gupta, G. (2023). Introduction to Lung Disease. En *Natural Polymeric Materials based Drug Delivery Systems in Lung Diseases* (pp. 1-24).

https://doi.org/10.1007/978-981-19-7656-8_1

Safety Assessment of Therapeutic Agents Administered by the Respiratory Route.

(2005). En *CRC Press eBooks* (pp. 585-628). <https://doi.org/10.1201/9781420037302-29>

Sharaf, Y. A., El-Fattah, M. H. A., El-Sayed, H. M., & Hassan, S. A. (2023). A solvent-free HPLC method for the simultaneous determination of Favipiravir and its hydrolytic degradation product. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45618-x>

Shetty, N., Park, H., Zemlyanov, D., Mangal, S., Bhujbal, S., & Zhou, Q. (2018).

Influence of excipients on physical and aerosolization stability of spray dried high-dose powder formulations for inhalation. *International Journal of Pharmaceutics*, 544(1), 222–234.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.04.034>

Short, P. M., Anderson, W. J., Williamson, P. A., & Lipworth, B. J. (2013). Effects of intravenous and oral β -blockade in persistent asthmatics controlled on inhaled corticosteroids.

Heart, 100(3), 219–223. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304769>

Śliwiński, P., Chazan, R., Dąbrowiecki, P., Jahnz-Różyk, K., Mróz, R., & Pirożyński, M. (2014). Influence of inhaler and fine particle on efficacy of inhalation therapy in COPD.

Advances In Respiratory Medicine, 82(3), 300-310. <https://doi.org/10.5603/piap.2014.0035>

Sonvico, F., Coleman, V., Traini, D., & Young, P. M. (2014). Evolved gas analysis during thermal degradation of salbutamol sulphate. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 120(1), 789–794. <https://doi.org/10.1007/s10973-014-3935-8>

Sorino, C., Negri, S., Spanevello, A., Visca, D., & Scichilone, N. (2020). Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: the history of inhalers towards the ideal inhaler. *European Journal Of Internal Medicine*, 75, 15-18.

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.02.023>

Srinivasan, A. V. (2018). Propranolol: A 50-year historical perspective. *Annals Of Indian*

Academy Of Neurology, 22(1), 21. https://doi.org/10.4103/aian.aian_201_18

Srivastava, R., & Alam, M. S. (2024). Molecular interaction of human serum albumin with gemini surfactant, 1,6 bis (N,N-hexadecyl dimethyl ammonium) bromide: Influence of micelles and pH. *Journal of Molecular Liquids*, 399, 124445. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124445>

Stojmenovski, A., Gatarić, B., Vučen, S., Railić, M., Krstonošić, V., Kukobat, R., Mirjanić, M., Škrbić, R., & Račić, A. (2024). Formulation and Evaluation of Polysaccharide Microparticles for the Controlled Release of Propranolol Hydrochloride. *Pharmaceutics*, 16(6), 788.

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16060788>

Stoschitzky, K. (2005). Additional features of Beta-Blockers. *Heart Drug*, 5(1), 6–10. <https://doi.org/10.1159/000083379>

Sukasame, N., Nimnoo, N., Suwandecha, T., & Srichana, T. (2011). Original article. Pharmacodynamics of dry powder formulations of salbutamol for delivery by inhalation. *Asian Biomedicine*, 5(4), 475–483. <https://doi.org/10.5372/1905-7415.0504.062>

Sumpter, J. P., Runnalls, T. J., Donnachie, R. L., & Owen, S. F. (2021). A comprehensive aquatic risk assessment of the beta-blocker propranolol, based on the results of over 600 research papers. *The Science of the Total Environment*, 793, 148617. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148617>

Szeleszczuk, Ł., Bethanis, K., Christoforides, E., & Pisklak, D. M. (2024). Combining X-ray and NMR Crystallography to Explore the Structural Disorder in Racemic Propranolol Hydrochloride. *CrystEngComm*, 27(3), 433–446. <https://doi.org/10.1039/d4ce01105h>

Tarek, M., Wagdy, H. A., Hegazy, M. A., & Ghoniem, N. S. (2024). Stability-indicating UPLC assay coupled with mass spectrometry for the analysis of vilanterol degradation products in human urine. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52664-6>

Terry, P. D., & Dhand, R. (2020). Maintenance Therapy with Nebulizers in Patients with Stable COPD: Need for Reevaluation. *Pulmonary Therapy*, 6(2), 177-192. <https://doi.org/10.1007/s41030-020-00120-x>

Toon, R., Preedy, E., & Prokopovich, P. (2012). Formulating drugs for inhalers and stability issues. *Eurasian Chemico-Technological Journal*, 14(4), 271.

<https://doi.org/10.18321/ectj124>

Traini, D., Young, P. M., Rogueda, P., & Price, R. (2006). The use of AFM and surface energy measurements to investigate Drug-Canister material interactions in a model pressurized metered dose inhaler formulation. *Aerosol Science and Technology*, 40(4), 227–236.

<https://doi.org/10.1080/02786820500543316>

Tran, V. A., Tran, N. H. T., Bach, L. G., Nguyen, T. D., Nguyen, T. T., Nguyen, T. T., Nguyen, T. a. N., Vo, K., Vo, T. T., & Le, V. T. (2020). Facile synthesis of propranolol and novel derivatives. *Journal of Chemistry*, 2020, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2020/9597426>

Tsyskovskaia, I., Kandil, M., & Beaumier, Y. (2007). Synthesis of ipratropium Bromide–Related compounds. *Synthetic Communications*, 37(3), 439–446.

<https://doi.org/10.1080/00397910601039119>

Turner, A. L., & Ryan, P. H. (2021). Epidemiology of ufps and respiratory disease in adults and children. In *Ambient Combustion Ultrafine Particles and Health*.

Vaia, E., & Metz-Favre, C. (2022). Hypersensibilité aux excipients : mythe ou réalité ? *Revue Française D'allergologie*, 62(6), 570–571. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2022.03.004>

Vanoost, A., & Petit, L. (2020). A chromatography-free synthesis of racemic salbutamol hemisulfate. *Tetrahedron Letters*, 61(28), 152126. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152126>

Vázquez, N. a. R. (2016). Structural analysis using computational chemistry. *Structural Analysis Using Computational Chemistry*, 1–154.

https://www.riverpublishers.com/book_details.php?book_id=397

Wanning, S., Süverkrüp, R., & Lamprecht, A. (2020). Impact of excipient choice on the aerodynamic performance of inhalable spray-freeze-dried powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 586, 119564. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119564>

Wang, J., Wang, K., Guo, Y., Ye, Z., Guo, Z., Lei, Y., Yang, X., Zhang, L., & Niu, J.

(2021). Dichlorine radicals (Cl₂•—) promote the photodegradation of propranolol in estuarine and coastal waters. *Journal of Hazardous Materials*, 414, 125536.

<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125536>

Wang, Q., Wang, S., Zhu, S., Meng, S., Yu, H., & Yu, J. Z. (2024). Exploring the Effect of Environmental Conditions on Decay Kinetics of Aerosol Unsaturated Fatty Acids: New Insights Gained from Long-Term Ambient Measurements. *Environmental Science & Technology*, 58(50), 22322–22331. <https://doi.org/10.1021/acs.est.4c09808>

Wang, Y., Sheng, D.-D., & Zhu, J.-T. (2007). Asymmetric synthesis of S- and R-propranolols. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 27(5), 678–681.

Wellington, K. (2005). Ipratropium bromide HFA. *Treatments in Respiratory Medicine*, 4(3), 215–220. <https://doi.org/10.2165/00151829-200504030-00006>

Westerhof, F. J., Zuidhof, A. B., Kok, L., Meurs, H., & Zaagsma, J. (2005b). Effects of salbutamol and enantiomers on allergen-induced asthmatic reactions and airway hyperreactivity. *European Respiratory Journal*, 25(5), 864-872.

<https://doi.org/10.1183/09031936.05.00102203>

Wu, Z., Thatcher, M. L., Lundberg, J. K., Ogawa, M. K., Jacoby, C. B., Battiste, J. L., & Ledoux, K. A. (2012). Forced Degradation Studies of Corticosteroids With an Alumina–Steroid–Ethanol Model for Predicting Chemical Stability and Degradation Products of Pressurized Metered-Dose Inhaler Formulations. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 101(6), 2109-2122.

<https://doi.org/10.1002/jps.23111>

Yazar, Y., Özel, F. G. A., Atici, E. B., Yılmaz, E., & Narin, İ. (2023). Investigation of acridinium bromide degradation by stability-indicating HPLC methods, characterization of impurities by NMR, and identification of degradation products by LC-MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 238, 115845.

<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115845>

Yang, J., Wu, C., & Adams, M. (2013). DEM analysis of particle adhesion during powder

mixing for dry powder inhaler formulation development. *Granular Matter*, 15(4), 417–426.

<https://doi.org/10.1007/s10035-013-0405-0>

Yang, J., Wu, C., & Adams, M. (2015). DEM analysis of the effect of electrostatic interaction on particle mixing for carrier-based dry powder inhaler formulations. *Particuology*, 23, 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2014.12.007>

Yang, Y., Cao, Y., Jiang, J., Lu, X., Ma, J., Pang, S., Li, J., Liu, Y., Zhou, Y., & Guan, C. (2018). Comparative study on degradation of propranolol and formation of oxidation products by UV/H₂O₂ and UV/persulfate (PDS). *Water Research*, 149, 543–552.

<https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.08.074>

Yue, Z., Shen, D., & Hu, C. (2010). [The compatibility between packing material and ipratropium bromide aerosol]. *Yaoxue Xuebao*, 45(8), 1035–1038.

<https://europepmc.org/abstract/MED/21351591>

Zaki, Y. H., Abdelhamid, A. O., Sayed, A. R., & Mohamed, H. S. (2022). Synthesis of 1,3,4-Thiadiazole derivatives using hydrazonoyl bromide: molecular docking and computational studies. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 43(2), 1364–1377.

<https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2027791>

Zellnitz, S., Redlinger-Pohn, J. D., Kappl, M., Schroettner, H., & Urbanetz, N. A. (2013). Preparation and characterization of physically modified glass beads used as model carriers in dry powder inhalers. *International Journal of Pharmaceutics*, 447(1–2), 132–138.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.044>

Zhang, R., Hu, J., Deng, L., Li, S., Chen, X., Liu, F., Wang, S., Abdul, K. S. M., Beng, H., & Tan, W. (2020). Aerosol Characteristics and Physico-Chemical Compatibility of Combivent® (Containing Salbutamol and Ipratropium Bromide) Mixed with Three Other Inhalants: Budesonide, Beclomethasone or N-Acetylcysteine. *Pharmaceutics*, 12(1), 78.

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010078>

Zhou, T., Zeng, J., Liu, S., Zhao, T., Wu, J., Lai, W., He, M., Xu, B., Qu, S., Xu, L., &

Tan, W. (2015). Study on the determination and chiral inversion of R-salbutamol in human plasma and urine by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 1002, 218–227. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.08.020>

Zhou, L., Wang, Q., Zhang, Y., Ji, Y., & Yang, X. (2016). Aquatic photolysis of β 2-agonist salbutamol: kinetics and mechanism studies. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(6), 5544–5553. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-8207-7>

