

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 175 413**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA  
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.1997 E 97925141 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **09.12.2015 EP 0918507**

54 Título: **Formulaciones de aerosol**

30 Prioridad:

**01.08.1996 GB 9616237**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:  
**26.05.2016**

73 Titular/es:

**NORTON HEALTHCARE LIMITED (100.0%)  
Regent House 5-7 Broadhurst Gardens Swiss  
Cottage  
London NW6 3RZ, GB**

72 Inventor/es:

**MILLAR, FIONA C.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 175 413 T5**

## DESCRIPCIÓN

## Formulaciones de aerosol

- 5 Esta invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de aerosoles para inhalación. El protocolo de Montreal sobre los gases que reducen el ozono ha hecho que la reformulación de los aerosoles farmacéuticos existentes para tratamientos de inhalación que contienen propelentes de clorofluorohidrocarburo, sea un objetivo urgente de la industria farmacéutica.
- Han sido objeto de ensayos toxicológicos varios de los hidrofluorocarburos (HFCs) y se han identificado dos en particular P134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) y P227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) como seguros para su utilización en aerosoles farmacéuticos.
- 10 Se han presentado varias solicitudes de patente en este campo, siendo la primera el documento de patente EP 372777, el cual describe la utilización de mezclas de cuatro componentes, que comprende un medicamento, un agente tensioactivo, el P134a y un co-disolvente de polaridad más alta que el P134a, en la forma de una solución o de una suspensión.
- 15 Como se entiende que los aerosoles para inhalación son para su administración al pulmón, se ha aceptado desde hace tiempo que dichas formulaciones deberían contener el menor número posible de ingredientes para evitar introducir en el pulmón materiales innecesarios.
- 20 Históricamente, a pesar del documento EP 372777, las soluciones para aerosoles contenían solamente medicamento, propelente o mezclas de propelente y, si es necesario, co-disolventes, normalmente etanol, por ejemplo en el documento US 2868691. La utilización del tensioactivo era normalmente innecesaria para soluciones para aerosoles. Sin embargo, históricamente las suspensiones medicinales para aerosoles contenían un tensioactivo, por ejemplo en el documento US 3014844, ya que se consideraba que la utilización de un tensioactivo era necesaria para prevenir la aglomeración de partículas, para prevenir la adhesión a los lados del bote, y para ayudar a la lubricación de la válvula y prevenir que la válvula se cubriera con una sustancia adhesiva.
- 25 Sin embargo, en el documento EP 616525 se describió que era posible preparar suspensiones de medicamento en un hidrofluorocarburo sin la necesidad de un tensioactivo, si se añadía a un co-disolvente polar. El co-disolvente normal etanol, tiene acciones fisiológicas bien establecidas y, debido a que es un líquido absorbible puro, elimina cualquier posibilidad de que permanezcan residuos en el pulmón. Se evita la irritación o la posible toxicidad del tensioactivo, muchos de los cuales son mezclas de compuestos similares.
- 30 El documento EP 616525 limita específicamente el nivel de co-disolvente polar a 0,01 hasta 5 % p/p y establece en particular (página 3, línea 55) que el nivel preferido es alrededor de 0,1 % p/p.
- El documento WO93/11747 describe una formulación en suspensión farmacéutica para aerosol que contiene un medicamento, por ejemplo un broncodilatador, HFC 134a y/o HFC 227. La formulación contiene opcionalmente etanol y contiene opcionalmente un tensioactivo.
- 35 El producto Airomir® se lanzó el 13 de marzo de 1995. Es un inhalador de dosis medida en el cual la formulación contiene sulfato de salbutamol, ácido oleico, 14,4 % de etanol y HFA 134a.
- 40 Según la presente invención, se proporciona un producto que comprende un bote adecuado para dispensar una formulación farmacéutica para aerosol, equipado con un accionador con una abertura del orificio de pulverización de 100-300 micrómetros, en el que el bote comprende un contenedor capaz de mantener la presión de vapor del propelente utilizado, contenedor que está cerrado con una válvula de dosificación y contiene una formulación farmacéutica para aerosol que consiste en un medicamento en partículas, un propelente de fluorocarburo y del 6 % al 25 % p/p de la formulación total de un co-disolvente polar, en el que el medicamento es un broncodilatador seleccionado de efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tolubuterol u orciprenalina, o una sal del mismo.
- 45 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que niveles más altos de alcohol tienen resultados beneficiosos. Los niveles de etanol de 6 % o más altos producen unas suspensiones satisfactorias, que no producen aglomeración en reposo, y que cuando se agitan hacen que el medicamento se disperse finamente. Se cree que niveles más altos de alcohol reducen el grado de deposición en el interior del bote. Esta es una característica muy deseable. Además, el uso de estos grandes porcentajes de etanol hace que el procedimiento de producción sea mucho más barato.
- 50 Los aerosoles medicinales pueden rellenarse o bien con una dosis de líquido que contiene todos los ingredientes mezclados juntos o mediante un procedimiento en dos dosis donde la primera dosis contiene el medicamento y todos los demás ingredientes, incluyendo los co-disolventes, tensioactivos, si los hay, los compuestos auxiliares por ejemplo, aromas, si los hay, y algunas veces una parte del propelente, seguido por una segunda dosis del propelente puro. Este relleno en dos dosis tiene ventajas de coste, ya que el volumen de mezcla para un número fijo de botes es significativamente menor, lo que permite el uso de vasos de mezclado más pequeños. En particular, con
- 55

la utilización de los nuevos propelentes HFC, los cuales tienen puntos de ebullición más bajos que los antiguos propelentes CFC, el uso de un relleno en una dosis puede incluir el uso de vasos presurizados enfriados para evitar la evaporación del gas propelente durante el mezclado y el relleno. Con las nuevas formulaciones con co-disolvente extra añadido puede utilizarse una primera mezcla de medicamento solo suspendido en el co-disolvente, seguido por una segunda dosis de propelente puro. Esto significa que el propelente puede dosificarse directamente desde de un depósito de almacenamiento al bote sin necesidad de mezcla o almacenamiento con los otros ingredientes. Por ejemplo, un peso de mezcla de 1 g de medicamento y co-disolvente puede mezclarse a continuación con 7,5 g de propelente. De esta manera el volumen a mezclar se reduce desde 8,5 g hasta 1 g. Todos los ejemplos dados en el documento EP 616525 están a escala de laboratorio, donde los problemas de manipulación son mucho más fáciles de resolver pero todas las formulaciones descritas son tales que no pueden ser llevadas a la práctica para llenar en dos dosis sin mezclar el propelente, como en el caso de la presente descripción.

La descripción del método de llenado dado en la página 5 líneas 2 a 13 indica que solo se ha previsto un método de llenado en una dosis.

En todos los casos de la presente invención, el medicamento comprende un tamaño de partícula adecuado para su inhalación al pulmón y será por lo tanto menor de 100 micrómetros, deseablemente menor de 20 micrómetros y preferiblemente en el intervalo de 1 a 10 micrómetros, normalmente con un tamaño medio de partícula de 1-5 micrómetros.

Los medicamentos que pueden administrarse en formulaciones para aerosol según la invención son útiles en terapia de inhalación y se presentan en una forma que es sustancialmente completamente insoluble en el propelente seleccionado. Los medicamentos apropiados son los broncodilatadores efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tolubuterol u orciprenalina. Será evidente para un experto en la técnica que, cuando sea apropiado, los medicamentos pueden utilizarse en la forma de sales (por ejemplo como sales de metal alcalino o como sales de amina o como sales de adición de ácido) para optimizar la actividad y/o la estabilidad del medicamento y/o para minimizar la solubilidad del medicamento en el propelente.

Son preferidos aquellos compuestos que son también sustancialmente insolubles en el co-disolvente. Es particularmente preferido como medicamento el salbutamol bien como base o bien como una sal y especialmente el sulfato de salbutamol.

Los co-disolventes pueden seleccionarse a partir de alcoholes polares y polioles, particularmente los alcoholes y polioles alifáticos C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tales como el propilen glicol, y preferiblemente el etanol. Los niveles de co-disolvente estarán entre el 6 % y el 25 % p/p del contenido total del bote, preferiblemente entre el 10-15 % p/p del contenido del bote.

El propelente puede ser un hidrofluorocarburo, particularmente el P134a o el P227. También pueden añadirse otros hidrofluorocarburos o hidrocarburos o gases alifáticos (por ejemplo el Dimetileter) para modificar las características del propelente según se requiera.

El producto se produce preferiblemente pesando el medicamento activo y suspendiéndolo en el co-disolvente. Después se dosifica la cantidad apropiada de suspensión en el bote, seguido por una segunda dosis de propelente o de mezcla de propelente. Sin embargo, también puede emplearse un método de llenado de una sola vez o cualquier otro equivalente.

El producto medicinal normal en el mercado tiene un activador con un diámetro del orificio de pulverizado de alrededor de 480 micrómetros. Sin embargo, con los porcentajes más altos de etanol previstos en esta invención, es deseable que el co-disolvente se evapore de las partículas lo más rápido posible.

Esto se consigue reduciendo la apertura hasta entre 100 y 300 micrómetros, lo cual para la misma dosificación o fármaco, produce una evaporación más rápida del co-disolvente. Una realización particularmente preferida de la invención es una combinación de un nivel de 10 a 15 % del co-disolvente (normalmente etanol) con una apertura de vapor de 150 a 250 micrómetros.

La invención se describe adicionalmente por medio de un ejemplo pero de ninguna manera se da este ejemplo en sentido limitativo.

**Ejemplo**

Sulfato de salbutamol	0,03 g
Etanol	0,97 g
Tetrafluoroetano (P134a)	7,5 g

50

## ES 2 175 413 T5

5 Se pesó el sulfato de salbutamol previamente micronizado para dar alrededor del 90 % de partículas por debajo de 10 micrómetros y se añadió al etanol. Después se mezcló la suspensión hasta que se hizo suave y uniforme y después se introdujo en un bote para aerosol. El conjunto de la válvula de dosificación se embutió (preferiblemente se embutió en vacío) en el bote y después se introdujo el P134a a través de la válvula. La capacidad de la válvula es tal como para verter 100 microgramos de salbutamol, como sulfato de salbutamol por pulsación.

Una utilización particularmente preferida de dicho bote es con un aparato que se acciona por la respiración del paciente mejor que un aparato normal que se acciona con la mano. Dichos aparatos están disponibles comercialmente, tales como aquellos que se comercializan bajo el nombre comercial de "Easi-Breathé".

**REIVINDICACIONES**

1. Un producto que comprende un bote adecuado para dispensar una formulación farmacéutica para aerosol, equipado con un accionador con una abertura del orificio de pulverización de 100-300 micrómetros, en el que el bote comprende un contenedor capaz de mantener la presión de vapor del propelente utilizado, contenedor que está cerrado con una válvula de dosificación y contiene una formulación farmacéutica de aerosol que consiste en un medicamento en partículas, un propelente de fluorocarburo y del 6 % al 25 % p/p de la formulación total de un co-disolvente polar, en el que el medicamento es un broncodilatador seleccionado de efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tolbuterol u orciprenalina, o una de sus sales.
- 5
- 10 2. El producto según la reivindicación 1, en el que el medicamento es una sal de salbutamol.
3. El producto según la reivindicación 1, en el que el medicamento es una sal de formoterol.
4. El producto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el propelente es el 1,1,1,2-tetrafluoroetano o el 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano.
5. El producto según la reivindicación 1, en el que el bote actúa por un dispositivo operado por la respiración.