

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 417**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2012** **E 12727901 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015** **EP 2706987**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

13.05.2011 GB 201108039

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

20.07.2015

73 Titular/es:

MEXICHEM FLUOR S.A. DE C.V. (100.0%)
Eje 106, Zona Industrial C.P. 78395
San Luis Potosi, S.L.P., MX

72 Inventor/es:

CORR, STUART y
NOAKES, TIMOTHY JAMES

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 541 417 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un fármaco, propelente 1,1-difluoroetano (R-152a) y etanol que es adecuada para la administración del fármaco, especialmente desde un recipiente aerosol presurizado usando un inhalador de dosis medida (MDI).

Los MDI son el tipo más significativo de sistema de administración de fármaco por inhalación y son bien conocidos por los especialistas en la técnica. Estos son diseñados para administrar, según demanda, una cantidad discreta y exacta de un fármaco al tracto respiratorio de un paciente usando un propelente licuado en el que se disuelve, suspende o dispersa el fármaco. El diseño y operación de MDI se describe en muchos libros de texto convencionales y en la literatura de patentes. Sin embargo, todos ellos comprenden un recipiente presurizado que aloja la formulación de fármaco, una boquilla y un ensamblaje de válvula que es capaz de dispensar una cantidad controlada del fármaco a través de la boquilla cuando es activada. Todos estos componentes se localizan de forma típica en una carcasa que está equipada con una pieza bucal. La formulación de fármaco comprenderá un propelente, en el que se disuelve, suspende o dispersa el fármaco, y puede contener otros materiales tales como co-disolventes, tensioactivos y conservantes.

Con el fin de que un propelente funcione satisfactoriamente en MDI, se necesita que presente un número de propiedades. Estas incluyen un punto de ebullición y de presión de vapor apropiados, de modo que pueda licuarse en un recipiente cerrado a temperatura ambiente pero que desarrolle una presión suficientemente alta cuando el MDI sea activado para administrar el fármaco como una formulación atomizada, incluso a temperaturas ambiente bajas. Adicionalmente el propelente debería ser de toxicidad aguda y crónica baja y presentar un alto umbral de sensibilización cardíaca. Debería presentar un alto grado de estabilidad química en contacto con el fármaco, el recipiente y los componentes metálicos y no metálicos del dispositivo MDI, y presentar una baja propensión a extraer sustancias de bajo peso molecular de cualquier material elastomérico o cualquier otro material polimérico en el dispositivo MDI. El propelente debería por tanto ser capaz de mantener el fármaco en una solución homogénea, en una suspensión estable o en una dispersión estable durante un tiempo suficiente. Cuando el fármaco está en suspensión en el propelente, la densidad del propelente líquido es de forma deseable similar a la del fármaco sólido con el fin de evitar la bajada rápida o flotación de las partículas de fármaco en el líquido. Finalmente, el propelente no presentaría un riesgo de inflamabilidad significativo para el paciente en uso. En particular, debería formar una mezcla no inflamable o de baja inflamabilidad cuando se mezcla con air en el tracto respiratorio.

El diclorodifluorometano (R-12) posee una combinación adecuada de propiedades y fue durante muchos años el propelente para MDI más ampliamente usado, frecuentemente mezclado con triclorofluorometano (R-11). Debido a la preocupación internacional en relación a clorofluorocarbonos (CFC) total o parcialmente halogenados, tales como diclorodifluorometano y triclorofluorometano, que dañaban la capa protectora de ozono de la tierra, muchos países llegaron a un acuerdo, el Protocolo de Montreal, que estipula que su fabricación y uso debería restringirse de forma importante y eventualmente abandonarse su uso por completo. El diclorodifluorometano y triclorofluorometano se dejaron de usar para uso en refrigeración en los años 90, pero aún se usan en alguna medida en el sector de los MDI como una consecuencia de una excepción de uso esencial en el Protocolo de Montreal.

Se introdujo 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R-134a) como un refrigerante de sustitución del R-21 y propelente para MDI. Se introdujo también 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (R-227ea) como un sustituyente de R-12 en sectores de control de fuego (por ejemplo, salas informáticas) y en MDI y se mezcla a veces con R-134a para estas aplicaciones.

Aunque R-134a y R-227ea presentan bajos potenciales de agotamiento de ozono (ODP) estos presentan potenciales de calentamiento global (GWP) de 1430 y 3220 respectivamente, que se consideran hoy en día demasiado altos por algunos organismos regulatorios, especialmente para usos dispersivos cuando se administran a la atmósfera.

Un sector industrial que ha recibido particular atención recientemente ha sido el sector del acondicionamiento de automóviles donde el uso de R-134a ha ido bajo control regulatorio como un resultado de las regulaciones europeas F-Gas. La industria está desarrollando un número de posibles alternativas a R-134a en acondicionamiento de aire de automoción y otras aplicaciones que presentan un menor potencial de efecto invernadero (GWP) así como también un bajo potencial de eliminación de ozono (ODP). Muchas de estas alternativas incluyen hidrofluoropropenos, especialmente los tetrafluoropropenos tales como 2,3,3,3-tetrafluoropropeno (R-1234yf) y 1,3,3,3-tetrafluoropropeno (R-1234ze).

Si bien las alternativas propuestas para R-134a presentan un bajo GWP, el estado toxicológico de muchos de los componentes, tales como algunos de los fluoropropenos, no está claro y probablemente no sean aceptables para uso en el sector de MDI durante muchos años en absoluto.

Hay también otros problemas con R-134a y R-227ea. La mayor parte de los compuestos activos farmacéuticos para el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como asma, no tienden a disolverse bien en R-134a o R-227ea y tienen que ser manipulados como suspensiones en el propelente. Las suspensiones dan lugar a un número de

5 problemas, tales como bloqueo de boquilla, aglomeración y sedimentación, este último problema es esencial para agitar el MDI antes del uso para asegurar que el fármaco se distribuye de forma uniforme en el propelente. Además si el compuesto activo farmacéutico sedimenta rápidamente tras la re-suspensión en el propelente, como es frecuentemente el caso, entonces la composición de propelente/fármaco debería administrarse del MDI al poco tras la agitación con el fin de asegurar que la dosis que se administra contenga una concentración efectiva del compuesto farmacéuticamente activo.

10 El problema de la poca disolución de fármacos se ha solventado incluyendo un disolvente vehículo en la composición en la que el fármaco es soluble, tal como etanol, y/o añadiendo un tensioactivo a la composición para producir una suspensión más estable. Sin embargo, ninguna de estas soluciones es ideal. En particular, pueden tender a perjudicar la eficiencia del proceso de atomización y la calidad del aerosol que se administra del MDI. Por ejemplo, disolventes vehículo tal como etanol pueden tender a dar un aerosol grueso que presenta tamaños de gotas que son demasiado grandes para la penetración aceptable en los pasos bronquiales profundos del pulmón. Además, altos niveles de etanol pueden presentar irritación inaceptable para la boca y la garganta, especialmente con usuarios jóvenes. Claramente sería ventajoso usar los niveles mínimos de etanol requeridos con el fin de producir una formulación en solución aceptable.

15 Existe la necesidad de una formulación en aerosol para MDI que presente un GWP reducido en comparación con R-134a y R-227ea, que presente rendimiento de inflamabilidad y toxicidad aceptable y que forme suspensiones o soluciones estables con un conjunto de compuestos activos farmacéuticos y con irritación reducida.

20 De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona el uso de un propelente que comprende esencialmente y que comprende preferiblemente en su totalidad 1,1-difluoroetano (R-152a) en una composición farmacéutica que comprende un fármaco, el propelente y etanol con el fin de reducir la cantidad de etanol requerida para disolver el fármaco en la composición farmacéutica en comparación con la cantidad que sería necesaria si se usa 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R-134a) como el propelente.

25 De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención proporciona el uso en una composición farmacéutica que comprende un fármaco, un propelente y etanol que se diseña para ser administrada usando un dispositivo de administración de la medicación y especialmente un inhalador de dosis medida de un propelente constituido esencialmente y que comprende preferiblemente en su totalidad 1,1-difluoroetano (R-152a) con el fin de reducir la cantidad de etanol requerida para disolver el fármaco en la composición farmacéutica en comparación con la cantidad que sería necesaria si se usa 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R-134a) como el propelente.

30 De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención proporciona el uso en un equipo de administración de medicación, especialmente un inhalador de dosis medida, que contiene una composición farmacéutica que comprende un fármaco, un propelente y etanol de un propelente que comprende esencialmente y que comprende preferiblemente en su totalidad 1,1-difluoroetano (R-152a) para reducir la cantidad de etanol requerida para disolver el fármaco en la composición farmacéutica en comparación con la cantidad que sería necesaria si se usa 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R-134a) como el propelente.

35 De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica para administración usando un aparato de administración de la medicación, especialmente un inhalador de dosis medida, que comprende:

40 (a) un componente propelente licuado que comprende esencialmente o está constituido en su totalidad por 1,1-difluoroetano (R-152a);

(b) de 1,0 a 20,0% en peso de etanol en base al peso total de la solución farmacéutica; y

(c) un componente de fármaco disuelto en la mezcla de propelente/etanol que comprende al menos un fármaco seleccionado del grupo constituido por dipropionato de beclometasona (BDP) y propionato de fluticasona (FP).

45 Para evitar dudas en la solución farmacéutica de la presente invención, el componente propelente es tal componente que comprende todos los compuestos en la solución que pueden funcionar como un propelente. De forma similar, el componente fármaco es tal que comprende todos los compuestos en la solución que puede funcionar como un medicamento. Por tanto, los únicos propelentes y fármacos en las soluciones farmacéuticas de la invención son aquellos que constituyen el componente propelente y el componente fármaco respectivamente.

50 El componente propelente de la solución farmacéutica de la invención consiste esencialmente y comprende preferiblemente en su totalidad 1,1-difluoroetano (R-152a). Con el término "consiste esencialmente en" se da a entender que al menos 90% en peso, preferiblemente al menos 95% en peso, más preferiblemente al menos 98% en peso y especialmente al menos 99% en peso del componente propelente es 1,1-difluoroetano (R-152a). Todos los porcentajes se basan en el peso total de la composición propelente.

55 La solubilidad de dipropionato de beclometasona (BDP) y propionato de fluticasona (FP) en la mezcla de R-152a/etanol mixture variará obviamente con la temperatura, cada fármaco llegará a ser progresivamente menos soluble cuando la temperatura es reducida. Sin embargo, en las soluciones farmacéuticas de la presente invención

el dipropionato de beclometasona y propionato de fluticasona puede permanecer completamente disuelto en la mezcla de R-152a/etanol a las bajas temperaturas a las que MDI tiene que trabajar de 5° C.

5 Se apreciará que el término “comprende esencialmente” permite la presencia de un propelente adicional en el componente propelente, tal como un hidrofluorocarbono o propelente de hidrocarburo adicional, por ejemplo, seleccionado de R-227ea, R-134a, propano, butano, isobutano, dimetiléter y R-32 (difluorometano). No obstante, y como se explicó anteriormente, el componente propelente consistirá normalmente en su totalidad de 1,1-difluoroetano (R-152a).

Las soluciones farmacéuticas de la presente invención se diseñan, de forma particular, para ser contenidas en un bote de aerosol presurizado para ser administrado usando un MDI.

10 De forma conveniente, las soluciones farmacéuticas de la invención presentan un GWP menor de 1300, de forma conveniente menor de 1000, más convenientemente menor de 800. Soluciones preferidas presentan un GWP menor de 650, por ejemplo, menor de 250.

15 La solución farmacéutica de la presente invención comprenderá de forma típica de 79,0 a 98,0% en peso del componente propelente, de 1,0 a 20,0% en peso del etanol y de 0,01 a 4,0% en peso, por ejemplo de 0,01 a 2,0% en peso, del componente fármaco. Las soluciones farmacéuticas preferidas comprenden de 87,0 a 98,0% en peso del componente propelente, de 1,0 a 12,0% en peso de etanol y de 0,01 a 2,0% en peso del componente fármaco. Soluciones farmacéuticas especialmente preferidos comprenden de 93,0 a 98,0% en peso del componente propelente, de 1,0 a 6,0% en peso de etanol y de 0,01 a 2,0% en peso del componente fármaco. Todos los porcentajes se basan en el peso total de la solución farmacéutica.

20 Si bien el componente fármaco puede comprender una mezcla de dipropionato de beclometasona (BDP) y propionato de fluticasona (FP), de forma ordinaria la solución farmacéutica comprenderá justo uno de los fármacos.

25 Las soluciones farmacéuticas de la invención pueden comprender uno o más de otros aditivos del tipo que se usan de forma convencional en formulaciones de fármaco para MDI presurizado, tal como lubricantes de válvula. Cuando se incluyen otros aditivos en la composición farmacéutica, estos se usan normalmente en cantidades que son convencionales en la técnica.

La solución farmacéutica de la presente invención consistirá preferiblemente esencialmente en y más preferiblemente comprenderá en su totalidad en componente fármaco especificado, el componente propelente especificado y etanol.

30 De acuerdo con lo anterior, en una realización preferida de la presente invención proporciona una solución farmacéutica para un aparato de administración de medicación, especialmente un inhalador de dosis medida, que comprende esencialmente:

(a) un componente propelente licuado que comprende esencialmente en y está comprendido preferiblemente en su totalidad por 1,1-difluoroetano (R-152a);

(b) de 1,0 a 20,0% en peso de etanol en base al peso total de la solución farmacéutica; y

35 (c) un componente de fármaco disuelto en la mezcla de propelente/etanol que comprende al menos un fármaco seleccionado del grupo constituido por dipropionato de beclometasona (BDP) y propionato de fluticasona (FP).

Tal como se usa en relación al componente propelente el término “comprende esencialmente” presenta el significado descrito anteriormente.

40 Al afirmar que la solución farmacéutica consiste esencialmente en los tres componentes especificados (a), (b) y (c) enumerados anteriormente, se quiere decir que al menos 95% en peso, más preferiblemente al menos 98% en peso y específicamente al menos 99% en peso de la solución farmacéutica está constituida por componentes (a), (b) y (c). En una realización particularmente preferida toda la solución farmacéutica está constituida por los tres componentes (a), (b) y (c).

45 Las soluciones farmacéuticas de la presente invención se envasan preferiblemente en un recipiente adecuado, tal como un bote para aerosol presurizado, que se puede usar junto con un dispositivo de administración de fármaco, tal como un MDI, para administrar la composición en un paciente.

De acuerdo con lo anterior la presente invención también proporciona un bote de aerosol presurizado que comprende una solución farmacéutica como se describió anteriormente. En una realización preferida el bote de aerosol es para uso con un MDI.

50 La presente invención también proporciona un MDI que comprende un bote para aerosol presurizado que comprende una solución farmacéutica como se describió anteriormente.

Las soluciones farmacéuticas de la presente invención son para uso en medicina para el tratamiento de un paciente que sufre o probablemente sufre de un trastorno respiratorio y especialmente asma o una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

5 De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de un paciente que sufre o probablemente sufra de un trastorno respiratorio que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de una solución farmacéutica como se describió anteriormente. El trastorno respiratorio puede ser asma o una enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La solución farmacéutica se administra preferiblemente al paciente usando un MDI.

10 Las soluciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante una operación de mezcla simple en la que se mezclan el propelente R-152a, el fármaco y el etanol juntos en las proporciones requeridas en un recipiente de mezcla adecuado. La mezcla puede ser favorecida por agitación como es habitual en la técnica. De forma conveniente, el propelente R-152a se licúa para ayudar en la mezcla. Si la solución farmacéutica se hace en un recipiente de mezcla a parte, este se puede transferir luego a recipientes presurizados para almacenamiento, tal como recipientes presurizados que se usan como parte de los dispositivos de administración de medicación y especialmente MDI.

15 Las soluciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar también dentro de los confines de un recipiente presurizado, tal como un bote de aerosol o vial, desde el cual las soluciones se administran en última instancia como un aerosol usando un dispositivo de administración de la medicación, tal como un MDI. En una versión de este procedimiento se introduce una cantidad pesada del fármaco en el bote abierto. Se engarza luego una válvula sobre el recipiente y se introduce una premezcla líquida del propelente R-152a y etanol por la válvula en el recipiente a presión, de forma opcional tras evacuar primero el recipiente a través de la válvula. Se puede tratar luego toda la mezcla para disolver el fármaco en la mezcla de propelente/etanol, por ejemplo, mediante agitación vigorosa o usando un baño de ultrasonidos. En otra versión de este procedimiento se introduce una cantidad pesada del fármaco y la cantidad requerida de etanol en el recipiente abierto. Se engarza luego una válvula sobre el recipiente, 20 opcionalmente tras mezclar el fármaco y el etanol conjuntamente, y se introduce el propelente R-152a líquido por la válvula en el recipiente a presión, de forma opcional tras evacuar primero el recipiente a través de la válvula. Toda la mezcla se puede tratar luego para disolver el fármaco en la mezcla de propelente/etanol, por ejemplo, mediante agitación vigorosa o usando un baño de ultrasonidos. Pueden fabricarse botes adecuados de plásticos, metal y vidrio.

25 El bote puede ser rellenado con suficiente solución farmacéutica para proporcionar una pluralidad de dosificaciones. Los botes de aerosol presurizados que se usan en MDI, contienen de forma típica de 50 a 200 dosificaciones individuales.

La presente invención se ilustra ahora pero sin limitarse con los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

35 Se construyó un equipo de solubilidad por presión con el fin de determinar los perfiles de solubilidad de dipropionato de beclometasona (BDP) y propionato de fluticasona (FP) en 1,1-difluoroetano (R-152a) y 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R-134a).

40 Se dispuso un exceso de ingrediente farmacéutico activo en un cilindro a presión (cilindro de acero inoxidable de 300 cm³ de Whitey, Inc.). Se aplicó un vacío al cilindro, que se enfrió luego usando nitrógeno líquido. Se cargó aproximadamente 80 gramos de propelente R-152a o R-134a en el cilindro, que se conservó luego a 20° C durante 24 horas.

45 Se conectó una unidad de filtración que comprende un filtro de 15 µm en línea con un filtro de 5 µm al cilindro que contiene el exceso de fármaco en propelente. Se expuso un segundo cilindro a presión receptor (de acero inoxidable de 150 cm³ de Whitey, Inc.) a vacío y se enfrió usando nitrógeno líquido, que se conectó luego a la unidad de filtración. Se pasó aproximadamente 30 gramos de propelente líquido que contiene fármaco en exceso a través de la unidad de filtración y se recogió en el cilindro de presión receptor.

50 Se conectó una pieza modificada de entubado de 3,2 mm (1/8") al extremo del cilindro de presión receptor, que se unió luego al tronco de una válvula continua engarzada sobre una botella de vidrio. El entubado de 3,2 mm (1/8") se usó para descomprimir el tronco de la válvula y por tanto permite que los contenidos del cilindro de presión receptor sean recogidos en la botella de vidrio. Se pesó la botella de vidrio, tras lo cual se realizó una actuación en un equipo de uniformidad de dosis y contenido (DUSA) conectado a una bomba de vacío operada a 30 l/min. La botella de vidrio se re-pesó y se determinó la masa del fármaco recogido en el DUSA mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Este procedimiento se repitió (n = 3) para cada combinación de fármaco y propelente.

55 Se usó HPLC para determinar el contenido en fármaco. El HPLC consistió en una bomba, estufa de columna, columna acoplada con un detector UV (todo ello Agilent 1200, Wokingham Berkshire, RU). Se usó una columna

Hypersil BDS C18 (Fisher, Loughborough, UK, 5 μm , 250 x 4,6 mm de diámetro interior) para el análisis de muestras de alto rendimiento. Las condiciones cromatográficas para cada fármaco se proporciona en la tabla 1.

Tabla 1 muestras de contrato analizadas

Fármaco	Caudal de bomba ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$)	Fase móvil	Longitud de onda UV (nm)	Temperatura de la columna ($^{\circ}\text{C}$)
Dipropionato de beclometasona (BDP)	1,5	45% en v/v de metanol 35% en v/v de acetonitrilo y 20% en v/v de agua	222	40
Propionato de fluticasona (FP)	1,5	45% en v/v de metanol 35% en v/v de acetonitrilo y 20% en v/v de agua	235	40

- 5 Se analizó la solubilidad de dipropionato de beclometasona (BDP). Se encontró que la solubilidad de fármaco media (mg/g , \pm desviación típica, S.D.) es $179,98 \pm 5,23$ en un propelente que comprende 100% de R-152a, en comparación con una solubilidad de fármaco media de $26,65 \pm 0,08$ en un propelente que comprende 100% de R-134a.

Ejemplo 2

- 10 Se evaluó la solubilidad de propionato de fluticasona (FP) de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 1. Se encontró que la solubilidad de fármaco media es $73,55 \pm 3,98$ en un propelente que comprende 100% de R-152a, en comparación con una solubilidad de $14,27 \pm 1,66$ en un propelente que comprende 100% de R-134a.

Ejemplo 3

- 15 Se llevó a cabo un experimento para determinar la cantidad de etanol requerida para disolver una cantidad de propionato de fluticasona en una mezcla de R-152a/etanol equivalente a la que daría lugar a una dosis de 50 μg de fármaco en la administración desde un MDI.

Se cargaron una serie de viales de vidrio con 0,00869 g (8,69 mg) de propionato de fluticasona. Se añadió luego propelente R-152a a cada vial, reduciéndose la cantidad de un vial al siguiente para compensar cantidades crecientes de etanol. Se añadió luego una cantidad de etanol a cada vial, aumentando la cantidad en incrementos de un vial al siguiente, con el fin de determinar la cantidad mínima de etanol requerida para disolver el propionato de fluticasona en la mezcla de R-152a/etanol. Las cantidades combinadas de propelente R-152a y etanol fueron tales que la cantidad de propionato de fluticasona en la mezcla de R-152a/etanol daría lugar a una dosis de 50 μg de fármaco tras administración desde un MDI. La cantidad de etanol en la mezcla de R-152a/etanol aumentó desde 1% en peso sobre el peso total de la mezcla de R-152a/etanol en incrementos de 1% en p/p. Tras añadir el etanol se sometió cada vial a ultrasonidos en un esfuerzo por disolver el fármaco, se conservó a 20 $^{\circ}$ C y luego se examinó visualmente para determinar si el fármaco se había disuelto de facto. La primera solución clara dio la cantidad de etanol (% en peso sobre el peso total de la mezcla de R-152a/etanol) requerida para alcanzar la solubilidad a 20 $^{\circ}$ C. Se determinó que se requería 5,0% en p/p de etanol para disolver el propionato de fluticasona.

Ejemplo 4

- 30 Se llevó a cabo un experimento para determinar la cantidad de etanol requerida para disolver una cantidad de dipropionato de beclometasona en una mezcla de R-152a/etanol equivalente a la que daría lugar a una dosis de 250 μg del fármaco tras administración desde un MDI.

Se cargaron una serie de viales de vidrio con 0,039 g (39 mg) de dipropionato de beclometasona. Se añadió luego propelente R-152a a cada vial, reduciéndose la cantidad de un vial al siguiente para compensar cantidades crecientes de etanol. Se añadió luego una cantidad de etanol a cada vial, aumentando la cantidad en incrementos de un vial al siguiente con el fin de determinar la cantidad mínima de etanol requerida para disolver el dipropionato de beclometasona en la mezcla de R-152a/etanol. Las cantidades combinadas de propelente R-152a y etanol fueron tales que la cantidad de dipropionato de beclometasona en la mezcla de R-152a/etanol daría lugar a una dosis de 250 μg de fármaco tras administración desde un MDI. La cantidad de etanol en la mezcla de R-152a/etanol aumentó desde 1% en peso sobre el peso total de la mezcla de R-152a/etanol en incrementos de 1% en p/p. Tras añadir el etanol se sometió cada vial a ultrasonidos en un esfuerzo por disolver el fármaco, se conservó a 20 $^{\circ}$ C y luego se examinó visualmente para determinar si el fármaco se había disuelto de facto. La primera solución transparente dio la cantidad de etanol (% en peso sobre el peso total de la mezcla de R-152a/etanol) requerida para alcanzar la solubilidad a 20 $^{\circ}$ C. Se determinó que se requería 2,0% en p/p de etanol para disolver el dipropionato de beclometasona.

Ejemplo comparativo 5

Se llevó a cabo un experimento para determinar la cantidad de etanol requerida para disolver una cantidad de propionato de fluticasona en una mezcla de R-134a/etanol equivalente a la que daría lugar a una dosis de 50 µg del fármaco tras administración desde un MDI. Se usó exactamente el mismo procedimiento que se describió en el ejemplo 3 anterior excepto que se usó R134a como el propelente. Se determinó que se requería 13,0% en p/p de etanol (% en peso sobre el peso total de la mezcla de R-134a/etanol) para disolver el propionato de fluticasona.

Ejemplo comparativo 6

Se llevó a cabo un experimento para determinar la cantidad de etanol requerida para disolver una cantidad de dipropionato de beclometasona en una mezcla de R-134a/etanol equivalente a la que daría lugar a una dosis de 250 µg del fármaco tras administración desde un MDI. Se usó exactamente el mismo procedimiento que se describió en el ejemplo 4 anterior excepto que se usó R134a como el propelente. Se determinó que se requería 4,0% en p/p de etanol (% en peso sobre el peso total de la mezcla de R-134a/etanol) para disolver el dipropionato de beclometasona.

Ejemplo 7

Se investigó el rendimiento de aerosolización *in vitro* de propionato de fluticasona y dipropionato de beclometasona en (i) una mezcla de R152a/etanol y (ii) una mezcla de R-134a/etanol. Las soluciones de propionato de fluticasona que se investigaron fueron formuladas para administrar una dosis de 50 µg del fármaco. Esto equivale a 0,83 mg del fármaco por gramo de líquido. Las soluciones de dipropionato de beclometasona que se investigaron se formularon para administrar una dosis de 250 µg del fármaco. Esto equivale a 3,71 mg del fármaco por gramo de líquido. La cantidad de etanol usada en cada caso era la requerida para disolver el fármaco por completo en la mezcla de propelente/etanol.

Se prepararon formulaciones en solución de propionato de fluticasona y dipropionato de beclometasona en mezclas de R-152a/etanol y R-134a/etanol. Se pesó el fármaco directamente en latas de aluminio estándar de 19 ml (C128, Presspart, Blackburn, RU), a las que se añadió una cantidad apropiada de etanol para ayudar en la solubilidad del fármaco en la adición del propelente. La cantidad de etanol incluida en la formulación para cada fármaco se muestra en la tabla 2. Se sometió luego a ultrasonidos la suspensión del fármaco en etanol durante 60 minutos con el fin de dispersar el fármaco en el etanol. Se engarzaron luego a las latas válvulas de 50 µl (Bespak, Kings Lynn, RU) tras lo cual se rellenó en las latas R-152a o R-134a según fuese apropiado a través de la válvula usando una engastadora manual de Pamasol (Pamasol, Suiza). Cada lata se sometió luego a ultrasonidos durante 20 minutos para disolver el fármaco. Finalmente, todas las latas se mantuvieron en cuarentena durante 14 días, válvula hacia abajo, a 22° C/44% de humedad relativa antes de comenzar el ensayo en las formulaciones finales.

Tabla 2 – contenido en etanol

Fármaco	Contenido en etanol en R-134a (% en p/p)	Contenido en etanol en R-152a (% en p/p)
Dipropionato de beclometasona (BDP, 250 µg)	4,0	2,0
Propionato de fluticasona (FP, 50 µg)	13,0	5,0

Es evidente a partir de la tabla 2 anterior que se requirió significativamente menos etanol para disolver los dos fármacos cuando se usaba R-152a como el propelente que con R-134a.

Se usó cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para determinar el contenido en fármaco tras estudios de aerosolización (véase a continuación). El equipo de HPLC consistía en una bomba, estufa de columna, columna acoplada con un detector UV (todos Agilent 1200, Wokingham, Berkshire, RU). Se usó una columna Hypersil BDS C18 (Fisher, Loughborough, RU, 5 Mm, 250 x 4,6 mm de diámetro interior). Se muestran en la tabla 3 las condiciones cromatográficas para cada fármaco.

Tabla 3

Fármaco	Caudal de bomba (ml·min ⁻¹)	Fase móvil	Longitud de onda UV (nm)	Temperatura de la columna (° C)
Dipropionato de beclometasona (BDP)	1,5	45% en v/v de metanol 35% en v/v de acetonitrilo y 20% en v/v de agua	222	40
Propionato de fluticasona (FP)	1,5	45% en v/v de metanol 35% en v/v de acetonitrilo y 20% en v/v de agua	235	40

Se estudió el rendimiento de aerosolización *in vitro* de cada formulación usando un Next Generation Impactor (NGI, Copley Scientific, Nottingham RU), que se conectó con una bomba de vacío (GE Motors, NJ, EEUU). Antes del ensayo se recubrieron las copas del sistema NGI con 1% en v/v de aceite de silicona en hexano para eliminar el rebote de partícula. Para cada experimento se descargaron tres actuaciones de la lata en el NGI a 30 l·min⁻¹ según las directrices de la farmacopea. Tras la aerosolización el equipo NGI se desmanteló y el actuador y cada parte del NGI se lavó en volúmenes conocidos de la fase móvil de HPLC. La masa del fármaco depositada en cada pieza del NGI se determinó por HPLC. Este procedimiento se repitió tres veces para cada lata, tras lo cual se determinaron la dosis emitida, la dosis de partícula fina (FPD), la fracción de partícula fina de la dosis emitida (FPF_{ED}), el diámetro aerodinámico promediado a la masa (MMAD) y la desviación típica geométrica (GSD).

El rendimiento de aerosolización *in vitro* de las soluciones de propionato de fluticasona (50 µg) preparadas en (i) R152a y etanol (5% en p/p) y (ii) R-134a y etanol (13% en p/p) se resumen en la tabla 4 siguiente y se muestran en la figura 1.

15

Tabla 4

Formulación	Dosis emitida (µg ± S.D.)	Dosis de partícula fina (µg ± S.D.)	(FPF _{ED}) (%)	MMAD ± GSD
R-134a/etanol (13,0% en p/p)	50,5 ± 1,8	20,6 ± 1,4	40,8	3,8 ± 4,2
R-152a/etanol (5,0% en p/p)	49,5 ± 0,1	26,6 ± 1,8	53,7	3,2 ± 2,9

La dosis emitida de las formulaciones de propionato de fluticasona preparadas en R- 134a/13,0% en p/p de etanol y R-152a/5,0% en p/p de etanol eran similares. Sin embargo, la dosis de partícula fina y la fracción de partícula fina de la dosis emitida eran significativamente ($p < 0,05$) mayores para la formulación de R-152a/etanol que para la formulación de R- 134a/etanol. Adicionalmente el diámetro aerodinámico ponderado a la masa de la formulación producida usando R-152a y etanol era menor que el de la formulación producida usando R-134a y etanol.

20

El rendimiento de aerosolización *in vitro* de las soluciones de dipropionato de beclometasona (250 µg) preparadas en (i) R152a y etanol (2% en p/p) y (ii) R-134a y etanol (4% en p/p) se resumen en la tabla 5 siguiente y se muestran en la figura 2.

25

Tabla 5

Formulación	Dosis emitida (µg ± S.D.)	Dosis de partícula fina (µg ± S.D.)	(FPF _{ED}) (%)	MMAD ± GSD
R-134a/etanol (4,0% en p/p)	247,5 ± 0,5	122,3 ± 3,1	49,4	1,42 ± 2,12
R-152a/etanol (2,0% en p/p)	250,2 ± 0,5	115,9 ± 0,2	46,3	1,49 ± 2,10

La dosis emitida de las formulaciones de dipropionato de beclometasona preparadas en R- 134a/4,0% en p/p de etanol y R-152a/2,0% en p/p de etanol eran similares. La dosis de partícula fina y la fracción de partícula fina de la dosis emitida eran mayores para la formulación de R-134a/etanol que para la formulación de R-152a/etanol. No obstante la formulación de R-134a/etanol requirió dos veces más etanol para disolver el dipropionato de beclometasona. El diámetro aerodinámico ponderado a la masa de las dos formulaciones era también similar.

30

Es evidente a partir de los anteriores estudios de aerosolización que se necesita menos etanol para disolver tanto propionato de fluticasona como dipropionato de beclometasona cuando se usa R152a como el propelente que R-134a. Esto es una ventaja importante. Además las formulaciones que usan R-152a muestran rendimiento de aerosolización útil. Incluso, cuando se usa propionato de fluticasona como el fármaco se alcanza mejor rendimiento de aerosolización cuando se usa R-152a como el propelente que R-134a.

5

REIVINDICACIONES

1. Una solución farmacéutica para administración usando un aparato de administración de la medicación para tratar un trastorno respiratorio que comprende:
 - 5 (a) un componente propelente licuado que comprende esencialmente o consiste en su totalidad en 1,1-difluoroetano (R-152a);
 - (b) de 1,0 a 20,0% en peso de etanol en base al peso total de la solución farmacéutica; y
 - (c) un componente de fármaco disuelto en la mezcla de propelente/etanol que comprende al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en dipropionato de beclometasona (BDP) y propionato de fluticasona (FP).
- 10 2. La solución farmacéutica de la reivindicación 1, en la que al menos 95% en peso del componente propelente es 1,1-difluoroetano (R-152a) en base al peso total del componente propelente.
3. La solución farmacéutica de la reivindicación 1, en la que al menos 98% en peso del componente propelente es 1,1-difluoroetano (R-152a) en base al peso total del componente propelente.
- 15 4. La solución farmacéutica de la reivindicación 1, en la que al menos 99% en peso del componente propelente es 1,1-difluoroetano (R-152a) en base al peso total del componente propelente.
5. La solución farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el componente propelente es en su totalidad 1,1-difluoroetano (R-152a).
- 20 6. La solución farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende esencialmente los componentes (a), (b) y (c),
7. La solución farmacéutica de la reivindicación 6, en la que al menos 95% en peso de la solución está constituida por componentes (a), (b) y (c).
8. La solución farmacéutica de la reivindicación 6, en la que al menos 98% en peso de la solución está constituida por componentes (a), (b) y (c).
- 25 9. La solución farmacéutica de la reivindicación 6, en la que al menos 99% en peso de la solución está constituida por componentes (a), (b) y (c).
10. La solución farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la totalidad de la solución está constituida por componentes (a), (b) y (c).
- 30 11. La solución farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el etanol comprende de 1,0 a 12,0% en peso del peso total de la solución farmacéutica.
12. La solución farmacéutica de la reivindicación 11, en la que el etanol comprende de 1,0 a 6,0% en peso del peso total de la solución farmacéutica.
13. Un inhalador de dosis medida (MDI) equipado con un recipiente aerosol presurizado que contiene una solución farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 35 14. El uso de un propelente que comprende esencialmente o consiste en su totalidad en 1,1-difluoroetano (R-152a) en una composición farmacéutica que comprende un fármaco, el propelente y etanol con el fin de reducir la cantidad de etanol requerido para disolver el fármaco en la composición farmacéutica en comparación con la cantidad que sería necesaria si se usara 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R-134a) como el propelente.
- 40 15. El uso en una composición farmacéutica que comprende un fármaco, un propelente y etanol que está diseñada para ser administrada usando un dispositivo de administración de la medicación de un propelente que consiste esencialmente en su totalidad en 1,1-difluoroetano (R-152a) con el fin de reducir la cantidad de etanol requerida para disolver el fármaco en la composición farmacéutica en comparación con la cantidad que sería necesaria si se usara 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R-134a) como el propelente.

Figura 1

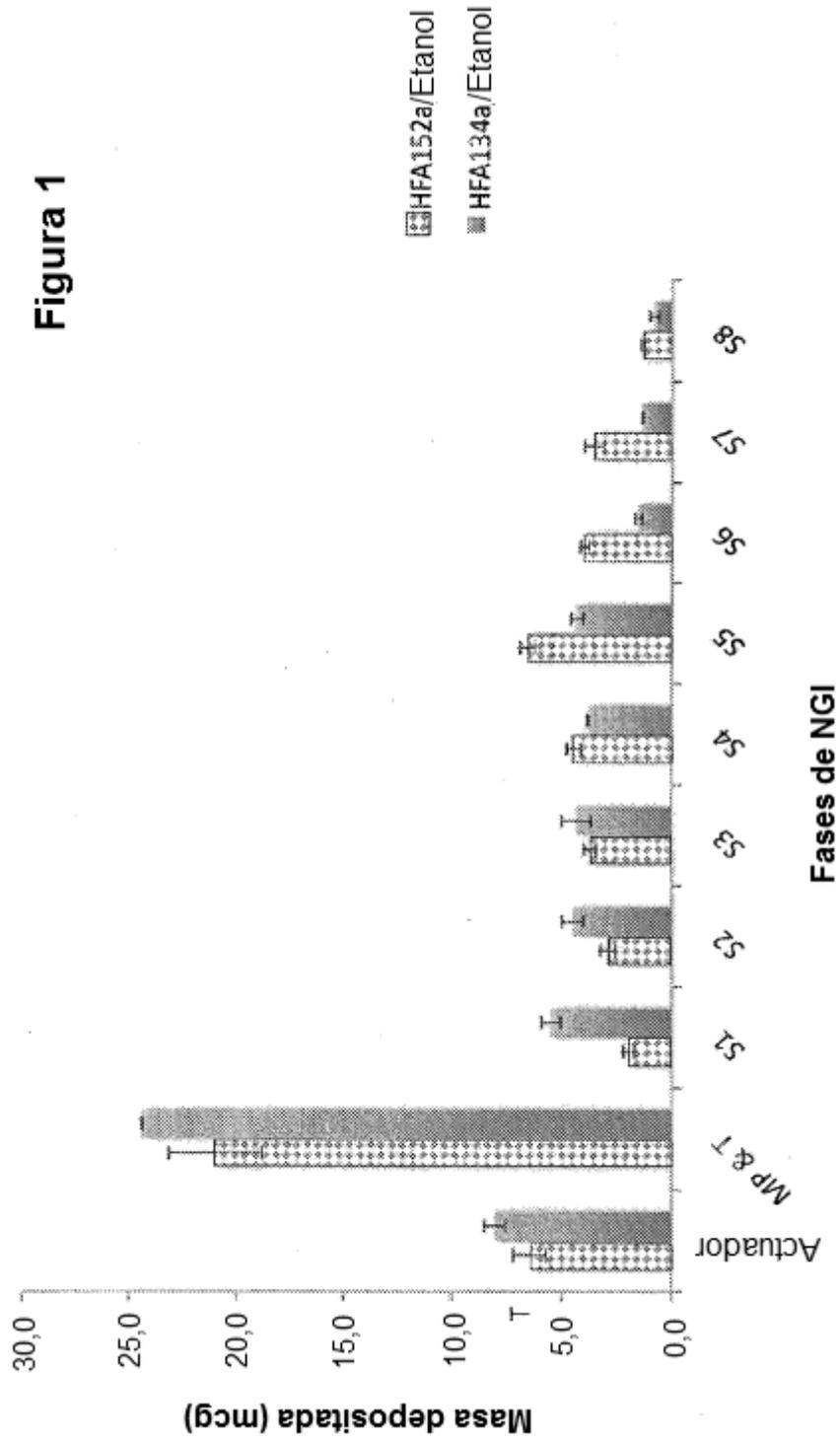


Figura 2

