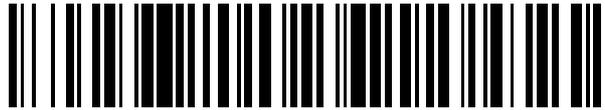


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 586**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2012 E 12787054 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2766006**

54 Título: **Composiciones que comprenden sulfato de salbutamol**

30 Prioridad:

12.10.2011 GB 201117619

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

19.01.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CORR, STUART y
NOAKES, TIMOTHY JAMES

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 556 586 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 que comprenden sulfato de salbutamol

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende sulfato de salbutamol, un propulsor y un tensioactivo. La composición es adecuada para administrar el sulfato de salbutamol en un recipiente en aerosol presurizado utilizando un inhalador dosificador (ID).

10 Los ID son el tipo más importante de sistema de administración de fármacos por inhalación y se conocen bien por los expertos en la materia. Se diseñan para administrar una cantidad precisa, separada, a demanda de un fármaco al tracto respiratorio de un paciente utilizando un propulsor licuado en el que el fármaco se disuelve, se suspende o se dispersa. El diseño y el funcionamiento de los ID se describen en muchos manuales convencionales y en la literatura de patentes. Todos comprenden un recipiente a presión que contiene la formulación del fármaco, una boquilla y un conjunto de válvulas que es capaz de dispersar una cantidad controlada del fármaco a través de la boquilla cuando esta se activa. Todos estos componentes se encuentran normalmente en una carcasa equipada con una boquilla. La formulación del fármaco comprenderá un propulsor, en el que se disuelve, se suspende o se dispersa el fármaco, y puede contener otros materiales tales como excipientes polares, tensioactivos y conservantes.

20 Con el fin de que el propulsor funcione de forma satisfactoria en los ID, requiere tener una serie de propiedades. Estos incluyen un punto de ebullición y presión de vapor adecuados para que puedan licuarse en un recipiente cerrado a temperatura ambiente pero que desarrollen una presión lo suficientemente elevada cuando se activa el ID para administrar el fármaco como una formulación atomizada incluso a baja temperatura ambiente. Además, el propulsor debe tener baja toxicidad aguda y crónica y un elevado umbral de sensibilización cardíaca. Debe tener un elevado grado de estabilidad química en contacto con el fármaco, el recipiente y los componentes metálicos y no metálicos del dispositivo ID, y tener una baja propensión para extraer sustancias de bajo peso molecular a partir de cualquier material elastómero en el dispositivo ID. El propulsor también debe ser capaz de mantener el fármaco en una solución homogénea, en una suspensión estable o en una dispersión estable durante un tiempo suficiente para permitir una distribución reproducible del fármaco en uso. Cuando el fármaco se encuentra en suspensión en el propulsor, la densidad del propulsor líquido es deseablemente similar a la del fármaco sólido con el fin de evitar el hundimiento o la flotación rápida de las partículas del fármaco en el líquido. Por último, el propulsor no debe presentar un riesgo de inflamabilidad significativo para el paciente en uso. En particular, se debe formar una mezcla no inflamable o con baja inflamabilidad cuando se mezcla con aire en el tracto respiratorio.

35 El diclorodifluorometano (R-12) posee una combinación adecuada de propiedades y durante muchos años fue el propulsor ID más utilizado, a menudo mezclado con triclorofluorometano (R-11). Debido a la preocupación internacional por los clorofluorocarbonos total o parcialmente halogenados (CFCs), tales como diclorodifluorometano y triclorofluorometano por dañar la capa de ozono protectora de la tierra, muchos países celebraron un acuerdo, el Protocolo de Montreal, que estipula que se deben restringir y reducir progresivamente hasta suprimir su fabricación y uso. El diclorodifluorometano y el triclorofluorometano se redujeron hasta su supresión para su uso en la refrigeración en la década de 1990, pero aún se utilizan en pequeñas cantidades en el sector de ID como resultado de una exención de uso esencial en el Protocolo de Montreal.

45 Se introdujo 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R-134a) como un refrigerante de sustitución y se introdujo también un propulsor ID para R-12. Se introdujo también 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (R-227ea) como un reemplazo para diclorotetrafluoroetano (R-114) en el sector de ID y en ocasiones se mezcla con R-134a para esta solicitud.

50 A pesar de que R-134a y R-227ea tienen un bajo potencial de agotamiento del ozono (PAO), estos tienen un potencial de calentamiento atmosférico (PCA), 1430 y 3220, respectivamente, que ahora se considera demasiado elevado por algunos organismos reguladores, especialmente para sus usos dispersivos cuando se liberan a la atmósfera.

55 Un área industrial que ha recibido particular atención recientemente ha sido la industria del aire acondicionado automotriz, en la que el uso de R-134a ha sido objeto de control reglamentario como resultado de la normativa europea sobre gases fluorados. La Industria está desarrollando una serie de posibles alternativas al R-134a en el aire acondicionado automotriz y otras aplicaciones que tienen un bajo potencial de calentamiento debido al efecto invernadero (CEI) así como un bajo potencial de agotamiento del ozono (PAO). Muchas de estas alternativas incluyen hidrofuropropanos, especialmente tetrafluoropropanos, tales como 2,3,3,3-tetrafluoropropano (R-1234yf) y 1,3,3,3-tetrafluoropropano (R-1234ze).

60 A pesar de que las alternativas propuestas para R-134a tienen un bajo CEI, el estado toxicológico de muchos de los componentes, como algunos de los fluoropropanos, es en todo caso confuso y es poco probable que sean aceptables para su uso en el sector de ID durante muchos años.

65 También existen otros problemas con R-134a y R-227ea. La mayoría de los activos farmacéuticos para el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como asma, tienden a no disolverse bien en R-134a o R-227ea y tienen

que manipularse como suspensiones en el propulsor. Las suspensiones del fármaco dan lugar a una serie de problemas, tales como la obstrucción de la boquilla, la aglomeración y la sedimentación, el último problema es esencial para agitar el ID completamente antes de su uso para garantizar que el fármaco se administre de manera uniforme en el propulsor. Además, si el activo farmacéutico se deposita rápidamente seguido de la resuspensión en el propulsor, como es a menudo el caso, entonces la composición de propulsor/fármaco debe administrarse a partir del ID poco después de la agitación con el fin de garantizar que la dosis que se administra contenga una concentración eficaz del activo farmacéutico.

Se ha abordado el problema de la escasa disolución de fármacos mediante la inclusión de un excipiente polar en la composición que o bien ayuda a disolver el fármaco para formar una solución o bien potencia la humectación de las partículas del fármaco suspendidas para proporcionar una suspensión mejor dispersada y más estable. Un excipiente polar preferente es etanol. Sin embargo, el uso de grandes cantidades de etanol puede dar lugar a un pulverizado grueso que tiene tamaños de gota que son demasiados grandes para la penetración aceptable en los conductos bronquiales profundos del pulmón. Además, los elevados niveles de etanol pueden producir una irritación inaceptable en la boca y la garganta, especialmente en los usuarios más jóvenes. Es evidente que sería ventajoso reducir la cantidad de etanol que se requiere para producir una formulación aceptable. Sería mejor aún si el uso de etanol podría evitarse por completo.

Los tensioactivos también se han incluido en algunas formulaciones que incluyen fármacos que son insolubles o solo escasamente solubles en el propulsor, ya que estos también pueden ayudar a producir una suspensión más estable. Desafortunadamente, muchos de los tensioactivos toxicológicamente aceptables tienen suficiente solubilidad en R-134a o R-227ea. Como resultado, se ha añadido etanol a la composición, en la que funciona no solo como un humectante, sino también como un disolvente para el tensioactivo. Sería beneficioso hallar una combinación propulsor/tensioactivo que permita que un tensioactivo suficiente se disuelva en el propulsor sin incluir un excipiente polar tal como etanol o con niveles reducidos de dicho excipiente.

Se ha desvelado una composición de aerosol presurizada de sulfato de salbutamol en el documento WO91/11173, en el que se han utilizado el propulsor 134a y el tensioactivo fluorado FC 431 con el fin de obtener una suspensión estable.

Existe una necesidad de una formulación en aerosol de ID que tiene un CEI reducido en comparación con R-134a y R-227ea, que tienen un rendimiento de inflamabilidad y toxicidad aceptables, que forma suspensiones estables y que ha reducido la irritación.

Según la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica según la reivindicación 1.

En una realización, la composición farmacéutica está libre de excipientes polares.

La composición farmacéutica de la presente invención es adecuada para administrar un recipiente a presión, por ejemplo, utilizando un inhalador dosificador (ID).

La composición farmacéutica de la presente invención comprende normalmente 0,01 a 1,0 % en peso del componente del fármaco, 96,5 a 99,94 % en peso del componente propulsor y 0,05 a 2,5 % en peso del componente tensioactivo. Las composiciones preferentes comprenden 0,05 a 0,5 % en peso del componente del fármaco, 97,5 a 99,85 % en peso del componente propulsor y 0,1 a 2,0 % en peso del componente tensioactivo. Las composiciones farmacéuticas particularmente preferentes comprenden 0,07 a 0,2 % en peso del componente del fármaco, 98,8 a 99,73 % en peso del componente propulsor y 0,2 a 1,0 % en peso del componente tensioactivo. Todos los porcentajes se basan en el peso total de las composiciones farmacéuticas.

El componente propulsor en la composición farmacéutica de la presente invención consiste esencialmente en 1,1-difluoroetano (R-152a). Por consiguiente, no se excluye la posibilidad de que el componente propulsor pueda incluir pequeñas cantidades de compuestos propulsores además de R-152a. Por ejemplo, el componente propulsor puede comprender adicionalmente uno o más compuestos propulsores adicionales de hidrofluorocarbono o hidrocarburo, por ejemplo, seleccionados entre R-227ea, R-134a, difluorometano (R-32), propano, butano, isobutano y éter dimetilico. Si se incluye un compuesto propulsor adicional, R-152a constituirá al menos 90 % en peso, por ejemplo, 90 a 99 % en peso del componente propulsor. Preferentemente, R-152a constituirá al menos 95 % en peso, por ejemplo, 95 a 99 % en peso, y más preferentemente al menos 99 % en peso del componente propulsor. En una realización especialmente preferente, el componente propulsor es en su totalidad R-152a, de modo que las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden R-152a como el único propulsor.

Así como el ácido oleico, el componente tensioactivo en la composición farmacéutica de la presente invención también puede comprender uno o más tensioactivos adicionales para ayudar a dispersar las partículas sólidas del fármaco en el propulsor. Los tensioactivos adicionales adecuados incluyen oleato de etilo, trioleato de sorbitán, miristato de isopropilo, polietilenglicol 300, monooleato y monolaurato de sorbitán polioxietilenado 20 y polietilenglicol propoxilado.

Preferentemente, el componente tensioactivo consiste en su totalidad en ácido oleico. Por consiguiente, en una realización preferente de la presente invención, los porcentajes enumerados previamente para las cantidades típicas y preferentes del componente tensioactivo en las composiciones farmacéuticas de la presente invención definen las cantidades típicas y preferentes de ácido oleico en esas composiciones.

5 Por el término "consiste en" y "que consiste en" como se utiliza en el presente documento, los inventores tienen la intención de excluir la presencia de componentes adicionales. Por consiguiente, el componente del fármaco en las composiciones farmacéuticas de la presente invención consiste en su totalidad en sulfato de salbutamol, de modo que el único fármaco en las composiciones farmacéuticas es sulfato de salbutamol. El sulfato de salbutamol no se disuelve o se disuelve significativamente en el componente propulsor, sino que forma una dispersión o suspensión en la mezcla de propulsor/tensioactivo. Las partículas del fármaco en suspensión tienen preferentemente un diámetro inferior a 100 micrómetros.

15 La composición farmacéutica de la presente invención está preferentemente libre de excipientes polares. Los excipientes polares, tales como etanol, se utilizan habitualmente en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos respiratorios que se administran utilizando inhaladores dosificadores (ID). También se refieren como disolventes, codisolventes, disolventes transportadores y adyuvantes. Su inclusión puede servir para solubilizar el tensioactivo o el fármaco en el propulsor y/o inhibir la deposición de partículas del fármaco en las superficies del inhalador dosificador que se ponen en contacto con la composición farmacéutica a medida que pasa del recipiente en el que se almacena a la salida de la boquilla. También se utilizan como agentes espesantes en los procesos de llenado de dos etapas en el que el fármaco se mezcla con un excipiente polar adecuado. El excipiente polar utilizado con más frecuencia es etanol.

25 Los presentes inventores han descubierto que para el sulfato de salbutamol, el uso de R-152a como propulsor y ácido oleico como tensioactivo mitiga la necesidad de excipientes polares y permite que las composiciones estén libres de excipientes polares, y especialmente etanol, a preparar ofrecen todavía un buen rendimiento cuando se administran desde un dispositivo de administración de medicamentos, tal como un inhalador dosificador (ID).

30 La composición farmacéutica de la presente invención consiste esencialmente y más preferentemente consiste en su totalidad en los tres componentes enumerados. Por el término "consiste esencialmente en", los inventores se refieren a que al menos 95 % en peso, más preferentemente al menos 98 % en peso y especialmente al menos 99 % en peso de la composición farmacéutica se compone de los tres componentes enumerados.

35 Aunque no sea preferente, la composición farmacéutica de la presente invención opcionalmente contiene al menos un excipiente polar. En principio, cualquier material polar que sea farmacéuticamente aceptable puede emplearse como un excipiente polar. Los ejemplos de excipientes polares adecuados incluyen alcoholes, tales como alcohol etílico (etanol) y glicerol, y glicoles, tales como propilenglicol, polietilenglicoles y polipropilenglicoles. El excipiente polar más preferente es etanol, que puede utilizarse junto con otros excipientes polares aunque se utiliza preferentemente solo. Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención está libre de cualquier excipiente polar tal como etanol.

45 Cuando se emplea un excipiente polar, las cantidades obligatorias y preferentes de R-152a en el componente propulsor son como se han señalado previamente. Preferentemente, el componente propulsor consistirá en su totalidad en R-152a y el componente tensioactivo consistirá en su totalidad en ácido oleico, incluso cuando esté presente un excipiente polar.

50 La composición farmacéutica de la presente invención encuentra utilidad particular en la administración de sulfato de salbutamol a partir de un recipiente de aerosol presurizado utilizando un inhalador dosificador (ID). En esta solicitud, las funciones del componente propulsor administran el fármaco como un pulverizador en aerosol fino.

En una realización especialmente preferente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para administrarse a partir de un recipiente a presión que está libre de excipientes polares que comprende:

55 un componente propulsor que consiste en 1,1-difluoroetano (R-152a);
un componente tensioactivo que consiste en ácido oleico; y
un componente del fármaco que consiste en sulfato de salbutamol.

60 En la presente realización especialmente preferente, la composición farmacéutica consiste preferentemente de forma esencial y más preferentemente consiste en su totalidad en los tres componentes enumerados.

65 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden comprender uno o más de otros aditivos del tipo que se utilizan habitualmente en formulaciones de fármacos de ID presurizados, tales como lubricantes de válvula. Cuando se incluyen otros aditivos en las composiciones farmacéuticas, se utilizan normalmente en cantidades que son habituales en la materia.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se almacenan normalmente en recipientes o contenedores que se van a utilizar junto con un dispositivo de administración de medicamentos. Cuando se almacenan de este modo, las composiciones farmacéuticas se encuentran normalmente en estado líquido. En una realización preferente, el recipiente a presión se diseña para su uso en un inhalador dosificador (ID).

Por consiguiente, un aspecto adicional de la presente invención proporciona un recipiente a presión que contiene la composición farmacéutica de la presente invención. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un dispositivo de administración de medicamentos, especialmente un inhalador dosificador, que tiene un recipiente a presión que contiene la composición farmacéutica de la presente composición.

En una realización especialmente preferente, la presente invención proporciona un recipiente a presión que contiene una composición farmacéutica que está libre de excipientes polares que consiste esencialmente en:

- un componente propulsor que consiste en 1,1-difluoroetano (R-152a);
- un componente tensioactivo que consiste en ácido oleico; y
- un componente del fármaco que consiste en sulfato de salbutamol.

En una realización especialmente preferente, la presente invención proporciona un dispositivo de administración de medicamentos, en especial un inhalador dosificador, que tiene un recipiente a presión que contiene una composición farmacéutica que está libre de excipientes polares que consiste esencialmente en:

- un componente propulsor que consiste en 1,1-difluoroetano (R-152a);
- un componente tensioactivo que consiste en ácido oleico; y
- un componente del fármaco que consiste en sulfato de salbutamol.

En estas composiciones especialmente preferentes, la composición farmacéutica consiste preferentemente en su totalidad en los tres componentes enumerados.

Las proporciones típicas y preferentes del componente del fármaco, el componente propulsor y el componente tensioactivo en la composición farmacéutica de estas realizaciones especialmente preferentes son como se han señalado previamente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son para su uso en medicina para tratar un paciente que padece o que es propenso a padecer un trastorno respiratorio y en especial asma.

Por consiguiente, también se describe un método para tratar un paciente que padece o que es propenso a padecer un trastorno respiratorio, en especial asma, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha señalado previamente. La composición farmacéutica se administra preferentemente al paciente utilizando un ID.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante una simple operación de mezcla en la que el componente propulsor que contiene R-152a, el componente tensioactivo que contiene ácido oleico, y el sulfato de salbutamol se mezclan entre sí en las proporciones requeridas en un recipiente de mezcla adecuado. La mezcla puede favorecerse agitando como es común en la materia. Convenientemente, el componente propulsor que contiene R-152a, se licua para facilitar la mezcla. Si la composición farmacéutica se prepara en un recipiente de mezcla separado, puede transferirse a continuación a recipientes a presión para almacenamiento, tales como recipientes a presión que se utilizan como parte de los dispositivos de administración de medicamentos y en especial ID.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden prepararse en los confines de un recipiente a presión, tal como un contenedor en aerosol o vial, a partir del cual las composiciones se liberan al final como un pulverizador en aerosol utilizando un dispositivo de administración de medicamentos, tal como un ID. En este método, se introduce una cantidad pesada de sulfato de salbutamol en el recipiente abierto. A continuación, se engarza una válvula en el recipiente y el componente propulsor que contiene R-152a, en forma líquida, se introduce a través de la válvula en el recipiente a presión, opcionalmente después de la primera evacuación del recipiente a través de la válvula. El componente tensioactivo que contiene ácido oleico puede mezclarse con el sulfato de salbutamol o, alternativamente, introducirse en el recipiente después de haber equipado la válvula, solo o como una premezcla con el componente propulsor. La mezcla completa puede tratarse entonces para dispersar el fármaco en el propulsor o en la mezcla propulsor/tensioactivo, por ejemplo, mediante agitación vigorosa o utilizando un baño ultrasónico. Los contenedores adecuados pueden fabricarse de plástico, metal o vidrio.

El contenedor puede llenarse con suficiente composición farmacéutica para proporcionar una pluralidad de dosificaciones. Los contenedores en aerosol presurizados que se utilizan en ID, contienen normalmente 50 a 150 dosificaciones individuales.

Para las composiciones farmacéuticas que comprenden un fármaco en suspensión en un propulsor, el problema que puede surgir es que las partículas del fármaco en suspensión se depositan en las superficies interiores del contenedor y la válvula del dispositivo de administración de fármacos. Este problema puede requerir presentar el interior del contenedor con un revestimiento especial o recubrimiento, tal como un recubrimiento de fluoropolímero, y fabricar las válvulas a partir de materiales poliméricos especializados. Sin embargo, las composiciones farmacéuticas de la invención son capaces de formar una dispersión estable del fármaco, evitando de este modo el problema de la deposición del fármaco, y sin embargo, administran el fármaco como una niebla de aerosol suficientemente fina que es capaz de administrar el fármaco profundamente en el pulmón.

La presente invención se ilustra ahora pero no se limita por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Se llevaron a cabo una serie de experimentos para examinar el rendimiento de aerosolización *in vitro* del sulfato de salbutamol en los inhaladores dosificadores (ID) que contienen R-134a o R-152a. El tamaño de las partículas del sulfato de salbutamol fue inferior a 5 µm por lo que es adecuado para la administración de fármacos inhalados.

Se preparó una formulación que contiene sulfato de salbutamol, ácido oleico y R-152a. El fármaco y el ácido oleico se pesaron directamente en botes de 19 ml de aluminio convencional (C128, Presspart, Blackburn, R.U.). El bote se engarzó con una válvula de 50 µl y a continuación R-152a se introdujo en los botes a través de la válvula utilizando una engarzadora/rellenador manual de Pamasol (Pamasol, Suiza). A continuación, el bote se sometió a ultrasonidos durante 90 minutos para garantizar la disolución del tensioactivo en el propulsor y la dispersión del fármaco en el medio. La concentración final de ácido oleico en la formulación fue de 0,05 p/p.

Se preparó una formulación comparativa que contiene sulfato de salbutamol, etanol, ácido oleico y R-134a. Se empleó la mezcla intensa y se sometió a ultrasonidos durante 60 minutos para disolver el ácido oleico en el etanol. El fármaco se pesó directamente en botes de 19 ml de aluminio convencional (C128, Presspart, Blackburn, R.U.), a los que se añadió una cantidad apropiada de la solución de ácido oleico/etanol de manera tal que las concentraciones finales de ácido oleico y etanol fueron 0,05 y 15 % en p/p, respectivamente. Esta suspensión se sometió además a ultrasonidos durante 60 minutos con el fin de dispersar el fármaco en etanol. A continuación, el bote se engarza con una válvula de 50 µl (Bespak, Kings Lynn, R.U.). Por último, R-134a se introdujo entonces en los botes a través de la válvula utilizando una engarzadora/rellenador manual de Pamasol (Pamasol, Suiza).

Se utilizó cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) para determinar el contenido del fármaco después de los estudios de aerosolización (véase a continuación). La máquina de HPLC consistía en una bomba, un horno de columna, y una columna acoplada a un detector UV (Agilent 1200, Wokingham, Berkshire, R.U.). Se utilizó una columna Hypersil BDS C18 (Fisher, Loughborough, R.U., 5 µm, 250 x 4,6 mm, id) para el análisis de alto rendimiento de muestras. Las condiciones cromatográficas para el sulfato de salbutamol se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Fármaco	Caudal de la bomba (ml.min ⁻¹)	Fase móvil	Longitud de onda UV (nm)	Temperatura de columna (°C)
Sulfato de salbutamol (sal SO ₄)	1,8	Metanol:agua (0,25 % p/v 1- sal de sodio de ácido heptano sulfónico) (40:60 v/v)	240	60

Se estudió el rendimiento de aerosolización *in vitro* de la formulación utilizando un impactador de próxima generación (IPG, Copley Scientific, Nottingham, R.U.), que se conectó a una bomba de vacío (GE Motors, NJ, EE.UU.). Antes de testarlo, las copas del sistema de IPG se recubrieron con aceite de silicona al 1 % en v/v en hexano para eliminar el rebote de partículas. Para cada experimento, se descargaron tres activaciones del bote en el IPG a 30 l.min⁻¹ según las directrices de la Farmacopea. Después de la aerosolización, el aparato de IPG se desmontó y el actuador y cada parte del IPG se lavaron en volúmenes conocidos de la fase móvil por HPLC. La masa del fármaco depositado en cada parte del IPG se determinó por HPLC. Este protocolo se repitió tres veces por bote, tras lo cual, se determinaron las dosis de partículas finas (DPF) y la parte de partículas finas emitidas (PPF_E).

El rendimiento de aerosolización *in vitro* del sulfato de salbutamol seguido de aerosolización de las formulaciones de ID que contienen HFA134a, ácido oleico y etanol o HFA152a y ácido oleico se resume en la Tabla 2 y se muestra en la Figura 1.

Estos datos muestran que la dosis emitida de sulfato de salbutamol de ambas formulaciones fue similar. Sin embargo, DPF y el % de PPF_E de la formulación que contiene R152a y ácido oleico fueron significativamente (p <0,05) mayores que la formulación que contiene R-134a, ácido oleico y etanol. Los datos de etapa por etapa representados en la Figura 1 muestran que la formulación de R-152a/ácido oleico tiene una deposición en la

garganta significativamente menor ($p < 0,05$), y una deposición significativamente mayor ($p < 0,05$) en la etapa 4.

Tabla 2

	Dosis emitida ($\mu\text{g} \pm \text{D.E}$)	Dosis de partículas finas ($\mu\text{g} \pm \text{D.E}$)	PPF _E (%)	DMMA \pm DEG
Salbutamol/ácido oleico/etanol/HFA134a	99,3 (2,8)	26,4 (1,5)	26,6 (0,8)	2,60 (1,80)
Salbutamol/ácido oleico/HFA152a	98,4 (2,7)	30,9 (0,1)	30,4 (0,9)	3,10 (1,80)

DMMA = diámetro de masa media aerodinámico
DEG = desviación estándar geométrica

5 Ejemplo 2

Se llevaron a cabo una serie de experimentos para examinar la solubilidad de diversos tensioactivos en R-134a y R-152a. La disolución del tensioactivo aparente en cada propulsor se estudió a temperatura ambiente (19,5-25,0 °C) mediante la adición de una cantidad conocida de tensioactivo en una botella en aerosol de vidrio claro, recubierta de plástico, resistente a la presión. A continuación se engarzó una válvula con flujo continuo en la botella. Se rellenó un total de 10 gramos de cada propulsor en cada botella en aerosol de manera que la concentración de tensioactivo osciló entre 0 a 5 % p/p. Tras la adición del propulsor, los contenidos se sometieron a ultrasonidos durante 10 minutos y se observaron a simple vista para la disolución.

15 Los resultados se muestran en las siguientes tablas.

Tabla 3: Solubilidad de ácido oleico en diferentes propulsores

Propulsor	Solubilidad de ácido oleico en el propulsor (% en p/p)
R-134a	Hasta 0,05
R-152a	Hasta 2,5

Tabla 4: Solubilidad de lecitina en diferentes propulsores

Propulsor	Solubilidad de lecitina en el propulsor (% en p/p)
R-134a	Hasta 0,01
R-152a	Hasta 0,05

Tabla 5: Solubilidad de polivinilpirrolidona en diferentes propulsores

Propulsor	Solubilidad de polivinilpirrolidona en el propulsor (% en p/p)
R-134a	Hasta 0,01
R-152a	Hasta 0,01

Tabla 6: Solubilidad de PEG 400 en diferentes propulsores

Propulsor	Solubilidad de PEG 400 en el propulsor (% en p/p)
R-134a	Hasta 0,02
R-152a	Hasta 0,05

Tabla 7: Solubilidad de monooleato de sorbitán en diferentes propulsores

Propulsor	Solubilidad de monooleato de sorbitán en el propulsor (% en p/p)
R-134a	Hasta 0,03
R-152a	Hasta 0,05

Tabla 8: Solubilidad de trioleato de sorbitán en diferentes propulsores

Propulsor	Solubilidad de trioleato de sorbitán en el propulsor (% en p/p)
R-134a	Hasta 0,05
R-152a	Hasta 0,05

ES 2 556 586 T3

Es evidente que a partir de los resultados mostrados previamente, la combinación de propulsor/tensioactivo de R-152a/ácido oleico es particularmente buena, con ácido oleico que exhibe una mayor solubilidad en R-152a que en R-134a y mucha mayor solubilidad en R-152a que en cualquier otro tensioactivo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que consiste esencialmente en:
 - 5 (a) 1,1-difluoroetano (R-152a),
 - (b) ácido oleico; y
 - (c) sulfato de salbutamol.
- 10 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la composición está libre de excipientes polares.
3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 o 2, en la que al menos el 99 % en peso de la composición farmacéutica consiste en componentes (a), (b) y (c).
- 15 4. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 o 2, que consiste en su totalidad en componentes (a), (b) y (c).
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 que comprende del 0,01 a 1,0 % en peso de sulfato de salbutamol, del 96,5 a 99,94 % en peso de 1,1-difluoroetano y del 0,05 a 2,5 % en peso de ácido oleico.
- 20 6. Un recipiente cerrado que contiene una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. El recipiente cerrado de la reivindicación 6, que es un recipiente a presión para su uso con un inhalador dosificador (ID).
- 25 8. Un inhalador dosificador (ID) equipado con un recipiente a presión según la reivindicación 7.
9. Un método para preparar una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo dicho método las etapas de:
 - 30 introducir una cantidad pesada del sulfato de salbutamol en un recipiente abierto a partir del cual el sulfato de salbutamol se liberará finalmente como un pulverizado en aerosol utilizando un dispositivo de administración de medicamentos;
 - ajustar un dispositivo de válvula en el recipiente;
 - 35 introducir el 1,1-difluoroetano, en forma líquida, a través de la válvula en el recipiente a presión; e
 - introducir el ácido oleico a través de la válvula en el recipiente a presión.
10. El método de la reivindicación 9, en el que el 1,1-difluoroetano líquido se mezcla con el ácido oleico y la mezcla líquida resultante se introduce en el recipiente a presión a través de la válvula.
- 40 11. Una composición farmacéutica que consiste esencialmente en: (a) 1,1-difluoroetano (R-152a), (b) ácido oleico y (c) sulfato de salbutamol para su uso en el tratamiento de un paciente que padece o que es propenso a padecer un trastorno respiratorio.

Figura 1. Deposición de etapa por etapa de sulfato de salbutamol seguido de la aerosolización de IDs que contienen R-134a/ácido oleico/etanol y R152a/ácido oleico en un IPG a 30l.min⁻¹.

