



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 275 778**

51 Int. Cl.:
A61K 9/72 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02012602 .5**
86 Fecha de presentación : **06.06.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1369113**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2003**

54

Título: **Solubilización de fármacos en propulsores de HFA mediante emulsiones.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

73

Titular/es: **CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.**
Via Palermo, 26/A
I-43100 Parma, IT

72

Inventor/es: **Meakin, Brian John;**
Lewis, David Andrew;
Berrill, Susan Ann y
Davies, Rebecca Jayne

74

Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 275 778 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).

ES 2 275 778 T3

DESCRIPCIÓN

Solubilización de fármacos en propulsores de HFA mediante emulsiones.

5 La presente invención se refiere a formulaciones en emulsión o micro emulsiones de agua en aceite en sistemas propulsores HFA para administrar a través de inhaladores a presión de dosis controlada (pMDI). La invención se refiere también a formulaciones en emulsión de aceite en agua y proporciona procedimientos para la preparación de las formulaciones.

10 Podrían administrarse al tracto respiratorio compuestos activos farmacéuticamente usando inhaladores a presión de dosis controlada (pMDI). Los pMDI usan un propulsor para expulsar las gotitas que contienen el producto farmacéutico hasta el tracto respiratorio como un aerosol.

15 Con respecto al tipo de propulsor, los hidrofluoroalcanos [(HFA) conocidos también como hidrofluorocarbonos (HFC)] serían propulsores obligatorios, ya que los clorofluorocarbonos (conocidos también como freones o CFC), que fueron durante muchos años los aerosoles de propulsores preferidos para uso farmacéutico, han estado involucrados en la destrucción de la capa de ozono por lo que están retirándose del uso de manera progresiva. En particular, se reconoce que 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) son los mejores candidatos como propulsores sin CFC y se han descrito un número de formulaciones en aerosol farmacéuticas usando tales sistemas propulsores de HFA.

20 Una formulación farmacéutica en aerosol en un propulsor de HFA puede estar en solución o suspensión. Las formulaciones en solución, con respecto a las suspensiones, no presentan problemas de estabilidad física de las partículas suspendidas y podrían de ese modo garantizar una mayor uniformidad y reproducibilidad de dosis.

25 Cuando la formulación está en forma de suspensión, el tamaño de partícula del fármaco suspendido, definido por el procedimiento de trituración/micronización, determina el tamaño de partícula de la nube.

30 Cuando la formulación está en forma de solución, no hay contribución volumétrica de las partículas de fármaco suspendido y se generan nubes de gotitas de líquido mucho más finas, en gran parte definidas por la concentración de fármaco en la solución.

35 Las formulaciones en aerosol en solución ofrecen la ventaja de ser homogéneas con el ingrediente activo y excipientes completamente disueltos en el vehículo propulsor o su mezcla con codisolventes adecuados tales como etanol. Las formulaciones en solución evitan también problemas de estabilidad física asociados a formulaciones en suspensión asegurando de ese modo el suministro reproducible de la dosis.

40 Las formulaciones de solución en aerosol en HFA conocidas a través de la técnica anterior contemplan generalmente el uso de un codisolvente. El codisolvente preferido es etanol. Las solicitudes PCT de los documentos WO 92/06.675 y WO 95/17.195 describen formulaciones en aerosol que comprenden respectivamente como ingrediente activo 17,21-dipropionato de beclometasona o flunisolida en HFA 134a, HFA 227 o sus mezclas y etanol en una cantidad eficaz para solubilizar el ingrediente activo en el propulsor.

45 A pesar de sus ventajas frente a las suspensiones, las formulaciones en solución presentan algunos inconvenientes tales como problemas de estabilidad química del ingrediente activo en el propulsor y/o en el sistema propulsor/codisolvente.

50 Se han notificado en la bibliografía procedimientos alternativos de solubilización de fármacos en pMDI. Por ejemplo, Evans y Farr en el documento US 5.292.499 patentaron una formulación médica en aerosol basada en propulsor en la que el fármaco se disuelve en micelas inversas. El tensioactivo preferido para esta formulación es fosfatidil colina (0,025-2,5% p/v) y la formulación resultante parece ser una solución homogénea. En el documento US 5.230.884 se han reivindicado también formulaciones análogas de proteínas y péptidos (es decir, insulina) en micelas inversas, en las que los tensioactivos preferidos son fosfolípidos, mono- y tri-oleatos de sorbitano, dioleína, ácido oleico.

55 Alliance, en el documento WO96/40.057, ha descrito la composición de emulsión inversa (líquido polar en fluorocarbono) y microemulsión inversa en una fase continua de fluorocarbono para el suministro de fármacos solubles en líquido polar. Estos sistemas comprenden una fase acuosa dispersa que contiene fármacos polares o agentes de diagnóstico, una fase continua que comprende al menos un fluorocarbono y al menos un tensioactivo no fluorado. 60 La administración pulmonar de estos sistemas es mediante ventilación líquida usando un dispositivo de suministro seleccionado entre tubo endotraqueal, catéter intrapulmonar y un nebulizador no dándose referencias sobre la administración en pMDI con propulsores hidrofluoroalcanos.

65 Generex describió formulaciones farmacéuticas micelares mezcladas en un propulsor HFA indicadas para un agente farmacéutico proteínico que comprenden también un fenol (documento WO 00/37.052) o compuestos seleccionados entre el grupo constituido por lecitina, ácido hialurónico, ácido glicólico, ácido láctico y otros como compuestos que forman micelas (documento 00/37.051) o compuestos que potencian la absorción (documento WO 01/15.666).

ES 2 275 778 T3

Una emulsión es un sistema inestable termodinámicamente constituido por al menos dos fases líquidas inmiscibles, una de las cuales está dispersa como glóbulos en la otra fase líquida. El sistema se estabiliza por la presencia de un agente emulsivo o tensioactivo. El diámetro de partícula de la fase dispersa va generalmente de aproximadamente 0,1 a 10 μ , aunque diámetros de partícula tan pequeños como 0,01 μ y tan grandes como 100 μ no son infrecuentes en algunas preparaciones.

El tamaño de las gotitas de la microemulsión está, generalmente, en el intervalo de 0,006-0,02 μ (6-20 nm).

El tipo de emulsión que se produce, aceite en agua (O/A) o agua en aceite (A/O), depende principalmente de las propiedades del agente emulsivo. Estas características hacen referencia al balance hidrófilo-lipófilo, es decir a la naturaleza polar-no polar del emulsivo. Puede predecirse si un tensioactivo es un emulsivo, agente humectante, detergente o agente solubilizante conociendo el balance hidrófilo-lipófilo. El tipo de emulsión es una función de la solubilidad relativa del tensioactivo, siendo la fase en la que es más soluble la fase continua. A veces esto se conoce como la regla de Bancroft, quien observó el fenómeno en 1913. Por lo tanto, un agente emulsivo con HLB (balance hidrófilo-lipófilo) alto es preferentemente soluble en agua y da como resultado la formación de una emulsión O/A. La situación inversa se da con tensioactivos de HLB bajo que tienden a formar emulsiones A/O.

Se ha descubierto ahora que es posible preparar formulaciones en aerosol de emulsiones y microemulsiones para liberar a través de pMDI, usando propulsores HFA como la fase de aceite e incorporando el fármaco a la fase interna acuosa. Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para solubilizar fármacos hidrófilos en sistemas propulsores HFA preparando formulaciones en pMDI de una emulsión o microemulsión de agua en aceite. El fármaco sería preferentemente un fármaco hidrófilo.

La formulación de la invención está constituida por una emulsión y microemulsión de agua en aceite por lo que el fármaco es preferentemente un fármaco hidrófilo y se incorpora en la fase acuosa interna y el propulsor HFA es la fase de aceite externa.

La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de formulaciones en emulsión de aceite en agua.

La formulación comprende:

- a) una cantidad eficaz de un medicamento
- b) un propulsor hidrofluoroalcano seleccionado entre el grupo de HFA 134a, HFA 227 y sus mezclas
- c) uno o más tensioactivos
- d) pequeñas cantidades de agua y
- e) de manera opcional un codisolvente.

Los medicamentos apropiados para la formulación en aerosol según la invención son todos, fundamentalmente, compuestos de ingredientes activos que puedan administrarse como aerosoles a través de las membranas oral y nasal o el tracto respiratorio. Tanto la membrana oral como la nasal ofrecen ventajas sobre otras vías de administración. Por ejemplo, los fármacos administrados a través de estas membranas tienen un rápido comienzo de acción, proporcionan niveles plasmáticos terapéuticos, evitan el efecto de primer paso del metabolismo hepático. El suministro a los pulmones permite que el medicamento se absorba en la corriente sanguínea por los pulmones para obtener un efecto sistémico. Ejemplos de medicamentos adecuados son beta-miméticos, corticosteroides, anticolinérgicos, inhibidores de ciclooxigenasa, mastocitos, lipooxigenasa y enzimas proteolíticas, antagonistas de ácido araquidónico, leucotrienos, tromboxano, canal sodio/potasio, neuroquinina, taquiquinina, bradiquinina, muscarina, histamina, fosfodiesterasa y selectina, bloqueadores del canal de potasio, agentes antiinfecciosos, antibióticos, pentamidina, citostáticos, fungistáticos, secuestradores de radicales libres, vitaminas, hormonas, inmunostimulantes, inmunosupresores, heparina, antidiabéticos, analgésicos, hipnóticos y similares, por ejemplo:

beta-miméticos tales como salbutamol, formoterol, salmeterol, TA 2005, fenoterol, clenbuterol, terbutalina, bambuterol, broxaterol, efedrina, epinefrina, fenilefrina, isoprenalina, isoetarina, metaproterenol, orciprenalina, hexoprenalina, pirbuterol, tulobuterol, reproterol, rimiterol, bametán, etc.,

corticosteroides tales como beclometasona, betametasona, ciclometasona, dexametasona, triamcinolona, budesonida, butixocort, ciclesonida, fluticasona, flunisolida, icometasona, mometasona, tixocortol, loteprednol, tipredano, etc.,

anticolinérgicos y espasmolíticos tales como atropina, escopolamina, N-butilescolamina, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio, drofenina, oxibutinina, moxaverina, glicopirrolato, etc.,

inhibidores de mastocitos tales como ácido cromoglicólico, nedocromilo, etc.,

ES 2 275 778 T3

inhibidores de lipooxigenasa tales como zileuton,

antagonistas de leucotrienos tales como iralukast, zafirlukast, montelukast y pranlukast,

5 antagonistas de los canales de sodio tales como amilorida, antagonistas de canales de potasio tales como bimakalim, antagonistas del ácido araquidónico tales como 2-benzoxazolamina,

antagonistas del receptor histamina tales como epinastina, azelastina, cinnaricina, cetricina, mizolastina, mequitamio, mequitacina, clorfeniramina, astemizol, terfenadina, metapirileno y fenoxfenadina,

10 agentes antimigraña tales como alcaloides del cornezuelo del centeno metisergida, ergotamina, serotonina, sumatriptan, zolmitriptan, ciclandelato, etc.,

15 analgésicos tales como fentanilo, codeína, morfina, dihidromorfina, buprenorfina, opio, heroína, nalbufina, pentazocina, oxicodona, tramadol, petidina, tilidina, metadona, nefopam, dextropropoxifeno, piritramida, etc.,

20 antieméticos tales como bromoprida, domperidona, metoclopramida, trietilperacina, trifluoropromacina, meclocina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, etc.,

25 antibióticos tales como penicilinas (por ejemplo azlocilina), cefalosporinas (por ejemplo cefotiam o ceftriaxona), carbapanems, monobactámicos, tetraciclinas, aminoglucósidos (por ejemplo estreptomina, neomicina, gentamicina, ampicilina o tobramicina), quinolonas (por ejemplo ciprofloxacino), macrólidos (por ejemplo eritromicina), nitroimidazoles (por ejemplo tinidazol), lincosamidas (por ejemplo clindamicina), glicopéptidos (por ejemplo vancomicina), polipéptidos (por ejemplo bacitracina), mupirocina, etc.,

vitaminas y secuestradores de radicales libres tales como vitaminas A, B, C, D o E, catalasa, superóxido dismutasa, glutatión reducido, etc.,

30 antidiabéticos tales como glibenclamida, glipicida, glicacida, glimepirida, troglitazona, etc.,

hipnóticos tales como benzodiazepinas, piperidonas, antihistamínicos, etc.,

35 neurolépticos, antidepresivos y anticonvulsivos tales como benzodiazepinas, fenotiacinas, butirofenonas, sulpiride, hidantoinas, barbitúricos, succinimidas, carbamacepina, etc.,

fármacos activos sistémicamente tales como, por ejemplo, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, diltiazem, xantinas, por ejemplo aminofilina o teofilina, apomorfina y cannabinoides,

40 agentes antiinflamatorios,

hormonas tales como andrógenos (por ejemplo testosterona), antiestrógenos, calcitonina, paratirina, somatotropina, oxitocina, prolactina, glucagón, eritropoyetina, atriopeptina, melanotropina, tirotropina, gonadotropina, vasopresina, insulina, etc., agentes potenciadores tales como alprostadil,

45 citostáticos tales como derivados de mostaza nitrogenada (tales como ifosfamida), derivados de N-nitrosourea (por ejemplo lomustina), antagonistas de las bases purina y pirimidina (por ejemplo fluorouracilo), complejos de platino (por ejemplo carboplatino), antraciclinas (por ejemplo doxoreubicina), derivados de podofilina (por ejemplo podofilotoxina).

50 Los medicamentos mencionados pueden usarse opcionalmente en forma de sus ésteres, solvatos (por ejemplo hidratos), isómeros, epímeros enantiómeros o racematos y, en el caso de ácidos o bases, como tales o en forma de sus sales de adición aceptables farmacéuticamente con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

55 Preferentemente, la emulsión y microemulsión de la invención comprenden un fármaco hidrófilo.

La cantidad óptima de compuesto activo en las formulaciones según la invención depende del compuesto activo en particular. Como regla, sin embargo, las formulaciones en aerosol se prefiere que contengan al menos aproximadamente 0,0001 y como mucho aproximadamente 5% en peso, en particular aproximadamente 0,01 a 3% en peso, de compuesto activo.

65 Para los propósitos de la invención, se requiere un tensioactivo con un balance hidrófilo-lipófilo bajo de aproximadamente 3-8 (HLB). El número HLB de un tensioactivo es un número que expresa el grado de hidrofiliidad de la molécula de tensioactivo. En una emulsión, el balance entre las partes de la molécula hidrófila e hidrófoba es importante para determinar su afinidad hacia las fases acuosa y de aceite con las que está en contacto y, por lo tanto su comportamiento. En el extremo más alto de la escala de tensioactivos están los hidrófilos y actúan como agentes solubilizantes, detergentes y emulsivos de aceite en agua (HLB = 8-20) (A. T. Florence y D. Attwood, Surfactant Systems: Their Chemistry, Pharmacy and Biology, Chapman and Hall, Londres, 1983).

ES 2 275 778 T3

En las emulsiones la concentración de tensioactivo está en el intervalo de 0,01-1% p/p, mientras que para microemulsiones la concentración de tensioactivo es aproximadamente 10% p/p. Se requiere generalmente un cotensioactivo por ejemplo alcoholes de cadena corta o larga, derivados de glicoles o poliglicerol, para la formación de microemulsiones. N. Patel y col., en *Drug Delivery to the Lungs IX*, Londres, The Aerosol Society, 160-163 (1998) y M. L. Somerville y A. J. Hickey, *AAPS*, 1999, han publicado investigaciones en este área de procedimientos de solubilización alternativos.

El trabajo de N. Patel y col. supone el uso de tensioactivos fluorados con propulsor HFA 134a. Somerville y Hickey usaron propulsores modelo y un tensioactivo de lecitina. Todavía no se han publicado datos sobre la eficacia de estas formulaciones. Otros artículos generales han mencionado AOT aniónico (K. A. Johnson y D. O. Shah, *J. Colloid Interf. Sci.*, 107 (1), 269-271, 1985; J. L. Fulton y R. D. Smith, documento US5.158.704; M. J. Lawrence y G. D. Rees, *Adv. Drug Del. Rev.*, 45, 89-121, 2000) y lecitinas (M. J. Lawrence y G. D. Rees, *Adv. Drug Del. Rev.*, 45, 89-121, 2000; P. Schurtenburger y col., *J. Colloid Interf. Sci.*, 156, 43-51, 1993) como tensioactivos generales para formación de micelas inversas y microemulsiones pero éstos no se han usado para formulaciones en aerosol. De la misma manera se han publicado artículos usando ésteres de sacarosa (M. A. Thevenin y col., *Int. J. Pharm.* 137, 177-186, 1996), poli(alquilglucósidos) (APG) (K. Fukuda y col., *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 20, 129-135, 2001; L. D. Ryan y E. W. Kaler, *Colloids and Surfaces A: Phys. Eng. Aspects* 176, 69-83, 2001) y tensioactivos catiónicos (M. Olla y col., *Colloids and Surfaces A: Phys. Eng. Aspects* 160, 23-36, 1999).

Pueden utilizarse una variedad de tensioactivos para formación de emulsiones para los propósitos de la solicitud.

Se seleccionan preferentemente entre el grupo constituido por:

Span 85 (trioleato de sorbitano), Span 20 (monolaurato de sorbitano),

aerosol OT (dioctilsulfosuccinato sódico),

DDAB,

poloxámero conocido con el nombre comercial Synperonic y los códigos: PE/F68, PE/L61, PE/L64, PE/F127, PE 25R2,

Brij 92/ POE-(2)-éter de oleilo,

Epikuron 200,

Tween 80/POE-(20)-monolaurato de sorbitano,

perfluorooctanoato de amonio

poli(alquilglucósidos) conocidos como Plantacare 2000UP/alquil(C₈-C₁₆) glucósido, diestearato de sacarosa-SP01-C, diestearato de sacarosa-SP30-C, diestearato de sacarosa-SP50-C, laurato de sacarosa-SP70-C, triacetato tetraestearato de sacarosa-A10E-C, palmitato de sacarosa-PS750-C,

tensioactivos fluorados tales como perfluorooctanoato de amonio o conocido como Zonyl FSN.

Los tensioactivos conocidos son mezclas de Span 85/AOT, Synperonics[®] (poloxámero) y poli(alquilglucósidos) (APG).

Los codisolventes preferidos, si están presentes, útiles en particular en formulaciones de microemulsiones son alcoholes de alquilos (C₁-C₄) inferiores, polioles, polialquilenglicoles y sus combinaciones.

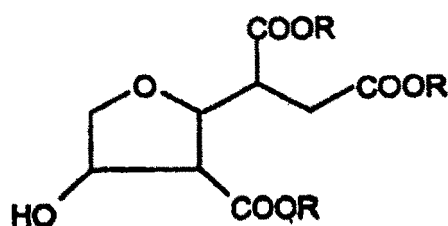
Uno de los codisolventes más preferidos es el etanol. Otros codisolventes adecuados son (poli)alcoxi derivados que incluyen polialcoxi-alcoholes, en particular 2-(2-etoxietoxi)etanol (disponible con el nombre comercial Transcutol[®]).

Otros (poli)alcoxi derivados incluyen éteres y ésteres de polioxi-alquilo, tales como éteres o ésteres de polioxi-etileno. Los éteres o ésteres de polioxi-etileno preferidos son éteres alquílicos de polioxi-etilén, ésteres de ácidos grasos de polioxi-etilensorbitano y estearatos de polioxi-etileno.

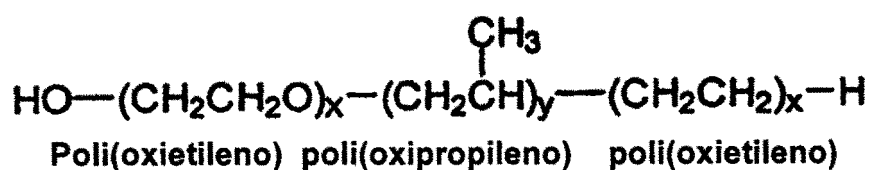
Como codisolvente puede utilizarse también un éster alquílico de ácido graso. Los ésteres alquílicos de ácido graso preferidos son oleato de etilo, miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo.

Se forman emulsiones de los tensioactivos evaluados, mezclas de Span 85/AOT, Synperonics y poli(alquilglucósidos) (APG). Span 85 es un tensioactivo no iónico, también conocido como trioletato de sorbitano (HLB = 1,8). AOT es un tensioactivo aniónico de doble cola con un HLB muy alto (HLB = 42), que actúa para modificar la forma y solubilidad del Span 85 en la superficie de contacto aceite-agua, orientando sus extremos de cadena hidrófoba a la fase de aceite externa. Los Synperonics son copolímeros tribloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Los óxidos de etileno forman los extremos de cadena hidrófilos. El nombre usado para los Synperonics describe la estructura de la

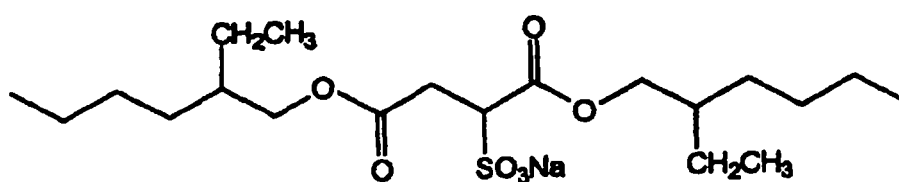
molécula, por ejemplo, L64; L indica que el tensioactivo es un líquido, P hace referencia a una pasta y F es un sólido (copos). El primer número, 6, multiplicado por 1.800 da el peso molecular de la parte hidrófoba y el último número, 4, multiplicado por 10 da el porcentaje de la parte hidrófila. En el esquema 1 pueden verse las estructuras de Span 85, AOT y Synperonics.



Trioleato de sorbitano (**Span 85**) R= (C₁₇H₃₃).



Synperonics (el diagrama muestra copolímeros tribloque EPE: Synperonics inversos son de configuración opuesta, poli(oxi-propilén-bloque-oxietilén-bloque-oxipropileno))



Para la formación de microemulsiones, se prefieren en particular los Synperonics como tensioactivos. Tensioactivos hidrófobos de HLB bajo tales como Span 85 y lecitina se usan junto con un codisolvente tal como etanol. Para formulaciones de HFA ligeramente más polares, son más adecuados tensioactivos más hidrófilos, tales como polietilenglicol y derivados.

En algunas formas de realización preferidas de la invención, las formulaciones en emulsión se basaban en 0,1-2% tensioactivo, 1-10% agua y propulsor hidrofluoroalcano tal como HFA227, HFA 134a o sus mezclas como la fase de aceite. Los porcentajes se expresaron en peso en el peso total de la formulación. Las formulaciones en emulsión preferidas se basan en 0,1-1% tensioactivo y 2-8% agua.

Incluso, formulaciones en emulsión más preferidas se basan en 0,1-1% tensioactivo y 3-6% agua, siendo el 5% de agua la concentración más preferida.

Las formulaciones en microemulsión se basan en 1-20% tensioactivo, 1-30% codisolvente con 1-10% agua y propulsor hidrofluoroalcano tal como HFA227, HFA 134a o sus mezclas como la fase de aceite. Las formulaciones en microemulsión preferidas se basan en 5-15% tensioactivo, 5-20% codisolvente, 3-6% agua y propulsor.

Incluso microemulsiones más preferidas se basan en 5-10% tensioactivo, 10-20% codisolvente, 5% agua. El codisolvente preferido es etanol.

La caracterización de las emulsiones y microemulsiones se lleva a cabo por una variedad de procedimientos.

Para las emulsiones el procedimiento más eficaz para determinar la presencia de una formulación aceite en agua o agua en aceite es la centrifugación de las muestras y determinar la ubicación del sobrenadante.

Para las microemulsiones, las muestras se han caracterizado mediante dispersión de luz dinámica también conocida como espectroscopía de correlación de fotones para detectar la presencia de las gotitas de la fase interna. El rendimiento de regulación de las formulaciones controladas se evalúa determinando la dosis emitida y el rendimiento de suministro del fármaco se evalúa mediante las medidas de impactación en cascada de Anderson (ACI) según el procedimiento descrito en el suplemento Apparatus 2, EP 3ª edición 1999, sección 2.9.18, Aerosol assessment of fine particles.

ES 2 275 778 T3

Se prepararon muestras en viales para formulación de vidrio transparente. Se añadieron los tensioactivos primero seguidos del agua después se añadieron los otros componentes de la formulación y se anotó el peso del envase tras cada adición. Se calcularon las composiciones finales como porcentaje p/p. Los dispositivos de cierre se pusieron en envases recubiertos de plástico o latas de aluminio anodizado antes de situarlos en un baño de ultrasonidos durante 5 minutos para permitir la mayor disolución posible de los tensioactivos en el agua. El propulsor se cargó a través del dispositivo de cierre y se anotó el peso final de la formulación envasada. En el caso de las emulsiones, las formulaciones envasadas se agitan vigorosamente a mano o se calientan cuidadosamente en la mano (baño de ultrasonidos donde sea necesario) para inducir una emulsión. Para las formulaciones en microemulsión se usó el mismo procedimiento exceptuando que el etanol se añadió justo antes del cierre y no se requirió baño de ultrasonidos tras la adición de HFA al obtenerse de forma inmediata una formulación transparente. La formación de microemulsión tiene lugar inmediatamente tras la adición de todos los componentes de la formulación y, por lo tanto, no requiere ningún aporte de energía adicional.

Las siguientes tablas 1-2 enumeran formulaciones en emulsión preparadas con 25 µg/50 µl de sulfato de salbutamol, dipropionato de estradiol o clorhidrato de apomorfina. Los tensioactivos usados para estas formulaciones son una mezcla Span 85/AOT y el Synperonics L64. La presencia del fármaco en la formulación tiene poco efecto en la formación de la emulsión.

TABLA 1

Formulaciones de fármaco con Span 85/AOT para HFA227. Todas las formulaciones contienen 5% agua y 25 µg/50 µl de fármaco

| Dipropionato de estradiol | | |
|----------------------------------|--------------|--------------------|
| % Span 85 | % AOT | Observación |
| 0,1 | 0,05 | Emulsión |
| 0,1 | 0,01 | Emulsión |
| Clorhidrato de apomorfina | | |
| % Span 85 | % AOT | Observación |
| 0,4 | 0,05 | Emulsión |
| 0,1 | 0,05 | Emulsión |

TABLA 2

Formulaciones de fármaco con Synperonic L64 para HFA227 y HFA134a. Todas las formulaciones contienen 5% agua y 25 µg/50 µl de fármaco

| Sulfato de salbutamol | | |
|----------------------------------|--------------------|-----------------|
| % L64 | HFA 227 | HFA 134a |
| 1 | Emulsión inmediata | Emulsión |
| 0,5 | Emulsión inmediata | Emulsión |
| 0,1 | | Emulsión |
| Dipropionato de estradiol | | |
| % L64 | HFA 227 | HFA 134a |
| 1 | Emulsión inmediata | Emulsión |
| 0,5 | Emulsión inmediata | Emulsión |
| 0,1 | | Emulsión |
| Clorhidrato de apomorfina | | |
| % L64 | HFA 227 | HFA 134a |
| 1 | Emulsión | Emulsión |
| 0,5 | Emulsión | Emulsión |
| 0,1 | Emulsión | Emulsión |

ES 2 275 778 T3

La centrifugación de las emulsiones mostró coalescencia de la fase interna y después aumento o descenso en función de la diferencia de densidad con la fase externa. Los resultados sugieren que las formulaciones con Span 85/AOT comprenden agua como fase interna menos densa y a la inversa, el propulsor forma la fase interna más densa para el Synperonic. Por lo tanto la mezcla de tensioactivo Span 85/AOT forma una emulsión agua en aceite y Synperonic PE/L64 forman emulsiones aceite en agua.

La tabla 3 siguiente enumera las distintas formulaciones en microemulsión preparadas con Synparonic L64, AOT y el tensioactivo fluorado Zonyl FSN. L64 y Zonyl FSN producen sistemas transparentes.

TABLA 3

Formulaciones en microemulsión. Todas las microemulsiones contienen 5% p/p agua

| Tensioactivo | % | HFA | % EtOH | Observación |
|--------------|----|-----|--------|--|
| Syn.PE/L64 | 10 | 227 | 20 | Microemulsión transparente |
| Syn. PE/L64 | 10 | 227 | 10 | Solución turbia, capa superior delgada |
| Syn. PE/L64 | 5 | 227 | 20 | Solución turbia, capa superior delgada |
| Syn. PE/L64 | 5 | 227 | 10 | Solución turbia, capa superior delgada |
| AOT | 10 | 227 | 20 | Ligeramente turbio, una fase aparente |
| Zonyl FSN | 10 | 227 | 20 | Amarillo transparente, una fase aparente |

Se llevó a cabo la caracterización de las microemulsiones basadas en Synperonic L64 por espectroscopía de correlación de fotones (PCS) y los resultados se muestran en la tabla 4.

TABLA 4

Resultados por espectroscopía de correlación de fotones (PCS) que muestran el tamaño de partícula de la microemulsión

| L64 (%) | EtOH (%) | Agua (%) | Sulfato de salbutamol ($\mu\text{g}/\text{dosis}$) | Tamaño de partícula de la microemulsión (nm) |
|---------|----------|----------|---|---|
| 10 | - | - | - | 7,5 |
| 10 | 20 | - | - | 3,0 |
| 10 | 20 | 3 | - | 4,5 |
| 10 | 20 | 5 | - | 8,0 |
| 13,3 | 26,6 | 7,5 | - | 6,6 |
| 13,3 | 26,6 | 10 | - | 19,6 |
| 10 | 20 | 70 | - | 20,0 |
| 10 | 20 | 5 | 25 | 10,0 |

Una de las formulaciones de prueba contenía 25 μg de sulfato de salbutamol por 50 μl de volumen controlado.

Estudios de impactación en cascada se llevaron a cabo en formulaciones en microemulsión de sulfato de salbutamol usando un impactador en cascada de Andersen (ACI). El ACI funciona a un caudal de $28,3 \pm 21 \text{ min}^{-1}$. Las formulaciones se descargaron en el ACI a través de un orificio de 0,42 mm de diámetro disponible comercialmente o un accionador prototipo. El depósito del fármaco se determinó usando un procedimiento RP-HPLC.

El fármaco se depositó principalmente en la garganta.

ES 2 275 778 T3

La formulación de las tablas 3 y 4 podría ser adecuada para aerosoles para suministro oral y nasal.

Para suministro pulmonar se requieren una gran cantidad de partículas con diámetro aerodinámico que se pueda respirar (es decir $\leq 4,7 \mu\text{m}$) según se mide por ACI.

5

La selección del tensioactivo o mezcla de tensioactivos, su concentración, la modulación de las proporciones tensioactivo/codisolvente, tensioactivo/agua, tensioactivo/codisolvente/agua y la selección del diámetro del orificio accionador del pMDI podría permitir la mejora tanto en el rendimiento de regulación de la formulación controlada como en la distribución del tamaño de partícula con un aumento de la fracción de partículas finas (fracción que se puede respirar) del aerosol.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 275 778 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Una formulación farmacéutica de aerosol en emulsión o microemulsión que comprende: a) una cantidad eficaz de un medicamento; b) un propulsor hidrofluoroalcano seleccionado entre el grupo de HFA 134a, HFA 227 y sus mezclas; c) uno o más tensioactivos; d) agua y e) de manera opcional, un codisolvente.

10 2. Una formulación de aerosol según la reivindicación 1 en la que el tensioactivo es Span 85 (trioleato de sorbitano), Span 20 (monolaurato de sorbitano), aerosol OT (dioctilsulfosuccinato sódico), DDAB, poloxámero conocido con el nombre comercial Synperonic y los códigos: PE/F68, PE/L61, PE/L64, PE/F127, PE 25R2, Brij 92/ POE-(2)-éter de oleilo, Epikuron 200, Tween 80/POE-(20)-monolaurato de sorbitano, perfluorooctanoato de amonio, poli(alquilglucósidos) conocidos como Plantacare 2000UP/alquil(C₈-C₁₆) glucósido, diestearato de sacarosa-SP01-C, diestearato de sacarosa-SP30-C, diestearato de sacarosa-SP50-C, laurato de sacarosa-SP70-C, triacetato tetraestearato de sacarosa-A10E-C, palmitato de sacarosa-PS750-C, tensioactivos fluorados tales como perfluorooctanoato de amonio o conocido como Zonyl FSN.

15 3. Una formulación de aerosol según las reivindicaciones 1 y 2 en la que los tensioactivos son mezclas de Span 85/AOT, Synperonics[®] (poloxámero) y poli(alquilglucósidos) (APG).

20 4. Una formulación de aerosol según las reivindicaciones 1-3 en la que la formulación es una emulsión y la concentración de tensioactivo es de 0,1 a 2% p/p de la formulación total.

25 5. Una formulación de aerosol según la reivindicación 4 en la que la concentración de tensioactivo es de 0,1 a 1% p/p de la formulación total.

30 6. Una formulación de aerosol según las reivindicaciones 1-3 en la que la formulación es una microemulsión y la concentración de tensioactivo es de 1 a 20% p/p de la formulación total.

35 7. Una formulación de aerosol según la reivindicación 6 en la que la concentración de tensioactivo es de 5 a 15% p/p de la formulación total.

40 8. Una formulación de aerosol según las reivindicaciones 1-3 y 6-7 en la que el codisolvente se selecciona entre alcoholes inferiores de alquilo (C1-C4), polioles, polialquilenglicoles y su combinación; (poli)alcoxi derivados que incluyen polialcoxialcoholes, en particular 2-(2-etoxietoxi)etanol (disponible con el nombre comercial Transcutol[®]), éteres y ésteres de polioxialquilo, tales como éteres o ésteres de polioxietileno, un éster alquílico de ácido graso, tal como oleato de etilo, miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo.

45 9. Una formulación de aerosol según la reivindicación 8 en la que el codisolvente es etanol.

50 10. Una formulación de aerosol según las reivindicaciones 8 y 9 en la que la concentración de codisolvente es de 1 a 30% p/p de la formulación total.

55 11. Una formulación de aerosol según la reivindicación 10 en la que la concentración de codisolvente es de 5 a 20% p/p de la formulación total.

60 12. Una formulación de aerosol según las reivindicaciones 1-11 en la que la concentración de agua es de 1 a 10% p/p de la formulación total.

65 13. Una formulación de aerosol según la reivindicación 12 en la que la concentración de agua es de 2 a 8% p/p de la formulación total.