



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 295 550**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03702605 .1**

86 Fecha de presentación : **06.02.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1471894**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2004**

54 Título: **Ciclodextrinas como estabilizantes de una suspensión en agentes propulsores licuados bajo presión.**

30 Prioridad: **07.02.2002 DE 102 05 087**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

73 Titular/es: **PHARMATECH GmbH**
Schlotfeldtsberg 14 A
24220 Flintbek, DE

72 Inventor/es: **Müller, Bernd, W.;**
Steckel, Hartwig y
Wehle, Sebastian

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 295 550 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 2 295 550 T3

DESCRIPCIÓN

Ciclodextrinas como estabilizantes de una suspensión en agentes propulsores licuados bajo presión.

5 La presente invención se refiere a un aerosol dosificador de una suspensión, que contiene, al menos, una ciclodextrina natural o modificada, a un procedimiento para la obtención del aerosol dosificador así como al empleo de las ciclodextrinas en un aerosol dosificador.

10 Los aerosoles dosificadores son aerosoles que posibilitan la aplicación por inhalación de productos activos en los seres humanos o en los animales por medio de un gas licuado bajo presión y de una válvula dosificadora. Los aerosoles dosificadores reúnen las ventajas de una elevada exactitud de dosificación, de una independencia del paciente debido a la portabilidad así como de un elevado número de dosis disponibles. Frente a la administración oral de productos activos, los aerosoles dosificadores tienen, además, un menor potencial de efectos secundarios.

15 En la actualidad existen dos métodos para obviar las dificultades que se presentan en el momento de la formulación de un aerosol estable. El primer método de fabricación consiste en disolver los productos activos en el agente propulsor con ayuda de un codisolvente con formación de una solución real. Este método ha sido descrito, a título de ejemplo, por Steckel y Müller (H. Steckel y B.W. Müller, Metered-dose inhaler formulations with beclomethasone dipropionate using the ozone friendly propellant R 134a, Eur. J. Pharm. Biopharm. (1997) 77-83). Mediante la adición de etanol al codisolvente puede mantenerse en solución el producto activo, en este caso el dipropionato de beclometasona. Sin embargo, este método no puede ser empleado a escala universal dado que la mayoría de los productos activos no se disuelven, incluso mediante el empleo de elevadas concentraciones en etanol, en los agentes propulsores modernos tales como el 2H-heptaflúorpropano (HFA 227) y el 1,1,1,2-tetraflúoretano (HFA 134a).

25 El segundo método para la fabricación de un aerosol dosificador consiste en suspender el producto activo en el agente propulsor mediante la adición de productos auxiliares. El tamaño de las partículas de los componentes de los productos activos tiene un significado esencial para una elevada actividad del aerosol en las vías respiratorias. Las partículas, que tienen un tamaño menor que $5 \mu\text{m}$, son consideradas como adecuadas para los pulmones. Las partículas, que tienen un tamaño menor que $3 \mu\text{m}$, alcanzan las partes profundas de los pulmones y de este modo llegan rápidamente hasta el sistema circulatorio corporal o actúan *in situ*. La fabricación de un aerosol dosificador de una suspensión comprende, por lo tanto, la fabricación y el mantenimiento de una distribución adecuada del tamaño de las partículas. La adición de productos auxiliares puede estabilizar las partículas, suspendidas en el agente propulsor, por ejemplo, en lo que se refiere a una formación de grumos de las partículas, a un recubrimiento de las paredes del contenedor de transporte o a una sedimentación o formación de crema.

35 Los inconvenientes de un método de fabricación de este tipo consisten en el ajuste complicado de la distribución del tamaño de las partículas de los componentes del producto activo hasta un tamaño inhalable así como el hecho de tener que evitar una modificación de la distribución del tamaño durante un período de tiempo de almacenamiento adecuado. Con el fin de estabilizar suficientemente el producto activo desmenuzado en el agente propulsor licuado, se añade un tensioactivo, que se disuelve en el agente propulsor. Hasta ahora se han empleado los tensioactivos constituidos por el ácido oleico, la lecitina y el trioleato de sorbitán. Estos tres tensioactivos permitidos para la aplicación por inhalación no son solubles en una cantidad suficiente en los agentes propulsores modernos (el 2H-heptaflúorpropano (HFA 227) y el 1,1,1,2-tetraflúoretano (HFA 134a)), de tal manera que no tiene lugar una estabilización de la suspensión. Por lo tanto hay que intentar mantener los tensioactivos en solución mediante el empleo de un codisolvente tal como el etanol para conseguir un efecto estabilizante de la suspensión, como se ha divulgado por ejemplo en la publicación EP-B1-0 372 777. En un número reducido de casos puede resultar, incluso, una suspensión estable de los tensioactivos o de los agentes auxiliares, sin otros aditivos, como se ha divulgado por Steckel y Müller (H. Steckel y B.W. Müller, Metered-dose inhaler formulation of fluticasone-17-propionate micronized with super-critical carbon dioxide using the alternative propellant HFA-227, Int. J. Pharm. 173 (1998) 25-33) y en la publicación US-B-5 891 420. Otra posibilidad consiste en buscar nuevos tensioactivos, que tengan una mejor solubilidad en los agentes propulsores (DE-A-42 08 545 y US-B-6 054 488). En las dos publicaciones, citadas en último lugar, se divulga, por ejemplo, el empleo de glicéridos parciales, etoxilados y no etoxilados a título de estabilizantes de la suspensión.

55 Se conoce por la publicación WO 99/65460 un aerosol dosificador, que comprende un β -agonista, al menos un agente propulsor flúoralcano y más de un 5% en peso de un disolvente, que es capaz de solubilizar o de disolver al β -agonista. El flúoralcano puede ser, por ejemplo, el 1,1,1,2-tetraflúoretano. El disolvente es, por ejemplo, el etanol. Como alternativa al disolvente pueden estar presentes, por ejemplo, tensioactivos para suspender el producto activo micronizado en el agente propulsor, que favorezcan la formación de una suspensión de las partículas del β -agonista. Las formulaciones, de conformidad con esta publicación, se fabrican disponiéndose de antemano el disolvente o el tensioactivo, añadiéndose el producto activo sólido, añadiéndose el agente propulsor y tratándose la formulación durante 5 minutos con ultrasonidos.

65 Sin embargo, los métodos citados únicamente pueden ser empleados con determinados productos activos y no pueden ser empleados a escala universal. Además sucede que la substitución de los agentes propulsores FCKW, perjudiciales para el ozono, por los FKW menos agresivos para el ozono, tales como el 2H-heptaflúorpropano (HFA 227) y el 1,1,1,2-tetraflúoretano (HFA 134a) conduce a problemas en el momento de la fabricación de los aerosoles dosificadores debido a que las propiedades fisicoquímicas de los nuevos agentes propulsores son diferentes.

ES 2 295 550 T3

De este modo la invención tenía como tarea proporcionar una composición, en la que se formularan productos activos farmacéuticos de cualquier tipo con los agentes propulsores modernos, especialmente con el HFA 227 y con el HFA 134a, para dar aerosoles dosificadores de una suspensión estable.

5 Se conoce por la publicación EP-A-0 349 091 que las composiciones farmacéuticas, que contienen 17- β -estradiol y/o progesterona son adecuadas para la administración nasal, mediante el empleo de la dimetil- β -ciclodextrina. Sin embargo la divulgación de esta publicación no trata, entre otras cosas, los problemas que se presentan con los agentes propulsores HFA, sino que se refiere a los problemas que se presentan con las soluciones acuosas.

10 La publicación WO 90/15792 divulga complejos de oclusión de ciclodextrinas con determinados productos activos en solución acuosa para el tratamiento de enfermedades cardíacas, pero sin embargo no se refiere a aerosoles dosificadores.

15 La publicación DE-A-31 18 218 divulga que se mejora la solubilidad en agua de los complejos de los complejos por oclusión de la ciclodextrina con sustancias orgánicas biológicamente activas mediante la metilación de la β -ciclodextrina.

En ensayos previos a la presente invención se observó que:

20 1. una combinación de ciclodextrina con etanol no proporciona una suspensión estable con agente propulsor y producto activo. Tras la adición del agente propulsor a la mezcla de etanol, ciclodextrina y producto activo se forma una suspensión lechosa, que presenta al cabo de un día los inconvenientes típicos de una suspensión clásica. Las partículas se aglomeran y flotan sobre el agente propulsor. La formación de grumos no puede invertirse por medio de una agitación intensa. Además, se hace imposible una aplicación del aerosol dosificador debido a un fallo potencial de la válvula dosificadora.

25 2. una combinación de polietilenglicol con etanol no proporciona una suspensión estable con el agente propulsor y con el producto activo. A partir de la mezcla del polietilenglicol con etanol y con el producto activo se forma, mediante la adición del agente propulsor, en primer lugar una solución aparente. Tras almacenamiento durante una semana, la preparación muestra un claro crecimiento cristalino del medicamento inicialmente disuelto. Tales formulaciones pierden su actividad terapéutica debido al secuestro del medicamento y por lo tanto no pueden ser empleadas para una dosificación exacta.

30 Se ha encontrado ahora, de conformidad con la invención, una composición de aerosol dosificador de una suspensión, que comprende

- 35 a) al menos un producto farmacéuticamente activo,
- 40 b) al menos un agente propulsor, que se elige entre el 2H-heptaflúorpropano (HFA 227), el 1,1,1,2-tetraflúoretano (HFA 134a) o una mezcla de ambos,
- c) al menos una ciclodextrina natural o una ciclodextrina modificada y
- 45 d) al menos un aditivo hidrófilo, que tiene una parte de polietilenglicol con 2 o más unidades de óxido de etileno,

50 preparándose la suspensión mediante la disposición de antemano de una mezcla que comprende a) al menos un producto farmacéuticamente activo, c) al menos una ciclodextrina natural o una ciclodextrina modificada, d) al menos un aditivo hidrófilo, que tiene una parte de polietilenglicol con 2 o más unidades de óxido de etileno y la mezcla se transforma en una suspensión estable, que no forma sedimento, mediante la adición de b) al menos un agente propulsor, que se elige entre el 2H-heptaflúorpropano (HFA 227), el 1,1,1,2-tetraflúoretano (HFA 134a) o una mezcla de ambos.

55 De manera sorprendente, la suspensión no muestra signos visibles de un envejecimiento durante un espacio de tiempo prolongado de almacenamiento (mayor que 6 meses).

La suspensión, de conformidad con la invención, no presenta signos de una separación en sus componentes, no se producen flotaciones del producto activo sobre el agente propulsor (flotación) ni se producen aglomeraciones para formar una torta sobre el fondo del recipiente, que contiene la preparación. Las composiciones de aerosol dosificador de una suspensión, de conformidad con la invención, presentan una elevada fracción inhalable, con una elevada exactitud de dosificación de la formulación y una funcionalidad completa de la válvula dosificadora. En este caso se produce una formación espontánea de una suspensión estable en el momento de la reunión de los componentes citados.

60 Una composición preferente, de conformidad con la invención, contiene además e) etanol. Otras formas preferentes de realización constituyen el objeto de las reivindicaciones dependientes.

65 Ejemplos de los productos farmacéuticamente activos, empleados de manera preferente, son los antiasmáticos tales como el budesonido, la beclometasona, la dexametasona, el flunisolido, la fluticasona, la hidrocortisona, la triamcinolona, la adrenalina, el bitolterol, el clenbuterol, la efedrina, el fenoterol, el formoterol, el isoproterenol, la nora-

ES 2 295 550 T3

drenalina, el pirbuterol, el reproterol, el salbutamol, el salmeterol, la terbutalina, el ipratropium, el oxitropium, el tiotropium, el nedocromilo, el ácido cromoglicínico, las sales o los ésteres de los compuestos precedentemente citados o las combinaciones de los productos activos citados; las sustancias con actividad sistémica tales como la atropina, la buprenorfina, el fentanilo, la morfina, la glibenclamida, la prednisona, la prednisolona, la escopolamina, el sildenafil, la apomorfina o sus sales y derivados; productos antiinfecciosos tales como por ejemplo la tobramicina, la gentamicina, la ciclosporina; las proteínas con actividad sistémica, los péptidos, los plásmidos o los fragmentos de ADN tales como por ejemplo la insulina, la α_2 -antitripsina, la calcitonina, la desmopresina, la hormona de crecimiento humana y otras sustancias con actividad hormonal así como vacunas sistémicas o inmunoglobulinas.

Los agentes propulsores empleados son el 2H-heptaflúorpropano (HFA 227), la 1,1,1,2-tetraflúoretano (HFA 134a) y mezclas de los mismos.

La ciclodextrina, empleada de conformidad con la invención, puede ser una α -, una β - o una γ -ciclodextrina natural o modificada. Ejemplos de las ciclodextrinas modificadas son la hidroximetil- α -ciclodextrina, la hidroxietil- α -ciclodextrina, la hidroxipropil- α -ciclodextrina, el butilsulfonato de α -ciclodextrina, el butilfluoruro de α -ciclodextrina y la sulfobutil- α -ciclodextrina; la hidroximetil- β -ciclodextrina, la hidroxietil- β -ciclodextrina, la hidroxipropil- β -ciclodextrina, el butilsulfonato de β -ciclodextrina, el butilfluoruro de β -ciclodextrina y la sulfobutil- β -ciclodextrina así como la hidroximetil- γ -ciclodextrina, la hidroxietil- γ -ciclodextrina, la hidroxipropil- γ -ciclodextrina, el butilsulfonato de γ -ciclodextrina, el butilfluoruro de γ -ciclodextrina y la sulfobutil- γ -ciclodextrina.

El aditivo hidrófilo puede elegirse, según formas preferentes de realización, entre el grupo de los polietilenglicoles con un peso molecular medio comprendido entre 100 y 30.000, de manera preferente con un peso molecular medio comprendido entre 200 y 6.000 y, de manera preferente, con un peso molecular comprendido entre 200 y 1.000. De manera preferente el aditivo hidrófilo es una mezcla formada por polietilenglicoles de peso molecular bajo y de peso molecular alto. De manera especial el aditivo hidrófilo se elige entre el grupo de los éteres de ácidos grasos de polietilenglicol (sustancias de Brij), del grupo de los ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (sustancias de Myrj), del grupo de los ésteres de los ácidos grasos de polietilenglicol-glicerol (por ejemplo Tagat S, Tagat O, Solutol HS 15, Cremophor EL, Cremophor S9), del grupo de los polisorbatos o del grupo de los copolímeros bloque de polioxietileno-polipropileno, por ejemplo Poloxamer 188, Synperonic P/E L 61, Pluronic F 68. De manera especialmente preferente el aditivo hidrófilo es un polímero hidrófilo, de manera especial la polivinilpirrolidona, el alcohol polivinílico, la polivinilpirrolidona reticulada o un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo.

En una forma preferente de realización, el contenido total de los componentes c) y d) así como, en caso dado, e) está comprendido entre un 0,01 y un 30% en peso, de manera preferente está comprendido entre un 0,1 y un 20% en peso, de manera especial está comprendido entre un 0,5 y un 15% en peso, referido a la masa total de la preparación.

De manera preferente, la proporción en peso entre el componente a) producto activo (e) y el componente c) ciclodextrina (e) se encuentra en el intervalo comprendido entre 10 sobre 1 hasta 1 sobre 100, de manera preferente entre 5 sobre 1 hasta 1 sobre 50, de manera especial entre 2 sobre 1 hasta 1 sobre 20. En las composiciones preferentes, de conformidad con la invención, el componente del agente propulsor b) está constituido entre un 50 y un 99% en peso, de manera preferente entre un 75 y un 98% en peso, de manera especial entre un 80 y un 97% en peso, por ejemplo entre un 90 y un 95% en peso, referido a la masa total de la preparación.

De igual modo, una composición f), de conformidad con la invención, puede contener uno o varios productos auxiliares empleados de manera convencional. Tales productos auxiliares, por ejemplo, los tensioactivos lipófilos, el glicerol o el propilenglicol, son conocidos desde hace mucho tiempo.

Así mismo, la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de una composición de aerosol dosificador de una suspensión, en el cual se dispone de antemano de una mezcla que comprende a) al menos un producto farmacéuticamente activo, c) al menos una ciclodextrina natural o una ciclodextrina modificada, d) al menos un aditivo hidrófilo, que tiene una parte de polietilenglicol con 2 o más unidades de óxido de etileno y la mezcla se transforma en una suspensión estable, que no forma sedimento, mediante la adición de b) al menos un agente propulsor, que se elige entre el 2H-heptaflúorpropano (HFA 227), el 1,1,1,2-tetraflúoretano (HFA 134a) o una mezcla de ambos.

A título de ejemplo, se transforma en una solución real el producto farmacéuticamente activo, en primer lugar, mediante la formación de una mezcla con el etanol, con la ciclodextrina y con el polietilenglicol a temperatura ambiente. Se añade a esta solución el agente propulsor que ha sido previamente licuado bajo presión (HFA 227 o 134a o una mezcla de ambos agentes propulsores), de este modo se forma de manera espontánea una suspensión lechosa, de conformidad con la invención, sin la acción de energía externa (agitación, dispersión, homogeneización).

Del mismo modo la formación de una dispersión de los productos auxiliares en una solución del producto farmacéuticamente activo en etanol para dar una fina dispersión conduce espontáneamente, tras la adición de un agente propulsor licuado bajo presión, a una suspensión finamente dividida que se estabiliza por medio de los productos auxiliares presentes.

Las ventajas de la invención se pondrán de manifiesto por medio de los ejemplos siguientes:

ES 2 295 550 T3

Ejemplo 1

Se disuelven 36 mg de salbutamol en 300 mg de polietilenglicol 200, con 600 mg de etanol y con 500 mg de hidroxipropil- β -ciclodextrina a temperatura ambiente. Esta solución se envasa en un frasco de vidrio resistente a la presión y se cierra con una válvula dosificadora, que libera 50 μ l por embolada. A través de la válvula se rellena con el agente propulsor HFA 227 hasta 12,5 g. Por embolada se liberan, de este modo, aproximadamente 200 μ g de salbutamol.

Ejemplo 2

Se disuelven 36 mg de salbutamol con 250 mg de polietilenglicol 300, con 400 mg de etanol y con 500 mg hidroximetil- β -ciclodextrina a temperatura ambiente. Esta solución se envasa en un frasco de vidrio resistente a la presión y se cierra con una válvula dosificadora, que libera 50 μ l por embolada. A través de la válvula se rellena con el agente propulsor HFA 227 hasta 12,5 g. De este modo se liberan por embolada aproximadamente 200 μ g de salbutamol.

Ejemplo 3

Se disuelven 36 mg de budesonido con 200 mg de polietilenglicol 300, con 400 mg de etanol y con 160 mg de hidroxipropil- β -ciclodextrina a temperatura ambiente. Esta solución se envasa en un frasco de vidrio resistente a la presión y se cierra con una válvula dosificadora, que libera 50 μ l por embolada. A través de la válvula se rellena con el agente propulsor HFA 227 hasta 12,5 g. De este modo se liberan por embolada aproximadamente 200 μ g de budesonido.

Ejemplo 4

Se disuelven 1,8 mg de dihidrato de fumarato de formoterol con 200 mg de polietilenglicol 600, con 400 mg de etanol y con 100 mg de hidroxipropil- β -ciclodextrina a temperatura ambiente. Esta solución se envasa en un frasco de vidrio resistente a la presión y se cierra con una válvula dosificadora, que libera 50 μ l por embolada. A través de la válvula se rellena con el agente propulsor HFA 227 hasta 12,5 g. De este modo se liberan por embolada aproximadamente 10 μ g de dihidrato de fumarato de formoterol.

Ejemplo 5

Se disuelven 36 mg de budesonido y 1,8 mg de dihidrato de fumarato de formoterol con 200 mg de polietilenglicol 300, con 400 mg de etanol y con 200 mg de hidroxipropil- β -ciclodextrina a temperatura ambiente. Esta solución se envasa en un frasco de vidrio resistente a la presión y se cierra con una válvula dosificadora, que libera 50 μ l por embolada. A través de la válvula se rellena con el agente propulsor HFA 227 hasta 12,5 g. De este modo se liberan por embolada aproximadamente 200 μ g de budesonido y 10 μ g de dihidrato de fumarato de formoterol.

Ejemplo 6

Se disuelven 45 mg de 17-propionato de fluticasona con 300 mg de polietilenglicol 300, con 600 mg de etanol y con 300 mg de hidroxipropil- β -ciclodextrina a temperatura ambiente. Esta solución se envasa en un frasco de vidrio resistente a la presión y se cierra con una válvula dosificadora, que libera 50 μ l por embolada. A través de la válvula se rellena con el agente propulsor HFA, 227 hasta 12,5 g. De este modo se liberan por embolada aproximadamente 250 μ g del 17-propionato de fluticasona.

Ejemplo 7

Se disuelven 1,8 mg de dihidrato de fumarato de formoterol con 200 mg de polietilenglicol 600, con 500 mg de etanol y con 20 mg de hidroxietil- β -ciclodextrina a temperatura ambiente. Esta solución se envasa en un frasco de vidrio resistente a la presión y se cierra con una válvula dosificadora, que libera 50 μ l por embolada. A través de la válvula se rellena con el agente propulsor HFA 227 hasta 12,5 g. De este modo se liberan por embolada aproximadamente 10 μ g de dihidrato de fumarato de formoterol.

Ejemplo 8

Se disuelven 9 mg de salmeterolxinafoato con 300 mg de polietilenglicol 300, con 600 mg de etanol y con 40 mg de hidroxipropil- β -ciclodextrina a temperatura ambiente. Esta solución se envasa en un frasco de vidrio resistente a la presión y se cierra con una válvula dosificadora, que libera 50 μ l por embolada. A través de la válvula se rellena con el agente propulsor HFA 227 hasta 12,5 g. De este modo se liberan por embolada aproximadamente 50 μ g de salmeterolxinafoato.

Ejemplo 9

Se disuelven 36 mg de budesonido con 300 mg de polietilenglicol 200, con 600 mg de etanol y con 200 mg de hidroxipropil- β -ciclodextrina a temperatura ambiente. Esta solución se envasa en un frasco de vidrio resistente a la

ES 2 295 550 T3

presión y se cierra con una válvula dosificadora, que libera 50 μl por embolada. A través de la válvula se rellena con una mezcla de los agentes propulsores HFA 227 y HFA 134a en la relación de 80 sobre 20 hasta 12,5 g. De este modo se liberan por embolada aproximadamente 200 μg de budesonido.

5 Ejemplo 10

10 Se disuelven 10 mg de insulina de cerdo con 300 mg de polietilenglicol 200, con 600 mg de etanol y con 100 mg de hidroxipropil- β -ciclodextrina a temperatura ambiente. Esta solución se envasa en un frasco de vidrio resistente a la presión y se cierra con una válvula dosificadora, que libera 50 μl por embolada. A través de la válvula se rellena con el agente propulsor HFA 227 hasta 12,5 g. De este modo se liberan 55 μg aproximadamente de insulina de cerdo por embolada.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Composición para aerosol dosificador de una suspensión, que

comprende

- a) al menos un producto farmacéuticamente activo,
- b) al menos un agente propulsor, que se elige entre el 2H-heptaflúorpropano (HFA 227), el 1,1,1,2-tetraflúorretano (HFA 134a) o una mezcla de ambos,
- c) al menos una ciclodextrina natural o una ciclodextrina modificada y
- d) al menos un aditivo hidrófilo, que tiene una parte de polietilenglicol con 2 o más unidades de óxido de etileno,

preparándose la suspensión mediante la disposición de antemano de una mezcla que comprende a) al menos un producto farmacéuticamente activo, c) al menos una ciclodextrina natural o una ciclodextrina modificada, d) al menos un aditivo hidrófilo, que tiene una parte de polietilenglicol con 2 o más unidades de óxido de etileno y la mezcla se transforma en una suspensión estable, que no forma sedimento, mediante la adición de b) al menos un agente propulsor, que se elige entre el 2H-heptaflúorpropano (HFA 227), el 1,1,1,2-tetraflúorretano (HFA 134a) o una mezcla de ambos.

2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque contiene, además, e) etanol.

3. Composición según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada** porque el producto activo es

- (i) un antiasmático, especialmente el budesonido, la beclometasona, la dexametasona, el flunisolido, la fluticasona, la hidrocortisona, la triamcinolona, la adrenalina, el bitolterol, el clenbuterol, la efedrina, el fenoterol, el formoterol, el isoproterenol, la noradrenalina, el pirbuterol, el reproterol, el salbutamol, el salmeterol, la terbutalina, el ipratropium, el oxitropium, el tiotropium, el nedocromilo, el ácido cromoglicínico o las sales o los ésteres de los compuestos precedentemente citados o combinaciones de los mismos,
- (ii) una sustancia con acción sistémica, especialmente la atropina, la buprenorfina, el fentanilo, la morfina, la glibenclamida, la prednisona, la prednisolona, la escopolamina, el sildenafil, la apomorfina o sus sales y derivados así como sustancias emparentadas,
- (iii) un agente antiinfeccioso, especialmente la tobramicina, la gentamicina, la ciclosporina,
- (iv) una proteína con actividad sistémica, un péptido, un plásmido o fragmentos de ADN, especialmente la insulina, la α_1 -antitripsina, la calcitonina, la dornasa- α , la desmopresina, la hormona del crecimiento humana y otras sustancias con actividad hormonal,
- (v) un derivado de la prostaglandina, especialmente el alprostadil, la prostaglandina E2 y otras hormonas tisulares,
- (vi) una vacuna de acción sistémica o inmunoglobulina o
- (vii) una sustancia de acción hormonal.

4. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque la ciclodextrina es una α -ciclodextrina, una β -ciclodextrina o una γ -ciclodextrina.

5. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque la α -ciclodextrina, la β -ciclodextrina o la γ -ciclodextrina modificada es una hidroximetil-ciclodextrina, una hidroxietil-ciclodextrina, una hidroxipropil-ciclodextrina, un butilsulfonato de ciclodextrina, un butilfluoruro de ciclodextrina y una sulfobutil-ciclodextrina.

6. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque el contenido total de los componentes c) y d) así como, en caso dado, e) está comprendido entre un 0,01 y un 30% en peso, de manera preferente está comprendido entre un 0,1 y un 20% en peso, de manera especial está comprendido entre un 0,5 y un 15% en peso, referido a la masa total de la preparación.

7. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque la proporción en peso entre el componente a) producto activo (e) y el componente c) ciclodextrina (e) se encuentra en el intervalo comprendido entre 10 sobre 1 hasta 1 sobre 100, de manera preferente comprendido entre 5 sobre 1 hasta 1 sobre 50, de manera especial comprendido entre 2 sobre 1 hasta 1 sobre 20.

ES 2 295 550 T3

8. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque los componentes de los agentes propulsores b) constituyen desde un 50 hasta un 99% en peso, de manera preferente desde un 75 hasta un 98% en peso, de manera especial desde un 80 hasta un 97% en peso, por ejemplo entre el 90 y el 95% en peso, referido a la masa total de la preparación.

9. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque el aditivo hidrófilo se elige entre el grupo de los polietilenglicoles con un peso molecular medio comprendido entre 100 y 30.000, de manera preferente con un peso molecular medio comprendido entre 200 y 6.000 y, de manera preferente, con un peso molecular comprendido entre 200 y 1.000.

10. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque el aditivo hidrófilo representa una mezcla formada por polietilenglicoles con un peso molecular bajo y con un peso molecular elevado.

11. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque el aditivo hidrófilo se elige del grupo constituido por los éteres de los ácidos grasos de polietilenglicol (substancias de Brij), del grupo de los ésteres de los ácidos grasos de polietilenglicol (substancias de Myrj), del grupo de los ésteres de los ácidos grasos de polietilenglicol-glicerol (por ejemplo Taga[®] S, Tagat[®] O, Solutol[®] HS 15, Cremophor[®] EL, Cremphor[®] S9), del grupo de los polisorbatos o del grupo de los copolímeros bloque de polioxietileno-polipropileno, por ejemplo Poloxamer[®] 188, Synperonic[®] P/E L 61, Pluronic[®] F 68.

12. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque el aditivo hidrófilo es un polímero hidrófilo, especialmente la polivinilpirrolidona, el alcohol polivinílico, la polivinilpirrolidona reticulada, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo.

13. Procedimiento para la obtención de una composición para aerosol dosificador de una suspensión, en el cual se dispone de antemano de una mezcla que comprende a) al menos un producto farmacéuticamente activo, c) al menos una ciclodextrina natural o una ciclodextrina modificada, d) al menos un aditivo hidrófilo, que tiene una parte de polietilenglicol con 2 o más unidades de óxido de etileno y la mezcla se transforma en una suspensión estable, que no forma sedimento, mediante la adición de b) al menos un agente propulsor, que se elige entre el 2H-heptaflúorpropano (HFA 227), el 1,1,1,2-tetraflúoretano (HFA 134a) o una mezcla de ambos.

14. Empleo de una combinación con al menos una ciclodextrina (c) natural o con una ciclodextrina (c) modificada con un aditivo hidrófilo (d), que tiene una parte de polietilenglicol con 2 o con más unidades de óxido de etileno, como estabilizante de la suspensión en un aerosol dosificador de una suspensión que contiene, al menos, un agente propulsor (b), que se elige entre el 2H-heptaflúorpropano (HFA 227), el 1,1,1,2-tetraflúoretano (HFA 134a) o una mezcla de ambos y, al menos, un producto farmacéuticamente activo (a), disponiéndose de antemano la mezcla formada por (a), (c), (d) y, en caso, (e) y se forma una suspensión estable, que no forma sedimentos, mediante la adición de (b).