

Rebut: 26 d'octubre de 2016
Acceptat: 1 de desembre de 2016

SULFAT DE SALBUTAMOL EN SUSPENSÍO PER INHALACIÓ EN ENVÀS DE PRESSIÓ

Mitjans Suriol, Míriam;¹ Alcalde Pérez, M.^a Teresa
Universitat de Barcelona. Facultat de Farmàcia.
Av. Joan XXIII, s/n 08028

Abstract

Salbutamol sulphate or albuterol sulphate is used as a bronchodilator. This active ingredient is a β_2 adrenergic receptor agonist which is used to treat bronchospasm in asthma. It is marketed as a suspension in a metered-dose inhaler (MDI). When salbutamol sulphate is inhaled, it causes bronchodilation in only a few minutes. After study of the drug, it became possible to develop a novel method which led to improvement of its galenic formulation. The new method would allow for smaller crystals with increased dimensional stability in comparison with the current one. Moreover, an industrial manufacturing process has been proposed, as well as quality control procedures for the new drug product, both in line with current legislation. The manufacturing process is one employing the cold-fill method. Finally, there is a design proposal for its packaging.

Keywords: salbutamol sulphate, bronchospasm, asthma, metered-dose inhaler.

Resumen

El sulfato de salbutamol es un agente broncodilatador, agonista de los receptores β_2 adrenérgicos. Se encuentra en forma de suspensión para inhalación en envase a presión a dosis prefijada. El sulfato de salbutamol está indicado para el tratamiento del broncoespasmo en el asma y su profilaxis, debido a que por vía inhalada provoca la broncodilatación necesaria en pocos minutos. Se estudia la formulación y se propone una mejora galénica con el fin de aumentar la estabilidad dimensional de los cristales, en comparación con el método actual de micronización. Asimismo, se propone un proceso de fabricación del medicamento industrial y sus respectivos controles de calidad, conforme a la legislación vigente. La fabricación se caracteriza por el llenado en frío. Finalmente, se diseña un acondicionamiento secundario a fin de conservar e identificar el medicamento.

Palabras clave: sulfato de salbutamol, broncoespasmo, asma, inhalador de dosis prefijada.

Resum

El sulfat de salbutamol és un agent broncodilatador, agonista dels receptors β_2 adrenèrgics. Es troba en forma de suspensió per inhalació en envàs de pressió a dosi prefixada. Està indicat per al tractament del broncospasme en l'asma i la seva profilaxi, ja que per via inhalada provoca la broncodilatació necessària en pocs minuts. Se n'estudia la formulació i es proposa una millora galènica, a fi d'augmentar l'estabilitat dimensional dels cristalls, en comparació amb el mètode actual de micronització. Tanmateix, s'indica un procés de fabricació del medicament industrial i els respectius controls de qualitat, adequats a la legislació. La fabricació es caracteritza per l'ompliment en fred. Finalment, es dissenya un condicionament secundari per conservar i identificar el medicament.

Paraules clau: sulfat de salbutamol, broncospasme, asma, inhalador.

¹ Graduada en farmàcia (miriam_ms_1993@hotmail.com).

1. Introducció teòrica

Els medicaments administrats per inhalació es vaporitzen a temperatura ambient atesa la seva elevada pressió de vapor. Penetren mesclats amb aire en l'organisme a través dels òrgans respiratoris quan s'apliquen en forma gasosa (Voigt, 1982).

Hipòcrates va ser un dels pioners a desenvolupar un aparell per a administrar medicaments via inhalada el 400 aC. Consistia en un bol del qual, al segle XIX, se'n van crear variacions a fi de tractar la tos amb vapors d'opi. Posteriorment, es van desenvolupar els primers atomitzadors i nebulitzadors; després, els primers inhaladors de pólvores seques, i, a continuació, els inhaladors de dosi prefixada —de l'anglès *Metered Dose Inhaler* (MDI)—. A mitjan dècada del 1950, els MDI es van convertir en els dispositius més utilitzats per via inhalada (Cox, 2008).

La companyia farmacèutica Allen & Hanburys, actualment part de GlaxoSmithKlin, va ser la primera a comercialitzar el sulfat de salbutamol amb el nom comercial de Ventolin®. Està disponible al Regne Unit des del 1969 i als Estats Units des del 1980 (Landau *et al.*, 1999).

A fi d'aconseguir una teràpia segura i eficaç s'han de tenir en compte factors del tipus anatomofisiològic i patològic, ja que l'objectiu principal serà assolir les concentracions requerides al lloc d'acció.

L'efectivitat del principi actiu inhalat depèn no només de la formulació i les propietats fisicoquímiques del fàrmac, sinó també del dispositiu dispensador i de l'habilitat del pacient per a usar-lo de forma correcta. Aquest últim aspecte constitueix el principal factor que limita l'arribada a les vies aèries inferiors mitjançant l'inhalador de dosi prefixada o MDI (Derendorf i Hochhaus, 1995).

2. Metodologia

Aquest treball s'ha basat en la recerca bibliogràfica de la suspensió del sulfat de salbutamol en envàs de pressió o MDI. S'han consultat bases de dades de caràcter científic, llibres, articles i revisions específiques de galènica i tecnologia farmacèutica, i de biofarmàcia i farmacocinètica.

Les dades fisicoquímiques s'han extret de DrugBank, PubChem, World of Chemicals i American Hospital Formulary Service (AHFS) Medicine Complete.

L'apartat de biofarmàcia centrat en la justificació de la via inhalada davant de l'oral s'ha basat en articles disponibles a National Center for Biotechnology Information (NCBI), a més del Handbook of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Correlation. D'altra banda, el procés d'absorció, distribució, metabolisme i eliminació (ADME) s'ha descrit a partir de les fitxes tècniques del medicament i de diversos articles referenciats en la bibliografia. El recorregut de les partícules es troba descrit en diversos articles i llibres de l'àmbit galènic.

A fi d'interpretar la formulació i els excipients utilitzats, s'ha revisat el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, a més de les corresponents fitxes tècniques. Respecte a la fabricació del medicament, s'han consultat les farmacopees espanyola i europea, seguint les guies de Normes de Correcta Fabricació (NCF) i de la Conferència Internacional d'Harmonització (ICH). Els controls de qualitat del producte acabat s'estableixen seguint la normativa europea de l'Agència Europea del Medicament (EMA) i el model americà de l'Administració de Medicaments i Aliments (FDA) a través de les guies de fabricació i especificacions.

3. Resultats

3.1. Estudi de les propietats galèniques i biofarmacèutiques

3.1.1. Propietats estructurals

El sulfat de salbutamol és una amina simpaticomimètica sintètica (figura 1). El nom corresponent en nomenclatura IUPAC és bis(4-[2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol); sulfuric acid (Real Farmacopea Española, 2015).

La fórmula molecular és $C_{26}H_{44}N_2O_{10}S$ (DrugBank, 2005) o bé $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ (RxList, 2013).

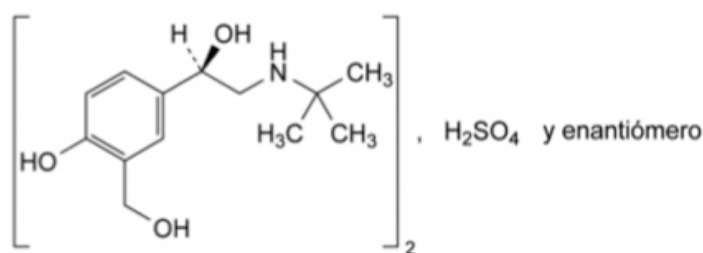


Figura 1. Molècula de sulfat de salbutamol («Servicios sociales...», 2015).

La sal de sulfat de salbutamol està formada per l'ariletanolamina i el grup sulfat. L'ariletanolamina és formada pel benzè, l'hidroxil en alfa, l'amina i el *tert*-butil. El sulfat de salbutamol és vint-i-nou vegades més selectiu per als receptors β_2 que per als β_1 a dosis terapèutiques, a causa del substituent voluminós. A més, presenta una major afinitat per als receptors β en comparació als α pel grup hidroxil en posició 4 (PubChem, 2004).

El sulfat de salbutamol presenta un centre quiral i es troba en la presentació com a mescla racèmica. L'R-enantiòmer és el responsable de la broncodilatació, mentre que el S-enantiòmer augmenta la reactivitat (AEMPS, s.d.).

3.1.2. Propietats fisicoquímiques

El sulfat de salbutamol té un aspecte de pólvores cristal·lines blanques o quasi blanques. La sal és fàcilment soluble en aigua: una part en quatre d'aigua, i lleugerament soluble en etanol, cloroform i èter. Presenta polimorfisme, és a dir, forma diversos cristalls de diferents estabilitats; com més estables siguin, més difícil serà que es dissolguin (Real Farmacopea Española, 2015).

Es tracta d'un compost molt soluble, ja que presenta una solubilitat de 250 mg/ml. La seva dissolució no té impacte en la taxa d'aclariment de pulmó. S'espera cap o mínimes diferències en la farmacocinètica entre les diferents formulacions, excepte que el dipòsit sigui substancialment diferent i/o que l'absorció s'alteri per l'acció dels excipients (Olsson *et al.*, 2011).

El pK_a permet aprofitar el pH de manera convenient per a mantenir la solubilitat i obtenir la sal amb una biodisponibilitat i una estabilitat acceptables. El pK_a de 9,3 correspon a l'amina i el de 10,3, al grup fenòlic.

D'altra banda, es comprova que no compleix la regla de Lipinski i que, en conseqüència, és una molècula inactiva oralment. El sulfat de salbutamol presenta un pes molecular de 576,7 g/mol; un valor de logP de 0,6; 4 ponts d'hidrogen donadors i 4 més d'acceptors. Per tant, compleix: $\log P < 5$, ponts d'hidrogen donadors ≤ 5 , i ponts d'hidrogen acceptors ≤ 10 , però no compleix el pes molecular < 500 g/mol (DrugBank, 2005).

Cal destacar que el salbutamol és actiu oralment perquè presenta un pes inferior: 239,3 g/mol. Per aquesta raó, se'n troben formes farmacèutiques comercialitzades per via oral.

3.1.3. Estabilitat

La descomposició de salbutamol en solució aquosa obeeix a una cinètica de primer ordre aparent respecte al sulfat de salbutamol. L'estabilitat màxima de salbutamol en solució aquosa es produeix a un pH d'aproximadament 3,5.

La realització d'un assaig de velocitat de descomposició permet identificar els tipus d'impureses, tant en condicions forçades com en les causades pel condicionament indegut. Totes les impureses estan descrites en la monografia corresponent i la seva presència esdevé un factor que determinarà l'acceptació o no del producte final (Mälkki i Tamilehto, 1990).

3.1.4. Propietats biofarmacèutiques

3.1.4.1. Justificació de la via inhalada

A partir dels paràmetres primaris per via intravenosa (IV) es pot interpretar el comportament biofarmacèutic del principi actiu. Els nivells plasmàtics no són predictius de l'efecte terapèutic, ja que el sulfat de salbutamol per inhalació actua de forma local a nivell pulmonar.

Partint de valors corresponents a voluntaris sans, es distingeix un alt volum de distribució (V_d), 156 l, que pot indicar una elevada unió a proteïnes tissulars. S'obtenen valors de l'aclariment renal (Cl_{renal}) de 17 l/h, que permeten predir que el fàrmac s'elimina per un mecanisme de secreció actiu. Finalment, té un valor de semivida ($t_{1/2}$) d'aproximadament quatre hores, temps relativament curt per designar-lo com a broncodilatador d'acció curta (Derendorf i Hochhaus, 1995).

Per tal de justificar l'ús del sulfat de salbutamol per via inhalada, es compara la via inhalada amb l'oral (VO). L'inici de l'acció després de la inhalació es produeix passats uns 5-15 minuts. L'efecte terapèutic màxim és als 30-90 minuts (VO: 2-3 h) i la durada de l'acció és de 3-4 hores (VO: 4-6h). Aproximadament el 72% de la dosi inhalada s'excreta per orina en 24 hores (VO: 72h) (Aboul-Enein *et al.*, 1981).

A la taula 1 es confronten les dades farmacocinètiques obtingudes per via inhalada i per via oral (Du *et al.*, 2002).

Taula 1. Propietats biofarmacèutiques per via inhalada i via oral (Du *et al.*, 2002).

Propietat	Via inhalada	Via oral
$T_{\max}$ (h)	$0,22 \pm 0,07$	$1,8 \pm 0,6$
$Cp_{\max}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	$3,4 \pm 1,1$	$3,9 \pm 1,4$
β (h^{-1})	$0,17 \pm 0,06$	$0,15 \pm 0,05$
$t_{1/2}$ (h)	$4,5 \pm 1,5$	$4,6 \pm 1,1$
MRT (h)	$5,9 \pm 2,0$	$6,9 \pm 2,0$
$AUC_{0-20 \text{ min}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$)	$0,9 \pm 0,3$	$0,16 \pm 0,10$
$AUC_{0-12 \text{ h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$)	10 ± 5	17 ± 5
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$)	12 ± 6	21 ± 6
$AUC_{12-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$)	$2,2 \pm 1,4$	$4,0 \pm 2,2$
$F (\%) = (AUC_{0-\infty})_{\text{Inh}} / (AUC_{0-\infty})_{\text{VO}} = 57 \pm 24$		
$\text{Inhal/VO} = (AUC_{0-20 \text{ min}})_{\text{Inh}} / (AUC_{0-20 \text{ min}})_{\text{VO}} = 8 \pm 5$		

La biodisponibilitat (F) absoluta per via oral correspon al 44%, calculada a partir de les dades per via intravenosa (Goldstein *et al.*, 1987).

Per tal de comparar les dues vies d'administració, s'utilitza el concepte de biodisponibilitat relativa, en què es relaciona una formulació problema (p) amb una de referència (r). A la biodisponibilitat relativa li correspon la fórmula següent, en què Y se substitueix per AUC en el cas de la biodisponibilitat en magnitud; i ($C_{\max}$ /AUC) o paràmetre P quan es refereix a biodisponibilitat en velocitat (figura 2).

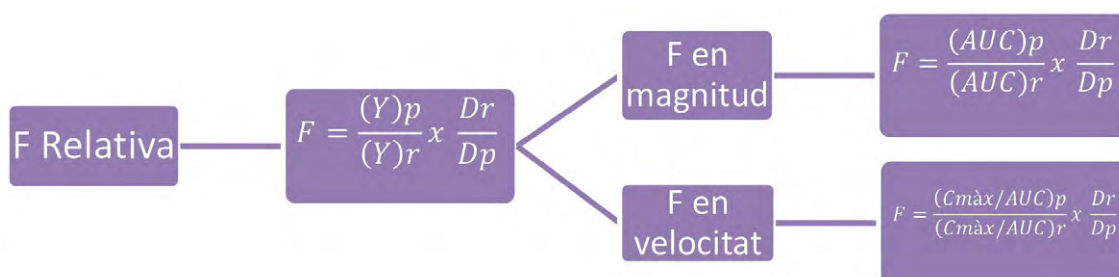


Figura 2. Fórmules de biodisponibilitat relativa.

A fi d'identificar la biodisponibilitat en magnitud, se suposa una mateixa dosi per a les dues vies. A partir d' $AUC_{0-\infty}$ per vies oral i inhalada, 21 i 12 $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$, respectivament, es determina una biodisponibilitat en magnitud per via inhalada d'aproximadament el 25%. Per tant, la biodisponibilitat en magnitud és major per via oral i és del 44%.

D'altra banda, es compara la biodisponibilitat en velocitat: sent $C_{\max}$ per via oral i per via inhalada 3,9 i 3,4 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, respectivament, es pot determinar que P serà major per via inhalada (0,28) enfront de la via oral (0,18). Al sulfat de salbutamol li correspon una biodisponibilitat en velocitat major per via inhalada.

Altament, les diferències més significatives entre les dues formes de dosificació són el $T_{\max}$ i l' $AUC_{0-20 \text{ min}}$, en què l'àrea sota la corba durant els primers vint minuts corresponent a la via inhalada és fins a vuit cops superior. S'interpreta que la quantitat de sulfat de salbutamol que assoleix els pulmons és molt superior per via inhalada i es justifica una eficàcia terapèutica davant dels símptomes asmàtics en pocs minuts. El $T_{\max}$ és molt

menor per via inhalada i indica el temps que necessita per a fer efecte. Els valors de temps mitjà de residència (MRT) i factor β pràcticament no varien entre les dues vies.

Finalment, es conclou que el sulfat de salbutamol és un broncodilatador d'acció curta, i que per via inhalada presenta efectes locals en l'òrgan diana, el pulmó. En termes generals, es poden utilitzar dosis més baixes i els efectes adversos són sovint menors que en l'administració oral o parenteral. És un medicament de rescat, ja que té un inici d'acció molt més ràpid que per via oral, a més de presentar una àrea major sota la corba en els primers vint minuts. No obstant això, caldrà conèixer les altres característiques del fàrmac, que influiran en l'efecte terapèutic final (Du *et al.*, 2002; Witek, 2000).

3.1.4.2. Comportament del fàrmac

El comportament biofarmacèutic del fàrmac es descriu partint de l'administració en envàs de pressió, comprès per a les etapes de l'ADME. La informació referent a aquest apartat es troba en les fitxes tècniques del medicament comercialitzat i serà determinant a l'hora de la seva formulació. Principalment, es destaca que només el 20% de la dosi inhalada es diposita en les vies respiratòries i la resta és deglutida, i és susceptible a l'absorció sistèmica (Fernández i Casan, 2012). Les concentracions plasmàtiques màximes ocorren al cap de 2-4 hores i amb l'administració per via inhalada s'evita en gran part l'efecte primer pas. El 72% de la dosi inhalada s'excreta en orina en 24 hores i pot trobar-se com a fàrmac inalterat o com a metabòlit inactiu (PubChem, 2004; AEMPS, s.d.).

3.1.4.3. Trajecte de les partícules a través de l'aparell respiratori

La figura 3 correspon al trajecte de les partícules en l'organisme. El metabolisme pulmonar, l'aclariment i l'absorció dels fàrmacs depenen dels factors següents: dipòsit, dissolució i transport mucociliar. A continuació succeeixen els fenòmens que competeixen amb la interacció entre el fàrmac i la diana: biotransformació, interacció del receptor i retenció no específica. Finalment, es duu a terme la interacció entre el fàrmac i la diana, l'absorció sistèmica (Olsson *et al.*, 2011).

El dipòsit depèn de diferents factors, principalment de la mida de la partícula. Per obtenir efecte local en els pulmons interessen partícules amb diàmetre de massa mitjana aerodinàmica (DMMA) entre 0,5 i 5 μm : correspon a la fracció respirable (Fernández i Casan, 2012).

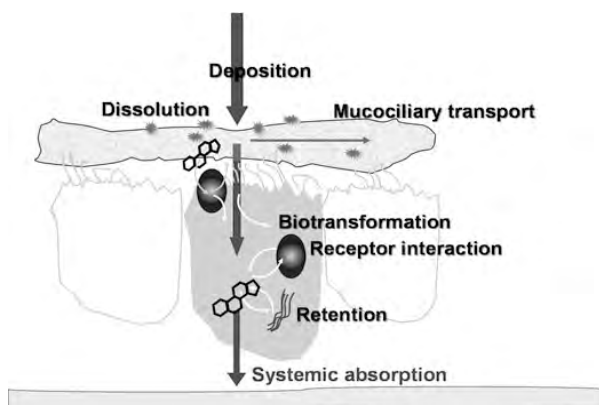


Figura 3. Trajecte de les partícules (Olsson *et al.*, 2011).

3.1.5. Propietats galèniques del medicament industrial

Aquest apartat se centra en la galènica de la suspensió de sulfat de salbutamol. La mida de les partícules disminueix quan surten de l'envàs d'un aerosol i passen al tracte respiratori, a causa d'un procés d'evaporació. La profunditat de penetració i el dipòsit de les partícules d'aerosols són inversament proporcionals al ritme respiratori, a la seva mida i a la seva densitat (Doménech *et al.*, 1997).

La formulació requereix una agitació moderada abans de l'ús, assegurant d'aquesta manera una dispersió uniforme del fàrmac en el propel·lent i una dosificació reproducible. La diferència entre la densitat de les partícules del principi actiu i la del propel·lent és la que determina que floti en la fase líquida o s'enfonsi per gravetat.

Les partícules dels fàrmacs aerosolitats solen ser uniformes, amb simetria en diversos plans. Rarament tenen una mida inferior a 1µm, de manera que els mecanismes predominants són el xoc i la sedimentació (Fernández i Casan, 2012). Tanmateix, aquest tipus de preparació té l'inconvenient que pot obstruir la vàlvula amb facilitat (Lozano *et al.*, 2012).

3.2. Desenvolupament del projecte

3.2.1. Proposta d'un medicament genèric

La formulació influeix sobre la velocitat d'absorció d'un fàrmac i l'acció farmacològica. A fi d'obtenir una acció més lenta o prolongada, la suspensió és la fórmula escollida en comparació amb una solució o unes pólvores de sals hidrosolubles (Aulton, 2010).

3.2.1.1. Identificació de la fórmula i excipients

En primer lloc, s'estudien els excipients dins de la fórmula per relacionar-la amb les característiques biofarmacèutiques i galèniques obtingudes en els apartats anteriors. A continuació, s'especifiquen els components en la taula 2, tots aprovats en els àmbits europeu i americà (Rowe *et al.*, 2009; FDA, 1998).

Taula 2. Components de la fórmula del medicament industrial
(«Servicios sociales...», 2015; AEMPS, 2010).

Components de la fórmula		Referència
Principi actiu	Sulfat de salbutamol	Monografia RFE 0687
Excipients	1,1,1,2-tetrafluoroetà (HFA-134a) o Norflurà	NÚM. CAS 811-97-2
	Àcid oleic	Monografia RFE 0799
	Etanol anhidrid Sinònims: Alcohol absolut o alcohol deshidratat (Rowe <i>et al.</i> , 2009)	Monografia RFE 1318

A la figura 4 s'indiquen els components d'un inhalador MDI estàndard.



Figura 4. Esquema dels components de l'inhalador MDI (Bustamante i Gaete, 2007).

El gas propel·lent HFA-134 és la fase dispersant, i la fase dispersa són les partícules sòlides del medicament i les substàncies auxiliars: agents tensioactius i coadjuvants (Lozano *et al.*, 2012).

La principal funció del gas propel·lent és l'obtenció de la suspensió. En accionar la vàlvula, el gas s'evapora a l'exterior i a la superfície queden unes pólvores seques que són el medicament. El propel·lent ajuda a la penetració del fàrmac i no és necessària una alta inspiració (Lozano *et al.*, 2012).

L'etanol anhidre disminueix la pressió de vapor del propel·lent en la fabricació. Actua com a cosolvent i permet la dissolució de l'àcid oleic en el propel·lent tot evitant la congelació del preparat, ja que presenta un punt de fusió suficientment inferior (114 °C) (Lozano *et al.*, 2012). Tant els tensioactius com l'etanol no només afecten l'estabilitat de la suspensió, sinó també la lubricació entre el cos de la vàlvula i el segellament (Bustamante i Gaete, 2007).

Per tot això, no és possible proposar una formulació alternativa, ja que el component imprescindible és el gas propel·lent i sense ell no es podria obtenir una suspensió en les condicions requerides. L'MDI es pot utilitzar encara que el pacient tingui un flux inspiratori baix i és per aquest motiu que se selecciona aquest tipus d'inhalador (Lozano *et al.*, 2012).

3.2.1.2. Millora galènica

Actualment, la suspensió s'obté mitjançant la micronització del principi actiu. Una suspensió microcristalina presenta l'inconvenient d'una possible formació d'amorfs i l'augment de la solubilitat. Podria repercutir en l'obtenció de cristalls de major volum i desembocar en una menor fracció respirable del producte final. Si es poguessin obtenir cristalls menors, probablement hi hauria avantatges en el tractament.

El fabricant de les pólvores de sulfat de salbutamol ha de garantir una finor de partícules suficient per a obtenir una biodisponibilitat adequada, una velocitat de sedimentació mínima i un caràcter impalpable, i també seleccionar l'equip de reducció de mida de la matèria primera adequat («Servicios sociales...», 2015).

La millora galènica consisteix a canviar la tècnica d'obtenció del principi actiu. Es pretén produir una cristallització en fluids supercrítics a fi d'obtenir cristalls menors, evitar recristallitzacions i augmentar l'estabilitat dimensional. Escollint la nova estratègia s'obté el producte de puresa superior d'una manera més ràpida i protegint el medi ambient. Atesa l'alta inversió que requereix, la seva aplicació se centra en la indústria farmacèutica i l'alimentària, amb productes de gran valor afegit.

El fluid supercrític normalment elegit és el CO₂. Aquests fluids produeixen notables canvis en la seva densitat davant de petits canvis de pressió i temperatura, quan es troben per sobre de les seves condicions crítiques. El diòxid de carboni té el punt crític a 31,1 °C i 73,8 bar, és de baix cost i no presenta toxicitat (University of Technology and Economics of Budapest, 2015).

3.2.2. Plantejament de tecnologia de fabricació industrial

Els MDI són un producte farmacèutic complex, en l'eficàcia i la seguretat del qual són factors determinants la qualitat del principi actiu, la formulació, els propel·lents, la vàlvula dispensadora, l'envàs i altres paràmetres.

La fabricació, el condicionament, la conservació i la distribució de medicaments en aerosols pressuritzats per inhalació amb vàlvules dosificadores exigeixen algunes disposicions especials. La fabricació s'ha de dur a terme sota condicions que redueixin al mínim la contaminació microbiana i per partícules. A la Farmacopea Espanyola hi ha capítols dedicats a la qualitat microbiològica de les preparacions farmacèutiques i de substàncies per a ús farmacèutic no estèrils. És rellevant també la qualitat dels components de la vàlvula i la uniformitat de la suspensió fabricada (Lozano *et al.*, 2012; «Servicios sociales...», 2015; AEMPS, 2010).

3.2.2.1. Generalitats

La fabricació industrial del medicament sulfat de salbutamol 100 µg es duu a terme per personal qualificat i sota les Normes de Correcta Fabricació (NCF) (Good Manufacturing Practices, GMP). A més, se segueixen les recomanacions ICH. El procés d'ompliment dels cartutxos és totalment automatitzat. Primer s'emmotllen els envasos metàl·lics i a continuació s'omplen seguint el procés dels manuals tecnològics. S'ha consultat la darrera edició de la Farmacopea Europea (RFE), incloent monografies de normes generals, sulfat de salbutamol, preparacions per a inhalació i envasos («Servicios sociales...», 2015).

Entre els dos mètodes de fabricació i ompliment per als MDI, s'escull l'ompliment en una sola fase o en fred, atès que el propel·lent HFA-134a només es pot adaptar a aquest (AEMPS, 2010). El gas presenta, a baixes temperatures, una pressió de vapor tan disminuïda que pot manejar-se correctament (Aulton, 2010). D'altra banda, un inconvenient és la possible formació de condensats d'humitat ambiental en les superfícies fredes, que pot afectar negativament la conservació de l'aerosol i una corrosió de l'envàs i/o canvis en el producte (Lozano *et al.*, 2012). La figura 5 inclou els passos de l'ompliment en fred.

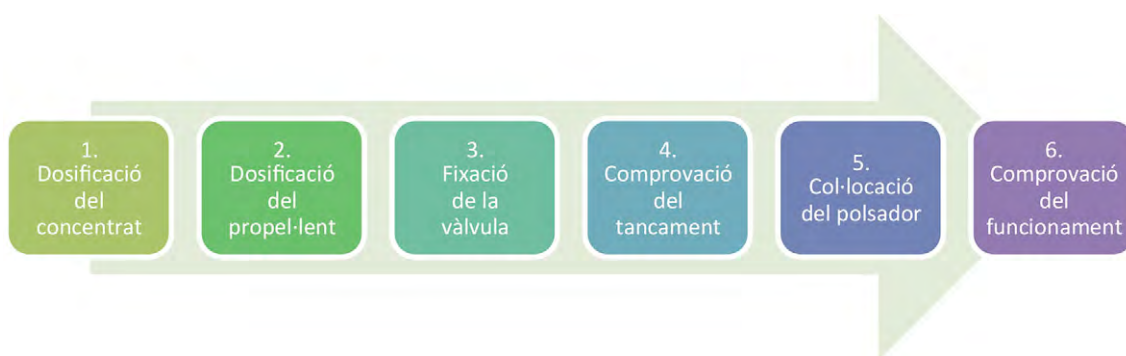


Figura 5. Etapes de l'ompliment en fred (Real Farmacopea Española, 2015).

La fabricació i l'ompliment s'han de portar a terme en un sistema tancat. La zona ha de complir els requisits d'un medi ambient d'almenys de classe 100.000, grau D, i s'hi entrarà mitjançant rescloses d'aire (*airlock*) (AEMPS, 2010).

Els equips necessaris són balances, tancs per a la suspensió preparada, filtres, màquines per a l'ompliment i equip de micronització.

3.2.2.2. Operacions prèvies

- Netejar, esterilitzar i despirogenar tots els equips que seran utilitzats.
- Netejar, esterilitzar i despirogenar la vestimenta del personal i els equipaments.

3.2.2.3. Etapes del procés de fabricació

Les etapes es troben esquematitzades en la figura 6



Figura 6. Etapes del procés de fabricació (Real Farmacopea Española, 2015).

La preparació de la suspensió es duu a terme a pressió atmosfèrica i inclou els dos primers processos de l'ompliment en fred: la dosificació del concentrat fred i la del propel·lent mitjançant fred.

Tots els components (formulació, propel·lent, envàs) es refreden a 30 °C, una temperatura menor que la necessària per a liquar el propel·lent. Se suspèn el principi actiu en el propel·lent. A continuació, s'hi afegeix el tensioactiu per tal de facilitar la dispersió del sòlid i el cosolvent. Es manté la temperatura i després el recipient s'omple directament amb la suspensió de concentrat. Els vapors del propel·lent desplacen l'aire per la

diferència de densitat. Una part del propel·lent es perd en forma de vapor, per la qual cosa se sobredosifica lleugerament (Bustamante i Gaete, 2007).

El condicionament primari referit als MDI en aquest tipus de procés es refereix al tancament de l'envàs mitjançant l'acoblament de la vàlvula. L'emmagatzematge ve determinat pel propel·lent utilitzat, que és no reactiu i estable, però que requereix un envàs metàl·lic i conservació en un lloc fred i sec. Aquesta etapa es realitza a temperatura ambient.

A continuació, es duen a terme les etapes finals de l'ompliment en fred, que inclouen la comprovació del tancament, la col·locació del polsador i la comprovació del funcionament, i finalment s'adjudica el condicionament secundari format per l'estoig i el prospecte.

3.2.3. Proposta de control de qualitat

Les especificacions de producte acabat són determinades per les farmacopees i, en cas de no disposar-ne, el laboratori ha de recórrer a mètodes propis que necessitaran una validació per part de l'agència corresponent («Servicios sociales...», 2015). Els productes acabats tenen assaigs generals i específics, els últims dels quals varien en funció de la forma farmacèutica (ICH). A la taula 3 s'inclouen els assaigs que s'han de realitzar per a la suspensió de sulfat de salbutamol en envàs de pressió i la metodologia de referència. Cada assaig està descrit en les guies i el laboratori ha d'incloure els valors d'especificació del producte acabat al final de la data de caducitat.

Els assaigs 1-4 són els generals proposats per ICHQ6A. Els assaigs específics dels productes MDI de la Farmacopea Europea són deu, indicats amb una X en la columna d'EMA. Els criteris d'acceptació es fixen tenint en compte els intervals observats de variació en els lots que han mostrat un rendiment acceptable *in vivo*, així com l'ús previst del producte. Les dades de capacitat de procés i d'estabilitat també poden ser considerades. Sempre és necessària la descripció i justificació davant d'una diferència en les proves i límits (EMA, 2006). Segons la FDA, la Farmacopea dels Estats Units (USP) obliga a realitzar disset assaigs.

Taula 3. Controls de qualitat («Servicios sociales...», 2015; ICH, EMA, 2006).

Núm.	Test	EMA	FDA	Referència de l'especificació	Metodologia de referència
1	Descripció	X	X	Mètode propi (ICHQ6A)	Organolèptic
2	Identificació HPLC TLC	X	X	Mètode propi (ICHQ6A)	Ph. Eur (2.2.29) Ph. Eur (2.2.27)
3	Valoració	X	X	Mètode propi (ICHQ6A)	Ph. Eur (2.2.29)
4	Impureses o productes de degradació	X	X	ICHQ6A ICHQ3B	Ph. Eur (2.2.29)
5	Contingut d'humitat	X	X	Ph. Eur	Ph. Eur (2.5.12)
6	Mitjana de dosi alliberada	X		Ph. Eur	Ph. Eur (2.9.27)
7	Uniformitat de la dosi alliberada	X		Ph. Eur	Ph. Eur (2.9.27)
8	Massa de partícules fines	X		Ph. Eur	Ph. Eur (2.9.18)
9	Taxa de fugues	X	X	Ph. Eur	Ph. Eur

10	Límits microbiològics	X	X	Ph. Eur	Ph. Eur (2.6.12) Ph. Eur (2. 6.13) Ph. Eur (5.1.4)
11	Lixiviats	X	X	Ph. Eur ICHQ3B	Ph. Eur (3.2.2)
12	Nombre de dosificacions per envàs	X		Ph. Eur	-
13	Contingut d'alcohol deshidratat		X	USP	Ph. Eur (5.1.3)
14	Contingut en pes net (ple)		X	USP	Ph. Eur (2.9.5)
15	Uniformitat de contingut		X	USP	Ph. Eur (2.9.40) Ph. Eur (2.9.6)
16	Uniformitat de contingut durant la vida de l'envàs		X	USP	Ph. Eur (4.2.1.4)
17	Distribució de partícules per mida		X	USP	-
18	Avaluació microscòpica		X	USP	-
19	Patró d'esprai i geometria de la ploma		X	USP	-
20	Test de pressió		X	USP	-
21	Alliberació de la vàlvula (pes d'un accionament)		X	USP	-

En el cas dels aerosols, la integritat dels envasos és un element crític en el manteniment de les propietats i l'estabilitat. La pèrdua d'integritat de l'envàs afecta l'estabilitat química i microbiològica i podria produir la pèrdua del propel·lent i, en conseqüència, de la seva funcionalitat. Els assaigs de funcionalitat de la vàlvula dosificadora inclouen assaigs de precisió i reproductibilitat de les dosis (Lozano *et al.*, 2012; Aulton, 2010).

A més, es duen a terme els assaigs de contingut total i de contingut de propel·lent en humitat i assaigs microbiològics. Se segueix la guia de qualitat microbiològica de les preparacions farmacèutiques i de les substàncies per a ús farmacèutic no estèrils i per via inhalada. Es duu a terme el recompte de microorganismes aerobis totals (RMAT < 10² UFC/mL) i de llevats i fongs totals (RLMT < 10¹ UFC/mL). S'ha de garantir l'absència total de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* i bacteris gramnegatius resistents a les sals biliars en 1 ml («Servicios sociales...», 2015).

3.2.4. Disseny del condicionament secundari

El Ministeri de Sanitat i Consum, a través del Reial Decret 1345/2007, de l'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment, obliga en l'Annex III a un determinat contingut de l'etiquetatge dels medicaments que es fabriquen industrialment.

La informació específica d'aquest tipus d'inhaladors es descriu en la Farmacopea Espanyola, concretament en la monografia *Preparaciones para inhalación* de l'any 2012 (Real Farmacopea Española, 2015).

Segons el que hem descrit, s'ha dissenyat un estoig d'un medicament genèric de sulfat de salbutamol en suspensió per a inhalació en envàs de pressió (figura 7).

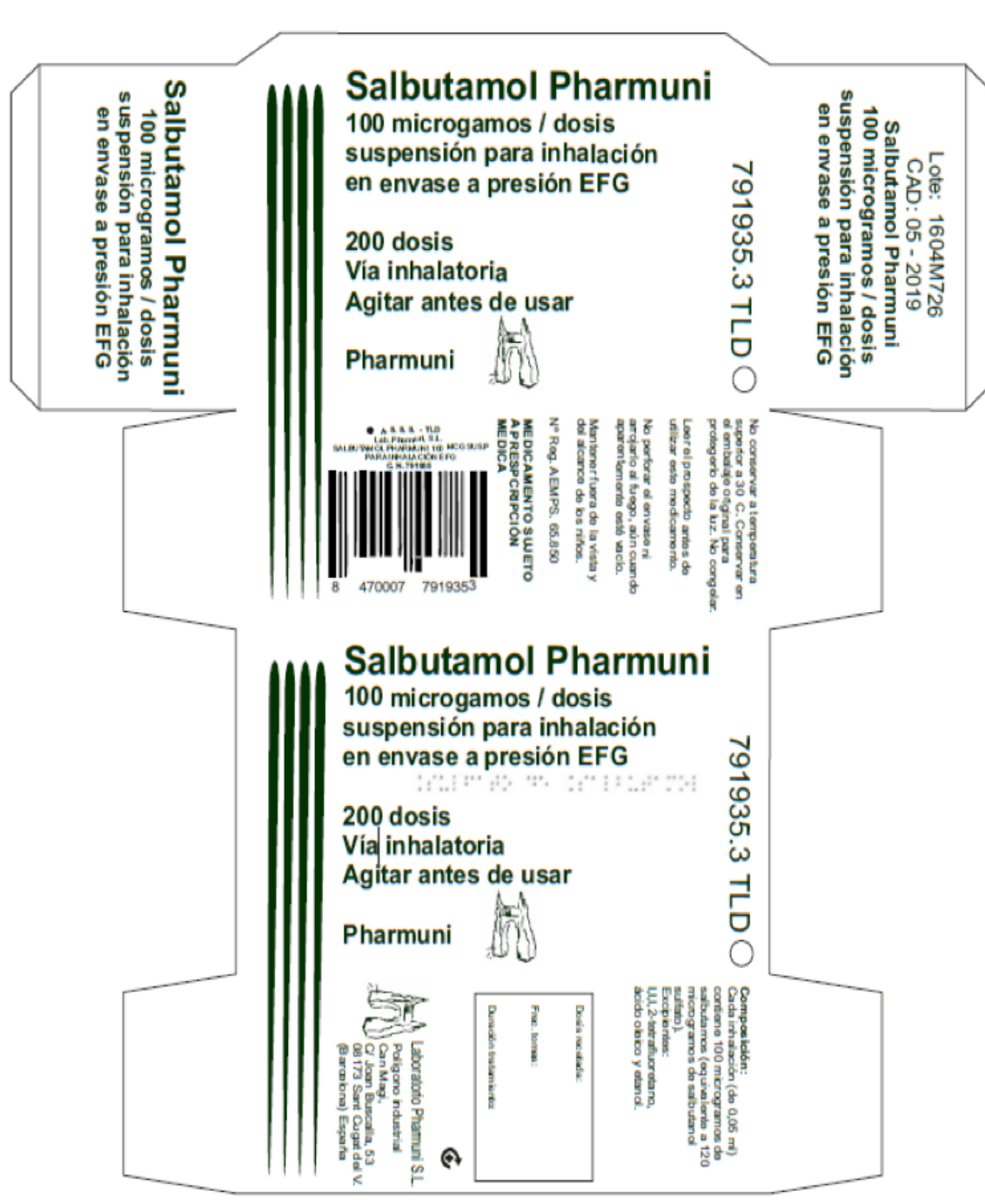


Figura 7. Estoig del medicament proposat.

4. Discussió

El sulfat de salbutamol és un broncodilatador d'acció curta comercialitzat en forma de suspensió en envàs de pressió o MDI. Està indicat per al tractament simptomàtic del broncospasme en l'asma i la seva profilaxi induït per exercici físic o un estímul al·lèrgic. En la majoria dels casos és el fàrmac d'elecció per via inhalada, fet pel qual es destaca que actualment hi hagi diferents marques i genèrics comercialitzats a escala internacional.

El principi actiu té un aspecte de pólvores cristal·lines de color blanc o quasi blanc. La propietat fisicoquímica de rellevància és la solubilitat de 250 mg/ml a fi de predir que és altament soluble. A partir dels dos pKa (9,3 i 10,3) s'aprofita el pH per a mantenir la solubilitat i obtenir la sal que presenti una biodisponibilitat i una estabilitat acceptables. A través de l'assaig d'estabilitat s'estableix el pH de màxima estabilitat en 3,5 i s'identifiquen totes les possibles impureses que poden aparèixer en condicions forçades o per un condicionament inadequat.

L'estudi de les propietats farmacocinètiques del fàrmac se centra en la determinació dels paràmetres primaris a partir de la via intravenosa: el sulfat de salbutamol presenta un aclariment renal de 17 l/h —per tant, s'elimina per secreció activa— i un volum de distribució de 156 litres que pot indicar una elevada unió a les proteïnes tissulars. El fàrmac es designa com a broncodilatador d'acció curta i li correspon una semivida propera a les quatre hores. D'altra banda, s'ha descrit el recorregut de les partícules incloent-hi l'absorció, la distribució, el metabolisme i l'eliminació. Principalment, es destaca que només el 20% de la dosi inhalada es diposita a les vies respiratòries i la resta és deglutida i és susceptible d'absorció sistèmica. Les concentracions plasmàtiques màximes ocorren al cap de 2-4 hores i, atesa l'administració per via inhalada, s'evita en gran part l'efecte primer pas. El 72% de la dosi inhalada s'excreta en orina en 24 hores i pot trobar-se com a fàrmac inalterat o com a metabòlit inactiu.

La descripció del trajecte de les partícules a través de l'aparell respiratori permet comprendre el comportament fisiològic de les vies respiratòries. Es diferencien els diàmetres, els llocs de dipòsit i el temps d'aclariment de les partícules. Per obtenir efecte respiratori local, el factor més important és el diàmetre de massa mitjana aerodinàmica (DMMA), que ha d'estar comprès entre 0,5 i 5 µm. Assolint l'anomenada fracció respirable d'un aerosol a la concentració adequada es produirà l'efecte terapèutic. Es té en compte que l'aclariment total dels pulmons és de cent hores i també la influència de la càrrega elèctrica i de la densitat de les partícules.

El tipus d'inhalador i els seus components són rellevants per escollir-lo davant d'altres opcions terapèutiques. Els avantatges dels MDI inclouen l'hermeticitat a fi de protegir el fàrmac de la humitat, la llum i l'oxidació. Són dispositius petits i còmodes per al pacient, permeten una dosificació molt exacta i hi ha percepció de la inhalació i, a més, es poden usar en pacients intubats. L'inconvenient principal és que requereixen coordinació entre la pressió i l'aspiració, però això es pot solucionar amb l'ús de càmeres o dispositius espaiadors, en el cas dels infants. D'altra banda, el propellant pot detenir la inspiració per l'efecte fred. A fi de solucionar la sobredosificació crònica deguda al mal ús per part dels pacients s'estan desenvolupant MDI amb comptador de dosis (Bustamante i Gaete, 2007).

Prèviament a l'estudi de la fórmula es determina el perfil òptim de biodisponibilitat, segons el medicament i la forma farmacèutica. Es comparen les dades farmacocinètiques del sulfat de salbutamol per via oral i inhalada. La via inhalada és més adequada si es busca un inici d'acció immediat, ja que presenta una major biodisponibilitat en velocitat, al voltant del doble, utilitzant el paràmetre $C_{màx}/AUC$. També es determina pel valor de l'àrea sota la corba als primers vint minuts, major per via inhalada.

La farmàcia galènica realitza l'estudi de les substàncies auxiliars en la formulació actual i garanteix que siguin inertes i innòcues. S'utilitzen productes de composició química coneguda i es fixen límits d'impureses admissibles. Els laboratoris han de fer un estudi sobre la influència dels excipients en la biodisponibilitat. En aquest projecte, es determina la funció de cada excipient escollit: el gas HFA-134a, l'àcid oleic i l'etanol anhidrat.

drid. El gas propel·lent o líquat és imprescindible per a formar la fase dispersant i facilitar la penetració del principi actiu. L'àcid oleic actua com a tensioactiu i l'etanol anhidrid, com a cosolvent.

La diferència entre les densitats del principi actiu i els excipients un cop formulats determina que la suspensió requereix una agitació abans de cada administració.

Adicionalment, s'ha intentat cercar una alternativa de formulació del medicament industrial, però no es disposa d'un excipient alternatiu al propel·lent. S'ha proposat una millora galènica basada en el canvi del procés de micronització per una cristallització en un fluid supercrític, el CO₂. En aquest cas, l'estabilitat dimensional dels cristalls augmentaria i s'evitaria la possible formació d'amorfs. En comparació amb la formulació actual, s'obtindrien cristalls de volum disminuït i com a conseqüència hi hauria un augment en la fracció respirable del producte final. Tot i que és una tècnica que requereix una inversió elevada, permetria disminuir l'impacte ambiental.

El laboratori investiga el material de condicionament primari perquè es trobarà en contacte directe amb el medicament. S'utilitzen els envasos metàl·lics i cal adaptar-hi la fabricació. Els assaigs de conservació són obligatoris per establir el període de validesa. El sulfat de salbutamol es manté protegit dels agents exteriors, ja que es troba aïllat fins a l'administració i condicionat sota pressió.

El procés de fabricació es duu a terme sota les NCF i les recomanacions ICH. És necessari disposar dels equips tecnològics adequats i de personal qualificat. S'ha de garantir l'obtenció d'un producte final eficaç, segur i de qualitat. Els laboratoris fixen els paràmetres crítics, les variacions dels quals poden influir en la qualitat del producte acabat. Són determinants els mètodes amb què es controlaran i els límits que es preestabliran per tal d'acceptar el medicament final. Es pot proposar un Quality By Design a fi de permetre una millora contínua en la producció de la suspensió.

Els controls de qualitat es fixen tenint en compte les repercussions sobre l'homogeneïtat dels lots, l'estabilitat del medicament i la biodisponibilitat del principi actiu. En la Farmacopea Europea no es disposa de guies de producte acabat referents a la suspensió de sulfat de salbutamol. Per aquest motiu, s'utilitza la guia corresponent a producte acabat per via inhalada classificada segons els diferents tipus d'inhaladors.

Els controls de qualitat poden ser generals o específics. Els generals són proposats per ICHQ6A i estan formats per descripció, identificació, valoració i assaig de productes de degradació, i són obligatoris per a EMEA i FDA. La Farmacopea Europea obliga a fer vuit assaigs específics per als MDI, mentre que la USP en requereix disset. Els criteris d'acceptació dels específics es fixen tenint en compte els intervals observats de variació en els lots que han mostrat un rendiment acceptable *in vivo*, així com l'ús previst del producte. La monografia s'escull en funció del lloc on es pretén comercialitzar.

El condicionament secundari proposat ha de seguir la normativa actual i els textos impresos han de poder ser compresos per part del pacient. La informació s'inclou en el Reial Decret 1345/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment (BOE, 267, del 7 de novembre de 2007). L'Annex III inclou el contingut de l'etiquetatge dels medicaments que es fabriquen industrialment. Si es donés el cas de no contenir tota la informació en el format adequat, es podria designar el lot com a no apte i no alliberar-se al mercat.

5. Conclusions

Les característiques galèniques i biofarmacèutiques del sulfat de salbutamol es troben àmpliament descrites en articles i llibres mencionats en la bibliografia. A través de l'estructura es determina l'especificitat per als receptors β_2 adrenèrgics. Les propietats físicoquímiques i l'estabilitat són essencials per a interpretar les condicions òptimes de la molècula perquè produeixi un efecte terapèutic en l'organisme. Les propietats biofarmacèutiques per via intravenosa serveixen per a comprendre els paràmetres primaris del fàrmac. A continuació, es compara el comportament del fàrmac en l'organisme per via inhalada i via oral. S'escull el sulfat de salbutamol per via inhalada a fi d'obtenir una broncodilatació de durada d'entre tres i quatre hores. A més, permet obtenir un efecte terapèutic pocs minuts després de la inhalació, justificat amb un valor major que per via oral de l'àrea sota la corba als vint minuts i un menor valor de $T_{màx}$, entre altres.

Les característiques galèniques de la suspensió del medicament industrial descrites són la mida de les partícules i la uniformitat de la suspensió, a fi de comprendre la influència en l'efecte terapèutic. Les partícules dels MDI presenten una mida inferior a $1\ \mu\text{m}$, dins del marge de fracció respirable, de manera que seran dipositades en els pulmons per xoc i sedimentació i seran susceptibles de retenció per tal de tenir efecte. La formulació requereix una agitació moderada abans de cada ús per assegurar la dispersió uniforme del fàrmac en el propel·lent i la dosificació reproduïble.

Consultar les fitxes tècniques dels quatre medicaments equivalents a Espanya de la suspensió del sulfat de salbutamol ha servit per a comparar els excipients usats. Els excipients en qüestió són el gas propel·lent HFA-134a, l'àcid oleic i l'etanol anhidrid en tres formulacions, mentre que en una només li correspon el propel·lent.

La identificació de la formulació del medicament industrial condueix a la identificació de les funcions dels excipients emprats per a millorar la biodisponibilitat del principi actiu i l'estabilitat del medicament. El gas propel·lent és la fase dispersant, i la fase dispersa són les partícules sòlides del medicament i les substàncies auxiliars. Els excipients són els agents tensioactius i coadjuvants. Els MDI presenten l'avantatge que es poden administrar en pacients amb capacitat inhalatòria baixa.

No ha estat possible proposar una formulació nova del medicament industrial. El propel·lent té la funció fonamental de facilitar la penetració del principi actiu en l'organisme. S'ha proposat una millora galènica a fi de corregir l'estabilitat dimensional dels cristalls i evitar la possible formació d'amorfs. En comparació amb la formulació actual, es produeix una disminució del volum dels cristalls amb el consegüent augment de fracció respirable en el producte final, a més de minvar l'impacte ambiental. Aconseguir partícules menors probablement permetria una teràpia més eficaç.

El plantejament d'una tecnologia de fabricació de la suspensió en envàs de pressió s'ha dut a terme seguint manuals de tecnologia farmacèutica. S'estableix el procés d'ompliment dels envasos en fred tenint en consideració el propel·lent utilitzat. A continuació s'hi afegeixen els components de l'inhalador. El procés s'ha de dur a terme sota les NCF i les ICH per part de personal qualificat. També s'han de consultar en la RFE diferents monografies. Finalment, es proposa realitzar un *Quality By Design* a fi de permetre una millora contínua en la producció.

Els controls de qualitat es determinen en funció del medicament i de la forma farmacèutica seguint les guies europea i/o americana segons on es vulgui comercialitzar. S'utilitzen guies referents als productes MDI per l'absència de monografies de producte acabat de la suspensió del sulfat de salbutamol. Són obligatoris quatre assaigs generals

determinats per la ICHQ6 i en funció de la farmacopea escollida varien els assaigs específics: la Farmacopea dels Estats Units controla més paràmetres que la Farmacopea Europea.

S'ha revisat la legislació vigent del condicionament secundari dels medicaments i s'ha dissenyat l'estoig fictici d'un medicament genèric de sulfat de salbutamol en què consta la informació que ordena el Reial Decret que regula el contingut de l'etiquetatge.

6. Bibliografia

- ABOUL-ENEIN, H.Y., AL-BADR, A.A., IBRAHIM, S.E. (1981) *Analytical Profiles of Drug Substances*. Milford, Elsevier.
- AEMPS (AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS) (s.d.) Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/>. [accés:22.4.2016].
- (2010) *Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos de uso humano y veterinario. Anexo 10: Fabricación de medicamentos en aerosol presurizado con dosificador, para inhalación*. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/23_anexo-10.pdf. [accés: 16.3.2016].
- AULTON, M.E. (2010) *Farmacología: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. Madrid, Elsevier.
- BUSTAMANTE, R., GAETE, L. (2007) «Factores determinantes de la calidad de los inhaladores presurizados de dosis medida». *Neumología Pediátrica*, 2 (2), pp. 95-100.
- COX, P. (2008) «Terapia inhalatoria». *Medwave* (Santiago de Chile), 8 (10), pp. 1-9. Disponible a: <http://www.medwave.cl/link.cgi/medwave/Reuniones/1791> [accés: 21.3.2016].
- DERENDORF, H., HOCHHAUS, G. (1995) *Handbook of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Correlation*. Estats Units: CRC-Press.
- DOMÉNECH, J., MARTÍNEZ, J., PLA, J.M. (1997) *Biofarmacia y farmacocinética*. Madrid, Síntesis, vol. 2.
- DRUGBANK (2005) *Salbutamol*. Canadà [Internet]. Disponible a: <http://www.drugbank.ca/> [accés: 4.5.2016].
- DU, X.L., ZHU, Z., FU, Q., LI, D.K., XU, W.B. (2002) «Pharmacokinetics and relative bioavailability of salbutamol metered-dose inhaler in healthy volunteers». *Acta Pharmacologica Sina* (Pequín), (23) 7, pp. 663-666.
- EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY) (2006) *Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products*. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003568.pdf. [accés: 22.4.2016].
- ESTAT ESPANYOL (2007) «Reial Decret 1345/2007 pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment. Annex III: contingut de l'etiquetatge dels medicaments, d'11 d'octubre 2007». *Butlletí Oficial de l'Estat* (16.11.2007).
- FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION) (1998) *Guidance for Industry. Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products. Chemistry, Manufacturing, and Controls*. Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070573.pdf> [accés: 16.3.2016].
- FERNÁNDEZ, A., CASAN, P. (2012) «Deposition of Inhaled Particles in the Lungs». *Archivos de Bronconeumología*, 48, pp. 240-246.
- GOLDSTEIN, D.A., TAN, Y.K., SOLDIN, S.J. (1987) «Pharmacokinetics and absolute bioavailability of salbutamol in healthy adult volunteers». *European Journal of Clinical Pharmacology* (Springer), 32 (6), pp. 631-634.
- ICH (HARMONISATION FOR BETTER HEALTH) (S.d.) «ICH Topic Q 6 A Specifications: Test Procedure and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products». Disponible a: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html> [accés: 22.4.2016].

- LANDAU, R, ACHILLADELIS, B, SCRIABINE, A. (1999) *Pharmaceutical innovation: revolutionizing human health*. Filadèlfia, Chemical Heritage Press.
- LOZANO, M., CÓRDOBA, D., CÓRDOBA, M. (2012) *Manual de tecnología farmacéutica*. Barcelona, Elsevier España.
- MÄLKKI, L, TAMMILEHTO, S. (1990) «Decomposition of salbutamol in aqueous solutions. I. The effect of pH, temperature and drug concentration». *International Journal of Pharmaceutics* (Nova York, Elsevier Inc.), 63 (1), pp. 17-22.
- OLSSON, B, BONDESSON, E, BORGSTRÖM, L, EDSBÄCKER, S, EIREFELT, S, EKELUND K. *et al.* (2011) «Chapter 2. Pulmonary Drug Metabolism, Clearance, and Absorption», a *Controlled Pulmonary Drug Delivery* (Nova York, Springer), pp. 21-50. Disponible a: http://www.dphu.org/uploads/attachements/books/books_735_0.pdf [accés: 12.4.2016]
- PUBCHEM (2004) *Albuterol Sulphate* [Internet]. Disponible a: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> [accés: 31.3.2016].
- REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA. Coord.: Servicios sociales e igualdad y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» (2015) Madrid, 5a ed. Disponible a: <http://extranet.boe.es/farmacopea/index.php> [accés: 28.2.2016].
- ROWE R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E. (2009) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Londres, Royal Pharmaceutical Society.
- RXLIST: The Internet Drug Index (2013) *Albuterol Sulfate*. San Clemente [Internet]. Disponible a: <http://www.rxlist.com/proventil-drug/overdosage-contraindications.html> [accés: 31.3.2016].
- UNIVERSITY OF TECHNOLOGY AND ECONOMICS OF BUDAPEST (2015). *Supercritical Fluid Extraction* [Internet]. Disponible a: <http://web.archive.org/web/20090416235345/http://sunny.vemt.bme.hu/sfe/angol/supercritical.html> [accés: 30.4.2016].
- VOIGT, R. (1982) *Tratado de tTecnología farmacéutica*. Saragossa, Aciribi.
- WITEK, T.J. (2000) «The Fate of Inhaled Drugs: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs administered by aerosol». *Respiratory Care*, 45 (7), pp. 826-830.