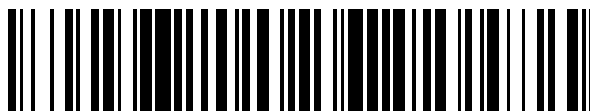


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 585**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2012** **E 12787053 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015** **EP 2766005**

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

30 Prioridad:

12.10.2011 GB 201117621

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

19.01.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CORR, STUART y
NOAKES, TIMOTHY JAMES

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 556 585 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden sulfato de salbutamol

- 5 La presente invención se refiere a una composición que es adecuada para la administración de sulfato de salbutamol, especialmente a partir de un recipiente de aerosol presurizado usando un inhalador de dosis medida (IDM).

Los IDM son el tipo más importante de sistema de administración de fármaco por inhalación y son bien conocidos por los expertos en la materia. Se conciben para administrar, bajo demanda, una cantidad discreta y precisa de un fármaco al tracto respiratorio de un paciente usando un propulsor licuado en el que el fármaco se disuelva, suspenda o disperse. El diseño y la operación de los IDM se describen en muchos libros de texto convencionales y en la bibliografía de patentes. Todos comprenden un recipiente presurizado que mantiene la formulación del fármaco, una tobera y un montaje de válvula que es capaz de dispensar una cantidad controlada del fármaco a través de la tobera cuando se activa. Todos estos componentes se localizan normalmente en una carcasa que está equipada con una boquilla. La formulación del fármaco comprenderá un propulsor, en el que el fármaco se disuelve, suspende o disperse y puede contener otros materiales tales como excipientes polares, tensioactivos y conservantes.

Para que un propulsor funcione satisfactoriamente en los IDM, se necesita tener un número de propiedades. Estas incluyen un punto de ebullición y presión de vapor apropiado de modo que pueda licuarse en un recipiente cerrado a temperatura ambiente pero desarrolla una presión suficientemente alta cuando el IDM se activa para administrar el fármaco como una formulación atomizada incluso en ambientes a baja temperatura. Además, el propulsor debe ser de baja toxicidad aguda y crónica y tienen un alto umbral de sensibilidad cardíaca. Debe tener un alto grado de estabilidad química en contacto con el fármaco, el recipiente y los componentes metálicos y no metálicos del dispositivo IDM, y tienen una baja propensión para extraer sustancias de peso molecular bajo a partir de materiales elastomérico en el dispositivo de IDM. El propulsor también debe ser capaz de mantener el fármaco en una solución homogénea, en una suspensión estable o en una dispersión estable por un tiempo suficiente para permitir la administración reproducible del fármaco en uso. Cuando el fármaco está en suspensión en el propulsor, la densidad del propulsor líquido es deseablemente similar a la del fármaco sólido para evitar el rápido hundimiento o flotante de las partículas en el líquido. Finalmente, el propulsor no debe presentar un riesgo de inflamabilidad importante para el paciente en su uso. En particular, debe formar una mezcla no inflamable o poco inflamable cuando se mezcla con aire en el tracto respiratorio.

El diclorodifluorometano (R-12) posee una combinación adecuada de propiedades y fue durante muchos años el propulsor de IMD usado más ampliamente, a menudo mezclado con triclorofluorometano (R-11). Debido a la preocupación internacional de que los clorofluorocarburos total o parcialmente halogenados (CFC), tales como diclorodifluorometano y triclorofluorometano, estaban dañando la capa de ozono protectora de la tierra, muchos países llegaron a un acuerdo, el Protocolo de Montreal, estipulando que su fabricación y su uso deben ser severamente restringidos y finalmente retirados por completo. El diclorodifluorometano y el triclorofluorometano se retiraron para uso en la refrigeración en los años 90, pero todavía se usan en pequeñas cantidades el sector de IMD como resultado de una exención para usos esenciales en el Protocolo de Montreal.

Se introdujo 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R-134a) como un sustituyente de reemplazo y propulsor de IMD para R-12. También se introdujo 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (R-227ea) como reemplazo para diclorotetrafluoroetano (R-114) en el sector de IDM y algunas veces se mezcló con R-134a para esta solicitud.

Aunque R-134a y R-227ea tienen bajos potenciales de agotamiento de ozono (ODP), tienen potenciales de calentamiento global (GWP), 1430 y 3220 respectivamente, que ahora se consideran demasiado altos para algunos cuerpos reguladores, para usos dispersivos cuando se liberan en la atmósfera.

Un área industrial que recientemente ha recibido una atención particular, ha sido el sector del aire acondicionado de la automoción, donde el uso del R-134a ha sido objeto de control regulatorio como resultado de la Normativa Europea de Gas F. La industria está desarrollando una serie de posibles alternativas al R-134a en aire acondicionado de automoción y otras aplicaciones que tienen un bajo potencial de calentamiento de efecto invernadero (GWP) así como un bajo potencial de agotamiento de ozono (ODP). Muchas de estas alternativas incluyen hidrofluoropropenos, especialmente los tetrafluoropropenos, tales como 2,3,3,3-tetrafluoropropeno (R- 1234yf) y 1,3,3,3-tetrafluoropropeno (R-1234ze).

Aunque las alternativas propuestas al R-134a tienen un bajo GWP, el estatus toxicológico de muchos de los componentes, tales como ciertos fluoropropenos, no está claro y son poco probables que sean aceptables para su uso en el sector de IMD para muchos años, como mucho.

Hay también otros problemas con R-134a y R-227ea. La mayoría de los activos farmacéuticos para tratamientos de trastornos respiratorios, tal como asma, tienden a no disolverse bien en R-134a o R-227ea y tienen que manejarse como suspensiones en el propulsor. Las suspensiones de fármaco dan lugar a una serie de problemas, tales como obstrucción de la tobera, aglomeración y sedimentación, por este último problema es esencial agitar el IDM a fondo antes de usarlo para asegurarse de que el fármaco. Además, si el fármaco activo se asienta rápidamente seguido de la resuspensión del propulsor, como es a menudo el caso, después la composición de propulsor/fármaco debe

liberarse de la IMD poco después de la agitación con el fin de asegurar que la dosis que se administra contenga una cantidad eficaz de activo farmacéutico.

El problema de los fármacos que se disuelven mal se ha abordado mediante la inclusión de un excipiente polar en la composición que o bien ayuda a disolver el fármaco para formar una solución o bien mejora la humectación de las partículas del fármaco en suspensión para producir una suspensión mejor dispersada y más estable. Un excipiente polar preferido es etanol. Sin embargo, el uso de grandes cantidades de etanol que puede tender a dar como resultado a una pulverización que tiene gotas gruesas, que son demasiado grandes para la penetración aceptable en los pasajes de bronquiolos profundos del pulmón. Además, altos niveles de etanol pueden dar una irritación inaceptable para la boca y la garganta, especialmente con usuarios jóvenes. Es evidente que sería ventajoso reducir la cantidad de etanol que se requiere para producir una formulación aceptable. Sería mejor aún, si el uso de etanol pudiera evitarse por completo.

Los tensioactivos también han sido incluidos en algunas formulaciones que incluyen fármacos que son o bien insolubles o solo moderadamente solubles en el propulsor, como estos también pueden ayudar a producir una suspensión más estable. Sin embargo, los tensioactivos no son del agrado y también sería beneficioso para formar una suspensión estable sin el uso de un tensioactivo.

El documento US 7.105.152 B1 desvela un IDM que consiste en sulfato de salbutamol y R-227ea.

Hay una necesidad para una formulación de aerosol de IDM que tiene un GWP reducido en comparación con R-134a y R-227ea, que tiene un rendimiento de de inflamabilidad y toxicidad aceptable, que forma suspensiones estables con sulfato de salbutamol y que tiene una irritabilidad reducida.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica libre de tensioactivo que consiste esencialmente en:

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

La composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención consiste esencialmente en, y preferentemente consiste completamente en el componente fármaco y el componente propulsor. Por la expresión "consiste esencialmente en", se entiende que al menos el 95 % en peso, más preferentemente al menos el 98 % en peso y especialmente al menos el 99 % en peso de la composición farmacéutica está compuesta de los dos componentes de la lista.

En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención también está libre de excipientes polares, tal como etanol. Se usan habitualmente excipientes polares en composiciones farmacéuticas para tratar trastornos respiratorios que se administran usando inhaladores de dosis medidas (IDM). También se conocen como disolventes, codisolventes, disolventes de soporte y adyuvantes. Su inclusión puede servir para solubilizar el tensioactivo o el fármaco en el propulsor y/o inhibir la deposición de las partículas de fármaco sobre la superficie del inhalador de dosis medidas que se ponen en contacto con la composición farmacéutica a medida que pasa desde el recipiente en el que está almacenado hasta la tobera de salida. También se usan como agentes de carga en los procesos de llenado en dos etapas en el que el fármaco se mezcla con un excipiente polar adecuado. El excipiente polar más comúnmente utilizado es el etanol.

Los presentes inventores han descubierto que para el sulfato de salbutamol, el uso de R-152a como propulsor mitiga la necesidad de tensioactivos y excipientes polares y permite preparar composiciones que están libres de ambos tensioactivos y excipientes polares que todavía ofrecen buen rendimiento cuando se administran a partir de un dispositivo de administración de medicación, tal como un inhalador de dosis medidas (MDI).

La mayoría del fármaco se dispensará o suspenderá en el propulsor. Las partículas de fármaco suspendidas tienen preferentemente un diámetro de menos de 100 micrómetros. La composición farmacéutica del primer aspecto de la invención normalmente comprende del 99,0 al 99,99 % en peso del propulsor que contiene R-152a y del 0,01 al 1,0 % en peso del sulfato de salbutamol. Las composiciones preferidas comprenden del 99,5 al 99,95 % en peso del propulsor que contiene R-152a y del 0,05 al 0,5 % en peso del sulfato de salbutamol. Las composiciones particularmente preferidas comprenden del 99,8 al 99,93 % del propulsor que contiene R-152a y del 0,07 al 0,2 % del sulfato de salbutamol. Todos los porcentajes se basan en el peso total de la composición farmacéutica.

El componente fármaco en la composición farmacéutica de la invención consiste en sulfato de salbutamol. Por las expresiones "consiste en" y "que consiste en", como se usa en el presente documento, se pretende excluir la presencia de componentes adicionales. Por lo tanto, el componente fármaco en la composición farmacéutica de la presente invención consiste completamente en sulfato de salbutamol, por lo que el único fármaco en la composición farmacéutica es sulfato de salbutamol.

El componente propulsor en la composición farmacéutica de la presente invención consiste esencialmente en

1,1-difluoroetano (R-152a). Por lo tanto, no se excluye la posibilidad de que el componente propulsor pueda incluir pequeñas cantidades de compuestos propulsores además del R-152a. Por ejemplo, el componente propulsor puede comprender adicionalmente uno o más compuestos propulsores de hidrofluorocarburos o hidrocarburos adicionales, por ejemplo seleccionados entre R-227ea, R-134a, difluorometano (R-32), propano, butano, isobutano y dimetil éter. Si se incluye un compuesto propulsor adicional, el R-152a constituirá al menos el 90 % en peso, por ejemplo del 90 al 99 % en peso del componente propulsor. Preferentemente, el R-152a constituirá al menos el 95 % en peso, por ejemplo del 95 al 99 % en peso y más preferentemente al menos el 99 % en peso del componente propulsor. En una realización especialmente preferida, el componente propulsor es completamente R- 152a, por lo que la composición farmacéutica de la invención comprende R-152a como el propulsor único.

Será evidente de la discusión anterior, que en una realización preferida de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que consiste en:

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

La composición farmacéutica de la invención encuentra utilidad particular en la administración del sulfato de salbutamol de un recipiente de aerosol presurizado, por ejemplo usando un inhalador de dosis medidas (IDM). Para esta solicitud, la composición farmacéutica está contenida en el recipiente de aerosol presurizado y las funciones de propulsor del R-152a para administrar el fármaco como una pulverización de aerosol fino.

La composición farmacéutica de la invención puede comprender uno o más de otros aditivos del tipo que se usan convencionalmente en formulaciones de fármacos para IDM presurizados, tal como lubricantes de válvula. Donde se incluyen otros aditivos en la composición farmacéutica, normalmente se usan en cantidades que son convencionales en la técnica.

La composición farmacéutica de la invención normalmente se almacena en un recipiente presurizado o en una lata, que es para usarse en asociación con un dispositivo de administración de medicación. Cuando se almacena, la composición farmacéutica normalmente es un líquido. En una realización preferida, el recipiente presurizado se concibe para su uso en un inhalador de dosis medidas (IDM).

Por consiguiente, un segundo aspecto de la presente invención proporciona un recipiente presurizado que mantiene la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención. En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de administración de medicación, especialmente un inhalador de dosis medidas, que tiene un recipiente presurizado que mantiene la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención.

En una realización especialmente preferida, la presente invención proporciona un recipiente presurizado que mantiene una composición farmacéutica que consiste en:

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

En otra realización especialmente preferida, la presente invención proporciona un dispositivo de administración de medicación, especialmente un inhalador de dosis medidas, que tiene un recipiente presurizado que mantiene una composición farmacéutica que consiste en:

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

En las anteriores realizaciones especialmente preferidas, las proporciones típicas y preferidas de los componentes fármaco y propulsor son como se han discutido anteriormente.

La composición farmacéutica de la presente invención es para uso en medicina para tratar a un paciente que sufre o es propenso a sufrir un trastorno respiratorio y especialmente asma.

Por consiguiente, también se describe un método para tratar a un paciente que sufre o es propenso a sufrir un trastorno respiratorio, especialmente asma, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz terapéutica o profilácticamente de una composición farmacéutica como se ha discutido anteriormente. La composición farmacéutica se administra preferentemente al paciente usando un IDM.

La composición farmacéutica de la invención puede prepararse mediante una operación de mezclado simple en la que el sulfato de salbutamol y el propulsor que contiene R-152a se mezclan juntos en las proporciones necesarias en un recipiente de mezcla adecuado. La mezcla puede promoverse por agitación como es común en la técnica. Convenientemente, el propulsor que contiene R-152a se licua para ayudar a la mezcla. Si la composición farmacéutica se prepara en un recipiente de mezcla separado, después puede transferirse a recipientes presurizados para el almacenamiento, tal como los recipientes presurizados que se usan como parte de dispositivos de administración de

medicación y especialmente IDM.

En una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención se prepara dentro de los confines de un recipiente presurizado, tal como una lata de aerosol o vial, de la que la composición se libera en última instancia como una pulverización de aerosol usando un dispositivo de administración de medicación, tal como un IDM. En este método, una cantidad pesada del sulfato de salbutamol se introduce en el recipiente abierto. Después, la válvula se prensa sobre el recipiente y el propulsor, en forma líquida, se introduce a través de la válvula en el recipiente a presión, opcionalmente después de la primera evacuación del recipiente a través de la válvula.

Una vez que los componentes deseados están en el recipiente, la mezcla total puede tratarse después para dispersar el fármaco en el propulsor, por ejemplo mediante agitación vigorosa o usando un baño ultrasónico. Las latas adecuadas pueden prepararse de plásticos, metal o cristal.

Por consiguiente, en un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un método para fabricar una composición farmacéutica, que consiste esencialmente dicha composición en:

un componente fármaco que consiste en sulfato de salbutamol; y
un componente propulsor que consiste esencialmente en 1,1-difluoroetano (R-152a),
que comprende dicho método las etapas de:

introducir una cantidad pesada del componente fármaco en un recipiente abierto del que el componente fármaco finalmente será liberado como una pulverización de aerosol un dispositivo de administración de medicación;
equipar un dispositivo de válvula sobre el recipiente; y
introducir el componente propulsor, en forma líquida, a través de la válvula en el recipiente bajo presión.

Después de la etapa de introducción, se realiza preferentemente una etapa de mezcla para mezclar el componente en el componente propulsor. La etapa de mezcla ayuda a dispersar adecuadamente el componente fármaco en la composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas preferidas para su uso en el método anterior son como se han descrito anteriormente.

El recipiente puede llenarse con suficiente cantidad de la composición farmacéutica para proporcionar una pluralidad de dosis. Las latas de aerosol presurizadas que se usan en los IDM, contienen normalmente de 50 a 150 dosis individuales.

Para composiciones farmacéuticas que comprenden un fármaco en suspensión en un propulsor, el problema puede surgir si las partículas de fármaco suspendido se depositan sobre la superficie interior de la lata y la válvula del dispositivo de administración de fármaco. Este problema puede requerir proporcionar al interior de la lata con un revestimiento especial o recubrimiento, tal como un recubrimiento de fluoropolímero y preparando las válvulas a partir de materiales poliméricos especializados. Sin embargo, usando R-152a como propulsor, este problema se puede evitar para el sulfato de salbutamol.

La presente invención se ejemplifica ahora pero no se limita a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Se realizaron una serie de experimentos para investigar el rendimiento de aerosolización *in vitro* del sulfato de salbutamol en inhaladores de dosis medidas (IDM) que contienen o bien R-134a o R-152a.

Las formulaciones de fármaco único que contienen sulfato de salbutamol se prepararon tanto en R-134a como en R-152a. La dosis nominal de sulfato de salbutamol fue de 100 µg. El fármaco se pesó directamente en latas de aluminio convencionales de 19 ml (C128, Presspart, Blackburn, UK). Después, las latas se prensaron con una válvula de 50 µl (Bespak, Kings Lynn, UK). Finalmente, el propulsor se llenó en las latas a través de la válvula usando una prensa/llenador manual de Pamasol (Pamasol, Switzerland).

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

Tabla 1

Fármaco	Caudal de bomba (ml·min ⁻¹)	Fase móvil	Longitud de onda (nm)	Temperatura en columna (°C)
Sulfato de Salbutamol (Sal SO ₄)	1,8	Metanol:Agua (P al 0,25 %/V 1 – sal sódica del ácido heptano sulfónico) (40:60 V/V)	240	60

El rendimiento de aerosolización *in vitro* se estudió usando un Next Generation Impactor (NGI, Copley Scientific, Nottingham UK), que se conectó a una bomba de vacío (GE Motors, NJ, USA). Antes de la prueba, las copas del sistema NGI se recubrieron con aceite de silicona al 1 % v/v en hexano para eliminar el rebote de la partícula. Para cada experimento, tres actuaciones del depósito se descargaron en el NGI a 30 l·min⁻¹ según las directrices de la farmacopea. Seguido a la aerosolización, se dismanteló el aparato NGI y el actuador y cada parte del NGI se lavaron en volúmenes conocidos de la fase móvil de HPLC. La masa de fármaco depositada en cada parte del NGI se determinó por HPLC. Este protocolo se repitió tres veces para el depósito, tras lo cual, se determinaron la dosis de partículas finas (DPF) y la fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPF_{ED}).

El rendimiento de la aerosolización *in vitro* sulfato de salbutamol seguido de la aerosolización a partir de los IMD usando o bien propulsor R-134a o R-152a se resume en la Tabla 2 y se muestra en la Figura 1. Estos datos muestran que la dosis emitida fue significativamente mayor (p<0,05) cuando se formuló con R-152a en lugar de R-134a. Además, el diámetro aerodinámico de masa media (DAMM) de la formulación de sulfato de salbutamol/R-152a fue más pequeño que la formulación del fármaco con R-134a. Estos datos muestran que la eficacia de dispersión del fármaco fue mejor en R-152a que en R-134a.

Tabla 2

	Dosis emitida (µg ± S.D.)	Dosis de partícula fina (µg ± S.D.)	FPF _{ED} (%)	DAMM±DCG
Sulfato de salbutamol IDM (R-134a)	75,6 (3,6)	19,1 (3,3)	25,6 (1,9)	4,54 (2,76)
	Dosis emitida (µg ± S.D.)	Dosis de partícula fina (µg ± S.D.)	FPF _{ED} (%)	DAMM±DCG
Sulfato de salbutamol IDM (R-152a)	97,4 (4,8)	25,55 (0,5)	26,2 (0,4)	3,41 (2,40)

DCG = derivación convencional geométrica

Ejemplo 2

La estabilidad de la suspensión de salbutamol en el propulsor R-152a y el propulsor R-134a se investigó usando un Turbiscan MA 2000 (Formulation SA, Francia).

El instrumento Turbiscan consiste en una cabeza de detección, que se mueve hacia arriba y hacia abajo a lo largo de una célula cilíndrica de fondo plano (Fig. 2). La cabeza de detección se compone de una fuente de pulsos de luz del infrarrojo cercano (L = 850 nm) y dos detectores sincrónicos. El detector de transmisión recibe la luz, que va a través de la muestra (a 180° del haz incidente), mientras que el detector de retrodispersión recibe la luz dispersada hacia atrás por la muestra (a 45° del haz incidente). La cabeza de detección explora toda la longitud de la muestra (aproximadamente 65 mm), la adquisición de datos de transmisión y de retrodispersión cada 40 mm (1625 adquisiciones de transmisión y de retrodispersión por exploración). El microprocesador de software integrado se encarga de la adquisición de datos, conversión de analógico a digital, almacenamiento de datos, control motor y el diálogo de ordenador.

Las cantidades pesadas de sulfato de salbutamol se introdujeron en botellas de aerosol de vidrio transparente resistente a la presión de 14 ml. Después las botellas se prensaron con una válvula continua (Bespak, Kings Lynn, UK), seguido de o bien R-152a o R-134a, se introdujeron en botellas de vidrio a través de la válvula usando una prensa/llenador manual de Pamasol (Pamasol, Switzerland). El peso total de cada formulación preparada fue de 10 g y la cantidad de sulfato de salbutamol y de propulsor en las formulaciones se muestra en la Tabla 3 a continuación. Finalmente, cada botella se sometió a ultrasonido durante 20 minutos para ayudar a la dispersión del fármaco en la suspensión.

Tabla 3

Propulsor	Peso del fármaco (g)	Peso del propulsor (g)
HFA134a	0,0164	9,984
HFA 152a	0,0220	9,978

Antes del análisis usando el instrumento Turbiscan, las botellas de vidrio transparente que contenían las formulaciones de sulfato de salbutamol/propulsor, se agitaron vigorosamente para dispersar a fondo el fármaco en las formulaciones. Después, las botellas de vidrio se cargaron en la cabeza del Turbiscan. El análisis de las muestras se realizó durante

un periodo de 5 minutos para determinar en qué punto se produjo la sedimentación del sulfato de salbutamol.

Cuando se usó R-152a como propulsor, tomó 2 minutos para que el sulfato de salbutamol sedimentara. En contraste, el sulfato de salbutamol tomó menos de 30 segundos para sedimentar cuando se usó R-134a como propulsor. El tiempo de sedimentación más largo con el propulsor R-152a es sumamente ventajoso, porque permite que el fármaco permanezca correctamente disperso por todo el propulsor, seguido de agitación durante un periodo de tiempo más largo. Este, a su vez, proporcionó una mayor certeza de que el fármaco se dispersó correctamente en el propulsor cuando el IDM se utilizó para expulsar la formulación del fármaco y por lo tanto mayor certeza de que el fármaco se administró correctamente en el pulmón.

El mejor rendimiento de la suspensión del sulfato de salbutamol en R-152a también es completamente inesperado teniendo en cuenta que el R-152a, que tiene una densidad de $0,9 \text{ g/cm}^3$, es mucho menos denso que el R-134a, que tiene una densidad de $1,22 \text{ g/cm}^3$.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica libre de tensioactivo que consiste esencialmente en:
 - 5 (a) un componente de fármaco que consiste en sulfato de salbutamol; y
 - (b) un componente propulsor que consiste esencialmente en 1,1-difluoroetano (R-152a).
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 que está libre de excipientes polares.
- 10 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 que está libre de etanol.
4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el componente propulsor consiste completamente en R-152a.
- 15 5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que consiste completamente en los componentes (a) y (b).
6. Un recipiente sellado herméticamente que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 20 7. El recipiente sellado herméticamente de la reivindicación 6 que es un recipiente presurizado para su uso con un inhalador de dosis medidas (IDM).
8. Un inhalador de dosis medidas (IDM) equipado con un recipiente presurizado de acuerdo con la reivindicación 7.
- 25 9. Un método para fabricar una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo dicho método las etapas de:
 - 30 introducir una cantidad pesada del componente de fármaco en un recipiente abierto del que el componente de fármaco finalmente será liberado como una pulverización de aerosol usando un dispositivo de administración de medicación;
 - equipar un dispositivo de válvula sobre el recipiente; e
 - introducir bajo presión el componente propulsor, en forma líquida, a través de la válvula en el recipiente.
- 35 10. Una composición farmacéutica libre de tensioactivo que consiste esencialmente en: (a) un componente de fármaco que consiste en sulfato de salbutamol; y (b) un componente propulsor que consiste esencialmente en 1,1-difluoroetano (R-152a) para su uso en el tratamiento de un paciente que sufre de o es propenso a sufrir una enfermedad respiratoria.

Figura 1
Etapa por etapa de deposición de sulfato de salbutamol seguido de la aerosolización
a partir de los IDM que contienen HFA134a y 152a en NGI a 20 l·min⁻¹

