

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 814**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/72** (2006.01)

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61K 31/137** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2014 PCT/GB2014/051221**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014 WO14170689**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2014 E 14726400 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2986283**

54 Título: **Composición que comprende sulfato de salbutamol**

30 Prioridad:

**17.04.2013 GB 201306984**

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

**15.09.2017**

73 Titular/es:

**Mexichem Amanco Holding S.A. de C.V. (100.0%)  
Rio San Javier Nº. 10 Fraccionamiento Viveros  
del Rio  
Tlalnepantla, Estado de Mexico 54060, MX**

72 Inventor/es:

**CORR, STUART y  
NOAKES, TIMOTHY JAMES**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 632 814 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

Composición que comprende sulfato de salbutamol

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende sulfato de salbutamol, un propulsor y un tensioactivo. La composición es adecuada para suministrar el sulfato de salbutamol desde un recipiente de aerosol presurizado usando un inhalador de dosis medida (IDM).

10 Los IDM son el tipo más importante de sistema de suministro de fármacos de inhalación y se conocen bien por los expertos en la técnica. Se diseñan para suministrar, a petición, una cantidad discreta y precisa de un fármaco al tracto respiratorio de un paciente que usa un propulsor licuado en el que el fármaco se disuelve, suspende o dispersa. El diseño y el funcionamiento de los IDM se describen en muchos libros de texto convencionales y en la literatura de patente. Todos ellos comprenden un recipiente presurizado que contiene la formulación del fármaco, una boquilla y un conjunto de válvula que puede dispensar una cantidad controlada del fármaco a través de la boquilla cuando se activa. Todos estos componentes se localizan normalmente en una carcasa que está equipada con una embocadura. La formulación de fármaco comprenderá un propulsor, en el que el fármaco se disuelve, suspende o dispersa y puede contener otros materiales tales como excipientes polares, tensioactivos y conservantes.

20 Con el fin de que un propulsor funcione satisfactoriamente en los IDM, necesita tener un número de propiedades. Estas incluyen un punto de ebullición y una presión de vapor apropiados de modo que se puedan licuar en un recipiente cerrado a temperatura ambiente pero desarrollar una presión suficientemente alta cuando se activa el IDM para suministrar el fármaco como una formulación atomizada incluso a bajas temperaturas ambiente. Además, el propulsor debe ser de baja toxicidad aguda y crónica y tener un alto umbral de sensibilización 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 tiene una baja propensión a extraer sustancias de bajo peso molecular de cualquier material elastomérico en el dispositivo IDM. El propulsor también debe poder mantener el fármaco en una solución homogénea, en una suspensión estable o en una dispersión estable durante un tiempo suficiente para permitir el suministro reproducible del fármaco durante el uso. Cuando el fármaco está en suspensión en el propulsor, la densidad del propulsor líquido es deseablemente similar a la del fármaco sólido con el fin de evitar hundimiento o flotación rápidos de las partículas del fármaco en el líquido. Finalmente, el propulsor no debe presentar un riesgo de inflamabilidad importante para el paciente durante el uso. En particular, debe formar una mezcla no inflamable o de baja inflamabilidad cuando se mezcla con aire en el tracto respiratorio.

35 El diclorodifluorometano (R-12) posee una combinación adecuada de propiedades y fue durante muchos años el propulsor IDM más usado, a menudo mezclado con triclorofluorometano (R-11). Debido a la preocupación internacional de que clorofluorocarbonos (CFC) total y parcialmente halogenados, tal como diclorodifluorometano y triclorofluorometano, dañan la capa protectora de ozono de la tierra, muchos países firmaron un acuerdo, el Protocolo de Montreal, que estipula que su fabricación y uso deben ser seriamente restringidos y con el tiempo, eliminados por completo. El diclorodifluorometano y triclorofluorometano se eliminaron progresivamente para su uso en refrigeración en los años 1990, pero todavía se usan en pequeñas cantidades en el sector de los IDM como resultado de una exención de uso esencial en el Protocolo de Montreal.

45 Se introdujo 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R-134a) como refrigerante de sustitución y propulsor IDM para R-12. También se introdujo 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (R-227ea) como sustituto de diclorotetrafluoroetano (R-114) en el sector de IDM y a veces se mezcla con R-134a para esta aplicación.

50 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 considera que son demasiado altos por algunos organismos reguladores, especialmente para usos dispersivos cuando se liberan en la atmósfera.

55 Una zona industrial que ha recibido especial atención recientemente ha sido el sector del aire acondicionado para automóviles, en la que el uso del R-134a ha quedado bajo control regulatorio como resultado de la Regulación Europea de F-Gas. La industria está desarrollando un número de alternativas posibles al R-134a en el aire acondicionado de automóviles y otras aplicaciones que tienen un bajo potencial de calentamiento de invernadero (GWP) así como un bajo potencial de agotamiento del ozono (ODP). Muchas de estas alternativas incluyen hidrofluoropropenos, especialmente los tetrafluoropropenos, tales como 2,3,3,3-tetrafluoropropano (R-1234yf) y 1,3,3,3-tetrafluoropropano (R-1234ze).

60 Aunque las alternativas propuestas al R-134a tienen un bajo GWP, el estado toxicológico de muchos de los componentes, tales como algunos de los fluoropropenos, no está claro y es poco probable que sean aceptables para su uso en el sector de IDM durante muchos años, si es que se aceptan.

65 También hay otros problemas con R-134a y R-227ea. La mayoría de las sustancias activas farmacéuticas para tratar trastornos respiratorios, tales como asma, tienden a no disolverse bien ni en R-134a ni en R-227ea y tienen que ser manipulados como suspensiones en el propulsor. Las suspensiones de fármacos dan lugar a un número de

problemas, tales como bloqueo de la boquilla, aglomeración y sedimentación, haciendo este último problema esencial para agitar minuciosamente el IDM antes de su uso para asegurar que el fármaco se distribuye uniformemente en el propulsor. Además, si la sustancia activa farmacéutica sedimenta rápidamente después de la resuspensión en el propulsor, como ocurre con frecuencia, entonces la composición propulsor/fármaco debe

5 suministrarse del IDM poco después de agitar, con el fin de asegurar que la dosis que se administra contiene una concentración de la sustancia activa farmacéutica.

El problema de los fármacos que se disuelven mal se ha abordado incluyendo un excipiente polar en la composición que ayuda o bien a disolver el fármaco para formar una solución o bien potencia el mojado de las partículas de fármaco suspendidas para producir una suspensión mejor dispersa y más estable. Un excipiente polar preferente es etanol. Sin embargo, el uso de grandes cantidades de etanol puede tender a dar como resultado una pulverización gruesa que tiene tamaños de gotitas que son demasiado grandes para una penetración aceptable en los pasajes bronquiales profundos del pulmón. Además, altos niveles de etanol pueden tener irritabilidad inaceptable para la boca y la garganta, especialmente con los usuarios más jóvenes. Claramente, sería ventajoso reducir la cantidad de etanol que se requiere para producir una formulación aceptable. Sería mejor aún si se pudiera evitar por completo el uso de etanol.

10

15

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

20

25

El documento WO 91/11173 desvela una composición farmacéutica que comprende un propulsor de hidrofluorocarbono licuado, un medicamento y un tensioactivo fluorado. Se desvela sulfato de salbutamol y se menciona 1, 1-difluoroetano (R-152a) como propulsor.

30

Existe la necesidad de una formulación de aerosol IDM que tenga un GWP reducido en comparación con R-134a y R-227ea, que tenga un rendimiento aceptable de inflamabilidad y toxicidad, que forme suspensiones estables y que tenga una irritabilidad reducida.

35

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que está exenta de excipientes polares, comprendiendo dicha composición:

40

- un componente propulsor que consiste esencialmente en 1,1-difluoroetano (R-152a),
- un componente tensioactivo que consiste totalmente en al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona y monooleato de sorbitano; y
- un componente farmacológico que consiste en sulfato de salbutamol.

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

45

- un componente propulsor que consiste esencialmente en 1,1-difluoroetano (R-152a),
- un componente tensioactivo que consiste totalmente en al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona y monooleato de sorbitano; y
- un componente farmacológico que consiste en sulfato de salbutamol.

Las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la presente invención son adecuados para su suministro desde un recipiente presurizado, p. ej., usando un inhalador de dosis medida (IDM).

50

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

55

60

El componente propulsor en las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la presente invención consiste esencialmente en 1,1-difluoroetano (R-152a). Por tanto, los inventores no excluyen 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 hidrofluorocarbonados o hidrocarburos adicionales, p. ej., seleccionados entre R-227ea, R-134a, difluorometano (R-

65

32), propano, butano, isobutano y éter dimetílico. Si se incluye un compuesto propulsor adicional, el R-152a constituirá al menos un 90 % en peso, p. ej., de un 90 a un 99 % en peso del componente propulsor. Preferentemente, el R-152a constituirá al menos un 95 % en peso, p. ej., un 95 a 99 % en peso y más preferentemente al menos un 99 % en peso del componente propulsor. En una realización especialmente preferente, el componente propulsor es totalmente R-152a, de modo que las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden R-152a como único propulsor.

El componente tensioactivo en las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la presente invención consisten en al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre polivinilpirrolidona y monooleato de sorbitano.

Por la expresión "consiste en" y "que consiste en" tal como se usa en el presente documento, los inventores pretenden excluir la presencia de componentes adicionales. Por tanto, el componente farmacológico en las composiciones farmacéuticas de la presente invención consiste enteramente en sulfato de salbutamol, de modo que el único fármaco en las composiciones farmacéuticas es sulfato de salbutamol. El sulfato de salbutamol no se disuelve o se disuelve considerablemente en el componente propulsor, sino que forma una dispersión o suspensión en la mezcla propulsor/tensioactivo. Las partículas del fármaco suspendido tienen preferentemente un diámetro de menos de 100 micrómetros.

La composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención está exenta de excipientes polares. Los excipientes polares, tales como etanol, se usan habitualmente en composiciones farmacéuticas para tratar trastornos respiratorios que se suministran usando inhaladores de dosis medidas (IDM). También se denominan disolventes, cosolventes, disolventes portadores y adyuvantes. Su inclusión puede servir para solubilizar el tensioactivo o el fármaco en el propulsor y/o inhibir la deposición de partículas farmacológicas en las superficies del inhalador de dosis medida que son contactadas por la composición farmacéutica a medida que pasa desde el recipiente en el que se almacena a la salida de la boquilla. También se usan como agentes de carga en procesos de llenado en dos etapas en los que el fármaco se mezcla con un excipiente polar adecuado. El excipiente polar de uso más común es etanol.

Los presentes inventores han descubierto que para el sulfato de salbutamol, el uso de R-152a como el propulsor, reduce la necesidad de excipientes polares y permite que se preparen composiciones que contienen cantidades muy pequeñas de excipientes polares o que están exentas de excipientes polares por completo, que prestan aún un buen rendimiento cuando se suministran desde un dispositivo de suministro de medicación, tal como un inhalador de dosis medida (IDM).

La composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención preferentemente consiste esencialmente en, y más preferentemente, consiste enteramente en los tres componentes enumerados. Por la expresión "consiste esencialmente en", los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, más preferentemente al menos un 98 % en peso y especialmente al menos un 99 % en peso de la composición farmacéutica, consiste en los tres componentes enumerados.

La composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención consiste esencialmente en, y más preferentemente, consiste enteramente en los tres componentes enumerados. Por la expresión "consiste esencialmente en", los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, más preferentemente al menos un 98 % en peso y especialmente al menos un 99 % en peso de la composición farmacéutica, consiste en los tres componentes enumerados.

Aunque no se prefiere, la composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención contiene opcionalmente al menos un excipiente polar. En principio, cualquier material polar que sea farmacéuticamente aceptable se puede emplear como un excipiente polar. Ejemplos de excipientes polares adecuados incluyen alcoholes, tales como alcohol etílico (etanol) y glicerol, y glicoles, tales como propilenglicol, polietilenglicoles y polipropilenglicoles. El excipiente polar más preferente es etanol, que se puede usar junto con otros excipientes polares pero se usa preferentemente solo. Preferentemente, la composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención está exenta de cualquier excipientes polar tal como etanol.

Cuando se emplea un excipiente polar, las cantidades obligatorias y preferentes de R-152a en el componente propulsor son como se trató anteriormente. Preferentemente, el componente propulsor consistirá enteramente en R-152a incluso cuando esté presente un excipiente polar.

Las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspecto de la presente invención encuentran utilidad particular en el suministro de sulfato de salbutamol desde un recipiente de aerosol presurizado usando un inhalador de dosis medida (IDM). En la presente solicitud, el componente propulsor funciona para suministrar el fármaco como un pulverizador de aerosol fino.

En una realización especialmente preferente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el suministro desde un recipiente presurizado que está exento de excipientes polares que comprende:

un componente propulsor que consiste en 1,1-difluoroetano (R-152a);  
 un componente tensioactivo que consiste en al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre polivinilpirrolidona y monooleato de sorbitano; y  
 un componente farmacológico que consiste en sulfato de salbutamol.

En la presente realización especialmente preferente, la composición farmacéutica preferentemente consiste esencialmente en, y más preferentemente, consiste enteramente en los tres componentes enumerados. El componente tensioactivo es preferentemente polivinilpirrolidona.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden comprender uno u otro aditivo más del tipo que se usan convencionalmente en formulaciones de fármacos para IDMI presurizados, tales como lubricantes de válvulas. Cuando se incluyen otros aditivos en las composiciones farmacéuticas, se usan normalmente en cantidades que son convencionales en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se almacenan normalmente en recipientes o botes presurizados que se deben usar en asociación con un dispositivo de suministro de medicación. Cuando se almacenan de este modo, las composiciones farmacéuticas están normalmente en estado líquido. En una realización preferente, el recipiente presurizado está diseñado para su uso en un inhalador de dosis medida (IDM).

En consecuencia, un tercer aspecto de la presente invención proporciona recipientes presurizados que mantienen respectivamente las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspecto de la presente invención. En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona dispositivos de suministro de medicación, especialmente inhaladores de dosis medidas, que tienen recipientes presurizados respectivamente que mantienen las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspecto de la presente invención.

En una realización especialmente preferente, la presente invención proporciona un recipiente presurizado que mantiene una composición farmacéutica que está exenta de excipientes polares que comprende:

un componente propulsor que consiste en 1,1-difluoroetano (R-152a);  
 un componente tensioactivo que consiste en al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre polivinilpirrolidona y monooleato de sorbitano; y  
 un componente farmacológico que consiste en sulfato de salbutamol.

En otra realización especialmente preferente, la presente invención proporciona un dispositivo de suministro de medicación, especialmente un inhalador de dosis medida, que tiene un recipiente presurizado que mantiene una composición farmacéutica que está exenta de excipientes polares que comprende:

un componente propulsor que consiste en 1,1-difluoroetano (R-152a);  
 un componente tensioactivo que consiste en al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre polivinilpirrolidona y monooleato de sorbitano; y  
 un componente farmacológico que consiste en sulfato de salbutamol.

En las presentes realizaciones especialmente preferentes, la composición farmacéutica preferentemente consiste esencialmente en, y más preferentemente, consiste enteramente en los tres componentes enumerados. El componente tensioactivo es preferentemente polivinilpirrolidona.

Las proporciones típicas y preferentes del componente farmacológico, el componente propulsor y el componente tensioactivo en la composición farmacéutica de las presentes realizaciones especialmente preferentes son como se trató anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son para su uso en medicina para tratar a un paciente que sufre o puede sufrir de un trastorno respiratorio y especialmente asma.

En consecuencia, también se describe un procedimiento para tratar a un paciente que sufre o puede sufrir de un trastorno respiratorio, especialmente asma, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de una composición farmacéutica como se trató anteriormente. La composición farmacéutica se suministra preferentemente al paciente usando un IDM.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante una simple operación de mezcla en la que se mezclan el componente propulsor que contiene R-152a, el componente tensioactivo y el sulfato de salbutamol en las proporciones requeridas en un vaso de mezclado adecuado. La mezcla se puede promover por agitación como es común en la técnica. De manera práctica, el componente propulsor que contiene R-152a se licua para ayudar al mezclado. Si la composición farmacéutica se prepara en un vaso de mezclado separado, entonces se puede transferir a recipientes presurizados para su almacenamiento, tales como recipientes presurizados que se usan como parte de los dispositivos de suministro de medicación y especialmente los IDM.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden preparar dentro de los límites de un recipiente presurizado, tal como un bote o vial de aerosol, de los que las composiciones se liberan en última instancia como un pulverizador de aerosol usando un dispositivo de suministro de medicación, tal como un IDM. En este procedimiento, se introduce una cantidad pesada del sulfato de salbutamol en el recipiente abierto. Entonces, se engarza una válvula sobre el recipiente y el componente propulsor que contiene 152a, en forma líquida, se introduce a través de la válvula en el recipiente a presión, opcionalmente después de primero evacuar el recipiente a través de la válvula. El componente tensioactivo se puede mezclar con el sulfato de salbutamol o, como alternativa, introducirse en el recipiente después de que la válvula haya sido instalada, ya sea solo o como una premezcla con el componente propulsor. La mezcla entera se puede tratar entonces para dispersar el fármaco en el propulsor o la mezcla propulsor/tensioactivo, p. ej., mediante agitación vigorosa o usando un baño ultrasónico. Botes adecuados pueden ser de plástico, metal o vidrio.

El bote se puede llenar con suficiente cantidad de la composición farmacéutica para proporcionar una pluralidad de dosificaciones. Los botes de aerosol presurizados que se usan en los IDM, normalmente contienen de 50 a 150 dosificaciones individuales.

Para composiciones farmacéuticas que comprenden un fármaco en suspensión en un propulsor, puede surgir el problema de que las partículas de fármaco suspendidas se depositen en las superficies interiores del bote y la válvula del dispositivo de suministro de fármaco. Este problema puede requerir proporcionar al interior del bote un revestimiento especial o un recubrimiento, tal como un recubrimiento de fluoropolímero y fabricar las válvulas a partir de materiales poliméricos especializados. Sin embargo, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formar una dispersión estable del fármaco, evitando de este modo el problema de la deposición del fármaco y sin embargo suministrar el fármaco como una bruma de aerosol suficientemente fina que es capaz de suministrar el fármaco profundamente en el pulmón.

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

#### Ejemplo 1

Se investigó la solubilidad de diversos tensioactivos en R-134a y R-152a. La solubilidad se investigó añadiendo un exceso del tensioactivo (aproximadamente 2 gramos) a 200 g del propulsor líquido en un vaso presurizado. El vaso se equilibró a 20 °C durante un periodo de algunas horas antes de decantar una muestra pesada del propulsor líquido sobrenadante saturado a través de un filtro en un vaso limpio. El propulsor se retiró lentamente por evaporación y el residuo se recogió en una pequeña cantidad de diclorometano. El diclorometano que contiene el residuo disuelto se transfirió a un crisol de platino pesado y se calentó (hasta aproximadamente 100 °C) para eliminar el disolvente. El residuo pesado, exento de disolvente representaba la cantidad de tensioactivo disuelto en el propulsor. Los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Tensioactivo	Refrigerante	Observación	Resultados de PCR
Ninguna	152a	Ninguna	N/D
Tween	152a	Hundido hasta el fondo, algunos dispersos en 152a	0,6 %
Tween	134a	Flotado en la parte superior, recubierto de los lados del vaso, algo dispersado en el K134a	0,25 %
Span 80	152a	Hundido hasta el fondo. Dispersado en el 152a	0,22 %
Span 80	134a	Flotado en la parte superior y algo en el fondo	0,07 %
Polivinilpirrolidona	152a	Hundido hasta el fondo, permaneció en su forma original	0,01 %
Polivinilpirrolidona	134a	Flotado en la parte superior, formó una capa dura quebradiza	0,005 %
PEG 400	152a	No se observaron capas posibles, dispersado en 152a	1,18 %
PEG 400	134a	No se observaron capas posibles, dispersado en 152a	1,08 %

Es evidente a partir de la tabla anterior que PVP, Tween y Span muestran todos aumentos significativos de solubilidad en R-152a en comparación con R134a. Mientras que PEG400 también muestra algún aumento de solubilidad, no es tan pronunciada.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que está exenta de excipientes polares, comprendiendo dicha composición:
  - 5 (a) un componente propulsor que consiste esencialmente en 1,1-difluoroetano (R-152a),
  - (b) un componente tensioactivo que consiste totalmente en al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona y monooleato de sorbitano; y
  - (c) un componente farmacológico que consiste en sulfato de salbutamol.
- 10 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 que consiste esencialmente en los componentes (a), (b) y (c).
3. Una composición farmacéutica para suministrar desde un recipiente presurizado, consistiendo dicha composición esencialmente en:
  - 15 (a) un componente propulsor que consiste esencialmente en 1,1-difluoroetano (R-152a),
  - (b) un componente tensioactivo que consiste totalmente en al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona y monooleato de sorbitano; y
  - (c) un componente farmacológico que consiste en sulfato de salbutamol.
- 20 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 3 que consiste totalmente en los componentes (a), (b) y (c).
5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el componente propulsor consiste totalmente en 1,1-difluoroetano (R-152a).
- 25 6. Un recipiente sellado herméticamente que contiene una composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. El recipiente sellado herméticamente de la reivindicación 6 que es un recipiente presurizado para su uso con un inhalador de dosis medida (IDM).
- 30 8. Un inhalador de dosis medida (IDM) equipado con un recipiente presurizado como se reivindica en la reivindicación 7.
- 35 9. Una composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso al tratar a un paciente que padece o puede padecer de un trastorno respiratorio, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de una composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 40 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que el trastorno respiratorio es asma.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 o la reivindicación 10 que puede suministrarse al paciente usando un inhalador de dosis medida (IDM).
- 45 12. Un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
  - 50 introducir una cantidad pesada del componente farmacológico en un recipiente abierto del que el componente farmacológico se liberará en última instancia como una pulverización de aerosol usando un dispositivo de suministro de medicamentos;
  - instalar un dispositivo de válvula sobre el recipiente;
  - introducir el componente propulsor, en forma líquida, a través de la válvula en el recipiente a presión; e
  - introducir el componente tensioactivo a través de la válvula en el recipiente a presión.
- 55 13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el propulsor líquido se mezcla junto con el componente tensioactivo y la mezcla líquida resultante se introduce en el recipiente a presión a través de la válvula.