

PROCESO PARA LA PREPARACION DE DISPERSIONES QUE COMPRENDEN INGREDIENTES ACTIVOS INMUNOSUPRESORES INHALABLES

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una dispersión que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma liposomal solubilizada en un vehículo líquido acuoso. Específicamente, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de dispersiones que comprenden ciclosporina A en forma liposomalmente solubilizada. Además, la presente invención se refiere a un proceso para la
- 10 preparación de composiciones farmacéuticas liofilizadas que comprenden un ingrediente activo inmunosupresor inhalable, así como a composiciones farmacéuticas liofilizadas que se pueden obtener mediante dicho proceso.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 La ciclosporina (CsA o 'ciclosporina' como se usa en el presente documento como sinónimo) es un oligopéptido cíclico con actividad inmunosupresora e inhibidora de la calcineurina. Se caracteriza por un mecanismo selectivo y reversible de inmunosupresión al bloquear la activación de los linfocitos T por la producción de ciertas citocinas que intervienen en la regulación de estos linfocitos T. Esto implica, en particular, la inhibición de la síntesis de
- 20 interleucina-2 que, al mismo tiempo, suprime la proliferación de linfocitos T citotóxicos que son responsables, por ejemplo, del rechazo de tejidos extraños. La ciclosporina actúa intracelularmente uniéndose a las llamadas ciclofilinas o inmunofilinas que pertenecen a la familia de proteínas que se unen a la ciclosporina con alta afinidad. El complejo de ciclosporina y ciclofilina posteriormente bloquea la serina-treonina-fosfatasa-calcineurina.
- 25 Su estado de actividad, a su vez, controla la activación de factores de transcripción como NF-KappaB o NFATp/c que juegan un papel decisivo en la activación de varios genes de citocinas, incluida la interleucina-2. Esto da como resultado la detención de los linfocitos inmunocompetentes durante la fase G0 o G1 del ciclo celular, ya que las proteínas que son esenciales para la división celular, como la interleucina-2, ya no se pueden producir. Las
- 30 células T auxiliares que aumentan la actividad de las células T citotóxicas que son responsables del rechazo son el sitio de ataque preferido de la ciclosporina. Además, la ciclosporina inhibe la síntesis y liberación de otras linfoquinas que son responsables de la proliferación de linfocitos T citotóxicos maduros y de otras funciones de los linfocitos. La capacidad de la ciclosporina para bloquear la interleucina-2 es fundamental para su eficacia
- 35 clínica: Los receptores de trasplantes que toleran bien sus trasplantes se caracterizan por una baja producción de interleucina-2. Los pacientes con reacciones de rechazo manifiesto, por el contrario, no muestran inhibición de la producción de interleucina-2.

La primera y hasta ahora única ciclosporina que se ha comercializado (en la década de 1980) es la ciclosporina A (CsA). CsA se define químicamente como ciclo-[[[(E) -(2S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metil-2-(metilamino)-6-octenoil]-L-2-aminobutiril-N-metilglicil-N-metil-L-leucil-L-valil-N-metil-L-leucil-L-alanil-D-alanil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-valilo]. Su disponibilidad inició una nueva era en la medicina de trasplantes porque, con su ayuda, la proporción de órganos trasplantados que permanecen funcionales a largo plazo podría aumentar sustancialmente. El primer medicamento de ciclosporina (Sandimmun® de Sandoz) ya podría aumentar la tasa de éxito en los trasplantes de riñón en un factor de aproximadamente 2. Una nueva preparación oral de ciclosporina (Neoral® de Sandoz, después Novartis) con una biodisponibilidad más alta y más confiable permitió una mejor dosificación y un mayor aumento de la tasa de éxito desde la década de 1990. A pesar de algunos nuevos desarrollos de agentes activos, la CsA sigue siendo un agente de uso frecuente en la medicina de trasplantes.

Hoy en día, los trasplantes de pulmón, en principio, también pueden llevarse a cabo con éxito si los pacientes son tratados con CsA. Desde la introducción de este agente activo en la terapia clínica, el número de trasplantes de pulmón realizados en todo el mundo ha aumentado de forma espectacular. Esto es cierto tanto para el trasplante de un solo pulmón como para el trasplante de ambos pulmones. Los trasplantes de pulmón normalmente se contemplan en el caso de pacientes con una enfermedad pulmonar en etapa final donde la terapia con medicamentos ha fallado y la esperanza de vida es corta debido a la enfermedad. Los trasplantes de un solo pulmón están indicados, por ejemplo, en el caso de ciertas formas de enfisema y fibrosis, como la fibrosis pulmonar idiopática. Ambos pulmones se trasplantan en casos de fibrosis quística (mucoviscidosis), hipertensión pulmonar primaria, enfisema con insuficiencia global, infecciones graves frecuentes así como fibrosis pulmonar idiopática con complicación por infecciones repetidas. En el caso de un trasplante de pulmón exitoso, la calidad de vida de los pacientes puede aumentar nuevamente a un nivel casi normal. Sin embargo, a diferencia de los trasplantes de corazón, riñón e hígado, los tiempos de supervivencia después de los trasplantes de pulmón todavía son relativamente cortos y ascienden a un promedio de solo 5 años. Esto podría deberse, entre otras cosas, al hecho de que el agente activo ciclosporina no se puede dosificar de forma eficaz en todos los pacientes debido a efectos secundarios sistémicos como disfunción renal, aumento de los niveles séricos de creatinina y urea, daño renal con cambios estructurales, por ejemplo, fibrosis intersticial, aumento de los niveles séricos de bilirrubina y enzimas hepáticas, hipertriquiosis, temblor, fatiga, dolor de cabeza, gingivitis hipertrófica, molestias gastrointestinales como anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, gastritis, gastroenteritis, parestesia, sensación de escozor en las manos y pies, hipertensión arterial, aumento de los niveles de grasa en sangre, acné, erupciones cutáneas, reacciones alérgicas de la piel, hiperglucemia, anemia, hiperuricemia, gota, aumento de peso corporal, edemas,

úlceras estomacales, convulsiones, trastornos menstruales, hiperpotasemia, hipomagnesemia, sofocos, eritema, picor, calambres musculares, dolor muscular, miopatía, etc.

Por lo tanto, sería deseable que, por ejemplo, después de un trasplante de pulmón o en casos de ciertas otras indicaciones, la CsA pudiera administrarse de manera dirigida y específica del tejido y para lograr solo una baja biodisponibilidad sistémica del agente activo con el fin de minimizar el impacto del agente activo en el tejido sano.

También podría usarse una forma de dosificación adecuada para el tratamiento y la prevención de enfermedades como el asma, la fibrosis pulmonar idiopática, la sarcoidosis, la alveolitis y las enfermedades del parénquima pulmonar (ver: *Drugs for the treatment of respiratory dis-eases*, edited by Domenico Spina, Clive p. Page et. al., Cambridge University Press, 2003, ISBN 0521773210). También resultan nuevos aspectos terapéuticos para el tratamiento tópico de posibles enfermedades autoinmunes incluidas, tales como neurodermatitis, psoriasis, eczema inespecífico, proliferaciones o mutaciones cutáneas, y para el tratamiento después de trasplantes de piel. Un campo de aplicación interesante se encuentra en el campo de la oftalmología, por ejemplo, para el tratamiento después de trasplantes de córnea, de queratoconjuntivitis u otras enfermedades oculares infecciosas que responden parcialmente de manera insuficiente a la terapia antiinflamatoria, por ejemplo, con esteroides. También es útil para el tratamiento de la queratitis en animales, como perros.

Se ha intentado administrar ciclosporina localmente, por ejemplo, en forma de colirio oleoso al 1% y al 2% (formulación según el código alemán de medicamentos que utilizan aceite de cacahuete refinado como solubilizante) o en forma de aerosol. Sin embargo, este enfoque normalmente falla, principalmente debido a la solubilidad acuosa muy baja del agente activo que hace que la administración eficaz sea considerablemente difícil. Así, en el caso de aplicación pulmonar, ciertos adyuvantes de solubilización que pueden utilizarse en el caso de administración oral no pueden emplearse por falta de tolerabilidad. Por ejemplo, las cápsulas de Optoral Sandimmun® (Novartis) que contienen ciclosporina A, comprenden una microemulsión concentrada con etanol, propilenglicol y cantidades significativas de surfactantes y, por tanto, constituyen una formulación que, en caso de inhalación, provocaría efectos tóxicos graves. Del mismo modo, el concentrado de solución para infusión Sandimmun® (Novartis), que está disponible para infusión, tampoco es inhalable: Los únicos adyuvantes que contiene son etanol y poli(oxietileno)-40-aceite de ricino. Se puede usar para infusión solo porque se diluye previamente con una solución de cloruro de sodio al 0,9% o una solución de glucosa al 5%, en una proporción de 1: 20 a 1: 100. Esto da como resultado grandes volúmenes que pueden administrarse por infusión, pero no por inhalación.

El documento WO 2007/065588 A1 divulga composiciones farmacéuticas líquidas que contienen una dosis terapéuticamente eficaz de una ciclosporina; un vehículo líquido acuoso; una primera sustancia solubilizante seleccionada entre el grupo de los fosfolípidos; y una segunda sustancia solubilizante seleccionada entre el grupo de surfactantes no iónicos. La composición descrita es adecuada para aplicación oral, parenteral, nasal, mucosal, tópica y particularmente pulmonar en forma de aerosol.

El documento WO 2016/146645 A1 describe formulaciones de ciclosporina liposomal que preferiblemente comprenden liposomas unilamelares. Los liposomas tienen preferiblemente un diámetro medio de como máximo aproximadamente 100 nm medido como z promedio utilizando espectroscopia de correlación de fotones y un índice de polidispersidad de como máximo aproximadamente 0,5 medido mediante espectroscopia de correlación de fotones.

La formulación se puede presentar como una formulación sólida para reconstitución con un solvente acuoso inmediatamente antes de la inhalación. La formulación sólida se puede preparar mediante cualquier método adecuado para eliminar el disolvente de una formulación líquida. Los ejemplos preferidos de métodos para preparar dicha formulación sólida son el secado por congelación y el secado por pulverización. Para proteger el ingrediente activo durante el proceso de secado, puede ser útil incorporar agentes lioprotectores y/o de carga, como un azúcar o un alcohol de azúcar, en particular sacarosa, fructosa, glucosa, trehalosa, manitol, sorbitol, isomaltosa o xilitol. Sin embargo, lo más notable es que el azúcar se añade a la formulación preformada que comprende la CsA encapsulada en liposomas.

Con respecto a la alta potencia de muchos ingredientes activos inmunosupresores macrocíclicos, como la ciclosporina A, el tacrolimus, el sirolimus y/o el everolimus, así como en vista de los efectos secundarios no deseados potencialmente graves que pueden tener estos potentes compuestos cuando no se dosifican correctamente, es de gran importancia que el contenido de estos ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos inmunosupresores macrocíclicos pueda controlarse con precisión en el proceso de fabricación. Esto es importante para evitar efectos secundarios potencialmente graves, como se describe anteriormente, debido a la sobredosis de estos compuestos o para evitar la falta de eficacia debido a la infradosificación, que también podría provocar complicaciones graves, como el rechazo del trasplante.

Por lo tanto, es de suma importancia que el contenido del agente activo inmunosupresor macrocíclico pueda determinarse y controlarse en cada paso del proceso de fabricación de una composición farmacéutica que comprende dichos ingredientes activos.

En este contexto, se considera problemática especialmente la muy baja solubilidad en solución acuosa de muchos agentes inmunosupresores macrocíclicos, especialmente de ciclosporina A y tacrolimus. Estos compuestos generalmente se preparan por fermentación y luego se purifican por cristalización. Lamentablemente, las propiedades físicas de estos compuestos altamente purificados tienden a cambiar con el transcurso del tiempo, por ejemplo, debido a procesos de agregación, aglutinación o conglomeración en los que se forman partículas más grandes que pueden tener un comportamiento de dispersión o disolución diferente, a menudo menos favorable. Esto, sin embargo, especialmente cuando se utiliza material que no se ha preparado recientemente, puede aumentar el riesgo de concentraciones imprecisas de ingredientes activos dispersos o disueltos en el proceso de fabricación y en la forma de dosificación final, en consecuencia.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un proceso mejorado para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprendan un ingrediente activo inmunosupresor inhalable tal como ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, everolimus u otros, que sea, en gran medida, independiente de las propiedades físicas con las que se suministra y despliega el ingrediente activo inmunosupresor macrocíclico.

Objetos adicionales de la presente invención se harán evidentes a partir de la presente memoria descriptiva que incluye los ejemplos y las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En el primer aspecto, la invención se refiere a un proceso para la preparación de una dispersión que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma liposomal solubilizada en un vehículo líquido acuoso, el proceso comprende los pasos de

a) proporcionar una mezcla que comprende

- el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable;
- una sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos;
- una sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos;
- opcionalmente uno o más excipientes; y
- el líquido portador acuoso;

b) dispersar la mezcla como se proporciona en el paso a) para formar una dispersión acuosa intermedia que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en el vehículo líquido acuoso; y

- c) homogeneizar la dispersión acuosa intermedia tal como se formó en el paso b) para formar la dispersión que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma liposomalmente solubilizada.

5 En un segundo aspecto, la presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de una composición farmacéutica liofilizada para reconstitución en un vehículo líquido acuoso, comprendiendo la composición farmacéutica liofilizada un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma solubilizada liposomalmente, en donde el proceso comprende la preparación de una dispersión que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma liposomalmente solubilizada en un vehículo
10 líquido acuoso según el proceso del primer aspecto de la invención; y que comprende además el paso de

- d) eliminar el vehículo líquido acuoso al menos parcialmente en condiciones de liofilización para formar la composición farmacéutica liofilizada.

15 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica liofilizada que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma liposomalmente solubilizada para reconstitución en un vehículo líquido acuoso, en donde la composición es obtenible o se obtiene mediante un proceso de acuerdo con el segundo aspecto de la invención.

20 En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica liofilizada según el tercer aspecto de la invención para usarse como medicamento para aplicación pulmonar.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 Los términos "consiste en", "consisten en" y "que consiste en" tal como se utilizan en el presente documento se denominan lenguaje cerrado, lo que significa que sólo están presentes los componentes mencionados. Los términos "comprende", "comprenden" y "que comprende", tal como se utilizan en el presente documento, se denominan lenguaje abierto, lo que significa que uno o más componentes adicionales también pueden estar presentes o no.

30 El término "ingrediente farmacéutico activo" (también denominado "API" a lo largo de este documento) se refiere a cualquier tipo de compuesto o derivado farmacéuticamente activo que sea útil en la prevención, diagnóstico, estabilización, tratamiento o, en términos generales, manejo de una condición, trastorno o enfermedad.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una dosis, concentración o fuerza que es útil para producir un efecto farmacológico deseado. En el contexto de la presente invención, el término "terapéuticamente efectivo" también incluye actividad profiláctica. La dosis terapéutica debe definirse dependiendo del caso individual de aplicación. Dependiendo de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, la vía de aplicación, así como la altura y el estado del paciente, debe determinarse una dosis terapéutica de una manera conocida por el experto en la materia.

En el contexto de la presente invención, una "composición farmacéutica" es una preparación de al menos un API y al menos un adyuvante que, en el caso más simple, puede ser, por ejemplo, un vehículo líquido acuoso como agua o solución salina.

"Uno" o "una" no excluye una pluralidad; es decir, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" deben entenderse como que incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente o requiera lo contrario. En otras palabras, todas las referencias a características o limitaciones singulares de la presente memoria descriptiva incluirán la característica o limitación plural correspondiente, y viceversa, a menos que se especifique lo contrario explícitamente o se implique claramente lo contrario por el contexto en el que se hace la referencia. Los términos "un", "una", "el" y "la" por lo tanto tienen el mismo significado que "al menos uno" o "uno o más" a menos que se defina de otra manera. Por ejemplo, la referencia a "un ingrediente" incluye mezclas de ingredientes y similares.

Cuando se usa aquí el término "aproximadamente" o "ca." compensará la variabilidad permitida en la industria farmacéutica e inherente a los productos farmacéuticos, como las diferencias en el contenido debido a la variación en la fabricación y/o la degradación del producto inducida por el tiempo. El término permite cualquier variación, que en la práctica de los productos farmacéuticos permitiría que el producto que se evalúa se considere bioequivalente en un mamífero a la concentración indicada de un producto reivindicado.

"Esencialmente", "aproximadamente", "sustancialmente" y similares en relación con un atributo o valor incluyen el atributo exacto o el valor preciso, así como cualquier atributo o valor que normalmente se considera que cae dentro de un rango normal o variabilidad aceptada en el campo técnico de que se trate. Por ejemplo, "sustancialmente libre de agua" significa que no se incluye agua deliberadamente en una formulación, pero no excluye la presencia de humedad residual.

En el contexto de la presente invención, una "solución acuosa coloidal" significa preferiblemente una solución sin disolvente orgánico que consiste principalmente en liposomas unilamelares que tienen un diámetro medio de como máximo 100 nm y/o un índice

de polidispersidad (PI por sus siglas en inglés) de no más de 0,50 en el que el agente activo está, al menos predominantemente, disuelto. Preferiblemente, el agua, o más específicamente la solución salina, es el único disolvente líquido contenido en la preparación. Además, se prefiere que la preparación sea una solución acuosa o una solución coloidal acuosa, es decir, un sistema líquido monofásico. Tal sistema está esencialmente libre de partículas dispersas que tienen un tamaño de partícula mayor que el coloidal. Por convención, las partículas por debajo de aproximadamente 1 μm se consideran partículas coloidales que no constituyen una fase separada y no dan como resultado un límite de fase físico. A veces, las partículas en un rango de tamaño justo por encima de 1 μm también se consideran coloidales. Preferiblemente, sin embargo, las soluciones acuosas coloidales como se usan aquí están esencialmente libres de partículas que claramente no pertenecen al espectro coloidal, es decir, por ejemplo, partículas que tienen un diámetro de 1 μm o más.

De acuerdo con el primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una dispersión que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma liposomal solubilizada en un vehículo líquido acuoso, el proceso comprende los pasos de

a) proporcionar una mezcla que comprende

- el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable;
- una sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos;
- una sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de tensioactivos no iónicos;
- opcionalmente uno o más excipientes; y
- el líquido portador acuoso;

b) dispersar la mezcla como se proporciona en el paso a) para formar una dispersión acuosa intermedia que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en el vehículo líquido acuoso; y

c) homogeneizar la dispersión acuosa intermedia tal como se formó en el paso b) para formar la dispersión que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma liposomalmente solubilizada.

El proceso de acuerdo con este primer aspecto de la presente invención es adecuado para la preparación de una dispersión que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma liposomalmente solubilizada. El término "dispersión" como se usa en este documento debe entenderse en un sentido amplio y significa, a menos que se especifique lo contrario, un sistema, en el que las partículas distribuidas como una fase dispersa se dispersan en una fase continua, específicamente en

una fase líquida continua, especialmente en un líquido acuoso como la fase continua. Un “ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable” como se usa en el contexto de la presente invención debe interpretarse en un sentido amplio y comprende ingredientes activos macrocíclicos inmunosupresores que se pueden administrar a humanos o animales, preferiblemente a humanos o animales de sangre caliente, específicamente a un humano, por inhalación, mientras que durante dicha inhalación el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor o API es transportado a al menos una parte o porción del sistema respiratorio de dicho animal o humano, específicamente a los pulmones de dicho animal o humano.

En el contexto de la presente invención, un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor puede ser, por ejemplo, ciclosporina A (en lo sucesivo también denominada “CsA”), tacrolimus, sirolimus y/o everolimus, específicamente sin embargo, ciclosporina A y/o tacrolimus, más específicamente ciclosporina A, en donde la ciclosporina A se define químicamente como ciclo-[[[E)-(2S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metil-2-(metilamino)-6-octenoil]-L-2-aminobutiril-N-metilglicil-N-metil-L-leucil-L-valil-N-metil-L-leucil-L-alanil-D-alanil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-leucil- N-metil-L-valil] (número CAS 59865-13-3) y es un péptido cíclico con actividad inmunosupresora.

En el contexto de la presente invención, la ciclosporina A puede usarse en cualquier calidad o de cualquier origen que sea adecuado para la preparación de una composición farmacéutica. Por ejemplo, la ciclosporina A puede prepararse mediante técnicas de fermentación estándar y puede, en realizaciones específicas, usarse en cualquier forma adecuada, como en cualquier tamaño de partícula o forma de polvo en el contexto del proceso según la presente invención.

El proceso de acuerdo con la presente invención permite preparar el ingrediente macrocíclico inmunosupresor inhalable tal como ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus y/o everolimus o una mezcla que comprende uno o más de estos compuestos, específicamente ciclosporina A, en forma liposomalmente solubilizada. El término “forma liposomalmente solubilizada” como se usa en el presente documento significa que el al menos un ingrediente macrocíclico inmunosupresor inhalable como se describe anteriormente, específicamente CsA, se incorpora o se intercala en las estructuras formadoras de liposomas que se formarán por los otros ingredientes, específicamente por la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos y por una sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos como se describe con más detalle a continuación. Sin embargo, las estructuras formadoras de liposomas a las que se hace referencia en el presente documento pueden tener o no una membrana bicapa cerrada o continua. En realizaciones específicas, las estructuras formadoras de liposomas pueden estar presentes al menos parcialmente en forma unilamelar o, preferiblemente, pueden estar

presentes predominantemente en forma unilamelar. El término "unilamelar" como se usa aquí significa que las estructuras formadoras de liposomas correspondientes solo comprenden una capa única formada por una sola membrana de bicapa lipídica y no una pluralidad de membranas de bicapa lipídica en una disposición en capas.

5 De acuerdo con el paso a) del proceso de la presente invención, se proporciona una mezcla que comprende, como primer ingrediente, el al menos un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable como se describe anteriormente, específicamente CsA. Como segundo ingrediente, la mezcla a proporcionar según el paso a) comprende una
10 sustancia formadora de membranas seleccionada del grupo de los fosfolípidos, o una mezcla de dos o más sustancias formadoras de membranas diferentes seleccionadas del grupo de los fosfolípidos.

El término "sustancia formadora de membrana", tal como se usa en el presente documento, significa que la sustancia es capaz de formar una membrana de bicapa lipídica mediante el autoensamblaje en un vehículo líquido acuoso, como agua o solución salina y/o
15 es capaz de formar liposomas en un vehículo líquido acuoso en las condiciones o circunstancias que se describen con más detalle a continuación.

Los fosfolípidos preferidos comprendidos por las estructuras formadoras de liposomas de la presente invención son, en particular, mezclas de fosfolípidos naturales o enriquecidos, por ejemplo, lecitinas tales como Phospholipon® G90, 100 o Lipoides 90, S 100
20 comercialmente disponible. Por consiguiente, en realizaciones específicas, la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos es una mezcla de fosfolípidos naturales.

Los fosfolípidos son lípidos anfífilos que contienen fósforo. Conocidos también como fosfatidos, juegan un papel importante en la naturaleza, especialmente porque los
25 constituyentes que forman la doble capa de las membranas biológicas y que se utilizan con frecuencia con fines farmacéuticos son aquellos fosfolípidos que se derivan químicamente del ácido fosfatídico. Este último es un glicerol-3-fosfato (generalmente doblemente) acilado en el que los residuos de ácidos grasos pueden tener diferentes longitudes. Los derivados de los ácidos fosfatídicos son, por ejemplo, las fosfocolinas o fosfatidilcolinas, en las cuales
30 el grupo fosfato está esterificado adicionalmente con colina, así como la fosfatidiletanolamina, los fosfatidilinosítoles, etc. Las lecitinas son mezclas naturales de diversos fosfolípidos que suelen contener una elevada proporción de fosfatidilcolinas. Los fosfolípidos preferidos según la invención son lecitinas así como fosfatidilcolinas puras o enriquecidas tales como dimiristoilfosfatidilcolina, di-palmitoil-fosfatidilcolina y
35 diestearoilfosfatidilcolina.

En realizaciones específicas adicionales, la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos que se proporcionarán en la mezcla del paso a) de la

presente invención es una lecitina que contiene residuos de ácidos grasos insaturados. En aún otras realizaciones específicas, la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos es una lecitina seleccionada del grupo que consiste en lecitina de soja, Lipoid 90, Lipoid S75, Lipoid S100, Phospholipon® G90, Phospholipon®100 o una lecitina comparable. En realizaciones específicas adicionales, la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos se selecciona de Lipoid S100, Lipoid S75, particularmente Lipoid S100.

El tercer ingrediente de la mezcla a proporcionar según el paso a) del proceso de la presente invención es una sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos o una mezcla de dos o más sustancias potenciadoras de la solubilidad diferentes seleccionadas del grupo de los surfactantes no iónicos. Los surfactantes no iónicos tienen, como otros surfactantes, al menos una región molecular más bien hidrófila y al menos una más bien lipófila. Hay surfactantes no iónicos monoméricos de bajo peso molecular y surfactantes no iónicos que tienen una estructura oligomérica o polimérica. Los ejemplos de surfactantes no iónicos adecuados como sustancias que mejoran la solubilidad de acuerdo con estar comprendidas por la mezcla del paso a) de la presente invención que comprende polioxietilen alquil éteres, ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán tales como, por ejemplo, polioxietilen sorbitán oleato, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, poloxámeros, vitamina E-TPGS (D-α-tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato) y tiloxapol.

En realizaciones específicas, la sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos puede seleccionarse del grupo de polisorbatos y vitamina E-TPGS, preferentemente se selecciona del grupo de polisorbatos. En una realización particularmente preferida, la sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos es el polisorbato 80.

Como cuarto ingrediente opcional, la mezcla a proporcionar según el paso a) del proceso de la presente invención puede comprender opcionalmente uno o más excipientes. Los excipientes adecuados a los que se hace referencia en el presente documento son conocidos por los expertos. Por ejemplo, la mezcla a proporcionar según el paso a) de la presente invención puede contener opcionalmente agentes correctores de pH para ajustar el pH, tales como bases, ácidos o sales fisiológicamente aceptables, opcionalmente como mezclas amortiguadoras. En este contexto, el término “fisiológicamente aceptable” no significa que uno de los excipientes deba ser tolerable por sí solo y sin diluir, lo que no sería el caso, por ejemplo, de la solución de hidróxido de sodio, sino que debe ser tolerable a la concentración en la que está contenido en la composición farmacéutica liofilizada, especialmente después de la reconstitución.

Se pueden seleccionar agentes correctores de pH o amortiguadores adecuados para ajustar el pH, *inter alia*, con respecto a la vía de aplicación prevista. Los ejemplos de excipientes potencialmente útiles de este grupo comprenden solución de hidróxido de sodio, sales básicas de sodio, calcio o magnesio como, por ejemplo, citratos, fosfatos, acetatos, tartratos, lactatos, etc., aminoácidos, sales ácidas como fosfatos de hidrógeno o fosfatos de dihidrógeno, especialmente los de sodio, además, ácidos orgánicos e inorgánicos como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido cromoglicínico, ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, lisina, metionina, hidrogenofosfatos ácidos de sodio o potasio, etc.

En realizaciones específicas adicionales, la mezcla a proporcionar de acuerdo con el el paso a) del proceso de la presente invención puede comprender uno o más excipientes adicionales que se seleccionan de agentes quelantes, por ejemplo, edetato disódico dihidratado, EDTA de calcio y sodio, preferiblemente edetato disódico dihidratado.

Además, la mezcla a proporcionar según el paso a) de la presente invención puede contener o no como excipientes adyuvantes osmóticamente activos para ajustarla a una osmolalidad deseada después de la reconstitución, lo cual es importante en ciertas aplicaciones como especialmente para la inhalación, con el fin de lograr una buena tolerabilidad. Dichos adyuvantes se denominan con frecuencia "agentes isotonizantes", incluso si su adición no da como resultado necesariamente una composición isotónica después de la reconstitución, sino una isotonicidad cercana a la osmolalidad fisiológica para lograr la mejor tolerabilidad fisiológica posible.

Un agente isotonizante usado con especial frecuencia es el cloruro de sodio, pero no es adecuado en todos los casos. En una realización ventajosa de la invención, la mezcla según el paso a) del proceso no contiene cloruro de sodio, excepto, por supuesto, cantidades ubicuas naturales de cloruro de sodio que también pueden estar contenidas en agua de calidad farmacéutica. En otra realización, la mezcla según el paso a) del proceso contiene una sal esencialmente neutra como agente isotonizante que no es cloruro de sodio, sino, por ejemplo, un sulfato de sodio o fosfato de sodio. Cabe señalar, sin embargo, que el agente isotonizante también puede estar comprendido por el líquido portador acuoso, por ejemplo, en forma de una solución acuosa de cloruro de sodio (solución salina). En este caso, sin embargo, también pueden ser preferibles sales distintas de las sales de sodio. Así, se sabe que ciertas sales de calcio y magnesio tienen un efecto positivo o de apoyo en la inhalación de soluciones de agente activo, posiblemente porque ellas mismas contrarrestan las irritaciones locales provocadas por la administración y porque tienen un efecto broncodilatador que actualmente se postula en la literatura clínica (por ejemplo, Hughes et al., Lancet. 2003; 361 (9375): 2114-7) y/o porque inhiben la adhesión de gérmenes a los proteoglicanos de la mucosa de las vías respiratorias de manera que indirectamente se

apoya el aclaramiento mucociliar como defensa natural del organismo contra patógenos (K.W. Tsang et al., Eur. Resp. 2003. 21, 932-938). Puede ser ventajoso, por ejemplo, el sulfato de magnesio, que tiene una tolerabilidad pulmonar excelente y puede inhalarse sin preocupaciones, así como el cloruro de calcio (1-10 mmol).

5 En realizaciones específicas adicionales, los excipientes adecuados que se pueden agregar a la mezcla que se proporcionará de acuerdo con el paso a) de la presente invención comprenden sacáridos o azúcares, tales como disacáridos como se describe con mayor detalle a continuación.

10 Como ingrediente adicional, la mezcla a proporcionar de acuerdo con el paso a) de la presente invención comprende un vehículo líquido acuoso o un portador líquido acuoso. El vehículo o portador líquido acuoso puede ser agua o una solución acuosa de sales farmacéuticamente aceptables o agentes isotonzantes y preferiblemente puede ser estéril. Sin embargo, en otras realizaciones preferidas, el líquido portador acuoso estéril es agua, preferiblemente agua esterilizada o estéril, tal como agua que es adecuada para
15 inyecciones.

 En realizaciones específicas del proceso de la presente invención, la cantidad de la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos, preferiblemente la lecitina que se proporciona en la mezcla de acuerdo con el paso a) es mayor que la cantidad de sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de los
20 surfactantes no iónicos. En realizaciones ejemplares, la relación en peso de la sustancia que forma la membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos, preferiblemente la lecitina, a la sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos, preferiblemente el polisorbato, se selecciona en el intervalo de aproximadamente 15: 1 a aproximadamente 9: 1, preferiblemente de aproximadamente 14: 1 a aproximadamente 12:
25 1, por ejemplo, aproximadamente 13: 1.

 En realizaciones específicas adicionales, la relación en peso entre la (suma de) sustancia(s) formadora(s) de membrana seleccionada(s) del grupo de fosfolípidos y la sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactante no iónico por un lado e ingrediente activo macrocíclico inhalable, específicamente CsA, que se
30 proporcionará en la mezcla de acuerdo con el paso a), por otro lado, se selecciona en el intervalo de aproximadamente 5: 1 a aproximadamente 20: 1, preferiblemente de aproximadamente 8: 1 a aproximadamente 12: 1 y más preferiblemente aproximadamente 9: 1.

 En aún otras realizaciones específicas, la relación en peso entre la sustancia
35 formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos, preferiblemente la lecitina, la sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos, preferiblemente el polisorbato y el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor

inhalable, específicamente CsA, se selecciona en el intervalo de aproximadamente 15: 1: 1,5 a aproximadamente 5: 0,3: 0,5, y preferiblemente aproximadamente 9: 0,7: 1.

5 En realizaciones específicas adicionales, la relación en peso de la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos como se describe anteriormente al ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, se selecciona en el intervalo de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 11:1, preferiblemente de aproximadamente 8.5:1 a aproximadamente 10:1, por ejemplo, aproximadamente 9:1.

10 En realizaciones ejemplares, la mezcla a proporcionar de acuerdo con el paso a) del proceso de la presente invención puede comprender el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, en una concentración seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 1 g/L a aproximadamente 7 g/ L, o de aproximadamente 2 g/L a aproximadamente 6 g/L o de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo 4 g/L.

15 En realizaciones ejemplares adicionales, la mezcla que se proporcionará de acuerdo con el paso a) del proceso de la presente invención puede comprender la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos como se describió anteriormente, específicamente el Lipoide tal como el Lipoide S100, en una concentración seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 20 g/L a aproximadamente 60 g/L, o
20 de aproximadamente 30 g/L a aproximadamente 50 g/L, o de aproximadamente 30 g/L a aproximadamente 40 g/L.

En aún otras realizaciones ejemplares, la mezcla que se proporcionará de acuerdo con el paso a) del proceso de la presente invención puede comprender la sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos como se
25 describió anteriormente, específicamente el polisorbato tal como el polisorbato 80, en una concentración seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 1 g/L a aproximadamente 5 g/L, seleccionada específicamente dentro del intervalo de aproximadamente 2 g/L a aproximadamente 4 g/L, o de aproximadamente 2,5 g/L a aproximadamente 3,5 g /L.

30 En realizaciones específicas, la mezcla a proporcionar según el paso a) del proceso de la presente invención puede comprender al menos un sacárido o azúcar, específicamente al menos un disacárido como excipiente. El disacárido que puede estar comprendido por la mezcla según el paso a) del proceso puede, en realizaciones específicas, seleccionarse del grupo que consiste en sacarosa (sacarosa; los términos “sacarosa” y “sucrosa” tal como se
35 usan aquí tienen el mismo significado y se usan como sinónimos para β -D-fructofuranosil α -D-glucopiranosido; número CAS 57-50-1), lactosa (β -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucosa;

número CAS 63-42-3) y trehalosa (α -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 1)- α -D-glucopiranosido; número CAS 99-20-7). En realizaciones específicas, la mezcla proporcionada según el paso a) del proceso comprende sacarosa como excipiente.

5 En realizaciones específicas adicionales de la mezcla a proporcionar de acuerdo con el paso a) del proceso de la presente invención, la proporción del peso del al menos un
sacárido o disacárido elegido, preferiblemente sacarosa, al peso de ciclosporina A en la
mezcla a ser proporcionado de acuerdo con el paso a) del proceso de la presente invención
se selecciona en el intervalo de aproximadamente 10: 1 a aproximadamente 30:1, o de
aproximadamente 20:1 a aproximadamente 30:1 o de aproximadamente 20:1 a
10 aproximadamente 27,5:1 o de aproximadamente 22,5:1 a aproximadamente 27,5:1.

En consecuencia, en realizaciones ejemplares adicionales, la mezcla que se
proporcionará de acuerdo con el paso a) de la presente invención puede comprender un
disacárido, específicamente sacarosa, trehalosa y/o lactosa, especialmente sacarosa en
una concentración seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 60 g/L a
15 aproximadamente 140 g/L, o de aproximadamente 80 g/L a aproximadamente 120 g/L, o de
aproximadamente 90 g/L a aproximadamente 110 g/L.

Para proporcionar la mezcla según el paso a) del proceso de la presente invención,
los ingredientes elegidos como se describe anteriormente pueden agregarse a un recipiente
adecuado, como el recipiente de dirección, y pueden agitarse usando técnicas estándar
20 hasta que se obtenga una mezcla homogénea. En realizaciones específicas, los
ingredientes pueden agregarse al recipiente juntos de una vez o consecutivamente, según
corresponda. Por ejemplo, el vehículo o portador líquido acuoso elegido, tal como agua
esterilizada, se puede añadir al recipiente como primer ingrediente.

En realizaciones ejemplares adicionales, los excipientes elegidos pueden luego
25 agregarse al vehículo líquido acuoso, específicamente agua, y agitarse hasta que se alcance
una disolución suficiente o completa. A la mezcla o solución resultante se pueden añadir
todos los demás ingredientes de una vez o consecutivamente. Por ejemplo, se puede añadir
la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos y la mezcla
resultante se puede agitar hasta que se obtiene una dispersión suficientemente homogénea.
30 A continuación, se puede añadir a la mezcla la sustancia potenciadora de la solubilidad
seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos y agitarla hasta que se forme una
dispersión suficientemente homogénea. Finalmente, de acuerdo con realizaciones
ejemplares, el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable elegido,
específicamente CsA, puede agregarse y agitarse hasta que se forme una dispersión
35 suficientemente homogénea.

La preparación de la mezcla según el paso a) del proceso de la presente invención
puede llevarse a cabo aproximadamente a temperatura ambiente o, dependiendo de los

componentes específicos que se agreguen o disuelvan, por encima o por debajo de la temperatura ambiente, generalmente a una temperatura seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 0 °C o de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 45 °C o de aproximadamente 50 °C. En realizaciones específicas, algunos componentes, específicamente excipientes o sales, se pueden agregar a temperatura elevada, por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 50 °C o de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 45 °C y después de eso la temperatura se puede bajar, por ejemplo, a temperatura ambiente o menos, tal como a una temperatura seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 0 °C o de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 25 °C o de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C, dependiendo de los otros ingredientes o componentes a añadir o disolver. Opcionalmente, por ejemplo, para completar la disolución de ingredientes específicos, se pueden añadir a la mezcla cantidades adicionales de agua o el vehículo líquido acuoso elegido o se pueden eliminar de la mezcla mediante técnicas conocidas por los expertos. La mezcla acuosa líquida resultante se puede someter luego al paso b) del proceso como se describe a continuación.

De acuerdo con el paso b) del proceso de la presente invención, la mezcla proporcionada en el paso a) se dispersa para formar una dispersión acuosa intermedia que comprende al menos un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente ciclosporina A, en el vehículo líquido acuoso. Para realizar la dispersión según el paso b), la mezcla preparada según el paso a) como se describe anteriormente se puede transferir a un recipiente adecuado para dispersar la mezcla o, en realizaciones alternativas, la dispersión se puede realizar en el mismo recipiente del aparato como se usa en el paso a). Los recipientes adecuados pueden ser, por ejemplo, recipientes hechos de un material adecuado para la preparación de composiciones farmacéuticas tales como materiales poliméricos adecuados o preferiblemente acero inoxidable. Dependiendo del volumen final total de la mezcla a dispersar, el recipiente puede tener un volumen generalmente en el intervalo de aproximadamente 100 L a aproximadamente 1.000 L, a menudo de aproximadamente 400 L a aproximadamente 700 L. En realizaciones específicas, el volumen del recipiente se elige para exceder sustancialmente el volumen final total de la mezcla a dispersar, en realizaciones específicas en al menos un 50% o incluso en al menos un 10% del volumen final total de la mezcla a dispersar. En realizaciones ejemplares específicas adicionales, el recipiente puede tener un diámetro (interior) dentro del intervalo de aproximadamente 700 mm a aproximadamente 1.400 mm de aproximadamente 700 mm a aproximadamente 1.000 mm, o de aproximadamente 850 mm a aproximadamente 950 mm o a aproximadamente 920 mm.

En general, la dispersión según el paso b) del proceso de la presente invención se lleva a cabo usando un dispersor adecuado para dispersar mezclas líquidas, específicamente mezclas líquidas acuosas que comprenden otros constituyentes como los

descritos anteriormente en cantidades y concentraciones como también se describe en detalle anteriormente. El dispersante elegido puede, por ejemplo, ser móvil o, en otras palabras, sumergirse y retirarse de la mezcla acuosa a dispersar. Sin embargo, en realizaciones adicionales, el dispersor puede estar firmemente unido o integrado en el recipiente en el que se lleva a cabo la dispersión. Sin embargo, en realizaciones adicionales, el dispersor se puede colocar entre dos recipientes como un dispersor en línea como se describe con más detalle a continuación.

En realizaciones específicas, la dispersión según el paso b) se lleva a cabo usando un dispersor de tipo rotor-estator. Los dispersores de tipo rotor-estator son conocidos por los expertos en la técnica y están disponibles comercialmente, por ejemplo, de IKA-Werke GmbH & Co KG, Alemania, tales como dispersores por lotes ULTRA-TURRAX® UTE. Los dispersores del tipo rotor-estator normalmente comprenden un rotor adaptado para girar a alta velocidad en un estator correspondiente, estando tanto el rotor como el estator sumergidos en la mezcla a dispersar. En realizaciones específicas, el rotor y/o el estator comprenden una multiplicidad de dientes. Habitualmente, estos dientes están firmemente fijados a una placa base del rotor o del estator y preferentemente están orientados paralelos al eje principal de giro de dicho rotor o del eje de accionamiento principal del dispersor que conecta el motor del dispersor con el rotor. Los dientes pueden estar dispuestos alrededor de la circunferencia correspondiente del rotor y/o del estator, respectivamente, normalmente en forma de filas de dientes. Cabe señalar que tanto el rotor como el estator pueden tener una sola fila de dientes o una multiplicidad de filas de dientes que luego suelen estar dispuestas de manera concéntrica con respecto al eje principal de rotación del dispersor. La mezcla a dispersar, debido a la rotación del rotor, normalmente se fuerza a través de los huecos entre los dientes o filas de dientes del rotor y/o el estator, por lo que se ejerce una fuerza cortante sobre la mezcla a dispersar.

En realizaciones específicas adicionales, la dispersión según el paso b) de la presente invención también se puede realizar usando un dispersor en línea. Los dispersores en línea están disponibles comercialmente, por ejemplo, de IKA-Werke GmbH & Co KG, Alemania, como dispersores en línea ULTRA-TURRAX® UTL. Dichos dispersores en línea permiten, por ejemplo, la dispersión continua de la mezcla o la dispersión desde un primer recipiente A a un segundo recipiente B y viceversa, por lo que la mezcla a dispersar se carga continuamente en un dispersor (externo).

Como medida de las fuerzas de corte ejercidas sobre la mezcla a dispersar, se puede utilizar la "tasa de corte" o, en otras palabras, la "velocidad de corte". El término "velocidad de corte" tal como se utiliza en el presente documento, especialmente cuando se utiliza en relación con un dispersor de tipo rotor-estator, que tiene una dimensión de $[1/s]$ o $[s^{-1}]$, puede determinarse dividiendo la velocidad circunferencial del rotor medida en $[m/s]$, como se

describe con más detalle a continuación, por la distancia o, en otras palabras, por el ancho del espacio entre el rotor y el estator medido en [m] según la Fórmula (I):

$$(I) \quad F_R = v_u / ds$$

5 en donde F_R significa la tasa de corte, v_u significa la velocidad circunferencial del rotor y ds significa el ancho del espacio entre el estator y el rotor y en donde la velocidad circunferencial del rotor se calcula de acuerdo con la Fórmula (II):

$$(II) \quad v_u = d \cdot \pi \cdot n/60$$

 en donde d es el diámetro del rotor y n indica la velocidad de rotación del rotor en rpm (revoluciones por minuto).

10 En realizaciones específicas en las que se usa un dispersor del tipo rotor-estator como se describe anteriormente, el rotor puede tener un diámetro generalmente dentro del intervalo de aproximadamente 50 mm a aproximadamente 150 mm o de aproximadamente 60 a aproximadamente 140 mm. Específicamente en los casos en los que se usa un dispersor por inmersión o por lotes como se describe anteriormente, el rotor puede tener un

15 diámetro dentro del intervalo de aproximadamente 80 mm a aproximadamente 120 mm o dentro del intervalo de aproximadamente 90 mm a aproximadamente 110 mm, tal como de aproximadamente 95 mm a aproximadamente 105 mm. En realizaciones específicas adicionales en las que se usa un dispersor en línea como se describe con más detalle a continuación, el rotor puede tener un diámetro seleccionado dentro del intervalo de

20 aproximadamente 100 mm a aproximadamente 140 mm o de aproximadamente 110 a aproximadamente 130 mm. En realizaciones adicionales, el estator correspondiente normalmente se adapta para rodear el rotor correspondiente. En consecuencia, el diámetro (interior) del espacio en el que se aloja el rotor correspondiente suele corresponder al diámetro del rotor más dos veces la distancia del espacio entre el rotor y el estator. Este

25 espacio, en realizaciones específicas, normalmente no supera aproximadamente 4 mm o aproximadamente 3 mm o aproximadamente 2 mm y puede, especialmente en los casos en los que se usa un dispersor por inmersión o por lotes, a seleccionarse dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 mm, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 mm, o de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 0,9 mm. En

30 realizaciones específicas adicionales, especialmente en los casos en los que se usa un dispersor en línea, el espacio (espacio de corte) puede seleccionarse dentro de un intervalo de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,6 mm, o de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 0,5 mm, o de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,4 mm.

 En realizaciones específicas, la dispersión según el paso b) se realiza a una tasa de

35 corte (velocidad de corte) de al menos 22.000 1/s (veintidós mil 1/s), o al menos 24.000 1/s, o al menos 25.000 1/s. En realizaciones específicas adicionales, la dispersión de acuerdo

con el paso b) se puede realizar a una tasa de corte (velocidad de corte) seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 22.000 l/s a aproximadamente 120.000 1/s, o de aproximadamente 22.000 1/s a aproximadamente 100.000 1/s. En realizaciones específicas adicionales, especialmente en los casos en los que se usa un dispersor por inmersión o por lotes, la dispersión de acuerdo con el paso b) del proceso se puede realizar a una velocidad de corte de aproximadamente 24.000 l/s a aproximadamente 80.000 1/s o a aproximadamente 60.000 1/s o desde aproximadamente 25.000 1/s hasta aproximadamente 55.000 1/s o desde aproximadamente 22.000 1/s o desde aproximadamente 25.000 1/s hasta aproximadamente 40.000 1/s o desde aproximadamente 25.000 1/s hasta aproximadamente 38.000 1/s o desde aproximadamente 27.000 1/s o desde aproximadamente 28.000 1/s hasta aproximadamente 37.000 1/s o desde aproximadamente 30.000 hasta aproximadamente 37.000 1/s.

En realizaciones específicas adicionales, especialmente en los casos en los que se usa un dispersor en línea, la dispersión de acuerdo con el paso b) del proceso se puede realizar a una velocidad de corte de aproximadamente 40.000 1/s a aproximadamente 110.000 1/s o a aproximadamente 100.000 1/s o de aproximadamente 45.000 1/s a aproximadamente 90.000 1/s o de aproximadamente 50.000 1/s o de aproximadamente 55.000 1/s a aproximadamente 85.000 1/s o de aproximadamente 60.000 1/s a aproximadamente 85.000 1/s o de aproximadamente 65.000 1/s a aproximadamente 75.000 1/s.

El rotor y el estator, en realizaciones específicas, cada uno puede tener una pluralidad de dientes como se describe anteriormente. El número de dientes conectados al estator y al rotor puede elegirse independientemente uno de otro. En realizaciones específicas, el número de dientes del rotor y el estator cada uno es al menos aproximadamente 10, o al menos aproximadamente 15, o al menos aproximadamente 20. El número de dientes del rotor, en general, puede elegirse dentro de un amplio intervalo que a menudo supera los 50, 75 o incluso 100 dientes cada uno. En realizaciones específicas, especialmente en los casos en los que se usa un dispersor por inmersión o por lotes, el rotor puede tener un número de dientes seleccionados dentro del intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 75, o de aproximadamente 10 o 15 a aproximadamente 40 o 50, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 35. El número de dientes del estator, en general, puede elegirse independientemente dentro de un amplio intervalo que a menudo supera los 50, 75 o incluso 100 dientes cada uno. En realizaciones específicas, especialmente en los casos en los que se usa un dispersor por inmersión o por lotes, el estator tiene un número de dientes seleccionados dentro del intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 75, o de aproximadamente 10 o 15 a aproximadamente 40 o 50, o de aproximadamente unos 20 a aproximadamente 35. En estos casos, los dientes individuales pueden estar separados unos de otros normalmente por aproximadamente 15

o 10 mm o menos, como seleccionados dentro de un intervalo de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 8 mm o de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 6 mm tal como aproximadamente 4 mm.

5 En realizaciones específicas adicionales, especialmente en el caso de que se use un dispersor en línea, el rotor puede tener un número de dientes seleccionados dentro del intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 75, o de aproximadamente 20 o 30 a aproximadamente 60 o 50, o de aproximadamente 35 a aproximadamente 45. En estos casos, el estator puede tener un número de dientes seleccionados dentro del intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 80, o de aproximadamente 35 o 40 a aproximadamente 75 o 70, o de aproximadamente 45 o 40 a aproximadamente 60. En estos casos, los dientes individuales pueden estar separados entre sí normalmente en aproximadamente 10 o 5 mm o menos, tal como se selecciona dentro de un intervalo de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 5 mm o de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 2,5 mm. Especialmente en los casos en los que se usa un dispersor en línea, la distancia entre los dientes del estator entre sí y los dientes del rotor entre sí puede diferir, como de aproximadamente 1,0 mm a aproximadamente 2,0 mm, por ejemplo 1,6 mm para el estator y de aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 2,5 mm, por ejemplo 2,0 mm para el rotor.

20 Como medida adicional de las fuerzas de corte ejercidas sobre la mezcla a dispersar según el paso b) del proceso de la presente invención, se puede utilizar la "frecuencia de corte". El término "frecuencia de corte" tal como se usa en este documento, especialmente cuando se usa en conexión con un dispersor de tipo rotor-estator, que tiene la dimensión de [1/s] o [s⁻¹], puede determinarse multiplicando la velocidad de rotación del rotor [1/s] por el número de dientes del rotor y el número de dientes del estator de acuerdo con la Fórmula (III):

$$(III) F_s = n \cdot S_{\text{Rotor}} \cdot S_{\text{Estator}}$$

en donde F_s denota la frecuencia de corte, n es la velocidad de rotación del rotor medida en [1/s] y S_{Rotor} y S_{Estator} significan el número de dientes del rotor y del estator, respectivamente.

30 En realizaciones específicas, la dispersión según el paso b) del proceso de la presente invención se realiza a una frecuencia de corte de al menos 42.000 1/s, o al menos 44.000 1/s, o al menos 45.000 1/s. En realizaciones específicas adicionales, especialmente en los casos en los que se usa un dispersor por inmersión o por lotes, la dispersión según el paso b) se realiza a una frecuencia de corte seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 42.000 1/s a aproximadamente 140.000 1/s, o desde aproximadamente 42.000 1/s hasta aproximadamente 120.000 1/s o desde aproximadamente 45.000 1/s hasta aproximadamente 100.000 1/s. En otras realizaciones específicas adicionales, en estos

casos la velocidad de corte puede seleccionarse dentro del intervalo de aproximadamente 50.000 1/s hasta aproximadamente 140.000 o hasta aproximadamente 100.000 1/s o de aproximadamente 50.000 1/s a aproximadamente 80.000 1/s o de aproximadamente 55.000 1/s hasta aproximadamente 75.000 1/s o hasta aproximadamente 70.000 1/s.

5 En aún otras realizaciones específicas, la dispersión de acuerdo con el paso b) del proceso de la presente invención, especialmente en los casos en los que se usa un dispersor por inmersión o por lotes, se puede realizar en una combinación de una velocidad de corte específica con una frecuencia de corte específica, como a una tasa de corte (velocidad de corte) de al menos 22.000 1/s (veintidós mil 1/s), o al menos 24.000 1/s, o al menos 25.000
10 1/s y a una frecuencia de corte de al menos 42.000 1/s, o al menos 44.000 1/s, o al menos 45.000 1/s. En realizaciones específicas adicionales en las que se utiliza un dispersor de inmersión, la dispersión según el paso b) se puede realizar con una velocidad de corte seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 28.000 1/s a aproximadamente 37.000 1/s o de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 37.000 1/s y una frecuencia
15 de corte de aproximadamente 50.000 1/s a aproximadamente 80.000 1/s o de aproximadamente 55.000 1/s a aproximadamente 75.000 1/s o a aproximadamente 70.000 1/s.

En realizaciones específicas adicionales, especialmente en los casos en los que se usa un dispersor en línea como se describe anteriormente, la dispersión de acuerdo con el
20 paso b) se puede realizar a una frecuencia de corte seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 100.000 1/s a aproximadamente 200.000 1/s, o desde aproximadamente 110.000 1/s a aproximadamente 190.000 1/s o desde aproximadamente 120.000 1/s a aproximadamente 180.000 1/s. En aún otras realizaciones específicas, en estos casos la tasa de corte puede seleccionarse dentro del intervalo de aproximadamente 130.000 1/s a
25 aproximadamente 170.000 o de aproximadamente 140.000 1/s a aproximadamente 160.000 1/s.

En otras realizaciones específicas adicionales en las que se usa un dispersor en línea como se describe anteriormente, la dispersión de acuerdo con el paso b) se puede realizar a una tasa de corte seleccionada en el intervalo de aproximadamente 55.000 L/s a
30 aproximadamente 85.000 1/s o de aproximadamente 60.000 1/s a aproximadamente 85.000 1/s o de aproximadamente 65.000 1/s a aproximadamente 75.000 1/s y una frecuencia de corte seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 120.000 1/s a aproximadamente 180.000 1/s o de aproximadamente 130.000 1/s a aproximadamente 170.000 o desde aproximadamente 140.000 1/s a aproximadamente 160.000 1/s.

35 Como ya se mencionó anteriormente, la dispersión de acuerdo con el paso b) se puede realizar utilizando un dispersor de inmersión, o, en otras palabras, un dispersor que está dispuesto de forma fija en el recipiente de dispersión o que puede retirarse sumergido

en la mezcla a dispersar. Sin embargo, en realizaciones alternativas, la dispersión según el paso b) se puede realizar utilizando un dispersor en línea como se describe anteriormente. Sin embargo, en realizaciones adicionales, la dispersión según el paso b) de la presente invención se puede realizar utilizando tanto un dispersor de inmersión (o una pluralidad de dispersores de inmersión simultáneamente) como un dispersor en línea. En realizaciones específicas adicionales, el dispersor de inmersión y el dispersor en línea pueden usarse consecutivamente. Por ejemplo, en realizaciones específicas, la dispersión según el paso b) de la presente invención puede llevarse a cabo utilizando primero un dispersor de inmersión, específicamente en las condiciones descritas en detalle anteriormente, seguido de la dispersión utilizando un dispersor en línea en las condiciones también descritas en detalle anteriormente. En realizaciones específicas adicionales, las condiciones elegidas para la dispersión (parcial) realizada con un dispersor de inmersión, especialmente con respecto a la tasa de corte, la frecuencia de corte y/o la velocidad de rotación del rotor elegidas difieren de la dispersión (parcial) realizada con un dispersor en línea.

Como se discutió anteriormente, el rotor del dispersor de tipo rotor-estator que puede usarse en el paso b) del proceso de la presente invención puede tener una multiplicidad de dientes que pueden estar dispuestos a lo largo de un perímetro o perímetro circunferencial del rotor y en los cuales la multiplicidad de dientes preferiblemente tiene la misma distancia a los respectivos dientes vecinos en la fila. Además, el rotor puede tener o no una multiplicidad de filas de dientes que normalmente están dispuestas de manera concéntrica con respecto al eje de rotación principal del rotor. En consecuencia, en realizaciones específicas, especialmente en los casos en los que se usa un dispersor de inmersión, el rotor puede tener múltiples filas de dientes, como de 2 a 4 filas de dientes, o de 2 a 3 filas de dientes.

Además, el estator correspondiente también puede tener o no una multiplicidad de filas de dientes que normalmente están dispuestas de manera concéntrica con respecto al eje de rotación principal del estator. En consecuencia, en realizaciones específicas, el estator tiene múltiples filas de dientes, como de 2 a 4 filas de dientes, o de 2 a 3 filas de dientes. En realizaciones específicas adicionales, el rotor y el estator combinados tienen un total de 2 a 8, específicamente de 3 a 6 filas de dientes. En realizaciones específicas adicionales, especialmente en los casos en los que se usa un dispersor en línea, el rotor y el estator también pueden tener múltiples filas de dientes, como de 3 a 12 filas de dientes combinadas, o de 6 a 10 filas de dientes combinadas, por ejemplo 8 filas de dientes para rotor y estator combinados.

La dispersión de acuerdo con el paso b) del proceso de la presente invención para proporcionar la dispersión acuosa intermedia que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en el vehículo líquido acuoso generalmente se lleva

a cabo a una alta velocidad de rotación del rotor del dispersor, generalmente a una velocidad de rotación de hasta aproximadamente 10.000 rpm o hasta aproximadamente 8.000 rpm (revoluciones por minuto). En realizaciones específicas, especialmente en los casos en los que se usa un dispersor de inmersión, la dispersión se puede realizar a una velocidad de rotación (del rotor del dispersor) seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 2.000 rpm o de aproximadamente 3.000 rpm a aproximadamente 6.000 rpm o de aproximadamente 3.000 rpm o aproximadamente 4.000 rpm a aproximadamente 5.500 rpm. Dependiendo del diámetro del rotor elegido, esto da como resultado una velocidad circunferencial del rotor de al menos aproximadamente 10 m/s. En realizaciones específicas, la dispersión según el paso b) se lleva a cabo con una velocidad circunferencial del rotor seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 15 m/s a aproximadamente 40 m/s, o de aproximadamente 15 m/s a aproximadamente 30 m/s. s.

En realizaciones específicas adicionales, especialmente en los casos en los que se usa un dispersor en línea, la dispersión se puede realizar a una velocidad de rotación (del rotor del dispersor) seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 2.000 rpm o de aproximadamente 3.000 rpm a aproximadamente 6.000 rpm o de aproximadamente 3.000 rpm o aproximadamente 3.500 rpm a aproximadamente 4,500 rpm.

Para lograr tales velocidades circunferenciales, en realizaciones específicas, la dispersión según el paso b) se realiza utilizando un dispersor con un motor que tiene una potencia de al menos 2 kW, específicamente con un motor que tiene una potencia seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 2 kW a aproximadamente 10 kW, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 kW.

Para preparar la dispersión acuosa intermedia que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en el vehículo líquido acuoso, la dispersión según el paso b) se realiza durante un período de tiempo, normalmente superior a 10 min o 15 min o 1 h o incluso 2 h. En muchos casos, especialmente cuando se usa solo un dispersor de inmersión o un dispersor en línea, la dispersión de acuerdo con el paso b) se realiza durante un período (total) de al menos aproximadamente 1 h o al menos aproximadamente 3 h, por ejemplo, durante un período seleccionado dentro del intervalo de aproximadamente 1 h a aproximadamente 8 h, o de aproximadamente 3 h a aproximadamente 8 h, o de aproximadamente 3 h a aproximadamente 5 h o de aproximadamente 1 h a aproximadamente 4 h.

En realizaciones específicas adicionales, como se describió en detalle anteriormente, la dispersión de acuerdo con el paso b) del proceso de la presente invención puede llevarse a cabo usando un dispersor de inmersión así como un dispersor en línea, en donde se usan el dispersor de inmersión y el dispersor en línea consecutivamente. En realizaciones específicas, la dispersión puede comenzar utilizando un dispersor de

inmersión (o una pluralidad de dispersores de inmersión) seguido de un dispersor en línea. En estos casos, también se pueden reducir los tiempos de dispersión. Por ejemplo, la dispersión usando un dispersor de inmersión se puede llevar a cabo durante un período de hasta aproximadamente 1 h o hasta aproximadamente 30 min, por ejemplo, de
5 aproximadamente 10 a aproximadamente 30 min, seguido de la dispersión utilizando un dispersor en línea durante un período de hasta 6 h o hasta 4 h, por ejemplo, durante un período de aproximadamente 1 h a aproximadamente 4 h, lo que puede ayudar a reducir eficazmente la duración total de la etapa de dispersión.

En realizaciones específicas adicionales, la dispersión según el paso b) se puede
10 realizar a una temperatura (de la mezcla a dispersar) seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C, o de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, o de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25°C o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C. Para evitar un aumento de la temperatura, la mezcla se puede enfriar usando técnicas estándar, si es necesario. En
15 realizaciones específicas adicionales, la dispersión según el paso b) se realiza a presión ambiental (atmosférica).

La dispersión acuosa intermedia resultante que comprende al menos un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, en el vehículo líquido acuoso obtenido según el paso b) del proceso ya comprende el ingrediente activo
20 macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma solubilizada liposomalmente, específicamente CsA solubilizada liposomalmente (L -CsA) hasta cierto punto. Sin embargo, para completar la solubilización del ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable elegido, específicamente CsA, y para reducir aún más el tamaño de partícula de los liposomas formados, la mezcla resultante se somete a una mayor homogeneización de
25 acuerdo con el siguiente proceso paso c) como se describe a continuación.

De acuerdo con el paso c) del proceso de la presente invención, la dispersión acuosa intermedia formada en el paso b) se homogeneiza para formar la dispersión que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma solubilizada liposomalmente, en donde, preferiblemente, al menos aproximadamente el 90 % hasta
30 aproximadamente el 100% del ingrediente activo inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, de la cantidad total de dicho compuesto introducido según el paso a) está presente en forma solubilizada liposomalmente.

De acuerdo con el paso c) del proceso, la dispersión acuosa intermedia resultante se expone luego a condiciones de homogeneización para generar una dispersión coloidal
35 del ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente ciclosporina A, en forma liposomalmente solubilizada. En realizaciones preferidas, el paso de homogeneizar la dispersión acuosa intermedia formada en el paso b) para formar la

dispersión que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma solubilizada liposomalmente comprende homogeneización a alta presión, como saben los expertos en la técnica. En realizaciones ejemplares, la homogeneización a alta presión según el paso c) puede llevarse a cabo utilizando un homogeneizador de tipo pistón-gap que puede comprender uno o más, tal como de uno a seis émbolos o de dos a cuatro émbolos, específicamente tres émbolos. En realizaciones adicionales, tal homogeneizador de tipo pistón-gap puede comprender una válvula de homogeneización, específicamente una válvula de homogeneización de cerámica tal como una NanoVALVE (disponible de GEA, Italia). En realizaciones específicas adicionales, la presión de homogeneización se puede aplicar en una cascada de presión de 2 pasos como se describe con más detalle a continuación. Los homogeneizadores ejemplares adecuados para realizar la homogeneización a alta presión según el paso c) comprenden, pero no se limitan a, homoMicrofluidics M-110EH de alta presión o Ariete NS3006L (GEA, Italia).

En otras realizaciones, la homogeneización a alta presión según el paso c) puede llevarse a cabo una sola vez o varias veces repetidamente. Específicamente, la homogeneización a alta presión puede llevarse a cabo repetidamente, tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 veces. Además, la homogeneización a alta presión se puede llevar a cabo a cualquier presión adecuada, normalmente a presiones de hasta aproximadamente 1.500 bar (aproximadamente 1.529,57 kg/cm²), o a presiones en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 1.500 bar (aproximadamente 50,98 a aproximadamente 1.529,57 kg/cm²) o a presiones seleccionadas dentro del intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000 bares (aproximadamente 101,97 a aproximadamente 1.019,72 kg/cm²). Preferiblemente, la homogeneización a alta presión se puede llevar a cabo repetidamente, como de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 veces a presiones en el intervalo de 100 a 1.000 bar (aproximadamente 101,97 a aproximadamente 1.019,72 kg/cm²), si es necesario, a presión reducida.

En realizaciones adicionales, la homogeneización según el paso c) del proceso de la presente invención se puede realizar en una cascada de presión de 2 pasos en la que se aplica una presión relativamente más baja en una primera etapa y una presión relativamente más alta en una segunda etapa. Los intervalos de presión ejemplares para la primera etapa se pueden seleccionar dentro de los intervalos de presión descritos en general anteriormente, como dentro de un intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 bar (aproximadamente 50,98 a aproximadamente 203,94 kg/cm²), específicamente de aproximadamente 75 a aproximadamente 125 bar (aproximadamente 76,47 a aproximadamente 127,46 kg/cm²), tal como aproximadamente 100 bar (aproximadamente 101,97 kg/cm²). Los intervalos de presión ejemplares para la segunda etapa se pueden seleccionar dentro de los intervalos de presión descritos en general anteriormente, como dentro de un intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 1.500 bar

(aproximadamente 509,8 a aproximadamente 1.529,57 kg/cm²), específicamente de aproximadamente 750 a aproximadamente 1.250 bar (aproximadamente 764,78 a aproximadamente 1.274,64 kg/cm²), como aproximadamente 1.000 bares (aproximadamente 101,97 kg/cm²) Como se describió anteriormente, cuando se lleva a cabo en una cascada de presión de 2 etapas, la etapa de homogeneización se puede realizar repetidamente, tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 veces. En realizaciones adicionales, la homogeneización a alta presión según el paso c) se puede realizar a temperaturas de hasta aproximadamente 35 °C a 37 °C (temperatura de la dispersión a homogeneizar), específicamente a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 35 °C, o de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 25 °C, o de aproximadamente 5 °C o 7 °C a aproximadamente 25°C. En realizaciones específicas, la homogeneización de la dispersión acuosa intermedia tal como se recibe en el paso b) del proceso de la presente invención o al menos una parte del mismo se puede realizar a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo, a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 10 °C. En estos casos, pero también en los casos en los que la homogeneización se lleva a cabo a temperaturas más altas, como se describe anteriormente, se puede usar un intercambiador de calor para enfriar la dispersión acuosa durante la homogeneización.

Después de completar la homogeneización según el paso c) del proceso de la presente invención, se obtiene una dispersión homogeneizada que comprende una dispersión coloidal del ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente ciclosporina A, en forma solubilizada liposomalmente que consiste principalmente en liposomas unilamelares que tienen un diámetro medio de como máximo 100 nm, tal como de aproximadamente 30 nm a aproximadamente 70 nm, y/o un índice de polidispersión (PI) de no más de 0,50, o incluso no más de 0,40, tal como de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,2, y preferiblemente aparece como una solución transparente opalescente sin partículas visibles.

Después de completar la homogeneización según el paso c), de acuerdo con un paso opcional c1), la dispersión homogeneizada resultante que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente ciclosporina A, en forma liposomalmente solubilizada puede, si es necesario, esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración por esterilización. Los filtros adecuados para dicha filtración para eliminar o reducir la carga biológica potencial o los contaminantes microbianos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, Fluorodyne® EX (PALL) con un tamaño de poro de 0,2 µm, y otros.

En realizaciones específicas adicionales, puede ser útil filtrar la dispersión acuosa intermedia que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en el vehículo líquido acuoso formado en el paso b) antes de la homogeneización según el paso

c). En consecuencia, el proceso de acuerdo con este primer aspecto de la presente invención puede comprender como un paso adicional

5 b1) filtrar la dispersión acuosa intermedia que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en el vehículo líquido acuoso formado en el paso b) antes de homogeneizar la dispersión acuosa intermedia filtrada resultante según el paso c).

10 De acuerdo con estas realizaciones, la dispersión acuosa intermedia que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente ciclosporina A, en el vehículo líquido acuoso formado en el paso b) se filtra antes de que se procese adicionalmente mediante homogeneización a alta presión como se describe anteriormente en relación con paso del proceso c). Esta filtración adicional opcional podría ser útil para evitar el estrés mecánico y el daño potencial del homogeneizador de alta presión debido a posibles partículas residuales en la dispersión acuosa intermedia que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente ciclosporina A.

15 La filtración se puede realizar utilizando filtros o materiales filtrantes que sean adecuados para el contacto con compuestos o composiciones farmacéuticas, tales como acero o un material polimérico adecuado. En realizaciones específicas, la filtración de acuerdo con este paso opcional b1) se realiza utilizando un filtro con un ancho medio de poro dentro del intervalo de aproximadamente 75 μm o de aproximadamente 100 μm a aproximadamente

20 300 μm o de aproximadamente 150 μm a aproximadamente 250 μm o de aproximadamente 200 μm a aproximadamente 250 μm o de aproximadamente 220 μm a aproximadamente 250 μm o a aproximadamente 230 μm , tal como aproximadamente 225 μm .

 El proceso de acuerdo con este primer aspecto de la invención proporciona una dispersión que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable,

25 específicamente la ciclosporina A en forma solubilizada en liposomas como el producto del paso c) del proceso como se describe anteriormente. El ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente la ciclosporina A, preferiblemente en una cantidad terapéuticamente efectiva, puede estar compuesto por las estructuras formadoras de liposomas formadas por la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de

30 fosfolípidos y la sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos como se describe anteriormente.

 En realizaciones específicas, el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente la ciclosporina A, se incorpora (o intercala) al menos parcialmente en la membrana bicapa de las estructuras formadoras de liposomas. El término

35 "incorporado" como se usa aquí significa, con respecto a que CsA es específicamente un compuesto lipofílico, que CsA está ubicado o intercalado en la parte lipofílica interna de la membrana lipídica bicapa en lugar de en las superficies externas hidrofílicas de la membrana

bicapa lipídica (mientras que el término "superficies" puede significar ambas superficies, o más específicamente la superficie interna o externa de la membrana bicapa que forma las estructuras formadoras de liposomas).

5 En realizaciones preferidas, el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente la ciclosporina A, se incorpora predominantemente (o se intercala) en la membrana bicapa de las estructuras que forman liposomas. En realizaciones ejemplares, al menos aproximadamente el 90 % o incluso al menos aproximadamente el 95 % o incluso al menos aproximadamente el 97,5 % de la cantidad total del ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, está comprendido en las
10 membranas bicapa de las estructuras formadoras de liposomas, tal como se forma de acuerdo con el proceso de la presente invención. En realizaciones ejemplares adicionales, al menos aproximadamente el 90 % o aproximadamente el 95 % a aproximadamente el 97,5 % o aproximadamente el 99 % o el 99,5 % o incluso el 99,9 % de la cantidad total del ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, se
15 incorpora en las membranas bicapa de las estructuras formadoras de liposomas formadas en el proceso de la presente invención.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica liofilizada para reconstitución en un vehículo líquido acuoso, comprendiendo la composición farmacéutica liofilizada un ingrediente activo
20 macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma solubilizada liposomalmente,

en donde el proceso comprende la preparación de una dispersión que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma solubilizada liposomalmente en un vehículo líquido acuoso según el proceso del primer aspecto de la invención como se describe anteriormente; y que comprende además el paso de

25 d) eliminar el vehículo líquido acuoso al menos parcialmente en condiciones de liofilización para formar la composición farmacéutica liofilizada.

En otras palabras, la presente invención también proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica liofilizada para reconstitución en un vehículo líquido acuoso, comprendiendo la composición farmacéutica liofilizada un ingrediente activo
30 macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente ciclosporina A, en forma liposomalmente solubilizada, el proceso que comprende los pasos de

a) proporcionar una mezcla que comprende

- el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA;
- 35 - una sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos;

- una sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos;
- opcionalmente uno o más excipientes; y
- el líquido portador acuoso;

5 b) dispersar la mezcla como se proporciona en el paso a) para formar una dispersión acuosa intermedia que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en el vehículo líquido acuoso;

10 b1) opcionalmente filtrar la dispersión acuosa intermedia que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en el vehículo líquido acuoso formado en el paso b);

c) homogeneizar la dispersión acuosa intermedia tal como se formó en el paso b) o b1) para formar la dispersión que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma liposomalmente solubilizada;

15 c1) opcionalmente esterilizar la dispersión que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma solubilizada liposomalmente; y

d) eliminar el vehículo líquido acuoso al menos parcialmente en condiciones de liofilización para formar la composición farmacéutica liofilizada.

20 Debe entenderse que todas las características, realizaciones, materiales de partida, condiciones de proceso y combinaciones de los mismos descritos anteriormente en relación con el proceso del primer aspecto de la invención también se aplican al proceso según este segundo aspecto de la invención.

25 En realizaciones específicas de este segundo aspecto de la invención también, la dispersión de acuerdo con el paso b) del proceso puede realizarse usando un dispersor de inmersión y un dispersor en línea como se describió anteriormente, donde preferiblemente el dispersor de inmersión y el dispersor en línea se usan consecutivamente.

El proceso de este segundo aspecto de la invención comprende, además de los pasos del proceso del primer aspecto de la invención, un paso adicional d) en el cual el líquido portador acuoso se elimina al menos parcialmente en condiciones de liofilización para formar una composición farmacéutica liofilizada.

30 La liofilización según el paso d) del proceso se puede realizar según técnicas estándar conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, utilizando un liofilizador LyoStar MNL-055-A/LSACC3E o un GEA Lyovac® GT 400-D. La liofilización para formar las composiciones farmacéuticas liofilizadas de este aspecto de la invención se puede realizar de manera continua, por ejemplo, a presión y temperatura constantes o, preferiblemente, se

puede realizar por etapas, en donde cada paso del protocolo o proceso de liofilización se puede realizar a presiones, temperaturas y por un tiempo definido específicos. En realizaciones ejemplares, el proceso o ciclo de liofilización puede comprender hasta 20, o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 15, preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15 pasos consecutivos. Cada paso puede, por ejemplo, llevarse a cabo a una temperatura dentro del intervalo de desde aproximadamente 40 °C a aproximadamente -60 °C, preferiblemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente -50 °C, ya sea a una temperatura constante o a temperaturas que pueden subirse o bajarse con cierta pendiente. Además, cada paso de liofilización se puede realizar a presiones reducidas, por ejemplo, a presiones por debajo de la presión ambiental, como en el intervalo de aproximadamente 0,005 mbar ($5,09 \times 10^{-6}$ kg/cm²) a aproximadamente 800 mbar (0,81 kg/cm²), preferiblemente de aproximadamente 0,009 mbar ($9,17 \times 10^{-6}$ kg/cm²) a aproximadamente 0,500 mbar (5×10^{-4} kg/cm²), o a aproximadamente 0,400 mbar ($4,07 \times 10^{-4}$ kg/cm²) o hasta aproximadamente 0,300 mbar ($3,05 \times 10^{-4}$ kg/cm²).

Cabe señalar que, además de la liofilización descrita anteriormente, parte del líquido portador acuoso que se eliminará de acuerdo con el paso d) del proceso también se puede eliminar mediante otras técnicas conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, mediante destilación a presión reducida, especialmente antes de la liofilización. Además, puede ser ventajoso preparar alícuotas de la dispersión que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma solubilizada liposomalmente como se recibe en el paso c) del proceso de menor volumen que contiene una cantidad determinada del ingrediente activo.

En este contexto, cabe señalar que, si bien la liofilización según el paso adicional d) del proceso puede realizarse, en realizaciones específicas, en presencia de un disacárido seleccionado del grupo que consiste en sacarosa, lactosa y trehalosa, en donde al menos un disacárido está presente en una cantidad de al menos 40% en peso con respecto al peso total de la composición liofilizada, dicho disacárido no se agrega a la mezcla recibida del paso c) del proceso, sino a la mezcla inicial como se proporciona en el paso a del proceso).

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica liofilizada que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, en forma solubilizada liposomalmente para reconstitución en un vehículo líquido acuoso que es obtenible o se puede obtener mediante el proceso de acuerdo con el segundo aspecto de la invención. En realizaciones específicas, dicha composición farmacéutica liofilizada puede comprender

- un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, preferiblemente CsA;

- una sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos;
- una sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos; y
- opcionalmente uno o más excipientes.

5 En realizaciones específicas y dependiendo de las cantidades utilizadas de los ingredientes antes mencionados, las composiciones farmacéuticas liofilizadas que pueden prepararse según el proceso del segundo aspecto de la invención pueden comprender un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4% en peso, 10 preferiblemente de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 3,4% en peso o incluso más preferiblemente de aproximadamente 2,4 a aproximadamente 3,4% en peso o de aproximadamente 2,4% en peso a aproximadamente 3,0% en peso, o de aproximadamente 2,5% en peso a aproximadamente 2,9% en peso o de aproximadamente 2,6% en peso a aproximadamente 2,8% en peso o de aproximadamente 2,65% en peso a aproximadamente 15 2,75% en peso, en cada caso con base en el peso de la composición liofilizada.

En realizaciones específicas adicionales, el contenido de la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos, preferiblemente Lipoid S100, en la composición liofilizada puede ser de aproximadamente 10 o 15% en peso a aproximadamente 30% en peso y preferiblemente de aproximadamente el 20 a 20 aproximadamente 30% en peso, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 23 a aproximadamente 27% en peso con base en el peso total de la composición liofilizada.

En otras realizaciones específicas adicionales, el contenido de la sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos puede elegirse preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5% 25 en peso, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4% en peso, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,5% en peso, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5% en peso, o de aproximadamente 1,6% en peso a aproximadamente 2,3% en peso, o desde 1,7% en peso a aproximadamente 2,1% en peso o desde 30 aproximadamente 1,8 a aproximadamente 2,0% en peso, en cada caso con base en el peso total de la composición liofilizada.

La composición farmacéutica liofilizada de este tercer aspecto de la invención que puede obtenerse mediante el proceso según el segundo aspecto de la invención puede o no comprender además agua residual después de la liofilización, que puede estar asociada a 35 las superficies de las estructuras formadoras de liposomas o que pueden estar contenidos en el lumen interior de las estructuras formadoras de liposomas potencialmente huecas como se ha descrito anteriormente. En realizaciones preferidas, la cantidad de agua residual

comprendida por la composición liofilizada está en el intervalo de hasta aproximadamente 5% en peso, o hasta aproximadamente 3% en peso, o preferiblemente hasta aproximadamente 2% en peso, con base en el peso total de la composición farmacéutica liofilizada.

5 En realizaciones específicas adicionales, la composición farmacéutica liofilizada según el tercer aspecto de la invención puede comprender

a) estructuras formadoras de liposomas que comprenden

i. una cantidad terapéuticamente eficaz de ciclosporina A (CsA);

10

ii. una sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos; y

iii. una sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos;

y

15

b) al menos un disacárido seleccionado del grupo que consiste en sacarosa, lactosa y trehalosa, en donde al menos un disacárido está presente en una cantidad de al menos 40% en peso con respecto al peso total de la composición liofilizada.

20

Cabe señalar que, en relación con este aspecto de la invención, todas las características, realizaciones, ingredientes, parámetros del proceso y combinaciones de los mismos descritos en relación con el primer y segundo aspecto de la invención también se aplican a este tercer aspecto de la invención, así como para todos los demás aspectos de la invención.

25

En algunas realizaciones, el al menos un disacárido está presente en una cantidad de desde al menos aproximadamente 40 % en peso hasta aproximadamente 95 % en peso o hasta aproximadamente el 90 % en peso o hasta aproximadamente el 85 % en peso o hasta aproximadamente el 80% en peso, todo con respecto al peso total de la composición liofilizada. En realizaciones específicas adicionales, los liofilizados de acuerdo con este tercer aspecto comprenden preferiblemente sacarosa (sucrosa) y/o lactosa, especialmente sacarosa, en una cantidad seleccionada en el intervalo de aproximadamente 50 % en peso a aproximadamente 80 % en peso o a aproximadamente 75% en peso, con respecto a o con base en el peso total de la composición liofilizada. En realizaciones preferidas adicionales, las composiciones farmacéuticas liofilizadas de acuerdo con este aspecto comprenden al menos un disacárido, preferiblemente sacarosa, trehalosa y/o lactosa, especialmente sacarosa en una cantidad seleccionada en el intervalo de desde aproximadamente 60% en peso a aproximadamente 75% en peso, incluso más preferiblemente seleccionado en el

35

intervalo de aproximadamente 65% en peso a aproximadamente 70% en peso con respecto al peso total de la composición liofilizada.

5 La composición farmacéutica liofilizada que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, en forma solubilizada liposomalmente para reconstitución en un vehículo líquido acuoso, comprende preferiblemente el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, en una cantidad terapéuticamente efectiva y es útil como medicamento, especialmente para aplicación pulmonar por inhalación.

10 Por consiguiente, en un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica liofilizada obtenida u obtenible mediante un proceso del segundo aspecto de la invención para usarse como medicamento para aplicación pulmonar, específicamente para aplicación pulmonar por inhalación.

15 En realizaciones ejemplares, tal composición farmacéutica liofilizada de acuerdo con el tercer y cuarto aspecto de la invención comprende, o, junto con excipientes opcionales adicionales, consiste esencialmente o consiste en, preferiblemente comprende (cada uno basado en el peso total de la composición farmacéutica liofilizada):

	Inmunosupresor inhalable	
	ingrediente activo macrocíclico:	1 - 7% en peso
	Disacárido:	40 – 80% en peso
20	Fosfolípido:	10 – 40% en peso
	Surfactante no iónico:	0,01 – 10% en peso
	Agente amortiguador:	1 – 6% en peso
	Agente quelante:	0,05 - 0,5% en peso,

25 en donde la suma de los componentes se suma al 100% en peso de la composición farmacéutica liofilizada final.

En realizaciones ejemplares adicionales, tal composición farmacéutica liofilizada de acuerdo con el tercer y cuarto aspecto de la invención comprende, o, junto con excipientes opcionales adicionales, consiste esencialmente o consiste en, preferiblemente comprende (cada uno basado en el peso total de la composición farmacéutica liofilizada):

30	Ciclosporina A:	2 - 4% en peso
	Disacárido:	40 – 80% en peso
	Fosfolípido:	10 – 40% en peso
	Surfactante no iónico:	0,01 – 10% en peso
	Agente amortiguador:	1 – 6% en peso
35	Agente quelante:	0,05 - 0,5% en peso,

en donde la suma de los componentes se suma al 100% en peso de la composición farmacéutica liofilizada final. Cabe señalar que los valores e intervalos indicados anteriormente se calculan con base en una composición liofilizada y completamente anhidra. Sin embargo, por razones prácticas, la composición liofilizada además de los componentes enumerados anteriormente puede o no contener cantidades residuales de agua en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 5% en peso con base en el peso de la composición farmacéutica liofilizada.

En una realización ejemplar adicional, dichas composiciones farmacéuticas liofilizadas comprenden, o, junto con excipientes opcionales adicionales, consisten esencialmente o consisten en, preferiblemente comprenden (cada una basada en el peso total de la composición farmacéutica liofilizada):

Ciclosporina A:	2 - 4% en peso
Disacárido:	50 – 75% en peso
Fosfolípido:	15 – 40% en peso
Surfactante no iónico:	0,1 – 4% en peso
Agente amortiguador:	2 – 6% en peso
Agente quelante:	0,05 - 0,5% en peso,

en donde la suma de los componentes se suma al 100% en peso de la composición farmacéutica liofilizada final y en donde la composición liofilizada además de los componentes enumerados anteriormente puede o no contener cantidades residuales de agua en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 2% en peso con base en el peso de la composición farmacéutica liofilizada.

En una realización ejemplar preferida, la composición farmacéutica liofilizada comprende, o, junto con excipientes opcionales adicionales, consisten esencialmente o consisten en, preferiblemente comprenden (cada una basada en el peso total de la composición farmacéutica liofilizada):

Ciclosporina A:	2,5 - 3% en peso
Disacárido:	60 – 75% en peso
Fosfolípido:	20 – 30% en peso
Surfactante no iónico:	1 – 3 % en peso
Agente amortiguador:	3 – 5 % en peso
Agente quelante:	0,05 - 0,2% en peso,

en donde la suma de los componentes se suma al 100% en peso de la composición farmacéutica liofilizada final y en donde la composición liofilizada además de los componentes enumerados anteriormente puede o no contener cantidades residuales de

agua en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 2% en peso con base en el peso de la composición farmacéutica liofilizada.

La composición farmacéutica liofilizada según el tercer y cuarto aspecto de la invención se puede reconstituir (redispersar) en un vehículo líquido acuoso, preferiblemente en un vehículo líquido acuoso estéril para formar una solución o dispersión coloidal. En realizaciones preferidas, la aplicación pulmonar de la composición farmacéutica liofilizada se lleva a cabo después de dicha reconstitución en un vehículo líquido acuoso para formar una solución o dispersión coloidal.

Como se describió anteriormente, las composiciones que comprenden un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma solubilizada liposomalmente que se puede preparar mediante los procesos de la presente invención en forma de dispersión o en forma de liofilizado se pueden usar como medicamentos, especialmente después de la liofilización y reconstitución en un vehículo líquido acuoso como se mencionó anteriormente, por ejemplo para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades de la piel, después de trasplantes o enfermedades de los órganos sensoriales (ojos, nariz, oído), malestar general y enfermedades pulmonares, por ejemplo, asma, bronquitis obstructiva crónica, enfermedades o inflamaciones pulmonares parenquimatosas, fibróticas e intersticiales, cáncer de pulmón, y preferentemente para la prevención y el tratamiento de reacciones agudas o crónicas de rechazo de trasplantes y las enfermedades resultantes tales como bronquiolitis obliterante, especialmente después de trasplantes de pulmón, corazón, médula ósea o tallo de células, especialmente preferentemente después de trasplantes de pulmón. Puede utilizarse además para aumentar la eficacia de otros medicamentos, en particular, de citostáticos, en los que puede lograrse un efecto aditivo o sinérgico con la ciclosporina a través del efecto de inhibición de la bomba de expulsión. La aplicación nasal, oral, oftálmica, mucosal, parenteral o tópica de la composición según la presente invención puede ser ventajosa en casos individuales. La administración puede verse afectada por la aplicación, goteo, rociado sobre o dentro del cuerpo, que, en las pruebas iniciales en humanos, demostró ser particularmente bien tolerado.

Preferiblemente, sin embargo, las composiciones farmacéuticas que se pueden preparar según la presente invención, especialmente en forma liofilizada y/o reconstituida, son útiles para el tratamiento de enfermedades pulmonares, en particular, asma, asma refractaria, bronquitis obstructiva crónica, enfermedades e inflamaciones pulmonares parenquimatosas, fibróticas e intersticiales, y preferiblemente para la prevención y el tratamiento de reacciones de rechazo de trasplantes de órganos agudas y crónicas después de trasplantes de pulmón y las enfermedades resultantes de los mismos tales como bronquiolitis obliterante.

Como se mencionó anteriormente, las composiciones farmacéuticas que se pueden preparar de acuerdo con los procesos de la presente invención como se describe en detalle anteriormente en relación con el primer y segundo aspecto de la invención son útiles como medicamentos para aplicación pulmonar. La aplicación pulmonar puede llevarse a cabo después de la reconstitución o, más específicamente, después de la redispersión de la composición farmacéutica liofilizada que puede prepararse como se describe anteriormente en relación con el segundo aspecto de la invención en un vehículo líquido acuoso, preferiblemente en un vehículo líquido acuoso estéril, para formar una solución o dispersión coloidal, preferiblemente para formar una dispersión coloidal.

En realizaciones preferidas, la aplicación pulmonar de la composición farmacéutica liofilizada para usarse como se describe anteriormente se lleva a cabo por inhalación. En realizaciones preferidas adicionales, la aplicación pulmonar se lleva a cabo después de la conversión de la composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, en forma solubilizada liposomalmente en un aerosol, tal como por nebulización o aerosolización. Después de la reconstitución o, más específicamente, después de la dispersión en un vehículo líquido acuoso, las composiciones farmacéuticas que se pueden obtener mediante los procesos de la presente invención pueden ser ventajosamente aerosolizadas y administradas por un nebulizador capaz de convertir una solución, formulación coloidal o suspensión tal como las presentes composiciones que comprenden un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable solubilizado liposomalmente, específicamente CsA, en una alta fracción de gotas que pueden alcanzar la periferia de los pulmones. En la práctica, se puede utilizar un nebulizador de chorro, un nebulizador ultrasónico, un nebulizador piezoeléctrico, un nebulizador electrohidrodinámico, un nebulizador de membrana, un nebulizador de membrana electrónica o un nebulizador de membrana vibratoria electrónica. Los ejemplos de nebulizadores adecuados incluyen las familias de dispositivos de SideStream® (Philips), AeroEclipse® (Trudell), LC Plus® (PARI), LC Star® (PARI), LC Sprint® (PARI), I-Neb® (Philips/Respironics), IH50 (Beurer), MicroMesh® (Health & Life, Schill), Micro Air® U22 (Omron), Multisonic® (Schill), Respimat® (Boehringer), eFlow® (PARI), AeroNebGo® (Aerogen), AeroNeb Pro® (Aerogen), y AeroDose® (Aerogen).

Preferiblemente, sin embargo, puede usarse un nebulizador piezoeléctrico, un nebulizador electrohidrodinámico, un nebulizador de membrana, un nebulizador de membrana electrónica o un nebulizador de membrana vibrante electrónica. En estos casos, los nebulizadores adecuados incluyen las familias de dispositivos de I-Neb® (Philips/Respironics), IH50 (Beurer), MicroMesh® (Health & Life, Schill), Micro Air® U22 (Omron), Multisonic® (Schill), Respimat® (Boehringer), eFlow® (PARI), AeroNebGo® (Aerogen), AeroNeb Pro® (Aerogen), y AeroDose® (Aerogen).

En realizaciones preferidas, la aplicación pulmonar de la composición farmacéutica que comprende un principio activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, en forma reconstituida para usarse según este aspecto de la invención se realiza mediante un nebulizador ultrasónico o de membrana vibratoria electrónica, preferentemente por medio de un nebulizador de membrana vibrante como, por ejemplo, un dispositivo del tipo eFlow®, AeroNeb Pro o -Go o I-Neb.

En realizaciones preferidas adicionales, para dirigir el fármaco CsA, especialmente en forma solubilizada liposomalmente como se describe anteriormente, al tracto respiratorio inferior, la composición para usarse según este aspecto de la presente invención se aerosoliza con un nebulizador electrónico de membrana vibratoria. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica liofilizada en forma reconstituida para usarse según la presente invención se aerosoliza con un nebulizador eFlow® (PARI Pharma GmbH).

El nebulizador eFlow® nebuliza formulaciones líquidas de fármacos, tales como las composiciones farmacéuticas que pueden prepararse mediante los procesos de la presente invención en forma reconstituida, con una membrana vibratoria perforada que da como resultado un aerosol con un impulso balístico bajo y un alto porcentaje de gotitas de un rango de tamaño respirable, generalmente por debajo de 5 µm. El eFlow® está diseñado para una nebulización más rápida y eficiente de la medicación debido a una mayor tasa de nebulización, un menor desperdicio de medicamento y un mayor porcentaje de medicamento disponible como dosis administrada (DD por sus siglas en inglés) y dosis respirable (RD por sus siglas en inglés) en comparación con los nebulizadores convencionales como los nebulizadores de chorro.

Como se describió anteriormente, la composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, que se puede preparar de acuerdo con los procesos de la presente invención se puede dispersar (reconstituir) en un vehículo líquido acuoso, como agua o solución salina, preferiblemente solución salina (solución acuosa de cloruro de sodio con una concentración de 0,25% p/v), para proporcionar una dispersión o solución opalescente. En realizaciones adicionales, dichas dispersiones liposomales líquidas están esencialmente libres de partículas visibles. Los liposomas comprendidos por dicha dispersión tienen preferiblemente un diámetro promedio o, más específicamente, un diámetro promedio z de como máximo aproximadamente 100 nm medido por espectroscopía de correlación de fotones usando un Malvern ZetaSizer. Preferiblemente, la dispersión liposomal líquida comprende liposomas con un diámetro promedio z medido por espectroscopía de correlación de fotones (Malvern ZetaSizer) en el intervalo de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 100 nm e incluso más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 70 nm.

En realizaciones específicas adicionales, dichas dispersiones liposomales líquidas tienen un índice de polidispersidad (PI por sus siglas en inglés) medido por espectroscopía de correlación de fotones de hasta aproximadamente 0,50, preferiblemente de hasta aproximadamente 0,4 e incluso más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3.

En realizaciones adicionales, las dispersiones liposomales líquidas como se describió anteriormente pueden tener una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 550 mOsmol/kg, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 430 a aproximadamente 550 mOsmol/kg o de aproximadamente 370 a aproximadamente 470 mOsmol/kg. El valor de pH de las dispersiones liposomales líquidas de acuerdo con este aspecto de la invención está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 6,0 a 7,0, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,8. En otras realizaciones, después de una dilución 1:10, la dispersión liposomal líquida según este aspecto de la invención tiene una turbidez de hasta 200 NTU (Unidades Nefelométricas de Turbidez), preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 55 a aproximadamente 90 NTU.

Sorprendentemente se ha encontrado que las dispersiones liposomales líquidas de la composición farmacéutica que comprenden un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, que pueden prepararse por reconstitución de las composiciones farmacéuticas liofilizadas obtenibles por el proceso del segundo aspecto de la invención, especialmente que se han preparado redispersando una composición farmacéutica liofilizada del tercer aspecto de la presente invención que comprende un disacárido seleccionado del grupo que consiste en sacarosa, lactosa y trehalosa, en una cantidad de al menos 40% en peso en un vehículo líquido acuoso, comprende liposomas que son del mismo tamaño o solo ligeramente mayores en comparación con los liposomas en una dispersión correspondiente antes de la liofilización como se describe a continuación. En consecuencia, los procesos de la presente invención proporcionan, después de la liofilización y la reconstitución en un vehículo líquido acuoso, dispersiones acuosas liposomales líquidas que comprenden liposomas con un diámetro medio medido como el diámetro promedio z medido por espectroscopía de correlación de fotones (Malvern ZetaSizer) que es igual o hasta un 20 % más grande, preferiblemente solo hasta un 10 % más grande que el diámetro promedio z de los liposomas utilizados para preparar la composición farmacéutica liofilizada de la presente invención antes de la liofilización, preferiblemente que sea igual o hasta un 20 % más grande que los liposomas formados por un proceso de acuerdo con el segundo aspecto de la invención antes de la liofilización.

Además, se ha encontrado sorprendentemente que el proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención permite la preparación de una dispersión que comprende un ingrediente activo macrocíclico inhalable, específicamente ciclosporina A, en forma solubilizada liposomalmente con un contenido preciso del ingrediente activo en correlación con la cantidad de dicho ingrediente activo tal como se introduce en el proceso, especialmente en los casos en los que se trata de un paso intermedio de filtración. En consecuencia, en realizaciones específicas el contenido del ingrediente activo macrocíclico inhalable, específicamente ciclosporina A, en forma liposomalmente solubilizada que comprende la dispersión preparada según el proceso del primer aspecto de la presente invención comprende al menos aproximadamente 95% o al menos aproximadamente 97% o al menos aproximadamente 98%, tal como desde aproximadamente 98% o desde aproximadamente 99% hasta aproximadamente 100%, o desde aproximadamente 98% hasta aproximadamente 99,95% o desde aproximadamente 98,5% hasta aproximadamente 99,9% de la cantidad del ingrediente activo macrocíclico inhalable, específicamente ciclosporina A, tal como se proporciona en la mezcla inicial según el paso a) del proceso del primer aspecto de la presente invención.

La siguiente es una lista de realizaciones numeradas comprendidas por la presente invención:

1. Proceso para la preparación de una dispersión que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma liposomal solubilizada en un vehículo líquido acuoso, el proceso comprende los pasos de
 - a) proporcionar una mezcla que comprende
 - el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable;
 - una sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos;
 - una sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos;
 - opcionalmente uno o más excipientes; y
 - el líquido portador acuoso;
 - b) dispersar la mezcla como se proporciona en el paso a) para formar una dispersión acuosa intermedia que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en el vehículo líquido acuoso; y
 - c) homogeneizar la dispersión acuosa intermedia tal como se formó en el paso b) para formar la dispersión que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma liposomalmente solubilizada.

2. El proceso según el punto 1, en donde la dispersión según el paso b) se lleva a cabo usando un dispersor de tipo rotor-estator.
3. El proceso según el punto 1 o 2, en donde la dispersión según el paso b) se realiza a una tasa de corte (velocidad de corte) de al menos 22.000 1/s.
- 5 4. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la dispersión según el paso b) se lleva a cabo usando un dispersor de inmersión.
5. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la dispersión según el paso b) se realiza a una tasa de corte (velocidad de corte) seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 25.000 1/s a aproximadamente 40.000 1/s.
- 10 6. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la dispersión según el paso b) se realiza a una frecuencia de corte de al menos 42.000 1/s.
7. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la dispersión según el paso b) se realiza a una frecuencia de corte seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 50.000 1/s a aproximadamente 80.000 1/s.
- 15 8. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la dispersión de acuerdo con el paso b) se realiza a una tasa de corte seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 28.000 1/s a aproximadamente 37.000 1/s y a una frecuencia de corte seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 50.000 1/s a aproximadamente 80.000 1/s.
- 20 9. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos 2 a 8, en donde el rotor tiene un diámetro dentro del intervalo de aproximadamente 60 mm a aproximadamente 140 mm.
10. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos 2 a 9, en donde el rotor tiene una multiplicidad de dientes seleccionados dentro del intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 dientes.
- 25 11. El proceso según cualquiera de los puntos 2 a 10, en donde el estator tiene una multiplicidad de dientes seleccionados dentro del intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 dientes.
12. El proceso según cualquiera de los puntos 2 a 11, en donde el rotor y/o el estator tienen múltiples filas de dientes.
- 30 13. El proceso según cualquiera de los puntos 2 a 12, en donde el rotor y/o el estator tienen de 2 a 8 filas de dientes, o de 3 a 6 filas de dientes.

14. El proceso según cualquiera de los puntos 2 a 13, en donde la dispersión según el paso b) se realiza en un recipiente que tiene un diámetro dentro del intervalo de aproximadamente 700 mm a aproximadamente 1000 mm.
- 5 15. El proceso según cualquiera de los puntos 2 a 14, en donde la dispersión según el paso b) se lleva a cabo a una velocidad rotacional dentro del intervalo de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 6.000 rpm.
16. El proceso según cualquiera de los puntos 2 a 15, en donde la dispersión según el paso b) se lleva a cabo a una velocidad rotacional dentro del intervalo de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 5.500 rpm.
- 10 17. El proceso según cualquiera de los puntos 1 a 3, en donde la dispersión según el paso b) se lleva a cabo usando un dispersor en línea.
18. El proceso según el punto 17, en donde la dispersión según el paso b) se realiza a una tasa de corte (velocidad de corte) seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 45.000 1/s a aproximadamente 90.000 1/s.
- 15 19. El proceso según el punto 16 ó 17, en donde la dispersión según el paso b) se realiza a una frecuencia de corte seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 100.000 1/s a aproximadamente 200.000 1/s.
20. El proceso según cualquiera de los puntos 17 a 19, en donde la dispersión según el paso b) se realiza a una frecuencia de corte seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 120.000 1/s a aproximadamente 180.000 1/s.
- 20 21. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos 17 a 20, en donde la dispersión de acuerdo con el paso b) se realiza a una tasa de corte seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 55.000 1/s a aproximadamente 85.000 1/s y a una frecuencia de corte seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 130.000 1/s a aproximadamente 170.000 1/s.
- 25 22. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos 17 a 21, en donde el rotor tiene un diámetro dentro del intervalo de aproximadamente 100 mm a aproximadamente 140 mm.
23. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos 17 a 22, en donde el rotor tiene una multiplicidad de dientes seleccionados dentro del intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 dientes.
- 30 24. El proceso según cualquiera de los puntos 17 a 23, en donde el estator tiene una multiplicidad de dientes seleccionados dentro del intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 80 dientes.

25. El proceso según cualquiera de los puntos 17 a 24, en donde el rotor y/o el estator tienen múltiples filas de dientes.
26. El proceso según cualquiera de los puntos 17 a 25, en donde el rotor y/o el estator tienen de 3 a 12 filas de dientes, o de 6 a 10 filas de dientes combinadas.
- 5 27. El proceso según cualquiera de los puntos 17 a 26, en donde la dispersión según el paso b) se lleva a cabo a una velocidad rotacional dentro del intervalo de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 6.000 rpm.
28. El proceso según cualquiera de los puntos 17 a 27, en donde la dispersión según el paso b) se lleva a cabo a una velocidad rotacional dentro del intervalo de
10 aproximadamente 3.500 a aproximadamente 4.500 rpm.
29. El proceso según cualquiera de los puntos 2 a 28, en donde la dispersión según el paso b) se realiza con una velocidad circunferencial del rotor de al menos 10 m/s.
30. El proceso según cualquiera de los puntos 2 a 29, en donde la dispersión según el paso b) se realiza con una velocidad circunferencial del rotor seleccionada dentro
15 del intervalo de aproximadamente 15 m/s a aproximadamente 40 m/s.
31. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la dispersión según el paso b) se realiza utilizando un dispersor con un motor que tiene una potencia de al menos 2 kW.
32. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la dispersión según el paso b) se lleva a cabo usando un dispersor con un motor que tiene una potencia
20 seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 2 kW a aproximadamente 10 kW.
33. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la dispersión según el paso b) se lleva a cabo usando un dispersor de inmersión y un dispersor en línea.
- 25 34. El proceso según el punto 33, en donde el dispersor de inmersión y el dispersor en línea se usan consecutivamente.
35. El proceso según el punto 33 o 34, en donde la dispersión se inicia utilizando un dispersor de inmersión seguido de un dispersor en línea.
36. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la dispersión según el paso b) se realiza durante un período de al menos aproximadamente 3 h.
30
37. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la dispersión de acuerdo con el paso b) se realiza durante un período dentro del intervalo de aproximadamente 3 h a aproximadamente 8 h.

38. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la dispersión de acuerdo con el paso b) se realiza durante un período dentro del intervalo de aproximadamente 3 h a aproximadamente 5 h.
- 5 39. El proceso según cualquiera de los puntos 33 a 38, en donde la dispersión según el paso b) se lleva a cabo utilizando un dispersor de inmersión durante un período de hasta aproximadamente 1 hora, seguido de la dispersión utilizando un dispersor en línea durante un período de aproximadamente 1 h a aproximadamente 4 h.
- 10 40. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la dispersión según el paso b) se realiza a una temperatura (de la mezcla) seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C.
41. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la dispersión según el paso b) se realiza a presión ambiental.
42. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde el proceso comprende como un paso adicional
- 15 b1) filtrar la dispersión acuosa intermedia que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en el vehículo líquido acuoso formado en el paso b) antes de homogeneizar la dispersión acuosa intermedia filtrada resultante según el paso c).
- 20 43. El proceso según el punto 41, en donde la filtración según el paso b1) se realiza usando un filtro con un ancho medio de poro dentro del intervalo de aproximadamente 200 µm a aproximadamente 250 µm.
44. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable es ciclosporina A (CsA) o tacrolimus.
- 25 45. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable es ciclosporina A (CsA).
- 30 46. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la mezcla provista en el paso a) comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente ciclosporina A (CsA), en una concentración seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 1 g/L a aproximadamente 7 g/L, o de aproximadamente 2 g/L a aproximadamente 6 g/L, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo, 4 g/L.

47. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos es una mezcla de fosfolípidos naturales.
- 5 48. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos es una lecitina que contiene residuos de ácidos grasos insaturados.
- 10 49. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos es una lecitina seleccionada del grupo que consiste en lecitina de soja, Lipoide S75, Lipoide S100, Phospholipon®G90, 100 o una lecitina comparable.
- 15 50. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la mezcla proporcionada en el paso a) comprende la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos en una concentración seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 20 g/L a aproximadamente 60 g/ L, o desde aproximadamente 30 g/L a aproximadamente 50 g/L, o desde aproximadamente 30 g/L a aproximadamente 40 g/L.
- 20 51. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos se selecciona del grupo de polisorbatos.
- 25 52. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos es polisorbato 80.
- 30 53. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la mezcla proporcionada en el paso a) comprende la sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos en una concentración seleccionada de aproximadamente 1 g/L a aproximadamente 5 g/L, o desde aproximadamente 2 g/L a aproximadamente 4 g/L, o desde aproximadamente 2,5 g/L a aproximadamente 3,5 g/L.
- 35 54. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la proporción en peso de fosfolípido a polisorbato se selecciona en el intervalo de 15: 1 a 9: 1, preferiblemente entre aproximadamente 14: 1 a aproximadamente 12: 1, por ejemplo, aproximadamente 13: 1.
55. El proceso de acuerdo con cualquier punto anterior, en donde la relación en peso entre el (suma del) fosfolípido y el surfactante no iónico por un lado y el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, por otro lado,

se selecciona en el intervalo de aproximadamente 5: 1 a aproximadamente 20: 1, preferiblemente de aproximadamente 8: 1 a aproximadamente 12: 1 y más preferiblemente aproximadamente 9: 1.

- 5 56. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la relación en peso entre el fosfolípido (lecitina), el surfactante no iónico y el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, está entre aproximadamente 15 : 1 : 1,5 y 5 : 0,3 : 0,5, y preferiblemente aproximadamente 9 : 0,7 : 1.
- 10 57. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, se incorpora (o intercala) al menos parcialmente en la membrana bicapa de las estructuras formadoras de liposomas.
- 15 58. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, se incorpora predominantemente (por ejemplo, en al menos aproximadamente el 90 % o incluso al menos aproximadamente del 95 % a aproximadamente el 97,5 %) en la membrana bicapa de las estructuras formadoras de liposomas.
- 20 59. El proceso según con cualquiera de los puntos anteriores, en donde al menos aproximadamente el 90 % o aproximadamente el 95 % a aproximadamente el 97,5 % o aproximadamente el 99 % o el 99,5 % o incluso el 99,9 % de la cantidad total del ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente CsA, se incorpora en las membranas bicapa. de las estructuras formadoras de liposomas formadas en el proceso de la presente invención.
- 25 60. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la mezcla proporcionada según el paso a) comprende al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en azúcares, amortiguadores y agentes quelantes.
61. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la mezcla proporcionada según el paso a) comprende al menos un disacárido como excipiente.
- 30 62. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la mezcla proporcionada según el paso a) comprende al menos un disacárido seleccionado del grupo que consiste en sacarosa (sucrosa), lactosa y trehalosa como excipiente.
- 35 63. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la mezcla proporcionada de acuerdo con el paso a) comprende al menos un disacárido seleccionado del grupo que consiste en sacarosa (sucrosa), lactosa y trehalosa como excipiente en una concentración seleccionada dentro del intervalo de 60 g/L a

aproximadamente 140 g/L, o de aproximadamente 80 g/L a aproximadamente 120 g/L, o de aproximadamente 90 g/L a aproximadamente 110 g/L.

64. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la mezcla proporcionada según el paso a) comprende sacarosa.
- 5 65. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde el vehículo líquido acuoso comprende una solución acuosa de cloruro de sodio (solución salina) o agua esterilizada.
66. El proceso según cualquiera de los puntos anteriores, en donde el paso de homogeneizar la dispersión acuosa intermedia formada en el paso b) para formar la dispersión que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma solubilizada liposomalmente comprende homogeneización a alta presión.
- 10 67. El proceso según el punto 66, en donde la homogeneización a alta presión se lleva a cabo a una presión seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000 bar (aproximadamente 101,97 a aproximadamente 1.019,72 kg/cm²).
- 15 68. El proceso según el punto 66 o 67, en donde la homogeneización a alta presión según el paso c) se lleva a cabo utilizando un homogeneizador del tipo pistón-gap.
69. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica liofilizada para reconstitución en un vehículo líquido acuoso, comprendiendo la composición farmacéutica liofilizada un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma solubilizada liposomalmente,
- 20 en donde el proceso comprende la preparación de una dispersión que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma solubilizada liposomalmente en un vehículo líquido acuoso según el proceso de cualquiera de los puntos anteriores; y que comprende además el paso de
- 25 d) eliminar el vehículo líquido acuoso al menos parcialmente en condiciones de liofilización para formar la composición farmacéutica liofilizada.
70. El proceso de acuerdo con el punto 69, en donde la composición farmacéutica liofilizada que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma solubilizada liposomalmente comprende
- 30
- un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable;
 - una sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos;

- una sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos; y
 - opcionalmente uno o más excipientes.
- 5 71. Una composición farmacéutica liofilizada que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma liposomalmente solubilizada para reconstitución en un vehículo líquido acuoso, en donde la composición es obtenible o se obtiene mediante un proceso de acuerdo con el punto 69 o 70.
72. La composición farmacéutica liofilizada según el punto 71, que comprende
- 10 a) estructuras formadoras de liposomas que comprenden
- una cantidad terapéuticamente eficaz de ciclosporina A (CsA);
 - una sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos; y
 - una sustancia potenciadora de la solubilidad seleccionada del grupo de surfactantes no iónicos;
- 15 y
- b) al menos un disacárido seleccionado del grupo que consiste en sacarosa, lactosa y trehalosa,
- en donde al menos un disacárido está presente en una cantidad de al menos 40% en peso con respecto al peso total de la composición liofilizada.
- 20 73. La composición farmacéutica liofilizada del punto 71 o 72 para usarse como medicamento para aplicación pulmonar.
74. La composición farmacéutica liofilizada para usarse según el punto 73, en donde la aplicación pulmonar se lleva a cabo después de la reconstitución (dispersión) de la composición farmacéutica liofilizada de los puntos 71 o 72 en un vehículo líquido acuoso para formar una solución o dispersión coloidal.
- 25 75. La composición farmacéutica liofilizada para usarse según el punto 73 o 74, en donde la aplicación pulmonar se lleva a cabo después de la conversión de la composición en un aerosol, como por nebulización.
- 30 76. La composición farmacéutica liofilizada para usarse de acuerdo con cualquiera de los puntos 73 a 75, en donde la aplicación pulmonar se realiza por inhalación.
77. La composición farmacéutica liofilizada para usarse según cualquiera de los puntos 73 a 76, en donde la aplicación pulmonar se realiza mediante un nebulizador ultrasónico o electrónico de membrana vibratoria, preferentemente mediante un

nebulizador de membrana vibratoria como, por ejemplo, un dispositivo del tipo eFlow®, AeroNeb Pro o -Go o I-Neb.

78. La composición farmacéutica liofilizada para usarse de acuerdo con cualquiera de los puntos 73 a 77 para la profilaxis y tratamiento de asma, asma refractaria, bronquitis obstructiva crónica, enfermedades e inflamaciones pulmonares parenquimatosas, fibróticas e intersticiales, y preferiblemente para la prevención y tratamiento de reacciones de rechazo agudas y crónicas de trasplantes de órganos después de trasplantes de pulmón y las enfermedades resultantes de las mismas, tales como bronquiolitis obliterante.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención sin, sin embargo, limitarla en ningún aspecto:

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de una dispersión que comprende ciclosporina A en forma solubilizada liposomalmente

1.1 Paso a: Preparación de la mezcla inicial de ingredientes:

1.1.1 Aproximadamente el 70 % (~104 L) de agua para inyecciones se llenó en el recipiente de preparación. Se desgasificó mediante la introducción de gas nitrógeno y se templó a una temperatura de 40 a 45 °C. Se añadieron juntos 18,0 kg de sacarosa, 450,0 g de dihidrogenofosfato de sodio dihidratado, 612,0 g de hidrogenofosfato de disodio decahidratado y 36,0 g de edetato de disodio y se usó aproximadamente 5% (8,0 L) de agua para inyección para enjuagar. La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución visualmente clara.

1.1.2 La solución se enfrió de 5 a 25 °C y se añadieron 6.480,0 g de lecitina de soja Lipoid S100 y se agitó hasta obtener una mezcla homogénea. Luego, se añadieron 504,0 g de polisorbato 80 HP (Tween 80) con agitación suave para evitar la formación de espuma y el recipiente que contenía el polisorbato se enjuagó con aproximadamente 100 mL de agua para inyección. Después de eso, se añadieron 720,0 g de ciclosporina y aproximadamente 5% (8 L) de agua para inyección.

1.2 Paso b: Dispersión de la mezcla de ingredientes inicial

1.2.1 La mezcla de ingredientes preparada según el paso 1.1 anterior se transfirió luego a un recipiente con una capacidad de 400 L y se dispersó durante 8 h a una velocidad de rotación de 4.800 rpm usando un dispersor de inmersión de alto cizallamiento Ultra Turrax® UTE 115-P (IKA, Alemania) equipado con un estator cilíndrico con un diámetro interior de 102,5 mm y 30 dientes y un rotor (TP4, IKA, Alemania) con un diámetro exterior de 101,0

mm y 27 dientes (espacio entre los dientes del rotor y entre los dientes del estator: 4,0 mm) con una potencia de motor de 5,5 kW dando como resultado una tasa de corte de 33.828 1/s y una frecuencia de corte de 64.800 1/s hasta que se formó una dispersión homogénea. Después de eso, la dispersión resultante se agitó durante 3 horas y después de eso, se añadieron 2 porciones de 10 L (cada una) de agua para inyección para reducir la generación de espuma.

1.3 Paso c: Homogeneización de la dispersión acuosa intermedia

1.3.1 A continuación, la dispersión resultante se transfirió a un homogeneizador de alta presión GEA a través de un filtro de protección de acero inoxidable con un tamaño de poro de 225 μm (filtro Rigimesh®, PALL) y luego se sometió a homogeneización a alta presión a una presión de 100 bar (101,97 kg/cm²) (primera etapa) y 1.000 bar (1.019,7 kg/cm²) (segunda etapa), respectivamente, a una temperatura de hasta 25 °C. La homogeneización a alta presión se repitió 9 veces (ciclos). Después de la octava homogeneización aprox. se añadieron 8 L de agua para inyecciones.

1.4 Paso d: Reducción de la carga biológica

1.4.1 La dispersión homogeneizada resultante se filtró luego a través de un filtro de reducción de biocarga con un tamaño de poro de 0,2 μm (Fluorodyne® EX; PALL) y se transfirió a un tanque de llenado/almacenamiento.

1.5. Caracterización del producto

1.5.1 La dispersión homogeneizada resultante tenía un contenido de ciclosporina A del 100 % de la cantidad total de ciclosporina A añadida en el paso 1.1.2.

Ejemplo 2: Preparación de una dispersión que comprende ciclosporina A en forma solubilizada liposomalmente

2.1 Paso a: Preparación de la mezcla inicial de ingredientes:

2.1.1 Se repitió exactamente la preparación de la mezcla de ingredientes inicial como se describe en el punto 1.1 anterior.

2.2 Paso b: Dispersión de la mezcla de ingredientes inicial

2.2.1 La mezcla de ingredientes preparada según el paso 2.1 anterior se transfirió luego a un recipiente con una capacidad de 400 L y se dispersó durante 80 min a una velocidad de rotación de 3,000 rpm usando un dispersor de inmersión de alto cizallamiento Ultra Turrax® UTE 115-P (IKA, Alemania) equipado con un estator cilíndrico con un diámetro interior de 102,5 mm y 30 dientes y un rotor (TP4, IKA, Alemania) con un diámetro exterior de 101,0 mm y 27 dientes (espacio entre los dientes del rotor y entre los dientes del estator: 4,0 mm)

con una potencia de motor de 5,5 kW dando como resultado una velocidad de corte de 21.153 1/s y una frecuencia de corte de 40.500 1/s hasta formar una dispersión homogénea. Después de eso, la dispersión resultante se agitó durante 3 horas y después de eso, se añadieron 2 porciones de 10 L (cada una) de agua para inyección para reducir la generación de espuma.

2.3 Paso c: Homogeneización de la dispersión acuosa intermedia

2.3.1 A continuación, la dispersión resultante se transfirió al homogeneizador de alta presión GEA a través de un filtro de protección con un tamaño de poro de 40 µm (Filtro HDC II de 40 µm (totalmente de polipropileno), PALL) y luego se somete a homogeneización a alta presión a una presión de 100 bar (101,97 kg/cm²) (primera etapa) y 1.000 bar (1.019,7 kg/cm²) (segunda etapa), respectivamente, a una temperatura de 25 °C. La homogeneización a alta presión se repitió 9 veces (ciclos). Después de la octava homogeneización aprox. se añadieron 8 L de agua para inyecciones.

2.4 Paso d: Reducción de la carga biológica

2.4.1 La dispersión homogeneizada resultante se filtró luego a través de un filtro de reducción de biocarga con un tamaño de poro de 0,2 µm (Fluorodyne® EX; PALL) y se transfirió a un tanque de llenado/almacenamiento.

2.5 Caracterización del producto

2.5.1 La dispersión homogeneizada resultante tenía un contenido de ciclosporina del 95,47 % de la cantidad total de ciclosporina A añadida en el paso 2.1.

Ejemplo 3: Preparación de una dispersión que comprende ciclosporina A en forma solubilizada liposomalmente usando un dispersor en línea

3.1 Paso a: Preparación de la mezcla inicial de ingredientes:

3.1.1 Se repitió exactamente la preparación de la mezcla de ingredientes inicial como se describe en el punto 1.1 anterior.

3.2 Paso b: Dispersión de la mezcla de ingredientes inicial

3.2.1 La mezcla de ingredientes preparada según el paso 3.1 anterior se transfirió luego a un recipiente con una capacidad de 400 L y se dispersó durante 4 h a una velocidad de rotación de 4.000 rpm usando un dispersor en línea de alto cizallamiento Ultra Turrax® UTL 1000/10 (IKA, Alemania) equipado con una herramienta de dispersión (8SF, IKA, Alemania) que tiene un estator con un diámetro interior de 120,1 mm y 54 dientes y un espacio entre dientes de 1,6 mm y un rotor que tiene un diámetro exterior de 119,4 mm y 42 dientes con un espacio entre dientes de 2,0 mm con una potencia de motor de 7,5 kW que dio como

resultado una tasa de corte de 71.413 1/s y una frecuencia de corte de 151.200 1/s hasta que se formó una dispersión homogénea. Después de eso, la dispersión resultante se agitó durante 3 horas y después de eso, se añadieron 2 porciones de 10 L (cada una) de agua para inyección para reducir la generación de espuma.

5 3.3 Paso c: Homogeneización de la dispersión acuosa intermedia

3.3.1 La homogeneización de la dispersión acuosa intermedia recibida en el paso 3.2.1 se repitió exactamente como se describe en el punto 1.3.1 anterior.

3.4 Paso d: Reducción de la carga biológica

10 3.4.1 La dispersión homogeneizada resultante se filtró luego a través de un filtro de reducción de biocarga con un tamaño de poro de 0,2 µm (Fluorodyne® EX; PALL) y se transfirió a un tanque de llenado/almacenamiento.

3.5. Caracterización del producto

3.5.1 La dispersión homogeneizada resultante tenía un contenido de ciclosporina A del 100 % de la cantidad total de ciclosporina A añadida en el paso 3.1.

15

Ejemplo 4: Preparación de una dispersión que comprende ciclosporina A en forma solubilizada liposomalmente usando un dispersor de inmersión y un dispersor en línea

4.1 Paso a: Preparación de la mezcla inicial de ingredientes:

20 4.1.1 La preparación de la mezcla de ingredientes inicial como se describe en el punto 1.1 anterior se repite exactamente.

4.2 Paso b: Dispersión de la mezcla de ingredientes inicial

25 4.2.1 La mezcla de ingredientes preparada según el paso 4.1 anterior se transfiere luego a un recipiente con una capacidad de 400 L y se dispersó durante 30 min a una velocidad de rotación de 4.800 rpm usando un dispersor de inmersión de alto cizallamiento Ultra Turrax® UTE 115-P (IKA, Alemania) equipado con un estator cilíndrico con un diámetro interior de 102,5 mm y 30 dientes y un rotor (TP4, IKA, Alemania) con un diámetro exterior de 101,0 mm y 27 dientes (espacio entre los dientes del rotor y entre los dientes del estator: 4,0 mm) con una potencia de motor de 5,5 kW dando como resultado una tasa de corte de 33.828 1/s y una frecuencia de corte de 64.800 1/s. A continuación, la mezcla resultante se dispersó
30 durante 4 h a una velocidad de rotación de 4.000 rpm usando un dispersor en línea de alto cizallamiento Ultra Turrax® UTL 1000/10 (IKA, Alemania) equipado con una herramienta de dispersión (8SF, IKA, Alemania) que tiene un estator con un diámetro interior de 120,1 mm y 54 dientes y un espacio entre dientes de 1,6 mm y un rotor que tiene un diámetro exterior de 119,4 mm y 42 dientes con un espacio entre dientes de 2,0 mm con una potencia de

motor de 7,5 kW que dio como resultado una tasa de corte de 71.413 1/s y una frecuencia de corte de 151.200 1/s hasta que se formó una dispersión homogénea. Después de eso, la dispersión resultante se agitó durante 3 horas y después de eso, se añadieron 2 porciones de 10 L (cada una) de agua para inyección para reducir la generación de espuma.

5 4.3 Paso c: Homogeneización de la dispersión acuosa intermedia

4.3.1 A continuación, la dispersión resultante se transfiere a un homogeneizador de alta presión GEA a través de un filtro de protección de acero inoxidable con un tamaño de poro de 225 µm (filtro Rigimesh®, PALL) y luego se sometió a homogeneización a alta presión a una presión de 100 bar (101,97 kg/cm²) (primera etapa) y 1000 bar (1.019,7 kg/cm²) (segunda etapa), respectivamente, a una temperatura de hasta 25 °C. La homogeneización a alta presión se repitió 8 veces (ciclos). Después de la sexta homogeneización aprox. se añaden 8 L de agua para inyecciones.

4.4 Paso d: Reducción de la carga biológica

15 4.4.1 La dispersión homogeneizada resultante se filtra luego a través de un filtro de reducción de biocarga con un tamaño de poro de 0,2 µm (Fluorodyne® EX; PALL) y se transfirió a un tanque de llenado/almacenamiento.

4.5. Caracterización del producto

4.5.1 La dispersión homogeneizada resultante tiene un contenido de ciclosporina A del 100 % de la cantidad total de ciclosporina A añadida en el paso 4.1.

20

Ejemplo 5: Llenado aséptico, liofilización y envasado

25 5.1 Se esterilizaron viales de vidrio con un volumen de llenado de 10 mL en un túnel de esterilización con aire caliente, se enfriaron y se llenaron con alícuotas de 1,35 mL (dosis de 5 mg) de la dispersión preparada según el Ejemplo 1 como se describe anteriormente después de la esterilización aséptica usando dos filtros estériles con un tamaño de poro de 0,2 µm entre el tanque de llenado/almacenamiento y las agujas de llenado. A continuación, los viales se cerraron parcialmente con tapones de liofilización esterilizados y se cargaron en un liofilizador (GEA Lyovac FCM) y se liofilizaron según un ciclo de liofilización de 72 h.

30 5.2 Una vez completada la liofilización, los viales se taparon automáticamente por completo en la cámara de liofilización. Los viales se descargaron y cerraron con tapones desprendibles. Cada vial contenía aproximadamente 190 mg de una torta de liofilización porosa, homogénea y casi blanca que contenía 5 mg de ciclosporina A en forma solubilizada liposomalmente con una humedad residual máxima del 2 % (p/p) y una vida útil de 3 años.

35 5.3 La composición del medicamento liofilizado preparado como se describe anteriormente se resume en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad unidad	por	Cantidad % (p/p)
ciclosporina A	5 mg		2,69
Polisorbato 80	3,5 mg		1,88
Lipoide S100	45 mg		24,18
Sucrosa	125 mg		67,16
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidratado	3,125 mg		1,68
Fosfato de hidrógeno disódico dodecahidratado	4,25 mg		2,28
Edetato disódico dihidratado	0,25 mg		0,13
Total	186,125 mg		100,00

Ejemplo 6: Reconstitución de la composición liofilizada que comprende ciclosporina A para producir una solución coloidal de ciclosporina A solubilizada liposomalmente para nebulización e inhalación

6.1 A una alícuota de 186,1 mg de la torta de liofilización preparada de acuerdo con el Ejemplo 5 anterior que contenía 5 mg de ciclosporina A, se añadieron 1,20 mL de una solución acuosa estéril de cloruro de sodio con una concentración de 0,25 % (p/v) para dar 1,35 mL de una solución acuosa opalescente de ciclosporina A liposomal para inhalación con una concentración de CsA de 4 mg/mL. El volumen de suministro al dispositivo es de 1,25 mL (5 mg L-CsA).

6.2 Para la preparación de una solución coloidal correspondiente con un contenido de ciclosporina A solubilizada liposomalmente de 10 mg, se disolvió una alícuota de 372,3 mg de la torta de liofilización preparada según el Ejemplo 1 anterior en 2,40 mL de una solución acuosa estéril de cloruro de sodio con una concentración de 0,25 % (p/v) para dar 2,65 mL de una solución acuosa opalescente de ciclosporina A liposomal para inhalación con una concentración de CsA de 4 mg/mL. El volumen de suministro al dispositivo es de 2,50 mL (10 mg L-CsA).

6.3 La composición del medicamento reconstituido preparado como se describe anteriormente se resume en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2

Ingrediente	Cantidad unidad	por	Cantidad % (p/v)
ciclosporina A	5 mg		0,4
Polisorbato 80	3,5 mg		0,28
Lipoide S100	45 mg		3,6
Sucrosa	125 mg		10
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidratado	3,125 mg		0,25
Fosfato de hidrógeno disódico dodecahidratado	4,25 mg		0,34
Edetato disódico dihidratado	0,25 mg		0,02
Cloruro de sodio	2,8 mg		0,22
Agua para inyección	Agregar 1,25 mL		Agregar 100

Ejemplo 7: Preparación de composiciones liofilizadas que comprenden CsA en forma solubilizada liposomalmente y soluciones liposomales reconstituidas de la misma en presencia de lactosa o trehalosa

- 5 7.1 Siguiendo los protocolos del Ejemplo 1 y el Ejemplo 5 anteriores, se prepararon composiciones liofilizadas que comprendían CsA en forma solubilizada liposomalmente en presencia de trehalosa como disacárido y en presencia de monohidrato de lactosa. Ambos disacáridos se utilizaron en la cantidad necesaria para obtener un contenido de azúcar respectivo de 7,5 y 10 % (p/v) en la solución liposomal reconstituida final. Adicionalmente,
- 10 además de la composición resumida en la Tabla 2 anterior, se prepararon soluciones liposomales correspondientes con un contenido de sacarosa de 5,0 y 7,5 % (p/v). En todos los casos, se obtuvieron soluciones coloidales opalescentes con un índice de polidispersidad (PI) y diámetros de liposomas (medidos como el diámetro promedio z, Zave (por sus siglas en inglés)) como se resume en la Tabla 3 a continuación:

15 Tabla 3

Disacárido	Contenido [% (p/v)]	ZAve [nm]	PI	Solución opalescente
Trehalosa	7,5	123,2	0,344	Sí
Trehalosa	10	103,5	0,181	Sí
Monohidrato de lactosa	7,5	89,1	0,115	Sí
Monohidrato de lactosa	10	88,1	0,101	Sí
Sacarosa	5	93,0	0,346	Sí
Sacarosa	7,5	86,1	0,445	Sí
Sacarosa	10	47,7	0,253	Sí

Ejemplo 8: Comparación de las características de las dispersiones liposomales acuosas que comprenden CsA en forma solubilizada liposomalmente antes de la liofilización y después de la reconstitución del liofilizado

8.1 Se preparó una dispersión acuosa de CsA solubilizada liposomalmente que comprende 10 % (p/v) de sacarosa como se describe en el Ejemplo 1. Asimismo, se preparó una dispersión acuosa de CsA solubilizada liposomalmente que comprende 10 % (p/v) de lactosa. Además, la dispersión acuosa que comprende un 10 % (p/v) de sacarosa se liofilizó como se describe en el Ejemplo 5 y se reconstituyó usando agua para inyecciones. Las características clave de las dispersiones resultantes se resumen en la Tabla 4 a continuación:

15 Tabla 4

Dispersión que comprende CsA	pH	ZAve [nm]	PI	Osmolalidad [osmol/kg]
10 % (p/v) de sacarosa; antes de la liofilización/reconstitución	6,62	51,0	0,262	0,436
10 % (p/v) de sacarosa; después de la liofilización/reconstitución	6,64	55,3	0,230	0,383
10 % (p/v) de lactosa; antes de la liofilización/reconstitución	6,58	50,5	0,251	0,433

Ejemplo 9: Estabilidad de las composiciones liofilizadas que comprenden CsA solubilizada liposomalmente; comparación de estabilidades

9.1 Estabilidad a largo plazo de composiciones liofilizadas que comprenden ciclosporina A

9.1.1 Se preparó una composición farmacéutica liofilizada que comprende ciclosporina A (5 mg) de acuerdo con el Ejemplo 1 y el Ejemplo 5 anteriores. La composición liofilizada en forma de una torta de liofilización porosa, homogénea y casi blanca se dividió en alícuotas en viales de vidrio 6R, se sellaron y almacenaron a 25 °C y una humedad del aire de 60% de humedad relativa (RH por sus siglas en inglés) durante un período de 36 meses. Se reconstituyeron alícuotas del material con solución salina (0,25 % (p/v)) para dar como resultado un volumen de 1,25 mL de la solución reconstituída antes y después del período de almacenamiento y la mediana del diámetro (promedio Z) de los liposomas, el índice de polidispersidad así como el contenido de ciclosporina A se determinó a los 3 meses, 6 meses, 9 meses 12 meses 18 meses, 24 meses y 36 meses.

- 9.1.2 Se encontró que antes y después del período de almacenamiento antes descrito todos los parámetros estaban dentro de sus respectivos criterios de aceptación. Más específicamente, el índice de polidispersidad (PI) fue inferior o igual a 0,50 antes y después de cada período de tiempo de almacenamiento. Además, la mediana del diámetro (Z-promedio) de los liposomas estuvo en el intervalo prescrito de desde 40 a 100 nm antes y después de cada período de tiempo de almacenamiento. Además, el contenido de CsA de la solución reconstituida estuvo dentro de los criterios de aceptación en el intervalo de 95,0 a 105,0 %.
- 9.1.3 El estudio de estabilidad a largo plazo descrito anteriormente se repitió a una temperatura de 30 °C y una humedad del aire del 65 % de humedad relativa (HR). Todos los parámetros de prueba descritos anteriormente se encontraron dentro de sus criterios de aceptación (como anteriormente) antes y después de un período de almacenamiento de 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses.
- 9.1.4 El estudio de estabilidad a largo plazo descrito anteriormente se repitió usando una composición farmacéutica liofilizada que comprende ciclosporina A (5 mg) preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 anterior, en donde, sin embargo, la composición liofilizada tenía un contenido de sacarosa necesario para dar una composición líquida con un contenido en sacarosa del 7,5% en peso con respecto a la cantidad total de la composición líquida tras la reconstitución.
- 9.1.5 También en este caso, se encontró que antes y después del período de almacenamiento antes descrito todos los parámetros estaban dentro de sus respectivos criterios de aceptación. Más específicamente, el índice de polidispersidad (PI) fue inferior o igual a 0,50 antes y después de cada período de tiempo de almacenamiento. Además, la mediana del diámetro (Z-promedio) de los liposomas estuvo en el intervalo prescrito de desde 40 a 100 nm antes y después de cada período de tiempo de almacenamiento. Además, el contenido de CsA de la solución reconstituida estuvo dentro de los criterios de aceptación en el intervalo de 95,0 a 105,0 %.
- 9.1.6 Los experimentos descritos en los puntos 9.1.1 a 9.1.3 anteriores se repitieron utilizando una composición farmacéutica liofilizada que comprende 10 mg de ciclosporina A preparada según los Ejemplos 1 y 5 anteriores. También en este caso, se encontró que antes y después del período de almacenamiento antes descrito todos los parámetros estaban dentro de sus respectivos criterios de aceptación. Más específicamente, el índice de polidispersidad (PI) fue inferior o igual a 0,50 antes y después de cada período de tiempo de almacenamiento. Además, la mediana del diámetro (Z-promedio) de los liposomas estuvo en el intervalo prescrito de desde 40 a 100 nm antes y después de cada período de tiempo de almacenamiento. Además, el contenido de CsA de la solución reconstituida estuvo dentro de los criterios de aceptación en el intervalo de 95,0 a 105,0 %.

Ejemplo 10: Experimentos de nebulización y caracterización de aerosoles

10.1 Se aerosolizaron 2,5 mL (correspondientes a 10 mg de CsA) de la solución coloidal preparada en los Ejemplos 1, 5 y 6 (consecutivamente) por medio de un nebulizador electrónico de membrana vibratoria especialmente adaptado del tipo PARI eFlow 30 XL que tiene una cámara de mezcla y válvulas de inhalación/exhalación a un flujo de 15 L/min según FARMACOEPA EUROPEA 7.3; 2.9.44.

10.2 La distribución del tamaño de las gotas del aerosol así producido se caracterizó por difracción láser utilizando un Malvern MasterSizer X: El diámetro de partícula promedio en masa así determinado fue de 3,3 μm (desviación estándar (SD por sus siglas en inglés) 0,1) con una desviación estándar geométrica de 1,5. La fracción de partículas respirables (RF por sus siglas en inglés) $< 5 \mu\text{m}$ fue del 65,3 % (SD 2,8), la fracción de partículas respirables con un tamaño de partícula $< 3,3 \mu\text{m}$ fue del 37,7 % (SD 2,2).

10.3 En un experimento de inhalación (adulto; velocidad de flujo de 15 mL/min), se llenó una cantidad total de 9.897 μg de ciclosporina A en forma de una formulación líquida reconstituida como se describe en el Ejemplo 1 anterior y se administró con el nebulizador electrónico de membrana vibratoria (PARI eFlow 30XL). La dosis administrada (DD por sus siglas en inglés) de ciclosporina A fue de 7.339 μg (SD: 471). La dosis respirable (RD por sus siglas en inglés) $< 5 \mu\text{m}$ fue de 6.534 μg (66,0 %; SD 4,3 %); la RD $< 3,3 \mu\text{m}$ fue de 4.461 μg (45,1 %; SD 3,2 %) y la dosis respirable (RD) $< 2 \mu\text{m}$ fue de 1.080 μg (10,9 %; SD 0,9 %).

Ejemplo 11: Preparación de una dispersión que comprende tacrolimus en forma solubilizada liposomalmente

11.1 Paso a: Preparación de la mezcla inicial de ingredientes:

11.1.1 Aproximadamente el 70 % (~104 L) de agua para inyecciones se llena en el recipiente de preparación. Se desgasifica mediante la introducción de gas nitrógeno y se templó a una temperatura de 40 a 45 °C. Se añaden juntos 18,0 kg de sacarosa, 450,0 g de dihidrogenofosfato de sodio dihidratado, 612,0 g de hidrogenofosfato de disodio decahidratado y 36,0 g de edetato de disodio y se usa aproximadamente 5% (8,0 L) de agua para inyección para enjuagar. La mezcla se agita hasta que se obtiene una solución visualmente clara.

11.1.2 La solución se enfría de 5 a 25 °C y se añaden 6.480,0 g de lecitina de soja Lipoid S100 y se agita hasta obtener una mezcla homogénea. Luego, se agrega 504,0 g de polisorbato 80 HP (Tween 80) con agitación suave para evitar la formación de espuma y el

recipiente que contenía el polisorbato se enjuaga con aproximadamente 100 mL de agua para inyección. Después de eso, se agregan 720,0 g de tacrolimus y aproximadamente 5% (8 L) de agua para inyecciones.

11.2 Paso b: Dispersión de la mezcla de ingredientes inicial

- 5 11.2.1 La mezcla de ingredientes preparada según el paso 11.1 anterior se transfiere luego a un recipiente con una capacidad de 400 L y se dispersa durante 8 h a una velocidad de rotación de 4.800 rpm usando un dispersor de inmersión de alto cizallamiento Ultra Turrax® UTE 115-P (IKA, Alemania) equipado con un estator cilíndrico con un diámetro interior de 102,5 mm y 30 dientes y un rotor (TP4, IKA, Alemania) con un diámetro exterior de 101,0 mm y 27 dientes (espacio entre los dientes del rotor y entre los dientes del estator: 4,0 mm) con una potencia de motor de 5,5 kW dando como resultado una tasa de corte de 33.828 1/s y una frecuencia de corte de 64.800 1/s hasta que se forma una dispersión homogénea. Después de eso, la dispersión resultante se agita durante 3 horas y después de eso, se añaden 2 porciones de 10 L (cada una) de agua para inyección para reducir la generación de espuma.
- 10
- 15

11.3 Paso c: Homogeneización de la dispersión acuosa intermedia

- 11.3.1 A continuación, la dispersión resultante se transfiere a un homogeneizador de alta presión GEA a través de un filtro de protección de acero inoxidable con un tamaño de poro de 225 µm (filtro Rigimesh®, PALL) y luego se sometió a homogeneización a alta presión a una presión de 100 bar (101,97 kg/cm²) (primera etapa) y 1000 bar (1.019,7 kg/cm²) (segunda etapa), respectivamente, a una temperatura de hasta 25 °C. La homogeneización a alta presión se repite 8 veces (ciclos). Después de la sexta homogeneización aprox. se añaden 8 L de agua para inyecciones.
- 20

11.4 Paso d: Reducción de la carga biológica

- 25 11.4.1 La dispersión homogeneizada resultante se filtra luego a través de un filtro de reducción de biocarga con un tamaño de poro de 0,2 µm (Fluorodyne® EX; PALL) y se transfirió a un tanque de llenado/almacenamiento.

11.5. Caracterización del producto

- 11.5.1 Se espera que la dispersión homogeneizada resultante tenga un contenido de tacrolimus del 100 % de la cantidad total de tacrolimus añadida en el paso 11.1.2.
- 30