

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de una dispersión que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma liposomalmente solubilizada en un vehículo líquido acuoso, en donde el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable es ciclosporina A (CsA) o tacrolimus, 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) a una tasa de corte (velocidad de corte) de al menos 22.000 1/s para formar una dispersión acuosa intermedia que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en el líquido portador 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 la reivindicación 1, en donde la dispersión según el paso b) se lleva a cabo usando un dispersor de tipo rotor-estator.
3. El proceso según la reivindicación 1 o 2, en donde la dispersión según el paso b) se lleva a cabo usando un dispersor de inmersión.
4. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 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.
5. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 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.
6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 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.

7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde el rotor tiene un diámetro dentro del intervalo de aproximadamente 60 mm a aproximadamente 140 mm.
8. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, 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.
9. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dispersión según el paso b) se lleva a cabo usando un dispersor en línea.
10. El proceso según la reivindicación 9, 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.
11. El proceso según la reivindicación 9 o 10, 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.
12. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, 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.
13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, 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.
14. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en donde el rotor tiene un diámetro dentro del intervalo de aproximadamente 100 mm a aproximadamente 140 mm.
15. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en donde la dispersión según el paso b) se lleva a cabo a una velocidad rotacional dentro del intervalo de aproximadamente 3.500 a aproximadamente 4.500 rpm.
16. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dispersión según el paso b) se lleva a cabo usando un dispersor de inmersión y un dispersor en línea.

17. El proceso según la reivindicación 16, en donde el dispersor de inmersión y el dispersor en línea se usan consecutivamente.
18. El proceso según la reivindicación 16 o 17, en donde la dispersión se inicia utilizando un dispersor de inmersión seguido de un dispersor en línea.
19. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 18, en donde la dispersión según el paso b) se realiza con una velocidad circunferencial del rotor seleccionada dentro del intervalo de aproximadamente 15 m/s a aproximadamente 40 m/s.
20. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dispersión de acuerdo con el paso b) se realiza durante un período dentro del intervalo de aproximadamente 1 h a aproximadamente 8 h.
21. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 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.
22. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, 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.
23. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el proceso comprende como un paso adicional
  - b1) filtrar la dispersión acuosa intermedia que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en el líquido portador acuoso formado en el paso b) antes de homogeneizar la dispersión acuosa intermedia filtrada resultante según el paso c).
24. El proceso según la reivindicación 23, 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  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ .
25. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el proceso comprende como un paso adicional
  - c1) esterilizar la dispersión homogeneizada que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente la ciclosporina A, en forma solubilizada liposomalmente resultante del paso c).
26. El proceso según la reivindicación 25, en donde la esterilización se realiza mediante filtración estéril.

27. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable es ciclosporina A (CsA).
28. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica liofilizada para reconstitución en un líquido portador 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 solubilizada liposomalmente en un líquido portador acuoso según el proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores; 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.