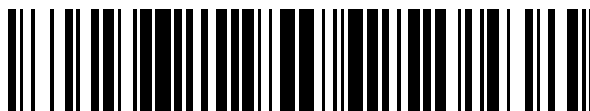


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 884**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/127** (2006.01)

**A61K 38/13** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06818907 .5**

96 Fecha de presentación: **29.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1968538**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2008**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas con ciclosporina**

30 Prioridad:  
**06.12.2005 DE 102005058252**  
**31.10.2006 DE 102006051512**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.06.2012**

73 Titular/es:  
**PARI PHARMA GMBH**  
**MOOSSTRASSE 3**  
**82319 STARNBERG, DE**

72 Inventor/es:  
**KELLER, Manfred;**  
**AKKAR, Aslihan y**  
**Mehrwald, Ralf**

74 Agente/Representante:  
**Lehmann Novo, Isabel**

**ES 2 382 884 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas con ciclosporina.

### CAMPO TÉCNICO DEL INVENTO

5 El invento se refiere a unas formulaciones farmacéuticas líquidas que como sustancia activa contienen una ciclosporina, así como a unas sustancias con propiedades químicas, físicas y terapéuticas similares y que son apropiadas para la administración por vía oral, parenteral, nasal, ocular, mucosal, tópica y en particular pulmonar. En otros aspectos se describen unos recipientes para el envasado y la administración de las formulaciones y de concentrados de las mismas. El invento se refiere además a las utilidades farmacéuticas de las formulaciones y a su empleo para el tratamiento de determinadas enfermedades.

### 10 ANTECEDENTES DEL INVENTO

Una ciclosporina (también conocida como Cyclosporin) es un oligopéptido cíclico con un efecto supresor de la inmunidad e inhibidor de la calcineurina. Ella se distingue por un mecanismo selectivo y reversible de la supresión de la inmunidad. Ella bloquea selectivamente la activación de linfocitos T a través de la producción de determinadas citocinas, que participan en la regulación de estas células T. En este caso, se inhibe sobre todo la síntesis de la interleucina-2, con lo que se suprime al mismo tiempo la proliferación de linfocitos T citotóxicos, que son responsables p.ej. del rechazo de un tejido ajeno. Una ciclosporina actúa intracelularmente mediante fijación a las denominadas ciclofilinas o inmunofilinas, que pertenecen a la familia de las proteínas que se fijan a la ciclosporina con alta afinidad. El complejo constituido a base de una ciclosporina y una ciclofilina bloquea a continuación a la serina-treonina fosfatasa calcineurina. El estado de actividad de éste regula a su vez la activación de factores de transcripción, tales como por ejemplo el NF-KappaB o NFATp/c, que desempeñan un cometido decisivo en el caso de la activación de diferentes genes de citocinas, entre ellas también la interleucina-2. De esta manera son detenidos los linfocitos competentes inmunológicamente durante la fase G0 o G1 del ciclo celular, puesto que ya no se pueden producir las proteínas esenciales para la división celular. Las células cooperantes T, que aumentan la actividad de las células T citotóxicas responsables del rechazo, son el punto de ataque preferido para la ciclosporina.

25 Junto a esto, una ciclosporina inhibe la síntesis y la liberación de otras linfocinas, que son competentes para la proliferación de linfocitos T citotóxicos maduros y para otras funciones adicionales de los linfocitos. La capacidad de una ciclosporina para bloquear a la interleucina-2 es decisiva para su actividad clínica: Los receptores de trasplantes, que toleran bien a sus trasplantes, se distinguen por una baja producción de interleucina-2. Por el contrario, en el caso de pacientes con una manifiesta reacción de rechazo no se puede comprobar ninguna inhibición de la producción de interleucina-2.

Como primera y hasta ahora única ciclosporina llegó al mercado en la década de los 80 la ciclosporina A. Desde el punto de vista químico, la ciclosporina A es definida 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]. Mediante su disponibilidad comenzó una nueva era en la medicina de los trasplantes, puesto que con su ayuda se pudo aumentar muy considerablemente la proporción de órganos trasplantados, que permanecen capaces de funcionar a largo plazo.

40 Ya con la primera formulación de ciclosporina (Sandimmun, de la entidad Sandoz) se pudo duplicar aproximadamente la tasa de éxitos en el caso de trasplantes de riñón. Una nueva formulación oral de ciclosporina (Neoral, de la entidad Sandoz más tarde Novartis) con una biodisponibilidad más alta y más confiable permitió a partir de la década de los 90 una mejor dosificación y un aumento adicional de la tasa de éxitos. A pesar de algunos nuevos desarrollos o perfeccionamientos en sustancias activas, una ciclosporina sigue siendo todavía un agente frecuentemente empleado en la medicina de los trasplantes.

45 También pueden se pueden llevar a cabo en principio hoy en día con éxito unos trasplantes de pulmón, cuando los pacientes son tratados con la ciclosporina A. Desde la introducción de la sustancia activa en la terapia, ha aumentado bruscamente el número de los trasplantes de pulmón que se han llevado a cabo en todo el mundo. Esto concierne tanto a los trasplantes de pulmones únicos – es decir el trasplante de un lóbulo de pulmón – como también a los trasplantes de pulmón dobles. Para un trasplante de pulmón entran en consideración normalmente unos pacientes con una enfermedad pulmonar en el estadio terminal, en cuyos casos la terapia medicamentosa se ha agotado y cuya esperanza de vida es solamente pequeña a causa de la enfermedad. Unas indicaciones para el trasplante de lóbulos únicos de pulmón son p.ej. determinadas formas de enfisema y fibrosis, por ejemplo la fibrosis pulmonar idiopática. Ambos lóbulos de pulmón son trasplantados en los casos de mucoviscidosis, hipertensión pulmonar primaria, enfisema con insuficiencia global, infecciones graves frecuentes así como de la fibrosis pulmonar idiopática con complicación por infecciones repetidas.

En el caso de un trasplante de pulmón con éxito, la calidad de vida del paciente se puede hacer subir casi siempre hasta un nivel normal. Al contrario que los trasplantes de corazón, riñón o hígado, los períodos de tiempo de supervivencia después de un trasplante de pulmón son sin embargo todavía relativamente pequeños y en promedio son sólo de aproximadamente 5 años. Esto podría tener que ver, entre otras cosas, con el hecho de que la sustancia activa ciclosporina no puede ser dosificada eficazmente en los casos de todos los pacientes, sino que a causa de unos efectos colaterales sistémicos, tales como trastornos funcionales renales, un nivel aumentado de creatinina y urea en el suero, una lesión renal con modificaciones estructurales, p.ej. la fibrosis intersticial, el aumento de bilirrubina y de enzimas hepáticas en el suero, la hipertricosis, el tremor, el cansancio, dolores de cabeza, la gingivitis hipertrófica, trastornos gastrointestinales tales como inapetencia, dolores de vientre, náuseas, vómitos, diarrea, gastritis, gastroenteritis, parestesias, quemaduras en manos y pies, hipertensión arterial, aumento de los valores de las grasas en la sangre, acné, exantema, fenómenos cutáneos alérgicos, hiperglucemias, anemias, hiperuricemia, gota, aumento de peso, edemas, úlceras gástricas, convulsiones, trastornos de la menstruación, hipercaliemia, hipomagnesiemia, sofocos, eritema. prurito, espasmos musculares, dolores musculares, miopatía y muchos otros más.

Por lo tanto sería deseable administrar la ciclosporina A, por ejemplo, después de un trasplante de pulmón, pero también en el caso de la presencia de otras determinadas indicaciones, de una manera deliberada y específica para un tejido y en tal contexto dar lugar solamente a una pequeña biodisponibilidad sistémica de la sustancia activa, con el fin de mantener lo más pequeña que sea posible la carga de los tejidos sanos con la sustancia activa.

Una apropiada forma de presentación podría ser empleada también para el tratamiento y la prevención de enfermedades tales como p.ej. el asma, la fibrosis pulmonar idiopática, la sarcoidosis, la alveolitis y enfermedades pulmonares parenquimales (véase acerca de ello: Drugs for the treatment of respiratory diseases [Fármacos para el tratamiento de enfermedades respiratorias], coordinado en edición por Domenico Spina, Clive p. Page y colaboradores, Cambridge University Press, 2003, ISBN 0521773210). Resultan unos nuevos aspectos terapéuticos también en el tratamiento por vía tópica de posibles enfermedades inducidas autoinmunológicamente, tales como la neurodermitis, la psoriasis, eccemas inespecíficos, proliferaciones, excrecencias o alteraciones cutáneas, y para el tratamiento después de trasplantes de piel. Un interesante sector de empleo lo constituye también la oftalmología, p.ej. para el tratamiento de trasplantes de córnea, de la queratoconjuntivitis o de otras enfermedades oculares inflamatorias, que responden en parte solo de una manera insuficiente a una terapia antiinflamatoria p.ej. con esteroides. Es apropiado también para el tratamiento de las queratitis en animales, tales como p.ej. perros.

En realidad ya se han hecho esfuerzos para administrar una ciclosporina por vía local, p.ej., en forma de gotas oculares oleosas al 1 % y 2 % (receta de acuerdo con el Código alemán de medicamentos [Deutsche Arzneimittel Codex] mediando utilización de un aceite de cacahuete refinado como agente solubilizante) o de un aerosol. Sin embargo, este punto de partida fracasa hasta ahora regularmente sobre todo por la muy pequeña solubilidad en agua de la sustancia activa, que dificulta considerablemente a una eficiente administración. Así, en el caso de una aplicación por vía pulmonar, por motivos de compatibilidad no se puede recurrir a determinadas sustancias auxiliares para la solubilización, como se hace en el caso de una administración por vía oral. P.ej. las cápsulas de Sandimmun Optoral con un contenido de ciclosporina A (de la entidad Novartis) contienen un concentrado para microemulsión con etanol, propilenglicol y elevadas cantidades de agentes tensioactivos, y constituyen por consiguiente una formulación, que si se la inhalase, provocaría unos graves efectos tóxicos.

También la formulación disponible para la infusión de un concentrado para solución de infusión de Sandimmun® (de la entidad Novartis) no es inhalable: Como sustancias auxiliares ella contiene exclusivamente etanol y poli(oxitileno)-40-aceite de ricino. Ella se puede infundir también solamente mediante el recurso de que ella previamente tiene que diluirse con una solución al 0,9 % de cloruro de sodio o con una solución al 5 % de glucosa, y ciertamente en la relación de 1 : 20 a 1 : 100. De esta manera resultan de nuevo grandes volúmenes de aplicación, que ciertamente pueden ser infundidos, pero no inhalados.

En el documento de solicitud de patente internacional WO 00/45834 se propone la inhalación de una ciclosporina aerosolizada para la evitación o represión de reacciones de rechazo después de un trasplante de pulmón. Se recomienda incorporar en el pulmón una dosis de sustancia activa de 15 a 30 mg de ciclosporina A. Como soporte de la sustancia activa se debe de utilizar propilenglicol, lo que en esta forma altamente concentrada conduce a considerables irritaciones, por lo cual, antes de la aplicación, los pacientes inhalan una solución de lidocán (lidocaína) para la anestesia local. A partir de recientes investigaciones (Akkar y colaboradores, presentación en cartel en la NACF 2005) también es conocido que el propilenglicol aniquila de un modo dependiente de la concentración a células Calu-3, que constituyen un modelo consagrado para células epiteliales pulmonares (Steimer y colaboradores, Jour. Aerosol Med. 18 (2) páginas 137-182, 2205). Por motivos fisiológicos, sería deseable por lo tanto una formulación predominantemente acuosa.

En el documento de solicitud de patente europea EP 0 294 239 A1 se describe una formulación acuosa de ciclosporina para la aplicación por vía pulmonar. Con el fin de aumentar la solubilidad, la formulación contiene una  $\alpha$ -ciclodextrina. No obstante, el efecto de solubilización no es ni con mucho suficiente para una eficiente terapia por inhalación: solamente se consiguen unos contenidos de ciclosporina comprendidos entre 0,1 y 2,0 mg/ml, en particular entre 0,2 y

1,5 mg/ml. Esto significaría que con un nebulizador convencional podrían necesitarse eventualmente varias horas para incorporar también solamente una única dosis de 20 mg en el pulmón.

5 En el documento EP 0 504 760 A1 se expone una forma cristalina ortorrómbica especial de la ciclosporina A, que debe de ser idónea especialmente para la inhalación. No obstante, ésta sería relevante solamente también para inhalaciones de polvos o para una formulación con una sustancia activa suspendida y no para soluciones acuosas destinadas a la nebulización. Los aparatos inhaladores de polvos, a su vez, exigen un volumen muy alto de un movimiento respiratorio (tidal) y son poco apropiados para tratar de una manera eficiente a pacientes enfermos de los pulmones. Además de esto, es conocido que unas cantidades de polvo >20 mg conducen con frecuencia a unas ganas de toser y la proporción respirable disminuye en los casos de la mayor parte de las mezclas de polvos con aumento de la concentración de un vehículo tal como p.ej. lactosa, trehalosa, etc. Además de ello, a causa de todos los datos in vitro presentes, es cuestionable si la sustancia activa muy difícilmente soluble, cuando ella sea llevada al pulmón en forma de partículas suspendidas, se disolvería suficientemente en la pequeña cantidad de mucosidad allí presente, lo cual sin embargo a su vez sería una premisa para su actividad. Algo similar en principio es válido para el documento WO 99/42124, en el que se describe una ciclosporina cristalina líquida amorfa.

15 El documento WO 95/24892 describe una formulación de ciclosporina que contiene un gas propulsor, que se debe de usar en forma de un aerosol dosificable. Los aerosoles dosificables se encuentran no obstante desde hace mucho tiempo en el centro de las críticas, puesto que ellos participan en el calentamiento global, y es cuestionable si los aerosoles que contienen gases propulsores serán todavía aptos para su autorización a medio plazo. Algo similar es válido para el documento WO 98/01147. Es conocido también que la proporción respirable disminuye cuando se aplican sustancias activas en unas concentraciones >1 mg/carrera de émbolo y la exactitud de la dosificación in vivo está sujeta a muy grandes fluctuaciones. Haciendo referencia a una deposición en los pulmones de sólo aproximadamente 10 % para un aerosol dosificable, se puede sacar la conclusión de que se necesitarían más de 50 carreras de émbolo para depositar unas concentraciones de ciclosporina terapéuticamente relevantes en las zonas periféricas de los pulmones.

25 En el documento WO 98/00111 se propone una dispersión liposomal de ciclosporina A para la inhalación, con un contenido muy alto de fosfolípidos de hasta 225 mg/ml, pero que tiene una viscosidad dinámica tan alta, que ella no puede ser nebulizada de una manera eficiente. Asimismo se conoce una formulación liposomal de ciclosporina A a partir del documento de solicitud de patente de los EE.UU. US 2003/0215494. Aquí, el invento consiste, no obstante, en que con una tal formulación se deben de inhibir metástasis pulmonares. El documento no presta ninguna contribución a los problemas técnicos de la puesta a disposición de una formulación de la sustancia activa mejor apropiada para la inhalación. En la patente de los EE.UU. 5.958.378 se describen formulaciones liposomales de ciclosporina para la nebulización, cuya viscosidad, no obstante, es tan alta que ellas no son nebulizables con un nebulizador de membrana vibrante electrónico, tal como el eFlow. Además de esto, para la producción se utiliza el disolvente orgánico butanol que, a pesar de un proceso de liofilización seguidamente conectado, no puede ser eliminado totalmente y proporciona unos liposomas > 1 µm, que no pueden ser esterilizados mediante una filtración en condiciones estériles y solamente tienen una pequeña capacidad de permeación a través de membranas celulares epiteliales.

40 Las habituales formulaciones tópicas no liposomales, tales como p.ej. cremas, pomadas o lociones, muestran, en el caso de enfermedades cutáneas, tales como la neurodermitis o psoriasis, una insuficiente actividad por vía tópica, puesto que por descamación y queratinización de la epidermis es insuficiente el efecto de infiltración o respectivamente de penetración. Asimismo, es conocido que en algunos casos, al presentarse estas enfermedades, tampoco las formulaciones liposomales muestran automáticamente una mejorada permeación por la piel, sino que, dependiendo de la composición especial así como del tamaño y la constitución de los liposomas, aportan solamente unas insignificantes mejorías.

### DESCRIPCIÓN DEL INVENTO

45 Es misión del invento la provisión de una composición que contenga ciclosporina, que no presente las desventajas del estado de la técnica.

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante la puesta a disposición de la composición de acuerdo con la reivindicación 1. Otras soluciones y formas de realización adicionales se establecen a partir de las demás reivindicaciones de esta patente.

50 En el caso de la composición conforme al invento se trata de una formulación acuosa líquida, que contiene una dosis terapéuticamente eficaz de una ciclosporina, una primera sustancia mejoradora de la solubilidad escogida entre el conjunto de los fosfolípidos, y una segunda sustancia mejoradora de la solubilidad escogida entre el conjunto de los agentes tensioactivos no iónicos, siendo el fosfolípido una mezcla de fosfolípidos naturales y conteniendo la composición la ciclosporina en una forma solubilizada liposomal. Una ciclosporina especialmente preferida es la ciclosporina A.

De manera preferida se trata de una composición que contiene la sustancia activa ciclosporina en una forma solubilizada liposomal. Los liposomas, que se forman sobre todo mediante el fosfolípido contenido, son unos liposomas preferiblemente unilaminares. Los liposomas poseen de manera preferida un diámetro medio de como máximo aproximadamente 100 nm, medido como media  $z$  en un Malvern ZetaSizer, y un índice de polidispersidad de como máximo aproximadamente 0,5, de manera preferida de como máximo aproximadamente 0,4.

La producción de los liposomas se efectúa de manera preferida sin tomar ayuda de disolventes orgánicos, con agua como líquido de soporte. La formulación es de manera preferida ampliamente isotónica, y no tiene ninguna influencia negativa sobre la resistencia eléctrica transepitelial (TEER acrónimo de trans epitelial electric resistance) en un modelo de células epiteliales pulmonares Calu-3, que constituye una medida de la compatibilidad de un medicamento y de una formulación en lo que se refiere a la influencia sobre la vitalidad celular y no conduce tampoco en células pulmonares humanas a ningún aumento significativo de la interleucina-8, que es un biomarcador de inflamación.

En el sentido de este invento, una composición farmacéutica es una formulación constituida a base de por lo menos una sustancia activa y de por lo menos una sustancia auxiliar, en la que en el caso más sencillo se puede tratar p.ej. de un soporte tal como agua. Una sustancia activa es una sustancia o una mezcla de sustancias, la cual es apropiada para favorecer directa o indirectamente o a apoyar a la salud o al bienestar de un animal o de un ser humano. Una sustancia activa puede desempeñar una función diagnóstica, profiláctica o terapéutica, en la mayor de los casos dentro de o junto al cuerpo del animal o del ser humano, algunas veces sin embargo también *in vitro*, p.ej. en contacto con componentes del cuerpo extraídos, tales como células o líquidos corporales.

En el presente caso se trata de manera preferida de una solución acuosa coloidal sin disolventes orgánicos, que se compone de liposomas unilaminares con un diámetro de como máximo 100 nm, en los cuales el medicamento se presenta por lo menos predominantemente en estado disuelto. De manera preferida, el agua es el único disolvente líquido contenido en la formulación. Además, se prefiere que la formulación se presente en forma de una solución acuosa o de una solución coloidal acuosa, por lo tanto como un sistema líquido monofásico. Un tal sistema está ampliamente exento de partículas dispersadas, que poseen un tamaño de partículas mayor que uno coloidal. Convencionalmente, se consideran como partículas coloidales las situadas por debajo de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ , que no constituyen ninguna fase autónoma y no traen consigo ningún límite físico entre fases. Algunas veces, todavía se consideran como coloidales también unas partículas en la región de tamaños situados escasamente por encima de 1  $\mu\text{m}$ . Sin embargo, de manera preferida el invento está ampliamente exento de partículas, que ya no se han de asociar ya inequívocamente al espectro coloidal, es decir p.ej. partículas con un diámetro de 1 o más  $\mu\text{m}$ .

La composición contiene una dosis terapéuticamente eficaz de una ciclosporina, en cuyo caso de manera preferida se trata de la ciclosporina A. La ciclosporina A (también Cyclosporin 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-valilo], y es un péptido cíclico con un efecto supresor de la inmunidad. En este contexto el concepto "terapéuticamente eficaz" trae consigo también una actividad profiláctica. La dosis terapéutica ha de definirse en dependencia del respectivo caso de administración. Según sean el tipo y la gravedad de la enfermedad, la vía de administración así como el tamaño del cuerpo y el estado del paciente, se ha de establecer una dosis terapéutica de un modo conocido para un experto en la especialidad. Así, algunas indicaciones habituales de dosificación están contenidas p.ej. en la información técnica especializada acerca de las formulaciones comerciales de la marca Sandimmun<sup>®</sup> de la entidad Novartis Pharma AG, en cuyos casos se trata asimismo de formulaciones con ciclosporina A. No obstante, el invento debe de servir también para administrar la ciclosporina por otras vías de aplicación distintas de las actuales, en particular por inhalación después de una nebulización de la formulación con un apropiado nebulizador, y será necesario adaptar la dosis de la sustancia activa en el sentido de este uso según métodos habituales. Por lo demás, la formulación conforme al invento puede ser aplicada o atomizada también por vía tópica sobre la piel en las mismas o más pequeñas concentraciones o puede ser instilada en los oídos y en los ojos.

Se encontró por fin de modo sorprendente que una ciclosporina puede ser solubilizada y al mismo tiempo enmascarada en cuanto a su sabor eficazmente mediante un cierto contenido de un fosfolípido, siendo el fosfolípido una mezcla de fosfolípidos naturales, y de un agente tensioactivo no iónico, entonces según las circunstancias experimenta incluso una mejoría de su estabilidad. Conforme al invento, la composición contiene también, junto a la ciclosporina y al agua, una mezcla de fosfolípidos naturales, tal como p.ej. Lipoid S 100 o Phospholipon G 90, y de un agente tensioactivo no iónico, en cuyo caso se trata de manera preferida de un Polisorbato, tal como en particular del Polisorbato 80.

Esta segunda sustancia activa superficialmente actúa sinérgicamente con el fosfolípido y aumenta de nuevo la solubilidad en agua verdadera o coloidal de la ciclosporina contenida en una medida estadísticamente significativa. Un agente tensioactivo es una sustancia anfífila o respectivamente activa superficialmente o una mezcla de sustancias con propiedades activas superficialmente. Los agentes tensioactivos poseen en cada caso por lo menos una región de la molécula más bien hidrófila y una región de la molécula más bien lipófila. Existen agentes tensioactivos monómeros de bajo peso molecular y los que tienen una estructura oligomérica o polimérica. Por lo demás, se establece diferencia entre agentes tensioactivos iónicos y no iónicos. Ejemplos de apropiados agentes tensioactivos en el sentido del invento son poli(oxietilén)alquil-éteres, ésteres con ácidos grasos de poli(oxietilén)-sorbitán, tales como p.ej. un oleato de

poli(oxietilen)-sorbitán, ésteres con ácidos grasos de sorbitán, Poloxámeros, vitamina E-TPGS (D- $\alpha$ -tocoferil-poli(etilenglicol)-1000-succinato), y Tiloxapol.

5 Como fosfolípido se utilizan actualmente unas mezclas de fosfolípidos naturales, por ejemplo lecitinas, tales como los productos comerciales Phospholipon G 90, -100, o Lipoid 90, S 100. Entre los agentes tensioactivos no iónicos se prefieren los Polisorbatos y la vitamina E-TPGS, de manera especial el Polisorbato 80.

10 Los fosfolípidos son unos lípidos anfífilos, que contienen fósforo. Conocidos también dentro de la denominación de fosfatidos, ellos poseen un cometido importante en la naturaleza, en particular como componentes formadores de dobles capas de membranas fisiológicas. Están ampliamente propagados y también se emplean frecuentemente con finalidades farmacéuticas, aquellos fosfolípidos, que químicamente se derivan del ácido fosfatídico. En el caso de éste se trata de un glicerol-3-fosfato acilado (en la mayor parte de los casos dos veces), en cuyo caso los radicales de ácidos grasos pueden tener una diversa longitud. Los derivados del ácido fosfatídico son p.ej. las fosfocolinas o las fosfatidil-colinas, en las cuales el grupo fosfato está esterificado adicionalmente con colina, y además las fosfatidil-etanolaminas, las fosfatidil-inositas etc. Las lecitinas son unas mezclas naturales de diferentes fosfolípidos, que por regla general tienen una alta proporción de fosfatidil-colinas. Unos fosfolípidos preferidos son conforme al invento unas lecitinas así como fosfatidil-colinas puras o respectivamente enriquecidas, tales como dimiristoil-fosfatidil-colina, dipalmitoil-fosfatidil-colina y diestearoil-fosfatidil-colina.

15

20 En otra forma preferida adicional de realización del invento, se pueden añadir agentes estabilizadores y antioxidantes toxicológicamente inocuos, tales como una sal de sodio del ácido etilen-diamina-tetraacético (Na-EDTA, tocoferoles) aditivos de isotonzación, tales como cloruro de sodio, manita, trehalosa, o sales tamponadoras (tampones de citrato, carbonato, fosfato, borato, etc.), agentes correctores del sabor, tales como sacarina, aspartamo o aceite de menta.

25 La composición cuantitativa se orientará en un caso regular según la indicación. Por lo general, el contenido de ciclosporina se ha de escoger entre aproximadamente 0,2 y 20 mg/ml, de manera preferida entre aproximadamente 0,5 y 10 mg/ml, de manera más preferida entre aproximadamente 1 y 5 mg/ml, de manera sumamente preferida entre aproximadamente 1 y 4,5 mg/ml. Para el tratamiento del asma se discuten unas dosis más pequeñas, que pueden estar situadas en un intervalo de 0,25 - 5 mg/ml. Con el fin de mantener lo más corto que sea posible el período de tiempo de nebulización con un nebulizador de compresor, de toberas o electrónico, tal como p.ej. los AerX, AeroNeb Go, Omron U22 o eFlow, es ventajoso utilizar soluciones de pequeño volumen (< 2 ml) en una concentración más alta. También para la utilización especialmente preferida de la composición, a saber como una solución para inhalación destinada a la profilaxis o a la terapia de reacciones de rechazo de trasplantes de pulmón, es deseable y necesario en el sentido de conseguir una suficiente capacidad de distensión (complianza) del paciente, que el contenido de ciclosporina sea lo más alto que sea posible y con ello que el período de tiempo de tiempo de inhalación sea lo más corto que sea posible. De manera preferida, el contenido de ciclosporina – esto es válido en particular para la ciclosporina A – ha de estar situado en por lo menos aproximadamente 0,5 mg/ml, p.ej. entre aproximadamente 0,5 y 10 mg/ml. Es mejor todavía un contenido de aproximadamente 1 – 5 mg/ml, lo que se puede conseguir también mediante la utilización de las características del invento. En otra forma preferida de realización, la composición tiene un contenido de ciclosporina A para la administración por vía tópica sobre la piel o para la instilación en los ojos y en los oídos de 0,1 – 2 % y para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades respiratorias de 0,5 – 5 mg/ml, o incluso más, p.ej. un contenido comprendido entre aproximadamente 5 – 10 mg/ml.

30

35

40 El contenido necesario de las sustancias auxiliares activas interfacialmente se orienta hacia el contenido de ciclosporina A. Si se solubilizan unas menores contracciones de 0,5 – 1 % de una sustancia activa, la proporción de lecitina / agente tensioactivo puede ser reducida proporcionalmente. Por lo general, el contenido de fosfolípidos de la composición debería estar situado entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 15 % en peso, y de manera preferida en el intervalo de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 8 % en peso.

45 El agente tensioactivo no iónico debería estar contenido con una tenor de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 % en peso, y de manera preferida el contenido debería estar situado en el intervalo de 0,1 a 2 % en peso, en particular en el caso de que se escoja un Polisorbato, p.ej. el Polisorbato 80.

50 La relación ponderal entre el fosfolípido o respectivamente el componente de fosfolípido y el agente tensioactivo no iónico es especialmente importante para la cantidad solubilizable de ciclosporina por unidad de volumen. Se prefiere una relación comprendida entre aproximadamente 15 : 1 y 9 : 1, en particular entre aproximadamente 14 : 1 y 12 : 1, es decir p.ej. en la región de aproximadamente 13 : 1. Estos intervalos preferentes son válidos asimismo de manera especial para el caso de que como agente tensioactivo no iónico se escoja un Polisorbato, tal como p.ej. el Polisorbato 80.

55 La relación ponderal entre los dos componentes de sustancias auxiliares que se han de solubilizar, es decir el fosfolípido y el agente tensioactivo no iónico, por un lado, y la ciclosporina, por otro lado, ha de escogerse por lo general entre aproximadamente 5 : 1 y aproximadamente 20 : 1. En unas formas de realización actualmente preferidas, la relación está situada entre aproximadamente 8 : 1 y aproximadamente 12 : 1, p.ej. en aproximadamente 10 : 1. Es especialmente preferida una composición con una relación de la ciclosporina A a la mezcla de Lipoid S100 / agente

tensioactivo de 1 : 9, con un contenido de hasta 0,5 % en peso de ciclosporina A solubilizada, de manera tal que resulta la siguiente relación de mezcla: ciclosporina : Lipoid S 100 : Polisorbato 80 = 1 : 9 : 0,69 y se obtienen liposomas unilaminares con un contenido de ciclosporina que en total es de aproximadamente 4 a 6 % en peso, p.ej. de aproximadamente 5 % en peso.

- 5 La Tabla situada seguidamente muestra algunos ejemplos de unas relaciones cuantitativas, con las cuales la ciclosporina A se puede solubilizar óptimamente en forma liposomal.

Ciclosporina A	Lipoid S 100	Polisorbato 80	Agua purificada	NaCl
0,1 %	0,9 %	0,07 %	98,77 %	8 %
1 %	9,0 %	0,7 %	87,7 %	8 %
5 %	45 %	3,5 %	38,5 %	8,0 %

- 10 La composición conforme al invento tiene la ventaja de que ella puede contener en una forma solubilizada un contenido relativamente alto de una ciclosporina difícilmente soluble. Al mismo tiempo, la ciclosporina se presenta enmascarada en cuanto al sabor, lo cual es especialmente ventajoso para todas las formas de administración por las vías oral, oromucosal, nasal así como pulmonar, así como también para la utilización especialmente preferida de la formulación para la producción de un medicamento destinado a la terapia por vía tópica de la piel, los ojos, la nariz y los oídos y especialmente para la profilaxis o el tratamiento por inhalación de un rechazo de trasplante de pulmón.

- 15 La composición puede contener otras sustancias activas convenientes para el respectivo uso y usuales. Unas sustancias auxiliares apropiadas son conocidas para un experto en la especialidad. Opcionalmente, pueden estar contenidos por ejemplo unos agentes correctores del pH con el fin de ajustar el valor del pH, tales como por ejemplo bases, ácidos o sales fisiológicamente aceptables, eventualmente también como una mezcla tamponadora. El concepto de "fisiológicamente aceptable" no significa en este contexto que una de las sustancias auxiliares debe de ser compatible a solas y sin diluir, lo cual p.ej. no se daría el caso con una solución de hidróxido de sodio (= lejía de sosa), sino en su concentración contenida en la formulación.

- 25 Los apropiados agentes correctores del pH destinados al ajuste del valor del pH se han de escoger también tomando en consideración la vía de aplicación considerada. Ejemplos de sustancias auxiliares eventualmente apropiadas de este conjunto son una lejía de sosa, sales básicas de sodio, calcio o magnesio, tales como p.ej. citratos, fosfatos, acetatos, tartratos, lactatos etc., aminoácidos, sales ácidas tales como hidrógeno-fosfatos o dihidrógeno-fosfatos, en particular de sodio, además ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como p.ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido cromoglicico, ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, lisina, metionina, hidrógeno-fosfatos ácidos con sodio o potasio, etc.

- 30 En una de las ventajosas formas de realización del invento, la composición – con o sin un agente corrector del pH – es ajustada a un valor neutro o ácido del pH. De manera preferida, el valor del pH está situado en la región de como máximo alrededor de 8,5, o en el intervalo de desde alrededor de 2,5 hasta alrededor de 7,5. Cuando, p.ej., para una administración por vía pulmonar o parenteral, ha de preferirse un valor del pH de desde alrededor de 4 hasta alrededor de 7,5, siempre y cuando que éste se pueda conciliar con otras necesidades de la respectiva formulación, tales como p.ej. aspectos de estabilidad, Se prefiere especialmente una composición, que está tamponada con un tampón de fosfato en el intervalo de pH 6,7 – 7,5 y en particular en el intervalo de 6,7 a 7,3, con lo cual se mejora manifiestamente la estabilidad de la formulación liposomal y se puede reducir eficazmente la aparición de la indeseada lisolecitina en el transcurso del almacenamiento (véase el Ejemplo 4).

- 40 Por lo demás, la formulación puede contener sustancias auxiliares osmóticamente activas, destinadas al ajuste de una osmolaridad deseada, como es importante para determinados usos, tal como para la inyección por vía parenteral o para la inhalación u otro tipo de aplicación por vía tópica en el sentido de obtener una buena compatibilidad. Tales sustancias auxiliares se designan con frecuencia como agentes de isotonización, incluso aunque su adición no debe de conducir indispensablemente a una isotonía, sino también solamente a una aproximación a la osmolaridad fisiológica con el objetivo de obtener la mejor compatibilidad fisiológica que sea posible.

- 45 Un agente de isotonización utilizado de manera especialmente frecuente es el cloruro de sodio, pero éste no es apropiado en cualquier caso. En una de las formas ventajosas de realización del invento, no está contenida nada de sal común, estando excluidas naturalmente las cantidades ubicuitarias de cloruro de sodio, que también pueden estar contenidas en calidades de agua farmacéuticas. En otra forma de realización, está contenida en la formulación como agente de isotonización una sal ampliamente neutra, en cuyo caso no se trata de cloruro de sodio sino p.ej. de un sulfato de sodio o fosfato de sodio. En este caso se han de preferir todavía más, no obstante, otras sales distintas de las sales de sodio. Así, de determinadas sales de calcio y magnesio es conocido el hecho de que ellas, en el caso de la inhalación de soluciones de sustancias activas, pueden tener una influencia positiva o respectivamente favorecedora, posiblemente puesto que ellas pueden incluso contrarrestar las irritaciones locales mediante la administración, y pueden ejercer un efecto broncodilatador, que actualmente se postula en la bibliografía clínica (p.ej. R. Hughes y colaboradores, Lancet. 2003; 361 (9375): 2114-7), y/o puesto que ellas inhiben la adhesión de gérmenes a los proteoglicanos de las

mucosas del tracto respiratorio, de manera tal que el aclaramiento mucociliar es apoyado indirectamente como mecanismo natural de defensa del organismo contra los agentes patógenos (K. W. Tsang y colaboradores, Eur. Resp. 2003, 21, 932-938). Es ventajoso p.ej. un sulfato de magnesio que posee una compatibilidad pulmonar excelente y puede ser inhalado sin reparos, así como el cloruro de calcio (1-10 mMol).

- 5 Alternativamente a las sales neutras de ácidos inorgánicos se pueden emplear como agentes de isotonzación también unas sustancias auxiliares orgánicas fisiológicamente inocuas. Son especialmente apropiadas unas sustancias solubles en agua con una masa molecular relativamente pequeña, p.ej. con una masa molecular situada por debajo de 300, o mejor todavía por debajo de 200, y con una actividad osmótica correspondientemente alta. Ejemplos de tales sustancias auxiliares son azúcares y alcoholes de azúcares, en particular manitol y sorbitol, xilitol, trehalosa, etc.
- 10 La cantidad empleada del agente de isotonzación escogido ha de concertarse en cada caso de tal manera que, tomando en consideración los demás componentes contenidos en la composición, se establezca una osmolaridad de por lo menos aproximadamente 150 mOsmol/l. Más aún preferida es una osmolaridad situada en el intervalo de aproximadamente 150 a 800 mOsmol/l. En otras formas de realización, la formulación tiene una osmolaridad de desde aproximadamente 250 hasta aproximadamente 600 mOsmol/l, o de aproximadamente 250 a 400 mOsmol/l.
- 15 Cuando, no obstante, se pretende un contenido lo más alto que sea posible de ciclosporina y como consecuencia de ello se tenga que emplear también un contenido relativamente alto de sustancias auxiliares mejoradoras de la solubilidad, ha de suponerse que, también sin la adición de un agente de isotonzación por separado, la osmolaridad de la composición ya puede estar situada en la región deseada o incluso por encima de ella, de manera tal que no es necesaria la utilización de un agente de isotonzación.
- 20 Puesto que en la composición están contenidos ciertos agentes tensioactivos como sustancias que mejoran la solubilidad, esto tiene naturalmente también una influencia sobre la tensión superficial de la formulación. Esto puede ser importante sobre todo para una administración por vía pulmonar. En una forma de realización preferida, la formulación posee en condiciones normales, es decir a la temperatura ambiente y a una presión normal, una tensión superficial de aproximadamente 25 a 75 mN/m, con el fin de permitir una eficiente nebulización con una alta proporción de gotitas capaces de pasar por los pulmones, con un diámetro de a lo sumo 5  $\mu\text{m}$ , con ayuda de nebulizadores habituales.
- 25

Si la formulación, no obstante, debe de ser adaptada para el empleo en determinados tipos de nebulizadores, la tensión superficial puede ser ajustada a determinados valores p.ej. a aproximadamente 30 hasta aproximadamente 65 mN/m. Es preferida todavía más actualmente una tensión superficial de desde alrededor de 30 hasta alrededor de 45 mN/m, lo cual no obstante no siempre se puede conseguir, cuando están en predominancia otros parámetros de la formulación.

- 30 Por el contrario, no se debería caer por debajo de una tensión superficial de aproximadamente 25 mN/m.

La tensión superficial disminuida mediante un agente tensioactivo puede contribuir a mejorar la extensión y diseminación del aerosol dentro del pulmón, lo cual de nuevo puede tener una influencia positiva sobre la eficacia de la administración.

- 35 También puede ser importante la viscosidad de la composición en el caso de una administración por inhalación. En una de las formas de realización preferidas para una nebulización, la composición del invento posee en condiciones normales una viscosidad dinámica de desde alrededor de 1,0 hasta 3,0 mPa.s. En otra forma de realización preferida, la viscosidad está situada entre alrededor de 1,2 y 2 mPa.s.

- 40 Por lo demás, la formulación puede contener otras sustancias auxiliares usuales, tales como agentes estabilizadores, agentes antioxidantes, agentes mejoradores del sabor, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, colorantes, etc., como están a disposición para un experto en la especialidad para la confección de las formulaciones, dependiendo de la finalidad de uso.

- 45 La formulación liposomal conforme al invento se puede producir mediante homogeneización a alta presión. Por ejemplo, los componentes solubles en agua pueden ser dispuestos previamente en forma de una solución acuosa, en la que la ciclosporina es dispersada y después de ello, en un proceso de homogeneización a alta presión, puede ser transformada en liposomas, siendo ajustables el tamaño de los liposomas y el índice de polidispersidad mediante un ajuste de la presión y del número de ciclos.

- 50 El envasado de la composición conforme al invento o del concentrado se efectúa de manera preferida en condiciones asépticas dentro de recipientes para dosis únicas o múltiples. Unos envases primarios apropiados son p.ej. viales de polipropileno o polietileno (viales de PP/PE) y envases blister de copolímeros de cicloolefinas (blister de COC) o también de un politereftalato (blister de PET). Alternativamente a esto, pueden encontrarse también unos recipientes a base de otros polímeros o copolímeros distintos, que sean adecuados para un proceso de soplado-llenado-sellado (en inglés Blow-Fill-Seal) o un procedimiento termoplástico. Unos recipientes de material sintético sellados (es decir cerrados herméticamente), tales como viales de PP o PE, se pueden conformar, llenar y sellar de manera ventajosa con el procedimiento Blow-Fill-Seal en un proceso integrado. Los recipientes producidos de esta manera son apropiados para



5 materiales envasados líquidos con un volumen a partir de aproximadamente 0,2 ml y son idóneos en pequeños volúmenes para la instilación en los ojos y en los oídos. Para administraciones con un nebulizador o para la administración por vía tópica sobre la piel, en las cuales se necesitan diferentes cantidades de sustancias activas, se pueden envasar idealmente unos volúmenes contenidos de 0,2 – 5 ml, de manera de preferida de 0,5 a 5 ml. De manera especialmente favorable para el paciente, ellos se pueden conformar con un elemento de cierre, que sea retirable mediante rotación o dobladura y que mediante una conformación especial no sea de aristas agudas y permita una retirada en forma de gotas, bien dosificable.

10 Alternativamente, la abertura, a través de la cual se puede sacar el contenido líquido, puede estar estructurado también de tal manera que ella se adapte a una conexión del tipo Luer o a una conexión del tipo Luer-Lock. Así, la abertura puede estar estructurada con forma circular y poseer un diámetro, que corresponda ampliamente al diámetro externo de una conexión del tipo Luer macho. De esta manera, una jeringa habitual con una conexión del tipo Luer podría ser unida de manera concluyente con el recipiente, por ejemplo con el fin de recibir el contenido del recipiente y transferirlo a un nebulizador, o con el fin de mezclar el contenido del recipiente con el contenido de la jeringa y a continuación añadirlo a un nebulizador. Como otra alternativa adicional, puede estar previsto que el recipiente de material sintético esté constituido de tal manera que, después de la retirada del elemento de cierre con una pieza de conexión, prevista para la aportación de un líquido, de un nebulizador correspondientemente adaptado, él pueda ser unido de manera ampliamente concluyente, con lo cual es posible un llenado directo de la formulación en el depósito (reservorio) del inhalador.

20 Los recipientes de materiales sintéticos de este tipo son ventajosos además debido al hecho de que ellos pueden ser provistos fácilmente de unos repujados, que permitan la identificación de un producto también a seres humanos ciegos. De esta manera se puede prescindir, por un lado, de etiquetas de papel, lo cual es deseable, con el fin de evitar la migración de componentes del pegamento, del papel o de la tinta de impresión a través de la pared del recipiente dentro de la formulación. Por otro lado, pueden ser hechas accesibles informaciones importantes mediante un tal repujado también a personas impedidas visualmente. El repujado puede contener diferentes informaciones, p.ej. una denominación de la carga, una fecha de estabilidad, una denominación del producto, indicaciones para el uso o también una o varias marcas de volumen o de dosis. En particular para pacientes pediátricos, en cuyos casos con frecuencia es deseable una dosificación flexible según la edad o el tamaño corporal, un número múltiple o de marcas de volumen puede servir para la extracción facilitada de la dosis deseada sin medios auxiliares adicionales, con lo cual se puede disminuir el riesgo de errores de dosificación.

30 En una variante adicional del invento, están previstos unos recipientes para múltiples dosis, que contienen una formulación como arriba se ha descrito y que por lo demás están estructurados de tal manera que ellos permiten la retirada aséptica de una dosis individual. El recipiente para múltiples dosis puede ser por lo tanto, igual a como un vial o una botella para infusión, un recipiente de vidrio o respectivamente de un material sintético con un cierre perforable con una cánula, constituido a base de un elastómero, o se puede tratar de un recipiente constituido de una manera compleja con un dispositivo de adición dosificada y de retirada, tal como es conocido de las formulaciones para atomización por la nariz, exentas de agentes conservantes, de tal manera que la formulación conforme al invento no tenga que ser conservada y pueda ser introducida por atomización en la nariz o en otras cavidades corporales o pueda ser aplicada por atomización sobre la piel, tal como es conocido de la aplicación para el tratamiento del pie de atleta. Una formulación de atomización por bombeo exenta de agentes conservantes ofrece grandes ventajas precisamente en el tratamiento de la psoriasis o de la neurodermitis, puesto que con ella los liposomas se pueden aplicar de una manera bastante homogénea y sin reparos higiénicos sobre la piel dañada e inflamada.

45 Una de las ventajas especiales de los recipientes para múltiples dosis en conexión con formulaciones destinadas a la inhalación, es la flexibilidad, que permite una adaptación individual sin problemas de las dosis, sin que de esta manera se tengan que desechar unas cantidades esenciales de la formulación, tal como ocurre en el caso de recipientes para una sola dosis después de su apertura. En hospitales y en instalaciones para cuidados y aseo, los pacientes se pueden abastecer de este modo, mediante adaptación individual de las dosis, al mismo tiempo de una manera especialmente eficiente y potencialmente barata. Asimismo se pueden tomar en consideración de manera especialmente fácil requisitos especiales en cuanto a la terapia de pacientes individuales.

50 Cuando la composición dispuesta en el recipiente final no pueda ser esterilizada, ella preferiblemente ha de envasarse en los recipientes mediante un procedimiento aséptico.

55 Para la aerosolización de la formulación, prevista de manera preferida, se puede utilizar fundamentalmente cualquier nebulizador empleable en la terapia. Los nebulizadores de toberas, acreditados desde hace mucho tiempo, son apropiados en principio del mismo modo que los más recientes nebulizadores por ultrasonidos o piezoeléctricos. La ventaja de los nebulizadores de toberas consiste en que ellos poseen ya un grado de propagación muy grande y se pueden adquirir a un precio relativamente barato. Muchos pacientes ya están versados en el trato con nebulizadores de toberas habituales. Algunos nebulizadores de toberas de la generación más joven (p.ej. PARI LC PLUS® y PARI LC SPRINT®) utilizan unos mecanismos, con los cuales la nebulización es adaptada al ritmo de respiración del paciente, por lo que está disponible también para la inhalación una proporción lo más grande que sea posible del aerosol producido.

- Sin embargo, es especialmente preferida la aerosolización de la formulación con ayuda de un moderno nebulizador piezoeléctrico o electrónico de membrana vibrante, en particular con un nebulizador tal como el del tipo eFlow® de la entidad PARI. La ventaja especial para los pacientes en el caso de la utilización de este aparato (o de un aparato similar) es el período de tiempo de inhalación considerablemente acortado en comparación con métodos alternativos. El aparato no solamente aerosoliza una mayor cantidad de líquido por unidad de tiempo, sino que también produce un aerosol especialmente muy valioso desde el punto de vista cuantitativo, con una alta proporción de pequeñas gotitas de aerosol capaces de pasar por los pulmones, con un estrecho espectro de distribución de gotitas, que típicamente tienen una desviación típica geométrica < 1,6. Otros nebulizadores de membrana vibrante, potencialmente apropiados, son p.ej. los aparatos AeroNeb Pro o -Go, ProDose, o I-Neb.
- Es decisiva para el éxito terapéutico la disponibilidad confiable y adecuada de la sustancia activa en los pulmones. Es correcto para los pacientes el hecho de establecer esto dentro de un período de tiempo aceptable. Por parte de los pacientes se prefieren unos períodos de tiempo de inhalación lo más cortos que sean posibles, y unos periodos de tiempo de inhalación de más de aproximadamente 10 minutos podrían influir negativamente ya sobre la capacidad de distensión. Es conveniente también llevar a cabo la inhalación o bien mediante una inhalación continua o mediante un disparador respiratorio (en inglés "breath trigger") o un modelo de respiración guiada (en inglés "guided breathing pattern"), tal como es posible esto p.ej. con un nebulizador del tipo eFlow en unión con un aparato para inhalación Akita (de la entidad InaMed). Es especialmente preferida una maniobra respiratoria que se extienda a lo largo de una inhalación profunda y lenta durante 4 – 10 segundos, de una detención de la respiración hasta de 10 segundos y de una rápida espiración.
- Tal como puede verse en el Ejemplo 4 y en la Figura 1, la sustancia activa es distribuida de una manera muy uniforme en los pulmones, depositándose central y periféricamente en cada caso aproximadamente un 50 %, lo cual es conveniente terapéuticamente. Si se depositase periféricamente demasiada cantidad, se llegaría a una absorción sistémica reforzada que, tal como es sabido, puede conducir en altas concentraciones a lesiones renales. Idealmente, la relación de la deposición central a la deposición periférica debería estar situada de un modo dependiente del cuadro patológico, p.ej. para la evitación de una bronquiolitis obliterante y de un rechazo realizado posteriormente de pulmones trasplantados en el caso de una relación de deposición central a periférica = 30 : 70 o respectivamente 50 : 50 o respectivamente 70 : 30.
- No obstante, también puede ser ventajosa en algún caso individual una administración por vía nasal, oral, oftálmica, mucosal, parenteral o tópica de la composición del invento. La administración puede efectuarse mediante aplicación poe encima, instilación, aplicación por atomización o introducción por atomización de la composición, que se ha manifestado como excelentemente bien compatible en unos primeros ensayos con seres humanos.
- A causa de su efecto supresor de la inmunidad, una ciclosporina se puede emplear en una indicación enteramente diversa, p.ej. para la profilaxis y la terapia de un rechazo de trasplante después de unos trasplantes enteramente diferentes (de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula ósea, etc.), la profilaxis y la terapia de la enfermedad de injerto contra el anfitrión (en inglés "graft versus host"), la terapia de la uveítis endógena, de la uveítis no infecciosa manifiesta intermedia o posterior, de la uveítis de Behcet, de la psoriasis grave y resistente, en particular de la del tipo de placas, en el caso del síndrome nefrótico como consecuencia de enfermedades glomerulares tales como modificaciones glomerulares mínimas, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, o glomerulonefritis membranosa, la artritis reumatoide activa grave, las formas resistentes a la terapia de una dermatitis atópica existente desde hace largo tiempo, así como otras enfermedades, que dejan aparecer como indicada una supresión local o sistémica de la inmunidad, tal como p.ej. en el caso del tratamiento del asma o de enfermedades oculares. Como consecuencia de unos reconocimientos recientes, una ciclosporina actúa también como agente inhibidor de bombas de eflujo e impide con ello que las células cancerosas extraigan por bombeo medicamentos eficaces citostáticamente.
- Un uso adicional de la composición conforme al invento es la profilaxis o el tratamiento de enfermedades de la piel, en particular de psoriasis, neurodermitis, eccemas o reacciones de rechazo después de un trasplante de piel. El tratamiento puede realizarse p.ej. mediante el recurso de que la composición es envasada dentro de una formulación de atomización (en inglés "spray") por bombeo o es aplicada como formulación de atomización sobre la piel enferma.
- Tal como se ha descrito más arriba, uno de los usos especialmente preferidos de las composiciones conformes al invento es la profilaxis y la terapia del rechazo de un trasplante de pulmón así como la evitación y respectivamente el retardo de la aparición de una bronquiolitis obliterante. Esta enfermedad aparece en muchos casos también después de un trasplante de médula ósea o de células madre, por lo cual una inhalación se considera como especialmente apropiada para evitar o respectivamente tratar cuadros patológicos, tales como p.ej. una bronquiolitis obliterante. Para este uso, la composición ha de inhalarse en forma de un aerosol. La terapia local tiene, en comparación con una terapia sistémica (p.ej. a través de la administración por vía oral), la ventaja de que la sustancia activa es llevada deliberadamente al sitio de la acción, lo cual, por un lado, puede aumentar la eficiencia y, por otro lado, disminuye la carga sistémica para el organismo y mejora la compatibilidad y tolerancia de la terapia. Mediante el envasado en liposomas de la sustancia activa y el tamaño de los liposomas de como máximo 100 nm en promedio, la sustancia activa puede permear a partir de las vías respiratorias a través de la capa epitelial de células pulmonares especialmente

bien dentro del tejido pulmonar y hacerse eficaz allí. En otra variante adicional se prefieren unos liposomas con un diámetro medio de 30 a 80 nm.

5 Con el fin de estructurar de una manera eficiente una terapia de inhalación local de los pulmones, deberían escogerse las características preferentes más arriba discutidas, tomando en consideración el nebulizador, que está destinado a la administración, de manera tal que se prefiere la producción de un aerosol con una fracción lo más grande que sea posible de gotitas capaces de pasar por los pulmones. En particular, debería ser tan grande como sea posible la proporción de las gotitas con unos diámetros situados por debajo de un límite de aproximadamente 2-4  $\mu\text{m}$ . Es especialmente preferido un nebulizador de membrana vibrante electrónico con una membrana perforada de acero inoxidable, que contiene aproximadamente 4.000 poros con un tamaño definido, con el que se puede producir con rapidez y eficiencia un aerosol con un espectro definido de partículas (Martin Knoch & Manfred Keller. The customized electronic nebuliser: a new category of liquid aerosol drug delivery systems [El nebulizador electrónico adaptado a medida: una nueva categoría de sistemas de suministro de fármacos con aerosoles líquidos]. Expert Opin. Drug Deliv. (2005) 2 (2): 377-390). La formulación liposomal conforme al invento puede ser inhalada por consiguiente, sin destrucción de los liposomas, en una modalidad de producción de aerosoles ya sea continua o regulada o guiada por el movimiento respiratorio, o a través de una máquina de respiración artificial, de manera tal que se puede depositar en el pulmón deliberadamente una proporción muy alta de la sustancia activa en un período de tiempo breve. La ventaja de este sistema de inhalación se encuentra situada sobre todo en el hecho de que la dosis, que puede ser inhalada por la embocadura, es mayor que un 50 %, y hasta un 98 % de las gotitas producidas tienen un diámetro menor que 5  $\mu\text{m}$ , y hasta un 80 % de éstas tienen un diámetro geométrico medio menor que 3,5  $\mu\text{m}$ , de manera tal que la sustancia activa puede ser depositada deliberadamente en las regiones distantes del pulmón con una eficiencia más alta que en el caso de los nebulizadores de tobera con compresor. La composición puede contener una o varias otras sustancias activas. Una sustancia activa adicional puede ser escogida por ejemplo entre el conjunto de los agentes moduladores de la inmunidad, los interferones, las sustancias activas antiinflamatorias esteroides y no esteroides, los heparinoides, los agentes agonistas beta, los agentes anticolinérgicos, los agentes inhibidores de endotelina y de fosfodiesterasas, los antibióticos, los agentes antimicóticos, las sustancias antiviricas y los agentes citostáticos. Alternativamente, se puede conseguir una terapia combinada mediante el recurso de que la composición conforme al invento contiene como sustancia activa solamente una ciclosporina, pero es administrada en combinación con otra formulación, que contiene otra sustancia activa distinta.

30 La administración de la composición conforme al invento, en particular la administración por inhalación, puede efectuarse sin ninguna medicación previa. En particular, la administración puede efectuarse sin ninguna medicación previa con anestésicos locales tales como p.ej. lidocaína y/o sin ninguna medicación previa con agentes broncodilatadores, tales como p.ej. salbutamol.

35 De manera preferida, la composición es estéril, en particular cuando ella está destinada a la administración por vía pulmonar, parenteral u oftálmica. Además, ella de manera preferible está ampliamente exenta de partículas sólidas, que sean mayores que aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ . Es ventajoso el hecho de que p.ej. toda la sustancia activa contenida se presente en una forma solubilizada liposomal. De manera correspondiente deberían estar ampliamente ausentes las partículas sólidas de sustancias activas, sobre todo las partículas sólidas de sustancias activas con un diámetro de más que aproximadamente 500 nm. Son ventajosas también unas composiciones que están ampliamente exentas de partículas sólidas de cualquier sustancia con un diámetro de más que 500 nm.

40 Tal como ya se ha mencionado, la composición se puede utilizar como un medicamento, p.ej. para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cutáneas, después de trasplantes o enfermedades de los órganos sensoriales (ojos, nariz, oídos), trastornos de la capacidad de situación y enfermedades pulmonares, p.ej. el asma, la bronquitis obstructiva crónicamente, enfermedades e inflamaciones pulmonares parenquimales, fibróticas e intersticiales, cáncer de pulmón, y de manera preferida para la prevención y el tratamiento de reacciones agudas o crónicas de rechazo de trasplantes y sus enfermedades secuelas (deuteropatías), tales como bronquiolitis obliterante, en particular después de un trasplante de pulmón, de corazón, de médula ósea o de células madre, de manera especialmente preferida después de un trasplante de pulmón. Además, ella se puede utilizar para el mejoramiento de la actividad de otros medicamentos, en particular de agentes citostáticos, en cuyos casos mediante una ciclosporina se puede conseguir a través de un efecto de inhibición de bombas de eflujo (del inglés "efflux pump inhibition"), un efecto aditivo o sinérgico.

La composición farmacéutica conforme al invento tiene, entre otras, las siguientes ventajas:

- La producción de los liposomas en un proceso de una sola etapa puede efectuarse también a gran escala hasta de 1.000 kg mediante una homogeneización a alta presión y es posible una esterilización (eliminación de gérmenes) mediante una filtración en condiciones estériles realizada a continuación, con un diámetro de poros de 0,22  $\mu\text{m}$ .
- Los liposomas pueden difundirse bien en el tejido pulmonar a través de las vías respiratorias.

- Se debe de inhalar 1 – 3 veces por día y de manera especialmente preferida solamente 1 – 2 veces por día, con el fin de conseguir un efecto terapéutico.
- La composición tiene un efecto de retardo en el órgano diana y debe de ser inhalada en determinados casos solo 1 – 4 veces por semana y de manera especialmente preferida solamente un día si y otro no.
- 5 - La composición, en el caso de un almacenamiento en armario frigorífico a 4 – 8 °C, puede ser almacenada por lo menos durante 12 meses y de manera especialmente preferida hasta durante 36 meses.
- La composición puede ser empleada también en máquinas de respiración artificial o en unión con sistemas para una maniobra respiratoria regulada, tal como el del eFlow-Akita.

10 El invento debe de ser ilustrado por lo demás en algunos importantes aspectos y en formas de realización importantes mediante los siguientes Ejemplos de realización. Otras formas de realización son accesibles para un experto en la especialidad con ayuda de la descripción y de las reivindicaciones de esta patente.

Ejemplo 1: Solución para el tratamiento por vía tópica para la aplicación por atomización sobre la piel

	<b>Concentración [% p/p]</b>	<b>Función</b>
Ciclosporina A	0,50	Sustancia activa
Tween 80	0,35	Mejoradora de la solubilidad
Phospholipon G 90	4,50	Mejoradora de la solubilidad
NaCl	0,5	Agente de isotonización,
Dexpantenol	5,0	Sustancia protectora de la piel
Acetato de tocoferol	0,05	Antioxidante
Citrato de sodio	0,05	Sustancia tamponadora
Ácido cítrico	0,04	Sustancia tamponadora
Agua para finalidades de inyección	hasta 100,0	Disolvente

15 Las sustancias auxiliares solubles en agua, indicadas en la tabla precedente (cloruro de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico y Tween 80) se pesan e introducen en un matraz Erlenmeyer con una capacidad de 1 litro y se disuelven en agua mediando agitación, después de esto se añaden la lecitina (Phospholipon G 90), el dexpantenol, el acetato de tocoferol y la sustancia activa (ciclosporina A) y se dispersan mediando agitación. A continuación, la mezcla es homogeneizada durante aproximadamente 10 min en un Ultraturrax y es transferida a un homogeneizador a alta presión. A

20 aproximadamente 1.500 bares, esta mezcla es homogeneizada durante tanto tiempo hasta que se obtenga una formulación coloidal, cuyo tamaño de gotitas o respectivamente de partículas en un Malvern Zetasizer presente un diámetro < 100 nm y un índice de polidispersidad < 0,4. La formulación coloidal es después de ello filtrada en condiciones estériles en una bancada estéril y cada vez 20 ml se envasan en frasquitos de vidrio marrón previamente esterilizados, y a continuación se cierra con una corona para atomización con bomba que hace posible una retirada estéril repetida múltiples veces.

25 Ejemplo 2: Solución coloidal para la inhalación

Una formulación coloidal a base de los componentes indicados en la siguiente tabla es producida tal como más arriba se ha descrito y después de una filtración en condiciones estériles se envasan cada vez 4 ml en frasquitos estériles de vidrio marrón con una capacidad de 6 ml y se cierran. El contenido es luego transferido en caso necesario al depósito (reservorio) para medicamentos de un nebulizador electrónico, p.ej. el eFlow de la entidad PARI, y el aerosol resultante

30 puede ser luego inhalado, con el fin de evitar p.ej. reacciones de rechazo después de trasplantes de pulmón o la formación de una bronquiolitis obliterante.

	<b>Concentración [% p/p]</b>	<b>Función</b>
Ciclosporina A	0,50	Sustancia activa
Tween 80	0,35	Estabilizadora
Lipoid S100	4,5	Soporte
NaCl	0,85	Agente de isotonización
Edetato disódico	0,05	Agente de formación de complejos
Agua para finalidades de inyección	hasta 100,0	Disolvente

35 El valor del pH de la solución liposomal débilmente opalescente y transparente a 20 °C fue de 4,5, y la osmolaridad fue de 0,32 osmol/kg. Se determinó un valor de la viscosidad dinámica de 1,35 mPas, y la tensión superficial fue de 36 mN/m.

La solución coloidal fue aerosolizada con un nebulizador de membrana vibrante especialmente adaptado del tipo PARI eFlow y el aerosol fue caracterizado con un aparato simulador del movimiento respiratorio de PARI. En tal caso se ensayaron dos diferentes maniobras de inhalación, a saber la de un niño (16 movimientos respiratorios por minuto con un volumen de 225 ml cada uno, una relación de inhalación a exhalación de 40 : 60) y la de un adulto (15 movimientos respiratorios por minuto con un volumen de 500 ml cada uno, una relación de inhalación a exhalación de 1 : 1). Las características del aerosol se exponen en la siguiente Tabla.

	<b>Modelo de respiración de un adulto (15 movimientos respiratorios cada uno de 500 ml, inhalación : exhalación = 50 : 50)</b>		<b>Modelo de respiración de un niño (16 movimientos respiratorios cada uno de 225 ml, inhalación : exhalación = 40 : 60)</b>	
	Valor medio	Desviación típica	Valor medio	Desviación típica
<b>Dosis de aerosol desde la embocadura [µg]</b>	9.577,1	745,1	8.954,4	1.085,8
<b>Residuo en el nebulizador [µg]</b>	1.606,8	559,2	2.123,9	352,8
<b>Pérdidas de aerosol [µg]</b>	2.872,5	255,9	2.763,3	376,2
<b>Período de tiempo de nebulización [min]</b>	9,5	0,6	11,6	1,4
<b>Dosis de aerosol [% de la dosis envasada]</b>	66,5	4,5	62,9	8,4
<b>Residuo en el nebulizador [% de la dosis envasada]</b>	11,2	3,9	15,0	2,5
<b>Pérdidas de aerosol [%]</b>	20,0	2,0	19,4	2,5
<b>Reencuentro [% de la dosis envasada]</b>	97,7	5,0	97,3	7,1

De la misma solución para inhalación se determinaron mediante una medición de la difracción de rayos láser además, en el caso de diferentes tasas de aportación de aerosol, las fracciones de tamaños de partículas relevantes para una administración por vía pulmonar (véase la siguiente tabla). Se mostró una eficiencia especialmente alta de la entrega de aerosol y de la deposición simulada, que permite un período de tiempo de inhalación muy breve y es independiente en alto grado de la respectiva maniobra de inhalación.

	<b>15 l/min</b>		<b>20 l/min</b>		<b>28,3 l/min</b>	
	Valor medio	Desviación típica	Valor medio	Desviación típica	Valor medio	Desviación típica
<b>Diámetro medio másico [µ]</b>	2,8	0,1	2,9	0,1	2,7	0,1
<b>Desviación típica geométrica [ ]</b>	1,5	0,0	1,5	0,0	1,5	0,0
<b>Fracción respirable [%&lt;3,3 µ]</b>	63,5	1,7	61,5	4,1	66,0	3,4
<b>Fracción respirable [%&lt;5 µ]</b>	89,4	1,1	89,2	2,1	91,2	1,6
<b>Tasa de entrega de aerosol [mg/min]</b>	289,0	10,8	258,3	40,3	282,5	28,0

Se investigó el efecto de la solución para inhalación que se describe en el Ejemplo 12 sobre células Calu-3 (monocapa confluyente). Para esto unas células Calu-3 (HTB-55, ATCC, Manassas, VA, USA) fueron cultivadas en un Medio Esencial Mínimo (MEM) con Sales de Earl completadas mediante L-glutamina (PAA Laboratories GmbH, Pasching, Austria), 10 % de suero bovino fetal, 1 % de una solución de aminoácidos no esenciales y 55 mg/500 ml de piruvato de sodio. La formación de monocapas confluyentes con uniones apretadas (en inglés Tight Junctions) fue confirmada por medición de la resistencia eléctrica transepitelial (TEER) con un voltímetro apropiado (EVOM, World Precision Instruments, Berlín, Alemania) y un electrodo STX-2. La edad de la monocapa celular fue, en el caso de investigaciones con la solución de ciclosporina, de aproximadamente 14 días. Primeramente se retiró el medio de cultivo, la monocapa se lavó y se incubó previamente con una solución tamponadora de hidrógeno-carbonato de Ringer durante 20-30 minutos. Después de esto la solución liposomal se añadió mediante una pipeta.

La TEER se midió inmediatamente después de la aplicación y 120 min. mas tarde. A continuación, las células fueron lavadas de nuevo e incubadas durante 24 horas con un medio de cultivo. A continuación se midió de nuevo la TEER. Como comparación se utilizaron una solución tamponadora de hidrógeno-carbonato de Ringer (KRB), propilenglicol, una solución de ciclosporina A en propilenglicol (62,5 mg/ml) y una solución acuosa de dodecilsulfato de sodio (SDS) (al 0,1 %). La siguiente Tabla muestra los valores encontrados de la TEER en tantos por ciento de los valores iniciales después de la adición de la solución tamponadora de hidrógeno-carbonato de Ringer.

TEER [% de 0 horas]				
Concentración [%, p/v]	Tiempo [h]	Valor medio (n=3)	SD	RSD
Testigo positivo (0,1 % de SDS)	<b>Medio</b>	100		
	<b>KRB</b>	107	2	2
	<b>0</b>	20	1	4
	<b>1</b>	19	1	7
	<b>2</b>	19	5	26
	<b>24</b>	11	1	7
Testigo negativo (KRB)	<b>Medio</b>	100		
	<b>KRB</b>	108	2	2
	<b>0</b>	101	6	5
	<b>1</b>	86	2	2
	<b>2</b>	83	0	0
	<b>24</b>	70	3	4
Liposomas con ciclosporina 5 mg/ml	<b>Medio</b>	100		
	<b>KRB</b>	115	1	1
	<b>0</b>	114	5	4
	<b>1</b>	95	4	4
	<b>2</b>	90	1	1
	<b>24</b>	92	2	2
Liposomas con ciclosporina dilución a 1:5 en KRB	<b>Medio</b>	100		
	<b>KRB</b>	102	8	8
	<b>0</b>	88	8	10
	<b>1</b>	99	11	12
	<b>2</b>	108	13	12
	<b>24</b>	89	6	7
Liposomas con ciclosporina dilución a 1:10 en KRB	<b>Medio</b>	100		
	<b>KRB</b>	119	7	-25
	<b>0</b>	114	7	-25
	<b>1</b>	143	7	-25
	<b>2</b>	155	7	-25
	<b>24</b>	122	7	-25
Liposomas con ciclosporina dilución a 1:15 en KRB	<b>Medio</b>	100		
	<b>KRB</b>	123	3	3
	<b>0</b>	119	7	6
	<b>1</b>	120	3	2
	<b>2</b>	135	4	3
	<b>24</b>	101	3	3
Concentrado de liposomas placebo	<b>Medio</b>	100		
	<b>KRB</b>	123	3	3
	<b>0</b>	124	5	4
	<b>1</b>	101	3	3
	<b>2</b>	102	4	4
	<b>24</b>	102	2	2
Concentrado de liposomas placebo dilución 1:5	<b>Medio</b>	100		
	<b>KRB</b>	111	5	5
	<b>0</b>	97	3	3
	<b>1</b>	96	5	5
	<b>2</b>	97	3	3
	<b>24</b>	97	6	6
Concentrado de liposomas placebo dilución 1:10	<b>Medio</b>	100		
	<b>KRB</b>	124	3	3
	<b>0</b>	102	3	3
	<b>1</b>	99	2	2
	<b>2</b>	119	1	1
	<b>24</b>	84	5	6
Concentrado de liposomas placebo dilución 1:15	<b>Medio</b>	100		
	<b>KRB</b>	132	2	1
	<b>0</b>	115	14	12
	<b>1</b>	110	7	6
	<b>2</b>	121	9	7
	<b>24</b>	80	1	1

Formulaciones de ensayo	Conc. [%]	TEER después de 2 h		TEER después de 24 h	
		Valor medio [%]	SD	Valor medio [%]	SD
KRB		134	19,87	89	18,35
CSA / propilenglicol	11,050	9	2,46	22	4,65
Propilenglicol	10,000	14	2,42	43	2,71
	5,000	36	8,75	75	10,36
	0,500	120	12,82	83	8,77
	0,100	116	3,80	83	3,90
SDS (dodecil sulfato de sodio)	0,100	3	1,93	2	1,25
	0,010	7	0,80	2	0,37
	0,001	114	20,30	107	16,29

SD = Desviación típica    RSD = Desviación típica relativa

- 5 Los valores medidos de la TEER muestran que la composición conforme al invento no tiene ninguna influencia o tiene solamente una influencia muy pequeña y predominantemente reversible sobre la integridad de la monocapa de Calu-3. Por el contrario el dodecilsulfato de sodio (SDS), el sinónimo laurilsulfato de sodio, el propilenglicol y la ciclosporina A disuelta en propilenglicol dan lugar a unos daños considerables y predominantemente irreversibles de la monocapa de células Celu-3. A partir de ello se puede sacar la conclusión, entre otras cosas, de que el propilenglicol no debería ser ningún soporte apropiado para la ciclosporina A para la administración por inhalación.

#### Ejemplo 3: Solución coloidal

- 10 Las siguientes recetas A y B (véanse las siguientes Tablas) se produjeron análogamente al Ejemplo 1 y se envasaron en condiciones estériles en frasquitos de vidrio marrón.

<b>Ejemplo 3, receta A</b>	<b>Concentración (% en peso)</b>
Ciclosporina A	0,50
Tween 8	0,35
Lipoid S100	4,50
Dihidrógeno-fosfato de sodio monohidrato	0,215
Hidrógeno-fosfato de sodio dodecahidrato	0,34
Cloruro de sodio	0,80
Edetato disódico	0,02
Agua para finalidades de inyección	hasta 100,0

<b>Ejemplo 3, receta B</b>	<b>Concentración (% en peso)</b>
Ciclosporina A	0,40
Tween 8	0,28
Lipoid S100	3,60
Dihidrógeno-fosfato de sodio monohidrato	0,215
Hidrógeno-fosfato de sodio dodecahidrato	0,34
Cloruro de sodio	0,80
Edetato disódico	0,02
Agua para finalidades de inyección	hasta 100,0

- 15 Las soluciones coloidales son particularmente apropiadas para la inhalación. Además de ello se pueden emplear también para administraciones tópicas y oftálmicas.

#### Ejemplo 4: Solución coloidal

La siguiente receta (véase la tabla siguiente) se produjo de una manera análoga a la del Ejemplo 1 y se envasó en condiciones estériles

<b>Ejemplo 4, receta</b>	<b>Concentración (% en peso)</b>
Ciclosporina A (CsA)	0,50
Tween 8	0,35
Lipoid S100	4,50
Vitamina E TPGS	0,35
Dihidrógeno-fosfato de sodio monohidrato	0,25
Hidrógeno-fosfato de sodio dodecahidrato	0,25
Cloruro de sodio	0,85
Edetato disódico	0,02
Agua para finalidades de inyección	hasta 100,0

La solución ligeramente opalescente fue caracterizada a continuación, los resultados se encuentran en la siguiente tabla.

<b>Parámetro</b>	<b>Valor medido</b>
pH	6,51
Viscosidad dinámica	1,36 mPas*s
Tensión superficial	32,8 mN/m
Índice de refracción	1,342
Osmolaridad	372 mOsmol/kg
Densidad	1,007 g/cm <sup>3</sup>
Valor de la mediana del diámetro de los liposomas	35,7 nm
Índice de polidispersidad	0,21

5

Por lo demás se midió un contenido real de CsA de 4,83 mg/ml. El contenido de impurezas fue de 0,81 mg/ml.

Después de un almacenamiento durante tres meses a 5 °C, todos los parámetros medidos se mostraron como insignificadamente modificados, entre otros, p.ej., el contenido de CsA (4,93 mg/ml), el contenido de impurezas (0,36 mg/ml) así como la mediana del diámetro de liposomas (36,6 nm). Después de un almacenamiento durante tres meses a 25 °C y con una humedad relativa (rh) de 60 %, la formulación se mostró asimismo como extremadamente estable; en particular, los contenidos de CsA y de impurezas permanecieron ampliamente constantes. La mediana del diámetro de liposomas había aumentado ligeramente a 44,4 nm, lo cual sin embargo no debería tener ninguna influencia sobre el comportamiento de la formulación.

10

3,2 ml (correspondientes a 15 mg de CsA) de la solución coloidal fueron aerosolizados con un nebulizador de membrana vibrante electrónico especialmente adaptado del tipo PARI eFlow 30 L con una cámara mezcladora y con válvulas de inspiración/expiración y la distribución de tamaños de gotitas del aerosol producido de esta manera fue caracterizada por difracción de rayos láser con ayuda de un Malvern MasterSizerX en el caso de un caudal de 20 l/min. En tal contexto se midió un diámetro medio másico de partículas de 2,8 µm con una desviación típica geométrica de 1,5. La fracción de partículas < 5 µm ("fracción respirable") fue de 89,4 %, la fracción con un tamaño de partículas < 3,3 µm fue de 63,5 %. La tasa de aportación ("caudal de salida total = en inglés "total output rate") se extendió a 289 mg/ml.

20

Además de esto, el aerosol fue caracterizado en un ensayo de simulación de la respiración con un aparato simulador del movimiento respiratorio PARI, siendo ajustado el modelo típico de inhalación de un adulto (véase el Ejemplo 2), así como mediante un impactor en cascada del tipo Next Generation Impactor con un caudal de 15 l/min, una temperatura de 23 °C y una humedad relativa de 50 %. En tal caso se obtuvieron las características del aerosol que están expuestas en la siguiente Tabla. El período de tiempo de inhalación fue de 11 minutos. El cálculo de las respectivas fracciones de CsA se efectuó después de una determinación de la sustancia activa a través de una determinación del contenido por HPLC (cromatografía de fase líquida con alto rendimiento). En otro ensayo, la solución para inhalación fue marcada radiológicamente con <sup>99m</sup>Tc-DTPA, fue sometida a la misma disposición de ensayo y se determinaron las características del aerosol a través de la respectiva radiactividad de las fracciones depositadas. Los resultados de las mediciones de ambos ensayos coincidían ampliamente. La Figura 3 muestra la distribución de las fracciones del aerosol sobre los respectivos escalones del impactor (basándose en la medición de la radiactividad y en la HPLC), poseyendo los valores en las abscisas la unidad µm.

25

30

<b>Parámetro</b>	<b>mg</b>	<b>%</b>
Cantidad rellena de CsA	15,0	100
Dosis entregada de CsA (en inglés "delivered dose")	11,4	75,9
CsA que ha quedado en el inhalador	1,3	8,5
Pérdida de aerosol de CsA	2,0	13,1

Con la formulación se llevó a cabo además un estudio por escintigrafía gamma para la determinación de CsA en los pulmones in vivo. En tal caso 12 pacientes con trasplantes de pulmón (7 con trasplantes por ambos lóbulos [DLTx] y 5

5



con trasplantes de un solo lóbulo [SLTx]) fueron tratados con 2 ml (aproximadamente 10 mg de CsA) de la solución para inhalación. Cada dosis administrada de la solución para inhalación fue previamente marcada radiológicamente con 4 MBq de 88mTc-DTPA (Pentacis, CIS-Diagnostik) y a continuación rellenada en un nebulizador de membrana vibrante electrónico del tipo PARI eFlow 30L. Los pacientes fueron instruidos para inhalar lenta y profundamente. En cada caso después de que hubo sido vaciado el depósito (reservorio) del nebulizador, se registraron las regiones de cabeza y pecho de los pacientes con una cámara Gamma del tipo Siemens Diacam.

La Figura 1 muestra una imagen típica de uno de los pacientes tratados con trasplante de pulmón de ambos lóbulos, la Figura 2 muestra la imagen de un paciente con trasplante de un solo lóbulo. Las fotografías explican la deposición uniforme del aerosol fino en el pulmón. La inhalación fue bien tolerada por todos los pacientes; no era necesaria ninguna medicación previa, como ella era necesaria según los datos bibliográficos en el caso de la inhalación de una formulación conocida de CsA, en la cual la sustancia activa se había disuelto previamente en forma disuelta en propilenglicol.

En otro ensayo con los mismos pacientes se administró una dosis de 4 ml en el caso de una concentración inalterada de sustancia activa. También esta dosis fue tolerada sin ninguna medicación previa.

La determinación cuantitativa de la radiactividad mostró una deposición promedia en los pulmones de 36 % de la dosis de CsA rellenada en el nebulizador. La deposición relativa en el pulmón era, en el caso de la dosis más baja de 2 ml, algo más alta que en el caso de la dosis más alta de 4 ml. La siguiente tabla recopila los resultados.

Sitio de deposición	Valor medio (todos)	2 ml	4 ml	DLTx	SLTx
Intrapulmonar	36,0 %	39,8 %	32,6 %	37,0 %	36,0 %
(de ella, deposición periférica)	19,0 %	20,4 %	17,2 %	20,0 %	18,0 %
Extratorácico	15,0 %	16,3 %	13,6 %	14,0 %	15,0 %
Residuo en el nebulizador	18,0 %	10,1 %	26,4 %	19,0 %	18,0 %
Pérdida de aerosol / exhalado	31,0 %	33,9 %	27,4 %	31,0 %	31,0 %
Período de tiempo de inhalación		9,0 min	19,1 min		

Por lo demás, se determinaron los parámetros farmacocinéticos en el caso de una administración por inhalación de 10 mg o respectivamente de 20 mg de CsA mediante exámenes de la sangre. Los resultados obtenidos en tal caso están indicados en la siguiente tabla:

	10 mg	20 mg	
T <sub>1/2</sub>	5,2 h	6,1 h	p = 0,034
AUC	110 h · ng/ml	190 h · ng/ml	p = 0,025
C <sub>max</sub>	20 ng/ml	31 ng/ml	
MRT (de mean residence time = periodo de tiempo medio de permanencia)	7,8 h	8,6 h	no signif.

De modo sorprendente se encontró que la solución para inhalación de CsA liposomal después de una inhalación pasa a la sangre solamente en una pequeña proporción, y en particular tiene un muy corto período de tiempo de valor mitad de 5,2 o respectivamente 6,1 horas.

Los datos publicados hasta ahora (véase Corcoran TE y colaboradores.: Preservation of post-transplant lung function with aerosol cyclosporin [Conservación de la función pulmonar después de un trasplante, con ciclosporina en forma de aerosol]. Eur. Respir. J., 23(3), 378-83 (2004)) hablan en favor de un corto período de tiempo de valor mitad de aproximadamente 40 horas después de una administración por inhalación de 300 mg de una solución para inhalación de CsA / propilenglicol. La ventaja del corto período de tiempo de valor mitad se encuentra en la posibilidad de una administración más frecuente, p.ej. de una administración en una o dos veces por día. De esta manera se podrán conseguir unos niveles terapéuticos más uniformes también en el pulmón y darán como resultado una terapia más confiable.

Además de ello, se ha establecido una correlación entre la dosis de CsA depositada periféricamente y los parámetros farmacológicos AUC (acrónimo de Area under the curve = área bajo la curva) y c<sub>max</sub> (concentración máxima) para la terapia con CsA liposomal. De esta manera, el nivel eficaz de CsA en la zona diana del órgano diana, es decir en la periferia del pulmón se puede estimar por una sencilla medición del nivel en sangre para cada paciente. Esto hace posible una sencilla vigilancia de la terapia.

Ejemplo 5: Solución coloidal para la instilación en los ojos

Una formulación coloidal constituida a base de los componentes indicados en la siguiente tabla se produce tal como más arriba se ha descrito, y después de una filtración en condiciones estériles se envasan de manera aséptica en cada caso 0,25 ml bajo un flujo de aire laminar en viales piriformes estériles del tipo blow fill seal de polietileno (PE) con una

capacidad de 0,5 ml, que se conforman con nitrógeno estéril, y después de ello se incorporan y cierran por soldadura en envases blister de aluminio, que son gaseados con nitrógeno. La solución coloidal puede ser instilada en los ojos a partir de estos viales de dosis unitarias estériles, que permiten una retirada del producto en forma de gotas, con el fin de tratar p.ej. una reacción de rechazo después de un trasplante de córnea o de otros procesos inflamatorios

	Concentración [p/p %]	Función
Ciclosporina	0,50	Sustancia activa
Tobramicina	1,0	Sustancia activa
Tween 80	0,35	Estabilizador
Lipoid S100	4,50	Soporte
NaCl	0,56	Agente de isotonización
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,68	Sustancia tamponadora
Hidróxido de sodio	c.s.	Sustancia tamponadora
Edetato disódico	0,05	Agente formador de complejos
Agua para finalidades de inyección	hasta 100,0	Disolvente

#### 5 Ejemplo 6:

En cada caso 0,2 g de ciclosporina A y de Tacrolimus se dispersan en una solución placebo isotónica liposomal, que contiene lecitina y Polisorbato 80 en la relación ponderal de 10:1 en una solución isotónica de cloruro de sodio, se dispersan con ayuda de un Ultraturax y después de ello se homogeneizan a alta presión en un Microfluidizer a 1.500 bares en varios ciclos, de tal manera que en un Malvern Zetasizer se obtenga una formulación coloidal con un diámetro menor que 80 nm y con un índice de polidispersidad < 0,35. Después de una filtración en condiciones estériles se envasan asépticamente en cada caso 2 ml bajo un flujo laminar de aire en viales del tipo blow fill seal de polietileno (PE) estériles que se conforman con nitrógeno estéril y después de esto se incorporan y cierran por soldadura en envases blister de aluminio, que son gaseados con nitrógeno. La solución coloidal puede ser utilizada a partir de estos viales de dosis unitarias estériles, que permiten una retirada del producto en forma de gotas, para la aplicación por vía pulmonar, nasal o tópica, con el fin de tratar indeseadas enfermedades autoinmunitarias.

#### Ejemplo 7: Solución liposomal para la inhalación o para el uso en los ojos y los oídos

En una solución placebo dispersa coloidalmente, isotónica, producida mediante homogeneización a alta presión, que se compone de 10 % de Lipoid S 100, 0,7 % Polisorbato 80, 0,8 % de cloruro de sodio y en cada caso 0,01 % de EDTA sódico y acetato de tocoferol, se dispersan 0,4 % de ciclosporina A y 0,04 % de budesonida y se incorporan en estado disperso coloidalmente de tal manera que se obtenga una formulación liposomal con un diámetro < 75 nm y un índice de polidispersidad < 0,3. En un microscopio electrónico de transmisión se ven unas estructuras liposomales unilaminares esféricas de 55-75 nm, que coinciden bien con unos resultados de 40-55 nm, que se habían determinado mediante una espectroscopia de correlación fotónica (PCS = acrónimo de Photonen Correlation Spectroscopy). Después de una filtración en condiciones estériles, para el tratamiento de los ojos y los oídos, en cada caso 0,25 ml, y para la utilización en nebulizadores, en cada caso 2 ml, se envasan en viales de polipropileno, que son gaseados con nitrógeno y con el fin de conseguir una mejor estabilidad se incorporan y cierran por soldadura individualmente en envases blister de aluminio gaseados con nitrógeno. Después de una nebulización con el nebulizador electrónico eFlow, el producto se inhala por el tratamiento de enfermedades pulmonares, tales como p.ej. el asma y la COPD (acrónimo de Chronic obstructive pulmonary disease = enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

#### 30 Ejemplo 8

En una solución placebo isotónica, dispersa coloidalmente, producida mediante una homogeneización a alta presión, que se compone de 40 % de Lipoid S 100, y en cada caso 2 % de Polisorbato 80 y de vitamina E-TPGS, 0,8 % de cloruro de sodio y 0,02 % de EDTA sódico se dispersan en cada caso 1,5 % de ciclosporina A y de Sirolimus (rapamicina) y en forma coloidalmente dispersa se incorporan de tal manera que se obtiene una formulación liposomal con un diámetro < 100 nm y un índice de polidispersidad < 0,3. Después de una filtración en condiciones estériles, se envasan en cada caso 2 ml en viales de polietileno, que son gaseados con nitrógeno, y con el fin de obtener una mejor estabilidad se incorporan y cierran por soldadura individualmente en envases blister de aluminio, gaseados con nitrógeno. El producto es empleado por inhalación para el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales, tales como la sarcoïdosis y la fibrosis pulmonar. Alternativamente, éste se puede emplear también para la instilación en los ojos después de trasplantes de córnea.

Ejemplo 9: Solución coloidal para el tratamiento por vía tópica de la piel, los ojos y los oídos

	Concentración [p/p %]	Función
Ciclosporina A	0,50	Sustancia activa
Tween 80	0,35	Estabilizador
Lipoid S100	4,50	Mejoradora de la solubilidad
NaCl	0,5	Agente de isotonización
Dexpantenol	5,0	Sustancia protectora de la piel
Edetato disódico	0,05	Agente formador de complejos
Agua para finalidades de inyección	hasta 100,0	Disolvente

5 Las sustancias auxiliares solubles en agua indicadas en las precedentes tablas se pesan e introducen en un matraz Erlenmeyer de 1 litro de capacidad y se disuelven en agua mediando agitación, después de esto se añaden la lecitina (Lipoid S 100 o también Phospholipon G 90) y la sustancia activa (ciclosporina) y se dispersan mediando agitación. A continuación, la mezcla es homogeneizada durante aproximadamente 10 min en un Ultraturrax y es transferida a un homogeneizador a alta presión. A aproximadamente 1.500 bares, esta mezcla es homogeneizada durante tanto tiempo hasta que se obtenga una formulación coloidal, cuyos tamaños de gotitas o respectivamente de partículas, medidos en un Malvern Zetasizer, tienen un diámetro <100 nm y un índice de polidispersidad < 0,4. La formulación coloidal, después de esto, es filtrada en condiciones estériles en una bancada estéril y es envasada en frasquitos de vidrio marrón previamente esterilizados con unos volúmenes de 5 – 50 ml y a continuación es cerrada con una corona dosificadora con bomba estéril, que hace posible una retirada múltiple estéril en forma de gotas.

Ejemplo 10:

15 En una solución placebo isotónica, dispersa coloidalmente, producida mediante una homogeneización a alta presión, que se compone de 40 % de Phospholipon y en cada caso 2 % de Polisorbato 80 y de vitamina E-TPGS, 0,8 % de cloruro de sodio y 0,02 % de EDTA sódico se dispersan en cada caso 3 % de dexpantenol y después de esto en cada caso 1 % de ciclosporina A y de anfotericina B, y se incorporan en estado disperso coloidalmente de tal manera que se obtiene una formulación liposomal con un diámetro < 100 nm y un índice de polidispersidad < 0,3. Después de una filtración en condiciones estériles se envasan en cada caso 2 ml en viales de polietileno, que son gaseados con nitrógeno y, con el fin de obtener una mejor estabilidad, se incorporan y cierran por soldadura individualmente en envases blister de aluminio, gaseados con nitrógeno. El producto es empleado por inhalación para la prevención y el tratamiento de posibles reacciones de rechazo después de un trasplante de órganos o de partes de órganos, tales como pulmón, nariz, piel, córnea, oído y las enfermedades secuelas que resultan a partir de ello.

Ejemplo 11:

25 En una solución placebo isotónica, dispersa coloidalmente, producida mediante una homogeneización a alta presión, que se compone de 20 % de Phospholipon y en cada caso de 1% de Polisorbato 80 y de vitamina E-TPGS, 0,8 % de cloruro de sodio y 0,02 % de EDTA sódico se dispersan en cada caso 2 % de ácido hialurónico así como de cromoglicato de sodio y 1 % de ciclosporina A y se incorporan en estado disperso coloidalmente de tal manera que se obtiene una formulación dispersa coloidalmente con un diámetro < 100 nm y un índice de polidispersidad < 0,3. Después de una filtración en condiciones estériles se envasan en cada caso 2 ml en viales de polietileno, que son gaseados con nitrógeno, y con el fin de obtener una mejor estabilidad, se incorporan y cierran por soldadura individualmente en envases blister de aluminio, gaseados con nitrógeno. El producto es empleado por inhalación para la prevención y el tratamiento de la bronquitis obstructiva crónica, de enfermedades o respectivamente inflamaciones pulmonares parenquimales, fibróticas e intersticiales, así como por vía tópica para la represión de enfermedades autoinmunitarias y para la cicatrización de heridas de piel, nariz y orejas.

Ejemplo 12:

40 De una manera análoga a la del Ejemplo 2 se produjo una solución liposomal para inhalación que contiene ciclosporina A (4,5 mg/ml), un fosfolípido (Lipoid S100, 40 mg/ml), Polisorbato 80 (Tween 80, 3 mg/ml), cloruro de sodio (8,5 mg/ml) y edetato disódico (0,5 mg/ml). La homogeneización se efectuó con un homogeneizador a alta presión a 1.500 bares y en 2 ciclos. El tamaño medio de partículas de los liposomas fue de aproximadamente 50 nm (medido como media z) con un índice de polidispersidad de aproximadamente 0,25. Los liposomas (en cada caso 2 ml) fueron envasados después de una filtración estéril en condiciones asépticas dentro de viales con una capacidad de 3 ml, conformados de manera especial, los cuales pueden ser adaptados con continuidad de forma en una tapa de carrera rotatoria de un eFlow. Al cerrar el dispositivo de recogida de medicamentos, la membrana del vial de PE es perforada y atravesada, de manera tal que el contenido puede ser inhalado sin ningún llenado manual en el nebulizador.

Ejemplo 13:

La formulación liposomal puede ser combinada también con sustancias activas solubles en agua, tal como puede verse en los Ejemplos seguidamente expuestos. Las sustancias auxiliares solubles en agua son pesadas e introducidas en un recipiente de formulación con una capacidad de 200 litros de acuerdo con la composición ponderal porcentual (p/p = peso/peso) tal como se expone en las tablas situadas más adelante, y son disueltas mediando agitación en agua destinada a finalidades de inyección. Allí se disuelven luego las sustancias activas solubles en agua, tales como p.ej. heparina sódica (receta A) o sulfato de salbutamol (receta B), se añaden la lecitina y la ciclosporina A lipófila y se dispersan mediando agitación, después de esto la mezcla se homogeneiza durante 10 min en un Utraturrax y se transfiere a un homogeneizador a alta presión. A aproximadamente 1.000 bares, esta mezcla es homogeneizada a alta presión en 5 ciclos. Después de esto se saca una muestra y se comprueba la especificación de acuerdo con el control durante el proceso. Si el tamaño de las gotitas o respectivamente de las partículas, medido en un Malvern Zetasizer, es < 100 nm y éste tiene un índice de polidispersidad < 0,35, la formulación coloidal es filtrada en condiciones estériles. En cada caso 2 ml se envasan en un proceso de envasado aséptico en un recinto estéril según un procedimiento del tipo "blow fill" (relleno por soplado) en ampollas de etileno y en cada caso 5 unidades se introducen y cierran por soldadura dentro de láminas blister de aluminio, gaseadas con nitrógeno.

<b>Ejemplo 13, receta A</b>	<b>Concentración [p/p %]</b>
Ciclosporina A	0,40
Tween 80	0,28
Phospholipon G 90	3,60
NaCl	0,5
Heparina sódica	2,0
Edetato sódico	0,025
Agua para inyección	hasta 100,0

<b>Ejemplo 13, receta B</b>	<b>Concentración [p/p %]</b>
Ciclosporina A	0,40
Tween 80	0,28
Lipoid S 100	3,60
NaCl	0,5
Sulfato de salbutamol	0,50
Edetato sódico	0,05
Agua para inyección	hasta 100,0

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica líquida que contiene:
  - (a) una dosis eficaz terapéuticamente de una ciclosporina;
  - (b) un líquido de soporte acuoso;
  - (c) una primera sustancia mejoradora de la solubilidad, escogida entre el conjunto de los fosfolípidos, y
  - (d) una segunda sustancia mejoradora de la solubilidad, escogida entre el conjunto de los agentes tensioactivos no iónicos,
 siendo el fosfolípido una mezcla de fosfolípidos naturales y conteniendo la composición una ciclosporina en una forma solubilizada liposomal.
2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque en el caso de la ciclosporina se trata de la ciclosporina A.
3. Composición de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque ella tiene un contenido de ciclosporina A de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 20 mg/ml.
4. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el fosfolípido es una lecitina con una cierta proporción de ácidos grasos insaturados, por ejemplo Lipoid S 100, Phospholipon G90 -100 o una lecitina comparable.
5. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque ella tiene un contenido del fosfolípido de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 15 % en peso y de manera preferida de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 % en peso.
6. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque ella tiene un contenido del agente tensioactivo no iónico de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 % en peso, de manera preferida de 0,1 - 2 % en peso.
7. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el agente tensioactivo no iónico está seleccionado entre el conjunto de los Polisorbatos, y de manera preferida es Polisorbato 80.
8. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque ella contiene liposomas con un diámetro medio de como máximo aproximadamente 100 nm y/o un índice de polidispersidad de como máximo aproximadamente 0,5.
9. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque ella es estéril y está ampliamente exenta de partículas sólidas con un diámetro de partículas de más que 3  $\mu\text{m}$ , y de manera preferida está exenta de partículas sólidas de sustancia activa con un diámetro de partículas de más que 500 nm.
10. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque ella está ampliamente exenta de disolventes orgánicos.
11. Procedimiento para la producción de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por una etapa de homogeneización a alta presión.
12. Utilización de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 10 para la producción de un medicamento destinado a la administración por vía oral, nasal, oftálmica, pulmonar, parenteral, tópica o mucosal.
13. Utilización de una composición de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque la administración por vía pulmonar o nasal se efectúa después de haber transformado la composición en un aerosol.
14. Utilización de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 10, para la producción de un medicamento destinado a la profilaxis o al tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cutáneas, enfermedades de los órganos sensoriales (ojos, nariz, oídos), trastornos de la capacidad de situación, y enfermedades pulmonares, en particular asma, asma refractario, bronquitis obstructiva crónica, enfermedades o inflamaciones pulmonares parenquimales, fibróticas e intersticiales, cáncer de pulmón, y de manera preferida para la prevención y el tratamiento de reacciones de rechazo de trasplantes de órganos, agudas o crónicas, después de un trasplante de pulmón, de células madre, de médula ósea, de corazón o de otro órgano y sus enfermedades secuelas tales como bronquiolitis obliterante.
15. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 hasta 14, efectuándose la administración del medicamento sin ninguna medicación previa.

16. Procedimiento para la producción de un aerosol mediante nebulizadores por nebulización de una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 10.

5 17. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque el porcentaje de gotitas  $< 5 \mu\text{m}$  está situado entre 50 % y 98 % y de manera especialmente preferida es de 60 – 90 % y la distribución de gotitas presenta una desviación típica geométrica  $< 2,2$  y de manera especialmente preferida  $< 1,8$ .

18. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque el porcentaje de gotitas  $< 3,5 \mu\text{m}$  está situado entre 40 % y 95 % y de manera especialmente preferida está situado entre 50 y 85 %.

19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque la deposición en los pulmones es por lo menos de 30 % y la relación de deposición central a deposición periférica es de 30 : 70 – 70 : 30.

10

**Fig. 1**



**ID03 2ml**

**Fig. 2**



**ID04 2ml**

Fig. 3

