

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 287**

51 Int. Cl.:

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05075156 .9**

96 Fecha de presentación: **20.01.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1683514**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de suspensiones concentradas de fármacos y kit correspondiente**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2012

73 Titular/es:
**ERATECH S.R.L.
VIA GUASTALLA, 15
20122 MILANO, IT**

72 Inventor/es:
**Caponetti, Giovanni y
Artusi, Mariella**

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 388 287 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

Procedimiento para la preparación de suspensiones concentradas de fármacos y kit correspondiente.

- 5 La presente invención se refiere a suspensiones concentradas de sustancias farmacéuticas insolubles en agua, a su procedimiento de preparación y a su utilización para preparar suspensiones terapéuticamente aceptables listas para su administración por inhalación.

10 Una terapia de inhalación eficaz requiere que las partículas de cualquier fármaco se administren a las superficies de las vías respiratorias inferiores, en particular en la región pulmonar profunda, que es el sitio de actuación del fármaco, donde tienen lugar los principales efectos farmacológicos. Para conseguir la administración en la región pulmonar profunda, el tamaño de las partículas de fármaco debe ser tal como para evitar la deposición temprana en las vías respiratorias superiores. Como es bien sabido, el aparato respiratorio actúa como filtro de las partículas inhaladas, que son capturadas y depositadas en función de su tamaño. Las partículas de fármaco que aseguran la deposición óptima tienen un tamaño comprendido en el intervalo entre 0,1 y 10 μm , preferentemente entre 0,5 y 7 μm .

20 Aunque ampliamente utilizadas, las suspensiones de sustancias farmacéuticas pueden ser difíciles de preparar, en particular en lo que respecta a su estabilidad física. Un inconveniente de tales suspensiones es la tendencia de las partículas a aglomerarse y formar un precipitado que sedimenta en reposo con el tiempo. Los tensioactivos y sales adecuados generalmente ayudan a redispersar las partículas sedimentadas por agitación suave, de modo que se restablece una suspensión homogénea. Cuando dicho sedimento de partículas sedimentadas no se rompe fácilmente o las partículas no pueden volver a dispersarse fácilmente dado que han experimentado coagulación, existe riesgo de administrar a un paciente una dosis incorrecta de la sustancia, ya sea por exceso o por defecto.

25 Un fármaco que se administra en forma de suspensión para inhalación debe estar micronizado para reducir el tamaño a menos de 10 μm . Dicha reducción de tamaño, realizada por lo general en estado seco, puede conducir a una aglomeración inicial de partículas de fármaco. Por lo tanto, la suspensión correspondiente para la administración por inhalación se prepara poniendo en suspensión el fármaco en agua mediante un mezclador de alta energía, o con frecuencia mediante un turboemulsificador.

30 El documento WO 00/25746 describe un procedimiento para la preparación de suspensiones para inhalación por dispersión de partículas micronizadas de fármacos en el agua en un turboemulsificador provisto de agitación magnética, opcionalmente seguido de tratamiento en un homogeneizador de alta presión. Las condiciones de operación adoptadas requieren que el turboemulsificador opere a una velocidad comprendida entre 2500 y 2600 rpm, durante un tiempo de 15 a 20 minutos. El tamaño de las partículas de una suspensión producida por este método, sin embargo, no parece que mejore en las suspensiones convencionales para inhalación, siendo la distribución del tamaño la siguiente: $d(0,1) = 0,76 \mu\text{m}$; $d(0,5) = 3,01 \mu\text{m}$; $d(0,9) = 9,42 \mu\text{m}$, con un valor calculado de amplitud $[d(0,9) - d(0,1)]/d(0,5) = 2,88$. La aplicación de una etapa de dispersión posterior en un homogeneizador de alta presión a una presión tan alta como 1000 bares generó una suspensión para inhalación con la siguiente distribución de tamaño: $d(0,1) = 0,82 \mu\text{m}$; $d(0,5) = 2,43 \mu\text{m}$; $d(0,9) = 5,07 \mu\text{m}$, con un valor de amplitud calculado de $[d(0,9) - d(0,1)]/d(0,5) = 1,75$.

40 Estos resultados demuestran que el procedimiento descrito en el documento WO 00/25746 produce una ligera reducción de aproximadamente 0,6 μm en $d(0,5)$, una reducción más significativa de alrededor de 4 μm en $d(0,9)$ y una mejora de la amplitud sólo cuando una etapa de dispersión en un homogeneizador de alta presión se lleva a cabo después de una etapa de dispersión en un turboemulsificador. Parece que para lograr una reducción del tamaño de la fracción más gruesa se requiere dicho tratamiento de alta presión, como indican los valores $d(0,9)$, haciendo de este modo el procedimiento gravoso y económicamente menos atractivo.

50 El documento 2004/054545 (Ejemplo 2) da a conocer la preparación de suspensiones para nebulización que comprende la preparación de una fase acuosa que contiene excipientes farmacéuticamente aceptables, después la preparación de una suspensión al precipitar una sustancia farmacéutica de un disolvente orgánico en dicha solución acuosa. La suspensión en bruto obtenida de este modo se trata en un homogeneizador a alta presión hasta 600 bares.

El documento WO 99/18971 (Ejemplos 2 y 3) da a conocer la preparación de suspensiones de furoato de mumetasona por esterilización por separado del fármaco y del medio acuoso. Además, la suspensión se trata a continuación en un microfluidizador a una presión de aproximadamente 1206 bar (17500 psi).

55 El documento WO 03/086347D da a conocer la esterilización de una sustancia farmacéutica como se describe en el documento WO 00/25746, expuesto anteriormente. El ejemplo 2 describe la preparación de una suspensión que incluye una esterilización de un medio líquido (agua + cloruro sódico + tensioactivo) por tratamiento térmico a 121°C en un turboemulsificador durante 20 minutos, seguido de adición de un BDP (descrito en el ejemplo 1).

El documento WO 02/41925 da a conocer la esterilización de una composición farmacéutica calentando rápidamente la composición y diluyendo un concentrado estéril en condiciones estériles.

Con respecto a la esterilización de las suspensiones acuosas de sustancias farmacéuticas, especialmente de glucocorticoides, en el documento WO 99/25359 se comunica que los intentos de esterilización terminal de dichas suspensiones han demostrado ser insatisfactorios.

5 Por consiguiente, sería deseable proporcionar un procedimiento para preparar suspensiones de sustancias farmacéuticas para administración por inhalación que sea eficaz, económicamente atractivo y capaz de producir suspensiones estables a lo largo del tiempo, de modo que pueda administrarse una dosis deseada de fármaco a un paciente.

También sería deseable proporcionar un procedimiento para esterilizar eficazmente partículas de fármaco en suspensión con resultados satisfactorios.

10 Además, sería deseable proporcionar suspensiones para inhalación de partículas de fármaco que se pueden prepararse de forma extemporánea, es decir, justo antes de la administración.

Según un primer aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar una suspensión concentrada de sustancias farmacéuticas insolubles en agua, caracterizada porque comprende las etapas siguientes:

15 a) disolver por lo menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable en agua para formar una solución acuosa de dicho tensioactivo;

b) poner en suspensión dicha solución acuosa las partículas micronizadas de dicha sustancia farmacéutica insoluble en agua con una distribución de tamaño de partícula en la que la fracción $d(0,5)$ es inferior a $3 \mu\text{m}$ y el valor de la amplitud es menor de 2, a una concentración entre 5 y 50 veces la concentración de dicha sustancia farmacéutica en una suspensión terapéuticamente aceptable para la administración por inhalación;

20 c) disolver una sal en dicha solución acuosa, a una concentración que: i) no produce coagulación de dichas partículas de sustancia farmacéutica, y ii) genera en dilución una suspensión por inhalación en la que la concentración de sal en fase acuosa no es mayor de 10 g/l,

llevándose a cabo dichas etapas en agitación y a una presión no superior a 2 bares.

25 Un segundo aspecto de la invención proporciona un kit para la preparación extemporánea de una suspensión de sustancias farmacéuticas insolubles en agua destinada a la administración por inhalación, caracterizado porque comprende una suspensión concentrada irradiada con β o γ de sustancias farmacéuticas insolubles en agua, caracterizado porque comprende:

a) partículas micronizadas de por lo menos una sustancia farmacéutica insoluble en agua que tiene:

30 i) una distribución de tamaño de partícula en la que la fracción $d(0,5)$ es inferior a $4 \mu\text{m}$, la fracción $d(0,9)$ es inferior a $9 \mu\text{m}$, el valor de la amplitud es inferior a 2,5 en el envejecimiento de la suspensión durante 90 días;

ii) una reducción en la pureza total del material activo inferior al 0,5% de la pureza inicial del material sin tratar; estando presente dicha sustancia farmacéutica a una concentración de entre 0,5 y 100 g/l;

b) una solución acuosa de tensioactivo farmacéuticamente aceptable como medio de dispersión de dichas partículas micronizadas de sustancia farmacéutica;

35 c) una sal disuelta en dicha solución acuosa, a una concentración que: i) no produce coagulación de dichas partículas de sustancia farmacéutica; e ii) genera en la dilución una suspensión para inhalación en la que la concentración de sal en la fase acuosa no es superior a 10 g/l,

40 y un diluyente separado en proporciones tales que al mezclar dicho diluyente con dicha suspensión concentrada, se obtiene una suspensión lista para su administración por inhalación, en la que dicha sustancia farmacéutica está presente a una concentración de 0,1 a 2,0 g.

Por la expresión "sustancia farmacéutica" se entiende una sustancia que ejerce una actividad biológica, por lo general para terapia, profilaxis o diagnóstico.

Por la expresión "sustancia insoluble en agua" se entiende una sustancia que tiene una solubilidad en agua inferior a 10 g/l, normalmente inferior a 5 g/l e incluso inferior a 1 g/l.

45 Sustancias farmacéuticas adecuadas para ser administradas en forma de suspensiones para inhalación son sustancias activas receptoras de β_2 , glucocorticoides, otras sustancias antialérgicas o antiinflamatorias o sus derivados, aunque la invención no se limita a ellas.

50 Las sustancias activas receptoras de β_2 adecuadas son terbutalina, salbutamol, mabuterol, fenoterol, formoterol, orciprenalina, isoprenalina, isoetarina, clenbuterol, hexoprenalina, procaterol, 1-(4-hidroxifenil)-2-[1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)propilamino]-etanol, 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-[1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)propilamino]-etanol, 1-(3,4-

dihidroxifenil)-2-[1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)propilamino]-etanol, (4-hidroxi- α '-[[[6-(4-fenilbutoxi)-hexil]-amino]-metil]-1,3-bencildimetanol, sales farmacológicamente aceptables o sus derivados y compuestos de propiedades farmacológicas similares.

5 Los glucocorticoides adecuados son compuestos tales como budesonida, beclometasona, dexametasona, flumetasona, flunisolida, fluticasona, triamcinolona acetona, 17-, y/o 21-ésteres de estos esteroides, las sales farmacológicamente aceptables de los mismos y compuestos de propiedades farmacológicas similares.

Las sustancias farmacéuticas preferidas según la invención son budesonida, dipropionato de beclometasona (BDP), furoato de mometasona, propionato de fluticasona sus derivados y glucocorticoides similares con actividad antiinflamatoria.

10 Una suspensión lista para su administración por inhalación, o suspensión para inhalación, como se pretende en la presente solicitud, es una suspensión de una o más sustancias farmacéuticas insolubles en agua a una concentración comprendida entre 0,1 y 1,5 g/l.

15 Las suspensiones de BDP típicas para inhalación presentan una concentración de 0,4 g/l; suspensiones de budesonida típicas para inhalación tiene una concentración de 0,25 o 0,5 g/l; las suspensiones de fluticasona típicas para inhalación presentan una concentración de 0,25 o 1,00 g/l.

Como se mencionó anteriormente, la estabilidad física a lo largo del tiempo es un aspecto crítico de las sustancias de las suspensiones farmacéuticas. El procedimiento oneroso de producción es otro aspecto crítico.

20 Además se da a conocer una suspensión concentrada no para inhalación de sustancias farmacéuticas insolubles en agua que es relativamente sencilla de producir, es estable a lo largo del tiempo, permite un fácil almacenamiento, transporte y manipulación, en particular esterilización eficaz, y puede utilizarse para preparar suspensiones para inhalación con la distribución de tamaño de partícula requerida por simple dilución, ya sea en un lugar de producción o directamente antes de la administración (preparación extemporánea).

25 Por "micronización" en el presente contexto, se entiende un procedimiento que implica medios mecánicos, por ejemplo molienda o trituración, para reducir el tamaño de las partículas a escala de micrómetro. La información sobre la micronización se puede encontrarse por ejemplo, en "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman, Liebermann y Klang, 2^a ed., Lea & Febiger, Filadelfia, EE.UU.

30 En el envejecimiento de 90 días, las partículas micronizadas de la sustancia farmacéutica insoluble en agua en la suspensión concentrada de la invención que no es para inhalación se caracterizan por una distribución de tamaño de partícula en la que la fracción $d(0,5)$ es menor de 3, la fracción $d(0,9)$ es menor de 9 μm y el valor de amplitud es inferior a 2. Preferentemente, la fracción $d(0,9)$ es inferior a 7 μm . Dicha distribución asegura una buena estabilidad durante el almacenamiento y está diseñado para generar por simple dilución una suspensión para inhalación con administración óptima de fármacos en las superficies de las vías respiratorias inferiores.

35 Por otra parte, la concentración de sustancia farmacéutica insoluble en agua en la suspensión concentrada que no es para inhalación varía de 5 a 50 veces la concentración de dicha sustancia en una suspensión para administración por inhalación. Puesto que esta última concentración no es superior a 2 g/l, la concentración máxima de la sustancia farmacéutica en la suspensión concentrada que no es para inhalación es 100 veces este valor, es decir 200 g/l. Preferentemente, la concentración de la sustancia farmacéutica en la suspensión concentrada que no es para inhalación está comprendida entre 0,2 y 150 g/l, siendo el intervalo de concentración preferido de la misma sustancia en la suspensión para inhalación 0,1 a 1,5 g/l. Más preferentemente, la concentración de la sustancia farmacéutica en la suspensión concentrada que no es para inhalación está comprendida entre 0,5 y 10 g/l, aún más preferentemente entre 1 y 8 g/l.

45 El tensioactivo disuelto en la fase acuosa de la suspensión de la invención puede ser cualquier agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. Los tensioactivos adecuados son los tensioactivos no iónicos o catiónicos. Los tensioactivos preferidos son los no iónicos tales como los polisorbatos y los copolímeros de bloque de polioxietileno y polioxipropileno, conocidos como "poloxámeros". Los polisorbatos se describen en el Diccionario Internacional de Ingredientes Cosméticos CTFA como mezclas de ésteres de ácidos grasos de sorbitol y anhídrido de sorbitol condensados con óxido de etileno, conocido comercialmente como "Span". Son especialmente preferidos el tensioactivo no iónico de la familia conocida como "Tween", más particularmente de los tensioactivos conocidos como "Tween" y "Tween 80", monooleato de polioxietilensorbitán comercial.

50 Un agente tensioactivo tal como el descrito anteriormente está presente en la suspensión concentrada de la invención en una cantidad de hasta el límite de solubilidad en la fase acuosa.

La solución isotónica o la solución salina normal contiene 9 g/l de sal. Las suspensiones para inhalación de la invención son isotónicas o casi isotónicas, pero también pueden ser hipotónica o ligeramente hipertónicas, oscilando la concentración salina total entre 4 y 10 g/l de sal. Sal preferida es el cloruro sódico.

- 5 La concentración de sal en la suspensión concentrada según la invención no debe ser tan alta como para provocar la coagulación de las partículas debido a la reducción o eliminación de la barrera de repulsión entre partículas en suspensión, conocido también como "desalado". Esto significa que, según el caso, la formación de una solución isotónica en la suspensión para inhalación por dilución de la suspensión concentrada no para inhalación puede requerir la adición de sal durante la dilución para evitar desalado de la suspensión concentrada.
- 10 La suspensión concentrada no para inhalación de sustancias farmacéuticas insolubles en agua puede contener otros componentes, tales como tampones de pH, conservantes y excipientes, como se conoce en este campo.
- 15 La suspensión concentrada no para inhalación de sustancias farmacéuticas insolubles en agua se puede preparar disolviendo en primer lugar un tensioactivo farmacéuticamente aceptable en agua para formar una solución bastante concentrada de tensioactivo.
- 20 Luego las partículas micronizadas de la sustancia farmacéutica insoluble en agua se añaden lentamente a dicha solución en agitación. Esta etapa se lleva a cabo en un pequeño volumen de agua, para asegurar el revestimiento eficaz de las partículas por el tensioactivo. Cuando se utiliza un tensioactivo catiónico, la interacción entre las partículas de sustancia farmacéutica y el tensioactivo se favorece controlando el pH de la solución. El posible calor generado durante la disolución puede favorecer la adsorción del tensioactivo sobre la superficie de las partículas. Se utiliza un mezclador de alta energía equipado con turbina que tiene una rejilla con orificios pequeños (tipo emulsiones) a una velocidad de 7.000 rpm durante aproximadamente 10 minutos.
- 25 A continuación se añade una sal, preferentemente NaCl, que reduce las fuerzas repulsivas entre las partículas y estabiliza la suspensión, lo que podría producir la sedimentación de partículas que, en cualquier caso puede ser fácilmente redispersarse por agitación suave. Dicha sal también asegura, o contribuye a asegurar, que una solución con la concentración de sal deseada se forma por dilución de esta suspensión concentrada.
- 30 Esta suspensión concentrada no para inhalación de sustancias farmacéuticas se somete a esterilización por irradiación β que oscila preferentemente de 2 a 10 kGy o por irradiación γ preferentemente que oscila preferentemente de 2 a 8 kGy. Se ha descubierto que la esterilización llevada a cabo en la suspensión concentrada es totalmente satisfactoria, ya que se consiguió una reducción dramática del recuento microbiano. Además, la distribución del tamaño de partícula de la suspensión esterilizada no varió significativamente después de la esterilización y en 90 días de envejecimiento. También se ha descubierto que ninguna degradación significativa de la sustancia farmacéutica se produjo por irradiación, como se muestra por la alta pureza de la sustancia después de la irradiación.
- 35 La simple dilución al remover o agitar suavemente la suspensión concentrada no para inhalación de las sustancias insolubles agua farmacéuticas según la invención produce la formación de una suspensión para inhalación lista para utiizar, o extemporánea. La dilución se lleva a cabo con agua o una solución acuosa de sal, dependiendo de si la dilución con agua solamente genera una solución salina normal o ligeramente hipertónica o hipotónica, como se ha descrito anteriormente, o si se requiere un aporte de sal. La dilución puede llevarse a cabo en mezcladores convencionales a una velocidad de no más de 500 rpm.
- 40 Se ha observado que la suspensión para inhalación preparada de este modo conserva sustancialmente la distribución del tamaño de partícula de la suspensión concentrada no para inhalación, incluso después de envejecimiento, así como la estabilidad física.
- 45 Cuando se utiliza una suspensión concentrada esterilizada no para inhalación, puede producirse una suspensión para inhalación correspondiente diluyendo la suspensión concentrada en un espacio estéril. Esto permite llevar a cabo la esterilización en pequeños volúmenes de suspensiones concentradas para generar lotes industriales de sustancias estériles, evitando la esterilización terminal.
- 50 Como alternativa, puede prepararse una suspensión para inhalación de sustancias farmacéuticas por dilución de la suspensión concentrada no para inhalación directamente antes de su utilización, p. ej., por un paciente. Con esta finalidad, se proporciona un kit de componentes que comprende un volumen medido de dicha suspensión concentrada y un volumen medido de agua o solución acuosa de una sal, mantenido en recipientes separados o en compartimentos separados del mismo recipiente, destinado a ponerse en contacto para formar una suspensión para inhalación que tiene la concentración deseada de los componentes. Dicha suspensión para inhalación contiene una o más unidades farmacológicas de la sustancia deseada que garantiza el nivel de dosificación apropiada.
- 50 El tratamiento y manipulación de suspensiones concentradas al contrario que las suspensiones diluidas para inhalación, trae consigo otras ventajas del procedimiento que son evidentes para un experto en la materia, incluyendo la posibilidad de manejar sustancias en áreas seleccionadas y controladas de las plantas o laboratorios y para tratar dichas suspensiones bajo campanas de flujo laminar.

Ejemplos

Ejemplos 1 a 4 de referencia

Preparación de suspensiones concentradas no para inhalación de dipropionato de beclometasona (BDP)

La Tabla 1 muestra la composición de la suspensión para cada ejemplo. El ej. 1 es un ejemplo comparativo (sin sal).

TABLA 1

Componentes	Cantidad (g/l)			
	1 (comp.)	2	3	4
Dipropionato de beclometasona	2,0	2,0	2,0	4,0
SPAN 20	1,0	1,0	1,0	2,0
TWEEN 20	5,0	5,0	5,0	10,0
Cloruro sódico	-	9,0	4,2	9,0
Agua destilada	Suf. Para 11	Suf. Para 11	Suf. Para 11	Suf. Para 11
Concentración frente a suspensión para inhalación	x 5	x 5	x 5	x 10

Los tensioactivos TWEEN 20 y SPAN 20 se añadieron a agua destilada y se mezclaron durante 5 minutos hasta la disolución completa a una velocidad de 1600 rpm en un mezclador con una turbina modelo Silverson L4RT equipado con un cabezal de mezclado convencional, a temperatura ambiente.

Se añadió lentamente dipropionato de beclometasona micronizado (BDP) en polvo agitando la solución obtenida de este modo. El polvo micronizado tenía la distribución de tamaño de partícula siguiente: d(0,1) 0,44 µm, d(0,5) 1,13 µm y d(0,9) 2,42 µm.

El BDP se homogeneizó a continuación en la solución de agua de los dos tensioactivos durante 15 minutos a la velocidad de 7000 rpm por medio de un mezclador con una turbina modelo Silverson L4RT equipado con cabezal de mezclado convencional y operando a temperatura ambiente.

En los ejemplos 2, 3 y 4 se añadió cloruro sódico a las suspensiones concentradas, en agitación.

Con el método de preparación descrito anteriormente se han obtenido suspensiones no para inhalación en las que la concentración de BDP es 5 ó 10 veces (como se muestra en la última línea de la Tabla 1) la concentración de una suspensión comercial para inhalación de BDP (0,4 mg/ml).

Se determinó a continuación la distribución del tamaño de partícula de dichas suspensiones concentradas con un analizador de tamaño de partículas Sympatec inmediatamente después de la preparación (tiempo t = 0) y en el envejecimiento de 7, 14 y 90 días (t = 7, t = 14, t = 90). El valor de amplitud se calcula con la fórmula $Amplitud = [d(0,9) - d(0,1)]/d(0,5)$, dado antes en la presente memoria.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

EJ	Distribución del tamaño de partícula (DTP)															
	t = 0				t = 7				t = 14				t = 90			
	d _{0.1}	d _{0.5}	d _{0.9}	Amplitud	d _{0.1}	d _{0.5}	d _{0.9}	Amplitud	d _{0.1}	d _{0.5}	d _{0.9}	Amplitud	d _{0.1}	d _{0.5}	d _{0.9}	Amplitud
1	1,03	2,39	5,18	1,74	1,11	2,60	5,23	1,58	1,11	2,70	5,40	1,59	1,29	4,12	10,68	2,27
2	1,09	2,54	5,58	1,76	1,11	2,58	5,36	1,65	1,09	2,58	5,49	1,70	1,10	2,74	5,89	1,74
3	1,09	2,47	5,15	1,64	1,11	2,62	5,51	1,68	1,11	2,60	5,44	1,67	1,07	2,50	5,16	1,63
4	1,12	2,74	6,66	2,02	1,13	2,78	6,07	1,77	1,09	2,70	5,71	1,71	1,17	2,95	6,14	1,68

De los datos de la Tabla 2 se desprende que la DTP del ejemplo 2, 3 y 4 no varía significativamente a lo largo del tiempo, aunque se produce una sedimentación de partículas sólidas, en el envejecimiento de 90 días. La suspensión del Ejemplo Comparativo 1, sin embargo, experimenta un incremento significativo de las fracciones d(0,5) y d(0,9) después de 90 días. En el ejemplo 2, 3 y 4 la DTP inicial se restablece por agitación manual simple de la

suspensión. Esto demuestra que la sustancia farmacéutica micronizada se dispersa en la solución acuosa de manera estable.

Ejemplos 1a – 4a de referencia

5 Preparación de suspensiones de BDP para inhalación a partir de suspensiones concentradas.

Las suspensiones concentradas no para inhalación que contienen BDP descritas en los ejemplos 1 a 4 se diluyeron para formar las suspensiones para inhalación 1a - 4a listas para ser administradas.

10 El diluyente era agua destilada en el caso de ejemplo 1a, y agua destilada que contenía cloruro de sodio en el caso de los demás ejemplos. La cantidad de cloruro de sodio en la solución diluyente fue tal como para producir una concentración de 0,9% p/v (isotónica) en el ejemplo 2a y 4a, y una concentración de 0,42% p/v (hipotónica) en el caso del Ejemplo 3a. La DTP de las suspensiones diluidas para inhalación se determinó inmediatamente después de su preparación (t = 0). Los resultados se muestran en la Tabla 3. La DTP demuestra que las suspensiones son adecuadas para la administración por inhalación.

TABLA 3

Ejemplo	DPT @ t = 0			
	d _{0,1}	d _{0,5}	d _{0,9}	amplitud
1a	1,08	2,46	5,09	1,61
2a	1,07	2,48	5,21	1,66
3a	1,08	2,51	5,44	1,73
4a	1,11	2,71	5,59	1,80

15 Ejemplos 5 -10 de referencia

Preparación de suspensiones concentradas no para inhalación de budesonida

La Tabla 4 muestra la composición de la suspensión para cada ejemplo. El ej. 5 es un ejemplo comparativo (sin sal).

TABLA 4

Componentes	Cantidad (gl)					
	5 (comp.)	6	7	8	9	10
Budenosida	1,25	1,25	1,25	2,5	5,0	5,0
TWEEN 20	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5
Cloruro sódico	-	4,2	9,0	9,0	9,0	9,0
Agua destilada	Suf. para 11	Suf. para 11	Suf. para 11	Suf. para 11	Suf. para 11	Suf. para 11
Conc. frente a susp. para inhalación	x 5	x 5	x 5	x 5	x 5	x 5

20 El agente tensioactivo TWEEN 80 se añadió a agua destilada y se mezcló durante 5 minutos hasta la disolución completa a una velocidad de 1600 rpm en un mezclador con una turbina modelo L4RT de Silverson equipado con un cabezal de mezclado convencional, a temperatura ambiente.

Se añadió lentamente budesonida micronizada en polvo agitando la solución obtenida de este modo. El polvo micronizado tenía la distribución de tamaño de partícula siguiente: d(0,1) 0,50 µm, d(0,5) 1,39µm, d(0,9) 3,15 µm.

25 La budesonida se homogeneizó a continuación en la solución de agua del tensioactivo durante 15 minutos a la velocidad de 7000 rpm por medio de un mezclador con turbina modelo Silverson L4RT equipado con una cabeza de mezcla estándar y que funcionen a temperatura ambiente.

En los ejemplos 6, 7, 8, 9 y 10 se añadió cloruro de sodio a las suspensiones concentradas, en agitación, en la cantidad indicada.

Con el método de preparación descrito anteriormente se han obtenido suspensiones no para inhalación en la que la concentración de budesonida es de 5 o 20 veces (como se muestra en la última línea de la Tabla 4) la concentración de una suspensión comercial para inhalación de budesonida (0,25 o 0,5 mg/ml).

5 La distribución del tamaño de partícula de dichas suspensiones concentradas se determinó a continuación con un analizador de tamaño de partículas Sympatec inmediatamente después de la preparación (tiempo t = 0) y en el envejecimiento de 7, 14 y 90 días (t = 7, t = 14, t = 90). El valor de calibración se calcula con la fórmula dada anteriormente en la presente memoria.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.

TABLA 5

Ej	Distribución del tamaño de partícula (DTP)															
	t = 0				t = 7				t = 14				t = 90			
	d _{0,1}	d _{0,5}	d _{0,9}	Amplitud	d _{0,1}	d _{0,5}	d _{0,9}	Amplitud	d _{0,1}	d _{0,5}	d _{0,9}	Amplitud	d _{0,1}	d _{0,5}	d _{0,9}	Amplitud
5	0,78	1,75	3,53	1,57	0,82	1,82	3,99	1,74	0,80	1,77	3,98	1,80	0,80	1,79	4,40	2,01
6	0,79	1,76	3,55	1,57	0,81	1,77	3,48	1,51	0,83	1,93	3,89	1,58	0,78	1,73	3,47	1,55
7	0,79	1,84	3,68	1,57	0,80	1,81	3,59	1,54	0,80	1,73	3,35	1,47	0,79	1,75	3,50	1,55
8	0,81	1,74	3,45	1,52	0,79	1,81	3,60	1,55	NA	NA	NA	NA	0,81	1,98	4,06	1,64
9	0,77	1,75	3,48	1,55	0,79	1,86	3,78	1,61	0,80	1,81	3,62	1,56	0,78	1,77	3,53	1,55
10	0,77	1,75	3,48	1,55	0,79	1,79	3,56	1,55	0,80	1,77	3,48	1,51	0,76	1,76	3,52	1,57

10 De los datos de la Tabla 5 se desprende que la DTP de los ejemplos 6, 7, 8, 9 y 10 no varía significativamente con el tiempo, aunque se produce una sedimentación de partículas sólidas, incluso en el envejecimiento de 90 días. La suspensión del Ejemplo 5 comparativo experimenta un aumento de la fracción d(0,9) después de 90 días. En los demás ejemplos la DTP inicial se restablece por simple agitación manual de la suspensión. Esto demuestra que la sustancia farmacéutica micronizada se dispersa en la solución acuosa de una manera estable.

Ejemplos 5a – 10a de referencia

Preparación de suspensiones para inhalación de budesonida a partir de las suspensiones concentradas

20 Las suspensiones concentradas no para inhalación que contienen budesonida descritas en los ejemplos 5 a 10 se diluyeron para formar suspensiones para inhalación 5a - 10a listas para ser administradas, que contienen 0,25 ó 0,5 mg/ml de budesonida.

25 El diluyente se destiló agua en el caso de ejemplo 5a, y una solución acuosa de cloruro de sodio en los demás ejemplos. La cantidad de cloruro de sodio en la solución diluyente fue tal como para producir una concentración de 0,9% p/v (isotónica) o una concentración de 0,42% p/v (hipotónica), dependiendo del ejemplo. La DTP de las suspensiones diluidas para inhalación se determinó inmediatamente después de su preparación (t = 0). Para la suspensión de ejemplo 8a, 9a y 10a la DTP se determinó también después de envejecimiento de 90 días. Los resultados se muestran en la Tabla 6. La DTP demuestra que las suspensiones son adecuadas para la administración por inhalación.

TABLA 6

Ejemplo	DPT							
	t = 0				t = 90			
	d _{0,1}	d _{0,5}	d _{0,9}	amplitud	d _{0,1}	d _{0,5}	d _{0,9}	amplitud
5a	0,80	1,74	3,41	1,50	NA	NA	NA	NA
6a	0,81	1,76	3,56	1,56	NA	NA	NA	NA
7a	0,81	1,75	3,54	1,56	NA	NA	NA	NA
8a	0,80	1,78	3,54	1,54	0,80	1,88	3,75	1,57
9a	0,84	1,77	3,54	1,47	0,78	1,72	3,49	1,57
10a	0,79	1,81	3,53	1,51	0,79	1,76	3,61	1,60

30

Ejemplo 11 (comparativo)

Preparación de una suspensión de BDP (0,4 mg/ml) que contiene NaCl al 0,9% según el documento WO 00/25746

5 El propósito de este ejemplo comparativo es preparar directamente una suspensión para inhalación de dipropionato de beclometasona en solución acuosa de cloruro sódico y el tensioactivo Tween 20 con la misma concentración de la composición del ejemplo 2 del documento WO 00/25746, a continuación determinar la DTP de la suspensión obtenida de este modo y compararla con la DTP de suspensiones para inhalación de las invenciones, que se preparan a partir de suspensiones concentradas, a su vez preparadas utilizando BDP micronizada con la distribución de las partículas del mismo tamaño. Esto muestra si el procedimiento de preparación que implica una producción intermedia de suspensiones concentradas de la invención mejora la calidad la DTP final.

10 Se pusieron en un recipiente 450 mg de Tween 20, 90 mg de Span 20 y 3,65 g de NaCl con 450 ml de agua destilada y se mezclaron por agitación magnética durante 20 minutos hasta la disolución completa de los dos componentes.

15 Se añadieron 180 mg de BDP en polvo micronizado a la solución así preparada. La DTP del polvo fue: d(0,1) 0,44 µm, d(0,5) 1,13 µm y d(0,9) 2,42 µm, a saber, la misma DTP del polvo de BDP utilizado para preparar las suspensiones concentradas de los ejemplos 1 a 4.

El polvo de BDP se homogeneizó a continuación en la solución de agua de los dos tensioactivos durante 20 minutos a la velocidad de 2600 rpm. La concentración de BDP fue de 0,4 mg/ml.

20 La suspensión obtenida se analizó para determinar su DTP por medio de un analizador de tamaño de partículas Sympatec.

Los resultados se muestran en la Tabla 7.

TABLA 7

Ej. 11	Distribución del tamaño de partícula											
	t=0				T = 21				t=90			
	d _{0.1}	d _{0.5}	d _{0.9}	Amplitud	d _{0.1}	d _{0.5}	d _{0.9}	Amplitud	d _{0.1}	d _{0.5}	d _{0.9}	amplitud
	1,19	5,70	14,23	2,28	1,43	7,91	20,13	2,36	1,29	4,52	12,11	2,4

25 La DTP de la suspensión para inhalación preparado con el procedimiento anterior presenta un aumento sustancial del tamaño de las partículas en cada fracción, desde el tiempo 0. El aumento de la fracción d_{0.5} y de la d_{0.9} es espectacular. Esto muestra que las suspensiones para inhalación preparadas directamente a partir de polvos sin homogeneización a alta presión no producen polvos con la distribución de tamaño de partícula deseado.

Ejemplo 12

30 Esterilización de una suspensión no para inhalación concentrada 5 veces de budesonida por irradiación con rayos β o γ

La suspensión concentrada no para inhalación del Ejemplo 8 se irradió con rayos β a una dosis de 2, 4, 6, 8 y 10 KGy; y con rayos γ a una dosis de 2, 4, 6 y 8 kGy.

La DTP de la suspensión se determinó a continuación a t = 0, t = 45 y t = 90 días.

35 Los resultados se muestran en la Tabla 8. Una comparación de la DTP en una muestra no irradiada se muestra en la línea 1.

TABLA 8

Ejemplo 12: Distribución del tamaño de partícula												
Dosis	t = 0				t = 45				t = 90			
	d _{0.1}	d _{0.5}	d _{0.9}	Amplitud	d _{0.1}	d _{0.5}	d _{0.9}	Amplitud	d _{0.1}	d _{0.5}	d _{0.9}	Amplitud
Comparación	0,81	1,74	3,45	1,52	0,80	1,76	3,51	1,54	0,81	1,98	4,06	1,64
β : 2 KGy	0,78	1,76	3,54	1,57	0,78	1,75	3,48	1,54	0,78	1,80	3,60	1,57
β : 4 KGy	0,79	1,87	3,82	1,62	0,78	1,81	3,65	1,58	0,78	1,77	3,52	1,55
β : 6 KGy	0,79	1,91	3,96	1,66	0,79	1,88	3,82	1,61	0,77	1,76	3,52	1,56
β : 8 KGy	0,78	1,86	3,81	1,63	0,85	2,09	4,25	1,63	0,86	2,20	4,61	1,70
β : 10 KGy	0,78	1,89	3,96	1,68	0,77	1,72	3,46	1,56	0,76	1,70	3,44	1,57
γ : 2 KGy	0,78	1,82	3,66	1,58	0,79	1,76	3,51	1,54	0,78	1,70	3,39	1,53
γ : 4 KGy	0,79	1,88	3,86	1,63	0,79	1,74	3,49	1,55	0,78	1,77	3,53	1,55
γ : 6 KGy	0,79	1,84	3,75	1,61	0,79	1,76	3,53	1,56	0,77	1,82	3,67	1,59
γ : 8 KGy	0,78	1,83	3,82	1,66	0,78	1,86	3,80	1,62	0,77	1,71	3,45	1,57

5 Se llevó a cabo una prueba de recuento microbiano en las suspensiones irradiados para determinar si se conseguía una esterilidad satisfactoria. Se llevó a cabo también una prueba de pureza para determinar si se provocaba alguna degradación de la sustancia farmacéutica budesonida por el tratamiento de irradiación.

Como comparación, se llevó a cabo también una prueba de recuento microbiano y de pureza en una muestra de polvo micronizado de budesonida.

Los resultados se publican en la Tabla 9 y en la Tabla 10 a continuación.

TABLA 9

IRRADIACIÓN BETA				
Intensidad de irradiación (KGy)	Budesonida en polvo		Suspensión de budesonida concentrada (x 5)	
	Recuento microbiano UCF/mg	Pureza %	Recuento microbiano UCF/mg	Pureza %
0	13	99,15	$3,5 \cdot 10^4$	99,06
2	Estéril	99,15	Estéril	99,07
4	Estéril	99,08	Estéril	99,08
6	Estéril	99,05	Estéril	99,10
8	Estéril	98,97	Estéril	99,01
10	Estéril	98,95	Estéril	99,03

TABLA 10

IRRADIACIÓN GAMMA				
Intensidad de irradiación (KGy)	Budenosida en polvo		Suspensión de budenosida concentrada (x 5)	
	Recuento microbiano UCF/mg	Pureza %	Recuento microbiano UCF/mg	Pureza %
0	13	99,15	$3,5 \cdot 10^4$	99,06
2	Estéril	98,88	Estéril	98,97
4	Estéril	98,84	Estéril	98,91
6	Estéril	98,88	Estéril	98,98
8	Estéril	98,69	Estéril	98,91

Ejemplo 12a

5 La suspensión concentrada y esterilizada no para inhalación por tratamiento con rayos β a 10 KGy se diluyó a continuación con agua destilada para producir una suspensión para inhalación igualmente irradiada con β con una concentración de budenosida de 0,5 mg/ml, que contiene también una cantidad adicional de cloruro de sodio de modo que la concentración de cloruro sódico en la suspensión diluida es de 0,9% p/v.

10 La suspensión concentrada y esterilizada no para inhalación por tratamiento con rayos γ a 8 KGy se diluyó a continuación con agua destilada para producir una suspensión para inhalación igualmente irradiada con γ con una concentración de budenosida de 0,5 mg/ml, que contiene también una cantidad adicional de cloruro de sodio para que el concentración de cloruro sódico en la suspensión diluida es de 0,9% p/v.

La DTP en el momento 0 se muestra en la Tabla 11. Las suspensiones para inhalación irradiadas con β o γ obtenidas por dilución de las correspondientes suspensiones concentradas e irradiadas con β o γ no han experimentado ningún incremento significativo en la DTP.

TABLA 11

DTP				
Ejemplo 12a	t = 0			
	d _{0,1}	d _{0,5}	d _{0,9}	amplitud
Comparación	0,80	1,78	3,54	1,54
β - 10 KGy	0,78	1,80	3,70	1,62
γ - 8 KGy	0,79	1,75	3,51	1,55

15

Ejemplo 13

Esterilización de una suspensión no para inhalación concentrada 5 veces de dipropionato de beclometasona por irradiación con rayos β o γ

20 La suspensión concentrada no para inhalación del ejemplo 2 se irradió con rayos β a una dosis de 2, 4, 6, 8 y 10 KGy; y con rayos γ a una dosis de 2, 4, 6 y 8 kGy.

La DTP de la suspensión se determinó a continuación en t = 0, t = 45 y t = 90 días.

Los resultados se muestran en la Tabla 12. Una DTP de comparación en una muestra no irradiada se muestra en la línea 1.

TABLA 12

Ejemplo 13: Distribución del tamaño de partícula												
Dosis	t = 0				t = 45				t=90			
	d _{0.1}	d _{0.5}	d _{0.9}	Amplitud	d _{0.1}	d _{0.5}	d _{0.9}	Amplitud	d _{0.1}	d _{0.5}	d _{0.9}	Amplitud
Comparación	1.09	2.77	6.21	1.85	1.14	2.95	6.54	1.83	1.10	2.74	5.89	1.75
β: 2 KGy	1.13	3.04	7.14	1.98	1.14	2.95	6.75	1.90	1.14	3.15	8.09	2.20
β: 4 KGy	1.15	3.19	7.82	2.10	1.12	2.91	6.57	1.87	1.07	2.73	5.98	1.80
β: 6 KGy	1.13	3.03	7.03	1.95	1.12	2.88	6.48	1.86	1.08	2.73	5.97	1.76
β: 8 KGy	1.13	3.10	7.29	1.99	1.12	2.88	6.44	1.85	1.06	2.75	6.11	1.87
β: 10 KGy	1.12	3.00	6.98	1.95	1.12	2.90	6.52	1.86	1.08	2.76	6.11	1.82
γ: 2 KGy	1.14	3.06	7.07	1.94	1.12	2.89	6.49	1.86	1.07	2.76	6.26	1.88
γ: 4 KGy	1.15	3.06	7.09	1.94	1.14	2.94	6.68	1.88	1.07	2.75	6.16	1.85
γ: 6 KGy	1.14	3.04	7.07	1.95	1.12	2.93	6.74	1.91	1.08	2.76	6.16	1.84
γ: 8 KGy	1.13	2.98	6.98	1.96	1.11	2.89	6.65	1.91	1.09	2.76	6.11	1.82

Se llevó a cabo una prueba de recuento microbiano en las suspensiones irradiadas para determinar si se conseguía una esterilidad satisfactoria. Se llevó a cabo también una prueba de pureza para determinar si la degradación de la sustancia farmacéutica BDP era provocada por el tratamiento de irradiación.

- 5 Como comparación, se llevó a cabo también una prueba de recuento microbiano y de pureza en una muestra de polvo micronizado de BDP.

Los resultados se ilustran en la Tabla 13 y la Tabla 14 a continuación.

TABLA 13

IRRADIACIÓN BETA				
Intensidad de irradiación (KGy)	BDP en polvo		Suspensión de BDP concentrada (x 5)	
	Recuento microbiano UCF/mg	Pureza %	Recuento microbiano UCF/mg	Pureza %
0	7	99,73	2,1 · 10 ³	99,70
2	Estéril	99,73	Estéril	99,74
4	Estéril	99,66	Estéril	99,64
6	Estéril	99,67	Estéril	99,67
8	Estéril	99,51	Estéril	99,56
10	Estéril	99,49	Estéril	99,60

TABLA 14

IRRADIACIÓN GAMMA				
Intensidad de irradiación (KGy)	BDP en polvo		Suspensión de BDP concentrada (x 5)	
	Recuento microbiano UCF/mg	Pureza %	Recuento microbiano UCF/mg	Pureza %
0	7	99,73	$2,1 \cdot 10^3$	99,70
2	Estéril	99,73	Estéril	99,80
4	Estéril	99,68	Estéril	99,75
6	Estéril	99,70	Estéril	99,74
8	Estéril	99,07	Estéril	99,62

Ejemplo 13a

5 La suspensión concentrada y esterilizada no para inhalación por tratamiento con rayos β a 10 KGy se diluyó a continuación con agua destilada para producir una suspensión para inhalación igualmente irradiada con β con una concentración de BDP de 0,4 mg/ml, que contiene también una cantidad adicional de cloruro de sodio de modo que la concentración de cloruro sódico en la suspensión diluida es de 0,9% p/v.

10 La suspensión concentrada y esterilizada no para inhalación por tratamiento con rayos γ a 8 KGy se diluyó a continuación con agua destilada para producir una suspensión para inhalación igualmente irradiada con γ con una concentración de BDP de 0,4 mg/ml, que contiene también una cantidad adicional de cloruro de sodio para que el concentración de cloruro sódico en la suspensión diluida es de 0,9% p/v.

La DTP en el momento 0 se muestra en la Tabla 15. Las suspensiones para inhalación irradiadas con β o γ obtenidas por dilución de las correspondientes suspensiones concentradas e irradiadas con β o γ no han experimentado ningún incremento significativo en la DTP.

TABLA 15

DTP				
Ejemplo 13a	t = 0			
	d _{0,1}	d _{0,5}	d _{0,9}	amplitud
Comparación	1,13	2,92	6,50	1,84
β - 10 KGy	1,14	3,08	7,18	1,96
γ - 8 KGy	1,11	2,95	6,91	1,97

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Kit para la preparación extemporánea de una suspensión de sustancias farmacéuticas con una solubilidad en agua inferior a 10 g/l, destinada a la administración por inhalación, caracterizado porque comprende una suspensión concentrada irradiada por β o γ de sustancias farmacéuticas con una solubilidad en agua inferior a 10 g/l, caracterizado porque comprende:
- 10 a) unas partículas micronizadas de al menos una sustancia farmacéutica insoluble en agua que presentan:
- 15 i) una distribución de tamaño de partícula en la que la fracción $d(0,5)$ es inferior a 4 μm , la fracción $d(0,9)$ es inferior a 9 μm , el valor de amplitud calculado con la fórmula $[d(0,9)-d(0,1)]/d(0,5)$ es inferior a 2,5 tras un envejecimiento de la suspensión durante 90 días, estando presente dicha sustancia farmacéutica en una concentración comprendida entre 0,5 y 100 g/l;
- ii) una reducción en la pureza total del material activo inferior al 0,5% de la pureza inicial del material no tratado;
- 20 b) una solución acuosa de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable como medio dispersante para dichas partículas micronizadas de sustancia farmacéutica;
- 25 c) una sal disuelta en dicha solución acuosa, a una concentración que: i) no produce la coagulación de dichas partículas de sustancia farmacéutica; y ii) genera tras la dilución una suspensión para inhalación, en la que la concentración de sal en la fase acuosa no es superior a 10 g/l,
- y un diluyente separado, en proporciones tales que al mezclar dicho diluyente con dicha suspensión concentrada irradiada con β o γ , se obtenga una suspensión lista para ser administrada por inhalación, en la que dicha sustancia farmacéutica está presente en una concentración comprendida entre 0,1 y 2,0 g/l.
- 30 2. Kit según la reivindicación 1, en el que dicha sustancia farmacéutica es un glucocorticoide.
3. Kit según la reivindicación 2, en el que dicho glucocorticoide se selecciona de entre el grupo constituido por budesonida, beclometasona, dexametasona, flumetasona, flunisolida, fluticasona, acetónido de triamcinolona, sus 17 y/o 21 ésteres o sales farmacológicamente aceptables y furoato de mometasona.
- 35 4. Procedimiento para la preparación de una suspensión concentrada de sustancias farmacéuticas con una solubilidad en agua inferior a 10 g/l, caracterizado porque comprende las etapas siguientes:
- 40 a) disolver un tensioactivo farmacéuticamente aceptable en agua para formar una solución acuosa de dicho tensioactivo;
- 45 b) poner en suspensión en dicha solución acuosa partículas micronizadas de dicha sustancia farmacéutica con una distribución de tamaño de partícula, en la que la fracción $d(0,5)$ es inferior a 3 μm y el valor de amplitud calculado con la fórmula $[d(0,9) - d(0,1)]/d(0,5)$ es inferior a 2, a una concentración entre 5 y 50 veces la concentración de dicha sustancia farmacéutica en una suspensión terapéuticamente aceptable para la administración por inhalación con una concentración comprendida entre 0,1 y 1,5 g/l;
- 50 c) disolver una sal en dicha solución acuosa, a una concentración que: i) no produce la coagulación de dichas partículas de sustancia farmacéutica, y ii) genera tras la dilución una suspensión para inhalación, en la que la concentración de sal en la fase acuosa no es superior a 10 g/l;
- llevándose a cabo dichas etapas con agitación y a una presión no superior a 2 bar; y comprendiendo además una etapa de esterilización que consiste en someter dicha suspensión concentrada a irradiación de β o γ .
- 55 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha etapa de esterilización se lleva a cabo mediante irradiación de β a una dosis de 2 a 10 KGy.
6. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicha irradiación es una irradiación de γ a una dosis de 2 a 8 KGy.