



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 318 145**

⑮ Int. Cl.:

**A61L 2/00** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03742601 .2**

⑯ Fecha de presentación : **19.02.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1476201**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2004**

⑭ Título: **Esterilización de esteroides por medio de disolventes.**

⑩ Prioridad: **19.02.2002 GB 0203912**  
**12.08.2002 GB 0218724**

⑬ Titular/es: **Resolution Chemicals Limited**  
**Wedgwood Way**  
**Stevenage, Hertfordshire SG1 4QT, GB**

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2009**

⑭ Inventor/es: **Bhatarah, Parveen y**  
**Greenwood, Alan, Kenneth**

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2009**

⑭ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Esterilización de esteroides por medio de disolventes.

5 La presente invención se refiere a un método para la esterilización de fármacos, en particular suspensiones de fármacos destinados a utilizarse en nebulizadores.

10 Con anterioridad era un hecho aceptable que los fármacos destinados a utilizarse en nebulizadores se prepararan bajo condiciones “limpias”. Recientemente, sin embargo, la US FDA ha establecido el requisito de que todas las soluciones de nebulizadores sean estériles.

15 A la luz de la decisión de la US FDA es necesario producir fármacos en suspensión estéril en los US. Esto se ha visto acentuado por los problemas que han surgido del uso de suspensiones “limpias”. En los US se aceptaron anteriormente las formulaciones multidosis preparadas bajo condiciones “limpias”. Sin embargo, dichas formulaciones han causado problemas en los US debido a contaminación.

20 Los fármacos proporcionados habitualmente como suspensiones nebulizantes son los esteroides fluticasona y budesonida, empleados para tratar asma y trastorno pulmonar obstructivo crónico. Estos fármacos son muy insolubles en agua y se comercializan como polvos no estériles.

25 A partir de la publicación internacional número WO 99/25359 se conoce un método de esterilización de budesonida en polvo seco. El método de esterilización es problemático ya que requiere que el polvo de budesonida se esterilice y luego se mezcle con los otros componentes de la formulación bajo condiciones estériles. La formulación medicamentosa que se prepara posteriormente bajo condiciones estériles.

30 La esterilización de suspensiones plantea problemas particulares. La actividad biológica deseada de la formulación requiere normalmente que el diámetro de las partículas del fármaco se encuentren dentro de un intervalo estrecho (habitualmente menor de 5  $\mu\text{m}$ ). El medio de esterilización convencional, que consiste en subir la temperatura de la formulación a 121°C durante 5 minutos, destruye frecuentemente uno o más de los componentes de la formulación. La esterilización final puede alterar el tamaño de partícula. Además, este tratamiento se traduce en la aglomeración de las partículas de fármaco en la suspensión, de manera que la eficacia del producto resultante se ve perjudicada o eliminada.

35 Los métodos alternativos conocidos para la esterilización de productos farmacéuticos son inadecuados para esterilizar formulaciones de fármacos en suspensión. Los productos farmacéuticos pueden ser esterilizados mediante paso a través de un filtro que tiene un tamaño de poro no mayor de 0,2  $\mu\text{m}$ . Sin embargo, esto no se puede emplear en el caso de suspensiones dado que el tamaño de partícula requerido en estas formulaciones es significativamente más grande que dicho tamaño de poro del filtro. Similarmente, los productos farmacéuticos pueden ser esterilizados generalmente mediante irradiación gamma, pero la budesonida, por ejemplo, se destruye mediante dicho tratamiento. Ninguno de los otros métodos para la esterilización de productos farmacéuticos son actualmente aceptables para las 40 agencias reguladoras.

45 La JP 62114917 (Tokuo Saito) describe la producción de píldoras esterilizadas que contienen fármacos y un vehículo sólido tal como almidón o harina de trigo. Los fármacos son esterilizados por inmersión del fármaco en bruto no estéril en 2-3 volúmenes de alcohol etílico durante 24-48 horas. Las píldoras, como producto final, contienen habitualmente menos de 10.000 microorganismos y se producen sin deterioro de los ingredientes activos.

50 La JP 57032212 (Mitsui Toatsu Chem. Inc.) describe la esterilización de sales de ácido acetilsalicílico. La sal no estéril se sumerge en alcohol etílico durante 1-5 horas a 10-30°C. Los cristales de las sales son filtrados bajo condiciones estériles, lavados con más alcohol y secados bajo presión reducida y baja temperatura para proporcionar el producto final.

55 Por la publicación internacional número WO 96/32095 se conoce otro método para la producción de fluticasona o budesonida en polvo seco. El método de producción requiere la etapa específica de disolver el compuesto activo en un disolvente, el cual se introduce entonces en forma de gotitas o como una corriente de chorro a través de un filtro no esterilizante en un anti-disolvente bajo agitación controlada. El procedimiento descrito se caracteriza porque no se necesita ninguna otra etapa para controlar el tamaño de partícula.

60 La US 4.105.550 también describe la producción de productos estériles secos, pero no está relacionada con los tamaños de partícula para su uso tal como en nebulizadores.

65 Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un método alternativo y mejorado para la esterilización de suspensiones de esteroides.

Por tanto, la invención proporciona un método como el indicado en las reivindicaciones.

65 Por la expresión “combinación con”, se quiere dar a entender que el disolvente se puede añadir al compuesto a esterilizar o viceversa. Cuando el disolvente se añade al compuesto, el disolvente se puede añadir gota a gota o de una sola vez.

# ES 2 318 145 T3

Por el término "estéril" se quiere dar a entender que la composición farmacéutica resultante cumple los requisitos de esterilidad en vigor por las autoridades reguladoras en medicina, tal como la MCA en el UK o la FDA en los US. En las versiones actuales de los resúmenes se incluyen ensayos, tal como en la British Pharmacopoeia y la US Pharmacopoeia.

5 En una modalidad particular, el compuesto farmacéutico no estéril es un polvo, por ejemplo un polvo micronizado. Cuando el esteroide a esterilizar es budesonida, es preferible efectuar todas las etapas de procesado bajo condiciones de baja iluminación y bajo contenido en oxígeno, con el fin de evitar la degradación de la budesonida.

10 Generalmente, en la invención se puede emplear cualquier disolvente con las propiedades requeridas, bien por sí solo o bien en combinación. Un disolvente adecuado para utilizarse en la invención deberá tener preferentemente las propiedades de alta solubilidad del fármaco, alta volatilidad del disolvente (punto de ebullición menor que el del agua) y ausencia de azeótropos con agua, o bien una cantidad pequeña de tales azeótropos, para asegurar que no se pierdan volúmenes grandes de agua durante la evaporación del disolvente. La guía de la US FDA sobre "Q3C Impurities: Residual Solvents", Federal Register Vol. 62 No. 247, página 67377 et. seq. clasifica potencialmente los disolventes adecuados de acuerdo con su toxicidad. Las guías del International Comité for Harmonisation se ofrecen en el documento número CPMP/ICH/283/95. Se pueden emplear disolventes de la Clase 1, especialmente si el uso de etapas de procesado permite la eliminación completa de disolvente del producto final. Se prefieren los disolventes neutros y los disolventes que tienen baja toxicidad, por lo que en la presente invención se pueden emplear preferentemente disolventes de Clase 2 o Clase 3. Disolventes de Clase 2 adecuados son acetonitrilo, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, 1,2-dicloroetano, diclorometano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, 2-etoxietanol, etilenglicol, formamida, hexano, metanol, 2-metoxietanol, metilbutilcetona, metilciclohexano, N-metilpirrolidona, nitrometano, tetrahidrofurano, tolueno, 1,2-tricloroeteno y xileno. Disolventes de Clase 3 adecuados son acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, terc-butilmetiléter, cumeno, etanol, acetato de etilo, etiléter, heptano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, 3-metil-1-butanol, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 2-pentanol, 2-propanol y acetato de propilo. En ciertas modalidades, dependiendo de la química del fármaco, con el fin de evitar la degradación del mismo tal como por hidrólisis, se prefieren disolventes anhidros o con un contenido mínimo en agua. En otras modalidades, se prefiere particularmente que el disolvente comprenda un alcohol. Con suma preferencia este es alcohol etílico, dado que este disolvente ya ha sido aprobado para formulaciones farmacéuticas que han de ser administradas a los pulmones. También se pueden emplear otros alcoholes, tales como alcohol metílico y alcohol isopropílico, así como disolventes no alcohólicos tales como acetato de etilo y TBME.

35 Se han obtenido buenos resultados mediante la combinación del disolvente con el compuesto a una temperatura elevada, adecuadamente desde 20°C por debajo del punto de ebullición del disolvente hasta su punto de ebullición. Esto puede incrementar la cantidad de compuesto que se disuelve y puede disminuir el tiempo de disolución. El disolvente se puede combinar con el compuesto a reflujo.

40 Según un aspecto alternativo de la invención, la combinación del disolvente y del compuesto a esterilizar se lleva a cabo a temperatura ambiente. Para facilitar la disolución del compuesto en el disolvente, puede ser conveniente, sin embargo, calentar el disolvente. En una modalidad de la presente invención, el disolvente se calienta a 30-50°C. Se han obtenido buenos resultados empleando un disolvente calentado a 40°C aproximadamente.

45 Cuando el disolvente se separa de la composición esterilizada y el compuesto es sensible al calor, el disolvente se separa habitualmente bajo presión reducida, con preferencia en vacío, y preferentemente a una temperatura de 40°C o menos. Esto evita el daño potencial en el compuesto causado por la exposición al calor. Después de la evaporación, generalmente solo permanecerán unas pocas ppm de disolvente. Si el disolvente empleado es alcohol etílico, puede ser una opción emitir dicha etapa de evaporación, aunque ello es dependiente de la concentración final presente y de los niveles máximos permitidos establecidos por las autoridades reguladoras. En ciertos casos, puede ser esencial separar todo el disolvente de la composición final, dependiendo de los límites especificados en las guías ICH. Cuando el compuesto no es sensible al calor, el disolvente se puede separar a temperatura elevada y presión atmosférica.

55 Se emplea suficiente disolvente para disolver el compuesto, para obtener así una solución del compuesto. Por ejemplo, se pueden emplear 15 o más volúmenes (medidos con respecto al peso de fármaco) de etanol al 96%, para disolver budesonida y 60 o más volúmenes de etanol, o bien 19 o más volúmenes de acetona para disolver fluticasona. Se prefiere un filtro que tenga un tamaño de poros de 0,2  $\mu$ m.

60 El compuesto farmacéutico estéril se combina con agua para formar una suspensión. Si se combina una solución estéril del compuesto farmacéutico con agua, las partículas precipitarán de la solución para formar una suspensión.

65 El agua será habitualmente filtrada en condiciones estériles y contendrá surfactante, tal como compuestos que contienen polisorbato, especialmente Tweens 20 y 80.

También es una opción separar el disolvente de la suspensión. Este disolvente puede estar presente dentro de la solución antes de combinarse con agua. Cuando el compuesto es sensible al calor, el disolvente se separa generalmente de la suspensión bajo presión reducida, preferentemente en vacío y especialmente a una temperatura de 40°C o menos. Cuando el compuesto no es sensible al calor, el disolvente se puede separar a temperatura elevada y presión atmosférica.

Para que resulte eficaz en los pulmones, el tamaño de partícula del ingrediente activo, fluticasona y budesonida en modalidades específicas de la invención, deberá encontrarse dentro de un determinado intervalo de tamaños y probablemente será necesario reducir el tamaño después de la preparación de una composición estéril tal como se ha descrito. La invención comprende el tratamiento de la suspensión para obtener una distribución del tamaño de partícula 5 que tenga un diámetro medio en masa del orden de 1-5  $\mu\text{m}$ , con suma preferencia 2-3  $\mu\text{m}$ . La suspensión estéril se pasa a través de un homogenizador para reducir el diámetro medio en masa de las partículas, preferentemente pre-esterilizada, para evitar la combinación de la suspensión estéril. Un dispositivo adecuado, referido como un Microfluidizer®, es suministrado por Microfluidics, Inc., como se describe en WO 99/07466.

10 Otros tratamientos de la suspensión estéril pueden incluir la dilución de la suspensión con agua estéril y/o la adición de excipientes tales como EDTA disódico y citrato trisódico, con el fin de obtener la formulación farmacéutica como producto final. También se pueden añadir excipientes en una fase previa, por ejemplo, antes de evaporar el disolvente o al mismo tiempo que la adición de surfactante o la posterior reducción del tamaño de partícula.

15 La composición estéril se guarda entonces generalmente en recipientes estériles, con suma preferencia ampollas. En una puesta en práctica de la invención, las ampollas son nebulizadores. Con preferencia, los nebulizadores son pre-esterilizados y del tipo de soplado, llenado, sellado.

20 Para la fluticasona se ha desarrollado un procedimiento específico similar al utilizado para la esterilización y formulación de budesonida, de tal manera que puede llevarse a cabo en la misma planta del procedimiento. Este procedimiento implica la disolución en acetona, la filtración en condiciones estériles, el enfriamiento rápido en surfactante acuoso, la destilación para separar la acetona, microfluidificación y dilución/adición de excipientes. En este procedimiento, las principales diferencias entre la formulación de propionato de fluticasona y de budesonida incluyen que no se ha indicado que el propionato de fluticasona se degrade tras la exposición al calor y la luz, y que el propionato de 25 fluticasona parece ser químicamente estable a la destilación a 100°C durante al menos 30 horas.

30 En uno de los ejemplos descritos a continuación, el surfactante empleado para formular propionato de fluticasona estéril es Tween 20 en lugar de Tween 80. Se utiliza menos surfactante y los problemas de espumado observados en el procedimiento con budesonida no resultan evidentes en la destilación de propionato de fluticasona. Por tanto, son posibles una destilación más rápida y una producción más alta del procedimiento.

35 La invención proporciona un método para la preparación de una composición estéril de un compuesto farmacéutico, que comprende combinar disolvente con un compuesto farmacéutico no estéril, con el fin de formar una solución, y filtrar la solución para proporcionar una solución estéril del compuesto farmacéutico. La solución estéril se combina con agua para formar una suspensión de la cual se puede separar el disolvente. Características opcionales y preferidas de las modalidades de la invención anteriormente descritas se pueden aplicar por igual a esta modalidad.

40 Una ventaja particular de las modalidades de la presente invención es que la esterilización se lleva a cabo antes de la reducción del tamaño de partícula, lo cual permite controlar de manera más precisa el tamaño de partícula.

45 La invención se ilustra ahora en modalidades específicas por medio de los siguientes ejemplos.

#### Ejemplo 1

##### *Esterilización de budesonida*

50 Se disolvió budesonida en polvo en 15 volúmenes de alcohol al 96%, a reflujo. La solución caliente resultante se vertió a través de un filtro Pall estéril con un tamaño de poro de 0,2  $\mu\text{m}$ , para separar cualquier biomasa. Se añadieron 5 litros de concentrado de agua estéril/Tween 80 por litro de solución de fármaco filtrada, causando ello que las partículas de fármaco precipitaran de la solución, formando una suspensión.

55 Se llevó a cabo entonces la evaporación de disolvente de la suspensión a 40°C bajo condiciones de vacío. Se añadió más agua y esta se separó por destilación para asegurar mantener en un mínimo el alcohol residual. Se midió la concentración de alcohol residual y se determinó la distribución de tamaño de partícula del fármaco.

60 La solución concentrada se pasó a través de un microfluidificador, empleando una cámara de reacción de 100  $\mu\text{m}$ , con el fin de reducir el tamaño medio de partícula del fármaco a un diámetro medio en masa de 2-3  $\mu\text{m}$ . También se pueden emplear cámaras de reacción de calibre 110  $\mu\text{m}$ , 87  $\mu\text{m}$  y 75  $\mu\text{m}$  del tipo "Y" y/o "Z", bien en una sola pasada o bien en múltiples pasadas, dependiendo del tamaño de partícula final deseado. La suspensión microfluidificada se diluyó con agua estéril (convirtiéndose un litro de suspensión en 500 litros) y se combinó con EDTA disódico y citrato trisódico como excipientes para la formulación final. Los nebulizadores convencionales, pre-esterilizados, se llenaron con la suspensión diluida de fármaco y se sellaron para su posterior utilización.

## ES 2 318 145 T3

### Ejemplo 2

#### *Método de esterilización alternativo para budesonida*

5 Se disolvió budesonida (36 g) en etanol al 96% desgasificado, precalentado (35-40°C) (1,08 litros, 28 volúmenes) bajo nitrógeno y en todo momento se protegió de la luz. Se obtuvo una solución limpia de budesonida.

10 La solución etanólica de budesonida se filtró en condiciones estériles en la solución de Tween/agua a presión atmosférica antes de cualquier destilación. Terminada la filtración (pudiéndose realizar además un lavado con un poco de alcohol), se obtuvo una suspensión de budesonida en aproximadamente 103 volúmenes de alcohol/agua/Tween 80 con respecto al peso de alimentación de budesonida.

15 Se inició la destilación a 30°C como temperatura máxima del calderín (40°C como temperatura máxima de la camisa) y se separaron del sistema 62 volúmenes de alcohol/agua para dejar 41 volúmenes de agua más una pequeña cantidad de alcohol. Se filtraron 25 volúmenes de agua en condiciones estériles en el conjunto y el agua se separó por destilación en vacío bajo las mismas condiciones de temperatura. Se filtraron en condiciones estériles otros 25 volúmenes de agua en el conjunto y se repitió el procedimiento para dejar 41 volúmenes de una suspensión estéril de budesonida en agua/Tween.

20 La suspensión concentrada de budesonida fue entonces microfluidificada a un tamaño de partícula de un diámetro medio en masa de 2-3  $\mu\text{m}$ .

25 La suspensión concentrada, microfluidificada, de budesonida fue transferida entonces a un tanque de llenado final y se inundó con agua estéril suficiente para asegurar la transferencia completa del lote. En esta fase, los excipientes adicionales, especialmente EDTA disódico, citrato trisódico, ácido cítrico y cloruro sódico, fueron filtrados en condiciones estériles en el sistema e inundados en el tanque de producto final, tras lo cual el tanque se completó a 600 litros con agua estéril. Las concentraciones finales de los excipientes en la formulación fueron como sigue:

30	Citrato trisódico	0,5 g/l	0,05% p/v
	Acido cítrico	0,28 g/l	0,028% p/v
	Cloruro sódico	8,5 g/l	0,085% p/v
35	Sal disódica de EDTA	0,1 g/l	0,01% p/v
	Tween 80	0,2 g/l	0,02 p/v

40 La solución diluida de budesonida fue transferida entonces a ampollas estériles.

### Ejemplo 3

#### *Esterilización de propionato de fluticasona*

45 Se midió la solubilidad de propionato de fluticasona mediante análisis en % p/p de soluciones saturadas en una variedad de disolventes a 21-23°C. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

50	Diolvente	Solubilidad en % p/p de propionato de fluticasona
	Acetona	5,7
	Etanol	0,4
55	tBME	1,2
	Isopropanol	0,3
	Acetato de etilo	0,2

60

Estos resultados demuestran que el propionato de fluticasona es significativamente más soluble en acetona que en los otros disolventes ensayados. La acetona presenta numerosas ventajas adicionales incluyendo una baja toxicidad (disolvente de Clase 3), un bajo punto de ebullición (56°C) y carencia de azeotropo con agua.

65

Se disolvió propionato de fluticasona (1 g) con 19 volúmenes de acetona a 40°C. Se filtró la solución y el filtrado se añadió a una mezcla de agua purificada (50 ml) y Tween-20 (80 mg) para formar una suspensión.

## ES 2 318 145 T3

Se efectuó la destilación para separar disolvente a 200 mbar, <40°C. La destilación se detuvo después de recoger 20 ml de destilado, en cuyo momento se había separado la mayor parte del agua. Tras la dilución de la suspensión espesa, con agua, a 40 volúmenes aproximadamente, la concentración residual de acetona fue de 165 ppm.

5 El análisis del tamaño de partícula de la suspensión espesa final mostró un diámetro medio en volumen de 11,11  $\mu\text{m}$ . Se requiere un menor procesado para reducir el tamaño de partícula en comparación con el requerido en el procedimiento con budesonida de los ejemplos 1-2, en donde la suspensión espesa tenía un tamaño de partícula inicial por encima de 50  $\mu\text{m}$ .

10 Las mezclas de formulación finales fueron como sigue:

Concentración de 0,25 mg/ml

Propionato de fluticasona - 0,25 mg

15 Laurato de sorbitán - 0,009 mg

Cloruro sódico - 4,8 mg

20 Polisorbato 20 (Tween 20) - 0,07 mg

Fosfato ácido sódico (dihidrogenofosfato sódico dihidratado) - 9,4 mg

25 Fosfato dibásico sódico anhidro - 1,75 mg.

Concentración de 1,0 mg/ml

30 Propionato de fluticasona - 1,0 mg

Laurato de sorbitán - 0,01 mg

Cloruro sódico - 4,8 mg

35 Polisorbato 20 (Tween 20) - 0,08 mg

Fosfato ácido sódico (dihidrogenofosfato sódico dihidratado) - 9,4 mg

40 Fosfato dibásico sódico anhidro - 1,75 mg.

### Ejemplo 4

#### *Esterilización adicional de propionato de fluticasona*

45 En este ejemplo, un desarrollo del ejemplo 3, la destilación se llevó a cabo a presión atmosférica y la destilación se detuvo cuando la temperatura del calderín llegó a 99°C. Este procedimiento se tradujo en un contenido aceptable en acetona de aproximadamente 1,25 ppm en el producto formulado. Se añadieron otros 25 volúmenes de agua y la destilación se continuó hasta que se separaron 25 volúmenes de destilado.

50 La concentración de acetona en la suspensión espesa resultó ser de 2.241 ppm después de la primera destilación y de 74 ppm después de la segunda destilación. El perfil en % de área HPLC no cambió desde el sólido de partida a la suspensión espesa acuosa final, indicando ello que el propionato de fluticasona es estable a la destilación a 100°C.

### Ejemplo 5

#### *Formulación de propionato de fluticasona*

60 Este ejemplo se llevó a cabo como en el ejemplo 4, excepto que se continuó la adición y destilación adicional de agua para evaluar el nivel de acetona final más bajo que puede conseguirse por este método. Después de una destilación inicial hasta una temperatura del calderín de 100°C (24 volúmenes de destilado), se añadieron 25 volúmenes de agua y se continuó la destilación hasta que se separaron otros 25 volúmenes de destilado. Esto se llevó a cabo tres veces y la concentración de acetona, en cada fase, se resume en la siguiente tabla.

Muestra	Concentración acetona (ppm)
Suspensión espesa después de la 1 <sup>a</sup> destilación (a 100° C)	337
Suspensión espesa después de la 1 <sup>a</sup> destilación adicional de agua	46
Suspensión espesa después de la 2 <sup>a</sup> destilación adicional de agua	61
Suspensión espesa después de la 3 <sup>a</sup> destilación adicional de agua	25

Una concentración de acetona de 25 ppm en esta fase corresponde a una concentración de acetona de 1,25 ppm después de la dilución hasta la concentración de producto formulado.

20 Ejemplo 6

*Estabilidad del propionato de fluticasona*

Una muestra del ejemplo anterior se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante 30 horas para examinar la estabilidad 25 del fármaco bajo tiempos de destilación prolongados requeridos para una mayor escala de producción. Los resultados del estudio de estabilidad se resumen en la siguiente tabla.

Tiempo (hr)	Area %
0	99,2
6	99,4
24	99,5
30	99,4

No resultaron evidentes nuevas impurezas en el cromatograma de % de área y el ensayo del propionato de fluticasona no apareció afectado por períodos prolongados a 100°C en agua.

40

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

1. Método para la preparación de una composición farmacéutica estéril de un esteroide, que comprende:

- (i) disolver un esteroide no estéril en un disolvente para proporcionar una solución del esteroide,
- (ii) filtrar la solución para proporcionar una solución estéril,
- (iii) combinar la solución estéril con agua estéril para formar una suspensión,
- (iv) separar opcionalmente todo o parte del disolvente,
- (v) tratar la suspensión formada en la etapa (iii) empleando un homogenizador para reducir el tamaño de partícula y obtener una distribución del tamaño de partícula que tiene un diámetro medio en masa del orden de 1-5  $\mu\text{m}$ ,
- (vi) bajo condiciones estériles, combinar la suspensión con un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar una composición farmacéutica estéril que comprende una suspensión del esteroide que tiene un diámetro medio en masa del orden de 1-5  $\mu\text{m}$ , y
- (vii) guardar la composición farmacéutica estéril en recipientes estériles listos para ser utilizados como un nebulizador.

2. Método según la reivindicación 1, en donde el esteroide no estéril es un polvo.

3. Método según la reivindicación 2, en donde el polvo es un polvo micronizado.

4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el esteroide es budesonida o fluticasona.

5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el disolvente comprende un alcohol.

6. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el disolvente comprende un disolvente un disolvente de Clase 3.

7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el disolvente comprende un disolvente de Clase 2.

8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende combinar disolvente con el esteroide a una temperatura desde 20°C por debajo del punto de ebullición del disolvente hasta su punto de ebullición.

9. Método según la reivindicación 8, en donde el disolvente se encuentra a refluo.

10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el disolvente se encuentra a 30-50°C.

11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende separar disolvente bajo presión reducida.

12. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende separar disolvente a presión atmosférica.

13. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde se utiliza un filtro que tiene un tamaño de poros de 0,2  $\mu\text{m}$  o menos.

14. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el agua contiene surfactante.

15. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende tratar la suspensión para obtener una distribución de tamaño de partícula que tiene un diámetro medio en masa del orden de 2-3  $\mu\text{m}$ .

16. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende guardar la composición estéril en ampollas estériles.