

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2012.01.13	(73) Titular(es): HOVIONE FARMACIÊNCIA, S.A.	
(30) Prioridade(s):	SETE CASAS 2674-506 LOURES	PT
(43) Data de publicação do pedido: 2013.07.15	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: /	PEDRO JORGE MENDES	PT
	JASON SUGGETT	PT
	PHILLIP NELSON	PT
	ANA GONCALVES	PT
	(74) Mandatário:	

(54) Epígrafe: **ADMINISTRAÇÃO POR INALAÇÃO DE FORMULAÇÕES COM DOSE ELEVADA**

(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO É REFERENTE À ADMINISTRAÇÃO DE FORMULAÇÕES COM DOSES ELEVADAS DE COMPOSTOS ACTIVOS FARMACÊUTICOS POR INALAÇÃO. A PRESENTE INVENÇÃO DESCREVE FORMULAÇÕES EM PÓ ADEQUADAS PARA INALAÇÃO CONSISTINDO DE COMPOSTOS ACTIVOS FARMACÊUTICOS E UM AGENTE MUCOLITICO E / OU UM TAMPÃO, OU OUTROS, QUE POSSAM TER UMA FUNÇÃO PARA ALÉM DO TRANSPORTE DO API, BEM COMO A SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE CONDIÇÕES MÉDICAS.

Resumo:

Administração por inalação de formulações com dose elevada

Esta invenção é referente à administração de formulações com doses elevadas de compostos activos farmacêuticos por inalação.

A presente invenção descreve formulações em pó adequadas para inalação consistindo de compostos activos farmacêuticos e um agente mucolítico e / ou um tampão, ou outros, que possam ter uma função para além do transporte do API, bem como a sua utilização no tratamento de condições médicas.

Descrição:

Administração por inalação de formulações com dose elevada

Introdução

Durante muitos anos, o mercado do tratamento por inalação de pó seco (DPI) tem sido dominado por formulações de corticosteróides e/ou à base de agentes anticolinérgicos para o tratamento da asma e da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Estes princípios activos farmacêuticos (API) são geralmente administrados em quantidades baixas, na gama do micrograma. Na formulação destes agentes tem sido utilizada uma estratégia através da qual o API é misturado com um excipiente, geralmente lactose, auxiliando a administração e dispersão do API e tornando-o mais processável. Estão disponíveis no mercado exemplos de tais formulações.

Actualmente está a emergir um conjunto de tratamentos que requer a administração de doses elevadas, na gama do miligrama e em alguns casos das dezenas do miligrama. Estes tratamentos emergentes incluem, entre outros, antibióticos para o tratamento da fibrose cística, e utilizam APIs menos potentes, mas talvez mais eficazes do que anteriormente. A mudança de patamar na dose exigida por estes agentes, significa que para uma administração eficaz é necessária uma abordagem fundamentalmente diferente para o desenvolvimento da formulação. Melhorar as estratégias existentes de combinação API / transportador não é suficiente. Em vez disso, estas novas formulações tem de ter concentrações de API elevadas, e possivelmente outras substâncias sem efeito activo que promovam a penetração do API até ao local de actuação, e preferencialmente sem de transportadores (ou, pelo menos, ter baixa concentração dos mesmos), a fim de alcançar as doses de API requeridas.

A eliminação ou redução dos excipientes transportadores impõe novos desafios para a dispersão eficiente dos APIs num sistema de inalação de pó seco. A selecção apropriada da técnica de processamento das partículas é extremamente importante pois a dispersão eficiente requer uma distribuição de tamanho de partícula que proporcione espaço suficiente entre as partículas para aumentar a permeabilidade ao ar e proporcionar propriedades de voo.

O controle rigoroso da morfologia da superfície das partículas é igualmente necessário para que as partículas em contacto umas com as outras durante a armazenagem, se possam separar eficazmente quando o fluxo de ar para inalação for aplicado.

A patente americana US 6,858,199 descreve um método eficiente para a administração de uma grande massa de aerossol terapêutico. Este método compreende a administração de pelo menos 50% da massa de partículas "aerodinamicamente leves" possuindo uma densidade batida inferior a $0,4 \text{ g/cm}^3$, que incluem, pelo menos, 10 miligramas de agente activo contido num recipiente que tem um volume de pelo menos $0,37 \text{ cm}^3$, sendo este volume maior que os existentes nos dispositivos comuns. Este documento mostra que até agora para atingir uma dose elevada de activo administrado as partículas eram obrigadas a ter uma densidade muito baixa e a formulação tinha que compreender transportadores pois de outro modo poderia ocorrer a agregação. Devido à baixa densidade e necessidade de excipiente a formulação tem de ser administrada a partir de um recipiente de grande volume (equivalente a cápsulas # 2 e maior).

A combinação de um API com outras substâncias como um agente mucolítico ou um tampão pode melhorar a acção do mesmo. Tal como para as formulações anteriormente referidas as formulações de combinação de agentes antibióticos e agentes mucolíticos requerem também o uso de um transportador para proporcionar a formulação (ver, por exemplo, WO2012/2080700 e GB1242211), o que limita a quantidade de API que pode ser administrada.

A administração eficiente de dezenas de miligramas de grande concentração de API requer não só uma estratégia de formulação fundamentalmente diferente, mas também um inalador de pó seco capaz de conter e eficientemente dispersar uma grande massa de material.

Breve descrição da invenção

De acordo com um aspecto da presente invenção, é apresentada uma formulação farmacéutica na forma de um pó adequado para inalação, que compreende um ou mais princípios activos farmacêuticos e um agente mucolítico e/ou um tampão, em que a formulação é livre de substâncias transportadoras.

De acordo com outro aspecto da invenção é apresentado um processo para a produção de uma formulação de acordo com a invenção, compreendendo o passo de suspensão do princípio activo farmacéutico numa solução de um tampão e/ou um agente mucolítico. O pó pode então ser obtido a partir da suspensão por exemplo por secagem, preferencialmente por secagem por atomização.

Num outro aspecto da invenção, é apresentado um método de administração de uma formulação de acordo com a invenção, em que a formulação é administrada através de um inalador possuindo ou podendo conter um receptáculo.

A invenção apresenta também uma cápsula compreendendo a formulação de acordo com a invenção.

Também é apresentado um inalador contendo a formulação de acordo com a invenção.

A invenção também apresenta um *blíster* ou *blíster strip* compreendendo a formulação de acordo com a invenção.

Num outro aspecto, a invenção apresenta uma formulação farmacêutica para uso como medicamento.

A presente invenção apresenta um produto em pó de dose elevada, adequado para inalação em que um princípio activo farmacêutico ou uma mistura de dois ou mais princípios activos farmacêuticos é fornecido como uma formulação que consiste num princípio activo farmacêutico ou uma mistura de dois ou mais princípios activos farmacêuticos e um tampão e/ou um agente mucolítico ou um tampão que preferencialmente actua como um agente mucolítico, onde o tampão controla o pH para evitar danos no pulmão e o agente mucolítico facilita a penetração do API até ao local do tratamento.

Estas formulações são adequadas para serem administradas por um inalador de pó seco. Inaladores de pó seco incluem os que usam cápsulas, reservatório, *blisters* ou outros. O volume interno total do recipiente deve ser em qualquer caso igual ou inferior a $0,35 \text{ cm}^3$.

As vantagens da presente invenção incluem o fornecimento por inalação de uma formulação de dose elevada contida num recipiente de tamanho normal incluindo um tampão e/ou um agente mucolítico, sem necessidade de transportador, o que implica uma menor quantidade de pó a ser administrado e em consequência menos ou menores efeitos secundários.

Por livre de substâncias transportadoras, queremos dizer que a formulação desta invenção é livre de transportadores farmacêuticos convencionais do tipo usado como transportadores convencionais de API em formulações de pó seco.

Um transportador convencional é a lactose. As formulações desta invenção são livres ou essencialmente livres de lactose. As formulações da invenção são também livres ou essencialmente livres de outras substâncias transportadoras de API

Descrição detalhada da invenção

A invenção apresenta uma formulação livre de transportadores compreendendo um princípio activo farmacêutico ou uma mistura de dois ou mais princípios activos farmacêuticos e um agente mucolítico e / ou um tampão. Quando é usado um tampão sem um agente mucolítico é preferível que o tampão actue como agente mucolítico.

Preferencialmente a formulação consiste essencialmente em um ou mais princípios activos e um agente mucolítico e/ um tampão.

Preferencialmente, a formulação consiste num princípio activo farmacêutico ou uma mistura de dois ou mais princípios activos farmacêuticos e um tampão. É desejável que o próprio tampão tenha propriedades mucolíticas. Por agente mucolítico entendemos um agente que promove a dissolução do muco no aparelho respiratório.

Uma formulação de acordo com a invenção particularmente preferida compreende um tampão que é um citrato, tal como o citrato de sódio

Numa formulação preferida de acordo com a invenção o princípio ou princípios activo farmacêutico é a doxiciclina ou um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Assim, uma formulação preferida é aquela que consiste essencialmente em doxiciclina e um tampão de citrato.

As formulações da invenção são formuladas de modo a serem capazes de administrar uma dose elevada de API ao paciente. Preferencialmente, a formulação é capaz de administrar uma dose de 5 mg ou mais de um ou mais API.

O princípio ou princípios activos farmacêuticos podem ser escolhidos de entre quaisquer princípios activos farmacêuticos adequados para administração por inalação, tais como antibióticos, antivirais, esteróides, bronco-dilatadores, anti-colinérgicos, enzimas, hormonas, proteínas, péptidos e analgésicos.

O tampão pode ser qualquer composto adequado para tamponar uma formulação de pó seco e é preferencialmente um sal de citrato ou fosfato. Além disso, o tampão é de preferência um agente mucolítico. O citrato de sódio é um tampão preferido que, em adição às suas propriedades de tampão tem a vantagem de actuar como um agente mucolítico. Alternativamente um agente mucolítico que não é um tampão, ou um tampão que não é um agente mucolítico podem ser usados. O tampão controla o pH para evitar danos no pulmão e o agente mucolítico facilita a penetração do API até ao local do tratamento.

O agente mucolítico pode ser qualquer agente com as propriedades mucolíticas requeridas, adequado par uso numa formulação de pó seco e que seja compatível com os restantes componentes da formulação. O perito na matéria conhecerá os agentes mucolíticos adequados. Exemplos de agentes mucolíticos incluem a acebrofilina, a acetilcisteína, o ambroxol, a bromexina, o seu derivado brovanexina, a carbocisteína, o ciclidrol e o sobrerol.

A formulação pode ser utilizada para o tratamento de problemas de saúde, em particular das doenças pulmonares que respondem a antibióticos, tais como a fibrose cística e infecções pulmonares. De preferência, o princípio ou princípios activo farmacêutico é um antibiótico, mais preferencialmente doxiciclina,

tobramicina, amoxicilina, vancomicina ou fosfomicina ou um dos seus sais ou misturas dos mesmos.

A formulação pode ser obtida por qualquer método de redução de partículas adequado que reduza o tamanho de partícula dos componentes da formulação para um tamanho de partícula apropriado para inalação. Os princípios activos são, em seguida, suspensos numa solução do agente mucolítico e / ou tampão e secos por exemplo por secagem por atomização ou qualquer outra técnica usual de secagem.

Além disso, estas formulações de dose elevada, por serem administradas por inalação directamente no pulmão representam a administração de uma quantidade inferior de API do que a que é normalmente administrada por via oral, e conseqüentemente são esperados menos ou menores efeitos secundários adversos.

A formulação pode ser colocada em cápsulas adequadas para um inalador de cápsulas, nos reservatórios de um inalador de reservatório ou nos *blisters* de um inalador de *blister* ou outro recipiente apropriado para ser usado num inalador. Independentemente do tipo de recipiente, qualquer dose individual estará preferencialmente contida num volume igual ou inferior a 0,35 cm³.

A formulação é então administrada por inalação para o tratamento de problemas de saúde em especial doenças do pulmão tais como fibrose cística e infecções pulmonares, entre outros.

Um processo para a produção de uma formulação de acordo com a invenção compreende o passo de suspender o ingrediente activo farmacêutico numa solução de um tampão e/ou agente mucolítico. O processo pode ainda compreender o passo de isolar a formulação na forma de pó por secagem. Preferencialmente utiliza-se a secagem por atomização.

Num aspecto preferido da invenção o pó após o isolamento mantém a forma polimorfica e pureza química idêntica a antes do isolamento.

A invenção inclui um método para a administração de uma formulação de acordo com a invenção, em que a formulação é administrada a partir de um inalador com ou capaz de conter um receptáculo. O inalador é preferencialmente um inalador de *blisters*, de cápsulas ou de reservatório.

A formulação é administrada a um paciente que pode beneficiar de um ou mais API.

No método acima, o receptáculo tem preferencialmente um volume igual ou inferior a 0.35 cm³.

No método acima e na invenção em geral, a dose administrada situa-se na gama da miligrama, isto é, é administrado 1 mg ou mais de API. Preferencialmente são administrados pelo menos 5mg de API, se adequado 10 mg ou mais de API.

A invenção também apresenta cápsulas compreendendo a formulação de acordo com a invenção. Será claro para o perito na matéria que a cápsula pode ser qualquer cápsula adequada para um inalador de pó (DPI).

A invenção também apresenta um inalador compreendendo a formulação de acordo com a invenção, que é preferencialmente um inalador de pó seco. Inaladores adequados incluem inaladores de *blisters*, inaladores de cápsulas e inaladores de reservatório.

Um inalador de acordo com a invenção preferencialmente administra uma dose de 5mg ou mais.

Alternativamente um *blister* ou um *blister strip* podem ser utilizados, como é do conhecimento dos peritos na matéria.

A invenção inclui uma formulação farmacéutica como aqui descrita, para ser usada coimo medicamento. Preferencialmente a formulação de acordo com a invenção permite a administração ao paciente de uma dose de 5 mg ou mais de API. A dose administrada ao paciente pode ser de 10 mg ou mais.

A invenção inclui uma formulação farmacéutica como aqui descrita, para ser usada no tratamento de doenças pulmonares tais como a fibrose cística ou infecções pulmonares.

O exemplo apresentado é meramente ilustrativo e de modo nenhum limitativo do âmbito da invenção.

Exemplo:

Para avaliar o conceito de administração de uma dose elevada de DPI o antibiótico doxiciclina monohidratada foi usado como molécula modelo que depois de formulada foi administrada usando o inalador TwinCaps® (Hovione)

A estratégia de formulação empregue elimina o transportador e combina o antibiótico com citrato de sódio, um tampão e conhecido agente mucolítico para potencialmente aumentar a capacidade de penetração do antibiótico através das camadas de protecção da mucosa que inibem a actividade antibiótica contra *pseudomonas aeruginosa* e outras bactérias nos pulmões de pacientes com fibrose cística.

A formulação de dose elevada contém doxiciclina monohidratada (80%), produzida por micronização, em combinação com citrato de sódio (20%). O

citrato de sódio foi incorporado utilizando secagem por atomização de uma suspensão de doxiciclina numa solução de citrato de sódio.

A formulação de pó resultante foi colocada em TwinCaps® tendo sido testadas duas massas de enchimento diferentes com pesos de pó de 50 mg e 75 mg em cada uma das duas cavidades do inalador que têm volume inferior a 0,35cm³. A dose administrada (DD), a dose de partículas finas (FPD) e fracção de partículas finas (FPF) foram então determinadas usando um *Fast Screening Impactor* (FSI). A FPD foi classificada como a quantidade de API com tamanho de partícula inferior a 5 µm.

Como se pode observar a partir dos resultados apresentados na Figura, mesmo com formulações que compreendem 80% de doxiciclina, é possível obter doses superiores a 40 mg de activo administrados por cavidade e FPD superior a 20 mg de API por cavidade. As fracções de partículas finas, uma medida da eficiência de dispersão, são da ordem de 50%, e semelhantes para os dois pesos de enchimento.

Nos dados previamente relatados por Mishra M e Mishra B, *Formulation optimization and characterization of spray dried microparticles for inhalation delivery of doxycycline hyclate; Yakugaku Zasshi 131(12) 1813-1825.2* usando doxiciclina hiclato numa formulação com mistura de lactose, a fracção de partículas finas ficou um pouco abaixo de 50%.

Foi portanto possível conseguir assegurar uma boa emissão de dose e uma boa dispersão, expressas nos valores de FPD e FPF, mesmo na ausência de lactose como agente transportador.

Em conclusão, a formulação com 80% de doxiciclina administrada pelo dispositivo TwinCaps® demonstrou a capacidade de administrar mais do que 40

mg da dose de activo com a respectiva dose de particulas finas maior do que 20 mg.

Descrição da figura

A Figura mostra os resultados de DD e FPD de doxiciclina por dose para as duas dosagens analisadas.

11 de Janeiro 2013

Reivindicações:

- 1 - Uma formulação farmacêutica, na forma de pó, adequada para inalação caracterizada por compreender um ou mais princípios activos farmacêuticos e um agente mucolítico e / ou um tampão e sem agente transportador.
- 2 - Uma formulação de acordo com a reivindicação 1 caracterizada por compreender dois princípios activos farmacêuticos.
- 3 - Uma formulação de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizada por consistir essencialmente num ou mais princípios activos farmacêuticos e um agente mucolítico e / ou um tampão.
- 4 - Uma formulação de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3 caracterizada por consistir em um princípio activo farmacêutico ou uma mistura de dois ou mais princípios activos farmacêuticos e um tampão.
- 5 - Uma formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizada por o tampão ter propriedades mucolíticas.
- 6 - Uma formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizada por o tampão ser um fosfato ou um citrato.
- 7 - Uma formulação de acordo com a reivindicação 6 caracterizada por o tampão ser o citrato de sódio.
- 8 - Uma formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada por o princípio ou princípios activos farmacêuticos ser um antibiótico.
- 9 - Uma formulação de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por o princípio ou princípios activos farmacêuticos ser tobramicina, doxiciclina, ou um dos seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Reivindicações:

1 - Uma formulação farmacêutica, na forma de pó, adequada para inalação caracterizada por compreender um ou mais princípios activos farmacêuticos e um agente mucolítico e / ou um tampão e sem agente transportador.

2 - Uma formulação de acordo com a reivindicação 1 caracterizada por compreender dois princípios activos farmacêuticos.

3 - Uma formulação de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizada por consistir essencialmente num ou mais princípios activos farmacêuticos e um agente mucolítico e / ou um tampão.

4 - Uma formulação de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3 caracterizada por consistir em um princípio activo farmacêutico ou uma mistura de dois ou mais princípios activos farmacêuticos e um tampão.

5 - Uma formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizada por o tampão ter propriedades mucolíticas.

6 - Uma formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizada por o tampão ser um fosfato ou um citrato.

7 - Uma formulação de acordo com a reivindicação 6 caracterizada por o tampão ser o citrato de sódio.

8 - Uma formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada por o princípio ou princípios activos farmacêuticos ser um antibiótico.

10 - Uma formulação de acordo com a reivindicação 9, caracterizada por o princípio ou princípios activos farmacêuticos ser doxiciclina ou um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

11 - Uma formulação de acordo com a reivindicação 10, caracterizada por consistir em doxiciclina ou um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis e um tampão citrato.

12 - Um processo para a produção de uma formulação definida por qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de compreender a etapa de suspender o princípio ou princípios activos farmacêuticos numa solução de um tampão e / ou de um agente mucolítico.

13 - Um processo de acordo com a reivindicação 12 caracterizado por compreender ainda o passo de isolar a formulação na forma de pó por secagem.

14 - Um processo de acordo com a reivindicação 13 caracterizado por a secagem compreender secagem por atomização.

15 - Um processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por o pó depois do isolamento manter a mesma forma polimórfica e pureza química.

16 - Um método para a administração de uma formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado por a formulação ser administrada a partir de um inalador possuindo ou com capacidade de receber um receptáculo.

17 - Um método para administração de uma formulação de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por o inalador ser um inalador de *blister*, um inalador de cápsula ou um inalador de reservatório.

18 - Um método para administração de uma formulação de acordo com a reivindicação 16 caracterizado por o receptáculo ter um volume de igual ou inferior a 0,35 cm³.

9 - Uma formulação de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por o princípio ou princípios activos farmacêuticos ser tobramicina, doxiciclina, ou um dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

10 - Uma formulação de acordo com a reivindicação 9, caracterizada por o princípio ou princípios activos farmacêuticos ser doxiciclina ou um dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

11 - Uma formulação de acordo com a reivindicação 10, caracterizada por consistir em doxiciclina ou um dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis e um tampão citrato.

12 - Um processo para a produção de uma formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de compreender a etapa de suspender o princípio ou princípios activos farmacêuticos numa solução de um tampão e / ou de um agente mucolítico.

13 - Um processo de acordo com a reivindicação 12 caracterizado por compreender ainda o passo de isolar a formulação na forma de pó por secagem.

14 - Um processo de acordo com a reivindicação 13 caracterizado por a secagem compreender secagem por atomização.

15 - Um processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por o pó depois do isolamento manter a mesma forma polimórfica e pureza química.

16 - Um método para a administração de uma formulação de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizado por a formulação ser administrada a partir de um inalador possuindo ou com capacidade de receber um receptáculo.

19 - Um método para administração de de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 18, caracterizado por a dose a administrar ser igual ou maior que 5 mg.

20 - Cápsula caracterizada por conter uma formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

21 - Inalador caracterizado por conter uma formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

22 - Inalador de acordo com a reivindicação 21 caracterizado por ser um inalador de pó seco.

23 - Inalador de acordo com a reivindicação 21 caracterizado por ser um inalador de *blisters*, um inalador de cápsula ou um inalador de reservatório.

24 - Inalador de acordo com as reivindicações 21, 22 ou 23 caracterizado por administrar uma dose igual ou maior que 5 mg.

25 - *Blisters* ou tira (*strip*) de *Blisters* caracterizados por conterem uma formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

26 - Formulação farmacêutica para uso como medicamento definida por qualquer uma das reivindicações 1 a 11 caracterizada por o medicamento ser adequado para inalação.

27 - Formulação farmacêutica para uso como medicamento de acordo com a reivindicação 26 caracterizada pela dose administrada ao paciente ser igual ou maior que 5 mg.

28 - Formulação farmacêutica para uso como medicamento de acordo com a reivindicação 27 caracterizada pela dose administrada ao paciente ser igual ou maior que 10 mg.

17 - Um método para administração de uma formulação de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por o inalador ser um inalador de *blister*, um inalador de cápsula ou um inalador de reservatório.

18 - Um método para administração de uma formulação de acordo com a reivindicação 16 caracterizado por o receptáculo ter um volume de igual ou inferior a 0,35 cm³.

19 - Um método para administração de uma formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado por a dose a administrar ser igual ou maior que 5 mg.

20 – Cápsula caracterizada por conter uma formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

21 – Inalador caracterizado por conter uma formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

22 – Inalador de acordo com a reivindicação 21 caracterizado por ser um inalador de pó seco.

23 – Inalador de acordo com a reivindicação 21 caracterizado por ser um inalador de *blisters*, um inalador de cápsula ou um inalador de reservatório.

24 – Inalador de acordo com as reivindicações 21, 22 ou 23 caracterizado por administrar uma dose igual ou maior que 5 mg.

25 - *Blisters* ou *Blisters strips* caracterizados por conterem uma formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

29 – Formulação farmacêutica para uso como medicamento de acordo com a reivindicação 26 definida por qualquer uma das reivindicações 1 a 11 caracterizada por ser usada no tratamento de doenças pulmonares.

30 - Formulação farmacêutica para uso como medicamento de acordo com a reivindicação 29 caracterizada por a doença pulmonar ser a fibrose cística ou uma infecção pulmonar.

8 de Maio de 2013

26 – Uso de uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 caracterizado por esta ser usada como medicamento.

27 – Uso de uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 26 caracterizado pela dose administrada ao paciente ser igual ou maior que 5 mg.

28 – Uso de uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 27 caracterizado pela dose administrada ao paciente ser igual ou maior que 10 mg.

29 – Uso de uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 caracterizado por ser esta ser usada no tratamento de doenças pulmonares.

30 - O uso de uma formulação de acordo com a reivindicação 29 caracterizado por a doença pulmonar ser a fibrose cística ou uma infecção pulmonar.

11 de Janeiro 2013

Figura

