



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0409348-8 B1



(22) Data do Depósito: 29/03/2004

(45) Data de Concessão: 24/04/2019

(54) Título: FORMULAÇÕES PARA TRATAMENTO DE RINOSSINUSITE INDUZIDA POR FUNGO EM UM MAMÍFERO

(51) Int.Cl.: A61K 9/12; A61K 31/57; A61K 31/56; A61P 11/02.

(30) Prioridade Unionista: 04/09/2003 US 10/657,550; 16/04/2003 US 10/414,682; 16/04/2003 US 10/414,756.

(73) Titular(es): MYLAN SPECIALITY L.P..

(72) Inventor(es): IMTIAZ CHAUDRY.

(86) Pedido PCT: PCT EP2004003316 de 29/03/2004

(87) Publicação PCT: WO 2004/091576 de 28/10/2004

(85) Data do Início da Fase Nacional: 13/10/2005

(57) Resumo: "FORMULAÇÕES E MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE RINOSSINUSITE". A presente invenção refere-se a métodos e a formulações para tratar ou impedir rinosinusite, incluindo rinosinusite induzida por fungo em mamíferos. Em uma modalidade, a formulação da presente invenção compreende um agente antiinflamatório de esteróide que apresenta um perfil específico de distribuição de tamanho de partículas. A formulação poderá também compreender um agente antifúngico antibiótico ou agente antiviral.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"FORMULAÇÕES PARA TRATAMENTO DE RINOSSINUSITE INDUZIDA
POR FUNGO EM UM MAMÍFERO".**

I. PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

5 O presente pedido de patente é uma continuação em parte de Pedido No. de Série 10/414.682 e Pedido No. de Série 10/414.756. Ambos os pedidos foram depositados em 16 de abril de 2003. Cada pedido é incorporado neste relatório como referência em sua totalidade.

II. CAMPO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção refere-se a formulações e a métodos para tratar rinosinusite em mamíferos (por exemplo, seres humanos), incluindo mas sem se limitar à rinosinusite induzida por fungos. As formulações da presente invenção compreendem um agente esteroidal, tal como fluticasona ou beclometasona, onde o agente esteroidal apresenta um perfil específico
15 de distribuição de tamanho de partículas. As formulações poderão também compreender um antibiótico, agente antifúngico ou um agente antiviral, ou qualquer combinação dos mesmos. Embora as formulações da presente invenção possam tomar qualquer forma, preferencialmente elas são proporcionadas como uma suspensão ou solução aquosa estéril que pode ser admi-
20 nistrada intranasalmente à mucosa nasal-paranasal via bomba de pulverização. Também, o agente esteroidal poderá ser administrado separado ou em conjunto com um agente antifúngico, antibiótico ou agente antiviral.

III. ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Rinosinusite é geralmente descrita como uma inflamação da ca-
25 vidade nasal e/ou seios paranasais e envolve a mucosa nasal. Rinosinusite Crônica (CRS) é diagnosticada quando sinais ou sintomas de inflamação persistem por 8-12 semanas ou mais. Estima-se que um em cada sete americanos sofre de rinosinusite crônica (CRS). Sintomas de CRS incluem obstrução nasal, perda de sensibilidade de olfato, descarga nasal ou pós-nasal, congestão nasal e dor/pressão facial (tipicamente sobre a área sinusal afetada).
30

CRS prejudica funcionamento normal físico e social, e pacientes com CRS tipicamente sofrem de uma pobre qualidade de vida total. Além

disso, CRS é freqüentemente associada a outras condições co-mórbidas tais como asma, eczema e outros meios. Asma é encontrada em 20-35% de pacientes com CRS, e CRS é encontrada em até 75% de asmáticos de moderados a graves.

5 Sabe-se atualmente que rinossinusite poderá ser causada por fungos encontrados em muco. Acredita-se que algumas pessoas apresentam uma resposta imunológica a certos fungos encontrados na maioria, se não em todo, muco de pessoas. A resposta imunológica leva células brancas do sangue, eosinófilos, ativadas a entrar no muco. Os eosinófilos ativados liberam uma importante proteína tóxica básica no muco que ataca e mata os fungos, mas danifica as membranas do nariz e cavidades da mesma forma. A importante proteína básica também prejudica o epitélio, que permite as bactérias a infectar os tecidos.

10 Um tipo de rinossinusite induzida por fungos é rinossinusite alérgica causada por fungos (AFS). AFS é geralmente diagnosticada mediante: (1) a presença de pólipos nasais; (2) mucina alérgica; (3) CRS evidenciada por varredura CT; (4) cultura ou histologia fúngica positiva; e/ou (5) alergia a fungos por história, teste de picadas na pele ou sorologia. ASF freqüentemente leva ou associa-se a CRS.

15 20 Tratamentos atuais para rinossinusite induzida por fungo incluem medicações antifúngicas para remover a carga antigênica. Um corticosteroíde tópico ou sistêmico poderá também ser prescrito para controlar inflamação do tecido mucosal associada a CRS. Pensa-se que essa inflamação contribui a destruição do tecido e osso associada a CRS. Recentemente, descobriu-se que antiinflamatórios esteroidais tais como propionato de fluticasona (FP) e dipropionato de beclometasona (BDP) que apresentam um perfil particular de distribuição de tamanho de partículas proporcionam bio-disponibilidade elevada, eficácia elevada e/ou efeito terapêutico prolongado quando administrados intranasalmente.

25 30 CRS poderá também se caracterizar por ou associar-se à infecção bacteriana crônica dos seios (região nasal-paranasal) que é freqüentemente sobreposta a um processo inflamatório de autoperpetuação rico em

eosinófilos nos seios nasais. Atualmente, terapia antibiótica é indicada por até seis semanas ou mais para o tratamento e eliminação da infecção bacteriana associada a CRS.

IV. SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se geralmente a formulações e a métodos para tratar rinossinusite em mamíferos (por exemplo, seres humanos), incluindo, mas sem se limitar a rinossinusite induzida por fungos. Em uma modalidade, as formulações da presente invenção compreendem um esteróide, isolado ou em combinação com um agente antifúngico ou antibiótico. Acredita-se que tratamento do paciente com um agente antifúngico re-
10 duzirá suficientemente o nível de organismos fúngicos no muco do paciente tal que um ou mais dos sintomas de rinossinusite são impedidos de desenvolver-se, ou são reduzidos, ou são impedidos de piora.

Em uma modalidade, as presentes formulações compreendem
15 cerca de 4 mg a cerca de 30 mg do agente antifúngico anfotericina β . Em uma modalidade alternativa, a formulação da presente invenção compreende cerca de 20 a cerca de 70 mg do agente antifúngico fluconazol ou itraconazol.

A presente invenção também se baseia na realização de que um
20 paciente ou indivíduo poderá ter já desenvolvido um ou mais sintomas de rinossinusite, possivelmente CRS, quando ele ou ela primeiro procura a ajuda de um clínico ou quando esse tratamento é iniciado. Desse modo, também seria benéfico proporcionar um esteróide antiinflamatório para o paciente para tratar inflamação do tecido da mucosa associada à rinossinusite,
25 uma vez que essa inflamação deve levar ou contribuir para destruição do tecido e osso na região nasal-paranasal.

Descobriu-se recentemente que certos antiinflamatórios esteroi-
dais que apresentam um perfil específico de distribuição de tamanho de par-
tículas proporcionam biodisponibilidade elevada, eficácia elevada ou efeito
30 terapêutico prolongado quando administrado intranasalmente. Em uma modalidade, a formulação da presente invenção compreende cerca de 25 a cerca de 400 mg do agente antiinflamatório esteroideal, incluindo mas sem se

limitar a fluticasona, ou um derivado farmacologicamente aceitável da mesma, que apresenta o seguinte perfil de distribuição de tamanho de partículas: cerca de 10% das partículas da substância de droga apresentam um tamanho de partículas de cerca de 0,90 microm; cerca de 25% das partículas da substância de droga apresentam um tamanho de partículas menor que 1,6 microm; cerca de 50% das partículas da substância de droga apresentam um tamanho de partículas menor que 3,2 microms; cerca de 75% das partículas da substância de droga apresentam um tamanho de partículas menor que 6,10 microms; cerca de 90% das partículas da substância de droga apresentam um tamanho de partículas menor que 10,0 microms.

Em uma modalidade alternativa, a formulação da presente invenção compreende cerca de 0,2 a cerca de 3 mg do anti-inflamatório esteroide beclometasona, ou um derivado farmacologicamente aceitável do mesmo, que apresenta o seguinte perfil de distribuição de tamanho de partículas: cerca de 10% das partículas da substância de droga apresentam um tamanho de partículas de cerca de 0,75 microm; cerca de 25% das partículas da substância de droga apresentam um tamanho de partículas menor que 1,5 microm; cerca de 50% das partículas da substância de droga apresentam um tamanho de partículas menor que 2,0 microms; cerca de 75% das partículas da substância de droga apresentam um tamanho de partículas menor que 3,5 microms; cerca de 90% das partículas da substância de droga apresentam um tamanho de partículas menor que 5,0 microms; e, maiores que 90% ou cerca de 100% das partículas da substância de droga apresentam um tamanho de partículas menor que 10 microms.

Em muitos exemplos a rinosinusite induzida por fungo poderá ser acompanhada por, ou associada a, uma infecção bacteriana da mucosa nasal-paranasal. Em uma modalidade, as formulações da presente invenção compreendem um antibiótico. Em uma modalidade alternativa, as presentes formulações compreendem cerca de 1 a cerca de 800 mg do antibiótico sulfato de neomicina.

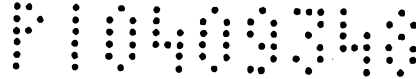
As formulações da presente invenção poderão ser proporcionadas em qualquer forma que diretamente contata a formulação com a mucosa

ções reduz a presença de organismos fúngicos no muco até um nível tal que as respostas características inflamatórias e danos resultantes associados à rinossinusite induzida por fungo sejam diminuídos, se permanentes ou temporários, duradouros ou transitórios, interrompidos, tratados, ou impedidos.

5 Por exemplo, em uma modalidade alternativa da presente invenção, um agente antifúngico para uso neste relatório pode incluir qualquer agente que impede o crescimento de ou destrói um organismo fúngico tais como macrolidas antifúngicas de polieno, macrolidas de tetraeno, macrolidas de pentaênico, pirimidinas fluoradas, imidazóis, triazóis, azóis, éteres fenólicos halogenados, tiocarbamatos e alilaminas, e outros. Além disso, agentes antifúngicos podem ser agentes que interpolam componentes de parede celular fúngica ou agem como inibidores de esterol. Agentes antifúngicos específicos no escopo da invenção incluem, mas sem se limitar, anfotericina β , flucitosina, cetoconazol, miconazol, itraconazol, fluconazol, griseofulvina, 10 clotrimazol, econazol, terconazol, butoconazol, oxiconazol, sulconazol, saperconazol, voriconazol, ciclopirox olamina, haloprogina, tolnaftato, naftifina, nistatina, natamicina, cloridrato de terbinafina, morfolinás, butenafina, ácido undecilênico, pomada de *Whitefield*, ácido propiônico e ácido caprílico, bem como aqueles agentes que podem ser identificados como agentes antifúngicos usando métodos bem-conhecidos no estado da técnica. Preferencialmente, o agente antifúngico das presentes formulações é anfotericina β ou 20 fluconazol.

Nota-se que um paciente particular poderá possuir um organismo fúngico que age como o agente etiológico que é resistente a um agente 25 antifúngico particular. Em tal caso, uma modalidade desta invenção envolve tratamento desse paciente com um agente antifúngico eficaz (por exemplo, agente antifúngico que impede o crescimento de, ou destrói, o organismo fúngico que age como o agente etiológico). Esses organismos fúngicos que agem como agentes etiológicos podem ser identificados usando métodos de 30 coleta e cultura conhecidos no estado da técnica.

Em uma modalidade alternativa, a formulação da presente invenção poderá compreender qualquer quantidade de agente antifúngico que



cerca de 0,01 ng a cerca de 1.000 mg por kg de peso corporal do mamífero por administração de formulação, onde a formulação é administrada diretamente à mucosa nasal-paranasal. Agente antifúngico particularmente adequado para administração são itraconazol, cetoconazol ou voriconazol. Os valores de MIC em relação a voriconazol variam de cerca de 0,003.µg/mL a cerca de 4 .µg/mL dependendo do organismo fúngico ou isolado específico testado. Em relação a fluconazol, os valores de MIC variam de cerca de 0,25 .µg/mL a mais de cerca de 64 .µg/mL.

Vários fatores podem influenciar a quantidade exata de agente antifúngico nas formulações proporcionadas neste relatório. Por exemplo, a frequência de administração das formulações, duração de tratamento, combinação de outros agentes antifúngicos, sítio de administração, grau de inflamação, e a configuração anatômica da área tratada poderão exigir um aumento ou diminuição na quantidade exata de agente antifúngico nas presentes formulações.

A tabela 1 descreve faixas preferíveis e dosagens do agente antifúngico da presente invenção.

Tabela 1

Agentes Antifúngicos e Dosagens

Nome Genérico	Nome de Marca	Classe	Faixa Preferível	Faixa mais Preferível	Faixa ainda mais preferível	Dose Mais preferível
Anfotericina β	Fungizona	Antifúngico	0,5-150 mg	4-30 mg	7,5-15 mg	10 mg Q12H
Fluconazol	Diflucan	Antifúngico	0,5-150 mg	20-70 mg	25-50 mg	10 mg Q12H
Itraconazol	Sporanox	Antifúngico	0,5-150 mg	20-70 mg	25-50 mg	30 mg Q12

20 Antiinflamatório Esteroidal

Antiinflamatórios esteroidais para uso neste relatório incluem fluticasona, beclometasona, qualquer derivado farmacologicamente aceitável dos mesmos, e qualquer combinação dos mesmos. Conforme usado neste relatório, um derivado farmacologicamente aceitável inclui qualquer sal, éster, éter enólico, éster enólico, ácido, base, solvato ou hidrato dos mesmos. Esses derivados poderão ser preparados por aqueles versados na técnica utilizando métodos conhecidos para essa derivação.

110
67

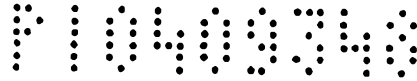
Em uma modalidade alternativa, os agentes antiinflamatórios esteroidais apresentam um perfil de distribuição específica de tamanho de partículas. Como usado neste relatório, tamanho de partículas refere-se a um tamanho médio de partículas conforme medido através de técnicas de medição de tamanho de partículas bem-conhecidas daqueles versados no estado da técnica, tais como, por exemplo, fracionamento de fluxo de campo por sedimentação, espectroscopia de correlação de fótons, ou centrifugação de disco, entre outras técnicas.

Fluticasona

Preferencialmente, o esteróide intranasal das presentes formulações é propionato de fluticasona. Propionato de fluticasona é um corticosteroide sintético e apresenta a fórmula empírica $C_{25}H_{31}F_3O_5S$. Ele apresenta o nome químico S-(fluormetil) $6\alpha,9$ -dicloro- 11β - 17 -dihidróxi- 16α -metil-3-oxoandrosta- $1,4$ -dieno- 17β -carbotioato, 17-propionato. Propionato de fluticasona é um pó branco a esbranquiçado com um peso molecular de 500,6 e é praticamente insolúvel em água, livremente solúvel em sulfóxido de dimetila e dimetilformamida, e ligeiramente solúvel em metanol, e 95% de etanol.

Em uma modalidade, as formulações da presente invenção poderão compreender um antiinflamatório esteroidal (por exemplo, propionato de fluticasona) que apresenta o seguinte perfil de distribuição de tamanho de partículas: cerca de 10% ou menos das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 0,90 micron; cerca de 25% ou menos das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 1,6 micron; cerca de 50% ou menos das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 3,2 microns; cerca de 75% ou menos das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 6,10 microns; cerca de 90% ou menos das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 10 microns.

Em uma modalidade alternativa, a formulação da presente invenção compreende um antiinflamatório esteroidal que apresenta o seguinte perfil de distribuição de tamanho de partículas: cerca de 10% das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 0,70 micron;



cerca de 25% das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 1,30 microm; cerca de 50% das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 2,5 microms; cerca de 75% das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 4,0 microms; cerca de 90% das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 6,0 microms; e maior que 90% ou cerca de 100% das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 10 microms. Preferencialmente, o esteróide é propionato de fluticasona.

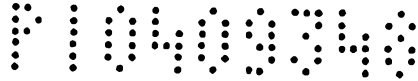
Em uma modalidade preferida, a formulação da presente invenção compreende um esteróide que apresenta o seguinte perfil de distribuição de tamanho de partículas: cerca de 10% das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 0,50 microm; cerca de 25% das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 0,90 microm; cerca de 50% das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 1,7 microm; cerca de 75% das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 3,5 microms; cerca de 90% das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 5,5 microms.

Em uma outra modalidade alternativa, mais de 90% ou cerca de 100% das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 15 microms, preferencialmente menor que 10 microms, mais preferencialmente menor que 8 microms, mais preferencialmente menor que 7 microms.

Beclometasona

Também preferencialmente, o antiinflamatório esteroidal das presentes formulações é dipropionato de beclometasona ou seu monohidrato. Dipropionato de beclometasona apresenta o nome químico 9-cloro-11b,17,21-trihidróxi-16b-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-dipropionato. O composto poderá ser um pó branco com um peso molecular de 521,25; e é muito ligeiramente solúvel em água (*Physicians' Desk Reference. RTM*), muito solúvel em clorofórmio, e livremente solúvel em acetona e em álcool.

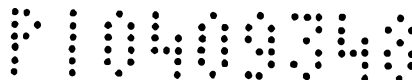
As formulações da presente invenção poderão compreender um



antiinflamatório esteroidal (por exemplo, dipropionato de beclometasona) que apresenta o seguinte perfil de distribuição de tamanho de partículas: cerca de 10% ou menos das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 0,75 micron; cerca de 25% ou menos das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 1,5 micron; cerca de 50% ou menos das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 2,0 microns; cerca de 75% ou menos das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 3,5 microns; cerca de 90% ou menos das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 5,0 microns; e mais de 90% ou cerca de 100% das partículas esteroidais apresentam um tamanho de partículas menor que 10 microns.

Em uma modalidade alternativa, a formulação da presente invenção compreende um antiinflamatório de esteróide que apresenta o seguinte perfil de distribuição de tamanho de partículas: cerca de 10% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 0,35 micron; cerca de 25% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 0,70 micron; cerca de 50% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 1,25 micron; cerca de 75% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 2,0 microns; cerca de 90% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 3,0 microns; e mais de 90% ou cerca de 100% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 6,5 microns. Preferencialmente, o esteróide é dipropionato de beclometasona.

Em uma modalidade preferida, a formulação da presente invenção compreende um antiinflamatório esteroidal que apresenta o seguinte perfil de distribuição de tamanho de partículas: cerca de 10% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 0,40 micron; cerca de 25% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 0,70 micron; cerca de 50% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 1,3 micron; cerca de 75%



das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 2,0 microns; cerca de 90% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 3,0 microns; mais de 90% ou cerca de 100% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 6,0 microns.

Em uma outra modalidade alternativa, a formulação da presente invenção compreende um antiinflamatório esteroidal que apresenta o seguinte perfil de distribuição de tamanho de partículas: cerca de 10% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 0,60 micron; 25% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 0,90 micron; cerca de 50% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 1,5 micron; cerca de 75% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 2,5 microns; cerca de 90% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 3,5 microns; mais de 90% ou cerca de 100% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 6,0 microns.

Em uma outra modalidade alternativa, mais de 90% ou cerca de 100% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 15 microns, preferencialmente menor que 10 microns, mais preferencialmente menor que 8 microns, ainda mais preferencialmente menor que 7 microns. Em uma outra modalidade preferida, mais de 90% ou cerca de 100% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas entre 4 e 7 microns ou 5 e 6 microns. Em uma outra modalidade, mais de 90% ou cerca de 100% das partículas de esteróide apresentam um tamanho de partículas menor que 10 microns, preferencialmente menor que 7 microns; menor que 6 microns; menor que 5 microns, ou menor que 4 microns.

Proporcionando antiinflamatórios esteroidais de acordo com a presente invenção, acredita-se que deve ser um meio mais eficaz possa proporcionar a medicação à região nasal-paranasal, aumentando desse modo as biodisponibilidade e eficácia do esteróide. Entende-se que cada um dos perfis de distribuição de tamanho de partículas descritos em Pedidos

Tabela 2

Agentes Antiinflamatórios Esteroidais e Dosagens

Nome Genérico	Nome de Marca	Classe	Faixa Preferível	Faixa mais Preferível	Faixa ainda mais preferível	Dose mais Preferível
Acetilcisteína	Mucomist Mucosil	Mucolíticos	125-500 mg	150-450 mg	200-400 mg	300 mg Q12H
Amicacina	Amikin	Aminoglicosídeo	50-500 mg	75-300 mg	100-200 mg	166 mg Q8-12H
Anfotericina B	Fungizona	Antifúngico	2,5-45 mg	4-30 mg	7,5-15 mg	10 mg Q12H
Atropina		Anticolinérgico	10-700 mcg	25-400 mcg	75-30 mcg	200 mcg Q12H
Azelastina	Astelin	Anti-histamínico	137-1096 mcg	204-822 mcg	382-616 mcg	411 mcg Q12H
Azitromicina	Zithromax	Macrolida	50-400 mg	75-300 mg	150-200 mg	167 mg Q12H
Aztreonano	Azactam	Monobactamo	250-1000 mg	300-900 mg	475-750 mg	450 mg Q8H
Beclametasona	Vanceril Beclovent	Antiinflamatório Esteroidal	0,1-4 mg	0,2-3 mg	0,2-2 mg	0,8 mg Q12H
Betametasona	Celestone	Antiinflamatório Esteroidal	0,1-4 mg	0,2-3 mg	0,2-2 mg	0,8 mg Q12H
Cefazolina	Ancef, Kefzol	Cefasporina (Gen I)	250-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	650 mg Q8H
Cefepina	Maxipime	Cefasporina (Gen IV)	125-1000 mg	200-900 mg	575-700 mg	650 mg Q12H
Cefonicida	Moniácido	Cefasporina (Gen II)	250-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	600 mg Q24H
Cefaperazona	Cefobid	Cefasporina (Gen III)	250-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	600 mg Q12H
Cefotaxima	Claforan	Cefasporina (Gen III)	250-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	600 mg Q8-12H
Cefotetano	Cefotan	Cefasporina (Cefamicina)	250-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	600 mg Q8-12H
Cefoxitina	Mefoxin	Cefasporina (Cefamicina)	250-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	600 mg Q12H
Ceftazidima	Fortaz, Ceptaz	Cefasporina (Gen III)	250-1000 mg	300-900 mg	475-750 mg	550 mg Q12H
Ceftizoxima	Cefizox	Cefasporina (Gen III)	250-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	600 mg Q8-12H

YAB

Tabela 2 (continuação)

Nome Genérico	Nome de Marca	Classe	Faixa Preferível	Faixa mais Preferível	Faixa ainda mais preferível	Dose mais Preferível
Ceftriaxona	Rocefina	Ceflasporina (Gen III)	250-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	650 mg Q12H
Cefuroxima	Ceftina	Ceflasporina (Gen II)	100-600 mg	200-520 mg	250-400 mg	285 mg Q8H
Cefapirina	Cefadila	Ceflasporina (Gen I)	250-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	650 mg Q12H
Ciprofloxacina	Cipro	Quinolona	25-200 mg	50-175 mg	75-110 mg	90 mg Q12H
Clindamicina	Cleocina	Lincosamida	50-600 mg	75-500 mg	125-300 mg	225 mg Q12H
Cromolin Sódio	Intal/Nasalcom	Estabilizador de mastócitos	5-100 mg	7,5-75 mg	10-50 mg	20 mg Q12H
Dexametasona	Decadron	Antiinflamatório Esteroidal	0,1-4 mg	0,2-3 mg	0,2-2 mg	0,8 mg Q12H
Dornase alfa	Pulmozima	Mucolítico	0,5-5 mg	1-4 mg	2-3 mg	1,5 mg Q12H
Doxiciclina	Vibramicina	Tetraciclina	10-100 mg	15-80 mg	25-65 mg	27 mg Q12H
Lactobionato de Eritromicina	Eritrocina	Macrolida	50-600 mg	60-350 mg	100-300 mg	150 mg Q8H
Fluconazol	Diflucano	Antifúngico	12,5-150 mg	20-70 mg	25-50 mg	30 mg Q12H
Flunisolida	Aerobid Nasalida	Antiinflamatório Esteroidal	0,1-4 mg	0,2-3 mg	0,2-2 mg	0,8 mg Q12H
Flurbiprofeno	Ocufen	Antiinflamatório não-esteroidal	0,01-2 mg	0,05-1 mg	0,1-0,5 mg	0,15 mg Q12H
Fluticasona	Flonase	Antiinflamatório Esteroidal	10-700 mcg	25-400 mcg	75-300 mcg	200 mcg Q24H
Gentamicina	Garamicina	Aminoglicosídeo	10-200 mg	30-150 mg	80-120 mg	95 mg Q8-2H
Ibuprofeno	Motrina	Antiinflamatório não-esteroidal	25-400 mg	30-300 mg	50-150 mg	100 mg Q12H
Ipratrópio	Atrovent	Anticolinérgico	10-700 mcg	25-400 mcg	75-300 mcg	200 mcg Q12H

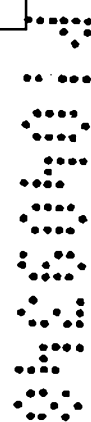
Tabela 2 (Continuação)

Nome Genérico	Nome de Marca	Classe	Faixa Preferível	Faixa mais Preferível	Faixa ainda mais preferível	Dose mais Preferível
Itraconazol	Sporanox	Antifúngico	12,5-150 mg	20-70 mg	25-50 mg	30 mg Q12H
Cetorolac	Acular	Antiinflamatório Não-esteroide	0,05-4 mg	0,1-2 mg	0,3-1 mg	0,5 mg Q12H
Levofloxacina	Levaquina	Quinolona	40-200 mg	50-150 mg	60-80 mg	70 mg Q12H
Linezolid	Zivox	Mistura anti-bacteriana	50-600 mg	75-450 mg	100-300 mg	200 mg Q12H
Loratidina	Claritin	Anti-histamínico	0,5-10 mg	1-7,5 mg	1-5 mg	2 mg Q12H
Meropenemo	Merrin	Carbapenemo	200-75 mg	250-700 mg	300-500 mg	33 mg Q8H
Mezlocilina	Mezlin	Penicilina	300-1500 mg	375-1000 mg	750-950 mg	833 mg Q6H
Miconazol	Monistato	Antifúngico	12,5-300 mg	30-200 mg	50-100 mg	60 mg Q12H
Montelucaste	Singulair	Antileucotrieno	0,5-15 mg	2-25 mg	3-15 mg	10 mg Q12H
Mupirocina	Bactroban	Antibacteriano	1-25 mg	1,5-20 mg	2-15 mg	10 mg Q6-8H
Nafcilina	Unipen	Penicilina	250-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	600 mg Q8H
Nedocromila	Tilade	Estabilizador de mastócitos	1-25 mg	3-15 mg	5-12 mg	7 mg Q12H
Ofloxacina	Floxina	Quinolona	25-200 mg	50-175 mg	75-110 mg	90 mg Q12H
Oxacilina	Prostafina	Penicilina	250-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	600 mg Q8H
Oximetazolina	Afrina	Descongestionante	0,05-0,5 mg	0,075-0,4 mg	0,1-0,3 mg	0,2 mg Q12H
Fenilefrina	Neo-Sinefina	Descongestionante	5-50 mg	10-35 mg	15-20 mg	10 mg Q12H
Piperacilina	Pipracila	Penicilina	100-1000 mg	125-750 mg	250-600 mg	460 mg Q6H
Iodeto de Potássio		Anti-séptico	30-200 mg	40-150 mg	50-80 mg	60 mg Q12H

Handwritten signature

Tabela 2 (continuação)

Nome Genérico	Nome de Marca	Classe	Faixa Preferível	Faixa mais Preferível	Faixa ainda mais preferível	Dose mais Preferível
Rifampina	Rifadina	Mista	500-5000 mg	1000-4000 mg	1500-3500 mg	2250 mg Q12H
Taufolina	Taufolidina	Antimicrobiano não-antibiótico	5-200 mg	20-150 mg	40-120 mg	80 mg Q12H
Tetrahidrozolidina	Tizina	Descongestionante	0,05-0,5 mg	0,06-0,4 mg	0,1-0,3 mg	0,15 mg Q12H
Ticarcilina + Clavulanato	Timentina	Penicilina	500-5000 mg	1000-4000 mg	1500-3500 mg	2250 mg Q6-8H
Tobramicina	Nebcina	Aminoglicosídeo	10-200 mg	30-150 mg	80-120 mg	95 mg Q8-12H
Triancinalona	Asmacor Aristocort	Antiinflamatório Esteroidal	0,05-3 mg	0,2-2,5 mg	0,5-2 mg	0,6 mg Q12H
Vancomicina	Vancocina	Antibiótico Misto	50-400 mg	75-325 mg	125-250 mg	166 mg Q6-8H
Xilometazolina	Otrivina	Descongestionante	0,05-0,4 mg	0,075-0,3 mg	0,1-0,2 mg	0,125 mg Q12H
Zafirlucast	Accolate	Antileucotrieno	2-60 mg	4-50 mg	6-30 mg	20 mg Q12H



[Handwritten signature]

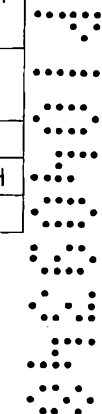
Antibiótico

As formulações da presente invenção poderão adicionalmente compreender um antibiótico. Adicionalmente, uma vez que mais de um organismo bacteriano poderão ser associados à infecção bacteriana da região nasal-paranasal, as presentes formulações poderão compreender um antibiótico de amplo espectro, tais como amoxicilina, eritromicina ou cefadroxila. Alternativamente, uma combinação de agentes antibacterianos com espectros diferentes de atividade poderá também ser usada. Exemplos de antibióticos para uso na presente invenção são mostrados na Tabela 3.

TABELA 3

Agentes Antibióticos e Dosagens

Nome Genérico	Nome de Marca	Classe	Faixa Preferível	Faixa Mais Preferível	Faixa ainda mais preferível	Dose mais preferível
Amicacina	Amikin	aminoglicosídeo	1-800 mg	5-500 mg	50-300 mg	150 mg Q8H
Azitromicina	Zitromax	Macrolida	25-400 mg	75-300 mg	150-200 mg	167 mg Q12H
Aztreonan	Azactam	Monobactam	150-1000 mg	300-900 mg	475-750 mg	450 mg Q8H
Cefazolina	Ancef, Kefzol	Cefasporina (Gen I)	150-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	650 mg Q8H
Cefepina	Maxipima	Cefasporina (Gen IV)	75-1000 mg	200-900 mg	575-700 mg	650 mg Q12H
Cefonici	Moniácido	Cefasporina (Gen II)	150-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	600 mg Q24
Cefaperazona	Cefobid	Cefasporina (Gen III)	150-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	600 mg Q8-12H
Cefotaxima	Claforan	Cefasporina (Gen III)	150-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	600 mg Q8-12H
Cefotetano	Cefotetan	Cefasporina (Cefamicina)	150-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	600 mg Q8-12H
Cefoxitina	Mefoxin	Cefasporina (Cefamicina)	150-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	600 mg Q12H
Ceftazidina	Fortaz, Ceptaz	Cefasporina (Gen III)	150-1000 mg	300-900 mg	475-750 mg	550 mg Q12H
Ceftizoxima	Cefizox	Cefasporina (Gen III)	150-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	600 mg Q8-12H
Cefriaxona	Rocefina	Cefasporina (Gen III)	150-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	650 mg Q12H



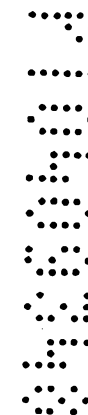
[Handwritten signature]

TABELA 3 (continuação)

Cefuroxima	Ceftina	Ceflasporina (Gen II)	50-600 mg	200-520 mg	250-400 mg	285 mg Q8H
Cefapirina	Cefadila	Ceflasporina (Gen I)	150-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	650 mg Q12H
Ciprofloxacina	Cipro	Quinolona	15-200 mg	50-175 mg	750-110 mg	90 mg Q12H
Clindamicina	Cleocina	Lincosamida	25-600 mg	75-500 mg	125-300 mg	225 mg Q12H
Doxiciclina	Vibramicina	Tetraciclina	10-100 mg	15-80 mg	25-65 mg	27 mg Q12H
Lactobionato de Eritromicina	Eritrocina	Macrolida	25-600 mg	60-350 mg	100-300 mg	150 mg Q8H
Gentamicina	Garamicina	Aminoglicosídeo	1-800 mg	5-500 mg	50-300 mg	150 mg Q8H
Canamicina	Kantrex	Aminoglicosídeo	1-800 mg	5-500 mg	50-300 mg	150 mg Q8H
Linezolida	Zyvox	Antibacteriano Misto	25-600 mg	75-450 mg	100-300 mg	200 mg Q12H
Mezlocilina	Mezlina	Penicilina	100-1500 mg	375-1000 mg	750-950 mg	833 mg Q6H
Mupirocina	Bactroban	Antibacteriano	1-25 mg	1,5-20 mg	2-15 mg	10 mg Q6-8H
Nafcilina	Unipen	Penicilina	150-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	600 mg Q8H
Netilmicina	Netromicina	Aminoglicosídeo	1-800 mg	5-500 mg	50-300 mg	150 mg Q8H

TABELA 3 (continuação)

Neomicina	Micifradrina	Aminoglicosídeo	1-800 mg	5-500 mg	50-300 mg	150 mg Q8H
Oxacilina	Prostafina	Penicilina	150-1000 mg	300-900 mg	575-700 mg	600 mg Q8H
Paromomicina	Humatina	Aminoglicosídeo	1-800 mg	5-500 mg	50-300 mg	150 mg Q8H
Piperacilina	Pipracila	Penicilina	50-100 mg	125-750 mg	250-600 mg	460 mg Q6H
Estreptomicina		Aminoglicosídeo	1-800 mg	5-500 mg	50-300 mg	150 mg Q8H
Ticarcilina + Clavulanaica	Timentina	Penicilina	200-5000 mg	1000-4000 mg	1500-3500 mg	2250 mg Q6-8H
Tobramicina		Aminoglicosídeo	1-800 mg	5-500 mg	50-300 mg	150 mg Q8H
Vancomicina	Vancocina	Antibiótico-Misto	25-400 mg	75-325 mg	125-250 mg	166 mg Q6-8H



A handwritten signature in black ink, appearing to be a stylized name or set of initials.

Agentes Antivirais

As formulações da presente invenção poderão compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes antivirais. Esses agentes podem ser administrados individual ou simultaneamente com o agente esteroideal da presente invenção. O agente antiviral poderá também incluir Aciclovir, Fanciclovir, Valaciclovir, edoxudina, ganciclovir, foscarnet, cidovir (vistida), Vitrasert, Formivirsen, HPMPA (9-(3-hidróxi-2-fosfometoxipropil)adenina), PMEPA (9-(2-fosfometoxietil)adenina), HPMPG (9-(3-Hidróxi-2-(fosfometóxi)propil)guanina), PMEG (9-[2-(fosfometóxi)etil]guanina), HPMPC (1-(2-fosfometóxi-3-hidroxipropil)-citosina), ribavirina, EL-CAR (5-etinil-1-beta-D-ribofuranossilimidazol-4-carboxamina), pirazofurin (3-[beta-D-ribofuranosil]-4-hidroxipirazol-5-carboxamida), 3-Deazaguanina, GR-92938X (1-beta-D-ribofuranosilpirazol-3,4-dicarboxamida), LY253963 (1,3,4-tiadiazol-2-il-cianamida), RD3-0028 (1,4-diidro-2,3-benzoditiina), CL387626 (4,4'-bis[4,6-di[3-aminofenil-N,N-bis(2-carbamoletil)-sulfonilimino]-1,3,5-triazin-2-ilamino-bifenil-2,2'-ácido dissulfônico sal dissódico), BABIM (Bis[5-Amidino-2-benzimidazolil]metano), e NIH351.

Outras dosagens adequadas e métodos de tratamento dos ingredientes descritos neste relatório são descritos *in US 2001/0006944A1*, data de publicação 5 de julho de 2001, que é incorporada neste relatório como referência em sua totalidade.

Outros Componentes

A formulação da presente invenção poderá ser em qualquer forma proporcionada, a formulação pode ser administrada a um mamífero em uma quantidade, sob uma freqüência, e por uma duração efetiva para impedir, reduzir ou eliminar um ou mais sintomas associados a Rinossinusite, incluindo Rinossinusite induzida por fungo. Por exemplo, uma formulação dentro do escopo da invenção pode ser na forma de um sólido, líquido e/ou aerossol, incluindo, sem se limitar a pós, substâncias cristalinas, pastas em géis, pomadas, unguentos, cremes, soluções, suspensões, líquidos parciais, pulverizadores, névoa, neblinas, vapores atomizados, tinturas, pílulas, cápsulas, comprimidos e cápsulas gelatinosas. Além disso, a formulação pode

cólicos, gliceróis e polioxietilenos. Solventes polares também incluem solventes próticos, incluindo, mas sem se limitar, água, soluções aquosas salinas com um ou mais sais farmacologicamente aceitáveis, álcoois, glicóis ou uma mistura dos mesmos. Em uma modalidade alternativa, a água para uso nas presentes formulações deve satisfazer ou exceder as exigências reguladoras aplicáveis para uso em drogas.

Em certas modalidades neste relatório descritivo, as formulações da presente invenção apresentam um pH de cerca de 2,0 a cerca de 9,0. Opcionalmente, as formulações da presente invenção poderão conter um tampão de pH. Por exemplo, um tampão poderá compreender quaisquer tampões farmacologicamente adequados conhecidos que são fisiologicamente aceitáveis sob administração intranasalmente. O tampão poderá ser adicionado para manter o pH da formulação entre cerca de 3,0 e cerca de 7,0, por exemplo.

Preservação antimicrobiana de esterilidade ou adequada poderá ser proporcionada como parte das presentes formulações. Uma vez que certas formulações da presente invenção são tencionadas ser administradas intranasalmente, prefere-se que elas sejam livres de organismos patogênicos. Um benefício de uma suspensão líquida estéril é que ela reduz a possibilidade de introduzir contaminadores no indivíduo quando a formulação de suspensão é administrada intranasalmente, reduzindo desse modo a possibilidade de uma infecção oportunística. Processos que poderão ser considerados para obter-se esterilidade poderão incluir quaisquer etapas de esterilização apropriadas como conhecidas na técnica.

Em uma modalidade, a formulação da presente invenção é produzida sob condições estéreis, e a micronização do antiinflamatório esteroide é realizada em um ambiente estéril, e a mistura e acondicionamento são conduzidos sob condições estéreis. Em uma modalidade alternativa, um ou mais ingredientes na presente formulação poderão ser esterilizados através de vapor, radiação gama ou preparados usando ou misturando pó esteroide estéril e outros ingredientes estéreis onde apropriado. Também, as formulações poderão ser preparadas e manuseadas sob condições estéreis, ou po-

derão ser esterilizadas antes ou após acondicionamento.

Além de, ou em lugar de esterilização, as formulações da presente invenção poderão conter um conservante farmacologicamente aceitável para minimizar a possibilidade de contaminação microbiana. Adicionalmente, um conservante farmacologicamente aceitável poderá ser usado nas presentes formulações para aumentar a estabilidade das formulações. Deve-se observar, contudo, que qualquer conservante tem de ser escolhido para segurança, à medida que os tecidos tratados possam ser sensíveis a irritantes. Conservantes adequados para uso neste relatório incluem, mas sem se limitar, aqueles que protegem a solução de contaminação com partículas patogênicas, incluindo álcool fenilético, cloreto de benzalcônio, ácido benzóico, ou benzoatos, tal como benzoato de sódio. Preferencialmente, o conservante para uso nas presentes formulações é cloreto de benzalcônio ou álcool fenilético. Em certas modalidades, as formulações neste relatório compreendem de cerca de 0,01% e cerca de 1,0% p/p de cloreto de benzalcônio, ou de cerca de 0,01% e cerca de 1% v/p de álcool fenilético. Agentes de conservação poderão estar também presentes em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 1%, preferencialmente de cerca de 0,002% a cerca de 0,02% em peso total ou volume da formulação.

As formulações proporcionadas neste relatório poderão também compreender de cerca de 0,01% a cerca de 90%, ou cerca de 0,01% a cerca de 50%, ou cerca de 0,01% a cerca de 25%, ou cerca de 0,01% a cerca de 10%, ou cerca de 0,01% a cerca de 1% p/p de um ou mais agente de emulsificação, agente de umectação ou agente de suspensão. Esses agentes para uso neste relatório incluem, mas sem se limitar, ésteres graxos de polioxietileno sorbitano, incluindo, mas sem se limitar, monoleato de polietileno sorbitano (Polissorbato 80), polissorbato 20 (monolaurato de polioxietileno (20) sorbitano) polissorbato 65 (triestearato de polioxietileno (20) sorbitano), monoleato de polioxietileno (20) sorbitano, monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitano, monoestearato de polioxietileno (20) sorbitano; lecitinas; ácido algínico; alginato de sódio; alginato de potássio; alginato de amônio; alginato de cálcio; alginato de propano-1,2-diol; ágar; carragenana; goma alfar-



roba; goma guar; tragacanta; acácia; goma xantana; goma caraia; pectina; pectina amidada; fosfatidas de amônio; celulose microcristalina; metilcelulose; hidroxipropilcelulose; hidroxipropilmetilcelulose; etilmetilcelulose; carboximetilcelulose; sais de ácidos graxos de sódio, potássio e cálcio; mono e diglicerídeos de ácidos graxos; ésteres de ácido acético de mono e diglicerídeos de ácidos graxos; ésteres de ácido láctico de mono e diglicerídeos de ácidos graxos; ésteres de ácido cítrico de mono e diglicerídeos de ácidos graxos; ésteres de ácido tartárico de mono e diglicerídeos de ácidos graxos; ésteres de ácido mono e diacetiltartárico de mono e di-glicerídeos de ácidos graxos; ésteres de ácido acético e tartárico mistos de mono e di-glicerídeos de ácidos graxos; ésteres de sacarose de ácidos graxos; sucroglicerídeos; ésteres de poliglicerol de ácidos graxos; ésteres de poliglicerol de ácidos graxos policondensados de óleo de rícino; ésteres propano-1,2-diol de ácidos graxos; estearoil-2-lactilato de sódio; estearoil-2-lactilato de cálcio; tartrato de estearoila; monostearato de sorbitano; tristearato de sorbitano; monolaurato de sorbitano; monoleato de sorbitano; monopalmitato de sorbitano; extrato de quilaia; ésteres de poliglicerol de ácidos graxos dimerizados de óleo de soja; óleo de soja oxidativamente polimerizados; e extrato de pectina. Em certas modalidades neste relatório, as presentes formulações compreendem polissorbato 80, celulose microcristalina, carboximetilcelulose sódica e/ou dextrose.

As presentes formulações poderão adicionalmente compreender de cerca de 0,01% a cerca de 90%, ou cerca de 0,01% a cerca de 50%, ou cerca de 0,01% a cerca de 25%, ou cerca de 0,01% a cerca de 10%, ou cerca de 0,01% a cerca de 1% p/p de um ou mais excipientes e aditivos que são farmacologicamente adequados. Excipientes e aditivos geralmente não apresentam atividade farmacológica, ou pelo menos nenhuma atividade farmacológica indesejável. A concentração destes poderá variar com o agente selecionado, embora a presença ou ausência desses agentes, ou sua concentração não seja uma característica essencial da invenção. Os excipientes e aditivos poderão incluir, mas sem se limitar, surfatantes, umedecedores, estabilizadores, agentes de complexação, antioxidantes, ou outros aditivos

conhecidos no estado da técnica. Agentes de complexação incluem, mas sem se limitar, ácido etilendiaminatetracético (EDTA) ou um sal do mesmo, tais como o sal dissódico, ácido cítrico, ácido nitrilotriacético e os sais dos mesmos. Em uma outra modalidade, particularmente nas formulações de suspensão proporcionadas neste relatório, o agente de complexação é edetato de sódio. Em uma modalidade, as composições contêm edetato de sódio sob uma concentração de cerca de 0,05 mg/mL a cerca de 0,5 mg/mL, ou cerca de 0,1 mg/mL a cerca de 0,2 mg/mL. Também, por exemplo, as formulações da presente invenção poderão compreender de cerca de 0,001% a cerca de 5% em peso de um umectante para inibir secagem da membrana mucosa e para impedir irritação. Qualquer de uma variedade de umectantes farmacologicamente aceitáveis pode ser empregada, incluindo sorbitol, propileno glicol, polietileno glicol, glicerol ou misturas dos mesmos, por exemplo.

As formulações proporcionadas neste relatório também poderão compreender cerca de 0,01% a cerca de 90%, ou cerca de 0,01% a cerca de 50%, ou cerca de 0,01% a cerca de 25%, ou cerca de 0,01% a cerca de 10%, ou cerca de 0,01% a cerca de 10% p/p de um ou mais solventes ou co-solventes para aumentar a solubilidade de qualquer dos componentes das presentes formulações. Solventes ou co-solventes para uso neste relatório incluem, mas sem se limitar, solventes hidroxilados ou outros solventes polares farmacologicamente aceitáveis, tais como álcoois, incluindo álcool isopropílico, glicóis, tais como propileno glicol, polietileno glicol, polipropileno glicol, éter glicólico, glicerol, e álcoois polioxietileno. Em uma outra modalidade, as formulações da presente invenção poderão compreender um ou mais diluentes convencionais conhecidos no estado da técnica. O diluente preferido é água purificada.

Agentes de tonicidade poderão incluir, mas sem se limitar, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de zinco, cloreto de cálcio e misturas dos mesmos. Outros agentes de ajuste osmóticos poderão também incluir, mas sem se limitar, manitol, glicerol, e dextrose ou misturas dos mesmos. Em uma modalidade alternativa, a presente formulação poderá com-

preender cerca de 0,01% a cerca de 10% p/p, ou cerca de 1% a cerca de 8% p/p, ou 1% a cerca de 6% p/p, preferencialmente cerca de 5,0% p/p. O agente de tonicidade preferido é dextrose anidra.

Em uma modalidade alternativa, as formulações da presente invenção são estáveis. Conforme usado neste relatório a estabilidade de formulações proporcionadas nesta invenção refere-se ao comprimento de tempo sob uma dada temperatura que mais de 80%, 85%, 90% ou 95% da quantidade inicial dos ingredientes ativos estejam presentes na formulação. Por exemplo, as formulações proporcionadas neste relatório poderão ser armazenadas entre cerca de 15°C e cerca de 30°C, e permanecem estáveis por pelo menos 1, 2, 12, 18, 24 ou 36 meses. Também, as formulações poderão ser adequadas para administração a um indivíduo com necessidade das mesmas após armazenagem por mais de 1, 2, 12, 18, 24 ou 36 meses sob 25°. Também, em uma outra modalidade alternativa usando Cinética de Arrhenius, mais de 80%, ou mais de 85%, ou mais de 90%, ou mais de 95% da quantidade inicial de ingredientes ativos permanecem após armazenagem das formulações por mais de 1, 2, 12, 18, 24 ou 36 meses entre cerca de 15°C e cerca de 30°C.

As formulações da presente invenção poderão ser manufaturadas em qualquer maneira convencional conhecida no estado da técnica, ou através de modificação menor desses meios. Por exemplo, as formulações poderão ser manufaturadas misturando cuidadosamente os ingredientes descritos neste relatório sob temperaturas ambientes ou elevadas a fim de obter solubilidade de ingredientes, onde apropriado.

A preparação do inflamatório esteroidal da presente invenção, por exemplo, propionato de fluticasona e dipropionato de beclometasona que apresentam um perfil específico de distribuição de tamanho de partículas poderá ser obtida por qualquer meio convencional conhecido no estado da técnica, ou através de modificação menor desse meio. Por exemplo, suspensões de partículas da droga podem rapidamente sofrer redução de tamanho particulado quando submetidas a técnicas de "moagem a jato" (partícula sob alta pressão em moagem de fase líquida). Outros métodos conhe-

Administração indireta às anatomias nasais-paranasais pode incluir, sem se limitar as mesmas, administrações orais, intravenosas, intradérmicas e intraperitoneais contanto que o agente administrado contate a mucosa nasal-paranasal. Além disso, qualquer dispositivo pode ser usado para administrar indiretamente um agente à anatomia nasal-paranasal incluindo, sem se limitar, uma seringa e cápsula de liberação regulada.

As presentes formulações poderão ser acondicionadas em qualquer maneira convencional adequada para administração das presentes formulações. Recipientes de administração *spray* para vários tipos de formulações nasais eram conhecidos no passado e substancialmente todos serão igualmente adequados para as presentes formulações, contanto que os materiais do recipiente sejam compatíveis com a formulação. Em uma modalidade, a formulação da presente invenção neste relatório é acondicionada em um recipiente tal que ela possa ser dispersa como uma neblina para ser direcionada em cada narina. Por exemplo, o recipiente poderá ser feito de plástico flexível de modo que ao comprimir as laterais do frasco force o borrifo através do bico na cavidade nasal. Alternativamente, um pequeno botão da bomba poderá bombear ar para o recipiente e levar a pulverização líquida ser emitida sobre o curso de retorno quando comprimido.

Em uma modalidade alternativa, as formulações da presente invenção são acondicionadas em um recipiente pressurizado com um gás que seja inerte para o usuário e para os ingredientes da solução. O gás poderá ser dissolvido sob pressão no recipiente ou poderá ser gerado através de dissolução ou reação de um material sólido que forma o gás como um produto de dissolução ou como um produto de reação. Gases inertes adequados que podem ser usados neste relatório incluem nitrogênio, argônio e dióxido de carbono. Também, as formulações neste relatório poderão ser administradas como um *spray* ou aerossol onde a formulação é acondicionada em um recipiente pressurizado com um propelente líquido, tal como diclorodiflúor metano ou clorotriflúor etileno, ou outro propelente.

Preferencialmente, as presentes formulações são acondicionadas em uma bomba de pulverização com dose medida, bomba de atomiza-

ção de medição, tal que cada atuação da bomba transfira um volume fixo da
formulação (isto é, por unidade de pulverização). Para administração em
gota ou outra forma tópica, as formulações neste relatório poderão adequa-
damente ser acondicionadas em um recipiente dotado com um dispositivo
5 conta-gotas/de fechamento, o qual compreende uma pipeta ou similar, prefe-
rencialmente transferindo um volume substancialmente fixo da formulação.

Método de Tratamento

A presente invenção também se refere a um método para trata-
mento de rinosinusite, incluindo rinosinusite induzida por fungo. Em uma
10 modalidade, o método de tratar rinosinusite da presente invenção compre-
ende a etapa de administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da
formulação da presente invenção a um mamífero com necessidade da mes-
ma. A formulação poderá compreender o agente esteroide da presente in-
venção separado ou em combinação com um agente antifúngico, um antibi-
15 ótico ou agente antiviral. A formulação é preferencialmente administrada in-
tranasalmente. Em uma modalidade, a formulação é administrada direta-
mente à mucosa nasal-paranasal. Em uma modalidade alternativa, a formu-
lação é administrada intranasalmente via uma bomba de pulverização com
dose medida. Em geral, o curso de tratamento para qualquer indivíduo com
20 relação a quaisquer dos ingredientes ativos descritos neste relatório pode
ser prontamente determinado por seu clínico.

O método da presente invenção poderá adicionalmente compre-
ender administração da formulação da presente invenção por uma duração
ou frequência suficiente para tratar um ou mais sintomas de rinosinusite,
25 incluindo rinosinusite induzida por fungo. Por exemplo, a formulação poderá
ser administrada uma vez a cerca de 10 vezes ao dia por cerca de um dia a
cerca de 100 dias ou mais, ou até que tal rinosinusite induzida por fungo
seja tratada. Em uma modalidade, o método da presente invenção compre-
ende administrar a um mamífero diagnosticado com rinosinusite induzida
30 por fungo uma formulação que compreende uma quantidade terapêutica-
mente eficaz de um agente antifúngico e um antiinflamatório esteroide intra-
nasalmente via uma bomba de pulverização com dose medida uma a três



almente em sua própria formulação e de acordo com um regime de dosagem apropriado para esse ingrediente particular. Regimes de dosagem adequados para agentes esteroidais, agentes fúngicos, antibióticos ou agentes antivirais são conhecidos daqueles versados na técnica.

5 V. EXEMPLOS

Os Exemplos 1-5 neste relatório são exemplos proféticos proporcionados para ilustrar, mas não para limitar, as formulações e métodos da presente invenção. Eles são apresentados com o entendimento de que alterações podem ser feitas e poderão necessitar ser feitas em uma composição específica a fim de obter ou otimizar a formulação. Essas modificações para os seguintes exemplos proféticos, se necessárias, são normais e compreensíveis àqueles versados no estado da técnica, e não devem ser usadas para limitar a invenção.

Acredita-se que exemplos proféticos 1-5 seriam adequados para administração à mucosa nasal-paranasal de um indivíduo que sofre de rinosinusite induzida por fungo associada a uma infecção bacteriana. As formulações poderão ser estéreis. Entende-se que o esteróide, antibiótico, agente antifúngico ou os outros ingredientes descritos neste relatório poderão ser administrados na mesma formulação, ou poderão ser administrados individualmente, ou em qualquer combinação dos mesmos.

Exemplo 1

Anfotericina B	2,0 - 100,0 mg/ml
Sulfato de Neomicina	5,0 - 100,0 mg/ml
Álcool Feniletílico	0,5 - 10,0 mg/ml
Propionato de Fluticasona	0,25 - 1,0 mg/ml
Celulose microcristalina	5,0 - 15,0 mg/ml
Polissorbato 80	0,1 - 1,0 mg/ml
Água Purificada	q.s.

O exemplo 1 é um exemplo profético de uma formulação da presente invenção, onde cerca de 10% das partículas de propionato de fluticasona apresentam um tamanho de partículas menor que 0,70 micron; cerca de 25% das partículas de propionato de fluticasona apresentam um tamanho



de partículas menor que 1,30 micron; cerca de 50% das partículas de propionato de fluticasona apresentam um tamanho de partículas menor que 2,5 microns; cerca de 75% das partículas de propionato de fluticasona apresentam um tamanho de partículas menor que 4,0 microns; cerca de 90% das partículas de propionato de fluticasona apresentam um tamanho de partículas menor que 6,0 microns; e mais de 90% ou cerca de 100% das partículas de propionato de fluticasona apresentam um tamanho de partículas menor que 10 microns. A solução de Exemplo 1 poderá ser produzida por métodos conhecidos daqueles versados na técnica.

10 Exemplo 2

Fluconazol	1,0 - 20,0 mg/ml
Sulfato de Neomicina	5,0 - 100,0 mg/ml
Álcool Feniletílico	0,5 - 10,0 mg/ml
Propionato de Fluticasona	0,25 - 1,0 mg/ml
Celulose microcristalina	5,0 - 15,0 mg/ml
Polissorbato 80	0,1 - 1,0 mg/ml
Água Purificada	q.s.

O exemplo 2 é um exemplo profético de uma formulação da presente invenção, onde cerca de 10% das partículas de propionato de fluticasona apresentam um tamanho de partículas menor que 0,70 micron; cerca de 25% das partículas de propionato de fluticasona apresentam um tamanho de partículas menor que 1,30 micron; cerca de 50% das partículas de propionato de fluticasona apresentam um tamanho de partículas menor que 2,5 microns; cerca de 75% das partículas de propionato de fluticasona apresentam um tamanho de partículas menor que 4,0 microns; cerca de 90% das partículas de propionato de fluticasona apresentam um tamanho de partículas menor que 6,0 microns; e mais de 90% ou cerca de 100% das partículas de propionato de fluticasona apresentam um tamanho de partículas menor que 10 microns. A solução de Exemplo 2 poderá ser produzida por métodos conhecidos daqueles versados no estado da técnica.

Exemplo 3

Anfotericina B	2,0 - 100,0 mg/ml
Sulfato de Neomicina	5,0 - 100,0 mg/ml
Cloreto de Benzalcônio	0,1 - 0,5 mg/ml
Dextrose	20,0 - 100,0
Álcool Feniletílico	0,5 - 10,0 mg/ml
Dipropionato de Beclometasona	0,25 - 1,0 mg/ml
Água Purificada	q.s.

O exemplo 3 é um exemplo profético de uma formulação da presente invenção, onde cerca de 10% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 0,40 micron; cerca de 25% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 0,70 micron; cerca de 50% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 1,3 micron; cerca de 75% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 2,0 microns; cerca de 90% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 3,0 microns; e mais de 90% ou cerca de 100% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 6,0 microns. O Exemplo 3 poderá ser produzido por métodos conhecidos daqueles versados no estado da técnica.

Exemplo 4

Fluconazol	1,0 - 20,0 mg/ml
Sulfato de neomicina	5,0 - 100,0 mg/ml
Cloreto de Benzalcônio	0,1 - 0,5 mg/ml
Dextrose	20,0 - 100,0
Álcool Feniletílico	0,5 - 10,0 mg/ml
Dipropionato de Beclometasona	0,25 - 1,0 mg/ml
Água Purificada	q.s.

O Exemplo 4 é um exemplo profético de uma formulação da presente invenção, onde cerca de 10% das partículas de dipropionato de be-

clometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 0,40 micron; cerca de 25% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 0,70 micron; cerca de 50% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 1,3 micron; cerca de 75% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 2,0 microns; cerca de 90% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 3,0 microns; e mais de 90% ou cerca de 100% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 6,0 microns. O Exemplo 4 poderá ser produzido por métodos conhecidos daqueles versados no estado da técnica.

Exemplo 5

Fluconazol	1,0 - 20,0 mg/ml
Cloreto de Benzalcônio	0,1 - 0,5 mg/ml
Dextrose	20,0 - 100,0
Álcool Feniletílico	0,5 - 10,0 mg/ml
Dipropionato de Beclometasona	0,25 - 1,0 mg/ml
Água Purificada	q.s.

O Exemplo 5 é um exemplo profético de uma formulação da presente invenção, onde cerca de 10% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 0,40 micron; cerca de 25% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 0,70 micron; cerca de 50% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 1,3 micron; cerca de 75% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 2,0 microns; cerca de 90% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 3,0 microns; e mais de 90% ou cerca de 100% das partículas de dipropionato de beclometasona apresentam um tamanho de partículas menor que 6,0 microns. O Exemplo 5 poderá ser produzido por métodos conhecidos daqueles versados na técnica.



Os exemplos neste relatório são apresentados para fins ilustrativos apenas. Eles não pretendem limitar o escopo da invenção. Adicionalmente, deve-se entender que várias alterações e modificações às modalidades descritas neste relatório serão evidentes àqueles versados no estado da técnica. Essas alterações e modificações podem ser feitas sem desviar-se do espírito e escopo da presente invenção e sem diminuir suas vantagens acompanhantes. Pretende-se portanto, que essas alterações e modificações sejam cobertas pelas reivindicações anexas. Também, a invenção poderá adequadamente compreender, consistir em, ou consistir essencialmente nos elementos ou etapas descritas neste relatório. Adicionalmente, a invenção descrita neste relatório adequadamente poderá compreender ou ser praticada na ausência de qualquer elemento ou etapa que não seja especificamente descrito neste relatório. Adicionalmente, uma ou mais etapas descritas neste relatório poderão ser efetuadas simultaneamente com uma outra etapa.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação para o tratamento de rinosinusite induzida por fungo em um mamífero, caracterizada pelo fato de que compreende:

- 5 (a) de 1 a 700 mcg de um antiinflamatório esteroidal, sendo que o antiinflamatório esteroidal é beclometasona, o referido antiinflamatório esteroidal apresentando o seguinte perfil de distribuição de tamanho de partículas:
- 10 i. 10% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 0,75 μm ;
- 15 ii. 25% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 1,5 μm ;
- 15 iii. 50% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 2,0 μm ;
- 20 iv. 75% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 3,5 μm ; e
- 20 v. 90% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 5,0 μm ;

na qual a referida formulação é adequada para administração à mucosa nasal-paranasal,

25 sendo que entre 95-100% do fármaco originalmente presente na formulação permanece na formulação após o armazenamento por 12 meses em uma temperatura entre 15 a 30°C;

sendo que a formulação é estéril;

30 sendo que a formulação compreende ainda 0,5 a 150 mg de um agente antifúngico selecionado do grupo consistindo em anfotericina β , fluconazol, itraconazol, cetoconazol e voriconazol; e

sendo que a formulação é uma suspensão aquosa.

2. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente antifúngico é anfotericina β .

3 Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende de 7,5 a 15 mg de anfotericina β .

5 4. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende 10 mg de anfotericina β .

5. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende de 20 a 70 mg de fluconazol ou itraconazol.

10 6. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende de 25 a 50 mg de fluconazol ou itraconazol.

7. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende 30 mg de fluconazol ou itraconazol.

8. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende de 0,25 a 1,0 mg/mL do antiinflamatório esteroidal.

15 9. Formulação, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o antiinflamatório esteroidal apresenta o seguinte perfil de distribuição de tamanho de partículas:

20 i. 10% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 0,35 μm ;

ii. 25% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 0,70 μm ;

25 iii. 50% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 1,25 μm ;

iv. 75% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 2,0 μm ;

30 v. 90% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 3,0 μm ; e,

- vi. mais de 90% até e incluindo 100% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 6,5 μm .

5 10. Formulação, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o antiinflamatório esteroidal apresenta o seguinte perfil de distribuição de tamanho de partículas:

- i. 10% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 0,40 μm ;
- 10 ii. 25% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 0,70 μm ;
- 15 iii. 50% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 1,3 μm ;
- iv. 75% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 2,0 μm ;
- 20 v. e 90% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 3,0 μm ; e,
- vi. mais de 90% até e incluindo 100% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 6,0 μm .

25 11. Formulação, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o antiinflamatório esteroidal é dipropionato de beclometasona, que apresenta o seguinte perfil de distribuição de tamanho de partículas:

- i. 10% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 0,60 μm ;
- 30 ii. 25% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 0,90 μm .

- μm ;
- iii. 50% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 1,5 μm ;
- 5 iv. 75% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 2,5 μm ;
- v. 90% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 3,5 μm ; e,
- 10 vi. mais de 90% até e incluindo 100% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 6,0 μm .
12. Formulação para o tratamento de rinosinusite induzida por
- 15 fungo, caracterizada pelo fato de que compreende:
- (a) de 7,5 a 15 mg de anfotericina β ;
- (b) de 0,2 a 2 mg do antiinflamatório esteroidal dipropionato de beclometasona que apresenta a seguinte faixa de distribuição de tamanho de partículas:
- 20 i. 10% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 0,40 μm ;
- ii. 25% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 0,70 μm ;
- 25 iii. 50% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 1,3 μm ;
- iv. 75% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 2,0 μm ;
- 30 v. 90% das partículas de antiinflamatório esteroidal

apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 µm e inferior a 3,0 µm; e,

- vi. mais de 90% até e incluindo 100% das partículas de antiinflamatório esteroideal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 µm e inferior a 6,0 µm;

5

na qual a referida formulação é adequada para administração à mucosa nasal-paranasal,

sendo que entre 95-100% do fármaco originalmente presente na formulação permanece na formulação após o armazenamento por 12 meses em uma temperatura entre 15 a 30°C;

10

sendo que a formulação é estéril; e

sendo que a formulação é uma suspensão aquosa ou solução aquosa.

13. Formulação, de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizada pelo fato de que compreende ainda de 50 a 250 mg do antibiótico sulfato de neomicina.

15

14. Formulação, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a referida formulação é adequada para administração à mucosa nasal-paranasal através de um frasco de bomba de pulverização com dose medida.

20

15. Formulação, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que compreende ainda de 0,01% a 90% em peso sobre uma base de peso seco de um ou mais dos seguintes compostos:

- (a) celulose microcristalina;
- (b) carboximetilcelulose sódica;
- (c) dextrose;
- (d) cloreto de benzalcônio;
- (e) polissorbato 80; e
- (f) álcool feniletílico.

25

16. Formulação para o tratamento de rinosinusite induzida por fungo, caracterizada pelo fato de que compreende:

30

- (a) de 25 a 45 mg de fluconazol ou itraconazol;

(b) de 0,2 a 2 mg do antiinflamatório esteroidal dipropionato de beclometasona que apresenta a seguinte faixa de distribuição de tamanho de partículas:

- 5
- i. 10% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 0,40 μm ;
- 10
- ii. 25% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 0,70 μm ;
- 15
- iii. 50% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 1,3 μm ;
- iv. 75% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 2,0 μm ;
- v. 90% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 3,0 μm ; e,
- 20
- vi. mais de 90% até e incluindo 100% das partículas de antiinflamatório esteroidal apresentam um tamanho de partículas superior a 0,0 μm e inferior a 6,0 μm ;

na qual a referida formulação é adequada para administração à mucosa nasal-paranasal,

25

sendo que entre 95-100% do fármaco originalmente presente na formulação permanece na formulação após o armazenamento por 12 meses em uma temperatura entre 15 a 30°C;

sendo que a formulação é estéril; e

sendo que a formulação é uma suspensão aquosa ou solução aquosa.

30

17. Formulação, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que compreende ainda 50 a 250 mg do antibiótico sulfato de neomicina.

18. Formulação, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que a referida formulação é adequada para administração à mucosa nasal-paranasal através de um frasco de bomba de pulverização com dose medida.

5 19. Formulação, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que compreende de 0,01% a 90% em peso sobre uma base de peso seco de um ou mais dos seguintes compostos:

- 10
- (a) celulose microcristalina;
 - (b) carboximetilcelulose sódica;
 - (c) dextrose;
 - (d) cloreto de benzalcônio;
 - (e) polissorbato 80; e
 - (f) álcool feniletílico.

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÕES PARA TRATAMENTO DE RINOSSINUSITE INDUZIDA POR FUNGO EM UM MAMÍFERO"**.

5 A presente invenção refere-se a métodos e a formulações para tratar ou impedir rinossinusite, incluindo rinossinusite induzida por fungo em mamíferos. Em uma modalidade, a formulação da presente invenção compreende um agente antiinflamatório de esteróide que apresenta um perfil específico de distribuição de tamanho de partículas. A formulação poderá também compreender um agente antifúngico antibiótico ou agente antiviral.