REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto,

en donde la composición farmacéutica es administrada al sujeto por inhalación en la forma de un aerosol, y

en donde el aerosol es generado por nebulización de la composición farmacéutica usando un nebulizador (100), el nebulizador comprende:

a) un generador de aerosol (101) que comprende:
   - un reservorio de fluido (103) para contener la composición farmacéutica o una interfaz configurada para conectar un reservorio de fluido, y
   - una membrana vibratoria (110) que tiene una pluralidad de aperturas, las aperturas se adaptan para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de hasta aproximadamente 4.0 µm medido con una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio;

b) una cámara (105) para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol (101), la cámara tiene un lumen interno con un volumen en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 ml; y

c) una boquilla (40) para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador (100) al sujeto, la boquilla tiene un filtro de exhalación (30).

2. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad o condición pulmonar se selecciona del grupo que consiste de asma, asma refractaria, bronquitis obstructiva crónica, enfermedades e inflamación de pulmón parenquimatosa, fibrótica e

intersticial, bronquiolitis obliterante (BOS), y reacciones aguas y crónicas de rechazo de trasplante de órganos después de trasplante de pulmón y enfermedades que resultan de éste.

3. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la enfermedad o condición pulmonar es bronquiolitis obliterante (BOS) grado I o mayor, especialmente BOS grado I o II, especialmente BOS grado I.

4. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ingrediente activo inmunosupresor inhalable es ciclosporina A.

5. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ingrediente activo inmunosupresor inhalable está presente en forma liposómicamente solubilizada (L-CsA).

6. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición es una composición líquida que comprende un vehículo líquido acuoso.

7. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición líquida acuosa que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma liposómicamente solubilizada es obtenida por reconstitución de un liofilizado que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor y estructuras formadoras de liposoma.

8. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde las estructuras formadoras de liposoma comprenden una membrana de doble capa formada de una sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos.

9. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos es una mezcla de fosfolípidos naturales.

10. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en donde la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos es una lecitina que contiene residuos de ácido graso insaturado.

11. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos es una lecitina seleccionada del grupo que consiste de lecitina de soya, Lipoid S75, Lipoid S100, Phospholipon® G90, 100 o una lecitina comparable.

12. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición además comprende por lo menos una sustancia mejoradora de solubilidad seleccionada del grupo de tensoactivos no iónicos.

13. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el por lo menos un tensoactivo no iónico se selecciona del grupo de polisorbatos.

14. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde la sustancia mejoradora de solubilidad seleccionada del grupo de tensoactivos no iónicos es polisorbato 80.

15. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14, en donde la relación en peso de fosfolípido a polisorbato se selecciona en el rango de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 9:1, preferiblemente entre aproximadamente 14:1 a aproximadamente 12:1, por ejemplo, aproximadamente 13:1.

16. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende por lo

menos un disacárido seleccionado del grupo que consiste de sacarosa, lactosa y trehalosa, preferiblemente sacarosa.

17. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición tiene un contenido del por lo menos un disacárido seleccionado del grupo de sacarosa, lactosa y trehalosa, preferiblemente sacarosa, en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% en peso, preferiblemente en el rango de aproximadamente 7.5 a aproximadamente 12.5% en peso, con base en el peso total de la composición farmacéutica resultante.

18. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 17, en donde el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable está por lo menos parcialmente incorporado (o intercalado) en la membrana de doble capa de las estructuras formadoras de liposoma.

19. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la membrana vibratoria (110) tiene de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 aperturas por mm^2.

20. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la pluralidad de aperturas de la membrana vibratoria (110) tiene una forma cónica que se estrecha hacia el lado de liberación de aerosol de la membrana vibratoria.

21. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las aperturas de la membrana vibratoria (110) tienen un diámetro de salida en el rango de aproximadamente 1.5 µm a aproximadamente 3.0 µm medido por microscopia de escaneo de electrones (SEM).

22. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ingrediente activo macrocíclico

inmunosupresor inhalable es entregado a los pulmones (o el pulmón) del sujeto en una cantidad (dosis entregada, DD) de por lo menos 70%, más específicamente en una cantidad en el rango de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la cantidad administrada al sujeto.

23. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el aerosol administrado al paciente comprende gotas y en donde de aproximadamente 60% a aproximadamente 95% del número total de gotas tiene un diámetro de hasta 5 µm (medido por difracción de láser o por impactador en cascada de múltiples etapas como se describió anteriormente) cuando se mide con una composición acuosa que comprende L-CsA en una concentración de 4 mg/mL.

24. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable es administrado al sujeto a una tasa de salida total (TOR) de por lo menos 200 mg/min, más específicamente a una tasa de salida total en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 250 mg/min.

25. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad del ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable expulsado por el sujeto es hasta 10%, más específicamente de aproximadamente 4% a aproximadamente 8% de la cantidad total del ingrediente activo administrado al sujeto.

26. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde 1 mL de la composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable es entregado en aerosol (nebulizado) en un periodo de hasta aproximadamente 5 min.

27. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la boquilla (40) comprende:

un cuerpo (46) que define una trayectoria de fluido (47) desde un puerto de entrada (41) conectable al nebulizador (100) a una abertura de inhalación (42) a ser recibida en la boca del usuario; y

un filtro (30) que tiene una base de filtro (31) en comunicación fluida con la trayectoria de fluido (47), una parte superior del filtro (33) conectada de forma desmontable a la base de filtro y un material de filtro (32) suministrado entre la base de filtro y la parte superior del filtro, en donde la parte superior del filtro tiene una abertura de exhalación (36) que coopera con una válvula de una vía (39) permitiendo el escape de fluido desde la trayectoria de fluido a través del material de filtro al exterior de la boquilla con la exhalación de un paciente a través de la abertura de inhalación;

en donde el cuerpo y la base de filtro son una unidad integrada de una pieza.

28. Un kit que comprende

- una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto; y
- un nebulizador (100), el nebulizador comprende:

a) un generador de aerosol (101) que comprende:
   - un reservorio de fluido (103) para contener la composición farmacéutica o una interfaz configurada para conectar un reservorio de fluido, y
   - una membrana vibratoria (110) que tiene una pluralidad de aperturas, las aperturas se adaptan para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD)

de hasta aproximadamente 4.0 µm medido con una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio;

b) una cámara (105) para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol (101), la cámara tiene un lumen interno con un volumen en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 ml; y

c) una boquilla (40) para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador (100) al sujeto, la boquilla tiene un filtro de exhalación (30).

29. El kit de acuerdo con la reivindicación 28, en donde la composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto es suministrada en forma de una composición acuosa líquida preformada.

30. El kit de acuerdo con la reivindicación 28, en donde la composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto es suministra en forma de un liofilizado que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable y un portador líquido acuoso estéril para la reconstitución del liofilizado para formar una composición farmacéutica líquida.