

Clarke, Modet & Co.

COLOMBIA

E-MAIL: clarkemodet@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A.A. 92897

33

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01040781 00000002

Folios: 72

Fecha (AMD): 2001-05-09 16:20:01

Trámite : 002 PATENTES 0 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SEÑORES
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMER
E. S. D.

COD:01

RE.: EXPEDIENTE N° 01040781
TITULO: FORMULACIONES FARMACÉUTICAS EN SOLUCIÓN
ESTABLE PARA INHALADORES PRESURIZADOS CON MEDICIÓN DE
DOSIS
SOLICITANTE_ CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.
FECHA SOLICITUD: MAYO 22 DE 2.001

ASUNTO: PRESENTACIÓN DE LA PRIORIDAD

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad
solicitante, en esta oportunidad por el presente escrito me permito presentar:

- Copia certificada de la prioridad reivindicada N° PCT/ EPOO/04635 de
Mayo 22 de 2.000.
- Traducción al Español de la mencionada prioridad

Esta prioridad está siendo presentada dentro del término de 3 meses que exige
el Convenio de Paris, toda vez que la solicitud fué radicada el 22 de Mayo de
2.001.

Ruego a usted continuar con el presente trámite.

Señor Jefe,

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
LCD/err
P- 417

P. 417

30
34

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(Sello de WIPO OMPI)

Certificación

Se certifica que la copia adjunta es una copia verdadera de la copia de archivo de la Solicitud Internacional no. PCT/EP00/04635, depositada en la Oficina Europea de Patentes como Oficina receptora el 22 de mayo de 2000 (22.05.00) y recibida por la Oficina Internacional el 30 de junio de 2000 (30.06.00), incluyendo cualquier páginas que contenga correcciones y/o rectificaciones transmitidas por la Autoridad competente a, y transmitida por la Oficina Internacional antes de la terminación de las preparaciones técnicas para la publicación internacional.

Por: la Oficina Internacional

(firma)

Judith Zahra

Jefe

Sección I de Examen PCT

Fecha: 21 de junio de 2001 (21.06.01)

MINOJA, Fabrizio

Bianchetti Bracco Minoja Srl

Via Rossini 8

I-20122 Milano

Italia

Su ref.: SCB564PCT/FM/cgr

Por DHL

PCT

PETITORIO

El abajo firmante pide que la presente solicitud internacional sea tramitada con arreglo al Tratado de Cooperación en materia de Patentes

Para uso de la Oficina receptora únicamente

PCT/EP00/04635

Solicitud internacional N°

(22 05 2000) 22 de mayo de 2000

Fecha de presentación internacional

OFICINA EUROPEA DE PATENTES

SOLICITUD INTERNACIONAL PCT

Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud internacional PCT"

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario (si se desea)
(como máximo, 12 caracteres) SCB564PCT

Recuadro N° I TÍTULO DE LA INVENCION FORMULACIONES FARMACEUTICAS EN SOLUCION ESTABLE PARA INHALADORES PRESURIZADOS CON MEDICION DE DOSIS

Recuadro N° II SOLICITANTE ☐ Esta persona también es inventor

Nombre y dirección. (apellido seguido del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

CHIESI FARMACEUTICI S p A
Via Palermo 26/A
43100 PARMA
Italy

N° de teléfono

N° de fax

N° de teleimpresora

N° de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado)

IT

Estado de domicilio (nombre del Estado)

IT

Esta persona es solicitante para. ☐ todos los Estados designados ☒ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

Nombre y dirección. (apellido seguido del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

LEWIS David
Via Palermo, 26/A
43100 PARMA
Italy

Esta persona es.

☐ solicitante únicamente

☒ solicitante e inventor

☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla no se debe rellenar lo que sigue.)

N° de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado)

UK

Estado de domicilio (nombre del Estado)

IT

Esta persona es solicitante para. ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de continuación

Recuadro N° IV MANDATARIO O REPRESENTANTE COMÚN O DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA

La persona abajo identificada se nombra/ha sido nombrada para actuar en nombre del/ de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como ☒ mandatario ☐ representante común

Nombre y dirección. (apellido seguido del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)

MINOJA Fabrizio BIANCHETTI, Giuseppe
BIANCHETTI BRACCO MINOJA S r l
Via Rossini 8
20122 MILANO
Italy

N° de teléfono

0039 02 76021218

N° de fax

0039 02 783078

N° de teleimpresora

N° de registro del mandatario en la Oficina

☐ Dirección para la correspondencia. márquese esta casilla cuando no se nombra/se haya nombrado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilice en su lugar para indicar una dirección especial a la que deba enviarse la correspondencia.

Continuación del recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

Si no se ha de utilizar ninguno de estos subrecuadros, esta hoja no debe ser incluida en el petitorio.

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

GANDERTON, David
Via Palermo, 26/A
43100 PARMA
Italy

Esta persona es:

- ☐ solicitante únicamente
☒ solicitante e inventor
☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.)

N° de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):

UK

Estado de domicilio (nombre del Estado):

IT

Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

MEAKIN, Brian
Via Palermo, 26/A
43100 PARMA
Italy

Esta persona es:

- ☐ solicitante únicamente
☒ solicitante e inventor
☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.)

N° de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):

UK

Estado de domicilio (nombre del Estado):

IT

Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

BRAMBILLA, Gaetano
Via Palermo, 26/A
43100 PARMA
Italy

Esta persona es:

- ☐ solicitante únicamente
☒ solicitante e inventor
☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.)

N° de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):

IT

Estado de domicilio (nombre del Estado):

IT

Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

FERRARIS, Alessandra
Via Palermo, 26/A
43100 PARMA
Italy

Esta persona es:

- ☐ solicitante únicamente
☒ solicitante e inventor
☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.)

N° de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):

IT

Estado de domicilio (nombre del Estado):

IT

Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en otra hoja de continuación.

39
38

Recuadro N° V DESIGNACIÓN DE ESTADOS *Márquense las casillas adecuadas; debe marcarse por lo menos una.*

A continuación se hacen las designaciones siguientes en virtud de la Regla 4.9.a):

Patente regional

- ☒ **AP** Patente ARIPO: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudán, SL Sierra Leona, SZ Swazilandia, TZ República Unida de Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, y cualquier otro Estado contratante del Protocolo de Harare y del PCT
- ☒ **EA** Patente Euroasiática: AM Armenia, AZ Azerbaiyán, BY Belarús, KG Kirguistán, KZ Kazakstán, MD República de Moldova, RU Federación de Rusia, TJ Tayikistán, TM Turkmenistán, y cualquier otro Estado contratante del Convenio sobre la Patente Euroasiática y del PCT.
- ☒ **EP** Patente Europea: AT Austria, BE Bélgica, CH y LI Suiza y Liechtenstein, CY Chipre, DE Alemania, DK Dinamarca, ES España, FI Finlandia, FR Francia, GB Reino Unido, GR Grecia, IE Irlanda, IT Italia, LU Luxemburgo, MC Mónaco, NL Países Bajos, PT Portugal, SE Suecia, TR Turquía, y cualquier otro Estado contratante del Convenio sobre la Patente Europea y del PCT
- ☒ **OA** Patente OAPI: BF Burkina Faso, BJ Benín, CF República Centroafricana, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Camerún, GA Gabón, GN Guinea, GW Guinea-Bisáu, ML Malí, MR Mauritania, NE Níger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, y cualquier otro Estado que sea Estado miembro de la OAPI y que sea un Estado contratante del PCT (si desea otra forma de protección o de tramitación, especifíquese en la línea de puntos).....

Patente nacional (si desea otra forma de protección o de tramitación, especifíquese en la línea de puntos):

- | | | |
|--|--|---|
| ☒ AE Emiratos Árabes Unidos | ☒ GH Ghana | ☒ MX México |
| ☒ AL Albania | ☒ GM Gambia | ☒ NO Noruega |
| ☒ AM Armenia | ☒ HR Croacia | ☒ NZ Nueva Zelandia |
| ☒ AT Austria | ☒ HU Hungría | ☒ PL Polonia |
| ☒ AU Australia | ☒ ID Indonesia | ☒ PT Portugal |
| ☒ AZ Azerbaiyán | ☒ IL Israel | ☒ RO Rumania |
| ☒ BA Bosnia y Herzegovina | ☒ IN India | ☒ RU Federación de Rusia |
| ☒ BB Barbados | ☒ IS Islandia | |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ JP Japón | |
| ☒ BR Brasil | ☒ KE Kenia | ☒ SD Sudán |
| ☒ BY Belarús | ☒ KG Kirguistán | ☒ SE Suecia |
| ☒ BZ Belice | ☒ KP República Popular Democrática de Corea | ☒ SG Singapur |
| ☒ CA Canadá | ☒ KR República de Corea | ☒ SI Eslovenia |
| ☒ CH y LI Suiza y Liechtenstein | ☒ KZ Kazakstán | ☒ SK Eslovaquia |
| ☒ CN China | ☒ LC Santa Lucía | ☒ SL Sierra Leona |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tayikistán |
| ☒ CU Cuba | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistán |
| ☒ CZ República Checa | ☒ LS Lesotho | ☒ TR Turquía |
| ☒ DE Alemania | ☒ LT Lituania | ☒ TT Trinidad y Tabago |
| ☒ DK Dinamarca | ☒ LU Luxemburgo | |
| ☒ DM Dominica | ☒ LV Letonia | ☒ TZ República Unida de Tanzania |
| | ☒ MA Marruecos | ☒ UA Ucrania |
| | ☒ MD República de Moldova | ☒ UG Uganda |
| | | ☒ US Estados Unidos de América |
| ☒ EE Estonia | ☒ MG Madagascar | ☒ UZ Uzbekistán |
| ☒ ES España | ☒ MK Ex República Yugoslava de Macedonia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ FI Finlandia | ☒ MN Mongolia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GB Reino Unido | ☒ MW Malawi | ☒ ZA Sudáfrica |
| ☒ GD Granada | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GE Georgia | | |

Casillas reservadas para designar Estados que han pasado a formar parte del PCT después de la publicación de la presente hoja:

- ☐ ☐ ☒ **AR** Argelia
- ☐ ☐ ☒ **AG** Antigua y Barbuda

Declaración sobre la designación precautoria: además de las designaciones arriba efectuadas, el solicitante efectuará también, en virtud de la Regla 4.9.b), todas las designaciones que estén permitidas con arreglo al PCT, salvo la designación o designaciones indicadas en el recuadro suplementario como excluido del ámbito de esta declaración. El solicitante declara que esas designaciones adicionales están sujetas a confirmación y que cualquier designación que no se confirme antes de que expiren los 15 meses a partir de la fecha prioritaria se considerará retirada por el solicitante al expirar dicho plazo (la confirmación (incluidas las tasas) deberá llegar a la Oficina receptora dentro del plazo de 15 meses).

Recuadro N° VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Se reivindica la prioridad de las siguientes solicitudes anteriores:

Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de la solicitud anterior	Si la solicitud anterior es:		
		solicitud nacional país	solicitud regional* Oficina regional	solicitud internacional Oficina receptora
Punto (1)				
Punto (2)				
Punto (3)				

Se ruega a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud anterior de las solicitudes anteriores (sólo si la solicitud anterior ha sido presentada ante la oficina que a los fines de la presente solicitud internacional es la Oficina receptora) identificada(s) supra como

Si la solicitud anterior es una solicitud ARIPO se indicará al menos un Estado miembro del Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial o un Miembro de la Organización Mundial del Comercio para el que ha sido presentada la solicitud anterior (Regla 4.10.b)ii))

Recuadro N° VII ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Administración encargada de la búsqueda internacional (si dos o más Administraciones encargadas de la búsqueda internacional son competentes para efectuar la búsqueda internacional, indíquese el nombre de la Administración elegida, se puede utilizar el código de dos letras)

ISA /

Petición para que se utilicen los resultados de la búsqueda anterior- referencia a esa búsqueda (si una búsqueda anterior ha sido realizada por o pedida a la Administración encargada de la búsqueda internacional)

Fecha (día/mes/año)

Número

País (u Oficina regional)

Recuadro N° IX LISTA DE VERIFICACIÓN IDIOMA DE PRESENTACIÓN

La presente solicitud internacional contiene:

a) El siguiente número de hojas en formato de papel.	
petitorio (incluidas las hojas de declaración)	04
descripción (excluida la parte de lista de secuencias)	16
reivindicaciones	02
resumen	01
dibujos	—
Número subtotal de hojas	25
parte de lista de secuencias de la descripción (número de hojas, si se presentaron en formato de papel con independencia de que también se presentaron en formato legible por ordenador ver b) abajo)	
Número total de hojas	25

La presente solicitud internacional va acompañada de(los) siguiente(s) documento(s) (marcar las casillas que procedan e indicar en la columna de la derecha el número de cada documento)

Número de documentos

- 1 ☐ hoja de cálculo de tasas
- 2 ☐ poder separado original
- 3 ☐ poder general original
- 4 ☐ copia del poder general, número de referencia en su caso
- 5 ☐ declaración explicativa de la ausencia de firma
- 6 ☐ documento(s) de prioridad identificado(s) en el Recuadro N° VI como punto o puntos
- 7 ☐ traducción de la solicitud internacional al (idioma)
- 8 ☐ indicaciones separadas relativas a microorganismos depositados o a otro material biológico
- 9 ☒ Otro (especifíquese)

Petición de acusa de recibo

Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen.

Idioma de presentación de la solicitud internacional. **Ingles****Recuadro N° X FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL MANDATARIO O DEL REPRESENTANTE COMÚN**

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

Fabrizio Minoja (firma)

22 de mayo de 2000
(22 05 2000)

Para uso de la Oficina receptora únicamente	
1. Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional: (22.05.2000) 22 de mayo de 2000	2. Dibujos: ☒ recibidos: 41 39 ☐ no recibidos:
3. Fecha efectiva de recepción, rectificada en razón de la recepción ulterior, pero dentro de plazo, de documentos o de dibujos que completen la pretendida solicitud internacional:	
4. Fecha de recepción, dentro de plazo, de las correcciones requeridas según el Artículo 1 2) del PCT:	
5. Administración encargada de la búsqueda internacional especificada por el solicitante: ISA /	
6. ☐ Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda.	

Para uso de la Oficina Internacional únicamente	
Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional:	30 de junio de 2000 (30.06.2000)

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y reglas 43 y 44 del PCT)

(sello: recibido el
13 febrero 2001 -
WIPO PCT)

42
40

SCB
564PCT

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN ver la notificación de transmisión del informe de búsqueda internacional (Formulario PCT/ISA/210) y, en su caso, el punto 5 de esta hoja.	
Solicitud internacional n° PCT/EP00/04635	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 22/05/2000	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año)
Solicitante CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.		

El presente informe de búsqueda internacional, elaborado por esta Administración encargada de la Búsqueda Internacional, se transmite al solicitante, conforme al artículo 18. Se remite una copia del mismo a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda internacional comprende un total de 5 hojas.

☒ Se adjunta una copia de cada uno de los documentos citados en el informe relativos al estado de la técnica.

1. Consideraciones sobre el informe

a. En lo que se refiere al idioma, la búsqueda internacional se ha realizado sobre la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada en este apartado.

☐ la búsqueda internacional se ha realizado sobre una traducción de la solicitud internacional facilitada a esta Administración (Regla 23.1 b)).

b. En lo que se refiere a las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos divulgadas en la solicitud internacional (en su caso), la búsqueda internacional se ha basado en la lista de secuencias:

☐ contenida en la solicitud internacional en formato escrito.

☐ presentada conjuntamente con la solicitud internacional en soporte legible por ordenador.

☐ facilitada posteriormente a esta Administración por escrito.

☐ facilitada posteriormente a esta Administración en soporte legible por ordenador.

☐ se ha entregado la declaración, según la cual la lista de secuencias presentada por escrito posteriormente no va más allá de la divulgación hecha en la solicitud internacional tal y como fue presentada.

☐ se ha entregado la declaración, según la cual la información grabada en el soporte legible por ordenador es idéntica a la lista de secuencias presentada por escrito.

2. ☒ Se estima que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (ver recuadro I).

2. ☐ Falta unidad de invención (ver recuadro II).

4. Con respecto al título,

☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.

☐ el texto ha sido establecido por esta Administración con la siguiente redacción:

5. Con respecto al resumen,

☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.

☐ el texto (reproducido en el recuadro III) ha sido establecido por esta Administración de conformidad con la regla 38.2b). El solicitante puede presentar observaciones a esta Administración en el plazo de un mes a contar desde la fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional.

6. La figura de los dibujos a publicar junto con el resumen es la siguiente: Figura n° _____

☐ propuesta por el solicitante.

☒ No debe publicarse ninguna figura.

☐ por no haber propuesto el solicitante ninguna figura.

☐ por caracterizar mejor, esta figura, la invención.

MAS INFORMACIONES SIGUEN DE PCT/ISA/210

Sigue del Recuadro I 2

Las presentes reivindicaciones 1-8 se refieren a un producto que sólo se ha definido con referencia a una droga del tipo amino. El término del tipo amino tal como se usa en la actual reivindicación independiente 1 y en las reivindicaciones dependientes 2-8 define el producto por un grupo químico. Sin embargo, un producto no se puede caracterizar de manera suficiente por un grupo químico tal como ocurre en una expresión del tipo "droga del tipo amino" porque es imposible saber cuáles composiciones se incluyen en esta expresión.

Las reivindicaciones cubren todos los productos que tienen esta característica o propiedad mientras que la solicitud facilita soporte en el ámbito del Artículo 6 PCT y/o inventividad en el ámbito del Artículo 5 PCT sólo para un número limitado de tales productos. En el caso presente, las reivindicaciones carecen de soporte y la solicitud carece de inventividad hasta el punto de que una búsqueda significativa sobre el conjunto del ámbito de las reivindicaciones es imposible. Con independencia de este razonamiento, las reivindicaciones también carecen de claridad (Artículo 6 PCT). Se intenta definir el producto sólo con referencia a la expresión "droga del tipo amino". Otra vez, esta falta de claridad en el caso presente hace imposible una búsqueda significativa sobre el conjunto del ámbito reivindicado. Por consiguiente, la búsqueda se ha llevado a cabo para esas partes de las reivindicaciones que parecen claras, soportadas y descritas, es decir esas partes que se refieren a los productos mencionados en la reivindicación 9 y a los preparados en los ejemplos 1, 2, 4 y 5 y al concepto de la droga de tipo amino.

Se llama la atención del solicitante sobre el hecho de que las reivindicaciones o partes de las reivindicaciones, relativas a invenciones sobre las cuales no se ha establecido ningún informe de búsqueda internacional, no necesitan ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66 1(e) PCT). Se avisa al solicitante que la política de EPO cuando actúa de Autoridad Examinadora Internacional Preliminar normalmente es la de llevar a cabo un examen preliminar sobre un tema que no se ha investigado. Este es el caso con independencia de si las reivindicaciones se enmiendan o no después de la recepción del informe de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Chapter II.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/EP00/0463544
42

A CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁶ 7 A61K9/12 B65D83/14

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁶ 7 A61K B65D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPO-Internal WPI Data PAJ, BIOSIS EMBASE MEDLINE CHEM ABS Data

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	WO 94 13262 A (JAGER PAUL D KONTNY MARK J (US) NAGEL JURGEN H (DE)) 23 de junio de 1994 (1994-06-23) mencionados en la solicitud página 4 párrafo 4 - página 5 párrafo 1 página 4 último párrafo - página 6 párrafo 2 página 9 último párrafo - página 10 último párrafo página 12 último párrafo - página 15 último párrafo página 13 tabla 1 página 18 tabla 4 --- -/--	1 3-9

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

Categorías especiales de documentos citados

A documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

L documento que puede plantear dudas sobre la reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

& documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional 25 de enero de 2001

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 13/02/2001

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá 1 28071 Madrid, España.
n de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado

Marttin E

n de teléfono

45
48
43

C (Continuación)

Categoría	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones no.
A	WO 00 23065 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA; HOCHRAINER DIETER (DE); ZIERENBERG BE) 27 de abril de 2000 (2000-04-27) página 1, línea 3 - última línea página 2, párrafo 3 página 5, párrafo 4 - página 6, párrafo 1; reivindicación 1; ejemplo 3	1, 2, 9
A	US 4 499 108 A (SEQUEIRA JOEL A ET AL) 12 de febrero de 1985 (1985-02-12) columna 1, línea 5 - línea 20; reivindicación 1 ---	1, 2, 9
T	WO 00 30608 A (BRAMBILLA GAETANO; LEWIS DAVID (II); VENTURA PAOLO (IT); GANDERTON) 2 de junio de 2000 (2000-06-02) mencionado en la solicitud página 1, párrafo 1 página 2, línea 7 - línea 18 página 2, último párrafo - página 3, párrafo 1 página 4, último párrafo - página 5, último párrafo página 7, línea 12 - línea 25 página 8, línea 26 - línea 28 página 9, línea 8 - línea 12 página 9, línea 27 - página 10, línea 5; reivindicaciones; ejemplos 1,3-7 ---	1, 11
A	WO 96 32099 A (GLAXO WELLCOME INC; ASHURST IAN c (US); HERMAN CRAIG S (US); LI LI) 17 de octubre de 1996 (1996-10-17) página 2, línea 12 - línea 32 página 3, línea 16 - línea 25 página 5, línea 6 - línea 28 página 6, línea 5 - línea 19; reivindicaciones 1, 2, 11, 14-17; ejemplos ---	10

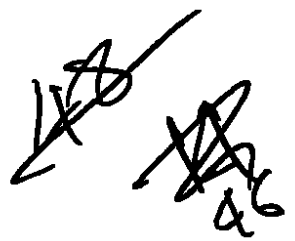
INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°
PCT/EP00/04635

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9413262 A	23-06-1994	AT 177941 T AU 680227 B AU 5740594 A AU 6048694 A BG 62382 B BG 99760 A BR 9307627 A CZ 9501490 A DE 69324161 D DE 69324161 T DK 673240 T EP 0673240 A ES 2129117 T FI 952842 A GB 2288978 A, B GR 3030529 T HU 72985 A JP 3009924 B JP 8509459 T LV 10911 A LV 10911 B NO 952269 A NZ 259192 A PL 309333 A SG 52459 A SK 76095 A WO 9413263 A US 6045778 A US 5676930 A US 5955058 A CN 1095265 A, B RU 2126248 C ZA 9309195 A	15-04-1999 24-07-1997 04-07-1994 04-07-1994 29-10-1999 29-02-1996 15-06-1999 13-12-1995 29-04-1999 28-10-1999 11-10-1999 27-09-1995 01-06-1999 09-06-1995 08-11-1995 29-10-1999 28-06-1996 14-02-2000 08-10-1996 20-12-1995 20-04-1996 08-06-1995 26-05-1997 02-10-1995 28-09-1998 08-01-1997 23-06-1994 04-04-2000 14-10-1997 21-09-1999 23-11-1994 20-02-1999 08-06-1995
WO 0023065 A	27-04-2000	DE 19847969 A AU 6201999 A US 6150418 A AU 6337099 A WO 0023037 A	20-04-2000 08-05-2000 21-11-2000 08-05-2000 27-04-2000
US 4499108 A	12-02-1985	NINGUNA	
WO 0030608 A	02-06-2000	AU 1556300 A	13-06-2000
WO 9632099 A	17-10-1996	AP 791 A AU 710382 B AU 5480996 A BG 102021 A BR 9604976 A CA 2217950 A CN 1186430 A CZ 9703259 A EP 0820279 A HU 9801526 A JP 11509433 T	17-12-1999 16-09-1999 30-10-1996 31-07-1998 09-06-1998 17-10-1996 01-07-1998 18-03-1998 28-01-1998 28-10-1998 24-08-1999

**Solicitud internacional n°
PCT/EP00/04635**

Formulario PCT/SA/210 (anexo-familias de patentes) (julio 1998)



FORMULACIONES FARMACÉUTICAS EN SOLUCIÓN ESTABLE PARA INHALADORES PRESURIZADOS CON MEDICIÓN DE DOSIS

La invención se refiere a una solución farmacéutica estable para usar con inhaladores presurizados con medición de dosis (MDIs) apropiados para la administración de aerosoles. En particular, la invención se refiere a una solución para usar con inhaladores presurizados con medición de dosis (MDIs), apropiada para la administración de aerosoles que contienen β_2 -agonistas y estables a temperatura ambiente para una vida útil en escarapate farmacéuticamente aceptable.

Los inhaladores presurizados con medición de dosis son dispositivos bien conocidos para administrar productos farmacéuticos por inhalación al tracto respiratorio.

Las drogas comúnmente entregadas por inhalación incluyen broncodilatadores como β_2 -agonistas y anticolinérgicos, corticoesteroides, antileucotrienos, antialérgicos y otros materiales que se pueden administrar eficientemente por inhalación, aumentando de esa manera el índice terapéutico y reduciendo los efectos secundarios del material ingrediente activo.

MDI utiliza un propelente para expeler las gotitas que contienen el producto farmacéutico hacia el tracto respiratorio en forma de un aerosol. Las formulaciones para la administración de aerosoles por medio de MDIs pueden ser soluciones o suspensiones. Las formulaciones en solución ofrecen la ventaja de ser homogéneas con el ingrediente activo y los excipientes se disuelven completamente en el vehículo· propelente o su mezcla con cosolventes apropiados como por ejemplo etanol. Las formulaciones en solución también obvian los problemas de estabilidad física que se asocian a las formulaciones en suspensión asegurando de esa manera una



administración con una uniformidad de dosaje más consistente.

Durante muchos años los propelentes preferidos utilizados en aerosoles para uso farmacéutico fueron un grupo de clorofluorocarbonos que comúnmente se llaman Freones o CFCs, como por ejemplo CCl_3F (Freon 11 o CFC-11), CCl_2F_2 (Freon 12 o CFC-12), y $\text{CClF}_2\text{-CClF}_2$ (Freon 114 o CFC-114).

Recientemente, se encontró relación entre los propelentes clorofluorocarbono (CFC) como por ejemplo Freon 11 y Freon 12 y la destrucción de la capa de ozono y su producción está siendo discontinuada.

Los hidrofluoroalcanos [(HFAs) conocidos también como hidro-fluoro-carbonos (HFCs)] no contienen cloro y se consideran menos destructivos para el ozono y se proponen para sustituir a los CFCs.

Los HFAs y en particular 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) fueron reconocidos como los mejores candidatos para propelentes sin CFC y se han revelado varias formulaciones medicinales en aerosol usando dichos sistemas propelentes HFA.

Debido a la mayor polaridad de los propelentes HFAs, en particular de HFA 134a (constante dieléctrica $D > 9,5$), con respecto a los vehículos CFC ($D < 2,3$), las formulaciones en solución de HFA pueden sufrir en mayor grado de problemas de estabilidad química con respecto a las correspondientes formulaciones en CFC.

La preparación de formulaciones en solución estable de HFA es aún más crítica cuando se hallan involucrados broncodilatadores β_2 -agonistas pertenecientes a la clase de los derivados fenilalquilamino; dichas drogas, como el formoterol y el salbutamol (albuterol), pueden sufrir problemas inherentes de estabilidad química debido a su susceptibilidad a condiciones oxidantes; además, en vista de la presencia de algunos grupos funcionales

SO AB
48

como formamida, una mayor polaridad del vehículo puede acelerar la velocidad de las reacciones de solvólisis.

Con respecto al formoterol, la formulación en solución de CFC actualmente comercializada (Foradil®) muestra por cierto una vida útil en escarapate limitada, es decir 12 meses a temperatura de heladera, $4\pm 2^{\circ}\text{C}$, y solamente 3 meses a temperatura ambiente.

Con respecto al salbutamol, no hay actualmente en el mercado ninguna formulación como Solución en HFA para la administración de aerosoles.

Tomando en consideración de problemas bosquejados, sería altamente ventajoso proporcionar una formulación en forma de solución en HFA para administrar mediante MDIs dirigida a proporcionar dosis farmacéuticas de β_2 -agonistas caracterizadas por una vida útil en escarapate adecuada.

BJETO DE LA INVENCION

Un objeto de la invención consiste en proporcionar una formulación en forma de solución en HFA para administrar mediante MDIs para proporcionar dosis farmacéuticas de β_2 -agonistas en el tracto respiratorio inferior de pacientes que sufren de enfermedades pulmonares como por ejemplo asma, caracterizada por una vida útil en escarapate adecuada. En particular, un objeto de la invención consiste en proporcionar una formulación en forma de solución en HFA para administrar mediante MDIs, para proporcionar dosis farmacéuticas de formoterol con una mayor vida útil en escarapate que la de la formulación actualmente en el mercado.

De acuerdo con la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un β_2 -agonista perteneciente a la clase de derivados fenilalquilamino en una solución de un propelente HFA licuado, un cosolvente seleccionado de entre alcoholes farmacéuticamente aceptables, solución cuyo pH aparente se ha ajustado a entre 2,5 y 5,0 por adición de pequeñas cantidades de un ácido mineral. La composición de la invención

54
12/1/49

debe hallarse contenida en un MDI presurizado que tiene parte o todas sus superficies metálicas internas hechas de acero inoxidable, aluminio anodizado o recubiertas con un recubrimiento orgánico inerte.

De hecho, se ha encontrado que, en el caso de ciertos ingredientes activos como por ejemplo β_2 -agonistas, su estabilidad química en formulaciones en solución de HFA se podrían mejorar mucho mediante una selección correcta y combinada de la clase de envases tanto como del rango del pH aparente. El atributo de "aparente" se utiliza debido a que el pH es por cierto característico de líquidos acuosos, donde el agua es el componente predominante (Fracción Molar > 0,95). En solventes relativamente apróticos, como los vehículos HFA-etanol utilizados en dichos estudios, los protones no se encuentran hidratados; sus coeficientes de actividad difieren significativamente de los mismos en solución acuosa. Aunque se aplica la ecuación de Nernst respecto de EMF y el pHímetro con sistema de electrodo vidrio generará una salida variable del orden del milivoltios de acuerdo con la concentración de protones y la polaridad del vehículo, la lectura del pHímetro no es un valor verdadero del pH. La lectura del medidor representa un pH aparente o función de acidez (pH').

Cuando el ingrediente activo se tituló con un ácido fuerte en un sistema modelo de vehículo disponible comercialmente (HFA 43-10MEE, Vertrel XF, Dupont), el perfil de la pH' muestra un valle negativo hasta aproximadamente pH'=5,5; de allí en adelante, la función de acidez cae en forma abrupta. Sorprendentemente las correspondientes Formulaciones en HFA se tornaron mucho más estables por debajo de la pH'=5,5.

Por otro lado, el uso de envases inertes permite evitar la infiltración de iones metálicos o alcalinos como consecuencia de la acción del ácido contenido en la formulación sobre las paredes interiores de la envases. A su vez, iones metálicos como Al^{3+} o de metales alcalinos que derivan

52
50

respectivamente de los envases convencionales de aluminio o vidrio podrían catalizar oxidaciones por radicales u otras reacciones químicas del ingrediente activo que originan la formación de productos de degradación.

De acuerdo con una forma de realización en particular de la invención también se proporciona una composición farmacéutica que además contiene un componente de baja volatilidad de tal forma de, aumentar al mismo tiempo el diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) de las partículas del aerosol al accionar el inhalador como se explica a continuación, mejorando además la estabilidad de la formulación. De hecho, el agregado de un componente de baja volatilidad con una polaridad reducida con respecto al cosolvente como por ejemplo un éster puede permitir reducir tanto la cantidad de ácido que se debe agregar para ajustar el pH y disminuir la polaridad del medio limitando de esa manera la posible absorción de agua del ambiente. En el caso de ingredientes activos como por ejemplo formoterol, se sabe bien que la última (por ejemplo la humedad) podría ser perjudicial para la estabilidad del ingrediente activo durante el almacenamiento. Por lo tanto, también se proporciona un MDI presurizado para administrar dosis farmacéuticas, que consiste en un envase de aluminio anodizado llenado con una composición farmacéutica que consiste en una solución en HFA 134a de fumarato de formoterol como propelente que a la vez contiene 12% p/p de etanol como cosolvente y 1,0% p/p de miristato de isopropilo como componente de baja volatilidad, con el pH aparente de dicha solución ajustado a entre 3,0 y 3,5 por adición de pequeñas cantidades de ácido clorhídrico. La expresión '% p/p' significa el porcentaje en peso del componente en respecto al peso total de la composición.

Se podría predecir que la vida útil en escaparate de la formulación que se pone en el dispositivo de la invención sería mayor que dos años a temperatura de heladera (4–10°C) y tres meses a temperatura ambiente.

83
10
51

Una persona suficientemente experimentada en el arte puede aplicar fácilmente la descripción de la presente invención a la preparación de formulaciones en solución de HFA que contienen otros ingredientes activos que poseen grupos funcionales, sensibles a reacciones de hidrólisis y/o de oxidación, como por ejemplo, respectivamente formamida y catecol.

En WO 97/47286, EP 513127, EP 504112, WO 93/11747, WO 94/21228, WO 94/21229, WO 96/18384, WO 96/19198, WO 96/19968, WO 98/05302, WO 98/34595 y WO 00/07567 se revelan formulaciones en HFA en forma de suspensiones en que se dan como ejemplos y/o reivindican β_2 -agonistas como por ejemplo formoterol y salbutamol.

WO 99/65464 se refiere a formulaciones en HFA que contienen dos o más ingredientes activos de los cuales por lo menos uno se encuentra en suspensión. Las formulaciones preferidas comprenden sulfato de salbutamol en suspensión.

En WO 98/34596, el Postulante describe composiciones en solución para usar en un inhalador en aerosol, que comprende un material activo, un propelente que contiene un hidrofluoroalcano (HFA), un cosolvente y que además comprende un componente de baja volatilidad para aumentar el diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) de las partículas del aerosol al accionar el inhalador. Dicha solicitud no se refiere al problema técnico de la estabilidad química del ingrediente activo sino que más bien se refiere a la entrega de la droga a los pulmones.

En la Solicitud Internacional N° PCT/EP99/09002 presentada el 23/11/99 el Postulante revela MDIs presurizados para dispensar una solución de un ingrediente activo en un propelente de hidrofluorocarburo, un cosolvente y opcionalmente un componente de baja volatilidad caracterizado porque parte o todas las superficies internas de dichos inhaladores son de acero inoxidable, aluminio anodizado o se hallan recubiertas con un

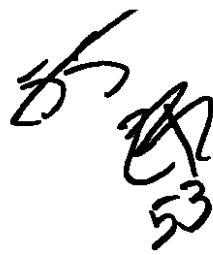
54
52

recubrimiento orgánico inerte. Los ejemplos se refieren solamente a esteroides y agentes anticolinérgicos y no se preveen soluciones acidificadas. Como se demuestra en el Ejemplo 1 de la presente Solicitud, el uso de envases recubiertos, aún en presencia de un ácido orgánico, no es suficiente para proporcionar formulaciones en solución estable de un derivado fenilalquilamino como por ejemplo salbutamol.

En EP 673240 se propone el uso de ácidos como estabilizadores para impedir la degradación química del ingrediente activo en aerosoles de formulaciones en solución que comprenden HFAs. La mayor parte de los ejemplos se relacionan con un bromuro de ipratropio, una droga anticolinérgica y solamente se presenta un ejemplo de un β_2 -agonista, es decir fenoterol. No se proporcionan formulaciones como ejemplos para el salbutamol. A partir de los datos informados en el Ejemplo 1 de la presente solicitud, es evidente que de ninguna manera se puede estabilizar el salbutamol por adición de ácidos orgánicos aún cuando se almacena en envases recubiertos. Además, aparte del bromuro de ipratropio, en EP 673240 no se da orientación con respecto a la cantidad de ácido que se debe agregar para estabilizar los medicamentos sin comprometer la estabilidad de toda la composición del envase. La única alusión se puede encontrar en la página 5, líneas 15 a 16 donde dice que se debería agregar una cantidad de un ácido orgánico para obtener un valor de pH entre 1 y 7, un rango muy amplio y genérico.

WO 98/34596 se refiere a formulaciones en solución que contienen un propelente y un polímero fisiológicamente aceptable que podrían contribuir tanto a la solubilización como a la estabilidad de los ingredientes activos.

WO 00/06121 se refiere a mezclas propelentes para aerosol de monóxido de dinitrógeno y un hidrofluoroalcano para la preparación de aerosoles de suspensiones y soluciones. El uso de monóxido de dinitrógeno



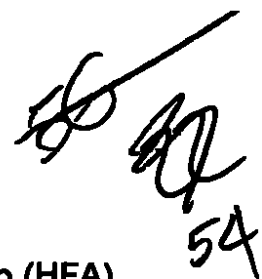
puede mejorar la estabilidad ante el almacenamiento de ingredientes activos sensibles a la oxidación. En cuanto a β_2 -agonista como por ejemplo sulfato de levosalbutamol, fumarato de formoterol y xinafoato de salmeterol, solamente se informan ejemplos que se refieren a suspensiones.

WO 99/65460 reivindica MDIs presurizados que contienen formulaciones estables de una droga β -agonista en suspensión o solución. Los ejemplos se refieren a soluciones de fumarato de formoterol que contienen un propelente HFA y etanol como cosolvente, llenados en envases convencionales de aluminio o vidrio recubiertos de plástico.

Las muestras almacenadas bajo condiciones aceleradas (40°C, 75% humedad relativa ambiente) durante un período de tiempo muy corto, un mes, mostraron una pérdida de droga de aproximadamente un 10%. De acuerdo con los lineamientos farmacéuticos sobre estabilidad, una pérdida de ingrediente activo del 10% no alcanza los criterios de aceptación. Además, como es evidente a partir de los datos informados en el Ejemplo 2 de la presente solicitud, siguiendo la descripción de WO 99/65460 no se pueden proporcionar formulaciones de formoterol estables en solución. El Postulante ha demostrado por cierto que la presencia de componentes de baja volatilidad no afecta sustancialmente la estabilidad química de la composiciones. En algunos casos, los mismos aún podrían mejorarla.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para llenar un inhalador en aerosol con una composición de la invención, dicho método comprende:

- (a) Preparación de una solución de uno o más ingredientes activos en uno o más cosolventes que opcionalmente contienen una cantidad apropiada de un componente de baja volatilidad.
- (b) Llenar del dispositivo con dicha solución.
- (c) Agregar a cantidad predeterminada de un ácido mineral fuerte.



- (d) Agregar un propelente que contiene un hidrofluoroalcano (HFA).
- (e) Fijar válvulas una presión y llenar con gas.

Los ingredientes activos que se pueden utilizar en las composiciones en aerosol de la invención son agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta y prolongada como por ejemplo salbutamol, formoterol, salmeterol, TA 2005, sales de los mismos y sus combinaciones con esteroides como por ejemplo dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida y su epímero 22R. Se pueden usar ventajosamente otras drogas del tipo amino que poseen grupos funcionales sensibles a reacciones de hidrólisis y/o de oxidación.

Preferiblemente la composición estará contenida en envases de aluminio anodizado. También se puede utilizar un dispositivo recubierto apropiado.

Preferiblemente se pueden utilizar válvulas medidoras equipadas con juntas hechas de gomas a base de cloropreno para reducir el ingreso de humedad que, como se mencionó anteriormente, puede afectar en forma adversa la estabilidad de la droga durante el almacenamiento. Opcionalmente, se puede conseguir protección adicional empaquetando el producto en un sobre sellado de aluminio.

El propelente de hidrofluorocarburo se selecciona preferiblemente de entre el grupo de HFA 134a, HFA 227 y mezclas de los mismos.

El cosolvente es usualmente un alcohol, preferiblemente etanol.

El componente de baja volatilidad, cuando se halle presente, tiene una presión de vapor a 25°C inferior a 0,1kPa, preferiblemente inferior a 0,05kPa. Se podría seleccionar de entre el grupo de los glicoles, en particular propilenglicol, polietilenglicol y glicerol, ésteres, por ejemplo palmitato de ascorbilo, miristato de isopropilo y ésteres de tocoferol.

Las composiciones de la invención pueden contener entre 0,2 y 10%

p/p de dicho componente de baja volatilidad, preferiblemente entre 0,5 y 2,0% p/p.

Los componentes de baja volatilidad preferidos son propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y ésteres.

La función del componente de baja volatilidad es modular el MMAD de las partículas del aerosol y preferiblemente mejorar además la estabilidad de la formulación. Con respecto al último aspecto, se prefiere en particular el uso de miristato de isopropilo.

El rango del pH aparente se halla comprendido ventajosamente entre 2,5 y 5,0, preferiblemente entre 3,0 y 4,5, aún más preferiblemente entre 3,0 y 3,5. Para ajustar el pH aparente, se utilizan preferiblemente ácidos minerales fuertes como por ejemplo clorhídrico, nítrico o fosfórico.

La cantidad de ácido que se debe agregar para alcanzar el pH aparente deseado estará determinada por el vehículo modelo informado anteriormente y dependerá del tipo y concentración del ingrediente activo. En el caso del formoterol, se debería agregar preferiblemente una cantidad comprendida entre 3 y 3,5µl de ácido clorhídrico 1,0M.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1

Estabilidad de la solución de salbutamol (100µg/dosis)–HFA 134a como tal y en presencia de diferentes ácidos orgánicos.

Se almacenaron composiciones con 24 mg de salbutamol (100µg/dosis), 10–20% (p/p) de etanol en HFA 134^a, en envases de 12ml laqueados con resina epoxi–fenólica, con o sin adición de diferentes ácidos orgánicos a 40–50°C.

En la Tabla 1 se informan los resultados en términos de estabilidad expresada como porcentaje de droga remanente, determinados por HPLC.

508
20/11/16
56

Tabla 1

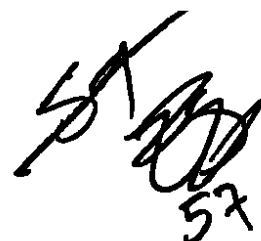
% SALBUTAMOL		
Ácido	t=42días	t=1,5 meses a 4°C
Ninguno	69%	-
Oleico	69-70%	-
Xinafoico	70%	-
Cítrico (0,41 p/p)	-	40,0
Cítrico (0,02 p/p)	-	55,1
30% Ácido acético (0,4% p/p)	-	49,6
30% Ácido acético		73,8

Los resultados muestran que el agregado de ácidos orgánicos no mejora la estabilidad del salbutamol aún cuando se utilizan envases recubiertos.

Ejemplo 2

Estabilidad de composiciones de formoterol (12µg/100µl) –HFA 134a en envases laqueados con resina epoxi-fenólica.

Se prepararon formulaciones en solución disolviendo 1,44mg de fumarato de formoterol en HFA 134a que a su vez contiene 15% p/p de etanol y 1,3% p/p de glicerol. Los pMDIs se almacenaron en posición vertical sobre el rango de 4–50°C durante hasta 28 días. Se determinó el contenido de formoterol por HPLC y se calcularon las concentraciones residuales porcentuales con respecto a la dosis nominal de 12µg/aplicación. La concentración residual porcentual de formoterol se informa en la Tabla 2. Se utilizaron Parámetros de Arrhenius derivados para estimar las constantes de velocidad a temperatura ambiente (18–25°) y de soluciones almacenadas en



una heladera doméstica (4–10°); dichas constantes de velocidad se utilizaron para calcular predicción de vida útil en escaparate para 5% y 10% de degradación de formoterol (Tabla 3).

Los datos calculados de vida útil en escaparate de la Tabla 3 indican que el formoterol no es estable en este vehículo HFA 134a-etanol-glicerol.

Tabla 2: Tasa de degradación para Formoterol-HFA 134a

Soluciones pMDI (12µg/100µl)

Vehículo: HFA 134a con 1,3% p/p de Glicerol, 15,0% p/p Etanol

Envases laqueados con epoxi-fenol almacenados en posición vertical

60
989
58

Tiempo (días)	Concentración Porcentual Residual de Formoterol				
	50°C	43°C	40°C	25°C	4°C
Inicial	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7
2	92,5	—	—	—	—
4	87,2	89,4	—	—	—
6	80,6	—	—	—	—
7	—	—	89,0	—	—
10	74,9	—	—	—	—
12	72,1	79,4	—	—	—
14	67,0	—	81,7	92,0	—
16	64,4	75,7	—	—	—
18	59,5	—	—	—	—
20	59,5	74,5	—	—	—
24	54,6	68,6	—	—	—
28	47,2	63,3	71,3	86,6	96,7
R	0.995	0.989	0.993	0.997	—
Constante de velocidad (día ⁻¹ x10 ²)	2,53	1,49	1,17	0,51	0,11
Parámetros de gráfica de Arrhenius: $K=Ae^{E/RT}$ $A=2,28 \times 10^6 \text{ día}^{-1}$: $E=49,4 \text{ kJ.mol}^{-1}$; $r=0,998$					

61
59

Tabla 3: Datos de predicción de vida útil en escaparate para Formoterol–HFA 134a pMDI

Soluciones (12µg/100µl)
Vehículo: HFA 134a con 1,3% p/p de Glicerol, 15% p/p de Etanol
Envases laqueados con epoxi–fenol almacenados en posición vertical

Temperatura	Constante de velocidad (día ⁻¹ x10 ³)	Vida útil en escaparate (días)	
		t10%	t5%
4°C	1,10	95	47
10°C	1,74	60	29
20°C	3,51	30	15
25°C	4,93	21	10

Ejemplo 3

Efecto del ácido clorhídrico sobre el pH' de la solución (función acidez)

(a) se agregó ácido clorhídrico 1,0M por incrementos a 50ml de HFA 43–10MEE (Vertrel XF) con 20% p/p de etanol y se midió la pH' después de cada alícuota de ácido. La Figura 1 muestra the curva de titulación resultante normalizada para el volumen usual de llenado de un envase pMDI (12ml). El perfil de la pH' muestra una suave pendiente negativa hasta aproximadamente pH'=5,5; de allí en adelante, la función de acidez cae en forma abrupta.

(b) Se repitió el experimento (a) con formulaciones de formoterol que contienen una menor concentración de etanol (12% p/p) y con el agregado de un 1,0% de miristato de isopropilo. El perfil de pH resultante, para soluciones

62
AP
60

globales replicadas, que se muestra en la Figura 2 es similar en forma a la caída abrupta de la pH' por cada unidad de incremento de ácido comenzando nuevamente a aproximadamente pH'=5,5. Sin embargo, se requiere aproximadamente sólo la mitad del ácido para conseguir la misma reducción de la pH'. Esto se debe principalmente a la reducción del contenido de etanol; la Figura 2 también muestra la similitud de los perfiles obtenida con y sin miristato de isopropilo.

Ejemplo 4

Efecto de la pH' sobre la estabilidad de soluciones de formoterol en HFA 43-10MEE con 20% p/p de etanol

Se agregaron alícuotas de ácido clorhídrico 1,0M a 12ml de solución de formoterol en viales de vidrio. Después de la medición del pH, se adosaron las válvulas y los viales se almacenaron en posición vertical a 50°C. Sobre las muestras en viales con diferentes concentraciones de ácido se hicieron ensayos de medición del formoterol residual después de 10 y 20 días de almacenamiento. Después de 40 días de almacenamiento, se determinó la pH' de un tercer vial. Los resultados se muestran en la Tabla 4. La Tabla 4 muestra cambios en el pH durante el almacenamiento; probablemente asociados con la infiltración de álcali del vidrio blando de los viales. Sin embargo, la consideración general de los datos de la pH' y del contenido de formoterol implica que la estabilidad de una formulación de la droga en solución en HFA se puede mejorar mediante el agregado de ácido mineral, para proporcionar una formulación con pH' entre 2,5-5,0.

3
90
61

Tabla 4: pH' y Contenido de formoterol de Soluciones Formoterol–Vertrel XF/HFA (12µg/100µl)

Vehículo: Vertrel XF/HFA con 20% de Etanol y Ácido Clorhídrico

Viales de vidrio St. Gobain almacenados en posición vertical

Función de acidez (pH')		Conc. Porcent. Residual de Formoterol		
Inicial	40 días	Inicial	10 días	20 días
1,8	2,8	100	4,8	No
2,1	4,4	100	75,1	70,7
2,6	4,2	100	97,2	88,7
3,3	4,2	100	97,1	89,9
5,6	6,6	100	95,8	92,1
7,4	6,7	100	85,4	67,2

Ejemplo 5

Estabilidad de soluciones formoterol–HFA 134a acidificadas, en envases anodizados

Se prepararon formulaciones de formoterol (12µg/100µl) disolviendo 1,44mg de fumarato de formoterol en HFA 134a con 12% p/p de etanol con y sin 1,0% p/p de miristato de isopropilo. La última se incluyó como un excipiente no volátil con el potencial de aumentar el MMAD se desea. También mejora la solubilidad del formoterol en el vehículo y reduce la polaridad del vehículo en comparación con el agregado de glicerol.

Se almacenaron envases pMDI con 3,1–3,4µl de ácido clorhídrico 1,0M, en posición vertical e invertidos, a entre 4°C y 50°C y a intervalos apropiados se tomaron muestras para el análisis del contenido de formoterol.

64
62

Los datos de estabilidad obtenidos después de 70 días de almacenamiento se dan en la Tabla 5.

Se preparó una matriz de formulaciones con 1,44mg (12µg/100µl) de fumarato de formoterol en HFA 134a con 12,0% p/p de etanol con o sin 1,0% p/p de miristato de isopropilo como excipiente no volátil. Se transfirieron alícuotas del concentrado de la droga a envases anodizados y se agregaron 3,15–3,35µl de ácido clorhídrico 1,0M antes de fijar con válvulas de 50µl y de llenar con gas las entre 22 y 28 réplicas de cada fuerza de ácido que se prepararon.

Para determinar el formoterol residual, se descargaron 30 disparos de 50µl en tubos DUSA. Se anticipó que el rango de acidez seleccionado daría valores de la pH' de 3,0–3,5 y que determinaría la sensibilidad de la formulación a pequeños cambios en concentración del ácido. Los envases se almacenaron en posición vertical e invertidos (con la válvula hacia arriba y abajo respectivamente) a 25–50°C.

La Tabla 5 muestra los resultados obtenidos a 40° y 50° después de un almacenamiento de 11–40 días. Cada valor (expresado como concentración porcentual nominal de la droga) se obtiene de un envase diferente.

Los valores iniciales se obtuvieron para dos envases a cada fuerza de ácido. El análisis de los datos muestra todos los valores del ensayo dentro de la reproducibilidad del ensayo HPLC e independientes de la fuerza de ácido. Se llegó a una conclusión similar por el punto del tiempo de almacenamiento de las réplicas, es decir, independiente de la fuerza del ácido (3,2–3,3µl) tanto para los envases que se almacenaron en posición vertical como para los que se almacenaron invertidos. Consecuentemente con cálculos de la cinética se utilizó el valor promedio para los puntos de tiempo Inicial (n=10) y subsiguiente (n=6).

En la tabla 6 se informan los parámetros de Arrhenius junto con las

vidas en escaparate estimadas a 4, 10 y 25°C. Se predice que el $t_{5\%}$ será mayor que 3 meses a temperatura ambiente y aproximadamente 2 años a 4°C.

Tabla 5:

Datos de estabilidad para soluciones de fumarato de formoterol (12µg/100µl) en HFA

134a con 12,0% de Etanol ± 1,0% Miristato de Isoproilo (los valores se expresan como porcentaje nominal)

Envases anodizados equipadas con válvulas de 50µl/30dosis recolectadas por envase

En cada condición se estimaron diferentes envases

Los envases se almacenaron en posición vertical (* invertido)

66
8/27/64

1.0M HCl por envase	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO/Sin miristato de isopropilo							
	Inicial envase 1 envase 2		40°C; 40 días envase 1 envase 2		50°C; 11 días envase 1 envase 2		50°C; 33 días envase 1 envase 2	
3.15	99.8	99.6	-	-	-	-	-	-
3.20	100.8	99.7	96.0	93.2*	96.7	96.5	88.5	89.9*
3.25	97.9	98.8	93.9	94.3*	96.4	96.5	92.2	91.5*
3.30	97.3	98.9	93.7	93.7*	97.0	89.1	90.9	92.8*
3.35	100.0	98.3	-	-	-	-	-	-
Pro- medio	99.1		94.1		95.4		91.0	
C.V.	1.1%		1.0%		3.2%		1.8%	

1.0M HCl por envase	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO/Miristato de isopropilo 1.0%							
	Inicial envase 1 envase 2		40°C; 33 días envase 1 envase 2		50°C; 11 días envase 1 envase 2		50°C; 31 días envase 1 envase 2	
3.15	101.1	99.3	-	-	-	-	-	-
3.20	97.0	100.2	94.4	93.2*	93.8	93.6	90.6	92.7*
3.25	101.4	100.2	98.6	95.0*	96.1	95.9	91.6	89.7*
3.30	99.9	100.8	92.8	95.3*	95.6	95.7	90.0	89.6*
3.35	99.2	97.2	-	-	-	-	-	-
Pro- medio	99.6		94.9		95.1		90.7	
C.V.	1.5%		2.2%		1.2%		1.4%	

6/7
28/7
6/5

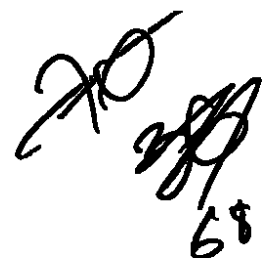
Tabla 6: Predicción de vida útil en escape para solución acidificada de Fumarato de formoterol (12µg/100µl) en HFA 134a con 12% p/p de Etanol ± 1,0% p/p miristato de isopropilo (IPM)
Envases de aluminio anodizado

66
66

TIEMPO	FUMARATO DE FORMOTEROL (porcent. nominal)					
(días)			40°C			
	Sin IPM	1% IPM	Sin IPM	1% IPM		
0	99,1	99,6	99,1	99,6		
11	95,4	95,1	—	—		
31	—	90,7	—	—		
33	91,0	—	—	94,9		
40	—	—	94,1	—		
Const. de Vel. (día ⁻¹ x10 ³)	2,52	2,94	1,29	1,46		
Parámetros de Arrhenius		Factor de Frecuencia (día ⁻¹)		Energía de Actlvación (kJ mol ⁻¹)		
Sin IPM		3,19x10 ⁶		56,3		
1% p/p de IPM		9,63x10 ⁶		58,9		
TEMPERATURA	Sin IPM			1,0% p/p de IPM		
	proporción	t _{10%}	t _{5%}	proporción	t _{10%}	t _{5%}
	(día ⁻¹)	(días)		(día ⁻¹)	(días)	
4°C	7,8x10 ⁻⁵	1344	657	7,8x10 ⁻⁵	1360	664
10°C	1,3x10 ⁻⁴	802	392	1,3x10 ⁻⁴	789	386
25°C	4,4x10 ⁻⁴	240	117	4,4x10 ⁻⁴	225	110

REIVINDICACIONES

1. Una composición en aerosol que comprende una droga del tipo amino que posee un grupo funcional sensible a reacciones de oxidación y/o hidrólisis en una solución de un propelente HFA licuado, un cosolvente seleccionado de entre alcoholes farmacéuticamente aceptables, donde el pH de la solución se ha ajustado a entre 2,5 y 5,0 por adición de pequeñas cantidades de un ácido mineral como por ejemplo ácido clorhídrico, nítrico o fosfórico.
2. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en la cual el pH de la solución se ha ajustado a entre 3,0 y 3,5.
3. Una composición de acuerdo con las Reivindicaciones 1–2, en la cual la solución incluye un componente de baja volatilidad con una presión de vapor a 25°C de no más de 0,1kPa, preferiblemente de no más de 0,05kPa.
4. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la cual la solución incluye por lo menos un 0,2% en peso del componente de baja volatilidad y no más de un 10% en peso.
5. Una composición de acuerdo con las Reivindicaciones 1–4, en la cual el cosolvente es un alcohol, preferiblemente etanol.
6. Una composición de acuerdo con cualquier Reivindicación precedente, en la cual el componente de baja volatilidad se selecciona de entre un glicol o un éster.
7. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 6, en la cual el componente de baja volatilidad es miristato de isopropilo.
8. Una composición de acuerdo con cualquier Reivindicación precedente, en la cual el propelente incluye uno o más HFAs seleccionado/s de entre el grupo que comprende HFA 134a y HFA 227.
9. Una composición de acuerdo con cualquier Reivindicación precedente en la cual el ingrediente activo es un β_2 -agonista seleccionado de entre

Handwritten signature and initials in the top right corner, including the number '68'.

salbutamol, formoterol, salmeterol y TA-2005, sales de los mismos o su combinación con esteroides como por ejemplo dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida y su epímero 22R.

10. Un inhalador presurizado con medición de dosis para la administración de aerosoles que consiste en un envase que tiene parte o todas sus superficies metálicas internas hechas de acero inoxidable, aluminio anodizado o recubiertas con un recubrimiento orgánico inerte, que contiene una composición de acuerdo con las Reivindicaciones 1-9.

11. Un método para llenar el inhalador de la Reivindicación 10, que comprende:

- a) preparar una solución de uno o más ingredientes activos en uno o más cosolventes que opcionalmente contienen una cantidad apropiada de un componente de baja volatilidad;
- (b) llenar el dispositivo con dicha solución;
- (c) agregar una cantidad predeterminada de un ácido fuerte mineral;
- (d) agregar un propelente que contiene un hidrofluoroalcano (HFA);
- (e) fijar con válvulas y llenar con gas.



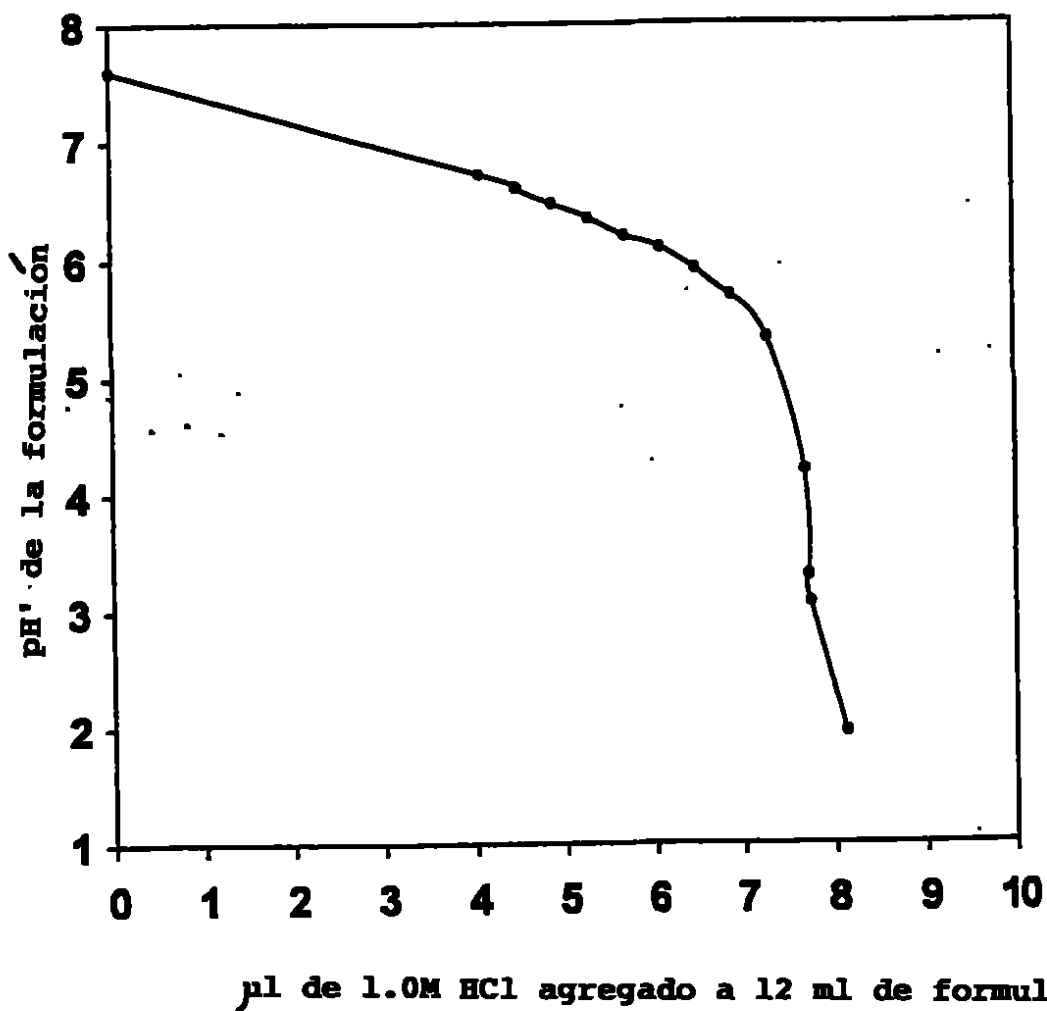
RESUMEN

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS EN SOLUCIÓN ESTABLE PARA INHALADORES PRESURIZADOS CON MEDICIÓN DE DOSIS

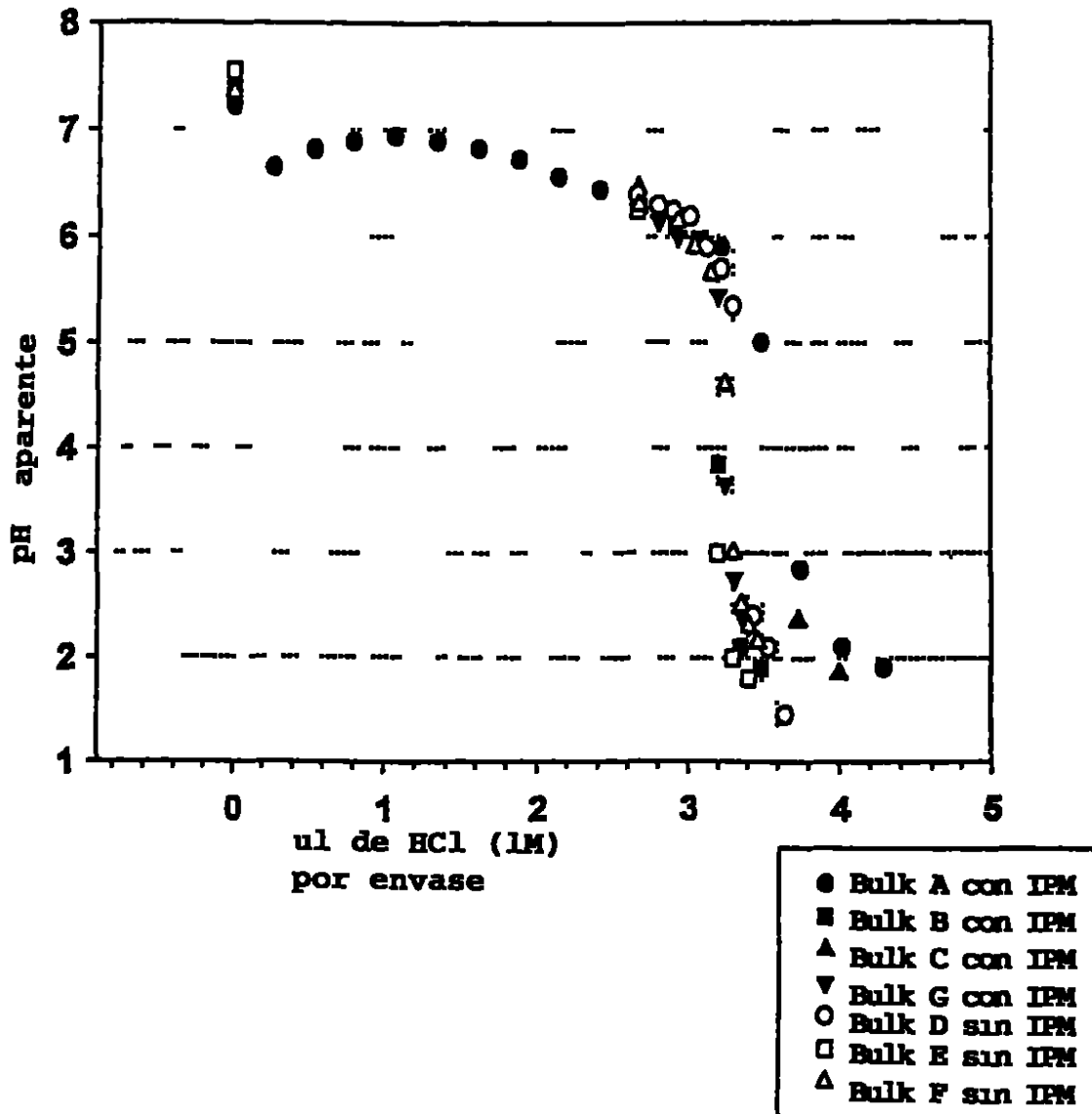
Una composición de aerosol en solución para usar en un inhalador en aerosol, que comprende un material activo, un propelente que contiene un hidrofluoroalcano, un cosolvente y opcionalmente un componente de baja volatilidad para aumentar el diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) de las partículas del aerosol al accionar el inhalador.

La composición se estabiliza usando una pequeña cantidad de ácido mineral y un envase apropiado que tiene parte o todas sus superficies metálicas internas hechas de acero inoxidable, aluminio anodizado o recubiertas con un recubrimiento orgánico inerte.

Fig. 1



Efecto de ácido clorhídrico sobre la Función de acidez (pH') de una solución de fumarato (12 $\mu\text{g}/100\mu\text{l}$) en Vertrel XF/HFA que contiene el 20% de etanol en peso



Efecto del Acido Clorhídrico sobre la Funcion de Acidez (pH) de la Solucion de Fumarato de Formoterol (12 ug/ 100 ul) en Vertrel XF/HFA que contiene el 12% p/p de Etanol

(IPM = Miristato de Isopropilo)

Yo, Cecilia Bianchetti,

Via Goldoni 1 - 20129 MILAN (ITALIA)

declaro entender bien los idiomas español e italiano, y declaro que este texto es una traducción completa, fiel y verdadera hecha por mí misma el día 30 de julio de 2001, de la Solicitud de Patente Internacional no. PCT/EP00/04635 de título "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS EN SOLUCIÓN ESTABLE PARA INHALADORES PRESURIZADOS CON MEDICIÓN DE DOSIS" depositada el día 22 de mayo de 2000, y aquí adjunta.

Milán, a 31 de julio de 2001

Cecilia Bianchetti

(firma)

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY
ORGANIZATION

世界知识产权组织

ORGANIZACION MUNDIAL
DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL



ORGANISATION MONDIALE
DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

المنظمة العالمية للملكية الفكرية

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

CERTIFICATION

It is hereby certified that the attached copy is a true copy of the record copy of International Application No PCT/EP00/04635, filed with the European Patent Office as receiving Office on 22 May 2000 (22.05.00) and received by the International Bureau on 30 Jun 2000 (30.06.00), including any pages containing corrections and/or rectifications transmitted by the competent Authority to, and received by, the International Bureau before the completion of the technical preparations for international publication.

By: The International Bureau

Judith Zahra
Head
PCT Examination Section I

Date: 21 June 2001 (21.06.01)

MINOJA, Fabrizio
Bianchetti Bracco Minoja Srl
Via Rossini, 8
I-20122 Milano
Italy

Y/Ref.: SCB564PCT/FM/cgr
By DHL

PCT

REQUEST

CONFIRMATION COPY

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 00 / 04 635

International Application No.:

(22 05 2000)

International Filing Date

22 MAY 2000

EUROPEAN PATENT OFFICE

PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum)

SCB564PCT

Box No. I TITLE OF INVENTION

STABLE PHARMACEUTICAL SOLUTION FORMULATIONS FOR PRESSURISED ME-

TERED DOSE INHALERS

Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43100 PARMA
Italy

☐ This person is also inventor.

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

State (that is, country) of nationality:

Italy IT

State (that is, country) of residence:

Italy IT

This person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☒ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☐ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

LEWIS, David
Via Palermo, 26/A
43100 PARMA
Italy

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (if this check-box
is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

UK

State (that is, country) of residence:

Italy IT

This person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☒ the United States
of America only☐ the States indicated in
the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

MINOJA, Fabrizio; BIANCHETTI, Giuseppe
BIANCHETTI BRACCO MINOJA SRL
Via Rossini, 8
20122 MILANO
Italy

Telephone No. 0039.02.76021213

Facsimile No. 0039.02.783078

Teleprinter No.

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

GANDERTON, David
Via Palermo, 26/A
43100 PARMA
Italy

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:
UK

State (that is, country) of residence:
Italy IT

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MEAKIN, Brian
Via Palermo, 26/A
43100 PARMA
Italy

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:
UK

State (that is, country) of residence:
Italy IT

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

BRAMBILLA, Gaetano
Via Palermo, 26/A
43100 PARMA
Italy

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:
Italy IT

State (that is, country) of residence:
Italy IT

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

FERRARIS, Alessandra
Via Palermo, 26/A
43100 PARMA
Italy

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:
Italy IT

State (that is, country) of residence:
Italy IT

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No.V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | |
|--|--|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ LR Liberia |
| ☒ AL Albania | ☒ LS Lesotho |
| ☒ AM Armenia | ☒ LT Lithuania |
| ☒ AT Austria | ☒ LU Luxembourg |
| ☒ AU Australia | ☒ LV Latvia |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ MA Morocco |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ MD Republic of Moldova |
| ☒ BB Barbados | ☒ MG Madagascar |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| ☒ BR Brazil | |
| ☒ BY Belarus | ☒ MN Mongolia |
| ☒ CA Canada | ☒ MW Malawi |
| ☒ CH and LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ MX Mexico |
| ☒ CN China | ☒ NO Norway |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ CU Cuba | ☒ PL Poland |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ PT Portugal |
| ☒ DE Germany | ☒ RO Romania |
| ☒ DK Denmark | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ DM Dominica | ☒ SD Sudan |
| ☒ EE Estonia | ☒ SE Sweden |
| ☒ ES Spain | ☒ SG Singapore |
| ☒ FI Finland | ☒ SI Slovenia |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ SK Slovakia |
| ☒ GD Grenada | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ GE Georgia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ GH Ghana | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ GM Gambia | ☒ TR Turkey |
| ☒ HR Croatia | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ HU Hungary | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ ID Indonesia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ IL Israel | ☒ UG Uganda |
| ☒ IN India | ☒ US United States of America |
| ☒ IS Iceland | |
| ☒ JP Japan | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ KE Kenya | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ ZA South Africa |
| | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ KR Republic of Korea | Check-boxes reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet: |
| ☒ KZ Kazakhstan | ☒ DZ Algeria |
| ☒ LC Saint Lucia | ☒ AG Antigua and Barbuda |
| ☒ LK Sri Lanka | |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM		☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box		
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1)				
item (2)				
item (3)				

☐ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s):

* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(II)). See Supplemental Box.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY	
Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):	Request to use results of earlier search; reference to that search (If an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):
ISA /	Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING	
This international application contains the following number of sheets: request : 04 description (excluding sequence listing part) : 16 claims : 02 abstract : 01 drawings : 02 sequence listing part of description : Total number of sheets : 25	This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. ☐ fee calculation sheet 2. ☐ separate signed power of attorney 3. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: 4. ☐ statement explaining lack of signature 5. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): 6. ☐ translation of international application into (language): 7. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 8. ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 9. ☒ other (specify): Request for fax acknowledgement
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT	
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).	
 Fabrizio MINOJA	22 May 2000 (22.05.00)

For receiving Office use only		2. Drawings: ☒ received: ☐ not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:	22 05. 2000 22 MAY 2000	
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.	

For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	30 JUNE 2000 30.06.00

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

REC'D 13 FEB 2001

WIPO

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference SCB564PCT	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 00/04635	International filing date (day/month/year) 22/05/2000	(Earliest) Priority Date (day/month/year)
Applicant CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 39.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-8 relate to a product which has only been defined by reference to an "amino-type drug". The term "amino-type drug" as used in the present independent claim 1 and in dependent claims 2-8 defines the product by a chemical group. However, a product cannot be sufficiently characterised by a chemical group as is done by an expression like "amino-type drug", because it is impossible to know which compositions are encompassed in this expression.

The claims cover all products having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such products. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product only by reference to the expression "amino type drug". Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the products mentioned in claim 9, and those prepared in examples 1, 2, 4 and 5, and the concept of " amino-type drug".

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/04635

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/12 B65D83/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K B65D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 13262 A (JAGER PAUL D ;KONTNY MARK J (US); NAGEL JURGEN H (DE)) 23 June 1994 (1994-06-23) cited in the application page 4, paragraph 4 -page 5, paragraph 1 page 4, last paragraph -page 6, paragraph 2 page 9, last paragraph -page 10, last paragraph page 12, last paragraph -page 15, last paragraph page 13; table 1 page 18; table 4 -/-	1,3-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2001

Date of mailing of the international search report

13/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/04635

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 23065 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;HOCHRAINER DIETER (DE); ZIERENBERG BE) 27 April 2000 (2000-04-27) page 1, line 3 - last line page 2, paragraph 3 page 5, paragraph 4 -page 6, paragraph 1; claim 1; example 3	1,2,9
A	US 4 499 108 A (SEQUEIRA JOEL A ET AL) 12 February 1985 (1985-02-12) column 1, line 5 - line 20; claim 1	1,2,9
T	WO 00 30608 A (BRAMBILLA GAETANO ;LEWIS DAVID (IT); VENTURA PAOLO (IT); GANDERTON) 2 June 2000 (2000-06-02) cited in the application page 1, paragraph 1 page 2, line 7 - line 18 page 2, last paragraph -page 3, paragraph 1 page 4, last paragraph -page 5, last paragraph page 7, line 12 - line 25 page 8, line 26 - line 28 page 9, line 8 - line 12 page 9, line 27 -page 10, line 5; claims; examples 1,3-7	1-11
A	WO 96 32099 A (GLAXO WELLCOME INC ;ASHURST IAN C (US); HERMAN CRAIG S (US); LI LI) 17 October 1996 (1996-10-17) page 2, line 12 - line 32 page 3, line 16 - line 25 page 5, line 6 - line 28 page 6, line 5 - line 19; claims 1,2,11,14-17; examples	10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/04635

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9413262 A	23-06-1994	AT 177941 T	15-04-1999
		AU 680227 B	24-07-1997
		AU 5740594 A	04-07-1994
		AU 6048694 A	04-07-1994
		BG 62382 B	29-10-1999
		BG 99760 A	29-02-1996
		BR 9307627 A	15-06-1999
		CZ 9501490 A	13-12-1995
		DE 69324161 D	29-04-1999
		DE 69324161 T	28-10-1999
		DK 673240 T	11-10-1999
		EP 0673240 A	27-09-1995
		ES 2129117 T	01-06-1999
		FI 952842 A	09-06-1995
		GB 2288978 A,B	08-11-1995
		GR 3030529 T	29-10-1999
		HU 72985 A	28-06-1996
		JP 3009924 B	14-02-2000
		JP 8509459 T	08-10-1996
		LV 10911 A	20-12-1995
		LV 10911 B	20-04-1996
		NO 952269 A	08-06-1995
		NZ 259192 A	26-05-1997
		PL 309333 A	02-10-1995
		SG 52459 A	28-09-1998
		SK 76095 A	08-01-1997
		WO 9413263 A	23-06-1994
		US 6045778 A	04-04-2000
		US 5676930 A	14-10-1997
		US 5955058 A	21-09-1999
		CN 1095265 A,B	23-11-1994
		RU 2126248 C	20-02-1999
		ZA 9309195 A	08-06-1995
WO 0023065 A	27-04-2000	DE 19847969 A	20-04-2000
		AU 6201999 A	08-05-2000
		US 6150418 A	21-11-2000
		AU 6337099 A	08-05-2000
		WO 0023037 A	27-04-2000
US 4499108 A	12-02-1985	NONE	
WO 0030608 A	02-06-2000	AU 1556300 A	13-06-2000
WO 9632099 A	17-10-1996	AP 791 A	17-12-1999
		AU 710382 B	16-09-1999
		AU 5480996 A	30-10-1996
		BG 102021 A	31-07-1998
		BR 9604976 A	09-06-1998
		CA 2217950 A	17-10-1996
		CN 1186430 A	01-07-1998
		CZ 9703259 A	18-03-1998
		EP 0820279 A	28-01-1998
		HU 9801526 A	28-10-1998
		JP 11509433 T	24-08-1999
		NO 974737 A	11-12-1997
		NZ 306278 A	29-07-1999
		PL 322778 A	16-02-1998

Information on patent family members

PCT/EP 00/04635

83

**STABLE PHARMACEUTICAL SOLUTION FORMULATIONS FOR
PRESSURISED METERED DOSE INHALERS**

The invention relates to stable pharmaceutical solution to be used with pressurised metered dose inhalers (MDIs) suitable for aerosol administration. In particular, the invention relates to solution to be used with pressurised metered dose inhalers (MDIs), suitable for aerosol administration containing β_2 -agonists and stable at room temperature for a pharmaceutically acceptable shelf-life.

Pressurised metered dose inhalers are well known devices for administering pharmaceutical products to the respiratory tract by inhalation.

Drugs commonly delivered by inhalation include bronchodilators such as β_2 -agonists and anticholinergics, corticosteroids, anti-leukotrienes, anti-allergics and other materials that may be efficiently administered by inhalation, thus increasing the therapeutic index and reducing side effects of the active material.

MDI uses a propellant to expel droplets containing the pharmaceutical product to the respiratory tract as an aerosol. Formulations for aerosol administration via MDIs can be solutions or suspensions. Solution formulations offer the advantage of being homogeneous with the active ingredient and excipients completely dissolved in the propellant vehicle or its mixture with suitable co-solvents such as ethanol. Solution formulations also obviate physical stability problems associated with suspension formulations so assuring more consistent uniform dosage administration.

For many years the preferred propellants used in aerosols for pharmaceutical use have been a group of chlorofluorocarbons which are commonly called Freons or CFCs, such as CCl_3F (Freon 11 or CFC-11), CCl_2F_2 (Freon 12 or CFC-12), and $\text{CClF}_2\text{-CClF}_2$ (Freon 114 or CFC-114).

Recently, the chlorofluorocarbon (CFC) propellants such as Freon 11 and Freon 12 have been implicated in the destruction of the ozone layer and their production is being phased out.

Hydrofluoroalkanes [(HFAs) known also as hydro-fluoro-carbons (HFCs)] contain no chlorine and are considered less destructive to ozone and these are

CONFIRMATION COPY

proposed as substitutes for CFCs.

HFA's and in particular 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134a) and 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227) have been acknowledged to be the best candidates for non-CFC propellants and a number of medicinal aerosol formulations using such HFA propellant systems have been disclosed.

Due to the higher polarity of the HFA propellants, in particular of HFA 134a (dielectric constant $D > 9.5$), with respect to CFC vehicles ($D < 2.3$), HFA solution formulations may suffer to a greater extent of chemical stability problems with respect to the corresponding CFC formulations.

Preparation of stable HFA solution formulations is even more critical when bronchodilator β_2 -agonists belonging to the class of the phenylalkylamino derivatives are concerned; said drugs, like formoterol and salbutamol (albuterol), may suffer of inherent chemical stability problems due to their susceptibility to oxidative conditions; moreover, in the view of the presence of some functional groups like formamide, a higher polarity of the vehicle may accelerate the rate of solvolysis reactions.

As far as formoterol, the currently marketed CFC solution formulation (Foradil®) exhibits indeed a limited shelf life, i.e. 12 months at refrigerator temperature, $4 \pm 2^\circ\text{C}$, and only 3 month at room temperature.

As far as salbutamol, no formulation as HFA solution for aerosol administration is currently on the market.

In consideration of the problems outlined, it would be highly advantageous to provide a formulation in the form of HFA solution to be administered by MDI's aimed at providing pharmaceutical doses of β_2 -agonists characterised by adequate shelf-life.

OBJECT OF THE INVENTION

It is an object of the invention to provide a formulation in the form of HFA solution to be administered by MDI's for providing pharmaceutical doses of β_2 -agonists into the low respiratory tract of patients suffering of pulmonary diseases such as asthma, characterised by adequate shelf-life. In particular, it is an object of the invention to provide a formulation in the form of HFA solution to be administered by MDI's for providing pharmaceutical doses of

formoterol with a greater shelf-life of that of the formulation currently on the market.

According to the invention there is provided a pharmaceutical composition comprising a β_2 -agonist belonging to the class of phenylalkylamino derivatives in a solution of a liquefied HFA propellant, a co-solvent selected from pharmaceutically acceptable alcohols, solution whose apparent pH has been adjusted to between 2.5 and 5.0 by addition of small amounts of a mineral acid. The composition of the invention shall be contained in a pressurised MDI having part or all of its internal metallic surfaces made of stainless steel, anodised aluminium or lined with an inert organic coating.

In fact, it has been found that, in the case of certain active ingredients such as β_2 -agonists, their chemical stability in HFA solution formulations could be dramatically improved by a proper and combined selection of the kind of cans as well as the apparent pH range. The attribution 'apparent' is used as pH is indeed characteristic of aqueous liquids where water is the dominant component (Mole Fraction > 0.95). In relatively aprotic solvents such as the HFA-ethanol vehicles used in these studies, protons are non-hydrated; their activity coefficients differ significantly from those in aqueous solution. Although the Nernst equation with respect to EMF applies and the pH-meter glass electrode system will generate a variable milli-volt output according to proton concentration and vehicle polarity, the "pH" meter reading is not a true pH value. The meter reading represents an apparent pH or acidity function (pH').

When the active ingredient was titrated with a strong acid in a model vehicle system commercially available (HFA 43-10MEE, Vertrel XF, Dupont), the pH' profile exhibits a shallow negative to about pH' = 5.5; thereafter the acidity function drops abruptly. Surprisingly the corresponding HFA formulations turned out to much more stable below pH' 5.5.

On the other hand, the use of inert containers allows to avoid the leaching of metal ions or alkali as a consequence of the action of the acid contained in the formulation onto the inner walls of the cans. Metal ions such Al^{3+} or alkali respectively deriving from the conventional aluminium or glass cans could in

87
88
89

turn catalyse radical oxidative or other chemical reactions of the active ingredient which give rise to the formation of degradation products.

According to a particular embodiment of the invention there is also provided a pharmaceutical composition further containing a low volatility component in such a way as to, besides increasing the mass median aerodynamic diameter (MMAD) of the aerosol particles on actuation of the inhaler as explained in the following, further improving the stability of the formulation. In fact, the addition of a low volatility component with a reduced polarity with respect to the co-solvent such as an ester may allow either to reduce the amount of acid to be added for adjusting the pH and diminish the polarity of the medium so limiting the possible uptake of environmental water. In the case of active ingredients such as formoterol, it is well known that the latter (e.g. humidity) could be detrimental to the stability of the active ingredient during storage. Accordingly, there is also provided a pressurised MDI for administering pharmaceutical doses consisting of an anodised aluminium container filled with a pharmaceutical composition consisting of a formoterol fumarate solution in HFA 134a as a propellant in turn containing 12% w/w ethanol as a co-solvent and 1.0% w/w isopropyl myristate as a low volatility component, the apparent pH of said solution having been adjusted to between 3.0 and 3.5 by addition of small amounts of hydrochloric acid. The expression '% w/w' means the weight percentage of the component in respect to the total weight of the composition.

The shelf-life of the formulation put in the device of the invention could be predicted to be greater than two years at the refrigerator temperature (4-10°C) and three months at room temperature.

A person sufficiently skilled in the art can easily apply the teaching of the present invention to the preparation of HFA solution formulations containing other active ingredients bearing functional groups, sensitive to hydrolytic and/or oxidative reactions, such as formamide and catechol respectively.

WO 97/47286, EP 513127, EP 504112, WO 93/11747, WO 94/21228, WO 94/21229, WO 96/18384, WO 96/19198, WO 96/19968, WO 98/05302, WO 98/34595 and WO 00/07567 disclose HFA formulations in the form of suspensions in which β_2 -agonists such formoterol and salbutamol are either

88
90

exemplified and/or claimed.

WO 99/65464 refers to HFA formulations containing two or more active ingredients in which at least one is in suspension. The preferred formulations comprises salbutamol sulphate in suspension.

5 In WO 98/34596, the applicant described solution compositions for use in an aerosol inhaler, comprising an active material, a propellant containing a hydrofluoroalkane (HFA), a cosolvent and further comprising a low volatility component to increase the mass median aerodynamic diameter (MMAD) of the aerosol particles on actuation of the inhaler. Said application does not address
10 the technical problem of the chemical stability of the active ingredient but it rather concern the drug delivery to lungs.

In the international application n° PCT/EP99/09002 filed on 23/11/99 the applicant disclosed pressurised MDI's for dispensing solution of an active ingredient in a hydrofluorocarbon propellant, a co-solvent and optionally a
15 low-volatility component characterized in that part or all of the internal surfaces of said inhalers consist of stainless steel, anodised aluminium or are lined with an inert organic coating. The examples are referred only to steroids and anticholinergic agents and no acidified solutions are envisioned. As demonstrated in the example 1 of the present application, the use of coated
20 containers, even in the presence of an organic acid, is not sufficient for providing stable solution formulations of a phenylalkylamino derivative such as salbutamol.

EP 673240 proposes the use of acids as stabilisers preventing the chemical degradation of the active ingredient in aerosol solution formulations
25 comprising HFAs. Most examples relate to ipratropium bromide, an anticholinergic drug and only an example is presented for a β_2 -agonist, i.e. fenoterol. No exemplary formulations for salbutamol are provided. It is evident from the data reported in the example 1 of the present application, that salbutamol cannot be stabilised at all by addition of organic acids even when
30 stored in coated cans. Furthermore, apart from ipratropium bromide, in EP 673240 no guidance is given with respect to the amount of acid which has to be added in order to stabilise the medicaments without compromising the stability of the whole composition in the can. The only hint can be found on

page 5, lines 15 to 16 which says that an amount of inorganic acid should be added to obtain a pH value from 1 to 7, so a very broad and generic range.

WO 98/34596 refers to solution formulations containing a propellant and a physiologically acceptable polymer which could help the solubilisation and the stability as well of the active ingredients.

WO 00/06121 refers to propellant mixtures for aerosol dinitrogen monoxide and a hydrofluoroalkane in the preparation of suspension and solution aerosols. The use of dinitrogen monoxide may improve the stability at storage of oxidation-sensitive active ingredients. As far as β_2 -agonist such levosalbutamol sulphate, formoterol fumarate and salmeterol xinafoate, only examples referred to suspensions are reported.

WO 99/65460 claims pressurised MDI's containing stable formulations of a β -agonist drug in suspension or solution. Examples refer to solutions of formoterol fumarate containing an HFA propellant and ethanol as co-solvent, filled in conventional aluminium or plastic coated glass cans.

Samples stored under accelerated conditions (40°C, 75% relative humidity) for a very short period, one month, exhibited about 10% loss of drug. According to pharmaceutical guidelines on stability, loss of 10% of active ingredient does not meet the criteria of acceptance. Moreover, as it is evident from the data reported in Example 2 of the present application, following the teaching of WO 99/65460 stable formoterol solution formulations cannot be provided. Applicant has indeed demonstrated that the presence of low-volatility components does not substantially affect the chemical stability of the compositions. In some cases, they could even improve it.

According to a further aspect of the invention there is provided a method of filling an aerosol inhaler with a composition of the invention, the method comprising:

- (a) Preparation of a solution of one or more active ingredients in one or more co-solvents optionally containing an appropriate amount of a low volatility component.
- (b) Filling of the device with said solution.
- (c) Adding a pre-determined amount of a strong mineral acid.

- (d) Adding a propellant containing a hydrofluoroalkane (HFA).
- (e) Crimping with valves and gassing.

Active ingredients which may be used in the aerosol compositions of the invention are short- and long-acting β_2 -adrenergic agonists such as salbutamol, formoterol, salmeterol, TA 2005, salt thereof and their combinations with steroids such as beclomethasone dipropionate, fluticasone propionate, budesonide and its 22R-epimer. Other amino type drugs bearing functional groups sensitive to oxidative and/or hydrolytic reactions can be advantageously used.

Preferably the composition will be contained in anodised aluminium cans. Suitable coated device can also be used.

Metering valves fitted with gaskets made of chloroprene-based rubbers can preferably be used to reduce the ingress of moisture which, as previously mentioned, can adversely affect the stability of the drug during storage. Optionally, further protection can be achieved by packaging the product in a sealed aluminium pouch.

The hydrofluorocarbon propellant is preferably selected from the group of HFA 134a, HFA 227 and mixtures thereof.

The co-solvent is usually an alcohol, preferably ethanol.

The low volatility component, when present, has a vapour pressure at 25°C lower than 0.1 kPa, preferably lower than 0.05 kPa. It could be selected from the group of glycols, particularly propylene glycol, polyethylene glycol and glycerol, esters for example ascorbyl palmitate, isopropyl myristate and tocopherol esters.

The compositions of the invention may contain from 0.2 to 10% w/w of said low volatility component, preferably between 0.5 and 2.0% w/w.

Propylene glycol, polyethylene glycol, glycerol and esters are the preferred low-volatility components.

The function of the low volatility component is to modulate the MMAD of the aerosol particles and preferably to further improve the stability of the formulation. With respect to the latter aspect, particularly preferred is the use of isopropyl myristate.

The apparent pH range is advantageously comprised between 2.5 and 5.0, preferably between 3.0 and 4.5, even more preferably between 3.0 and 3.5. Strong mineral acids such as hydrochloric, nitric, phosphoric are preferably used to adjust the apparent pH.

5 The amount of acid to be added to reach the desired apparent pH will be pre-determined in the model vehicle reported before and it will depend on the type and concentration of the active ingredient. In the case of formoterol, an amount comprised between 3 and 3.5 µl of 1.0 M hydrochloric acid should be preferably added.

10 The following examples further illustrate the invention.

Example 1

Stability of salbutamol (100 µg/dose)-HFA 134a solution as such and in the presence of different organic acids.

15 Compositions containing 24 mg of salbutamol (100 µg/dose), 10-20% (w/w) ethanol in HFA 134a put in 12 ml epoxy phenol resin lacquered cans, with or without addition of different organic acids, were stored at 40- 50°C.

The results in term of stability expressed as percentage of remaining drug determined by HPLC, are reported in Table 1.

92
94

Table 1

% SALBUTAMOL		
Acid	t = 42 days	t= 1.5 months at 4°C
None	69%	-
Oleic	69-70%	-
Xinafoic	70%	-
Citric (0.41 w/w)	-	40.0
Citric (0.02 w/w)	-	55.1
30% Acetic acid (0.4% w/w)	-	49.6
30% Acetic acid (0.14% w/w)	-	73.8

The results show that the addition of organic acids does not improve the stability of salbutamol even when coated cans are used.

Example 2

Stability of formoterol (12µg/100µl) -HFA 134a compositions in epoxy-phenol resin lacquered cans.

Solution formulations were prepared by dissolving 1.44 mg of formoterol fumarate in HFA 134a in turn containing 15% w/w ethanol and 1.3% w/w glycerol. pMDIs were stored upright over the range 4-50°C for up to 28 days. Formoterol content was determined by HPLC and the percent residual concentrations calculated relative to the 12µg/shot nominal dose. The percent residual formoterol concentration is reported in Table 2. Derived Arrhenius parameters were used to estimate rate constants at ambient temperature (18-25°) and solutions stored in a domestic refrigerator (4-10°); these rate constants were used to calculate predicted shelf-life for 5% and 10% degradation of formoterol.(Table 3).

The calculated shelf-life data in Table 3 indicates that formoterol is not stable in this HFA 134a-ethanol-glycerol vehicle.

6893
25

Table 2: Degradation Rate Data for Formoterol-HFA 134a
pMDI Solutions (12µg/100µl)
Vehicle: HFA 134a with 1.3% w/w Glycerol, 15.0%
w/w Ethanol
Epoxy-phenol lacquered cans stored upright

5

Time (days)	Percent Residual Conc. Formoterol				
	50°C	43°C	40°C	25°C	4°C
Initial	99.7	99.7	99.7	99.7	99.7
2	92.5	-	-	-	-
4	87.2	89.4	-	-	-
6	80.6	-	-	-	-
7	-	-	89.0	-	-
10	74.9	-	-	-	-
12	72.1	79.4	-	-	-
14	67.0	-	81.7	92.0	-
16	64.4	75.7	-	-	-
18	59.5	-	-	-	-
20	59.5	74.5	-	-	-
24	54.6	68.6	-	-	-
28	47.2	63.3	71.3	86.6	96.7
r	0.995	0.989	0.993	0.997	-
Rate Constant (day ⁻¹ x 10 ³)	2.53	1.49	1.17	0.51	0.11
Arrhenius Plot Parameters: $K = Ae^{E/RT}$					
$A = 2.28 \times 10^6 \text{ day}^{-1}$: $E = 49.4 \text{ kJ mol}^{-1}$; $r = 0.9985$					

6294
96

Table 3: Predicted Shelf Life Data for Formoterol-HFA 134a pMDI Solutions (12µg/100µl)

Vehicle: HFA 134a with 1.3% w/w Glycerol, 15% w/w Ethanol
Epoxy-phenol lacquered cans stored upright

5

Temperature	Rate Constant (day ⁻¹ x 10 ³)	Shelf-Life (days)	
		'10%	'5%
4°C	1.10	95	47
10°C	1.74	60	29
20°C	3.51	30	15
25°C	4.93	21	10

Example 3

Effect of hydrochloric acid on solution pH' (acidity function)

(a) 1.0 M hydrochloric acid was added incrementally to 50ml of HFA 43-10MEE (Vertrel XF) containing 20% w/w ethanol and pH' measured after each aliquot of acid. Figure 1 shows the resultant titration curve normalised to the usual fill volume of a pMDI can (12ml). The pH' profile exhibits a shallow negative slope to about pH'=5.5; thereafter the acidity function drops abruptly.

(b) Experiment (a) was repeated with formoterol formulations containing a lower concentration of ethanol (12% w/w) and with the addition of 1.0% isopropyl myristate. The resultant pH profile, for replicate bulk solutions, shown in Figure 2 is similar in shape with the abrupt fall in pH' per unit increment of acid again commencing at about pH' = 5.5. However, only about half the acid is required to achieve the same reduction in pH'. This is largely due to the reduction in ethanol content; Figure 2 also shows similarity in the profiles obtained with and without isopropyl myristate.

Example 4

Effect of pH' on Stability of Formoterol Solutions in HFA 43-10MEE containing 20% w/w ethanol

Aliquots of 1.0 M hydrochloric acid were added to 12ml of formoterol solution in glass vials. After measurement of pH, valves were crimped on and the vials stored upright at 50°C. Vial samples containing different

concentrations of acid were assayed for residual formoterol after 10 and 20 days storage. The pH' of a third vial was determined after 40 days storage. Results are shown in Table 4. Table 4 shows changes in pH on storage; this is probably largely associated with leaching of alkali from the soft glass of the vials. However, overall consideration of the pH' and formoterol content data implies that the stability of a solution formulation of the drug in HFA can be improved by the addition of mineral acid to provide a formulation with pH' between 2.5-5.0.

Table 4: pH' and Formoterol Content of Formoterol-Vertrel XF/HFA Solutions (12µg/100µl)

Vehicle: Vertrel XF/HFA with 20% Ethanol and Hydrochloric Acid

St Gobain glass vials stored upright

Acidity Function (Ph')		Percent Residual Conc. Formoterol		
Initial	40 days	Initial	10 days	20 days
1.8	2.8	100	4.8	Nil
2.1	4.4	100	75.1	70.7
2.6	4.2	100	97.2	86.7
3.3	4.2	100	97.1	89.9
5.6	6.6	100	95.8	92.1
7.4	6.7	100	85.4	67.2

96
98**Example 5****Stability of acidified formoterol-HFA 134a solutions in anodised cans**

Formoterol formulations (12µg/100µl) were prepared by dissolving 1.44 mg of formoterol fumarate in HFA 134a containing 12% w/w ethanol with and without 1.0% w/w isopropyl myristate. The latter was included as a non-volatile excipient with the potential for increasing MMAD if so desired. It also improves the solubility of formoterol in the vehicle and reduces polarity of the vehicle compared to the addition of glycerol.

pMDI cans containing 3.1-3.4µl 1.0 M hydrochloric acid were set down on storage, upright and inverted, at 4°C to 50°C and samples taken for analysis of formoterol content at appropriate intervals.

Stability data obtained after 70 days of storage are given in Table 5.

A matrix of formulations containing 1.44 mg (12µg/100µl) formoterol fumarate were prepared in HFA 134a containing 12.0% w/w ethanol with or without 1.0% w/w isopropyl myristate as non-volatile excipient. Aliquots of drug concentrate were transferred to anodised cans and 3.15-3.35µl of 1.0M hydrochloric acid added prior to crimping with 50µl valves and gassing between 22 and 28 replicates at each acid strength were prepared.

To determine residual formoterol, 30 x 50µl shots were discharges into DUSA tubes. The acid range selected was anticipated to give pH' values of 3.0-3.5 and to determine the formulation sensitivity to small changes in acid concentration. Cans were placed on stored upright and inverted (valve up and down respectively) at 25-50°C.

Table 5 shows the results obtained at 40° and 50° after 11-40 day's storage. Each value (expressed as per cent nominal drug concentration) is obtained from a different can.

Initial values were obtained for two cans of each acid strength. Inspection of the data shows all assay values to within the reproducibility of the HPLC assay and independent of acid strength. A similar conclusion was drawn for the storage time point replicates, i.e., independent of acid strength (3.2-3.3µl) or whether cans were stored upright or inverted. Consequently for kinetics calculation the mean value for initial (n=10) and subsequent time points (n=6) was used.

In Table 6 are reported the Arrhenius parameters together with estimated shelf lives at 4, 10 and 25°C. The $t_{3\%}$ is predicted to be greater than 3 months at ambient temperature and approximately 2 years at 4°C.

BS
ga
197

Table 5: Stability Data for Formoterol Fumarate Solutions (12µg/100µl) in HFA

134a containing 12.0% Ethanol ± 1.0% Isopropyl Myristate

(values are expressed as percent nominal)

Anodised cans fitted with 50µl valves/30 doses collected per can

Different cans assessed at each condition

Cans stored upright (* inverted)

1.0M HCl µl per Can	STORAGE CONDITION/No isopropyl myristate							
	Initial		40°C; 40 days		50°C; 11 days		50°C; 33 days	
	1 st Can	2 nd Can	1 st Can	2 nd Can	1 st Can	2 nd Can	1 st Can	2 nd Can
3.15	99.8	99.6	-	-	-	-	-	-
3.20	100.8	99.7	96.0	93.2*	96.7	96.5	88.5	89.9*
3.25	97.9	98.8	93.9	94.3*	96.4	96.5	92.2	91.5*
3.30	97.3	98.9	93.7	93.7*	97.0	89.1	90.9	92.8*
3.35	100.0	98.3	-	-	-	-	-	-
Mean	99.1		94.1		95.4		91.0	
C.V.	1.1%		1.0%		3.2%		1.8%	

1.0M HCl µl per Can	STORAGE CONDITION/1.0% isopropyl myristate							
	Initial		40°C; 33days		50°C; 11 days		50°C; 31 days	
	1 st Can	2 nd Can	1 st Can	2 nd Can	1 st Can	2 nd Can	1 st Can	2 nd Can
3.15	101.1	99.3	-	-	-	-	-	-
3.20	97.0	100.2	94.4	93.2*	93.8	93.6	90.6	92.7*
3.25	101.4	100.2	98.6	95.0*	96.1	95.9	91.6	89.7*
3.30	99.9	100.8	92.8	95.3*	95.6	95.7	90.0	89.6*
3.35	99.2	97.2	-	-	-	-	-	-
Mean	99.6		94.9		95.1		90.7	
C.V.	1.5%		2.2%		1.2%		1.4%	

10/12/99

Table 6: Shelf Life Prediction for Acidified Formoterol Fumarate Solution
(12µg/100µl) in HFA 134a containing 12% w/w Ethanol ± 1.0% w/w
isopropyl Myristate (IPM)
Anodised aluminium cans

TIME (days)	FORMOTEROL FUMARATE (percent nominal)					
			40°C			
	Nil IPM	1% IPM	Nil IPM	1% IPM		
0	99.1	99.6	99.1	99.6		
11	95.4	95.1	-	-		
31	-	90.7	-	-		
33	91.0	-	-	94.9		
40	-	-	94.1	-		
Rate Const. (day ⁻¹ x 10 ³)	2.52	2.94	1.29	1.46		
Arrhenius Parameters						
		Frequency Factor (day ⁻¹)	Activation Energy (kJ mol ⁻¹)			
Nil IPM						
1% w/w IPM		3.19 x 10 ⁶	56.3			
		9.63 x 10 ⁶	58.9			
TEMPERATURE	Nil IPM			1.0% w/w IPM		
	Rate Const.	t _{10%}	t _{5%}	Rate Const.	t _{10%}	t _{5%}
	(day ⁻¹)	(days)		(day ⁻¹)	(days)	
	4°C	7.8 x 10 ⁻⁵	1344	657	7.8 x 10 ⁻⁵	1360
10°C	1.3 x 10 ⁻⁴	802	392	1.3 x 10 ⁻⁴	789	386
25°C	4.4 x 10 ⁻⁴	240	117	4.4 x 10 ⁻⁴	225	110

CLAIMS

1. An aerosol composition which comprises an amino type drug bearing a functional group sensitive to oxidative and/or hydrolytic reaction in a solution of a liquefied HFA propellant, a co-solvent selected from pharmaceutically acceptable alcohols, wherein the pH of the solution has been adjusted to between 2.5 and 5.0 by addition of small amounts of a mineral acid such as hydrochloric, nitric or phosphoric acid.
2. A composition according to claim 1, wherein the pH of the solution has been adjusted between 3.0 and 3.5.
3. A composition according to claims 1-2, wherein the solution includes a low volatility component with a vapour pressure at 25°C not more than 0.1 kPa, preferably not more than 0.05 kPa.
4. A composition according to any preceding claim, wherein the solution includes at least 0.2% by weight of the low volatility component and not more than 10% by weight.
5. A composition according to claims 1-4, wherein the cosolvent is an alcohol, preferably ethanol.
6. A composition according to any preceding claim, wherein the low volatility component is selected from a glycol or an ester.
7. A composition according to claim 6, wherein the low volatility component is isopropyl myristate.
8. A composition according to any preceding claim, wherein the propellant includes one or more HFAs selected from the group comprising HFA 134a and HFA 227.
9. A composition according to any preceding claim wherein the active ingredient is a β_2 -agonist selected from salbutamol, formoterol, salmeterol and TA-2005, salts thereof or their combination with steroid such as beclomethasone dipropionate, fluticasone propionate, budesonide and its 22R-epimer.
10. A pressurised metered dose inhaler for aerosol administration consisting of a container having part or all of its internal metallic surfaces made of stainless steel, anodised aluminium or lined with an

inert organic coating, containing a composition according to claims 1-9.

11. A method of filling the inhaler of claim 10, the method comprising:

- (a) preparation of a solution of one or more active ingredients in one or more co-solvents optionally containing an appropriate amount of a low volatility component;
- (b) filling the device with said solution ;
- (c) adding a pre-determined amount of a strong mineral acid ;
- 10 (d) adding a propellant containing a hydrofluoroalkane (HFA);
- (e) crimping with valves and gassing.

ABSTRACT**STABLE PHARMACEUTICAL SOLUTION FORMULATIONS FOR
PRESSURISED METERED DOSE INHALERS**

5

An aerosol solution composition for use in an aerosol inhaler comprises an active material, a propellant containing a hydrofluoroalkane, a cosolvent and optionally a low volatility component to increase the mass median aerodynamic diameter (MMAD) of the aerosol particles on actuation of the inhaler.

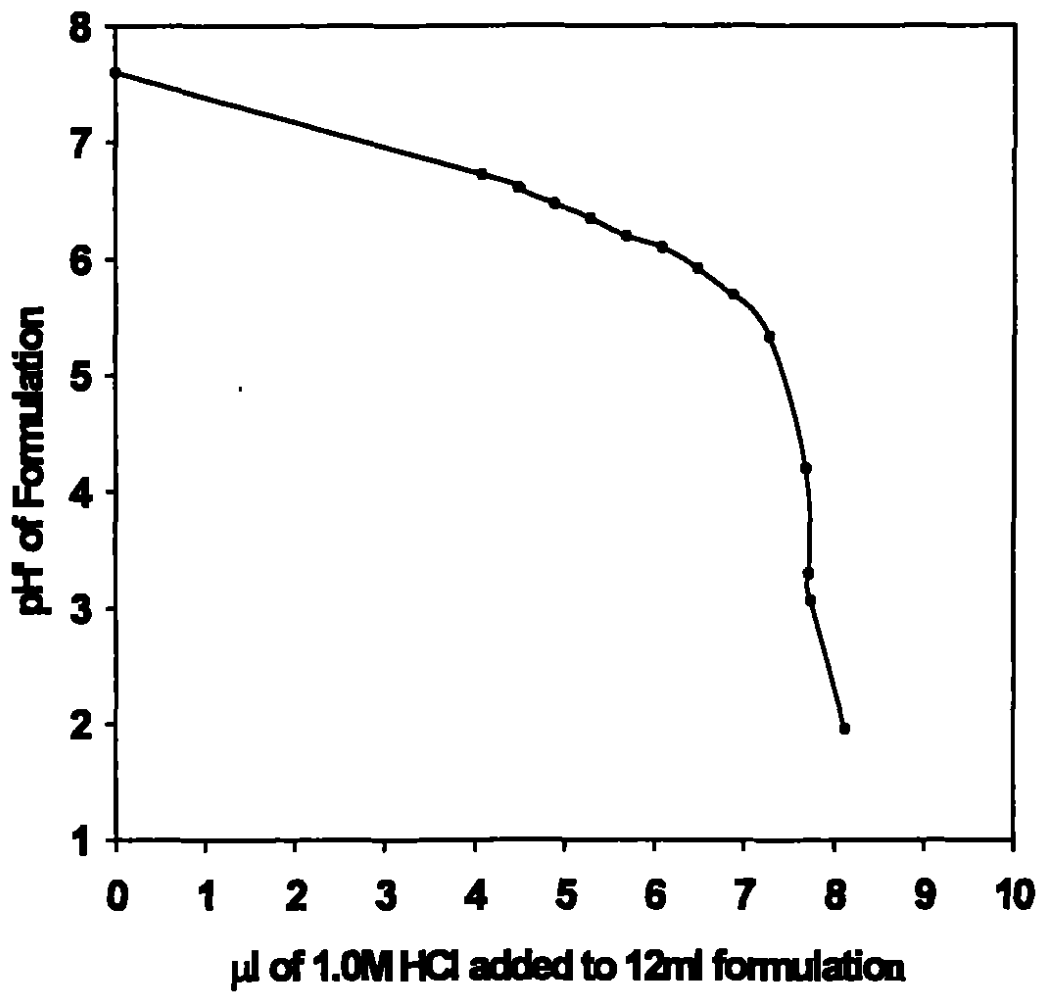
10

The composition is stabilized by using a small amount of mineral acid and a suitable can having part or all of its internal metallic surfaces made of stainless steel, anodized aluminium or lined with an inert organic coating.

105
647
103

SHEET 1/2

Fig. 1

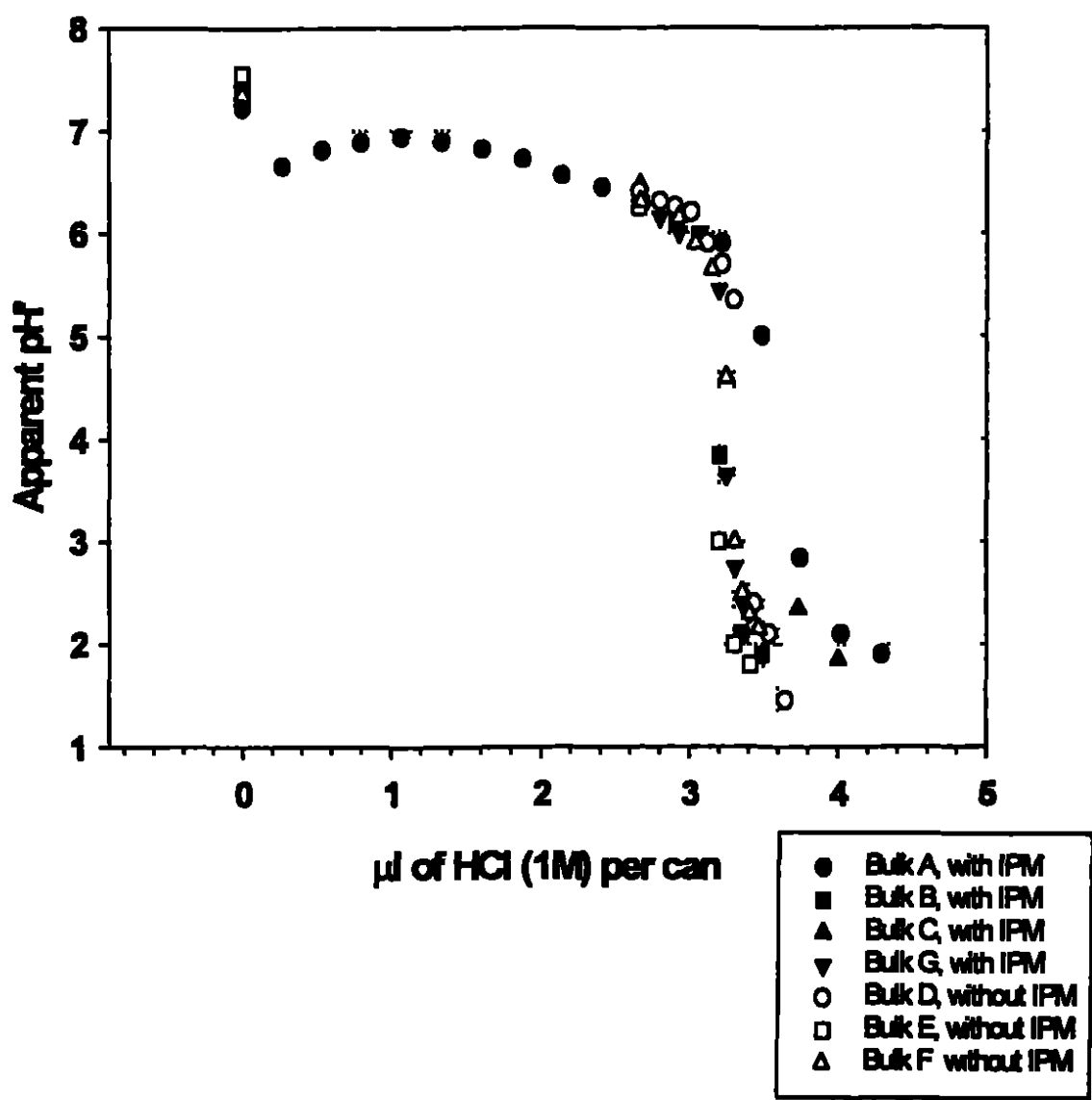


Effect of hydrochloric acid on Acidity Function (pH) of Formoterol Fumarate Solution (12μg/100μl) in Vertrel XF/HFA containing 20% w/w Ethanol.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

[Handwritten signatures and initials]
104

SHEET 2/2
Fig 2



Effect of hydrochloric Acid on Acidity Function (pH) of Formoterol Fumarate Solution (12µg/100µl) in Vertrel XF/HFA containing 12% w/w Ethanol

(IPM = Isopropyl Myristate)