

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1) SOLICITUD DE:

☐ Corrección de error material ☒ Modificación a una solicitud

2) S LICITANTE

Nombre: CHIESI FARMACEUTICI
S.P.A.

Dirección: Via Palermo, 26/a Parma,
Italia

Nacionalidad o Domicilio: Parma,
Italia

Lugar de Constitución: Italia

Teléfono:

Fax:

E. Mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO

3) REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DILIA MARIA
RODRÍGUEZ D'ALEMAN
Dirección: Carrera 11 N°. 93-43 Of.
404 Santafé de Bogotá D.C.

Teléfono: 6350835 Fax: 6350824

E. Mail:

clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4) NUMERO DE EXPEDIENTE: 01040781

5) DESCRIPCIÓN DE LA CORRECCIÓN O MODIFICACIÓN SOLICITADA:

Según instrucción directa de mi poderdante, y con el objetivo de brindar mayor claridad y especificidad al capítulo reivindicatorio de la solicitud de la referencia, en virtud del artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, presento a usted un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza al originalmente presentado de las páginas 17 y 18, en el que se ha modificado la reivindicación número uno (No. 1), restringiendo el significado del fármaco del tipo amino incluido en dicha reivindicación original a fármacos específicamente del tipo fenilamina como figura en la nueva reivindicación, así:

"1. Una composición en aerosol que comprende un ingrediente activo β_2 -agonista del tipo fenilalquilamino que posee un grupo funcional sensible a reacciones de oxidación o hidrólisis en una solución de un propelente de HFA licuado, un cosolvente seleccionado de entre alcoholes farmacéuticamente aceptables, donde el pH de la solución se ha ajustado entre 2.5 y 5.0 por adición de pequeñas cantidades de un ácido mineral como por ejemplo ácido clorhídrico, nítrico o fosfórico."

Valga anotar que la adición de esta reivindicación de ninguna manera constituye una ampliación al contenido de la solicitud presentada inicialmente, por el contrario, ésta corresponde a una descripción más detallada y explícita de la materia contenida en la patente solicitada; de hecho la modificación obedece al soporte de la descripción que indica en la página 3 y siguiente, cómo la presente invención comprende un fármaco β_2 -agonista perteneciente a la clase de derivados fenilalquilamino en una solución como la que enuncia la reivindicación 1 y especifican las subsiguientes reivindicaciones dependientes.

Anexo: Nuevo capítulo reivindicatorio

6) Comprobante de pago No. 03.91680
04.194

Fecha: Dic 18, 2003
Ene 5, 2004

7) Anexos:

☒ Comprobante de la tasa

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Certificado de Existencia y Representación legal, cuando el solicitante sea persona Jurídica

8)

Nombre: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Firma:

C.C.: 41.654.882 TP: 20824 CSJ

122
122

SUPERINTENDENCIA Y CONTROL
Indicacion : 01000701 00000006
Fecha (MM/AA): 2004-12-06 15:43:03
Folio : 002 PATENTES 0 1 DE 6/1000 3-5 Lineas
Dependencia: 2000 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 92,600
FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2003

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6689268	10/12/2003	2,100,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	DETALLE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50095-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEtras COMERCIALES	82,000.00
		TOTAL :	\$ 82,000.00

SOM: OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Supervisión y Control
Certificación: 01040781 00000000
Fecha (MM): 2004-01-05 15:43:18
Tramite: 002 PH/ELMS D
Dependencia: 2020 DIVISION DE MANEJO DE CUENTAS

T.L. 3
123

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 04 - 194
FECHA : ENERO 5 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	0095901	05/01/2004	2,446,500.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	3,000.00
		TOTAL :	3,000.00

SOM: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Hb
124REIVINDICACIONES

1. Una composición en aerosol que comprende un ingrediente activo β_2 -agonista del tipo fenilalquilamino que posee un grupo funcional sensible a reacciones de oxidación o hidrólisis en una solución de un propelente de HFA licuado, un cosolvente seleccionado de entre alcoholes farmacéuticamente aceptables, donde el pH de la solución se ha ajustado 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

177 5
125

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.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 01-40781

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 530, DE

FECHA 31 DE JULIO DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 28 DE OCTUBRE DE 2003.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud calga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI

NO **X**

129
127

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

uix

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctora
Dilia Rodríguez
Apoderada

Oficio N° 12243

REFERENCIA	Radicación	01 40781
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	012

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 01 40781, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 5-13
- . Ejemplos: folios 13-20
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: 126-127
- . Se reivindica prioridad presentada en la oficina internacional, el 22.05.00, bajo el número PCT/EP00/014635

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 11 de la presente solicitud, se refiere a una composición en aerosol que comprende un ingrediente activo agonista beta-2 en una solución propelente de HFA licuado, un cosolvente seleccionado de entre alcoholes y donde el pH de la solución se ha ajustado entre 2.5 y 5.0 por adiciones de pequeñas cantidades de ácido mineral.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 9/12

Claridad de la solicitud

El artículo 30 de la decisión 486 establece que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

750
128

La expresión "beta-2-agonista del tipo fenilalquilamino que posee un grupo funcional sensible a reacciones de oxidación o hidrólisis", trata de definir un grupo químico, pero no delimita de manera correcta los compuestos que se pretenden proteger, debido a que puede abarcar compuestos que no se encuentran dentro de la descripción; además pretende caracterizar compuestos por una propiedad (sensible a reacciones de oxidación o hidrólisis), lo cual le resta claridad a la reivindicación 1.

El término "alcoholes farmacéuticamente aceptables" de la reivindicación 1 es muy general y puede abarcar compuestos que no se encuentran en la descripción.

La expresión "como por ejemplo" no delimita de manera exacta los ácidos que se encuentran dentro de las composiciones de la reivindicación 1.

El inhalador de la reivindicación 10, no está correctamente descrito, debido a que no define las características técnicas del mismo (tamaño, espesor de la lámina, tipo de aluminio, etc).

El método de la descripción 11 no define las condiciones específicas (temperatura, presión, fuerza de cerrado, etc) que lo diferencien de los del estado de la técnica.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 22.05.00-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	WO 9413262	"Formulaciones medicinales estabilizadas de aerosol en solución"	23.06.94

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la NOVEDAD

El artículo 16 de la decisión 486 contempla que *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"*

La solicitud WO 9413262 se relaciona con composiciones en aerosol que comprenden medicamentos que se degradan o descomponen por la interacción con solventes y agua; las soluciones contienen:

- 131
129
- Un HFA
 - Un ingrediente activo degradable en el sistema propelente
 - Etanol
 - Ácido clorhídrico
 - Miristato de isopropilo

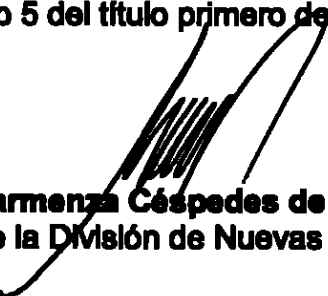
Comparando elemento por elemento, las composiciones de las reivindicaciones 1-9 son iguales a las de las anterioridades citadas y pueden afectar la novedad de la presente solicitud.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 9413262	1-9	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001


Álex Carmona Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

26 OCT. 2023

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO Número 1657	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
--	--

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ³ A61K 9/00	A1	(11) International Publication Number WO 94/13262 (43) International Publication Date 23 June 1994 (94.06.23)
(21) International Application Number PCT/US93/11801 (22) International Filing Date 6 December 1993 (93.12.06) (30) Priority Data 07/987,832 9 December 1992 (92.12.09) US 08/153,549 22 November 1993 (93.11.22) US (71)(72) Applicants and Inventors: JAGER, Paul, D. [US/US]; 195 Kendall Circle, Waterbury, CT 06708 (US). KONINY, Mark, J. [US/US]; 19 Cornwell Drive, New Milford, CT 06776 (US). NACHEL, Jürgen, H. [DE/DE]; Talstrasse 142, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE). (74) Agents: SWEENEY, John, F. et al.; Morgan & Finnegan, 345 Park Avenue, New York, NY 10154 (US).		(31) Designated States AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, EE, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LE, LU, LV, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, EE, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.
(54) Title: STABILIZED MEDICINAL AEROSOL SOLUTION FORMULATIONS (57) Abstract Stabilized medicinal aerosol solution formulations comprising medicaments that degrade or decompose by interaction with solvents or water, an HFC propellant, a cosolvent and an acid are described. Further, specific medicinal aerosol solution formulations comprising ipratropium bromide or fenoterol, ethyl alcohol, 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoroethane, and either an inorganic acid or an organic acid are described. The acids are present in amounts sufficient to reduce the degradation of the medicaments to acceptable levels.		

130
B2

131/133

4

administration wherein the medicament and excipients are completely dissolved.

The term "stabilized aerosol solution formulation" means an aerosol solution formulation which exhibits substantial chemical stability over time.

Ipratropium bromide is an anticholinergic bronchodilator marketed under the trademark "ATROVENT." This medicament is administered as an aerosol suspension formulation which contains a mixture of CFCs (dichlorodifluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, and trichloromonofluoromethane) as the propellant, and soya lecithin.

Studies have demonstrated that stable aerosol solution formulations of ipratropium bromide can be obtained by dissolving ipratropium bromide in a homogeneous system comprising HFC-134(a), ethanol, and either an inorganic acid or an organic acid. The particular type and amount of acid added to the system will define the level of acidity which is critical in obtaining a stable solution formulation.

Thus, the present invention provides stabilized aerosol solution formulations comprising a medicament, an HFC propellant, a cosolvent, and an inorganic acid or an organic acid. A small amount of water (up to about 5% by weight) may also be present in the propellant/cosolvent system.

Suitable HFC propellants are those which, when mixed with the cosolvent(s), form a homogeneous propellant system in which a therapeutically effective amount of the medicament can be

132
+74

dissolved. The HFC propellant must be toxicologically safe and must have a vapor pressure which is suitable to enable the medicament to be administered via a pressurized MDI. Additionally, the HFC propellant must be compatible with the components of the MDI device (such as containers, valves, and sealing gaskets, etc.) which is employed to administer the medicament. Preferred HFC propellants are 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFC-134(a)) and 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFC-227). HFC-134(a) is particularly preferred. Other examples of HFC propellants are HFC-32 (difluoromethane), HFC-143(a) (1,1,1-trifluoroethane), HFC-134 (1,1,2,2-tetrafluoroethane), and HFC-152a (1,1-difluoroethane).

It will be apparent to those skilled in the art that non-halogenated hydrocarbon propellants may be used in place of the HFC propellants in the present invention. Examples of non-halogenated hydrocarbons are saturated hydrocarbons, including propane, n-butane, and isobutane, and ethers, including diethyl ether.

It will also be apparent to those skilled in the art that, although the use of a single HFC propellant is preferred, a mixture of two or more HFC propellants, or a mixture of at least one HFC propellant and one or more non-CFC propellants, may be employed in the aerosol solution formulation of the present invention.

A substantially non-aqueous HFC propellant/cosolvent system is preferred. Water may be present in small amounts as an impurity in the HFC propellant/cosolvent system, may be introduced during the manufacturing process or may permeate into the system through the valve or valve/container seals or gaskets. If desired, small amounts of water may be added (up to about 5% by weight) to the HFC/propellant system, for example, to aid in manufacturing.

133
131

If desired, pharmaceutically acceptable excipients can be included in the aerosol solution formulations of the present invention. For example, a soluble surface active agent can be added in order to improve the performance of valve systems employed in the MDI devices used for the aerosol administration of the formulations. Examples of preferred surface active agents are oleic acid, sorbitan trioleate, lecithin, and isopropylmyristate. Other suitable lubricants are well known in the art (see, for example, Published European Patent Application No. 0372777 (EPO 893122705)). Other excipients are: (a) antioxidants, for example ascorbic acid and tocopherol; (b) taste masking agents, for example, menthol, sweeteners, and artificial or natural flavors; and (c) pressure modifying agents, for example, n-pentane, isopentane, neo-pentane, and n-hexane.

The medicaments used in the present invention may be any substance which is suitable for aerosol administration from an MDI or similar device. The medicament must be soluble in the HFC propellant/cosolvent system and, characteristically exhibit significant degradation or decomposition in the HFC propellant/cosolvent system. The degradation or decomposition of the medicament must be acid sensitive in that the rate of degradation or decomposition can be effectively reduced by the addition of acid.

The decomposition and the degradation of the medicament may occur by various chemical mechanisms, the most significant being interaction of the medicament with the cosolvent or with the

TJG
134

calcium edentate, camsylate, esylate, fumarate, fluceptate, gluconate, glutamate, glycolarsanilate, hexylresorcinate, hydrobromide, hydrochloride, hydroxynaphthoate, iodide, isethionate, lactate, lactobionate, malate, maleate, mandelate, mesylate, methylbromide, methylnitrate, methysulfate, mucate, napsylate, nitrate, pantoate (embonate), pantothenate, phosphate/diphosphate, polygalacturonate, salicylate, stearate, subacetate, succinate, sulphate, tannate, tartrate, and triethiodide. Cationic salts may also be used. Examples of cationic salts include the alkali metals, e.g. sodium and potassium, and ammonium salts and salts of amines known to be pharmaceutically acceptable, e.g., glycine, ethylene diamine, choline, diethanolamine, triethanolamine, octadecylamine, diethylamine, triethylamine, 1-amino-2-propanol-amino-2-(hydroxymethyl) propane-1,3-diol and 1-3(3, 4-dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoethanol.

The chemical nature of the medicament defines the nature of the cosolvent, which may be any one of a number of organic solvents that are toxicologically safe and amenable to MDI solution formulations. By "cosolvent" is meant any solvent which is miscible in the formulation in the amount desired and which, when added provides a formulation in which the medicament can be dissolved in therapeutically effective amounts. Examples of cosolvents that contain hydroxyl functions (or other functions) capable of interacting with the medicament(s) in the formulation are: alcohols, for example, ethyl alcohol and isopropyl alcohol;

glycols for example, propylene glycol, polyethylene glycols, polypropylene glycols, glycol ethers, and block copolymers of oxyethylene and oxypropylene; and other substances, for example, glycerol, polyoxyethylene alcohols, and polyoxyethylene fatty acid esters.

Examples of cosolvents that may be inert to interaction with the medicament(s) are hydrocarbons, for example, n-propane, n-butane, isobutane, n-pentane, iso-pentane, neo-pentane, and n-hexane; and ethers, for example, diethyl ether.

A preferred cosolvent according to this invention is ethyl alcohol (ethanol).

The function of the cosolvent is to increase the solubility of the medicament and the excipients in the formulation. Thus, the amount of cosolvent present in the formulation defines the maximum amount of medicament and excipients that can be dissolved at a particular temperature.

The selection of the acid in the aerosol solution formulations of this invention depends on the medicament used and the acid concentration needed to effect an acceptable rate of degradation of the medicament. Ideally the preferred acid will have the same anion as that contained in the medicament, if any. However, in some instances, this may present solubility limitations. The acid may be any inorganic or mineral acid, for example, hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, or phosphoric acid, or the like. The acid may also be selected from the group of acids known to those skilled in the art as organic acids, which are in most cases considered to be weak acids relative to the inorganic acids. Representative of this group and preferred in this invention are ascorbic acid and citric acid, although other organic acids may also be suitable. However, according to this invention, citric acid is the most preferred acid because of MDI

135

~~136~~
136

degradation of ipratropium bromide exhibits a pH-rate minimum at pH 3.5. This corresponds to a hydrogen ion concentration of 3.2×10^{-4} molar (M) at 25°C. Although the concept of pH is poorly defined in non-aqueous systems, formulation evaluation studies were conducted using this concentration of hydrochloric acid in the HFC-134(a)/ethanol system containing ipratropium bromide. Samples stored at 50°C for five and one-half months exhibited less than 5.5% loss of ipratropium bromide. A summary of these results is illustrated in Figure 1.

A range of chemical compositions is given in Table 1 for aerosol solution formulations containing ipratropium bromide, HFC-134(a), and an inorganic acid, such as hydrochloric, nitric phosphoric, or sulfuric acid. The amount of alcohol present in the formulation defines the maximum amount of ipratropium bromide that can be dissolved at a particular temperature. The range of ipratropium bromide concentrations given in Table 1 is based on the maximum amount that can be safely dissolved without precipitation at room temperature for a given alcohol concentration. Acid content is given in units of normality which defines a pH range equivalent to 2.0 - 4.7 in an aqueous system.

137
119**TABLE 1****Ipratropium Bromide Aerosol Solution Formulations:****Range Of Chemical Compositions For An Inorganic Acid Formulation**

<u>Component</u>	<u>Contents per MDI Container</u>
Ipratropium Bromide as the Monohydrate	0.001 - 2.5% wgt./wgt.
Dehydrated (Absolute) Ethanol, USP	1.0 - 50.0% wgt./wgt.
1,1,1,2-Tetrafluoroethane, (HFC-134(a)) (Dupont Pharmaceutical Toxicity Grade)	50.0 - 99.0% wgt./wgt.
Inorganic Acid, USP/NF (Hydrochloric Acid)	0.01 - 0.00002 Normal
Water (Purified), USP	0.0 - 5.0% wgt./wgt.

A range of chemical compositions is given in Table 2 for aerosol solution formulations containing ipratropium bromide, HFC-134(a), and the organic acid, ascorbic acid. The range of ascorbic acid concentration presented in Table 2 was based on its acid dissociation constant(s), pKa(s), and the optimal pH range for a stable ipratropium bromide formulation (2.0-4.7) in an aqueous system. For ascorbic acid, 0.0045-275 mg/ml would be required to correspond to an aqueous pH range of 2.0-4.7. However, solubility limitations in the formulation must also be taken into consideration given the fact that ascorbic acid is only soluble to about 20 mg/ml in absolute ethanol and is expected to have a lesser solubility in an absolute ethanol/HFC-134(a) system. The information contained in Table 2 is presented for ascorbic acid and gives a range of ethanol content that is based on the

138
40TABLE 4Fenoterol Hydrobromide Aerosol Solution Formulation

<u>Component</u>	<u>Contents per MDI Container</u>
Fenoterol Hydrobromide	0.192% wght./wght.
Dehydrated (Absolute) Ethanol, USP	30.000% wght./wght.
1,1,1,2-Tetrafluoroethane, (HFC-134(a)) (Dupont Pharmaceutical Toxicity Grade)	67.806% wght./wght.
Citric Acid, USP	0.002% wght./wght.
Water (Purified), USP	2.000% wght./wght.
Total	100.000%

The amount of drug in an aerosol solution formulation that can be delivered through the valve of an MDI will depend on the active ingredient concentration (mg/ml) in the formulation and the metering volume (ul) of the valve. Commonly used valve sizes are 25, 50, 63 and 100 ul.

Metered dose inhalers containing aerosol solution formulations of medicaments can be manufactured using a number of conventional processing methods. One method, which is useful in the laboratory for the manufacture of small laboratory scale lots, is Dual Stage Pressure Fill. This method is shown in Tables 5 and 6 for two specific ipratropium bromide solution formulations using a 50-ul valve. Two methods for large scale manufacture are Single-Stage Cold Fill and Single-Stage Pressure Fill.