

x


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 02045199 00000002

Folios 50 ción

Fecha (APO): 2003-12-26 14:00:19

Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 400 OPOSICION

Expediente: 2003 PATENTACIÓN DE MARCA COLECTIVA

FORMULARIO UNICO DE OPOSICION 2000-12

1

OPOSICION A.

- | | |
|---|--|
| ☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados
☐ Marcas de Productos o Servicios | ☐ Marca Colectiva
☐ Marca de Certificación
☐ Lema Comercial |
|---|--|

2

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente 02-045-199

Solicitante: Boehringer Ingelheim Pharma KG

Apoderado: Emilio Ferrero

Título de la nueva creación o denominación del signo

 "NUEVOS POLVOS PARA INHALACIÓN QUE CONTIENEN
TIOTROPIO."

Gaceta 532 de 30/08/03, Página 341 Número de Publicación 54

3

OPOSICION PRESENTADA POR

OPOSITOR

Nombre	Laboratorio	Franco
Colombiano - LAFRANCOL S.A.		
Dirección: Carrera 1 No 48 - 84		
Teléfono: (092) 449 30 51		
Fax (092) 449 30 58		
Domicilio Cali - Valle		

IDENTIFICACION

C C	☐	NIT	☒
C E	☐	Otro	☐
Número 890,301,463-8			

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre	José Luis Reyes Villamizar
Dirección	Cra 17 No 88-23, Of 205
Teléfono	621 26 31
E-mail	reyes_abogados@cable.net.co
Fax	621 26 42
Domicilio	Bogotá, D C

IDENTIFICACION

C C	☒	NIT	☐
C E	☐	Otro	☐

 Número 79'152 473 de Usaquén
TP 44656

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION

Causal Incumplimiento de los requisitos de patentabilidad (Título Capítulo I Decisión 486 de 2000). Se vio en los Arts. 14 (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial) 15 (productos y procedimientos que no se consideran invención) 16 (una invención se considera nueva cuando no es obvia ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica) y 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia).

Justificación VER ANEXO

5

Comprobante de pago No.

03-94647

(Oposición) Fecha 26-12-2003

05-94655

(Próмога) Fecha 26-12-2003

6

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas
- ☒ Copia de la oposición para el traslado al solicitante

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA



157

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: EXPEDIENTE 02-045-199

TÍTULO SOLICITADO: "NUEVOS POLVOS PARA INHALACIÓN QUE CONTIENEN TIOTROPIO"

PUBLICACIÓN: Gaceta 532 de 30-09-2003, número de publicación 54

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA K.G.

APODERADO: EMILIO FERRERO

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **LAFRANCOL S.A.**, en desarrollo de lo dispuesto por los artículos 42 y siguientes de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina de Naciones, me permito solicitarle, muy respetuosamente, dar curso a la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **02-045-199**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16, 18 y 20 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **LAFRANCOL S.A.** legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mi cliente está interesado, por su misma condición de industria farmacéutica, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

3.1. Los polvos en cápsula para inhalación de Tiotropio, preferiblemente de "Bromuro de Tiotropio" o "monohidrato de Bromuro de Tiotropio", su tamaño promedio de partícula, su porcentaje en la formulación y la dosis carecen de Novedad, y si se acepta la tesis de la revelación textual, de Nivel Inventivo, a la luz de lo publicado en el documento WO 00/47200 de agosto 17 de 2000, con prioridad GB 9902689.0 de febrero 8 de 1999, anterior la prioridad invocada de octubre 10 de 2000, el cual revela lo siguiente:

- Un medicamento que contiene separadamente o juntos a) formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y b) una sal de Tiotropio farmacéuticamente aceptable (preferiblemente Bromuro de Tiotropio), en el tratamiento de enfermedades respiratorias inflamatorias u obstructivas (Reivindicaciones 1 a 5).
- Un medicamento que es administrado en forma inhalable: como aerosol o como una composición nebulizable (reivindicación 8).
- Un medicamento donde a) y/o b) se presentan en forma de polvo seco finamente dividido en una cápsula, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable finamente dividido como la Lactosa (Reivindicaciones 10 a 12 y 17).

- El Bromuro de Tiotropio tiene un **diámetro de partícula de 1 a 5µm** (página 12, ejemplo 93).
- Un medicamento el cual es un polvo seco en una cápsula, que contiene de 3 a 36µg de a) Fumarato Dihidrato de Formoterol, y de 3 a 80µg, **preferiblemente 5 a 50µg, especialmente 9 a 36µg** de b) Bromuro de Tiotropio y el vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad para llevar el peso total de polvo seco por cápsula entre 5mg y 50mg (pág 6 y Reivindicación 17).
- La formulación del ejemplo 2 revela una formulación que contiene Fumarato dihidrato de formoterol en 0.05%, Bromuro de Tiotropio en 0.05% y Lactosa monohidrato en 99.90%.

A continuación ampliaremos lo consignado anteriormente:

La publicación WO 00/47200 revela una composición farmacéutica de dos principios activos, o de tales principios activos por separado, en donde el Bromuro de Tiotropio se encuentra **en forma de polvo para inhalación**, tal como lo expresa la solicitud colombiana en curso.

De igual manera, el empleo de la sal de Tiotropio (Bromuro) en forma de polvo para inhalación que tiene un tamaño promedio de partícula de 0.5 a 10µm descrito en la reivindicación 7 carece de Novedad, puesto que en la solicitud internacional mencionada anteriormente, ya se revelaba el empleo de Bromuro de Tiotropio en diámetro de partícula de 1 a 5µm (ver pág 12, ejemplo 93).

En el mismo sentido, la dosis descrita en la reivindicación 18 de la solicitud en trámite caracterizada porque contiene entre 1,2 y 80µg de tiotropio, carece de Novedad puesto que la solicitud internacional tantas veces mencionada, revela unidades de dosis del principio activo de 1 a 140µg (ver pág 4) y de 3 a 80µg (ver pág 6 y reivindicación 17), rango que como se puede observar, se encuentra comprendido en el revelado por el arte anterior.

En la página 4 y en las reivindicaciones 10 a 12 de la publicación internacional WO 00/47200 se prefieren como vehículo farmacéuticamente aceptable

sacáridos (mono, di y polisacáridos) y alcoholes de azúcares tales como arabinosa, glucosa, fructosa, lactosa, maltosa, almidones, dextrano o manitol, (preferiblemente Lactosa Monohidrato); en consecuencia, las reivindicaciones 9 y 10 de la solicitud colombiana carecen de nivel inventivo, puesto que en ellas se revelan las mismas sustancias auxiliares.

También es importante resaltar que el tamaño medio de partículas de la sustancia auxiliar más gruesa (15 a 80µm y 17 a 50µm) descrito en las reivindicaciones 1 y 5 de la solicitud en curso, también se encuentra revelado en la publicación internacional WO 00/47200, puesto que en la página 4 de la memoria descriptiva de este documento se revela que el vehículo finamente dividido tiene como máximo un diámetro de partícula hasta 300µm, preferiblemente hasta 212µm y convenientemente de 40 a 100µm, preferiblemente 50 a 75µm.

Teniendo en cuenta lo anterior, cabe citar textualmente lo descrito en el Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra Vol. 5 N°1(enero 1997)¹ en el cual se afirma que: *"la eficacia del tratamiento depende en gran parte del tamaño de la partícula inhalada, ya que aquellas mayores de 10 micras de diámetro no suelen tener capacidad para seguir el curso del aire inspirado, impactando mayormente en orofaringe, o chocando en las paredes de las vías aéreas. Lo mismo ocurre cuando la inspiración de las partículas inhaladas es demasiado rápida. En cuanto a las partículas, las más pequeñas (menos de 0.2 micras), se comportan como gas; las de 1 a 5 micras son las más eficaces en el tratamiento, ya que las de mayor diámetro impactan en orofaringe y las menores suelen exhalarse en su mayor parte. Otro factor de importancia para favorecer el depósito de estas partículas es su homogeneidad."* (Cursiva y comillas fuera del texto).

Por tal razón es obvio para una persona medianamente versada en la materia, buscar el tamaño de partícula más conveniente tanto del principio activo como de los auxiliares incluidos en la formulación para lograr el efecto farmacológico deseado.

¹ Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Dispositivos de inhalación de fármacos. K. Abu-Shamis. G. Tiberio - Sección de Neumología y Servicio de Medicina Interna - Hospital Virgen del Camino. Vol 5 N°1 (enero 1997)

Por último, los porcentajes de tiotropio en la formulación de polvos para inhalación descritos en las reivindicaciones 1 (0.04 a 0.8%) y 3 (0.048 a 0.96%) de la solicitud colombiana, carecen de nivel inventivo si se tiene en cuenta que en el ejemplo 2 de la solicitud internacional 00/47200 ya se revelaba a Bromuro de Tiotropio en un porcentaje de 0.05% dentro de la formulación.

3.2. Las cápsulas "inhaletas" de Tiotropio de las reivindicaciones 16 a 18 carecen de nivel inventivo.

La solicitud CO 02-045-199 en sus reivindicaciones 16 a 18 describe una cápsula (inhaleta) y en sus ejemplos 2 a 4 se refiere a cápsulas de gelatina dura, pretensión que carece de nivel inventivo puesto que la Solicitud internacional WO 00/47200 en su página 4 describe "El polvo seco puede estar en cápsulas de gelatina o plástico, o en blisters, para uso en un dispositivo de inhalación de polvos secos...".

Si bien es cierto en este último documento no se mencionan cápsulas inhaletas (cápsulas que el paciente tiene que depositar en el aparato y, a continuación, se aprieta un mecanismo que les hace una doble perforación para facilitar su inhalación)², de la simple lectura se puede inferir que se trata de un sistema en forma de **cápsula de gelatina** muy similar al propuesto en la solicitud colombiana en curso dadas las características reveladas.

De otro lado, en España³ son comercializados dispositivos de inhalación del tipo:

A) Cámaras de inhalación:

A1) Con mascarilla

A2) Sin mascarilla.

B) Polvo seco:

B1) Cápsulas monodosis

² Op cit.

³ Op cit.

INHALADORES DE POLVO SECO	CAPSULAS PARA INHALACIÓN
Inhalador Frenal (1)	Frenal cápsulas
Inhalador Ingelheim (2)	Atrovent ® inhaletas, Berotec ® inhaletas
Inhalador Urbión-Farma (3)	Nebulasma ® cápsulas
Spinhaler (2)	Intal ® cápsulas

B2) Dosis múltiples

SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE POLVO SECO	ESPECIALIDADES
Accuhaler (1)	Beglan Accuhaler ®, Betamican Accuhaler ®, Inaspir Accuhaler ®, Serevent Accuhaler ®
Turbuhaler	Terbasmin Turbuhaler ®, Pulmicort Turbuhaler ®

Como se puede observar, dentro de la clasificación de Polvo seco: cápsulas para inhalación monodosis, se encuentran ATROVENT ® inhaletas y BEROTEC ® inhaletas (Boehringer Ingelheim), lo que indica que en el estado de la técnica ya existían en el mercado principios activos como Bromuro de Ipratropio y Fenoterol usados como broncodilatadores en forma de inhaletas⁴.

Lo anterior le resta por completo nivel inventivo a lo contenido en la solicitud colombiana en trámite, pues si bien este documento no se refiere a Bromuro de Tiotropio en inhaletas, si queda clara la existencia de broncodilatadores de la misma familia (Bromuro de Ipratropio) en esta forma farmacéutica, además es importante resaltar que estos principios activos tienen por casa matriz a Boehringer Ingelheim, lo que lleva a pensar que su línea de medicamentos para las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas sigan el mismo diseño y forma de presentación farmacéutica.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente reitero la solicitud para que su despacho

⁴ Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Bases del tratamiento del paciente con asma bronquial en Atención Primaria. Dr. Joan Boldú Mitjans - Sección de Neumología - Hospital Virgen del Camino. Dr. Francisco Esteban Teruel González - Neumólogo - MIR de Medicina Familiar y Comunitaria. Vol 7 N°4 (diciembre 1999)

se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

IV FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 16 y 18, y el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000.

V SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de sesenta días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente.

VI PRUEBAS

Ruego que se tenga como tal, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, la siguiente:

- 5.1. Copia de la solicitud internacional WO 00/47200.
- 5.2. Copia íntegra del documento: Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. **Dispositivos de Inhalación de fármacos**. K. Abu-Shams, G. Tiberio - Sección de Neumología y Servicio de Medicina Interna - Hospital Virgen del Camino. Vol. 5 N°1 (enero 1997).
- 5.3. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. **Bases del tratamiento del paciente con asma bronquial en Atención Primaria**. Dr. Joan Boldú Mitjans - Sección de Neumología - Hospital Virgen del Camino. Dr. Francisco Esteban Teruel González - Neumólogo - MIR de Medicina Familiar y Comunitaria. Vol. 7 N°4 (diciembre 1999)

VII. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificado de existencia y representación legal de Lafranco S.A.
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. El mencionado en el acápite de pruebas.

VIII NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. Lafranco las recibirá en la secretaría de su Despacho o en su sede localizada la Carrera 1 No. 46-84 de la ciudad de Cali.

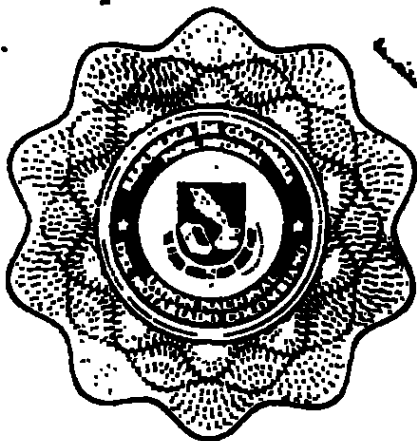
Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44655 de C.S.J.



1650 B

AA 8567146

9
165

REPUBLICA DE COLOMBIA

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1 6 5 8

- - MIL SEISCIENTOS CINCUENTA Y OCHO - -

FECHA DE OTORGAMIENTO: CUATRO (4) DE

JULIO - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DOS (2002). -----

ACTO: -----

1.- PODER ESPECIAL.-----

OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A., con Nit. No. - - -

890.301.463-8 - - - - -

a favor de: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, con C.C.N.

79.152.473 de Usaquén - Bogotá.-----

Como Notario Venticinco en Bogotá, hago constar que esta copia es una copia fiel del original que se me presentó en Bogotá D.C. - Colombia.

25 JUN 2003

DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTA D.C. GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ NOTARIO VENTISEIS

EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,

DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,

ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ, - - - - -

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) - - - - -

DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA QUE

SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS:-----

COMPARECIO: JUAN MARIA RENDON, mayor de edad,

vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de

ciudadanía número 17.125.100 - - - - -

Expedida en Bogotá - - - - -

Y manifestó:-----

PRIMERO: Que obra en su carácter de Representante

Legal de en representación de LAFRANCOL

S.A, sociedad comercial organizada y existente

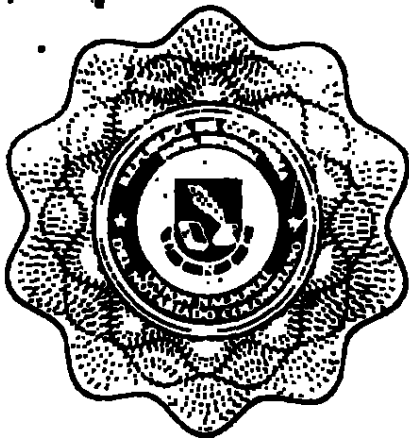
conforme a las leyes colombianas, con domicilio y

sede principal en Cali - Valle, constituida mediante

escritura pública número

NOTA: Este documento es una copia fiel del original que se me presentó en Bogotá D.C. - Colombia.

De la Notaría
De fecha
Reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali - Valle.-----
SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR , mayor de edad, vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.152.473 de Usaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P.No. 446 55 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C, República de Colombia, con dirección en la carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección los derechos de propiedad industrial y de libre competencia de Lafrancol S.A., a cuyo efecto lo autorizo, par que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las el orden administrativo, contencioso, administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:-----
a.- Obtención, formulación de oberservaciones y oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de licencias de uso de esos derechos.-----
b.- Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, revocación de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos relacionados con estos derechos u otros de diferente naturaleza, acciones y prccesos que



16533

AA 8567152

166

promueva Lafrancol S.A., o se
promuevan contra esta y.-----

c.- Para que en todos los asuntos
arriba determinados, tanto en
los términos señalados por los
artículos 42 y complementarios

de la decisión 486 de la Comunidad Andina como del
artículo 70 del C.P.C. pueda sustituir este
mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y
ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a
título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir
contratos de cesión y de licencia, inscripción de
prendas, levantamiento de prendas, inscribir
derechos de retención y en general todos los asuntos
que se deban tramitar ante la Superintendencia de
Industria y Comercio.-----

Manifestamos que de la veracidad de las
declaraciones del contenido y autenticidad de los
documentos anexos en éste instrumento público sólo
respondemos los comparecientes.-

HASTA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente
instrumento Público por los comparecientes y
advertidos de la formalidad de su contenido, dentro
del término legal, lo hallaron conforme con sus
intenciones y lo aprobaron en todas sus partes y
firmaron junto con la Suscrita Notaria quien da fe y
lo autoriza. -----

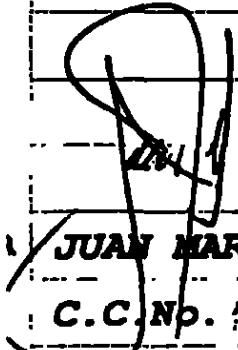
Se utilizaron las hojas de papel Notarial Números,

AA 8567146, 8567152.

9

DERECHOS NOTARIALES: \$ 49.600.00

RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001


JUAN MARIA RENDON

C.C. No. 14.125.100 de Bogotá

LAFRANCOL S.A.

Nit. No. 890.301.463-8

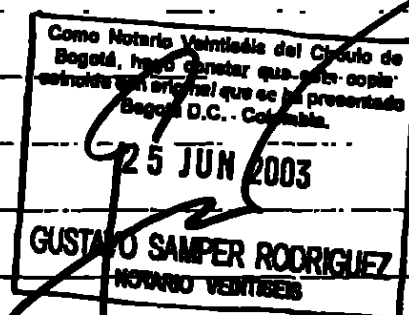
TEL: 622-04-66.

ACEPTO :


JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 29.152.473

TEL: 621-2631




DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

n.c.a.

Es segunda COPIA (FOTOCOPIA)

tomada de su original que se expide conforme al

Artículo 79 del Decreto 960 de 1970 en 06

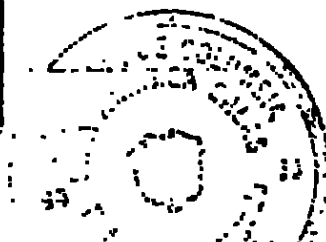
hojas útiles con destino a José Luis Reyes

Villamizar

Decreto 1772/79

05 JUL 2002





249831

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

PAGINA 01

REPUBLICA DE COLOMBIA

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A :

NOMBRE:

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

AFILIADO

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL: CR. 1 No. 46 84

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CR. 1 No. 46 84

CIUDAD: CALI

MATRICULA NRO: 005233-04

C E R T I F I C A :

NIT No. 890,301,463 -8

C E R T I F I C A :

CONSTITUCION: POR ESCRITURA NRO. 1434 DEL 29 DE
 SEPTIEMBRE DEL AÑO 1958, NOTARIA CUARTA DE CALI
 INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTUBRE DEL AÑO
 1958 BAJO EL NRO. 18319 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA
 SOCIEDAD DENOMINADA
 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

C E R T I F I C A :

REFORMAS:

ESCRITURA No.	FECHA	NOTARIA	FECHA	No. INS	LIBRO
1104	30-06-1959	04 CALI	07-07-1959	19467	
2309	26-12-1959	04 CALI	29-12-1959	20089	
1725	24-07-1962	04 CALI	26-07-1962	24528	
1824	31-07-1963	04 CALI	14-08-1963	26360	
2422	25-10-1963	04 CALI	28-10-1963	26717	

Como Notario Vicesecretario del Circuito de
 Bogotá, hago constar que esta copia
 coincide con el original que se ha presentado
 Bogotá D.C. - Colombia.

18 DIC 2003

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
 NOTARIO VENTISES

1720	16-09-1964	04	CALI	22-09-1964	28406
101	31-01-1966	04	CALI	01-02-1966	31039
552	21-03-1968	04	CALI	01-04-1968	35711
4964	12-12-1972	04	CALI	16-01-1973	02975 IX
1956	30-05-1973	04	CALI	13-06-1973	04337 IX
4964	12-12-1972	04	CALI	28-11-1973	05994 IX
5579	12-11-1973	04	CALI	28-11-1973	05995 IX
4406	30-09-1974	04	CALI	28-11-1974	10887 IX
192	03-02-1978	04	CALI	14-02-1978	25355 IX
3479	07-09-1979	04	CALI	19-09-1979	34204 IX
4274	12-12-1984	09	CALI	19-12-1984	73088 IX
1155	21-05-1985	07	CALI	03-06-1985	76917 IX
1553	20-06-1986	07	CALI	08-07-1986	85997 IX
1458	09-06-1987	07	CALI	24-12-1987	03508 IX
7222	14-12-1988	03	CALI	19-12-1988	13847 IX
4530	04-09-1989	03	CALI	07-09-1989	21508 IX
3865	02-08-1990	03	CALI	13-08-1990	31708 IX
8305	13-12-1995	03	CALI	23-01-1996	00557 IX
4559	16-11-1999	03	CALI	26-11-1999	07911 IX

C E R T I F I C A :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES HASTA EL 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

C E R T I F I C A :

OBJETO SOCIAL. SE OCUPA EN: A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS Y FISIOLOGICOS, REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACION DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACION, IMPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACION DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAICES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAICES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD; DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

C E R T I F I C A :

249831

PAGINA 03

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

168

C E R T I F I C A :

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION: 1) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2) JUNTA DIRECTIVA; 3) GERENCIA GENERAL. TAMBIEN TENDRA UN REVISOR FISCAL.

ADMINISTRACION: LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DE UN GERENTE, DESIGNADO POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS.

PARAGRAFO PRIMERO. SUPLENTES: EL GERENTE TENDRA TRES SUPLENTES, PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO QUE LO REEMPLAZARAN EN LOS CASOS DE FALTA TEMPORAL Y EN LAS ABSOLUTAS, MIENTRAS SE PROVEE EL CARGO.

PARAGRAFO SEGUNDO. FALTA ABSOLUTA: ENTIENDESE POR FALTA ABSOLUTA DEL GERENTE, SU MUERTE, SU RENUNCIA ACEPTADA, SU SEPARACION DEL PUESTO SIN LICENCIA Y POR MAS DE TREINTA (30) DIAS.

PARAGRAFO: EL TERCER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL ESTARA LIMITADO EN SUS FUNCIONES AL COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE COLOMBIANA (\$700.000.000.00), CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO. SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA). EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE COLOMBIANA (\$700.000.000.00), CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTIAS NECESARIOS.

FUNCIONES DEL GERENTE: A) ... B) EJECUTAR Y HAGER CUMPLIR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZON SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICIA, ADUANALES, POSTALES, ETC. G) LLEVAR A CABO LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA. H) TENDRA LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRA CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS.

EN EL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, EL GERENTE PUEDE: 1.- COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GENERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. 2.- ENAJENAR A CUALQUIER TITULO Y COMPRAR BIENES MUEBLES, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE

COMPRA Y VENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS), EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS O SOCIEDADES CIVILES Y COMERCIALES CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y SU CUANTIA, CON AMPLIAS FACULTADES QUE EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS, Y GARANTIAS NECESARIAS. CONTRATAR PRESTAMOS CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTIA, CELEBRAR EL CONTRATO COMERCIAL DE MUTUO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y COMPROMISOS RESPECTIVOS. HACER DEPOSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARES, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASI COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS, PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC.

C E R T I F I C A :**NOMBRAMIENTOS:**

DOCUMENTO: ESCRITURA NRO: 1553
FECHA: 1986/07/08
ORIGEN: NOTARIA SEPTIMA DE CALI
FECHA INSCRIPCION: 1986/07/08 NRO. 85997 LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA NRO: 81
FECHA: 1993/09/15
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1993/09/21 NRO. 70162 LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA NRO: 86
FECHA: 1995/12/27
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1996/02/26 NRO. 01691 LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA NRO: 91
FECHA: 1999/01/04
ORIGEN: ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1999/01/07 NRO. 00099 LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ESTHER VENTURA DE RENDON
C.C. 38,979,831
PRESIDENTE

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C. 17,125,100
GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL

MAURICE M. VENTURA PAULY

249831

PAGINA 05

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

169

C.E. 119
VICEPRESIDENTE

ESTHER VENTURA DE RENDON
C.C. 38,979,831
PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE

ROBERTO M. VENTURA CRISPINO
C.C. 9,086,003
SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE

LEONARDO GASTON DE BERNAL MORALES
C.C. 19,396,975
TERCER SUPLENTE DEL GERENTE

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA NRO: 80
FECHA: 1993/03/30
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1993/09/14 NRO. 69919 LIBRO: 09

FUERON. NOMBRADOS:

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

ARTURO VELEZ GIL
C.C. 2,429,792

ALVARO VISBAL NAVARRO
C.C. 7,425,050

ROBERTO S. VENTURA PAULY
C.C. 16,697,614

SUPLENTES

DAVID VENTURA CRISPINO
C.C. 14,439,823

ALVARO VELEZ VICTORIA
C.C. 14,940,176

MAURICE M. VENTURA PAULY
C.E. 119

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA NRO: 86
FECHA: 1995/12/27
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1996/02/26 NRO. 01691 LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ALFREDO LOPEZ Y CIA
REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO NRO: S/N
FECHA: 1996/02/28
FECHA INSCRIPCION: 1996/03/06 NRO. 01965 LIBRO: 09

LA FIRMA ALFREDO LOPEZ Y CIA
NOMBRE A:

VIVIANA ESPINOSA ORTEGA
C.C. 31,939,154
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

ALFREDO LOPEZ CAMPO
C.C. 8,241,912
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A :

CAPITAL:	NRO. DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO		
\$1,500,000,000.00	150,000,000	\$10.00
SUSCRITO		
\$903,756,830.00	90,375,683	\$10.00
PAGADO		
\$903,756,830.00	90,375,683	\$10.00

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCI BAJO
EL NRO.005234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN LA:
CR. 1 No. 46 84
DE CALI
Y RENOV POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

249831

PAGINA 07

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

170

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.369809-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A UBICADO EN LA: CR. 1A No. 46 80 DE CALI Y RENOVO POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.369810-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A UBICADO EN LA: CR. 1 No. 46 32 DE CALI Y RENOVO POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

RENOVACION MATRICULA: QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 31 DE MARZO DEL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO.

LOS ACTOS DE REGISTRO QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION SIEMPRE Y CUANDO DENTRO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

***** CONTINUA*****

249831

PAGINA 08

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

DADO EN CALI A LOS 15 DIAS DEL MES DE NOVIEMBRE
DEL AÑO 2,001 HORA: 15:15:05:49

EL SECRETARIO.



CAMARA DE
COMERCIO CALI
CERTIFICADO

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con el original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

18 DIC 2003

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 31/135, 31/46, A61P 11/00	AI	(11) International Publication Number: WO 00/47200 (43) International Publication Date: 17 August 2000 (17.08.00)
(21) International Application Number: PCT/EP00/00958 (22) International Filing Date: 7 February 2000 (07.02.00) (30) Priority Data: 9902689.0 8 February 1999 (08.02.99) GB (71) Applicant (for all designated States except AT US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): HASSAN, Ian, Francis [GB/GB]; 34 Kennedy Road, Hove, West Sussex RH11 3 SDA (GB). CLARKE, Jeremy, Guy [GB/GB]; 8, Stirling Way, Hove, West Sussex RH13 5RP (GB). CUENOU, Bernard [CH/GB]; Lodge 2, Novartis Hove Research Centre, Wimblesbury Road, Hove, West Sussex RH12 5AB (GB).	(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH). (81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, ES, FI, GB, GD, GE, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KZ, KP, KR, KZ, LA, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, AND/O patent (GI, GM, KI, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: COMBINATIONS OF FORMOTEROL AND A TIOTRIPTUM SALT (57) Abstract A medicament containing, separately or together, (A) formoterol or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate of formoterol or said salt and (B) a tiotropium salt of a pharmaceutically acceptable acid, for simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.		

Combinations of Formoterol and a Tiotropium Salt

This invention relates to combinations of formoterol and a tiotropium salt and their use for the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases.

Formoterol, N-[2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl)amino)-ethyl)phenyl]formamide, particularly in the form of its fumarate salt, is a bronchodilator used in the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases. Use of tiotropium bromide, (1 α ,2 β ,5 α ,7 β)-7-((hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azonia-tricyclo(3.3.1.0^{2,4})-nonane bromide, in the treatment of chronic obstructive bronchitis is described in US5610163. It has now surprisingly been found that a significant unexpected therapeutic benefit, particularly a synergistic therapeutic benefit, in the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases can be obtained by combination therapy using formoterol, or a salt or solvate thereof, and a tiotropium salt. For instance, it is possible using this combination therapy to reduce the dosages required for a given therapeutic effect considerably compared with those required using treatment with formoterol or a tiotropium salt alone, thereby minimising possibly undesirable side effects.

In a further aspect, this combination therapy exhibits both a fast onset of action and a long duration of action, so that patients feel a rapid improvement in their condition and, in view of the long duration of action, a reduced need for short-acting rescue medicaments, such as salbutamol or terbutaline. Surprisingly this effect is exhibited even when the two drugs are administered at the same time, i.e. in a composition containing both drugs or sequentially, so that medicaments of the invention facilitate the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases with a medicament which need be administered only once a day. Where necessary, medicaments of the invention can be used on demand in rescue treatment of obstructive or inflammatory airways diseases, so that they facilitate treatment of such diseases with a single medicament.

In one aspect, the present invention provides a medicament containing, separately or together, (A) formoterol or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate of formoterol or said salt and (B) a tiotropium salt of a pharmaceutically acceptable acid, for simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

The tiotropium salt (B) is preferably tiotropium methanesulfonate or, especially, tiotropium bromide, (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-((hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0^{2,4})-nonane bromide, the preparation of which is described in US5610163.

Administration of the medicament or pharmaceutical composition as hereinbefore described, i.e. with (A) and (B) in admixture or separate, is preferably by inhalation, i.e. (A) and (B) or the mixture thereof are in inhalable form. The inhalable form of the medicament i.e. of (A) and/or (B) may be, for example, an atomizable composition such as an aerosol comprising the active ingredient, i.e. (A) and (B) separately or in admixture, in solution or dispersion in a propellant, or a nebulizable composition comprising a dispersion of the active ingredient in an aqueous, organic or aqueous/organic medium. For example, the inhalable form of the medicament may be an aerosol comprising a mixture of (A) and (B) in solution or dispersion in a propellant, or a combination of an aerosol containing (A) in solution or dispersion in a propellant with an aerosol containing (B) in solution or dispersion in a propellant. In another example, the inhalable form is a nebulizable composition comprising a dispersion of (A) and (B) in an aqueous, organic or aqueous/organic medium, or a combination of a dispersion of (A) in such a medium with a dispersion of (B) in such a medium.

An aerosol composition suitable for use as the inhalable form of the medicament may comprise the active ingredient in solution or dispersion in a propellant, which may be chosen from any of the propellants known in the art. Suitable such propellants include hydrocarbons such as n-propane, n-butane or isobutane or mixtures of two or more such hydrocarbons, and halogen-substituted hydrocarbons, for example fluorine-substituted methanes, ethanes, propanes, butanes, cyclopropanes or cyclobutanes, particularly 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA134a) and 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA227), or mixtures of two or more such halogen-substituted hydrocarbons. Where the active ingredient is present in suspension in the propellant, i.e. where it is present in particulate form dispersed in the propellant, the aerosol composition may also contain a lubricant and a surfactant, which may be chosen from those lubricants and surfactants known in the art. Other suitable aerosol compositions include surfactant-free or substantially surfactant-free aerosol compositions. The aerosol composition may contain up to about 5% by weight, for example 0.002 to 5%, 0.01 to 3%, 0.015 to 2%, 0.1 to 2%, 0.5 to 2% or 0.5 to 1%, by weight of the active ingredient, based on the weight of the propellant. Where present, the lubricant and surfactant may be in an amount up to 5% and 0.5% respectively by

weight of the aerosol composition. The aerosol composition may also contain a co-solvent such as ethanol in an amount up to 30% by weight of the composition, particularly for administration from a pressurised metered dose inhalation device.

In another embodiment of the invention, the inhalable form is a dry powder, i.e. (A) and/or (B) are present in a dry powder comprising finely divided (A) and/or (B) optionally together with a finely divided pharmaceutically acceptable carrier, which is preferably present and may be chosen from materials known as carriers in dry powder inhalation compositions, for example saccharides, including monosaccharides, disaccharides, polysaccharides and sugar alcohols such as arabinose, glucose, fructose, ribose, mannose, sucrose, trehalose, lactose, maltose, starches, dextran or mannitol. An especially preferred carrier is lactose. The dry powder may be in capsules of gelatin or plastic, or in blisters, for use in a dry powder inhalation device, preferably in dosage units of 1 µg to 140 µg of the active ingredient. Alternatively, the dry powder may be contained as a reservoir in a multi-dose dry powder inhalation device.

In the finely divided particulate form of the medicament, and in the aerosol composition where the active ingredient is present in particulate form, the active ingredient may have an average particle diameter of up to about 10 µm, for example 0.1 to 5 µm, preferably 1 to 5 µm. The finely divided carrier, where present, generally has a maximum particle diameter up to 300µm, preferably up to 212 µm and conveniently has a mean particle diameter of 40 to 100µm, preferably 50 to 75 µm. The particle size of the active ingredient, and that of the carrier where present in dry powder compositions, can be reduced to the desired level by conventional methods, for example by grinding in an air-jet mill, ball mill or vibrator mill, microprecipitation, spray-drying, lyophilisation or recrystallisation from supercritical media.

The inhalable medicament may be administered using an inhalation device suitable for the inhalable form, such devices being well known in the art. Accordingly, the invention also provides a pharmaceutical product comprising a medicament or pharmaceutical composition as hereinbefore described in inhalable form as hereinbefore described in association with one or more inhalation devices. In a further aspect, the invention provides an inhalation device, or a pack of two or more inhalation devices, containing a medicament or pharmaceutical composition as hereinbefore described in inhalable form as hereinbefore described.

175

Where the inhalable form of the active ingredient is an aerosol composition, the inhalation device may be an aerosol vial provided with a valve adapted to deliver a metered dose, such as 10 to 100 μ l, e.g. 25 to 50 μ l, of the composition, i.e. a device known as a metered dose inhaler. Suitable such aerosol vials and procedures for containing within them aerosol compositions under pressure are well known to those skilled in the art of inhalation therapy. For example, an aerosol composition may be administered from a coated can, for example as described in EP-A-0642992. Where the inhalable form of the active ingredient is a nebulizable aqueous, organic or aqueous/organic dispersion, the inhalation device may be a known nebulizer, for example a conventional pneumatic nebulizer such as an airjet nebulizer, or an ultrasonic nebulizer, which may contain, for example, from 1 to 50 ml, commonly 1 to 10 ml, of the dispersion; or a hand-held nebulizer, for example an electronically controlled device such as an AERx (ex Aradigm, US) or a mechanical device such as a RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) nebulizer which allows much smaller nebulized volumes, e.g. 10 to 100 μ l, than conventional nebulizers. Where the inhalable form of the active ingredient is the finely divided particulate form, the inhalation device may be, for example, a dry powder inhalation device adapted to deliver dry powder from a capsule or blister containing dry powder comprising a dosage unit of (A) and/or (B), or a multidose dry powder inhalation (MDPI) device adapted to deliver, for example, 5-25 mg of dry powder comprising a dosage unit of (A) and/or (B) per actuation. Suitable such dry powder inhalation devices are well known. For example, a suitable device for delivery of dry powder in encapsulated form is that described in US3991761, while a suitable MDPI device is that described in WO97/20589.

The medicament of the invention is preferably a pharmaceutical composition comprising a mixture of (A) as hereinbefore defined and (B) as hereinbefore defined, preferably together with a pharmaceutically acceptable carrier as hereinbefore described.

The weight ratio of formoterol, or salt or solvate thereof, to tiotropium salt may be, in general, from 72:1 to 1:160, for example from 72:1 to 1:120, from 72:1 to 1:80, from 60:1 to 1:80, from 60:1 to 1:70, from 50:1 to 1:60, from 60:1 to 1:50, from 50:1 to 1:50, from 60:1 to 1:40, from 50:1 to 1:40, from 50:1 to 1:30, from 50:1 to 1:20, from 50:1 to 1:30, from 50:1 to 1:20, from 50:1 to 1:10, from 40:1 to 1:20, from 40:1 to 1:10, from 30:1 to 1:20, from 30:1 to 1:10, from 20:1 to 1:20, from 20:1 to 1:10, from 20:1 to 1:5, from 16:1 to 1:4, from 10:1 to 1:5, from 6:1 to 1:4, or from 4:1 to 1:3. More usually, this ratio is from 3:1 to 1:3, for example from 2.5:1 to 1:2, from 2:1 to 1:2, from 1.5:1 to 1:1.5, or from 1.5:1 to 1:1.2. The two drugs may be administered separately in the same

ratio. Specific examples of this ratio include 3:1, 2.9:1, 2.8:1, 2.7:1, 2.6:1, 2.5:1, 2.4:1, 2.3:1, 2.2:1, 2.1:1, 2:1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1:1, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9 and 1:2. The above weight ratios apply particularly where (A) is formoterol fumarate dihydrate and (B) is tiotropium bromide. Thus, since the molecular weights of formoterol fumarate dihydrate and tiotropium bromide are 840.9 and 472.4 respectively, the corresponding molar ratios, which apply to any forms of (A) and (B), can be readily calculated. For instance, the above weight ratios of 60:1 and 1:80 correspond to molar ratios of 33.7:1 and 1:142.3 respectively.

A suitable daily dose of formoterol, or salt or solvate thereof, particularly as formoterol fumarate dihydrate, for inhalation may be from 1 to 72 µg, for example from 1 to 60 µg, generally from 3 to 50 µg, preferably from 6 to 48 µg, for instance from 6 to 24 µg. A suitable daily dose of tiotropium salt, particularly as tiotropium bromide, for inhalation may be from 1 to 160 µg, for example from 1 to 120 µg, from 1 to 80 µg, from 1 to 70 µg, from 1 to 60 µg, from 1 to 50 µg, from 1 to 40 µg, from 1 to 25 µg, preferably from 3 to 36 µg, for instance from 9 to 36 µg. The precise dose used will of course depend on the condition to be treated, the patient and the efficiency of the inhalation device. The unit doses of (A) and (B) and their frequency of administration may be chosen accordingly. A suitable unit dose of formoterol component (A), particularly as formoterol fumarate dihydrate, may be from 1 to 72 µg, for example from 1 to 60 µg, generally from 3 to 48 µg, preferably from 6 to 36 µg, especially from 12 to 24 µg. A suitable unit dose of tiotropium salt (B), particularly as tiotropium bromide, may be from 1 µg to 80 µg, for example from 1 µg to 50 µg, preferably from 3 µg to 36 µg, especially from 9 to 36 µg. These unit doses may suitably be administered once or twice daily in accordance with the suitable daily dose mentioned hereinbefore. For on demand usage, unit doses of 6 µg to 12 µg of (A) and 3 µg to 36 µg of (B) are preferred.

In one preferred embodiment of the invention, when the medicament of the invention is a pharmaceutical composition which is a dry powder in capsules containing a unit dose of (A) and (B), for example for inhalation from a single capsule inhaler, the capsules may suitably contain, where (A) is formoterol fumarate dihydrate, and (B) is tiotropium bromide, from 3 µg to 36 µg of (A), preferably from 6 µg to 24 µg of (A), especially from 12 µg to 24 µg of (A), and from 3 µg to 80 µg of (B), preferably from 5 µg to 50 µg of (B), especially from 9 to 36 µg of (B), together with a pharmaceutically acceptable carrier as hereinbefore described in an amount to bring the total weight of dry powder per capsule to

between 5 mg and 50mg, for example 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg, 30mg, 35mg, 40mg, 45mg or 50mg, preferably 20 to 25 mg, especially 25 mg.

In another preferred embodiment of the invention, the medicament of the invention is a pharmaceutical composition which is a dry powder for administration from a reservoir of a multi-dose dry powder inhaler adapted to deliver 3mg to 25mg of powder containing a unit dose of (A) and (B) per actuation, for example, where (A) is formoterol fumarate dihydrate, and (B) is tiotropium bromide, a powder comprising, by weight, 3 to 36 parts, preferably 6 to 24 parts, especially 12 to 24 parts of (A); 3 to 80 parts, preferably 5 to 50 parts, especially 9 to 36 parts of (B); and 2884 to 24994 parts, preferably 4884 to 14994 parts, especially 4884 to 9994 parts of a pharmaceutically acceptable carrier as hereinbefore described.

In accordance with the above, the invention also provides a pharmaceutical kit comprising (A) and (B) as hereinbefore defined in separate unit dosage forms, said forms being suitable for administration of (A) and (B) in effective amounts. Such a kit suitably further comprises one or more inhalation devices for administration of (A) and (B). For example, the kit may comprise one or more dry powder inhalation devices adapted to deliver dry powder from a capsule, together with capsules containing a dry powder comprising a dosage unit of (A) and capsules containing a dry powder comprising a dosage unit of (B). In another example, the kit may comprise a multidose dry powder inhalation device containing in the reservoir thereof a dry powder comprising (A) and a multidose dry powder inhalation device containing in the reservoir thereof a dry powder comprising (B). In a further example, the kit may comprise a metered dose inhaler containing an aerosol comprising (A) in a propellant and a metered dose inhaler containing an aerosol comprising (B) in a propellant.

Treatment of inflammatory or obstructive airways diseases in accordance with the invention may be symptomatic or prophylactic treatment. Inflammatory or obstructive airways diseases to which the present invention is applicable include asthma of whatever type or genesis including both intrinsic (non-allergic) asthma and extrinsic (allergic) asthma. Treatment of asthma is also to be understood as embracing treatment of subjects, e.g. of less than 4 or 5 years of age, exhibiting wheezing symptoms and diagnosed or diagnosable as "wheezy infants", an established patient category of major medical concern and now often identified as incipient or early-phase asthmatics. (For convenience this particular asthmatic condition is referred to as "wheezy-infant syndrome".)

Example 2 - Dry Powder

Ingredient	% by weight
Formoterol fumarate dihydrate	0.05
Tiotropium bromide	0.05
Lactose monohydrate	99.90

Example 3

A dry powder suitable for delivery from the reservoir of the multi-dose inhaler described in WO97/20589 is prepared by mixing 12 parts of formoterol fumarate dihydrate which has been ground to a mean particle diameter of 1-5 μ m in an air-jet mill, 18 parts of tiotropium bromide which has been similarly ground to a mean particle diameter of 1-5 μ m and 4970 parts of lactose monohydrate having a particle diameter below 212 μ m.

Examples 4 - 22

Example 3 is repeated, but using the amounts of the ingredients shown in the table below in place of the amounts used in that Example :

Example	Formoterol Fumarate Dihydrate (Parts)	Tiotropium Bromide (Parts)	Lactose Monohydrate (Parts)
4	12	3	4985
5	12	9	4979
6	12	36	4952
7	12	80	4908
8	6	3	4991
9	6	9	4985
10	6	18	4976
11	6	36	4958
12	6	80	4914
13	18	3	4979
14	18	9	4973
15	18	18	4964

86	30	36	14934
87	30	80	14890
88	36	3	14961
89	36	9	14955
90	36	18	14946
91	36	36	14928
92	36	80	14884

Example 93

Gelatin capsules suitable for use in a capsule inhaler such as that described in US3991761 are prepared, each capsule containing a dry powder obtained by mixing 12 μ g of formoterol fumarate dihydrate which has been ground to a mean particle diameter of 1 to 5 μ m in an air jet mill, 18 μ g of tiotropium bromide which has been similarly ground to a mean particle diameter of 1 to 5 μ m and 24970 μ g of lactose monohydrate having a particle diameter below 212 μ m.

Examples 94 - 152

Example 93 is repeated, but using the amounts of the ingredients shown in the table below in place of the amounts used in that Example :

Example	Formoterol Fumarate Dihydrate (Parts)	Tiotropium Bromide (Parts)	Lactose Monohydrate (Parts)
94	12	3	24985
95	12	9	24979
96	12	36	24952
97	12	80	24908
98	6	3	24991
99	6	9	24985
100	6	18	24976
101	6	36	24958
102	6	80	24914
103	18	3	24979
104	18	9	24973

Claims

1. A medicament containing, separately or together, (A) formoterol or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate of formoterol or said salt and (B) a tiotropium salt of a pharmaceutically acceptable acid, for simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.
2. A medicament according to claim 1 which is a pharmaceutical composition comprising a mixture of effective amounts of (A) and (B), optionally together with a pharmaceutically acceptable carrier.
3. A medicament according to claim 1 or 2, in which (A) is formoterol fumarate.
4. A medicament according to claim 3, in which formoterol fumarate is in the form of the dihydrate thereof.
5. A medicament according to any one of claims 1 to 4, in which (B) is tiotropium bromide.
6. A medicament according any one of claims 1 to 5, which is in inhalable form.
7. A medicament according to claim 6, in which (A) and/or (B) are present in an atomizable composition.
8. A medicament according to claim 7, in which the inhalable form is an aerosol comprising a mixture of (A) and (B) in solution or dispersion in a propellant, or a combination of an aerosol containing (A) in solution or dispersion in a propellant with an aerosol containing (B) in solution or dispersion in a propellant.
9. A medicament according to claim 7, in which the inhalable form is a nebulizable composition comprising a dispersion of (A) and (B) in an aqueous, organic or aqueous/organic medium or a combination of a dispersion of (A) in said medium with a dispersion of (B) in said medium.

10. A medicament according to claim 6, in which (A) and/or (B) are present in a dry powder comprising finely divided (A) and/or (B) optionally together with a pharmaceutically acceptable carrier in finely divided form.
11. A medicament according to claim 10, in which the carrier is present and is a saccharide.
12. A medicament according to claim 11, in which the carrier is lactose.
13. A medicament according to any one of claims 10 to 12, in which (A) and/or (B) has an average particle diameter up to 10 μm .
14. A medicament according to any one of the preceding claims, in which the weight ratio of (A) to (B) is from 72:1 to 1:160.
15. A medicament according to claim 14, in which said ratio is from 60:1 to 1:80.
16. A medicament according to claim 15, in which said ratio is from 3:1 to 1:3.
17. A medicament according to claim 2, which is a dry powder in a capsule, the capsule containing from 3 to 36 μg of (A) as formoterol fumarate dihydrate, from 3 to 80 μg of (B) as tiotropium bromide and a pharmaceutically acceptable carrier in an amount to bring the total weight of dry powder per capsule to between 5mg and 50 mg.
18. A medicament according to claim 2, which is a dry powder comprising, by weight, 3 to 36 parts of (A) as formoterol fumarate dihydrate, 3 to 80 parts of (B) as tiotropium bromide and 2884 to 24994 parts of a pharmaceutically acceptable carrier.
19. The use of (A) as defined in any one of claims 1, 3 and 4 or (B) as defined in claim 1 or 5 in the preparation of a medicament for combination therapy by simultaneous, sequential or separate administration of (A) and (B) in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.
20. The use of (A) as defined in claim 1, 3 or 4 and (B) as defined in claim 1 or 5 for the preparation of a medicament for combination therapy by simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

21. A pharmaceutical kit comprising (A) as defined in claim 1, 3 or 4 and (B) as defined in claim 1 or 5 in separate unit dosage forms, said forms being suitable for administration of (A) and (B) in effective amounts, together with one or more inhalation devices for administration of (A) and (B).

22. A method of treating an inflammatory or obstructive airways disease which comprises administering to a subject in need of such treatment effective amounts of (A) as defined in claim 1, 3 or 4 and (B) as defined in claim 1 or 5.



BOLETÍN DE INFORMACIÓN
FARMACOTERAPÉUTICA
DE NAVARRA

Volumen 5, nº 1 (enero 1997)

Medicamentos genéricos

Editorial

Medicamentos genéricos

Situación en España

Tipos de prescripción y dispensación

Dispositivos de inhalación de fármacos

K. Abu-Shams, G. Tiberio - Sección de Neumología y Servicio de Medicina Interna -
Hospital Virgen del Camino

Dispositivos de inhalación de fármacos

Tamaño de las partículas y mecanismos de deposición

Tipos de inhaladores

Cámara de inhalación

Pasos a seguir para una correcta técnica de inhalación

Dispositivos de inhalación comercializados en España

Bibliografía recomendada

MEDICAMENTOS GENÉRICOS

En los últimos tiempos se viene observando, no sólo en nuestra Comunidad Foral, sino también en todo el territorio nacional, que existe información interesada por parte de algunos sectores de la industria farmacéutica y de las autoridades sanitarias en cuanto a concepto, calidad, prescripción etc., de genéricos. Todo esto produce cierta desorientación y confusión entre los prescriptores. La finalidad de esta nota es la de tratar de situar la cuestión, en sus términos precisos, con la objetividad que en todo caso se requiere y dejando al margen intereses particulares.

Teniendo en cuenta que el término de medicamento genérico hace referencia a distintas realidades según los

países y según los profesionales (laboratorios farmacéuticos, médicos, farmacéuticos), y que las peculiaridades del mercado de genéricos español vienen a complicar un poco más la idea de medicamento genérico, conviene aclarar una serie de conceptos.

PATENTES

La patente de un medicamento da derecho a la comercialización en exclusiva por el laboratorio investigador de ese fármaco original durante un tiempo determinado. Este período de patente se justifica por la necesidad de amortizar y compensar los gastos de Investigación y Desarrollo (I+D) del nuevo producto. Durante el período de tiempo de la patente, el laboratorio fabricante puede dar licencias de comercialización a otros laboratorios. Agotada la patente, el medicamento puede ser registrado por cualquier laboratorio farmacéutico que acredite poder fabricarlo conforme a las normas vigentes y con todas las garantías sanitarias.

El tipo de patente vigente en España desde Octubre de 1992 es la patente de producto, que prohíbe la fabricación y comercialización del mismo producto a los laboratorios que no sean titulares de la patente. Tiene una duración de 20 años a partir de la fecha de solicitud. Hasta esta fecha, existía en España la patente de procedimiento que prohibía la fabricación y comercialización de un producto por el mismo procedimiento que el ya patentado, pero no por cualquier otro proceso que implicara una mínima variación del procedimiento.

DENOMINACIONES

- **Principio activo:** La OMS atribuye a cada principio activo un nombre que se conoce como Denominación Común Internacional (DCI). La adaptación de esta DCI a la lengua española da lugar a la Denominación Oficial Española (DOE), que deberá ser igual o lo más aproximada posible a la DCI.

- **Especialidad farmacéutica.** Los medicamentos pueden identificarse bien por un nombre de fantasía o marca comercial, o bien por su principio activo unido al nombre del laboratorio fabricante. Así, nos podemos encontrar con:

Marca innovadora. Corresponde al nombre de fantasía o marca comercial con el que el laboratorio investigador comercializa el fármaco original.

Copia. Especialidad farmacéutica, comercializada con nombre de fantasía o marca comercial, o por el nombre de su principio activo seguido del laboratorio fabricante. En ambos casos, es copia de un fármaco original inicialmente protegido por una patente de procedimiento.

Especialidad farmacéutica genérica. Según el artículo 8 de la Ley del Medicamento, recientemente modificado es:

"La especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico. La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que hayan demostrado su bioequivalencia".

GENÉRICOS

Desde el punto de vista conceptual los medicamentos genéricos son aquéllos que cumplen tres características:

- Su comercialización comienza una vez que ha finalizado la protección de la patente del mismo.
- Su denominación es igual a la denominación de su principio activo, seguida o no del nombre del laboratorio fabricante.
- Su precio resulta inferior al de los mismos medicamentos de marca, pues no repercuten los costes de I + D, ni de promoción inicial.

Normalmente son fármacos monocomponentes, cuya eficacia está avalada con muchos años de experiencia clínica y que tienen una utilidad terapéutica plenamente vigente.

SITUACIÓN EN ESPAÑA

La patente de procedimiento vigente en España hasta 1992, ha permitido que se comercializaran medicamentos que son copia de otros similares y cuyo período de patente de producto en otros países no ha finalizado. Las copias que se denominan por su principio activo seguido del nombre del laboratorio, han dado lugar a la polémica sobre los genéricos ya que, la patente no está caducada y la reducción de precio respecto a la marca innovadora no es siempre tan grande como debería esperarse.

Los medicamentos con denominación genérica cumplen los mismos requisitos de calidad que cualquier otra especialidad farmacéutica. Su registro es aprobado por el Ministerio de Sanidad y Consumo y los procesos de fabricación, control de calidad, prospectos, diseño de envases y farmacovigilancia siguen el mismo control por parte del Ministerio que para el resto de los medicamentos. Por ello, tanto su eficacia como su seguridad y calidad tienen las mismas garantías que las del resto de especialidades farmacéuticas.

TIPOS DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Según el artículo 90 de la Ley del Medicamento:

PRESCRIPCIÓN	DISPENSACIÓN
Una especialidad farmacéutica por su marca comercial, o por su principio activo unido al del laboratorio fabricante.	Esa especialidad farmacéutica concreta.
Un principio activo.	- Una especialidad farmacéutica registrada, que se comercialice con el nombre de ese principio activo - Si no existe comercializada ninguna especialidad farmacéutica registrada con el nombre de ese principio activo, el farmacéutico dispensará una especialidad con marca comercial, que cumpla estrictamente la prescripción.

DISPOSITIVOS DE INHALACIÓN DE FÁRMACOS

Un Inhalador es un dispositivo que permite la administración de un fármaco por inhalación, teniendo la ventaja de actuar directamente sobre el órgano afectado, por lo que se minimizan los efectos secundarios sistémicos.

TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS Y MECANISMO DE DEPOSICIÓN

La eficacia del tratamiento depende en gran parte del tamaño de la partícula inhalada, ya que aquellas mayores de 10 micras de diámetro no suelen tener capacidad para seguir el curso del aire inspirado, impactando mayormente en orofaringe, o chocando en las paredes de las vías aéreas. Lo mismo ocurre cuando la inspiración de las partículas inhaladas es demasiado rápida.

En cuanto a las partículas, las más pequeñas (menos de 0.2 micras), se comportan como gas; las de 1 a 5 micras son las más eficaces en el tratamiento, ya que las de mayor diámetro impactan en orofaringe y las menores suelen exhalarse en su mayor parte. Otro factor de importancia para favorecer el depósito de estas partículas es su homogeneidad.

TIPOS DE INHALADORES

El inhalador ideal sería aquel que se activara por el esfuerzo del paciente, no exigiendo sincronización con el esfuerzo inspiratorio, de fácil manejo, que requiera bajos flujos para su funcionamiento, que tenga pocos efectos secundarios y que sea barato.

El nuevo planteamiento terapéutico en las patologías bronquiales, tales como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ha ido reduciendo en lo posible los fármacos orales, haciendo recaer sobre los fármacos inhalados gran parte de la terapia habitual; por ello se hace necesario el conocimiento exacto de los sistemas de administración y su mejor forma de utilización, siendo de gran utilidad instruir a los pacientes de la forma más adecuada en el correcto manejo de estos sistemas; por eso han ido formándose unidades de enfermería capacitadas para tal fin. En este artículo pretendemos una aproximación a los inhaladores más habitualmente utilizados:

1) Aerosol presurizado (MDI): es el primero en aparecer en el mercado, y quizás, hoy en día, el más utilizado. Llegando a tal punto su popularidad entre los pacientes que habitualmente llaman a todos los inhaladores por el nombre comercial de uno de ellos: "ventolines". Son dispositivos compactos, que permiten liberar una dosis conocida, utilizando propelentes volátiles. El manejo de este dispositivo, aunque parece sencillo a primera vista, requiere una habilidad especial, ya que se debe activar el mecanismo durante la inspiración, para conducir la medicación a las vías respiratorias. La mayoría de los enfermos tratados con inhaladores son ancianos y niños, que no saben o no pueden coordinar ambas maniobras, que además precisan a la vez, una velocidad de inspiración adecuada (lenta y uniforme), porque una inhalación rápida aumenta la posibilidad del impacto de las partículas en orofaringe y su subsiguiente deglución, lo que incrementa el riesgo de efectos secundarios. Utilizando una técnica correcta, sólo entre el 10 y el 20% llega a vías aéreas, y el resto, un 80%, es deglutido. Concluimos afortunadamente que el error más frecuente en la utilización del aerosol presurizado es la falta de sincronización entre inspiración y liberación del fármaco, y además tener que hacerlo con una inspiración lenta y uniforme. Este problema ha sido solucionado en parte por los dispositivos espaciadores que comentaremos más adelante.

2) Polvo seco: son dispositivos que han solucionado en gran parte los problemas de los aerosoles presurizados, ya que no precisan coordinación entre inspiración y activación del dispositivo, siendo la propia inspiración del paciente la que propulsa las partículas. Lógicamente resulta imprescindible que los pacientes tengan suficiente capacidad para generar un flujo inspiratorio que haga eficaz el dispositivo. Dado el carácter higroscópico de los componentes del polvo seco, es necesario evitar los ambientes húmedos, que puedan causar la aglomeración de las partículas, y por consiguiente el aumento de su diámetro, causando su impacto en la orofaringe, lo que reduce el depósito en vías aéreas y, por tanto, la eficacia terapéutica.

Existen en el mercado, hoy en día, varios sistemas de aplicación, dependiendo de la casa que los comercializa. Son los siguientes:

a) Sistema inhaletax: son cápsulas que el paciente tiene que depositar en el aparato y, a continuación, se apricta un mecanismo que les hace una doble perforación para facilitar su inhalación.

b) Sistema Turbuhaler: es un mecanismo en el cual, al girar el disco, se deposita en un recipiente la dosis predeterminada, la cual está en disposición de ser inhalada por el paciente.

c) Sistema Accuhaler: se trata de bolitas que contienen el medicamento, sujetas por dos cintas paralelas que, al girar el disco, se separan, permitiendo la salida del medicamento hacia un recipiente para su inhalación.



CÁMARA DE INHALACIÓN

Es un dispositivo que se sitúa entre los labios del paciente y el inhalador, para facilitar la administración de aerosoles presurizados.

Ventajas:

- a) Evitan el problema de coordinación entre activación e inspiración. Por ello se hacen necesarios en niños pequeños y personas con problemas de sincronización.
- b) Reducen la candidiasis oral y la afonía cuando se inhalan corticoides.
- c) Reducen el tamaño de las partículas haciéndolas más viables para la inhalación.
- d) Aumentan la cantidad de fármacos que llegan al pulmón.

Inconvenientes:

- a) El recato a emplearlos en público y transportarlos, dado su tamaño.
- b) No benefician a pacientes con una correcta técnica de inhalación.
- c) Algunos pacientes tienen dificultad para abrir la válvula en una sola dirección por insuficiente fuerza inspiratoria.

Según las directrices en el tratamiento del asma publicadas por la British Thoracic Society (1993) las cámaras espaciadoras son los dispositivos idóneos para la administración de corticoides en inhalación en altas dosis.

PASOS A SEGUIR PARA UNA CORRECTA TÉCNICA DE INHALACIÓN

Sistemas presurizados

1. Agitar el frasco para homogeneizar la solución.
2. Quitar el tapón y sostener verticalmente el inhalador.
3. Colocar a 3 cm de los labios el presurizador, con la boca abierta, la lengua baja y la cabeza ligeramente inclinada hacia el tórax.
4. Expulsar todo el aire del pulmón.
5. Iniciar la inspiración, activar el presurizador y finalizar la inspiración. La maniobra debe durar de 4 a 5 segundos.
6. Contener la respiración durante 10 segundos.
7. Sacar el aire lentamente.
8. Realizar algunas respiraciones y volver a empezar si fuese necesaria otra dosis.

Cámaras de inhalación

A) Cámaras sin mascarilla

1. Quitar el tapón del MDI, agitar el inhalador e insertar en la cámara.
2. Poner la boquilla del espaciador en la boca.
3. Accionar el presurizador introduciendo una dosis dentro de la cámara.
4. Realizar una profunda y a la vez suave inspiración.
5. Aguantar la respiración durante 10 segundos y soltar el aire a través de la boquilla.
6. Hacer un ciclo respiratorio y volver a empezar de nuevo.

B) Cámaras con mascarilla

1. Quitar el tapón del MDI, agitar el inhalador e insertar la cámara.
2. Poner la máscara del espaciador suavemente y ajustada en la cara con el enfermo en decúbito supino (el espaciador forma ángulo recto con el cuerpo del paciente) y preferiblemente cuando duerma (sobre todo en lactantes).
3. Accionar el presurizador introduciendo una dosis dentro de la cámara.
4. Dejar que el enfermo realice varias respiraciones (3 a 4) a volumen corriente.
5. Repetir la dosis si precisa.

Las cámaras de inhalación se tienen que limpiar con cierta frecuencia para eliminar los restos de fármaco adherido a sus paredes. En caso contrario pierden eficacia.

Sistemas en polvo seco

Una vez cargados, no debe soplarse a través de la boquilla, ni agitarse, y se procurará mantenerlos en ambientes secos.

TURBUHALER / ACCUHALER / INHALETAS

1. Desenroscar la tapa y quitarla.
2. Cargar la dosis:
 - girar la rosca hacia la derecha hasta el tope, y hacia la izquierda hasta oír un click. (Accuhaler y Turbuhaler)
 - introducir la inhaleta en el receptáculo, cerrarlo y presionar el dispositivo exterior para perforar la cápsula.
3. Realizar una profunda inspiración sostenida, a través de la boquilla.
4. Aguantar la respiración durante 10 segundos.
5. Sacar el aire lentamente.
6. Repetir la dosis si precisa.

DISPOSITIVOS DE INHALACIÓN COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

A: Cámaras de inhalación

CON MASCARILLA	DESCRIPCION	AEROSOLES COMPATIBLES
Aerochamber	Cilíndrica 145 ml con válvula	Se adapta a la mayoría de los inhaladores
Babyhaler	Cilíndrica 350 ml con válvula	Becloforte ®, Becotide ®, Serevent ®, Ventolin ®, Probablemente se adapta también a los mismos que Volumatic.
Konic	Cónica hinchable sin válvula	Se adapta a la mayoría de los inhaladores

SIN MASCARILLA	DESCRIPCION	AEROSOLES COMPATIBLES
Aeroscopic	Cilíndrica, plegable con válvula. Incorpora mascarilla para su aplicación en niños.	Todos
Cámara inhalatoria Ildor	Cónica 750 ml. con válvula	Ildor ® y la mayoría de los aerosoles
Fisonair	Cónica 750 ml. con válvula	Tilad ®, incluye adaptador para acoplar otros aerosoles
Inhalventus	Cilíndrica 750 ml. con válvula	Butoasma ®, Becloasma ®, Olflex bucal ®, Cromoasma ®
Nebuhaler	Cónica 750 ml. con válvula	Terbasmin ®, Pulmicort ®, Onsulil ®, Brionil ®, Cetimil ®
Volumatic	Cónica 750 ml. con válvula	Becloforte ®, Becotide ®, Beglan ®, Betamicon ®, Betsuril ®, Decasone ®, Inaspir ®, Pulmicort ®, Serevent ®, Ventolin ®

B: Polvo seco

* Cápsulas monodosis

INHALADORES DE POLVO SECO	CAPSULAS PARA INHALACIÓN
Inhalador Frenal (1)	Frenal ® cápsulas
Inhalador Ingelheim (2)	Atrovent ® inhalatas, Berotec ® inhalatas
Inhalador Urbión-Farma (3)	Nebulasma ® cápsulas
Spinhaler (2)	Intal ® cápsulas

(1) Dispositivo incluido en la presentación de la especialidad farmacéutica y también de forma separada

(2) Dispositivo no incluido en la presentación de la especialidad farmacéutica

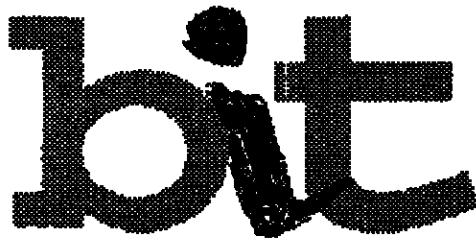
(3) Dispositivo incluido en la presentación de la especialidad farmacéutica

* Dosis múltiples

SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE POLVO SECO	ESPECIALIDADES
Accuhaler (1)	Beglan Accuhaler ®, Betamicon Accuhaler ®, Inaspir Accuhaler ®, Serevent Accuhaler ®
Turbuhaler	Terbasmin Turbuhaler ®, Pulmicort Turbuhaler ®

(1): Este sistema anteriormente se llamaba Diskhaler y las Especialidades Farmacéuticas que lo utilizaban se denominaban Rotadisk.

<http://www.cfnavarra.es/webGN/SOU/publicac/bj/textos/v5n1.htm#index1>



BOLETÍN DE INFORMACIÓN
FARMACOTERAPÉUTICA
DE NAVARRA

Volumen 7, nº 4 (diciembre 1999)

Bases del tratamiento del paciente con asma bronquial en Atención Primaria

Dr. Joan Boldú Mitjans - Sección de Neumología - Hospital Virgen del Camino

Dr. Francisco Esteban Teruel González - Neumólogo - MIR de Medicina Familiar y Comunitaria

Diagnóstico y síntomas sugestivos
Objetivos a alcanzar en el tratamiento del asma bronquial
Clasificación
Hechos que modulan la estrategia terapéutica actual
Estrategias terapéuticas
Bases del tratamiento farmacológico
Tratamiento escalonado según el grado de severidad del asma
Fármacos de uso común en el asma
Tipos y uso de los inhaladores
Especialidades farmacéuticas de antiasmáticos
Bibliografía recomendada

El asma es una enfermedad crónica de las vías aéreas que se caracteriza por una inflamación de las mismas, una respuesta exagerada a una gran variedad de estímulos, y una obstrucción bronquial reversible.

DIAGNÓSTICO Y SÍNTOMAS SUGESTIVOS

El diagnóstico se basa en la presencia de síntomas episódicos de obstrucción al flujo aéreo y en la constatación de la reversibilidad de la obstrucción mediante espirometría o registro del flujo espiratorio máximo (PEF), test broncodilatador o test de provocación. Deben excluirse diagnósticos alternativos como son la EPOC, hiperreactividad bronquial postinfecciosa o asociada a tabaquismo, bronquiectasias, bronquiolitis, sintomatología derivada del territorio ORL, reflujo gastroesofágico, etc. La distinción entre EPOC y ASMA tiene especial interés, dado que el pronóstico y el manejo son muy distintos. La diferenciación se basa en la historia evolutiva y en la periodicidad de los síntomas, en la asociación con el hábito tabáquico y, fundamentalmente, en la reversibilidad de la obstrucción bronquial. La hiperreactividad bronquial postinfecciosa suele cursar con síntomas de asma, pero en relación temporal a una virasis respiratoria, y debe remitir en un periodo máximo de 2-3 meses, de lo contrario debe considerarse asma. El tabaquismo se asocia a bronquitis crónica simple que, en las infecciones o reagudizaciones, puede cursar con síntomas de obstrucción bronquial y simular asma. La resolución del cuadro en poco tiempo con tratamiento adecuado es la clave del diagnóstico diferencial. El resto de patologías incluidas en el diagnóstico diferencial tienen sintomatología más específica y suelen plantear menos problemas diagnósticos.



Los síntomas sugestivos de asma bronquial son: tos, disnea con sibilantes y opresión torácica. Estos síntomas pueden predominar por la noche, pueden estar en relación con desencadenantes ambientales, situaciones de estrés, etc.

Pueden ser paroxísticos, crónicos o aparecer con el ejercicio. También se pueden presentar como tos o expectoración crónica no explicadas.

OBJETIVOS A ALCANZAR EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL

- Conseguir un rápido control de los síntomas.
- Cumplir las expectativas de los pacientes.
- Prevenir exacerbaciones.
- Mantener una actividad sociolaboral lo más normal posible.
- Mantener la función pulmonar lo más normal posible.
- Prevenir la obstrucción irreversible.
- Evitar efectos adversos del tratamiento.
- Prevenir la mortalidad.

CLASIFICACIÓN

El asma se puede clasificar teniendo en cuenta tres parámetros: la etiopatogenia, la evolución en el tiempo y la gravedad.

Según la etiopatogenia se pueden distinguir el *asma atópica por sensibilización* y el *asma intrínseca*. Según la evolución de los síntomas se puede clasificar como *asma intermitente* (o episódica) y *asma crónica o persistente* (síntomas prácticamente continuos).

Por último, en cuanto a la gravedad se puede clasificar en *leve, moderada, o grave*.

Los consensos y normas de actuación, recogen como parámetros para definir los escalones terapéuticos, los relacionados con la evolución en el tiempo y la gravedad.

HECHOS QUE MODULAN LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA ACTUAL

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas, por lo que el tratamiento estará basado en la terapia a largo plazo con fármacos antiinflamatorios, principalmente los corticoides inhalados. Los beta miméticos consiguen un buen control de los síntomas, pero no actúan sobre el proceso inflamatorio. Si no se instaura un tratamiento antiinflamatorio eficaz, se producen con el tiempo, cambios estructurales progresivos en la anatomía de la vía aérea, que perpetúan la obstrucción (remodelaje, etc).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

- Educación para la salud: el objetivo es conseguir la cooperación del paciente en su tratamiento y reducir su ansiedad ante la enfermedad. Los aspectos principales son:
 - El paciente debe conocer los síntomas de alarma para poder reconocer las agudizaciones lo antes posible y reaccionar ante las mismas.
 - Reconocer y evitar desencadenantes (Tabla 1).
 - Manejo correcto de los inhaladores.
 - Adoptar estilos de vida saludables (dieta e hidratación adecuadas, evitar el sobrepeso, ejercicio físico evitando el aire frío, abordaje de la problemática sociolaboral).
- Tratamiento farmacológico.
- Plan escrito de autocontrol.
- Seguimiento cercano y accesible con monitorización objetiva de la respuesta al tratamiento (PEF o espirometría). Revisión periódica del cumplimiento de la terapéutica, manejo adecuado de los inhaladores, etc.
- Otras medidas terapéuticas.

Tabla 1. Desencadenantes a tener en cuenta en el asma
• Pólenes, ácaros, epitelio de animales (en pacientes sensibilizados).
• Exposición laboral.
• Fármacos: ácido acetil salicílico, beta bloqueantes (todos, incluso en gotas tópicas oftálmicas), antiinflamatorios no esteroideos, colorantes y conservantes (tartracina, sulfitos, etc) que pueden contener los medicamentos, en pacientes con idiosincrasia.
• Irritantes inespecíficos: lejía, sulfamán, mezcla de ambos (cloro), polvo, humos.
• Reflujo gastroesofágico.
• Ejercicio.
• Aire frío.
• Risa.
• Menstruación.
• Infecciones.
• Estrés.
• Cambios de tiempo.
• Alimentos (niños): leche, huevos, frutos secos, alguna fruta (en niños con alergia alimentaria)

Tabla 2. Otras medidas terapéuticas útiles en el control del asma bronquial
• Evitar desencadenantes ambientales específicos (alergenos frente a los cuales exista sensibilización en el asma atópica o extrínseca) e irritantes inespecíficos (normas de evitación ambiental adecuadas).
• Evitar alimentos que puedan contener alergenos o sustancias potencialmente desencadenantes.
• Evitar fármacos potencialmente perjudiciales.
• Control del reflujo gastroesofágico si existe. Investigar su presencia en asma mal controlada.
• Ejercicio adecuado a la enfermedad (p.e. natación).
• Inmunoterapia: utilidad en asma por sensibilización a un solo alergenno, demostrado por historia clínica compatible y pruebas cutáneas o IgE específicas demostrativas, en pacientes que no responden a medidas de evitación y a tratamiento inicial, y siempre en el contexto de un control adecuado y estricto del tratamiento por parte de un servicio de alergología.
• Vacunación antigripal en otoño.
• Valoración y abordaje de la problemática sociolaboral.

BASES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Los fármacos inhalados son la base del tratamiento.
- El tratamiento está basado en escalones terapéuticos según la gravedad y periodicidad de la obstrucción y de los síntomas.
- La tendencia actual es iniciar el tratamiento con dosis elevadas para un control rápido, reduciéndolas posteriormente hasta encontrar la dosificación mínima eficaz.
- La cantidad y frecuencia de la medicación debe ser cambiante y adaptada a las oscilaciones de la enfermedad.
- Importancia clave del tratamiento antiinflamatorio de fondo para actuar sobre el proceso fisiopatológico subyacente.

- La asociación de agonistas beta 2 de larga duración a tratamientos con corticoides inhalados a dosis medias-bajas, consigue mejor control de los síntomas que aumentando las dosis de esteroides inhalados.
- Cuando el paciente muestre de forma persistente un inadecuado control de los síntomas, debe plantearse el subir al escalón terapéutico superior.
- Antes de subir de escalón terapéutico en un empeoramiento o ante la falta de respuesta en un nivel, se deben revisar: 1) la técnica inhalatoria, 2) el cumplimiento del tratamiento y 3) las normas de evitación de desencadenantes.
- Cuando se consigan controlar los síntomas de forma mantenida (3 meses) se pasa al escalón terapéutico inferior hasta establecer la terapia mínima para conseguir un buen control.

TRATAMIENTO ESCALONADO SEGÚN EL GRADO DE SEVERIDAD DEL ASMA

Grado	Criterios clínicos de clasificación	Tratamiento
Asma intermitente leve	• síntomas intermitentes ≤ 2 veces/semana • síntomas nocturnos ≤ 2 noches / mes • exacerbaciones breves, de pocas horas o días, de intensidad variable y asintomático intercrisis • la función pulmonar entre las crisis es normal (VEMS ó PEF $\geq 80\%$; variabilidad del PEF $< 20\%$)	• agonistas beta-2 inhalados de acción corta en las crisis • cuando solo haya síntomas de ejercicio: agonistas beta-2 de acción corta o cromoglicato 30 min. antes del ejercicio
Asma persistente leve	• síntomas más de 2 veces por semana aunque menos de una vez al día • síntomas nocturnos > 2 noches / mes • agudizaciones que pueden afectar a la actividad diaria normal • VEMS ó PEF $\geq 80\%$ • variabilidad del PEF 20-30%	• antiinflamatorio inhalado a dosis bajas, preferentemente corticoides (en niños o asma extrínseca puede usarse cromoglicato) • agonistas beta-2 a demanda • como alternativa a los esteroides inhalados pueden usarse moduladores de los leucotrienos (útiles en asma intolerante al AAS). • si no hay control adecuado: - aumentar corticoides inhalados a dosis moderadas ó - añadir agonistas beta-2 de acción prolongada nocturnos o reglados ó - añadir teofilina
Asma persistente moderada	• síntomas diarios • síntomas nocturnos > 1 vez / semana • las agudizaciones afectan a la actividad normal • utilización diaria de agonistas beta-2 de acción corta	• corticoides inhalados diarios a dosis moderadas • agonistas beta-2 de acción prolongada reglados • agonistas beta-2 de acción corta a demanda

	• VEMS ó PEF entre 60-80% • variabilidad del PEF > 30%	• si no se consigue controlar: - aumentar a dosis moderadas-altas los corticoides inhalados - añadir agonistas beta-2 orales de acción prolongada y/o teofilina
Asma persistente grave	• síntomas continuos • síntomas nocturnos frecuentes • agudizaciones frecuentes • actividad física limitada • VEMS ó PEF < 60% • variabilidad PEF > 30%	• corticoides inhalados a dosis altas con control estrecho • agonistas beta-2 de acción prolongada reglados • considerar teofilinas y/o beta-2 orales de acción prolongada • agonistas beta-2 de acción corta a demanda • ciclos de esteroides orales matutinos (a la menor dosis que controle los síntomas y a días alternos si es posible)

FÁRMACOS DE USO COMÚN EN EL ASMA

1) AGONISTAS BETA 2 :

a) Corta duración

- o Salbutamol (inhalado, oral y parenteral)
- o Terbutalina (inhalado, oral y parenteral)
- o Procaterol (inhalado y oral)
- o Fenoterol (inhalado y oral)

b) Larga duración

- o Salmeterol (inhalado)
- o Formoterol (inhalado) (también acción rápida)
- o Bambuterol (oral)

a) Agonistas beta 2 de corta duración:

- o Tienen un efecto broncodilatador por relajación de la musculatura lisa.
- o Pueden facilitar el aclaramiento mucociliar.
- o Pueden provocar trastornos en la ventilación-perfusión y empeorar la hipoxemia inicialmente en casos graves, por lo que en las crisis graves conviene asociarlos a oxígeno.
- o Deben de usarse siempre que sea posible por vía inhalatoria (dosis 10-20 veces inferiores a orales).
- o Su vida media es de 4-6 horas.
- o Son de primera elección en asma.
- o Producen alivio y mejoran los síntomas.
- o Deben adaptarse sus dosis a las oscilaciones de la enfermedad y a la gravedad de la obstrucción (uso a demanda).

b) Agonistas beta 2 de larga duración:

- o Son de utilidad en asma moderado-grave.
- o Son también útiles en síntomas nocturnos o cuando los de acción corta no duran el tiempo necesario.

- Tienen un coste económico alto (+10 veces el de los agonistas beta 2 de corta duración).
- Tienen especial efectividad en el control de la obstrucción, asociados a corticoides inhalados.

2) ANTICOLINÉRGICOS:

- Bromuro de Ipratropio:

- Poco útil en asma.
- Puede usarse en asma grave de difícil control, asociado al resto de medicación reglada, o como complemento a terapias con agonistas beta 2 a dosis bajas en casos de intolerancia a éstos por problemas cardíacos graves, etc.
- Acción algo más prolongada que los agonistas beta 2 pero menos potente.
- Disponible sólo por vía inhalatoria (aerosol presurizado, con o sin cámara, y sistema inhaletas).
- Ausencia de efectos secundarios. Muy seguro a nivel cardíaco.

3) CORTICOIDES INHALADOS

- Beclometasona

- Budesonida

- Fluticasona

- Básicos en el tratamiento de fondo del asma.
- Efecto antiinflamatorio de la mucosa bronquial.
- Adecuar dosis a las necesidades.
- Equivalencias aproximadas: 250 mg beclometasona = 200 mg budesonida = 100 mg fluticasona
- No problemas metabólicos significativos con dosis equivalentes a 800 mg/día de budesonida.
- Importante enjuagues post inhalación y cámara para evitar complicaciones locales.
- Pueden resultar irritantes en las crisis.
- Usar regularmente.

4) TEOFILINA

- Útil en asma moderada-grave.
- Interés renovado por su leve efecto antiinflamatorio en la mucosa bronquial que se ha descrito recientemente en el asma.
- Efectos beneficiosos discretos pero a distintos niveles (broncodilatador, efectos sobre la musculatura, antiinflamatorio, inotrope positivo, diurético, sobre el remodelado en asma (en estudio)).
- Margen terapéutico cómodo y aceptable si nos manejamos con dosis moderadas y con las debidas precauciones.
- No superar 600 mg/día sin control de teofilinemia: rango aconsejado 8-12 mcg/ml.
- Dosis progresivas y cambios de preparado mejoran tolerancia.
- Precaución con las interacciones:
 - aumentan niveles:

insuficiencia hepática y cardíaca, viremis, cimetidina, ciprofloxacina, alopurinol, eritromicina, vacuna antigripal, propranolol, anovulatorios orales, verapamil, nifedipina, tetraciclinas, hidrocloridato, hidróxido de aluminio y magnesio, mexiletina.

- disminuyen niveles:

tabaco, fenitoína, rifampicina, fenobarbital, carbamacepina, dieta pobre en hidratos de carbono, isoniazida, ketoconazol.

5) CORTICOIDES SISTÉMICOS

- Equilibrio en su uso.
- Ciclos cortos, dosis descendente, con preparados de vida media corta para mejor control de los efectos y minimizar los efectos adversos sistémicos (*prednisona y metilprednisolona*).
- Útiles en reagudizaciones de asma moderada y en control de asma grave.
- Días alternos en mantenimiento cuando sea posible.
- Asociar a tratamientos plenos con el resto de medicación.
- Deflazacort: aunque se promueve como un corticoide que afecta menos al metabolismo óseo y glucémico, no existen datos concluyentes al respecto (valorar coste-beneficio).

6) NEDOCROMIL Y CROMOGLICATO DISÓDICO

- Efecto similar a los esteroides inhalados pero mucho menos potente.
- Útiles en niños para evitar efectos indeseables esteroides en asma leve.
- Valorar en asma de ejercicio.
- Dosis mínima efectiva 2 inh/8h.
- Prácticamente sin efectos adversos.

7) MODULADORES DE LOS LEUCOTRIENOS:

- *Montelukast*

- *Zafirlukast*

- Útiles en asma asociado a síndrome tri-asa (intolerancia a aspirina, polipos, sinusitis).
- Su papel en el tratamiento del asma no está bien definido. No hay experiencia suficiente de su efectividad en el control de la obstrucción.
- Se plantean como una alternativa a los corticoides inhalados o al cromoglicato, en asma leve persistente, y en asma graves como ahorradores de esteroides orales.
- Pueden ser especialmente útiles cuando haya problemas con los corticoides inhalados, como las intolerancias locales, falta de cumplimiento, o incapacidad para cooperar con los tratamientos inhalados.
- Son también particularmente útiles cuando hay rinitis asociada.
- Son seguros y de cómoda posología.

TIPOS Y USO DE INHALADORES

Existen cuatro sistemas para administrar fármacos por vía inhalatoria: aerosoles presurizados o MDI, inhaladores de polvo seco, la combinación de un MDI con una cámara de inhalación y los nebulizadores.

1) Aerosoles presurizados (MDI)

- El medicamento se libera mediante una bomba-aerosol multidosis que usa un gas propulente.
- Necesitan coordinación entre la activación del spray y una pequeña inspiración por parte del paciente.

Existen también unos MDI activados con la inspiración llamados Autohaler (Novalur ®).

- Reducen los errores de coordinación.
- Algunos ancianos o pacientes con enfermedad avanzada no pueden conseguir el flujo de inspiración necesario para activar el Autohaler.

Otro sistema recientemente comercializado es el sistema Jet (Ribujet), que combina un MDI con una cámara espaciadora en el

mismo sistema.



2) Inhaladores de polvo seco

- El medicamento se formula como polvo puro o como una mezcla de fármaco y un polvo inerte.
- Está contenido en cápsulas, alvéolos o en depósito y se inhala a través de un dispositivo adecuado.
- No utiliza propelentes y pueden ser de dosis única o múltiple.
- Se activan por la inspiración del paciente que crea una turbulencia y hace que las partículas del fármaco generen un aerosol.
- No necesitan coordinación entre la liberación de la dosis y la inhalación (similar al Autohaler).
- Para que el mecanismo sea eficaz se requiere una fuerza de inspiración algo superior a la de los aerosoles.

En España están comercializados:

- Sistemas de cápsulas de dosis única: Aerolizer, Spinhaler, Frenal, Inhalador Ingelheim....
- Sistemas de dosis múltiples: Turbuhaler y Accuhaler.

3) MDI combinados con una cámara inhalación o espaciadores (Volumatic, Nebuhaler, Fisonair, Babyhaler, AeroChamber, Acroscopic....)

- Son recipientes de plástico o metal destinados a contener en su interior el medicamento liberado al accionar el MDI.
- La inspiración no tiene que coincidir necesariamente con la activación del MDI.
- La mayor parte de las cámaras de inhalación van provistas de una válvula unidireccional que sólo permite la inhalación con la inspiración.

4) Nebulizadores

- El fármaco se encuentra en solución o suspensión a la que se conecta un flujo de aire u oxígeno, que lo nebuliza, lo que permite su inhalación.
- No precisan la coordinación de la inspiración con la administración del fármaco, pero requieren un dispositivo un tanto complejo.
- Los nebulizadores pueden utilizarse en cualquier edad.

Recomendaciones de manejo:

- imprescindible la enseñanza correcta y la revisión periódica del manejo adecuado de los inhaladores
- adecuar el tipo de inhalador al "tipo" de paciente
- seguir la máxima "el mejor inhalador es el que inhala correctamente"
- simplificar métodos de inhalación

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS DE ANTIASMÁTICOS

P. ACTIVO	NOMBRE	PRESENTACIÓN	PRECIO	PRESENTACIÓN	PRECIO
• AGONISTAS BETA 2					
Salbutamol	Aldo bronquial	2 mg/5 ml jbc 100 ml	331		
	Butoasma	100 mcg/puls 200 dosis	450		
	Butoasma oral	2 mg 40 comp	401		
	Dipulmin	4 mg 30 comp lib control	855	8 mg 30 comp lib control	1095
	Emican	4 mg 30 comp	851	8 mg 30 comp	1088
	Rcspiroma	2 mg/5 ml soluc 100 ml	416		
	Salbutamol Aldo-Union	0.5% soluc	171	4 mg 30 comp	394
	Ventadur Retard	4 mg 30 comp	843	8 mg 30 comp	1079
	Ventolin	100 mcg/puls 200 dosis	798	respirador soluc 0.5%	361
		2 mg/5 ml jbc 100 ml	351	2 mg 30 comp	351
		4 mg 30 comp	479	500 mcg 6 ampollas 1 ml	173
Terbutalina	Tedipulmo	1.5 mg/5 ml sol 180 ml	399	2.5 mg 50 comp	466
	Terbasmin	1 % soluc 10 ml	401	1.5 mg/5 ml solu 180 ml	388
		2.5 mg 50 comp	408	5 mg 30 comp	496
		7.5 mg 30 comp	687	0.5 mg 6 ampollas	211
	Terbasmin inhalación	250 mcg/puls 400 do	549		
	Terbasmin turbuhaler	500 mcg/puls polvo 200 do	1440		
Procaterol	Onsukil	25 mcg/5 ml solu 200 ml	551	25 mcg 30 comp	395
		50 mcg 30 comp	676		
	Onsukil Inhalador	10 mcg/puls aerosol 200 do	869		
	Promaxol	25 mcg/ 5 ml solu 200 ml	551	50 mcg 30 comp	676

Fenoterol	Berotec	0.5 % solu 20 ml	352	2.5 mg 20 comp	295
	Berotec inhalación	200 mcg caps inhal	579		
Salmeterol	Beglan	25 mcg/inh aerosol 60 do	3590	25 mcg/inh aerosol 120 do	6614
	Beglan Accuhaler	60 alv/50 mcg	6941		
	Betamican	25 mcg/inh aerosol 60 do	3590	25 mcg/inh aerosol 120 do	6614
	Betamican Accuhaler	60 alv/50 mcg	6941		
	Inaspir	25 mcg/inh aerosol 60 do	3590	25 mcg/inh aerosol 120 do	6614
	Inaspir Accuhaler	60 alv/50 mcg	6941		
	Serevent	25 mcg/inh aerosol 60 do	3590	25 mcg/inh aerosol 120 do	6614
	Serevent Accuhaler	60 alv/50 mcg	6941		
Formoterol	Broncoral	12 mcg/puls 50 do	4792	12 mcg 60 caps inhal	6264
	Foradil	12 mcg/puls 50 do	5173	12 mcg 60 caps inhal	6264
	Neblik	12 mcg/puls 50 do	4788	12 mcg 60 caps inhal	6264
	Oxis Turbuhaler	4.5 mcg/puls 60 do	4508	9 mcg/puls 60 do	5966
Bambuterol	Bambec	5 mg/5 ml solu 100 ml	830	10 mg 30 comp	1915
Clenbuterol	Spiropent	10 mcg/5 ml jbc 200 ml	646	20 mcg 30 comp	513
	Ventolase	10 mcg/5 ml jbc 200 ml	775	20 mcg 30 comp	616
• ANTICOLINÉRGICOS					
Bromuro de	Atrovent	20 mcg/pul aerosol 300 do	1227	40 mcg caps inhal	1478
ipratropio		500 mcg 20 env sol inha	2074		
	Atrovent monodosis	250 mcg 20 env sol inhal	1462		
• CORTICOIDES INHALADOS					
Beclometasona	Beclo Asma	50 mcg/puls aerosol 200 do	452	250 mcg/aerosol 200 do	2864

	Becloforte	250 mcg/puls aerosol 180 do	3535		
	Becotide	50 mcg/puls aerosol 200 do	648		
	Betsuril	250 mcg/puls aerosol 180 do	3588		
	Broncivent	250 mcg/puls aerosol 180 do	3535		
	Decasona	250 mcg/puls aerosol 180 do	3572		
	Novahaler	100 mcg/puls aerosol 200 do	2805	250 mcg/puls aerosol 200 do	4675
Budexonidona	Budesonida Aldo Union	50 mcg/puls aerosol 200 do	1446	200 mcg/puls aerosol 200 do	3909
	Olfex Bucal	50 mcg/puls acro 200 do	1561	200 mcg/puls acro 200 do	4323
	Pulmicort	50 mcg/puls aerosol 200 do	1807	200 mcg/puls aerosol 100 do	2611
	Pulmicort susp nebuliz.	0,25 mg/ml 5 dosis 2 ml	1219	0,5 mg/ml 5 dosis 2 ml	1545
	Pulmicort Turbuhaler	100 mcg/puls aerosol 200 do	3962	200 mcg/puls polvo 100 do	3464
		400 mcg/puls polvo 100 do	5404		
	Pulmictan	200 mcg/puls adul 100 do	2338	50 mcg/puls inf 200 do	1620
	Ribujet	200 mcg/puls acro 200 do	4324		
Fluticasona	Flixotide	50 mcg/inh 120 dosis	3088	250 mcg/inh 120 dosis	10292
	Flixotide Accuhaler	100 mcg/alv 60 dosis	3088	500 mcg/alv 60 dosis	10292
	Flusonal	50 mcg/inh 120 dosis	3088	250 mcg/inh 120 do	10292
	Flusonal Accuhaler	100 mcg/inh 60 dosis	3088	500 mcg/inh 60 dosis	10292
	Inalacor Accuhaler	100 mcg/alv 60 dosis	3088	500 mcg/alv 60 dosi	10292
	Trialone	50 mcg/inh 120 do	3088	250 mcg/inh 120 dosi	10292
	Trialone Accuhaler	100 mcg/alv 60 dosis	3088	500 mcg/alv 60 dosis	10292
• TEOFILINA Y DERIVADOS					
Teofilina	Asmo Hubber	300 mg 40 comp retard	555		

	Chantaline	250 mg 40 caps liber sost	657	375 mg 40 caps liber sost	969
	Elixifilin	27 mg/ 5ml solu 250 ml	269		
	Eufilina	73 mg 40 comp	284	250 mg 40 comp retard	877
		81.8 mg/5 ml solu 250 ml	405		
	Eufilina venosa	193.2 mg 5 amp 10 ml	445		
	Histaflin	80 mg/15 ml elixir 250 ml	292		
	Pulmeno	200 mg 40 caps retard	520	350 mg 40 caps retard	766
	Teofilina Aristegui	100 mg 40 caps retard	317	200 mg 40 caps retard	536
		300 mg 40 caps retard	605		
	Teofilina Ratiopharm	300 mg 40 caps	707		
	Teolixir	26.6 mg/5 ml solu 250 ml	318		
	Theo Dur	125 mg 40 comp retard	502	200 mg 40 comp retard	649
		75 mg 40 comp retard	340		
	Theo Max	100 mg 40 comp	417	200 mg 40 comp	572
		300 mg 40 comp	842		
	Thecolair	175 mg 40 comp retard	544	250 mg 40 comp retard	789
	Thecoplus	300 mg 40 comp	688		
	Unilong	250 mg 40 caps	710	375 mg 40 caps	1046
	Vent retard	100 mg 40 caps	356	200 mg 40 caps	536
		300 mg 40 caps	789	600 mg 40 comp	1384
Etamifilina	Solufilina	83.3 mg/5 ml solu 250 ml	281		
	Solufilina simple	100 mg 30 gecas	237	400 mg 10 supos ad	274
		200 mg 10 supos infantil	239	75 mg 10 supos lactantes	251
• CORTICOIDES SISTÉMICOS					
Metilprednisolona	Dcpo modcrin	40 mg 1 vial	324	40 mg 4 viales	582
	Metilprednisolona Elmu	4 mg 10 comp	210	4 mg 30 comp	366
	Solumodcrin	1 g 1 vial	4048	40 mg 1 vial	369

		40 mg 3 viales	642	125 mg 1 vial	537
		125 mg 3 viales	984	500 mg 1 vial	2052
	Urbason	4 mg 10 comp	306	4 mg 30 comp	508
		16 mg 30 comp	2147	40 mg 20 comp	3230
		8 mg 1 ampolla	205	8 mg 3 ampollas	380
		20 mg 1 vial	391	20 mg 3 ampollas	517
		40 mg 1 ampollas	421	40 mg 3 ampollas	641
		250 mg 1 ampollas	934	250 mg 5 ampollas	4128
Prednisona	Dacortin	2.5 mg 30 comp	322	5 mg 30 comp	414
		5 mg 60 comp	513	30 mg 30 comp	1173
	Prednisona Alonga	5 mg 30 comp	352	5 mg 60 comp	617
		10 mg 30 comp	481	50 mg 30 comp	1966
Deflazacort	Deracort	6 mg 20 comp	1648	30 mg 10 comp	3690
		22.75 mg/ml gotas 13 ml			3654
	Zamenc	6 mg 20 comp	1648	30 mg 10 comp	3690
		22.75 mg/ml gotas 13 ml	3691		
• OTROS					
Cromoglicato disódico	Cromo Asma	10 mg/puls aerosol 10 ml	528		
	Frenal	10 mg/puls aerosol 10 ml	373	20 mg 30 caps c/inh	644
		20 mg 30 caps s/inh	492		
	Intal	20 mg 30 caps inhal	479		
	Nebulasma	20 mg 20 caps	326	20 mg 20 caps c/inh	463
	Nebulcrom	20 mg 24 amp 2 ml nebul	572		
Nedocromilo disódico	Brionil	2 mg/inh aerosol 112 inh	4003		
	Cetimid	2 mg/inh aerosol 112 inh	4003		
	Tilad	2 mg/inh aerosol 112 inh	4324		

• M DULADORES DE LECUCOTRIENOS					
Montelukast	Singulair	10 mg 28 comp	8403	5 mg 28 comp	8403
Zafirlukast	Accolate	20 mg 60 comp	8999		

<http://www.cfnavarra.es/webGN/SOU/publicac/bj/textos/v7n4htm/index#index>

205-49

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 82845199 00000002 Folios: 58
Fecha (WEB): 2003-12-26 14:00:19
Tipo : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 400 OPOSICION
Procedencia: PAGO STATUTORY DE MARCAS REGISTRADAS

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 94,647
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2003

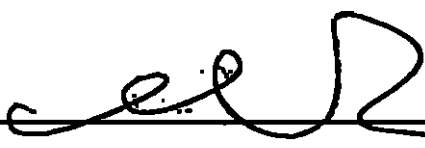
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	090-00110-6	21269862	26/12/2003	1,432,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	212,000.00
	TOTAL :	212,000.00

SOM: DOSCIENTOS DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

206

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Indicacion: 02045199 00000002 Folios: 50
Fecha (HNB): 2003-12-26 14:00:19
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HNCI 400 OPOSICION
Secundaria: PAPA NOTATION DE NIEFUMS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 94,635
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

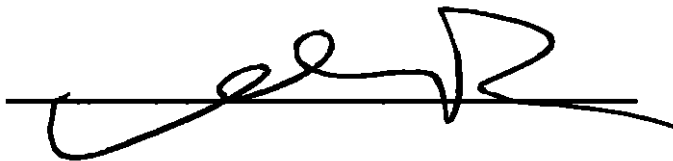
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21269862	26/12/2003	1,632,000.00

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

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	60,000.00
	TOTAL :	\$ 60,000.

SON: SESENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____