

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1) SOLICITUD DE			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre Chiesi Farmaceutici S.p.A. Dirección Via Palermo, 28/A, I-43100 Parma, Italia Nacionalidad o domicilio Parma, Italia Lugar de constitución Parma, Italia		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO Cual _____
	Teléfono _____ Fax. _____ E Mail _____		
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre DILIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN Dirección Carrera 11 N° 93-43 Of 404 Santafé de Bogotá D C Teléfono 6350835 Fax 6350824 E Mail clarkernodet@clarkernodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO 41 654 882 TP 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre 1) LEWIS, David, 2) GANDERTON, David, 3) MEAKIN, Brian, 4) BRAMBILLA, Gaetano, 5) FERRARIS, Alessandra Dirección todos los anteriores Via Palermo, 28/A, I-43100 Parma, Italia Nacionalidad o Domicilio Parma, Italia		
5) PCT (88) Solicitud Internacional No PCT/EP01/05211 Fecha MAYO 8, 2001 Publicación Internacional No WO 01/85174 A 1 Fecha NOVIEMBRE 15, 2001			
6) Título (54) FORMULACIONES QUE CONTIENEN UNA DROGA GLUCOCORTICOIDE PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES BRONCOPULMONARES			
7) Clasificación Internacional (51) A61K 31/58, 9/00			
8) PRIORIDAD SI ☒ NO ☐	33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	ITALIA	MAYO 12, 2000	MI2000A001051
9) Comprobante de pago N° 02-72,322 Fecha OCTUBRE 28, 2002			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario Ver reverso de esta pagina			



2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion: 020999190 00000000 Folios: 29
Fecha (HH): 2002-10-31 16:30:41
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

RECIBO OFICIAL DE CAJA 02 - 72 322
FECHA OCTUBRE 28 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
CLARKE MODET Y CO	COLONCONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4801708	28/10/2002	1,405,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	DETALLE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	378 000 00
		TOTAL	\$ 378,000 00

SON TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

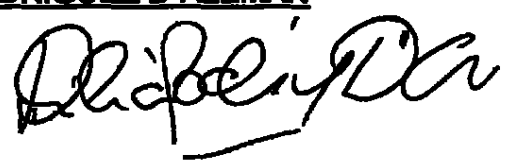
RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

10)	ANEXOS
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
☒	Poderes, si fuera el caso
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
☐	Declaraciones
☒	Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicación Dibujos)
☒	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
☐	De ser el caso certificado de depósito del material biológico
☐	Arte final 12 x 12 y 8 x 8 cm
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
☐	Otros 1 Solicitud internacional de publicación WO 01/85174 A1

11) FIGURA CARACTERÍSTICA.

12) Solicitud concesión de la patente,
NOMBRE: <u>DILIA RODRÍGUEZ D ALEMAN</u>  FIRMA _____ C.C 41 654 882 de Bogota TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina
--

12.
. 1. 1

4

TRADUCCION OFICIAL NO 100/2000 -

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER
OTORGADO POR CHIESI FARMACEUTICI S p A UNA SOCIEDAD
ORGANIZADA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE
ITALIA DOMICILIADA EN VIA PALERMO, 26/A - PARMA, ITALIA
A LAS DOCTORAS DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA
LUCIA CARO RAMIREZ

OTORGADO Y FIRMADO EN PARMA, ITALIA, ESTE DIA 31 DE
ENERO DE 2000

FIRMADO ILEGIBLE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDADES)

PODERES OTORGADOS EN EL SALVADOR, ESTADOS UNIDOS,

MEXICO Y VENEZUELA

A los 31 días de Enero de 2000 el Notario que suscribe
DA FE que

- 1 PAOLO CHIESI mayor de edad y domiciliado en Parma,
vía Palermo n, 26, firmó de su puño y letra el
documento que antecede
- 2 Conoce al otorgante y que este está legalmente
capacitado para el otorgamiento
- 3 El otorgante ha firmado el referido documento en
su carácter de Vicepresidente, administrador de
persona jurídica _____

Handwritten signature



5

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 100/2000 -

- 4 La citada persona jurídica con sede en Parma, Via Palermo n 26, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder esta comprendido entre los que constituyen su objeto social
- 5 El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que ésta es legítima y que está facultado para otorgar este poder
- 6 Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5 me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos

FIRMADO GIULIO ALMANZI, NOTARIO

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO

PROCURADURÍA DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE PARMA

APOSTILLA

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 05/10/61

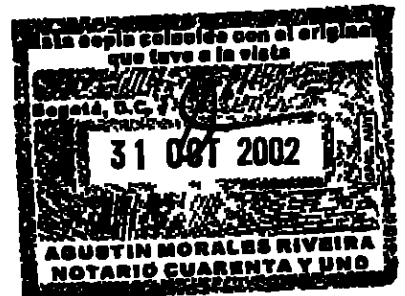
1 PAIS ITALIA

EL PRESENTE ACTO PUBLICO

2 EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO HAY SIDO FIRMADO

POR GIULIO ALMANZI

3 ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE NOTARIO



TRADUCCIÓN OFICIAL NO 100/2000 -

- 4 LLEVA EL SELLO DE GIULIO MANSI FU GIORCIO,
NOTARIO DE PARMA
- 5 CERTIFICADO EN PARMA
- 6 EL 15 DE FEBRERO DE 2000
- 7 POR EL PROCURADOR DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE
PARMA
- 8 BAJO EL NO 88/2000
- 9 SELLO DE LA PROCURADURÍA - TRIBUNAL DE PARMA
- 10 FIRMADO GIOVANNI PANEBIANCO HAY SELLO DE LA
PROCURADURÍA DE LA REPUBLICA

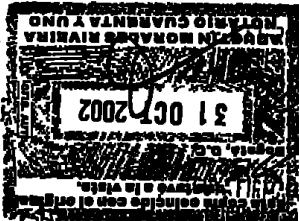
SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA QUE PRECEDE EFECTUADA
POR EL CONSULADO DE COLOMBIA EN MILÁN BAJO EL NO 374 Y
AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNSUL EFECTUADA POR EL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN SANTA FE DE
BOGOTA BAJO EL NO 028688 DEL 10 DE MARZO DE 2000 -

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE





DE PE
ERIORES
032682
FAPACE EN
DES M FA
LAS FUNCION S INJ

NO SE ASUME
F 4 30 S P LING CFL TEXTO
2000 MAR/21 P 12 58
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE COTAC

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the official stamp on the right side of the page.

X

TRADUCCION OFICIAL NO 100/2000 -

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

SIGUE CERTIFICACIÓN EN ESPAÑOL EXPEDIDA POR EL
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN BAJO EL NO 172
SOBRE LA EXISTENCIA LEGAL DE CHIESI FARMACETICIS S p A
Y DEL CARGO DEL SEÑOR PAOLO CHIESI

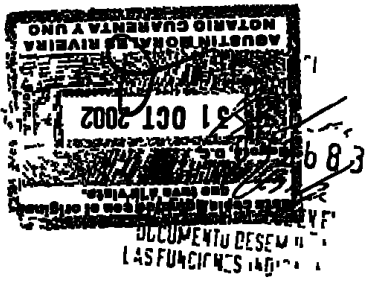
SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CONSUL EFECTUADA
POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN SANTAFE
DE BOGOTA, BAJO EL NO 028689 DEL 10 DE MARZO DE 2000

LA TRADUCTORA OFICIAL



HELENA URIBE DE LEMOINE





NO SE SUME
C- LIL 15 DEL TEXTO
2003 MAR 21 P 2 58
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA

Clarke, Modet & Co Colombia Ltda.

PROPIEDAD INDUSTRIAL y DERECHOS DE AUTOR

Apartado Aéreo 92397
Santafé de Bogotá, Colombia

PODER

Yo (nosotros) abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
CHIESI FARMACEUTICI S P.A

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
ITALIA

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

VIA PALERMO, 26/A, Parma, Italia

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a
favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN con Cédula de
Ciudadanía No 41.654.882 de Bogotá, y tp 20824 y
CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía
No. 40.017.374 de Tunja y tp. 36448, con domicilio en Santa
Fé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en
nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante
cualquier entidad autoridad y/o persona especialmente
ante las del orden Administrativo Contencioso Administrativo
Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo
referente a los siguientes asuntos.

- 1) Solicitar tramitar obtener y/o registrar cualquiera de las
modalidades de Propiedad Industrial, tales como, patentes
de invención, modelos de utilidad diseños industriales,
variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y enseñas
comerciales y denominaciones de origen; así como sus
renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre
y/o domicilio contratos y licencias.
- 2) Solicitar tramitar obtener y/o registrar derechos de autor
en cualquiera de sus presentaciones así como la protección
de secretos industriales y know-how
- 3) Solicitar tramitar obtener y/o registrar registros sanitarios,
permisos y/o licencias de funcionamiento así como sus
renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre
y/o domicilio contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación reclamos
reconsideración, reposición, apelación, cancelación
administrativa o judicial, nulidad protección al consumidor
concesión de licencias, protección de secretos industriales y
demás acciones y recursos relacionados con derechos
derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la
competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o
explotación de licencias, acciones de indemnización de
perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles,
comerciales, penales contencioso-administrativos, tutelas y
de policía o en acciones o juicios promovidos por el (la)
mandante o en contra el (ella)
- 5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba
mencionados quedan facultados para conciliar cancelar
transigir comprometer en árbitros, desistír recibir y tomar
posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistír a
derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los
hechos del proceso
- 6) Ratificar o no la agencia oficiosa
- 7) Así mismo faculta (facultamos) a los mencionados
apoderados para recibir notificaciones y designar
apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente
poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

Parma, Italia

a los 31 días del mes de agosto de 2000 de

Recpto,
Dilia Rodriguez
C.C. 41.654.882
T.P. 20.824 C.J. 5

Perien

Firma / signature

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

legal representative(s) of CHIESI FARMACEUTICI S p A

an organization existing under the laws of Italy

and in present execution of its business activity domiciled at

Via Palermo, 26/A - PARMA, Italy

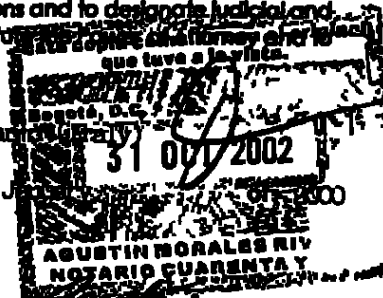
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA
RODRIGUEZ D'ALEMAN Identification card No 41.654.882 of
Bogotá, and tp 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ,
tp 36448, Identification card No 40.017.374 of Tunja, residing
in Santa Fé de Bogotá, Colombia, to act in the order of their
appointment in behalf of grantor before any entity authority
and/or natural or juridical person, specially before those
Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration
courts, and/or any other in all matters concerning the
following

- 1) To apply process, obtain and/or register any of the
modalities of Industrial Property such as Patents of Invention,
Utility Models, Designs, vegetal varieties, Marks, Slogans, Trade
Names and emblems and appellations of Origin, as well as
their renewals, extensions, assignments, changes of name
and/or domicile agreements and licenses.
- 2) To apply process, obtain and/or register copyrights of any
kind as well as protection of industrial secrets or know-how
- 3) To apply process, obtain and/or register sanitary
registrations, operating authorizations and/or licenses; as well
as their renewals or extensions, assignments, changes of name
and/or domicile agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims,
reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations,
nullity protection to the consumer granting of licenses,
protection of trade secrets and other actions related with rights
derived from the above-mentioned matters and against the
unfair competition, actions resulting from the obtention or
exploitation of licenses, recovering damages actions. They can
also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or
Contentious-Administrative trials; the actions for writ
mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations
instituted by the grantor or against him.
- 5) To the effect of this mandate the above-named proxy are
empowered to conciliate, cancel, settle, submit to arbitration
withdraw and to receive and take possession of the litigation
related object and waive or renounce the rights granted or in
process of granting admit the facts of the case
- 6) To ratify or not the officious agency
- 7) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with
powers to receive notifications and to designate judicial and
extrajudicial attorneys, substitute such attorneys and to
revoke such substitutions.

Granted and signed at

Parma, Italy

on this 31st day of August 2000



Recibo
Dilia Rodriguez
C.C. 41.654.882
T.P. 20.824 C.J. 5

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____ el Notario que suscribe DA FE de que:

1 _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____ firmó de su puño

y letra el documento que antecede

2 Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____ de la persona jurídica _____

4 La citada persona jurídica con sede en _____ está

legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social

5 El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder

6 las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5 me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior el Consúl de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____ el Notario que suscribe DA FE de que

1 _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____

firmó en su presencia el documento que antecede conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior el Consúl de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Consúl de Colombia, ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acreditan tales circunstancias.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 31st day of January 2000 the undersigned Notary CERTIFIES that:

1 PAOLO CHIESI
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in Parma, Via Palermo n 2b

set his hand on the foregoing document

2 The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Vice President of the juridical person Administrator

4 The mentioned juridical person with place of business in Parma, Via Palermo n 2b

is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5 The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5 on the authentic documents which for such purposes were exhibited to me

Giulio Aluigi
Notary Public



NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____ the undersigned Notary CERTIFIES that:

1 _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____

signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

**PROCURATORIA DELLA REPUBBLICA
PRESSO IL TRIBUNALE
PARMA**

**APOSTILLE
(Convezione dell'Aja del 05/10/61)**

1 PARTITA ITALIA
2 *Giulio Almanus*
Nato

*Giulio Almanus fu Giorgio notai in
fermo*

5
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

88/2000

15 FEB. 2000

10 firma

IL PROCURATORE della REPUBBLICA
Dott. GIOVANNI PANEBIANCO

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN
MARZO 01 de 2000 N. 374

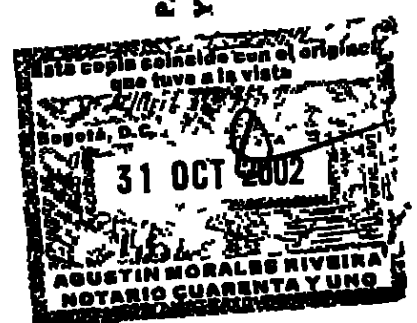
El suscrito CONSUL GENAL CERTIFICA
que D. GIOVANNI PANEBIANCO que autoriza
el present. documento a la le almente,
en la fe de las funciones
de PROCURADOR REPUBLICA
EN PARMA

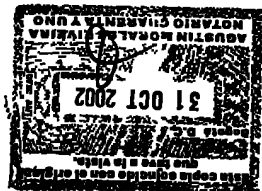
y que la firma y sellos que en el documento
aparecen como suyos son los que usa en sus
actos oficiales

El Consul no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.

Fernando Alzate Donoso
Fernando Alzate Donoso
Cónsul General de Colombia

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO

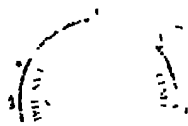




MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
028688
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESFEMTA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2800 MAR 10 12 29
Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA C



10

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Certificación N° 192

(Expedida de conformidad con el Artículo 480 del Código del Comercio de la República de Colombia)

El suscrito CONSUL GENERAL de la REPUBLICA DE COLOMBIA en MILAN, ITALIA, con base en los documentos exhibidos por - el interesado y depositados en el archivo de esta sede, a saber:

Certificado N° VIS/47357/2000/CM1679 de fecha 29 de febrero del 2000 expedido por la CAMARA DE COMERCIO DE MILAN

CERTIFICA que la compañía CHIESI FARMACEUTICI S P A., con sede en PARMA, Italia, Via Palermo 26/A CAP 43100

con sede en PARMA, Italia, Via Palermo 26/A CAP 43100

es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de - Italia y cumple su objeto conforme a las mismas; Que el - Señor PAOLO CHIESI

quien en su carácter de CONSEJERO DELEGADO

de la citada compañía confiere el poder precedente y cuya firma fué autenticada ante el Notario GIULIO ALMANZI,

de la ciudad de PARMA (ITALIA)

de este país

El Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del documento

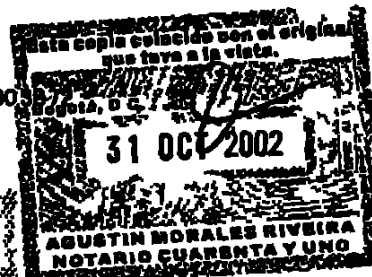
Se expide esta certificación a solicitud del interesado en la ciudad de Milán, Italia, en fecha 02 de marzo de del año 200

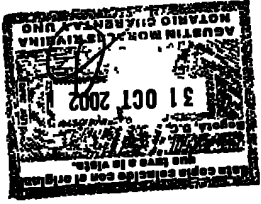
DERECHOS FONDO ROTATORIO US\$ 100,00

DERECHOS PARA LA NACION US\$ 7,00

VCOMZ
Fernando Alzate Doroso
Cónsul General de Colombia

FORO BUONAPARTE 12 - 20121 MILANO - TEL. 879 408 - 7200





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
028689
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPAÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2330 MAR 10 5 29
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ D C

11

**FORMULACIONES QUE CONTIENEN UNA DROGA GLUCOCORTICOIDE
PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES BRONCOPULMONARES**

La presente invención se refiere a formulaciones para usar en inhaladores en aerosol presurizados de dosis calibradas que contienen un glucocorticoide en solución en un propelente de hidrofluorocarburo como ingrediente activo, un cosolvente y un aditivo apropiado. En particular, la invención se refiere a formulaciones que contienen en solución el epímero de budesonida (22R), en que la concentración de ingrediente activo corresponde a una dosis única de por lo menos 70 µg y preferiblemente de por lo menos 75 µg, aun más preferiblemente entre 80 y 100 µg. "Dosis única" significa la cantidad de ingrediente activo entregada por una única acción del inhalador.

Las formulaciones de la invención son útiles en particular para el tratamiento del asma y otros trastornos broncopulmonares.

Las formulaciones de la invención utilizan como propelente un hidrofluoroalcano.

De hecho, se sabe que, de acuerdo con el "Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer" (Protocolo de Montreal sobre Sustancias que Disminuyen la Capa de Ozono), los propelentes de clorofluorocarburo tales como Freon 11 y Freon 12 están siendo discontinuados por etapas, y su uso en formulaciones medicinales, aunque temporariamente exento, será prohibido.

Dentro de dicho escenario, los hidrofluoroalcanos (HFAs) y en particular 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) fueron reconocidos como los mejores

candidatos para sustituir a los CFCs

La eficiencia de un dispositivo de aerosol, en particular un aerosol presurizado de dosis calibradas, es una función de la dosis depositada en el tracto periférico del árbol pulmonar, la cual a su vez se halla depende principalmente de la distribución de los tamaños de partícula (que se cuantifica midiendo una esfera característica de diámetro equivalente, conocido como diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD)) Las partículas con un diámetro dentro del rango de entre 0,8 y 5 micrones (μm) usualmente se consideran respirables, es decir capaces de ser depositadas en las vías respiratorias inferior

En las formulaciones en suspensión, la distribución de tamaños de las partículas entregadas depende casi exclusivamente de la distribución de los tamaños de partícula de las partículas suspendidas, y por lo tanto del proceso utilizado para prepararlas (molienda o precipitación) Aquellos experimentados en el arte pueden llevar a cabo cualquier clase de ajustes sobre el tamaño de las partículas del aerosol entregado, cambiando apropiadamente las cantidades y tipos de excipientes, la tensión superficial del propelente, el tamaño de la cámara dosificadora y el diámetro del orificio del accionador Sin embargo, si la droga en suspensión tiene hasta la menor solubilidad en el propelente, un proceso llamado Maduración de Ostwald puede causar el aumento del tamaño de las partículas Las partículas también tienden a agruparse, o adherirse a partes del MDI, por ejemplo la lata o la válvula El efecto de la Maduración de Ostwald, y en particular de la agrupación de las partículas y por lo tanto de su deposición puede ser particularmente severo en suspensiones de drogas potentes,

donde cada una de las mismas necesitan formularse en dosis bajas

Las composiciones en solución proporcionan varias ventajas debido a que son más fáciles de preparar y pueden evitar los problemas de estabilidad física relacionados con las formulaciones en suspensión. Sin embargo, comparadas con las últimas, las formulaciones con esas características pueden desarrollar problemas de inestabilidad química más severos. Además, debido a que las partículas suspendidas ya no contribuyen al volumen total, el problema de asegurar una relación directa entre el aumento en el dosaje y es aun más notable el aumento de la droga depositada en el sitio terapéutico (tracto respiratorio). Por cierto, la preparación de formulaciones en solución homogénea requiere el agregado de cosolventes como etanol que, debido a su presión de vapor mayor que la del propelente, aumentan, en forma proporcional a su concentración, la velocidad de las gotitas de aerosol que dejan el orificio del accionador y por lo tanto la fracción de dichas partículas que se depositan en the tracto orofaríngeo. Por lo tanto, cuanto mayor sea el dosaje de la droga, o en forma equivalente cuanto menor sea la solubilidad de la misma, mayor será la cantidad de cosolvente requerida, para la disminución del porcentaje de partículas respirables, y por lo tanto terapéuticamente efectivas.

En WO 98/56349 el Postulante revela composiciones en solución para usar en un inhalador en aerosol, que comprende un ingrediente activo, un propelente que contiene un hidrofluoroalcano (HFA), un cosolvente y que además comprende un componente de baja volatilidad para aumentar el diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) de las partículas del aerosol al accionar de inhalador.

Ahora se ha encontrado que el uso de un componente de baja volatilidad con una capacidad de solvente apropiada para el ingrediente activo, permite ajustar la cantidad de cosolvente, específicamente etanol, que se debe agregar a la formulación, evitando por lo tanto los efectos negativos relacionados con un aumento en el porcentaje relativo de cosolvente en la fracción respirable terapéuticamente efectiva

La budesonida es un glucocorticoesteroide no halogenado que muestra una alta proporción de actividad tópica a sistémica en comparación con otros corticoesteroides. La droga es una mezcla 1:1 de 2 epímeros, llamados 22R y 22S (de aquí en adelante llamados *rac*-BUD)

En lo que respecta al epímero de budesonida (22R) (de aquí en adelante llamado 22R-BUD), los estudios en animales mostraron que es 2 a 3 veces más potente que el correspondiente epímero (22S) y tiene un perfil metabólico y farmacocinético diferente (Clissold et al. *Drugs* 1984, 28, 485, Edbäcker et al. *Drug Metab Disp* 1987, 15, 403). Una comparación entre *rac*-BUD y sus dos epímeros mostró un orden de rango de actividad tópica de 22R > *rac*-BUD > 22S (Clissold et al., *ibidem*)

Sin embargo, dicho compuesto nunca ha sido utilizado en terapia ni ha sido administrado en forma de aerosol para entrega pulmonar, a pesar del hecho de que se podría esperar una mayor proporción de actividad antiinflamatoria respecto de la sistémica ofrezca una ventaja en términos de tolerancia sistémica.

En particular, nunca se ha informado formulaciones en aerosol que se pudieran considerar como bioequivalentes a las formulaciones en suspensión con *rac*-BUD que se hallan actualmente en el mercado para el

tratamiento de asma y enfermedades relacionadas en adultos en una dosis única de 200 μ g

Los datos de potencia informados no son suficientes para determinar la dosis apropiada de 22R-BUD para que tenga formulaciones bioequivalentes, y también es necesaria la adquisición de información sobre exposición sistémica en vista de las preocupaciones referentes a la toxicología potencial. Los estudios llevados a cabo por el postulante han confirmado por cierto que la exposición sistémica del 22R-BUD es diferente de la de su epímero correspondiente, estando también afectada por las características de la formulación debido a que la exposición sistémica generalmente es superior para soluciones que para suspensiones.

La preparación de aerosoles a base de formulaciones en solución de 22R-BUD capaces de originar una fracción de partículas finas también se halla complicada por el hecho de que 22R-BUD es significativamente menos soluble que su epímero correspondiente tanto en etanol y mezclas que contienen etanol y HFA134a como etanol y HFA227.

Sin limitarse por ninguna teoría, su menor solubilidad puede atribuirse a la mayor energía de la red cristalina, según lo demuestra su alto punto de fusión, es decir 275–240°C, que es considerablemente mayor que el de el otro epímero (237–240°C).

Por otra parte, se ha encontrado que el 22R-BUD muestra una mayor tendencia a mostrar degradación química que su correspondiente epímero, haciendo más problemática la preparación de formulaciones en solución con una vida en escaparate adecuada.

Considerando todos los problemas delineados, sería altamente ventajoso proporcionar una formulación de solución en aerosol con estabilidad química y física adecuadas, que sea capaz de entregar una cantidad terapéuticamente efectiva de 22R-BUD, originando al mismo tiempo niveles en plasma que correspondan a una exposición sistémica segura

En particular, sería altamente ventajoso proporcionar una formulación en base a una solución de 22R-BUD que se considere bioequivalente a las formulaciones en suspensión que contienen *rac*-BUD que se hallan actualmente en el mercado para el tratamiento de asma y enfermedades relacionadas en adultos

En WO 99/64014 del arte anterior se reivindica en general el uso del epímero de budesonida (22R) en combinación con otro ingrediente activo en composiciones farmacéuticas en aerosol en la forma de polvos o aerosoles de dosis calibradas, pero no se proporcionan ejemplos de formulación

En WO 00/30608, publicada el 2 de Junio de 2000, se probó que 22R-BUD es estable en solución en un propelente HFA que contiene etanol y opcionalmente un componente de baja volatilidad, cuando se almacena en inhaladores que tienen la superficie interna de acero inoxidable, aluminio anodizado o recubiertos con resinas epoxi-fenolicas

En la Solicitud se informa, una composición que contiene 48mg de 22R-BUD en 12ml de HFA 134a, (es decir, 0,4% p/v, que es igual a 0,4g de 22R-BUD por cada 100ml de formulación) en presencia de 15% p/p de etanol y 1,3% p/p de glicerol. Dicha formulación contiene una

concentración de 22R-BUD tan alta solamente para propósitos analíticos, es decir para demostrar que no tiene lugar la interconversión de un epímero en el otro y no es apropiada para el uso terapéutico. En la misma solicitud, se describen composiciones de 22R-BUD en solución en HFA 134a ó 227 adicionales cuyas dosis respirable y fracción respirable relevantes se determinaron. En dichas composiciones, la concentración del ingrediente activo se halla entre 0,06% y 0,14% p/v equivalente a las dosis únicas de 60 y 63 µg respectivamente. Sin embargo, aunque dichas formulaciones originan buenos desempeños en términos de la fracción respirable debido a la baja cantidad de etanol, la polaridad del sistema de solventes completo constituido por 7-8% de etanol y 0,9% p/p de miristato de isopropilo o PEG 400 es demasiado baja, originando un problema de estabilidad física, es decir, precipitación parcial del ingrediente activo, después del almacenamiento bajo condiciones de estrés.

Por otro lado, las dosis únicas de hasta 70mg se consideran demasiado bajas para un uso terapéutico apropiado.

Por otro lado, el 22R-BUD tiene problemas de solubilidad en propelentes HFAs de modo que cuanto mayor sea la dosis, mayor será la cantidad de cosolvente, preferiblemente etanol, necesaria para disolver el ingrediente activo. A su vez, el etanol induce una disminución de la dosis respirable, o de partículas finas, expresada como la cantidad de partículas activas con un tamaño por debajo de 4,7 µm, y por lo tanto de la fracción respirable, expresada por la proporción entre la dosis respirable y la dosis emitida.

Para proporcionar formulaciones de soluciones en aerosol

físicamente estables que contengan una concentración apropiada de 22R-BUD capaces de entregar dosis únicas terapéuticamente efectivas, se vuelve necesario aumentar la polaridad del sistema de solventes como un todo, limitando al mismo tiempo la cantidad relativa de etanol

Ahora se ha encontrado, y este es el objeto de la presente invención, que seleccionando apropiadamente el aditivo y las cantidades relativas del cosolvente y del aditivo se pueden preparar composiciones en solución que contienen 22R-BUD en HFA física y químicamente estables luego de almacenamiento a largo plazo, las cuales son capaces de entregar una cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente activo, originando al mismo tiempo niveles en plasma que corresponden a una exposición sistémica segura

Para cumplir con los requerimientos terapéuticos, la concentración de 22R-BUD debería ser equivalente a dosis únicas de 75–1000 µg, preferiblemente de 80 µg y se debería ajustar la cantidad de etanol de tal manera de una fracción respirable de por lo menos un 30%, preferiblemente de al menos 35%, más preferiblemente de por lo menos un 40%

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El objetivo de la invención consiste en proporcionar formulaciones que contienen una concentración comprendida entre 0,12% y 0,20% p/v del epímero de budesonida (22R) en solución en un propelente HFA, para usar con inhaladores en aerosol presurizados de dosis calibradas para el tratamiento de enfermedades broncopulmonares, con dichas formulaciones químicamente estables y capaces de

- i) entregar una dosis única comprendida entre 75 y 100 µg y preferiblemente de al menos 80 µg,
- ii) proporcionar una fracción respirable de por lo menos un 30%, preferiblemente 35%, más preferiblemente 40%,
- iii) originar una solución clara a 4°C ante el almacenamiento a largo plazo
- iv) originar niveles en plasma correspondientes a una exposición sistémica segura

Dicho objeto se consigue preparando las formulaciones de la invención en un vehículo que consiste en un propelente HFA, un cosolvente, preferiblemente etanol, y un componente de baja volatilidad que también tiene propiedades de solvente

En particular, dicho objeto se consigue usando un vehículo que consiste en HFA 134a como propelente, y una cantidad de etanol comprendida entre 10% y 15% p/p en presencia de un aditivo apropiado que tiene las características de un componente de baja volatilidad así como propiedades solubilizantes

Las formulaciones de la invención son terapéuticamente preferibles debido a dichas características, ya que proporcionan la administración de una dosis de ingrediente activo apropiada en el sitio de acción

El ingrediente activo es preferiblemente el epímero de budesonida (22R) en una concentración como para entregar una dosis única comprendida entre 75 y 100 µg, preferiblemente de 80 µg. Ventajosamente, el aditivo/componente de baja volatilidad tiene una presión de vapor a 25°C que no sobrepasa los 0,1 kPa, preferiblemente no mayor de 0,05 kPa. Los

aditivos con una constante dieléctrica mayor de 30, preferiblemente 40 o un momento dipolar de al menos 1,5, preferiblemente mayor que 2, tales como glicoles y esteres son apropiados en particular para el uso de la invención, en particular los seleccionados de entre propilenglicol, polietilenglicol, miristato de isopropilo y aun más preferiblemente el glicerol Sin embargo, la invención también comprende a todas las sustancias, solas o en una mezcla, que tienen características de presión de vapor y polaridad similares para los ingredientes activos que pertenecen a dicha clase de drogas La composición ventajosamente contendrá por lo menos un 0,2%, preferiblemente un 0,5%, más preferiblemente por lo menos un 1% en peso, aun más preferiblemente entre 1% y 2% p/p de dicho componente

Ventajosamente, el cosolvente tiene una mayor polaridad que el propelente y es preferiblemente un alcohol, más preferiblemente etanol La cantidad de cosolvente en la composición es de por lo menos un 10% p/p, pero no excede el 15% p/p y es preferiblemente 13% p/p La proporción entre el ingrediente activo, el cosolvente y el aditivo, expresada como p/v p/p p/p, se halla comprendida entre 1 50 5 y 1 125 17, preferiblemente entre 1 70 6 y 1 110 10, aun más preferiblemente 1 80 8

Los propelentes hidrofluoroalcanos preferidos son HFA 134a, HFA 227 o mezclas de los mismos

Las formulaciones de la invención se almacenan preferiblemente en aerosoles inhaladores de dosis calibradas, con sus superficies metálicas interiores hechas en parte o totalmente de acero inoxidable, aluminio anodizado o recubiertas con un recubrimiento orgánico inerte De hecho,

se ha observado que en este tipo de latas el ingrediente activo en solución permanece químicamente estable a lo largo del tiempo

Los inhaladores se equipan ventajosamente con un accionador con un diámetro de orificio de entre 0,20 y 0,50mm, preferiblemente de 0,25mm La cámara dosificadora tiene ventajosamente un volumen de por lo menos 50 μ l, preferiblemente entre 50 y 100 μ l

Como regla, el aumento del volumen de la cámara dosificadora afecta en forma negativa the fracción de partículas finas y por lo tanto a la fracción respirable de la formulación entregada

Se ha encontrado que las formulaciones de la invención hacen posible el uso de una válvula con un volumen de la cámara dosificadora aun sobre 50 μ l, mientras que mantienen alta la fracción respirable

Finalmente, la invención se refiere al uso de dichas formulaciones en el tratamiento de enfermedades broncopulmonares

Las siguientes formas de realización específicas de la invención se revelan a modo de ejemplo

EJEMPLO

Se prepararon las composiciones en aerosol de la invención que se describen abajo mediante el siguiente método Los componentes requeridos de una composición se agregaron a una lata en el orden siguiente droga, componente de baja volatilidad, etanol absoluto Después de fijar a presión la válvula a la lata, se agregó el propelente a través de la misma

Se registró la ganancia de peso de la lata después de agregar cada componente para permitir el cálculo del porcentaje en peso en la

formulación de cada componente

Se prepararon las composiciones siguientes

a) Composición 1

(22R)–budesonida	0,15% p/v (18 mg/envase)
etanol	13% p/p
glicerol	1,3% p/p
HFA 134a	hasta 12 ml/envase

Dicha composición se distribuyó en inhaladores equipados con volúmenes de cámara de 50 ml, y accionadores con un diámetro de orificio de 0,25mm

b) Composición 2

(22R)–budesonida	0,12% (14,25 mg/envase)
etanol	12% p/p
glicerol	1,0% p/p
HFA 134a	hasta 12 ml/envase

Dicha composición se distribuyó en inhaladores equipados con un volumen de la cámara medidora de 63 ml y accionadores con un diámetro de orificio de 0,25mm

c) Composición 3

(22R)–Budesonida	0,16% p/v (19,2mg/envase)
etanol	13% p/p
glicerol	1,3% p/p
HFA 134a	hasta 12 ml/envase

Dicha composición se distribuyó en inhaladores equipados con un volumen de la cámara medidora de 50 ml y accionadores con un diámetro

de orificio de 0,25mm

La distribución de los tamaños aerodinámicos de partícula de las formulaciones sometidas a prueba se determinó usando un Multistage Cascade Impactor de acuerdo al procedimiento que se describe en la European Pharmacopoeia 2ª edición, 1995, parte V 5 9 1 páginas 15–17

En este caso específico se utilizó un Andersen Cascade Impactor (ACI)

Los resultados se obtuvieron como el promedio de 2 latas. Para cada dispositivo, se llevaron a cabo 5–25 actuaciones acumulativas después de descartar las primeras 5.

Se determinó la deposición de la droga sobre cada placa ACI por cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

Se calcularon los valores MMAD a partir de las gráficas del porcentaje acumulativo del rocío fino de droga recolectado sobre cada placa ACI (escala probit), contra el diámetro de corte superior para cada placa ACI respectiva (escala $\log_{10}$).

Se determinó la dosis de partículas finas (dosis respirable) de cada formulación a partir de la masa de droga recolectada en las etapas 3 a través de un filtro, con un diámetro nominal de partícula $<4,7\mu\text{m}$, dividido por la cantidad de actuaciones por experimento.

Las características de la entrega de las formulaciones se informan en las Tablas 1, 2 y 3. Se determinaron los siguientes parámetros: la dosis medida, que es la suma de la dosis entregada a través del dispositivo más el residuo de ingrediente activo depositado sobre el accionador del dispositivo, la dosis entregada, que es la cantidad de partículas activas

depositadas en las varias etapas ACI, la dosis de partículas finas o dosis respirable que es la cantidad de partículas de un tamaño menor de 4,7µm, la fracción de partículas finas o fracción respirable que es la proporción entre la dosis respirable y la dosis entregada

Es evidente que todas las formulaciones originaron un desempeño muy bueno en términos de la fracción respirable

Tabla 1

Desempeño de la Composición 1 (MMAD = 2,6–2,7µm)

Dosis Nominal (µg)	Dosis respirable (µg)	Fracción respirable (%)	Dosis medida (µg)	Dosis entregada (µg)
75	39,2	56,2	74,7	69,7

Dosis Nominal Dosis teórica por acción unica

Tabla 2

Desempeño de la Composición 2 (MMAD = 2,5µm)

Dosis Nominal (µg)	Dosis respirable (µg)	Fracción respirable (%)	Dosis medida (µg)	Dosis entregada (µg)
75	40,5	57,1	75,7	70,9

Tabla 3

Dosis Nominal (µg)	Dosis respirable	Fracción respirable	Dosis medida	Dosis entregada
-----------------------	---------------------	------------------------	-----------------	--------------------

	(µg)	(%)	(µg)	(µg)
80	37,5	50,3	80,9	75,5

REIVINDICACIONES

1 Una formulación farmacéutica para usar en un inhalador en aerosol de dosis calibradas, CARACTERIZADA PORQUE comprende el epímero de budesonida (22R) como ingrediente activo en una concentración comprendida entre 0,12% y 0,20% p/v en solución en una mezcla que consiste en un propelente hidrofluoroalcano, un cosolvente y un componente de baja volatilidad

2 Una formulación farmacéutica de acuerdo con la Cláusula 1, CARACTERIZADA PORQUE el propelente es HFA 134a, el componente de baja volatilidad es glicerol y el cosolvente es etanol

3 Una formulación farmacéutica de acuerdo con las Cláusulas 1-2, CARACTERIZADA PORQUE la cantidad de etanol se halla comprendida entre 10% y 15% p/p y la de glicerol es de al menos 1% p/p

4 Una formulación farmacéutica de acuerdo con las Cláusulas 1-3, CARACTERIZADA PORQUE la fracción respirable es de por lo menos un 30%, preferiblemente 35%, más preferiblemente 40%

5 Una formulación de acuerdo con las Cláusulas 1-4, CARACTERIZADA PORQUE la dosis única del ingrediente activo es de por lo menos 70µg

6 Una formulación farmacéutica de acuerdo con las Cláusulas 1-4-5, CARACTERIZADA PORQUE es para usar en inhaladores de aerosol presurizado de dosis calibradas, en el tratamiento de enfermedades broncopulmonares

7 Una formulación de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 6, CARACTERIZADA PORQUE esta contenida en inhaladores en aerosol de

dosis calibradas que tienen todas o parte de sus superficies metálicas interiores hechas de aluminio anodizado, acero inoxidable o recubiertas con un recubrimiento orgánico inerte

8 Un proceso para la preparación de formulaciones farmacéuticas de acuerdo con las Cláusulas 1-7 CARACTERIZADO PORQUE consiste en llenar el inhalador en aerosol de dosis calibradas con los componentes en el siguiente orden ingrediente activo, componente de baja volatilidad, cosolvente y finalmente propelente, a través de la válvula

**FORMULACIONES QUE CONTIENEN UNA DROGA GLUCOCORTICOIDE
PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES BRONCOPULMONARES**

RESUMEN

Formulaciones que contienen como ingrediente activo un glucocorticoide, en particular el epímero de budesonida (22R), en solución en un propelente de hidrofluorocarburo, un cosolvente y un aditivo apropiado, para administrar mediante inhaladores presurizados de dosis calibradas, y su uso en el tratamiento del asma y otros trastornos broncopulmonares

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

MINOJA, Fabrizio et al
Bianchetti Bracco Minoja Srl
Via Rossini, 8
I-20122 Milano
ITALIERICEVUTO IL
RECEIVED ON

17 GEN 2002

BIANCHETTI BRACCO MINOJA srl

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

15/01/2002

Applicant's or agent's file reference
SCB626PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP 01/05211

International filing date (day/month/year)

08/05/2001

Priority date (day/month/year)

12/05/2000

Applicant

CHIESI FARMACEUTICI S P A et al

1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes if any established on the international application

2 A copy of the report and its annexes if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

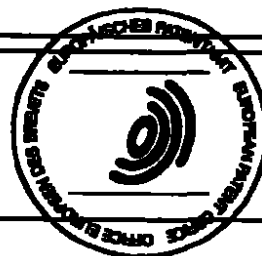
Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide

Name and mailing address of the IPBA/

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0 Tx. 523656 epmu d
Fax. (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

VELEZ M
Tel. (+49-89) 2399 2828

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 November 2001 (15.11 2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/85174 A1

(51) International Patent Classification⁷ A61K 31/58 9/00

(74) Agents MINOJA, Fabrizio et al. Bianchetti Bracco Minoja Srl, Via Rosmini 8 1 20122 Milano (IT)

(21) International Application Number PCT/EP01/05211

(81) Designated States (*national*) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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

(22) International Filing Date 8 May 2001 (08.05.2001)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data.
MI2000A001051 12 May 2000 (12.05 2000) IT

(84) Designated States (*regional*) ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*) CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. [IT/IT] Via Palermo 26/A I-43100 Parma (IT)

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*) LEWIS, David [GB/IT], Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT); GANDERTON, David [GB/IT], Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT); MEAKIN, Brian [GB/IT], Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT); BRAMBILLA, Gastano [IT/IT], Via Palermo 26/A I-43100 Parma (IT); FERRARIS, Alessandra [IT/IT], Via Palermo, 26/A I-43100 Parma (IT).

Published

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title FORMULATIONS CONTAINING A GLUCOCORTICOID DRUG FOR THE TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY DISEASES

(57) Abstract: The invention discloses formulations for administration through pressurized metered dose inhalers containing as active ingredient a glucocorticoid, in particular the (22R) epimer of budesonide, in solution in a hydrofluorocarbon propellant, a cosolvent and a suitable additive, and their use in the treatment of asthma and other bronchopulmonary disorders

WO 01/85174 A1



**FORMULATIONS CONTAINING A GLUCOCORTICOID DRUG FOR
THE TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY DISEASES**

The present invention relates to formulations to be used in pressurized metered dose aerosol inhalers containing as active ingredient a glucocorticoid in solution in a hydrofluorocarbon propellant, a cosolvent and a suitable additive. In particular the invention relates to formulations containing the (22R) epimer of budesonide in solution, in which the concentration of active ingredient corresponds to single doses of at least 70 µg, preferably of at least 75 µg, even more preferably comprised between 80 and 100 µg. "Single dose" means the amount of active ingredient delivered by a single actuation of the inhaler.

10 The formulations of the invention are particularly useful for the treatment of asthma and other bronchopulmonary disorders.

The formulations of the invention use a hydrofluoroalkane as a propellant.

15 It is in fact known that, according to the Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer, the chlorofluorocarbon propellants such as Freon 11 and Freon 12 are being phased out and also their use in medicinal formulations, although temporarily exempted, will be banished.

In this scenario, hydrofluoroalkanes (HFAs) and in particular 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134a) and 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227) have been acknowledged to be the best candidates as substitutes for CFCs.

20 The effectiveness of an aerosol device, particularly a pressurized metered dose aerosol, is a function of the dose deposited in the peripheral tract of the pulmonary tree, that is in turn mainly affected by the particle size distribution (quantified by measuring a characteristic equivalent sphere

CONFIRMATI N COPY

diameter, known as mass median aerodynamic diameter (MMAD) Particles having a diameter ranging from 0.8 to 5 microns (μm) are usually considered respirable, i.e. capable of being deposited into the lower airways

In the suspension formulations, the size distribution of the delivered particles almost exclusively depends on the particle size distribution of the suspended particles, and hence on the process used for preparing them (milling or precipitation) Any kind of adjustments of the particle size of the delivered aerosol can be carried out by those skilled in the art, by suitably changing amounts and types of excipients, surface tension of the propellant, size of the metering chamber and diameter of the actuator orifice However, if the suspended drug has the slightest solubility in propellant, a process known as Ostwald Ripening can lead to particle size growth Also particles may have tendency to aggregate, or adhere to parts of the MDI, e.g. canister or valve The effect of Ostwald Ripening and particularly of drug aggregation and hence deposition may be particularly severe for suspension of potent drugs which either need to be formulated in low doses

Solution compositions provide a number of advantages in that they are easier to be prepared and may avoid the physical stability problems linked to the suspension formulations However, compared with the latter ones, such formulations can give rise to more severe problems of chemical instability Furthermore, since the suspended particles no longer contribute to the total volume, the problem of ensuring a direct relationship between increase in dosage and increase in the drug amount deposited at the therapeutical site (respiratory tract) is even more dramatic The preparation of homogeneous solution formulations requires indeed the addition of cosolvents such as ethanol which, due to their vapor pressure higher than that of the propellant, increase, proportionally to their concentration, the velocity of the aerosol droplets leaving the actuator orifice and hence the fraction of those particles which

deposit into the oropharyngeal tract. Therefore, the higher is the dosage of the drug or equivalently the lesser the solubility of the drug, the higher is the amount of cosolvent required to the detriment of the percentage of respirable, and thus therapeutically effective, particles

5 In WO 98/56349 the Applicant disclosed solution compositions for use in an aerosol inhaler, comprising an active ingredient, a propellant containing a hydrofluoroalkane (HFA), a cosolvent and further comprising a low volatility component to increase the mass median aerodynamic diameter (MMAD) of the aerosol particles on actuation of the inhaler

10 It has now been found that the use of a low volatility component with suitable solvent power for the active ingredient, allows to adjust the amount of cosolvent, specifically ethanol, to be added to the formulation, hence avoiding the negative effects on the therapeutically effective respirable fraction connected with an increase in the cosolvent relative percentage

15 Budesonide is a non-halogenated glucocorticosteroid which exhibits a high ratio of topical to systemic activity compared with other corticosteroids. The drug is a 1:1 mixture of 2 epimers, designated 22R and 22S (hereinafter referred to as rac-BUD)

As far as the (22R) epimer of budesonide is concerned, (hereinafter referred to as 22R-BUD), studies in the animals evidenced that it is 2 to 3 times more potent than the corresponding (22S) epimer and has a different pharmacokinetic and metabolic profile (Clissold et al. Drugs 1984, 28, 485, Edbäcker et al. Drug Metab Disp 1987, 15, 403). A comparison between rac-BUD and its two epimers indicated a rank order of topical activity of 22R > 25 rac-BUD > 22S (Clissold et al., *ibidem*)

Nevertheless, such compound has never been used in therapy neither administered in the form of aerosol for pulmonary delivery, despite to the fact that a higher ratio of local anti-inflammatory to systemic activity might be

expected to offer an advantage in terms of systemic tolerability

In particular, aerosol formulations have never been reported which might be considered as bio-equivalent to the suspension formulations containing *rac*-BUD currently on the market for the treatment of asthma and related diseases in adults at a single dose of 200 µg

In order to determine the suitable dose of 22R-BUD for having bio-equivalent formulations, the potency data reported in the literature are not enough, and information about systemic exposure needs to be acquired as well in view of the potential toxicological concerns. Studies carried out by the applicant have indeed confirmed that the systemic exposure of 22R-BUD is different from that of its corresponding epimer being also affected from the characteristics of the formulation as systemic exposure is generally higher for solutions than suspensions

The preparation of 22R-BUD based aerosol solution formulations able of giving rise to adequate fine particle fraction is also complicated by the fact that 22R-BUD is significantly less soluble than its corresponding epimer either in ethanol and mixtures containing ethanol and HFA134a or ethanol and HFA227

Without being limited by theory, its lower solubility may be attributed to the higher crystal lattice energy as demonstrated by its melting point, i.e. 275-240 °C, which is considerably higher than that of the other epimer (237-240 °C)

Moreover, it has been found that 22R-BUD shows a higher tendency to exhibit chemical degradation than its corresponding epimer, making more problematic the preparation of solution formulations of adequate shelf-life

In consideration of all problems outlined, it would be highly advantageous to provide an aerosol solution formulation of adequate chemical and physical stability which is able of delivering a therapeutically effective

amount of 22R- BUD, by contemporaneously giving rise to plasma levels corresponding to a safe systemic exposure

In particular, it would be highly advantageous to provide a 22R-BUD-based aerosol solution formulation to be considered as bio-equivalent to the suspension formulations containing *rac*-BUD currently on the market for the treatment of asthma and related diseases in adults

In the prior art WO 99/64014 generally claims the use of the (22R) epimer of budesonide in combination with another active ingredient in aerosol pharmaceutical compositions in the form of powders or dose metered aerosols, but no formulation examples are provided

In WO 00/30608 published on June 2, 2000, it has been proved that 22R-BUD is stable in solution in HFA propellant containing ethanol and optionally a low volatility component, when stored in inhalers having the internal surface consisting of stainless steel, anodized aluminum or lined with epoxy phenol resins

In the application it is reported a composition containing 48 mg of 22R-BUD in 12 ml HFA 134a, (i.e. 0.4% w/v, which equates to 0.4 g of 22R-BUD per 100 ml of formulation) in the presence of 15% w/w ethanol and 1.3% w/w glycerol. Said formulation contains such high 22R-BUD concentration only for analytical purposes, i.e. for demonstrating that no interconversion from one epimer to the other takes place and is not suitable for therapeutic use

In the same application, further 22R-BUD solution compositions in HFA 134a or 227 are described whose relevant respirable dose and the respirable fraction have been determined. In these compositions, the concentration of the active ingredient is comprised between 0.06% and 0.14% w/v equivalent to single doses of 60, 63 and 70 µg, respectively. However, although said formulations give rise to good performances in terms of respirable fraction due to the low amount of ethanol, the polarity of the whole solvent system

constituted of 7-8% w/w of ethanol and 0.9% w/w of isopropyl myristate or PEG 400 is too low, leading to physical stability problem, i.e. partial precipitation of the active ingredient, after storage under stress conditions

Moreover, single doses up to 70 µg are considered too low for a suitable
5 therapeutic use

On the other hand, 22R-BUD has solubility problems in HFA propellants so that the higher the dose, the higher is the amount of cosolvent, preferably ethanol, necessary to dissolve the active ingredient. Ethanol in its turn induces a decrease in the respirable dose, or fine dose, expressed as amount of active
10 particles of size below 4.7 µm, and hence in the respirable fraction, expressed by the ratio between respirable dose and the emitted dose

For providing physically stable aerosol solution formulations containing suitable concentration of 22R-BUD able of delivering therapeutically effective single doses, it turns out to be necessary to increase the polarity of the whole
15 solvent system by contemporaneously limiting the relative amount of ethanol

It has now been found, and this is the object of the present invention, that, by suitably selecting the additive, as well as and the relative amounts of the cosolvent and the additive, it is possible to prepare solution compositions containing 22R-BUD in HFA physically and chemically stable after long-term
20 storage, which are able of delivering a therapeutically effective amount of the active ingredient, by contemporaneously giving rise to plasma levels corresponding to a safe systemic exposure

In order to fulfill the therapeutical requirements, the concentration of 22R-BUD should be equivalent to single doses of 75 - 100 µg, preferably 80
25 µg and the amount of ethanol should be adjusted in such a way as to have a respirable fraction of at least 30%, preferably of at least 35%, more preferably of at least 40%

DESCRIPTION OF THE INVENTION

The aim of the invention is to provide formulations containing a concentration comprised between 0.12% and 0.20% w/v of the (22R) epimer of budesonide in solution in a HFA propellant, to be used with pressurized metered dose aerosol inhalers for the treatment of bronchopulmonary diseases, said formulations being chemically stable and capable of

- i) delivering a single dose comprised between 75 and 100 μg and preferably of at least 80 μg ,
- ii) providing a respirable fraction of at least 30%, preferably 35%, more preferably 40%,
- iii) giving rise to a clear solution at 4°C on long-term storage
- iv) giving rise to plasma levels corresponding to a safe systemic exposure

This object is attained by preparing the formulations of the invention in a carrier consisting of a HFA propellant, a cosolvent, preferably ethanol, and a low volatility component also having solvent properties

In particular, this object is attained by using a carrier consisting of HFA 134a as propellant, and an amount of ethanol comprised between 10% and 15% w/w in the presence of a suitable additive having low volatility component characteristics as well as solubilizing properties

Due to such features, the formulations of the invention are therapeutically preferable as they provide the administration of a suitable dose of active ingredient at the action site

The active is preferably the (22R) epimer of budesonide in such a concentration as to deliver a single dose comprised between 75 and 100 μg , preferably 80 μg . Advantageously, the additive/low volatility component has vapor pressure at 25°C not above 0.1 kPa, preferably not above 0.05 kPa. Particularly suitable for the use of the invention are additives with a dielectric constant higher than 30, preferably 40 or a dipole moment of at least 1.5,

preferably higher than 2 such as glycols and esters, in particular selected from propylene glycol, polyethylene glycol, isopropyl myristate and most preferably glycerol. However, the invention also comprises all substances, alone or in admixture, having similar vapor pressure and polarity characteristics for the active ingredients belonging to this class of drugs. The composition will advantageously contain at least 0.2%, preferably 0.5%, more preferably at least 1%, even more preferably between 1% and 2% w/w of said component.

The cosolvent has advantageously higher polarity than the propellant and is preferably an alcohol, more preferably ethanol. The cosolvent amount in the composition is at least 10% w/w, but it does not exceed 15% w/w and it is preferably 13% w/w. The ratio among the active ingredient, the co-solvent and the additive, expressed as w/v w/w w/w, is comprised between 1.50.5 and 1.125.17, preferably between 1.70.6 and 1.110.10, even more preferably 1.80.8.

Preferred hydrofluoroalkane propellants are HFA 134a, HFA 227 or mixtures thereof.

The formulations of the invention are preferably stored in metered dose aerosol inhalers, part or all of their inner metallic surfaces being made of stainless steel, anodized aluminum or lined with an inert organic coating. It has, in fact, been observed that in this type of cans the active ingredient in solution remains chemically stable in time.

The inhalers are advantageously equipped with an actuator with orifice diameter from 0.20 to 0.50 mm, preferably 0.25 mm. The metering chamber has advantageously a volume of at least 50 μ l, preferably from 50 to 100 μ l.

As a rule, the increase in the volume of the metering chamber negatively affects the fine particle fraction and hence the respirable fraction of the delivered formulation.

It has been found that the formulations of the invention make it possible

to use even a valve with a volume of the metering chamber above 50 μ l, while keeping the respirable fraction high

Finally, the invention relates to the use of said formulations in the treatment of bronchopulmonary diseases

5 In the following, specific embodiments of the invention are disclosed by way of example

EXAMPLE

The aerosol compositions of the invention described below were prepared by the following method. The required components of a composition
10 were added into a can in the following order: drug, low volatility component, absolute ethanol. After crimping the valve on to the can, the propellant was added through the valve.

The weight gain of the can after each component had been added was recorded to allow for the weight percentage of each component in the
15 formulation to be calculated.

The following compositions were prepared

a) **Composition 1**

	(22R)-budesonide	0.15% w/v (18 mg/can)
	ethanol	13 % w/w
20	glycerol	1.3 % w/w
	HFA 134a	up to 12 ml/can

Said composition was distributed in inhalers equipped with metering chamber volumes of 50 μ l, and actuators with orifice diameter of 0.25 mm

b) **Composition 2**

25	(22R)-budesonide	0.12% w/v (14.25 mg/can)
	ethanol	12 % w/w
	glycerol	1.0 % w/w
	HFA 134a	up to 12 ml/can

Said composition was distributed in inhalers equipped with a metering chamber volume of 63 µl and actuators with orifice diameter of 0.25 mm

c) Composition 3

(22R)-budesonide	0.16% w/v (19.2 mg/can)
ethanol	13% w/w
glycerol	1.3% w/w
HFA 134a	up to 12 ml/can

Said composition was distributed in inhalers equipped with metering chamber volume of 50 µl and actuators with orifice diameter of 0.25 mm

10 The aerodynamic particle size distribution of the tested formulations was determined using a Multistage Cascade Impactor according to the procedure described in the European Pharmacopoeia 2nd edition, 1995, part V 5.9.1 pages 15-17

In this specific case an Andersen Cascade Impactor (ACI) was used

15 Results were obtained as a mean of 2 cans. For each device, 5-25 cumulative actuations were carried out after discarding the first 5

Deposition of the drug on each ACI plate was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC)

20 MMAD values were calculated from plots of the cumulative percentage undersize of drug collected on each ACI plate (probit scale), against the upper cut off diameter for each respective ACI plate (log10 scale)

The fine particle dose (respirable dose) of each formulation was determined from the mass of drug collected on Stages 3 through to Filter, namely particles of diameter < 4.7 µm, divided by the number of actuations per
25 experiment

The delivery characteristics of the formulations are reported in Tables 1, 2 and 3. The following parameters were determined: the metered dose, which is the sum of the dose delivered through the device plus the active ingredient

residue deposited on the device actuator; the delivered dose, which is the amount of active particles deposited on the various ACI stages, the fine particle dose or respirable dose which is the amount of active particles of size less than $4.7 \mu\text{m}$, the fine particle fraction or respirable fraction which is the ratio between the respirable dose and the delivered dose

It is evident that all the formulations give rise to very good performances in term of respirable fraction

Table 1 Performances of composition 1 (MMAD = $2.6 - 2.7 \mu\text{m}$)

Nominal dose (μg)	Respirable dose (μg)	Respirable fraction (%)	Metered dose (μg)	Delivered dose (μg)
75	39.2	56.2	74.7	69.7

Nominal dose theoretical dose per single actuation

Table 2 Performances of composition 2 (MMAD = $2.5 \mu\text{m}$)

Nominal dose (μg)	Respirable dose (μg)	Respirable fraction (%)	Metered dose (μg)	Delivered dose (μg)
75	40.5	57.1	75.7	70.9

Table 3

Nominal dose (μg)	Respirable dose (μg)	Respirable fraction (%)	Metered dose (μg)	Delivered dose (μg)
80	37.9	50.3	80.9	75.5

CLAIMS

- 1 A pharmaceutical formulation to be used in a metered dose aerosol
inhaler, comprising the (22R) epimer of budesonide as active ingredient in a
5 concentration comprised between 0.12% and 0.20% w/v in solution in a
mixture consisting of a hydrofluoroalkane propellant, a cosolvent and a low
volatility component
- 2 A formulation as claimed in claim 1, wherein the low volatility
component has a dielectric constant of at least 30, preferably at least 40 or a
10 dipole moment of at least 1.5, preferably at least 2
- 3 A formulation as claimed in claims 1 and 2, wherein the low volatility
component is a glycol, selected from propylene glycol, polyethylene glycol and
glycerol
- 4 A formulation as claimed in claims 1-3, wherein the propellant is HFA
15 134a, the low volatility component is glycerol and the cosolvent is ethanol
- 5 A formulation as claimed in claims 1-4, wherein the amount of ethanol is
comprised between 10% and 15% w/w and that of glycerol is at least 1% w/w
- 6 A pharmaceutical formulation as claimed in claims 1-5 wherein the
respirable fraction is at least 30%, preferably 35%, more preferably 40%
- 20 7 A formulation as claimed in claims 1-6 wherein the single dose of the
active ingredient is at least 70 µg
- 8 A pharmaceutical formulation as claimed in claims 1-7 to be used in
pressurized metered dose aerosol inhalers, in the treatment of
bronchopulmonary diseases
- 25 9 A formulation as claimed in any one of claims 1 to 8, contained in
metered dose aerosol inhalers having part or all of the inner metal surfaces
made of anodized aluminum, stainless steel or lined with an inert organic
coating

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SCB626PCT		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 01/ 05211	International filing date (day/month/year) 08/05/2001	Priority date (day/month/year) 12/05/2000	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/58			
Applicant CHIESI FARMACEUTICI S P A et al			

1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consists of a total of _____ sheets.	
3 This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application	

Date of submission of the demand 19/11/2001	Date of completion of this report 10/01/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel (+49-89) 2399-0, Tx. 523656 epmu d Fax (+49-89) 2399-4465	Authorized officer FLETCHER A S Tel (+49-89) 2399 2828



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No PCT/EP 01/05211

I Basis of report

- 1 The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 2 The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination (Article 34 (4) (a) (i) (ii) PCT, see also international search report) in respect of

- 2 1 Applications having an unnecessary plurality of independent claims (generally not more than 1 independent claim in the same category is necessary, Article 6 PCT),

- 2 2 unsearched subject-matter (Article 17 (2) (a), Rule 66 1 (e) PCT)

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

- 3 To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out (Article 35 (2) and (3) (b) and Rule 70 7 and 70 8 (ii) PCT)

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as claimed in the independent claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	VALIDADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

[Firma]

Fecha

Carrera 13 N° 77-00 Pisos 5 y 6
Conmutador 334 12 21
ext 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C. Colombia