



4846

Clarke, Modet & Co

COLOMBIA
E-MAIL: clarkemodet@clarkemodet.com
BOGOTÁ, A.A. 9231

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 02099190 00000003

Folios 26

Fecha (AFB): 2003-10-29 16:17:26

Trámite: 011 PCT-PATENT 373 FASE NACI 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SEÑORES
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E S D

REF EXPEDIENTE No 02099190
FECHA DE LA SOLICITUD Octubre 31 de 2002
SOLICITANTE CHIESI FARMACEUTICI S p A
TITULO FORMULACIONES QUE CONTIENEN UNA DROGA
GLUCOCORTICOIDE PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES BRONCOPULMONARES

ASUNTO CONTESTACIÓN A REQUERIMIENTO OFICIAL

DILIA RODRIGUEZ D ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante, por el presente escrito doy respuesta a su auto notificado por estado de 12 DE Septiembre de 2003, que vence Noviembre 12, 2003 y me permito presentar los siguientes documentos y aclaraciones

- El documento en el que consta la CESIÓN del derecho a la patente otorgado por los inventores al solicitante, debidamente legalizado
- Su traducción oficial al Español debidamente avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores

Solicitan verificar las unidades de medida del capítulo descriptivo Anexo al presente memorial copia del capítulo descriptivo y reivindicaciones, debidamente corregidas de acuerdo con su requerimiento

Ruego a usted continuar con el presente trámite

Señor Jefe,

DILIA RODRIGUEZ D ALEMAN
LCD/srr
p 458

TRADUCCIÓN OFICIAL DEL ITALIANO AL ESPAÑOL DE DOCUMENTO
DE CESIÓN DE FORMULACIONES QUE CONTIENEN UNA DROGA
GLUCOCORTICOIDE PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
BRONCOPULMONARES, A LA CHIESI FARMACEUTICI S p A

PRIMERA DE TRES PÁGINAS DEL DOCUMENTO

- Encabezado de la firma Clarke, Modet & Co Colombia E-mail
clarkemodet@ clarkemodet.com co Santafé de Bogotá A A 92397
Colombia
- Dos columnas de texto, a la izquierda en español, a la derecha en inglés,
sobre la cesión en mención, firmada por las partes
- Firma ilegible del notario y sello circular ALMANZI GIULIO HIJO DE
GIORGIO NOTARIO EN PARMA.

SEGUNDA DE TRES PÁGINAS DEL DOCUMENTO, TEXTO EN ITALIANO
CESIÓN

Los suscritos, (en adelante LOS CEDENTES)

LEWIS David

GANDERTON David

MEAKIN Brian

BRAMBILLA Gaetano

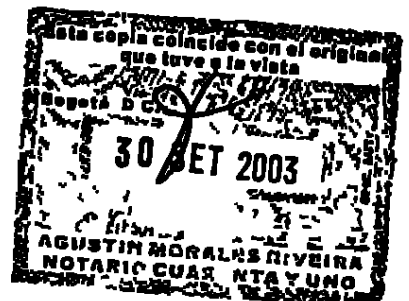
FERRARIS Alessandra

En calidad de inventores

Domiciliados en Via Palermo, 26/A Parma, Italia

Con el presente acto declaran que ceden todos y cada uno de los derechos y
privilegios relativos al siguiente invento, diseño industrial, y modelo de utilidad

Sandra Cardona Mejia
SANDRA PATRICIA CARDONA MEJIA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 0334 M JUSTICIA 1997



FORMULACIONES QUE CONTIENEN UNA DROGA GLUCOCORTICOIDE
PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES BRONCOPULMONARES A
CHIESI FARMACEUTICI S P A.

Con sede en

Via Palermo, 26/A Parma, Italia

Como prueba de la aceptación mutua de la presente cesión, las dos partes,
CEDENTE Y CESIONARIO firman el presente documento

Aprobado y firmado , Hoy

Los Cedentes *Cinco firmas ilegibles*

La Cesionaria *Una firma ilegible*

Firma ilegible del notario y sello circular ALMANSI GIULIO HIJO DE GIORGIO
NOTARIO EN PARMA

Este documento debe ser firmado delante de un Notario y legalizado en el
Consulado Colombiano, o mediante Apostille

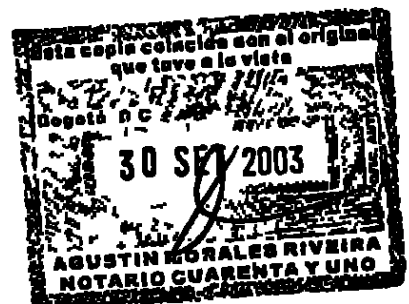
- En la parte posterior de la presente página, se encuentra el siguiente sello
circular ALMANSI GIULIO HIJO DE GIORGIO - NOTARIO EN PARMA

TERCERA DE TRES PÁGINAS DEL DOCUMENTO, TEXTO EN ITALIANO

Visto para la autenticidad de la firma de los señores

- LEWIS DAVID ANDREW, nacido en Londres (Gran Bretaña), el 6 de junio de 1968,
- GANDERTON DAVID, nacido en Northampton (Gran Bretaña) el 28 de agosto de 1935,
- MEAKIN BRIAN JOHN, nacido en Leicester (Gran Bretaña), el 4 de octubre de 1935,
- BRAMBILLA GAETANO, nacido en Soragna (PR) el 23 de octubre de 1955,

Sandra Cardona
SANDRA PATRICIA CARDONA MEJIA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 0368 MINJUSTICIA 1997



- Doctora FERRARIS ALEXANDRA, nacida en Vercelli (VC) el 9 de agosto de 1971,

Todos investigadores domiciliados en Parma en Via Palermo No 26/A,
y del Señor

- Dr CHIESI PAOLO, nacido en Parma (PR) el 9 de agosto de 1940,
domiciliado por su encargo, en Parma (PR), en Via Palermo No 26/A,
industrial,

De cuya identidad personal, yo Notano doy fe

Parma, Strada della Repubblica No 56, veinte de diciembre de dosmildos

Doctor Giulio Almansi Firma ilegible

Sello circular ALMANZI GIULIO HIJO DE GIORGIO - NOTARIO EN PARMA

Este sello se encuentra también en la parte posterior de la hoja, junto al
siguiente texto

PROCURADURÍA DE LA REPUBLICA

TRIBUNAL DE PARMA

"APOSTILLE"

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1 PAIS ITALIA

El presente acto publico

2 ha sido transcrito por ALMANZI GIULIO

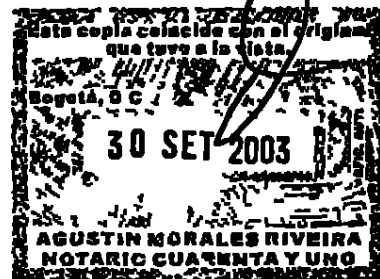
3 Agente en calidad de NOTARIO

4 Tiene el sello /timbre de ALMANZI GIULIO, hijo de Giorgio – NOTARIO EN
PARMA

CERTIFICADO

5 En Parma 6 El 23 de enero de 2003

Sandra Cardona
SANDRA PATRICIA CARDONA MEJIA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No 03-8 MINJUSTICIA 1997



7 Por El Procurador de la República -Tribunal de Parma

8 Con el numero 57/03 del Registro de Apostille

9 Sello /timbre timbre de la Procuraduría de la República – Tribunal de Parma

10 Firma EL PROCURADOR DE LA REPUBLICA

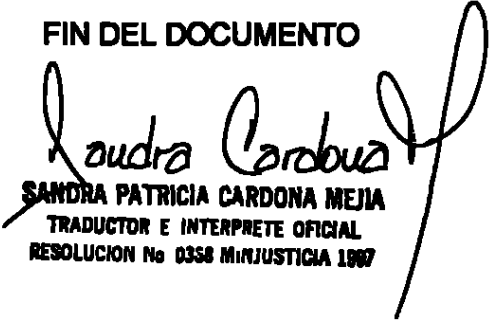
Sello del Procurador de la Republica

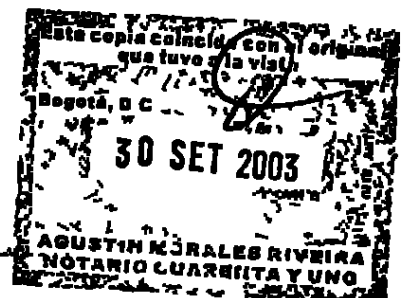
Doctor Giovanni Panebianco Firma ilegible

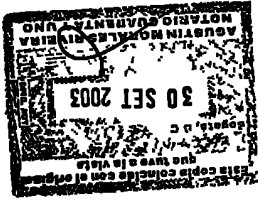
Sello circular de la Procuraduría de la Republica – Tribunal de Parma

NOTA DEL TRADUCTOR El traductor no es responsable por las traducciones al español de los textos que aparecen impresos en el original del documento

FIN DEL DOCUMENTO


SANDRA PATRICIA CARDONA MEJIA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No 0358 MINJUSTICIA 1997





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

425867
Sandra Cardona
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 MAR 25 A 10:00
LSA
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C

1000

SANDRA PATRICIA CARDO
TRADUCTOR E INTERPRETE
RESOLUCION No. 030 MINJUST

NA MEJA
OFICIAL
2002 1997



Clarke, Modet & Co
Colombia

E-MAIL: clarkemodet@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ A A 92397
COLOMBIA

lex
51
53

CESION

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

en su carácter de inventor /diseñador

con domicilio en

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente invención modelo de utilidad diseño industrial

con domicilio en

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento.

Dado y firmado en

A los Días de De

10 de de de
10 de de de
10 de de de
10 de de de

El Cedente /The Assignor

El Cesionario/The Assignee

Este documento debe ser otorgado ante Notario público y legalizado por el Consulado de Colombia) o por Apostilla

ASSIGNMENT

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR

LEWIS David
GANDERTON David
MEAKIN Brian
BRAMBILLA Gaetano
FERRARIS Alessandra

Inventor /designor of patent

domiciled at
Via Palermo, 28/A PARMA, Italy

do hereby declares that it assigns all and each of his rights and privileges on the following invention industrial design utility model
"Formulations containing a glucocorticoid drug for the treatment of bronchopulmonary diseases"

to
CHIESI FARMACEUTICI S.p.A

with domicile in
Via Palermo, 28/A PARMA, Italy

As a proof of the mutual acceptance of this assignment both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

Granted and signed at

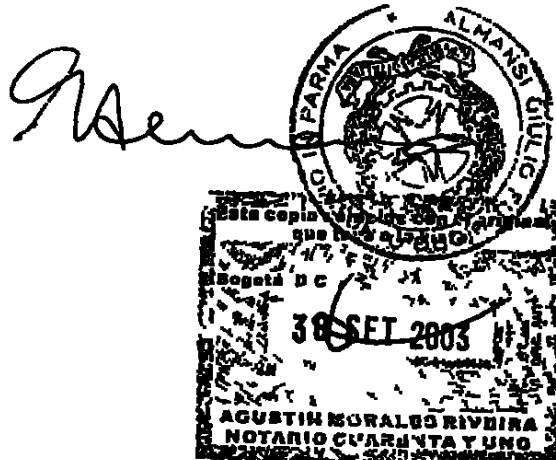
on this day of of

[Handwritten signatures]

El Cedente /The Assignor

El Cesionario/The Assignee

(This document must be signed before Notary Public and legalized before the Colombian Consul) or by Apostille



CESSIONE

I sottoscritti (qui di seguito I CEDENTI)

LEWIS David
GANDERTON David
MEAKIN Brian
BRAMBILLA Gaetano
FERRARIS Alessandra

In qualità di Inventori

domiciliati in
Via Palermo, 26/A Parma, Italia

con il presente atto dichiarano di cedere tutti e ciascun diritto e privilegio relativo alla seguente invenzione, disegno industriale, modello di utilità

FORMULAZIONI CONTENENTI UN FARMACO GLUCOCORTICOSTEROIDE PER IL TRATTAMENTO DI PATOLOGIE BRONCOPOLMONARI

a

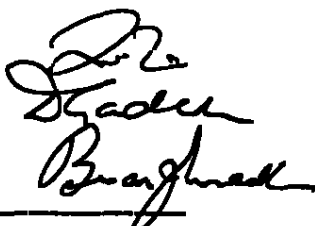
CHIESI FARMACEUTICI S P A

con sede in
Via Palermo, 26/A Parma, Italia

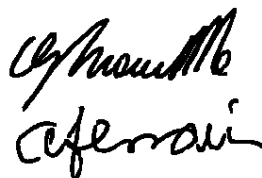
Quale prova della mutua accettazione della presente cessione, entrambe le parti CEDENTI e CESSIONARIO firmano il presente documento

Approvato e firmato a

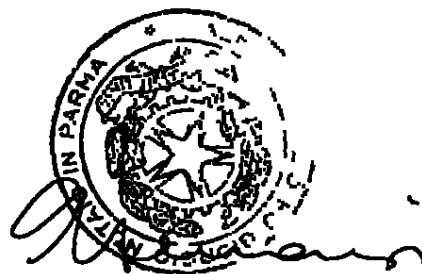
Oggi,



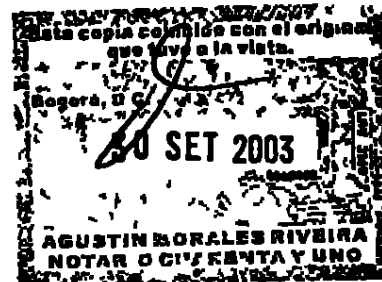
I Cedenti




La Cessionaria



Questo documento deve essere firmato avanti a Notaio e legalizzato presso il Consolato Colombiano, o mediante Apostille



53 2
55

Visto per l'autenticità della firma dei signori

- LEWIS DAVID ANDREW, nato a Londra (Gran Bretagna) il 6 giugno 1968,

- GANDERTON DAVID, nato a Northampton (Gran Bretagna) il 28 agosto 1935,

- MEAKIN BRIAN JOHN, nato a Leicester (Gran Bretagna) il 4 ottobre 1935,

- BRAMBILLA GAETANO, nato a Soragna (PR) il 23 ottobre 1955,

- FERRARIS dott ssa ALESSANDRA, nata a Vercelli (VC) il 9 agosto 1971,

ricercatori, tutti domiciliati a Parma, Via Palermo n 26/A e del signor

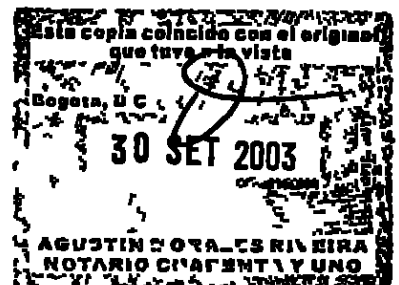
- CHIESI dottor PAOLO, nato a Parma (PR) il 9 agosto 1940, domiciliato per la carica in Parma (PR), Via Palermo n 26/A, industriale,

della cui identità personale io Notaio sono certo

Parma, Strada della Repubblica n 56, diciassette gennaio due-milatre

Dott Giulio Almansi

Giulio Almansi



PROCURA DELLA REPUBBLICA
PARMA

(Cassa di Roma, 15/10/61)

1. Paese ITALIA

2. es

3. es

4. es

5. es

6. es

7. es

8. es

9. es

10. es

11. es

12. es

13. es

14. es

15. es

16. es

17. es

18. es

19. es

20. es

21. es

22. es

23. es

24. es

25. es

26. es

27. es

28. es

29. es

30. es

31. es

32. es

33. es

34. es

35. es

36. es

37. es

38. es

Almona Furla's

Notari's

Almona Furla's fu Furla's notari's in
Parma

23-1-03

57/03

Tribunale di Parma

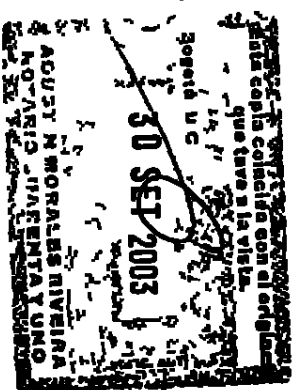
Notile

Repubblica presso

10 FINE IL PROCURATORE DELLA REPUBBLICA

IL PROCURATORE DELLA REPUBBLICA
Dott. Giovanni

[Signature]



54 A
56

**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 70µg y preferiblemente de por lo menos 75µg, aún más preferiblemente entre 80 y 100µg. "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 presunzado 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,

58 11
56

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 aún 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.

57 ~~76~~
SA

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 200µg

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.

24
46
59

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-fenólicas

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

✓
62
60

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 63µg 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 4,7µm, 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

16
63
61

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 75-1000µg, preferiblemente de 80µg 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

12
6A
62

- i) entregar una dosis única comprendida entre 75 y 100µg y preferiblemente de al menos 80µg,
- 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 100µg, preferiblemente de 80µg. Ventajosamente, el aditivo/componente de baja volatilidad tiene una presión de vapor a 25°C que no sobrepasa los 0,1kPa, preferiblemente no mayor de 0,05kPa. Los

63

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 ésteres 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, aún 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 50µl, preferiblemente entre 50 y 100µl.

Como regla, el aumento del volumen de la cámara dosificadora afecta en forma negativa la 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 aún sobre 50µl, 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 50µl, 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 63µl 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 50µl y accionadores con un diámetro

✓
62
66

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

22
69
67

depositadas en las vanas 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	58,2	74,7	69,7

Dosis Nominal Dosis teórica por acción única

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
-----------------------	---------------------	------------------------	-----------------	--------------------

23
~~70~~
68

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

29
77
69

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 está contenida en inhaladores en aerosol de

13
22
70

dosís 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

76
75
71

**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

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
DILIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN
Apoderado(a)
CHIESI FARMACEUTICI S p A

REFERENCIA	Radicación N°	02-099190
	Solicitud internacional	PCT/EP01/05211
	Fecha inicio fase nacional	12/12/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	894
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

17 de Dic. 2020


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones

202044

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 02-099190

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 543

DE FECHA 01 DE SEPTIEMBRE DEL 2004 EL TERMINO HABIL SEÑALADO

POR LA LEY EXPIRA EL 20 DE NOVIEMBRE DEL 2004

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS

SI

NO **X**

Bogotá D C, AGOSTO DE 2008