



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION
PCT

1. EXPEDIENTE No.

04-44350

4. TITULO "Absorbentes y sus usos"

1. CLASIFICACION INTERNACIONAL B63D 5/12

1. SOLICITANTE Aventis Pharma Limited

DOMICILIO Pent ME19 4AH, Gran Bretaña

1. APODERADO Gustavo Hollmann Prestepo

1. BOGOTA, D.C., 13 de mayo de 2004

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04044350 00000000 Folios: 97
Fecha (AMB): 2004-05-13 16:31:20
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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: **AVENTIS PHARMA LIMITED**
Dirección: **Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19 4AH, Gran Bretaña**
Nacionalidad o Domicilio: **Kent ME19 4AH, Gran Bretaña**
Lugar de Constitución: **Inglaterra**
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

③ REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**
Dirección: **Cra. 11A No. 94-76-Of. 308**
Teléfono: **6161948** Fax: **6163976**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☒
Cual _____
Número **2.878.023** TP **5903**

④ INVENTOR (ES) (72)

Nombre: **BARKER, Frank**
Dirección: **Aventis Pharma Ltd., Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling,**
Nacionalidad o Domicilio **Kent ME19 4AH, Gran Bretaña**

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB02/05147 Fecha Noviembre 15 de 2002
Publicación Internacional No. NO 03/043905 A2 Fecha Mayo 30 de 2003

⑥ Título (54) **"ABSORBENTES Y SUS USOS".**

⑦ Clasificación Internacional (51) **B65D 81/26**

⑧ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Gran Bretaña
Estados Unidos

(32) Fecha

Noviembre 17, 2001
Diciembre 12, 2001

(31) Número de Solicitud

0127612.0
60/340.705

⑨ Comprobante de pago No. **04 - 36,223**

Fecha **Mayo 6, 2004**

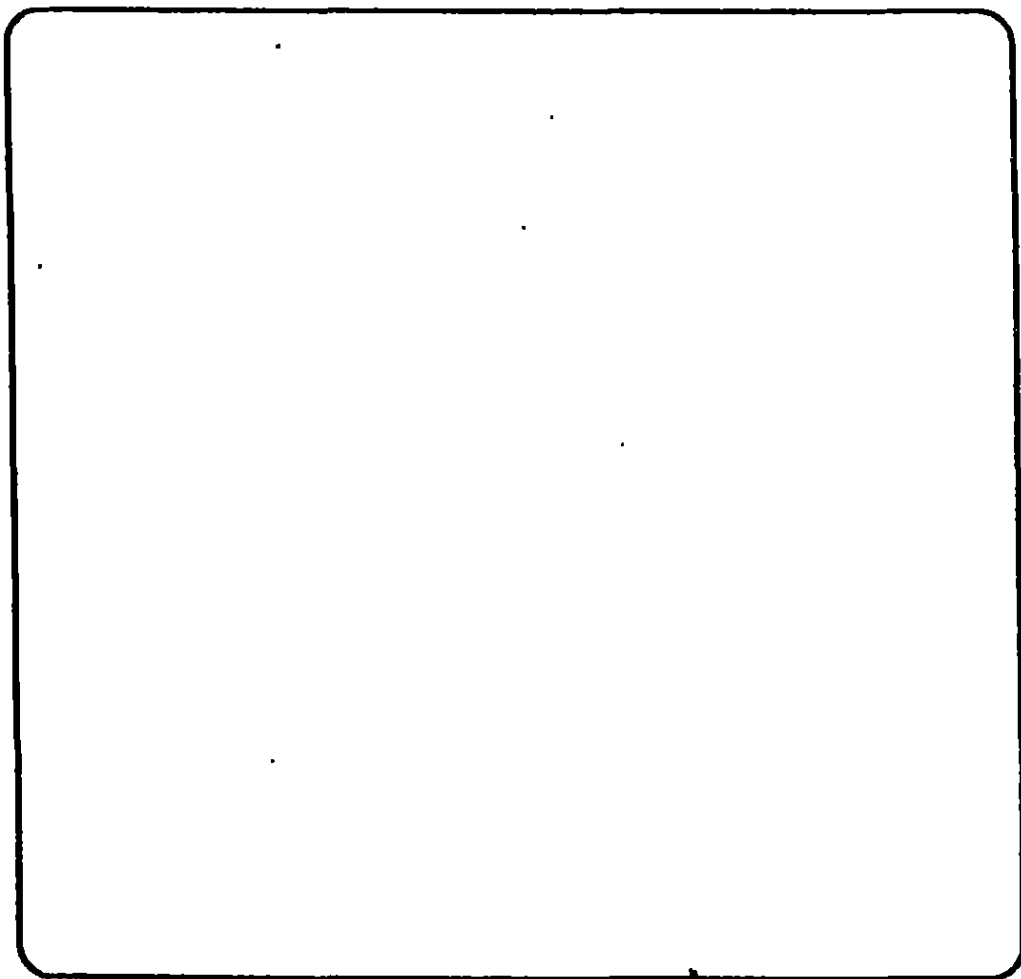
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional 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 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

[Handwritten signature]
C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

**Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
Su correspondiente dirección, código postal y domicilio:**

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
BASSO, Nils	c/o Aventis Pharma Deutschland GmbH, Gebaude C770, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt am Main, Alemania,	65926 Frankfurt am Main, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Forma PCT/IB/304 correspondientes a la notificación y transmisión del documento de prioridad.

Reivindicaciones modificadas.

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04044350 00000000 Folios: 97
Fecha (GMB): 2004-05-13 16:31:20
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 36,223
FECHA : MAYO 6 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4991234	06/05/2004	7,005,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref.: 55720

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**G. HOLLMANN RESTREPO
AB GADOS LTDA**

The undersigned David J Nicholls, acting on behalf of and representing of Aventis Pharma Ltd, domiciled in, England hereby appoint(s) GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO and/or LUIS PATIÑO LEYVA, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial engravings and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial engravings and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in
on this 17th day of April of 2004.

Signature.....
2

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

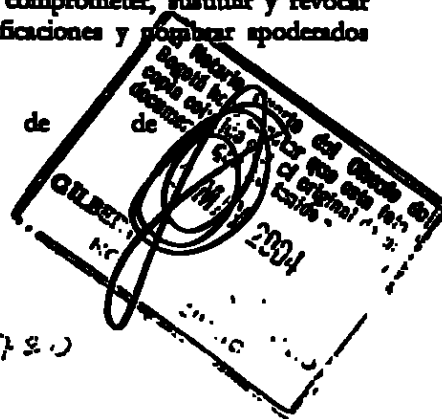
Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o LUIS PATIÑO LEYVA, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para retabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñanzas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseñanza comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de de



1345 15780

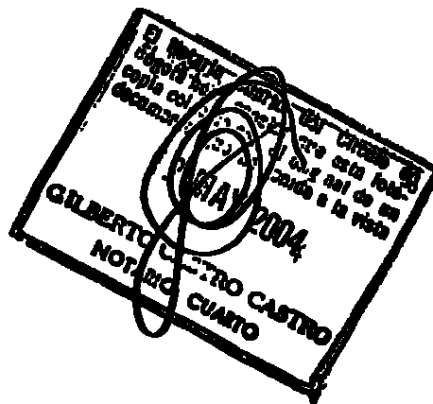
CERTIFICATION
COMPANIES

The undersigned MARTIN D. SILVERMAN certifies: that the preceding signature(s) reading DAVID JAY FALWELL is (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Aventis Pharma Ltd; that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in England in accordance with the Laws of England.

All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in _____ on this 6th day of April of 2004.
at Uxbridge England

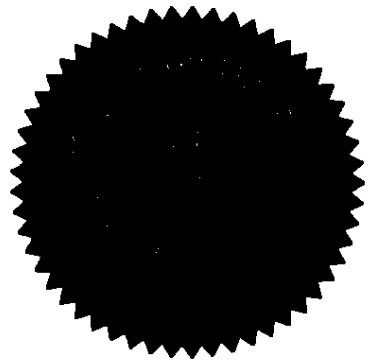
Signature.....



CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES

El(la) infrascrito(s) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____. Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by M D Silverman
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

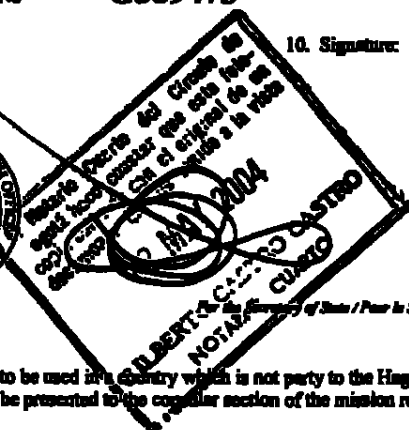
5. at London/Londres
Certified/Attesté
6. the/le 07 April 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/num No G389473

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: A. Bastin



AB

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 May 2003 (30.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/043905 A2

(51) International Patent Classification: B65D 81/26

(74) Agent: JONES, Stephen, Anthony; Adamson Jones, Broadway Business Centre, 32a Sioney Street, Nottingham NG1 1LL (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB02/05147

(22) International Filing Date:
15 November 2002 (15.11.2002)

(31) 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0127612.0 17 November 2001 (17.11.2001) GB
60/340,705 12 December 2001 (12.12.2001) US

(34) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

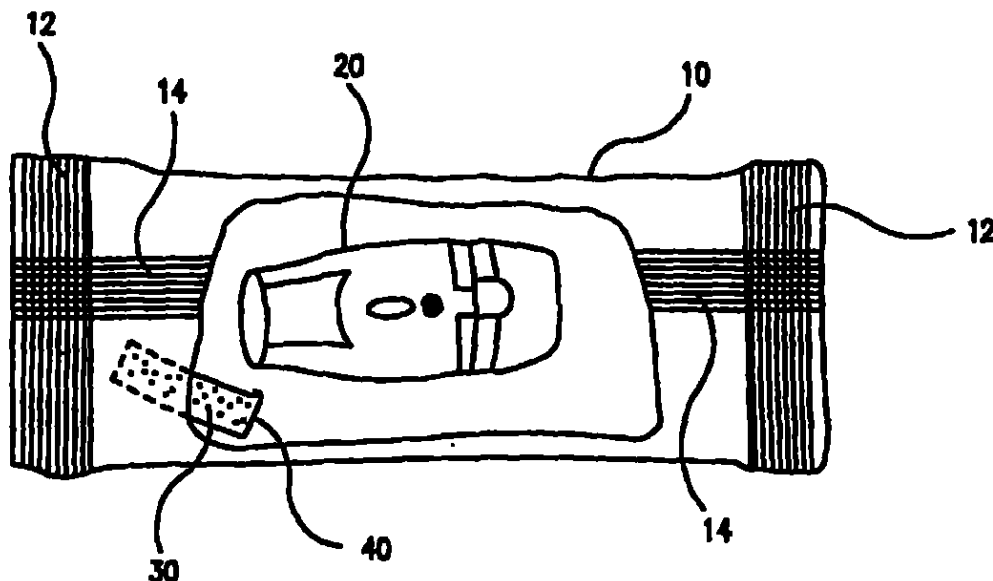
(71) Applicant (for all designated States except US): AVENTIS PHARMA LIMITED (GB/GB); Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19 4AH (GB).

(72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): BARKER, Frank (GB/GB); c/o Aventis Pharma Limited, Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19 4AH (GB). BASSO, Nils (DE/DE); c/o Aventis Pharma Deutschland GmbH, Gebäude C770, Industriepark Pinochat, 65926 Frankfurt am Main (DE).

Declarations under Rule 4.17:
as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations 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,

[Continued on next page]

(54) Title: ADSORBENTS AND USES THEREOF



(57) Abstract: Use of an adsorbent in preventing the formation of an adduct in a pharmaceutical product due to a chemical reaction between a medicament and a gaseous substances in the product.

WO 03/043905 A2

WO 03/043905 A2

KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MP, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW; *ARIPO patent* (GH, GM, KE, LS, MP, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); *Eurasian patent* (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); *European patent* (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR); *OAPI patent* (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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.

-1-

Adsorbents and Uses Thereof

Field of the Invention

This invention relates to a method and a package for packaging medical devices comprising a medicament. More particularly, it relates to a package and packaging method that utilizes an adsorbent material, such as a molecular sieve, that adsorbs or absorbs a gaseous substance that gradually accumulates in the inner local environment of an impermeable package, so as to prevent formation of adducts due to chemical reactions between the medicament in the medical device and the trace gaseous substance.

Background of the Invention

Medical devices usually need to be packed in a substantially impermeable packages to prevent atmospheric moisture ingress. The use of such impermeable packages may cause accumulation of certain trace substances within the sealed local environment to a level sufficient for them to interact with the medicament contained in the medical device. Such interaction, for example, may result in an adduct between the medicament and the trace substance. For instance, a dry powder inhaler generally includes a number of plastic components molded from an acetal homopolymer, and the plastic components may contain trace formaldehyde formed as a breakdown product during the molding of acetal resins. It is believed that the trace formaldehyde released from the plastic components is capable of forming an adduct with various medicaments when packaged within a substantially impermeable container.

Therefore, there is a need in the art for an improvement in substantially impermeable medical device packages for preventing trace substances from interacting with the medicament in the medical device.

Summary of the Invention

A primary object of the present invention is to provide a new package for medical device comprising a medicament in which formation of adducts, such as medicament-polymer adducts, will be reduced or eliminated.

This and other objects of the present invention are attained by providing a package comprising (i) an outer substantially impermeable package; (ii) a medical device comprising a medicament that has a tendency to form adducts in the medicament; and (iii) an adsorbent material, preferably a molecular sieve. Both the

-2-

medical device comprising a medicament and the adsorbent material are sealed within the package.

It is believed that the mechanism by which the adsorbent material prevents adduct formation is by entrapping residual gaseous substances released by various components of the medical device comprising a medicament so that those substances will not accumulate within the package to a significant level and interact with the medicament contained in the medical device to form the adducts. However, this explanation of the mechanism is not a limitation on the present invention and an adsorbent material may achieve its effect on adduct formation through other known or unknown mechanisms.

The various features of novelty which characterize the invention are pointed out with particularity in the claims annexed to and forming a part of this disclosure. For a better understanding of the invention, its operating advantages, and specific objects attained by its use, reference should be made to the drawings and the following description in which there are illustrated and described preferred embodiments of the invention.

Brief Description of the Drawings

Figure 1 is a graph summarizing a study that shows that the molecular sieve is an effective adsorbent against formation of the medicament-polymer adduct Compound A in triamcinolone acetonide/lactose blends.

Figure 2 is a view, partially cut-away, of a typical dry-power inhaler package according to the present invention.

Figure 3 depicts two of a number of possible locations for the adsorbent in a dry-power inhaler. For example, they could possibly be molded as part of one of the plastic components, or could be provided in a container that is fixed to the inhaler, eg by mechanical means, or by welding, or by use of an adhesive.

Detailed Description of the Preferred Embodiments

(1) In a first embodiment, the invention provides a pharmaceutical product comprising:

a) a medical device comprising a medicament and a component that gradually releases a gaseous substance; and

-3-

b) an effective amount of an adsorbent material capable of adsorbing said gaseous substance.

(2) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (1), wherein the adsorbent material is housed in the device.

5 (3) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (1), further comprising a sealed package having an enclosed volume within which the device and the adsorbent material are situated; wherein the sealed package is substantially impermeable to the gaseous substance; and wherein the gaseous substance is other than HFA (hydrofluoroalkane) propellant.

10 (4) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (1), wherein the sealed package is substantially impermeable to moisture.

15 (5) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (1) to (4), wherein the device is selected from the group consisting of a syringe, and a dry powder inhaler.

(6) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (1) to (5), wherein the device is a dry powder inhaler.

20 (7) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (1) to (6), wherein the medicament is an anti-inflammatory medicament used in the treatment of a respiratory disease.

(8) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according any one of embodiments (1) to (7), wherein the component undesirably releases the gaseous substance.

25 (9) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (1) to (8), wherein the component is a plastic element of a dry powder inhaler device.

30 (10) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to embodiment (9), wherein the plastic element comprises polyacetal material.

-4-

(11) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (1) to (10), wherein the gaseous substance is capable of interacting with the medicament to form an adduct.

5 (12) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (1) to (11), wherein the gaseous substance is formaldehyde.

10 (13) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (1) to (12), wherein the adsorbent material is incorporated into a polymer mixture and manufactured into a plastic component of the medical device.

(14) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (1) to (12), wherein the adsorbent material is incorporated into plastic sheeting used in the packaging of the device.

15 (15) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (1) to (12), wherein the adsorbent material is incorporated in an adhesive (e.g. a self-adhesive patch or tape).

(16) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (1) to (12), wherein the adsorbent material is in a porous sachet.

0 (17) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (1) to (16), wherein the adsorbent material comprises material selected from the group consisting of molecular sieves, activated clays, charcoal, activated alumina, silica, zeolites, bauxites, and mixtures thereof.

25 (18) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (1) to (17), wherein the adsorbent material is 10 Å (Angstrom) molecular sieves.

30 (19) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (3) to (18), wherein the package is made of metal, glass, or plastic, and is selected from the group consisting of bottles, bags, drum boxes, and irregularly shaped containers.

-5-

(20) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (3) to (19), wherein the package is made of plastic.

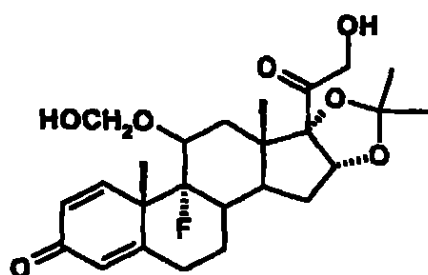
(21) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (3) to (20), wherein the package is a flexible laminate comprising three layers: polyester / aluminum / polyethylene, wherein the aluminum layer is between the polyester and polyethylene layers.

(22) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (3) to (21), wherein the package is hermetically sealed by heat-sealing, gluing, welding, brazing, mechanical closures or clamps, or compression.

(23) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (1) to (22), wherein the medicament is triamcinolone acetonide.

(24) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (1) to (23), wherein the adsorbent material is in an amount sufficient to prevent the formation of an adduct.

(25) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical product according to any one of embodiments (1) to (24), wherein the adduct is of the formula:



(26) In another embodiment, the invention provides a method for preventing the formation of an adduct in a pharmaceutical product due to a chemical reaction between the medicament and a gaseous substance, wherein the method comprises the steps of:

- (i) positioning an effective amount of the adsorbent material and the medical device within a sealable package;

-6-

(ii) sealing the package so that the medical device and adsorbent are in an enclosed volume within the package; and adsorbing any leakage of the gaseous substance from a component of the device so as to prevent the formation of the adduct.

5 (27) In another embodiment, the invention provides a method according to embodiment 26, wherein the adsorbent material is housed in the device.

(28) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (27), wherein the sealed package is substantially impermeable to the gaseous substance; and wherein the gaseous substance is other
10 than HFA (hydrofluoroalkane) propellant.

(29) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (28), wherein the sealed package is substantially impermeable to moisture.

(30) In another embodiment, the invention provides a method according to any
15 one of embodiments (26) to (29), wherein the device is selected from the group consisting of a syringe, and a dry powder inhaler.

(31) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (30), wherein the device is a dry powder inhaler.

(32) In another embodiment, the invention provides a method according to any
one of embodiments (26) to (31), wherein the medicament is an anti-inflammatory medicament used in the treatment of a respiratory disease.

(33) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (32), wherein the component undesirably releases the gaseous substance.

25 (34) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (33), wherein the component is a plastic element of a dry powder inhaler device.

(35) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (34), wherein the plastic element comprises polyacetal
30 material.

-7-

(36) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (35), wherein the gaseous substance is capable of interacting with the medicament to form an adduct.

5 (37) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (36), wherein the gaseous substance is formaldehyde.

(38) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (36), wherein the adsorbent material is incorporated into a polymer mixture and manufactured into a plastic component of the medical device.

10 (39) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (37), wherein the adsorbent material is incorporated into plastic sheeting used in the packaging of the device.

(40) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (37), wherein the adsorbent material is incorporated in an adhesive (e.g. a self-adhesive patch or tape).

15 (41) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (37), wherein the adsorbent material is in a porous sachet.

(42) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (41), wherein the adsorbent material comprises material selected from the group consisting of molecular sieves, activated clays, charcoal,
20 activated alumina, silica, zeolites, bauxites, and mixtures thereof.

(43) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (42), wherein the adsorbent material is 10 Å (Angstrom) molecular sieves.

25 (44) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (43), wherein the package is made of metal, glass, or plastic, and is selected from the group consisting of bottles, bags, drum boxes, and irregularly shaped containers.

(45) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (44), wherein the package is made of plastic.

30 (46) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (45), wherein the package is a flexible laminate comprising

-8-

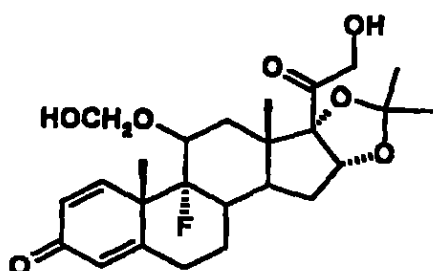
three layers: polyester / aluminum / polyethylene, wherein the aluminum layer is between the polyester and polyethylene layers.

(47) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (46), wherein the package is hermetically sealed by heat-sealing, gluing, welding, brazing, mechanical closures or clamps, or compression.

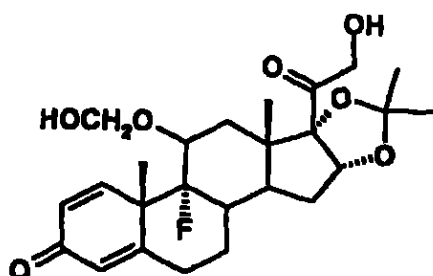
(48) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (47), wherein the medicament is triamcinolone acetonide.

(49) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (48), wherein the adsorbent material is in an amount sufficient to prevent the formation of an adduct.

(50) In another embodiment, the invention provides a method according to any one of embodiments (26) to (49), wherein the adduct is of the formula:



(51) In another embodiment, the invention provides a compound of the formula:



(52) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of embodiment (51) and a pharmaceutically acceptable carrier.

(53) In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition according to embodiment (52) further comprising triamcinolone acetonide.

(54) In another embodiment, the invention provides a method of treating asthma comprising administering to a patient in need of such treatment, a pharmaceutically effective amount of a compound of embodiment (51).

(55) Another embodiment of the invention is a method of preventing the formation of an adduct caused by a chemical reaction between a medicament and a gaseous substance released from a medical device, said method comprising the use of an adsorbent.

(56) Another embodiment of the invention is a method according to embodiment (55), wherein the adsorbent is housed in the medical device.

(56) Another embodiment of the invention is a method according to embodiment (55), wherein the adsorbent and device are in an enclosed volume within a package.

Another embodiment of the invention is a dry powder inhaler package, comprising:

(a) a dry powder inhaler containing a medicament and having a component that gradually releases a gaseous substance;

(b) an overwrap within which said dry powder inhaler is enclosed; said overwrap being substantially impermeable to the gaseous substance; and

an adsorbent material, enclosed within said overwrap and having the ability to adsorb or absorb the gaseous substance.

Another embodiment of the invention is a method of preventing formation of an adduct in a medicament in a dry powder inhaler contained in an impermeable package due to a chemical reaction between the medicament and a gaseous substances, comprising the steps of:

(a) identifying an adsorbent material that is effective against formation of the adduct; and

(b) packaging the dry powder inhaler along with said adsorbent material in the impermeable package.

Another embodiment of the invention is a wherein step (a) is achieved by conducting an experiment where the level of adduct formation inside two impermeable enclosures is monitored at one or more predetermined time intervals, while (1)

-10-

enclosing within one of the enclosures the medicament, one or more components of the dry powder inhaler, and said adsorbent and (2) enclosing within the other of the enclosures the medicament, one or more component of the dry powder inhaler but no adsorbent.

5 Another embodiment of the invention is a dry powder inhaler package, comprising:

(a) a dry powder inhaler containing a medicament that has a tendency to form one or more adducts during storage within a substantially impermeable overwrap;

(b) a substantially impermeable overwrap, within which said dry powder inhaler
10 is enclosed; and

an adsorbent material, enclosed within said overwrap and having the ability to reduce or prevent formation of the adducts.

It is appreciated that certain features of the invention, which are, for clarity, described in the context of separate embodiments, may also be provided in combination
15 in a single embodiment. Also, various features of the invention which are, for brevity, described in the context of a single embodiment, may also be provided separately or in any suitable subcombination.

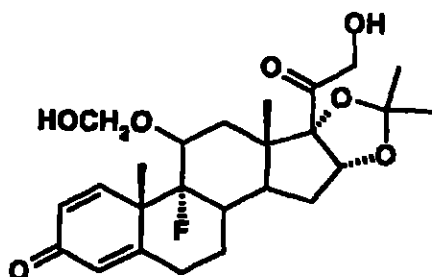
The Problem of Adduct Formation

During a feasibility study of a dry powder inhaler (DPI) containing triamcinolone acetonide (TAA), an increasing level of the impurity from the synthesis, delta 14-TAA, was observed. This was first seen at the 6 week check point in samples stored at 40 °C/75%RH and was observed to the greatest extent in the 100 µg/actuation DPI with a level of delta 14-TAA (0.48 % w/w) which failed the specification limit of 0.40 % w/w. After obtaining this out-of-specification result, a series of investigation were performed.

25 Using an HPLC method, it is discovered that a new peak was present that eluted just before delta 14-TAA. It was further determined that in the original stability study, this new peak co-eluted with delta 14-TAA and thus gave rise to the out-of-specification reading of delta 14-TAA. When using the HPLC method, the delta 14-TAA level remained constant, as expected for an impurity from the synthesis. The new peak,
30 determined using liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS), was found to be corresponding to a mass of TAA plus 30, and had the same retention time as the product of the reaction between TAA and formaldehyde. Thus, it is believed that the

-11-

new peak was the adduct between TAA and formaldehyde, which was identified as the C11 hydroxymethyl derivative of TAA and was assigned Compound A with the following structure:



5

Compound A belongs to the glucocorticoid class of molecules, in which the class are known to possess anti-inflammatory activities and are commonly utilized for the treatment of numerous inflammatory diseases, for example asthma. The effects of compounds in treating asthma can be examined by any one of the procedures known in the art, for example those disclosed in I.L. Bernstein et al, Chest 81, 20 (1982); K. Florey, Anal. Profiles Drug Subs. 1, 397-421 (1972); and D. H. Seih, ibid. 11, 615-649 (1982), which are incorporated herein by reference in their entirety.

10

The term "medical device" as used herein is intended to encompass any device that is capable of containing a medicament, wherein the device has a component that gradually releases a gaseous substance that may interact with the medicament to form an adduct. The device may be a substantially impermeable package so that any gaseous substance released from a component of the device may accumulate in the package and may react with the medicament to form an adduct. Also, the device may be adequately sealed such that the gaseous substance released from a component of the device may accumulate in the device itself and may react with the medicament to form an adduct. Therefore, the invention is not limited to any specific type of medical devices or any specific medicaments they contain, as long as there is a potential to form one or more adducts due to the accumulation of one or more residual gaseous substances during storage in an impermeable package. Examples of such devices include, medicament loaded syringes, inhalation devices containing medicaments, for example, dry-powdered inhalers.

15

20

25

-12-

The term "medicament" as used herein is intended to encompass any medicament capable of being stored in a device and has a tendency to form one or more adducts during storage by reacting with a gaseous substance that is gradually released from a component of the device. A medicament "has a tendency to form one or more adducts" means that the medicament will form one or more adducts if no measure, such as inclusion of an adsorbent material within the package, is taken to prevent the adduct formation.

For example, the medicament can be any material that has a pharmaceutical effect as applied, including, but not limited to, antibiotics, antimicrobials, antiseptics, bacteriocins, bacteriostats, disinfectants, steroids, anesthetics, antifungal agents, anti-inflammatory agents, antibacterial agents, antiviral agents, antitumor agents, and tissue growth promoting substances. In one embodiment of the invention, the medicaments may be selected from, for example, analgesics, e.g. codeine, dihydromorphine, ergotamine, fentanyl or morphine, anginal preparations, e.g. diltiazem; antiallergics, e.g. cromoglycate, ketotifen or nedocromil; antinfectives e.g. cephalosporins, penicillins, streptomycin, sulphonamides, tetracyclines pentamidine, and Neuraminidase Inhibitors, such as zanamivir (Relenza[®]) available from GlaxoSmithkline; and Ribavirin (Virazole[®]) manufactured by ICN Pharmaceuticals, Inc.; antihistamines, e.g. methapyflene; antitussives, e.g. noscapine; beta-adrenergics that include bronchodilators such as salbutamol, salmeterol, ephedrine, adrenaline, fenoterol, formoterol, isoprenaline, phenylephrine, phenylpropanolamine, reproterol, rimeterol, terbutaline, isoetharine, tulobuterol, orciprenaline, or (-)-4-amino-3,5-dichloro- α -(6-(2-(pyridinyl)ethoxy)hexyl)-amino) methyl]benzenemethanol, epinephrine (Primatene), formoterol (Foradil), isoproterenol (Isuprel), isoetharine (Bronkosol), metaproterenol (Alupent, Metaprel), albuterol (Proventil, Ventolin), terbutaline (Bricanyl, Brethine), bitolterol (Tornalate), pirbuterol (Maxair), salmeterol (Serevent), salmeterol + fluticasone combination (Advair Diskus), and albuterol + atrovent combination (Combivent); sodium channel blockers such as amiloride, anticholinergics e.g. ipratropium, atropine or oxitropium; hormones, e.g. cortisone, hydrocortisone or prednisolone; and therapeutic proteins and peptides, e.g. insulin or glucagon; anti-inflammatory medicaments used in connection with the treatment of respiratory diseases include steroids such as NASACORT AQ[®] (triamcinolone acetonide), AZMACORT AQ[®] (triamcinolone

-13-

acetonide) flunisolide, fluticasone, budesonide, triamcinolone acetonide,
 beclomethasone (Vanceril, Beclovent), budesonide (Pulmicort) dexamethasone,
 flunisolide (Aerobid), fluticasone (Flovent), salmeterol + fluticasone combination (Advair
 Diskus), and triamcinolone (Azmecort), and Mediator-release inhibitors such as Intal®
 5 (cromolyn sodium), and nedocromil sodium (Tilade); leukotrine (LT) inhibitors,
 vasoactive intestinal peptide (VIP), tachykinin antagonists, bradykinin antagonists,
 endothelin antagonists, heparin furosemide, anti-adhesion molecules, cytokine
 modulators, biologically active endonucleases, recombinant human (rh) DNase
 compounds, alpha-antitrypsin and disodium cromoglycate (DSCG); and lung surfactants
 10 such as lipid-containing compositions as described in TONGE et. Al, WO 99/09955;
 Pulmonary surfactants as described in Devendra et. Al, Respir Res 2002, 3:19;
 Infasurf® available from ONY; Curosurf® available from Dey Laboratories; Exosurf by
 Glaxo Wellcome; Surfactant available from Abbot; Surfaxin® lung surfactant available
 from Discovery Laboratories.

15 The term "component" is meant to encompass a component of a medical device
 that undesirably releases a gaseous substance. In particular, a component comprising a
 polyacetal material (polyoxymethylene). Polyoxymethylene (polyacetal plastics- Trade
 Name: *Delrin* (DuPont), *Ultraform* (the Ultraform Co.), and *Hostaform* (Ticona)) are a
 group of plastics produced by polymerizing formaldehyde. Polyoxymethylene is used in
 20 toiletry and cosmetic articles as well as medical devices such as inhalers, and syringes.
 A number of DPI device components are manufactured from polyacetal plastic that is
 known to contain residual formaldehyde formed during the molding process. Polyacetal
 is readily available from a number of commercial sources, for example Sigma-Aldrich,
 Milwaukee, WI 53201.

25 The term "package" as used herein is meant to encompass a container that is
 substantially impermeable to moisture and to a gaseous substance released from a
 component of the device. For example, the package may be made of metal, glass, or
 plastic, and is selected from the group consisting of bottles, bags, drum boxes, and
 irregularly shaped containers.

30 In one embodiment, the package is a conventional flexible package and its
 manufacturing is well within the knowledge of the people skilled in the art. In general,
 the flexible package is constructed from flat reels of laminate which are folded or

-14-

otherwise formed according to the packaging equipment technology into a package by means of sealing and cutting. For example, as shown in figure 2, the package has a substantially impermeable flexible package 10, in which a dry powder inhaler 20 and a molecular sieve 30 enclosed in a porous sachet 40 are sealed. In this embodiment the package is constructed from a flat reel of flexible material which is curled around into a long tube and a seal 14 is formed by heating (welding) the edges of the tube together. The cross seals 12 are formed by a straight heater bar which clamps the laminate tube before and after the package contents (i.e., the inhaler and the adsorbent sachet). It also cuts the continuous tube into individual packs. As a result, there is a long continuous seal 14 down the middle of the pack and the cross seals 12 at both ends. Also, in figure 3, the package has a substantially impermeable flexible package 10, in which a dry powder inhaler 20 and adsorbent 30 are situated. The adsorbent 30 can be molded as part of one of the plastic components, or could be provided in a container that is fixed to the inhaler. In this embodiment the package is constructed from a flat reel of flexible material which is curled around into a long tube and a seal 14 is formed by heating (welding) the edges of the tube together. The cross seals 12 are formed by a straight heater bar that clamps the laminate tube before and after the package contents. It also cuts the continuous tube into individual packs. As a result, there is a long continuous seal 14 down the middle of the pack and the cross seals 12 at both ends.

Other package types may include more or less seals according to the desired shape of the container, which may be flat seals or crimped, and may include gussets. The seals may be formed by heating (welding) or by the use of pressure sensitive materials. In a further embodiment the flexible laminates may be formed using heat, pressure and/or vacuum into blisters or pockets to contain the product and which are then sealed by heating.

Although a flexible package is preferred, other types of enclosures or containers may be suitable, whether flexible or inflexible, provided that the enclosure chosen is substantially impermeable to moisture ingress. In general, when the package or enclosure is impermeable, or substantially impermeable, to moisture, it is also impermeable, or substantially impermeable, to the gaseous substance that has potential to interact with the medicament in the medical device.

-15-

A preferred flexible material for making the package is a laminate, although other materials may also be satisfactorily employed. The main limitation is that the package material must be substantially impermeable to atmosphere moisture.

The laminate used in making packages generally consists of several layers of materials either co-extruded or bonded together to form an apparently single film of "laminate". As an example, a suitable laminate may have three layers adhesively laminated to each other: an inner layer, a barrier layer and an outer layer. For example, Pharmaflex Ltd., part of Alcan inc. (Cramlington, Northumberland, England) supplies a laminate film having three layers: 12 micron polyester / 9 micron aluminum foil / 50 micron polyethylene (product catalog LMP-F BRI/72/H1).

The inner layer forms the inside of the package (in contact with the medical device) and is normally a thermoplastic layer and heat-sealable. A common material for the inner layer is polyethylene, but other polyolefinic or cyclo-olefinic materials may also be used. In addition, specialist materials such as ionomers are also frequently used for making the inner layer, for example, the ionomer under the tradename Surlyn.

The barrier layer is situated between the inner and outer layers and provides impermeability to the pack. Aluminum foil is commonly used for the barrier layer, although any other metals capable of being rolled into thin sheets can also be satisfactorily used. A typical thickness for the aluminum foil layer is about 8 or 9 microns. Alternatively, the barrier layer may be metalised films, made up of tin, iron, zinc, magnesium or other metals coated by vacuum deposition or sputtering onto a polymeric sheet.

The outer layer normally provides support, impact resistance, protection for the barrier layer and general robustness to the pack. A commonly used material for the outer layer is polyester, although other material, such as paper, may also be used. Most flexible laminate materials for packaging are commercially available. For example, Pharmaflex Ltd., part of Alcan inc. (Cramlington, Northumberland, England) supplies a laminate film having three layers: 12 micron polyester / 9 micron aluminum foil / 50 micron polyethylene (product catalog LMP-F BRI/72/H1).

The term "substantially impermeable to the gaseous substance" as used herein, means that the level of the gaseous substance in the enclosed volume of the package or enclosure will elevate if no measure, such as inclusion of an adsorbent material

-16-

within the package or enclosure, is taken to reduce it. Or in other words, the egress rate of the gaseous substance allowed by the package or enclosure is lower than the rate by which it is released into the enclosed volume of the package or enclosure by the medical device components.

5 The present invention is intended to encompass the free acids, free bases, salts, amines and various hydrate forms including semi-hydrate forms of such medicaments and is particularly directed towards pharmaceutically acceptable formulations of such medicaments which are formulated in combination with pharmaceutically acceptable excipient materials generally known to those skilled in the art, preferably without other
10 additives such as preservatives.

The medicament may be in the form of a solid, such as a powder or a solid film, or in the form of a liquid, such as a watery, viscous, or paste-like material. The medicament may also be compounded with a variety of additives, such as surfactants or emulsifiers, and vehicles.

15 Preferred medicament formulations do not include additional components such as preservatives which have a significant effect on the overall formulation. Thus preferred formulations consist essentially of pharmaceutically active medicament and a pharmaceutically acceptable carrier (e.g., water and/or ethanol). However, if a medicament is liquid without an excipient the formulation may consist essentially of the
20 medicament that has a sufficiently low viscosity that it can be aerosolized using a dispenser of the present invention.

A preferred medicament formulation consists essentially of a medicament, or a physiologically acceptable salt or solvate thereof, optionally in combination with one or more other pharmacologically active agents.

25 Optionally, the formulations according to the invention may further comprise one or more cosolvent. A polar cosolvent such as C₂₋₆ aliphatic alcohols and polyols, e.g., glycerol, ethanol, isopropanol and propylene glycol, preferably ethanol, may be included in the medicament formulation in the desired amount, either as the only excipient or in addition to other excipients, such as surfactants. Suitably, the medicament formulation
30 may contain 0.01 to 5% w/w based on the propellant of a polar cosolvent, e.g., ethanol, preferably 0.1 to 5% w/w, e.g., about 0.1 to 1% w/w.

-17-

Optionally, the formulations according to the invention may further comprise one or more surfactants. The surfactants must be physiologically acceptable upon administration by inhalation. Within this category are included surfactants such as oleic acid, sorbitan trioleate, sorbitan mono-oleate, sorbitan monolaurate, polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate, polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate, natural lecithin, oleyl polyoxyethylene (2) ether, stearyl polyoxyethylene (2) ether, lauryl polyoxyethylene (4) ether, block copolymers of oxyethylene and oxypropylene, synthetic lecithin, diethylene glycol dioleate, tetrahydrofurfuryl oleate, ethyl oleate, isopropyl myristate, glyceryl monooleate, glyceryl monostearate, glyceryl monorichinoleate, cetyl alcohol, stearyl alcohol, polyethylene glycol 400, cetyl pyridinium chloride, benzalkonium chloride, olive oil, glyceryl monolaurate, corn oil, cotton seed oil and sunflower seed oil. Preferred surfactants are lecithin, oleic acid and sorbitan trioleate. The amount of surfactant employed is desirably in the range of 0.0001% to 50% w/w ratio relative to the medicament, in particular 0.05 to 5% w/w ratio.

Optionally, the formulations according to the invention may further comprise one or more stabilizers. The stabilizer is selected from the group consisting of glycine, glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, methionine, threonine, isovaline, phenylalanine, tyrosine, serine, histidine, tryptophan, proline, hydroxyproline, arginine, ornithine, asparagine, citrulline, aspartic acid, cysteine, glutamic acid, glutamine, lysine, hydroxylysine, N-acetyl-L-cysteine, phenylalanine, trans-4-hydroxy-L-proline, tyrosine, L-aspartyl-L-phenylalanine methylester and a mixture of any of the foregoing.

Optionally, the formulations according to the invention may further comprise one or more antioxidants. The antioxidant may be selected from the group consisting of tocopherol, dextroxime mesylate, methyl paraben, ethyl paraben and ascorbic acid and mixtures thereof. A preferred antioxidant is tocopherol.

The term "adduct" as used herein is meant to encompass a compound that is formed by the reaction of the medicament with the undesired leakage of a gaseous substance from a component of the medical device. Examples of adducts include a medicament-polymer adduct and Compound A. There are at least two possible mechanisms by which the medicament-formaldehyde adduct Compound A is formed. The first possibility is that the medicament-formaldehyde reaction is caused by direct contact between the medicament (TAA) and the plastic components of the DPI device

-18-

that contain residual formaldehyde. The second possibility is that Compound A is formed from reaction between the medicament and gaseous formaldehyde in the inner local environment of the package, which has been released from the polyacetal components and accumulated in the local environment to a significant level due to the substantial impermeability of the package.

The term "gaseous substance" as used herein is meant to encompass any gaseous substance that is gradually emitted from the device and is capable of reacting with the medicament in the device to form a product e.g. an adduct. An example of such a gaseous substance is formaldehyde gas.

The term "adsorbent" as used herein is meant to encompass a substance which has the ability to condense or hold molecules of other substances on its surface or in its inner structure, an activity often referred as "adsorbing" or "absorbing". Examples of such adsorbents include activated carbon, alumina, bauxite, charcoal, zeolites, silica gel, molecular sieves, activated clays, bauxite, and mixtures thereof.

The present invention is not limited to any specific adsorbents. Although there are many different adsorbents and there are various trace gaseous substances, it is believed that any trace gaseous substance can be in principle entrapped by a properly-chosen adsorbent. Choosing a proper adsorbent for a given gaseous substance is well within the ordinary skill of the artisans in the field. They can make an initial choice based on their knowledge and experience (for example, weighing the factors such as the molecular size of the gaseous substance and the pore size of an adsorbent as well as electronic charges it carries) and then conduct tests to determine the actual effectiveness, and the effective amount, of the chosen adsorbent against a given gaseous substance. They may need to repeat the process until a proper adsorbent is found. One of the tests for finding an effective adsorbent against adduct formation is described herein and can be adopted by people skilled in the art to determine the actual effectiveness of any adsorbent, currently existing or to be developed in the future, against formation of medicament-adducts caused by any gaseous substances.

For preventing adduct formation caused by gaseous formaldehyde in medical devices comprising a medicament, Applicants have found that the most effective adsorbent material is molecular sieve with a pore size of about 10 Angstroms. Inclusion of 1 to 10 grams of the molecular sieve for example that supplied by AtoFina (Solihull,

-19-

England) under the trade name Siliporite is found sufficient per package to prevent formation of medicament-polymer adducts in medical devices containing 5.8 mg/g TAA/lactose blend. More detailed technical information about molecular sieves and their other industrial uses can be found in the Hajdu article: Molecular Sieves: Unique Moisture and Odor-Taste Control Material, D. Hajdu, T.J. Dangler and S.R. Dunne, TAPPI Polym., Laminations Coat. Conf. (1999), Vol. 2, p. 655-662.

There are numerous ways in which the absorbent material can be present in the pharmaceutical product. For example, the adsorbent can be incorporated into a polymer mixture and manufactured into a plastic component of the medical device.

Also, the adsorbent can be incorporated into a polymer mixture and manufactured into plastic sheeting used in the packaging of the device. The adsorbent can be incorporated into a polymer mixture in the same, or similar, manner as desiccant polymer mixtures disclosed in US Patent Nos. 5911937, 3245946, 4013566, 4407897, 4425410, 4464443 5078909 and 4792484, which are incorporated herein by reference in their entirety. Although these patents disclose desiccants, it is foreseeable that the methods of manufacturing these plastics could be used to use to manufacture the adsorbent material used in the present invention. The adsorbent can also be in the form of an adsorbent incorporated in an adhesive (e.g. a self-adhesive patch or tape), in the same, or similar, manner as adhesive desiccants disclosed in US Patent No. 6103141, which is incorporated herein by reference in its entirety.

The adsorbent material of the invention can also be in the form of an adsorbent in a porous sachet. Although it is not necessary to have a sachet to contain the adsorbent within the package, it is usually preferred. The adsorbent sachets are commercially available from many suppliers including Sud-Chemie (Middlewich, England). The sachet, with a "tea-bag" like appearance, is generally manufactured from synthetic fibers, such as polyamide or polyester fibers or blends thereof. Commercially available materials suitable for making adsorbent sachets include, for example, GDT-II from San-ei Corporation (Osaka, Japan) and Tyvek from Perfecseal (Londonderry N.Ireland U.K.). However, a suitable sachet may be in other convenient shapes or appearances and made from other permeable materials. Examples of adsorbents are selected from the group consisting of molecular sieves, activated clays, activated alumina, silica, zeolites, bauxites, and mixtures thereof. Preferably, 10 Å (Angstrom)

-20-

molecular sieves. Molecular sieve material is commercially available from several manufacturers. For example AtoFina (Solihull, England) market a molecular sieve under the trade name of Silporite. More detailed technical information about molecular sieves and their other industrial uses can be found in the Molecular Sieves: Unique Moisture and Odor-Taste Control Material", D. Hajdu, T.J. Dangieri and S.R. Dunne, *TAPPI Polym., Laminations Coat. Conf.* (1999), Vol. 2, p. 655-662, which is incorporated herein by reference in its entirety.

The term "effective amount of an adsorbent" as used herein is intended to encompass the amount of an adsorbent material that is necessary to be effective in reducing formation of medicament adducts. The effective amount of adsorbent will depend on a number of factors, including the type of adsorbent and gas, the moisture content of the pharmaceutical product, and the amount of gaseous substance released. A person skilled in the art would readily be able to determine the effective amount of the adsorbent.

Due to the variety of forms in which the adsorbent can be present in the invention, the adsorbent can also be situated in a variety of places within the pharmaceutical product. For example, the adsorbent can be within a cavity in the medical device (i.e. housed in the device) e.g. the adsorbent can be situated inside the cap or inside the body of a dry-powder inhaler (see figure 3). Also, the adsorbent can be a component of the device e.g. the cap of a dry-powder inhaler can comprise an adsorbent polymer mixture (see figure 3). Also, the adsorbent can be affixed to the device in the form of an adhesive sticker/tape comprising the adsorbent. Furthermore, the adsorbent can be separate from the device in an enclosed volume within which the device is situated (see figure 2).

While there have been described and pointed out fundamental novel features of the invention as applied to a preferred embodiment thereof, it will be understood that various omissions and substitutions and changes, in the form and details of the packages, adsorbents, pharmaceutical products and methods illustrated, may be made by those skilled in the art without departing from the spirit of the invention. For example, it is expressly intended that all combinations of those elements and/or method steps which perform substantially the same function in substantially the same way to achieve the same results are within the scope of the invention.

-21-

Process of Finding an Effective Adsorbent against Adduct Formation

A study has been performed to determine an effective adsorbent against adduct formation, the result of which is summarized in figure 1. It showed that the adduct Compound A is formed not because of the direct contact between the medicament and the plastic components, but primarily because of the gaseous formaldehyde released from the plastic components and accumulated within the substantial impermeable local package environment. It further showed that the molecular sieve is an effective adsorbent in preventing the formation of Compound A.

The study was conducted in two groups: the contact group and non-contact group.

In the contact group, twenty-seven (27) samples were used, each comprising a dry-powder inhaler (DPI) sub assembly device core, assembled with only the upper mandrel and the powder chamber. The powder chambers were filled with 5.8 mg/g TAA/lactose blend. The samples were packaged with a laminated foil package, which provides a substantial impermeable enclosure. Thirteen (13) of the samples were packaged along with a molecular sieve as an adsorbent and the rest fourteen (14) samples did not include any adsorbent. The samples were stored at 40 °C/75%RH for 24 weeks. The blend from the powder chamber was tested for the Compound A content and the adduct profile obtained initially and after storage for 1,2,3,4,6,8 and 24 weeks is shown in figure 1.

In the non-contact group, twenty-seven (27) samples were used. In each sample, a powder chamber filled with 5.8 mg/g TAA/lactose blend was contained in a breathable Tyvek bag and then placed in a sealed laminated foil package. Also placed in the sealed package was a polyacetal upper mandrel of the DPI sub assembly device core. Thus, the mandrel was in close proximity but not in direct contact with the blend itself. Of the samples, thirteen(13) included a molecular sieve within the sealed package and the remaining fourteen(14) did not. The samples were stored at 40 °C/75%RH for 24 weeks. The blend from the powder chamber was tested for the Compound A content and the adduct profile obtained initially and after storage for 1,2,3,4,6,8 and 24 weeks are shown in figure 1.

The above study result demonstrates that inclusion of an adsorbent inside the impermeable package is a simple and effective solution to the problem of medicament-

-22-

polymer adduct formation occurred when medical devices comprising a medicament are packaged in impermeable packages. Particularly, molecular sieves are effective adsorbent materials against adduct formation caused by gaseous formaldehyde.

5 Although there are various types of adsorbent materials available and their effectiveness against any given gaseous substance varies considerably, it is understood that people of ordinary skill in the art can easily adopt the above-described study to determine the type and the amount of an adsorbent material that is effective in reducing formation of medicament adducts for any other types medical devices containing other different medicaments.

10 The invention is not limited by the embodiments described above which are presented as examples only but can be modified in various ways within the scope of protection defined by the appended claims.

-23-

CLAIMS

We claim:

1. A pharmaceutical product comprising:

5 a) a medical device comprising a medicament and a component that gradually releases a gaseous substance; and

b) an effective amount of an adsorbent material capable of adsorbing said gaseous substance.

10 2. A pharmaceutical product according to claim 1, wherein the adsorbent material is housed in the device.

3. A pharmaceutical product according to claim 1, further comprising a sealed package having an enclosed volume within which the device and the adsorbent material
15 are situated;

wherein the sealed package is substantially impermeable to the gaseous substance; and wherein the gaseous substance is other than HFA (hydrofluoroalkane) propellant.

20 4. A pharmaceutical product according to claim 1, wherein the sealed package is substantially impermeable to moisture.

5. A pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 4, wherein the device is selected from the group consisting of a syringe and a dry powder inhaler.

25 6. A pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 5, wherein the device is a dry powder inhaler.

7. A pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 6, wherein the medicament is an anti-inflammatory medicament used in the treatment of a respiratory
30 disease.

8. A pharmaceutical product according any one of claims 1 to 7, wherein the component undesirably releases the gaseous substance.

-24-

9. A pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 8, wherein the component is a plastic element of a dry powder inhaler device.

5 10. A pharmaceutical product according to claim 9, wherein the plastic element comprises polyacetal material.

11. A pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 10, wherein the gaseous substance is capable of interacting with the medicament to form an adduct.

10

12. A pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 11, wherein the gaseous substance is formaldehyde.

15

13. A pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 12, wherein the adsorbent material is incorporated into a polymer mixture and manufactured into a plastic component of the medical device.

20

14. A pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 12, wherein the adsorbent material is incorporated into plastic sheeting used in the packaging of the device.

15. A pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 12, wherein the adsorbent material is incorporated in an adhesive (e.g. a self-adhesive patch or tape).

25

16. A pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 12, wherein the adsorbent material is in a porous sachet.

30

17. A pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 16, wherein the adsorbent material comprises material selected from the group consisting of molecular sieves, activated clays, charcoal, activated alumina, silica, zeolites, bauxites, and mixtures thereof.

-25-

18. A pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 17, wherein the adsorbent material is 10 Å (Angstrom) molecular sieves.

19. A pharmaceutical product according to any one of claims 3 to 18, wherein the package is made of metal, glass, or plastic, and is selected from the group consisting of bottles, bags, drum boxes, and irregularly shaped containers.

20. A pharmaceutical product according to any one of claims 3 to 19, wherein the package is made of plastic.

21. A pharmaceutical product according to any one of claims 3 to 20, wherein the package is a flexible laminate comprising three layers: polyester / aluminum / polyethylene, wherein the aluminum layer is between the polyester and polyethylene layers.

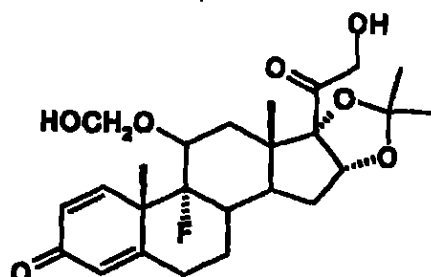
22. A pharmaceutical product according to any one of claims 3 to 21, wherein the package is hermetically sealed by heat-sealing, gluing, welding, brazing, mechanical closures or clamps, or compression.

23. A pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 22, wherein the medicament is triamcinolone acetonide.

24. A pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 23, wherein the adsorbent material is in an amount sufficient to prevent the formation of an adduct.

-26-

25. A pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 24, wherein the



adduct is of the formula:

26. A method for preventing the formation of an adduct in a pharmaceutical product
5 due to a chemical reaction between the medicament and a gaseous substances,
wherein the pharmaceutical product comprises:

a) a medical device comprising a medicament and a component that gradually
releases a gaseous substance; and

b) an effective amount of an adsorbent material capable of adsorbing said
10 gaseous substance,

wherein the method comprises the steps of:

(i) positioning an effective amount of the adsorbent material and the medical
device within a sealable package;

(ii) sealing the package so that the medical device and adsorbent are in an
15 enclosed volume within the package; and

adsorbing any leakage of the gaseous substance from the component so as to
prevent the formation of the adduct.

27. A method according to claim 26, wherein the adsorbent material is housed in the
20 device.

28. A method according to any one of claims 26 to 27, wherein the sealed package
is substantially impermeable to the gaseous substance; and wherein the gaseous
substance is other than HFA (hydrofluoroalkane) propellant.

-27-

29. A method according to any one of claims 26 to 28, wherein the medicament is an anti-inflammatory medicament used in the treatment of a respiratory disease.

30. A method according to any one of claims 26 to 29, wherein the gaseous substance is formaldehyde.

31. A method according to any one of claims 26 to 30, wherein the adsorbent material is incorporated into a polymer mixture and manufactured into a plastic component of the medical device.

32. A method according to any one of claims 26 to 30, wherein the adsorbent material is incorporated into plastic sheeting used in the packaging of the device.

33. A method according to any one of claims 26 to 30, wherein the adsorbent material is incorporated in an adhesive (e.g. a self-adhesive patch or tape).

34. A method according to any one of claims 26 to 30, wherein the adsorbent material is in a porous sachet.

35. A method according to any one of claims 26 to 34, wherein the adsorbent material comprises material selected from the group consisting of molecular sieves, activated clays, charcoal, activated alumina, silica, zeolites, bauxites, and mixtures thereof.

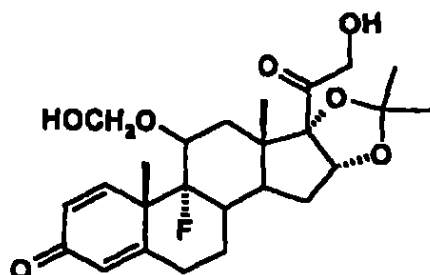
36. A method according to any one of claims 26 to 35, wherein the adsorbent material is 10 Å (Angstrom) molecular sieves.

37. A method according to any one of claims 26 to 36, wherein the medicament is triamcinolone acetonide.

38. A method according to any one of claims 26 to 37, wherein the adsorbent material is in an amount sufficient to prevent the formation of an adduct.

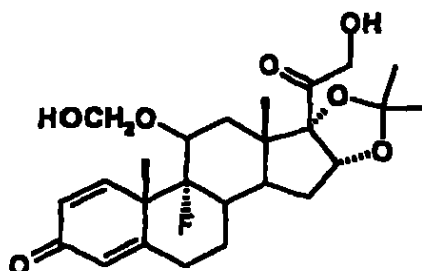
-28-

39. A method according to any one of claims 26 to 38, wherein the adduct is of the



formula:

5



40. A compound of the formula:

10 41. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 40 and a pharmaceutically acceptable carrier.

42. A pharmaceutical composition according to claim 41 further comprising triamcinolone acetonide.

15

43. A method of treating asthma comprising administering to a patient in need of such treatment, a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 40.

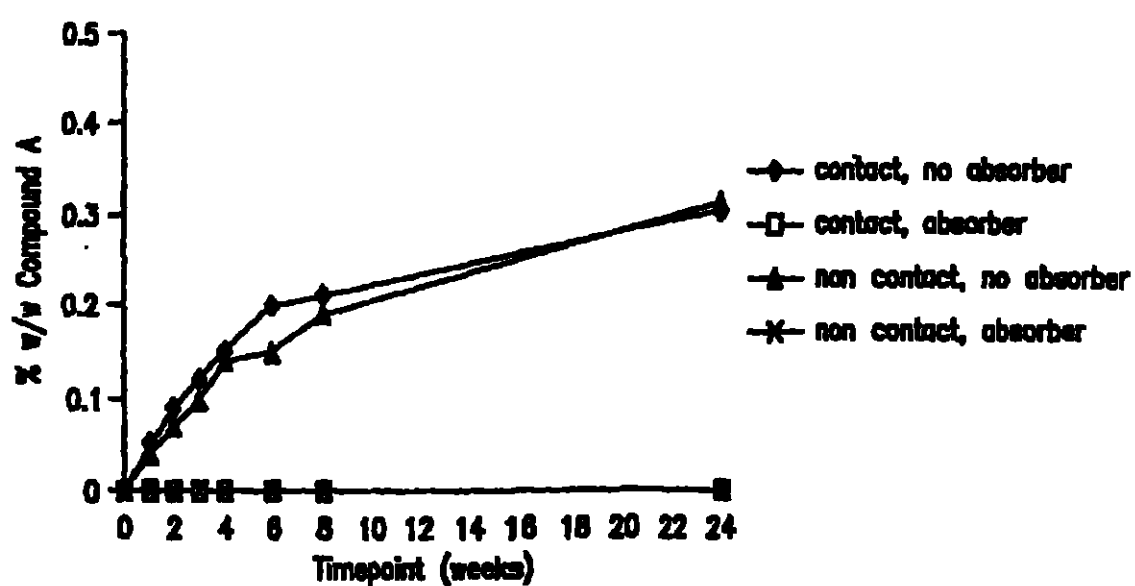


FIG. 1

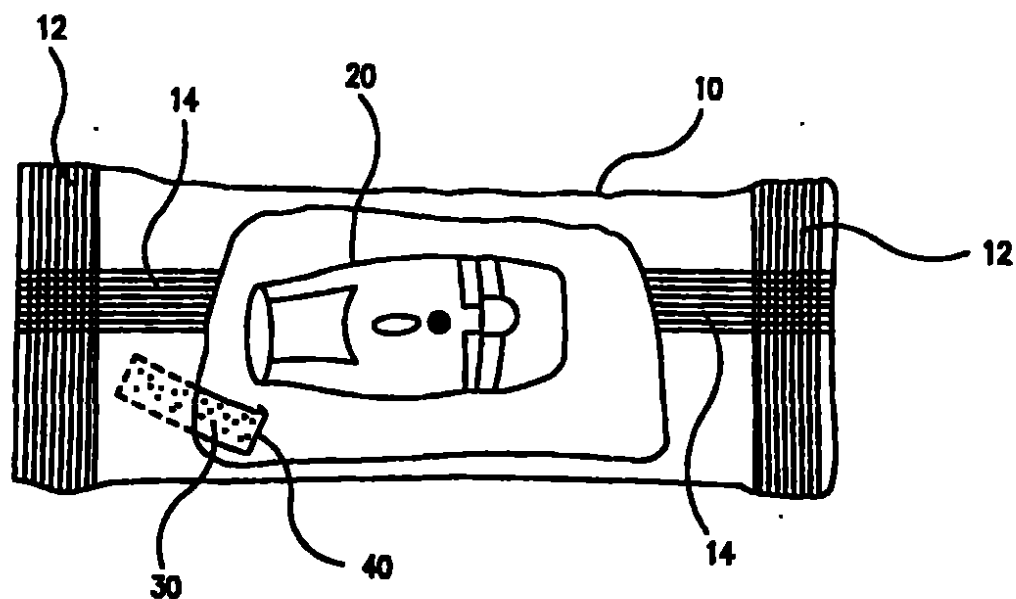


FIG. 2

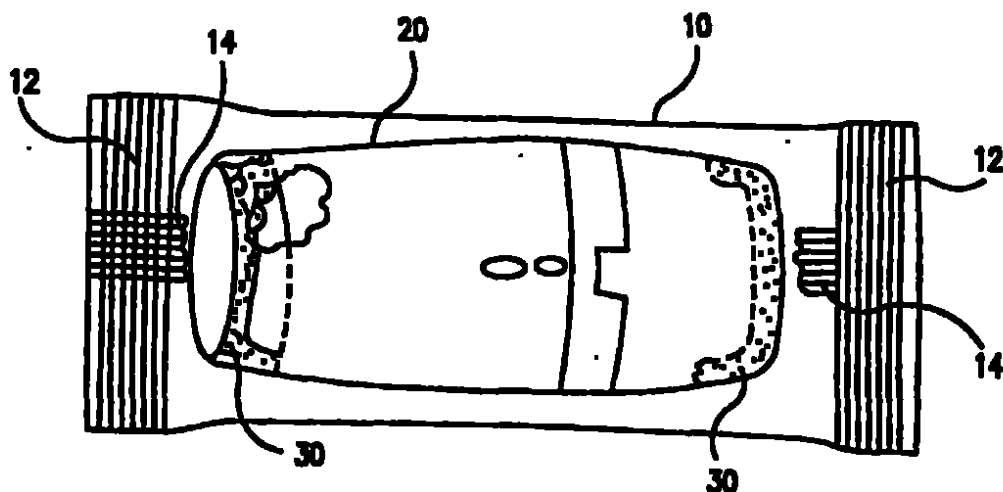


FIG. 3

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 40/413/P/WO	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB 02/ 05147	International filing date (day/month/year) 15/11/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 17/11/2001

Applicant

AVENTIS PHARMA LIMITED

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

This International Search Report consists of a total of 08 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

☐ contained in the international application in written form.

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

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

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

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

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

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

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

PHARMACEUTICAL PRODUCT WITH AN ADSORBENT

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

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

☒ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

2
☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 02/05147

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 43
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-39

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-39

Pharmaceutical product and method to avoid the formation of an adduct.

2. Claims: 40-42

Compound and its use.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/GB 02/05147

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

Use of an adsorbent in preventing the formation of an adduct in a pharmaceutical product due to a chemical reaction between a medicament and a gaseous substances released by a component of a medical device packaged with the medicament.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 02/05147

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 B65D81/26		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 B65D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 316 521 B1 (DISCH STEFAN ET AL) 13 November 2001 (2001-11-13)	1,3-6, 8-10,12, 14,16, 17,19, 20,22, 24-26, 28,30, 32,34, 35,38,39
Y	column 2, line 20 - line 32 column 2, line 55 -column 3, line 5	2,7,11, 13,15, 21,23, 27,29, 31,33,37
	--- -/--	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 February 2003		Date of mailing of the international search report 29. 04 2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer BRIDAULT, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 02/05147

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 657 748 A (BRAITHWAITE PHILIP WILSON) 19 August 1997 (1997-08-19) column 3, line 39 - line 41 ---	2,27
Y	US 6 315 112 B1 (GARRILL KARL ANDREW ET AL) 13 November 2001 (2001-11-13) column 5, line 65 - line 67 column 12, line 31 - line 35 ---	7,11,21, 23,29,37
Y	US 5 911 937 A (HEKAL IHAB M) 15 June 1999 (1999-06-15) cited in the application column 6, line 51 - line 53 ---	13,31
Y	US 6 103 141 A (INCORVIA SAMUEL A ET AL) 15 August 2000 (2000-08-15) cited in the application claim 1 ---	15,33
A	US 5 300 138 A (FISCHER JOHN C ET AL) 5 April 1994 (1994-04-05) column 11, line 38 - line 50 -----	18,36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 02/05147

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6316521	B1	13-11-2001	DE 19957439 A1 13-06-2001
			CA 2326972 A1 29-05-2001
			EP 1103274 A2 30-05-2001
			JP 2001219057 A 14-08-2001
US 5657748	A	19-08-1997	AT 120970 T 15-04-1995
			AT 114981 T 15-12-1994
			AU 657914 B2 30-03-1995
			AU 8191691 A 04-02-1992
			BR 9106693 A 29-06-1993
			CA 2086415 A1 14-01-1992
			DE 69105756 D1 19-01-1995
			DE 69105756 T2 18-05-1995
			DE 69108912 D1 18-05-1995
			DE 69108912 T2 31-08-1995
			DK 539469 T3 03-07-1995
			DK 573128 T3 06-03-1995
			EP 0539469 A1 05-05-1993
			EP 0573128 A2 08-12-1993
			ES 2072006 T3 01-07-1995
			ES 2068041 T3 01-04-1995
			FI 930105 A 12-01-1993
			FI 991213 A 28-05-1999
			WO 9200771 A1 23-01-1992
			GB 2260498 A ,B 21-04-1993
			GB 2265552 A ,B 06-10-1993
			GR 3015317 T3 30-06-1995
			GR 3015854 T3 31-07-1995
			JP 2891541 B2 17-05-1999
			JP 8505290 T 11-06-1996
			KR 184288 B1 01-04-1999
			NO 930084 A 11-01-1993
			NO 982791 A 17-06-1998
			NZ 238958 A 26-07-1995
			NZ 248398 A 26-07-1995
			US 5437270 A 01-08-1995
			ZA 9105437 A 25-03-1992
US 6315112	B1	13-11-2001	US 6398291 B1 21-05-2002
			US 6179118 B1 30-01-2001
			US 6119853 A 19-09-2000
			AU 7297101 A 02-01-2002
			WO 0198176 A2 27-12-2001
			US 2002048552 A1 25-04-2002
			AU 6160501 A 26-11-2001
			EP 1284772 A2 26-02-2003
			WO 0187392 A2 22-11-2001
			US 6352152 B1 05-03-2002
			AU 749427 B2 27-06-2002
			AU 1830300 A 12-07-2000
			BR 9916336 A 11-09-2001
			CA 2355664 A1 29-06-2000
			CN 1334774 T 06-02-2002
			CZ 20012208 A3 13-11-2002
			EP 1150905 A1 07-11-2001
			HU 0104736 A2 28-03-2002
			JP 2002532216 T 02-10-2002
			NO 20012997 A 15-08-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 02/05147

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6315112	B1	PL 348209 A1	06-05-2002
		TR 200101959 T2	21-01-2002
		WO 0037336 A1	29-06-2000

US 5911937	A	15-06-1999	
		AU 2199697 A	22-09-1997
		EP 0892673 A1	27-01-1999
		US 6080350 A	27-06-2000
		US 6221446 B1	24-04-2001
		US 6124006 A	26-09-2000
		WO 9732663 A1	12-09-1997
		US 2003008930 A1	09-01-2003
		US 6174952 B1	16-01-2001
		US 6194079 B1	27-02-2001
		US 6177183 B1	23-01-2001
		US 6316520 B1	13-11-2001
		US 6279736 B1	28-08-2001
		US 6486231 B1	26-11-2002
		US 2002103271 A1	01-08-2002
		US 6130263 A	10-10-2000
		AT 198728 T	15-02-2001
		AU 5550196 A	07-11-1996
		BR 9608007 A	30-11-1999
		CA 2218559 A1	24-10-1996
		CN 1185139 A	17-06-1998
		CZ 9703315 A3	14-07-1999
		DE 69611600 D1	22-02-2001
		DE 69611600 T2	03-05-2001
		DK 824480 T3	23-04-2001
		EA 970327 A1	30-04-1998
		EE 9700238 A	15-04-1998
		EP 1118552 A2	25-07-2001
		EP 0824480 A1	25-02-1998
		EP 1000873 A2	17-05-2000
		ES 2154815 T3	16-04-2001
		GR 3035632 T3	29-06-2001
		HU 9900643 A2	28-06-1999
		JP 9012064 A	14-01-1997
		NO 974805 A	10-12-1997
		NZ 306829 A	19-12-1997
		PL 322946 A1	02-03-1998
		SK 143897 A3	08-07-1998
		WO 9633108 A1	24-10-1996
		US 6214255 B1	10-04-2001

US 6103141	A	15-08-2000	
		US 5962333 A	05-10-1999
		AU 5328399 A	21-02-2000
		CA 2302716 A1	10-02-2000
		EP 1019457 A1	19-07-2000
		JP 2002521199 T	16-07-2002
		WO 0006663 A1	10-02-2000

US 5300138	A	05-04-1994	
		AU 6027594 A	15-08-1994
		CA 2152361 A1	04-08-1994
		WO 9416795 A1	04-08-1994

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

- (19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI
- (43) Fecha de Publicación Internacional
30 Mayo 2003 (30.05.2003)
PCT
- (10) Número de Publicación Internacional
WO 03/043905 A2
-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes: B65D 81/26
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB02/05147
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 15 Noviembre 2002 (15.11.2002)
- (25) Idioma de Presentación: Inglés
- (26) Idioma de Publicación: Inglés
- (30) Datos de Prioridad:
0127612.0 17 Noviembre 2001 (17.11.2001) GB
60/340,705 12 Diciembre 2001 (12.12.2001) US
- (71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto US): AVENTIS
PHARMA LIMITED (GB/GB); Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings
Hill, West Malling, Kent ME19 4AH (GB).
- (72) Inventores; y
- (75) Inventores/Solicitantes (solo para US): BAKER, Frank (GB/GB); c/o Aventis
Pharma Limited, Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West
Malling, Kent ME19 4AH (GB) BASSO, Nils (DE/DE); c/o Aventis Pharma
Deutschland GmbH, Gebäude C770, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt
am Main (DE).
- (74) Agente: JONES, Stephen, Anthony; Adamson Jones, Broadway Business
Centre, 32a Stoney Street, Nottingham NG11LL (GB).
- (81) Estados Designados (nacional): 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Declaración bajo Regla 4.17:

- en cuanto al derecho del solicitante de presentar y obtener una patente (Regla 4.17(ii) para las siguientes designaciones 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW; ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

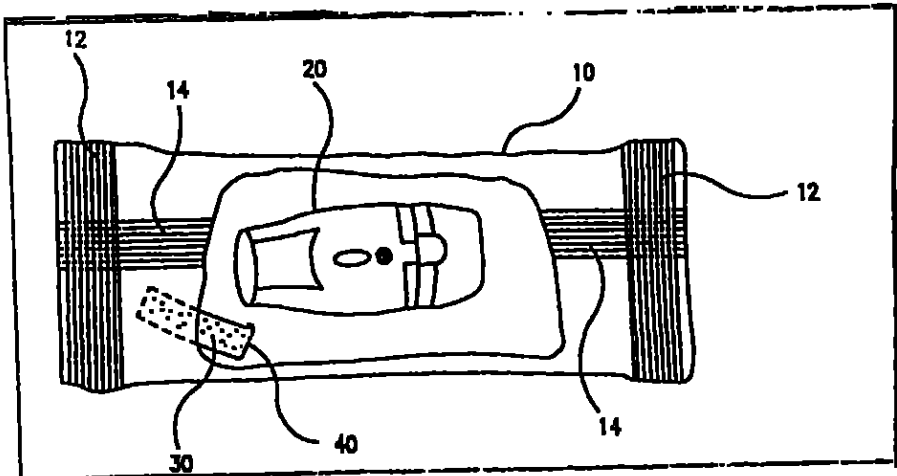
- de inventor (Regla 4.17(iv) solo para US

Publicada:

- sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicada ante el recibo de este reporte.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: ADSORBENTES Y SUS USOS



(57) Extracto: Uso de un adsorbente en la prevención de la formación de un aducto en un producto farmacéutico debido a una reacción química entre un medicamento y sustancias gaseosas en el producto.

Adsorbentes y sus Usos

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a un método y un envase para embalar dispositivos sanitarios que comprenden un medicamento. Más concretamente, se refiere a un envase y método de embalaje que utiliza un material adsorbente, tal como un tamiz molecular, que adsorbe o absorbe una sustancia gaseosa que se acumula gradualmente en el ambiente local interno de un envase impermeable, para prevenir la formación de aductos debido a reacciones químicas entre el medicamento en el dispositivo médico y la sustancia gaseosa en trazas.

10 Antecedentes de la Invención

Los dispositivos médicos necesitan normalmente embalsarse en envases sustancialmente impermeables para prevenir la entrada de humedad atmosférica. El uso de tales envases impermeables puede causar acumulación de ciertas sustancias en trazas, dentro del ambiente local sellado, a un nivel suficiente para interaccionar ellas con el medicamento contenido en el dispositivo médico. Tal interacción, por ejemplo, puede dar por resultado un aducto entre el medicamento y la sustancia en trazas. Por ejemplo, un inhalador de polvo seco incluye generalmente un número de componentes plásticos moldeados de un homopolímero acetálico, y los componentes plásticos pueden contener formaldehído en trazas formado como un producto de descomposición durante el moldeo de resinas acetálicas. Se cree que el formaldehído en trazas liberado de los componentes plásticos es capaz de formar un aducto con diversos medicamentos cuando se embalan dentro de un recipiente sustancialmente impermeable.

25 Por tanto, hay en la técnica una necesidad de una mejora en los envases de dispositivos médicos sustancialmente impermeables para evitar que sustancias en trazas interaccionen con el medicamento del dispositivo médico.

Sumario de la Invención

Un objetivo fundamental de la presente invención es proporcionar un nuevo envase para dispositivos médicos que comprenden un medicamento en el que se reduzca o elimine la formación de aductos, tales como aductos medicamento-polímero.

Este y otros objetivos de la presente invención se logran proporcionando un envase que comprende (i) un envase exterior sustancialmente impermeable; 35 (ii) un dispositivo médico, que comprende un medicamento que tiene una tendencia a formar aductos en el medicamento; y (iii) un material adsorbente,

preferentemente un tamiz molecular. Tanto el dispositivo médico que comprende un medicamento como el material adsorbente se sellan dentro del envase.

Se cree que el mecanismo por el cual el material adsorbente previene la formación de aductos es atrapando sustancias gaseosas residuales liberadas por diversos componentes del dispositivo médico que comprende un medicamento de modo que esas sustancias no se acumularán dentro del envase en un nivel significativo ni interaccionarán con el medicamento contenido en el dispositivo médico para formar los aductos. Sin embargo, esta explicación del mecanismo no es una limitación sobre la presente invención, y un material adsorbente puede realizar su efecto sobre formación de aductos a través de otros mecanismos conocidos o desconocidos.

Los diversos rasgos novedosos que caracterizan la invención se señalan con particularidad en las reivindicaciones adjuntas y formando una parte de esta descripción. Para un mejor conocimiento de la invención, sus ventajas de operación y objetivos específicos logrados por su uso, se debe hacer referencia a los dibujos y la descripción siguiente en que se ilustran y describen realizaciones preferidas de la invención.

Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 es una gráfica que compendia un estudio que demuestra que el tamiz molecular es un adsorbente eficaz frente a la formación del Compuesto A de aducto medicamento-polímero en mezclas de acetónido de triamcinolona/lactosa.

La Figura 2 es una vista, parcialmente cortada, de un típico envase inhalador de polvo seco de acuerdo con la presente invención.

La Figura 3 representa dos de un número de posibles sitios para el adsorbente en un inhalador de polvo seco. Por ejemplo, posiblemente se podrían moldear como parte de uno de los componentes de plástico, o se podrían proporcionar en un recipiente que está fijo en el inhalador, por ejemplo por medios mecánicos, o por soldadura, o por uso de un adhesivo.

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

(1) En una primera realización, la invención proporciona un producto farmacéutico que comprende:

a) un dispositivo médico que comprende un medicamento y un componente que libera gradualmente una sustancia gaseosa; y

b) una cantidad eficaz de un material adsorbente capaz de adsorber dicha sustancia gaseosa.

(2) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con la realización (1), en la que el material adsorbente se aloja en el dispositivo.

5 (3) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con la realización (1), que comprende además un envase sellado que tiene un volumen encerrado dentro del cual se sitúan el dispositivo y el material adsorbente; en la que el envase sellado es sustancialmente impermeable a la sustancia gaseosa; y en la que la sustancia gaseosa es otra que propulsor HFA (hidrofluoralkano).

10 (4) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con la realización (1), en la que el envase sellado es sustancialmente impermeable a la humedad.

15 (5) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones (1) a (4), en la que el dispositivo se selecciona del grupo consistente en una jeringa y un inhalador de polvo seco.

(6) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (5), en la que el dispositivo es un inhalador de polvo seco.

20 (7) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (6), en la que el medicamento es un medicamento antiinflamatorio usado en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

25 (8) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (7), en la que el componente libera indeseadamente la sustancia gaseosa.

30 (9) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (8), en la que el componente es un elemento plástico de un dispositivo inhalador de polvo seco.

(10) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo a la realización (9), en la que el elemento plástico comprende material poliacetal.

35 (11) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (10), en la que la sustancia gaseosa es capaz de interaccionar con el medicamento para formar un aducto.

(12) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (11), en la que la sustancia gaseosa es formaldehído.

5 (13) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (12), en la que el material adsorbente se incorpora a una mezcla polímera y se fabrica en un componente plástico del dispositivo médico.

10 (14) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (12), en la que el material adsorbente se incorpora al laminado plástico usado en el embalaje del dispositivo.

15 (15) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (12), en la que el material adsorbente se incorpora en un adhesivo (por ejemplo, un parche o cinta auto-adhesiva).

(16) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (12), en la que el material adsorbente está en una bolsita porosa.

20 (17) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (16), en la que el material adsorbente comprende material seleccionado del grupo consistente en tamices moleculares, arcillas activadas, carbón vegetal, alúmina activada, sílice, zeolitas, bauxitas, y sus mezclas.

25 (18) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (17), en la que el material adsorbente es tamices moleculares de 10 Å (Ángstrom).

30 (19) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (3) a (18), en la que el envase está fabricado de metal, vidrio, o plástico, y se selecciona del grupo consistente en botellas, bolsas, cajas de tambor, y recipientes de forma irregular.

(20) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (3) a (19), en la que el envase está fabricado de plástico.

35 (21) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (3) a (20), en la que el envase es un material estratificado flexible que comprende tres capas:

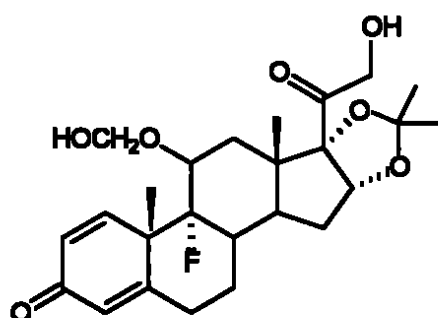
poli(éster) / aluminio / poli(etileno), en la que la capa de aluminio está entre las capas de poliéster y poli(etileno).

(22) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (3) a (21), en la que el envase está sellado herméticamente por termosellado, encolado, soldadura, latonado, cierres o lañas mecánicos, o compresión.

(23) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (22), en la que el medicamento es acetónido de triamcinolona.

(24) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (23), en la que el material adsorbente está en una cantidad suficiente para prevenir la formación de un aducto.

(25) En otra realización, la invención proporciona un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (24), en la que el aducto es de la fórmula:



(26) En otra realización, la invención proporciona un método para prevenir la formación de un aducto en un producto farmacéutico debida a la reacción química entre el medicamento y una sustancia gaseosa, en la que el método comprende las etapas de:

- (i) colocar una cantidad eficaz del material adsorbente y el dispositivo médico dentro de un envase sellable;
 - (ii) sellar el envase de modo que el dispositivo médico y adsorbente estén en un volumen encerrado dentro del envase; y
- adsorber cualquier escape de la sustancia gaseosa desde un componente del dispositivo para prevenir la formación del aducto.

(27) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con la realización (26), en la que el material adsorbente se aloja en el dispositivo.

(28) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (27), en la que el envase sellado es sustancialmente impermeable a la sustancia gaseosa; y en la que la sustancia gaseosa es otra que propulsor HFA (hidrofluoroalcano).

5 (29) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (28), en la que el envase sellado es sustancialmente impermeable a la humedad.

(30) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (29), en la que el dispositivo se
10 selecciona del grupo consistente en una jeringa y un inhalador de polvo seco.

(31) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (30), en la que el dispositivo es un inhalador de polvo seco.

(32) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo
15 con una cualquiera de las realizaciones (26) a (31), en la que el medicamento es un medicamento antiinflamatorio usado en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

(33) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (32), en la que el componente
20 libera indeseadamente la sustancia gaseosa.

(34) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (33), en la que el componente es un elemento plástico de un dispositivo inhalador de polvo seco.

(35) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo
25 con una cualquiera de las realizaciones (26) a (34), en la que el elemento plástico comprende material poliacetal.

(36) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (35), en la que la sustancia gaseosa es capaz de interaccionar con el medicamento para formar un aducto.

30 (37) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (36), en la que la sustancia gaseosa es formaldehído.

(38) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (36), en la que el material
35 adsorbente se incorpora a una mezcla polímera y se fabrica en un componente plástico del dispositivo médico.

(39) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (37), en la que el material adsorbente se incorpora al laminado plástico usado en el embalaje del dispositivo.

5 (40) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (37), en la que el material adsorbente se incorpora a un adhesivo (por ejemplo, un parche o cinta autoadhesiva).

10 (41) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (37), en la que el material adsorbente está en una bolsita porosa.

15 (42) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (41), en la que el material adsorbente comprende material seleccionado del grupo consistente en tamices moleculares, arcillas activadas, carbón vegetal, alúmina activada, sílice, zeolitas, bauxitas, y sus mezclas.

 (43) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones (26) a (42), en la que el material adsorbente es tamices moleculares de 10 Å (Ångstrom).

20 (44) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (43), en la que el envase se fabrica de metal, vidrio, o plástico, y se selecciona del grupo consistente en botellas, bolsas, cajas de tambor, y recipientes de forma irregular.

25 (45) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (44), en la que el envase está fabricado de plástico.

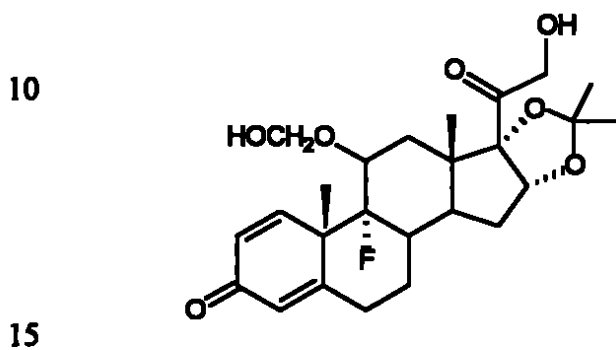
30 (46) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (45), en la que el envase es un estratificado flexible que comprende tres capas: poliéster /aluminio/poli(etileno), en la que la capa de aluminio está entre las capas de poliéster y poli(etileno).

 (47) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (46), en la que el envase está herméticamente sellado por termosellado, encoladura, soldadura, latonado, cierres o lañas mecánicos, o compresión.

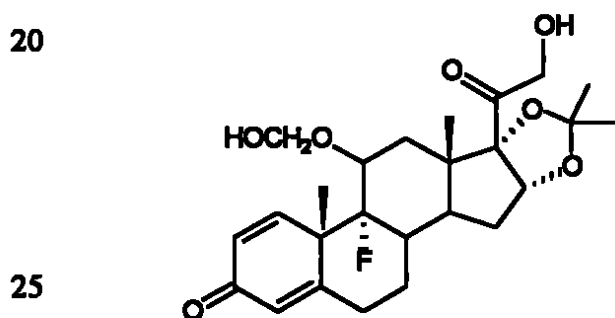
35 (48) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (47), en la que el medicamento es acetónido de triamcinolona.

(49) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (48), en la que el material adsorbente está en una cantidad suficiente para prevenir la formación de un aducto.

5 (50) En otra realización, la invención proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (26) a (49), en la que el aducto es de la fórmula:



(51) En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula:



(52) En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la realización (51) y un excipiente aceptable farmacéuticamente.

(53) En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la realización (52) que comprende además acetónido de triamcinolona.

35 (54) En otra realización, la invención proporciona un método de tratar el asma, que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la realización (51).

(55) Otra realización de la invención es un método de prevenir la formación de un aducto causado por una reacción química entre un medicamento y una sustancia gaseosa liberada de un dispositivo médico, comprendiendo dicho método el uso de un adsorbente.

5 (56) Otra realización de la invención es un método de acuerdo con la realización (55), en la que el adsorbente se aloja en el dispositivo médico.

(56) Otra realización de la invención es un método de acuerdo con la realización (55), en la que el adsorbente y dispositivo están en un volumen encerrado dentro de un envase.

10 Otra realización de la invención es un envase inhalador de polvo seco, que comprende:

(a) un inhalador de polvo seco que contiene un medicamento y tiene un componente que libera gradualmente una sustancia gaseosa;

15 (b) una envoltura dentro de la cual se encierra dicho inhalador de polvo seco; siendo dicha envoltura sustancialmente impermeable a la sustancia gaseosa; y

un material adsorbente, encerrado dentro de dicha envoltura y que tiene la capacidad de adsorber o absorber la sustancia gaseosa.

20 Otra realización de la invención es un método de prevenir la formación de un aducto de un medicamento en un inhalador de polvo seco contenido en un envase impermeable debida a una reacción química entre el medicamento y una sustancia gaseosa, que comprende las etapas de:

(a) identificar un material adsorbente que es eficaz frente a la formación del aducto; y

25 (b) embalar el inhalador de polvo seco junto con dicho material adsorbente en el envase impermeable.

30 Otra realización de la invención es una en la que la etapa (a) se realiza dirigiendo un experimento en el que el nivel de formación de aducto dentro de dos recintos impermeables se controla en uno o más intervalos de tiempo predeterminados, mientras que (1) dentro de uno de los recintos se incluye el medicamento, uno o más componentes del inhalador de polvo seco, y dicho adsorbente, y (2) incluyendo dentro de otro de los recintos el medicamento, uno o más componentes del inhalador de polvo seco, pero ningún adsorbente.

35 Otra realización de la invención es un envase de inhalador de polvo seco, que comprende:

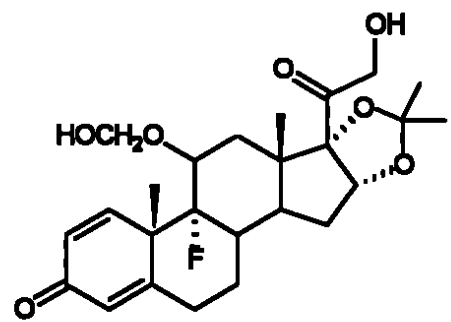
- (a) un inhalador de polvo seco que contiene un medicamento que tiene una tendencia a formar uno o más aductos durante el almacenamiento dentro de una envoltura sustancialmente impermeable.
- (b) una envoltura sustancialmente impermeable, dentro de la cual se incluye
5 dicho inhalador de polvo seco; y
un material adsorbente, incluido dentro de dicha envoltura y que tiene la capacidad de reducir o prevenir la formación de los aductos.

Se estima que ciertos aspectos de la invención, que se describen, por claridad, en el contexto de realizaciones separadas, se pueden proporcionar en
10 combinación en una realización sencilla. También, diversos aspectos de la invención que se describen, por brevedad, en el contexto de una realización sencilla, se pueden proporcionar también separadamente o en cualquier subcombinación adecuada.

El Problema de Formación de Aductos

15 Durante un estudio de viabilidad de un inhalador de polvo seco (DPI) que contenía acetónido de triamcinolona (TAA), se observó un nivel creciente de la impureza de la síntesis, delta 14-TAA. Esto se vio por primera vez en el control, a los seis meses, en muestras almacenadas a 40°C/75%HR y se observó en su mayor medida en el DPI de 100 µg/actuación con un nivel de delta 14-TAA
20 (0,48% peso/peso) que no cumplía con el límite de especificación de 0,40% peso/peso. Tras obtener este resultado fuera de especificación, se realizó una serie de investigaciones. Usando un método de HPLC se descubrió que estaba presente un pico que se eluía justo antes que delta 14-TAA. Se determinó además que en el estudio de estabilidad original, este pico nuevo se co-eluía con delta 14-
25 TAA y así daba lugar a la lectura de delta 14-TAA fuera de especificación. Cuando se usó el método HPLC, el nivel de delta 14-TAA permanecía constante, como se esperaba para una impureza de la síntesis. Se encontró que el nuevo pico, determinado usando cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS), correspondía a una masa de TAA más 30, y tenía el mismo tiempo de
30 retención que el producto de la reacción entre TAA y formaldehído. Así, se cree que el nuevo pico era el aducto entre TAA y formaldehído, que se identificó como el derivado C11-hidroximetílico de TAA y se designó Compuesto A con la estructura siguiente:

5



El Compuesto A pertenece a la clase de moléculas glucocorticoides, clase en la que se sabe que poseen actividades antiinflamatorias y se utilizan normalmente para el tratamiento de numerosas enfermedades inflamatorias, por ejemplo el asma. Los efectos de los compuestos al tratar el asma se pueden examinar por uno cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo los descritos en I.L. Bernstein y col., Chest 81, 20 (1982); K. Florey, Anal. Profiles Drug Subs. 1, 397-421 (1972); y D.H. Seih, Ibid. 11, 615-649 (1982), que se incorporan aquí por referencia en su integridad.

La expresión “dispositivo médico” usada aquí se destina a abarcar cualquier dispositivo que es capaz de contener un medicamento, en donde el dispositivo tiene un componente que libera gradualmente una sustancia gaseosa que puede interaccionar con el medicamento para formar un aducto. El dispositivo puede ser un envase sustancialmente impermeable de modo que cualquier sustancia gaseosa liberada de un componente del dispositivo puede acumularse en el envase y puede reaccionar con el medicamento para formar un aducto. También, el dispositivo se puede sellar adecuadamente de modo que la sustancia gaseosa liberada desde un componente del dispositivo puede acumularse en el dispositivo mismo y puede reaccionar con el medicamento para formar un aducto. Por tanto, la invención no está limitada a cualquier tipo específico de dispositivos médicos o cualquier medicamento específico que contienen, siempre que haya una capacidad para formar uno o más aductos debido a la acumulación de una o más sustancias gaseosas residuales durante el almacenamiento en un envase impermeable. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen jeringas cargadas de medicamento, dispositivos de inhalación que contienen medicamentos, por ejemplo inhaladores de polvo seco.

El término “medicamento” usado aquí se destina a abarcar cualquier medicamento capaz de ser almacenado en un dispositivo y tiene una tendencia a formar uno o más aductos, durante el almacenamiento, por reacción con una sustancia gaseosa que se libera gradualmente desde un componente del

dispositivo. Un medicamento "tiene una tendencia a formar uno o más aductos" significa que el medicamento formará uno o más aductos si para prevenir la formación de aducto no se toma ninguna medida, tal como inclusión de un material adsorbente dentro del envase.

- 5 Por ejemplo, el medicamento puede ser cualquier material que tiene un efecto farmacéutico como se aplica, incluyendo, pero no se limita a, antibióticos, antimicrobianos, antisépticos, bacteriocinas, bacteriostáticos, desinfectantes, esteroides, anestésicos, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, agentes antibacterianos, agentes antivirales, agentes antitumorales, y sustancias
10 favorecedoras del crecimiento de tejidos. En una realización de la invención, los medicamentos se pueden seleccionar de, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina, preparaciones anginales, por ejemplo diltiazem; antialérgicos, por ejemplo cromoglicato, cetotifeno o nedocromilo; antiinfecciosos, por ejemplo cefalosporinas,
15 penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas, pentamidina, e inhibidores de neuraminidasas, tales como zanamivir (Relenza[®]) disponible de GlaxoSmithkline; y Ribavirina (Virazole[®]) fabricado por ICN Pharmaceuticals, Inc.; antihistaminas, por ejemplo mnehtapyfilene; antitusígenos, por ejemplo noscapina; beta-adrenérgicos que incluyen broncodilatadores tales como
20 salbutamol, salmeterol, efedrina, adrenalina, fenoterol, forinoterol, isoprenalina, fenilefrina, fenilpropanolamina, reproterol, rimiterol, terbutalina, isoetharina, tulobuterol, orciprenalina, o (-)-4-amino-3,5-dicloro-alfa-[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]amino]metil]bencenometanol, epinefrina (Primatene), formoterol (Foradil), isoproterenol (Isuprel), isoetharina (Bronkosol),
25 metaproterenol (Alupent, Metaprel), albuterol (Proventil, Ventolin), terbutalina (Bricanyl, Brethine), bitolterol (Tornalate), pirbuterol (Maxair), salmeterol (Serevent), combinación de salmeterol+fluticasona (Advair Diskus), y combinación de albuterol+atrovent (Combivent); bloqueantes de canales de sodio, tales como amilorida, anticolinérgicos, por ejemplo ipratropium, atropina
30 u oxftropium; hormonas, por ejemplo cortisona, hidrocortisona o prednisolona; y preteinas y péptidos terapéuticos, por ejemplo insulina o glucagón; los medicamentos antiinflamatorios usados en conexión con el tratamiento de enfermedades respiratorias incluyen esteroides tales como NASACORT AQ[®] (acetónido de triamcinolona), AZMACORT AQ[®] (acetónido de triamcinolona),
35 flunisolida, fluticasona, budesonida, acetónido de triamcinolona, beclometasona (Vanceril, Beclovent), budesonida (Pulmicort) dexametasona, flunisolida (Aerobid), fluticasona (Flovent), combinación de salmeterol+fluticasona (Advair

Diskus), y triamcinolona (Azmacort), inhibidores de liberación del mediador tales como Intal® (cromolin sódico), y nedocromil sódico (Tilade); inhibidores de leucotrina (LT), péptido intestinal vasoactivo (VIP), antagonistas de tachykinin, antagonistas de la bradiquinina, antagonistas de la endotelina, heparina furosemida, moléculas antiadhesión, moduladores de citoquinas, endonucleasas biológicamente activas, compuestos de DNasa humana recombinante (rh), alfa-antitripsina y cromoglicato disódico (DSCG); y tensioactivos pulmonares tales como composiciones que contienen lípidos como se describe en TONGE y col., WO 99/09955; tentioactivos pulmonares como se describen en Devendra y col., Respir Res 2002, 3:19; Infasurf® disponible de ONY; Curosurf® disponible de Dey Laboratories; Exosurf® por Glaxo Wellcome; Survanta disponible de Abbot; tensioactivo pulmonar Surfaxin® disponible de Discovery Laboratories.

El término "componente" se destina a abarcar un componente de un dispositivo médico que libera indeseablemente una sustancia gaseosa. En particular, un componente que comprende un material de poliacetal (poli(oximetileno)). Poli(oximetileno) (plásticos de poliacetal – Nombre comercial: *Delrin* (DuPont), *Ultraform* (the Ultraform Co.), y *Hostaform* (Ticonal)) es un grupo de plásticos producidos polimerizando formaldehído. Se usa poli(oximetileno) en artículos de tocados y cosméticos así como dispositivos médicos tales como inhaladores, y jeringas. Se fabrica un número de componentes de dispositivos DPI a partir de plástico de poliacetal que se sabe que contiene formaldehído residual formado durante el procedimiento de moldeo. El poliacetal es fácilmente disponible de un número de fuentes comerciales, por ejemplo Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI 53201.

El término "envase" usado aquí se destina a abarcar un recipiente que es sustancialmente impermeable a la humedad y a una sustancia gaseosa liberada de un componente del dispositivo. Por ejemplo, el envase puede estar fabricado de metal, vidrio, o plástico, y se selecciona del grupo consistente en botellas, bolsas, cajas de tambor, y recipientes de forma irregular.

En una realización, el envase es un envase convencional flexible y su fabricación es buena dentro del conocimiento de los expertos en la técnica. En general, el envase flexible se construye a partir de rollos planos de estratificado que se pliegan, o en otro caso se forma, de acuerdo con la tecnología de equipos de embalaje, un envase por medio de selladura y corte. Por ejemplo, como se muestra en la figura 2, el envase tiene un envase 10 flexible, sustancialmente impermeable, en el que están sellados un inhalador de polvo seco 20 y un tamiz

molecular 30 incluido en una bolsita porosa 40. En esta realización, el envase se construye a partir de un rollo plano de material flexible que se enrosca en un tubo largo y se forma un precinto 14 calentando (soldando) los bordes del tubo conjuntamente. Los precintos transversales 12 se forman por una barra de soldador recta que afianza el tubo estratificado antes y después de los contenidos del envase (es decir, el inhalador y la bolsita de adsorbente). También corta el tubo continuo en envases individuales. En consecuencia, hay un largo precinto continuo a lo largo de la mitad del envase y los precintostransversales 12 en ambos extremos. También, en la figura 3, el envase tiene un envase flexible 10 sustancialmente impermeable, en el que están situados un inhalador de polvo seco 20 y un adsorbente 30. El adsorbente 30 puede moldearse como parte de uno de los componentes plásticos, o podría proporcionarse en un recipiente que se fija al inhalador. En esta realización, el envase se construye a partir de un rollo plano de material flexible que se enrosca en un tubo largo y se forma un precinto 14 calentando (soldando) los extremos del tubo conjuntamente. Los precintos transversales 12 se forman por una barra de soldador recta que afianza el tubo estratificado antes y después de los contenidos del envase. También corta el tubo continuo en envases individuales. En consecuencia, hay un largo precinto 14 continuo a lo largo de la mitad del paquete y los precintos transversales 12 en ambos extremos.

Otros tipos de envase pueden incluir más o menos precintos de acuerdo con la forma deseada del recipiente, que pueden ser precintos planos o rizados, y pueden incluir escudetes. Los precintos se pueden formar por calentamiento (soldadura) o por el uso de materiales sensibles a la presión. En una realización adicional los estratificados flexibles se pueden formar usando calor, presión y/o vacío en ampollas o bolsas para contener el producto y que se sellan después por calentamiento.

Aunque se prefiere un envase flexible, pueden ser adecuados otros tipos de recintos o recipientes, sean flexibles o inflexibles, con tal de que el recinto elegido sea sustancialmente impermeable a la entrada de humedad. En general, cuando el envase o recinto es impermeable, o sustancialmente impermeable, a la humedad, es también impermeable, o sustancialmente impermeable, a la sustancia gaseosa que tiene capacidad para interaccionar con el medicamento en el dispositivo médico.

Un material flexible preferido para fabricar el envase es un estratificado, aunque se pueden usar también otros materiales satisfactoriamente. La principal

limitación es que el material de envase debe ser sustancialmente impermeable a la humedad atmosférica.

El material estratificado usado para fabricar envases consiste generalmente en varias capas de materiales, bien co-extruídas o enlazadas conjuntamente para formar una película aparentemente sencilla de "estratificado". Como un ejemplo, un estratificado adecuado puede tener tres capas estratificadas una sobre otra adhesivamente: una capa interna, una capa de barrera y una capa externa. Por ejemplo, Pharmaflex Ltd., parte de Alcan Inc. (Cramlington, Northumberland, England) suministra una película estratificada que tiene tres capas: poliéster de 12 micras / papel de aluminio de 9 micras / poli(etileno) de 50 micras (catálogo de productos LMP-F BRI/72/H1).

La capa interna forma el interior del envase (en contacto con el dispositivo médico) y es normalmente una capa termoplástica y termosellable. Un material corriente para la capa interna es poli(etileno), pero se pueden usar otros materiales poliolefinicos o ciclo-olefinicos. Además, se usan también frecuentemente materiales especialistas tales como ionómeros para fabricar la capa interna, por ejemplo el ionómero bajo el nombre comercial Surlyn.

La capa de barrera está situada entre la capa interna y externa y proporciona impermeabilidad al envase. Normalmente se usa papel de aluminio para la capa de barrera, aunque también se pueden usar satisfactoriamente otros materiales capaces de ser laminados en láminas delgadas. Un espesor típico para el papel de aluminio es alrededor de 8 a 9 micras. Alternativamente, la capa de barrera puede ser películas metalizadas, compuestas de estaño, hierro, zinc, magnesio u otros metales que han revestido por depósito a vacío o chisporroteo una lámina polímera.

La capa externa proporciona normalmente soporte, resistencia al impacto, protección para la capa de barrera y robustez general al envase. Un material usado corrientemente para la capa externa es poliéster, aunque se puede usar también otro material, tal como papel. Están disponibles comercialmente materiales estratificados muy flexibles. Por ejemplo, Pharmaflex Ltd., parte de Alcan Inc. (Cramlington, Northumberland, England) suministra una película estratificada que tiene tres capas: poliéster de 12 micras / papel de aluminio de 9 micras / poli(etileno) de 50 micras (catálogo de productos LMP-BRI/72/H1).

La expresión "sustancialmente impermeable a la sustancia gaseosa" usada aquí significa que el nivel de la sustancia gaseosa en el volumen encerrado del envase o recinto subirá si no se toma ninguna medida, tal como inclusión de un material adsorbente dentro del envase o recinto, para reducirlo. O en otras

palabras, la velocidad de salida de la sustancia gaseosa permitida por el envase o recinto es menor que la velocidad a la que se libera, en el volumen encerrado del envase o recinto, por los componentes del dispositivo médico.

La presente invención está destinada a abarcar los ácidos libres, bases
5 libres, sales, aminas y diversas formas de hidratos, que incluyen formas de hemi-
hidratos, de tales medicamentos, y está dirigida particularmente hacia
formulaciones aceptables farmacéuticamente de tales medicamentos que se
formulan en combinación con materiales excipientes aceptables
farmacéuticamente, generalmente conocidas por los expertos en la técnica,
10 preferentemente sin otros aditivos tales como agentes conservantes.

El medicamento puede estar en la forma de un sólido, tal como un polvo o
una película sólida, o en la forma de un líquido, tal como un material acuoso,
viscoso o pastoso. El medicamento puede estar compuesto también con una
variedad de aditivos, tales como tensioactivos o emulsionantes, y vehículos.

15 Las formulaciones del medicamento preferidas no incluyen componentes
adicionales tales como agentes conservantes que tienen un efecto significativo
sobre la formulación global. Así, las formulaciones preferidas consisten
esencialmente en el medicamento activo farmacéuticamente y un excipiente
aceptable farmacéuticamente (por ejemplo, agua y/o etanol). Sin embargo, si un
20 medicamento es líquido sin un excipiente la formulación puede consistir
esencialmente en el medicamento que tiene una viscosidad suficientemente baja
que se puede transformar en aerosol usando un dispensador de la presente
invención.

Una formulación del medicamento preferida consiste esencialmente en un
25 medicamento, o una sal o solvato del mismo aceptable fisiológicamente,
opcionalmente en combinación con uno u otros más agentes activos
farmacológicamente.

Opcionalmente, las formulaciones de acuerdo con la invención pueden
comprender además uno o más codisolventes. Un codisolvente polar tal como
30 alcoholes alifáticos C_{2-6} y polioles, por ejemplo glicerol, etanol, isopropanol, y
propilenglicol, preferentemente etanol, se pueden incluir en la formulación del
medicamento en la cantidad deseada, bien como el único excipiente o además de
otros excipientes, tales como tensioactivos. Adecuadamente, la formulación del
medicamento puede contener 0,01 a 5% peso/peso, basado en el propulsor, de un
35 codisolvente polar, por ejemplo etanol, preferentemente 0,1 a 5% peso/peso, por
ejemplo alrededor de 0,1 a 1% peso/peso.

Opcionalmente, las formulaciones de acuerdo con la invención pueden comprender además uno o más tensioactivos. Los tensioactivos deben ser aceptables fisiológicamente tras administración por inhalación. Dentro de esta categoría se incluyen tensioactivos tales como ácido oleico, trioleato de sorbitán, 5 mono-oleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monolaurato de sorbitán polioxietilénico (20), mono-oleato de sorbitán polioxietilénico (20), lecitina natural, oleil-poli(oxietileno) (2)-éter, estearil-poli(oxietileno) (2)-éter, lauril-poli(oxietileno) (4)-éter, copolímeros de bloques de oxietileno y oxipropileno, lecitina sintética, dioleato de dietilenglicol, oleato de tetrahidrofurfurilo, oleato 10 de etilo, miristato de isopropilo, mono-oleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monoricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol esteárico, poli(etilenglicol) 400, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, aceite de oliva, monolaurato de glicerilo, aceite de maiz, aceite de semilla de algodón y aceite de semilla de girasol. Tensioactivos preferidos son lecitina, ácido oleico y 15 trioleato de sorbitán. La cantidad de tensioactivo utilizado está convenientemente en el intervalo de proporción de 0,0001% a 50% peso/peso con relación al medicamento, en particular la proporción de 0,05 a 5% peso/peso.

Opcionalmente, las formulaciones de acuerdo con la invención pueden comprender además uno o más estabilizantes. El estabilizante se selecciona del 20 grupo consistente en glycin, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, threonina, isovalina, fenilalanina, tirosina, serina, histidina, triptófano, prolina, hidroxiprolina, arginina, ornitina, asparagina, citrulina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, lisina, hidroxilisina, N-acetil-L-cisteína, fenilalanina, trans-4-hidroxi-L-prolina, tirosina, éster metílico de L-aspartil-L- 25 fenilalanina y una mezcla de los anteriores.

Opcionalmente, las formulaciones de acuerdo con la invención pueden comprender además uno o más antioxidantes. El antioxidante se puede seleccionar del grupo consistente en tocoferol, mesilato de deteroxima, metilparabeno, etilparabeno y ácido ascórbico y sus mezclas. Un antioxidante 30 preferido es tocoferol.

El término "aducto" usado aquí se destina a abarcar un compuesto que se forma por la reacción del medicamento con la indeseada fuga de una sustancia gaseosa desde un componente del dispositivo médico. Los ejemplos de aductos incluyen un aducto medicamento-polímero y el Compuesto A. Hay al menos dos 35 posibles mecanismos por los que el Compuesto A aducto medicamento-polímero se forma. La primera posibilidad es que la reacción medicamento-formaldehído esté causada por el contacto directo entre el medicamento (TAA) y los

componentes plásticos del dispositivo DPI que contiene formaldehído residual. La segunda posibilidad es que el Compuesto A se forme a partir de la reacción entre el medicamento y formaldehído gaseoso en el ambiente local interno del envase, que se ha liberado de los componentes de poliacetal y se ha acumulado en el ambiente local en un nivel significativo debido a la sustancial impermeabilidad del envase.

La expresión "sustancia gaseosa" usada aquí está destinada a abarcar cualquier sustancia gaseosa que se emite gradualmente desde el dispositivo y es capaz de reaccionar con el medicamento en el dispositivo para formar un producto, por ejemplo un aducto. Un ejemplo de tal sustancia gaseosa es formaldehído gaseoso.

El término "adsorbente" usado aquí está destinado a abarcar una sustancia que tiene la capacidad de condensar o retener moléculas de otras sustancias sobre su superficie o en su estructura interna, una actividad referida frecuentemente como "adsorbente" o "absorbente". Los ejemplos de tales adsorbentes incluyen carbón activo, alúmina, bauxita, carbón vegetal, zeolitas, gel de sílice, tamices moleculares, arcillas activadas, bauxita, y sus mezclas.

La presente invención no está limitada a adsorbentes específicos cualesquiera. Aunque hay muchos adsorbentes diferentes y hay diversas sustancias gaseosas en trazas, se cree que cualquier sustancia gaseosa en trazas se puede atrapar en principio por un adsorbente elegido apropiadamente. Elegir un adsorbente apropiado para una sustancia gaseosa dada es bueno dentro de la experiencia ordinaria de los expertos en el campo. Pueden hacer una elección inicial basada en su conocimiento y experiencia (por ejemplo, ponderando los factores tales como tamaño molecular de la sustancia gaseosa y el tamaño de poro de un adsorbente así como las cargas electrónicas que lleva) y después dirigir pruebas para determinar la eficacia real, y la cantidad eficaz, del adsorbente elegido frente a una sustancia gaseosa dada. Pueden necesitar repetir el procedimiento hasta que se encuentra un adsorbente apropiado. Una de las pruebas para encontrar un adsorbente eficaz frente a la formación de aducto se describe aquí y se puede adoptar por personas expertas en la técnica para determinar la eficacia real de cualquier adsorbente, existente actualmente o a desarrollar en el futuro, frente a la formación de aductos de medicamento causada por sustancias gaseosas cualesquiera.

Para prevenir la formación de aducto causada por formaldehído gaseoso en dispositivos médicos que comprenden un medicamento, los solicitantes han encontrado que el material adsorbente más eficaz es tamiz molecular con un

tamaño de poro de alrededor de 10 Angstroms. La inclusión de 1 a 10 gramos del tamiz molecular, por ejemplo, que se suministra por AtoFina (Solihull, England) bajo el nombre comercial Siliporite se encuentra suficiente por envase para prevenir la formación de aductos medicamento-polímero en dispositivos médicos
5 que contienen mezcla de TAA/lactosa, 5,8 mg/g. Se puede encontrar más información técnica detallada sobre tamices moleculares y sus otros usos industriales en el artículo de Hajdu: Molecular Seives: Unique Moisture and Odor-Taste Control Material, D. Hajdu, T.J. Dangieri and S.R. Dunne, TAPPI Polym., Laminations Coat. Conf. (1999), Vol. 2, p. 655-662.

10 Hay numerosos modos por los que el material absorbente puede estar presente en el producto farmacéutico. Por ejemplo, el adsorbente se puede incorporar a una mezcla polímera y fabricarse en un componente plástico del dispositivo médico. También, el adsorbente se puede incorporar a una mezcla polímera y fabricarse en laminado plástico usado en el embalaje del dispositivo.
15 El adsorbente se puede incorporar a una mezcla polímera de la misma, o similar, manera que las mezclas polímeras desecantes descritas en las patentes de U.S. Nos. 5911937, 3245946, 4013566, 4407897, 4425410, 4464443 5078909 y 4792484, que se incorporan aquí por referencia en su integridad. Aunque estas patentes describen desecantes, es previsible que los métodos de fabricación de
20 estos plásticos puedan usarse para soler fabricar el material adsorbente usado en la presente invención. El adsorbente también puede estar en la forma de un adsorbente incorporado a un adhesivo (por ejemplo un parche o cinta autoadhesiva), de la misma, o similar, manera que los desecantes adhesivos descritos en la patente de US No. 6103141, que se incorpora aquí por referencia
25 en su integridad.

El material adsorbente de la invención también puede estar en la forma de un adsorbente en una bolsita porosa. Aunque no es necesario tener una bolsita para contener el adsorbente dentro del envase, se prefiere normalmente. Las bolsitas de adsorbente están disponibles comercialmente de muchos
30 suministradores que incluyen Sud-Chemie (Middlewich, England). La bolsita, con un aspecto de "bolsa de te", se fabrica generalmente a partir de fibras sintéticas, tales como fibras de poliamida o poliéster o sus mezclas. Los materiales disponibles comercialmente, adecuados para fabricar bolsitas de adsorbente incluyen, por ejemplo, GDT-II de San-ei Corporation (Osaka, Japan)
35 y Tyvek de Perfecseal (Londonderry N. Ireland U.K.). Sin embargo, una bolsita adecuada puede estar un otras formas o aspectos convenientes y fabricada a partir de otros materiales permeables. Los ejemplos de adsorbentes se seleccionan del

grupo consistente en tamices moleculares, arcillas activadas, alúmina activada, sílice, zeolitas, bauxitas, y sus mezclas. Preferentemente, tamices moleculares de 10 Å (Ångstrom). El material de tamices moleculares está disponible comercialmente de varios fabricantes. Por ejemplo, AtoFina (Solihull, England) vende un tamiz molecular bajo el nombre comercial de Siliporite. Se puede encontrar más información técnica detallada sobre tamices moleculares y sus otros usos industriales en "Molecular Seives: Unique Moisture and Odor-Taste Control Material", D. Hajdu, T.J. Dangieri and S.R. Dunne, *TAPPI Polym. Laminations Coat. Conf.* (1999), Vol. 2, p. 655-622, que se incorpora aquí por referencia en su integridad.

La expresión "cantidad eficaz de un adsorbente" usada aquí se destina a abarcar la cantidad de un material adsorbente que se necesita que sea eficaz para reducir la formación de aductos de medicamento. La cantidad eficaz de adsorbente dependerá de un número de factores, que incluyen el tipo de adsorbente y gas, el contenido en humedad del producto farmacéutico, y la cantidad de sustancia gaseosa liberada. Una persona experta en la técnica sería fácilmente capaz de determinar la cantidad eficaz del adsorbente.

Debido a la variedad de formas en que el adsorbente puede estar presente en la invención, el adsorbente puede también estar situado en una variedad de sitios dentro del producto farmacéutico. Por ejemplo, el adsorbente puede estar dentro de una cavidad en el dispositivo médico (es decir, alojado en el dispositivo), por ejemplo el adsorbente puede situarse dentro de la tapa o dentro de la caja de un inhalador de polvo seco (ver figura 3). También, el adsorbente puede ser un componente del dispositivo, por ejemplo la tapa de un inhalador de polvo seco puede comprender una mezcla de polímero adsorbente (ver figura 3). También, el adsorbente se puede fijar al dispositivo en la forma de una cinta/etiqueta engomada adhesiva que comprende el adsorbente. Además, el adsorbente puede estar separado del dispositivo en un volumen incluido dentro del que se sitúa el dispositivo (ver figura 2).

Aunque se han descrito y señalado nuevos aspectos fundamentales de la invención aplicada a una realización preferida de la misma, se entenderá que se pueden hacer diversas omisiones y sustituciones y cambios, en la forma y detalles de los envases, adsorbentes, productos y métodos farmacéuticos ilustrados, por los expertos en la técnica sin retirarse del sentido de la invención. Por ejemplo, se entiende expresamente que todas las combinaciones de los elementos y/o etapas de método que realizan sustancialmente la misma función y

sustancialmente del mismo modo para lograr los mismos resultados están dentro del alcance de la invención.

Procedimiento para Encontrar un Adsorbente Eficaz frente a la Formación de Aduetos

5 Se ha realizado un estudio para determinar un adsorbente eficaz frente a la formación de aductos, el resultado del cual se compendia en la figura 1. Esto demostró que el Compuesto A aducto se forma, no a causa del contacto directo entre el medicamento y los componentes plásticos, sino principalmente a causa
10 del formaldehído gaseoso liberado de los componentes plásticos y acumulado dentro del ambiente local del envase sustancialmente impermeable. Esto demostró además que el tamiz molecular es un adsorbente eficaz para prevenir la formación de Compuesto A.

15 El estudio se dirigió en dos grupos: el grupo de contacto y el grupo de no contacto.

En el grupo de contacto, se usaron veintisiete (27) muestras, comprendiendo cada una un núcleo del dispositivo del submontaje del inhalador de polvo seco (DPI), ensamblado solamente con el mandril superior y la cámara de polvo. Las cámaras de polvo se rellenaron con mezcla de TAA/lactosa, 5,8
20 mg/g. Las muestras se embalaron con un envase de hoja metálica estratificada, que proporciona una envoltura sustancialmente impermeable. De las muestras, trece (13) se embalaron junto con un tamiz molecular como adsorbente y las otras catorce (14) muestras no incluían adsorbente alguno. Las muestras se almacenaron a 40°C/75%HR durante 24 semanas. La mezcla de la cámara de
25 polvo se probó respecto al contenido en Compuesto A, y el perfil de aducto obtenido inicialmente y tras almacenamiento durante 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 se muestra en la figura 1.

En el grupo de no contacto, se usaron veintisiete (27) muestras. En cada muestra, una cámara de polvo rellena con mezcla de TAA/lactosa, 5,8 mg/g, se
30 introdujo en una bolsa Tyvek respirable y después se colocó en un envase sellado de hoja metálica estratificada. También se colocó en el envase sellado un mandril superior de poliacetal del núcleo del dispositivo del submontaje del DPI. Así, el mandril estaba en estrecha proximidad, pero no en contacto directo con la mezcla misma. De las muestras, trece (13) incluían un tamiz molecular dentro del envase
35 sellado y no las catorce (14) restantes. Las muestras se almacenaron a 40°C/75%HR durante 24 semanas. La mezcla de la cámara de polvo se probó respecto al contenido en Compuesto A, y el perfil de aducto obtenido

inicialmente y tras almacenamiento durante 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 semanas se muestra en la figura 1.

5 El resultado del estudio citado demuestra que la inclusión de un adsorbente dentro del envase impermeable es una solución sencilla y eficaz para el problema de la formación de aducto medicamento-polímero ocurrida cuando los dispositivos médicos que comprende un medicamento se embalan en envases impermeables. Concretamente, los tamices moleculares son materiales adsorbentes eficaces frente a la formación de aducto causada por formaldehído gaseoso.

10 Aunque hay diversos tipos de materiales adsorbentes disponibles y su eficacia frente a cualquier sustancia gaseosa dada varía considerablemente, se entiende que las personas con experiencia ordinaria en la técnica pueden adoptar fácilmente el estudio descrito anteriormente para determinar el tipo y la cantidad de un material adsorbente que es eficaz para reducir la formación de aductos de medicamento para dispositivos médicos cualesquiera de otros tipos que contienen
15 otros medicamentos diferentes.

La invención no está limitada por las realizaciones descritas anteriormente que se presentan como ejemplos solamente, pero se pueden modificar de diversos modos dentro del alcance de protección definida por las reivindicaciones
20 adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un producto farmacéutico que comprende:
 - a) un dispositivo médico que comprende un medicamento y un
5 componente que libera gradualmente una sustancia gaseosa; y
 - b) una cantidad eficaz de un material adsorbente capaz de adsorber dicha sustancia gaseosa.
2. Un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material adsorbente está alojado en el dispositivo.
- 10 3. Un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un envase sellado que tiene un volumen encerrado dentro del que se sitúan el dispositivo y el material adsorbente; en el que el envase sellado es sustancialmente impermeable a la sustancia gaseosa; y en el que la sustancia gaseosa es otra que propulsor HFA
15 (hidrofluoroalcano).
4. Un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el envase sellado es sustancialmente impermeable a la humedad.
5. Un producto farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en el que el dispositivo se selecciona del grupo que consiste en una jeringa y un
20 inhalador de polvo seco.
6. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el dispositivo es un inhalador de polvo seco.
7. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el medicamento es un medicamento
25 antiinflamatorio usando en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.
8. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el componente libera indeseadamente la sustancia gaseosa.
9. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las
30 reivindicaciones 1 a 8, en el que el componente es un elemento plástico de un dispositivo inhalador de polvo seco.
10. Un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el elemento plástico comprende material de poliacetal.
11. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las
35 reivindicaciones 1 a 10, en el que la sustancia gaseosa es capaz de interaccionar con el medicamento para formar un aducto.

12. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la sustancia gaseosa es formaldehído.

13. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el material adsorbente se incorpora a una
5 mezcla polímera y se fabrica en un componente plástico del dispositivo médico.

14. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el material adsorbente se incorpora al laminado plástico usado en el embalaje del dispositivo.

15. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 12, en el que el material adsorbente se incorpora a un adhesivo (por ejemplo, un parche o cinta autoadhesivo).

16. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el material adsorbente es una bolsita porosa.

17. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 16, en el que el material adsorbente comprende material seleccionado del grupo consistente en tamices moleculares, arcillas activadas, carbón vegetal, alúmina activada, sílice, zeolitas, bauxitas, y sus mezclas.

18. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que el material adsorbente es tamices moleculares
20 de 10 Å (Ångstrom).

19. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 18, en el que el envase está fabricado de metal, vidrio, o plástico, y se selecciona del grupo consistente en botellas, bolsas, bolsas de tambor, y recipientes de forma irregular.

20. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las
25 reivindicaciones 3 a 19, en el que el envase está fabricado de plástico.

21. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 20, en el que el envase es un estratificado flexible que comprende tres capas: poliéster / aluminio / poli(etileno), en el que la capa de
30 aluminio está entre las capas de poliéster y poli(etileno).

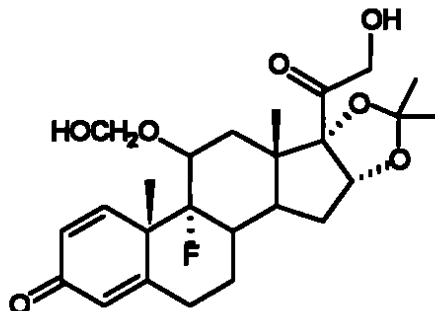
22. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 21, en el que el envase se sella herméticamente por termosellado, encolado, soldadura, latonado, cierres o lañas mecánicos, o compresión.

23. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las
35 reivindicaciones 1 a 22, en el que el medicamento es acetónido de triamcinolona.

24. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que el material adsorbente está en una cantidad suficiente para prevenir la formación de un aducto.

25. Un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que el aducto es de la fórmula:

10



26. Un método para prevenir la formación de un aducto en un producto farmacéutico debida a la reacción química entre el medicamento y una sustancia gaseosa, en el que el producto farmacéutico comprende:

a) un dispositivo médico que comprende un medicamento y un componente que libera gradualmente una sustancia gaseosa; y

b) una cantidad eficaz de un material adsorbente capaz de adsorber dicha sustancia gaseosa,

en donde el método comprende las etapas de:

(i) colocar una cantidad eficaz del material adsorbente y el dispositivo médico dentro de un envase sellable;

(ii) sellar el envase de modo que el dispositivo médico y adsorbente estén en un volumen encerrado dentro del envase; y

adsorber cualquier fuga de la sustancia gaseosa desde el componente para prevenir la formación del aducto.

27. Un método de acuerdo con la reivindicación 26, en el que el material adsorbente está alojado en el dispositivo.

28. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 27, en donde el envase sellado es sustancialmente impermeable a la sustancia gaseosa; y en el que la sustancia gaseosa es otra que propulsor HFA (hidrofluoroalcano).

29. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, en el que el medicamento es un medicamento antiinflamatorio usado en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

30. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, en el que la sustancia gaseosa es formaldehído.

31. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 30, en el que el material adsorbente se incorpora a una mezcla polímera y se
5 fabrica en un componente plástico del dispositivo médico.

32. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 30, en el que el material adsorbente se incorpora en un laminado plástico usado en el embalaje del dispositivo.

33. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26 a
10 30, en el que el material adsorbente se incorpora a un adhesivo (por ejemplo, parche o cinta autoadhesivo).

34. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 30, en el que el material adsorbente es una bolsita porosa.

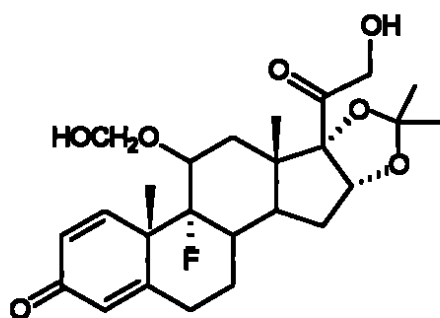
35. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26
15 a 34, en el que el material adsorbente comprende material seleccionado del grupo consistente en tamices moleculares, arcillas activadas, carbón vegetal, alúmina activada, sílice, zeolitas, bauxitas, y sus mezclas.

36. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26
20 a 35, en el que el material adsorbente es tamices moleculares de 10 Å (Ångstrom).

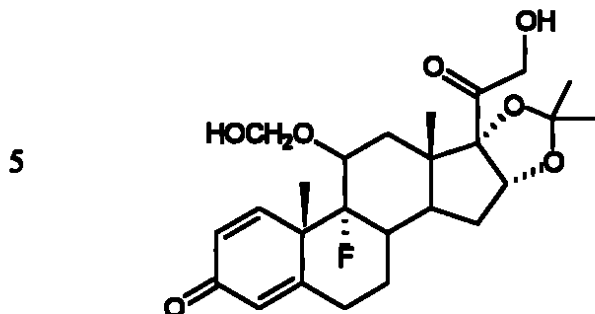
37. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 36, en el que el medicamento es acetónido de triamcinolona.

38. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26 a
25 37, en el que el material adsorbente está en una cantidad suficiente para prevenir la formación de un aducto.

39. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 38, en el que el aducto es de la fórmula:



40. Un compuesto de la fórmula:



- 10 41. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 40 y un excipiente aceptable farmacéuticamente.
42. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 41 que comprende además acetónido de triamcinolona.
- 15 43. Un método de tratar asma que comprende administrar, a un paciente necesitado de tal tratamiento, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 40.

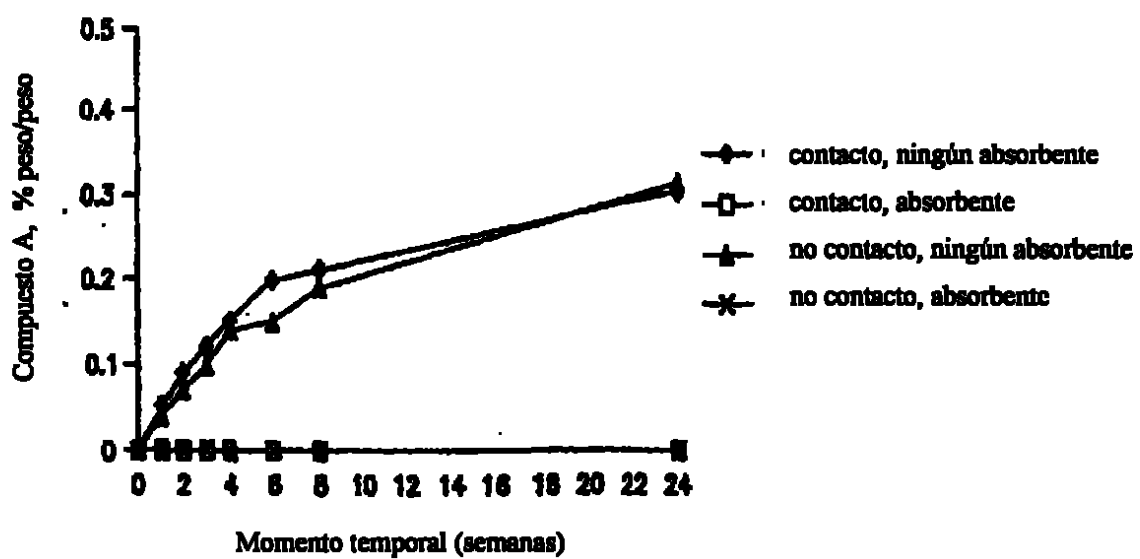


FIG I

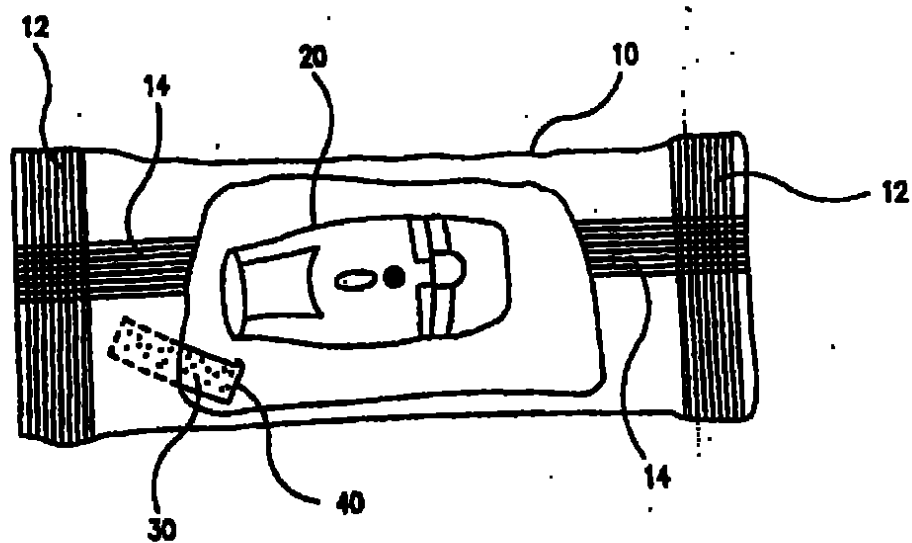


FIG. 2

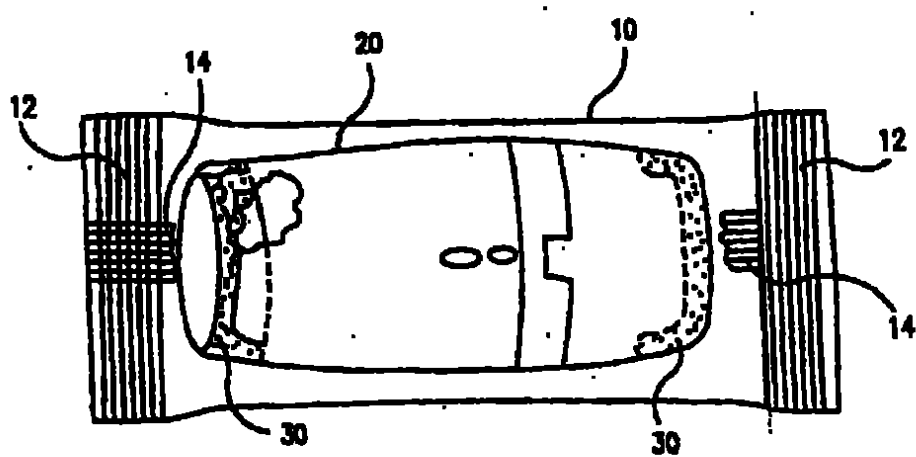


FIG. 3

78

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 40413/PAWO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/GB 02/05147	International filing date (day/month/year) 15.11.2002	Priority date (day/month/year) 17.11.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC B65D81/28, B65D81/28		
Applicant AVENTIS PHARMA LIMITED		
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 4 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 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 8 sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the opinion - 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 Rule 68.2(a)(II) 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 09.05.2003	Date of completion of this report 25.02.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3018	Authorized Officer Bridault, A Telephone No. +31 70 340-3224 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/GB 02/05147

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the International application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-22 as originally filed

Claims, Numbers

1-42 received on 21.11.2003 with letter of 17.11.2003

Drawings, Sheets

1/2, 2/2 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the International application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the International search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the International application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of International preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, the International preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the International application in written form.
- ☐ filed together with the International application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the International application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/GB 02/05147

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 39-42

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 39-42

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-38
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-38
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-38
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/GB 02/05147

Re Item V

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

1. Reference is made to the following documents:

D1: US-B1-6 316 521

D3: US-B1-6 315 112

2. The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of independent claims 1 and 25. This document shows a product (resp. a method) from which the subject-matter of claim 1 (resp. 25) differs in that the medical device comprises a medicament capable of interacting with a gaseous substance released by a component of the device to form an adduct. D1 is silent about the medicament.

The subject-matter of claims 1 and 25 is therefore new.

3. D3 discloses an inhaler containing triamcinolone acetonide (TAA), i.e. a medicament that forms an adduct with formaldehyde, and D1 has as its object to remove the formaldehyde released by plastic components. However, the subject-matter of claims 1 and 25 does not derive unambiguously from the combination of D1 and D3, the reason being that D1 deals with the reduction of odours due to formaldehyde, whereas the present application aims at preventing the formation of an adduct. Although a skilled person could package the inhaler of D3, containing TAA, according to claims 1 and 25, there is no incentive in D1 or D3 for him or her to do so. In other words, the inventive activity involved by the subject-matter of claims 1 and 25 can be seen in the identification of the problem of adduct formation with certain medicaments, and the understanding that this new problem can be solved by the means disclosed in D1.

Therefore, the subject-matter of claims 1 and 25 involves an inventive step.

4. Claims 2 to 24 depend on claim 1; claims 26 to 38 depend on claim 25. Therefore, the subject-matter of these claims is new and involves an inventive step, too.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia de archivo del solicitante o agente

40/413/P/WO

PARA ACCIÓN ADICIONAL Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)

Solicitud internacional No. PCT/GB02/05147

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 15.11.2002

Fecha de prioridad /día/mes/año) 17.11.2001

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
 B65D81/26

Solicitante

AVENTIS PHARMA LIMITED

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consiste de un total de 4 hojas, incluyendo esta hoja de cubierta

X Este reporte también está acompañado por ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que ha sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten de un total de 6 hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- | | | |
|------|---|--|
| I | X | Base de la opinión |
| II | | Prioridad |
| III | X | No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial |
| IV | | Falta de unidad de invención |
| V | X | Declaración con razones bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial: citas y explicaciones que soportan cada declaración |
| VI | | Algunos documentos citados |
| VII | | Algunos defectos en la solicitud internacional |
| VIII | | Algunas observaciones sobre la solicitud internacional |
-

Fecha de presentación de la solicitud 09.05.2003

Fecha de completado este reporte 25.02.2004

Nombre y dirección de envío de la Autoridad de examen preliminar internacional

Oficina Europea de Patentes – P.B. 5818 Patent/aan 2

NL-2280 HV Rijswijk - Holanda

Tel.: +31 70 340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl

Fax: +31 70 340-3016

Funcionario autorizado

Bridault, A

Teléfono No. +31 70 340-3224

Forma PCT/IPEA/409 (Hoja de cubierta) (Enero 1994)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/GB02/05147

I. Base del reporte

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (Se hace referencia a las hojas de reemplazo que ha sido suministradas a la Oficina receptora como respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 en este reporte como "presentadas originalmente" y no se anexan a este reporte puesto que no contienen correcciones (Reglas 70.16 y 70.17));

Descripción, Páginas

1-22 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-42 recibidas en 21.11.2003 con la carta de 17.11.2003

Dibujos, Hojas

1/2, 2/2 como se presentaron originalmente

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados arriba estaban disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra forma bajo este ítem.

Estos elementos estaban disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: , el cual es:

el idioma de una traducción suministrada para el propósito de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b)),

el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b)),

el idioma de una traducción suministrada para el propósito del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3),

3. Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia de aminoácidos divulgados en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo en la base del listado de secuencias:

contenido en la solicitud internacional en forma escrita

presentado conjuntamente con la solicitud internacional en forma legible por computador,

suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita,

suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por computador,

Se ha suministrado la declaración de que el listado de secuencias escrito suministrado subsecuentemente no entra más allá de la divulgación en la solicitud internacional como se presentó.

Se ha suministrado la declaración de que la información registrada en forma legible por computador subsecuentemente es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las correcciones han dado como resultado la cancelación de la descripción, páginas:

las reivindicaciones, Nos.:
los dibujos, hojas:

5. Este reporte ha sido establecido como si (algunas de) las correcciones no se hayan hecho, pues han sido consideradas como más allá de las divulgaciones como se presentaron (Regla 70.2(c)).
(Se debe hacer referencia a cualquier hojas de reemplazo que contiene dichas correcciones como bajo el ítem 1 y anexas a este reporte)
6. Observaciones adicionales, si es necesario:
- III. No establecimiento de opinión con respecto a novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial
1. Las preguntas acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra altura inventiva (no es obvia), o es industrialmente aplicable no se han examinado con respecto a:
- la solicitud internacional completa
 - X las reivindicaciones Nos. 39-42
 - debido a
 - la mencionada solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. se relacionan con la siguiente materia sujeto que no requiere de un examen preliminar internacional (especificar)
 - la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicar abajo los elementos particulares) o dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claras que no se puede formar una opinión importante.
 - X no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para las mencionadas reivindicaciones Nos. 39-42.
2. No se puede llevar a cabo un examen preliminar internacional significativo debido a la falta del nucleótido y/o listado de secuencia de aminoácidos para cumplir con el estándar provisto en el anexo C de las instrucciones administrativas:
- no se ha suministrado la forma escrita o no cumple con el estándar
la forma legible por computador no se ha suministrado o no cumple con el estándar
- V. Declaración motivada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, el paso inventivo o la aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-38
	No:	Reivindicaciones	
Paso inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	1-38
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-38
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Forma PCT/IPEA/409 (Enero 2004)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA SEPARADA
Solicitud internacional No. PCT/GB02/05147

Re Item V

Declaración justificada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, altura inventiva o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-B1-6 316 521
D2: US-B1-6 315 112

2. El documento D1 se considera como el arte previo más cercano a la materia sujeto de las reivindicaciones 1 y 25. Este documento muestra un producto (respecto a un método) del cual la materia sujeto de la reivindicación 1 (respecto a un método) difiere (respecto a 25) en cuanto a que el dispositivo médico comprende un medicamento capaz de interactuar con una sustancia gaseosa liberada por un componente del dispositivo para formar un aducto. D1 no habla acerca del medicamento.
La materia sujeto de las reivindicaciones 1 y 25 son así novedosas.
3. D3 divulga un inhalador que contiene triamcinolona acetonida (TAA), es decir un medicamento que forma un aducto con formaldehído, y D1 tiene como su objetivo retirar el formaldehído liberado por componentes plásticos. Sin embargo, la materia sujeto de las reivindicaciones 1 y 25 no se deriva no ambigüamente de la combinación de D1 y D3, cuya razón es que D1 tiene que ver con la reducción de olores debido al formaldehído, mientras que la presente solicitud demanda la prevención de la formación de un aducto. Aunque una persona experta puede empacar el inhalador de D3, conteniendo TAA, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 25, no hay incentivo en D1 o D3 para que lo hagan. En otras palabras, la altura inventiva involucrada por la materia sujeto de las reivindicaciones 1 y 25 puede verse en la identificación del problema de la formación de aducto con algunos medicamentos, y el entendimiento de que este nuevo problema puede resolverse mediante los medios divulgados en D1.
Consecuentemente, la materia sujeto de las reivindicaciones 1 y 25 involucra altura inventiva.
4. Las reivindicaciones 2 y 24 dependen de la reivindicación 1; las reivindicaciones 26 a 38 dependen de la reivindicación 25. consecuentemente, la materia sujeto de estas reivindicaciones es nueva e involucra altura inventiva también.

Forma PCT/ Hoja separada (Hoja 1) (EPO- Abril 1997)

21.11.2003

Claims

(91)

1. A pharmaceutical product comprising:

- a) a medical device comprising a medicament and a component that
5 gradually releases a gaseous substance, wherein said medicament is capable of
interacting with the gaseous substance to form an adduct; and
b) an effective amount of an adsorbent or absorbent material capable of
adsorbing or absorbing said gaseous substance, and reducing or preventing the
formation of said adduct.

10

2. The pharmaceutical product according to claim 1, wherein the adsorbent or
absorbent material is housed in the device.

3. The pharmaceutical product according to Claim 1, further comprising a
15 sealed package having an enclosed volume within which the device and the
adsorbent or absorbent material are situated;
wherein the sealed package is substantially impermeable to the gaseous
substance; and wherein the gaseous substance is other than HFA
(hydrofluoroalkane) propellant.

20

4. The pharmaceutical product according to claim 1, wherein the sealed
package is substantially impermeable to moisture.

5. The pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 4, wherein
25 the device is selected from the group consisting of a syringe and a dry powder
inhaler.

30

6. The pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 5, wherein
the device is a dry powder inhaler.

7. The pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 6, wherein
the medicament is an anti-inflammatory medicament used in the treatment of a
respiratory disease.

8. The pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 7, wherein the component undesirably releases the gaseous substance.

5 9. The pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 8, wherein the component is a plastic element of a dry powder inhaler device.

10. The pharmaceutical product according to claim 9, wherein the plastic element comprises polyacetal material.

10

11. The pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 10, wherein the gaseous substance is formaldehyde.

12. The pharmaceutical product according to any of claims 1 to 11, wherein the adsorbent or absorbent material is incorporated into a polymer mixture and manufactured into a plastic component of the medical device.

15

13. The pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 11, wherein the adsorbent or absorbent material is incorporated into plastic sheeting used in the packaging of the device.

20

14. The pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 11, wherein the adsorbent or absorbent material is incorporated in an adhesive.

15. The pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 11, wherein the adsorbent or adsorbent material is in a porous sachet.

25

16. The pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 15, wherein the adsorbent or absorbent material is selected from the group consisting of a molecular sieve, an activated clay, charcoal, activated alumina, silica, a zeolite, a bauxite, and a mixture thereof.

30

Filed: 20-02-2004

CLMSBAM

GB0205147

Amended Claims -- 17 November 2003

25

17. The pharmaceutical product according to any one of Claims 1 to 16, wherein the adsorbent or absorbent material is a 10 Å (Angstrom) molecular sieve.

5 18. The pharmaceutical product according to any one of claims 3 to 17, wherein the package is made of metal, glass, or plastic, and is selected from the group consisting of a bottle, a bag, a drum box, and an irregularly shaped container.

19. The pharmaceutical composition according to any one of claims 3 to 18, wherein the package is made of plastic.

10

20. The A pharmaceutical product according to any one of claims 3 to 19, wherein the package is a flexible laminate that comprises a polyester layer, an aluminum layer and a polyethylene layer, wherein the aluminum layer is between the polyester and polyethylene layers.

15

21. The pharmaceutical product according to any one of claims 3 to 20, wherein the package is hermetically sealed by heat-sealing, gluing, welding, brazing, mechanical closures or clamps, or compression.

20 22. The pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 21, wherein the medicament is trimethoprim acetate.

23. The pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 22, wherein the adsorbent or absorbent material is in an amount sufficient to prevent the
25 formation of an adduct.

24. The pharmaceutical product according to any one of claims 1 to 23, wherein the adduct is of the formula:

AMENDED SHEET

21-11-2003

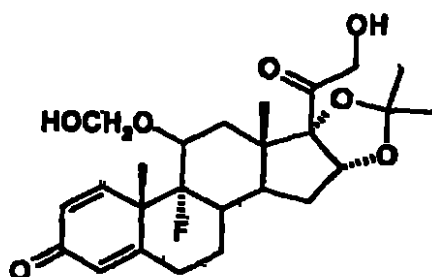
Filed: 20-02-2004

CLYSRAMD

GB205-17

Amended Claims - 17 November 2003

26



25. A method for preventing the formation of an adduct in a pharmaceutical product due to a chemical reaction between the medicament and a gaseous substances, wherein the pharmaceutical product comprises:

- 5 a) a medical device comprising a medicament capable of forming an adduct and a component that gradually releases a gaseous substance; and
- b) an effective amount of an adsorbent or absorbent material capable of adsorbing or absorbing said gaseous substance, and reducing or preventing the formation of said adduct,

10 wherein the method comprises the steps of:

- (i) positioning an effective amount of the adsorbent or absorbent material and the medical device within a sealable package;
- (ii) sealing the package so that the medical device and adsorbent are in an enclosed volume within the package; and
- 15 (iii) adsorbing or absorbing any leakage of the gaseous substance from the component so as to reduce or prevent the formation of the adduct.

26. The method according to claim 25, wherein the adsorbent or absorbent material is housed in the device.

27. The method according to any one of claims 25 to 26, wherein the sealed package is substantially impermeable to the gaseous substance; and wherein the gaseous substance is other than HFA (hydrofluoroalkane) propellant.

28. The method according to any one of claims 25 to 27, wherein the medicament is an anti-inflammatory medicament used in the treatment of a respiratory disease.

AMENDED SHEET

20/11/2003

29. The method according to any one of claims 25 to 28, wherein the gaseous substance is formaldehyde.

5 30. The method according to any one of claims 25 to 29, wherein the adsorbent or absorbent material is incorporated into a polymer mixture and manufactured into a plastic component of the medical device.

10 31. The method according to any one of claims 25 to 29, wherein the adsorbent or absorbent material is incorporated into plastic sheeting used in the packaging of the device.

32. The method according to any one of claims 25 to 29, wherein the adsorbent or absorbent material is incorporated in an adhesive.

15

33. The method according to any one of claims 25 to 29, wherein the adsorbent or absorbent material is in a porous sachet.

20 34. The method according to any one of claims 25 to 33, wherein the adsorbent or absorbent material is selected from the group consisting of a molecular sieve, an activated clay, charcoal, activated alumina, silica, a zeolite, a bauxite, and a mixture thereof.

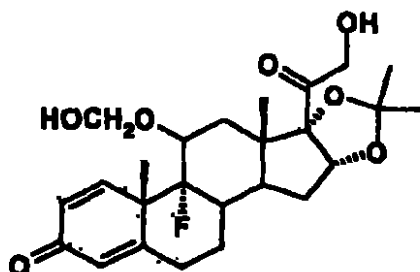
25 35. The method according to any one of claims 25 to 34, wherein the adsorbent or absorbent material is a 10 Å (Angstrom) molecular sieve.

36. The method according to any one of claims 25 to 35, wherein the medicament is triamcinolone acetonide.

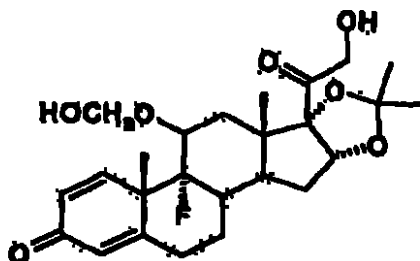
30 37. The method according to any one of claims 25 to 36, wherein the adsorbent or absorbent material is in an amount sufficient to prevent formation of an adduct.

38. The method according to any one of claims 25 to 37, wherein

the adduct is of the formula:



39. A compound of the formula:



5

40. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 39 and a pharmaceutically acceptable carrier.

41. The pharmaceutical composition according to claim 40 further comprising triamcinolone acetonide.

10

42. A method of treating asthma comprising administering to a patient in need of such treatment, a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 39.

REIVINDICACIONES

1. Un producto farmacéutico que comprende:
 - a) un dispositivo médico que comprende un medicamento y un
5 componente que libera gradualmente una sustancia gaseosa, en el que dicho medicamento es capaz de interaccionar con la sustancia gaseosa para formar un aducto; y
 - b) una cantidad eficaz de un material adsorbente o absorbente capaz
de adsorber o absorber dicha sustancia gaseosa y reducir o prevenir la formación
10 de dicho aducto.
2. El producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material adsorbente o absorbente está alojado en el dispositivo.
3. El producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un envase sellado que tiene un volumen encerrado dentro del
15 que se sitúan el dispositivo y el material adsorbente o absorbente;
en el que el envase sellado es sustancialmente impermeable a la sustancia gaseosa; y en el que la sustancia gaseosa es otra que propulsor HFA (hidrofluoroalcano).
4. El producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
20 el envase sellado es sustancialmente impermeable a la humedad.
5. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el dispositivo se selecciona del grupo consistente en una jeringa y un inhalador de polvo seco.
6. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las
25 reivindicaciones 1 a 5, en el que el dispositivo es un inhalador de polvo seco.
7. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el medicamento es un medicamento antiinflamatorio usado en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.
8. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las
30 reivindicaciones 1 a 7, en el que el componente libera indeseadamente la sustancia gaseosa.
9. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el componente es un elemento plástico de un dispositivo inhalador de polvo seco.
- 35 10. El producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el elemento plástico comprende material de poliacetal.
11. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la sustancia gaseosa es formaldehído.

12. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el material adsorbente o absorbente se incorpora a una mezcla polímera y se fabrica en un componente plástico del dispositivo médico.

5 13. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el material adsorbente o absorbente se incorpora a un laminado plástico usado en el embalaje del dispositivo.

10 14. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el material adsorbente o absorbente se incorpora a un adhesivo.

15 15. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el material adsorbente o absorbente es una bolsita porosa.

15 16. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el material adsorbente o absorbente se selecciona del grupo consistente en tamiz molecular, una arcilla activada, carbón vegetal, alúmina activada, sílice, una zeolita, una bauxita, y una mezcla de ellos.

20 17. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el material adsorbente o absorbente es un tamiz molecular de 10 Å (Ångstrom).

25 18. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 17, en el que el envase está fabricado de metal, vidrio, o plástico, y se selecciona del grupo consistente en una botella, una bolsa, una caja de tambor, y un recipiente de forma irregular.

25 19. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 18, en el que el envase está fabricado de plástico.

30 20. El producto farmacéutico A de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 19, en el que el envase es un estratificado flexible que comprende una capa de poliéster, una capa de aluminio y una capa de poli(etileno), en el que la capa de aluminio está entre las capas de poliéster y poli(etileno).

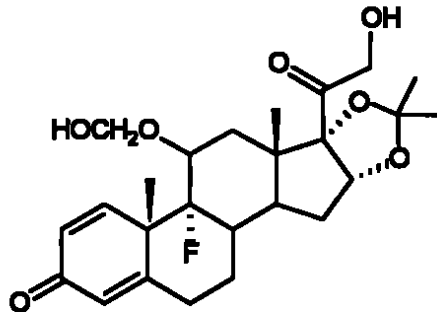
35 21. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 20, en el que el envase está herméticamente sellado por termosellado, encolado, soldadura, latonado, cierres o lañas mecánicos, o compresión.

22. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que el medicamento es acetónido de triamcinolona.

23. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que el material adsorbente o absorbente está en una cantidad suficiente para prevenir la formación de un aducto.

24. El producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 23, en el que el aducto es de la fórmula:

10



15

25. Un método para prevenir la formación de un aducto en un producto farmacéutico debida a la reacción química entre el medicamento y una sustancia gaseosa, en el que el producto farmacéutico comprende:

a) un dispositivo médico que comprende un medicamento capaz de formar un aducto y un componente que libera gradualmente una sustancia
20 gaseosa; y

b) una cantidad eficaz de un material adsorbente o absorbente capaz de adsorber o absorber dicha sustancia gaseosa, y de reducir o prevenir la formación de dicho aducto,

en donde el método comprende las etapas de:

25

(i) colocar una cantidad eficaz de un material adsorbente o absorbente y el dispositivo médico dentro de un envase sellable;

(ii) sellar el envase de modo que el dispositivo médico y adsorbente estén en un volumen encerrado dentro del envase; y

(iii) adsorber o absorber cualquier fuga de la sustancia gaseosa desde el
30 componente para reducir o prevenir la formación del aducto.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el material adsorbente o absorbente está alojado en el dispositivo.

27. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 26, en el que el envase sellado es sustancialmente impermeable a la sustancia
35 gaseosa; y en el que la sustancia gaseosa es otra que propulsor HFA (hidrofluoroalcano).

28. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en el que el medicamento es un medicamento antiinflamatorio usado en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

29. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, en el que la sustancia gaseosa es formaldehído.

30. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, en el que el material adsorbente o absorbente se incorpora a una mezcla polímera y se fabrica en un componente plástico del dispositivo médico.

31. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, en el que el material adsorbente o absorbente se incorpora a un laminado plástico usado en el embalaje del dispositivo.

32. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, en el que el material adsorbente o absorbente se incorpora a un adhesivo.

33. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, en el que el material adsorbente o absorbente es una bolsita porosa.

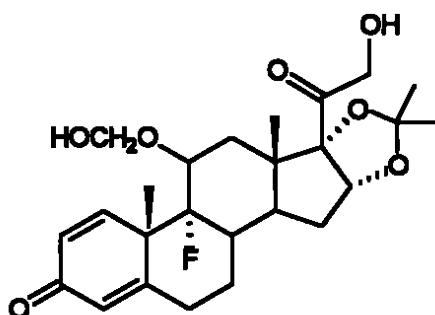
34. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 33, en el que el material adsorbente o absorbente se selecciona del grupo consistente en un tamiz molecular, una arcilla activada, carbón vegetal, alúmina activada, sílice, una zeolita, una bauxita, y una mezcla de ellos.

35. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 34, en el que el material adsorbente o absorbente es un tamiz molecular de 10 Å (Ångstrom).

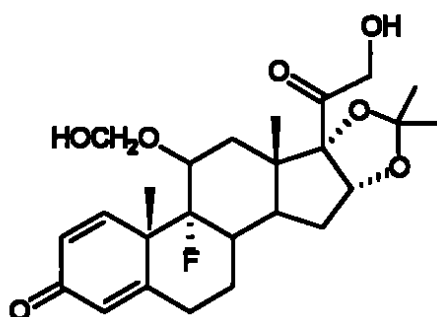
36. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 35, en el que el medicamento es acetónido de triamcinolona.

37. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 36, en el que el material adsorbente o absorbente está en una cantidad suficiente para prevenir la formación de un aducto.

38. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 37, en el que el aducto es de la fórmula:



39. Un compuesto de la fórmula:



40. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 39 y un excipiente aceptable farmacéuticamente.

41. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 40 que además comprende acetónido de triamcinolona.

42. Un método para tratar el asma que comprende administrar a un paciente, necesitado de tal tratamiento, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 39.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RECEIVED

- 6 MAR 2003

JONES, Stephen, Anthony
Adamson Jones
Broadway Business Centre
32a Stoney Street
Nottingham NG1 1LL
United Kingdom

ADAMSON JONES

Date of mailing (day/month/year) 21 January 2003 (21.01.03)	
Applicant's or agent's file reference 40/413/P/WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB02/05147	International filing date (day/month/year) 15 November 2002 (15.11.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 17 November 2001 (17.11.01)
Applicant AVENTIS PHARMA LIMITED et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
17 Nov 2001 (17.11.01)	0127612.0	GB	19 Dec 2002 (19.12.02)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.87.40

Authorized officer

Guido SANVINCENTI

Telephone No. (41-22) 338 8293

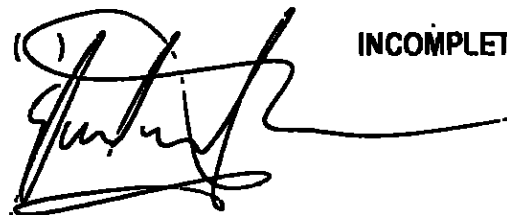
REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 o 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:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04044350 00000000

Folios: 97

Fecha (UMB): 2004-05-13 16:31:20

Trámite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO.
Apoderado(a)

Oficio N°
05578

ASUNTO:	Radicación N°	04-44350
	Solicitud internacional	PCT/GB02/05147
	Fecha inicio fase nacional	17/06/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- El solicitante debe presentar un nuevo título, que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente (Regla 4.3 PCT, Art. 27, 27 Decisión 486, Circular Única 5.2.9).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 19 JUN 2004
202051