

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-84184

21. EXPEDIENTE No. 04-84184

54. TITULO Inhaladores de dosis medidas prescritos que
contienen soluciones de Beta-2 Agonistas

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL AGIK 9/00, 31/485

71. SOLICITANTE Chiesi Farmaceutici S.p.A.

DOMICILIO Parma Italia

74. APODERADO Dilia Maria Rodriguez D'Alema

22. BOGOTA, D.C., Ag. 28, 2004

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ ☒ Capítulo II.	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Dirección: Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italia Nacionalidad o domicilio: Parma, Italia Lugar de constitución: Italia		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☒ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
	Teléfono: _____ Fax: _____ E. Mail: _____		
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 93-43 Of. 404 Santafé de Bogotá D.C. Teléfono: 6350835 Fax: 6350824 E. Mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: 1. DAVIES, Rebecca, Jaine; 2. GANDERTON, David; 3. LEWIS, David, Andrew; 4. MEAKIN, Brian, John; 5. CHURCH, Tanya, Kathleen; 6. BRAMBILLA, Gaetano; 7. FERRARIS, Alessandra Dirección: Todos los anteriores : Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italia Nacionalidad o Domicilio: Parma, Italia		
5) PCT (86)			
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/02004 Fecha: Febrero 27, 2003			
Publicación Internacional No. WO 03/074025 A1 Fecha: Sept. 12, 2003			
6) Título (54) INHALADORES DE DOSIS MEDIDAS PRESURIZADAS QUE CONTIENEN SOLUCIONES DE BETA-2 AGONISTAS			
7) Clasificación Internacional: A61K 9/00, 31/485			
8) PRIORIDAD	33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	MARZO 1, 2002	02004786.6
	EP	OCT. 23, 2002	02023589.1
SI ☒ NO ☐			
9) Comprobante de pago N°. 04-62,263 Fecha: Agosto 5, 2004			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina			

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04004104 00000000 Folios: 01
Fecha (HH): 2004-08-27 16:21:35
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900171099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 62,263
FECHA : AGOSTO 5 DE 2004

***** COMBIMACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	COMBIMACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23291504	04/08/2004	5,451,000.00

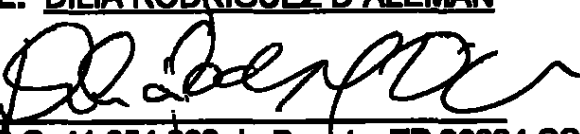
***** CONCEPTO *****

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

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

10)	ANEXOS
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica ☒ Poderes, si fuera el caso ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante ☐ Declaraciones ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos). ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos) ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros 1. Pettitorio PCT 2. Reporte búsqueda Internacional	
11) FIGURA CARACTERÍSTICA:	
12) Solicitud concesión de la patente,	
NOMBRE: <u>DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN</u> FIRMA:  C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ	
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina	

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Certificación N° 192

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

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

Certificado N° VIS/47357/2000/CMI1679 de fecha 29 de febrero del 2000 expedido por la CAMARA DE COMERCIO DE MILAN

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

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

quien en su carácter de CONSEJERO DELEGADO

de la citada compañía confiere el poder precedente y cuya firma fué autenticada ante el Notario GIULIO ALMANZI,
de la ciudad de PARMA (ITALIA)

de este país.

El Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.

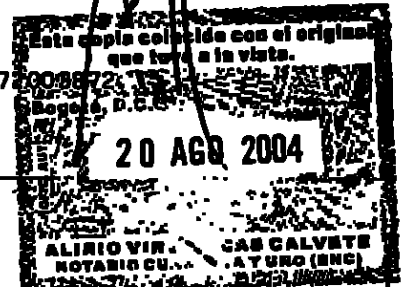
Se expide esta certificación a solicitud del interesado en la ciudad de Milán, Italia, en fecha: 02 de marzo de
del año 200

DERECHOS FONDO ROTATORIO US\$ 100,00

DERECHOS PARA LA NACION US\$ 7,00

VCOMER
Fernando Alzate Donoso
Cónsul General de Colombia

FORO BUONAPARTE, 12 - 20121 MILANO - TEL. 879 408 - 7



REC'D MAR 10 1961

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

SEABOARD
30 GLEESIDE

53901631X3

Esta copia coincide con el original.
 RECIBIDA EN LA VILA
 DE SAN CARLOS DE
 BARRIA DE SAN CARLOS
 EL 10 DE AGOSTO DE 2004
 C. CALVAYNE
 LA YUNGA (CERCA)
 68987-0

Esta copia coincide con el original.
BRASILIA, 11 de mayo de 1964.

20

**PROCURA DELLA REPUBBLICA
PRESSO IL TRIBUNALE
PARMA**

APOSTILLE
(Convenzione dell'Aja del 05/10/61)

1. PAESE : ITALIA
Il presente atto pubblico
2. E' stato fatto in
Giulio Olmans
Notario

3. E' stato fatto in
Giulio Olmans fu Giorgio notario in
Parma

5. a PARMA 6. il 15 FEB. 2000
7. del 15 FEB. 2000

8. sottoscritto 88/2000
9. con la presente
Tribunale di Parma

10. firma

IL PROCURATORE della REPUBBLICA
Giovanni Paneranco



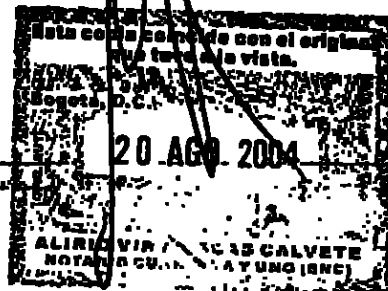
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN
MAREO 01.2000 N. 374

El suscrito, CONSUL ENAL CERTIFICA
que GIOVANNI PANERANCO que autorize
el presente documento, ejercia legalmente,
en la fecha de la presente, las funciones
de PROCURADOR REPUBLICA
EN PARMA

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

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

Fernando Alzate Donoso
Fernando Alzate Donoso
Cónsul General de Colombia

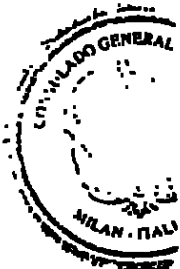


PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE 1777
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO 4545

NO SE SUME
DIXAL TAD DIXALIBSNOJSEN
RESPOSNOJSEN

6272726
MAR 19 12 29
01 RYM DMZ

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.



88992004
20 AGO 2004

RECEIVED
20 AGO 2004

LA SECCION DE INMIGRACIONES INDICARÁ:
1. LA FECHA DE RECEPCIÓN DE LA VISA.
2. EL TIPO DE VISA (E, T, O, etc.).
3. EL VALOR DE LA VISA.
4. EL VALOR DE LA VISA EN MONEDA NACIONAL.
5. EL VALOR DE LA VISA EN MONEDA EXTRANJERA.
6. EL VALOR DE LA VISA EN MONEDA EXTRANJERA EN MONEDA NACIONAL.
7. EL VALOR DE LA VISA EN MONEDA EXTRANJERA EN MONEDA EXTRANJERA.

Clarke, Modet & Co. Colombia Ltda.

PROPIEDAD INDUSTRIAL y DERECHOS DE AUTOR

Apartado Aéreo 92397
Santafé de Bogotá, Colombia

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

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

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

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

VIA PALERMO, 26/A, Parma, Italia

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

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las
modalidades de Propiedad Industrial tales como: patentes
de invención, modelos de utilidad; diseños industriales,
variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y señas
comerciales y denominaciones de origen; así como sus
renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre
y/o domicilio, contratos y licencias.

2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor,
en cualquiera de sus presentaciones así como la protección
de secretos industriales y know-how.

3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios,
permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus
renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre
y/o domicilio, contratos y licencias.

4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos,
reconsideración, reposición, apelación, cancelación
administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor,
concesión de licencias, protección de secretos industriales y
demás acciones y recursos relacionados con derechos
derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la
competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o
explotación de licencias, acciones de indemnización de
perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles,
comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y
de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la)
mandante o en contra el (ella).

5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba
mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar,
transigir, comprometer en árbitros, desistír, recibir y tomar
posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistír a
derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los
hechos del proceso.

6) Ratificar o no la agencia oficiosa.

7) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados
apoderados para recibir notificaciones y designar
apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente
poder y revocar las sustituciones que hicieron.

Dado y firmado en
a los 31 de marzo de 2000 de

Parma, Italia

Recibo,
C.C. 41.654.882 de B.
T.P. 20.824 C.J.J.

Periceni

Firma / signature

POWER OF ATTORNEY

I (We), the undersigned

legal representative(s) of CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

an organization existing under the laws of Italy

and in present execution of its business activity, domiciled at

Via Palermo, 26/A - PARMA, Italy

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

1) To apply, process, obtain and/or register any of the
modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention,
Utility Models; Designs, vegetal varieties; Marks, Slogans, Trade
Names and emblems and appellations of Origin; as well as
their renewals, extensions, assignments, changes of name
and/or domicile, agreements and licenses.

2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any
kind as well as protection of industrial secrets or know-how.

3) To apply, process, obtain and/or register sanitary
registrations, operating authorizations and/or licenses; as well
as their renewals or extensions, assignments, changes of name
and/or domicile, agreements and licenses.

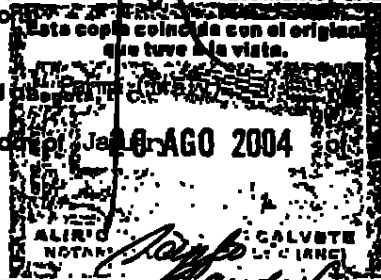
4) To bring actions of opposition, observations, claims,
reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations,
nullity, protection to the consumer, granting of licenses,
protection of trade secrets and other actions related with rights
derived from the above-mentioned matters and against the
unfair competition, actions resulting from the obtaining or
exploitation of licenses, recovering damages actions. They can
also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or
Contentious-Administrative Trial; the actions for writ
mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations
instituted by the grantor or against him.

5) To the effect of this mandate the above-named proxy are
empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration,
withdraw and to receive and take possession of the litigation
related object and waive or renounce the rights granted or in
process of granting, admit the facts of the case.

6) To ratify or not the officious agency.

7) I (we) hereby appoint the above mentioned attorneys with
powers to receive notifications and to designate judicial and
extrajudicial attorneys, substitute the Power of Attorney and to
revoke such substitution.

Granted and signed
on this 31st day of June 2004



Recibo,
C.C. 41.654.882 de B.
T.P. 20.824 C.J.J.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

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

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

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

mayor de edad y domiciliado _____ firmó de su puño y letra el documento que antecede.

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

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

4. La citada persona jurídica con sede en _____ está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

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

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

Notario Público

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

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

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

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

mayor de edad y domiciliado en _____ firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el

Notario Público

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

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

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

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

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

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

of legal age and domiciled in Parma, Via Palermo n. 25 set his hand on the foregoing document.

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

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

4. The mentioned juridical person with place of business in Parma, Via Palermo n. 25

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

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

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

Giulio Al...
Notary Public



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

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

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

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

of legal age and domiciled at _____ signed in his presence the foregoing document. the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

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

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

P. 370
TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

7
TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER
OTORGADO POR CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. UNA SOCIEDAD
ORGANIZADA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE
ITALIA DOMICILIADA EN VIA PALERMO, 26/A - PARMA, ITALIA
A LAS DOCTORAS DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA
LUCIA CARO RAMIREZ.

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

FIRMADO: ILEGIBLE.

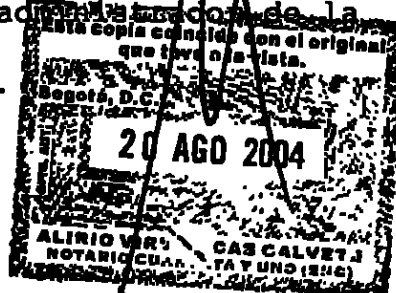
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDADES)

PODERES OTORGADOS EN: EL SALVADOR, ESTADOS UNIDOS,
MEXICO Y VENEZUELA.

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

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

Alirio Vero



- 8
4. La citada persona jurídica con sede en Parma, Via Palermo n. 26, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
 5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que ésta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
 6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5 me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

FIRMADO: GIULIO ALMANSI, NOTARIO.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

PROCURADURÍA DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE PARMA

APOSTILLA

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 05/10/61

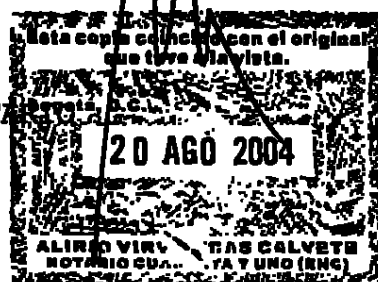
1. PAIS: ITALIA

EL PRESENTE ACTO PUBLICO

2. EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO HAY SIDO FIRMADO

POR: GIULIO ALMANSI

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

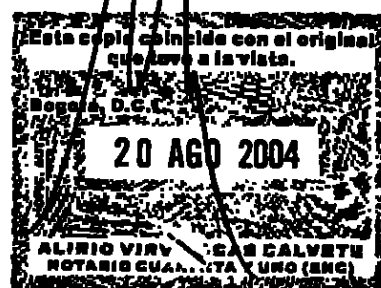
4. LLEVA EL SELLO DE GIULIO ALMANSI FU GIORGIO,
NOTARIO DE PARMA
5. CERTIFICADO EN PARMA
6. EL 15 DE FEBRERO DE 2000
7. POR EL PROCURADOR DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE
PARMA
8. BAJO EL NO 88/2000
9. SELLO: DE LA PROCURADURÍA - TRIBUNAL DE PARMA
10. FIRMADO: GIOVANNI PANEBIANCO. HAY SELLO DE LA
PROCURADURÍA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

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

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



NOTARIO PUBLICO
ALFONSO SALVATI
NOTARIO PUBLICO
20 AGO 2004
LAS FUNCIONES INJ. C.A.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
2000 MAR 21 12:58
JEFE DE REGISTROS
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

[Handwritten signature]

10
TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

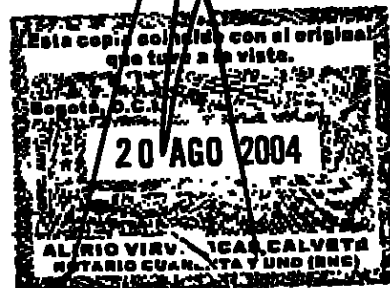
SIGUE CERTIFICACIÓN EN ESPAÑOL EXPEDIDA POR EL
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN BAJO EL NO. 172
SOBRE LA EXISTENCIA LEGAL DE CHIESI FARMACETICIS S.p.A.
Y DEL CARGO DEL SEÑOR PAOLO CHIESI.

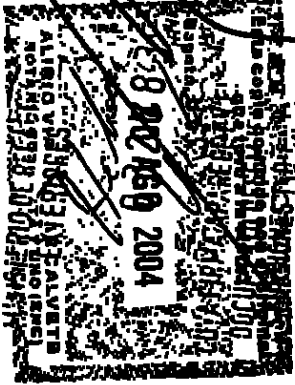
SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNSUL EFECTUADA
POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN SANTAFE
DE BOGOTA, BAJO EL NO. 028689 DEL 10 DE MARZO DE 2000.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE





NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 P 12:58

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

[Handwritten signature]

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 September 2003 (12.09.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/074025 A3

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/00, 31/485 (74) Agents: MINOJA, Fabrizio et al.; Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Rossini, 8, I-20122 Milano (IT).
- (21) International Application Number: PCT/EP03/02004 (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 27 February 2003 (27.02.2003) (84) 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
02004786.6 1 March 2002 (01.03.2002) EP
02023589.1 23 October 2002 (23.10.2002) EP
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. [IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): DAVIES, Rebecca, Jaime [GB/IT]; Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT). GANDERTON, David [GB/IT]; Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT). LEWIS, David, Andrew [GB/IT]; Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT). MEAKIN, Brian, John [GB/IT]; Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT). CHURCH, Tanya, Kathleen [GB/IT]; Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT). BRAMBILLA, Gaetano [IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). FERRARIS, Alessandra [IT/IT]; Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT).
- Published:
— with international search report
- (86) Date of publication of the international search report:
24 December 2003
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: PRESSURISED MITERED DOSE INHALERS CONTAINING SOLUTIONS OF BETA-2 AGONISTS

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical formulation for use in the administration of 2(1H)-quinolinone derivatives long-acting β_2 -agonists by inhalation. In particular this invention relates to a chemically stable highly efficient TA 2005 HFA solution formulation to be administered by pressurised metered dose inhalers (pMDIs) characterized by a deep lung penetration. The invention also relates to methods for the preparation of said formulation and to its use in respiratory diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

WO 03/074025 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/02004A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/00 A61K31/485

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 A61K

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)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 157 689 A (CHIESI FARMA SPA) 28 November 2001 (2001-11-28) page 2, paragraph 15 -page 3, paragraph 18 page 5, paragraph 37 - paragraph 49 claims; example 7	1-5, 8-13,16

☐ 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

4 July 2003

Date of mailing of the international search report

20/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rankin, R

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 September 2003 (12.09.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/074025 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/00, 31/485
Alessandra [IT/IT]; Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT).
- (21) International Application Number: PCT/EP03/02004 (74) Agents: MINOJA, Fabrizio et al.; Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Rossini, 8, I-20122 Milano (IT).
- (22) International Filing Date: 27 February 2003 (27.02.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
02004786.6 1 March 2002 (01.03.2002) EP
02023589.1 23 October 2002 (23.10.2002) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. [IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): DAVIES, Rebecca, Jaime [GB/IT]; Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT). GANDERTON, David [GB/IT]; Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT). LEWIS, David, Andrew [GB/IT]; Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT). MEAKIN, Brian, John [GB/IT]; Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT). CHURCH, Tanya, Kathleen [GB/IT]; Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT). BRAMBILLA, Gaetano [IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). FERRARIS,
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 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.

(54) Title: PRESSURISED METERED DOSE INHALERS CONTAINING SOLUTIONS OF BETA-2 AGONISTS

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical formulation for use in the administration of 2(1H)-quinolinone derivatives long-acting β_2 -agonists by inhalation. In particular this invention relates to a chemically stable highly efficient TA 2005 HFA solution formulation to be administered by pressurised metered dose inhalers (pMDIs) characterized by a deep lung penetration. The invention also relates to methods for the preparation of said formulation and to its use in respiratory diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

WO 03/074025 A2

PRESSURISED METERED DOSE INHALERS CONTAINING SOLUTIONS OF BETA-2 AGONISTS

Background of the invention

Asthma is a disease which is becoming more prevalent and is the most common disease of childhood. It can be identified by recurrent wheeze and intermittent air flow limitation. Despite many advances in its understanding, said pathology remains a poorly understood and often poorly treated disease. Previously, contraction of airway smooth muscles has been regarded as the most important feature of asthma. Recently there has been a marked change in the way asthma is managed, stemming from the fact that asthma is recognized as a chronic inflammatory disease. Uncontrolled airway inflammation may lead to mucosal damage and structural changes giving irreversible narrowing of the airways and fibrosis of the lung tissue. Therapy should therefore be aimed at controlling symptoms so that normal life is possible and at the same time provide basis for treating the underlying inflammation.

Another respiratory disease whose incidence is steadily increasing throughout the world is chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Most patients with COPD have acquired their lung disease through smoking cigarettes. Depending upon trends in tobacco smoking, it is set to rise to fifth most prevalent cause of disability, worldwide by 2020 (Leckie M et al *Exp Opin Invest Drugs* 2000, 9, 3-23).

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined as a disease state characterized by the presence of airflow obstruction due to chronic bronchitis or emphysema.

Chronic bronchitis is characterized by excessive secretion of bronchial mucus, whereas emphysema denotes abnormal, permanent enlargement of air spaces distal to the terminal bronchiole, with destruction of their walls and

CONFIRMATION COPY

without obvious fibrosis (American Thoracic Society). Each condition is treated as specific diseases.

Chronic obstructive bronchiolitis is due to obstruction of the peripheral airways as a result of inflammation in the bronchioles.

5 β_2 -Adrenoceptor agonists have been the mainstay of treatment for asthma for many years in view of their prompt bronchodilation effects. Previous researches have also shown that β_2 -agonists have potent anti-inflammatory capabilities, e.g. represented by suppression of release of the pro-inflammatory cytokines.

10 The first generation drugs such as salbutamol or fenoterol were characterized by a relatively short duration of action which has been considered as a disadvantage particularly for patients with nocturnal asthma. Moreover, they have limited effects in COPD, since this disease involves 'irreversible' airways obstruction. The development of longer acting
15 β_2 -agonists such as formoterol, salmeterol and TA 2005 has therefore been heralded as a major new development in the treatment of asthma. According to some authors, long-acting β_2 -agonists (LABAs) may have acute anti-inflammatory activity in vivo (Johnson M *Clin Exp Allergy* 1992, 22, 177-181; Stelmach I et al *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002, 89, 67-73). These
20 drugs are a new interesting therapeutic option for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as well since they have been shown to significantly improve lung function and symptom control.

β_2 -adrenergic agonists can also stimulate alveolar fluid clearance in several animal species and in ex vivo rat and human lungs. In view of these
25 findings beta-adrenergic agonist therapy has been proposed as a possible treatment for accelerating the resolution of pulmonary edema in patients with acute pulmonary edema (Sacuma T et al *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155, 506-512). Treatment with β_2 -agonists may also increase the secretion of

surfactant and perhaps exert an anti-inflammatory effect, thus helping to restore vascular permeability of the lung (Ware L et al *New Eng. J Med* 2000, 342, 1334-1349).

Drugs intended for the treatment of lung diseases such as asthma and COPD are currently administered by pulmonary delivery which relies on inhalation of an aerosol through the mouth and throat so that the drug substance can reach the lung. They can be administered as aqueous or hydroalcoholic formulations through a nebuliser, as dry powders by means of Dry Powder Inhalers or in halogenated hydrocarbon propellants. The propellant-based systems require suitable pressurized metered-dose inhalers (pMDIs) which release a metered dose of medicine upon each actuation. The relevant formulations can be in the form of solutions or suspensions. Solution formulations, with respect to suspensions, do not present problems of physical stability of the suspended particles and so could guarantee a higher dose uniformity and reproducibility. As far as the type of propellant is concerned, hydrofluoroalkanes [(HFAs) known also as hydro-fluoro-carbons (HFCs)] would be mandatory propellants as chlorofluorocarbons (known also as Freons or CFCs), which were for many years the preferred propellants aerosols for pharmaceutical use, have been implicated in the destruction of the ozone layer so their use is being phased out. In particular, 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134a) and 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227) have been acknowledged to be the best candidates for non-CFC propellants and a number of pharmaceutical aerosol formulations using such HFA propellant systems have been disclosed.

In developing a therapeutic aerosol, the aerodynamic size distribution of the inhaled particles is the most important variable in defining the site of droplet or particle deposition in the lungs of the patient; in short, it will determine whether drug targeting succeeds or fails. See P. Byron, "Aerosol

Formulation, Generation, and Delivery Using Nonmetered Systems, "Respiratory Drug Delivery, 144-151,144 (CRC Press, 1989).

Thus, a prerequisite in developing a therapeutic aerosol is a preferential particle size.

5 When the formulation is in the form of suspension, the particle size of the cloud is dominated by the particle size of the suspended drug, defined by the milling/micronization process. When the formulation is in the form of solution, the volumetric contribution of suspended drug particles is absent and much finer liquid droplets clouds, largely defined by the drug concentration in
10 the solution, are generated.

Solid particles and/or droplets in an aerosol formulation can be characterized by their mass median aerodynamic diameter (MMAD, the diameter around which the mass aerodynamic diameters are distributed equally).

15 Particle deposition in the lung depends largely upon three physical mechanisms:

- i) impaction, a function of particle inertia;
- ii) sedimentation due to gravity; and
- iii) diffusion resulting from Brownian motion of fine, submicrometer
20 (< 1 microns) particles.

The mass of the particles determines which of the three main mechanisms predominates.

For aerosol therapy of drugs which topically act on the smooth muscle of the conducting airways, and in particular for β_2 -agonists, it has been
25 reported in the past that particles should preferentially deposit in the upper-to mid-pulmonary region (bronchiole region), so they should have a MMAD of about 1.5(2.0) to about 5.0 microns, preferably approximately 3 microns (Zanen P et al *Int J Pharm* 1994, 107, 211-217; *Int J Pharm* 1995, 114, 111-

115; *Thorax*, 1996, 51, 977-980).

In fact, particles having aerodynamic diameters of greater than about 5 microns generally do not reach the lung since they tend to impact the back of the throat and are swallowed and possibly orally absorbed, while particles smaller than 1.5 (2.0) micron, i. e., about 0.5 to about 2 microns, capable of reaching the alveolar region, have been considered undesirable because they can be absorbed into the bloodstream and might enhance the undesired systemic effects of the drugs. Particles having diameters smaller than about 0.5 microns have been generally considered as not therapeutically useful as they can be exhaled.

Accordingly, pMDI formulations of β_2 -agonist have traditionally been formulations able to deliver particles whose larger fraction is comprised between 2 and 5 microns and the amount of those below 1 micron is very limited since the former are small enough to reach the upper-to mid-pulmonary region, but are too large to reach the alveoli. This is also the inherent particle size of the formulation in the form of suspensions as conventional micronization (air-jet milling) of pure drug substance can reduce the drug particle size to about 2-3 microns.

On the other hand, it is known that the density of the beta-adrenergic receptors is higher in the distal tract of the bronchioles (Barnes P et al *Am Rev Respir Dis* 1983, 127, 758-762), a region which is better reached by smaller particles. Moreover inflammation in asthma is not merely confined to the large central airways but also extends to small peripheral airways. The eosinophilic inflammation process which has been seen to be associated to asthma concerns both the bronchial and the alveolar districts (Wang S *J Immunol* 2001, 166, 2741-2749). Recently, Martin R in *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109 (Suppl 2), 447-460 reported that distal lung diseases appear to increase the risk of recurrent asthma exacerbation, while disease-

related anatomic changes in the small airways of the distal lung are prominent in fatal asthma. In this respect, in his opinion, the administration of drug with particles of a diameter of about 1 micron (referred as "extrafine" aerosols) could be advantageous. The clinical significance of distal lung disease makes this region an important therapeutic target so particles able to reach and deposit into such region could better contribute to the management of the disease. It has been also reported that, among the particles smaller than 0.5 micron, those with a diameter less or equal than 0.3 micron, preferably between 5 and 300 nm, can be deposited in the alveolar region of the lung by sedimentation. This range of particle has been referred to in the literature as "ultrafine" particles.

"Ultrafine" particles generated from di-2-ethylhexyl sebacate (DEHS) as a model, have also been reported to have a good airway penetration (Anderson P et al *Chest* 1990, 97, 1115-1120). Amirav I et al in *J Nucl Med* 2002, 43, 487-491 emphasize the need for improvement in aerosol delivery by targeting narrow peripheral airways with superfine aerosols in the treatment of inflammation airways diseases and in particular in acute bronchiolitis.

Therefore medicinal aerosol particles having a diameter $< 0.1 \mu\text{m}$ can be particularly effective in case of airway obstruction in asthmatic subjects wherein the pathology is associated with mucus hypersecretion which hinders the diffusion of the drug or in patients affected by obstructive lung diseases such as COPD. Intuitively indeed, one would expect the reduction in the lumen of airways by mucus and permanent constriction would require finer clouds for perfusion.

Nevertheless, sub-micron aerosol formulations (including HFA formulations) have only been reported until now as microemulsions containing surface active agents such as lecithin (WO 01/78689, WO 00/27363; Dickinson P et al *J Drug Target* 2001, 9, 295-302).

In virtue of the inherent anti-inflammatory properties of LABAs, relevant formulations capable of delivering a significant fraction of fine particles would be expected to be of great advantage in patients affected by broncho-pulmonary obstructive diseases.

5 2(1H)-quinolinone derivatives β_2 -agonist have been described as potent and long-acting compounds (EP 147 719; WO 00/75114).

10 In particular, 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino] ethyl] -2(1H)-quinolinone has been reported as a highly potent β_2 -agonist, also characterized by a rapid onset of action, which by virtue of its peculiar long duration of action can be administered once a day. Its hydrochloride salt is known under the experimental code TA 2005.

HFA solution formulations of β_2 -agonists for aerosol delivery through pressurized metered-dose inhalers are known.

15 WO 94/13262, in the name of Boehringer Ingelheim, provides aerosol solution formulations comprising a medicament, an HFC propellant, a cosolvent and an inorganic or an organic acid as a stabiliser for preventing the chemical degradation of the active ingredient. Most examples relate to ipratropium bromide, an anticholinergic drug. As far as β_2 -agonists are
20 concerned, only formulations containing fenoterol, a short acting derivative not chemically related to the compounds of the invention are exemplified. Furthermore, apart from ipratropium bromide, WO 94/13262 gives no guidance with respect to the amount of acid which has to be added in order to stabilise the medicaments without compromising the stability of the whole
25 composition in the can. The only hint can be found on page 5, lines 15 to 16 which says that an amount of inorganic acid should be added to obtain a pH value from 1 to 7, so a very broad and generic range. As far as the water content is concerned, in the application it is stated that a small amount of

water (up to about 5% by weight) may also be present in the propellant/cosolvent system. In the case of ipratropium bromide, it is reported that addition of 1% water reduces the decomposition due to dehydration.

WO 98/34596, in the name of 3 M, refers to solution formulations
5 containing a propellant and a physiologically acceptable polymer which could help the solubilisation and the stability as well of the active ingredients.

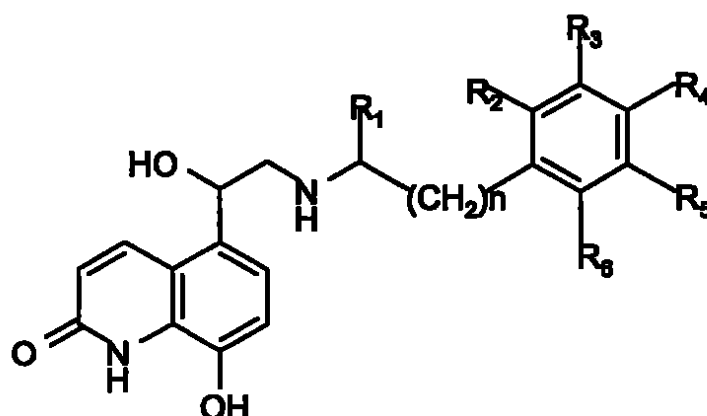
In WO 98/56349 the applicant described solution compositions for use in an aerosol inhaler, comprising an active material, a propellant containing a hydrofluoroalkane (HFA), a co-solvent and further comprising a low volatility
10 component to increase the mass median aerodynamic diameter (MMAD) of the aerosol particles on actuation of the inhaler. In some cases a small quantity of water may be added to the composition to improve the solution of the active material and/or the low volatility component in the cosolvent.

In EP 1157689 the applicant disclosed aerosol pharmaceutical
15 compositions comprising a β_2 -agonist belonging to the class of phenylalkylamino derivatives in solution in a HFA propellant, a co-solvent whose apparent pH has been adjusted to between 2.5 and 5.0 in order to guarantee an adequate shelf-life. In a particular embodiment of the invention, isopropyl myristate (IPM) as a low-volatility is added in order to either
20 increase the MMAD of the aerosol particles and further improving the stability of the formulation. As far as the role of water is concerned, it is only reported that humidity, in the case of certain active ingredients could be detrimental to the chemical stability during storage. In EP 1 157 689 it is generically stated that TA 2005 formulations will be advantageously suitable
25 for delivering 2-10 $\mu\text{g}/\text{dose}$, preferably 3-5 $\mu\text{g}/\text{dose}$. A 3.5 $\mu\text{g}/\text{dose}$ HFA 134a formulation containing 12% w/w ethanol and 1.0% IPM in order to increase the MMAD of the delivered particles and to improve the stability of the formulation is reported in example 7.

In view of the above considerations, it would be highly advantageous to provide highly efficient 2(1H)-quinolinone derivatives long acting β_2 -agonist formulations to be administered by pMDI characterized by a deeper lung penetration and a low systemic exposure.

Description of the invention

The object of the present invention is to provide a pharmaceutical aerosol solution formulation to be administered by pMDI, having a suitable shelf-life for pharmaceutical use, comprising an active ingredient selected from 2(1H)-quinolinone derivatives long acting β_2 -agonists of formula (I)



(I)

where R₁ is methyl and R₂ is hydrogen or R₁ and R₂ form a methylenic bridge (CH₂)_n

n is 1 or 2

R₃, R₄, R₅ and R₆ are each independently hydrogen, hydroxy, C₁-C₄ straight chain or branched alkyl, C₁-C₄ straight chain or branched alkyl substituted by one or more halogen and/or hydroxy, halogen, C₁-C₄ straight chain or branched alkoxy, enantiomers, salts and solvates thereof;

a HFA propellant and a suitable amount of co-solvent wherein the active ingredient is completely dissolved in the propellant-cosolvent system.

Said solution provides on actuation of the formulation a fraction of particles equal or less than 1.1 micron of at least 30% as defined by the

content stages S6-AF of an Andersen Cascade Impactor relative to the total amount of the fine particle dose collected in the stages S3-AF of the impactor.

The formulation of the invention is able to deliver a significant fraction of particles having a diameter equal or less than 1.1 micron, comprising both
5 extrafine particles, according to the definition of Martin R in *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109 (Suppl 2), 447-460 and particles having a diameter equal or less than 0.3 micron (ultrafine particles, according to the definition of other authors). By virtue of these characteristics the formulation of the invention will be hereinafter referred to as superfine formulation.

10 As a particular aspect of the present invention, we provide a pharmaceutical aerosol formulation comprising 0.005-0.016% w/v 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino] ethyl]-2(1H)-quinolinone or one of its pharmaceutically acceptable salt or solvates as
15 preferably selected from a pharmaceutically acceptable alcohol, characterized in that the fraction of particles equal or less than 1.1 micron is higher than or equal to 30% as defined by the content of stages S6-AF of an Andersen Cascade Impactor relative to the total amount of the fine particle dose collected in the stages S3-AF of the impactor. The preferred active ingredient is 8-hydroxy-5-
20 [(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino] ethyl] -2(1H)-quinolinone hydrochloride from now onwards defined as TA 2005. In certain formulations a proper amount of water up to 5% w/w of the total weight of the formulation can be added. Advantageously the pH of the formulation is to between 2.5 and 5.0 as determined in the model vehicle system reported in
25 EP 1157689.

The formulations of the invention can also comprise a further active ingredient. In particular, the addition of a corticosteroid to a long-acting β_2 -agonist gives optimal control of asthma in most patients and relevant fixed

combinations are increasingly used as a convenient controller in patients with persistent asthma. It has also been reported that each class of drug enhances the beneficial actions of the other. In fact, corticosteroids increase the expression of β_2 -receptors and protect them against down-regulation in response to long-acting β_2 -agonist exposure, whereas β_2 -agonist may enhance the anti-inflammatory actions of corticosteroids (Barnes P et al. *Eur Respir J* 2002, 19, 182-191).

Accordingly, another object of the present invention is to provide highly efficient formulations containing a 2(1H)-quinolinone derivative β_2 agonist as active ingredient, further comprising a steroid. The high fraction of superfine particles of the formulation of the invention can allow both drugs to reach the small peripheral airways region in such a way as to better exercise their synergic effects in distal lung diseases. Moreover, in view of the aforementioned characteristics, it might be possible to develop formulations comprising fixed combinations of the β_2 agonist and a steroid wherein the latter one could be present in a lower dose, by maintaining the same therapeutic effect.

A further aspect of the present invention is to provide highly efficient 2(1H)-quinolinone derivatives long-acting β_2 -agonist formulations in combination with an anticholinergic atropine-like derivative such as ipratropium bromide, oxitropium bromide and tiotropium bromide in order to provide a medicament particularly effective for the treatment of COPD.

It is also provided a method of filling an aerosol inhaler with a composition of the invention, the method comprising:

- (a) preparation of a solution of one or more active ingredients in one or more co-solvents;
- (b) optionally adding a pre-determined amount of water and/or adjusting the pH of the solution;

- (c) filling of the device with said solution;
- (d) crimping with valves and gassing;
- (e) adding a propellant containing a hydrofluoroalkane (HFA).

A still further aspect of the invention comprises the use of the β_2 agonist fully dissolved in the propellant / co-solvent system and capable of providing on actuation a fraction of at least 30% of emitted particles with an aerodynamic diameter equal or less than 1.1 microns, for the preparation of a medicament for the treatment of respiratory disorders such as asthma and COPD.

In view of its technical feature of providing on actuation a fraction of particles with an aerodynamic diameter of less than 1.1 micron, of at least 30%, the formulation of the invention can be particularly effective for the treatment of asthma, COPD and, generally, of airway obstruction conditions wherein the pathology is associated with mucus hypersecretion which hinders the diffusion of the drug.

Furthermore, it may be clinically useful as a treatment to hasten the resolution of alveolar edema and of surfactant-deficiency related diseases such as acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Detailed description of the invention

The aerosol formulations of the invention comprise a 2(1H)-quinolinone derivative long acting β_2 -agonist of formula (I) as active ingredient, an HFA propellant and a co-solvent wherein the active ingredient is fully dissolved in such a way that the formulations are able of providing on actuation a fraction of emitted particles of equal or less than 1.1 microns higher or equal to 30% as defined by the content stages S6-AF of an Andersen Cascade Impactor relative to the total fine particle dose collected in the stages S3-AF of the impactor, advantageously higher than 40%, preferably higher than 50%, more preferably higher than 60%, even more preferably higher than 70%. Advantageously, the

formulations of the invention are free of other excipients such as surfactants besides the solubilisation agent, the propellant and, optionally, water.

The formulations may contain up to 5% w/v of the active ingredient, for example 0.0001% to 5%, 0.0005% to 3%, 0.001% to 1%, 0.001 to 0.005% w/v.

5 Examples of HFA propellants include 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA134a) and 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane (HFA227) and mixtures thereof. The preferred propellant is 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA134a). An alternative propellant of interest is 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane (HFA227).

10 The co-solvent is selected from the group of lower alkyl (C₁-C₄) alcohols, polyols, polyalkylene glycols and their combinations. Other suitable co-solvents are (poly)alkoxy derivatives including polyalkoxy alcohols, [such as 2-(2-ethoxyethoxy) ethanol available under the trademark Transcutol®].

Preferably the co-solvent is an alcohol. The preferred one is ethanol.

15 The concentration of the co-solvent (e.g. ethanol) will vary depending on the final concentration of the active ingredients in the formulation and on the propellant. The amount of ethanol should not exceed around 40% w/w of the total weight of the formulation. Advantageously it is comprised between 5 and 30% w/w, preferably between 10 and 20% w/w, even more preferably between
20 12 and 15% w/w.

Active ingredients which may be used in the aerosol compositions of the invention are 2(1H)-quinolinone derivatives long acting β_2 adrenergic agonists of formula (I), stereoisomers, physiologically acceptable salts and solvates thereof.

25 The preferred active ingredient is 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone, in the form of hydrochloride salt (TA 2005).

Said active ingredients can be used alone or in combination with

steroids such as beclometasone dipropionate (BDP), flunisolide, mometasone furoate, fluticasone propionate, ciclesonide, budesonide and its 22R-epimer, with anticholinergic atropine-like derivatives such as ipratropium bromide, oxitropium bromide, tiotropium bromide or with drugs useful for the management of respiratory diseases such as methylxanthines, anti-leukotrienes and phosphodiesterase inhibitors.

The concentration of the active ingredient in the HFA formulation will depend on the therapeutic amount to be delivered preferably in one or two actuations.

10 In the foregoing formulations are provided for TA 2005 and drug concentrations are given as w/v. The corresponding percentages as (w/w) can be calculated by determining the density of the vehicle.

The formulations will be filled in a canister fitted with a suitable metering valve. We prefer that the formulation is actuated by a metering valve capable of delivering a volume of between 25 μ l and 100 μ l, e.g. 50 μ l or 15 63 μ l. 100 μ l is also suitable.

TA 2005 concentration will vary between 0.0005% and 0.024% w/v in order to deliver 0.5-6 μ g per actuation, preferably between 0.001% and 0.016% w/v, in order to deliver 1 - 4 μ g per actuation, more preferably between 0.001% and 0.008% w/v in order to deliver 1 or 2 μ g per actuation. If needed, a drug overage can be done. For instance, for 1 and 2 μ g/dose, wherein a 63 μ l metering volume is used, the final concentrations of TA 2005 hydrochloride delivered per actuation would be 0.0016% and 0.0032% w/v, respectively.

The intended dose regimen for TA 2005 is twice or once daily, preferably once daily where the suitable daily dose may range up to 8 μ g and advantageously ranges from 0.5 to 6 μ g, preferably from 1 to 6 μ g, more preferably from 2 to 4 μ g.

The apparent pH range is advantageously between 2.5 and 5.0,

preferably between 2.8 and 4.0. Strong mineral acids preferably selected from the group of hydrochloric, nitric, phosphoric acid are used to adjust the apparent pH, more preferably hydrochloric acid.

The amount of acid to be added to reach the desired apparent pH will be pre-determined in the model vehicle reported in EP 1157689 and it will depend on the type and concentration of the active ingredient and the amount of the co-solvent.

For 0.001-0.008% w/v TA 2005 in HFA 134a and 15% w/w ethanol, a concentration between 0.01% and 0.05%, preferably between 0.01% and 0.03% on the total weight of the formulation of 0.1 M hydrochloric acid is preferably added.

The presence of water can be especially advantageous when the formulation further contains another active ingredient such as a steroid.

In these cases an amount of water up to 5.0% w/w on the total weight of the formulation might be present, preferably from 0.05% to 3% w/w, even more preferably from 1% to 2% w/w.

The formulations of the invention will be filled into canisters suitable for delivering pharmaceutical aerosol formulations such as plastic or plastic coated glass bottle or preferably a metal can, for example an aluminium can. The formulations can also be filled in canisters having part of all of the internal surfaces made of anodised aluminium, stainless steel or lined with an inert organic coating. Examples of preferred coatings are epoxy-phenol resins, perfluorinated polymers such as perfluoroalkoxyalkane, perfluoroalkoxyalkylene, perfluoroalkylenes such as poly-tetrafluoroethylene (Teflon), fluorinated-ethylene-propylene, polyether sulfone and a copolymer fluorinated-ethylene-propylene polyether sulfone. Other suitable coatings could be polyamide, polyimide, polyamideimide, polyphenylene sulfide or their combinations.

Canisters having the internal surface lined with Teflon might be

preferred for the TA 2005 formulations.

To further improve the stability, cans having a rim with rounded edges, preferably a rolled neck or rolled-in rim, a part or full rollover rim can be used according to the teaching of WO 02/72448.

5 The canister is closed with a metering valve. The metering valves are designed to deliver a metered amount of the formulation per actuation and incorporate a gasket to prevent leakage of propellant through the valve.

10 The gasket may comprise any suitable elastomeric material such as for example low density polyethylene, chlorobutyl, black and white butadiene-acrylonitrile rubbers, butyl rubber, neoprene, EPDM (a polymer of ethylenepropylenediene monomer) and TPE (thermoplastic elastomer). EPDM and TPE rubbers are preferred. EPDM rubbers are particularly preferred. Suitable valves are commercially available from manufacturers well known in the aerosol industry, for example, from Valois, France (eg. DF10, DF30, DF60), Bepak plc, 15 UK (eg. BK300, BK356, BK357) and 3M-Neotechnic Ltd, UK (eg. Spraymiser). The DF31 valve of Valois, France is also suitable. Valve seals, especially the gasket seal, and also the seals around the metering chamber, will preferably be manufactured of a material which is inert to and resists extraction into the contents of the formulation, especially when the contents include ethanol.

20 Valve materials, especially the material of manufacture of the metering chamber, will preferably be manufactured of a material which is inert to and resists distortion by contents of the formulation, especially when the contents include ethanol. Particularly suitable materials for use in manufacture of the metering chamber include polyesters e.g. polybutyleneterephthalate (PBT) and 25 acetals, especially PBT.

Materials of manufacture of the metering chamber and/or the valve stem may be fluorinated, partially fluorinated or impregnated with fluorine containing substances in order to resist drug deposition.

Conventional bulk manufacturing methods and machinery well known to those skilled in the art of pharmaceutical aerosol manufacture may be employed for the preparation of large-scale batches for the commercial production of filled canisters. Thus, for example, in one bulk manufacturing method a metering valve is crimped onto an aluminum can to form an empty canister. The medicament is added to a charge vessel and a mixture of ethanol, optionally water and liquefied propellant is pressure filled through the charge vessel into a manufacturing vessel. An aliquot of the formulation is then filled through the metering valve into the canister.

10 In an alternative process, an aliquot of the liquefied formulation is added to an open canister under conditions which are sufficiently cold that the formulation does not vaporize, and then a metering valve crimped onto the canister.

In an alternative process, an aliquot of medicament dissolved in the solubilising agent is dispensed into an empty canister, a metering valve is crimped on, and then the propellant is filled into the canister through the valve. The processes can be carried out in an inert atmosphere, for instance by insufflating nitrogen, in order to avoid the uptake of humidity from the air.

Each filled canister is conveniently fitted into a suitable channeling device prior to use to form a metered dose inhaler for administration of the medicament into the lungs of a patient. Suitable channeling devices comprise, for example a valve actuator and a cylindrical or cone-like passage through which medicament may be delivered from the filled canister via the metering valve to the mouth of a patient e.g. a mouthpiece actuator.

25 In a typical arrangement the valve stem is seated in a nozzle block which has an orifice leading to an expansion chamber. The expansion chamber has an exit orifice which extends into the mouthpiece. Actuator (exit) orifice diameters in the range 0.15 - 0.45 mm especially 0.2 - 0.45 mm are generally suitable e.g. 0.25, 0.30, 0.33 or 0.42 mm. 0.22 mm is also suitable. For certain

formulations it would be useful to utilize laser-drilled actuator orifices having a diameter ranging from 0.10 to 0.22 mm, in particular from 0.12 to 0.18 mm as those described in the co-pending application n. EP 1130521.6.

5 The use of such fine orifices also increases the duration of cloud generation and lowers its velocity. These changes facilitate the coordination of cloud generation with the slow inspiration of the patient.

10 The aerodynamic particle size distribution of each tested formulation of the invention can be characterized using a Multistage Cascade Impactor according to the procedure described in European Pharmacopoeia 2nd edition, 1995, part V.5.9.1, pages 15-17. In this specific case, an Andersen Cascade Impactor (ACI) was utilized operating at a flow rate of 28.3 l/min. Deposition of the drug on each ACI plate was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). Mean delivered dose was calculated from the cumulative deposition in the ACI. Mean respirable dose (fine particle dose) 15 was obtained from the deposition on Stages 3 (S3) to filter (AF) corresponding to particles ≤ 4.7 microns, divided by the number of actuation per experiment, while mean "superfine" dose was obtained from the deposition on Stages 6 to filter corresponding to particles ≤ 1.1 microns.

20 Administration of the formulations of the invention may be indicated for the treatment of mild, moderate or severe, acute or chronic symptoms or for prophylactic treatment of respiratory diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Other respiratory disorders characterized by obstruction of the peripheral airways as a result of inflammation and presence of mucus such as chronic obstructive bronchiolitis 25 and chronic bronchitis can also benefit of this kind of formulation.

The invention is illustrated with reference to the following examples.

Example 1 Superfine TA 2005 HFA formulations

A formulation for delivering a nominal dose of 1 μ g per actuation of

active ingredient was prepared with the composition as follows:

<i>Components</i>	<i>Amounts</i>		
	<i>Per unit</i>		<i>Nominal dose</i>
	mg	%	µg
TA 2005	0.15	0.0016 w/v	1
Ethanol	1650	15 w/w	-
HCl 0.1 M	2.0 *	0.018 w/w	-
HFA 134a q.s. to 9.45 ml	9347.85	-	-

* equivalent to 2.0 µl

The formulation (120 actuations/canister, overage of 30 actuations) was filled in aluminum canisters having the internal surface coated with Teflon (two stage pressure filling) and fitted with a metering valve having a 63 µl metering chamber. An actuator with an orifice diameter of 0.22 mm was used. Results were obtained as a mean of 2 cans.

Analogously, formulations able of delivering a nominal dose of 2, 3 or 4 µg per actuation of active ingredient can be prepared. The aerodynamic particle size distribution was measured by ACI, according to page 16 lines 10 to 18 and the delivery characteristics of each formulation were determined in terms of the following parameters i) nominal dose: theoretical dose per single actuation; ii) delivered dose: amount of active particles deposited into the all ACI stages; iii) respirable dose (fine particle dose): amount of active particles of size less than 4.7 microns (S3-AF); iv) respirable fraction (fine particle fraction): ratio between the respirable dose and the delivered dose; v) "superfine" dose: amount of active particles equal or less than 1.1 microns (S6-AF); iv) "superfine" fraction: ratio between the "superfine" dose and the respirable dose.

The formulation of the invention gives rise upon actuation to a very

high percentage of particles with a diameter less than 1.1 microns. For certain formulations depending on the percentage of active ingredient and amount of co-solvent, superfine fractions of more than 80% can be achieved.

Despite the presence of such a high fraction of particles having a diameter equal or less than 1.1 micron in the formulation, at the therapeutic doses the drug has been well tolerated.

A stability study on a formulation able to deliver 4 µg per actuation was initiated storing the cans upright at 5°C.

After nine months the TA 2005 assay is higher than 95% and therefore meets the requirements of the ICH guideline Q1A referring to "Stability Testing of new Active Substances (and Medicinal Products)".

Example 2 Superfine HFA formulation comprising TA 2005 and 22R-budesonide

A formulation for delivering, respectively, a nominal dose of 1 µg of TA 2005 and 80 µg of 22R-budesonide per actuation was prepared with the composition as follows:

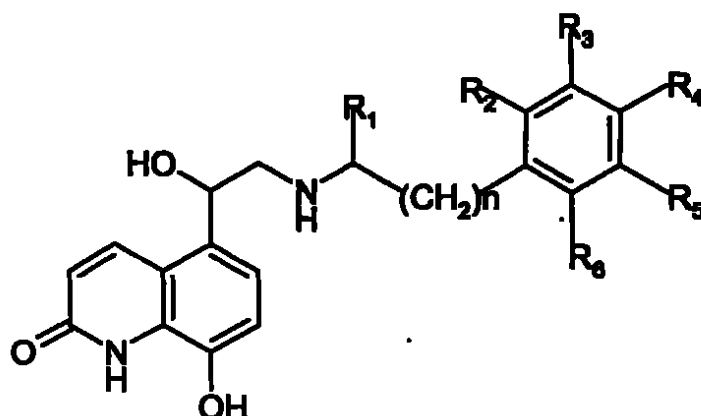
<i>Components</i>	<i>Amounts</i>		
	Per unit		Nominal dose
	mg	%	µg
TA 2005	0.15	0.0016 w/v	1
22R-budesonide	12.00	0.127 w/v	80
Ethanol	1650	15 w/w	-
HCl 0.1 M	3.3*	0.03 w/w	-
Water	220.05	2.0 w/w	
HFA 134a q.s. to 9.45 ml	9114.5	-	-

* equivalent to 3.3 µl

The formulation (120 actuations/canister, overage of 30 actuations) was filled in aluminum canisters having the internal surface coated with Teflon (two stage pressure filling) and fitted with a metering valve having a 63 μ l metering chamber.

CLAIMS

1. A pharmaceutical aerosol formulation to be administered by pressurized metered dose inhalers which comprises an active ingredient selected from a 2(1H)-quinolinone derivative long acting β_2 - agonist of formula:



(I)

where R₁ is methyl and R₂ is hydrogen or R₁ and R₂ form a methylene bridge (CH₂)_n

n is 1 or 2

R₃, R₄, R₅ and R₆ are each independently hydrogen, hydroxy, C₁-C₄ straight chain or branched alkyl, C₁-C₄ straight chain or branched alkyl substituted by one or more halogen and/or hydroxy, halogen, C₁-C₄ straight chain or branched alkoxy, a stereoisomer, physiologically acceptable salt and solvate thereof, in a solution of a liquefied HFA propellant, a co-solvent, and optionally an amount of water up to 5% on the total weight of the formulation.

2. A pharmaceutical formulation according to claim 1 wherein the fraction of particles equal or less than 1.1 μm delivered on actuation of the inhaler is higher or equal than 30% as defined by the content of the stages S6-AF of an Andersen Cascade Impactor, relatively to the content of the stages S3-AF, according to the method referred to in the description on page 16 lines 10 to 18.

3. A pharmaceutical formulation according to claims 1-2 wherein the superfine fraction is higher than 50%.
4. A pharmaceutical formulation according to claims 1-3 wherein the active ingredient is 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxy-phenyl)-1-methylethyl]amino] ethyl] -2(1H)-quinolinone, a physiologically acceptable salt or a solvate thereof.
5. A pharmaceutical formulation according to claims 1-3 wherein the active ingredient is 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxy-phenyl)-1-methylethyl]amino] ethyl] -2(1H)-quinolinone hydrochloride.
- 10 6. A pharmaceutical formulation according to claim 5 wherein the active ingredient is in a concentration comprised between 0.0005 and 0.024% w/v.
7. A pharmaceutical formulation according to claim 5 wherein the active ingredient is in a concentration comprised between 0.001 and 0.008% w/v.
8. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim
- 15 wherein the pH is comprised between 2.5 and 5.0.
9. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim wherein the pH is comprised between 2.8 and 4.0.
10. A pharmaceutical formulation according to claims 8 and 9 wherein the pH is adjusted by adding hydrochloric acid.
- 20 11. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim, wherein the propellant includes one or more hydrofluoroalkanes [HFAs] selected from the group comprising HFA 134a and HFA 227.
12. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim, wherein the co-solvent is selected from the group of lower alkyl (C₁-C₄)
- 25 alcohols, polyols, polyalkylene glycols, (poly)alkoxy derivatives and their combinations.
13. A pharmaceutical formulation according to claim 12 wherein the co-solvent is ethanol.

14. A pharmaceutical formulation according to claim 6 further comprising 15% w/w ethanol, from 0.01% to 0.05% w/w HCl 0.1 M and HFA 134 a.

15. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim filled in a canister having part or all of its internal metallic surfaces lined with an inert organic coating.

16. A pharmaceutical formulation according to claim 15, wherein the canister is lined with an inert organic coating selected from epoxy-phenol resins, perfluoroalkoxyalkane, perfluoroalkoxyalkylene, perfluoroalkylenes such as polytetrafluoroethylene, fluorinated-ethylene-propylene, polyether sulfone and a copolymer fluorinated-ethylene-propylene polyether sulfone.

17. A pharmaceutical formulation according to claim 16 wherein the inert organic coating is polytetrafluoroethylene (Teflon).

18. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim further comprising a further active ingredient selected from the class of steroids such as beclomethasone dipropionate, fluticasone propionate, ciclesonide, budesonide and its 22R-epimer or anticholinergic atropine-like derivatives such as ipratropium bromide, oxitropium bromide and tiotropium bromide.

19. A method of preparing the formulations of claims 1-18, the method comprising:

- (a) preparing of a solution of one or more active ingredients in one or more co-solvents;
- (b) optionally adding a pre-determined amount of water and/or adjusting the pH of the solution;
- (c) filling of the device with said solution;
- (d) crimping with valves and gassing;
- (e) adding a propellant containing a hydrofluoroalkane (HFA).

PATENT COOPERATION TREATY

26

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

To:

Minoja, Fabrizio
MINOJA, Fabrizio
BIANCHETTI BRACCO MINOJA s.r.l.
Via Rossini, 8
I-20122 Milano
ITALIE

RICEVUTO IL
RECEIVED ON
- 1 LUG. 2004
BIANCHETTI - BRACCO - MINOJA s.r.l.

Date of mailing (day/month/year)	29.06.2004
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference SCB 770 PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
--	------------------------

International application No. PCT/EP 03/02004	International filing date (day/month/year) 27.02.2003	Priority date (day/month/year) 01.03.2002
--	--	--

Applicant CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

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

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

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

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5518 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer de Haas, B Tel. +31 70 340-4738 
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SCB 770 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/EP 03/02004	International filing date (day/month/year) 27.02.2003	Priority date (day/month/year) 01.03.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/00		
Applicant CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. et al		
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 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 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 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 66.2(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 23.09.2003	Date of completion of this report 29.06.2004	
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 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Rankin, R Telephone No. +31 70 340-4859 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/02004**

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

1. Statement

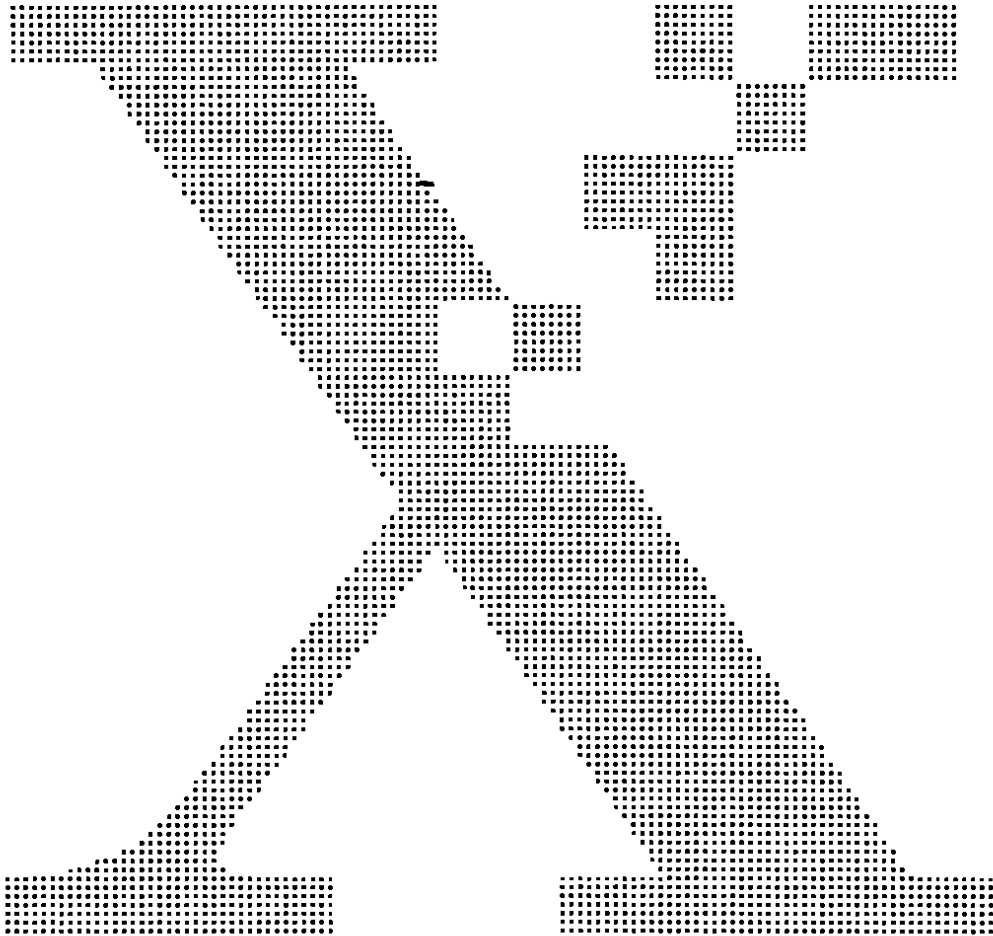
Novelty (N)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

BD21235

MFFPRT JOB
24-06-04 10:00



28

23

3. A pharmaceutical formulation according to claims 1-2 wherein the fraction equal or less than 1.1 μm delivered on actuation of the inhaler is higher than 40%.
4. A pharmaceutical formulation according to claims 1-3 wherein the active ingredient is 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-methoxy-phenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone, a physiologically acceptable salt or a solvate thereof.
5. A pharmaceutical formulation according to claims 1-3 wherein the active ingredient is 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-methoxy-phenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone hydrochloride.
6. A pharmaceutical formulation according to claim 5 wherein the active ingredient is in a concentration comprised between 0.0005 and 0.024% w/v.
7. A pharmaceutical formulation according to claim 5 wherein the active ingredient is in a concentration comprised between 0.001 and 0.008% w/v.
8. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim wherein the apparent pH is comprised between 2.5 and 5.0.
9. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim wherein the apparent pH is comprised between 2.8 and 4.0.
10. A pharmaceutical formulation according to claims 8 and 9 wherein the pH is adjusted by adding a mineral acid.
11. A pharmaceutical formulation according to claim 10, wherein the mineral acid is selected from the group consisting of hydrochloric, nitric and phosphoric acid.
12. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim, wherein the propellant includes one or more hydrofluoroalkanes [HFAs] selected from the group comprising HFA 134a and HFA 227.
13. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim, wherein the co-solvent is selected from the group of lower alkyl ($\text{C}_1\text{-C}_4$) alcohols,

AMENDED SHEET

25

the pH of the solution;

- c) filling of the device with said solution;
- d) crimping with valves and gassing;
- e) adding a propellant containing a hydrofluoroalkane (HFA).

AMENDED SHEET

RESUMEN DE LA INVENCION

29

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica para usar en la administración de β 2-agonistas de acción duradera de derivados de 2(1H)-quinolinona por medio de inhalación. En particular, esta invención se refiere a una formulación de solución HFA de TA 2005 altamente eficiente y químicamente estable para ser administrada mediante inhaladores de dosis medidas presurizadas (pMDIs) caracterizada por una profunda penetración en el pulmón. Asimismo, la invención se refiere a métodos para la preparación de la formulación y a su uso en enfermedades respiratorias tales como el asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA CONFORME AL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

30

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

WIPO
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
12 de septiembre de 2003 (12.09.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/074025 A3

(51) Clasificación de Patente Internacional⁷:
31/485 A51K 9/00,

(74) Agentes: MINOJA, Fabrizio et al; Blanchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Rossini, 8, I-20122 Milano (IT).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/02004

(22) Fecha de Presentación Internacional: 27 de febrero de 2003 (27.02.2003)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:
02004786.6 1 de marzo de 2002 (01.03.2002) EP
02023589.1 23 de octubre de 2002 (23.10.2002) EP

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. [IT/IT]; Via Palermo, 28/A, I-43100 Parma (IT).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para US): DAVIES, Rebecca, Jaine [GB/IT]; Via Palermo 28/A, I-43100 Parma (IT). GANDERTON, David [GB/IT]; Via Palermo 28/A, I-43100 Parma (IT). LEWIS, David, Andrew [GB/IT]; Via Palermo 28/A, I-43100 Parma (IT). MEEKIN, Brian, John [GB/IT]; Via Palermo 28/A, I-43100 Parma (IT). CHURCH, Tanya, Kathleen [GB/IT]; Via Palermo 28/A, I-43100 Parma (IT). BRAMBILLA, Gaetano [IT/IT]; Via Palermo 28/A, I-43100 Parma (IT). FERRARIS, Alessandra [IT/IT]; Via Palermo 28/A, I-43100 Parma (IT).

(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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con reporte de búsqueda internacional.

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:

24 de diciembre de 2003

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, favor de consultar las "Notas de orientación sobre códigos y abreviaciones" que aparecen al principio de cada publicación regular del Boletín del PCT.

(54) Título: INHALADORES DE DOSIS MEDIDAS PRESURIZADAS QUE CONTIENEN SOLUCIONES DE BETA-2 AGONISTAS

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica para usar en la administración de β 2-agonistas de acción duradera de derivados de 2(1H)-quinolona por medio de inhalación. En particular, esta invención se refiere a una formulación de solución HFA de TA 2005 altamente eficiente y químicamente estable para ser administrada mediante inhaladores de dosis medidas presurizadas (pMDIs) caracterizada por una profunda penetración en el pulmón. Asimismo, la invención se refiere a métodos para la preparación de la formulación y a su uso en enfermedades respiratorias tales como el asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

INHALADORES DE DOSIS MEDIDAS PRESURIZADAS QUE CONTIENEN
SOLUCIONES DE BETA-2 AGONISTAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El asma es una enfermedad que se vuelve más frecuente y es la enfermedad más común de la niñez. Se puede identificar por sibilancia recurrente y limitación de flujo de aire intermitente. A pesar de que ha habido muchos avances para comprenderla, esta patología sigue siendo una enfermedad poco comprendida y a menudo tratada de manera insatisfactoria. Anteriormente, la contracción de los músculos lisos de las vías aéreas ha sido considerada la característica más importante del asma. Recientemente ha habido un cambio marcado en la manera en que se maneja el asma, que surge del hecho de que el asma es reconocida como una enfermedad inflamatoria crónica. La inflamación incontrolada de las vías aéreas puede producir daño mucoso y cambios estructurales lo cual produce un estrechamiento irreversible de las vías aéreas y fibrosis del tejido del pulmón. Por consiguiente, la terapia se debe dirigir a controlar los síntomas de manera que sea posible la vida normal y al mismo tiempo proveer una base para tratar la inflamación subyacente.

Otra enfermedad respiratoria cuya incidencia incrementa con firmeza en todo el mundo es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés). La mayoría de los pacientes con COPD han adquirido la enfermedad pulmonar por fumar cigarrillos. Dependiendo de las tendencias en fumar tabaco, se afirma que para el 2020 subirá a la quinta causa más frecuente de discapacidad, en todo el mundo (Leckie M et al *Exp Opin Invest Drugs* 2000, 9, 3-23).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) se define como un estado de enfermedad caracterizado por la presencia de obstrucción del flujo de aire debida a bronquitis crónica o enfisema.

La bronquitis crónica se caracteriza por la secreción excesiva de moco bronquial, mientras que el enfisema denota el agrandamiento anormal y permanente de los espacios de aire distales al bronquiolo terminal, con la destrucción de sus paredes y sin fibrosis obvia (Sociedad Torácica Norteamericana). Cada condición se trata como enfermedades específicas.

La bronquiolitis obstructiva crónica se debe a la obstrucción de las vías aéreas periféricas como resultado de inflamación en los bronquiolos.

Los agonistas del β 2-adrenoreceptor han sido el

soporte principal de tratamiento para el asma durante muchos años en vista de sus rápidos efectos de broncodilatación. Investigaciones anteriores han demostrado también que los $\beta 2$ -agonistas tienen potentes capacidades antiinflamatorias, por ejemplo, representadas por la supresión de la liberación de las citocinas proinflamatorias.

Los fármacos de primera generación tales como salbutamol o fenoterol se caracterizaron por una duración de acción relativamente corta la cual ha sido considerada como una desventaja particularmente para pacientes con asma nocturna. Más aún, tienen efectos limitados en COPD, ya que esta enfermedad implica obstrucción 'irreversible' de las vías aéreas. Por lo tanto, el desarrollo de $\beta 2$ -agonistas de acción más duradera tales como formoterol, salmeterol y TA 2005 ha sido proclamado como un nuevo desarrollo importante en el tratamiento del asma. De acuerdo con algunos autores, los $\beta 2$ -agonistas de acción duradera (LABAs) pueden tener actividad antiinflamatoria aguda *in vivo* (Johnson M *Clin Exp Allergy* 1992, 22, 177-181; Stelmach I et al *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002, 89, 67-73). Estos fármacos constituyen una nueva opción terapéutica interesante para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) también ya que se ha demostrado que mejoran de manera significativa la función del pulmón y el control de los síntomas.

Igualmente, Los agonistas β 2-adrenérgicos pueden estimular la depuración de fluido alveolar en varias especies animales y en pulmones de rata y de humano ex vivo. En vista de estos descubrimientos se ha propuesto la terapia de agonistas beta-adrenérgicos como posible tratamiento para acelerar la resolución de edema pulmonar en pacientes con edema pulmonar agudo (Sacuma T et al *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155, 506-512). Asimismo, el tratamiento con β 2-agonistas puede incrementar la secreción de agente tensioactivo y quizá ejercer un efecto antiinflamatorio y ayudar así a restaurar la permeabilidad vascular del pulmón (Ware L et al *New Eng. J. Med* 2000, 342, 1334-1349).

Los fármacos diseñados para el tratamiento de enfermedades del pulmón tales como asma y COPD se administran actualmente mediante suministro pulmonar el cual se basa en la inhalación de un aerosol a través de la boca y garganta de manera que la sustancia con fármaco pueda llegar al pulmón. Se pueden administrar como formulaciones acuosas o hidroalcohólicas a través de un nebulizador, como polvos secos por medio de Inhaladores de Polvo Seco o en propelentes de hidrocarburo halogenado. Los sistemas a base de propelentes requieren inhaladores de dosis medidas presurizadas adecuadas (pMDIs) los cuales liberan una dosis medida de medicina en cada accionamiento. Las formulaciones

relevantes pueden estar en forma de soluciones o suspensiones. Las formulaciones en solución, con respecto a las suspensiones, no presentan problemas de estabilidad física de las partículas suspendidas y así podrían garantizar una uniformidad y capacidad de reproducción de dosis más alta. En cuanto al tipo de propelentes, los hidrofluoroalcanos [(HFAs) conocidos también como hidrofluorocarbonos (HFCs)] serían propelentes obligatorios como los clorofluorocarbonos (conocidos también como Freones o CFCs), los cuales fueron durante muchos años los aerosoles de propelentes preferidos para uso farmacéutico, han estado implicados en la destrucción de la capa de ozono, así que su uso se está descontinuoando por etapas. En particular, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) han sido reconocidos como los mejores candidatos para propelentes no CFC y se han descrito muchas formulaciones de aerosoles farmacéuticos que usan tales sistemas de propelentes HFA.

Al desarrollar un aerosol terapéutico, la distribución de tamaño aerodinámico de las partículas inhaladas es la variable más importante al definir el sitio de depósito de gota o partícula en los pulmones del paciente; en breve, determinará si el fármaco ha sido dirigido con éxito o no. Ver P. Byron, "Aerosol Formulation, Generation and Delivery Using Nonmetered Systems, "Respiratory Drug

Delivery, 144-151, 144 (CRC Press, 1989).

Por ende, un prerrequisito al desarrollar un aerosol terapéutico es un tamaño de partícula preferencial.

Cuando la formulación está en forma de suspensión, el tamaño de partícula de la nube es dominado por el tamaño de partícula del fármaco suspendido, definido por el proceso de molienda/micronización. Cuando la formulación está en forma de solución, la contribución volumétrica de partículas de fármaco suspendidas está ausente y se generan nubes de gotas de líquido mucho más finas, en gran parte definidas por la concentración de fármaco en la solución.

Partículas sólidas y/o gotas en una formulación de aerosol se pueden caracterizar por su diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD, el diámetro alrededor del cual los diámetros aerodinámicos de masa son distribuidos igualmente).

El depósito de partículas en el pulmón depende en gran parte de tres mecanismos físicos:

- i) impactación, una función de la inercia de la partícula;
- ii) sedimentación debida a la gravedad; y
- iii) difusión que resulta del movimiento browniano de partículas finas de submicrómetro (< 1 micra).

La masa de las partículas determina cuál de los tres mecanismos principales predomina.

Para terapia con aerosol de fármacos que actúan de

manera tópica en el músculo liso de las vías aéreas de conducción y en particular para $\beta 2$ -agonistas, en el pasado se ha reportado que las partículas se deben depositar de preferencia en la región pulmonar superior a media (región de bronquiolos), de manera que deben tener un MMAD de aproximadamente 1.5 (2.0) a aproximadamente 5.0 micras, de preferencia aproximadamente 3 micras (Zanen P et al *Int J Pharm* 1994, 107, 211-217; *Int J Pharm* 1995, 114, 111-115; *Thorax*, 1996, 51, 977-980).

De hecho, las partículas que tienen diámetros aerodinámicos mayores a aproximadamente 5 micras generalmente no llegan al pulmón puesto que tienden a impactarse en la parte posterior de la garganta y son tragadas y posiblemente absorbidas oralmente, mientras que las partículas menores a 1.5 (2.0) micras, es decir, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 micras, capaces de llegar a la región alveolar, han sido consideradas indeseables porque pueden ser absorbidas en la corriente sanguínea y pudieran aumentar los efectos sistémicos no deseados de los fármacos. Las partículas que tienen diámetros menores a aproximadamente 0.5 micras han sido consideradas en general como no útiles desde el punto de vista terapéutico ya que pueden ser exhaladas.

Por consiguiente, las formulaciones de PMDI de $\beta 2$ -agonista han sido tradicionalmente formulaciones capaces de

suministrar partículas cuya fracción más grande está comprendida entre 2 y 5 micras y la cantidad de aquéllas por debajo de 1 micra es muy limitada ya que las primeras son lo suficientemente pequeñas para llegar a la región pulmonar superior a media, pero son demasiado grandes para llegar a los alvéolos. Éste es también el tamaño de partícula inherente de la formulación en forma de suspensiones ya que la micronización convencional (molienda de chorro de aire) de sustancia de fármaco pura puede reducir el tamaño de partícula de fármaco a aproximadamente 2-3 micras.

Por otra parte, se sabe que la densidad de los receptores beta-adrenérgicos es más alta en el tracto distal de los bronquiolos (Barnes P et al *Am Rev Respir Dis* 1983, 127, 758-762), una región a la cual llegan partículas más pequeñas de una mejor manera. Más aún, la inflamación en el asma no se limita meramente a las vías aéreas centrales grandes, sino que también se extiende a vías aéreas periféricas pequeñas. El proceso de inflamación eosinofílica que se ha visto asociado con el asma se refiere tanto a los distritos bronquiales como a los distritos alveolares (Wang S *J Immunol* 2001, 166, 2741-2749). Recientemente, Martin R en *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109 (Supl 2), 447-460 informó que las enfermedades del pulmón distal parecen incrementar el riesgo de exacerbación del asma recurrente, mientras que los cambios anatómicos relacionados con enfermedades en las vías

aéreas pequeñas del pulmón distal son prominentes en el asma fatal. A este respecto, en su opinión, la administración de fármaco con partículas de un diámetro de aproximadamente 1 micra (llamados aerosoles "extrafinos") podría ser favorable. La importancia clínica de la enfermedad del pulmón distal hace esta región un importante blanco terapéutico así que las partículas capaces de llegar y depositarse en esa región podrían contribuir mejor al manejo de la enfermedad. Igualmente, se ha reportado que, entre las partículas menores a 0.5 micras, aquéllas con un diámetro menor o igual a 0.3 micras, de preferencia entre 5 y 300 nm, se pueden depositar en la región alveolar del pulmón mediante sedimentación. Este rango de partícula ha sido llamado en la literatura partículas "ultrafinas".

Asimismo, se ha reportado que las partículas "ultrafinas" generadas a partir de sebacato de di-2-etilhexilo (DEHS) como un modelo, tienen una buena penetración en las vías aéreas (Anderson P et al *Chest* 1990, 97, 1115-1120). Amirav I et al en *J Nucl Med* 2002, 43, 487-491 enfatizan la necesidad de mejora en suministro de aerosol al dirigir aerosoles superfinos a vías aéreas periféricas angostas en el tratamiento de las enfermedades de vías aéreas con inflamación y en particular en la bronquiolitis aguda.

Por lo tanto, las partículas de aerosol medicinal

que tienen un diámetro $< 0.1 \mu\text{m}$ pueden ser particularmente efectivas en caso de obstrucción de las vías aéreas en sujetos asmáticos en donde la patología se encuentra asociada con hipersecreción de moco el cual impide la difusión del fármaco o en pacientes afectados por enfermedades del pulmón obstructivas tales como COPD. De manera intuitiva en verdad, se esperaría la reducción en el lumen de las vías aéreas por moco y la constricción permanente requeriría nubes más finas para perfusión.

Sin embargo, las formulaciones de aerosol de submicras (entre las que se incluyen formulaciones HFA) solamente han sido reportadas hasta ahora como microemulsiones que contienen agentes activos en la superficie tales como lecitina (WO 01/78689, WO 00/27363; Dickinson P et al *J Drug Target* 2001, 9, 295-302).

En virtud de las propiedades antiinflamatorias inherentes de los LABAs, se esperaría que formulaciones relevantes capaces de suministrar una fracción significativa de partículas finas fuera de gran ventaja en pacientes afectados por enfermedades obstructivas broncopulmonares.

β 2-agonistas de derivados de 2(1H)-quinolinona han sido descritos como compuestos potentes y de acción duradera (EP 147 719; WO 00/75114).

En particular, 8-hiroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[(1R)-

2-(4-metoxifenil)-1-metiletíl]amino]etil]-2 (1H)- quinolinona ha sido reportado como un β 2-agonista altamente potente, caracterizado también por un rápido inicio de acción, el cual en virtud de su peculiar duración de acción prolongada se puede administrar una vez al día. Su sal de clorhidrato es conocida bajo el código experimental TA 2005.

Las formulaciones de solución HFA de β 2-agonistas para suministro de aerosol a través de inhaladores de dosis medidas presurizadas son conocidas.

WO 94/13262, a nombre de Boehringer Ingelheim, provee formulaciones de solución en aerosol que comprenden un medicamento, un propelente HFC, un cosolvente y un ácido inorgánico o un ácido orgánico como un estabilizador para prevenir la degradación química del ingrediente activo. La mayoría de los ejemplos se refiere a bromuro de ipratropio, un fármaco anticolinérgico. En cuanto a β 2-agonistas, solamente se ejemplifican formulaciones que contienen fenoterol, un derivado de acción corta no relacionado químicamente con los compuestos de la invención. Además, aparte de bromuro de ipratropio, WO 94/13262 no proporciona guía con respecto a la cantidad de ácido que se tiene que agregar para estabilizar los medicamentos sin comprometer la estabilidad de toda la composición en la lata. El único indicio se puede encontrar en la página 5, líneas 15 a 16, la

cual dice que una cantidad de ácido inorgánico se debe agregar para obtener un valor de pH de 1 a 7, de manera que es un rango muy amplio y genérico. En cuanto al contenido de agua, en la solicitud se menciona que una pequeña cantidad de agua (hasta aproximadamente 5% en peso) puede estar también presente en el sistema de propelente/cosolvente. En el caso de bromuro de ipratropio, se reporta que la adición de 1% de agua reduce la descomposición debida a deshidratación.

WO 98/34596, a nombre de 3M, se refiere a formulaciones de solución que contienen un propelente y un polímero fisiológicamente aceptable que podría ayudar a la solubilización y también la estabilidad de los ingredientes activos.

En WO 98/56349, la solicitante describe composiciones de solución para usar en un inhalador de aerosol, que comprende un material activo, un propelente que contiene un hidrofluoroalcano (HFA), un cosolvente y que comprende además un componente de volatilidad baja para incrementar el diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de las partículas de aerosol al accionar el inhalador. En algunos casos se puede agregar una pequeña cantidad de agua a la composición para mejorar la solución del material activo y/o el componente de volatilidad baja en el cosolvente.

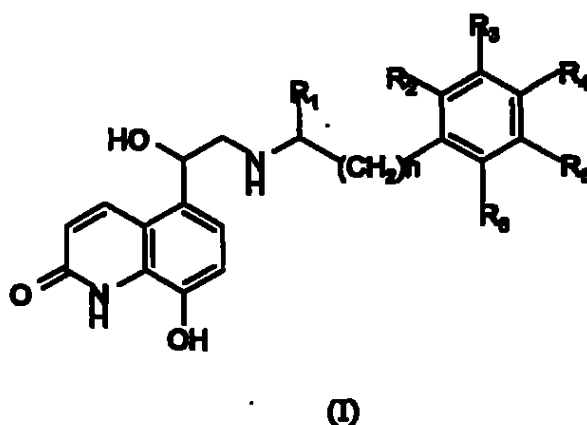
En EP 1157689 la solicitante reveló composiciones

farmacéuticas en aerosol que comprenden un β 2-agonista que pertenece a la clase de derivados de fenilalquilamino en solución en un propelente HFA, un cosolvente cuyo pH aparente ha sido ajustado a entre 2.5 y 5.0 a fin de garantizar una vida en almacenamiento adecuada. En una modalidad particular de la invención, se agrega miristato de isopropilo (IPM) como un componente de volatilidad baja para incrementar el MMAD de las partículas de aerosol y mejorar aún más la estabilidad de la formulación. En cuanto al papel del agua, únicamente se reporta que la humedad, en el caso de ciertos ingredientes activos podría ser dañina a la estabilidad química durante el almacenamiento. En EP 1 157 689 se menciona genéricamente que formulaciones de TA 2005 serán adecuadas de manera favorable para suministrar 2-10 μ g/dosis, de preferencia 3-5 μ g/dosis. Una formulación de HFA 134a de 3.5 μ g/dosis que contienen 12% p/p etanol y 1.0% IPM a fin de incrementar el MMAD de las partículas suministradas y para mejorar la estabilidad de la formulación se reporta en el ejemplo 7.

En vista de las consideraciones anteriores, sería sumamente favorable proveer formulaciones de β 2-agonistas de acción duradera de derivados de 2(1H)-quinolinona altamente eficientes para ser administradas mediante pMDI caracterizadas por una penetración más profunda en el pulmón y una exposición sistémica baja.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención es proveer una formulación de solución de aerosol farmacéutico para ser administrada mediante pMDI, que tiene una vida en almacenamiento adecuada para uso farmacéutico, que comprende un ingrediente activo seleccionado de $\beta 2$ -agonistas de acción duradera de derivados de 2(1H)-quinolinona de fórmula (I)



en donde R_1 es metilo y R_2 es hidrógeno o R_1 y R_2 forman un puente metilénico $(CH_2)_n$

n es 1 ó 2

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de cadena recta o ramificada de C_1 - C_4 , alquilo de cadena recta o ramificada de C_1 - C_4 sustituido por uno o más halógeno y/o hidroxilo, halógeno, alcoxi de cadena recta o ramificada de C_1 - C_4 , enantiómeros,

sales y solvatos de los mismos;

un propelente HFA y una cantidad adecuada de cosolvente en donde el ingrediente activo es completamente disuelto en el sistema de propelente-cosolvente.

Tal solución provee al accionar la formulación una fracción de partículas igual o menor a 1.1 micras de al menos 30% como se define mediante las etapas de contenido S6-AF de un Impactor en Cascada Andersen con relación a la cantidad total de la dosis de partículas finas recolectada en las etapas S3-AF del impactor.

La formulación de la invención es capaz de suministrar una fracción significativa de partículas que tienen un diámetro igual o menor a 1.1 micras, que comprenden tanto partículas extrafinas, de acuerdo con la definición de Martin R en *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109 (Supl 2), 447-460, como partículas que tienen un diámetro igual o menor a 0.3 micras (partículas ultrafinas, de acuerdo con la definición de otros autores). En virtud de estas características la formulación de la invención será en adelante llamada formulación superfina.

Como un aspecto particular de la presente invención, se provee una formulación de aerosol farmacéutico que comprende 0.005-0.016% p/v 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil] amino]etil]-2(1H)-quinolinona o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente

aceptables como ingrediente activo en solución en un propelente HFA licuado y un cosolvente de preferencia seleccionado de un alcohol farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque la fracción de partículas igual o menor a 1.1 micras es superior o igual a 30% como es definido por el contenido de etapas S6-AF de un Impactor en Cascada Andersen con relación a la cantidad total de la dosis de partículas finas recolectada en las etapas S3-AF del impactor. El ingrediente activo preferido es clorhidrato de 8- hidroxí- 5- [(1R)- 1- hidroxí- 2-[[(1R)-2-(4-metoxifenil)- 1-metiletil]amino]etil-2(1H)-quinolinona, de ahora en adelante definido como TA 2005. En ciertas formulaciones se puede agregar una cantidad apropiada de agua hasta 5% p/p del peso total de la formulación. De manera favorable, el pH de la formulación es entre 2.5 y 5.0 como es determinado en el sistema de vehículo de modelo reportado en EP 1157689.

Las formulaciones de la invención pueden comprender también otro ingrediente activo. En particular, la adición de un corticosteroide a un β 2-agonista de acción duradera proporciona un control óptimo del asma en la mayoría de los pacientes y combinaciones fijas relevantes se usan cada vez más como un controlador conveniente en pacientes con asma persistente. Igualmente, se ha reportado que cada clase de fármaco mejora las acciones benéficas del otro. De hecho, los

corticosteroides incrementan la expresión de β 2-receptores y los protegen contra subregulación en respuesta a exposición a β 2-agonistas de acción duradera, mientras que el β 2-agonista puede aumentar las acciones antiinflamatorias de los corticosteroides (Barnes P et al. *Eur Respir J* 2002, 19, 182-191).

Por consiguiente, otro objeto de la presente invención es proveer formulaciones altamente eficientes que contengan un β 2-agonista de derivados de 2(1H)-quinolinona como ingrediente activo, que comprendan además un esteroide. La fracción alta de partículas superfinas de la formulación de la invención puede permitir a ambos fármacos llegar a la región de las vías aéreas periféricas pequeñas de manera tal para ejercer mejor sus efectos sinérgicos en enfermedades del pulmón distal. Más aún, en vista de las características antes mencionadas, sería posible desarrollar formulaciones que comprenden combinaciones fijas del β 2-agonista y un esteroide en donde el segundo podría estar presente en una dosis más baja, al mantener el mismo efecto terapéutico.

Otro aspecto de la presente invención es proveer formulaciones de β 2-agonistas de acción duradera de derivados de 2(1H)-quinolinona en combinación con un derivado tipo atropina anticolinérgico tal como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio a fin de proveer

un medicamento particularmente efectivo para el tratamiento de COPD.

Asimismo, se provee un método para llenar un inhalador de aerosol con una composición de la invención, el método comprende:

- (a) preparación de una solución de uno o más ingredientes activos en uno o más cosolventes;
- (b) de manera opcional, agregar una cantidad predeterminada de agua y/o ajustar el pH de la solución;
- (c) llenar el dispositivo con la solución;
- (d) ensortijar con válvulas y gaseado;
- (e) agregar un propelente que contiene un hidrofluoroalcano (HFA).

Otro aspecto de la invención comprende el uso del β 2-agonista completamente disuelto en el sistema de propelente/cosolvente y capaz de proveer al ser accionado una fracción de al menos 30% de las partículas emitidas con un diámetro aerodinámico igual o menor a 1.1 micras, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos respiratorios tales como asma y COPD.

En vista de su característica técnica de proveer al ser accionada una fracción de partículas con un diámetro aerodinámico menor a 1.1 micras, de al menos 30%, la formulación de la invención puede ser particularmente

efectiva para el tratamiento del asma, COPD y en general, de condiciones de obstrucción de las vías aéreas en donde la patología está asociada con hipersecreción de moco que impide la difusión del fármaco.

Además, puede ser útil desde el punto de vista clínico como un tratamiento para acelerar la resolución de edema alveolar y de enfermedades relacionadas con deficiencia de agente tensioactivo tales como daño agudo del pulmón (ALI, por sus siglas en inglés) y síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS, por sus siglas en inglés).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las formulaciones de aerosol de la invención comprenden un β 2-agonista de acción duradera de derivados de 2(1H)-quinolinona de fórmula (I) como ingrediente activo, un propelente HFA y un cosolvente en donde el ingrediente activo es completamente disuelto de manera tal que las formulaciones sean capaces de proveer al ser accionadas una fracción de partículas emitidas de igual o menor a 1.1 micras superior o igual a 30% como es definido por las etapas de contenido S6-AF de un Impactor en Cascada Andersen con relación a la dosis de partículas finas total recolectada en las etapas S3-AF del impactor, de manera favorable superior a 40%, de preferencia

superior a 50%, con mayor preferencia superior a 60% y con preferencia superlativa superior a 70%. De manera favorable, las formulaciones de la invención están libres de otros excipientes tales como agentes tensioactivos además del agente de solubilización, el propelente y, de manera opcional, agua.

Las formulaciones pueden contener hasta 5% p/v del ingrediente activo, por ejemplo, 0.0001% a 5%, 0.0005% a 3%, 0.001% a 1%, 0.001% a 0.005% p/v.

Ejemplos de propelentes HFA incluyen 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFA227) y mezclas de los mismos. El propelente preferido es 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a). Un propelente alternativo de interés es 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFA227).

El cosolvente se selecciona del grupo de alcoholes de alquilo inferior (C_1 - C_4), polioles, polialquilenglicoles y sus combinaciones. Otros cosolventes apropiados son derivados de (poli)alcoxi entre los que se incluyen alcoholes polialcoxi [tal como 2-(2-etoxietoxi)etanol disponible bajo la marca comercial Tanscutol®].

De preferencia el cosolvente es un alcohol. El preferido es etanol. La concentración del cosolvente (por ejemplo, etanol) variará según la concentración final de los ingredientes activos en la formulación y el propelente. La

cantidad de etanol no debe exceder aproximadamente 40 % p/p del peso total de la formulación. De manera favorable comprende entre 5 y 30% p/p, de preferencia entre 10 y 20% p/p y con preferencia superlativa entre 12 y 15% p/p.

Los ingredientes activos que se pueden usar en las composiciones de aerosol de la invención son agonistas β 2-adrenérgicos de acción duradera de derivados de 2(1H)-quinolinona de fórmula (I), estereoisómeros, sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

El ingrediente activo preferido es 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona, en forma de sal de clorhidrato (TA 2005).

Tales ingredientes activos se pueden usar solos o en combinación con esteroides tales como dipropionato de beclometasona (BDP), flunisolida, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida, budesonida y su epímero 22R, con derivados tipo atropina anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio o con fármacos útiles para el manejo de enfermedades respiratorias tales como metilxantinas, antileucotrienos e inhibidores de fosfodiesterasa.

La concentración del ingrediente activo en la formulación HFA dependerá de la cantidad terapéutica que se

va a suministrar de preferencia en uno o dos accionamientos.

En las formulaciones anteriores se proveen para TA 2005 y las concentraciones de fármaco se dan como p/v. Los porcentajes correspondientes como (p/p) se pueden calcular al determinar la densidad del vehículo.

Las formulaciones serán introducidas en un cartucho equipado con una válvula de medición adecuada. Se prefiere que la formulación sea accionada mediante una válvula de medición capaz de suministrar un volumen de entre 25 μ l y 100 μ l, por ejemplo 50 μ l o 63 μ l. 100 μ l es también adecuado.

La concentración de TA 2005 variará entre 0.0005% y 0.024% p/v a fin de suministrar 0.5-6 μ g por accionamiento, de preferencia entre 0.001% y 0.016% p/v, a fin de suministrar 1-4 μ g por accionamiento, con mayor preferencia entre 0.001% y 0.008% p/v para suministrar 1 ó 2 μ g por accionamiento. Si es necesario, se puede hacer un excedente de fármaco. Por ejemplo, para 1 y 2 μ g/dosis, en donde se usa un volumen de medición de 63 μ l, las concentraciones finales de clorhidrato de TA 2005 suministrado por accionamiento serían 0.0016% y 0.0032% p/v, respectivamente.

El régimen de dosis diseñado para TA 2005 es dos veces o una vez al día, de preferencia una vez al día donde la dosis diaria adecuada puede variar hasta 8 μ g y de manera

favorable varía de 0.5 a 6 μg , de preferencia de 1 a 6 μg , con mayor preferencia de 2 a 4 μg .

El rango de pH aparente es de manera favorable entre 2.5 y 5.0, de preferencia entre 2.8 y 4.0. Ácidos minerales fuertes de preferencia seleccionados del grupo de ácido clorhídrico, nítrico, fosfórico se usan para ajustar el pH aparente, con mayor preferencia ácido clorhídrico.

La cantidad de ácido que se va a agregar para alcanzar el pH aparente deseado será predeterminada en el vehículo de modelo reportado en EP 1157689 y dependerá del tipo y concentración del ingrediente activo y la cantidad del cosolvente.

Para 0.001-0.008% p/v TA 2005 en HFA 134a y 15% p/p etanol, una concentración entre 0.01% y 0.05%, de preferencia entre 0.01% y 0.03% en el peso total de la formulación de ácido clorhídrico 0.1 M se agrega de preferencia.

La presencia de agua puede ser especialmente favorable cuando la formulación contiene además otro ingrediente activo tal como un esteroide.

En estos casos, una cantidad de agua de hasta 5.0% p/p en el peso total de la formulación puede estar presente, de preferencia de 0.05% a 3% p/p, con mayor preferencia de 1% a 2% p/p.

Las formulaciones de la invención serán

introducidas en cartuchos adecuados para suministrar formulaciones de aerosol farmacéutico tales como botella de plástico o botella de vidrio revestida de plástico o de preferencia una lata de metal, por ejemplo una lata de aluminio. Igualmente, las formulaciones se pueden introducir en cartuchos que tienen parte de o todas las superficies internas hechas de aluminio anodizado, acero inoxidable o revestida con una capa orgánica inerte. Ejemplos de revestimientos preferidos son resinas epóxicas-fenólicas, polímeros perfluorados tales como perfluoroalcoxialcano, perfluoroalcoxialquileno, perfluoroalquilenos tales como poli-tetrafluoroetileno (Teflon), etileno-propileno fluorado, poliéter sulfona y un copolímero etileno-propileno fluorado poliéter sulfona. Otros revestimientos adecuados podrían ser poliamida, poliimida, poliamidaimida, sulfuro de polifenileno o sus combinaciones.

Los cartuchos que tienen la superficie interna revestida con Teflon pudieran ser preferidos para las formulaciones de TA 2005.

Para mejorar aún más estabilidad, se pueden usar latas que tienen un borde con orillas redondeadas, de preferencia un cuello enrollado o borde enrollado, un borde de inversión parcial o completo de acuerdo con lo que se muestra en WO 02/72448.

El cartucho está cerrado con una válvula de

SS

medición. Las válvulas de medición están diseñadas para suministrar una cantidad medida de la formulación por accionamiento e incorporan una junta para prevenir fuga del propelente a través de la válvula.

La junta puede comprender cualquier material elastomérico adecuado, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, hules de butadieno-acrilonitrilo negro y blanco, hule de butilo, neopreno, EPDM (un polímero de monómero de etilenpropilendieno) y TPE (elastómero termoplástico). Se prefieren hules de EPDM y TPE. Se prefieren en particular hules de EPDM. Válvulas adecuadas se encuentran disponibles comercialmente de fabricantes bien conocidos en la industria de aerosoles, por ejemplo, de Valois, Francia (por ejemplo, DF10, DF30, DF60), Bespak plc, RU (por ejemplo, BK300, BK356, BK357) y 3M-Neotechnic Ltd, RU (por ejemplo, Spraymiser). La válvula DF31 de Valois, Francia es adecuada también. Sellos de válvula, en especial el sello de junta y también los sellos alrededor de la cámara de medición, de preferencia estarán fabricados de un material que sea inerte a y resista la extracción dentro del contenido de la formulación, en especial cuando el contenido incluye etanol.

Los materiales de la válvula, en especial el material de fabricación de la cámara de medición, estarán de preferencia fabricados de un material que sea inerte a y

resista la distorsión por el contenido de la formulación, en especial cuando el contenido incluye etanol. Materiales particularmente adecuados para usar en la fabricación de la cámara de medición incluyen poliésteres, por ejemplo, polibutilentereftalato (PBT) y acetales, en especial PBT.

Materiales de fabricación de la cámara de medición y/o el vástago de válvula pueden ser fluorados, parcialmente fluorados o impregnados con sustancias que contienen flúor para resistir el depósito del fármaco.

Métodos de fabricación a granel y maquinaria convencionales bien conocidos para los expertos en la técnica de fabricación de aerosol farmacéutico se pueden emplear para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de cartuchos llenos. Así, por ejemplo, en un método de fabricación a granel una válvula de medición es fruncida en una lata de aluminio para formar un cartucho vacío. El medicamento es añadido a un recipiente de carga y una mezcla de etanol, de manera opcional agua y propelente licuado es introducida a presión a través del recipiente de carga en un recipiente de fabricación. Una alícuota de la formulación es después introducida a través de la válvula de medición dentro del cartucho.

En un proceso alternativo, una alícuota de la formulación licuada es añadida a un cartucho abierto bajo condiciones que son suficientemente frías para que la

formulación no se vaporice y después una válvula de medición es fruncida en el cartucho.

En un proceso alternativo, una alícuota de medicamento disuelto en el agente de solubilización es surtida en un cartucho vacío, una válvula de medición es fruncida y luego el propelente es introducido en el cartucho a través de la válvula. Los procesos se pueden llevar a cabo en una atmósfera inerte, por ejemplo, mediante insuflación de nitrógeno, a fin de evitar la captación de humedad del aire.

Cada cartucho lleno es colocado de manera conveniente en un dispositivo de canalización adecuado antes de usar para formar un inhalador de dosis medida para administración del medicamento en los pulmones de un paciente. Dispositivos de canalización adecuados comprenden, por ejemplo, un accionador de válvula y un pasaje cilíndrico o tipo cono a través del cual el medicamento se puede suministrar desde el cartucho lleno vía la válvula de medición a la boca de un paciente, por ejemplo, un accionador de boquilla.

En una disposición típica el vástago de válvula se encuentra fijado en un bloque de boquilla que tiene un orificio que conduce a una cámara de expansión. La cámara de expansión tiene un orificio de salida el cual se extiende dentro de la boquilla. Diámetros del orificio (de salida) del accionador en el rango de 0.15-0.45 mm en especial 0.2-0.45

mm son generalmente adecuados, por ejemplo, 0.25, 0.30, 0.33 ó 0.42 mm. 0.22 mm es también adecuado. Para ciertas formulaciones sería útil utilizar orificios de accionador perforados con láser que tienen un diámetro que varía de 0.10 a 0.22 mm, en particular de 0.12 a 0.18 mm como aquéllos que se describen en la solicitud contendiente EP 1130521.6.

El uso de tales orificios finos incrementa también la duración de la generación de nube y reduce su velocidad. Estos cambios facilitan la coordinación de la generación de nube con la aspiración lenta del paciente.

La distribución de tamaño de partícula aerodinámico de cada formulación sometida a prueba de la invención se puede caracterizar con el uso de un Impactor en Cascada de Múltiples Etapas de acuerdo con el procedimiento descrito en la Farmacopea Europea segunda edición, 1995, parte V.5.9.1, páginas 15-17. En este caso específico, se utilizó un Impactor en Cascada Andersen (ACI) que operaban a una velocidad de flujo de 28.3 l/min. El depósito del fármaco en cada placa de ACI se determinó mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC). La dosis suministrada media se calculó a partir del depósito acumulativo en el ACI. La dosis respirable media (dosis de partículas finas) se obtuvo a partir del depósito en las Etapas 3 (S3) al filtro (AF) correspondiente a partículas < 4.7 micras, dividido entre el número de accionamiento por experimento, mientras que la

dosís "superfina" media se obtuvo a partir del depósito en las Etapas 6 al filtro correspondiente a las partículas ≤ 1.1 micras.

La administración de las formulaciones de la invención se puede indicar para el tratamiento de síntomas leves, moderados o severos, agudos o crónicos o para tratamiento profiláctico de enfermedades respiratorias tales como el asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Otros trastornos respiratorios caracterizados por la obstrucción de las vías aéreas periféricas como resultado de inflamación y presencia de moco tales como bronquiolitis obstructiva crónica y bronquitis crónica se pueden beneficiar también de este tipo de formulación.

La invención se ilustra con referencia a los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Formulaciones HFA de TA 2005 superfina

Una formulación para suministrar una dosis nominal de 1 μg por accionamiento del ingrediente activo se preparó con la composición como sigue:

Componentes	Cantidades		
	Por unidad		Dosis nominal
	mg	%	µg
TA 2005	0.15	0.0016 p/v	1
Etanol	1650	15 p/p	-
HCl 0.1 M	2.0*	0.018 p/p	-
HFA 134a	9347.85	-	-
q.s. a 9.45 ml			

*equivalente a 2.0 µl

La formulación (120 accionamientos/cartucho, excedente de 30 accionamientos) se introdujo en cartuchos de aluminio que tienen la superficie interna revestida con Teflon (llenado a presión de dos etapas) y equipados con una válvula de medición que tiene una cámara de medición de 63 µl. Se usó un accionador con un diámetro de orificio de 0.22 mm. Los resultados fueron obtenidos como un promedio de 2 latas.

De manera análoga, se pueden preparar formulaciones capaces de suministrar una dosis nominal de 2, 3 ó 4 µg por accionamiento de ingrediente activo. La distribución de tamaño de partícula aerodinámico se midió mediante ACI, de acuerdo con la página 16 líneas 10 a 18 y las características de suministro de cada formulación se determinaron en términos de los siguientes parámetros: i) dosis nominal: dosis teórica por un solo accionamiento; ii) dosis suministrada:

cantidad de partículas activas depositadas en todas las etapas de ACI; iii) dosis respirable (dosis de partículas finas): cantidad de partículas activas de tamaño menor a 4.7 micras (S3-AF); iv) fracción respirable (fracción de partículas finas): relación entre la dosis respirable y la dosis suministrada; v) dosis "superfina": cantidad de partículas activas igual o menor a 1.1 micras (S6-AF); vi) fracción "superfina": relación entre la dosis "superfina" y la dosis respirable.

La formulación de la invención origina en el accionamiento un porcentaje muy alto de partículas con un diámetro menor a 1.1 micras. Para ciertas formulaciones dependiendo del porcentaje de ingrediente activo y cantidad de cosolvente, se pueden obtener fracciones superfinas de más de 80%.

A pesar de la presencia de una fracción tan alta de partículas que tienen un diámetro igual o menor a 1.1 micras en la formulación, a las dosis terapéuticas el fármaco ha sido bien tolerado.

Un estudio de estabilidad en una formulación capaz de suministrar 4 µg por accionamiento se inició al almacenar las latas verticales a 5°C.

Después de nueve meses el ensayo de TA 2005 es superior a 95% y, por consiguiente, cumple con los

requerimientos del lineamiento de ICH Q1A referente a "Pruebas de estabilidad de nuevas sustancias activas (y productos medicinales)".

EJEMPLO 2

Formulación de HFA superfina que comprende TA 2005 y 22R-budesonida

Una formulación para suministrar, respectivamente, una dosis nominal de 1 µg de TA 2005 y 80 µg de 22R-budesonida por accionamiento se preparó con la composición como sigue:

Componentes	Cantidades		
	Por unidad		Dosis nominal
	mg	g	µg
TA 2005	0.15	0.0016 p/v	1
22R-budesonida	12.00	0.127 p/v	80
Etanol	1650	15 p/p	-
HCl 0.1 M	3.3*	0.03 p/p	-
Agua	220.05	2.0 p/p	-
HFA 134a q.s. a 9.45 ml	9114.5	-	-

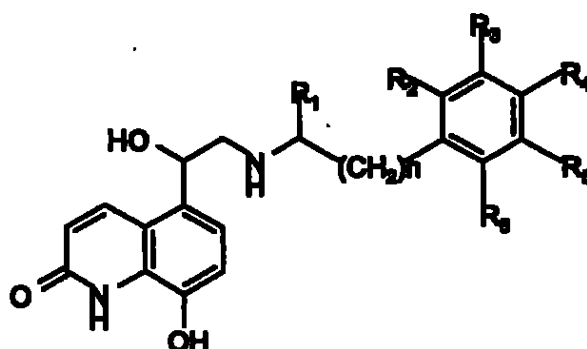
*equivalente a 3.3 µl

La formulación (120 accionamientos/cartucho, excedente de 30 accionamientos) se introdujo en cartuchos de

aluminio que tienen la superficie interna revestida con Teflon (llenado a presión de dos etapas) y equipados con una válvula de medición que tiene una cámara de medición de 63 μ l.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de aerosol farmacéutico para ser administrada mediante inhaladores de dosis medidas presurizadas, caracterizada porque comprende un ingrediente activo seleccionado de un $\beta 2$ -agonista de acción duradera de derivados de 2(1H)-quinolinona de fórmula:



(I)

en donde R_1 es metilo y R_2 es hidrógeno o R_1 y R_2 forman un puente de metileno $(\text{CH}_2)_n$

n es 1 ó 2

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de cadena recta o ramificada de C_1 - C_4 , alquilo de cadena recta o ramificada de C_1 - C_4 sustituido por uno o más halógeno y/o hidroxilo, halógeno, alcoxi de cadena recta o ramificada de C_1 - C_4 , un

estereoisómero, sal y solvato fisiológicamente aceptables de los mismos, en una solución de un propelente HFA licuado, un cosolvente y, de manera opcional, una cantidad de agua de hasta 5% en el peso total de la formulación.

2. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la fracción de partículas igual o menor a 1.1 μm suministradas en el accionamiento del inhalador es superior o igual a 30% como se define mediante el contenido de las etapas de S6-AF de un Impactor en Cascada Andersen, con relación al contenido de las etapas S3-AF, de acuerdo con el método al que se hace referencia en la descripción en la página 16 líneas 10 a 18.

3. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1-2, caracterizada porque la fracción superfina es superior al 50%.

4. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1-3, caracterizada porque el ingrediente activo es 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona, una sal o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

5. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1-3, caracterizada porque el ingrediente activo es clorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[(1R)- 2- (4- metoxifenil)- 1- metiletil] amino]etil]-2(1H)-

quinolinona.

6. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el ingrediente activo está en una concentración comprendida entre 0.0005 y 0.024% p/v.

7. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el ingrediente activo está en una concentración comprendida entre 0.001 y 0.008% p/v.

8. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el pH está comprendido entre 2.5 y 5.0.

9. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el pH está comprendido entre 2.8 y 4.0.

10. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 8 y 9, caracterizada porque el pH se ajusta al añadir ácido clorhídrico.

11. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el propelente incluye uno o más hidrofluoroalcanos [HFAs] seleccionados del grupo que comprende HFA 134a y HFA 227.

12. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada

porque el cosolvente se selecciona del grupo de alcoholes de alquilo inferior (C_1-C_4), polioles, polialquilenglicoles, derivados de (poli)alcoxi y sus combinaciones.

13. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el cosolvente es etanol.

14. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque comprende además 15% p/p etanol, de 0.01% a 0.05% p/p HCl 0.1 M y HFA 134a.

15. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque es introducida en un cartucho que tiene parte de o todas sus superficies metálicas internas revestidas con una capa orgánica inerte.

16. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque el cartucho está revestido con una capa orgánica inerte seleccionada de resinas epóxicas-fenólicas, perfluoroalcoxialcano, perfluoroalcoxialquileno, perfluoroalquilenos tales como politetrafluoroetileno, etileno-propileno fluorado, poliéter sulfona y un copolímero etileno-propileno fluorado poliéter sulfona.

17. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque la capa orgánica inerte es politetrafluoroetileno (Teflon).

18. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende además otro ingrediente activo seleccionado de la clase de esteroides tales como dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida, budesonida y su epímero 22R o derivados tipo atropina anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio.

19. Un método para preparar las formulaciones de conformidad con las reivindicaciones 1-18, caracterizado porque comprende:

(a) preparación de una solución de uno o más ingredientes activos en uno o más cosolventes;

(b) de manera opcional, agregar una cantidad predeterminada de agua y/o ajustar el pH de la solución;

(c) llenar el dispositivo con la solución;

(d) fruncir con válvulas y gaseamiento;

(e) agregar un propelente que contiene un hidrofluoroalcano (HFA).

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia de expediente de la solicitante o agente SCB 770 PCT	PARA ACCION ADICIONAL	Ver notificación de Transmisión de Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)
No. de solicitud internacional PCT/EP 03/02004	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 27.02.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 01.03.2002
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K9/00		
Solicitante CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. et al		
1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitido a la solicitante conforme al Artículo 36. 2. Este REPORTE consiste de un total de <u>4</u> hojas, incluyendo esta portada. ___ Este reporte está acompañado también de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido enmendados y constituyen la base de este reporte y/u hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta administración (ver Regla 70.16 y Fracción 607 de las Instrucciones Administrativas conforme al PCT). Estos anexos consisten de un total de <u> </u> hojas.		
3. Este reporte contiene indicaciones referentes a los siguientes puntos: I ☒ Base de la opinión II ☐ Prioridad III ☐ No se puede establecer una opinión referente a la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial IV ☐ Falta de unidad de la invención V ☒ Declaración con exposición de motivos conforme a la Regla 66.2 (a)(II) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan la declaración VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la petición 23.09.2003	Fecha de terminación de este reporte 29.08.2004	
Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional: European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas Tel. +31 70 340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Funcionario autorizado Rankin, R No. telefónico. +31 70 340-4659	

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (enero de 2004)

70

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/02004

V. Declaración con exposición de motivos conforme al Artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicación Industrial; citas y explicaciones que sustentan la declaración
1. Declaración

Novedad (N)	Si:	reivindicaciones	1-21
	No:	reivindicaciones	
Actividad Inventiva (IS)	Si:	reivindicaciones	1-21
	No:	reivindicaciones	
Aplicación Industrial (IA)	Si:	reivindicaciones	1-21
	No:	reivindicaciones	

**2. Citas y explicaciones
ver hoja aparte**

3. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1-2, caracterizada porque la fracción igual o menor a 1.1 μm suministrada en el accionamiento del inhalador es superior al 40%.

4. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1-3, caracterizada porque el ingrediente activo es 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona, una sal o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

5. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1-3, caracterizada porque el ingrediente activo es clorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona.

6. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el ingrediente activo está en una concentración comprendida entre 0.0005 y 0.024% p/v.

7. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el ingrediente activo está en una concentración comprendida entre 0.001 y 0.008% p/v.

8. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada

porque el pH aparente está comprendido entre 2.5 y 5.0.

9. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el pH aparente está comprendido entre 2.8 y 4.0.

10. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 8 y 9, caracterizada porque el pH se ajusta al añadir un ácido mineral.

11. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el ácido mineral se selecciona del grupo que consiste de ácido clorhídrico, nítrico y fosfórico.

12. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el propelente incluye uno o más hidrofluoroalcanos [HFAs] seleccionados del grupo que comprende HFA 134a y HFA 227.

13. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el cosolvente se selecciona del grupo de alcoholes de alquilo inferior (C₁-C₄),
el pH de la solución;

- c) llenar el dispositivo con la solución;
- d) ensortijar con válvulas y gaseado;
- e) agregar un propelente que contiene un hidrofluoroalcano (HFA).

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 (Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia de expediente de la solicitante o agente SCB 770 PCT	PARA ACCIÓN ADICIONAL	Ver notificación de Transmisión de Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde corresponda, el punto 5 que se encuentra más adelante
No. de solicitud internacional PCT/EP 03/02004	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 27/02/2003	Fecha de prioridad (la primera) (día/mes/año) 01/03/2002
Solicitante CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Administración de Búsqueda Internacional y es transmitido a la solicitante conforme al Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 3 hojas.

☒ Está acompañado también de una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.

1. Base del reporte

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se llevó a cabo sobre la base de la solicitud internacional el idioma en que se presentó, a menos que se indique otra cosa conforme este punto.
☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo sobre la base de una traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta administración (Regla 23.1 (b)).

b. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo sobre la base del listado de secuencias:
☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computadora.
☐ proporcionada posteriormente a esta administración en forma escrita.
☐ proporcionada posteriormente a esta administración en forma legible por computadora.
☐ se ha proporcionado la declaración de que el listado de secuencias escrito proporcionado posteriormente no va más allá de la descripción en la solicitud internacional originalmente presentada.
☐ se ha proporcionado la declaración de que la información registrada en forma legible por computadora es idéntica al listado de secuencias escrito.

2. ☐ Se encontró que ciertas reivindicaciones no son susceptibles de búsqueda (Ver casilla I).

3. ☐ Falta unidad de la invención (Ver casilla II).

4. Con respecto al título,
☐ el texto es aprobado como lo presenta la solicitante.
☒ la administración ha establecido que el texto diga lo siguiente:
 INHALADORES DE DOSIS MEDIDAS PRESURIZADAS QUE CONTIENEN SOLUCIONES DE BETA-2 AGONISTAS

5. Con respecto al resumen.
☒ el texto es aprobado como lo presenta la solicitante.
☐ la administración ha establecido el texto, conforme a la Regla 38.2(b), como aparece en la casilla III. La solicitante puede, dentro del mes siguiente a la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta administración.

6. La figura de los dibujos que se va a publicar con el resumen es la Figura No: -
☐ como lo sugiere la solicitante. ☐ Ninguna de las figuras
☐ porque la solicitante no sugirió una figura.
☒ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/02004

A. CLASIFICACION DE LA MATERIA IPC 7 A61K9/00 A61K31/485		
Conforme a la Clasificación de Patentes Internacionales (IPC) o tanto a la clasificación nacional como a IPC.		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 A61K		
Documentación buscada que no sea documentación mínima al grado que tales documentos se incluyan en los campos buscados.		
Base electrónica de datos consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea viable, términos de búsqueda usados) WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Mención de documento, con indicación, donde corresponda, de los pasajes relevantes	Relacionado con la reivindicación No.
X	EP 1 157 889 A (CHIESI FARMA SPA) 28 de noviembre de 2001 (28-11-2001) Página 2, párrafo 15 – página 3, párrafo 18 Página 5, párrafo 37 – párrafo 49 Reivindicaciones; ejemplo 7	1-5, 8-13,16
En la continuación de la casilla C se listan más documentos		X Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo.
* Categorías especiales de los documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica que no se considera de particular relevancia 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reclamación(es) de prioridad o que se menciona que establece la fecha de publicación de otra mención u otra razón especial (como se especifica) 'O' documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero posterior a la fecha de prioridad reclamada		'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no esté en conflicto con la solicitud pero se menciona que entiende el principio o teoría que forma la base de la invención. 'X' documento de particular relevancia; la invención reclamada no se puede considerar novedosa o no se puede considerar que implique una actividad inventiva cuando el documento se toma solo 'Y' documento de particular relevancia; la invención reclamada no se puede considerar que implique una actividad inventiva cuando el documento se combina con uno o más de tales documentos, el ser dicha combinación obvia para un experto en la técnica. '8' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 4 de julio de 2003		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 20/08/2003
Nombre y dirección postal del ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Funcionario autorizado Rankin, R

75

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/02004

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 1157689 A	28-11-2001	WO 0189480 A1	29-11-2001
		EP 1157689 A1	28-11-2001
		NO 20025568 A	20-11-2002
		AU 5070100 A	03-12-2001
		CA 2411047 A1	29-11-2001
		CZ 20023835 A3	16-04-2003
		US 2002025299 A1	28-02-2002

PCT PETITORIO El suscrito pide que la presente solicitud internacional sea tramitada conforme al Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	Solamente para uso de la Oficina receptora PCT/EP 03/02004 Solicitud Internacional No. 27 de febrero de 2003 (27.02.2003) Fecha de Presentación Internacional OFICINA EUROPEA DE PATENTES SOLICITUD INTERNACIONAL PCT Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud Internacional PCT" Referencia de expediente de la solicitante o agente (si se desea) (máximo 12 caracteres) SCB 770 PCT														
Casilla No. I TÍTULO DE LA INVENCIÓN 82- AGONISTAS DE ACCIÓN DURADERA DE DERIVADOS DE 2(H)-QUINOLINONA															
Casilla No. II SOLICITANTE Esta persona es también inventor <table><tr><td rowspan="4">Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado (esto es, el país) de residencia de la solicitante si no se indica Estado de residencia más adelante).</td><td>No. telefónico</td></tr><tr><td>No. de fax/móvil</td></tr><tr><td>No. de telempresor</td></tr><tr><td>No. de registro de la solicitante con la Oficina</td></tr></table> CHIESI FARMACEUTICI S.p.A Via Palermo 28/A 43100 PARMA Italy. <table><tr><td>Estado (esto es, país) de nacionalidad:</td><td>Estado (esto es, país) de residencia:</td></tr><tr><td>IT</td><td>IT</td></tr></table> <table><tr><td>Esta persona es solicitante para efectos de:</td><td>☐ todos los Estados designados</td><td>☒ todos los Estados designados excepto los Estados Unidos de América</td><td>☐ solamente los Estados Unidos de América</td><td>☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria</td></tr></table>		Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado (esto es, el país) de residencia de la solicitante si no se indica Estado de residencia más adelante).	No. telefónico	No. de fax/móvil	No. de telempresor	No. de registro de la solicitante con la Oficina	Estado (esto es, país) de nacionalidad:	Estado (esto es, país) de residencia:	IT	IT	Esta persona es solicitante para efectos de:	☐ todos los Estados designados	☒ todos los Estados designados excepto los Estados Unidos de América	☐ solamente los Estados Unidos de América	☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria
Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado (esto es, el país) de residencia de la solicitante si no se indica Estado de residencia más adelante).	No. telefónico														
	No. de fax/móvil														
	No. de telempresor														
	No. de registro de la solicitante con la Oficina														
Estado (esto es, país) de nacionalidad:	Estado (esto es, país) de residencia:														
IT	IT														
Esta persona es solicitante para efectos de:	☐ todos los Estados designados	☒ todos los Estados designados excepto los Estados Unidos de América	☐ solamente los Estados Unidos de América	☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria											
Casilla No. III OTRA(S) SOLICITANTE(S) Y/U (OTROS) INVENTOR(ES) <table><tr><td rowspan="4">Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado (esto es, el país) de residencia de la solicitante si no se indica Estado de residencia más adelante).</td><td>Esta persona es:</td></tr><tr><td>☐ solamente solicitante</td></tr><tr><td>☒ solicitante e inventor</td></tr><tr><td>☐ solamente inventor (si marca esta casilla, no llenar más adelante)</td></tr></table> DAVIES, Rebecca Jaine Via Palermo 28/A 43100 PARMA Italy <table><tr><td>Estado (esto es, país) de nacionalidad:</td><td>Estado (esto es, país) de residencia:</td></tr><tr><td>GB</td><td>IT</td></tr></table> <table><tr><td>Esta persona es solicitante para efectos de:</td><td>☐ todos los Estados designados</td><td>☐ todos los Estados designados excepto los Estados Unidos de América</td><td>☒ solamente los Estados Unidos de América</td><td>☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria</td></tr></table> ☒ Otras solicitantes y/u (otros) inventores se indican en una hoja de continuación.		Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado (esto es, el país) de residencia de la solicitante si no se indica Estado de residencia más adelante).	Esta persona es:	☐ solamente solicitante	☒ solicitante e inventor	☐ solamente inventor (si marca esta casilla, no llenar más adelante)	Estado (esto es, país) de nacionalidad:	Estado (esto es, país) de residencia:	GB	IT	Esta persona es solicitante para efectos de:	☐ todos los Estados designados	☐ todos los Estados designados excepto los Estados Unidos de América	☒ solamente los Estados Unidos de América	☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria
Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado (esto es, el país) de residencia de la solicitante si no se indica Estado de residencia más adelante).	Esta persona es:														
	☐ solamente solicitante														
	☒ solicitante e inventor														
	☐ solamente inventor (si marca esta casilla, no llenar más adelante)														
Estado (esto es, país) de nacionalidad:	Estado (esto es, país) de residencia:														
GB	IT														
Esta persona es solicitante para efectos de:	☐ todos los Estados designados	☐ todos los Estados designados excepto los Estados Unidos de América	☒ solamente los Estados Unidos de América	☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria											
Casilla No. IV AGENTE O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA Por la presente, la persona identificada más adelante se ha sido nombrada para actuar en representación de la solicitante(s) ante las Autoridades Internacionales competentes como: <table><tr><td rowspan="4">Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país)</td><td>No. telefónico</td></tr><tr><td>+39 02 78021218</td></tr><tr><td>No. de fax/móvil</td></tr><tr><td>+39 02 783078</td></tr></table> MINOJA, Fabrizio; BIANCHETTI, Giuseppe; BANFI, Paolo BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.r.l. Via Rossini, 8 20122 MILANO Italy <table><tr><td>No. de telempresor</td></tr><tr><td>No. de registro del agente con la Oficina</td></tr></table> ☐ Dirección para correspondencia: Marcar esta casilla cuando no se ha nombrado ningún agente o representante común y el espacio anterior se usa para indicar una dirección especial a la que se debe enviar correspondencia.		Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país)	No. telefónico	+39 02 78021218	No. de fax/móvil	+39 02 783078	No. de telempresor	No. de registro del agente con la Oficina							
Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país)	No. telefónico														
	+39 02 78021218														
	No. de fax/móvil														
	+39 02 783078														
No. de telempresor															
No. de registro del agente con la Oficina															

77

Continuación de la casilla No. III OTRA(S) SOLICITANTE(S) Y/U (OTROS) INVENTOR(ES)	
<i>Si no se utiliza ninguna de las siguientes subcasillas, esta hoja no se debe incluir en el peticionario</i> Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado (esto es, el país) de residencia de la solicitante si no se indica Estado de residencia más adelante). GANDERTON, David Via Palermo 28/A 43100 PARMA Italy	
Esta persona es: ☐ solamente solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solamente inventor (si marca esta casilla, no llenar más adelante) No. de registro de la solicitante con la Oficina	
Estado (esto es, país) de nacionalidad: GB	Estado (esto es, país) de residencia: IT
Esta persona es solicitante para efectos de: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados excepto los Estados Unidos de América ☒ solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria	
Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado (esto es, el país) de residencia de la solicitante si no se indica Estado de residencia más adelante). LEWIS, David Andrew Via Palermo 28/A 43100 PARMA Italy	
Esta persona es: ☐ solamente solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solamente inventor (si marca esta casilla, no llenar más adelante) No. de registro de la solicitante con la Oficina	
Estado (esto es, país) de nacionalidad: GB	Estado (esto es, país) de residencia: IT
Esta persona es solicitante para efectos de: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados excepto los Estados Unidos de América ☒ solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria	
Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado (esto es, el país) de residencia de la solicitante si no se indica Estado de residencia más adelante). MEAKIN, Brian John Via Palermo 28/A 43100 PARMA Italy	
Esta persona es: ☐ solamente solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solamente inventor (si marca esta casilla, no llenar más adelante) No. de registro de la solicitante con la Oficina	
Estado (esto es, país) de nacionalidad: GB	Estado (esto es, país) de residencia: IT
Esta persona es solicitante para efectos de: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados excepto los Estados Unidos de América ☒ solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria	
Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado (esto es, el país) de residencia de la solicitante si no se indica Estado de residencia más adelante). CHURCH, Tanya Kathleen Via Palermo 28/A 43100 PARMA Italy	
Esta persona es: ☐ solamente solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solamente inventor (si marca esta casilla, no llenar más adelante) No. de registro de la solicitante con la Oficina	
Estado (esto es, país) de nacionalidad: GB	Estado (esto es, país) de residencia: IT
Esta persona es solicitante para efectos de: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados excepto los Estados Unidos de América ☒ solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria	
☒ Otras solicitantes y/u (otros) inventores se indican en otra hoja de continuación.	

78

Continuación de la casilla No. III OTRA(S) SOLICITANTE(S) Y/U (OTROS) INVENTOR(ES)	
<i>Si no se utiliza ninguna de las siguientes subcasillas, esta hoja no se debe incluir en el petitorio</i> Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado (esto es, el país) de residencia de la solicitante si no se indica Estado de residencia más adelante). BRAMBILLA, Gestano Via Palermo 28/A 43100 PARMA Italy	
Esta persona es: ☐ solamente solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solamente inventor (si marca esta casilla, no llenar más adelante) No. de registro de la solicitante con la Oficina	
Estado (esto es, país) de nacionalidad:	Estado (esto es, país) de residencia:
IT	IT
Esta persona es solicitante para efectos de: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados excepto los Estados Unidos de América ☒ solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria	
Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado (esto es, el país) de residencia de la solicitante si no se indica Estado de residencia más adelante). FERRARIS, Alessandra Via Palermo 28/A 43100 PARMA Italy	
Esta persona es: ☐ solamente solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solamente inventor (si marca esta casilla, no llenar más adelante) No. de registro de la solicitante con la Oficina	
Estado (esto es, país) de nacionalidad:	Estado (esto es, país) de residencia:
IT	IT
Esta persona es solicitante para efectos de: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados excepto los Estados Unidos de América ☒ solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria	
Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado (esto es, el país) de residencia de la solicitante si no se indica Estado de residencia más adelante).	
Esta persona es: ☐ solamente solicitante ☐ solicitante e inventor ☐ solamente inventor (si marca esta casilla, no llenar más adelante) No. de registro de la solicitante con la Oficina	
Estado (esto es, país) de nacionalidad:	Estado (esto es, país) de residencia:
Esta persona es solicitante para efectos de: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados excepto los Estados Unidos de América ☐ solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria	
Nombre y dirección: (Nombre de familia seguido del nombre dado; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado (esto es, el país) de residencia de la solicitante si no se indica Estado de residencia más adelante).	
Esta persona es: ☐ solamente solicitante ☐ solicitante e inventor ☐ solamente inventor (si marca esta casilla, no llenar más adelante) No. de registro de la solicitante con la Oficina	
Estado (esto es, país) de nacionalidad:	Estado (esto es, país) de residencia:
Esta persona es solicitante para efectos de: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados excepto los Estados Unidos de América ☐ solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria	

...4...

Casilla No. V DESIGNACIÓN DE ESTADOS Marcar las casillas que corresponden que aparecen
abajo; se debe marcar por lo menos una

Las siguientes designaciones se hacen por la presente conforme a la Regla 4.8(a):

Patente regional

☒ AP Patente ARIPO: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudán, SI Sierra Leona, SZ Swazilandia, TZ República Unida de Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabue, y cualquier otro Estado que sea un Estado Contratante del Protocolo Harare y del PCT. (si se desea otro tipo de protección o tratamiento en la línea punteada).....

☒ EA Patente Euroasiática: AM Armenia, AZ Azerbaijón, BY Bielorrusia, KG Kirgizistán, KZ Kazajistán, MD República de Moldova, RU Federación Rusa, TJ Tayikistán y cualquier otro Estado que sea un Estado Contratante del Convenio Euroasiático de Patentes y del PCT.

☒ EP Patente Europea: AT Austria, BE Bélgica, BG Bulgaria, CH y LI Suiza y Liechtenstein, CY Chipre, CZ República Checa, DE Alemania, DK Dinamarca, EE Estonia, ES España, FI Finlandia, FR Francia, GB Reino Unido, GR Grecia, IE Irlanda, IT Italia, LU Luxemburgo, MC Mónaco, NL Los Países Bajos, PT Portugal, SE Suecia, SI Eslovenia, SK Eslovaquia, TR Turquía y cualquier otro Estado que sea un Estado Contratante del Convenio Europeo de Patentes y del PCT.

☒ OA Patente OAPI: BF Burkina Faso, BJ Benín, CF República Centroafricana, CG Congo, CI Costa de Marfil, CM Camerún, GA Gabón, GN Guinea, GQ Guinea Ecuatorial, GW Guinea-Bisáu, ML Mali, MR Mauritania, NE Nigeria, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, y cualquier otro Estado que sea un Estado miembro de la OAPI y un Estado Contratante del PCT (si se desea otro tipo de protección o tratamiento, especificar en la línea punteada)

Patente nacional (si se desea otro tipo de protección o tratamiento, especificar en la línea punteada):

☒ AE Emiratos Árabes Unidos.....	☒ LC Santa Lucía.....
☒ AG Antigua y Barbuda.....	☒ LK Sri Lanka.....
☒ AL Albania.....	☒ LR Liberia.....
☒ AM Armenia.....	☒ LS Lesotho.....
☒ AT Austria.....	☒ LT Lituania.....
☒ AU Australia.....	☒ LU Luxemburgo.....
☒ AZ Azerbaijón.....	☒ LV Letonia.....
☒ BA Bosnia y Herzegovina.....	☒ MA Marruecos.....
☒ BB Barbados.....	☒ MD República de Moldova.....
☒ BG Bulgaria.....	☒ MG Madagascar.....
☒ BR Brasil.....	☒ MK La Ex República Yugoslava de Macedonia.....
☒ BY Bielorrusia.....	☒ MN Mongolia.....
☒ BZ Belice.....	☒ MW Malawi.....
☒ CA Canadá.....	☒ MX México.....
☒ CH y LI Suiza y Liechtenstein.....	☒ MZ Mozambique.....
☒ CN China.....	☒ NO Noruega.....
☒ CO Colombia.....	☒ NZ Nueva Zelanda.....
☒ CR Costa Rica.....	☒ OM Omán.....
☒ CU Cuba.....	☒ PH Filipinas.....
☒ CZ República Checa.....	☒ PL Polonia.....
☒ DE Alemania.....	☒ PT Portugal.....
☒ DK Dinamarca.....	☒ RO Rumania.....
☒ DM Dominica.....	☒ RU Federación Rusa.....
☒ DZ Argelia.....	☒ SC Seychelles.....
☒ EC Ecuador.....	☒ SD Sudán.....
☒ EE Estonia.....	☒ SE Suecia.....
☒ ES España.....	☒ SG Singapur.....
☒ FI Finlandia.....	☒ SK Eslovaquia.....
☒ GB Reino Unido.....	☒ SL Sierra Leona.....
☒ GD Granada.....	☒ TJ Tayikistán.....
☒ GE Georgia.....	☒ TM Turkmenistán.....
☒ GH Ghana.....	☒ TN Túnez.....
☒ GM Gambia.....	☒ TR Turquía.....
☒ HR Croacia.....	☒ TT Trinidad y Tobago.....
☒ HU Hungría.....	☒ TZ República Unida de Tanzania.....
☒ ID Indonesia.....	☒ UA Ucrania.....
☒ IL Israel.....	☒ UG Uganda.....
☒ IN India.....	☒ US Estados Unidos de América.....
☒ IS Islandia.....	☒ UZ Uzbekistán.....
☒ JP Japón.....	☒ San Vicente y las Granadinas.....
☒ KE Kenia.....	☒ VN Vietnam.....
☒ KG Kirgizistán.....	☒ YU Yugoslavia.....
☒ KP República Popular Democrática de Corea.....	☒ ZA Sudáfrica.....
☒ KR República de Corea.....	☒ ZM Zambia.....
☒ KZ Kazajistán.....	☒ ZW Zimbabue.....

Casillas reservadas para designar Estados que se han vuelto parte del PCT después de la emisión de esta hoja:

Declaración de designación preventiva: Además de las designaciones hechas arriba, la solicitante hace también, conforme a la Regla 4.8(b) todas las designaciones que se permitirían conforme al PCT excepto cualquier (cualquier) designación (designaciones) indicada(s) en la Casilla Suplementaria como excluidas del alcance de esta declaración. La solicitante declara que tales designaciones adicionales están sujetas a confirmación y que cualquier designación que no sea confirmada antes de la expiración de 18 meses a partir de la fecha de prioridad se debe considerar como retirada por la solicitante en la expiración de ese límite de tiempo. (La confirmación (incluyendo derechos) debe llegar a la Oficina receptora dentro del límite de tiempo de 15 meses).

Forma PCT/RO/101 (segunda hoja) (enero de 2003)

Ver notas a la forma de petitorio

Casilla No. VI RECLAMACIÓN DE PRIORIDAD				
Por la presente se reclama la prioridad de la(s) siguiente(s) solicitud(es) anterior(es):				
Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de solicitud anterior	Donde la solicitud anterior es:		
		Solicitud nacional: País o miembro de la WTO	Solicitud regional:* Oficina regional	Solicitud internacional: Oficina receptora
punto (1) 1 de marzo de 2002 (01.03.2002)	02004786.6		EP	
punto (2) 23 de octubre de 2002 (23.10.2002)	02023589.1		EP	
punto (3)				
punto (4)				
punto (5)				
___ En la Casilla Suplementaria se indican más reclamaciones de prioridad				
Se pide a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud(es) anterior(es) (solamente si la solicitud anterior fue presentada con la Oficina que para efectos de esta solicitud internacional es la Oficina receptora) identificada arriba como:				
☒ todos los puntos ___ punto (1) ___ punto (2) ___ punto(3) ___ punto(4) ___ punto(5) ___ otro, ver Casilla Suplementaria				
*Donde la solicitud anterior es una solicitud ARIPO, indicar por lo menos un país parte del Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial o un Miembro de la Organización Mundial de Comercio para el cual se presentó esa solicitud anterior (Regla 4.10(b)(II)).				
Casilla No. VII ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL				
Elección de Administración encargada de la Búsqueda Internacional (ISA) (si dos o más administraciones encargadas de la búsqueda internacional son competentes para llevar a cabo la búsqueda internacional, indicar la administración elegida; se puede usar el código de dos letras): ISA/				
Petición para usar los resultados de la búsqueda anterior; referencia a esa búsqueda (si una búsqueda anterior ha sido llevada a cabo por la Administración encargada de la Búsqueda Internacional o ha sido solicitada de la misma):				
Fecha (día/mes/año) Número País (u Oficina regional)				
Casilla No. VIII DECLARACIONES				
Las siguientes declaraciones están contenidas dentro de las Casilla Nos. VIII (i) a (v) (marcar las casillas que correspondan e indicar en la columna derecha el número de cada tipo de declaración):				Número de declaraciones
___ Casilla No. VIII (i)	Declaración en cuanto a la identidad del inventor	:		
___ Casilla No. VIII (ii)	Declaración en cuanto al derecho de la solicitante, a la fecha de presentación internacional, de solicitar una patente y que ésta le sea otorgada	:		
___ Casilla No. VIII (iii)	Declaración en cuanto al derecho de la solicitante, a la fecha de presentación internacional, de reclamar la prioridad de la solicitud anterior	:		
___ Casilla No. VIII (iv)	Declaración de Inventiva (únicamente para efectos de la designación de los Estados Unidos de América)	:		
___ Casilla No. VIII (v)	Declaración en cuanto a exposiciones no perjudiciales o excepciones a la falta de novedad	:		

Casilla No. IX LISTA DE VERIFICACIÓN; IDIOMA DE PRESENTACIÓN		
Esta solicitud internacional contiene: (a) el siguiente número de hojas en forma de papel: petitorio (incluyendo las hojas de declaración) : 8 descripción (excluyendo parte de listado de secuencias) : 21 reivindicaciones : 3 resumen : 1 Dibujos : 31 Subtotal del número de hojas: 31 parte de listado de secuencias de la descripción (número real de hojas si se presenta en forma de papel, ya sea que se presente o no también en forma legible por computadora: ver (b) más adelante) : Número total de hojas 31 (b) solamente en forma legible por computadora (Fracción 801 (a) (i)) (i) ___ listado de secuencias (conforme a la (ii) ___ tablas relacionadas con el mismo (c) también en forma legible por computadora (Fracción 801 (a) (ii)) (i) ___ listado de secuencias (conforme a la (ii) ___ tablas relacionadas con el mismo Tipo y número de medios (disquete, CD-ROM, CD-R u otro) en el cual está contenido el listado de secuencias tablas relacionadas con el mismo (copias adicionales que se van a indicar conforme a los puntos 9 (ii) y/o 10(ii)), en la columna derecha: 	Esta solicitud internacional está acompañada del (los) siguiente(s) elemento(s) (marcar las casillas que correspondan e indicar en la columna derecha el número de cada elemento): 1. ___ hoja de cálculo de derechos : 2. ___ poder notarial original aparte : 3. ___ poder notarial general original : 4. ___ copia de poder notarial general; número de referencia, si existe: : 5. ___ declaración que explique la falta de firma : 6. ___ documento(s) de prioridad identificado(s) en la Casilla No. VI como punto(s): : 7. ___ traducción de la solicitud internacional al (los) idioma(s): : 8. ___ indicaciones aparte referentes al microorganismo u otro material biológico depositado : 9. ___ listado de secuencias en forma legible por computadora (indicar tipo y número de medios) (i) ___ copia presentada para efectos de búsqueda internacional conforme a la Regla 13ter solamente (y no como parte de la solicitud internacional) (ii) ___ (solamente donde la casilla (b)(i) o (c)(i) está marcada en la columna izquierda) copias adicionales incluyendo, donde corresponda, la copia para efectos de búsqueda internacional conforme a la Regla 13ter (iii) ___ junto con la declaración relevante en cuanto a la identidad de la copia o copias en la parte de listado de secuencias mencionada en la columna de la izquierda 10. ___ tablas en forma legible por computadora relacionadas con los listados de secuencias (indicar tipo y número de medios) (i) ___ copia presentada para efectos de búsqueda internacional conforme a la Fracción 802 (b-quater) solamente (y no como parte de la solicitud internacional) (ii) ___ (solamente donde la casilla (b)(ii) o (c)(ii) está marcada en la columna izquierda) copias adicionales incluyendo, donde corresponda, la copia para efectos de búsqueda internacional conforme a la Fracción 802 (b-quater) (iii) ___ junto con la declaración relevante en cuanto a la identidad de la copia o copias en la parte de listado de secuencias mencionada en la columna de la izquierda 11. X otro (especificar): Reconocimiento de solicitud por fax..... 1	Número de elementos
Figura de los dibujos que debe acompañar al resumen:	Idioma de presentación de la solicitud internacional: Inglés	
Casilla No. X FIRMA DE LA SOLICITANTE, AGENTE O REPRESENTANTE COMÚN <i> Junto a cada firma, indicar el nombre de la persona y el carácter en el que firma (si dicho carácter no es obvio a partir de la lectura del petitorio).</i>		
(Firmado) 27 de febrero de 2003 (27.02.2003) FABRIZIO MINOJA		
Solamente para uso de la Oficina receptora		
1. Fecha de la recepción real de la supuesta solicitud internacional: 27 de febrero de 2003 (27.02.2003)	2. Dibujos: ___ recibidos: ___ no recibidos	
3. Fecha corregida de la recepción real debido a la recepción posterior pero oportuna de documentos o dibujos que completan la supuesta solicitud internacional:		
4. Fecha de la recepción oportuna de las correcciones requeridas conforme al Artículo 11(2) del PCT:		
5. Administración encargada de la búsqueda internacional (si dos o más son competentes): ISA/	6. ___ Transmisión de la copia de búsqueda retrasada hasta que sean pagados los derechos de búsqueda	
Solamente para uso de la Oficina Internacional		

Fecha de recepción de la copia de registro por parte de la Oficina Internacional:
Forma PCT/RO/101 (última hoja) (enero de 2003)

Ver notas a la forma de petitorio

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 se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica 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:

83

86



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
Apoderado
CHIESI FARMACEUTICI

Oficio N°
00479

ASUNTO:

Radicación N°	04-84184
Solicitud internacional	PCT/EP03/02004
Fecha inicio fase nacional	01/10/2004
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,

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

570