

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organización CSA Ltda

PCT
SOLICITUD

NOV
27

PATENTE DE INVENCION 84191

04-84191

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO Formulación superepina de Formoterol

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

71. SOLICITANTE Chiesi Farmaceutici S.p.A.

DOMICILIO Parma, Italia

74. APODERADO Julia Maria Rodriguez D'Alencar

22. BOGOTA, D.C., Agosto 27, 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/EP03/01964 Fecha: Febrero 26, 2003

Publicación Internacional No. WO 03/074024 A1 Fecha: Sept. 12, 2003

6) Título (54) FORMULACIÓN SUPERFINA DE FORMOTEROL

7) Clasificación Internacional: A61K 9/00, 31/485

8) PRIORIDAD

SI ☒ NO ☐

33) País de Origen

(32) Fecha

**(31) Número de
Solicitud**

EP

MARZO 1, 2002

02004786.6

EP

OCT. 23, 2002

02023589.1

9) Comprobante de pago N°. 04-62,262 Fecha: Agosto 5, 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 84884191 00000000
Fecha (AMD): 2004-08-27 16:34:34
Folios: 92
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 62,242
FECHA : AGOSTO 5 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

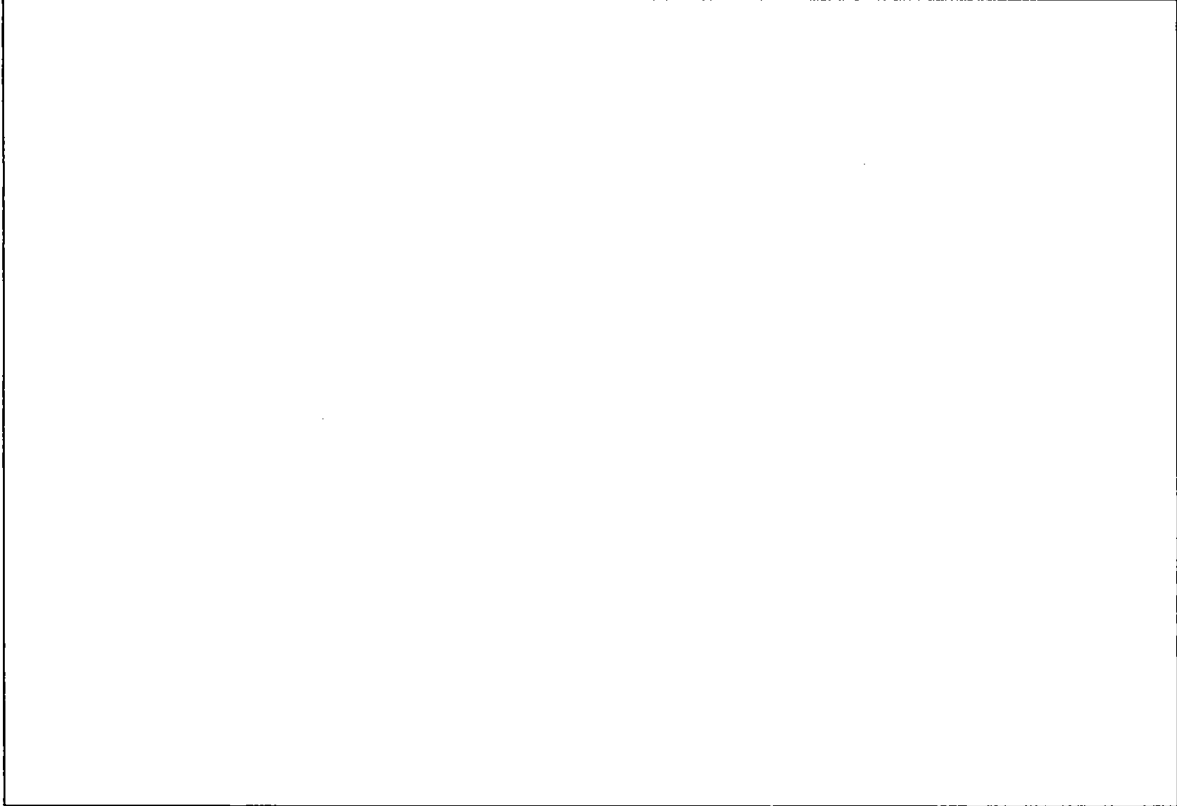
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☒ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 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. Petitorio PCT
 - 2. Reporte búsqueda internacional

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 de Bogota TP 20824 CSJ

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

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

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

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

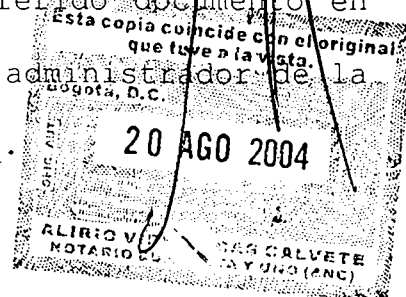
FIRMADO: ILEGIBLE.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDADES)

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

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

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



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

4. La citada persona jurídica con sede en Parma, Via Palermo n. 26, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder 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 ALMANZI, NOTARIO.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

PROCURADURÍA DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE PARMA

APOSTILLA

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 05/10/61

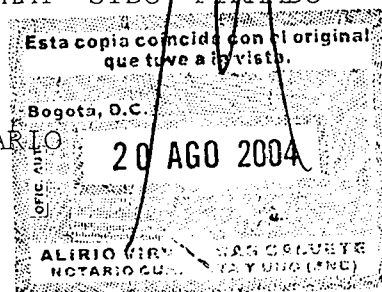
1. PAIS: ITALIA

EL PRESENTE ACTO PUBLICO

2. EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO HAY SIDO FIRMADO

POR: GIULIO ALMANZI

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

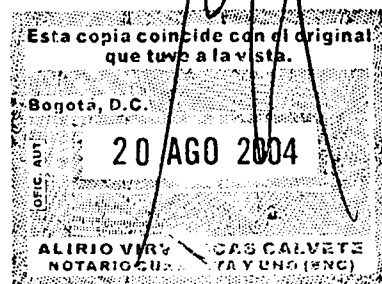
4. LLEVA EL SELLO DE GIULIO ALMANSI FU GIORGIO,
NOTARIO DE PARMA
5. CERTIFICADO EN PARMA
6. EL 15 DE FEBRERO DE 2000
7. POR EL PROCURADOR DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE
PARMA
8. BAJO EL NO 88/2000
9. SELLO: DE LA PROCURADURÍA - TRIBUNAL DE PARMA
10. FIRMADO: GIOVANNI PANEBIANCO. HAY SELLO DE LA
PROCURADURÍA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



[illegible]

26 AGO 2004

~~SECRET~~

2000 MAR 21 PM 12:58

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANITARIAS Y SOCIALES

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANITARIAS Y SOCIALES

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

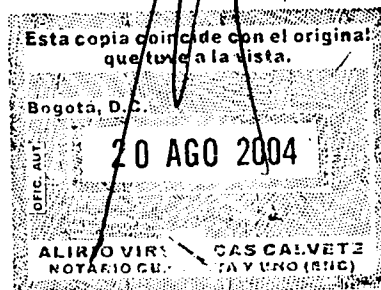
SIGUE CERTIFICACIÓN EN ESPAÑOL EXPEDIDA POR EL
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN BAJO EL NO. 172
SOBRE LA EXISTENCIA LEGAL DE CHIESI FARMACETICIS S.p.A.
Y DEL CARGO DEL SEÑOR PAOLO CHIESI.

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



SECRET
DEPARTAMENTO DE DEFENSA
WASHINGTON, D.C.

89 MAR 21 12:58
P 12 58
0002

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

SECRET
ALFONSO VILLALBA
NOTARIO COLOMBIANO
BOGOTÁ

20 MAR 2004

ESTADO DE LA UNIÓN
SECRETARÍA DE DEFENSA
BOGOTÁ

Clarke, Modet & Co. Colombia Ltda.
PROPIEDAD INDUSTRIAL y DERECHOS DE AUTOR
Apartado Aereo 92397
Santafe de Bogotá, Colombia

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) caracter 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 enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórogas, 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 prórogas, 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, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir 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 hicieren.

Dado y firmado en Parma, Italia
a los 31 días del mes de agosto 2000 de

Acepto,
Dilia Maria Rodriguez D'Aleman
C.C. 41.654.882 Bg
T.P. 20.824 C.S.J.

Revisé
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, and courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

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

Granted and signed
on this 31st

Bogotá, D.C.
20 AGO 2004
ALIRIO VILLY
NOTARIO
CASCALVETE
TUNJA (ENG)

Claudia Lucia Caro Ramirez
C.C. 40.017.374 TUNJA
T.P. 36.448 C.S.J.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, Mexico 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 e _____
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
otorgamiento.

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 o ante quien se otorgue, debe expedir una
certificación dejando constancia 1) de la existencia
legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente
su objeto social, y 3) de que la persona o personas que
otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando
constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas
que acrediten 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. 26
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. 26

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 purpose were
exhibited to me.

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.

**PROCURA DELLA REPUBBLICA
PRESSO IL TRIBUNALE
PARMA**

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

1. PAESE : ITALIA
Il Procuratore della Repubblica
2. L. *Giulio Almans*
Notario

4. *Giulio Almans fu Giorgio Notario in
Parma*

5. a PARMA
7. del 15 FEB. 2000
8. sotto il n. 88/2000
9. conferisce la delega al Tribunale di Parma.

10. firma
IL PROCURATORE della REPUBBLICA
Dott. GIOVANNI PANEBIANCO

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

El suscrito, CONSUL GENERAL CERTIFICA
que DE GIOVANNI PANEBIANCO que autoriza
el presente documento, ejercia legalmente,
en la fecha de 15 FEB. 2000, 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

Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
20 AGO 2004
ALIRIO VIRV CAS CALVETE
NOTARIO PUBLICO Y URG (ENG)

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE 077
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO 4545

01X31 730 67671010-8571

2000 MAR 19 P. 12:39

~~JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAFE DE BOGOTÁ D.C.~~

○ ○ ○ ○ ○

20 AUG 2004

Estadística de la producción de la industria de la construcción en el primer trimestre de 1994

100

Aside cop el 0113

13512

ESTAD

三、

[Signature]



7/28/00

524

[illegible]

1000

Verlaag

1997

22

2000

卷之四

...

Figure 1

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/CM11679 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 ALMANSI,
de la ciudad de PARMA (ITALIA)

de este país.

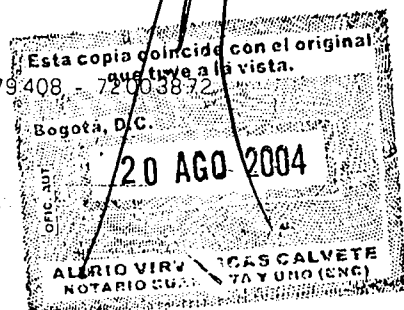
El Cònsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.

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

Fernando Alzate Donoso
Cònsul General de Colombia

FORO BUONAPARTE, 12 - 20121 MILANO - TEL. 879 408 - 72003872



JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAFE DE BOGOTA D.C.

68987403, 20 APR 2004

5001091x3

ALFARIO VIREZ
NO. 2410 CUBA
CAS CALVETE
TAYUNO (ENG)

DOCUMENTO DE CONFORMIDAD

que tiene a la vista.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/074024 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/00**, 31/485
- (21) International Application Number: PCT/EP03/01964
- (22) International Filing Date: 26 February 2003 (26.02.2003)
- (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, Jaine** [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, 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).
- (74) Agents: **MINOJA, Fabrizio** et al.; Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Rossini, 8, I-20122 Milano (IT).
- (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:**
- with international search report
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: FORMOTEROL SUPERFINE FORMULATION

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical formulation for use in the administration of a long-acting β_2 -agonist by inhalation. In particular this invention relates to a chemically stable highly efficient formoterol 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 03/074024 A1

FORMOTEROL SUPERFINE FORMULATION**Field of the invention**

The present invention relates to a pharmaceutical formulation for use in the administration of a long-acting β_2 -agonist by inhalation.

Background of the invention

5 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
10 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
15 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
20 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
25 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 without obvious fibrosis (American Toracic Society). Each condition is treated as specific diseases.

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

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-
10 inflammatory capabilities, e.g. represented by suppression of release of the pro-inflammatory cytokines.

 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.
15 Moreover, they have limited effects in COPD, since this disease involves 'irreversible' airways obstruction. The development of longer acting 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-
20 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 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.

25 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 findings beta-adrenergic agonist therapy has been proposed as a possible

treatment for accelerating the resolution of pulmonary oedema in patients with acute pulmonary oedema (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,"
5 "Respiratory Drug Delivery, 144-151,144 (CRC Press, 1989).

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

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
10 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 the solution, are generated.

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

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

- i) impaction, a function of particle inertia;
- 20 ii) sedimentation due to gravity; and
- iii) diffusion resulting from Brownian motion of fine, submicrometer (< 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
25 of the conducting airways, and in particular for β_2 -agonists, it has been 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). 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.

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. 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.

Formoterol, {(R,R)-(±)-N-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxy-phenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-phenyl]formamide} is a selective β_2 -receptor agonist, exerting, upon inhalation, a prolonged bronchodilation up to 12 hours. It is currently marketed as CFC formulation (Foradil®).

In view of the above considerations, it would be highly advantageous to provide highly efficient formoterol formulation to be administered by pMDI characterized by a deeper lung penetration wherein, unexpectedly, the systemic exposure is not significantly higher than that of the formulations currently on the market.

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 formoterol as active ingredient, a HFA propellant and a suitable amount of co-solvent wherein the active ingredient is completely dissolved in the propellant-cosolvent system and the amount of residual water is less than 1500 ppm on the total weight of the formulation. Said solution is able of providing 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 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.

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

As a preferred aspect of the present invention, we provide a pharmaceutical aerosol formulation comprising 0.003-0.192% w/v formoterol or one of its pharmaceutically acceptable salt such as fumarate as active ingredient in solution in a liquefied HFA propellant and a co-solvent preferably
10 selected from a pharmaceutically acceptable alcohol, characterized in that the fraction of particles equal or less than 1.1 micron is higher or of at least 30% and the content of humidity as determined by Karl-Fischer method is less than 1500 ppm. Advantageously the pH of the formulation is to between 2.5 and 5.0 as determined in the model vehicle system reported in EP 1157689.

15 It has been surprisingly found that following the administration of formoterol solution formulations with a significant fraction of particles of or below 1.1 micron the plasma levels of the active ingredient in the earlier phase of absorption compare to those of the CFC reference formulation on the market (Foradil) which has a small fraction of particles below 1.1 micron.

20 Moreover, it has been found that the total systemic exposure corresponding to the fraction of drug absorbed through the lung plus the amount swallowed and absorbed through the gut is slightly inferior to that of the reference formulation, making the formulation of the invention potentially better tolerated.

25 A low systemic exposure of formoterol is particularly advantageous, since the extent of drug absorbed into the blood stream is responsible of the side effects on the cardiovascular system.

As reported by the applicant in EP1157689, through the adjustment of the apparent pH it is possible to dramatically improve the chemical stability of formoterol in solution in a HFA propellant and a cosolvent. The addition of a low amount of isopropyl myristate may further improve the chemical stability of the compound.

It has now been found, as demonstrated in Example 3, that formoterol in this kind of formulation is extremely sensitive to the residual humidity and for amount of water higher than 1500 ppm on the total weight of the formulation its content decreases to such a level (less than 90% w/w) which is not longer acceptable for pharmaceutical purposes. The influence of a residual water content on the chemical stability of the active ingredient is particularly dramatic in high efficiency superfine formulations lacking of isopropyl myristate.

In the prior art HFA solution formulations of β_2 -agonists' for aerosol delivery through pressurized metered-dose inhalers have been disclosed.

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. Although formoterol is cited among other active ingredients, no example is reported. As far as β_2 -agonists are concerned, only formulations containing fenoterol, a short acting derivative not chemically related to formoterol are exemplified. Furthermore, apart from ipratropium bromide, in WO 94/13262 no guidance is given 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 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. The document is silent about the effects of water on β_2 -agonists and especially about the effect that an amount of residual water higher than 1500 ppm might have on the chemical stability of formoterol in solution in the propellant/cosolvent system.

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

WO 98/34595 in the name of Jago Research refers to aerosol formulations in the form of solutions or suspensions in which the propellant is a mixture of a HFA and carbon dioxide. The presence of carbon dioxide can improve either physical and chemical stability of active compounds. Formoterol is cited among the active compounds which can be used but no examples are reported.

WO 00/06121 in the name of Jago Research refers to propellant mixtures for aerosol containing dinitrogen monoxide and a hydrofluoroalkane in the preparation of suspension and solution aerosols. The use of dinitrogen monoxide may improve the stability at storage of oxidation-sensitive active ingredients. As far as LABAs such as formoterol fumarate and salmeterol xinafoate, only examples referred to suspensions are reported.

WO 99/65460 in the name of Baker Norton claims pressurised MDI's containing stable formulations of a β_2 -agonist drug in suspension or solution. Examples refer to solutions of formoterol fumarate containing an HFA propellant and ethanol as a co-solvent, filled in conventional aluminium or

plastic coated glass cans. Samples stored under accelerated conditions (40°C, 75% relative humidity) for a very short period, one month, exhibited about 10% loss of drug. According to the pharmaceutical guideline ICH Q1A "Stability Testing of new Active Substances (and Medicinal Products)" of October 1993, a 5% change in assay of the active ingredient from its initial value does not meet the criteria of acceptance. Moreover, even said document is silent about the dramatic effect of residual water on the chemical stability of formoterol and its salts.

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 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 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 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 generically stated that humidity, in the case of certain active ingredients such as formoterol, could be detrimental to the (chemical) stability during storage. Formoterol-based HFA 134a solution formulations containing 12% w/w ethanol with or without 1.0% w/w IPM are reported in example 5. No guidance is given in EP

1157689 for further improving the stability of the relevant formulations by strictly controlling the residual amount of water, in particular when IPM, which improves the chemical stability of formoterol, is avoided. There is no preference in EP 1 157 689 for compositions containing IPM or not.

5 As mentioned above, 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
10 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).

15 Accordingly, another object of the present invention is to provide highly efficient formoterol formulations 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 (*vide supra*).
20 Moreover, in view of the aforementioned characteristics, it might be possible to develop formulations comprising fixed combinations of formoterol and a steroid wherein the latter one could be present in a lower dose, by maintaining the same therapeutic effect.

25 A further aspect of the present invention is to provide highly efficient formoterol 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 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 formoterol 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 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 oedema 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 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, 5 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 and the propellant.

Examples of HFA propellants include 1,1,1,2-tetrafluoroethane 10 (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).

The co-solvent is selected from the group of lower alkyl (C_1 - C_4) 15 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. Since the presence of water has to be avoided as much as possible, the co- 20 solvent will be even more preferably anhydrous ethanol, optionally dried on 3 Å sieves. 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 25 comprised between 5 and 30% w/w, preferably between 10 and 20% w/w, even more preferably between 12 and 15% w/w.

Active ingredients which may be used in the aerosol compositions of

the invention are formoterol and stereoisomers, physiologically acceptable salts and solvates thereof.

Suitable physiological salts include chloride, bromide, sulphate, phosphate, maleate, fumarate, tartrate, citrate, benzoate, mesilate, ascorbate, 5 salicylate, acetate, succinate, lactate, glutarate or gluconate.

In one of the embodiments of the invention, we prefer to use (R,R)-($\pm$) formoterol more preferably in the form of fumarate salt.

Said active ingredient can be used alone or in combination with steroids such as beclometasone dipropionate (BDP), flunisolide, mometasone furoate, 10 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.

15 The preferred combinations concern formoterol and BDP, budesonide or its 22R-epimer.

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

In the foregoing drug concentrations are given as (w/v) and as fumarate 20 salt. The corresponding percentages as (w/w) can be calculated by determining the density of the vehicle.

The formulation according to the invention 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 63 μ l. 100 μ l is also suitable. 25

The concentration of formoterol will vary between 0.003 and 0.192% w/v, preferably between 0.006 and 0.048% w/v in order to deliver 3 to 48 μ g,

preferably 6 or 12 μg per actuation.

For instance, for a 12 μg dose, when a 100 μl metering volume is used, the final concentration of formoterol fumarate delivered per actuation would be 0.012% w/v; where a 50 μl metering volume is used, the final
5 concentration of formoterol fumarate would be doubled, e.g. 0.024% w/v and where a 63 μl metering volume is used, which is the preferred one, the final concentration would be 0.019% w/v.

The intended dose regimen is twice or once daily, where the suitable daily dose is in the range of 6 to 48 μg .

10 The apparent pH range is advantageously between 2.5 and 5.0, preferably between 3.0 and 4.5. Strong mineral acids preferably selected from hydrochloric, nitric, phosphoric acid can be 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
15 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 0.019% w/v formoterol fumarate solutions in 12% w/w ethanol and HFA 134a q.s. to about 10 ml, an amount comprised between 3.85 and 4.85 μl of 1 M HCl is advantageously added, preferably between 4.15 and
20 4.55 μl of 1 M HCl, with the optimum of 4.35 μl . In more general terms, the concentration of 1 M HCl is between 0.030% w/w and 0.045% w/w, preferably between 0.035% and 0.040% w/w on the total weight of the formulation.

The amount of water is lower than 1500 ppm, preferably lower than
25 1000 ppm, even more preferably lower than 500 ppm on the total weight of the formulation.

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.

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 the co-pending application n. WO 02/72448 .

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.

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, 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.

Valve materials, especially the material of manufacture of the metering chamber, will preferably be manufactured of a material which is inert to and
5 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 acetals, especially PBT.

Materials of manufacture of the metering chamber and/or the valve stem
10 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
15 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
20 through the metering valve into the canister.

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
25 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. Preferably, the processes are 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.

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.

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.

Since the ingress of water into the formulation needs to be avoided, it may be desired to overwrap the MDI product in a package, preferably flexible, capable of resisting water ingress. It may also be desired to incorporate a material within the packaging which is able to adsorb any propellant and co-solvent which may leak from the canister. (e.g. a molecular sieve).

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) 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.

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 and chronic bronchitis can also benefit of this kind of formulation.

The invention is illustrated with reference to the following examples.

Example 1 - Superfine formoterol HFA formulation

A formulation was prepared with the composition as follows:

<i>Components</i>	<i>Amounts</i>		
	Per unit		Nominal dose
		%	μg
Formoterol fumarate	1.92 mg	0.019 w/v	12
Anhydrous ethanol	1416.7 mg	12 w/w	-
HCl 1 M	4.40 mg*	0.037 w/w	-
HFA 134a (q.s. to 10.09 ml)	11808 mg	-	-

* equivalent to 4.35 μl

The formulation (120 actuations/canister, overage of 40 actuations) was

filled in standard aluminum canisters (two stage pressure filling) under pressure and fitted with a metering valve having a 63 μ l metering chamber. Two actuators were used with orifice diameter of 0.30 and 0.42 mm. Results were obtained as a mean of 2 cans.

- 5 The aerodynamic particle size distribution was determined by ACI, according to the description on page 17 lines 4 to 12.

The delivery characteristics of the formulation are reported in Table 1 in comparison with the reference CFC formulation currently available on the market (Foradil). In particular the following parameters are reported: i) 10 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 equal or 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 15 particles equal or less than 1.1 microns (S6-AF); iv) "superfine" fraction: ratio between the "superfine" dose and the respirable dose.

Table 1 - Delivery characteristics of the formoterol HFA solution formulations of the Ex.1.

	Nominal Dose (μ g)	Delivered dose (μ g)	Respirable dose (μ g)	Respirable fraction (%)	Superfine dose (μ g)	Superfine Fraction (%)
Formulation Ex1 Act 0.30 mm	12	10.02	3.31	32.5	2.53	76.4
Formulation Ex 1 Act 0.42 mm	12	10.84	2.14	19.7	1.57	73.3
Foradil	12	11.1	5.70	51.4	1.18	20.7

The results show that the reference formulation upon actuation shows a higher respirable fraction, while the formulations of the invention give rise to a dramatically higher percentage of particles with a diameter equal or less than 1.1 microns, particles which are thought to better reach the distal tract of the bronchioles.

Example 2 - Pharmacokinetics study

The aim of the study was to evaluate the pharmacokinetics of formoterol in 6 healthy volunteers after single administration of the formoterol formulations of Example 1 at 120 µg dose (10 shots x 12 µg/shot) in comparison with the marketed CFC formulation (Foradil). The experimental protocol is reported as follows:

Treatments

- Foradil CFC 120 µg. (10 shots x 12 µg/shot): Reference formulation
- Formoterol/HFA orifice 0.42mm 120 µg. (10 shots x 12 µg/shot): Test formulation
- Formoterol/HFA orifice 0.30mm 120 µg. (10 shots x 12 µg/shot): Test formulation

The study was a single dose cross-over study; subjects received the drug at 8 a.m. The wash-out among different treatments was of at least 1 weeks. Patients were instructed to take 10 doses. Time 0 for each dose was defined as the time when the MDI is first actuated.

Bioanalysis

Assay of formoterol was carried out employing HPLC/MS validated method with a LOQ of 2pg/mL.

The pharmacokinetics parameters are reported in Table 2 while in Figure 1 the plasma concentration in the first two hours are shown.

Table 2 - Pharmacokinetics parameters

	Foradil CFC	Formoterol HFA of Ex.1 0.42 mm	Formoterol HFA of Ex.1 0.30 mm
C _{max} (pg ml ⁻¹)	159 ± 34	150 ± 36	158 ± 32
AUC _(0-20min) (pgml ⁻¹ *h)	35.4 ± 9,0	34.3 ± 7,3	36.5 ± 7.3
AUC _t (pgml ⁻¹ *h)	655 ± 153	611 ± 103	578 ± 98

C_{max} is the maximum plasma concentration

AUC_{0-20 min} is the area under the curve of the plasmatic levels from time
5 0 h to 20 minutes;

AUC_t is the area under the curve of the plasmatic levels from time 0 h
to the last measurable data point.

The results demonstrate that the formoterol formulations of Example 1,
despite their different particle size distribution characterized by a high fraction
10 of particles equal or less than 1.1 µm, show plasma levels in the 0 to 20 min
time interval, that reflects the amount of drug absorbed from the lung,
comparable to the reference formulation.

Surprisingly, the total systemic exposure (see Figure 1), corresponding
to the fraction of drug absorbed through the lung plus the amount swallowed
15 and absorbed through the gut, is slightly lower with the formulations of the
invention than with the reference one. This may be considered as an advantage
since for a drug that exert its activity at the lung level, a reduced systemic
exposure may translate in a decreased risk of undesired systemic effects.

In a preliminary clinical trial it was also demonstrated that the
20 formulations of Examples 1 and 2 have a bronchodilator action equivalent to
that of the reference formulation in CFC propellant and a good tolerability.

Example 3 – Effect of the residual humidity on the formoterol assay

The formulation of Example 1 filled in standard aluminum cans was

stored in different conditions (25°C, 40°C) and for different times (0, 3, 6 months).

The assay of formoterol was determined by HPLC while the water content was determined by Karl-Fischer method.

5 The results, reported in Figure 2, show an inverse linear correlation between the assay of formoterol and the residual amount of water. The numbers between brackets refer to time and temperature condition, respectively. The formoterol assay for a residual humidity lower than 1500 ppm meets the requirements of the ICH guideline Q1A, whereas for a residual
10 humidity higher than 1500 ppm, the assay decreases below 90%.

Example 4 – Stability study

A stability study on a formulation prepared according to the Example 1 was initiated storing the cans upright and inverted at 5°C.

Assays of formoterol and its main related substances (degradation
15 products) were determined by HPLC.

At twelve months the formoterol assay is higher than 95% and therefore meets the requirements of the ICH guideline Q1A. Under these storage conditions, the water content maintains below 1000 ppm.

The storage conditions are the same of that of the reference product
20 Foradil® whereas the shelf life is better, as the latter has to be kept at refrigerator temperature for maximum nine months.

CLAIMS

1. A pharmaceutical aerosol formulation to be administered by pressurized metered dose inhalers which comprises an active ingredient selected from
5 formoterol or a stereoisomer, physiologically acceptable salt and solvate thereof, in a solution of a liquefied HFA propellant and a co-solvent, characterised in that the amount of residual water is less than 1500 ppm on the total weight of the formulation.
2. A pharmaceutical formulation according to claim 1 wherein the amount
10 of residual water is less than 1000 ppm.
3. A pharmaceutical formulation according to claim 1 wherein the amount of residual water is less than 500 ppm.
4. A pharmaceutical formulation according to claims 1-3 wherein the
15 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 S6-AF, according to the method referred to in the description on page 17 lines 4 to 12.
5. A pharmaceutical formulation according to claims 1-4 wherein the
20 superfine fraction is higher than 50%.
6. A pharmaceutical formulation according to claims 1-5 wherein the active ingredient is (R,R)-($\pm$)-formoterol fumarate in a concentration comprised between 0.003 and 0.192 % w/v.
7. A pharmaceutical formulation according to claim 6 wherein the active
25 ingredient is in a concentration comprised between 0.006 and 0.048% w/v.
8. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim wherein the pH is comprised between 2.5 and 5.0.

9. A pharmaceutical formulation according to claim 8 wherein the pH is comprised between 3.5 and 4.0.
10. A pharmaceutical formulation according to claims 8 and 9 wherein the pH is adjusted by adding hydrochloric acid.
- 5 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)
10 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 13 wherein ethanol is
15 in anhydrous form.
15. A pharmaceutical formulation according to claims 13-14 wherein the concentration of ethanol is comprised between 10 and 20% w/w.
16. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim filled in a canister having part or all of its internal metallic surfaces made of
20 standard aluminium, stainless steel, anodised aluminium or lined with an inert organic coating.
17. A pharmaceutical formulation according to claim 15 comprising 0.012-0.048% w/v formoterol fumarate, 12% w/w anhydrous ethanol, 0.037% w/w HCl 1 M and HFA 134a.
- 25 18. A pharmaceutical formulation according to claim 15 comprising 0.006-0.024% w/v formoterol fumarate, 12% w/w anhydrous ethanol, 0.023% w/w HCl 1 M and HFA 134a.

19. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim 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
5 such as ipratropium bromide, oxitropium bromide, tiotropium bromide.

20. A pharmaceutical formulation according to any preceding claim filled in a pressurized metered dose inhaler overwrapped in a package capable of resisting water ingress.

21. A pharmaceutical formulation according to claim 20 wherein the
10 package further incorporates a material able to adsorb any propellant and cosolvent which may leak from the canister such as a molecular sieve.

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

- 15 (a) preparing of a solution of one or more active ingredients in one or more co-solvents;
- (b) optionally 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).

Formoterol plasma levels in 6 healthy volunteers after inhalation of a 120 mcg dose

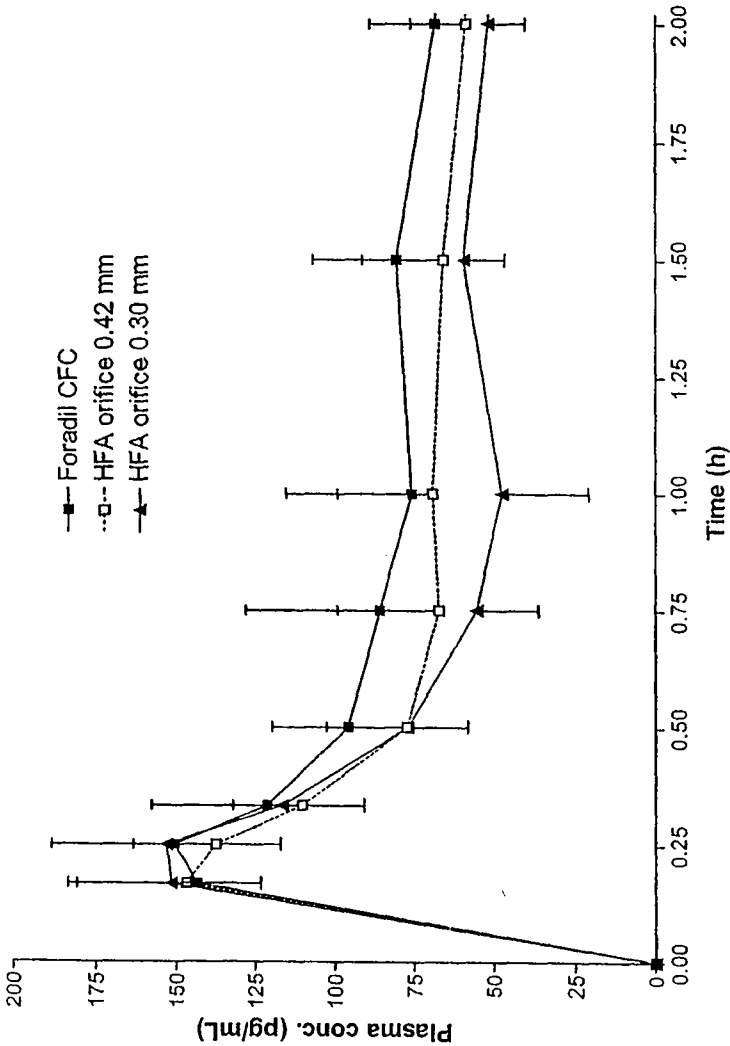
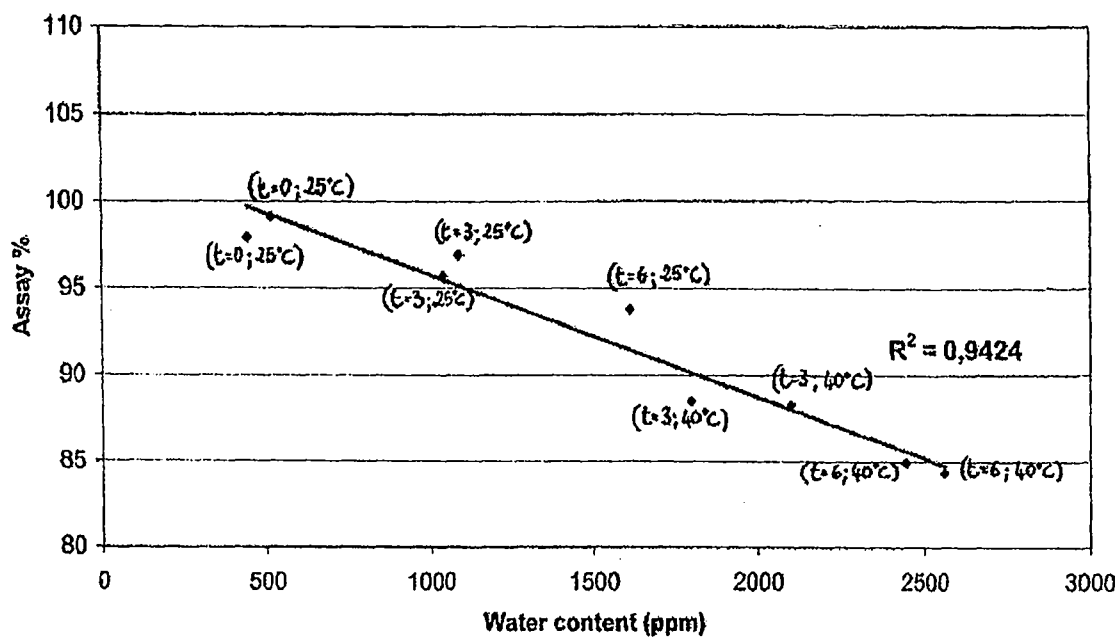


Figure 1

Figure 2

Correlation between the assay of formoterol and the residual water content in the formulation



R^2 is the correlation coefficient deriving from the regression analysis

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01964

A. 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, EP0-Internal, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 004 537 A (CAVANAUGH KELLY A ET AL) 21 December 1999 (1999-12-21) column 2, line 28 - line 46 claims; examples ---	1,4, 6-16,19
X	EP 1 157 689 A (CHIESI FARMA SPA) 28 November 2001 (2001-11-28) page 1, paragraph 1 - paragraph 5 page 2, paragraph 18 - paragraph 22 examples 2-6 ---	1,4, 6-16,19
A	US 6 150 418 A (HOCHRAINER DIETER ET AL) 21 November 2000 (2000-11-21) column 1, line 30 - line 54 examples 1-3 -----	1-22

☐

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.
- *8* 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 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rankin, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/01964

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6004537	A	21-12-1999	AU 2194900 A	03-07-2000
			BR 9916829 A	23-10-2001
			CA 2355932 A1	22-06-2000
			CZ 20012216 A3	17-04-2002
			EP 1140059 A2	10-10-2001
			HU 0200014 A2	29-06-2002
			JP 2002532418 T	02-10-2002
			PL 348809 A1	17-06-2002
			WO 0035441 A2	22-06-2000
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
US 6150418	A	21-11-2000	DE 19847969 A1	20-04-2000
			AT 218331 T	15-06-2002
			AU 6201999 A	08-05-2000
			BG 105391 A	30-11-2001
			BR 9914507 A	26-06-2001
			CA 2343123 A1	27-04-2000
			CN 1333682 T	30-01-2002
			CZ 20011362 A3	12-09-2001
			DE 59901669 D1	11-07-2002
			DK 1121112 T3	16-09-2002
			EE 200100224 A	17-06-2002
			WO 0023065 A2	27-04-2000
			EP 1121112 A2	08-08-2001
			ES 2178479 T3	16-12-2002
			HR 20010255 A1	30-04-2002
			HU 0103925 A2	29-05-2002
			JP 2002527473 T	27-08-2002
			NO 20011663 A	03-04-2001
			PL 348434 A1	20-05-2002
			PT 1121112 T	29-11-2002
			SI 1121112 T1	31-10-2002
			SK 4942001 A3	11-09-2001
			TR 200101096 T2	21-12-2001

PATENT COOPERATION TREATY

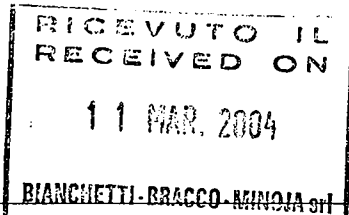
29

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Minoja, Fabrizio
BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.R.L.
Via Rossini, 8
I-20122 Milano
ITALIE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

10.03.2004

Applicant's or agent's file reference

SCB 769 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP 03/01964

International filing date (day/month/year)

26.02.2003

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. 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

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 769 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/01964	International filing date (day/month/year) 26.02.2003	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 5 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 10.03.2004
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 70 340-4659



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/01964**

I. Basis of the report

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

Description, Pages

1-24 as originally filed

Claims, Numbers

1-22 as originally filed

Drawings, Sheets

1-2 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/01964**

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

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

6. Additional observations, if necessary:

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	2,3,5,17,18,20, 21
	No: Claims	1, 4, 6-16, 19, 22
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-22
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/01964

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1: US-A-6 004 537 (CAVANAUGH KELLY A ET AL) 21 December 1999 (1999- 12-21)

D2: EP-A-1 157 689 (CHIESI FARMA SPA) 28 November 2001 (2001- 11-28)

Regarding Novelty

The document D1 discloses (Column 2, lines 28-46; claims; examples):

Pharmaceutical metered dose inhalers containing solutions of formoterol whereby the propellant is HFA134a and the cosolvent is ethanol

The subject-matter of claims 1, 4, 6-16, 19, 22 is therefore not new (Article 33(2) PCT).

The document D2 discloses (page 1, paragraphs 1-5; page 2, paragraphs 18-22; examples 2-6):

Pharmaceutical metered dose inhalers containing solutions of formoterol whereby the propellant is HFA134a and the cosolvent is ethanol

The subject-matter of claims 1, 4, 6-16, 19, 22 is therefore not new (Article 33(2) PCT).

The subject-matter of claims 2, 3, 5, 17, 18, 20, 21 is therefore new (Article 33(2) PCT).

Article 6 PCT and Article 33(2) PCT

The PCT Guidelines state that a disclosure may implicitly prejudice the novelty of an application in the sense that in carrying out the teaching of that prior document, the skilled person would inevitably arrive at a result falling within the terms of the claim (C-IV 7.5).

This is the case with documents D1 and D2. It appears from these disclosures that the skilled person employing these documents would arrive at compositions having less than 1500 ppm residual water.

Regarding Inventive Step

The problem to be solved in the present application is the provision of inhalable solutions of formoterol suitable for incorporation into pressurised metered dose inhaler devices. The solution of the present application resides in the use of a cosolvent for the solubilisation of said drug. Documents D1 and D2 solve this problem in precisely the same way as proposed by the applicant and as a consequence, the subject matter of claims 1, 4, 6-16, 19 is therefore not new (Article 33(2) PCT) or inventive (Article 33(3) PCT). Such remaining subject matter which may be novel over D1 and D2 cannot be considered inventive as they represent obvious choices for the person skilled in the art.

Consequently, the subject matter of claims 1-22 cannot be recognized as it is not yet shown by appropriate information e.g. in form of experimental data, that the claimed subject-matter includes any unexpected or surprising effects.

FORMULACIÓN SUPERFINA DE FORMOTEROL

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica para usar en la administración de un β 2-agonista de acción duradera mediante inhalación.

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 entenderla, esta patología sigue siendo una enfermedad entendida 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 consi Ref.157889 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). 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 -adrenorreceptor 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 $\beta 2$ -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 adecuados (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 β_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 β_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 mejor partículas más pequeñas. 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 a 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). Por lo tanto, las partículas de aerosol medicinal que tienen un diámetro < 0.1 μ 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.

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. 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.

El formoterol, {(R,R)-(±)-N-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-1-metiletil]amino]etil]-fenil]formamida} es un agonista de β_2 -receptor selectivo que ejerce, durante la inhalación, una broncodilatación prolongada hasta de 12 horas. Actualmente se comercializa como formulación de CFC (Foradil®).

En vista de las consideraciones anteriores, sería sumamente favorable proveer formulaciones de formoterol altamente eficientes para ser administradas mediante pMDI caracterizadas por una penetración más profunda en el pulmón en donde, de manera inesperada, la exposición sistémica no es de manera significativa más alta que aquélla de las formulaciones que se encuentran actualmente en el mercado.

BREVE 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 formoterol como ingrediente activo, un propelente HFA y una cantidad adecuada de cosolvente en donde el ingrediente activo es completamente disuelto en el sistema de propelente-cosolvente y la cantidad de agua residual es menor a 1500 ppm en el peso total de la formulación. La solución es capaz de proveer 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.

En las formulaciones de aerosol de submicras de la técnica anterior (entre las que se incluyen formulaciones HFA) solamente han sido reportadas 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).

Como un aspecto preferido de la presente invención, se provee una formulación de aerosol farmacéutico que comprende 0.003-0.192% p/v formoterol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tales como fumarato 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 a o al menos 30% y el contenido de humedad como se determina mediante el método de Karl-Fischer es menor a 1500 ppm. 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.

De manera sorprendente, se ha encontrado que después de la administración de formulaciones de solución de formoterol con una fracción significativa de partículas de o por debajo de 1.1 micras, los niveles en plasma del ingrediente activo en la fase más temprana de absorción se comparan con aquéllos de la formulación de referencia de CFC en el mercado (Foradil) la cual tiene una pequeña fracción de partículas por debajo de 1.1 micras.

Más aún, se ha encontrado que la exposición sistémica total correspondiente a la fracción de fármaco absorbido a través del pulmón más la cantidad tragada y

absorbida a través del intestino es ligeramente inferior a aquélla de la formulación de referencia, lo cual hace la formulación de la invención potencialmente mejor tolerada.

Una exposición sistémica baja de formoterol es particularmente favorable, puesto que el grado de fármaco absorbido en la corriente sanguínea es responsable de los efectos secundarios en el sistema cardiovascular.

Como informa la solicitante en EP 1157689, mediante el ajuste del pH aparente es posible mejorar de manera dramática la estabilidad química de formoterol en solución en un propelente HFA y un cosolvente. La adición de una cantidad baja de miristato de isopropilo puede mejorar aún más la estabilidad química del compuesto.

Ahora se ha encontrado, como se demuestra en el ejemplo-3, que el formoterol en este tipo de formulación es extremadamente sensible a la humedad residual y para una cantidad de agua superior a 1500 ppm en el peso total de la formulación, su contenido disminuye a un nivel tal (menor al 90% p/p) que ya no es aceptable para propósitos farmacéuticos. La influencia de un contenido de agua residual en la estabilidad química del ingrediente activo es particularmente dramática en formulaciones superfinas de alta eficiencia que carecen de miristato de isopropilo.

En la técnica anterior se han descrito formulaciones de solución HFA de β_2 -agonistas para suministro

de aerosol a través de inhaladores de dosis medidas presurizadas.

WO 94/13262 en 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. Aunque se cita el formoterol entre otros ingredientes activos, no se reporta ejemplo alguno. En cuanto a β 2-agonistas, solamente se ejemplifican formulaciones que contienen fenoterol, un derivado de acción corta no relacionado químicamente con el formoterol. Además, aparte de bromuro de ipratropio, en WO 94/13262 no se 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. El documento no menciona nada sobre los efectos del agua en β 2-agonistas y en especial sobre el efecto que una cantidad de agua residual superior a 1500 ppm pudiera tener en la estabilidad química del formoterol en solución en el sistema de propelente/cosolvente.

WO 98/34596, en nombre de 3 M, 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.

WO 98/34595 en nombre de Jago Research se refiere a formulaciones de aerosol en forma de soluciones o suspensiones en las cuales el propelente es una mezcla de un HFA y dióxido de carbono. La presencia de dióxido de carbono puede mejorar cualquiera de las estabilidades física y química de los compuestos activos. El formoterol se cita entre los compuestos activos que se pueden usar, mas no se reportan ejemplos.

WO 00/06121 en nombre de Jago Research se refiere a mezclas de propelente para aerosol que contienen monóxido de dinitrógeno y un hidrofluoroalcano en la preparación de aerosoles de suspensiones y soluciones. El uso de monóxido de dinitrógeno puede mejorar la estabilidad en el almacenamiento de ingredientes activos sensibles a la oxidación. En cuanto a

LABAs tales como fumarato de formoterol y xinafoato de salmeterol, solamente se reportan ejemplos que se refieren a suspensiones.

WO 99/65460 en nombre de Baker Norton reclama MDI's presurizados que contienen formulaciones estables de un fármaco de $\beta 2$ -agonista en suspensión o solución. Los ejemplos se refieren a soluciones de fumarato de formoterol que contienen un propelente HFA y etanol como cosolvente, introducidas en latas de vidrio revestidas de aluminio o plástico convencionales. Las muestras almacenadas bajo condiciones aceleradas (40°C, 75% humedad relativa) durante un periodo muy corto, un mes, presentaron aproximadamente 10% de pérdida de fármaco. De acuerdo con el lineamiento farmacéutico ICH Q1A "Pruebas de estabilidad de nuevas sustancias activas (y productos medicinales)" de octubre de 1993, un cambio del 5% en el ensayo del ingrediente activo de su valor inicial no cumple con los criterios de aceptación. Más aún, incluso ese documento no menciona el efecto dramático del agua residual en la estabilidad química del formoterol y sus sales.

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 menciona genéricamente que la humedad, en el caso de ciertos ingredientes activos tales como formoterol, podría ser dañina a la estabilidad (química) durante el almacenamiento. Formulaciones de solución de HFA 134a a base de formoterol que contienen 12% p/p etanol con o sin 1.0% p/p IPM se reportan en el ejemplo 5. En EP 1157689 no se proporciona guía para mejorar aún más la estabilidad de las formulaciones relevantes al controlar de manera estricta la cantidad residual de agua, en particular cuando IPM, el cual mejora la estabilidad química del formoterol, se evita. No hay

preferencia en EP 1 157 689 por composiciones que contienen o no IPM.

Como se mencionó anteriormente, 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 de formoterol altamente eficientes 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 (*vide supra*). Más aún, en vista de las características antes mencionadas, sería posible desarrollar formulaciones que comprenden combinaciones fijas de formoterol 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 formoterol altamente eficientes 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 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).

Otro aspecto de la invención comprende el uso del formoterol 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 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) y síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las formulaciones de aerosol de la invención comprenden 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 y el propelente.

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 Transcutol®].

De preferencia el cosolvente es un alcohol. El preferido es etanol. Debido a que la presencia de agua se debe evitar tanto como sea posible, el cosolvente será aún con mayor preferencia etanol anhidro, de manera opcional

secado en tamices 3 Å. 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 formoterol y estereoisómeros, sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

Sales fisiológicas adecuadas incluyen cloruro, bromuro, sulfato, fosfato, maleato, fumarato, tartrato, citrato, benzoato, mesilato, ascorbato, salicilato, acetato, succinato, lactato, glutarato o gluconato.

En una de las modalidades de la invención, se prefiere usar (R,R)-(±) formoterol con mayor preferencia en forma de sal fumarato.

Tal ingrediente activo se puede usar solo 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.

Las combinaciones preferidas se refieren a formoterol y BDP, budesonida o su epímero 22R.

La concentración de formoterol en la formulación HFA dependerá de la cantidad terapéutica que se va a suministrar de preferencia en uno o dos accionamientos.

En las concentraciones de fármaco anteriores se dan como (p/v) y como sal fumarato. Los porcentajes correspondientes como (p/p) se pueden calcular al determinar la densidad del vehículo.

La formulación de acuerdo con la invención será introducida 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 formoterol variará entre 0.003 y 0.192% p/v, de preferencia entre 0.006 y 0.048% p/v para suministrar 3 a 48 μ g, de preferencia 6 ó 12 μ g por accionamiento.

Por ejemplo, para una dosis de 12 μ g, cuando se usa un volumen de medición de 100 μ l, la concentración final de fumarato de formoterol suministrado por accionamiento sería 0.012% p/v; donde se usa un volumen de medición de 50 μ l, la concentración final de fumarato de formoterol se duplicaría, por ejemplo 0.024% y donde

se usa un volumen de medición de 63 μ l, el cual es el preferido, la concentración final sería 0.019% p/v.

El régimen de dosis diseñado es dos veces o una vez al día, donde la dosis diaria adecuada se encuentra en el rango de 6 a 48 μ g.

El rango de pH aparente es de manera favorable entre 2.5 y 5.0, de preferencia entre 3.0 y 4.5. Ácidos minerales fuertes de preferencia seleccionados de ácido clorhídrico, nítrico, fosfórico se pueden usar 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 0.019% p/v soluciones de fumarato de formoterol en 12% p/p etanol y HFA 134a q.s. a aproximadamente 10 ml, una cantidad comprendida entre 3.85 y 4.85 μ l de HCl 1M se agrega de manera favorable, de preferencia entre 4.15 y 4.55 μ l de HCl 1M, con el óptimo de 4.35 μ l. En términos más generales, la concentración de HCl 1M es entre 0.030% p/p y 0.045% p/p, de preferencia entre 0.035% y 0.040% en el peso total de la formulación.

La cantidad de agua es menor a 1500 ppm, de preferencia menor a 1000 ppm, aún con mayor preferencia menor

a 500 ppm en el peso total de la formulación.

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.

Para mejorar aún más la 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 la solicitud copendiente n. WO 02/72448.

El cartucho está cerrado con una válvula de 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. De preferencia, los procesos se llevan 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 n. 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.

Puesto que la entrada de agua en la formulación necesita ser evitada, se puede desear envolver en exceso el producto MDI en un paquete, de preferencia flexible, capaz de resistir la entrada de agua. Igualmente, se puede desear incorporar un material dentro del empaque que sea capaz de adsorber cualquier propelente y cosolvente que se pueda salir del cartucho (por ejemplo, un tamiz molecular).

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 dosis "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

Formulación HFA de formoterol superfina

Se preparó una formulación con la composición como sigue:

Componentes	Cantidades		
	Por unidad		Dosis nominal
		%	µg
Fumarato de formoterol	1.92 mg	0.019 p/v	12
Etanol anhidro	1416.7 mg	12 p/p	-
HCl 1M	4.40 mg*	0.037 p/p	-
HFA 134a (q.s. a 10.09 ml)	11808 mg	-	-

*equivalente a 4.35 µl

La formulación (120 accionamientos/cartucho, excedente de 40 accionamientos) se introdujo en cartuchos de aluminio estándar (llenado a presión de dos etapas) bajo presión y equipados con una válvula de medición que tiene una cámara de medición de 63 µl. Se usaron dos accionadores con un diámetro de orificio de 0.30 y 0.42 mm. Los resultados fueron obtenidos como un promedio de 2 latas.

La distribución de tamaño de partícula aerodinámico se determinó mediante ACI, de acuerdo con la descripción en la página 17 líneas 4 a 12.

Las características de suministro de la formulación se reportan en el cuadro 1 en comparación con la formulación CFC de referencia actualmente disponible en el mercado (Foradil). En particular, se reportan 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 igual o 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.

CUADRO 1

Características de suministro de las formulaciones de solución HFA de formoterol del ejemplo 1

	Dosis nominal (μ g)	Dosis suminis- trada (μ g)	Dosis respi- rable (μ g)	Fracción respi- rable (%)	Dosis super- fina (μ g)	Fracción Super- fina (%)
Formu- lación ej 1 Act 0.30 mm	12	10.02	3.31	32.5	2.53	76.4
Formu- lación ej 1 Act 0.42 mm	12	10.84	2.14	19.7	1.57	73.3
Foradil	12	11.1	5.70	51.4	1.18	20.7

Los resultados muestran que la formulación de referencia durante el accionamiento muestra una fracción respirable más alta, mientras que las formulaciones de la invención dan origen a un porcentaje dramáticamente más alto de partículas con un diámetro igual o menor a 1.1 micras,

partículas que se piensa llegan mejor al tracto distal de los bronquiolos.

EJEMPLO 2

Estudio de farmacocinética

El objetivo del estudio fue evaluar la farmacocinética del formoterol en 6 voluntarios sanos después de la administración única de las formulaciones de ~~formoterol~~ del ejemplo 1 a una dosis de 120 µg (10 dosis x 12 µg/dosis) ~~en comparación con~~ la formulación de CFC comercializada (~~Foradil~~). El protocolo experimental se reporta como sigue:

Tratamientos

- Foradil CFC 120 µg (10 dosis x 12 µg/dosis):
Formulación de referencia
- Formoterol/HFA orificio 0.42 mm 120 µg (10 dosis x 12 µg/dosis): Formulación de prueba
- Formoterol/HFA orificio 0.30 mm 120 µg (10 dosis x 12 µg/dosis): Formulación de prueba

El estudio fue un estudio cruzado de una sola dosis; los sujetos recibieron el fármaco a las 8 a.m. El periodo de lavado entre diferentes tratamientos fue de al menos 1 semana. Los pacientes recibieron instrucciones de tomar 10 dosis. El tiempo 0 para cada dosis se definió como el tiempo cuando el MDI es accionado primero.

Bioanálisis

El ensayo de formoterol se llevó a cabo con el empleo del método validado de HPLC/MS con un LOQ de 2 pg/mL.

Los parámetros de farmacocinética se reportan en el cuadro 2 mientras que en la figura 1 se muestra la concentración en plasma en las primeras dos horas.

CUADRO 2

Parámetros de farmacocinética

	Foradil CFC	Formoterol HFA del ej 1 0.42 mm	Formoterol HFA del Ej 1 0.30 mm
C _{max} (pg ml ⁻¹)	159±34-	150±36	158±32
AUC _(0-20 min) (pgml ⁻¹ *h)	35.4±9.0	34.3±7.3	36.5±7.3
AUC _t (pgml ⁻¹ *h)	655±153	611±103	578±98

C_{max} es la concentración en plasma máxima

AUC_{0-20 min} es el área bajo la curva de los niveles plasmáticos del tiempo 0 h a 20 minutos;

AUC_t es el área bajo la curva de los niveles plasmáticos del tiempo 0 h al último punto de datos medibles.

Los resultados demuestran que las formulaciones de formoterol del ejemplo 1, a pesar de su diferente distribución de tamaño de partícula caracterizada por una alta fracción de partículas igual o menor a 1.1 µm, muestran niveles en plasma en el intervalo de tiempo 0 a 20 minutos,

eso refleja la cantidad de fármaco absorbido del pulmón, comparable a la formulación de referencia.

De manera sorprendente, la exposición sistémica total (ver figura 1), correspondiente a la fracción de fármaco absorbido a través del pulmón más la cantidad tragada y absorbida a través del intestino, es ligeramente más baja con las formulaciones de la invención que con la de referencia. Esto se puede considerar como una ventaja ya que para un fármaco que ejerce su actividad a nivel del pulmón, una exposición sistémica reducida se puede traducir en un riesgo reducido de efectos sistémicos no deseados.

En una prueba clínica preliminar se demostró también que las formulaciones de los ejemplos 1 y 2 tienen una acción broncodilatadora equivalente a aquella de la formulación de referencia en propelente CFC y una buena tolerabilidad.

EJEMPLO 3

Efecto de la humedad residual en el ensayo de formoterol

La formulación del ejemplo 1 introducida en latas de aluminio estándar se almacenó en diferentes condiciones (25°C, 40°C) y durante diferentes tiempos (0, 3, 6 meses).

El ensayo de formoterol se determinó mediante HPLC mientras que el contenido de agua se determinó mediante el método de Karl-Fischer.

Los resultados, reportados en la figura 2, muestran una correlación lineal inversa entre el ensayo de formoterol y la cantidad residual de agua. Los números entre paréntesis se refieren al tiempo y condición de temperatura, respectivamente. El ensayo de formoterol para una humedad residual menor a 1500 ppm cumple con los requerimientos del lineamiento ICH Q1A, mientras que para una humedad residual superior a 1500 ppm, el ensayo disminuye por debajo de 90%.

EJEMPLO 4

Estudio de estabilidad

Un estudio de estabilidad en una formulación preparada de acuerdo con el ejemplo 1 se inició al almacenar las latas verticales e invertidas a 5°C.

Los ensayos de formoterol y sus principales sustancias relacionadas (productos de degradación) se determinaron mediante HPLC.

A los doce meses el ensayo de formoterol es superior a 95% y, por ende, cumple con los requerimientos del lineamiento ICH Q1A. Bajo estas condiciones de almacenamiento, el contenido de agua se mantiene por debajo de 1000 ppm.

Las condiciones de almacenamiento son las mismas que aquéllas del producto de referencia Foradil®, mientras que la vida en almacenamiento es mejor, ya que el segundo se

tiene que mantener a temperatura de refrigerador durante un
máximo de nueve meses.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de aerosol farmacéutico para ser administrada mediante inhaladores de dosis medidas presurizadas que comprende un ingrediente activo seleccionado de formoterol o un estereoisómero, sal y solvato fisiológicamente aceptables de los mismos, en una solución de un propelente HFA licuado, y un cosolvente, caracterizada porque la cantidad de agua residual es menor a 1500 ppm en el peso total de la formulación.

2. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad de agua residual es menor a 1000 ppm.

3. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad de agua residual es menor a 500 ppm.

4. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1-3, 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 S6-AF de un Impactor en Cascada Andersen, con relación al contenido de las etapas S6-AF, de acuerdo con el método al que se hace referencia en la descripción en la página 17 líneas 4 a 12.

5. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1-4, caracterizada porque la fracción superfina es superior al 50%.

6. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1-5, caracterizada porque el ingrediente activo es (R,R)-(±)-formoterol fumarato en una concentración comprendida entre 0.003 y 0.192% p/v.

7. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el ingrediente activo está en una concentración comprendida entre 0.006 y 0.048% 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 la reivindicación 8, caracterizada porque el pH está comprendido entre 3.5 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 13, caracterizada porque el etanol está en forma anhidra.

15. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 13-14, caracterizada porque la concentración de etanol está comprendida entre 10 y 20% p/p.

16. 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 hechas de aluminio estándar, acero inoxidable, aluminio anodizado o revestidas con una capa orgánica inerte.

17. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque comprende 0.012-0.048% p/v fumarato de formoterol, 12% p/p de etanol anhidro, 0.037% p/p HCl 1 M y HFA 134a.

18. La formulación farmacéutica de conformidad con

la reivindicación 15, caracterizada porque comprende 0.006-0.024% p/v fumarato de formoterol, 12% p/p de etanol anhidro, 0.023% p/p HCl 1 M y HFA 134a.

19. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende 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.

20. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque se introduce en un inhalador de dosis medidas presurizadas envuelto en exceso en un paquete capaz de resistir la entrada de agua.

21. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque el paquete incorpora además un material capaz de adsorber cualquier propelente y cosolvente que se pueda salir del cartucho tal como un tamiz molecular.

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

- (a) preparación de una solución de uno o más

ingredientes activos en uno o más cosolventes;

(b) de manera opcional, 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).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica para usar en la administración de un β 2-agonista de acción duradera por medio de inhalación. En particular, esta invención se refiere a una formulación de solución HFA de formoterol 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).

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 769 PCT	PARA ACCION ADICIONAL	Ver notificación de Transmisión de Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)
No. de solicitud internacional PCT/EP 03/01964	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 26.02.2003	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>5</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 <u>X</u> Base de la opinión II <u> </u> Prioridad III <u> </u> No se puede establecer una opinión referente a la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial IV <u> </u> Falta de unidad de la invención V <u>X</u> 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 <u> </u> Ciertos documentos citados VII <u> </u> Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII <u> </u> Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la petición 23.09.2003	Fecha de terminación de este reporte 10.03.2004	
Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional: European Patent Office – P.B. 5818 Pantentlaan 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)

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/01964

1. Base del Reporte

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional: *(Las hojas de reemplazo que se han proporcionado a la Oficina de recepción en respuesta a una invitación conforme al artículo 14 son llamadas en este reporte "presentadas originalmente" y no se anexan a este reporte debido a que no contienen enmiendas. (Reglas 70.16 y 70.17)).*

Descripción, páginas:

1-24 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números:

1-22 como se presentaron originalmente

..... **Dibujos, Hojas**

1-2 como se presentaron originalmente

2. Con referencia al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o se proporcionaron a esta administración en el idioma en el que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa conforme a este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o se proporcionaron a esta administración en el siguiente idioma _____ que es:

___ el idioma de una traducción proporcionada para efectos de la búsqueda internacional (conforme a la regla 23.1 (b)).

___ el idioma de publicación de la solicitud internacional (conforme a la Regla 48.3(b)).

___ el idioma de una traducción proporcionada para efectos de examen preliminar internacional (conforme a las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** que se revela en la solicitud internacional, el examen preliminar 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.

___ proporcionado posteriormente a esta administración en forma escrita.

___ proporcionado 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 exposición en la solicitud internacional como se presentó originalmente.

___ se ha proporcionado la declaración de que la información registrada en forma legible por computadora es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. ___ Las enmiendas han dado por resultado la cancelación de:

___ la descripción, páginas:

___ las reivindicaciones, Nos.:

___ los dibujos, hojas:

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
 INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/01964

5. __ Este reporte se ha establecido como si (algunas de) las enmiendas no se hubieran realizado, ya que se ha considerado que van más allá de la descripción como se presenta, (Regla 70.2 (c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas enmiendas se debe referir conforme al punto 1 y anexar a este reporte).

6. Observaciones adicionales, en caso de ser necesarias:

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	2,3,5,17,18,20,21
	No:	reivindicaciones	1,4,6-16,19,22
Actividad Inventiva (IS)	Si:	reivindicaciones	
	No:	reivindicaciones	1-22
Aplicación Industrial (IA)	Si:	reivindicaciones	1-22
	No:	reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones
 ver hoja aparte

Re Punto 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

En esta comunicación se hace referencia a los siguientes documentos; se adherirá a la numeración en el resto del procedimiento:

D1: US-A-6 004 537 (CAVANAUGH KELLY A ET AL) 21 de diciembre de 1999 (21-12-1999)

D2: EP-A-1 157 689 (CHIESI FARMA SPA) 28 de noviembre de 2001 (28-11-2001)

Con referencia a la novedad

El documento D1 describe (columna 2, líneas 28-46; reivindicaciones; ejemplos):

Inhaladores de dosis medidas farmacéuticos que contienen soluciones de formoterol en las cuales el propelente es HFA 134a y el cosolvente es etanol.

Por consiguiente, la materia de las reivindicaciones 1, 4, 6-16, 19, 22 no es nueva (Artículo 33(2) PCT).

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL - HOJA APARTE**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/01964

El documento D2 describe (página 1, párrafos 1-5; página 2, párrafos 18-22; ejemplos 2-6):

Inhaladores de dosis medidas farmacéuticos que contienen soluciones de formoterol en las cuales el propelente es HFA 134a y el cosolvente es etanol.

Por consiguiente, la materia de las reivindicaciones 1, 4, 6-16, 19, 22 no es nueva (Artículo 33(2) PCT).

Por consiguiente, la materia de las reivindicaciones 2, 3, 5, 17, 18, 20, 21 es nueva (Artículo 33(2) PCT).

Artículo 6 PCT y Artículo 33(2) PCT

Los lineamientos del PCT mencionan que una revelación puede perjudicar de manera implícita la novedad de una solicitud en el sentido de que al llevar a cabo la enseñanza de ese documento anterior, el experto de manera inevitable llegaría a un resultado que se encuentra dentro de los términos de la reivindicación (C-IV 7.5). Este es el caso con los documentos D1 y D2. Parece a partir de estas revelaciones que el experto que emplea estos documentos llegaría a composiciones que tienen menos de 1500 ppm de agua residual.

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL – HOJA APARTE**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/01964

Con referencia a la Actividad Inventiva

El problema a solucionar en la presente solicitud es la provisión de soluciones de formoterol inhalables adecuadas para su incorporación en dispositivos de inhalador de dosis medidas presurizadas. La solución de la presente solicitud reside en el uso de un cosolvente para la solubilización del fármaco. Los documentos D1 y D2 solucionan este problema precisamente de la misma manera que propone la solicitante y, como consecuencia, la materia de las reivindicaciones 1, 4, 6-16, 19 no es nueva (Artículo 33(2) PCT) o inventiva (Artículo 33(3) PCT). Tal materia restante que puede ser novedosa con respecto a D1 y D2 no se puede considerar inventiva ya que representan elecciones obvias para el experto en la técnica.

Por consiguiente, la materia de las reivindicaciones 1-22 no se puede reconocer ya que no se muestra aún mediante información apropiada, por ejemplo, en forma de datos experimentales, que la materia reclamada incluye cualesquier efectos inesperados o sorprendentes.

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 769 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 03/01964	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 26/02/2003	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 vas 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:

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.

☐ porque la solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

☒ Ninguna de las figuras

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud internacional No. PCT/EP 03/01964
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		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría°	Mención de documento, con indicación, donde corresponda, de los pasajes relevantes	Relacionado con la reivindicación No.
X	US 6 004 537 A (CAVANAUGH KELLY A ET AL) 21 de diciembre de 1999 (21-12-1999) Columna 2, línea 28 – línea 46 Reivindicaciones; ejemplos ---	1-4, 6-16, 19
X	EP 1 157 689 A (CHIESI FARMA SPA) 28 de noviembre de 2001 (28-11-2001) Página 1, párrafo 1 – párrafo 5 Página 2, párrafo 18 – párrafo 22 ejemplos 2-6 ---	1-4, 6-16, 19
A	US 6 150 418 A (HOCHRAINER DIETER ET AL) 21 de noviembre de 2000 (21-11-2000) Columna 1, línea 30 – línea 54 Ejemplos 1-3 -----	1-22
_ 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 está 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, al ser dicha combinación obvia para un experto en la técnica. '&' 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. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Rankin, R	

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional No.

PCT/EP 03/01964

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6004537	A	21-12-1999	AU 2194900 A 03-07-2000
			BR 9916829 A 23-10-2001
			CA 2355932 A1 22-06-2000
			CZ 20012216 A3 17-04-2002
			EP 1140059 A2 10-10-2001
			HU 0200014 A2 29-06-2002
			JP 2002532418 T 02-10-2002
			PL 348809 A1 17-06-2002
			WO 0035441 A2 22-06-2000
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
US 6150418	A	21-11-2000	DE 19847969 A1 20-04-2000
			AT 218331 T 15-06-2002
			AU 6201999 A 08-05-2000
			BG 105391 A 30-11-2001
			BR 9914507 A 26-06-2001
			CA 2343123 A1 27-04-2000
			CN 1333682 T 30-01-2002
			CZ 20011362 A3 12-09-2001
			DE 59901669 D1 11-07-2002
			DK 1121112 T3 16-09-2002
			EE 200100224 A 17-06-2002
			WO 0023065 A2 27-04-2000
			EP 1121112 A2 08-08-2001
			ES 2178479 T3 16-12-2002
			HR 20010255 A1 30-04-2002
			HU 0103925 A2 29-05-2002
			JP 2002527473 T 27-08-2002
			NO 20011663 A 03-04-2001
			PL 348434 A1 20-05-2002
			PT 1121112 T 29-11-2002
			SI 1121112 T1 31-10-2002
			SK 4942001 A3 11-09-2001
			TR 200101096 T2 21-12-2001

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual	WIPO	
Oficina Internacional	OMPI	
(43) Fecha de Publicación Internacional 12 de septiembre de 2003 (12.09.2003)	PCT	(10) Número de Publicación Internacional WO 03/074024 A1
(51) Clasificación de Patente Internacional ⁷ : 31/485	A61K 9/00,	(74) Agentes: MINOJA, Fabrizio et al ; Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Rossini, 8, I-20122 Milano (IT).
(21) Número de Solicitud Internacional:	PCT/EP03/01964	(81) Estados Designados (<i>nacional</i>): 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) Fecha de Presentación Internacional: 26 de febrero de 2003 (26.02.2003)		
(25) Idioma de presentación:	Inglés	(84) Estados Designados (<i>regional</i>): 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).
(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		Publicada: ----- con reporte de búsqueda internacional. ----- antes de la expiración del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones y para volverse a publicar en caso de recibir enmiendas.
(71) Solicitante (<i>para todos los Estados designados excepto US</i>): CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. [IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).		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.
(72) Inventores; e		
(75) Inventores/Solicitantes (<i>solamente para US</i>): DAVIES, Rebecca, Jaine [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, 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).		

(54) Título: FORMULACIÓN SUPERFINA DE FORMOTEROL

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica para usar en la administración de un β 2-agonista de acción duradera por medio de inhalación. En particular, esta invención se refiere a una formulación de solución HFA de formoterol 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).

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 03/01964 Solicitud Internacional No.
26 de febrero de 2003 (26.02.2003) 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 769 PCT

Casilla No. I TÍTULO DE LA INVENCION FORMULACIÓN SUPERFINA DE FORMOTEROL				
Casilla No. II SOLICITANTE Esta persona es también inventor				
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). CHIESI FARMACEUTICI S.p.A Via Palermo 26/A 43100 PARMA Italy. Estado (esto es, país) de nacionalidad: IT Estado (esto es, país) de residencia: IT			No. telefónico	
			No. de facsímile	
			No. de teleimpresor	
			No. de registro de la solicitante con la Oficina	
Esta persona es ☐ 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)				
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). DAVIES, Rebecca Jaine Via Palermo 26/A 43100 PARMA Italy Estado (esto es, país) de nacionalidad: GB Estado (esto es, país) de residencia: IT			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				
Esta persona es ☐ 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 una hoja de continuación.				
Casilla No. IV AGENTE O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA				
Por la presente, la persona identificada más adelante es/ha sido nombrada para actuar en representación de la solicitante(s) ante las Autoridades Internacionales competentes como: ☒ agente ☐ representante común				
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) MINOJA, Fabrizio; BIANCHETTI, Giuseppe; BANFI, Paolo BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.r.l. Via Rossini, 8 20122 MILANO Italy 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.			No. telefónico +39 02 76021218	
			No. de facsímile +39 02 783078	
			No. de teleimpresor	
			No. de registro del agente con la Oficina	

Continuación de la casilla No. III OTRA(S) SOLICITANTE(S) Y/U (OTROS) INVENTOR(ES)				
Si no se utiliza ninguna de las siguientes subcasillas, esta hoja no se debe incluir en el petitorio				
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 26/A 43100 PARMA Italy			Esta persona es: ☐ solamente solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solamente inventor (si marca esta casilla, no llenar más adelante)	
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 26/A 43100 PARMA Italy			Esta persona es: ☐ solamente solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solamente inventor (si marca esta casilla, no llenar más adelante)	
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 26/A 43100 PARMA Italy			Esta persona es: ☐ solamente solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solamente inventor (si marca esta casilla, no llenar más adelante)	
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 26/A 43100 PARMA Italy			Esta persona es: ☐ solamente solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solamente inventor (si marca esta casilla, no llenar más adelante)	
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.				

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: <i>(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).</i>			Esta persona es:	
BRAMBILLA, Gaetano Via Palermo 26/A 43100 PARMA Italy			☐ solamente solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solamente inventor <i>(si marca esta casilla, no llenar más adelante)</i>	
			No. de registro de la solicitante con la Oficina	
Estado (esto es, país) de nacionalidad: IT		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: <i>(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).</i>			Esta persona es:	
FERRARIS, Alessandra Via Palermo 26/A 43100 PARMA Italy			☐ solamente solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solamente inventor <i>(si marca esta casilla, no llenar más adelante)</i>	
			No. de registro de la solicitante con la Oficina	
Estado (esto es, país) de nacionalidad: IT		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: <i>(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).</i>			Esta persona es:	
			☐ solamente solicitante ☐ solicitante e inventor ☐ solamente inventor <i>(si marca esta casilla, no llenar más adelante)</i>	
			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: <i>(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).</i>			Esta persona es:	
			☐ solamente solicitante ☐ solicitante e inventor ☐ solamente inventor <i>(si marca esta casilla, no llenar más adelante)</i>	
			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: <i>(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).</i>			Esta persona es:	
			☐ solamente solicitante ☐ solicitante e inventor ☐ solamente inventor <i>(si marca esta casilla, no llenar más adelante)</i>	
			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		
☐ Otras solicitantes y/u (otros) inventores se indican en otra hoja de continuación.				

...4...

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

Las siguientes designaciones se hacen por la presente conforme a la Regla 4.9(a):

- Patente regional
- X AP

Patente ARIPO: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudán, SL Sierra Leona, SZ Swazilandia, TZ República Unida de Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, 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)
- X EA

Patente Euroasiática: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Bielorrusia, KG Kyrgyzstán, KZ Kazakhstán, MD República de Moldova, RU Federación Rusa, TJ Tajikistán, TM Turkmenistán y cualquier otro Estado que sea un Estado Contratante del Convenio Euroasiático de Patentes y del PCT.
- X 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.
- X OA

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

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 4.9(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 15 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:

X 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	:

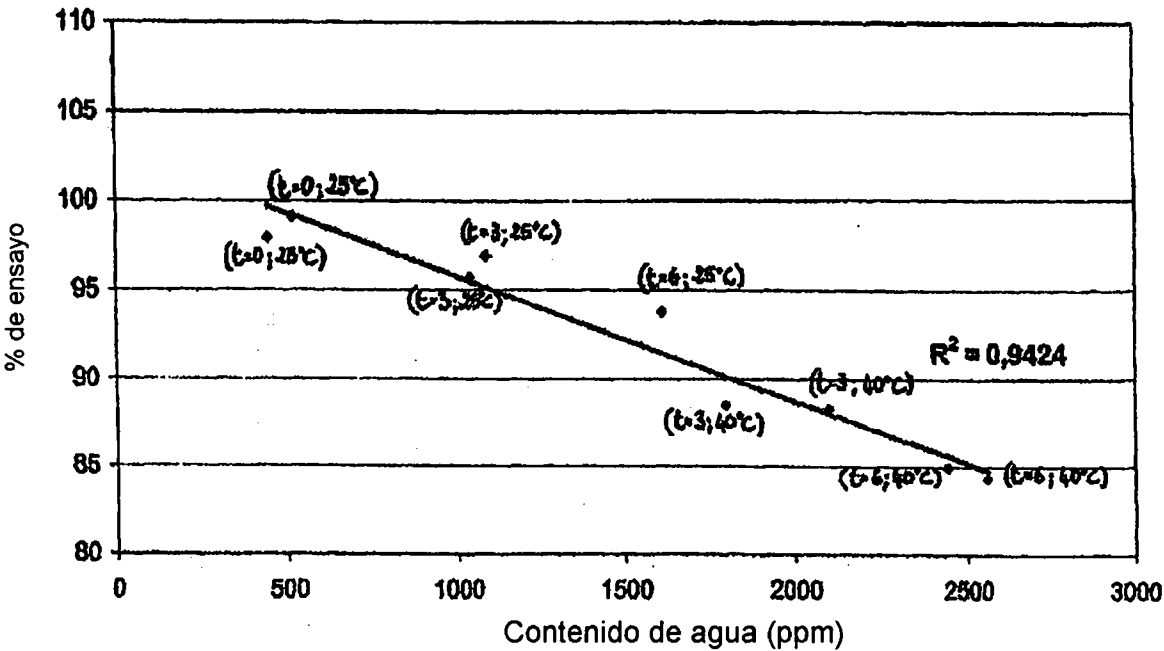
Forma PCT/RO/101 (tercera hoja) (julio de 2002; reimpresión enero de 2003)

Ver notas a la forma de petitorio

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) : 6 descripción (excluyendo parte de listado de secuencias) : 24 reivindicaciones : 3 resumen : 1 Dibujos : 2 Subtotal del número de hojas: 36 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 36 (b) solamente en forma legible por computadora (Fracción 801 (a) (i)) (i) __ listado de secuencias (ii) __ tablas relacionadas con el mismo (c) también en forma legible por computadora (Fracción 801 (a) (ii)) (i) __ listado de secuencias (ii) __ tablas relacionadas con el mismo Tipo y número de medios (diskette, 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 (idioma): : 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 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).		
(Firmado) 26 de febrero de 2003 (26.02.2003) FABRIZIO MINOJA		
Solamente para uso de la Oficina receptora 1. Fecha de la recepción real de la supuesta solicitud internacional: 26 de febrero de 2003 (26.02.2003) 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/		2. Dibujos: X recibidos: __ no recibidos
6. __ Transmisión de la copia de búsqueda retrasada hasta que sean pagados los derechos de búsqueda		
Solamente para uso de la Oficina Internacional		

FIGURA 2

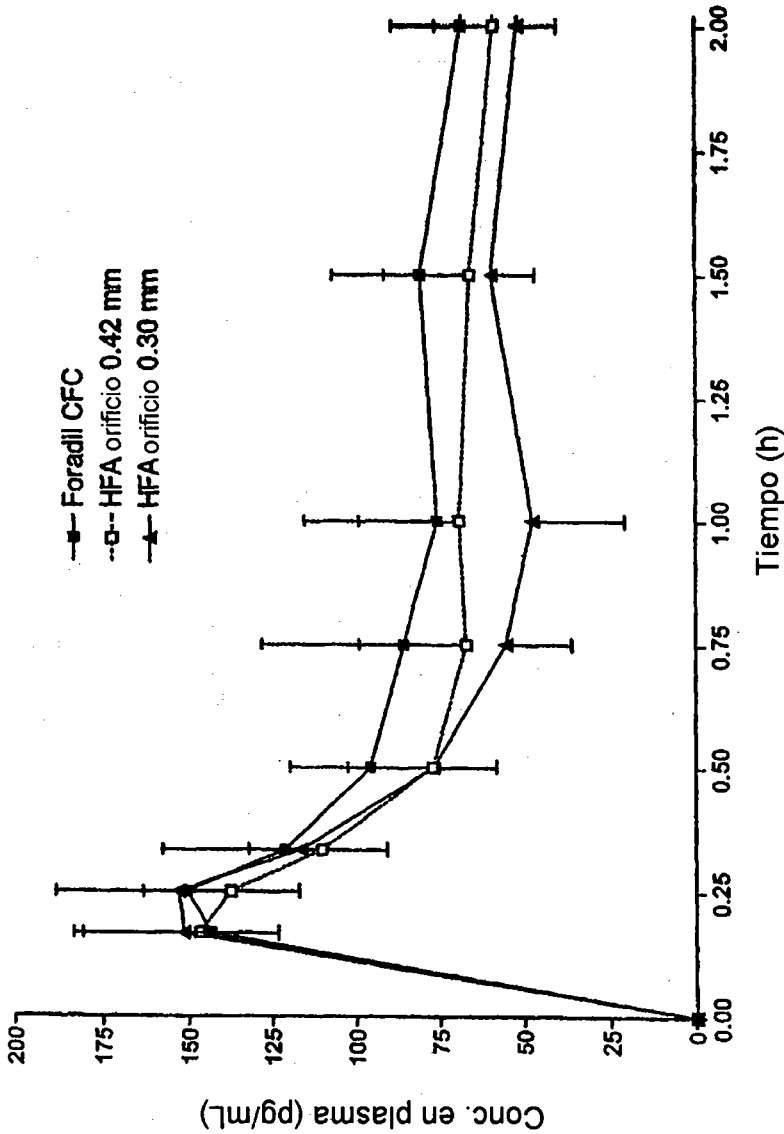
Correlación entre el ensayo de formoterol y el contenido de agua residual en la formulación



R^2 es el coeficiente de correlación que se deriva del análisis de regresión

FIGURA 1

Niveles en plasma de formoterol en 6 voluntarios sanos
después de la inhalación de una dosis de 120 mcg



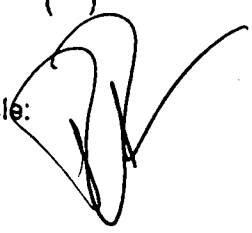
50 93

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04004191 00000000 Folios: 92
Fecha (AMD): 2004-08-27 16:34:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- 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:

94
96

2020
Bogotá D C

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

Oficio N°

08480
08480

569

ASUNTO:

Radicación N°	04-84191
Solicitud internacional	PCT/EP03/01964
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

570 SET. 2004

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 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