



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-77756

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "COMPUESTOS DE ACIDO CARBOXILICO PARA USARSE COMO AGENTES TENSOACTIVOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 69/63 **AG1K9/12**

71. SOLICITANTE **GLAXO GROUP LIMITED**

DOMICILIO **MIDDLESEX, INGLATERRA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

T.P 53.215
Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. **10 AGO 2004**

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 04077756 00000000 Folios: 73
 Fecha (día): 2004-08-16 Hora: 13:00:00
 Trámite: 1 vía electrónica a/s fase nacional y/o internacional
 Dependencia: 2026 División de Nuevas Creaciones

FORMULARIO UNICO 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: GLAXO GROUP LIMITED Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Inglaterra Nacionalidad o Domicilio: Middlesex, Inglaterra Lugar de Constitución: Inglaterra Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
-------------------------------------	---	--

③ SOLICITANTE (72)	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> <u>TP 53.215</u>
-------------------------------------	---	---

④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: LOOKER, Brian, Edgar; LUNNISS, Christopher, James y REDGRAVE, Alison. Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY. Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra
--------------------------------------	--

⑤ **PCT (86)**
 Solicitud Internacional No. PCT/GB03/00547 Fecha: 12/02/03
 Publicación Internacional No. WO 03/068722 A1 Fecha: 21/08/03

⑥ **Título (54) " COMPUESTOS DE ACIDO CARBOXILICO PARA USARSE COMO AGENTES TENSOACTIVOS"**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07C 69/63 A61K 9/12

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	GB	13.02.2002	0203363.7
	GB	13.02.2002	0203369.4

⑨ **Comprobante de Pago No.** 04- 58,641 **Fecha:** Julio 26 de 2004

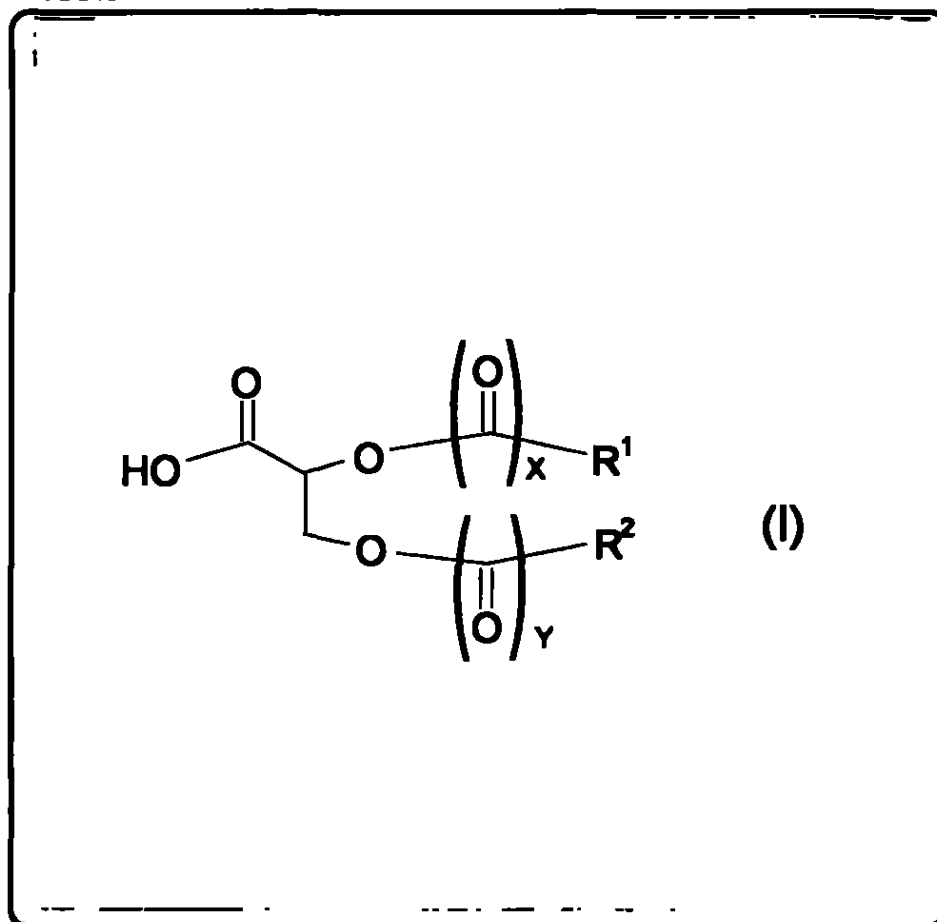
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

MIT : 800176089-2

2

RECEPCIONADO Y LIBERADO

Radicación : 04077736 06300000 Folios: 73
Fecha emisión: 2004-07-26 16:24:40
Estado : en trámite 37% FASE NÚCLEO en PRESENTAR
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 58,641
FECHA : JULIO 26 DE 2004

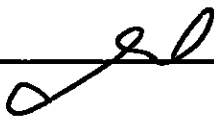
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28715674	26/07/2004	14,980,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 425

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER DE REPRESENTACION LEGAL OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA RESTREPO Y/O ALICIA LLOREDA Y/O JOSE LLOREDA CAMACHO POR GLAXO GROUP LIMITED.

PODER

Firmado: **Graham Brereton**

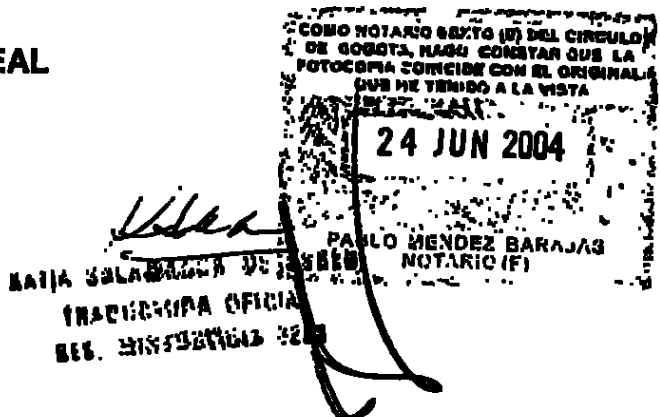
CERTIFICADO NOTARIAL EN ESPAÑOL, EXPEDIDO POR **DE PINNA**, DADO EN LONDRES, EL 22 DE ENERO DE 2001.

Firmado: **John David Woodward**

CERTIFICACION EN ESPAÑOL No. 01/0197 DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN LONDRES.

Fecha: **Enero 24, 2001.**

Firmado: **JAIRO E. BERRIO VILLARREAL**
Cónsul General



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular Jairo Berrío, bajo el número 311039, el día Febrero 8 del 2001.

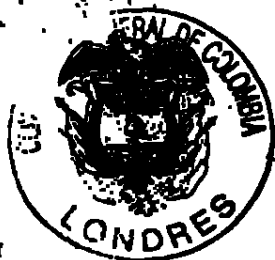
Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.

Katia
KATIA SALASARCA DE ALBINO
TRADUCTORA OFICIAL
C.R. 115138644-288

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 FEB 13 A 11:57
[Firma]
JEF. DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
[Firma]
409576
[Firma]
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES DELEGADAS

COMO NOTARIO ENTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 JUN 2004
PABLO... PAN... AS
NOTARIO



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE: 020 7637 9893 TELEFAX: 020 7637 9804
E-MAIL: CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA:

Que el Señor JOHN DAVID WOODWARD, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, y su firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que GLAXO GROUP LIMITED es una Sociedad debidamente constituida, organizada y existente en Inglaterra y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de este país.

Que el Señor GRAHAM GEORGE BRERETON, en su calidad de Apoderado de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario JOHN DAVID WOODWARD.

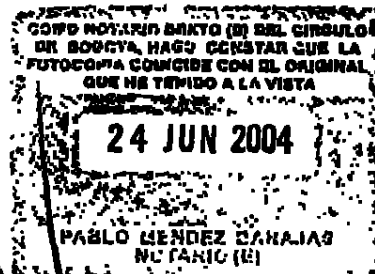
El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veinticuatro (24) días del mes de enero del año dos mil uno (2001).

Certificación No. 01/0197

Derechos: US\$106.00, CANCELADOS.


JAIRO E. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB -8 12:42

OFFICE OF LEGALIZATIONS
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

311039

Jaime Baez

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES DE

COMO NOTARIO SEPTO (R) DEL CIRCUITO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

24 JUN 2004

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Y , el infrascrito, JOHN DAVID WOODWARD, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don GRAHAM GEORGE BRERETON, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra, estando dicho Señor en su citado caracter debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado 12 de julio de 1996, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en Londres, el día de hoy veintidos de enero del año dos mil uno.

COMO NOTARIO PUBLICO DEL CIRCULO DE LONDRA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL.
24 JAN 2004
PABLO M. ALONSO L. GARCIA
NOTARIO

Handwritten signature and initials.

Los abajo firmados,

GLAXO GROUP LIMITED, una
sociedad existente y organizada
bajo las leyes de Inglaterra.

con domicilio en

Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 0NN, INGLATERRA.

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLORED A y/o JOSE LLORED A CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º, nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al párrafo 1º. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLORED A y/o JOSE LLORED A CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones, instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando las antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, perchar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias; y por el presente declaramos desde ahora válidos y buenos cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLORED A y/o JOSE LLORED A CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,

GLAXO GROUP LIMITED, a corporation
organized and existing under the
laws of England.

of
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 0NN

hereby appoint JOSE ANTONIO LLORED A and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLORED A and/or JOSE LLORED A CAMACHO, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1º. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLORED A and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLORED A and/or JOSE LLORED A CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial, or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end: to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all instalments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts; to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make all arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLORED A and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLORED A and/or JOSE LLORED A CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

for GLAXO GROUP LIMITED
by its Attorney

Given and signed this

Graham Brereton

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

Expediente No		04097786	No de Folio
Item		No de Unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

sobre vacío

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/GB 03/00547**A. CLASIFICACION DE MATERIA**

IPC 7 C07C69/63 C07C59/135 A61K9/12 B01F17/00 A61K9/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07C A61K B01F

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, PAJ, Dato WPI, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 96 09816 A (GLAXO WELLCOME INC ;LI BOVET LI (US); JOHNSON KEITH ARTHUR (US)) 4 de abril de 1996 (1996-04-04) citado en la solicitud documento completo	1,7,9-12
A	WO 91 14422 A (MINNESOTA MINING & MFG) 3 de octubre de 1991 (1991-10-03) citado en la solicitud documento completo	1,7,9-12



En el recuadro C se enumeran más documentos.



En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

*** Categorías especiales de documentos citados:**

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

9 de Mayo de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

26/05/2003

Nombre y dirección del correo de ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Kardinal, S

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/GB 03/00547**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 10

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

ver SIGUIENTE INFORMACION hoja PCT/ISA/210

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

Continuación información de PCT/ISA/ 210

Continuación de la Casilla I. 1

A pesar que la reivindicación 10 está dirigida a un método para el tratamiento de un cuerpo animal/humano, el Reporte de Búsqueda se llevo a cabo y está basado en efectos alegados de la composición/compuesto

Continuación de la Casilla I. 1

reivindicaciones Números: 10

Regla 39.1 (iv) PCT - Método para el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 03/00547

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	9609816	A	04-04-1996	AP	742	A	26-04-1999
				AT	187063	T	15-12-1999
				AU	707922	B2	22-07-1999
				AU	3532195	A	19-04-1996
				BG	62839	B1	29-09-2000
				BG	101347	A	30-12-1997
				BR	9509108	A	14-07-1998
				CA	2200986	A1	04-04-1996
				CN	1168630	A,B	24-12-1997
				CZ	9700936	A3	13-08-1997
				DE	69513671	D1	05-01-2000
				DE	69513671	T2	06-04-2000
				DK	783302	T3	29-05-2000
				EE	9700061	A	15-08-1997
				EP	0783302	A1	16-07-1997
				ES	2140706	T3	01-03-2000
				FI	971279	A	26-03-1997
				GR	3032245	T3	27-04-2000
				HU	77377	A2	28-04-1998
				WO	9609816	A1	04-04-1996
				JP	10506887	T	07-07-1998
				MD	970134	A	28-02-1999
				NO	971422	A	23-05-1997
				NZ	292995	A	28-10-1998
				PL	319342	A1	04-08-1997
				RU	2157188	C2	10-10-2000
				SI	783302	T1	29-02-2000
				SK	39397	A3	08-10-1997
				US	5849265	A	15-12-1998
WO	9114422	A	03-10-1991	AU	654813	B2	24-11-1994
				AU	7668691	A	21-10-1991
				CA	2077354	A1	24-09-1991
				DE	69109284	D1	01-06-1995
				DE	69109284	T2	24-08-1995
				DE	69131867	D1	27-01-2000
				DE	69131867	T2	18-05-2000
				EP	0526481	A1	10-02-1993
				EP	0636362	A2	01-02-1995
				EP	0965335	A1	22-12-1999
				ES	2071306	T3	16-06-1995
				JP	5505824	T	26-08-1993
				WO	9114422	A1	03-10-1991
				US	5118494	A	02-06-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/GB 03/00547

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C69/63 C07C59/135 A61K9/12 B01F17/00 A61K9/00		
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 C07C A61K B01F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base searched during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 09816 A (GLAXO WELLCOME INC ;LI BOVET LI (US); JOHNSON KEITH ARTHUR (US)) 4 April 1996 (1996-04-04) cited in the application the whole document	1,7,9-12
A	WO 91 14422 A (MINNESOTA MINING & MFG) 3 October 1991 (1991-10-03) cited in the application the whole document	1,7,9-12
☐ 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 claimed or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification) "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 underlain the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 9 May 2003		Date of mailing of the international search report 26/05/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 29116 München 2 NL - 8525 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 01 021 021 01 Fax (+31-70) 340-2010		Authorized officer Kardinal, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 03/00547

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

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

- 1. ☒ Claims Nos.: 10-
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/AB/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 10 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 10

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Patent Application No

PCT/GB 03/00547

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9609816	A	04-04-1996	
		AP 742 A	26-04-1999
		AT 187063 T	15-12-1999
		AU 707922 B2	22-07-1999
		AU 3532195 A	19-04-1996
		BG 62839 B1	29-09-2000
		BG 101347 A	30-12-1997
		BR 9509108 A	14-07-1998
		CA 2200986 A1	04-04-1996
		CN 1168630 A , B	24-12-1997
		CZ 9700936 A3	13-08-1997
		DE 69513671 D1	05-01-2000
		DE 69513671 T2	06-04-2000
		DK 783302 T3	29-05-2000
		EE 9700061 A	15-08-1997
		EP 0783302 A1	16-07-1997
		ES 2140706 T3	01-03-2000
		FI 971279 A	26-03-1997
		GR 3032245 T3	27-04-2000
		HU 77377 A2	28-04-1998
		WO 9609816 A1	04-04-1996
		JP 10506887 T	07-07-1998
		MD 970134 A	28-02-1999
		NO 971422 A	23-05-1997
		NZ 292995 A	28-10-1998
		PL 319342 A1	04-08-1997
		RU 2157188 C2	10-10-2000
		SI 783302 T1	29-02-2000
		SK 39397 A3	08-10-1997
		US 5849265 A	15-12-1998
WO 9114422	A	03-10-1991	
		AU 654813 B2	24-11-1994
		AU 7668691 A	21-10-1991
		CA 2077354 A1	24-09-1991
		DE 69109284 D1	01-06-1995
		DE 69109284 T2	24-08-1995
		DE 69131867 D1	27-01-2000
		DE 69131867 T2	18-05-2000
		EP 0626481 A1	10-02-1993
		EP 0636362 A2	01-02-1995
		EP 0965335 A1	22-12-1999
		ES 2071306 T3	16-06-1995
		JP 5505824 T	26-08-1993
		WO 9114422 A1	03-10-1991
		US 5118494 A	02-06-1992

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional(43) Fecha de Publicación Internacional
21 de Agosto de 2003 (21.08.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/068722 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07C 69/63, 59/135, A61K 9/12, B01F 17/00, A61K 9/00

(74) Agente: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB03/00547

(22) Fecha de Registro Internacional: 12 de Febrero de 2003
(12.02.2003)

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0203363.7 13 de Febrero de 2002 (13.02.2002) GB
0203369.4 13 de Febrero de 2002 (13.02.2002) GB

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (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).

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

Publicado:

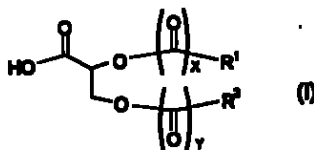
- con reporte de búsqueda Internacional

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): LOOKER, Brian, Edgar [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). LUNNISS, Christopher, James [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). REDGRAVE, Allison [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Gúas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "COMPUESTOS DE ACIDO CARBOXILICO PARA USARSE COMO AGENTES TENSOACTIVOS"

(57) Resumen: La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos, en donde: x representa 0 ó 1; y representa 0 ó 1; R¹ y R² independientemente representan alquileo de 1 a 9 átomos de carbono-fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, la porción fluoroalquilo contiene por lo menos un átomo de flúor y no más de 3 átomos de perfluorocarburo consecutivos, y en donde la porción de R¹ y/o R² está opcionalmente interrumpida por un enlace de éter, procedimientos para su preparación, uso de dichos compuestos en la preparación de formulaciones farmacéuticas en aerosol y dichas formulaciones.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 August 2003 (21.08.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/068722 A1

(51) International Patent Classification: C07C 69/63, 59/135, A61K 9/12, B01F 17/00, A61K 9/00

(74) Agent: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB03/00547

(22) International Filing Date: 12 February 2003 (12.02.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0203363.7 13 February 2002 (13.02.2002) GB
0203369.4 13 February 2002 (13.02.2002) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): LOOKER, Brian, Edgar [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). LUNNISS, Christopher, James [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). REDGRAVE, Alison [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(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, GH, GM, GR, 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).

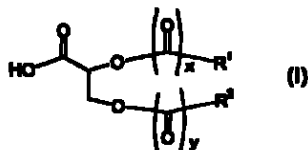
Published:
— with international search report

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.



WO 03/068722 A1

(54) Title: CARBOXYLIC ACID COMPOUNDS FOR USE AS SURFACTANTS



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof, wherein: x represents 0 or 1; y represents 0 or 1; R¹ and R² independently represent -C₁₋₄ alkyleneC₁₋₄ fluoroalkyl, which fluoroalkyl moiety contains at least 1 fluorine atom and not more than 3 consecutive perfluorocarbon atoms and wherein said R¹ and/or R² moiety is optionally interrupted by an ether link, processes for their preparation, use of said compounds in the preparation of pharmaceutical aerosol formulations and said formulations.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

20

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente BAH/PG 4741	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/GB 03/00547	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 12.02.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 13.02.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07C69/63, C07C69/63		
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		
1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 5 páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 08.08.2003	Fecha de terminación de este reporte 05.03.2004	
Nombre y dirección de Correspondencia de la IPEA Oficina de Patente Europea-P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk-Pays Bas Tel. +31 70340-2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70340-3016	Funcionario autorizado Kardinal, S Teléfono No. +31 70 340-3483	

Forma PCT/IPEA/409 (carátula) (Enero 2004)

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/GB 03/00547

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-19 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-12 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

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

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-12
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	1-12
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-9,11-12
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones

Ver hoja separada

Re Item V

Afirmación razonada bajo la Regla 66.2 (a) (ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan dicha afirmación.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO-A-9609816

D2: WO-A-9114422

2. Novedad

2.1 La presente solicitud pertenece a los derivados de alquilenefluoroalquil sustituidos de ácido propanoico 2,3-dihidroxi y su uso en las formulaciones farmacéuticas en aerosol.

2.2 El documento D1 revela bis-fluoroalcanoil-colines para uso en formulaciones en aerosol.

2.3 El documento D2 revela ácidos carboxílicos perfluorados y esterres del mismo para uso en formulaciones en aerosol.

2.4 El objeto de la reivindicación 1 difiere de estos compuestos conocidos para formulaciones en aerosol en la estructura química.

El objeto de la reivindicación independiente 1 y de las reivindicaciones dependientes 2-6 y de las reivindicaciones 7-12 que contienen o usan los compuestos conforme a la reivindicación 1 es, por lo tanto, novedoso (Artículo 33(2) PCT).

3. Nivel Inventivo

3.1 Con respecto a la reivindicación independiente 1, se considera que el documento D1 representa el estado de la técnica más relevante.

3.2 El objeto de la reivindicación 1 difiere en cuanto a que la mitad zwiterionica de fosfato-amonio es reemplazada por una función de ácido carboxílico.

3.3 Por lo tanto el problema a resolver por la presente invención puede ser considerado como la regulación de un compuesto surfactante alternativo para usar en formulaciones farmacéuticas en aerosol.

3.4 Se puede considerar que la solución propuesta en la reivindicación 1 de la presente solicitud implica un nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT). porque no hay una enseñanza en D1 y/o D2, ni parecería obvio para la persona versada en la técnica usar compuestos conforme a la reivindicación 1 con el fin de resolver el problema propuesto.

En consecuencia , el objeto de las reivindicaciones dependientes 2-6 y las reivindicaciones 7-12 que contienen o usan los compuestos conforme a la reivindicación 1 también pueden ser tenidas en cuenta porque comprenden un nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT).

4. Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de la presente reivindicación 10, en cuanto a si es no aplicable industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico, sin embargo, puede permitir reivindicaciones de un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference BAH/PG4741	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/GB 03/00547	International filing date (day/month/year) 12.02.2003	Priority date (day/month/year) 13.02.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07C69/63, C07C69/63		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 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 08.08.2003	Date of completion of this report 05.03.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2200 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018	Authorized Officer Kardinal, S Telephone No. +31 70 340-3483 	

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

1-19 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 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:

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:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/GB 03/00547**

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9,11-12
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/GB03/00547

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

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-9609816

D2: WO-A-9114422

2. Novelty

2.1 The present application pertains to alkylene-fluoroalkyl substituted derivatives of 2,3-dihydroxy propanoic acid and their use in pharmaceutical aerosol formulations.

2.2 Document D1 discloses bis-fluoroalkanoyl-cholines for use in aerosol formulations.

2.3 The document D2 discloses perfluorinated carboxylic acids and esters thereof for use in aerosol formulations.

2.4 The subject-matter of claim 1 differs from these known compounds for aerosol formulations in the chemical structure.

The subject-matter of independent claim 1 and dependent claims 2-6 and of claims 7-12 containing or using the compounds according to claim 1 is therefore novel (Article 33(2) PCT).

3. Inventive Step

3.1 Concerning independent claim 1, document D1 is considered to represent the most relevant state of the art.

3.2 The subject-matter of claim 1 differs in that the zwitterionic phosphate-ammonium moiety is replaced by a carboxylic acid function.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/GB03/00547

3.3 The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as provision of an alternative surfactant compound for use in pharmaceutical aerosol formulations.

3.4 The solution proposed in claim 1 of the present application can be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT), because there is no teaching in D1 and/or D2 nor does it seem obvious for the skilled person that to use the compounds according to claim 1 in order to solve the problem posed.

Accordingly, the subject-matter of dependent claims 2-6 and of claims 7-12 containing or using the compounds according to claim 1 can also be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

4. Industrial Applicability

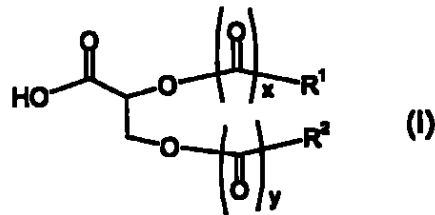
For the assessment of the present claim 10 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

COMPUESTOS DE ACID CARBOXILICO PARA USARSE C. MO
AGENTES TENSOACTIVOS

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos, en donde: x representa 0 ó 1; y representa 0 ó 1; R¹ y R² independientemente representan alquileo de 1 a 9 átomos de carbono-fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, la
 10 porción fluoroalquilo contiene por lo menos un átomo de flúor y no más de 3 átomos de perfluorocarburo consecutivos, y en donde la porción de R¹ y/o R² está opcionalmente interrumpida por un enlace de éter, procedimientos para su preparación, uso de dichos compuestos en la preparación de formulaciones farmacéuticas en
 15 aerosol y dichas formulaciones.



20

25

COMPUESTOS DE ACIDO CARBOXILICO PARA USARSE COMO
AGENTES TENSOACTIVOS

5

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a agentes tensoactivos novedosos y
10 sus formulaciones en aerosol, para utilizarse en la administración de
medicamentos a través de Inhalación.

El uso de aerosoles para administrar medicamentos ha sido
conocido durante varias décadas. Dichos aerosoles en general
comprenden el medicamento, uno o más proporciones de
15 clorofluorocarburo y ya sea un agente tensoactivo o un co-solvente,
tal como etanol. Los propulsores de aerosol más comúnmente
utilizados para medicamentos han sido el propulsor 11 (CCl_3F) y/o
propulsor 114 ($\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{Cl}$) con el propulsor 12 (CCl_2F_2). Sin
embargo, estos propulsores ahora se cree que provocan la
20 degradación del ozono estratosférico y de esta manera existe la
necesidad de proporcionar formulaciones en aerosol para
medicamentos que empleen los así llamados propulsores
"condescendientes con el ozono".

Una clase de propulsores que se cree que tiene efectos de
25 reducción de ozono mínimos en comparación con clorofluorocarburos

convencionales, comprende fluorocarburos y clorofluorocarburos que contienen hidrógeno, y un número de formulaciones en aerosol medicinales que utilizan dichos sistemas de propulsor se describen en, por ejemplo, EP0372777, WO91/04011, WO91/11173, 5 WO91/11495 y WO91/14422. Estas solicitudes están al pendiente de la preparación de aerosoles presurizados para la administración de medicamentos y buscan mejorar los problemas asociados con el uso de nuevas clases de propulsores, en particular, los problemas de estabilidad asociados con las formulaciones farmacéuticas 10 preparadas. Las solicitudes todas proponen la adición de uno o más auxiliares tales como alcoholes, alcanos, éter dimetilico, agentes tensoactivos (incluyendo agentes tensoactivos florados y no florados, ácidos carboxílicos, polietoxilatos, etc.) y aún propulsores de clorofluorocarburo convencionales en pequeñas cantidades que 15 pretenden reducir al mínimo el daño potencial a ozono.

Es esencial que la dosis prescrita de un medicamento en aerosol suministrado a partir de MDI al paciente consistentemente satisface las especificaciones reclamadas por el fabricante y están de acuerdo con los requerimientos de la FDA y otras autoridades de 20 regulación. Es decir, cada dosis suministrada de la lata puede ser igual dentro de las tolerancias marcadas. Por lo tanto, es importante que la formulación sea sustancialmente homogénea a través de la dosis administrada en el momento del accionamiento de la válvula dosificadora.

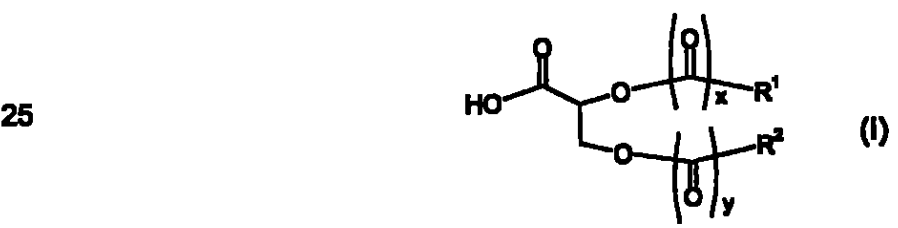
25 En el caso de formulaciones en suspensión, para controlar la

agregación de partículas finas y de esta manera la influencia de la dispersabilidad de la suspensión, está bien establecido en la técnica que se pueden utilizar agentes tensoactivos fluorados para estabilizar suspensiones de fármaco micronizadas en propulsores de fluorocarburo tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (P134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (P227), ver por ejemplo, US4352789, US5126123, US5376359, solicitud de E.U.A. 09/580008, WO91/11173, WO91/14422, WO92/00062 y WO96/09816.

WO 92/00061 describe agentes tensoactivos o fluorados para utilizarse con propulsores de fluorocarburo.

Sorprendentemente, los solicitantes ahora han encontrado que un grupo particular de compuestos con un bajo contenido de flúor novedosos con buenas propiedades de agente tensoactivo pueden ser utilizados para preparar formulaciones aerosol novedosas, y pueden ser ventajosos en términos de proporcionar la estabilidad de la formulación en aerosol, reduciendo la deposición del fármaco, incrementando la vida de almacenamiento, y similares. Además, los compuestos de la invención son adecuadamente solubles en los propulsores de fluorocarburo o de clorofluorocarburo que contienen hidrógeno o sus mezclas, evitando la necesidad de utilizar un auxiliar polar.

De esta manera, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



o una sal o solvato del mismo, en donde:

x representa 0 ó 1;

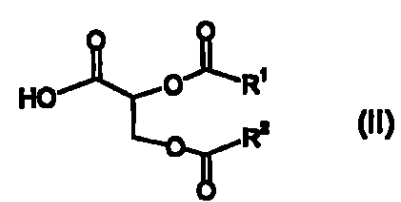
5 y representa 0 ó 1;

R¹ y R² independientemente representan alquileo de 1 a 9 átomos de carbono-fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, la porción de fluoroalquilo contiene por lo menos un átomo de flúor y no más de 3 átomos de perfluorocarburo consecutivos, y en donde la
10 porción de R¹ y/o R² está opcionalmente interrumpida por un enlace de éter.

Los Ejemplos de R¹ incluyen -C₁₋₆ alquileo-O-C₁₋₃ fluoroalquilo, tal como -(CH₂)₂-O-CF₃ o -(CH₂)₂-O-CF₂CF₃ y -C₁₋₃ alquileo-O-C₁₋₃ alquileo-C₁₋₃ fluoroalquilo tal como -(CH₂)₂-O-
15 CH₂CF₃ o -(CH₂)₂-O-CH₂CF₂CF₃.

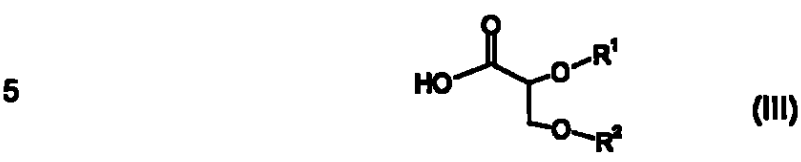
Los Ejemplos de R² incluyen -C₁₋₆ alquileo-O-C₁₋₃ fluoroalquilo, tal como -(CH₂)₂-O-CF₃ o -(CH₂)₂-O-CF₂CF₃ y -C₁₋₃ alquileo-O-C₁₋₃ C₁₋₃ alquileo-fluoroalquilo tal como -(CH₂)₂-O-CH₂CF₃ o -(CH₂)₂-O-CH₂CF₂CF₃.

20 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (II):



en donde R¹ y R² son como se definieron anteriormente.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (III):



en donde R¹ y R² son como se definieron anteriormente.

En las modalidades de la invención, preferiblemente R¹ y R² independientemente representan alquileo de 1 a 9 átomos de carbono-fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, la porción de fluoroalquilo contiene por lo menos un átomo de flúor y no más de 3 átomos de perfluorocarburo consecutivos.

Muy preferiblemente, R¹ representa alquileo de 1 a 6 átomos de carbono-fluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, muy preferiblemente alquileo de 1 a 3 átomos de carbono-fluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en especial alquileo de 2 átomos de carbono-fluoroalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, en particular -CH₂CH₂CF₂CF₃.

Muy preferiblemente, R² representa alquileo de 1 a 6 átomos de carbono-fluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, muy preferiblemente alquileo de 1 a 3 átomos de carbono-fluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en especial alquileo de 2 átomos de carbono-fluoroalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, en particular -CH₂CH₂CF₂CF₃.

Muy preferiblemente, R¹ representa lo mismo que R².

De preferencia, x representa 1.

De preferencia y representa 1.

De preferencia x representa lo mismo que y.

Las sales incluyen sales de metal alcalino tales como sales de sodio y potasio y de alquilamino terciario, tales como ter-butilamonio.

Preferiblemente, los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) estarán presentes como el ácido libre.

Los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) contiene uno o más centros quirales, se entenderán que los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) incluyen todos los isómeros ópticos de los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) y sus mezclas, incluyendo sus mezclas racémicas.

En un aspecto más, la invención proporciona una formulación en aerosol farmacéutica, la cual comprende un medicamento en partículas, un propulsor de fluorocarburo o de clorofluorocarburo que contiene hidrógeno, o sus mezclas, y un compuesto de la fórmula (I) como se describió anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) empleados para la preparación de formulaciones de acuerdo con la presente invención son estabilizadores efectivos a bajas concentraciones con relación a la cantidad de medicamentos. De esta manera, la cantidad del compuesto de la fórmula (I), (II) o (III) empleado deseablemente está en la escala de 0.05% a 20% p/p, en particular de 0.5% a 10% p/p, más particularmente de 0.5% a 5% p/p, con relación al medicamento.

El tamaño de partícula del medicamento en partículas (por ejemplo, micronizado) debe ser tal que permita la inhalación de sustancialmente todo el medicamento en los pulmones o cavidad nasal después de la administración de la formulación en aerosol y de esta manera será menor que 100 micras, deseablemente menor que 20 micras, y de preferencia tendrá un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) en la escala de 1-10 micras, por ejemplo, 1-5 micras.

La formulación en aerosol final deseablemente contiene de 0.005-10% p/p, de preferencia 0.005-5% p/p, en especial 0.01-1.0% p/p, del medicamento con relación al peso total de la formulación.

Los medicamentos que pueden ser administrados con formulaciones en aerosol de acuerdo con la invención incluyen cualquier fármaco útil en terapia de inhalación y que pueda ser presentado en una forma que sustancial y completamente sea insoluble en el propulsor seleccionado. De esta manera, los medicamentos apropiados se seleccionan de, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones anginales, por ejemplo, diltiacen; anti-alérgicos, por ejemplo, cromoglicato (por ejemplo, como la sal de sodio), cetotifen o nedocromil (por ejemplo, como la sal de sodio); fármacos anti-infecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilina, estreptomina, sulfonamidas, tetraciclina y pentamidina; anti-histamínicos, por ejemplo, metapirileno; anti-inflamatorios, por ejemplo, beclometasona (por ejemplo, como un dipropionato),

fluticasona (por ejemplo, como un propionato), flunisolida, budesonida, rofleponida, furoato de mometasona, ciclesonida, triamcinolona-acetonida o éster S-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-ilico) de ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-
5 androsta-1,4-dien-17 β -carbottónico; anti-tusivos, por ejemplo, noscapina; bronquodilatadores, por ejemplo, albuterol (por ejemplo, como la base libre o como sulfato), salmeterol (por ejemplo, como xinafoato), efedrina, adrenalina, fenoterol (por ejemplo, como bromhidrato), formoterol (por ejemplo, como fumarato), isoprenalina,
10 metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol (por ejemplo, como acetato), reproterol (por ejemplo, como clorhidrato), rimiterol, terbutalina (por ejemplo, como sulfato), isoetarina, tulubuterol, 4-hidroxi-7-[2-[[2-(2-feniletoxi)pro-pil]sufonil]amino]etil-2(3H)-benzotiazolona; diuréticos, por ejemplo, amiloida; anti-
15 colinérgicos, por ejemplo, ipratropio (por ejemplo, como bromuro), tiotropio, atropina u oxitropio; hormas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagon. Será
20 evidente para algún experto en la técnica que, cuando sea apropiado, los medicamentos pueden ser usados en la forma de sales (por ejemplo, como sales de metal alcalino o sales de amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para
25 optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento y/o para

reducir al mínimo la solubilidad del medicamento en el propulsor. Además será evidente para algún experto en la técnica que, cuando sea apropiado, los medicamentos pueden ser usados en la forma de un isómero puro, por ejemplo, R-albuterol o RR-formoterol.

5 Los medicamentos particularmente preferidos para administrarse utilizando formulaciones en aerosol de acuerdo con la invención incluyen anti-alérgicos, broncodilatadores y esteroides anti-inflamatorios para utilizarse en el tratamiento de trastornos respiratorios tales como asma, COPD o rinitis a través de terapia de
10 inhalación, por ejemplo, cromoglicato (por ejemplo, como la sal de sodio), albuterol (por ejemplo, como base libre o sulfato), salmeterol (por ejemplo, como xinafoato), formoterol (por ejemplo, como fumarato) terbutalina (por ejemplo, como sulfato), reproterol (por ejemplo, como clorhidrato), un éster de declometasona (por ejemplo,
15 como dipropionato), un éster de fulticasona (por ejemplo, como propionato). Especialmente preferidos son el salmeterol, especialmente xinafoato de salmeterol, sulfato de albuterol, propionato de fluticasona, dipropionato de declometasona y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

20 Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que las formulaciones en aerosol de acuerdo con la invención pueden, si se desea, contener una combinación de dos o más ingredientes activos. De esta manera, las combinaciones adecuadas incluyen broncodilatadores (por ejemplo, albuterol o isoprenalina) en
25 combinación con un esteroide anti-inflamatorio (por ejemplo, éster de

declometasona); un broncodilatador en combinación con un anti-
alérgico (por ejemplo, cromoglicato). Las combinaciones ilustrativas
también incluyen: efedrina y teofilina, fenoterol e ipratropio;
isoetarina y fenilefrina; albuterol (por ejemplo, como la base libre o
5 como sulfato), y éster de declometasona (por ejemplo, como
dipropionato); budesonida y formoterol (por ejemplo, como fumarato),
que es de interés particular; y salmeterol (en particular como
xinafoato de salmeterol) y éster de fluticasona (por ejemplo, como
propionato), también de interés particular.

10 Los propulsores para utilizarse en la invención pueden ser
cualquier fluorocarburo o clorofluorocarburo que contenga hidrógeno
o sus mezclas, teniendo una presión de vapor suficiente para
hacerlos efectivos como propulsores. Preferiblemente, el propulsor
será un no solvente para el medicamento. Los propulsores
15 adecuados incluyen, por ejemplo, clorofluorocarburos que contienen
hidrógeno de C₁₋₄, como CH₂ClF, CClF₂CHClF, CClF₃CHClF,
CHF₂CClF₂, CHClFCHF₂, CF₃CH₂Cl y CClF₂CH₃; fluorocarburos que
contienen hidrógeno de C₁₋₄, tales como CHF₂CHF₂, CF₃CH₂F,
CHF₂CH₃ y CF₃CHF₂CF₃; y perfluorocarburos tales como CF₃CF₃ y
20 CF₃CF₂CF₃.

Cuando las mezclas de los fluorocarburos o clorofluorocarburos
que contienen hidrógeno son empleadas, éstas pueden ser mezclas
de los compuestos antes identificados, preferiblemente mezclas
binarias, con otros fluorocarburos o clorofluorocarburos que
25 contienen hidrógeno, por ejemplo, CHClF₂, CH₂F₂ y CF₃CH₃.

Particularmente preferidos como propulsores son los fluorocarburos que contienen hidrógeno de C₁₋₄ tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (CF₃CH₂F) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (CF₃CHFCF₃), o sus mezclas. Preferiblemente, un solo fluorocarburo o clorofluorocarburo
5 que contiene hidrógeno se emplea como el propulsor, por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFA 227), especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

Es deseable que las formulaciones de la invención no contengan componentes que puedan provocar la degradación del
10 ozono estratosférico. En particular, es deseable que las formulaciones estén sustancialmente libres de clorofluorocarburos, tales como CCl₃F, CCl₂F₂ y CF₃CCl₃.

Si se desea, el propulsor además puede contener un auxiliar volátil tal como un hidrocarburo saturado, por ejemplo, propano, n-
15 butano, isobutano, pentano e isopentano, o un dialquil éter, por ejemplo, éter dimetilico. En general, hasta un 50% p/p del propulsor puede comprender un hidrocarburo volátil, por ejemplo, de 1 a 30% p/p. Sin embargo, se prefieren las formulaciones que estén sustancialmente libres de auxiliares volátiles. En ciertos casos,
20 puede ser deseable incluir cantidades apropiadas de agua, las cuales pueden ser ventajosas para modificar las propiedades dieléctricas del propulsor.

Los auxiliares polares que pueden ser incorporados, si se desea, en las formulaciones de acuerdo con la presente invención
25 incluyen, por ejemplo, alcoholes alifáticos de C₂₋₆ y polioles tales

como etanol, isopropanol y glicol propilénico, y sus mezclas. Preferiblemente, se empleará el etanol. En general, solo pequeñas cantidades (por ejemplo, de 0.05 a 3.0% p/p) de los auxiliares polares son requeridos, y el uso de cantidades en exceso de 5% p/p pueden conducir desventajosamente a la disolución del medicamento. Las formulaciones de preferencia contienen menos de 1% p/p, por ejemplo, alrededor de 0.1% p/p del auxiliar polar. La polaridad puede ser determinada, por ejemplo, a través del método descrito en la publicación de solicitud de patente Europea No. 0327777.

10 Sin embargo, ya que los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) son adecuadamente solubles en el propulsor de fluorocarburo o de clorofluorocarburo que contiene hidrógeno, se evita la necesidad de utilizar un auxiliar polar. Esto es ventajoso ya que los auxiliares polares, especialmente etanol, no son adecuados para utilizarse con todos los grupos de pacientes. Se prefieren formulaciones que contengan un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III) que evita el uso de un auxiliar polar.

Además de uno o más compuestos de la fórmula general (I), (II) o (III), las formulaciones de acuerdo con la presente invención 20 opcionalmente pueden contener uno o más ingredientes convencionalmente utilizados en la técnica de la formulación en aerosol farmacéutica. Dichos ingredientes funcionales incluyen, pero no se limitan a, agentes enmascaradores de sabor, azúcares, reguladores de pH, antioxidantes, agua y estabilizadores químicos.

25 Una modalidad particularmente preferida de la invención

proporciona una formulación en aerosol farmacéutica que consiste esencialmente de uno o más medicamentos en partículas, uno o más propulsores de fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno y uno o más compuestos de la fórmula (I), (II) o (III).

5 Una modalidad más de la invención es un recipiente sellado capaz de resistir la presión requerida para mantener el propulsor como un líquido, tal como un Inhalador de dosis medida, conteniendo ahí la formulación en aerosol como se describió anteriormente.

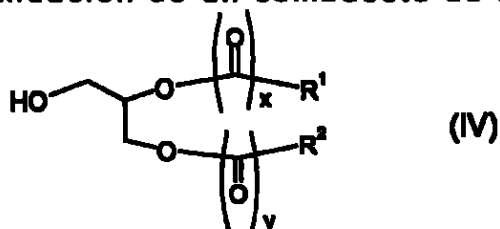
El término "inhalador de dosis medida" o MDI significa una
10 unidad que comprende una lata, una tapa segura que cubre la lata y una válvula de dosificación de formulación situada en la tapa. El sistema de MDI incluye un dispositivo de canalización adecuado. Los dispositivos de canalización adecuados comprenden, por ejemplo, un accionador de válvula y un pasaje cilíndrico o de tipo cono, a través
15 del cual el medicamento puede ser suministrado de la lata o canasta llena a través de la válvula de dosificación hacia la nariz o la boca de un paciente, por ejemplo, utilizando un accionador de pieza de boca.

Como un aspecto de esta invención, se proporcionan también
20 procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III).

Por lo tanto, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I), el cual comprende:

(a) la oxidación de un compuesto de la fórmula (IV):

25



o una sal o solvato del mismo, en donde R^1 , R^2 , x, e y son como se definieron anteriormente; o

- 5 (b) la desprotección de un derivado de un compuesto de la fórmula (I), en donde el grupo de ácido carboxílico está protegido.

En el procedimiento de (a), los métodos para oxidar un alcohol primario al ácido carboxílico correspondiente, utilizando agentes oxidantes fuertes, son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Los reactivos adecuados incluyen ácido crómico, como se describe en Chem. Pharm. Bull. 21 (10) 2265-2267 (1973), permanganato, por ejemplo, permanganato de potasio, ácido nítrico, trióxido de cromo ácido y un radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO). Se prefiere el permanganato para utilizarse en el procedimiento (a), especialmente permanganato de potasio. La oxidación en general se presentará en agua a una temperatura no extrema, por ejemplo de 0 a 100°C, tal como 70°C.

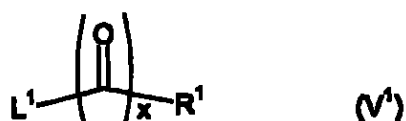
En el procedimiento (b) los ejemplos de grupos protectores de ácido carboxílico y medios para su remoción pueden encontrarse en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por Teodora Green y Peter G. M. Wuts (John Wiley and Sons Inc. 1999). Los grupos protectores de ácido carboxílico adecuados incluyen, pero no se limitan a, ésteres de ácido carboxílico, por ejemplo, ésteres t-butilílicos, ésteres 2,2,2-tricloroetilílicos, ésteres arílicos, ésteres bencilílicos, incluyendo

ésteres t-nitrobencílicos. Los grupos protectores pueden ser removidos a través de hidrólisis catalizada de ácido o base o a través de hidrogenólisis catalítica. Cuando el ácido carboxílico está protegido como un éster bencílico, el grupo protector puede ser
 5 removido, por ejemplo, a través de hidrogenólisis. Cuando el ácido carboxílico es protegido como un éster ter-butílico el grupo protector puede ser removido, por ejemplo, a través de hidrólisis con ácido trifluoroacético. Cuando el ácido carboxílico es protegido con un
 10 éster 2,2,2-tricloroetílico, el grupo protector puede ser removido, por ejemplo, usando zinc y ácido acético. Cuando es apropiado, se seleccionarán grupos protectores para asegurar que puedan ser selectivamente removidos.

Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (IV) o un derivado protegido del mismo, comprende:

- 15 (c) preparar un compuesto de la fórmula (IV) o un derivado protegido del mismo (en donde R^2 representa lo mismo que R^1), haciendo reaccionar glicerol, o un derivado del mismo, cuando un grupo hidroxilo primario está protegido, con un compuesto de la fórmula (V¹):

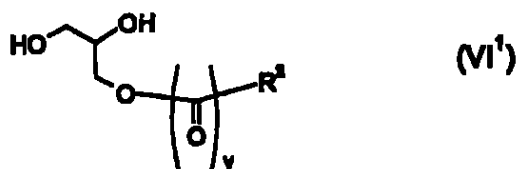
20



en donde R^1 y x son como se definieron anteriormente, y L^1 representa un grupo saliente o -OH; o

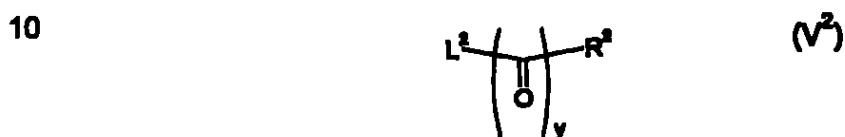
- (d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V¹):

25



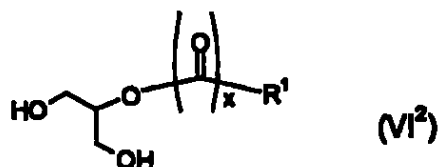
5 o un derivado del mismo, en donde el hidroxilo primario está protegido, en donde R^2 e y son como se definieron anteriormente, con un compuesto de la fórmula (V^1) como se definió anteriormente; o

(e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V^2):



en donde R^2 e y son como se definieron anteriormente y L^2 representa un grupo saliente o $-\text{OH}$ con un compuesto de la fórmula

15 (VI^2):



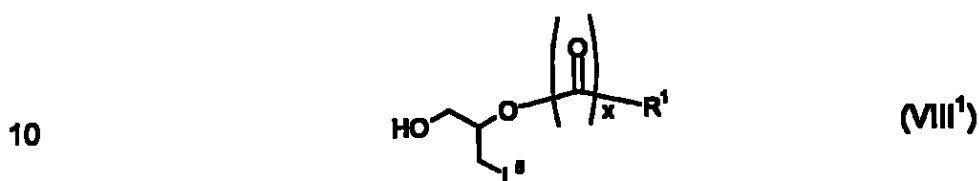
o un derivado del mismo, en donde un hidroxilo primario está protegido y en donde R^1 y x son como se definieron anteriormente; o

(f) preparar un compuesto de la fórmula (IV), o un derivado protegido del mismo, en donde R^2 representa lo mismo que R^1 haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VII):



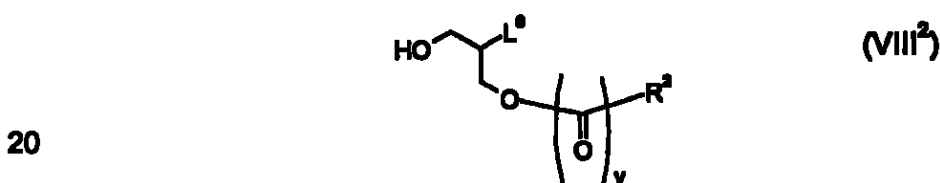
o un derivado del mismo, en donde el hidroxilo primario está protegido, en donde L^3 y L^4 independientemente representan un grupo saliente con un ácido de la fórmula (V¹), en donde L^1 representa -OH, como se definió anteriormente, o una sal del mismo; o

(g) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII¹):



o un derivado del mismo en donde el hidroxilo primario está protegido, en donde R^1 y x son como se definieron anteriormente y L^5 representa un grupo saliente, con un ácido de la fórmula (V²), en donde L^2 representa -OH, como se definió anteriormente, o una sal del mismo; o

(h) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII²):



o un derivado del mismo, en donde el hidroxilo primario está protegido, en donde R^2 e y son como se definieron anteriormente y L^6 representa un grupo saliente, con un ácido de la fórmula (V¹), en donde L^1 representa -OH, como se definió anteriormente, o una sal

25

del mismo; o

(i) desproteger un compuesto protegido de la fórmula (IV).

En cada procedimiento, el grupo(s) hidroxilo sin reaccionar preferiblemente será protegido, por ejemplo, como el éster bencílico o de THP, especialmente cuando el hidroxilo sin reaccionar sea un
5 hidroxilo primario ya que puede ser el sitio preferido de reacción.

Ejemplos de grupos protectores (por ejemplo, para hidroxilo) y medios para su remoción pueden encontrarse en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por Teodora Green y Peter G. M. Wuts (John
10 Wiley and Sons Inc. 1999). Los grupos protectores hidroxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a ésteres de ácido carboxílico, por ejemplo, éster de acetato, ésteres arílicos, ésteres de benzoato, ésteres, por ejemplo, éter bencílico y éter p-metoxibencílico, éter tetrahidropiranílico, y éteres silílicos, por
15 ejemplo, éter ter-butildimetilsílico. Preferiblemente, los grupos hidroxilo son protegidos con el éter bencílico o el éter tetrahidropiranílico (THP). Especialmente preferido es el éster bencílico.

Los grupos protectores pueden ser removidos a través de
20 hidrólisis catalizada con ácido base o hidrogenólisis catalítica. Los éteres silílicos pueden requerir que el fluoruro de hidrógeno o fluoruro de tetrabutylamonio sea desdoblado. Cuando un hidroxilo es protegido como el éter bencílico, el grupo protector puede ser removido, por ejemplo, a través de hidrogenólisis. Cuando un
25 hidroxilo es protegido como el éter THP, el grupo protector puede ser

removido, por ejemplo, a través de hidrólisis con ácido. Cuando es apropiado, se seleccionarán grupos protectores para asegurar que puedan ser selectivamente removidos.

En el procedimiento (c), los grupos saliente adecuados para L¹ incluyen halógeno, por ejemplo, cloruro y anhídrido, el cual puede ser preparado, por ejemplo, utilizando la sal de trietilamina de un ácido de alquilo de C₁₋₃ utilizando la metodología como se describen en Tetrahedron 1960, 11, 39. Preferiblemente, L¹ representa -OH. El procedimiento en general se realiza bajo condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de trietilamina o piridina, en un solvente adecuado, por ejemplo, diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), o similares, a una temperatura no extrema, por ejemplo, de 0 a 50°C tal como a temperatura ambiente. Cuando los compuestos de la fórmula (V¹) son ácidos carboxílicos, es decir, cuando L¹ representa -OH, también puede estar presente un agente de acoplamiento, por ejemplo, hidroxibenzotriazol (HOBt), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), o hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), junto con diisopropiletilamina (DIPEA). Un procedimiento alternativo que puede proporcionar stereocontrol se describe en J. Org. Chem, 1998, 63, 6273. Cuando R¹ representa lo mismo que R² usualmente por lo menos dos equivalentes molares de un compuesto de la fórmula (V¹) serán utilizados en este procedimiento. Preferiblemente, se utilizará un exceso del compuesto de la fórmula (V¹).

En los procedimientos (d) y (e) las condiciones análogas para

aquellos empleados en el procedimiento (c) son adecuadas. Los grupos salientes adecuados para L² incluyen aquellos descritos anteriormente para L¹.

En el procedimiento (f), la reacción generalmente se presentará
5 en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), en un solvente inerte adecuado, por ejemplo, diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo a temperaturas no extremas, por ejemplo, de -10 a 80°C tal como temperatura ambiente. Los grupos salientes
10 adecuados para L³ y L⁴ incluyen halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, -O-tosilo, -O-mesilo o -O-triflilo.

En los procedimientos (g) y (h) las condiciones análogas a aquellas empleadas en el procedimiento (f) son adecuadas. Los grupos salientes adecuados para L⁵ y L⁶ incluyen aquellos definidos
15 anteriormente para L³. Preferiblemente, el grupo(s) hidroxilo sin reaccionar será protegido, por ejemplo, como un éter bencílico o un éter THP. Cuando existe más de un grupo hidroxilo sin reaccionar, preferiblemente cada hidroxilo sin reaccionar será protegido a través de diferentes grupos protectores para facilitar la remoción selectiva,
20 por ejemplo, éter tetrahidropirranílico (THP) y éter bencílico. Es especialmente ventajoso que cuando el hidroxilo sin reaccionar es un alcohol primario, éste se proteja ya que puede reaccionar preferencialmente en el sitio de reacción deseado.

Sin embargo, también pueden ser contempladas varias de estas
25 reacciones en donde el grupo saliente y el hidroxilo en reacción se

pueden intercambiar. Los grupos salientes serán utilizados según sea necesario en estas reacciones.

Los compuestos de la fórmula (VI¹), o un derivado protegido de los mismos, pueden ser preparados a través de un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V²) con un derivado selectivamente protegido de glicerol, en donde los grupos hidroxilo sin reaccionar están protegidos. La reacción puede ser realizada bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para el procedimiento (c) antes descrito.

10 Alternativamente, se pueden preparar los compuestos de la fórmula (V¹) a través de un procedimiento que comprende:

(j) hacer reaccionar una epibromohidrina o epiclorohidrina con un compuesto de la fórmula (V²), en donde L² representa -OH, como se definió anteriormente, o una sal del mismo; y

15 (k) hacer reaccionar el producto del paso (j) con agua.

Los epóxidos pueden ser separados bajo condiciones ácidas o básicas. El producto de la reacción puede ser controlado a través de la elección del nucleófilo y condiciones de reacción. La ventaja de utilizar una epihalohidrina es que los tres carbonos en el material de partida pueden ser diferenciados.

Usualmente, la reacción (j) será realizada en un solvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF) a una temperatura no extrema, por ejemplo, -10 a 50°C, tal como de 0°C a temperatura ambiente.

25 Los compuestos de la fórmula (VI²) pueden ser preparados

utilizando métodos análogos a aquellos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la fórmula (VI¹).

Los compuestos de la fórmula (V) pueden ser preparados a partir de glicerol convirtiendo los hidroxilos deseados en grupos salientes utilizando métodos conocidos. Los reactivos para convertir grupos hidroxilo a grupos salientes buenos incluyen agentes de halogenación tales como tetrabromuro y trifenilfosfina, cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo o pueden ser efectuados a través de tratamiento con cloruro de metansulfonilo o cloruro de p-toluensulfónico. Los grupos protectores serán utilizados según sea necesario en estas reacciones.

Los compuestos de la fórmula (VIII¹) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (VI²), preferiblemente un derivado protegido del mismo, utilizando, por ejemplo, un agente de halogenación para convertir el hidroxilo deseado en el último compuesto en un buen grupo saliente. Los compuestos de la fórmula (VIII²) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (VI¹) a través de métodos análogos.

Los compuestos de las fórmulas (V¹) y (V²) son ya sea conocidos o pueden ser preparados a través de métodos conocidos, por ejemplo, se pueden preparar ácidos a través de la oxidación del alcohol correspondiente y se pueden preparar halogenuros ácidos haciendo reaccionar el ácido correspondiente con un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo.

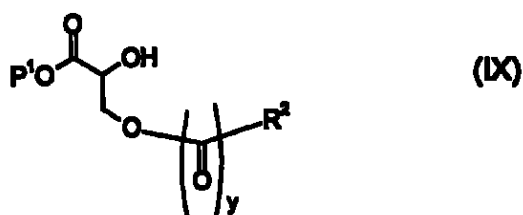
Las variaciones de los métodos anteriores que son comunes en

la técnica, están dentro del alcance de esta invención.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados a través de un procedimiento que comprende:

- (l) hacer reaccionar un derivado protegido de ácido glicídico, por ejemplo, en donde la porción de ácido carboxílico está protegida como el éster bencilico o éster p-nitrobencilico, con un ácido de la fórmula (V²), en donde L² representa -OH, como se definió anteriormente, o una sal del mismo para dar un compuesto de la fórmula (IX).

10



- en donde R² e y son como se definieron anteriormente, y P¹ representa un grupo protector;

(m) hacer reaccionar el producto del paso (L) con un ácido de la fórmula (III¹), en donde L¹ representa -OH o una sal del mismo; y

(n) después, si es necesario, a través de desprotección.

- El procedimiento (L) puede ser realizado utilizando un equivalente molar de un ácido de la fórmula (V²), el cual puede estar en presencia de una cantidad catalítica, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido toluensulfónico o un ácido Lewis tal como eterato de BF₃, FeCl₃ o ZnCl₂, opcionalmente en presencia de un solvente apropiado, por ejemplo, DCM, DMF o THF, a una temperatura no extrema, por ejemplo, de 0 a 100°C, tal como temperatura ambiente entre una y 24

horas.

El procedimiento (m) puede ser realizado bajo condiciones estándares en presencia de un agente de acoplamiento como se describió anteriormente en el procedimiento (c). Alternativamente, el
5 procedimiento (m) puede ser realizado bajo condiciones como se describió para el procedimiento (L) anterior, sin embargo, la reacción usualmente será realizada a una temperatura no extrema, temperatura elevada, por ejemplo, de 25 a 100°C, tal como 50 a 70°C, durante una y 24 horas. En donde R¹ representa lo mismo que
10 R², los procedimientos (L) y (m) pueden ser combinados para dar una reacción de "un solo paso", en donde por lo menos dos equivalentes molares de un ácido de la fórmula (V¹) se hacen reaccionar a una temperatura elevada no extrema bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para el procedimiento (L).

15 La desprotección en el procedimiento (n) puede ser realizada utilizando hidrogenólisis.

Los compuestos de la fórmula (VII) son ya sea conocidos o pueden ser preparados a través de métodos conocidos.

Los compuestos de las fórmulas (IV), (VI¹), (VI²), (VIII¹), (VIII²)
20 y (IX) son nuevos y forman un aspecto de la invención.

Además, los procedimientos para preparar formulaciones que incluyen uno o más compuestos de la fórmula (I) forman un aspecto de esta invención.

Las formulaciones de la invención pueden ser preparadas a
25 través de la dispersión del medicamento y un compuesto de la

fórmula (I) en el propulsor seleccionado en un recipiente apropiado, por ejemplo, con la ayuda de aplicación de sonido o un mezclador de alto esfuerzo cortante. El procedimiento deseablemente se realiza bajo condiciones de humedad controlada.

5 La estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las fórmulas en aerosol de acuerdo con la invención pueden ser determinadas a través de técnicas bien conocidas por aquellos expertos en el campo. De esta manera, por ejemplo, la estabilidad química de los componentes puede ser determinada a través de un
10 ensayo de HPLC, por ejemplo, después de un almacenamiento prolongada del producto. Los datos de estabilidad física pueden ser obtenidos de otras técnicas analíticas convencionales, tales como, por ejemplo, a través de prueba de fuga, a través de un ensayo de suministro de válvula (cargas de disparo promedio por
15 accionamiento), a través de un ensayo de capacidad de red producción de dosis (ingrediente activo por accionamiento) y análisis de distribución de aspersión.

 La estabilidad de suspensión de las formulaciones en aerosol de acuerdo con la invención puede ser medida a través de técnicas
20 convencionales por ejemplo, midiendo la distribución de tamaño de floculación utilizando un instrumento de exploración de luz de regreso o midiendo la distribución de tamaño de partícula a través de impacto en cascada o a través del procedimiento analítico de "choque doble". Como se utiliza aquí haciendo referencia al ensayo
25 de "choque doble", esto significa la "determinación de la deposición

de la dosis emitida en inhalaciones presurizadas utilizando el aparato A", como se define en British Pharmacopoeia 1988, págs. A204-207, Appendix XVII C. Dichas técnicas permiten que la "fracción respirable" de las formulaciones en aerosol sea calculada.

- 5 Un método utilizado para calcular la "fracción respirable" es a través de la referencia a la "fracción de partícula fina", la cual es la cantidad de ingrediente activo recogido en la cámara de choque inferior por accionamiento, expresada como un porcentaje de la cantidad total de ingrediente activo suministrado por accionamiento
- 10 utilizando el método de choque doble descrito anteriormente

Los frascos de MDI generalmente comprenden un recipiente o contenedor capaz de resistir la presión de vapor del propulsor utilizado, tal como una botella de plástico o de vidrio cubierta con plástico o preferiblemente una lata de metal, por ejemplo, aluminio

15 una aleación del mismo, que opcionalmente puede estar anodizado, cubierto con laca y/o cubierto con plástico (por ejemplo, incorporado aquí por referencia en WO 96/32099, en donde parte o todas las superficies internas están cubiertas con uno o más polímeros de fluorocarburo opcionalmente en combinación con uno o más

20 polímeros que no son de fluorocarburo), dicho recipiente o contenedor es cerrado con una válvula de dosificación. La tapa puede ser asegurada sobre la lata a través de soldadura ultrasónica, fijación con tornillos o sujeción. Las MDIs enseñadas aquí pueden ser preparadas a través de métodos de la técnica (por ejemplo, ver

25 Byron, anteriormente y WO/96/32099). Preferiblemente, la canasta

está equipada con un ensamble de tapa, en donde la válvula de dosificación de formulación está situada en la tapa, y dicha tapa está sujeta en su lugar. Las válvulas de dosificación están diseñadas para suministrar una cantidad medida de la formulación por accionamiento e incorporan una junta para evitar la fuga del propulsor a través de la válvula. La junta puede comprender cualquier material elastomérico adecuado tal como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, hules negros y blancos de butadieno-acrilonitrilo, hule de butilo y neopreno. Las válvulas adecuadas están comercialmente disponibles de fabricantes bien conocidos en la industria de aerosol, por ejemplo, de Valois, Francia (por ejemplo, DF10, DF30, DF60), Bepak plc, UK (por ejemplo, BK300, BK357) y 3M-Neotechnique Ltd, UK (por ejemplo, Spraymiser™).

Un aspecto adicional de esta invención comprende un procedimiento para llenar los MDIs con la formulación.

Los métodos para fabricar a granel y la maquinaria convencionales bien conocidos por aquellos expertos en la técnica de la fabricación de aerosol farmacéutico pueden ser empleados para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de frascos llenos. De esta manera, por ejemplo, en un procedimiento de fabricación a granel, una válvula de dosificación se sujeta sobre una lata de aluminio para formar un frasco vacío. El medicamento en partícula se agrega a un recipiente de carga y se llena bajo presión el propulsor licuado a través del recipiente de carga hacia un

recipiente de fabricación, junto con el propulsor licuado conteniendo el agente tensoactivo. La suspensión de fármaco se mezcla antes de la recirculación hacia una máquina de llenado y después, se coloca una alícuota de la suspensión de fármaco como relleno a través de la
5 válvula de dosificación en el frasco.

En un procedimiento alternativo, una alícuota de la formulación licuada es agregada a un frasco abierto bajo condiciones que están suficientemente frías para asegurar que la formulación no se vaporice, y después una válvula de dosificación sujeta al frasco.

10 Típicamente, en lotes preparados para uso farmacéutico, cada frasco relleno es verificado en su peso, codificado con un número de lote y empacado en una charola para almacenarse antes de la prueba de liberación.

Cada frasco lleno convenientemente se equipa en un
15 dispositivo de canalización adecuado antes de utilizarse para formar un sistema inhalador de dosis medida para administración del medicamento hacia los pulmones o cavidad nasal de un paciente. Los inhaladores de dosis medida están diseñados para suministrar una dosis unitaria fija de medicamento por accionamiento o "bocanada",
20 por ejemplo, en la escala de 10 a 5,000 microgramos de medicamento por bocanada.

La administración del medicamento puede ser indicada para el tratamiento de síntomas moderados, suaves, agudos severos o crónicos, o para tratamiento profiláctico. Se apreciará que la dosis
25 precisa administrada dependerá de la edad y la condición del

paciente, el medicamento en partículas particular utilizado y la frecuencia de administración y finalmente será conforme a la discreción del médico que atiende. Cuando las combinaciones de medicamentos son empleadas, la dosis de cada componente de la
5 combinación en general será aquella empleada para cada componente cuando se usa solo. Típicamente, la administración puede ser de una o más veces, por ejemplo, a 1 a 8 veces al día, proporcionando, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 bocanadas cada vez.

Las dosis diarias adecuadas, pueden ser, por ejemplo, en la
10 escala de 50 a 200 microgramos de salmeterol, de 100 a 1000 microgramos de albuterol, de 50 a 2000 microgramos de propionato de fluticasona o de 100 a 2000 microgramos de dipropionato de declometasona, dependiendo de la severidad de la enfermedad.

De esta manera, por ejemplo, cada accionamiento de válvula
15 puede suministrar 25 microgramos de salmeterol, 100 microgramos de albuterol, 25, 50, 125 o 250 microgramos de propionato de fluticasona o 50, 100, 200 o 250 microgramos de dipropionato de declometasona. Las dosis para Seretide™, el cual es una combinación de salmeterol y propionato de fluticasona, usualmente
20 serán aquellas dadas los fármacos de componente individuales correspondientes. Típicamente, cada frasco lleno para utilizarse en el sistema inhalador de dosis medida contiene 60, 100, 120, 160 o 240 dosis medidas o bocanadas del medicamento.

Un régimen de dosificación apropiado para automedicamentos
25 será conocido o estará fácilmente disponible para aquellos experto

en la técnica.

El uso de los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) o sus mezclas, como se describió anteriormente como un agente tensoactivo, en especial en la preparación de una formulación farmacéutica; el uso de una formulación como se describe anteriormente en la terapia de inhalación, por ejemplo, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, particularmente trastornos respiratorios; y el uso de un sistema inhalador de dosis medida en el tratamiento o profilaxis de trastornos respiratorios todos son aspectos alternativos de la invención.

Un aspecto adicional de la invención comprende un método para tratar trastornos respiratorios tales como, por ejemplo, asma y/o COPD, que comprende la administración a través de inhalación de una cantidad efectiva de una formulación como se describe aquí.

Los siguientes ejemplos no limitantes sirven para ilustrar la invención.

EJEMPLOS

El LCMS se condujo en una columna de Supelcosil LCABZ+PLUS (3.3 cm x 4,6 mm ID) eluyendo con HCO₂H al 0.01% y 0.01 M de acetato de amonio en agua (solvente A), y HCO₂H al 0.05%, 5% de agua en acetonitrilo (solvente B), utilizando el siguiente gradiente de elución, 0-0.7 min 0% B, 0.7-4.2 min 100%B, 4.2-5.3 min 0% B, 5.3-5.5 min 0% B, a una velocidad de flujo de 3

ml/min. Los espectros de masa se registraron en una máquina de Hewlet Packard de inyección de flujo utilizando un modo de ión positivo de termoaspersión en un espectrómetro de masas serie II de Micromass, utilizando un modo positivo y negativo de electroaspersión (ES+ve y ES-ve).

EJEMPLO 1

Acido 2,3-bis[(4,4,5,5,5-pentafluoropentanol)oxil]propanolco

10 (a) **ácido 4,4,5,5,5-pentafluoropentanoico**

El compuesto del título se sintetizó a través del método descrito en Organic Process Research and Development 1999, 3, 363-364.

15 (b) **4,4,5,5,5-pentafluoropentanoato de 2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentanol)oxil]-1-[(fenilmetil)oxilmetil]etilo**

El producto del paso (a) (118 g) y carbonilimidazol (98.8 g) se disolvieron en 1900 ml de tetrahidrofurano y se agitaron a 50°C durante 1 hora. Se agregó durante 10 minutos una solución de D/L bencil glicerol (50.0 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (92.7 g) en 230 ml de tetrahidrofurano y la reacción se agitó a 50°C durante 2 horas, antes de dejar que se enfriara a 20°C. La mezcla de reacción se dividió entre 2.36 litros de éter metil-ter-butílico y 2.36 litros de 1 M de ácido clorhídrico. La capa acuosa se desechó y la capa orgánica se lavó secuencialmente con 2.36 litros de agua y 2.0 litros

de una solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se destiló y se diluyó con 2.56 litros de éter metil-ter-butílico. Esto se lavó con 2.56 litros de salmuera, 2.56 litros de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se removió al vacío. La
5 purificación del residuo a través de cromatografía de columna sobre gel de sílice (Biotage), eluyendo con 10:1 de ciclohexano:acetato de etilo, proporcionó el compuesto del título (110 g) como un aceite naranja/amarillo.

Espectro de masas m/z 548 [MNH₄⁺].

10

(c) 4,4,5,5,5-pentafluoropentanoato de 2-hidroxi-1-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentanoil)oxilmetil]etilo

El producto del paso (b) (110 g) se disolvió en 1100 ml de tetrahidrofurano y se agregó Pd/C al 10% (11 g). La reacción se
15 colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó a 20°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el solvente se removió al vacío para dar el compuesto del título (97.6 g) como un aceite amarillo claro.

Espectro de masas m/z 458 [MNH₄⁺].

20

(d) Acido 2,3-bis[(4,4,5,5,5-pentafluoropentanoil)oxil]propanoico

El producto del paso (c) (300 mg) y sulfato ácido de tetraetilamonio (1.5 mg) se disolvió en 3 ml de agua y se calentaron con agitación a 70%. A esta solución se le agregó gota a gota una
25 solución de permanganato de sodio (152 mg) en 2 ml de agua. Una

vez que se completó la adición, la reacción se agitó a 70°C durante 4 horas y después a 20°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. La solución resultante se dividió en 350 ml de diclorometanol y 150 ml de agua. La capa acuosa se acidificó a un pH de 1 a través de la adición de 2 M de ácido clorhídrico y después se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el solvente se removió al vacío. La purificación a través de un cartucho de Isolute NH₂SPE, eluyendo con 2 M de amoníaco en metanol, proporcionó el compuesto del título como un aceite transparente (24 mg).

Espectro de masa m/z 453 [M]. Tiempo de retención LC 3.59 minutos.

Datos Experimentales

Las formulaciones de xinafoato de salmeterol en HFA 134a, con una resistencia de 25 µg por accionamiento, y 10% p/p (con relación al fármaco) del compuesto de agente tensoactivo relevante de la fórmula (I) se prepararon en botellas de vidrio plegado utilizando xinafoato de salmeterol (8.7 mg), HFA 134a (18 g) y el compuesto relevante (0.87 mg). El control se preparó sin la adición de un agente tensoactivo.

Tamaño de Partícula

El Cuadro 1 muestra datos del tamaño de partícula determinados a través de análisis de imagen utilizando un analizador

de tamaño de partícula Galai CIS-100 para muestrear formulaciones preparadas como se describió anteriormente. En esta medición, el tamaño de partícula se representó como el diámetro equivalente de un círculo de área igual al objeto. La media es el promedio de 4 determinaciones. La medición del tamaño de partícula se obtuvo transfiriendo las suspensiones a una celda presurizada, y formando imágenes de vídeo de la muestra bajo esfuerzo cortante a través del objetivo microscópico.

El diámetro equivalente se definió como el diámetro de un círculo de área igual al objeto.

$$\text{Diámetro Equivalente} = \sqrt{\frac{\text{Area}}{\pi}}$$

El diámetro equivalente medio puede ser valorado a través del número, longitud o volumen, por ejemplo, para tres partículas con diámetros equivalentes de x, y, y z:

$$\text{Diámetro valorado en número medio} = \left(\frac{1}{3}\right)x + \left(\frac{1}{3}\right)y + \left(\frac{1}{3}\right)z$$

Diámetro valorado en longitud medio igual =

$$\left(\frac{x}{x+y+z}\right)x + \left(\frac{y}{x+y+z}\right)y + \left(\frac{z}{x+y+z}\right)z$$

Los datos muestran que el compuesto de agente tensoactivo del Ejemplo 1 tiene propiedades de estabilización de suspensión, disuadiendo la formulación de las partículas de fármaco. Esto se ve a través de la reducción en el tamaño de partícula promedio ("diámetro valora longitud medio"), cuando dicho compuesto es incorporado en la formulación. Además, la desviación estándar y la

desviación estándar relativa para las formulaciones incorporan el compuesto del Ejemplo 1, están ventajosamente reducidas.

CUADRO 1

5

Datos de Tamaño de Partícula

10

	Diámetro valorado en longitud media µm	Desviación estándar µm	Desviación estándar relativa
Control	29.3	1.7	5.7
Ejemplo 1	21.5	1.1	5.3

Datos de Impacto de Cascada de Andersen

La formulación, la preparación de la cual se describió anteriormente, se perfiló utilizando un impactador de Cascada Andersen. Se tomaron 10 accionamientos al "principio de uso " (BoU) en el impactador a partir de un Inhalador después de 4 accionamientos de cebada como desperdicio. El fármaco suministrados después se cuantificó a través de HPLC. Se realizó la prueba en el punto de tiempo inicial (después de la preparación de la muestra). Los resultados, en el Cuadro 2 se muestran como análisis medio de 3 latas/inhaladores.

El perfil obtenido se utilizó para determinar la dosis emitida de dosis total (ex-válvula y ex-acclonador) y la masa de partícula fina (FPM, definida como la suma de las etapas 3-5). El porcentaje de la masa de partícula fina expresó la FPM como un porcentaje de la

dosis total emitida (ex-válvula). La FPM se utilizó como una medida de la proporción del fármaco probablemente que llega al objetivo terapéutico en los pulmones.

Los datos muestran, que en presencia del compuesto de agente tensoactivo del Ejemplo 1, existe un incremento tanto en las dosis absolutas emitidas como en la FPM absolutas. También se ve un incremento significativo en el porcentaje de FPM.

CUADRO 2

Dosis Emitida Total Ex-válvula y Ex-accionador y Datos de FPM Utilizando Impactación en Cascada

	Punto de tiempo	Dosis total emitida (Ex-válvula) µg	Dosis total emitida (Ex-accionador) µg	FPM µg	% FPM
Control	Inicial	23.3	20.3	9.9	42.6
Ejemplo 1	Inicial	23.9	21.1	12.0	50.3

Uniformidad del Contenido

La uniformidad del contenido de la formulación, la preparación de la cual se describió anteriormente; se determinó a través de la dosis mediante una prueba de uso. La prueba se realizó en 10 latas/inhaladores al "principio de uso" (BoU) y al "final de uso" (EoU). Después de que cada inhalador fue cebado (4 disparos como un desperdicio), se recogieron los accionamientos 1 y 2 (BoU). Los siguientes 116 accionamientos de cada inhalador después se dispararon como desperdicio utilizando un método automático y se

recogieron los accionamientos 119 y 120 (EoU).

Se realizó una determinación de la uniformidad de contenido en el punto de tiempo inicial (después de la preparación de la muestra). Los resultados medios de los dos accionamientos BoU (1+2 para 10 inhaladores) y los dos accionamientos EoU (119 + 120 para los mismos 10 inhaladores) junto con el porcentaje de desviación estándar relativa (% RSD) para las 10 latas se muestran en el Cuadro 3. Los datos muestran, que en presencia del compuesto de agente tensoactivo del Ejemplo 1, existe un incremento en la dosis emitida de BoU y una reducción en el porcentaje de RSD de EoU. La presencia del agente tensoactivo, por lo tanto, mejora la uniformidad de contenido del Inhalador. Además, las formulaciones que contienen el compuesto del Ejemplo 1, ventajosamente muestran una reducción en la desviación estándar relativa en BoU y EoU.

15

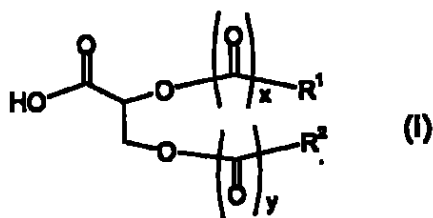
CUADRO 3

Punto de tiempo	Control		Ejemplo 1	
	Dosis BoU µg	Dosis EoU µg	Dosis BoU µg	Dosis EoU µg
Inicial	20.1 (2.8% RSD)	24.8 (5.8% RSD)	21.2 (1.7% RSD)	25.1 (3.5% RSD)

25

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un compuesto de la fórmula (I):



- 10 o una sal o solvato del mismo, en donde:

x representa 0 ó 1;

y representa 0 ó 1;

- R¹ y R² independientemente representan alquileo de 1 a 9 átomos de carbono-fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, la
15 porción de fluoroalquilo contiene por lo menos un átomo de flúor y no más de 3 átomos de perfluorocarburo consecutivos, y en donde la porción de R¹ y/o R² está opcionalmente interrumpida por un enlace de éter.

- 2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
20 donde R¹ es -alquileo de 1 a 6 átomos de carbono-fluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, muy preferiblemente alquileo de 1 a 3 átomos de carbono-fluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en especial alquileo de C₂-fluoroalquilo de 1 a 2 átomos de carbono; en particular -CH₂CH₂CF₂CF₃.

- 25 3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en

donde R^2 es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono-fluoroalquilo de 1

a 3 átomos de carbono, muy preferiblemente alquileo de 1 a 3 átomos de carbono-fluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en especial alquileo de C_2 -fluoroalquilo de 1 a 2 átomos de carbono; en particular $-CH_2CH_2CF_2CF_3$.

4.- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde x representa 1.

5.- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde y representa 1.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, el cual es ácido 2,3-bis[(4,4,5,5,5-pentafluoropentanoil)oxi]propanoico.

7.- Una formulación en aerosol farmacéutica, la cual comprende un medicamento en partículas, un propulsor de fluorocarburo o de clorofluorocarburo conteniendo hidrógeno, o mezclas de los mismos, y un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8.- Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la cantidad del compuesto de la fórmula (I) está en la escala de 0.5% a 5% p/p, con relación al medicamento.

9.- Un inhalador de dosis medida que contiene una formulación de acuerdo con la reivindicación 7 u 8.

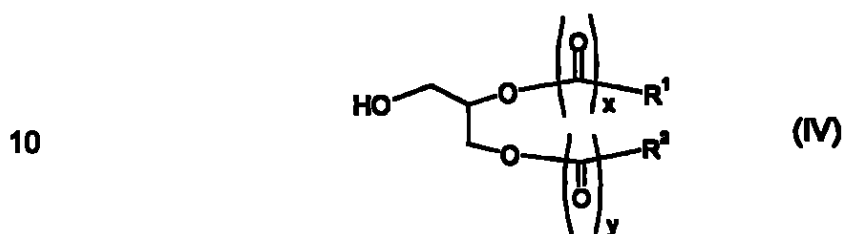
10.- El uso de una formulación de acuerdo con la reivindicación 7 u 8 o un inhalador de dosis medida de acuerdo con

la reivindicación 9, en el tratamiento de la profilaxis de enfermedades respiratorias.

11.- El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, como un agente tensoactivo.

5 12.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), que comprende:

(a) la oxidación de un compuesto de la fórmula (IV):



o una sal o solvato del mismo, en donde:

x representa 0 ó 1;

y representa 0 ó 1;

15 R^1 y R^2 independientemente representan alquileo de 1 a 9 átomos de carbono-fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, la porción de fluoroalquilo contiene por lo menos un átomo de flúor y no más de 3 átomos de perfluorocarburo consecutivos, y en donde la porción de R^1 y/o R^2 está opcionalmente interrumpida por un enlace
20 de éter; o

(b) la desprotección de un derivado de un compuesto de la fórmula (I), en donde el grupo ácido carboxílico está protegido.

24

71



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 33
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

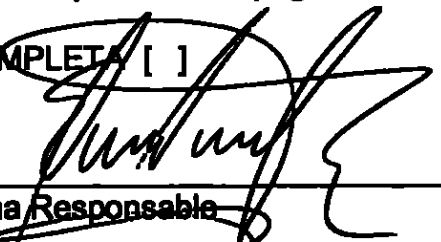
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha_ **SUPERINTENDENCIA Y LICENCIAMIENTO**
Indicación : 9407/1736 00000000 Folios: 13
Fecha (día): 2004-06-10 16:38:00
Tramite : 011 ICI-PATENT 373 FASE 0001 411 PRESEMAN
Independencia: 2000 División de Marcas Comerciales

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



2020
Bogotá, D.C.,

FOLIO 75

Doctor(a):
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado
GLAXO GROUP LIMITED

Oficio N° 00448

ASUNTO:	Radicación N°	04-77756
	Solicitud internacional	PCT/GB03/0547
	Fecha inicio fase nacional	13/09/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	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 la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____ 14 de 2020

202059