

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-019325- -00000-0000

Fecha: 2013-02-01 15:24:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 41

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: FORMULACIÓN DE POLVO SECO QUE
COMPRENDE UN INHIBIDOR DE FOSFODIESTERASA.

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 9/00

71. SOLICITANTE: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

DOMICILIO: Parma, Italia.

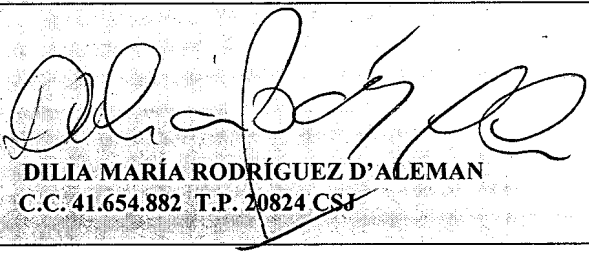
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO radicación  No. 13-019325- -00000-0000 Fecha: 2013-02-01 15:24:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 41
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/062872 Fecha 27 de Julio de 2011			
Publicación Internacional No. WO 2012/016889 A3 Fecha 09 de Febrero de 2012			
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
FORMULACIÓN DE POLVO SECO QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE FOSFODIESTERASA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 9/00		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: Vía Palermo, 26/A, I-43100, No. TELÉFONO:			
CIUDAD: Parma, CORREO ELECTRONICO:			
PAÍS DE RESIDENCIA: Italia LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Italia			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.COCCONI,;		Daniela	Italiano
2.SCHIARETTI,		Francesca	Italiano
3.BILZI,		Roberto	Italiano
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1.Via Palermo, 26/A,		I-43100,Parma,	Italia
2.Via Palermo, 26/A,		I-43100, Parma,	Italia
3.c/o Chiesi Farmaceutici S.p.a. Via Palermo, 26/A,		I-43100,Parma,	Italia
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co
PAÍS	Colombia		
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Europa		EP	10171748.6
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2010/08/03

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-007013// 13-010139	Fecha 24/01/2013 01/02/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 22		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 22		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	
		P-3640	

FORMULACIÓN DE POLVO SECO QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE FOSFODIESTERASA

CAMPO DE LA INVENCION

Una formulación de polvo seco adecuada para una administración por inhalación por medio de un inhalador de polvo seco, que comprende un inhibidor de fosfodiesterasa-4 como ingrediente activo.

La invención también se relaciona con un proceso de preparación del mismo, y con su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, tales como asma y EPOC.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La obstrucción de las vías respiratorias caracteriza numerosas enfermedades respiratorias severas, incluyendo asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los eventos que conducen a una obstrucción de las vías respiratorias incluyen edema de las paredes de las vías respiratorias, mayor producción de mucus e inflamación.

Actualmente, las drogas empleadas para tratar enfermedades respiratorias tales como asma y EPOC se administran por inhalación. Una de las ventajas de la ruta de inhalación ante la vía sistémica es la posibilidad de administrar la droga directamente en el sitio de acción, evitando así los efectos secundarios sistémicos, lo cual proporciona una respuesta clínica más rápida y un mayor índice terapéutico.

Una clase importante de agentes terapéuticos bajo investigación en vista de sus efectos anti-inflamatorios para el tratamiento de enfermedades respiratorias inflamatorias está representada por los inhibidores de las enzimas fosfodiesterasa (PDEs), en particular de la fosfodiesterasa tipo 4 (de aquí en adelante denominada PDE4).

Se han divulgado diversos compuestos que actúan como inhibidores de PDE4. Sin embargo, la utilidad de varios inhibidores PDE4 de la primera generación, tales como rolipram y piclamilast, ha sido limitada debido a sus efectos secundarios indeseables tales como náuseas, secreción de ácido gástrico y emesis por su acción sobre la PDE4 en la sistema nervioso central y por la

000002

acción sobre la PDE4 en las células parietales en el intestino.

La causa de dichos efectos secundarios se ha investigado ampliamente.

Se ha encontrado que PDE4 existe en dos formas distintas que representan conformaciones diferentes, que se designaron como sitio de unión de alta afinidad para rolipram o HPDE4, especialmente presente en el sistema nervioso central y en las células parietales, y sitio de unión de baja afinidad para rolipram o LPDE4 (Jacobitz, S et al., Mol. Pharmacol, 1996, 50, 891-899) que se encuentra en las células del sistema inmune y en las células inflamatorias. A pesar que ambas formas parecen exhibir actividad catalítica, ellas difieren con respecto a su sensibilidad a los inhibidores. En particular los compuestos con mayor afinidad por LPDE4 parecen menos propensos a inducir efectos secundarios tales como náuseas, emesis y aumento de la secreción gástrica.

Por ende sería ventajoso proveer inhibidores selectivos de la forma LPDE4, que fueran terapéuticamente eficaces luego de su administración por inhalación.

En WO 2009/018909 se divulgan compuestos con una actividad de inhibición selectiva de LPDE4.

Otros inhibidores adicionales de PDE4 que tienen una gran potencia son el objeto de la Solicitud co-pendiente N°: PCT/EP2010/000676, en donde se ha encontrado sorprendentemente que la presencia de sustituyentes de sulfonamida sobre el residuo benzoato mejora marcadamente la potencia y que los enantiómeros (-) son más potentes que los correspondientes enantiómeros (+) y racematos.

Aún más, se ha encontrado que podrían actuar de manera sinérgica en combinación con agonistas β_2 de acción prolongada.

Por ello, estos compuestos pueden proporcionar un beneficio terapéutico significativo en el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma y EPOC, cuando se administran por inhalación.

Dichas drogas se podrían administrar en el tracto respiratorio por inhalación en la forma de un polvo seco por medio de inhaladores adecuados conocidos como inhaladores de polvo seco (DPI).

La meta de la presente invención comprende proveer una composición de

000003

polvo seco inhalable que comprenda un compuesto de la fórmula general (I) que actúa como un inhibidor de PDE4, como ingrediente activo.

Dicha formulación exhibirá, óptimamente, una buena floabilidad, una buena uniformidad de distribución del ingrediente activo y una estabilidad química y física adecuada en el dispositivo antes de su uso.

También permitirá una buena fracción respirable así como la administración de una dosis terapéuticamente activa adecuada del ingrediente activo.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención provee una formulación farmacéutica en la forma de un polvo seco inhalable que comprende partículas micronizadas de un compuesto de la fórmula general (I) como ingrediente activo, y partículas de un vehículo sólido fisiológicamente aceptable, farmacológicamente inerte.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención provee un inhalador de polvo seco que comprende el polvo seco inhalable de la invención.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso del polvo seco inhalable de la invención en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método para prevenir y/o tratar una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que comprende administrar por inhalación una cantidad terapéuticamente eficaz del polvo seco inhalable de la invención.

Finalmente la presente invención está dirigida a un envase que comprende una formulación de polvo seco inhalable de la invención y un inhalador de polvo seco.

DEFINICIONES

Los términos "droga activa", "principio activo", "activo" y "sustancia activa", "compuesto activo" y "agente terapéutico" se usan como sinónimos.

El término "sustancialmente puro" se refiere a un compuesto que tiene una pureza óptica mayor que un 90% en base al peso de dicho compuesto,

000004

ventajosamente mayor que un 95% p/p, preferentemente mayor que un 97% p/p, más preferentemente mayor que un 97,5% p/p.

El término "dosis terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de principio activo administrado de una vez por inhalación con el accionar del inhalador.

Dicha dosis se puede administrar en una o más acciones, preferentemente una acción (*disparo*) del inhalador.

El término "accionar" se refiere a la liberación del principio activo del dispositivo por un único accionar (por ejemplo mecánico o respiración).

En términos generales, el tamaño de las partículas se cuantifica midiendo un diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro de volumen, por difracción con láser.

El tamaño de partícula también se puede cuantificar midiendo el diámetro de masa por medio de instrumentos conocidos adecuados tal como, por ejemplo, el analizador por tamizado.

El diámetro de volumen (VD) se relaciona con el diámetro de masa (MD) por la densidad de las partículas (asumiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas).

En la presente solicitud, el tamaño de partícula se expresa en términos del diámetro de masa (MD) y la distribución del tamaño de partícula se expresa en términos de: i) la mediana del diámetro de masa (MMD) que corresponde al diámetro del 50 por ciento en peso o volumen, respectivamente, de las partículas y ii) el MD en micrones del 10% y 90% de las partículas, respectivamente.

Los términos MMD y tamaño de partícula promedio se usan como sinónimos.

El término "buena fluidez" se refiere a una formulación que se manipula fácilmente durante el proceso de elaboración y que tiene la capacidad de asegurar una administración exacta y reproducible de la dosis terapéuticamente eficaz.

Las características de fluidez se pueden evaluar midiendo el índice de Carr; un índice de Carr menor que 25 comúnmente se considera indicativo de buenas características de fluidez.

La expresión "buena homogeneidad" se refiere a una formulación en donde,

000005

con el mezclado, la uniformidad del contenido de ingrediente activo, expresada como la desviación estándar relativa (RSD), es menor que un 7,5%, preferentemente igual o menor que un 5,0%.

La expresión "químicamente estable" se refiere a una formulación que cumple con los requisitos de los Lineamientos Q1A ICH referidos a "Pruebas de estabilidad de nuevas sustancias activas (y productos medicinales)".

La expresión "físicamente estable en el dispositivo antes del uso" se refiere a una formulación en donde no hay una segregación sustancial de las partículas activas y/o un desprendimiento de la superficie de las partículas de vehículo durante la elaboración del polvo seco y en el dispositivo de administración antes de su uso.

La tendencia a la segregación se puede evaluar de acuerdo con Staniforth et al. *J. Pharm. Pharmacol.* 34, 700-706, 1982, y se considera aceptable si la distribución del ingrediente activo en la formulación en polvo después de la prueba, expresada como la desviación estándar relativa (RSD), no cambia significativamente con respecto a la de la formulación antes de la prueba.

La expresión "fracción respirable" se refiere a un índice del porcentaje de partículas activas que alcanzaría los pulmones profundos en un paciente.

La fracción respirable, también denominada fracción de partículas finas, se evalúa usando un aparato *in vitro* adecuado tal como el impactador en cascada multifase o el impactador en líquido multifase (MLSI) de acuerdo con procedimientos informados en farmacopeas comunes.

Se calcula por la proporción entre la dosis administrada y la masa de partículas finas (anteriormente dosis de partículas finas).

La dosis administrada se calcula a partir de la deposición acumulada en el aparato, mientras que la masa de partículas finas se calcula a partir de la deposición en la Etapa 3 (S3) al filtro (AF) que corresponde a partículas $\leq 4,7$ micrones.

Una fracción respirable mayor que un 30% es un indicio de buenos rendimientos de inhalación.

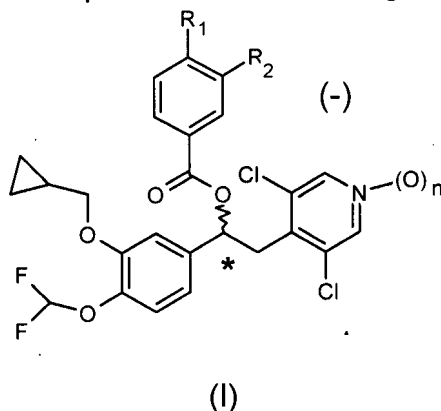
La expresión "dosis terapéuticamente activa de precisa del ingrediente

000006

activo” se refiere a una formulación en donde la variación entre la media de la dosis diaria administrada y la media de la dosis emitida es igual o menor que un 15%, preferentemente menor que un 10%.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las composiciones de la invención son formulaciones farmacéuticas en la forma de un polvo seco inhalable, que comprende, como enantiómero (-), partículas micronizadas de un compuesto de la fórmula general (I)



en donde:

n es 0 ó 1;

R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste de:

- (C₁-C₆)alquilo lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;
- OR₃ en donde R₃ es un (C₁-C₆)alquilo lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno o grupos C₃-C₇ cicloalquilo; y
- HNSO₂R₄ en donde R₄ es un (C₁-C₄)alquilo lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno,

en donde al menos uno de R_1 y R_2 es HNSO_2R_4 ;

y partículas de un vehículo sólido farmacológicamente inerte, fisiológicamente aceptable.

En el contexto de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) se usan en la forma del enantiómero (-) sustancialmente puro.

De acuerdo con una forma de realización preferida, el compuesto de la fórmula general (I) se selecciona entre los compuestos **C1, C2, C3, C4, C5 y C6** que se muestran a continuación.

000007

Compuesto	Nombre químico
C1	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-3-ciclopropilmetoxi-4-metansulfonilamino-benzoico
C2	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-3-ciclopropilmetoxi-4-metansulfonilamino-benzoico
C3	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-4-ciclopropilmetoxi-3-metansulfonilamino-benzoico
C4	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-3,4-bis-metansulfonilamino-benzoico

(continuación)

C5	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-3-metansulfonilamino-4-metil-benzoico
C6	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-4-metansulfonilamino-3-metil-benzoico

En una forma de realización, el compuesto preferido es **C1**. En otra es **C2**. En otras formas de realización preferidas, el compuesto podría ser **C3**, **C4**, **C5** o **C6**.

Las composiciones de acuerdo con la invención comprenden al ingrediente activo en una cantidad tal que, en el caso de una administración por inhalación con inhaladores, la dosis individual terapéuticamente eficaz (de aquí en adelante la dosis individual) de un compuesto de la fórmula general (I) comprende ventajosamente entre 10 µg y 2000 µg, más ventajosamente entre 20 µg y 1000 µg, preferentemente entre 50 µg y 800 µg, más preferentemente entre 80 y 700 µg y aún más preferentemente entre 100 y 600 µg.

De acuerdo con una forma de realización preferida, la dosis individual puede

000008

comprender entre 100 y 300 μg , en tanto de acuerdo con otra forma de realización preferida, la dosis individual puede comprender entre 200 y 800 μg , más preferentemente entre 300 y 600 μg .

En otras formas de realización, la dosis individual puede ser de 100 μg , 200 μg , 400 μg o 600 μg .

La dosis individual dependerá del tipo y la severidad de la enfermedad y de las condiciones (peso, sexo, edad) del paciente y se administrará una o más veces por día, preferentemente una o dos veces por día.

La dosis diaria de la farmacéutica composición que comprenda un compuesto de la fórmula general (I) comprenderá entre 100 μg y 1600 μg , preferentemente entre 200 μg y 800 μg y más preferentemente entre 200 μg y 600 μg .

En una forma de realización, la dosis diaria se puede alcanzar con una administración simple o doble.

En otra forma de realización preferida, la dosis diaria se puede lograr con una sola administración y administrar con una acción del inhalador.

En otra forma de realización preferida, la dosis diaria se puede lograr con una sola administración y se puede administrar con más acciones del inhalador, preferentemente dos.

En otra forma de realización preferida, la dosis diaria se puede lograr con una administración doble y administrar con una acción del inhalador.

En otra forma de realización preferida, la dosis diaria se puede lograr con una administración doble y se puede administrar con más acciones del inhalador, preferentemente dos.

Las partículas de un compuesto de la fórmula general (I) en la formulación de acuerdo con la invención se debe encontrar en una forma finamente dividida (micronizada), es decir, su mediana del diámetro de masa generalmente debe ser igual o menor que 10 micrones, preferentemente menor que 6 μm micrones, más preferentemente debe comprender entre 1 y 6 micrones.

En determinadas formas de realización de la invención, el tamaño de partícula puede cumplir con los siguientes requerimientos:

000009

- i) no más del 10% de las partículas tiene un diámetro de masa menor que 0,8 micrones;
- ii) no más del 50% de las partículas tiene un diámetro de masa menor que 1,7 micrones, preferentemente comprende entre 1,8 y 2,5 micrones; y
- iii) al menos un 90% de las partículas tiene un diámetro de masa menor que 6 micrones.

El ingrediente activo se puede producir con el tamaño de partícula deseado usando métodos conocidos, por ejemplo molienda, precipitación directa, secado por aspersión, secado por congelamiento o fluidos supercríticos.

Las partículas de vehículo se pueden elaborar con cualquier material o combinación de materiales farmacológicamente inertes, fisiológicamente aceptables, adecuados para su uso en inhalaciones.

Por ejemplo, las partículas de vehículo pueden estar compuestas por uno o más materiales seleccionados entre alcoholes de azúcares; polioles, por ejemplo sorbitol, manitol y xilitol, y azúcares cristalinos, incluyendo monosacáridos y disacáridos; sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y carbonato de calcio; sales orgánicas tal como lactato de sodio; y otros compuestos orgánicos tal como urea, polisacáridos, por ejemplo almidón y sus derivados; oligosacáridos, por ejemplo ciclodextrinas y dextrinas.

Ventajosamente, las partículas de vehículo son de un azúcar cristalino, por ejemplo, un monosacárido tal como glucosa o arabinosa, o un disacárido tal como maltosa, sacarosa, dextrosa o lactosa.

Preferentemente, las partículas de vehículo son de lactosa, más preferentemente de alfa-lactosa monohidrato.

En una forma de realización de la invención, la formulación en polvo se puede encontrar en la forma de partículas esferonizadas aglomeradas, también conocidas como pélets blandos, en donde tanto las partículas de un compuesto de la fórmula general (I) como las partículas del vehículo se encuentran en una forma finamente dividida, es decir su mediana del diámetro de masa generalmente es menor que 10 micrones, preferentemente es de entre 1 y 6 micrones.

000010

Dichas formulaciones se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos.

En general, el proceso comprende los pasos de:

- i) micronizar, juntos, el ingrediente activo y el vehículo;
- ii) someter la mezcla co-micronizada resultante a aglomeración y esferonización.

Como alternativa, el proceso comprende los siguientes pasos de:

- i) micronizar por separado el ingrediente activo y el vehículo;
- ii) mezclar los componentes micronizados; y
- iii) someter la mezcla resultante a aglomeración y esferonización.

En otra forma de realización de la invención, la formulación comprende partículas gruesas de un vehículo junto con la droga en la forma finamente dividida, un tipo de formulación conocido en el arte como una mezcla ordenada.

Ventajosamente, dichas partículas gruesas de vehículo tienen un diámetro de masa (MD) de al menos 50 micrones, más ventajosamente mayor que 80 micrones. Preferentemente, el MD comprende entre 90 micrones y 500 micrones.

En determinadas formas de realización de la invención, el MD puede comprender entre 90 y 150 micrones.

En otras formas de realización, el MD puede comprender entre 150 y 400 micrones, con una MMD preferentemente mayor que 175 micrones, y más preferentemente el MD puede comprender entre 210 y 355 micrones.

El tamaño de partícula deseado se puede obtener por tamizado de acuerdo con métodos conocidos.

Cuando su MD está comprendido entre 150 y 400 micrones, las partículas gruesas de vehículo tienen preferentemente una superficie fisurada relativamente grande, es decir, hay grietas y valles y otras regiones de huecos sobre las mismas, denominadas colectivamente fisuras en la presente.

Las partículas gruesas "relativamente muy fisuradas" se pueden definir en términos del índice de fisura o coeficiente de rugosidad como se describe en WO 01/78695 y WO 01/78693, incorporadas en la presente a modo de referencia, y se pueden caracterizar de acuerdo con la descripción informada en las mismas.

000011

Dichas partículas gruesas de vehículo también se pueden caracterizar en términos de densidad compactada o volumen de intrusión total medido como se informa en WO 01/78695.

La densidad compactada de las partículas gruesas de vehículo ventajosamente es menor que $0,8 \text{ g/cm}^3$, preferentemente entre $0,8$ y $0,5 \text{ g/cm}^3$.

El volumen de intrusión total es de al menos $0,8 \text{ cm}^3$, preferentemente al menos $0,9 \text{ cm}^3$.

Cuando la formulación de la invención se encuentra en la forma de la mezcla ordenada mencionada previamente, ventajosamente puede comprender un material aditivo capaz de promover la liberación de las partículas activas de las partículas de vehículo al accionar el dispositivo inhalador, y por ende puede mejorar la fracción respirable.

El material aditivo, que preferentemente está unido a la superficie de las partículas gruesas de vehículo, es de un material diferente que el de las partículas de vehículo.

Ventajosamente, el material aditivo es un aminoácido, preferentemente seleccionado del grupo que consiste de leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina y fenilalanina. El aditivo puede ser una sal o un derivado de un aminoácido, por ejemplo aspartame o acesulfame K.

En una forma de realización de la invención las partículas de aditivo consisten sustancialmente de leucina, ventajosamente L-leucina.

Como alternativa, el material aditivo puede incluir o consistir de uno o más materiales tensioactivos solubles en agua, por ejemplo lecitina, en particular lecitina de soja.

En una forma de realización de la invención, el material aditivo puede incluir o consistir de uno o más lubricantes seleccionados del grupo que consiste de ácido esteárico y sales del mismo tal como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, alcohol estearílico, monopalmitato de sacarosa.

Otros materiales aditivos posibles incluyen talco, dióxido de titanio, dióxido de aluminio y dióxido de silicio.

Ventajosamente, las partículas de aditivo tienen un tamaño de partícula

000012

promedio de partida menor que 35 micrones. Preferentemente, tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que 15 micrones, más preferentemente no mayor que 10 micrones.

La cantidad óptima de material aditivo dependerá de la composición química y otras propiedades del material aditivo.

En general, la cantidad de aditivo no comprenderá más que un 10% en peso, en base al peso total de la formulación.

Sin embargo, se cree que para la mayoría de los aditivos, la cantidad de material aditivo no debe ser mayor que un 5%, preferentemente no mayor que un 2% o incluso no mayor que un 1% en peso o no mayor que un 0,5% en base al peso total de la formulación. En general, la cantidad de material aditivo es de al menos 0,01% en peso en base al peso total de la formulación.

En una de las formas de realización preferidas de la invención, el material aditivo es estearato de magnesio.

La cantidad de estearato de magnesio generalmente comprende entre 0,01 y 2%, preferentemente entre 0,02 y 1%, más preferentemente entre 0,1% y 0,5% en peso en base al peso total de la formulación.

En algunas formas de realización, el estearato de magnesio puede recubrir la superficie de las partículas de vehículo de manera tal que el grado de recubrimiento de la superficie molecular es de al menos de un 5%, preferentemente más que un 10%, más preferentemente más que un 15%, aún más preferentemente igual o mayor que un 25%.

El grado de recubrimiento de la superficie molecular, que indica el porcentaje de superficie total de las partículas de vehículo recubiertas por el estearato de magnesio, se puede determinar con una medición del ángulo de contacto con agua según se informa en WO 00/53157 o en la solicitud copendiente EP 10158951.3.

En el caso de grados muy elevados de recubrimiento de la superficie, es decir mayor que un 60%, el recubrimiento se puede lograr usando el proceso que se describe en la Solicitud co-pendiente EP 10158951.3, citada anteriormente.

El grado de recubrimiento de la superficie de las partículas de lactosa con

estearato de magnesio también se puede determinar por microscopía de barrido electrónico (SEM), una técnica analítica versátil bien conocida en el arte.

Dicho microscopio puede estar equipado con un analizador EDX (un analizador de rayos X dispersor de electrones), que puede producir una imagen selectiva de determinados tipos de átomos, por ejemplo átomos de magnesio. De este modo es posible obtener un conjunto claro de datos sobre la distribución de estearato de magnesio sobre la superficie de partículas de vehículo.

Como alternativa, la SEM se puede combinar con IR o espectroscopia de Raman para determinar el grado de recubrimiento, de acuerdo con procedimientos conocidos.

Otra técnica analítica que se puede usar ventajosamente es la espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS), que ha permitido calcular el grado de recubrimiento y la profundidad de la película de estearato de magnesio alrededor de las partículas de lactosa.

Las mediciones de XPS se puede efectuar con instrumentos disponibles comercialmente, tal como el instrumento Axis-Ultra de Kratos Analytical (Manchester, RU), típicamente usando radiación Al K α monocromática de acuerdo con procedimientos conocidos.

Las formulaciones de la invención en la forma de una mezcla ordenada también pueden comprender partículas finas de un material farmacológicamente inerte, fisiológicamente aceptable con una mediana del diámetro de masa (MMD) igual o menor que 15 micrones, preferentemente igual o menor que 10 micrones, aún más preferentemente igual o menor que 6 micrones.

El porcentaje de partículas finas del material farmacológicamente inerte, fisiológicamente aceptable comprende ventajosamente entre 0,1 y 40% de la cantidad total de la formulación.

Preferentemente, las partículas gruesas y las partículas finas están constituidas del mismo material farmacológicamente inerte, fisiológicamente aceptable.

En una forma de realización preferida de la invención, en particular cuando la dosis individual del ingrediente activo es igual o menor que 300 μ g,

000014

preferentemente igual o menor que 200 μg , la formulación se encuentra en la forma de pélets duros de acuerdo con la divulgación de WO 01/78693.

Dicha formulación comprende:

- i) partículas de un compuesto de la fórmula general (I) en una forma micronizada
- ii) una fracción de micropartículas constituida por una mezcla compuesta por partículas de un material farmacológicamente inerte, fisiológicamente aceptable y partículas de un material aditivo, donde dichas micropartículas tienen una MMD igual o menor que 10 micrones; preferentemente igual o menor que 6 micrones; y
- iii) una fracción de partículas de un material farmacológicamente inerte, fisiológicamente aceptable que tiene una superficie altamente fisurada y un diámetro de masa (MD) que comprende entre 150 micrones y 400 micrones, preferentemente entre 212 y 355 micrones.

Ventajosamente, la fracción de micropartículas está compuesto por 90 a 99,5% en peso del material farmacológicamente inerte, fisiológicamente aceptable y entre 0,5 y 10% en peso del material aditivo, y la relación entre la fracción de micropartículas y la fracción de partículas gruesas comprende entre 1:99 y 40:60% en peso, preferentemente entre 5:95 y 30:70% en peso, aún más preferentemente entre 10:90 y 20:80% en peso.

Preferentemente, el material inerte fisiológicamente aceptable es α -lactosa monohidrato y el material aditivo es estearato de magnesio.

En una forma de realización más preferida, la fracción de micropartículas está compuesta por entre 98 y 99% en peso de α -lactosa monohidrato y entre 1 y 2% en peso de estearato de magnesio y la relación entre la fracción de micropartículas y la fracción de partículas gruesas que son de α -lactosa monohidrato es de 10:90% en peso, respectivamente.

La cantidad de estearato de magnesio en la formulación final comprende ventajosamente entre 0,01 y 1,0% en peso, preferentemente entre 0,05 y 0,5% en peso, más preferentemente entre 0,1 y 0,4% en peso con respecto al peso total de la formulación.

000015

La formulación en la forma de una mezcla ordenada de acuerdo con la invención se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos.

Dichos métodos comprenden el paso de mezclar las partículas gruesas de vehículo, las partículas finas de vehículo opcionales y las partículas de aditivo, y finalmente agregar el compuesto finamente dividido, farmacéuticamente activo a la mezcla resultante.

La formulación particularmente preferida de acuerdo con la invención se puede preparar de acuerdo con los métodos informados en WO 01/78693.

Entre los métodos descritos en dicha publicación, la formulación se prepara preferentemente de acuerdo con un proceso que comprende los siguientes pasos de:

- a) preparar micropartículas constituidas por una mezcla compuesta por partículas que son de un material farmacológicamente inerte, fisiológicamente aceptable y partículas del aditivo, donde el material inerte y el aditivo se mezclan primero y luego se co-micronizan;
- b) mezclar las micropartículas del paso a) con las partículas gruesas de un material farmacológicamente inerte, fisiológicamente aceptable de manera tal que las micropartículas se adhieren a la superficie de las partículas gruesas;
- c) agregar con mezclado las partículas activas en la forma micronizada a las partículas del paso b).

El paso de co-micronización se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos, por ejemplo, los informados en WO 02/00197.

Ventajosamente, dicho paso se conduce por molienda, más preferentemente mediante el uso de un molino de chorro de acuerdo con las condiciones informadas en WO 01/78693.

En una forma de realización particular, las micropartículas del paso a) obtenidas por co-micronización, pueden ser sometidas a un paso de acondicionamiento de acuerdo con las condiciones divulgadas en la Solicitud co-pendiente EP 10160565.7.

Ventajosamente, durante el paso a) el aditivo se puede embeber en las

micropartículas formadas o, como alternativa, en el caso de un lubricante tal como estearato de magnesio, el aditivo puede recubrir la superficie de las partículas de vehículo de manera tal que el grado de recubrimiento de la superficie molecular es de al menos un 5%, preferentemente más del 10%, más preferentemente más del 15%, aún más preferentemente más del 35%.

El grado de recubrimiento de la superficie molecular indica el porcentaje de superficie total de partículas de vehículo recubiertas por estearato de magnesio.

La presencia de material aditivo embebido en las micropartículas se puede detectar de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, por microscopía por barrido de electrones acoplada a microcalorimetría.

Por el contrario, como se informó previamente, el grado de recubrimiento de la superficie molecular se puede determinar mediante una medición del ángulo de contacto con agua como se informa en WO 00/53157 o mediante otras herramientas conocidas.

Las formulaciones de la invención pueden comprender además otros agentes terapéuticos que son de utilidad para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad respiratoria, por ejemplo agonistas β_2 tales como salbutamol, salmeterol y vilanterol; corticosteroides tales como propionato o furoato de fluticasona, flunisolida, furoato de mometasona, rofleponida y ciclesonida; agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio, oxibutinina y combinaciones de los mismos.

La formulación de polvo seco descrita en la presente, se puede usar en todos los inhaladores de polvo seco comunes, tales como inhaladores de dosis unitaria o de múltiples dosis.

Por ejemplo, la formulación de la invención se puede llenar en cápsulas de gelatina dura, cargadas a su vez en un inhalador de dosis unitaria, tal como el AerolizerTM. Como alternativa, la formulación en la forma de un polvo se puede llenar en un inhalador de múltiples dosis que comprende un reservorio de polvo como se describe en WO 2004/012801.

La administración de las formulaciones de la invención está indicada para la prevención y/o el tratamiento de síntomas agudos o crónicos leves, moderados o

000017

severos o para el tratamiento profiláctico de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Otros trastornos respiratorios caracterizados por la obstrucción de las vías respiratorias periféricas como resultado de una inflamación y la presencia de mucus, tales como bronquiolitis obstructiva crónica y bronquitis crónica, también se pueden beneficiar con la formulación de la invención.

La invención se ilustra mejor en los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Formulación de polvo seco inhalable que comprende el compuesto C2 (formulación 1)

Una formulación en polvo de acuerdo con la invención tiene la composición informada en la Tabla 1:

Tabla 1

<i>Componentes</i>	<i>Cantidades</i>		
	Por disparo del inhalador		Dosis única
	mg	%	µg
Compuesto C2	0,2	1,0	200
Alfa-lactosa monohidrato de 212-355 µm	17,82	89,1	
Partículas co-micronizadas	1,98	9,9	
Peso total	20		

Se preparó 1 kg de tamaño de lote de la formulación de polvo seco como se describe a continuación.

Se micronizó 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-3-ciclopropilmetoxi-4-metansulfonilamino-benzoico cristalino (compuesto **C2**) mediante métodos conocidos en el arte, para preparar la sustancia activa en la forma de partículas que tienen un tamaño de partícula típico adecuado para la inhalación.

Se micronizaron partículas de α-lactosa monohidrato con un tamaño de

partícula promedio menor que 250 micrones, y partículas de estearato de magnesio con un tamaño de partícula promedio menor que 35 micrones en una relación de 98:2 por ciento en peso por molienda en un molino jet operado bajo nitrógeno para obtener la fracción de partículas co-micronizadas indicada como partículas co-micronizadas.

Dichas partículas co-micronizadas se mezclaron con partículas gruesas fisuradas de α -lactosa monohidrato que tienen un diámetro de masa comprendido entre 212 y 355 micrones, y que se obtuvieron por tamizaje, en una relación de 90:10 por ciento en peso.

El mezclado se realizó en un mezclador Turbula durante 4 horas.

A una parte de la mezcla obtenida, se agregó el compuesto **C2** micronizado y la mezcla resultante se tamizó a través de una malla de 250 μm .

Se agregó la parte remanente de la mezcla anterior y se mezcló en un mezclador Turbula por 90 minutos a 32 r.p.m para obtener la formulación final.

La formulación final se llenó en cápsulas de gelatina dura y se cargó en el inhalador AerolizerTM.

Los rendimientos del aerosol se evaluaron usando un impactador en líquido multifase (MSLI) de acuerdo con el procedimiento que se describe en la Farmacopea Europea, 2ª edición, 1995, parte V.5.9.1, páginas 15-17.

Los resultados, en términos de dosis administrada (DD), masa de partículas finas (FPM), fracción de partículas finas (FPF) y mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD), se informan en la Tabla 2.

Tabla 2

DD	FPM	FPF	MMAD
□□□□□□□ μg	μg	%	μm
148,5	105,7	71,1	1,5

Se podrá apreciar que la formulación que comprende **C2** como ingrediente activo puede conducir a una excelente fracción de finos respirables (FPF).

De manera similar, se preparan formulaciones que comprenden a los compuestos **C1, C3, C4, C5 o C6**.

Ejemplo 2: Formulación de polvo seco inhalable que comprende C2 (formulación 2)

Se preparó una formulación de polvo de una composición similar a la del Ejemplo 1 pero de la composición unitaria, es decir, la composición por disparo del inhalador, según se informa en la Tabla 3.

Tabla 3.

<i>Componentes</i>	<i>Cantidades</i>		
	Por disparo del inhalador		Dosis única
	mg	%	µg
Compuesto C2	0,1	1,0	100
Alfa-lactosa monohidrato de 212-355 µm	8,91	89,1	
Partículas co-micronizadas	0,99	9,9	
Peso total	10		

La formulación se llenó en el inhalador de polvo seco de múltiples dosis que se describe en WO 2004/012801.

Los rendimientos del aerosol se determinaron como se informa en el Ejemplo 1.

Los resultados se informan en la Tabla 4.

Tabla 4

DD	FPM	FPF	MMAD
□□□□□µg	µg	%	µm
96.9	65,1	67,2	1,2

En este caso, la FPF también resultó ser excelente, lo cual indica que dicho tipo de formulación tiene la capacidad de proveer buenos rendimientos de aerosol independientemente del inhalador utilizado.

Ejemplo 3: Formulaciones de polvo seco inhalables que comprenden al C2 (formulaciones 3, 4, 5 y 6)

Las formulaciones de polvos con una composición similar a la del Ejemplo 1 o del Ejemplo 2 se preparan usando diferentes fuerzas y porcentajes de partículas

000020

co-micronizadas.

Las composiciones se informan en la Tabla 5.

Las formulaciones finales se llenan en cápsulas de gelatina dura y se cargó en el inhalador Aerolizer™.

De manera similar, se preparan formulaciones de polvo con la misma composición porcentual relativa pero para una dosis unitaria de 10 mg y se introducen en el inhalador de polvo seco de múltiples dosis que se describe en WO 2004/012801.

Tabla 5

Fuerza	20 μ g/(20 mg)	20 μ g/(20 mg)	200 μ g/(20 mg)	400 μ g/(20 mg)
□-lactosa monohidrato de 212-355 μ m (mg)	17,982	18,981	18,81	17,64
□-lactosa monohidrato de 212-355 μ m (%)	89,9	94,9	94,0	88,0
Partículas co-micronizadas (mg)	1,998	0,999	0,99	1,96
Partículas co-micronizadas (%)	10	5	5	10
Compuesto C2 (mg)	0,020	0,020	0,200	0,400
Compuesto C2 (%)	0,1	0,1	1,0	2,0
Total	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg

De manera similar, se preparan formulaciones que comprenden a los compuestos C1, C3, C4, C5 o C6.

Ejemplo 4: Formulaciones de polvo seco inhalables que comprenden al C2 (formulaciones 7 y 8)

Se preparan otras formulaciones de polvos de acuerdo con la invención con las composiciones informadas en las Tablas 6 y 7.

000021

Tabla 6

<i>Componentes</i>	<i>Cantidades</i>		
	Por disparo del inhalador		Dosis única
	mg	%	µg
Compuesto C2	0,100	1,0	100
Alfa-lactosa monohidrato de 90-150 µm	9,875	98,75	
Estearato de magnesio	0,025	0,25	
Peso total	10		

Tabla 7

<i>Componentes</i>	<i>Cantidades</i>		
	Por disparo del inhalador		Dosis única
	mg	%	µg
Compuesto 1	0,200	2,0	200
Alfa-lactosa monohidrato de 90-150 µm	9,79	97,90	
Estearato de magnesio	0,01	0,10	
Peso total	10		

De manera similar, se preparan formulaciones que comprenden a los compuestos C1, C3, C4, C5 o C6.

Ejemplo 5: Evaluación de la actividad anti-inflamatoria del compuesto C2

Se evaluó *in vivo* la potencia de uno de los compuestos preferidos de la presente invención en un modelo de inflamación pulmonar aguda utilizando un método descrito en *Eur J Pharmacol* 2002, 22 de febrero; 437(3): 187-94, con modificaciones menores.

Brevemente, se sensibilizaron ratas macho Brown-Norway (150-200 g) por inyección intraperitoneal de una suspensión que contiene ovalbúmina (OVA, 1 mg/rata) y Al(OH)₃ (100 mg/rata) en 1 ml de salina durante 3 días consecutivos.

000022

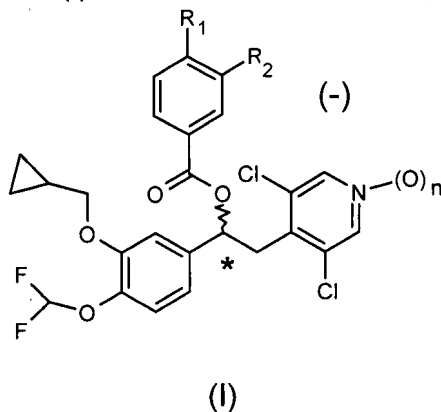
Dos o tres semanas después se indujo inflamación de las vías respiratorias por antígeno inhalado (OVA, 1% en salina). Animales tratados con control de vehículo fueron tratados con un aerosol de salina. La prueba con el aerosol con OVA dio como resultado un incremento estadísticamente significativo en la concentración de neutrófilos, eosinófilos y linfocitos en el líquido de lavado broncoalveolar (BALF), que representan todos los elementos distintivos de una inflamación pulmonar aguda en curso. Para detectar la potencia inhibidora, se mezcló el compuesto **C2** micronizado con lactosa a diferentes concentraciones y luego se administró por la ruta intratraqueal como una dosis individual 2 horas antes del aerosol con antígeno.

Se obtuvo una curva de dosis-respuesta del efecto inhibidor del compuesto de prueba sobre la eosinofilia inducida por OVA en BALF y la dosis de ED50 del compuesto **C2** se tomó como una medida de la potencia en este bioensayo. El valor de la dosis de ED50 para el compuesto **C2** era de 0,028 $\mu\text{mol/kg}$ (0,016-0,051) de peso corporal, que debería corresponder a una dosis humana de 100-600 μg diarios.

000023

REIVINDICACIONES:

1. Una formulación de polvo seco inhalable, CARACTERIZADA PORQUE comprende, como ingrediente activo, partículas micronizadas de un compuesto de la fórmula general (I) como el enantiómero (-),



en donde:

n es 0 ó 1;

R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en

- (C₁-C₆)alquilo lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;
- OR₃ en donde R₃ es un (C₁-C₆)alquilo lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno o grupos C₃-C₇ cicloalquilo; y
- HNSO₂R₄ en donde R₄ es un (C₁-C₄)alquilo lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno,

en donde al menos uno de R₁ y R₂ es HNSO₂R₄;

y partículas de un vehículo elaborado con un material farmacológicamente inerte, fisiológicamente aceptable.

2. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de la fórmula general (I) se administra a una dosis individual que comprende entre 10 mg y 2.000 mg.

3. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE la dosis individual comprende entre 20 µg y 1000 µg.

4. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE la dosis individual comprende entre 50 µg y 800 µg.

000024

5. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE la dosis individual comprende entre 100 μg y 600 μg .

6. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE la dosis individual es de 100 μg o 200 μg , 400 μg o 600 μg .

7. El polvo inhalable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADO PORQUE el vehículo comprende un azúcar cristalino seleccionado del grupo que consiste de glucosa, arabinosa, maltosa, sacarosa, dextrosa y lactosa o un polialcohol seleccionado del grupo que consiste de manitol, maltitol, lactitol y sorbitol.

8. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADO PORQUE el azúcar es lactosa.

9. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE el azúcar es β -lactosa monohidrato.

10. El polvo inhalable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADO PORQUE el vehículo se encuentra en la forma de partículas finamente divididas que tienen una mediana del diámetro de masa (MMD) igual o menor que 10 micrones.

11. El polvo inhalable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADO PORQUE el vehículo se encuentra en la forma de partículas gruesas que tienen un diámetro de masa de al menos 50 micrones.

12. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE el diámetro de masa es mayor de 80 micrones.

13. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE el diámetro de masa comprende entre 150 y 400 micrones.

14. El polvo inhalable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADO PORQUE el vehículo comprende una mezcla de partículas gruesas que tienen un diámetro de masa que comprende entre 150 y 400 micrones y partículas finamente divididas con una MMD igual o menor que 10

000025

micrones.

15. El polvo inhalable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, CARACTERIZADO PORQUE además comprende uno o más materiales aditivos seleccionados del grupo que consiste de aminoácidos, agentes tensioactivos solubles en agua, lubricantes y deslizantes.

16. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 15, CARACTERIZADO PORQUE el material aditivo es un lubricante.

17. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE el material aditivo es estearato de magnesio.

18. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE el estearato de magnesio está presente en una cantidad que comprende entre 0,01 y 2% en peso en base al peso total de la formulación.

19. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 18, CARACTERIZADO PORQUE la cantidad de estearato de magnesio comprende entre 0,02 y 1% p/p.

20. Un inhalador de polvo seco, CARACTERIZADO PORQUE comprende una formulación de polvo seco inhalable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

21. La formulación de polvo seco inhalable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, CARACTERIZADA PORQUE es para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad respiratoria tal como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

22. Un envase, CARACTERIZADO PORQUE comprende una formulación de polvo seco inhalable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un inhalador de polvo seco.

p.p. CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

000026

FORMULACIÓN DE POLVO SECO QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE FOSFODIESTERASA

RESUMEN

Formulación farmacéutica en la forma de un polvo seco inhalable que comprende partículas de un inhibidor de fosfodiesterasa-4 como ingrediente activo.

La invención también se relaciona con el proceso para preparar la formulación y con su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad respiratoria tal como asma y EPOC.

000027

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 February 2012 (09.02.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/016889 A3

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2011/062872
- (22) International Filing Date:
27 July 2011 (27.07.2011)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
10171748.6 3 August 2010 (03.08.2010) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): **CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.** [IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **COCCONI, Daniela** [IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **SCHIARETTI, Francesca** [IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **BILZI, Roberto** [IT/IT]; c/o Chiesi Farmaceutici S.p.a., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).
- (74) Agent: **MINOJA, Fabrizio**; Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

- (88) Date of publication of the international search report:
19 April 2012



WO 2012/016889 A3

000028

(54) Title: DRY POWDER FORMULATION COMPRISING A PHOSPHODIESTERASE INHIBITOR

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical formulation in the form of inhalable dry powder comprising particles of a phosphodiesterase-4 inhibitor as active ingredient. The invention also relates to the process for the preparation thereof, and to its use in the prevention and/or treatment of a respiratory disease such as asthma and COPD.

Clarke, Modet & Co. Colombia Ltda.

PROPIEDAD INDUSTRIAL y DERECHOS DE AUTOR

Apartado Aereo 92397
Santafe de Bogotá, Colombia

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

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

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

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

VIA PALERMO, 26/A, Parma, Italia

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

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 6) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 7) Así mismo faculta (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

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

an organization existing under the laws of Italy

and in present execution of its business activity, domiciled at

Via Palermo, 26/A - PARMA, Italy

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

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

Granted and signed at Parma, (Italy)

000029

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

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

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

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

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

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

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

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

Notario Público

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

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

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

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

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

Notario Público

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

Para todos los demás países el Señor Consul de
Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una
certificación dejando constancia 1) de la existencia

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

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

This _____ day of January 2000
the undersigned Notary CERTIFIES that:

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

_____ of legal age and domiciled
in Parma, Via Palermo n. 23

set his hand on the foregoing document.

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

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

4. The mentioned juridical person with place of
business in Parma, via Palermo n. 23

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

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

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

Giulio Alvarado
Notary Public

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

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

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

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

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

Notary Public

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

For all other countries the Colombian Consul or before
who it is granted must issue a certification stating 1) the
legal existence of the corporation, 2) that the corporate
purposes are actually being accomplished 3) that the

000030

**PROCURA DELLA REPUBBLICA
PRESSO IL TRIBUNALE
PARMA**

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

1. PAESE: ITALIA

2. F.

Giulio Almansì
Notario

Giulio Almansì fu Giorgio notario in
Parma

15 FEB. 2000

88/2000

TRIBUNALE DI PARMA

10. firma

IL PROCURATORE della REPUBBLICA
(Dott. GIOVANNI PANEBIANCO)

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN

MARZO 01 de 2000 N. 374

El suscrito, CONSUL GNA, CERTIFICA
que DE GIOVANNI PANEBIANCO que autoriza
el presente documento, ejerce legalmente,
en la fecha y en el lugar, las funciones de
PROCURADOR REPUBLICA
EN PARMA

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

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

Fernando Alzate Donoso
Cónsul General de Colombia

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO

000031

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 19 P 12:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Permit

628688

CUYA FIRMA, ADECUA EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

000032

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Certificación N° 492

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

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

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

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

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

quien en su carácter de CONSEJERO DELEGADO

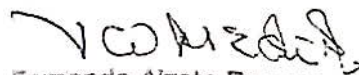
de la citada compañía confiere el poder precedente y cuya firma fué autenticada ante el Notario GIULIO ALMANSI,
de la ciudad de PARMA (ITALIA)

de este país.

El Cònsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.

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

DERECHOS FONDO ROTATORIO US\$ 100,00
DERECHOS PARA LA NACION US\$ 7,00


Fernando Alzate Dorado
Cònsul General de Colombia

000033

19
P. 662

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

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

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

FIRMADO: ILEGIBLE.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDADES)

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

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

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

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

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

FIRMADO: GIULIO ALMANSI, NOTARIO.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

PROCURADURÍA DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE PARMA

APOSTILLA

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 05/10/61

1. PAIS: ITALIA

EL PRESENTE ACTO PUBLICO

2. EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO HAY SIDO FIRMADO

POR: GIULIO ALMANSI

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

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

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

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

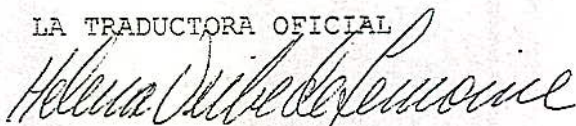
TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

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

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

LA TRADUCTORA OFICIAL



HELENA URIBE DE LEMOINE

000037

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

032683

COPY FIRMA APTARECE EN
DOCUMENTO DESTINADO A
LAS FUNCIONES INDICADAS

AG. DE ASISTENCIA
EXTERIOR DEL I.E.D.

200 MAR 21 P 12:58

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIA

000038

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 007013	
				Bogotá D.C., Enero 24 de 2013 - 09:26:30	
RECIBIDO DE : CLARKE MODET				NI 830.008.643	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	1137	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1138	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1139	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1140	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1141	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1142	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1143	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1144	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1145	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1222	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1265	08/01/2013		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	3954	15/01/2013		530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	3955	15/01/2013		530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	3956	15/01/2013		530.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO		Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN		500.000.00	500.000.00	
			=====		
SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***			000030		
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Enero 24 de 2013 - 09:26:32					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

Responsable: [Signature]

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-019325- -00000-0000

Fecha: 2013-02-01 15:24:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 41

000040

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 24 de 2013 - 09:26:32

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0010139

Bogotá D.C., Febrero 01 de 2013 - 08:58:09

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	545480025	31/01/2013	51.827.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
12 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	360.000.00
				\$360.000.00

SON: **TRESCIENTOS SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-019325- -00000-0000

Fecha: 2013-02-01 15:24:53	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 41

000041

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Febrero 1 de 2013 - 08:59:13



No. 13-019325- -00000-0000

Fecha: 2013-02-01 15:24:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐