



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-54801

54. TÍTULO

SUSPENSIONES ACUOSAS DE CICLONIDE PARA NEBULIZACION.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C 07J 31/00, A61K 9/10

71. SOLICITANTE

ALTANA PHARMA AG.

DOMICILIO

KONSTANZ, ALEMANIA.

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

Junio 7-2006.

(FORMA P-10)

Publicación

F.N. 17 07 2016

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-054801-00000-0000
Fec: 2005-05-07 14:18:01 Dep: 2020 NUJECREACIONES
Tra: 11 PATENTERO
Ere: 870 FASE NACIONAL
Art 411 PRESENTACION Folio: 76

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ALTANA PHARMA AG.**
Dirección: **Byk-Gulden-Strasse 2, 78-57**
Konstanz, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: **Konstanz,**
Alemania
Lugar de Constitución: **Alemania**
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**
Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**
E-mail: **tm-patent@escobaruribe.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número **39.770.452 T.P.68.228**

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **BRUECK SCHEFFLER, Arja**
Dirección: **Clara-Schumann-Str. 5, 78464 Konstanz, Alemania**
Nacionalidad o domicilio: **Konstanz, Alemania**

5

PCT (88)

Solicitud Internacional No: **PCT/EP2004/053495** Fecha: **15 de diciembre de 2004**
Publicación Internacional No: **WO 2005/068935 A2** Fecha: **30 de junio de 2005**

6

TÍTULO (84)

SUSENSIONES ACUOSAS DE CICLESONIDE PARA
NEBULIZACIÓN.

7

Clasificación Internacional (51)

C07J 71/00

A61 K 9/10

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Oficina de Patentes Europea

(32) Fecha

16 de diciembre de 2003

(31) Número de Solicitud

03028848.4

9

Comprobante de pago No.

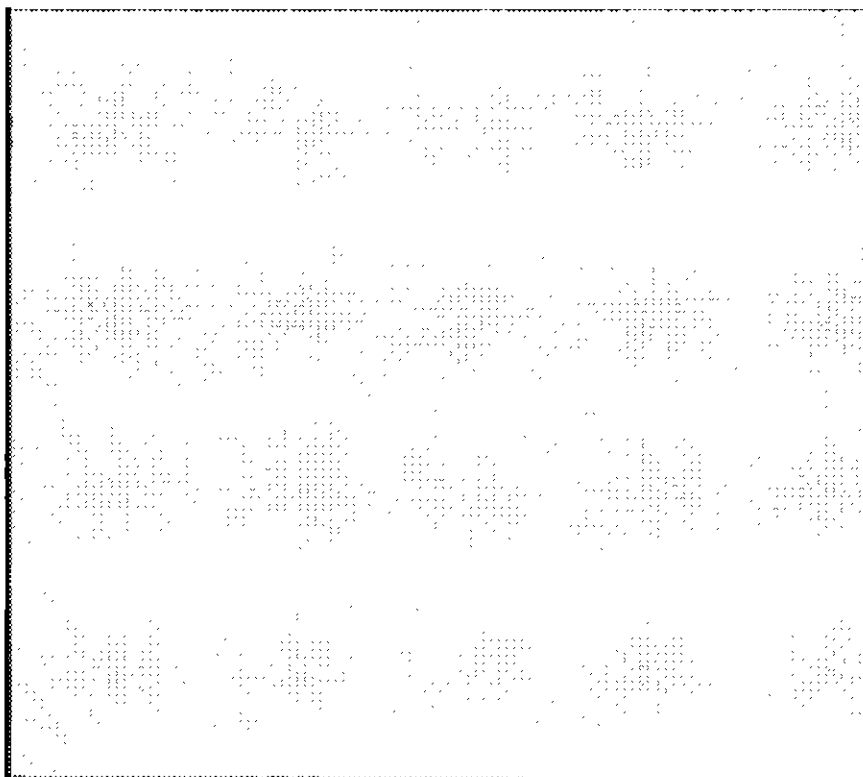
08 - 37.741

Fecha

18 de mayo de 2006

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros * Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

Jimena Escobar Uribe

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

9972

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 37,741
FECHA : MAYO 18 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-054801-00000-0000
Fec: 2006-05-07 14:18:01 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Ere. 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folio: 76...

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MONICA WOLF	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48488885	18/05/2006	6,393,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-054801-00000-0000
Fec: 2006-05-07 14:18:01 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEEYII
Ere. 878 PARACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folio: 76

Solicito expresamente a nombre de **ALTANA PHARMA AG.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, Alemania, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"SUSPENSIONES ACUOSAS DE CICLISONIDE PARA NEBULIZACIÓN"**.

Clase: C07J 71/00


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

Detiro Filho 4
"Exato"

**POWER OF ATTORNEY
DOCUMENTO DE PODER**

The undersigned

acting on behalf of and representing
ALTANA PHARMA AG
domiciled at
KONSTANZ, ALEMANIA
hereby appoints
JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciled at Bogota, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtentor of plant varieties' rights. To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

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

Signed at **Konstanz**, 07 JUN 2002
on **07 JUN 2002**

Dr. U. Sörgen

ppa. A. Mächler

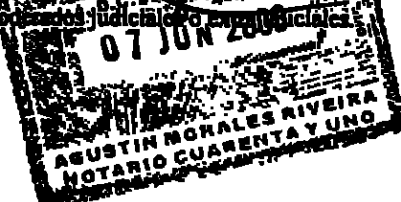
El suscrito

obrando en nombre y representación de
ALTANA PHARMA AG
con domicilio en
KONSTANZ, ALEMANIA
nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñás, registros sanitarios, así como sus traslapes, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales. A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nombre de la entidad, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales.

Firmado en el



Notariat I Konstanz
I UR 1222 /2002

This is to certify that before me, Volker Tamm, Notary Public in and for Konstanz, Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day

1. Dr. Ulrich Sorger, board of director,
2. Alexander Mächler, officer with statutory authority,

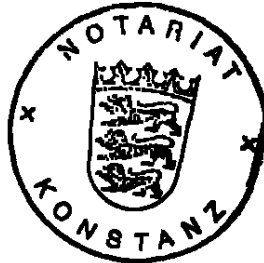
personally known to me, the Notary,

address: Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 Konstanz,

acting in their capacities of board of director and officer with statutory authority respectively of the public limited company named ALTANA Pharma AG, Konstanz, and as such authorized to represent said company jointly with full legal effect, identified in their said capacities by my examination of the commercial register files of the District-Court of Konstanz - file number: HR B 1925 -, and acknowledged their foregoing signatures as their free act and deed.

Witness my hand and seal.

Tamm, Notary public
Notariat I Konstanz



D-78462 Konstanz, 21 oktober 2002



Dr. U. Sorger

Dr. A. Mächler

7
6.

Notariat Konstanz
I UR 1222 /2002

Unterschriftsbeglaubigung

Vorstehende Unterschriften für die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz wurden heute eigenhändig vor mir vollzogen von den persönlich bekannten Herren:

1. Dr. Ulrich Sorger, Vorstandsmitglied,
2. Alexander Mächler, Prokurist

beide geschäftsansässig Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, und werden als echt öffentlich beglaubigt.

Aufgrund heutiger Einsicht in das Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz HR B 1925 bescheinige ich als Notar, dass die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz im Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz unter HR B 1925 eingetragen ist und dass Herr Dr. Ulrich Sorger als Vorstand und Herr Alexander Mächler als Prokurist zur gemeinsamen Vertretung dieser Firma befugt sind.

78462 Konstanz, den 21.10.2002

Notariat I Konstanz

Tamm
Notar



5
X

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. Ist unterschrieben von
Notariatsdirektor Tamm
3. In seiner Eigenschaft als
Notar
4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel
des Notariats Konstanz

Bestätigt

5. in Konstanz
6. am 24.10.2002
7. durch Vorsitzenden Richter am Landgericht Basel
beim Landgericht Konstanz
8. unter Nr. E 910 a (AR 483/02)
9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift



9
8

Traducción Oficial del Alemán de la Autenticación de Firmas y la Apostilla adjuntas al poder que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz, Alemania, otorga a Jimena Escobar-Uribe y/o Ignacio Escobar-Uribe

Notariado de Konstanz

I Registro Notarial 1222/2002

Autenticación de Firmas

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, que fueron ejecutadas el día de hoy en mi presencia en nombre de la compañía ALTANA Pharma AG por los Señores:

1. Dr. Ulrich Sorger, Presidente de la Junta Directiva,
2. Alexander Mächler, Apoderado,

quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario y quienes tienen ambos su domicilio comercial en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz.

Al mismo tiempo, luego la revisión llevada a cabo el día de hoy en el Registro Comercial HRB 1925 del Juzgado Municipal de Konstanz, certifico en mi calidad de Notario que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz está registrada ante el Juzgado Municipal de Konstanz bajo el número HRB 1925, y que el Señor Dr. Ulrich Sorger en su calidad de Presidente de la Junta Directiva y el Señor Alexander Mächler en su calidad de Apoderado se encuentran autorizados para representar conjuntamente a la mencionada compañía.

78467 Konstanz, 21.10.2002

Notariado I de Konstanz

Tamm, Notario en Konstanz (Firma y Sello Oficial)



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

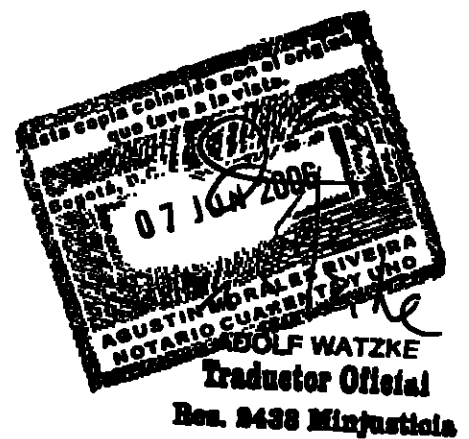
1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por: El Director de Notariado Tamm
3. Actuando en calidad de: Notario Público
4. Y lleva el sello oficial: Del Notariado de Konstanz

Confirmado

5. En: Konstanz
6. El día: 24.10.2002
7. Por: El Juez Presidente en el Tribunal Regional de Basilea en el Tribunal Regional de Konstanz
8. Bajo el No.: E 910 a (AR 483/02)
9. Sello: TRIBUNAL REGIONAL DE KONSTANZ
10. Firma: (firma ilegible)

TRIBUNAL REGIONAL DE KONSTANZ
 24.10.2002
 E 910 a (AR 483/02)

TRIBUNAL REGIONAL DE KONSTANZ
 24.10.2002
 E 910 a (AR 483/02)



WITNESSES

028257

**¿CÓMO SE PUEDE
OBTENER EL
DOCUMENTO DESEMPENÑA
DE LAS FIRMAS Y SELLAS INDICADAS?**

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

~~SECRET~~ b-1, 6-1, 7-1, 7-2, 7-3, 7-4, 7-5, 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 7-12, 7-13, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17, 7-18, 7-19, 7-20, 7-21, 7-22, 7-23, 7-24, 7-25, 7-26, 7-27, 7-28, 7-29, 7-30, 7-31, 7-32, 7-33, 7-34, 7-35, 7-36, 7-37, 7-38, 7-39, 7-40, 7-41, 7-42, 7-43, 7-44, 7-45, 7-46, 7-47, 7-48, 7-49, 7-50, 7-51, 7-52, 7-53, 7-54, 7-55, 7-56, 7-57, 7-58, 7-59, 7-60, 7-61, 7-62, 7-63, 7-64, 7-65, 7-66, 7-67, 7-68, 7-69, 7-70, 7-71, 7-72, 7-73, 7-74, 7-75, 7-76, 7-77, 7-78, 7-79, 7-80, 7-81, 7-82, 7-83, 7-84, 7-85, 7-86, 7-87, 7-88, 7-89, 7-90, 7-91, 7-92, 7-93, 7-94, 7-95, 7-96, 7-97, 7-98, 7-99, 7-100, 7-101, 7-102, 7-103, 7-104, 7-105, 7-106, 7-107, 7-108, 7-109, 7-110, 7-111, 7-112, 7-113, 7-114, 7-115, 7-116, 7-117, 7-118, 7-119, 7-120, 7-121, 7-122, 7-123, 7-124, 7-125, 7-126, 7-127, 7-128, 7-129, 7-130, 7-131, 7-132, 7-133, 7-134, 7-135, 7-136, 7-137, 7-138, 7-139, 7-140, 7-141, 7-142, 7-143, 7-144, 7-145, 7-146, 7-147, 7-148, 7-149, 7-150, 7-151, 7-152, 7-153, 7-154, 7-155, 7-156, 7-157, 7-158, 7-159, 7-160, 7-161, 7-162, 7-163, 7-164, 7-165, 7-166, 7-167, 7-168, 7-169, 7-170, 7-171, 7-172, 7-173, 7-174, 7-175, 7-176, 7-177, 7-178, 7-179, 7-180, 7-181, 7-182, 7-183, 7-184, 7-185, 7-186, 7-187, 7-188, 7-189, 7-190, 7-191, 7-192, 7-193, 7-194, 7-195, 7-196, 7-197, 7-198, 7-199, 7-200, 7-201, 7-202, 7-203, 7-204, 7-205, 7-206, 7-207, 7-208, 7-209, 7-210, 7-211, 7-212, 7-213, 7-214, 7-215, 7-216, 7-217, 7-218, 7-219, 7-220, 7-221, 7-222, 7-223, 7-224, 7-225, 7-226, 7-227, 7-228, 7-229, 7-230, 7-231, 7-232, 7-233, 7-234, 7-235, 7-236, 7-237, 7-238, 7-239, 7-240, 7-241, 7-242, 7-243, 7-244, 7-245, 7-246, 7-247, 7-248, 7-249, 7-250, 7-251, 7-252, 7-253, 7-254, 7-255, 7-256, 7-257, 7-258, 7-259, 7-260, 7-261, 7-262, 7-263, 7-264, 7-265, 7-266, 7-267, 7-268, 7-269, 7-270, 7-271, 7-272, 7-273, 7-274, 7-275, 7-276, 7-277, 7-278, 7-279, 7-280, 7-281, 7-282, 7-283, 7-284, 7-285, 7-286, 7-287, 7-288, 7-289, 7-290, 7-291, 7-292, 7-293, 7-294, 7-295, 7-296, 7-297, 7-298, 7-299, 7-300, 7-301, 7-302, 7-303, 7-304, 7-305, 7-306, 7-307, 7-308, 7-309, 7-310, 7-311, 7-312, 7-313, 7-314, 7-315, 7-316, 7-317, 7-318, 7-319, 7-320, 7-321, 7-322, 7-323, 7-324, 7-325, 7-326, 7-327, 7-328, 7-329, 7-330, 7-331, 7-332, 7-333, 7-334, 7-335, 7-336, 7-337, 7-338, 7-339, 7-340, 7-341, 7-342, 7-343, 7-344, 7-345, 7-346, 7-347, 7-348, 7-349, 7-350, 7-351, 7-352, 7-353, 7-354, 7-355, 7-356, 7-357, 7-358, 7-359, 7-360, 7-361, 7-362, 7-363, 7-364, 7-365, 7-366, 7-367, 7-368, 7-369, 7-370, 7-371, 7-372, 7-373, 7-374, 7-375, 7-376, 7-377, 7-378, 7-379, 7-380, 7-381, 7-382, 7-383, 7-384, 7-385, 7-386, 7-387, 7-388, 7-389, 7-390, 7-391, 7-392, 7-393, 7-394, 7-395, 7-396, 7-397, 7-398, 7-399, 7-400, 7-401, 7-402, 7-403, 7-404, 7-405, 7-406, 7-407, 7-408, 7-409, 7-410, 7-411, 7-412, 7-413, 7-414, 7-415, 7-416, 7-417, 7-418, 7-419, 7-420, 7-421, 7-422, 7-423, 7-424, 7-425, 7-426, 7-427, 7-428, 7-429, 7-430, 7-431, 7-432, 7-433, 7-434, 7-435, 7-436, 7-437, 7-438, 7-439, 7-440, 7-441, 7-442, 7-443, 7-444, 7-445, 7-446, 7-447, 7-448, 7-449, 7-450, 7-451, 7-452, 7-453, 7-454, 7-455, 7-456, 7-457, 7-458, 7-459, 7-460, 7-461, 7-462, 7-463, 7-464, 7-465, 7-466, 7-467, 7-468, 7-469, 7-470, 7-471, 7-472, 7-473, 7-474, 7-475, 7-476, 7-477, 7-478, 7-479, 7-480, 7-481, 7-482, 7-483, 7-484, 7-485, 7-486, 7-487, 7-488, 7-489, 7-490, 7-491, 7-492, 7-493, 7-494, 7-495, 7-496, 7-497, 7-498, 7-499, 7-500, 7-501, 7-502, 7-503, 7-504, 7-505, 7-506, 7-507, 7-508, 7-509, 7-510, 7-511, 7-512, 7-513, 7-514, 7-515, 7-516, 7-517, 7-518, 7-519, 7-520, 7-521, 7-522, 7-523, 7-524, 7-525, 7-526, 7-527, 7-528, 7-529, 7-530, 7-531, 7-532, 7-533, 7-534, 7-535, 7-536, 7-537, 7-538, 7-539, 7-540, 7-541, 7-542, 7-543, 7-544, 7-545, 7-546, 7-547, 7-548, 7-549, 7-550, 7-551, 7-552, 7-553, 7-554, 7-555, 7-556, 7-557, 7-558, 7-559, 7-560, 7-561, 7-562, 7-563, 7-564, 7-565, 7-566, 7-567, 7-568, 7-569, 7-570, 7-571, 7-572, 7-573, 7-574, 7-575, 7-576, 7-577, 7-578, 7-579, 7-580, 7-581, 7-582, 7-583, 7-584, 7-585, 7-586, 7-587, 7-588, 7-589, 7-590, 7-591, 7-592, 7-593, 7-594, 7-595, 7-596, 7-597, 7-598,

**REGIE LOCALIZACIÓES
SAMBEE DE BGGH D.O.B.**

ה'תש"ח

3n : 1

ET 0. : 10.5005

Page 10

Page 2

SOVEREIGN 2000 100% Pure Gold

10: JRTBUT-5

60117

NOTA COPIA COLLETTA CON AL ORIGINAL

07 JUN 2006

AGUSLIN ECUALI... Y UNOS

10 H

RESUMEN

Esta invención se refiere a un método para la preparación de suspensiones acuosas estériles de ciclesonide mediante esterilización con calor húmedo. La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas, en particular a suspensiones acuosas estériles de ciclesonide para administración mediante nebulización en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias.

SUSPENSIONES ACUOSAS DE CICLESONIDE PARA NEBULIZACIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

5

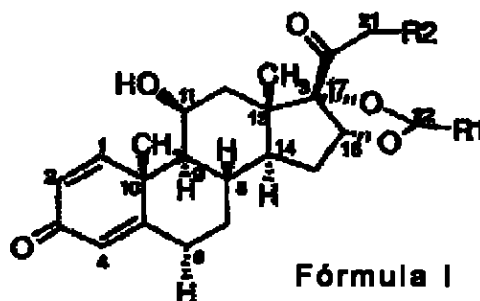
Esta invención se refiere a un método para la preparación de suspensiones acuosas estériles de ciclesonide por medio de esterilización con calor húmedo. la invención se refiere además a composiciones farmacéuticas en particular, a suspensiones acuosas de ciclesonide para administración mediante nebulización en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias.

ANTECEDENTES

15

El documento US 5482934 describe 16-17-acetal-21-ésteres de pregna-1,4-dieno-3,20-diona y su uso en el tratamiento de condiciones inflamatorias. Los compuestos tienen la estructura general:

20



en la que R1 es 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, ciclohexilo o fenilo, y R2 es acetilo o isobutanoílo. Ciclesonide es el nombre INN para un

25

compuesto de la fórmula I en el que R1 es ciclohexilo y R2 es isobutanoílo, y que tiene el nombre químico [11 β ,16 α (R)]-16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)-pregna-1,4-dieno-3,20-diona.

5 Este compuesto ha sido sometido a evaluación como antiasmático y los estudios farmacocinéticos muestran que será útil en una formulación de inhalador. El ciclesonide es absorbido sólo moderadamente después de la administración oral y tiene baja actividad sistémica. La concentración del fármaco en los pulmones
10 es elevada y el metabolismo por medio de las oxidasas hepáticas es muy alto, lo que da al fármaco una media vida baja en el plasma. La actividad sistémica del ciclesonide es tres veces menor que la del budesonide; pero la actividad anti-inflamatoria es superior para aquél.

15 Las formulaciones adecuadas para inhaladores de dosis medidos (MDI) a presión para inhalación de ciclesonide están descritas, por ejemplo, en US 6264923 y en US 6120752.

 Además de los inhaladores de polvo seco (DPI) y de los inhaladores de dosis medida (MDI) a presión, los nebulizadores
20 representan otra clase de dispositivos que permiten la administración por inhalación de un fármaco. Especialmente en el caso de niños y de ancianos, que no son capaces de manejar correctamente los DPI ni los MDI, la nebulización es la vía preferida de administración del fármaco a los pulmones. Así, es conveniente
25 proveer ciclesonide en formulaciones adecuadas para administración

14
13

por medio de nebulización. Si bien en caso de que las soluciones acuosas de fármacos solubles en agua son nebulizadas, esto no es posible en caso de que los fármacos sean insolubles en agua, como ocurre con el ciclesonide. Consecuentemente, estas sustancias de fármaco tienen que ser aplicadas en forma de suspensiones. A fin de permitir la deposición dentro de los pulmones, el tamaño de partícula de las gotas de aerosol, después de la nebulización, debe estar en la escala aproximada de 1 a 7 micras. Si se administran suspensiones, el tamaño de partícula de las partículas de fármaco suspendidas es crítico, puesto que únicamente las partículas que son menores que las propias gotas de aerosol son nebulizadas. Por ejemplo, una sustancia de fármaco micronizada, que tenga un tamaño medio de partícula de 2 a 6 μm es adecuada para dichas suspensiones.

Otro requisito para una suspensión adecuada para nebulización es que estas suspensiones deben ser isoosmóticas a fin de evitar la irritación del tejido que entre en contacto con la formulación.

Además, las formulaciones para administración por nebulización deben ser estériles. Si bien en caso de las soluciones esto puede lograrse mediante esterilización de la formulación final por calor húmedo o por filtración a través de un filtro que retenga las bacterias, obtener suspensiones estériles con un tamaño definido de partícula es más difícil. La esterilización por medio de filtración no es opción cuando se usa una sustancia de fármaco micronizada

que tenga un tamaño medio de partícula de 2 a 6 µm, puesto que las partículas no son capaces de pasar por el filtro.

La esterilización de la sustancia de fármaco (en polvo) mediante calor seco, seguida por la preparación de la suspensión
5 bajo condiciones asépticas, representa otro método de fabricación. Esto únicamente es posible si la sustancia de fármaco es suficientemente estable para resistir la temperatura elevada durante este proceso de esterilización (de acuerdo con la Farmacopea Europea, 4.07, capítulo 5.1.1, se requiere una temperatura de 160°C
10 durante al menos dos horas). WO 99/25359 describe un proceso para la esterilización de una forma en polvo de un glucocorticosteroide. WO 99/25359 describe que el proceso de esterilización de los glucocorticosteroides mediante calor seco se puede llevar a cabo a una temperatura significativamente inferior a
15 la considerada necesaria para la esterilización con calor de otras sustancias. La sustancia del fármaco es expuesta a 110-120°C por no más de 10 horas. WO 9925359 describe adicionalmente formulaciones farmacéuticas estériles que comprenden un glucocorticosteroide y uno o más aditivos, diluyentes o portadores,
20 aceptables para uso farmacéutico. Los ejemplos de esos aditivos incluyen los agentes tensioactivos, los agentes reguladores de pH, los agentes quelatadores, los agentes que hacen isoosmótica la suspensión, y los agentes espesadores. Estas formulaciones estériles pueden ser producidas mezclando el glucocorticosteroide
25 esterilizado con cualesquiera ingredientes adicionales adecuados,

15
6

por ejemplo, un agente tensioactivo, un agente regulador de pH o un agente quelatador, un agente para hacer isoosmótica la suspensión, o un agente espesador. Todos los componentes, que no sean el glucocorticosteroide, pueden ser producidos mediante filtración
5 estéril de sus soluciones acuosas. Los ejemplos 4 y 5 están relacionados con formulaciones estériles que comprenden budesonide.

WO 00/25746 describe un proceso para preparar un glucocorticosteroide micronizado estéril (dipropionato de
10 beclometasona) mediante irradiación gamma.

Sin embargo, para proveer una suspensión acuosa estéril es necesario que la suspensión tenga que ser preparada bajo condición aséptica durante todo el proceso de fabricación, con los ingredientes esterilizados que incluyen el esteroide, lo que indica
15 que es necesaria una planta de fabricación grande y especial.

Otro método para proveer composiciones farmacéuticas acuosas estériles es la esterilización de la suspensión por radiación. Illum y coautores (*Pharm. Chemi. Sci.*, Ed2, 1974, páginas 167-174) recomienda un proceso de esterilización para la suspensión acuosa
20 que contiene esteroide por medio de irradiación con rayos beta o con rayos gamma.

Otro proceso de esterilización muy común para esterilizar composiciones farmacéuticas es el tratamiento en autoclave (esterilización mediante calor húmedo). Puesto que el tratamiento
25 en autoclave se efectúa usualmente calentando a 121°C, el método

17
16

no se puede adoptar para fármacos inestables en presencia de agua a dicha temperatura elevada. En caso de esterilización de la formulación de suspensión final mediante calor húmedo, hay un riesgo considerable de un incremento en el tamaño de partícula durante el proceso de esterilización. Adicionalmente el ciclesonide no parece ser químicamente estable a dicha temperatura elevada, ya que el ciclesonide tiene una estructura acetal en sus posiciones 16 y 17.

WO 04/004739 está relacionada con una suspensión acuosa estéril que contiene ciclesonide, esterilizada mediante tratamiento en autoclave, donde la concentración de ciclesonide después del tratamiento en autoclave es 95 por ciento o más, en comparación con el de antes del tratamiento en autoclave. Se describe adicionalmente que se ha encontrado que se puede mantener la uniformidad en el contenido de ciclesonide cuando está presente hidroxipropilmetilcelulosa en la suspensión, incluso después de esterilización mediante tratamiento en autoclave.

Las formulaciones de suspensión, obtenibles en el comercio, para glucocorticosteroides para nebulización están disponibles, por ejemplo, bajo las marcas Pulmicort™ y Flixotide™. Las nébulas Pulmicort™ contienen budesonide como sustancia de fármaco. Además de la sustancia de fármaco, la suspensión está compuesta de cloruro de sodio (agente para ajustar la osmolaridad), Polysorbate 80 (agente de suspensión), EDTA sódico (agente quelatador), ácido cítrico/citrato de sodio (agente regulador de pH) y

agua. Las nébulas Fixotide™ contienen propionato de fluticasona. Además de la sustancia de fármaco, la suspensión está compuesta de cloruro de sodio (agente para ajustar la osmolaridad), Polysorbate 20 y monolaurato de sorbitán (agentes de suspensión),
5 dihidrato de fosfato monosódico y fosfato de sodio dibásico anhidro (agente regulador de pH) y agua. Esta formulación y su preparación también están descritas en WO 95/31964. En la página 4 se señala que se esterilizan las suspensiones a granel por medio de esterilización térmica usando vapor.

10 Es un objetivo de la presente invención proveer una suspensión acuosa que contiene ciclesonide, en particular una suspensión acuosa estéril, que es adecuada para administración por inhalación.

Cuando se trata en autoclave suspensiones acuosas de
15 ciclesonide para nebulización, que contiene excipientes usualmente presentes en las formulaciones para nebulización (tales como cloruro de sodio como agente para ajustar la osmolaridad), se observa una aglomeración de las partículas de ciclesonide durante el proceso de esterilización, lo que hace que la suspensión ya no
20 sea adecuada para aplicación por inhalación.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que las
25 suspensiones acuosas estériles de ciclesonide que comprenden

agentes para ajustar la osmolaridad, pueden ser preparadas mediante tratamiento en autoclave de suspensiones acuosas de ciclesonide, cuando se usan agentes no iónicos para ajustar la osmolaridad, como excipientes en la suspensión. No se observa
5 aglomeración de las partículas de ciclesonide ni un incremento importante en el tamaño de partícula del ciclesonide durante el proceso de esterilización.

Por lo tanto, es un objetivo de la invención un método para preparar una suspensión acuosa estéril de ciclesonide,
10 adecuado para nebulización, que comprende los pasos de:

- (a). proveer una suspensión acuosa de ciclesonide que contiene por lo menos un agente no iónico para ajustar la osmolaridad y, opcionalmente, otros excipientes adicionales, aceptables para uso farmacéutico; y
- 15 (b). tratar en autoclave la suspensión acuosa provista en (a).

El ciclesonide es el nombre INN para un compuesto activo que tiene el nombre químico [11 β ,16 α -(R)]-16,17-
[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)-
pregna-1,4-dieno-3,20-diona. El ciclesonide y su preparación están
20 descritos en US 5482934. De acuerdo con la invención, el nombre ciclesonide incluye también los solvatos de ciclesonide, los derivados fisiológicamente funcionales de ciclesonide, o sus solvatos. Los derivados de ciclesonide fisiológicamente funcionales, que se pueden mencionar en relación con la presente invención, de
25 preferencia son derivados químicos de ciclesonide, que tengan una

función fisiológica similar a la del ciclesonide, o un metabolito activo de ciclesonide; por ejemplo, el derivado 21-hidroxi de ciclesonide (en lo sucesivo denominado también desisobutiril-ciclesonide = des-CIC). El compuesto 21 hidroxi tiene el nombre químico 16 α ,17-
5 (22R,S)-ciclohexilmetilendioxi-11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona. Este compuesto y su preparación están descritos en WO 94/22899. De acuerdo con la invención, se entiende el nombre "ciclesonide" significando no únicamente el epímero R puro del compuesto [11 β ,16 α]16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-
10 21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, sino también las mezclas de epímero R/S en cualquier proporción de mezcla deseada (es decir, los compuestos [11 β ,16 α (R)]-16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)-pregna-1,4-dieno-3,20-diona y [11 β ,16 α (S)]-16,17-[(ciclohexil-
15 metilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona); prefiriéndose aquellas que consisten esencialmente de epímeros R. De acuerdo con la invención, "que consisten esencialmente de epímeros R" significa que la proporción de epímeros S en la mezcla es menor que o igual a 5 por ciento, de
20 preferencia menor que o igual a 1 por ciento.

El tamaño medio de partícula del ciclesonide presente en la suspensión acuosa de preferencia está dentro de una escala que permite la administración efectiva del ciclesonide mediante nebulización. Es preferible que el tamaño medio de partícula del
25 ciclesonide (cuando se determina mediante difracción de láser) sea

menor que 12 μm , de preferencia de 0.1 a 8 μm , más preferible, de 1 a 8 μm , en particular, de 2 a 4 μm . Se puede obtener ciclesonide con esos tamaños de partícula mediante micronización de las partículas de ciclesonide, con las de mayor tamaño de partícula obtenidas en el proceso de fabricación del ciclesonide (por ejemplo, como se describió en WO 98/009982), o directamente mediante procesos de cristalización, lo que conduce al tamaño medio de partícula deseado.

La cantidad de ciclesonide, o una sal, un solvato o un derivado de él, aceptables para uso farmacéutico, que se requiere para obtener un efecto terapéutico, por supuesto variará con el sujeto que esté bajo tratamiento, y con el trastorno o la enfermedad particulares que estén siendo tratados. Dependerá adicionalmente de la eficiencia del nebulizador usado y de la deposición de las gotas de aerosol en el pulmón. Las concentraciones adecuadas de ciclesonide dentro de la suspensión para nebulización pueden estar en la escala de 0.005 por ciento a 0.5 por ciento (en peso/volumen) (es decir, 0.05 mg/mL a 5 mg/mL).

El agente no iónico para ajustar la osmolaridad en relación con la invención se refiere a un agente aceptable para uso farmacéutico, que es de naturaleza no iónica y que corrientemente es usado para hacer isoosmóticas las soluciones y/o las suspensiones farmacéuticas con los fluidos corporales. Los ejemplos de agentes no iónicos para ajustar la osmolaridad, que pueden ser usados en relación con la presente invención, están

22
21

seleccionados del grupo de manitol, glicerol, glucosa, lactosa, trehalosa, sacarosa, propilenglicol, sorbitol, xilitol, polietilenglicol, etanol, isopropanol, ciclodextrinas, derivados de ciclodextrinas, y mezclas de ellos. Los ejemplos preferidos son: manitol, glicerol, glucosa, o mezclas de ellos. La finalidad de añadir un agente para ajustar la osmolaridad es proveer una suspensión de acuerdo con la invención, que sea isoosmótica o cercana a isoosmótica con los fluidos del cuerpo; o sea, de 290 mosmol/kg. En una modalidad preferida de la invención, el agente no iónico para ajustar la osmolaridad está presente en dicha cantidad en la suspensión de acuerdo con la invención, para proveer una osmolaridad de la suspensión en la escala de 225-430 mosmol/kg, de preferencia en la escala de 250 a 350 mosmol/kg, en particular, de preferencia en la escala de 280 a 300 mosmol/kg. Como lo apreciarán las personas que tengan experiencia en la materia, la cantidad de agentes necesarios para ajustar la osmolaridad dependerá de la presencia de otros excipientes dentro de la formulación, que contribuyan a la osmolaridad total de la formulación.

Además del ciclesonide y del agente no iónico para ajustar la osmolaridad, la suspensión usada en el proceso de acuerdo con la invención puede contener uno o más excipientes adicionales adecuados.

Los excipientes adecuados, que pueden ser mencionados, incluyen los agentes de suspensión, los agentes para modificar el pH de la suspensión, los agentes quelatadores y, opcionalmente,

conservadores. En relación con esto, se ha encontrado que los excipientes iónicos (por ejemplo, los sistemas reguladores iónicos) deben evitarse en el proceso de acuerdo con la invención, ya que éstos pueden conducir a incrementar el tamaño de partícula y a la aglomeración del ciclesonide en la suspensión, durante el proceso de tratamiento en autoclave. En una modalidad preferida de acuerdo con la invención, se seleccionan los excipientes adecuados del grupo de excipientes no iónicos.

En otra modalidad, por lo tanto, la presente invención se refiere a un método para preparar una suspensión acuosa estéril de ciclesonide, adecuada para nebulización, que comprende los pasos de:

- (a). proveer una suspensión acuosa de ciclesonide, que contiene uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico; y dichos uno o más excipientes son todos excipientes no iónicos; y
- (b). tratar en autoclave la suspensión acuosa provista en (a).

Se usan agentes de suspensión para obtener una distribución uniforme de partículas individuales de ciclesonide dentro de la formulación, lo que da por resultado una suspensión homogénea. Los ejemplos de agentes de suspensión que se pueden mencionar relacionados con la presente invención, incluyen: ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán (polisorbatos), alcoholes de poliéter alquilarílico, tales como tiloxapol, poloxámeros, poloxamina, derivados de aceite de ricino polioxietilenados, fosfolípidos,

24
23

hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, y mezclas de ellos. Los agentes de suspensión preferidos son los derivados polioxietilenados de aceite de ricino, los poloxámeros, los
5 polisorbatos, el tiloxapol, y mezclas de ellos. Los agentes de suspensión particularmente preferidos son polisorbatos, por ejemplo, polisorbato 20 (= monolaurato de polioxietilen-20-sorbitán), polisorbato 80 (= monooleato de polioxietilen-20-sorbitán). Las concentraciones de los agentes de suspensión usados dentro de la
10 formulación depende en gran medida de la concentración de la sustancia de fármaco suspendida. Se añade el agente de suspensión en una cantidad que obtenga la suspensión efectiva del ciclesonide para proveer una suspensión homogénea. La proporción entre la sustancia de fármaco y el agente de suspensión puede
15 variar usualmente entre 0.05 y 50.

De ser necesario se pueden añadir agentes para modificar el pH de la suspensión. Los ejemplos adecuados, que pueden ser mencionados son, por ejemplo, ácidos inorgánicos y orgánicos, seleccionados del grupo de: ácido clorhídrico, ácido
20 fosfónico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico y mezclas de ellos. De preferencia están presentes ácidos orgánicos. Ya que se sabe que el ciclesonide es inestable bajo condiciones alcalinas, el valor de pH de la suspensión debe ajustarse, de preferencia, para que produzca condiciones neutras o
25 ligeramente ácidas.

Los agentes quelatadores, tales como ácido edético o las sales edetato, pueden ser añadidos en concentraciones adecuadas (por ejemplo, de 0.01 a 0.1 por ciento). Pueden servir como sinérgicos antioxidantes secuestrando los vestigios de metales pesados, mejorando de esa manera la estabilidad química de la sustancia de fármaco o de los excipientes. Además, tienen cierta actividad antimicrobiana.

Opcionalmente, la formulación de acuerdo con la invención podría contener uno o más conservadores, si bien esterilizados mediante el proceso de acuerdo con la presente invención. Se prefiere tener presente un conservador en las formulaciones de acuerdo con la invención a fin de conservar la calidad microbiológica durante el uso. Esto es especialmente importante en el caso de ampollitas de dosis múltiple. Los conservadores adecuados son, por ejemplo: ácido benzoico, ácidos sórbicos y sus sales; ácido propiónico y sus sales, fenol y sus derivados, tales como cresol y clorocresol, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, butilparabeno y propilparabeno.

Las formulaciones preferidas de acuerdo con la invención contienen los siguientes componentes suspendidos/disueltos en agua para inyección:

Ciclesonide micronizado	0.025 – 0.1% (peso/volumen)
Glicerol	2.5% (peso/volumen)
Polisorbato 20	0.0125-0.05% (peso/volumen)

26
15

	Ciclesonide micronizado	0.025 - 0.1% (peso/volumen)
	Glicerol	2.5% (peso/volumen)
	Polisorbato 80	0.0125-0.05% (peso/volumen)
5	Ciclesonide micronizado	0.025 - 0.1% (peso/volumen)
	Mannitol	5.0% (peso/volumen)
	Polisorbato 20	0.0125-0.05% (peso/volumen)
	Ciclesonide micronizado	0.025 - 0.1% (peso/volumen)
10	Mannitol	5.0% (peso/volumen)
	Polisorbato 80	0.0125-0.05% (peso/volumen)

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una suspensión acuosa estéril de ciclesonide, adecuada para nebulización, que contiene uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico, los cuales uno o más excipientes son todos excipientes no iónicos.

En otro aspecto, la invención se refiere también a una suspensión acuosa estéril de ciclesonide, que contiene por lo menos un agente no iónico para ajustar la osmolaridad y, opcionalmente, otros excipientes aceptables para uso farmacéutico. De preferencia la suspensión acuosa estéril es obtenible mediante un método de preparación de acuerdo con la presente invención. En una modalidad de acuerdo con la invención, la suspensión acuosa estéril no contiene conservador.

En otro aspecto, la invención se refiere a una suspensión

27
26

acuosa de ciclesonide, para administración mediante nebulización; donde la concentración de ciclesonide dentro de la suspensión para nebulización está en la escala de 0.005% a 0.5% (peso/volumen) (es decir, 0.05 mg/mL a 5 mg/mL). En una modalidad preferida, la
5 suspensión es una suspensión estéril.

Las suspensiones usadas en el proceso de acuerdo con la invención pueden ser preparadas mediante métodos convencionales para la preparación de formulaciones en suspensión. En una modalidad preferida de la invención, las suspensiones
10 usadas en el proceso de acuerdo con la invención pueden ser preparadas disolviendo el agente no iónico para ajustar la osmolaridad y, opcionalmente, otros excipientes (por ejemplo, un agente de suspensión) en agua purificada o agua para inyección. Si se desea, esta solución de excipiente puede ser filtrada (filtración
15 estéril). Se suspende homogéneamente el ciclesonide con un tamaño de partícula adecuado, en la solución (por ejemplo, mediante agitación o empleando un turboemulsificador, por ejemplo, Ultraturrax). Se llenan recipientes adecuados (por ejemplo, ampollitas) con la formulación final; se sellan y se esterilizan
20 mediante calor húmedo. Alternativamente, se puede esterilizar la formulación mediante calor húmedo a granel, y posteriormente se pueden llenar las ampollitas estériles bajo condiciones asépticas, y se sellan. En lugar de las ampollitas de vidrio, también son adecuados recipientes preparados mediante un proceso de
25 formación-llenado-sellado. En este caso, se puede esterilizar la

formulación mediante calor húmedo, como a granel, y se puede efectuar el llenado bajo condiciones asépticas posteriormente. También es posible llenar los recipientes de formación-llenado-sellado y la esterilización terminal mediante calor húmedo.

5 La esterilización mediante calor húmedo o mediante tratamiento en autoclave, en relación con la presente invención, se refiere a un método para esterilizar en un equipo de tratamiento en autoclave adecuado, mediante vapor, con alta presión y alta temperatura, lo que cumple con los criterios de acuerdo con la
10 Farmacopea Estadounidense 26, capítulo 1211 "Esterilización y aseguramiento de esterilidad de artículos compendiales", y con la Farmacopea Europea (*Ph. Eur.*, 4.07, capítulo 5.1.1 "Métodos de preparación de productos estériles"), u otras farmacopeas. La suspensión acuosa estéril, en este contexto, se refiere a una
15 suspensión acuosa que cumple con los criterios de acuerdo con la Farmacopea Estadounidense 26, capítulo 71 "Pruebas de esterilidad"; con la Farmacopea Europea (*Ph. Eur.* 4.07, capítulo 2.6.1. "Esterilidad"....), o con otras farmacopeas.

 En relación con el proceso de acuerdo con la invención,
20 se prefiere exponer la formulación a una temperatura superior a los 90°C, de preferencia a 120°C, en particular por lo menos a 121°C. En una modalidad todavía más preferida, se expone la formulación de acuerdo con la invención a una temperatura de por lo menos 121°C durante al menos 15 minutos, en presencia de vapor saturado
25 a presión. Se pueden usar otras combinaciones adecuadas de

temperaturas (por ejemplo, temperaturas inferiores a 90°C) y tiempo, así como siempre y cuando conduzcan a una formulación estéril, tal como lo requieren las normas establecidas en las diversas farmacopeas.

5 Es otro objetivo de la invención un proceso que comprende los pasos de:

(a). disolver en agua el agente no iónico para ajustar la osmolaridad y, opcionalmente, otros excipientes;

(b). filtrar opcionalmente la solución;

10 (c). suspender de manera homogénea ciclesonide dentro de la solución; y

(d). tratar en autoclave la suspensión acuosa provista en (c).

(Las cantidades expresadas en porcentaje (%) se refieren al porcentaje en peso, con base en el peso total de la formulación
15 (en peso/volumen, a menos que se señale de otra manera).

Se ilustrará ahora la invención por medio de los siguientes ejemplos, sin restringirla a ellos.

EJEMPLOS

20

EJEMPLO 1

Se disuelven 2.5 kg de glicerol y 12.5 g de Polisorbato 80 en 100 litros de agua para inyección. Se filtra la solución a través
25 de un filtro con un tamaño de poro de 0.2 µm. Se añade 25 g de

30
29

ciclesonide micronizado y se agita la suspensión durante al menos una hora, a fin de producir una suspensión homogénea. Se llenan ampolletas de vidrio con la suspensión. Cada ampolleta contiene 2 mL de la suspensión. Se esterilizan las ampolletas dentro de un autoclave, a una temperatura de 121°C durante 15 minutos, en presencia de vapor saturado.

EJEMPLO 2

Se disuelven 5 kg de mannitol y 25 g de polisorbato 20 en 100 litros de agua para inyección. Se filtra la solución a través de un filtro con tamaño de poros de 0.2 µm. Se añade 50 g de ciclesonide micronizado y se agita la suspensión durante al menos una hora, a fin de producir una suspensión homogénea. Se llenan ampolletas de vidrio con la suspensión. Cada ampolleta contiene 2 mL de la suspensión. Se esterilizan las ampolletas dentro de un autoclave, a una temperatura de 121°C durante 15 minutos, en presencia de vapor saturado.

EJEMPLO 3

Se disuelven 5.5 kg de glucosa y 12.5 g de Tyloxapol en 100 litros de agua para inyección. La solución ha sido filtrada a través de un filtro con un tamaño de poros de 0.2 µm. Se añade 25 g de ciclesonide micronizado y se agita la suspensión durante al

menos una hora, a fin de producir una suspensión homogénea. Se llenan botellas de vidrio con la suspensión, cada una de las cuales contiene aproximadamente un litro. Se esterilizan las botellas dentro de un autoclave a una temperatura de 121°C durante 20 minutos, en presencia de vapor saturado. Después del proceso de esterilización, se llena con la suspensión estéril frascos en el proceso de formar-llenar-sellar bajo condiciones asépticas. El producto final está compuesto de 2 mL de la suspensión, en un recipiente de formado-llenado-sellado, hecho de polietileno o de polipropileno.

EJEMPLO 4

Se disuelven 5 kg de mannitol y 25 g de polisorbato 20 en 100 litros de agua para inyecciones. Se ajusta el pH de la solución a pH 8 mediante la adición de ácido cítrico. Se filtra la solución a través de un filtro con un tamaño de poros de 0.2 µm. Se añade 50 g de ciclesonide micronizado y se agita la suspensión durante al menos una hora, a fin de producir una suspensión homogénea. Se llenan ampollitas de vidrio con la suspensión. Cada ampollita contiene 2 mL de la suspensión. Se esterilizan las ampollitas dentro de un autoclave a una temperatura de 115° durante 40 minutos, en presencia de vapor saturado.

EJEMPLOS COMPARATIVOS

EJEMPLO 5

5 Se habían preparado suspensiones que contenían 0.05
por ciento de ciclesonide micronizado, 0.025 por ciento de
polisorbato 20 (formulación I), polisorbato 80 (formulación II) o
Cremophor RH40 (formulación III) como agentes de suspensión, y
0.9 por ciento de cloruro de sodio como agente para ajustar la
10 osmolaridad en agua para inyección. Se llenaron ampolletas de
vidrio con las suspensiones y se esterilizaron mediante calor
húmedo (121°C, 20 minutos). Antes de la esterilización y después
de ella se midió el tamaño de las partículas suspendidas, mediante
difracción de láser (determinador de tamaños de partícula Malvern,
15 serie 2600, suspensión diluida con polisorbato 80, solución al 0.1
por ciento en agua, cálculo de acuerdo con Fraunhofer, ultrasonido
aplicado, de ser necesario). Se presentan en la tabla que viene a
continuación los valores d10, d50 y d90. Los valores d10, d50 y
d90, en relación con esta invención, significan que para el 10, el 50
20 o el 90 por ciento del volumen total de partículas, el tamaño es
menor. Antes de las mediciones se sacudieron las muestras a fin de
volver a suspender las partículas sedimentadas.

33
30

5

Formulación	Antes de la esterilización			Después de la esterilización		
	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)
I	1.98	4.15	8.83	13.53	80.06	110.12
II	2.27	4.74	9.32	11.39	79.01	109.92
III	2.05	4.29	8.81	10.37	74.05	108.88

Como se indica en la tabla para todas las suspensiones se detectó un incremento de partículas después de la esterilización.

10 Fueron visibles aglomerados grandes, en forma de coágulos, de partículas.

EJEMPLO 6

15 Se prepararon suspensiones que contenían 0.05 por ciento de ciclesonide micronizado, 0.025 por ciento de polisorbato 20 como agente de suspensión y 2.5 por ciento de glicerol (formulación IV), 5 por ciento de mannitol (formulación V) o 5 por ciento de glucosa (formulación VI) como agente para ajustar la

20 osmolaridad en agua para inyección. Se llenaron ampolletas de vidrio con las suspensiones, y se esterilizaron mediante calor húmedo (121°C, 20 minutos). Antes de la esterilización y posteriormente a ella se midió el tamaño de las partículas suspendidas mediante difracción de láser, Mastersizer 2000,

25 Malvern, suspensión diluida con agua, cálculo de acuerdo con Mie,

34
33

Indice de refracción supuesto de las partículas suspendidas, 1.52). Antes de la medición se sacudieron las muestras a fin de volver a suspender las partículas sedimentadas. Se presentan en la siguiente tabla los valores d10, d50 y d90.

5

Formulación	Antes de la esterilización			Después de la esterilización		
	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)
IV	0.432	2.357	4.854	1.260	2.317	3.980
V	0.447	2.260	4.638	1.248	2.281	3.871
VI	0.461	2.424	4.943	1.268	2.713	6.036

10

Como se muestra en la tabla, no hay incremento importante en el tamaño de partículas cuando se emplean agentes no iónicos para ajustar la osmolaridad. La pureza del ciclesonide en todas las formulaciones, después de la esterilización, analizada mediante HPLC, fue superior al 99.5 por ciento, lo que indica que la sustancia de fármaco es estable.

15

EJEMPLO 7

20

Se prepararon suspensiones que contenían 0.05 por ciento de ciclesonide micronizado, 0.025 por ciento de polisorbato 20 como agente de suspensión y 0.9 por ciento de cloruro de sodio (formulación I) como agente iónico para ajustar la osmolaridad o agente no iónico del todo (formulación VII). Se llenó ampollitas de vidrio con las suspensiones y se las esterilizó mediante calor

25

35
34

húmedo (121°C, 20 minutos). Antes de la esterilización y posterior a ella, se midió el tamaño de las partículas suspendidas por medio de difracción de láser (Mastersizer 2000, Malvern, suspensión diluida con agua, cálculo de acuerdo con Mie, Índice de refracción supuesto de las partículas suspendidas, 1.52). Antes de las mediciones se sacudieron las muestras para volver a suspender las partículas sedimentadas. Se presentan en la tabla que sigue los valores d10, d50 y d90.

Formulación	Antes de la esterilización			Después de la esterilización		
	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)
I	0.382	2.581	5.623	Grandes aglomerados blancos		
VII	0.393	2.508	5.483	1.259	2.268	3.887

Como se muestra en la tabla, la suspensión que no contiene agente iónico para ajustar la osmolaridad no mostró ningún incremento importante en el tamaño de las partículas después del proceso de esterilización.

EJEMPLO 8

A fin de evaluar si las suspensiones esterilizadas con agentes no iónicos para ajustar la osmolaridad son estables con respecto al tamaño de partícula durante el almacenamiento, se midió el tamaño de partícula de las suspensiones después de cuatro semanas de almacenamiento a la temperatura ambiente. Antes de

36
37

las mediciones se sacudieron las muestras a fin de volver a suspender las partículas sedimentadas.

5

Formulación	Inicial			Después de almacenar 4 semanas		
	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)
IV	1.260	2.317	3.980	1.349	2.430	4.08
V	1.248	2.281	3.871	1.320	2.374	3.991
VI	1.268	2.713	6.036	1.223	2.727	6.236

No se observó ningún cambio de importancia en el tamaño de partícula durante el almacenamiento, lo que indica buena estabilidad de las formulaciones de suspensión.

EJEMPLO 9

15

Se prepararon suspensiones de ciclesonide que contenían 0.05 por ciento de ciclesonide micronizado, mediante el método descrito en el ejemplo 1 y en el ejemplo 2. Además, se añadió ácido cítrico para ajustar el pH de la suspensión. Antes y después de esterilizar se midió el tamaño de partícula de las muestras mediante el método descrito en el ejemplo 6.

20

37
26

5

10

Formulación	Antes de esterilizar			Después de esterilizar		
	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)
Polisorbato 20 0.025%, Manni- tol 5%, ácido cítrico a pH 4	0.455	2.355	4.894	1.302	2.806	6.573
Polisorbato 20 0.025%, Manni- tol 5%, ácido cítrico a pH 5	0.440	2.351	4.810	1.299	2.636	5.002
Polisorbato 20 0.025%, Manni- tol 5%, ácido cítrico a pH 6	0.468	2.471	5.137	1.266	2.765	6.785
Polisorbato 20 0.025%, Manni- tol 5%, pH 7, sin ácido cítrico	0.475	2.428	5.033	1.325	2.529	4.379

Como resultado, no se observó cambio de importancia en el tamaño de partículas, después del proceso de esterilización.

15

EJEMPLO 10

20

Se prepararon suspensiones de ciclesonide que contenían 0.05 por ciento de ciclesonide micronizado, mediante el método descrito en el ejemplo 5 y en el ejemplo 6. Además se añadió a las suspensiones reguladores de ácido cítrico a pH 5 (ácido cítrico / citrato de sodio), a diversas concentraciones. Antes de la esterilización y después de ella se midió el tamaño de partícula de las muestras mediante el método descrito en el ejemplo 6.

25

36
37

5

10

Formulación	Antes de esterilizar			Después de esterilizar		
	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)
Polisorbato 20 0.025%, Mannitol 5%, regulador ácido cítrico 0.0001 mol/L	0.468	2.445	5.041	1.250	2.886	9.170
Polisorbato 20 0.025%, Mannitol 5%, regulador ácido cítrico 0.001 mol/L	0.484	2.545	5.241	1.270	4.479	21.788
Polisorbato 20 0.025%, Mannitol 5%, regulador ácido cítrico 0.01 mol/L	0.468	2.445	5.041	1.527	6.798	47.779

15

Los tamaños de partícula medidos antes y después de la esterilización indican que conforme aumenta la concentración del regulador, aumenta el tamaño de partícula después de la esterilización. Esto muestra que las suspensiones que contienen agentes reguladores iónicos son susceptibles al crecimiento de partícula durante el proceso de esterilización.

EJEMPLO 11

20

25

Se prepararon suspensiones que contenían 0.05 por ciento de ciclesonide micronizado, 0.025 por ciento de polisorbato 20 como agente de suspensión y 2.5 por ciento de glicerol (formulación IV) o 5 por ciento de mannitol (formulación V), como agente, para ajustar la osmolaridad en agua para inyección. Se llenaron ampollitas de vidrio con las suspensiones, que habían sido

21
30

esterilizadas mediante calor húmedo a 110°C durante 120 minutos. Antes y después de la esterilización se midió el tamaño de partícula de las muestras, mediante el método descrito en el ejemplo 6.

5		Antes de esterilización			Después de esterilizar a 110°C, 120 minutos			Después de aprox. 5 meses de almacenamiento a temperatura ambiente		
		d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)
	Tween 20, 0.025%, Glicerol, 2.5%	0.932	2.093	4.138	1.388	2.500	4.204	1.314	2.505	4.483
10	Tween 20 0.025%, Mannitol, 5%	0.785	1.825	4.133	1.269	2.415	4.255	1.255	2.388	4.352

Como resultado, no se observó cambio de importancia en el tamaño de partícula después del proceso de esterilización ni después de aproximadamente cinco meses de almacenamiento de las formulaciones estériles, a la temperatura ambiente.

UTILIDAD COMERCIAL

Se puede usar la suspensión acuosa de ciclesonide de acuerdo con la invención para la profilaxis o el tratamiento de una condición clínica en un mamífero, tal como un humano (denominado también paciente) para el que esté indicado un glucocorticosteroide. Consecuentemente, la presente invención provee un método para la profilaxis o el tratamiento de una condición clínica en un mamífero, tal como un humano, para el que esté indicado un glucocorticosteroide, que comprende administrar una cantidad

40
39

terapéuticamente efectiva de una suspensión acuosa de ciclesonide, en particular una suspensión acuosa estéril de ciclesonide, de acuerdo con la invención.

La suspensión acuosa de ciclesonide de acuerdo con la
5 invención es particularmente adecuada en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias. La enfermedad respiratoria de acuerdo con la invención incluye enfermedades particulares asociadas con enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias y/o obstrucción reversible de las vías respiratorias,
10 tales como asma, asma nocturno, asma inducida por ejercicio, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, infección del tracto respiratorio y enfermedad del tracto respiratorio superior (rinitis, tal como rinitis alérgica y estacional).

Las suspensiones acuosas de acuerdo con la invención
15 son particularmente adecuadas para administración intrapulmonal, en particular a través de administración por nebulización. Se puede administrar también la suspensión por cualquier otra ruta adecuada. Para administración mediante nebulización, la suspensión de acuerdo con la invención puede ser nebulizada por medio de un
20 nebulizador adecuado, por ejemplo, un nebulizador conectado a un compresor (= nebulizador de chorro) (por ejemplo, los nebulizadores Pari LC star™, Pari LC star™, Pari LC plus™, Omron VC™, Sidestream MS 2400 y 2200™, Halolite™, Circulaire™ y los compresores, por ejemplo: Pari Proneb™ Ultra, DeVilbiss Pulmo
25 Aide™, Medic Aid Portaneb™, Invacare Envoy™, MPV Truma

MicroDrop™), y los nebulizadores de nueva generación, con diferentes principios de operación (por ejemplo, Efflow™ por PARI, Omron U22 y Microair™ de Omron; AeroNeb™ de Aerogen, Touchspray™ de Odem, Microhaler™ de Pfeiffer).

5 La administración por nebulización es particularmente adecuada para el tratamiento de pacientes que sufren de enfermedades respiratorias y que tienen dificultad para usar correctamente otros dispositivos para inhalación, tales como los
10 infantes y los niños pequeños, o los ancianos, que no son capaces de manejar correctamente los DPI ni los MDI. De preferencia, el paciente por lo que respecta a la invención, es un niño. El niño, en el ámbito de la invención se refiere a un humano de menos de dieciocho años (por ejemplo, diecisiete años, quince años, diez años, nueve años, cinco años, dos años, seis meses, etc.). De
15 preferencia, niño se refiere a un humano prepúber y, en particular, a un humano entre los seis meses y los diez años de edad, en particular, de 12 meses a 8 años de edad.

 La cantidad de ciclesonide, o una sal, un solvato o un derivado de él fisiológicamente funcional, aceptables para uso
20 farmacéutico, que debe obtener un efecto terapéutico, por supuesto, variará con el paciente que se esté tratando y con el trastorno o enfermedad particular que se esté tratando. Como una monoterapia, el ciclesonide generalmente es administrado a pacientes mediante inhalación, a una dosis diaria de 0.05 mg hasta 2 mg, de preferencia
25 de 0.1 a 1 mg, que pueden ser administrados en una sola dosis o en

42
41

varias dosis. De preferencia la dosis es una dosis diaria y se administra una o dos veces al día, de preferencia una vez al día. Se puede administrar la dosis de una vez al día en cualquier momento del día, por ejemplo, en la mañana o, de preferencia, por la noche.

- 5 La administración de una dosis diaria de ciclesonide de preferencia es parte de un régimen de tratamiento continuo, de preferencia un periodo de tratamiento de más de un día, en particular, de preferencia, más de una semana, por ejemplo, un periodo de tratamiento de dos semanas, un periodo de tratamiento de un mes,
- 10 un periodo de tratamiento de un año o un periodo de tratamiento de por vida. La dosis de cada administración puede ser la misma o se puede variar durante todo el régimen de tratamiento continuo.

- Otro objetivo de la invención es un producto de fármaco que comprende un recipiente sellado que contiene una suspensión
- 15 acuosa de acuerdo con la invención, y una etiqueta que indica la administración por nebulización, en un régimen de tratamiento continuo. El recipiente puede ser de cualquier clase adecuada, por ejemplo, un recipiente de formación-llenado-sellado, hecho de polietileno o polipropileno.

43
92

REIVINDICACIONES

1.- Método para preparar una suspensión acuosa estéril de ciclesonide, adecuada para nebulización, caracterizado porque
5 comprende los pasos de:

- (a). proveer una suspensión acuosa de ciclesonide, que contiene uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico, con uno o más excipientes, todos los cuales son excipientes no iónicos; y
- 10 (b). tratar en autoclave la suspensión acuosa provista en (a).

2.- Método para preparar una suspensión acuosa estéril de ciclesonide, adecuada para nebulización, caracterizada porque comprende los pasos de:

- (a). proveer una suspensión acuosa de ciclesonide, que contiene
15 por lo menos un agente no iónico para ajustar la osmolaridad, y opcionalmente, otros excipientes aceptables para uso farmacéutico; y
- (b). tratar en autoclave la suspensión acuosa provista en (a).

3.- Método de conformidad con la reivindicación 1 o 2,
20 caracterizado además porque el ciclesonide es seleccionado del grupo de: [11 β ,16 β (R)]-16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, mezclas de los compuestos [11 β ,16 β (S)]-16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona y
25 [11 β ,16 β (R)]-16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-

ATF
93

metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, en cualquier proporción de mezcla deseada; y mezclas de los compuestos [11 β ,16 β (S)]-16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona y [11 β ,16 β (R)]-
5 16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, que consiste esencialmente de epímeros R.

4.- Método de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque se selecciona el ciclesonide del grupo
10 de ciclesonide, solvatos de ciclesonide, derivados fisiológicamente funcionales de ciclesonide, solvatos de derivados fisiológicamente funcionales, y mezclas de ellos.

5.- Método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque se selecciona el derivado
15 fisiológicamente funcional de ciclesonide del grupo de 16 α ,17-(22R)-ciclohexilmetilendioxi-11 β ,21-dihidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona, 16 α ,17-(22S)-ciclohexilmetilendioxi-11 β 21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona, y mezclas de ellos, en cualquier proporción de mezcla.

20 6.- Método de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque el tamaño medio de partícula del ciclesonide es menor que 12 μ m, de preferencia de 1 a 7 μ m, más preferible, de 2 a 6 μ m, en particular, de 2 a 4 μ m.

7.- Método de conformidad con la reivindicación 2,
25 caracterizado además porque el agente no iónico para ajustar la

45
44

osmolaridad es seleccionado del grupo de manitol, glicerol, glucosa, lactosa, trehalosa, sacarosa, propilenglicol, sorbitol, xilitol, polietilenglicol, etanol, isopropanol, ciclodextrinas, derivados de ciclodextrinas, y mezclas de ellos.

5 8.-Método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque el agente para ajustar la osmolaridad está seleccionado del grupo de manitol, glicerol, glucosa, y mezclas de ellos.

10 9.- Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se seleccionan los excipientes adecuados del grupo de agentes para ajustar la osmolaridad, agentes de suspensión, agentes para modificar el pH de la suspensión, agentes quelatadores, conservadores, y mezclas de ellos.

15 10.- Método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque se seleccionan los excipientes adecuados del grupo de agentes de suspensión, agentes para modificar el pH de la suspensión, agentes quelatadores, conservadores, y mezclas de ellos.

20 11.- Método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque los excipientes adecuados son excipientes no iónicos.

25 12.- Método de conformidad con la reivindicación 9 o 10, caracterizado además porque está presente un agente para modificar el pH de la suspensión como excipiente, que es un ácido orgánico

45

seleccionado del grupo de: ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, y mezclas de ellos.

13.- Método de conformidad con la reivindicación 9 o 10, caracterizado además porque se selecciona el agente de suspensión
5 del grupo de: polisorbatos, tiloxapol, poloxámeros, poloxaminas, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, fosfolípidos, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metil celulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, y mezclas de ellos.

10 14.- Método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque los agentes de suspensión son ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán (polisorbatos).

15.- Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque comprende los pasos de:

- 15 (a). disolver los excipientes no iónicos o los excipientes en agua;
(b). filtrar opcionalmente la solución;
(c). suspender de manera homogénea el ciclesonide dentro de la solución; y
(d). tratar en autoclave la suspensión acuosa provista en (c).

20 16.- Método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque comprende los pasos de:

- (a). disolver el agente no iónico para ajustar la osmolaridad, y opcionalmente otros excipientes, en agua;
(b). filtrar opcionalmente la solución;
25 (c). suspender de manera homogénea el ciclesonide dentro de la

47
46

solución; y

(d). tratar en autoclave la suspensión acuosa provista en (c).

17.- Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque se lleva a cabo el tratamiento en autoclave a una temperatura por encima de 90°C.

18.- Método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque se lleva a cabo el tratamiento en autoclave a una temperatura por encima de 120°C.

19.- Método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque se lleva a cabo el tratamiento en autoclave a 121°C durante al menos 15 minutos.

20.- Método de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado además porque la suspensión acuosa estéril de ciclesonide, adecuada para nebulización, tiene una osmolaridad en la escala de 225-430 mosmol/kg, en la escala de 250 a 350 mosmol/kg, o en la escala de 280 a 300 mosmol/kg.

21.- Suspensión acuosa estéril de ciclesonide, adecuada para nebulización, caracterizada porque contiene uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico, y dichos uno o más excipientes son todos excipientes no iónicos.

22.- Suspensión acuosa estéril de ciclesonide, adecuada para nebulización, caracterizada porque contiene por lo menos un agente no iónico para ajustar la osmolaridad y, opcionalmente, otros excipientes aceptables para uso farmacéutico.

43
97

23.- Suspensión acuosa estéril de conformidad con las reivindicaciones 21 o 22, caracterizada además porque tiene una osmolaridad en la escala de 225-430 mosmol/kg, en la escala de 250 a 350 mosmol/kg o en la escala de 280 a 300 mosmol/kg.

5 24.- Suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 21 o 22, caracterizada además porque el tamaño medio de partícula del ciclesonide es menor que 12 μm , de preferencia de 0.1 a 8 μm , en particular, de preferencia de 2 a 4 μm .

10 25.- Suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada además porque el agente no iónico para ajustar la osmolaridad está seleccionado del grupo de: manitol, glicerol, glucosa, lactosa, trehalosa, sacarosa, propilenglicol, sorbitol, xilitol, polietilenglicol, etanol, isopropanol, ciclodextrinas, derivados de ciclodextrinas, y mezclas de ellos.

15 26.- Suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada además porque el agente para ajusta la osmolaridad está seleccionado del grupo de manitol, glicerol, glucosa, y mezclas de ellos.

20 27.- Suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada además porque los excipientes adecuados están seleccionados del grupo de agentes para ajustar la osmolaridad, agentes de suspensión, agentes para modificar el pH de la suspensión, agentes quelatadores, conservadores, y mezclas de ellos.

25 28.- Suspensión acuosa estéril de conformidad con la

reivindicación 22, caracterizada además porque los excipientes adecuados están seleccionados del grupo de agentes de suspensión, agentes para modificar el pH de la suspensión, agentes quelatadores, conservadores, y mezclas de ellos.

5 29.- Suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada además porque los excipientes adecuados son excipientes no iónicos.

10 30.- Suspensión acosa estéril de conformidad con la reivindicación 27 o 28, caracterizada además porque están presentes los agentes para modificar el pH de la suspensión como excipientes, que son un ácido orgánico seleccionado del grupo de: ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, y mezclas de ellos.

15 31.- Suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 27 o 28, caracterizada además porque se selecciona el agente de suspensión del grupo de: polisorbatos, tiloxapol, poloxámeros, poloxaminas, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, fosfolípidos, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, y mezclas de ellos.

20 32.- Suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada además porque los agentes de suspensión polisorbato son ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán (polisorbatos).

25 33.- Suspensión acuosa de ciclesonide para administración por nebulización, caracterizada porque la

~~50~~
49

concentración de ciclesonide dentro de la suspensión para nebulización está en la escala de 0.005 por ciento a 0.5 por ciento (en peso/volumen) (es decir, 0.05 mg/mL a 5 mg/mL).

5 34.- Suspensión acuosa de conformidad con la reivindicación 21, 22 o 33, caracterizada además porque el tamaño medio de partícula de ciclesonide es menor que 12 μm , de preferencia de 0.1 a 8 μm , más preferible, de 1 a 6 μm , y de manera particularmente preferible, de 2 a 4 μm .

10 35.- Suspensión acuosa de ciclesonide de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada además porque es una suspensión estéril.

36.- Suspensión acuosa de ciclesonide de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizada además porque es una formulación de acuerdo con la reivindicación 21 o 22.

15 37.- Suspensiones acuosas estériles de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, caracterizadas además porque contienen como excipientes manitol y polisorbato o glicerol y polisorbato.

20 38.- Suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 37, caracterizada además porque contiene adicionalmente ácido clorhídrico o ácido cítrico.

25 39.- Método para la profilaxis o tratamiento de una condición clínica en un paciente para el que está indicado un glucocorticosteroide, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una suspensión acuosa estéril de ciclesonide de acuerdo con la

reivindicación 21, 22 o 33.

40.- Método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado además porque la condición clínica es asma, el paciente es un niño y el tratamiento es un régimen de tratamiento
5 continuo, y la suspensión acuosa estéril de ciclesonide es administrada mediante nebulización.

41.- Producto de fármaco caracterizado porque comprende un recipiente sellado que contiene una suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 21, 22 o 33, y
10 una etiqueta que indica la administración por nebulización, en un régimen de tratamiento continuo.

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

52
6

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT Online Filing Version 3.50 (Build 0001.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	1245WOORD01
I	Title of invention	AQUEOUS SUSPENSIONS OF CICLESONIDE FOR NEBULISATION
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name:	ALTANA PHARMA AG
II-5	Address:	Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
II-8	Telephone No.	+49- (0) 7531-84-5338
II-9	Facsimile No.	+49- (0) 7531-84-5321
II-10	e-mail	DEKON.IPPA-DE@altanapharma.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	BRUECK, Antje
III-1-5	Address:	Clara-Schumann-Str. 5 78464 Konstanz Germany
III-1-6	State of nationality	DE
III-1-7	State of residence	DE

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

53
52

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	KRATZER, Bernd
IV-1-2	Address:	c/o ALTANA Pharma AG, Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz Germany
IV-1-3	Telephone No.	+49 (0) 7531-84-5338
IV-1-4	Facsimile No.	+49 (0) 7531-84-5321
IV-1-5	e-mail	DEKON.IPPA-DE@altanapharma.com
IV-1-6	Agent's registration No.	0955419
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	RUPP, Herbert (00052372.0); WILD, Robert (099982.1); WOLF, Ulrich (052382.9)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier regional application	
VI-1-1	Filing date	16 December 2003 (16.12.2003)
VI-1-2	Number	03028848.4
VI-1-3	Regional Office	EP
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)
VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search	
VII-2-1	Date	24 June 2004 (24.06.2004)
VII-2-2	Number	03028848
VII-2-3	Country (or regional Office)	EP

PCT REQUEST

Print Out (Original In Electronic Form)

54
53

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	1	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

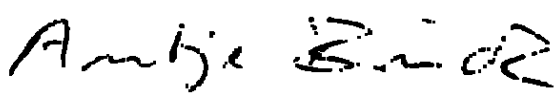
85
51

VII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(ii)). In a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application ALTANA PHARMA AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, BRUECK, Antje
VIII-2-1(x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

56
55

VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I heraby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application). I heraby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I heraby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	

57
60

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	BRUECK, Antje
VIII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Konstanz, Germany
VIII-4-1-1-3	Mailing address:	Clara-Schumann-Str. 5 D-78464 Konstanz Germany
VIII-4-1-1-4	Citizenship:	DE
VIII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	/Antje BRUECK/ 
VIII-4-1-1-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application)	10 December 2004 (10.12.2004) 15 December 2004 (15.12.2004)

PCT REQUEST

Print Out (Original In Electronic Form)

58
57

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	7	✓
IX-2	Description	16	✓
IX-3	Claims	5	✓
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	✓
IX-7	TOTAL	29	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	-	✓
IX-11	Copy of general power of attorney	-	reference no. 2616
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	-
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	(PKCS7 Digital Signature)	
X-1-1	Name (LAST, First)	KRATZER, Bernd	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(19) World Intellectual Property
Organisation
International Bureau



(43) International Publication Date
30 June 2005 (30.06.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/058935 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07J 71/00,
A61K 9/00

TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/053495

(22) International Filing Date:
15 December 2004 (15.12.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03028848.4 16 December 2003 (16.12.2003) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): ALTANA
PHARMA AG [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Kon-
stanz (DE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): BRUECK-SCHEF-
FLER, Antje [DE/DE]; Clara-Schumann-Str. 5, 78464
Konstanz (DE).

(74) Agents: KRATZER, Bernd et al.; c/o ALTANA Pharma
AG, Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GM, GR, GU, HT, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, 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, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, 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, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AQUEOUS SUSPENSIONS OF CICLESONIDE FOR NEBULISATION

(57) Abstract: This invention relates to a method for the preparation of sterile aqueous suspensions of ciclesonide by sterilization with moist heat. The invention further relates to pharmaceutical compositions in particular to sterile aqueous suspensions of ciclesonide for administration by nebulization in the prophylaxis and/or treatment of respiratory diseases.

59
58



WO 2005/058935 A2

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 1245WOORD01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/053495	International filing date (day/month/year) 15/12/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16/12/2003
Applicant ALTANA PHARMA AG		

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

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, see Box No. I.

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

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

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this International search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J71/00 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)

C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 482 934 A (CALATAYUD ET. AL.) 9 January 1996 (1996-01-09) cited in the application column 14, line 63 - column 15, line 7; examples 7,8	1-20
A	US 6 392 036 B1 (KARLSSON ET. AL.) 21 May 2002 (2002-05-21) column 3, line 8 - line 32; claims; examples column 5, line 15 - line 28	1-20
A	WO 03/086347 A (CHIESI PHARMACEUTICI S.P.A.) 23 October 2003 (2003-10-23) page 8, line 13 - line 16; claims; examples	1-20
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 February 2006

Date of mailing of the international search report

28.03.2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-6040, Tx. 31 681 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Helps, I

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GORDON DENT: "Ciclesonide" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 3, no. 1, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 78-83, XP001179540 the whole document	1-20
P,X	WO 2004/004739 A (TEIJIN) 15 January 2004 (2004-01-15) claims; examples	1-20
X	WO 01/28562 A (TEIJIN) 26 April 2001 (2001-04-26) page 5, line 14; claims; table 2	21-23, 25-27, 29,31, 33,35, 36,39-41
X	WO 02/083113 A (DEY, L.P.) 24 October 2002 (2002-10-24) page 19, line 12 - page 27, line 20; claims; examples	21,22, 25-33, 35,36, 38-41
X	DE 101 45 361 A (PARI GMBH) 3 April 2003 (2003-04-03) page 6, line 14 - page 7, line 57; claims; examples	21,24, 27, 31-37, 39-41
P,X	US 2004/023935 A1 (BANERJEE ET. AL.) 5 February 2004 (2004-02-05) page 4, paragraph 51 - page 7, paragraph 78; claims	21,22, 25-33, 35-41
P,X	WO 2004/054545 A (CHIESE FARMACEUTICI) 1 July 2004 (2004-07-01) page 15, line 20 - page 19, line 6; claims; examples	21,24, 27, 31-36, 39-41

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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: 62

1. ☒ Claims Nos.: 39, 40(part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 39 and 40 are directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

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

Remark on Protest

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

64
63

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-20

Process for preparing sterile suspensions of ciclesonide by use of an autoclave

2. claims: 21-41

Sterile ciclesonide suspensions characterised by presence of non-ionic excipients or by particle size

65
64

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5482934	A	09-01-1996	AT 402930 B 25-09-1997
			AT 176991 A 15-02-1997
			AU 649472 B2 26-05-1994
			AU 8368691 A 12-03-1992
			BE 1005876 A5 22-02-1994
			BR 1100860 A3 31-08-1999
			CA 2050812 A1 08-03-1992
			CH 683343 A5 28-02-1994
			DE 4129535 A1 12-03-1992
			DE 122005000030 I1 06-10-2005
			ES 2034893 A1 01-04-1993
			FR 2666585 A1 13-03-1992
			GB 2247680 A 11-03-1992
			GR 91100353 A 11-09-1992
			HK 1005881 A1 29-01-1999
			IT 1251376 B 09-05-1995
			JP 3292928 B2 17-06-2002
			JP 4257599 A 11-09-1992
			LU 88001 A1 01-06-1992
			NL 9101472 A 01-04-1992
			PT 98897 A 31-07-1992
US 6392036	B1	21-05-2002	AT 259642 T 15-03-2004
			AU 744992 B2 07-03-2002
			AU 1266699 A 07-06-1999
			BR 9814118 A 03-10-2000
			CA 2310222 A1 27-05-1999
			CN 1285750 A 28-02-2001
			DE 69821796 D1 25-03-2004
			DE 69821796 T2 13-01-2005
			DK 1032396 T3 24-05-2004
			EP 1032396 A1 06-09-2000
			ES 2214749 T3 16-09-2004
			HK 1030549 A1 03-09-2004
			IL 136086 A 17-05-2005
			JP 2001523638 T 27-11-2001
			NO 20002470 A 05-07-2000
			NZ 504273 A 25-10-2002
			PT 1032396 T 30-06-2004
			WO 9925359 A1 27-05-1999
			ZA 9810217 A 14-05-1999
WO 2003086347	A	23-10-2003	AU 2003227627 A1 27-10-2003
			BR 0304821 A 15-06-2004
			CA 2481520 A1 23-10-2003
			CN 1652748 A 10-08-2005
			EP 1494647 A1 12-01-2005
			HR 20040964 A2 28-02-2005
			IT MI20020808 A1 17-10-2003
			MA 27194 A1 03-01-2005
			US 2005175546 A1 11-08-2005
WO 2004004739	A	15-01-2004	AU 2003245043 A1 23-01-2004
			BR 0312377 A 12-04-2005
			CA 2491724 A1 15-01-2004
			CN 1665517 A 07-09-2005
			EP 1519734 A1 06-04-2005
			JP 2005535656 T 24-11-2005

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0128562	A	26-04-2001	AT 285779 T	15-01-2005
			AU 781895 B2	23-06-2005
			AU 7953100 A	30-04-2001
			BG 106512 A	29-12-2002
			BR 0014878 A	11-06-2002
			CA 2388322 A1	26-04-2001
			CN 1379674 A	13-11-2002
			CZ 20021238 A3	17-07-2002
			DE 60017175 D1	03-02-2005
			DE 60017175 T2	29-12-2005
			EP 1225902 A1	31-07-2002
			ES 2234681 T3	01-07-2005
			HR 20020346 A2	29-02-2004
			HU 0203339 A2	28-02-2003
			JP 2003512329 T	02-04-2003
			MX PA02003974 A	25-09-2003
			NO 20021898 A	22-04-2002
			NZ 518298 A	28-11-2003
			PL 356191 A1	14-06-2004
			PT 1225902 T	31-05-2005
			SK 6922002 A3	10-09-2002
			TR 200200841 T2	22-07-2002
			TW 225788 B	01-01-2005
			US 6767901 B1	27-07-2004
			ZA 200203077 A	17-12-2002
WO 02083113	A	24-10-2002	CA 2444535 A1	24-10-2002
			EP 1385494 A2	04-02-2004
			JP 2005512944 T	12-05-2005
			US 2002183293 A1	05-12-2002
			US 2003055026 A1	20-03-2003
DE 10145361	A	03-04-2003	NONE	
US 2004023935	A1	05-02-2004	NONE	
WO 2004054545	A	01-07-2004	AU 2003294879 A1	09-07-2004
			BR 0316908 A	18-10-2005
			CA 2510263 A1	01-07-2004
			EP 1572153 A1	14-09-2005
			HR 20050546 A2	31-10-2005

67
66
PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference:
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/053495

International filing date (day/month/year)
15.12.2004

Priority date (day/month/year)
16.12.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07J71/00, A61K9/00

Applicant
ALTANA PHARMA AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80289 Munich
Tel. +49 89 23699 - 0 Tx: 823698 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Helga, I

Telephone No. +49 89 2369-8209



48
67

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

69
68

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 39, 40(part)

because:

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

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

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

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 39, 40(part)

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

76
69

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/208) to pay additional fees, the applicant has:
- ☒ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☐ not paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-20, 24, 32, 34, 37, 38, 40, 41
	No: Claims	21-23, 25-31, 33, 35, 36, 39
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-20
	No: Claims	21-41
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-38, 41
	No: Claims	39, 40 see below

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)
and /or
2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)
see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:
see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:
see separate sheet

IV. LACK OF UNITY OF INVENTION

The claims on file do not meet the requirements of unity of invention (Rule 68 PCT) for reasons given in the annex to the International Search Report. The additional fees have been paid. This Written Opinion has therefore been drawn for all claims.

V. CITATIONS AND EXPLANATIONS

The following documents are mentioned in this Written Opinion.

US-A-5,482,934	(A)
US-B1-6,392,036	(B)
WO-A-03 086437	(C)
Current Opinion in Investigational Drugs, vol. 3, p.78-83 (2002)	(D)
WO-A-2004 004739	(E)
WO-A-01 28562	(F)
WO-A-02 83113	(G)
DE-A-10 145 361	(H)
US-A-2004 023935	(L)
WO-A-2004 054545	(J)

The novel feature of the process of claim 1 is the use of an autoclave in the method of preparing the sterile aqueous ciclesonide suspension. Claims 2-20 which describe preferred embodiments of the process of claim 1 are novel by consequence. Claims 1 to 20 therefore meet the Novelty requirements of Article 33(2) PCT.

Document (F) discloses a pharmaceutical composition for nebulization containing an aqueous suspension of ciclesonide as well as a water soluble polymer, an osmotic pressure controlling agent and a surfactant (see page 5 line 14 to page 7 line 36). The water soluble polymer may be hydroxypropyl cellulose, and the osmotic pressure controlling agent may be glucose. Since glucose is a non ionic excipient, claim 21 is rendered not novel. The osmotic pressure of the compositions of document (F) can be up to 290 mOsm (see page 6, lines 10-15). Thus claims 22 and 23 are rendered not novel.

Glucose is used in (F) to control the osmolality of the composition, thus claims 25 to 27 are rendered not novel. Claim 28 is rendered not novel because the compositions of (F) contain suspending agents, preservatives and pH modifying agents (see page 6 line 24 to page 7 line 10). Claim 29 is rendered not novel because the excipients such as glucose and polysorbate are non ionic. Claim 30 is not novel because the compositions of (F) can contain citric acid (see page 7 line 8). Claim 31 is also rendered not novel because methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, or hydroxypropyl methyl cellulose can be present in the compositions of (F) (see page 5 lines 30-37). Claim 33 is also not novel because the concentration of ciclesonide in the compositions of (F) lies within the range given in claim 33 (see page 6, lines 34-37). Claim 35 appears to be not novel because although document (F) does not mention sterility, it appears an implicit requirement of the compositions disclosed therein, since they are to be administered as a drug. Claim 36, which is a combination of ciclesonide having the concentration range given in claim 33 and having a non ionic excipient as defined in claim 21 of 22, is also not novel. Claim 39 is also not novel because the compositions of (F) are suitable for treating conditions for which a glucocorticosteroid is indicated.

Claims 21-23, 25-31, 33, 35, 36, and 39 therefore do not meet the Novelty requirements of Article 33(2) PCT.

Claim 24 is rendered novel by the mean particle size of the ciclesonide. Claim 32 is rendered novel by the choice of suspending agent. Claim 34 is rendered novel by the mean particle size of ciclesonide. Claim 37 is rendered novel by the presence of glycerol or mannitol as well as polysorbate as excipients. Claim 38 is novel by consequence. Claim 40 is rendered novel by the choice of subject to be treated, as well as the choice of disorder and treatment regimen. Claim 41 is rendered novel by the treatment regimen to be used.

Claims 24, 32, 34, 37, 38, 40 and 41 therefore meet the Novelty requirements of article 33(2) PCT.

Document (B) discloses a method for the sterilisation of glucocorticosteroids, including ciclesonide (see column 3, line 13). In this method the micronised glucocorticosteroid powder is subjected to dry heat. Document (C) describes the sterilisation of corticosteroids

including ciclesonide using gamma ray irradiation. It would not have been obvious for the skilled man to carry out the presently claimed moist heat sterilisation, especially in view of the statement on column 2, lines 23-32 of (B).

Documents (A) and (D) give general background on the preparation and use of ciclesonide, but do not mention sterilisation.

Inventive step (Article 33(3) PCT) can be recognised for claims 1-20 because the problem of providing an alternative method of sterilising ciclesonide suspensions for nebulisation has been solved in a non obvious manner.

Document (G) discloses sterile compositions for nebulization which contain a steroidal anti-inflammatory agent, including ciclesonide (see claim 30). The compositions are sterile (see page 17, line 7), and the steroid may be in aqueous suspension, (page 19, lines 13-19). Non-ionic excipients may also be present, including emulsifying agents such as polysorbates (see page 26 lines 6-24). Propylene glycol or glycerol may be present in the composition (see page 19, lines 12-19), and agents for controlling the pH, as well as complexing agents and preservatives may be present (see page 24, line 15-page 25, line 10). Citric acid is used as pH controlling agent (see page 24, line 11). Polysorbates including polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, as well as hydroxypropyl cellulose or hydroxypropyl methyl cellulose are used as emulsifiers (see page 26, line 8 to page 27, line 10).

Document (H) discloses sterile compositions for nebulization which contain a steroid, for example ciclesonide (see claim 3) which is an aqueous suspension with a particle size of 0.5-2.0 micrometers (see claim 10). The compositions also contain polysorbate 80 as a non-ionic excipient (see page 6, paragraph 26).

Although documents (G) and (H) do not disclose any novelty destroying examples, it is noted that the particle size for ciclesonide specified in claims 24 and 34 appears to be in the usual range for ciclesonide suspensions for nebulization (see above). Thus claims 24 and 34 cannot be considered to be inventive. The choice of suspending agents in claim 32 cannot be considered inventive because these appear to be known from (G) and (H) as suspending agents. Also, polysorbate and glycerol are known excipients for aqueous

suspensions for nebulization (see above), and the presence of both in the ciclesonide composition cannot be considered inventive unless an unexpected effect can be shown. Also, citric acid is a known additive for control of pH. Claims 37 and 38 cannot be considered inventive. Claims 40 and 41 cannot be considered inventive because asthma is a known bronchoconstrictive agent which can be treated by ciclesonide (see Document (G) page 34), and a continuous treatment regimen is a known alternative drug delivery method.

Claims 21 to 41 therefore do not meet the inventive step requirements of Article 33(3) PCT because these claims do not describe novel subject matter or are obvious alternatives to the prior art as described above.

In the further examination procedure the Applicant is requested to file a new set of claims 21-41 in which a common novel feature is clearly defined, and to submit further information and argumentation in order to make credible the involvement of inventive step for the novel subject matter to be defined.

For the assessment of the present claims 38-40 on the question whether they are 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.

VI. CERTAIN CITED DOCUMENTS.

At present no priority document is available. The examination has been carried out assuming that the priority date is validly claimed. If during the subsequent procedure (e.g. EPO examination) the priority date is found to be invalid for some or all of the presently claimed subject matter, the intermediate documents (E), (I) and (J) may be taken into consideration for the evaluation of Novelty and/or inventive step.

VII CERTAIN DEFECTS IN THE INTERNATIONAL APPLICATION

In order to meet the requirements of Rule 5 1(a)(ii) PCT, documents (A)-(D) and (G)-(H) should be identified in the description and the relevant prior art disclosed therein should be briefly discussed

VIII CERTAIN OBSERVATIONS ON THE INTERNATIONAL APPLICATION

The definition of the patient as a "child" in claim 40 is not clear (Article 6 PCT) as no maximum age is given in the claim

-

-

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
-Descripción de la invención.		()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

FERNANDO BEJARANO

Fecha

7-JUN-6