

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.caveller.com
E-MAIL: caveller@caveller.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 547-3170

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

30
213
Radicación : 02045199 00000006 Folios: 15
Fecha (Act): 2004-06-06 17:30:16
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 449 RESPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Trámite : 002

Evento : 001

Actuación : 449

Referencia : Expediente No. 02.045.199
Asunto : Solicitud de patente de invención para:
NUEVOS POLVOS PARA INHALACIÓN QUE CONTIENEN
TIOTROPIO
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Opositor : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
S.A.

I. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIÓN

Yo, Emilio FERRERO, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito doy respuesta a la oposición formulada por el doctor José Luis REYES VILLAMIZAR, apoderado de la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A., opositor en el asunto de la referencia.

II. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

El oficio No. 04889, en el cual su Despacho dispuso otorgar a mi representada término para presentar sus argumentaciones a favor de la patentabilidad del invento de que trata el asunto en referencia, me fue notificado por fijación en lista el día catorce (14) de mayo de dos mil cuatro (2004). El término previsto en el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina vence el trece (13) de agosto de

dos mil cuatro (2004), de manera que la defensa está siendo presentada dentro de la oportunidad legal.

III. RESPUESTA A LAS PETICIONES

Me opongo a las peticiones de la sociedad opositora y en consecuencia, solicito a ese Despacho que con fundamento en las consideraciones de hecho y de derecho que se presentan en este escrito se declare sin fundamento la oposición presentada por LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

En consecuencia, se declare que el invento titulado **NUEVOS POLVOS PARA INHALACIÓN QUE CONTIENEN TIOTROPIO** cumple con los requisitos exigidos en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás normas concordantes. Por tanto, solicito se sirva otorgar a mi representada la patente solicitada.

IV. FUNDAMENTO FÁCTICO DE LA OPOSICIÓN

A continuación me referiré a los argumentos de fondo presentados por la opositora, para concluir que no son aplicables a la solicitud de mi representada y que por tanto, no constituyen fundamento válido para señalar que el invento de que trata la solicitud de la referencia no cumple con los requisitos establecidos en los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Lo anterior por cuanto el señalamiento que hace la opositora de la falta de novedad y de nivel inventivo para el invento para el cual pretende mi representada la concesión de la patente es errado, carece de sustento fáctico y por tanto de sustento de derecho para que prosperen en contra de la solicitud de mi representada.

En efecto, en el escrito de oposición señala el apoderado de la opositora, que la solicitud de mi representada no cumple con los requisitos de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486, por cuanto:

5.1. Los polvos en cápsula para inhalación de Tiotropio, su tamaño promedio de partícula, su porcentaje en la formulación y la dosis carecen de novedad y de nivel inventivo, de conformidad con lo publicado en el documento WO 00/47200 de agosto 17 de 2000, con prioridad GB 9902689.0 de 8 de febrero de 1999.

5.2. En efecto la anterioridad citada revela un medicamento que contiene separadamente o juntos a) formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y b) una sal de tiotropio farmacéuticamente aceptable (preferiblemente Bromuro de Tiotropio), en el tratamiento de enfermedades respiratorias inflamatorias u obstructivas (reivindicaciones 1 a 5).

Igualmente revela un medicamento que es administrado en forma inhalable: como aerosol o como una composición nebulizable (reivindicación 8), en donde a) y/o b) se presentan en forma de polvo seco finamente dividido en una cápsula, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable finamente dividido como la Lactosa (reivindicaciones 10 a 12 y 17).

En la solicitud colombiana de la referencia, el Bromuro de Tiotropio también se encuentra en forma de polvo para inhalación que tiene un tamaño promedio de partícula de 0.5 a 10µm, careciendo de novedad, pues ya se revelaba en la solicitud internacional el empleo de Bromuro de Tiotropio en diámetro de partícula de 1 a 5 µm (página 12, ejemplo 93).

5.3. Así mismo la dosis descrita en la reivindicación 18 de la solicitud de la referencia caracterizada por contener 1,2 y 80µg de tiotropio, carece de novedad, pues la solicitud internacional revela dosis del principio activo de 1 a 140µg (ver pág. 4) y de 3 a 80µg (pág. 6 y reivindicación 17).

5.4. En la anterioridad citada se prefiere como vehículo farmacéuticamente aceptable sacáridos (mono, di y

polisacáridos) y alcoholes de azúcares tales como arabinosa, glucosa, fructosa, lactosa, maltosa, almidones, dextrano o manitol (preferiblemente Lactosa Monohidrato), razón por la cual la solicitud de la referencia carece de nivel inventivo pues las reivindicaciones 9 y 10 revelan las mismas sustancias auxiliares. }

De la misma manera el tamaño medio de partículas de la sustancia auxiliar más gruesa (15 a 80µm y 17 a 50µm) descrito en las reivindicaciones 1 y 5 de la solicitud que se tramita en el expediente de la referencia, también se encuentra revelado en la anterioridad citada, en la cual el vehículo finamente dividido tiene como máximo un diámetro de partícula hasta 300µm, preferiblemente hasta 212µm y convenientemente de 40 a 100µm, preferiblemente 50 a 75µm.

- 5.5. Adicionalmente, las cápsulas "inhaletas" de Tiotropio de las reivindicaciones 16 a 18 carecen de nivel inventivo. La solicitud colombiana en las reivindicaciones 16 a 18 describe una cápsula (inhaleta) y en los ejemplos 2 a 4 se refiere a cápsulas de gelatina dura, pretensión que carece de nivel inventivo pues la solicitud internacional WO 00/47200 describe en la página 4: "El polvo seco puede estar en cápsulas de gelatina o plástico, o en blisters, para uso en un dispositivo de inhalación de polvos secos...". }

Ahora, aún cuando en la anterioridad citada no se mencionan cápsulas inhaletas, se puede inferir que se trata de un sistema en forma de cápsula de gelatina muy similar al propuesto en la solicitud colombiana.

En el estado de la técnica ya existían en el mercado principios activos como Bromuro de Ipratropio y Fenoterol usados como broncodilatadores en forma de inhaletas, lo que le resta por completo nivel inventivo al contenido de la solicitud en trámite, pues si bien este documento no se refiere a Bromuro de Tiotropio en inhaletas, si queda clara la existencia de broncodilatadores de la misma familiar (Bromuro de Ipratropio) en esta forma farmacéutica.

5.6. Por las razones anteriores solicita el apoderado de la sociedad opositora a ese Despacho que se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado en el presente expediente.

VI. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS

A continuación presento a su Despacho las razones que demuestran que contrario a lo señalado por el apoderado de la sociedad opositora, el invento para el cual se solicita la protección a través de la concesión de la patente en el expediente de la referencia, cumple cabalmente con los requisitos del artículo 14 y demás normas concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Además, los argumentos que aquí se presentan demuestran que los fundamentos de la opositora carecen de fundamento válido y por tanto, no pueden ni deben ser tomados en cuenta para negar la patente solicitada.

En efecto, me referiré a cada una de las alegaciones que en contra de la patentabilidad del invento titulado **NUEVOS POLVOS PARA INHALACIÓN QUE CONTIENEN TIOTROPIO** presenta la opositora:

6.1. Novedad:

Presento junto con este escrito un nuevo capítulo reivindicatorio en donde se han realizado las siguientes modificaciones. En la reivindicación 1 originalmente presentada la cantidad del excipiente más fino de la mezcla se limitó a un 3 a 15% (en peso). Esto se encuentra en concordancia con la descripción, página 4, líneas 11 a 13.

Las reivindicaciones 2 a 5 son idénticas a las reivindicaciones originales 2 a 5.

En la reivindicación 6 el límite superior de la cantidad del excipiente más fino fue limitado al 10% (Descripción, página 4, líneas 11 a 13).

forma reproducible en dosis más o menos idénticas sin una gran variabilidad de lote a lote.

Si la variabilidad (o variación) de la dosis proporcionada de tiotropio no es limitada para ser reproducible en cada lote del polvo, la consecuencia será una liberación descontrolada del producto al paciente. Como por ejemplo la dosis puede ser muy baja para lograr el efecto terapéutico deseado. Esto podría poner en riesgo el éxito de la terapia.

De esta forma, el objetivo de la invención es preparar un polvo inhalable que contiene tiotropio el cual, que puede ser medido exactamente (en términos de la cantidad de principio activo o mezcla de polvo empacada en cada cápsula por el fabricante, así como la cantidad de sustancia activa liberada y entregada a los pulmones por cada cápsula por el proceso de inhalación) con sólo ligeras variaciones entre lotes, permite que el principio activo sea administrado en una gran porción inhalable (ver página 2, líneas 16 a 23).

Como solución del problema arriba mencionado la presente invención propone, de acuerdo con la reivindicación 1, un polvo inhalable que contiene además del principio activo tiotropio un excipiente farmacéuticamente aceptable, caracterizado en que el excipiente consiste de una mezcla de un excipiente grueso con un tamaño de partícula promedio de entre 15 a 80 μm y un excipiente fino con un tamaño de partícula promedio de 1 a 9 μm , en donde la proporción del excipiente mas fino constituye del 3 a 15% en peso de la cantidad total del excipiente.

6.2.2 Arte previo

El arte previo citado por la opositora (WO 00/47200) no hace mención sobre el problema del que trata la presente invención. Ninguno de los ejemplos contienen de alguna manera las mezclas específicamente diseñadas de excipientes que se reclaman aquí.

En otras palabras es difícil determinar la relevancia de este documento para el examen de los méritos de la presente invención. Sin embargo aquí se presentan resultados de una variedad de experimentos llevados a cabo que demuestran de forma clara y precisa que la presente invención cumple completamente con los objetivos que plantea la presente invención.

6.2.3. Resultados experimentales (Figuras 1 a 3)

Los experimentos resumidos en las figuras 1 a 3 (que presento junto con este escrito) reflejan la investigación experimental de la dependencia de la fracción inhalable del bromuro de tiotropio ("fracción del tamaño de partícula aerodinámico del fármaco) con la cantidad del excipiente fino adicionado a la mezcla de polvo y adicionalmente muestra la variación de la fracción inhalable de varios lotes.

En todos los experimentos resumidos en las figuras 1 a 3, se aplicaron cinco cápsulas de inhalación (lotes) que contenían 22,5 µg de bromuro de ipratropio en 5,5 mg de polvo de inhalación.

Los cinco lotes (cápsulas) investigados de acuerdo con la figura 1 no contenían el excipiente fino sino solamente el excipiente grueso. Los cinco lotes investigados en la figura 2 representan cápsulas comparables a las del ejemplo 2 de la presente invención y contienen un 5% del excipiente fino. Los cinco lotes investigados de acuerdo con la figura 3 representan cápsulas de acuerdo con el ejemplo 3 de la invención que contienen 10% del excipiente fino.

El valor medio de la fracción inhalable determinada para las cápsulas que no contenían el excipiente fino (figura 1) es de alrededor del 22%. Una comparación entre el lote 5 y el lote 3 muestra una variación o variabilidad de la fracción inhalable entregada de alrededor del 10%. Las líneas del "max" (máximo) y "min" (mínimo) ilustran la máxima variación determinada en éstos experimentos.

El valor medio de la fracción inhalable determinada para las cápsulas de acuerdo con el ejemplo 2 de la invención, conteniendo 5% del excipiente fino (figura 2) de alrededor del 27%. Una comparación entre el lote 4 y el lote 1 muestra que la variación o variabilidad de la fracción inhalable entregada es de alrededor del 4%. Donde las líneas de "max" (máximo) y "min" (mínimo) significan lo mismo que en el caso anterior.

Por último, el valor de la fracción inhalable determinada para las cápsulas de acuerdo con el ejemplo 3 de la invención, conteniendo 10% del excipiente fino (figura 3) es de alrededor del 29%. Una comparación entre el lote 3 y el lote 2 muestra que la variación o variabilidad de la fracción inhalable entregada es de alrededor del 7%.

Así, como se muestra en los resultados experimentales de las figuras 1 a 3 la fracción inhalable aumenta a medida que se incrementa la cantidad del excipiente fino. Este hallazgo no ha sido divulgado por WO 00/47200 (citado por la opositora). Además, los experimentos realizados demuestran que la variación de la fracción inhalable es extremadamente baja, cuando se agrega un 5% del excipiente fino y todavía es menor cuando se agrega el 10% del excipiente fino.

4

7

↑ no preve que no es menor

De esta forma, la cantidad del excipiente fino no solo es decisiva para establecer una buena fracción inhalable entregada del tiotropio sino que también es de gran importancia para controlar la variación (o variabilidad) de la fracción inhalable de lote a lote.

Estos hallazgos no habían sido enseñados o resultado obvios a partir del arte previo. Más aún, si el arte previo tampoco había manifestado la importancia de la variabilidad o variación de la fracción inhalable como un factor importante para los medicamentos para inhalación que contienen solamente pequeñas cantidades de ingredientes activos muy eficaces.

En consecuencia, estos resultados experimentales claramente prueban que la presente invención satisface los criterios de patentabilidad, quedando desvirtuadas las afirmaciones de la

opositora en contra de la patentabilidad de la composición para el cual solicita la protección mi representada.

VII. MODIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

Tal como lo indiqué en el capítulo anterior, junto con este escrito presento Formulario de Modificaciones y Correcciones, con nuevo capítulo reivindicatorio el cual solicito sea tenido en cuenta por ese Despacho.

VIII. PETICIONES

Con fundamento en lo anterior solicito a ese Despacho lo siguiente:

- 8.1. Declarar infundada la oposición presentada por **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.**
- 8.2. Declarar que el invento titulado **"NUEVOS POLVOS PARA INHALACIÓN QUE CONTIENEN TIOTROPIO"** para el cual mi representada solicita el otorgamiento de la patente de invención cumple con los requisitos del artículo 14 y concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
- 8.3. Conceder la patente para el invento **"NUEVOS POLVOS PARA INHALACIÓN QUE CONTIENEN TIOTROPIO"** a nombre de mi representada **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.**

IX. PRUEBAS

Atentamente solicito a ese Despacho se sirva tener como prueba a favor de mi representada todos y cada uno de los documentos que obran en el expediente y que reposan en los archivos del Despacho a su cargo.

X. ANEXOS

Anexos a este escrito los siguientes documentos:

Las reivindicaciones originales 12 y 13 fueron canceladas. La nueva reivindicación 12 (antigua reivindicación 14) fue limitada a las indicaciones médicas de asma y EPOC (COPD). En consecuencia la reivindicación original 15 fue eliminada.

Las nuevas reivindicaciones 13 a 15 son idénticas a las reivindicaciones originalmente presentadas 15 a 18. Sin embargo, debido a la cancelación de algunas reivindicaciones las dependencias y numeraciones en estas reivindicaciones han sido reajustadas.

En vista de lo anterior el nuevo capítulo reivindicatorio no añade nueva materia al objeto de la invención, sino que limita el alcance original de la misma.

De esta forma, la referencia WO 00/47200 citada por la opositora claramente falla al anticipar la materia reclamada por la presente invención, de acuerdo con el nuevo capítulo reivindicatorio que aquí presento, debido a que los elementos de esta invención no pueden encontrarse en dicho documento.

6.2. Nivel Inventivo:

Además de la novedad, la presente invención cumple con todos los requerimientos de nivel inventivo.

6.2.1. *Problema del que trata la presente invención y solución del mismo*

El bromuro de tiotropio posee una eficacia extremadamente alta. De esta forma, el efecto terapéutico puede alcanzarse con una pequeña cantidad del agente activo. Consecuentemente, los polvos inhalables contienen bromuro de tiotropio en cantidades relativamente pequeñas. Esto conlleva a que la formulación en polvo debe cumplir con requerimientos muy exigentes que generalmente no ocurren en formulaciones inhalables normales. En particular es muy exigente asegurar que el tiotropio contenido en los lotes de polvo inhalable proporcionen el principio activo en

- 10.1. Formulario de Modificaciones y Correcciones con el cual se presenta nuevo capítulo reivindicatorio y el recibo de pago por concepto de la tasa correspondiente para modificaciones.
- 10.2 Figuras 1, 2 y 3 en donde se muestran los resultados de los resultados experimentales de la fracción del tamaño de partícula aerodinámico del fármaco de diferentes lotes.

XI. NOTIFICACIONES

Mi representada y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la Carrera 4ª No. 72-35 de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señora Jefe, • 6 AGO. 2004



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

 COLO 13736-234-001-0
COLO 13736-841-001-4 / 845-001-1
PRP/JGG/ID-000306/WPC13736



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1 SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud		
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania Dirección: D-65218 Ingelheim am Rhein, Alemania Teléfono: 548 09 70 E-mail: clientes@camyp.com Fax: 249 40 70 Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 E-mail: cavelier@cavelier.com Fax: 217 92 11 Domicilio: Bogotá, Colombia	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4 Número de expediente: 02.045.199 Clase: A61K 009/00 Título del Invento: NUÉVOS POLVOS PARA INHALACIÓN QUE CONTIENEN TIOTROPIO		
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: De conformidad con lo previsto en el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, presento <u>nuevo capítulo reivindicatorio</u>, el cual solicito sea tenido en cuenta.		
6 Comprobante de pago No. 04 - 60.315 Fecha 2 de Agosto de 2004		
7 Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 87.000.00 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica		
8 NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929		

225 42

REIVINDICACIONES

1. Polvos para inhalación que contienen de 0,04 a 0,8% de tiotropio en
5 mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizados porque la
sustancia auxiliar consta de una mezcla de una sustancia auxiliar más gruesa con
un tamaño medio de partículas de 15 a 80 μm y de una sustancia auxiliar más fina
con un tamaño medio de partículas de 1 a 9 μm , siendo de 3 a 15% la proporción
en peso de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias
10 auxiliares.

2. Polvos para inhalación según la reivindicación 1, caracterizados
porque el tiotropio se presenta en forma de su cloruro, bromuro, yoduro, metano-
sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato.

15

3. Polvos para inhalación según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados
porque contienen entre 0,048 y 0,96% del bromuro de tiotropio.

4. Polvos para inhalación según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3,
20 caracterizados porque contienen entre 0,05 y 1% del monohidrato de bromuro de
tiotropio.

5. Polvos para inhalación según una de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4,
caracterizados porque la sustancia auxiliar consta de una mezcla de una sustancia
25 auxiliar más gruesa con un tamaño medio de partículas de 17 a 50 μm y de una
sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de partículas de 2 a 8 μm .

43
226

6. Polvos para inhalación según una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5, caracterizados porque la proporción de sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares es de 3 a 10% en peso.

5

7. Polvos para Inhalación según una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, caracterizados porque la sal de tiotropio empleada presenta un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm .

10

8. Polvos para inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque como sustancias auxiliares encuentran utilización monosacáridos, disacáridos, oligo- y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estas sustancias auxiliares entre sí.

15

9. Polvos para Inhalación según la reivindicación 8, caracterizados porque como sustancias auxiliares encuentran utilización glucosa, arabinosa, lactosa, sacarosa, maltosa, dextranos, sorbitol, manitol, xilitol, cloruro de sodio, carbonato de calcio o mezclas de estas sustancias auxiliares entre sí.

20

10. Polvos para inhalación según la reivindicación 9, caracterizados porque como sustancias auxiliares encuentran utilización glucosa o lactosa, o mezclas de estas sustancias auxiliares entre sí.

25

11. Procedimiento para la producción de los polvos para Inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque en una primera etapa se mezclan las porciones de la sustancia auxiliar más gruesa con las porciones de la

441
227

sustancia auxiliar más fina y en una etapa subsiguiente la mezcla de sustancias auxiliares así obtenida se reúne con la sal de tiotropio.

12. Polvos para Inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 10, para
5 la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de asma o EPOC (COPD).

13. Polvos para inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 10, para la manufactura de una cápsula (Inhalata).

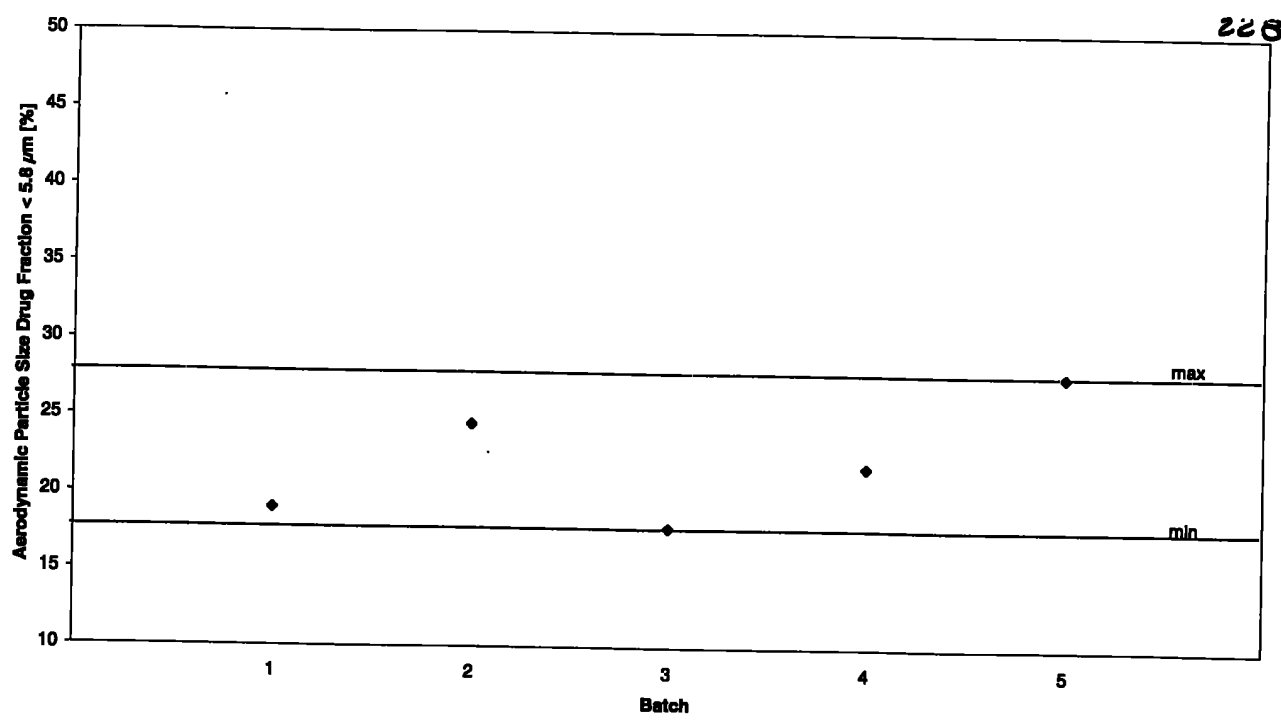
10

14. Cápsula (inhalata), caracterizada por una cantidad de carga envasada de 3 a 10 mg de un polvo para inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 10.

15. Cápsula (Inhalata) según la reivindicación 14, caracterizada porque
15 contiene entre 1,2 y 80 µg de tiotropio.

20 COLO 13736-234-001-0
COLO 10903-841-001-4/ COLO 13736-845-001-1
PRP/WPC13736 / ID. 310

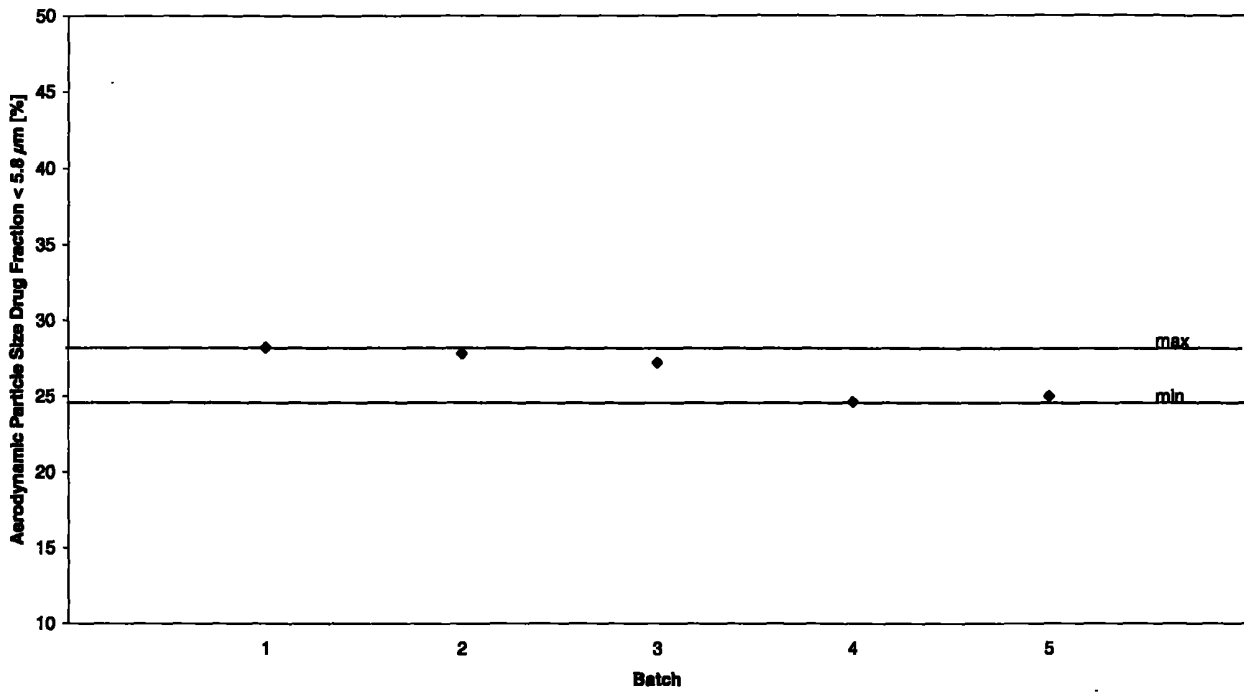
Fig 1: capsules without micronized lactose, dose strength 22 µg



Handwritten signatures and initials.

Fig 2: apsul s with 5% micronized lactos , dos strength 22 μ g

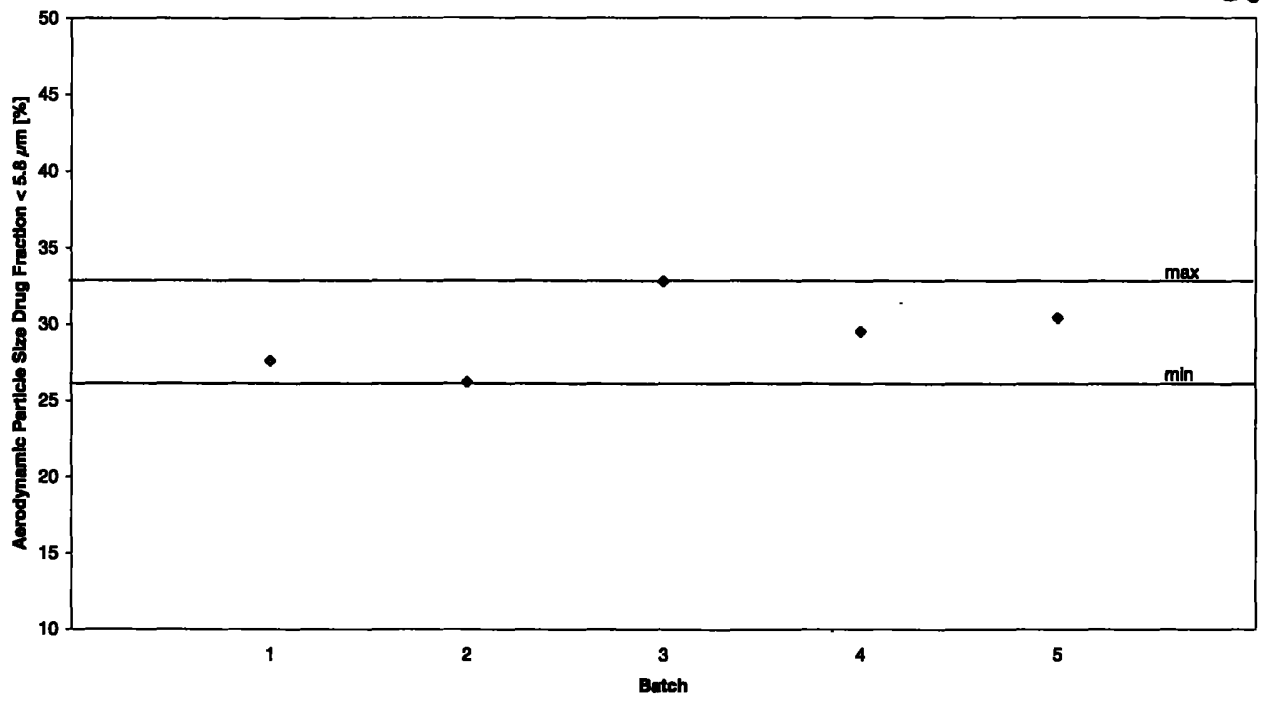
229



Handwritten signatures or initials.

Fig 3: capsules with 10% micronized lactose, dose strength 22 µg

230



230
✓

Exp. 02 045199

231

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02045199 00000006 Folios: 15
Fecha (OMB): 2004-08-06 17:30:18
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 449 RESUESTA
Dependencia: 2629 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 60,315
FECHA : AGOSTO 2 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23490084	02/08/2004	17,010,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEÑAS COMERCIALES	87,000.00
		TOTAL :	87,000.00

SON: OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 13736-234-0d-0

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 31/135, 31/46, A61P 11/00	A1	(11) International Publication Number: WO 00/47200 (43) International Publication Date: 17 August 2000 (17.08.00)
(21) International Application Number: PCT/EP00/00938 (22) International Filing Date: 7 February 2000 (07.02.00) (30) Priority Data: 9902689.0 8 February 1999 (08.02.99) GB (71) Applicant (for all designated States except AT US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT). (72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): HASSAN, Ian, Franch [GB/GB]; 34 Kennedy Road, Horsham, West Sussex RH13 5DA (GB). CLARKE, Jeremy, Guy [GB/GB]; 8, Stirling Way, Horsham, West Sussex RH13 5RP (GB). CUENOD, Bernard [CH/GB]; Lodge 2, Novartis Horsham Research Centre, Winkleshurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB).	(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH). (81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(54) Title: COMBINATIONS OF FORMOTEROL AND A TIOTROPIUM SALT (57) Abstract A medicament containing, separately or together, (A) formoterol or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate of formoterol or said salt and (B) a tiotropium salt of a pharmaceutically acceptable acid, for simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.		

Combinations of Formoterol and a Tiotropium Salt

This invention relates to combinations of formoterol and a tiotropium salt and their use for the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases.

Formoterol, N-[2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl)amino)-ethyl)phenyl]formamide, particularly in the form of its fumarate salt, is a bronchodilator used in the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases. Use of tiotropium bromide, (1 α ,2 β ,5 α ,7 β)-7-((hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azonia-tricyclo(3.3.1.0^{2,4})-nonane bromide, in the treatment of chronic obstructive bronchitis is described in US5610163. It has now surprisingly been found that a significant unexpected therapeutic benefit, particularly a synergistic therapeutic benefit, in the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases can be obtained by combination therapy using formoterol, or a salt or solvate thereof, and a tiotropium salt. For instance, it is possible using this combination therapy to reduce the dosages required for a given therapeutic effect considerably compared with those required using treatment with formoterol or a tiotropium salt alone, thereby minimising possibly undesirable side effects.

In a further aspect, this combination therapy exhibits both a fast onset of action and a long duration of action, so that patients feel a rapid improvement in their condition and, in view of the long duration of action, a reduced need for short-acting rescue medicaments, such as salbutamol or terbutaline. Surprisingly this effect is exhibited even when the two drugs are administered at the same time, i.e. in a composition containing both drugs or sequentially, so that medicaments of the invention facilitate the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases with a medicament which need be administered only once a day. Where necessary, medicaments of the invention can be used on demand in rescue treatment of obstructive or inflammatory airways diseases, so that they facilitate treatment of such diseases with a single medicament.

In one aspect, the present invention provides a medicament containing, separately or together, (A) formoterol or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate of formoterol or said salt and (B) a tiotropium salt of a pharmaceutically acceptable acid, for simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

In another aspect, the present invention provides a method of treating an inflammatory or obstructive airways disease which comprises administering to a subject in need of such treatment effective amounts of (A) as hereinbefore defined and (B) as hereinbefore defined.

In a further aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a mixture of effective amounts of (A) as hereinbefore defined and (B) as hereinbefore defined, optionally together with a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also provides (A) and (B) as hereinbefore defined for use in combination therapy by simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

The invention further provides the use of (A) as hereinbefore defined or (B) as hereinbefore defined in the preparation of a medicament for combination therapy by simultaneous, sequential or separate administration of (A) and (B) in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

The present invention still further provides the use of (A) and (B) as hereinbefore defined for the preparation of a medicament for combination therapy by simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

Pharmaceutically acceptable salts of formoterol include, for example, salts of inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric and phosphoric acids, and organic acids such as fumaric, maleic, acetic, lactic, citric, tartaric, ascorbic, succinic, glutaric, gluconic, tricarballic, oleic, benzoic, p-methoxybenzoic, salicylic, o- and p-hydroxybenzoic, p-chlorobenzoic, methanesulfonic, p-toluenesulfonic and 3-hydroxy-2-naphthalene carboxylic acids.

Component (A) may be in any isomeric form or mixture of isomeric forms, for example a pure enantiomer, a mixture of enantiomers, a racemate or a mixture thereof. It may be in the form of a solvate, for example a hydrate, thereof, for example as described in US3994974 or US5684199, and may be present in a particular crystalline form, for example as described in WO95/05805. Preferably, component (A) is formoterol fumarate, especially in the form of the dihydrate.

235

The tiotropium salt (B) is preferably tiotropium methanesulfonate or, especially, tiotropium bromide, (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-((hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0^{2,4})-nonane bromide, the preparation of which is described in US5610163.

Administration of the medicament or pharmaceutical composition as hereinbefore described, i.e. with (A) and (B) in admixture or separate, is preferably by inhalation, i.e. (A) and (B) or the mixture thereof are in inhalable form. The inhalable form of the medicament i.e. of (A) and/or (B) may be, for example, an atomizable composition such as an aerosol comprising the active ingredient, i.e. (A) and (B) separately or in admixture, in solution or dispersion in a propellant, or a nebulizable composition comprising a dispersion of the active ingredient in an aqueous, organic or aqueous/organic medium. For example, the inhalable form of the medicament may be an aerosol comprising a mixture of (A) and (B) in solution or dispersion in a propellant, or a combination of an aerosol containing (A) in solution or dispersion in a propellant with an aerosol containing (B) in solution or dispersion in a propellant. In another example, the inhalable form is a nebulizable composition comprising a dispersion of (A) and (B) in an aqueous, organic or aqueous/organic medium, or a combination of a dispersion of (A) in such a medium with a dispersion of (B) in such a medium.

An aerosol composition suitable for use as the inhalable form of the medicament may comprise the active ingredient in solution or dispersion in a propellant, which may be chosen from any of the propellants known in the art. Suitable such propellants include hydrocarbons such as n-propane, n-butane or isobutane or mixtures of two or more such hydrocarbons, and halogen-substituted hydrocarbons, for example fluorine-substituted methanes, ethanes, propanes, butanes, cyclopropanes or cyclobutanes, particularly 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA134a) and 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA227), or mixtures of two or more such halogen-substituted hydrocarbons. Where the active ingredient is present in suspension in the propellant, i.e. where it is present in particulate form dispersed in the propellant, the aerosol composition may also contain a lubricant and a surfactant, which may be chosen from those lubricants and surfactants known in the art. Other suitable aerosol compositions include surfactant-free or substantially surfactant-free aerosol compositions. The aerosol composition may contain up to about 5% by weight, for example 0.002 to 5%, 0.01 to 3%, 0.015 to 2%, 0.1 to 2%, 0.5 to 2% or 0.5 to 1%, by weight of the active ingredient, based on the weight of the propellant. Where present, the lubricant and surfactant may be in an amount up to 5% and 0.5% respectively by

weight of the aerosol composition. The aerosol composition may also contain a co-solvent such as ethanol in an amount up to 30% by weight of the composition, particularly for administration from a pressurised metered dose inhalation device.

In another embodiment of the invention, the inhalable form is a dry powder, i.e. (A) and/or (B) are present in a dry powder comprising finely divided (A) and/or (B) optionally together with a finely divided pharmaceutically acceptable carrier, which is preferably present and may be chosen from materials known as carriers in dry powder inhalation compositions, for example saccharides, including monosaccharides, disaccharides, polysaccharides and sugar alcohols such as arabinose, glucose, fructose, ribose, mannose, sucrose, trehalose, lactose, maltose, starches, dextran or mannitol. An especially preferred carrier is lactose. The dry powder may be in capsules of gelatin or plastic, or in blisters, for use in a dry powder inhalation device, preferably in dosage units of 1 µg to 140 µg of the active ingredient. Alternatively, the dry powder may be contained as a reservoir in a multi-dose dry powder inhalation device.

In the finely divided particulate form of the medicament, and in the aerosol composition where the active ingredient is present in particulate form, the active ingredient may have an average particle diameter of up to about 10 µm, for example 0.1 to 5 µm, preferably 1 to 5 µm. The finely divided carrier, where present, generally has a maximum particle diameter up to 300µm, preferably up to 212 µm and conveniently has a mean particle diameter of 40 to 100µm, preferably 50 to 75 µm. The particle size of the active ingredient, and that of the carrier where present in dry powder compositions, can be reduced to the desired level by conventional methods, for example by grinding in an air-jet mill, ball mill or vibrator mill, microprecipitation, spray-drying, lyophilisation or recrystallisation from supercritical media.

tamaño
partícula
can. reducir
por molienda.

The inhalable medicament may be administered using an inhalation device suitable for the inhalable form, such devices being well known in the art. Accordingly, the invention also provides a pharmaceutical product comprising a medicament or pharmaceutical composition as hereinbefore described in inhalable form as hereinbefore described in association with one or more inhalation devices. In a further aspect, the invention provides an inhalation device, or a pack of two or more inhalation devices, containing a medicament or pharmaceutical composition as hereinbefore described in inhalable form as hereinbefore described.

Example 2 - Dry Powder

Ingredient	% by weight
Formoterol fumarate dihydrate	0.05
Tiotropium bromide	0.05
Lactose monohydrate	99.90

SOLIC: 0.04 - 0.80

Example 3

A dry powder suitable for delivery from the reservoir of the multi-dose inhaler described in WO97/20589 is prepared by mixing 12 parts of formoterol fumarate dihydrate which has been ground to a mean particle diameter of 1-5µm in an air-jet mill, 18 parts of tiotropium bromide which has been similarly ground to a mean particle diameter of 1-5µm and 4970 parts of lactose monohydrate having a particle diameter below 212µm.

Examples 4 - 92

Example 3 is repeated, but using the amounts of the ingredients shown in the table below in place of the amounts used in that Example :

Example	Formoterol Fumarate Dihydrate (Parts)	Tiotropium Bromide (Parts)	Lactose Monohydrate (Parts)
4	12	3	4985
5	12	9	4979
6	12	36	4952
7	12	80	4908
8	6	3	4991
9	6	9	4985
10	6	18	4976
11	6	36	4958
12	6	80	4914
13	18	3	4979
14	18	9	4973
15	18	18	4964

Claims

1. A medicament containing, separately or together, (A) formoterol or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate of formoterol or said salt and (B) a tiotropium salt of a pharmaceutically acceptable acid, for simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.
2. A medicament according to claim 1 which is a pharmaceutical composition comprising a mixture of effective amounts of (A) and (B), optionally together with a pharmaceutically acceptable carrier.
3. A medicament according to claim 1 or 2, in which (A) is formoterol fumarate.
4. A medicament according to claim 3, in which formoterol fumarate is in the form of the dihydrate thereof.
5. A medicament according to any one of claims 1 to 4, in which (B) is tiotropium bromide.
6. A medicament according any one of claims 1 to 5, which is in inhalable form.
7. A medicament according to claim 6, in which (A) and/or (B) are present in an atomizable composition.
8. A medicament according to claim 7, in which the inhalable form is an aerosol comprising a mixture of (A) and (B) in solution or dispersion in a propellant, or a combination of an aerosol containing (A) in solution or dispersion in a propellant with an aerosol containing (B) in solution or dispersion in a propellant.
9. A medicament according to claim 7, in which the inhalable form is a nebulizable composition comprising a dispersion of (A) and (B) in an aqueous, organic or aqueous/organic medium or a combination of a dispersion of (A) in said medium with a dispersion of (B) in said medium.

10. A medicament according to claim 6, in which (A) and/or (B) are present in a dry powder comprising finely divided (A) and/or (B) optionally together with a pharmaceutically acceptable carrier in finely divided form.
11. A medicament according to claim 10, in which the carrier is present and is a saccharide.
12. A medicament according to claim 11, in which the carrier is lactose.
13. A medicament according to any one of claims 10 to 12, in which (A) and/or (B) has an average particle diameter up to 10 μm .
14. A medicament according to any one of the preceding claims, in which the weight ratio of (A) to (B) is from 72:1 to 1:160.
15. A medicament according to claim 14, in which said ratio is from 60:1 to 1:80.
16. A medicament according to claim 15, in which said ratio is from 3:1 to 1:3.
17. A medicament according to claim 2, which is a dry powder in a capsule, the capsule containing from 3 to 36 μg of (A) as formoterol fumarate dihydrate, from 3 to 80 μg of (B) as tiotropium bromide and a pharmaceutically acceptable carrier in an amount to bring the total weight of dry powder per capsule to between 5mg and 50 mg. 0.060-0.16
18. A medicament according to claim 2, which is a dry powder comprising, by weight, 3 to 36 parts of (A) as formoterol fumarate dihydrate, 3 to 80 parts of (B) as tiotropium bromide and 2884 to 24994 parts of a pharmaceutically acceptable carrier. 0.10-0.32
19. The use of (A) as defined in any one of claims 1, 3 and 4 or (B) as defined in claim 1 or 5 in the preparation of a medicament for combination therapy by simultaneous, sequential or separate administration of (A) and (B) in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.
20. The use of (A) as defined in claim 1, 3 or 4 and (B) as defined in claim 1 or 5 for the preparation of a medicament for combination therapy by simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

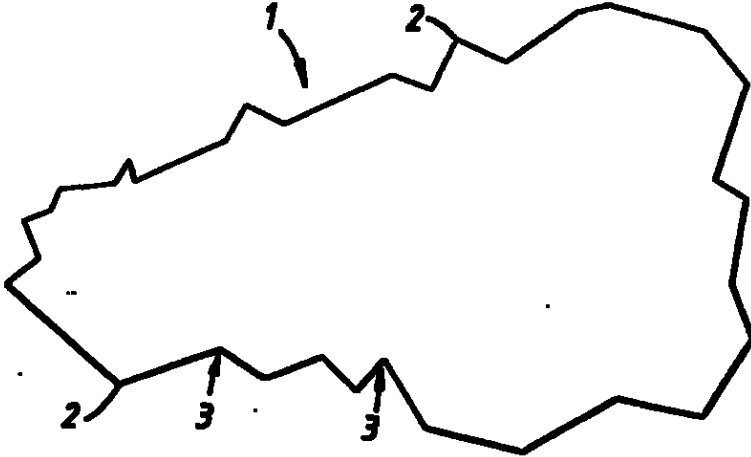
21. A pharmaceutical kit comprising (A) as defined in claim 1, 3 or 4 and (B) as defined in claim 1 or 5 in separate unit dosage forms, said forms being suitable for administration of (A) and (B) in effective amounts, together with one or more inhalation devices for administration of (A) and (B).

22. A method of treating an inflammatory or obstructive airways disease which comprises administering to a subject in need of such treatment effective amounts of (A) as defined in claim 1, 3 or 4 and (B) as defined in claim 1 or 5.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: A61K 9/00	A1	(11) International Publication Number: WO 95/11666
		(43) International Publication Date: 4 May 1995 (04.05.95)
(21) International Application Number: PCT/GB94/02353 (22) International Filing Date: 26 October 1994 (26.10.94) (30) Priority Date: 93220143 26 October 1993 (26.10.93) GB (71) Applicant (for all designated States except US): CO-ORDINATED DRUG DEVELOPMENT LTD. (GB/GB); 30 Gray Street, Bath BA1 2PA (GB). (72) Inventor; and (73) Invention/Applicant (for US only): STANFORTH, John, Nicholas (GB/GB); High Trees, 170 Bloomfield Road, Bath BA2 2ST (GB). (74) Agents: BARDON, Julian, Bacon et al.; Abel & Imray, Northum- berland House, 303-306 High Holborn, London WC1V 7LH (GB).	(81) Designated States: AM, AT, AU, BE, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, HU, JP, KR, KZ, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD, SZ). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claim and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(54) Title: IMPROVEMENTS IN AND RELATING TO CARRIER PARTICLES FOR USE IN DRY POWDER INHALERS		
(57) Abstract In a method of producing particles suitable for use as carrier particles in dry powder inhalers, particles (1) of a size suitable for use as carrier particles in dry powder inhalers are treated so as to dislodge small grains from the surface of the particles, without substantially changing the size of the particles during the treatment. The treatment gives improved efficiency of redispersion of active particles from the surfaces of carrier particles.  Partículas portadoras de inhaladores en polvo seco.		

in many cases only about 10% of the active particles that leave the device on inhalation are deposited in the lower lung. More efficient dry powder inhalers would give clinical benefits.

5 The type of dry powder inhaler used is of significant importance to the efficiency of delivery of the active particles to the respiratory tract. Also, the physical properties of the active particles used affect both the efficiency and reproducibility of delivery of
10 the active particles and the site of deposition in the respiratory tract.

On exit from the inhaler device, the active particles should form a physically and chemically stable aerocolloid which remains in suspension until it reaches
15 an alveolar or other absorption site preferably in the lungs. Once at the absorption site, the active particle should be capable of efficient collection by the pulmonary mucosa with no active particles being exhaled from the absorption site.

20 The size of the active particles is particularly important. For effective delivery of active particles deep into the lungs, the active particles should be small, with an equivalent aerodynamic diameter substantially in the range of 1 to 5 μ m, approximately
25 spherical and monodispersed in the respiratory tract. Small particles are, however, thermodynamically unstable due to their high surface area to volume ratio, which provides significant excess surface free energy and

243

- 8 -

250 μ m. The relatively large diameter of the carrier particle improves the opportunity for active particles to become attached to carrier particles which is controlled by the above technique to provide good flow and
5 entrainment characteristics and improved release of the active particles in the airways to increase deposition of the active particles in the lower lung.

The size of the carrier particles is an important factor in the efficiency of the inhaler, and an optimum,
10 or near optimum, range of size of carrier particles is preferably selected. The optimum range of size of carrier particles may differ according to the inhaler device and active particles used. Thus, the method preferably includes the step of selecting an advantageous
15 range of size of carrier particles prior to the treatment step. That step of selecting an advantageous range of size may be a sieving step.

According to the invention, there is also provided a method of producing a dry powder for use in dry powder
20 inhalers, the method including the steps of treating carrier particles to dislodge small grains from the surfaces of the carrier particles without substantially changing the size of the carrier particles during the treatment step, and mixing the treated carrier particles
25 with active particles such that active particles adhere to the surfaces of carrier particles.

Advantageously, the small grains become reattached

244

- 9 -

to the surfaces of the carrier particles.

Advantageously, the method includes the steps of treating carrier particles according to the present invention and mixing the treated carrier particles with the active particles such that active particles adhere to the surfaces of carrier particles. The treatment of the carrier particles may be carried out before the active particles are added, but it may also be carried out in the presence of the active particles.

10 Advantageously, the carrier particles and the active particles are mixed in a container made from a plastics material. That has been found to give an unstable mixture of salbutamol and lactose and thus increases the deposition of salbutamol in the lungs. A container of 15 different material may be used when using a mixture containing a different type of active particles.

Advantageously, the carrier particles and the active particles are mixed for at least five minutes. Preferably, the carrier particles and the active 20 particles are mixed for about thirty minutes. The mixing should be for a time sufficient to give a homogeneous mixture of the active particles and the carrier particles, during mixing, rearrangement of the sites of particles may also occur, even when the system 25 is homogeneous.

Advantageously, the mixing is interrupted and the mixture of carrier particles and active particles is

245

sieved. The sieving of the mixture reduces the number of large agglomerates present. Preferably, the sieve mesh size is about 250 μ m.

The ratio in which the carrier particles and active particles are mixed is dependent on the inhaler device and the active particles used. For the example given below, a ratio of 125 to 1 by weight is preferably used.

Advantageously, the diameter of the active particles is between 0.1 μ m and 3 μ m such that the particles give a good suspension on redispersion from the carrier particles and are delivered deep into the respiratory tract.

The active particles may include a β_2 -agonist which may be terbutaline, a salt of terbutaline or a combination thereof or may be salbutamol, a salt of salbutamol or a combination thereof. Salbutamol and its salts are widely used in the treatment of respiratory disease. The active particles may be particles of salbutamol sulphate.

The active particles may include a steroid, which may be beclomethasone dipropionate. The active principle may include a cromone which may be sodium cromoglycate. The active principle may include a leukotriene receptor antagonist.

According to the invention, there are also provided particles suitable for use as carrier particles in a dry powder inhaler, the particles consisting of small grains and large particles to the surfaces of which the small

246

- 11 -

grains are attached.

Preferably, the small grains have a diameter between 1 μ m and 5 μ m and, preferably, the large particles have a diameter between 50 μ m and 1000 μ m.

1-5

50-1000

5 Preferably, the large particles are particles of lactose.

According to the invention, there are also provided particles suitable for use as carrier particles in a dry powder inhaler wherein the particles are made by a method
10 according to the invention.

According to the invention there is further provided a dry powder suitable for use in a dry powder inhaler including carrier particles according to the invention and active particles, wherein active particles adhere to
15 the surfaces of carrier particles.

The carrier particles usually consist of a particulate crystalline sugar. Lactose particles are often used as carrier particles.

The active particles referred to throughout the
20 specification will be particles of one or a mixture of pharmaceutical products. Those pharmaceutical products include those products which are usually administered orally by inhalation for the treatment of disease such as respiratory disease eg. β -agonists, salbutamol and its
25 salts. Other pharmaceutical products which could be administered using a dry powder inhaler include peptides and polypeptides, such as insulin. In addition the

- 12 -

method could find use in nasal delivery.

According to a further aspect of the invention, there is provided a method of producing particles including the step of treating large particles such that
5 small grains adhere to the surfaces of the large particles.

As indicated above, the surfaces of the large particles are not completely smooth even following treatment such as milling but have asperities and clefts.
10 As a result, the surfaces have areas of high surface energy to which active particles are preferentially attached. An active particle at a high energy site is less likely to be able to leave the surface and be dispersed in the respiratory tract than an active
15 particle at a site of lower surface energy. During the treatment of the large particles, the small grains are attracted to and adhere to high energy sites on the surface of the large particles. On the introduction of the active particles, many of the high energy sites are
20 already occupied, and the active particles therefore occupy the lower energy sites on the carrier particle surfaces. That results in the easier and more efficient release of the active particles in the airstream created on inhalation, thereby giving increased deposition of the
25 active particles in the lungs.

Advantageously the step of treating large particles such that small grains adhere to the surfaces of the

large particles is a mixing step. Small grains, or agglomerates of small grains, may be introduced to a sample of large particles which may have been treated to dislodge small grains from the surfaces of the particles
5 and the mixture blended for several hours to allow the small grains to become attached to the surfaces of the large particles.

The small grains added to the large particles are preferably the product of milling large particles. If
10 the large particles are subjected to aggressive milling, for example at high milling speed, small grains are produced. Those small grains may form larger agglomerates.

Advantageously, the large particles and small grains
15 are mixed in a ratio by weight of at least one part of large particles to each part of small grains. For example, the proportion of small grains may be between 10 and 30 per cent, especially of the order of 20 per cent by weight based on the combined weight of the small
20 grains and the large particles. It has been found to be highly advantageous for the surfaces of the large

FINAS
10-30%

particles to become saturated with small grains. Some of the small grains may act as carrier particles for active particles, by leaving the surfaces of the large particles with active particles attached to their surfaces. The dimensions of the combined active particle and small grain are generally still within the optimum values for good deposition in the lower lung. It is believed that active particles which adhere to the small grains on the large particles, are preferentially released from the surface of the large particles.

Embodiments of the invention will now be described by way of example with reference to the accompanying drawings, of which:

Figures 1a to c show the effect of a milling treatment on the surface of a particle,
Figure 2 is a perspective view of a dry powder inhaler,
Figure 3 is a sectional diagram of a twin stage impinger.

The following Examples illustrate the invention.

Example 1

Carrier particles were prepared by the following method. Meggle lactose EP D30 (an α lactose monohydrate: pure crystalline milk sugar) was used. Lactose EP D30 has a useful starting particle size range and acceptable

(a) The lactose was sieved by the following method to give samples having particles with a range of diameter from 63 to 90 μ m. Successive samples of 50g of lactose were sieved mechanically for 40 minutes using a stack of woven wire stainless steel sieves of mesh diameters 63 μ m, 90 μ m, 125 μ m, 180 μ m and 250 μ m. The sieving process corresponded to that described in Example 1(a).

200g samples of the lactose were taken from the particles that had passed through the 90 μ m mesh sieve, but had remained on the 63 μ m sieve. Those particles could be considered to have a diameter between 63 μ m and 90 μ m.

(b) The samples obtained in step (a) above were milled in a porcelain ball mill (manufactured by Pascal Engineering Company). 400ml of plastics grinding balls having an approximate diameter of 20mm were used and the mill was revolved at 6 revolutions per minute for six hours.

(c) Samples of the milled lactose particles obtained in step (b) were mixed with active particles. 0.132g of beclomethasone dipropionate (BDP) (mass median diameter 1.13 μ m) were added to 29.87g of the milled lactose particles in a glass mortar. Each 30g of mixture was blended in the mortar using a glass pestle.

The blending process with 0.264g of RDP was repeated for a 29.74g sample of lactose particles

251

- 27 -

having a diameter between 63 and 90 μ m, but which had not been milled, to give a comparative example.

(d) After one day, several samples each of 25 mg of mixture were taken from the container containing the unmilled particles and from the container containing the milled particles. Each sample was used to fill a respective one of size three capsules (size 3 transparent capsules obtained from Davcaps of Hitchin, Herts., England). Those capsules were allowed to stand for one day to allow the decay of any accumulated electric charge.

(e) The effect of the milling method on the surfaces of the lactose particles was verified using a dry powder inhaler device and a pharmacopoeial apparatus as described in steps (g) and (h) of Example 1 above, the contents of the flasks containing the washing from the stages of the TSI being assayed using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) analysis for the content of BDP and compared against standard solutions containing 0.5 μ g/ml and 1 μ g/ml of BDP.

The percentage of BDP in each stage of TSI was calculated from the standard response for each capsule and the mean for the milled samples and the unmilled samples could be calculated.

(f) Table 4 below shows the BDP content (in μ g) recovered from each stage of the TSI as an average for the samples of the milled and the unmilled material. The respirable fraction (calculated as the

28

- 33 -

wherein the carrier particles are crystalline sugar particles.

11. A method according to claim 10 wherein the carrier particles are lactose particles.

5 12. A method according to any preceding claim wherein the diameter of the carrier particles lies between 50 μ m and 1000 μ m.

13. A method according to claim 12 wherein the diameter of the carrier particles lies between 90 μ m and
10 125 μ m.

14. A method according to any preceding claim wherein the method further includes the step of selecting an advantageous range of size of carrier particles prior to the treatment step.

15 15. A method according to claim 14 wherein the step of selecting an advantageous range of size is a sieving step.

16. A method of producing a dry powder for use in dry powder inhalers, the method including the steps of
20 treating carrier particles to dislodge small grains from the surfaces of the carrier particles without substantially changing the size of the carrier particles during the treatment step, and mixing the treated carrier particles with active particles such that active particles
25 adhere to the surfaces of carrier particles.

17. A method according to claim 16, wherein the small grains become reattached to the surfaces of the carrier particles.

253

- 34 -

18. A method of producing a dry powder for use in dry powder inhalers, the method including the steps of treating carrier particles according to any of claims 1 to 15, and mixing the treated carrier particles with the active particles such that active particles adhere to the surfaces of carrier particles.

19. A method according to claim 17 or 18 wherein the carrier particles and the active particles are mixed in a container made from a plastics material.

10 20. A method according to any of claims 17 to 19 wherein the carrier particles and the active particles are mixed for at least five minutes.

21. A method according to claim 20 wherein the carrier particles and the active particles are mixed for 15 thirty minutes.

22. A method according to claim 20 or 21 wherein the mixing is interrupted and the mixture of carrier particles and active particles is sieved.

23. A method according to claim 22 wherein the sieve 20 mesh size is about 250 μ m.

24. A method according to any of claims 17 to 23 wherein the carrier particles and active particles are mixed in a ratio by weight of 125 to 1.

25. A method according to any of claims 17 to 24 25 wherein the diameter of the active particles is between 0.1 μ m and 3 μ m.

26. A method according to any of claims 17 to 25 wherein the active particles include a β_2 -agonist.

27. A method according to claim 26 wherein the active particles include terbutaline, a salt of terbutaline or a combination thereof.

28. A method according to claim 26 wherein the active particles include salbutamol, a salt of salbutamol or a combination thereof.

29. A method according to claim 28 wherein the active particles include salbutamol sulphate.

30. Particles suitable for use as carrier particles in a dry powder inhaler, the particles consisting of small grains and large particles to the surfaces of which the small grains are attached.

31. Particles according to claim 30 wherein the small grains have a diameter between 1 μ m and 5 μ m.

32. Particles according to claim 30 or 31 wherein the large particles have a diameter between 50 μ m and 1000 μ m.

33. Particles according to claim 32, wherein at least a substantial proportion of the large particles have a diameter between 60 μ m and 250 μ m.

34. Particles according to any of claims 30 to 33, wherein the large particles are crystalline sugar particles.

35. Particles according to any of claims 30 to 34 wherein the large particles are particles of lactose.

36. Particles suitable for use as carrier particles in a dry powder inhaler wherein the particles are made by a method according to any of claims 1 to 15.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C., Enero 5 de 2007

Abogado

EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación No.	02 045 199
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	594
	Folios	0

Título de la solicitud: "Nuevos polvos para inhalación que contienen Tiotropio"

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 53 - 67 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 225 – 227 de la solicitud.

Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Polvos para inhalación que contienen tiotropio y un auxiliar caracterizados porque la sustancia auxiliar es una mezcla de partículas gruesas (15 a 80 μm) y finas (1 a 9 μm) (en proporción de 3-15 %) (reivindicaciones 1–10), el procedimiento para prepararlos (reivindicación 11), su utilización (reivindicaciones 12–13) y las cápsulas que los contienen (reivindicaciones 14-15).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una mezcla de polvos muy homogénea, que permita una dispersión constante del principio activo, de modo que la liberación de su fracción inhalable sea reproducible.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona polvos para inhalación que contienen tiotropio y un auxiliar caracterizados porque la sustancia auxiliar es una mezcla de partículas gruesas (15 a 80 μm) y finas (1 a 9 μm) (en proporción de 3-15 %).

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 9/00 A-61 K 31/48

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Alemania DE 100 50 635.6 de octubre 12 de 2000, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

Con respecto a los Art. 28 y 30 de la D 486

El artículo 28 de la Decisión 486 establece: *"La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:*

- a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;*
- b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;*
- c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;*
- d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;*
- e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,*
- f) una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención.*

El artículo 30 de la Decisión 486 establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.*

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple".

La descripción divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión, tal como lo establece el Art 28 de la decisión 486 de la Comisión Andina. Menciona el sector tecnológico al que pertenece, los antecedentes de la técnica, la divulgación del problema técnico, la solución propuesta y la ventaja frente a la tecnología anterior.

Pero en cuanto a las reivindicaciones 12-13 se observa que no mencionan una característica de los polvos reivindicados, sino que hacen referencia a un uso al que se pueden destinar, lo cual no es una característica. Debe hacerse claridad al respecto.

El contenido de principio activo, que en la reivindicación 1 no es una característica propia de la solicitud, pasa a serlo en las reivindicaciones 2-4, lo cual no es claro. Además en la reivindicación 4 el contenido de principio activo la hace más amplia. Debe hacerse la corrección necesaria.

Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado

de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40°.

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es octubre 12 de 2000, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 00 47200	COMBINATIONS OF FORMOTEROL AND A TIOTROPIUM SALT	2000-08-17
D2	WO 95 11666	IMPROVEMENTS IN AND RELATING TO CARRIER PARTICLES FOR USE IN DRY POWDER INHALERS	1995-05-04

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

El objeto de esta solicitud es: polvos para inhalación que contienen tiotropio y un auxiliar caracterizados porque la sustancia auxiliar es una mezcla de partículas gruesas (15 a 80 µm) y finas (1 a 9 µm) (en proporción de 3-15 %). D1 menciona polvos para inhalación que contienen tiotropio en partículas de 1 a 5 µm y un auxiliar en partículas de 40 a 100 µm (página 4 y ej. 3).

D2 es el documento del arte más cercano porque enseña polvos en los que el auxiliar tiene partículas gruesas (50 a 1000 µm) y finas (1 a 5 µm) (en proporción de 10-30 %) (ver páginas 11 y 13). Se diferencia del objeto de la solicitud en el tamaño de las partículas. Debido a que el concepto de partículas finas y gruesas se mantiene, se considera que el combinar esta sugerencia con el hecho de D1 de un tamaño de partícula menor, llevaría a un técnico versado en la materia al objeto reivindicado en esta solicitud. El técnico enfrentado al problema de lograr una mezcla de polvos muy homogénea, que permita una dispersión constante del principio activo, de modo que la liberación de su fracción inhalable sea reproducible, acudiría a lo enseñado en D2, según el cual las partículas pequeñas del compuesto activo se unen a las grandes de excipiente en proporciones definidas, de modo que su liberación será

relativamente constante. Así que no hay nivel inventivo.

Agrega el solicitante que sin la adición de excipiente fino la fracción Inhalable es 22 %, con 5 % es 27 % y con 10 % es 29 %. Por lo cual considera que es mejor la adición de 10 % de excipiente fino. Aunque luego agrega que la variabilidad es más baja con la adición de 10 % de excipiente fino, lo cual no es cierto. Porque con 5 % la variabilidad es 4 % y con 10 % la variabilidad es 7 %. Así que no parece haber una ventaja comparativa entre estos tamaños de partícula.

Lo reivindicado tendría nivel inventivo si presentara propiedades sorprendentes en comparación con el estado del arte y resolviera un problema que no se hubiese resuelto en la técnica.

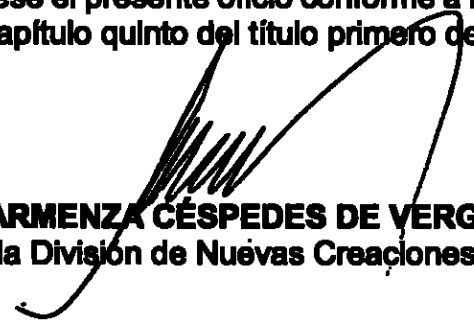
Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 00 47200	1 – 18	Nivel inventivo
D2	WO 95 11666	1 – 18	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
18 ENE 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 6	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
----------------------------------	--