

CAVELIER

ABOGADOS

www.caveller.com
caveller@caveller.com

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

259
Teléfono: (57-1) 347 3811
Telefax: (57-1) 211 8850
(57-1) 540 0880

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 02-045199-00009-0000
Fes: 2007-04-13 17:01:43 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Evs: 378 FASENACIONALII
Act 444 RESPLIERTAREQUIE Folios: 47

Trámite : 002
Evento : 001
Actuación: 444

Referencia : Expediente No. 02045199
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA: NUEVOS POLVOS
PARA INHALACION QUE CONTIENEN TIOTROPIO.
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.
KG

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 594 notificado por fijación en lista del 18 de Enero de 2007.

2. Mediante el Oficio No. 594 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. Claridad:

3.1 Con relación a la claridad de las reivindicaciones su Despacho afirma lo siguiente:

"Las reivindicaciones 12-13 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".

"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".

4. Nivel Inventivo:

Su Despacho establece que los documentos D1 (WO 00 47200) y D2 (WO 95 11666) afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones de la presente invención debido a lo siguiente:

"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 μ m) y finas (1 a 9 μ m)(en proporción de 3-15%).

D1 menciona polvos para inhalación que contienen tiotropio en partículas de 1 a 5 μ m y un auxiliar en partículas de 40 a 100 μ m (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 μ m) y finas (1 a 5 μ m) (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".

5. Modificación a una solicitud en trámite:

El artículo 34 de la Decisión 486 establece lo siguiente:

"El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no

podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial".

De conformidad con el artículo anterior, presento un nuevo capítulo reivindicatorio, con las siguientes modificaciones:

Las reivindicaciones 12 y 13 que hacen referencia a un uso de los polvos para inhalación fueron canceladas.

Por otro lado, mi representada aclara a su Despacho que el contenido del principio activo es una característica esencial de la invención. Por lo tanto, se presenta una nueva reivindicación 1, en donde dicho contenido se cambió del preámbulo a la parte caracterizante de la reivindicación, de la siguiente forma:

} obs' }

"Polvos para inhalación que contienen tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable, caracterizados porque dichos polvos para inhalación contienen de 0,04 a 0,8% en peso de tiotropio y el excipiente consiste de.....".

Con respecto a la observación de su Despacho, en cuanto a que en la reivindicación 4 el contenido de principio activo es más amplio, mi representada respetuosamente hace notar a su Despacho lo siguiente:

En la reivindicación 1 se define la cantidad del tiotropio, mientras que en la reivindicación 3 se define la cantidad de bromuro de tiotropio y en la reivindicación 4 se define la cantidad de monohidrato de bromuro de tiotropio.

El tiotropio es un catión farmacéuticamente activo, y en la reivindicación 1 se define la cantidad del ingrediente activo

solo fijando la cantidad del catión a pesar de que el anión está presente.

Teniendo en cuenta que el bromuro de tiotropio posee un peso mayor que el solo catión tiotropio, la cantidad de catión de acuerdo a la reivindicación 1 conduce a la cantidad establecida para la sal de bromuro de la reivindicación 3. En caso de que el bromuro de tiotropio se presente en la forma de su monohidrato, el peso molecular se incrementa y por lo tanto, la cantidad especificada para el monohidrato en la reivindicación 4 debe ser mayor que la cantidad del solo catión definida en la reivindicación 1.

En otras palabras, la cantidad del tiotropio en las reivindicaciones 3 y 4 es idéntica a la cantidad del tiotropio establecida en la reivindicación 1. En la memoria descriptiva, específicamente en la parte relacionada con la descripción detallada del invento, se encuentra la explicación a la anterior afirmación.

6. Argumentos en favor del nivel inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 establece lo siguiente:

"Se considera 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".

De conformidad con el anterior artículo, me permito exponer el por qué la presente invención sí posee nivel inventivo frente a los documentos citados por su Despacho:

En primer lugar, se informa a su Despacho que el memorial radicado el 6 de Agosto de 2004, se presentó con errores de traducción, específicamente en la parte de los resultados experimentales. Por lo que, se presenta de nuevo dichos argumentos para sustentar el nivel inventivo.

Así mismo, se presenta el texto en inglés para demostrar que la conclusión emitida por su Despacho de falta de nivel inventivo, es consecuencia de los errores de traducción, que ahora me permito subsanar.

6.1 La solución al problema planteado para la presente invención:

El bromuro de tiotropio posee una eficacia extremadamente alta. Por lo tanto, el efecto terapéutico puede alcanzarse con una pequeña cantidad del agente activo. En consecuencia, 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 forma reproducible en dosis más o menos idénticas sin una gran variabilidad de lote a lote. }

En caso de que la variabilidad (o variación) de la dosis proporcionada de tiotropio no fuera limitada para ser reproducible en cada lote del polvo producido; la consecuencia sería, un suministro descontrolado del producto al paciente. Por ejemplo, la dosis podría ser muy baja para lograr el efecto terapéutico deseado, lo que pondría en riesgo el éxito de la terapia.

De conformidad con lo anterior, el objetivo de la invención es preparar un polvo inhalable que contiene tiotropio el cual, al mismo tiempo que posea una buena exactitud de dosificación (referida a la cantidad de sustancia activa y de mezcla de polvos que ha sido envasada por parte del fabricante por cada capsula, así como a la cantidad de sustancia activa liberada y que llega a los pulmones mediante el proceso de inhalación por cada capsula) y una pequeña variabilidad entre lotes, permita la aplicación de la sustancia activa con una elevada porción apta para inhalación. (Por favor, ver la página 2 de la descripción de la presente invención).

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 fisiológicamente 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. Análisis de los documentos citados por su Despacho:

6.2.1 D1 (WO 00 47200)

En primer lugar, D1 no hace mención sobre el problema del que trata la presente invención. Por otro lado, ninguno de los ejemplos contienen las mezclas específicamente diseñadas de excipientes que se reclaman en la presente solicitud.

Por lo que D1 no es un documento relevante para el estudio de la presente invención.

6.2.3 D2 (WO 95 116666)

Como se mencionó anteriormente, la solución al problema planteado por la presente invención es la de agregar específicamente cantidades precisas de partículas de excipientes finos a una cantidad de partículas de excipiente grueso.

D2 se relaciona con un método para producir partículas adecuadas para uso como partículas portadoras en inhaladores de polvo seco, el método incluye el paso de tratar partículas de un tamaño adecuado para usarse como partículas portadoras en inhaladores de polvo seco para sacar granos pequeños de las superficies de las partículas, sin cambiar sustancialmente el tamaño de las partículas durante el tratamiento.

D2 no hace mención sobre el problema del que trata la presente invención. Por otro lado, ninguno de los ejemplos contienen las mezclas específicamente diseñadas de excipientes que se reclaman en la presente solicitud.

Además, el método revelado por D2 comprende la etapa de tratar partículas portadoras grandes de tal manera que se retiran los granos pequeños de la superficie de dichas partículas. Esta metodología no se utiliza en la presente invención, la cual específicamente requiere la generación de mezcla de excipientes específicos mediante la mezcla de los componentes de excipientes individuales, es decir, partes finas y gruesas del excipiente.

Por lo que D2 no es un documento relevante para el estudio de la presente invención.

6.3 Resultados de ensayos experimentales que demuestran claramente que la presente invención cumple a cabalidad con los objetivos que plantea la presente invención.

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 tiotropio 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%

De los resultados experimentales de las figuras 1 a 3 se demuestra que la fracción inhalable aumenta a medida que se incrementa la cantidad del excipiente fino. Este hallazgo no ha sido divulgado por la técnica anterior. }

Además, los experimentos realizados también demuestran que la variabilidad de la fracción inhalable es extremadamente baja, cuando se agrega un 5% del excipiente fino y dicha variación de la fracción inhalable cuando se agrega el 10% del excipiente fino aún es menor que cuando no se agrega excipiente fino.

Es decir, con 5% la variabilidad es de 4% (la más baja) y con 10% la variabilidad es 7%, que aún es menor si se compara con la variabilidad cuando no se agrega excipiente fino, la cual es 10%.

De esta forma, la cantidad del excipiente fino no solo es decisiva para la fracción inhalable liberada 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 se enseñan ni se derivan de manera obvia a partir del arte previo. Más aún, 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 altamente eficaces.

7. Concesión de una solicitud foránea:

Por último, aunque compartimos la opinión de su Despacho, en cuanto a que la concesión de una solicitud de patente en otros países, equivalente a la solicitud Colombiana, no obliga a su Despacho a otorgar el privilegio de patente para la misma invención, sí constituye un antecedente favorable para el estudio de patentabilidad que respetuosamente solicitamos tener en cuenta. Por lo tanto informamos a su Despacho que la presente invención fue otorgada por la Oficina de Patentes Europea y Estadounidense con números de patente: EP 1292 281 y US 7,070,800. (Anexo copia de dichas patentes para su información).

De las carátulas de dichas patentes se puede observar que también se citaron como referencias los documentos D1 y D2. Sin embargo, dichas oficinas después de hacer el estudio de patentabilidad encontraron que la presente invención sí posee nivel inventivo.

8. Conclusión:

Teniendo en cuenta los argumentos arriba citados así como el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta con este escrito, se concluye que la presente invención además de ser novedosa como lo ha reconocido su Despacho, también cumple con el requisito de altura inventiva, establecido en el artículo 18 de la Decisión 486.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

9. **Anexos:**

- Nuevo pliego reivindicatorio.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por valor de \$99.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.
- Copia en inglés de los argumentos en favor del nivel inventivo
- Copia de las patentes EP 1 292 281 y US 7,070,800.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO 13736-845-001-1
MGT/MGT/ID-000734/WPC13736
Cns M-2007-00004230

68
C/



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-55218 Ingelheim am Rhein, Alemania

Teléfono: 546 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 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: **NUEVOS POLVOS PARA INHALACIÓN QUE CONTIENEN TIOTROPIO**

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:
De conformidad con lo previsto en el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, presento nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende 13 reivindicaciones para dar cumplimiento con las observaciones del examen de fondo.

6

Comprobante de pago No. 07 - 26.549 Fecha 2 de Abril de 2007

7

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 99.000.00

☐ 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

66/

MGT / ID.309

REIVINDICACIONES

1. Polvos para inhalación que contienen tiotropio en mezcla con un
5 excipiente fisiológicamente aceptable, caracterizados porque dichos polvos para
inhalación contienen de 0,04 a 0,8% en peso de tiotropio y el excipiente consiste
de una mezcla de un excipiente más grueso con un tamaño medio de partículas de
15 a 80 μm y de un excipiente más fino con un tamaño medio de partículas de 1 a
9 μm , en donde la proporción del excipiente más fino es del 3 a 15% en peso de
10 la cantidad total del excipiente.

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% en peso 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% en peso del monohidrato de
bromuro de tiotropio.

5. Polvos para inhalación según una de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4,
caracterizados porque el excipiente consiste de una mezcla de un excipiente más

grueso con un tamaño medio de partículas de 17 a 50 μm y de un excipiente más fino con un tamaño medio de partículas de 2 a 8 μm .

6. Polvos para inhalación según una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5, caracterizados porque la proporción del excipiente más fino en la cantidad total de excipientes es de 3 a 10% en peso.

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 .

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

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

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

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 del excipiente más grueso con las porciones del excipiente más fino y en una etapa subsiguiente la mezcla de excipientes así obtenida se reúne con la sal de tiotropio.

12. Cápsula 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.

13. Cápsula según la reivindicación 12, caracterizada porque contiene entre 1,2 y 80 µg de tiotropio.

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

III. Inventive step

In addition the instant invention complies with the requirements of inventive step.

Problem underlying the instant invention and solution thereof:

Tiotropium bromide possesses an extremely high efficacy. Therefore, the therapeutic effect can be achieved with little amount of the active ingredient. Consequently, inhalable powders contain tiotropium bromide in relatively small amounts. This leads to demanding requirements the powder formulation has to comply with which do usually not occur in normal inhalable formulations. In particular it is very demanding to ensure that tiotropium containing inhalable powder batches deliver the active ingredient in reproducibly more or less identical doses without a high variability from batch to batch.

If the variability (or variation) of the delivered dose of tiotropium was not reproducibly limited for every produced powder batch, a consequence would be an uncontrolled delivery of the product to the patient. As an example the administered dose could be too low to achieve the desired therapeutic effect. This could jeopardize the success of the therapy.

Accordingly, the aim of the invention is to prepare an inhalable powder containing tiotropium which, while being accurately metered (in terms of the amount of active substance and powder mixture packed into each capsule by the manufacturer as well as the quantity of active substance released and delivered to the lungs from each capsule by the inhalation process) with only slight variations between batches, enables the active substance to be administered in a large inhalable proportion (see for instance page 2, second paragraph of the English translation of the originally filed description).

As a solution of the aforementioned problem the instant invention proposes according to claim 1 an inhalable powder which contains besides the active ingredient tiotropium a physiologically acceptable excipient, characterised in that the excipient consists of a mixture of coarser excipient with an average particle size of 15 to 80 μm and finer excipient with an average particle size of 1 to 9 μm , the proportion of finer excipient constituting 3 to 15% by weight of the total amount of excipient.

Prior art:

The prior art cited by the plaintiff (WO 00/47200) is silent with respect to the problem underlying the instant invention. None of the examples do at all contain specifically designed excipient mixtures as instantly claimed.

In other terms we are unable to determine the relevance of this document for the examination on the merits of the instant invention.

Nonetheless, we herewith provide you with the results of a variety of conducted experiments that unambiguously show that the instant invention entirely meets and fulfils the objectives underlying this patent application.

Experimental Results - Figures 1 - 3:

The experiments summarized in figures 1 to 3 reflect the experimental investigation of the dependency of the inhalable fraction of tiotropium bromide ("aerodynamic particle size drug fraction") on the amount of finer excipient added to the powder mixture and in addition shows the variation of the inhalable fraction in the various batches.

In all experiments summarized by figures 1 to 3, 5 inhalation capsules (batches) containing 22,5 µg tiotropium bromide in 5.5 mg of inhalation powder were applied.

The 5 batches (capsules) investigated according to figure 1 did not contain any finer excipient but only coarser excipient. The 5 batches investigated according to figure 2 represent capsules in line to example 2 of the invention in hand and contain 5% of finer excipient. The 5 batches investigated according to figure 3 represent capsules in line to example 3 of the invention in hand and contain 10% of finer excipient.

The average value of the inhalable fraction determined for the capsules containing no finer excipient (figure 1) is about 22%. A comparison of batch 5 with batch 3 shows a variation or variability of the delivered inhalable fraction of about 10 %. The vertical lines "max" and "min" in figure 1 illustrate the maximum variation determined in these experiments.

The average value of the inhalable fraction determined for the capsules according to example 2 of the invention, containing 5% of finer excipient (figure 2) is about 27%. A comparison of batch 4 with batch 1 shows a variation or variability of the delivered inhalable fraction of about 4 %. The vertical lines "max" and "min" in figure 2 illustrate the maximum variation determined in these experiments.

The average value of the inhalable fraction determined for the capsules according to example 3 of the invention, containing 10% of finer excipient (figure 3) is about 29%. A comparison of batch 3 with batch 2 shows a variation or variability of the delivered inhalable fraction of about 7 %. The

vertical lines "max" and "min" in figure 3 illustrate the maximum variation determined in these experiments.

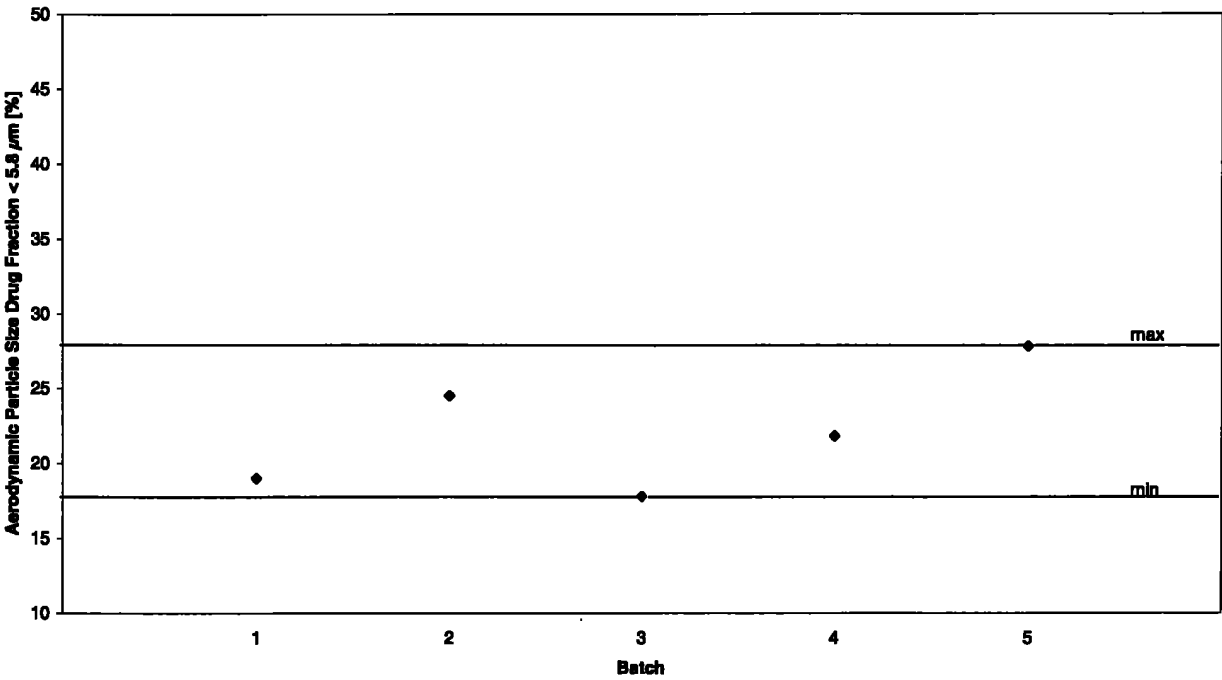
As shown by the experimental results in figures 1 to 3 the inhalable fraction increases with addition of finer excipient. A finding not disclosed by WO 00/47200 (cited by the plaintiff). In addition the conducted experiments demonstrate that the variation of the inhalable fraction is extremely low, when 5 % of finer excipient is added and still lower than without addition of finer excipient if 10% of finer excipient are added.

Accordingly, the amount of finer excipient is not only decisive for the delivered inhalable fraction of tiotropium but also of significant importance for the variation (or variability) of the inhalable fraction in a batch to batch comparison.

These findings were neither taught nor rendered obvious by the prior art. Moreover, prior art even failed to address that the variability or variation of the inhalable fraction is an important issue for inhalable medicaments containing only little amounts of highly efficient active ingredients.

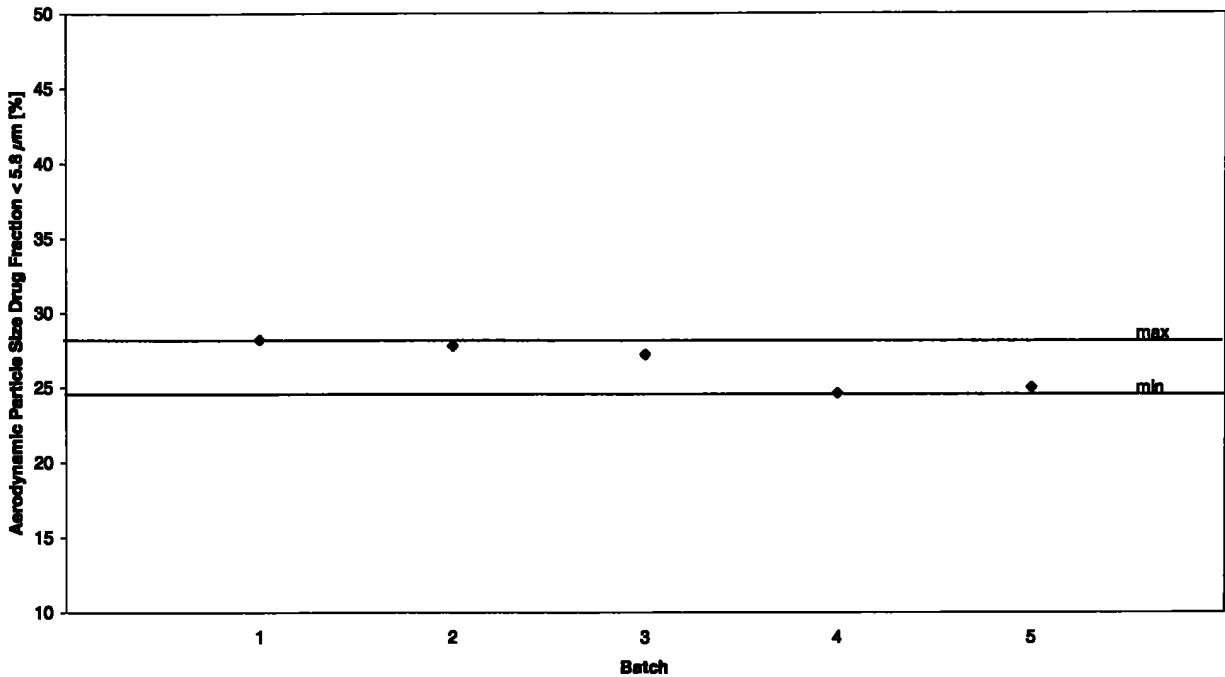
In short, we are of the opinion that the foregoing argumentation and experimental findings clearly prove that the instant invention satisfies with the criteria of inventive step.

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



278.

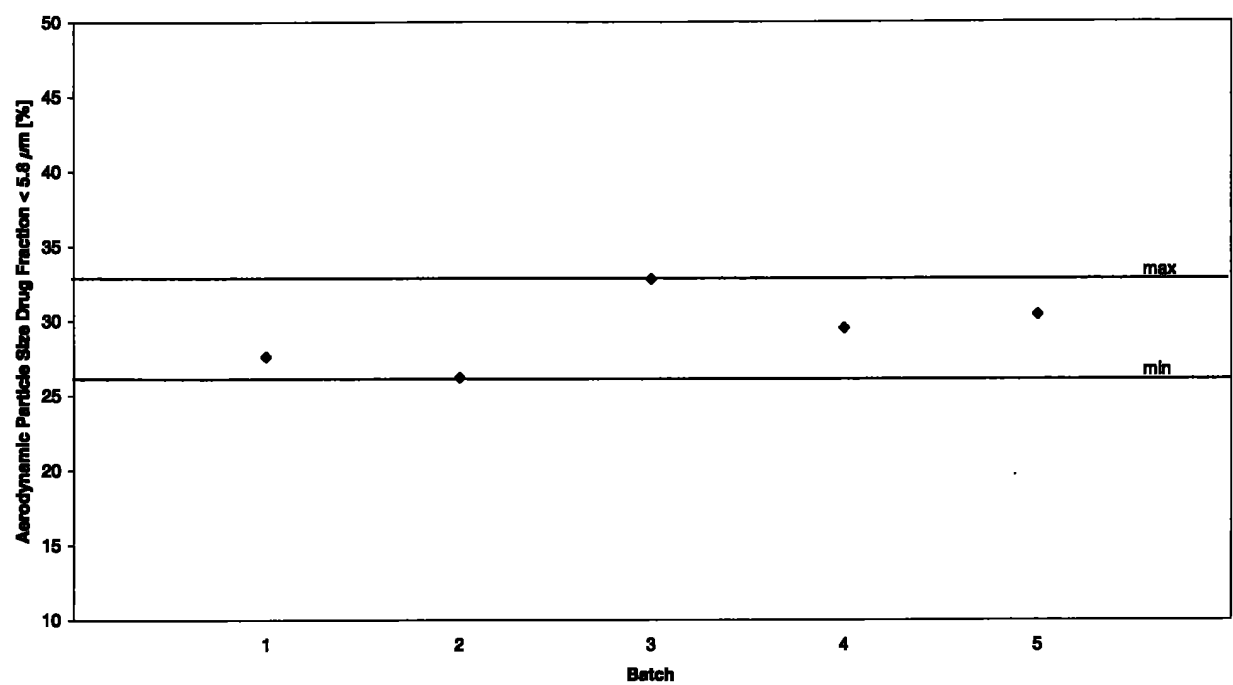
Fig 2: capsules with 5% micronized lactose, dose strength 22 µg



278

279

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



279

As to the relevance of WO 95116666 (D2), please be as kind as to take into account the following comments.

The problem underlying the instant invention is to prepare an inhalable powder containing tiotropium which, while being accurately metered (especially in terms of the quantity of active substance released and delivered to the lungs from each capsule by the inhalation process) with only slight variations between batches, enables the active substance to be administered in a large inhalable proportion (see for instance page 2, second paragraph of the English translation of the originally filed description). The solution according to the instant invention is to specifically add specific amounts of finer excipient particles to a specific amount of coarser excipient particles.

D2 relates to:

1. A method of producing particles suitable for use as carrier particles in dry powder inhalers, the method including the step of treating particles of a size suitable for use as carrier particles in dry powder inhalers to dislodge small grains from the surfaces of the particles, without substantially changing the size of the particles during the treatment.

D2 is silent with respect to the problem underlying the instant invention. None of the examples do at all contain specifically designed excipient mixtures as instantly claimed. Moreover, the method disclosed by D2 comprises the step of treating larger carrier particles in such a manner that small grains from the surface of the said particles are dislodged. This is a methodology not applied by the invention in hand which specifically requires generation of specific excipient mixtures through mixing of the individual excipient components (i.e. fine and coarse portions of the excipient).

In other terms we are also with respect to D2 unable to determine the relevance of this document for the examination on the merits of the instant invention.



(12) **United States Patent**
Bechtold-Peters et al.

(10) Patent No.: **US 7,070,800 B2**
(45) Date of Patent: **Jul 4, 2006**

(54) **INHALABLE POWDER CONTAINING
TIOTROPIUM**

(75) Inventors: **Karoline Bechtold-Peters, Biberach
(DE); Michael Walz, Bingen (DE);
Georg Boeck, Mainz (DE); Rolf Doerr,
Ober-Olm (DE)**

(73) Assignee: **Boehringer Ingelheim Pharma KG,
Ingelheim (DE)**

(*) Notice: **Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 103 days.**

(21) Appl. No.: **09/975,418**
(22) Filed: **Oct. 11, 2001**

(65) **Prior Publication Data**
US 2002/0110529 A1 Aug. 15, 2002

Related U.S. Application Data
(60) Provisional application No. 60/252,683, filed on Nov. 22, 2000.

(30) **Foreign Application Priority Data**
Oct. 12, 2000 (DE) 100 50 635

(51) Int. CL
A61F 13/02 (2006.01)
A61F 9/06 (2006.01)
A61F 9/14 (2006.01)
A61L 9/04 (2006.01)

(52) U.S. CL **424/434; 424/46; 424/435;
424/489; 424/493; 424/451; 424/456**

(58) Field of Classification Search **424/489,
424/493, 46, 434, 435, 451, 456**
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**
U.S. PATENT DOCUMENTS

3,634,582 A	1/1972	Hartley et al.	
3,860,618 A	1/1975	Hartley et al.	
3,957,965 A	5/1976	Hartley et al.	
4,042,700 A	8/1977	Banholzer et al.	
4,608,377 A	8/1986	Banholzer et al.	
4,783,534 A	11/1988	Banholzer	
5,478,578 A	12/1995	Arnold et al.	
5,498,422 A	3/1996	Nakamichi et al.	
5,610,163 A	3/1997	Banholzer et al.	
5,654,314 A	8/1997	Banholzer et al.	
5,770,738 A	6/1998	Banholzer et al.	
5,947,118 A	9/1999	Hochrainer et al.	
5,952,505 A	9/1999	Banholzer	
6,183,782 B1	2/2001	Hallworth	
6,221,338 B1	4/2001	Staniforth	
6,228,394 B1 *	5/2001	Horihata et al.	424/456
6,235,725 B1 *	5/2001	Almed	514/56
6,274,287 B1	8/2001	Moriama et al.	

6,482,429 B1	11/2002	Erdler	
6,486,321 B1	11/2002	Banholzer et al.	
6,506,900 B1	1/2003	Banholzer et al.	
6,517,865 B1	2/2003	Cade et al.	
6,585,959 B1	7/2003	Walz et al.	
6,589,536 B1	7/2003	Brox et al.	
6,645,466 B1	11/2003	Keller et al.	
6,881,422 B1	4/2005	Banholzer et al.	
6,905,239 B1	6/2005	Boeck et al.	
2003/0043687 A1	3/2003	Boeck et al.	
2003/0068278 A1	4/2003	Boeck et al.	
2003/0070679 A1	4/2003	Hochrainer et al.	
2003/0125350 A1	7/2003	Hansen et al.	
2003/0202944 A1	10/2003	Staniforth	
2003/0235538 A1	12/2003	Zierenberg	
2004/0002510 A1	1/2004	Bender et al.	
2004/0002548 A1	1/2004	Boezung et al.	
2004/0029907 A1	2/2004	Banholzer et al.	
2004/0136919 A1	7/2004	Hartig et al.	424/46

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP	0 172 258	2/1985
EP	0 418 716	9/1990
FR	8,142 M A	8/1970
WO	WO 93/11746 A1	6/1993
WO	WO 94/28956	12/1994
WO	WO 95/11688 A1	5/1995
WO	WO 95/24889 A1	9/1995
WO	WO 96/02231	2/1996
WO	WO 00/28579 A1	5/2000
WO	WO 00/47200 A1	1/2000
WO	WO 02/30389	4/2002
WO	WO 02/098874	12/2002
WO	WO 03/084502	10/2003
WO	WO 03/084509	10/2003

OTHER PUBLICATIONS

Walz, M. et al; "Process for Preparing Powder Formulations"; USSN 09/977,911; Oct. 11, 2001.

U.S. Appl. No. 09/961,822; filed Sep. 24, 2001; Banholzer, et al.

N.H. Shah, et al. "Elasticity of Soft Gelatin Capsules Containing Polyethylene Glycol 400 -Quantitation and Resolution" *Pharmaceutical Technology*, pp. 126-133, Mar. 1992.

Mareke Hartig, et al. "New Tiotropium Containing Powder Formulation for Inhalation" New U.S. Appl. No. 10/718, 404, filed Nov. 20, 2003.

* cited by examiner

Primary Examiner—Carlos A. Azpuru
(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Michael Morris;
Mary-Ellen M. Devlin; Andrea D. Small

(57) **ABSTRACT**

The invention relates to powdered preparations containing tiotropium for inhalation, processes for preparing them as well as their use in preparing a pharmaceutical composition for the treatment of respiratory complaints, particularly for the treatment of COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma.

41 Claims, No Drawings

US 7,070,800 B2

1

INHALABLE POWDER CONTAINING TIOTROPIUM

RELATED APPLICATIONS

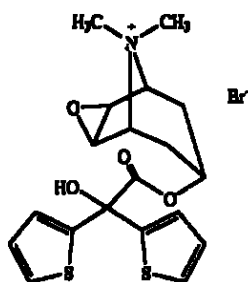
The present application is a continuation of U.S. Ser. No. 10/396,179 now U.S. Pat. No. 6,743,437 which is a continuation of U.S. Ser. No. 09/982,219, filed Oct. 17, 2001 now U.S. Pat. No. 6,537,568 which is a continuation of U.S. Ser. No. 09/587,485, filed Jun. 5, 2000 now U.S. Pat. No. 6,306,426 which is a continuation-in-part of U.S. Ser. No. 09/356,074 filed Jul. 16, 1999, now U.S. Pat. No. 6,110,485 which is a continuation of U.S. Ser. No. 09/150,990 filed Sep. 10, 1998, now abandoned which is a continuation of U.S. Ser. No. 08/908,094 filed Aug. 11, 1997, now abandoned.

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to powdered preparations containing tiotropium for inhalation, processes for preparing them as well as their use for preparing a pharmaceutical composition for treating respiratory complaints, particularly for treating COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Tiotropium bromide is known from European Patent Application EP 418 716 A1 and has the following chemical structure:



Tiotropium bromide is a highly effective anticholinergic with a long-lasting activity which can be used to treat respiratory complaints, particularly COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma. The term tiotropium refers to the free ammonium cation.

For treating the abovementioned complaints, it is useful to administer the active substance by inhalation. In addition to the administration of broncholytically active compounds in the form of metered aerosols and inhalable solutions, the use of inhalable powders containing active substance is of particular importance.

With active substances which have a particularly high efficacy, only small amounts of the active substance are needed per single dose to achieve the desired therapeutic effect. In such cases, the active substance has to be diluted with suitable excipients in order to prepare the inhalable powder. Because of the large amount of excipient, the properties of the inhalable powder are critically influenced by the choice of excipient. When choosing the excipient its particle size is particularly important. As a rule, the finer the excipient, the poorer its flow properties. However, good flow properties are a prerequisite for highly accurate metering when packing and dividing up the individual doses of preparation, e.g. when producing capsules (inhalettes) for powder inhalation or when the patient is metering the

2

individual dose before using a multi-dose inhaler. Moreover, the particle size of the excipient is very important for the emptying characteristics of capsules when used in an inhaler. It has also been found that the particle size of the excipient has a considerable influence on the proportion of active substance in the inhalable powder which is delivered for inhalation. The term inhalable proportion of active substance refers to the particles of the inhalable powder which are conveyed deep into the branches of the lungs when inhaled with a breath. The particle size required for this is between 1 and 10 μm , preferably less than 6 μm .

The aim of the invention is to prepare an inhalable powder containing tiotropium which, while being accurately metered (in terms of the amount of active substance and powder mixture packed into each capsule by the manufacturer as well as the quantity of active substance released and delivered to the lungs from each capsule by the inhalation process) with only slight variations between batches, enables the active substance to be administered in a large inhalable proportion. A further aim of the present invention is to prepare an inhalable powder containing tiotropium which ensures good emptying characteristics of the capsules, whether it is administered to the patient using an inhaler, for example, as described in WO 94/28958, or in vitro using an impactor or impinger.

The fact that tiotropium, particularly tiotropium bromide, has a therapeutic efficacy even at very low doses imposes further conditions on an inhalable powder which is to be used with highly accurate metering. Because only a low concentration of the active substance is needed in the inhalable powder to achieve the therapeutic effect, a high degree of homogeneity of the powder mixture and only slight fluctuations in the dispersion characteristics from one batch of capsules to the next are essential. The homogeneity of the powder mixture and minor fluctuations in the dispersion properties are crucial in ensuring that the inhalable proportion of active substance is released reproducibly in constant amounts and with the lowest possible variability.

Accordingly, a further aim of the present invention is to prepare an inhalable powder containing tiotropium which is characterised by a high degree of homogeneity and uniformity of dispersion. The present invention also sets out to provide an inhalable powder which allows the inhalable proportion of active substance to be administered with the lowest possible variability.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

It was found that, surprisingly, the objective outlined above can be achieved by means of the powdered preparations for inhalation (inhalable powders) according to the invention described hereinafter.

Accordingly, the present invention relates to inhalable powders containing 0.04 to 0.8% of tiotropium mixed with a physiologically acceptable excipient, characterised in that the excipient consists of a mixture of coarser excipient with an average particle size of 15 to 80 μm and finer excipient with an average particle size of 1 to 9 μm , the proportion of finer excipient representing 1 to 20% of the total amount of excipient. Inhalable powders which contain 0.08 to 0.64%, most preferably 0.16 to 0.4% of tiotropium, are preferred according to the invention.

By tiotropium is meant the free ammonium cation. The counter-ion (anion) may be chloride, bromide, iodide, methanesulphonate, para-toluenesulphonate or methyl sulphate. Of these anions, the bromide is preferred.

Accordingly, the present invention preferably relates to inhalable powders which contain between 0.048 and 0.96% of tiotropium bromide. Of particular interest according to the invention are inhalable powders which contain 0.096 to 0.77%, most preferably 0.19 to 0.48% of tiotropium bromide.

The tiotropium bromide which is preferably contained in the inhalable powders according to the invention may include solvent molecules during crystallisation. Preferably, the hydrates of tiotropium bromide, most preferably tiotropium bromide monohydrate, are used to prepare the tiotropium-containing inhalable powder according to the invention. Accordingly the present invention relates to powders for inhalation which contain between 0.05 and 1% of tiotropium bromide monohydrate. Of particular interest according to the invention are inhalable powders which contain 0.1 to 0.8%, most preferably 0.2 to 0.5% of tiotropium bromide monohydrate.

The inhalable powders according to the invention are preferably characterised in that the excipient consists of a mixture of coarser excipient with an average particle size of 17 to 50 μm , most preferably 20 to 30 μm , and finer excipient with an average particle size of 2 to 8 μm , most preferably 3 to 7 μm . The phrase average particle size used here denotes the 50% value from the volume distribution measured with a laser diffractometer using the dry dispersion method. Inhalable powders in which the proportion of finer excipient in the total amount of excipient is from 3 to 15%, most preferably 5 to 10%, are preferred.

The percentages given within the scope of the present invention are always percent by weight.

When reference is made to a mixture within the scope of the present invention, this always means a mixture obtained by mixing together clearly defined components. Accordingly, when an excipient mixture of coarser and finer excipients is mentioned, this can only denote mixtures obtained by mixing a coarser excipient component with a finer excipient component.

The coarser and finer excipient fractions may consist of chemically identical or chemically different substances, while inhalable powders in which the coarser excipient fraction and the finer excipient fraction consist of the same chemical compound are preferred.

Examples of physiologically acceptable excipients which may be used to prepare the inhalable powders according to the invention include, for example, monosaccharides (e.g. glucose or arabinose), disaccharides (e.g. lactose, saccharose, maltose), oligo- and polysaccharides (e.g. dextrane), polyalcohols (e.g. sorbitol, mannitol, xylitol), salts (e.g. sodium chloride, calcium carbonate) or mixtures of these excipients with one another. Preferably, mono- or disaccharides are used, while the use of lactose or glucose is preferred, particularly, but not exclusively, in the form of their hydrates. For the purposes of the invention, lactose is the particularly preferred excipient, while lactose monohydrate is most particularly preferred.

The inhalable powders according to the invention may for example be administered using inhalers which meter a single dose from a reservoir by means of a measuring chamber (e.g. according to U.S. Pat. No. 4,570,630A) or by other means (e.g. according to DE 36 25 685 A). Preferably, however, the inhalable powders according to the invention are packed into capsules (to make so-called inhalettes), which are used in inhalers such as those described in WO 94/28958, for example.

If the inhalable powder according to the invention is to be packed into capsules (inhalettes) in accordance with the

preferred application mentioned above, it is advisable to fill the capsules with amounts of from 3 to 10 mg, preferably from 4 to 6 mg of inhalable powder per capsule. These will then contain between 1.2 and 80 μg of tiotropium. With a preferred filling of 4 to 6 mg of inhalable powder per capsule, the content of tiotropium per capsule is between 1.6 and 48 μg , preferably between 3.2 and 38.4 μg , most preferably between 6.4 and 24 μg . A content of 18 μg of tiotropium, for example, corresponds to a content of about 21.7 μg of tiotropium bromide.

Consequently, capsules containing 3 to 10 mg of powder for inhalation preferably hold between 1.4 and 96.3 μg of tiotropium bromide, according to the invention. When the filling is from 4 to 6 mg of inhalable powder per capsule, as is preferred, each capsule contains between 1.9 and 57.8 μg , preferably between 3.9 and 46.2 μg , most preferably between 7.7 and 28.9 μg of tiotropium bromide. A content of 21.7 μg of tiotropium bromide, for example, corresponds to a content of about 22.5 μg of tiotropium bromide monohydrate.

Consequently, capsules containing 3 to 10 mg of powder for inhalation preferably hold between 1.5 and 100 μg of tiotropium bromide monohydrate. When the filling is from 4 to 6 mg of inhalable powder per capsule, as is preferred, each capsule contains between 2 and 60 μg , preferably between 4 and 48 μg , most preferably between 8 and 30 μg of tiotropium bromide monohydrate.

The inhalable powders according to the invention are characterised, in accordance with the objective on which the present invention is based, by a high degree of homogeneity in terms of the accuracy of metering of single doses. This is in the range of <8%, preferably <6%, most preferably <4%.

The inhalable powders according to the invention may be obtained by the method described hereinafter.

After the starting materials have been weighed out, first of all the excipient mixture is prepared from the defined fractions of the coarser excipient and finer excipient. Then the inhalable powder according to the invention is prepared from the excipient mixture and the active substance. If the inhalable powder is to be administered using inhalettes in suitable inhalers, the preparation of the inhalable powders is followed by the manufacture of the powder-filled capsules.

In the preparation processes described hereinafter, the abovementioned components are used in the amounts by weight described in the abovementioned compositions of the inhalable powders according to the invention.

The powders for inhalation according to the invention are prepared by mixing the coarser excipient fractions with the finer excipient fractions and subsequently mixing the resulting excipient mixtures with the active substance.

To prepare the excipient mixture, the coarser and finer excipient fractions are placed in a suitable mixing container. The two components are preferably added using a granulating sieve with a mesh size of 0.1 to 2 mm, preferably 0.3 to 1 mm, most preferably 0.3 to 0.6 mm. Preferably, the coarser excipient is put in first and then the finer excipient fraction is added to the mixing container. During this mixing process the two components are preferably added in batches, with some of the coarser excipient being put in first and then finer and coarser excipient being added alternately. It is particularly preferred when producing the excipient mixture to sieve in the two components in alternate layers. The two components are preferably sieved in alternately in 15 to 45, most preferably 20 to 40 layers each. The mixing of the two excipients may take place while the two components are still being added. Preferably, however, mixing is only done once the two components have been sieved in layer by layer.

Once the excipient mixture has been produced, this and the active substance are placed in a suitable mixing container. The active substance used has an average particle size of 0.5 to 10 µm, preferably 1 to 6 µm, most preferably 2 to 5 µm. The two components are preferably added using a granulating sieve with a mesh size of 0.1 to 2 mm, preferably 0.3 to 1 mm, most preferably 0.3 to 0.6 mm. Preferably, the excipient mixture is put in first and then the active substance is added to the mixing container. During this mixing process the two components are preferably added in batches. It is particularly preferred when producing the excipient mixture to sieve in the two components in alternate layers. The two components are preferably sieved in alternately in 25 to 65, most preferably 30 to 60 layers. The mixing of the excipient mixture with the active substance may take place while the two components are still being added. Preferably, however, mixing is only done once the two components have been sieved in layer by layer.

The powder mixture thus obtained may optionally be added once or repeatedly using a granulating sieve and then subjected to another mixing process.

One aspect of the present invention relates to an inhalable powder containing tiotropium, which may be obtained by the methods described hereinbefore.

When the term active substance is used within the scope of the present invention, this is intended as a reference to tiotropium. According to the invention, any reference to tiotropium, which is the free ammonium cation, corresponds to a reference to tiotropium in the form of a salt (tiotropium salt) which contains an anion as the counter-ion. Tiotropium salts which may be used within the scope of the present invention are those compounds which contain chloride, bromide, iodide, methanesulphonate, paratoluenesulphonate or methyl sulphate, in addition to tiotropium as counter-ion (anion). Within the scope of the present invention, tiotropium bromide is preferred of all the tiotropium salts. References to tiotropium bromide within the scope of the present invention should always be taken as references to all possible amorphous and crystalline modifications of tiotropium bromide. These may, for example, include molecules of solvent in their crystalline structure. Of all the crystalline modifications of tiotropium bromide, those which also include water (hydrates) are preferred according to the invention. It is particularly preferable to use tiotropium bromide monohydrate within the scope of the present invention.

In order to prepare the formulations according to the invention, first of all tiotropium has to be prepared in a form which can be used for pharmaceutical purposes. For this, tiotropium bromide, which may be prepared as disclosed in EP 418 716 A1, is preferably subjected to another crystallisation step. Depending on the reaction conditions and solvent used, different crystal modifications are obtained. These modifications may be told apart, for example, by DSC (Differential Scanning Calorimetry).

The following Table summarises the melting points of different crystal modifications of tiotropium bromide depending on the solvent, which are determined by DSC.

solvent	DSC
methanol	228° C.
ethanol	227° C.
ethanol/water	229° C.

-continued

solvent	DSC
water	230° C.
isopropanol	229° C.
acetone	225° C.
ethyl acetate	228° C.
tetrahydrofuran	228° C.

Tiotropium bromide monohydrate has proved particularly suitable for preparing the formulation according to the invention. The DSC diagram of tiotropium bromide monohydrate shows two characteristic signals. The first, relatively broad, endothermic signal between 50–120° C. can be attributed to the dehydration of the tiotropium bromide monohydrate to produce the anhydrous form. The second, relatively sharp endothermic peak at 230±5° C. can be put down to the melting of the substance. These data were obtained using a Mettler DSC 821 and evaluated with the Mettler STAR software package. These data, like the other values given in the above Table, were obtained at a heating rate of 10 K/min.

The following Examples serve to illustrate the present invention further without restricting its scope to the embodiments provided hereinafter by way of example.

Starting Materials

In the Examples which follow, lactose-monohydrate (200M) is used as the coarser excipient. It may be obtained, for example, from Messrs DMV International, 5460 Veghel/NL under the product name Pharmatose 200M.

In the Examples which follow, lactose-monohydrate (5µ) is used as the finer excipient. It may be obtained from lactose-monohydrate 200M by conventional methods (micronising). Lactose-monohydrate 200M may be obtained, for example, from Messrs DMV International, 5460 Veghel/NL under the product name Pharmatose 200M.

Preparation of Tiotropium Bromide Monohydrate

15.0 kg of tiotropium bromide are added to 25.7 kg of water in a suitable reaction vessel. The mixture is heated to 80–90° C. and stirred at constant temperature until a clear solution is formed. Activated charcoal (0.8 kg), moistened with water, is suspended in 4.4 kg of water, this mixture is added to the solution containing the tiotropium bromide and rinsed with 4.3 kg of water. The mixture thus obtained is stirred for at least 15 min at 80–90° C. and then filtered through a heated filter into an apparatus which has been preheated to an outer temperature of 70° C. The filter is rinsed with 8.6 kg of water. The contents of the apparatus are cooled at 3–5° C. every 20 minutes to a temperature of 20–25° C. The apparatus is further cooled to 10–15° C. using cold water and crystallisation is completed by stirring for at least one hour. The crystals are isolated using a suction drier, the crystal slurry isolated is washed with 9 liters of cold water (10–15° C.) and cold acetone (10–15° C.). The crystals obtained are dried in a nitrogen current at 25° C. over 2 hours. Yield: 13.4 kg of tiotropium bromide monohydrate (86% of theory)

The crystalline tiotropium bromide monohydrate thus obtained is micronised by known methods, to bring the active substance into the average particle size which meets the specifications according to the invention.

The method of determining the average particle size of the various ingredients of the formulation according to the invention is described as follows.

7

A) Determining the particle size of finely divided lactose:

Measuring Equipment and Settings

The equipment is operated according to the manufacturer's instructions.

Measuring equipment:	HELOS Laser-diffraction spectrometer (SympaTec)
Dispensing unit:	RODOS dry dispenser with suction funnel, (SympaTec)
Sample quantity:	from 100 mg
Product feed:	Vibri Vibrating channel, Messer, Sympatec
Frequency of vibrating channel:	40 rising to 100%
Duration of sample feed:	1 to 15 sec. (in the case of 100 mg)
Focal length:	100 mm (measuring range: 0.9-175 µm)
Measuring time:	about 15 s (in the case of 100 mg)
Cycle time:	20 ms
Start/stop at:	1% on channel 28
Dispersing gas:	compressed air
Pressure:	3 bar
Vacuum:	maximum
Evaluation method:	HRLD

Sample Preparation/Product Feed

At least 100 mg of the test substance are weighed onto a piece of card. Using another piece of card all the larger lumps are broken up. The powder is then sprinkled finely over the front half of the vibrating channel (starting about 1 cm from the front edge). After the start of the measurement the frequency of the vibrating channel is varied from about 40% up to 100% (towards the end of the measurement). The time taken to feed in the entire sample is 10 to 15 sec.

B) Determining the particle size of micronised tiotropium bromide monohydrate:

Measuring Equipment and Settings

The equipment is operated according to the manufacturer's instructions.

Measuring equipment:	Laser diffraction spectrometer (HELOS), Sympatec
Dispensing unit:	RODOS dry dispenser with suction funnel, Sympatec
Sample quantity:	50 mg-400 mg
Product feed:	Vibri Vibrating channel, Messer, Sympatec
Frequency of vibrating channel:	40 rising to 100%
Duration of sample feed:	15 to 25 sec. (in the case of 200 mg)
Focal length:	100 mm (measuring range: 0.9-175 µm)
Measuring time:	about 15 s (in the case of 200 mg)
Cycle time:	20 ms
Start/stop at:	1% on channel 28
Dispersing gas:	compressed air
Pressure:	3 bar
Vacuum:	maximum
Evaluation method:	HRLD

Sample Preparation/Product Feed

About 200 mg of the test substance are weighed onto a piece of card. Using another piece of card all the larger lumps are broken up. The powder is then sprinkled finely over the front half of the vibrating channel (starting about 1 cm from the front edge). After the start of the measurement the frequency of the vibrating channel is varied from about 40% up to 100% (towards the end of the measurement). The

8

sample should be fed in as continuously as possible. However, the amount of product should not be so great that adequate dispersion cannot be achieved. The time over which the entire sample is fed in is about 15 to 25 seconds for 200 mg, for example.

C) Determining the particle size of lactose 200M

Measuring Equipment and Settings

The equipment is operated according to the manufacturer's instructions.

Measuring equipment:	Laser diffraction spectrometer (HELOS), Sympatec
Dispensing unit:	RODOS dry dispenser with suction funnel, Sympatec
Sample quantity:	500 mg
Product feed:	VIBRI Vibrating channel, Messer, Sympatec
Frequency of vibrating channel:	18 rising to 100%
Focal length (1):	200 mm (measuring range: 1.8-350 µm)
Focal length (2):	900 mm (measuring range: 4.5-875 µm)
Measuring time:	10 s
Cycle time:	10 ms
Start/stop at:	1% on channel 19
Pressure:	3 bar
Vacuum:	maximum
Evaluation method:	HRLD

Sample Preparation/Product Feed

About 500 mg of the test substance are weighed onto a piece of card. Using another piece of card all the larger lumps are broken up. The powder is then transferred into the funnel of the vibrating channel. A gap of 1.2 to 1.4 mm is set between the vibrating channel and funnel. After the start of the measurement the amplitude setting of the vibrating channel is increased from 0 to 40% until a continuous flow of product is obtained. Then it is reduced to an amplitude of about 18%. Towards the end of the measurement the amplitude is increased to 100%.

Apparatus

The following machines and equipment, for example, may be used to prepare the inhalable powders according to the invention:

Mixing container or powder mixer: Gyrowheel mixer 200 L; type: DFW80N-4; made by:

Messer Engelmänn, D-67059 Ludwigshafen.

Granulating sieve: Quadro Comil; type: 197-S; made by: Messer Joisten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach.

EXAMPLE 1

1.1: Excipient Mixture

31.82 kg of lactose monohydrate for inhalation (200M) are used as the coarser excipient component. 1.68 kg of lactose monohydrate (5 µm) are used as the finer excipient component. In the resulting 33.5 kg of excipient mixture the proportion of the finer excipient component is 5%.

About 0.8 to 1.2 kg of lactose monohydrate for inhalation (200M) are added to a suitable mixing container through a suitable granulating sieve with a mesh size of 0.5 mm. Then alternate layers of lactose monohydrate (5 µm) in batches of about 0.05 to 0.07 kg and lactose monohydrate for inhalation (200M) in batches of 0.8 to 1.2 kg are sieved in. Lactose

monohydrate for inhalation (200M) and lactose monohydrate (5 µm) are added in 31 and 30 layers, respectively (tolerance:±6 layers).

The ingredients sieved in are then mixed together (mixing at 900 rpm).

1.2: Final Mixture

To prepare the final mixture, 32.87 kg of the excipient mixture (1.1) and 0.13 kg of micronised tiotropium bromide monohydrate are used. The content of active substance in the resulting 33.0 kg of inhalable powder is 0.4%.

About 1.1 to 1.7 kg of excipient mixture (1.1) are added to a suitable mixing container through a suitable granulating sieve with a mesh size of 0.5 mm. Then alternate layers of tiotropium bromide monohydrate in batches of about 0.003 kg and excipient mixture (1.1) in batches of 0.6 to 0.8 kg are sieved in. The excipient mixture and the active substance are added in 46 or 45 layers, respectively (tolerance:±9 layers).

The ingredients sieved in are then mixed together (mixing at 900 rpm). The final mixture is passed through a granulating sieve twice more and then mixed (mixing at 900 rpm).

EXAMPLE 2

Inhalation capsules (inhalettes) having the following composition were produced using the mixture obtained according to Example 1:	
tiotropium bromide monohydrate:	0.0225 mg
lactose monohydrate (200 M):	5.2025 mg
lactose monohydrate (5 µm):	0.2750 mg
hard gelatine capsule:	49.0 mg
Total:	54.5 mg

EXAMPLE 3:

Inhalation capsules having the composition:	
tiotropium bromide monohydrate:	0.0225 mg
lactose monohydrate (200 M):	4.9275 mg
lactose monohydrate (5 µm):	0.5500 mg
hard gelatine capsule:	49.0 mg
Total:	54.5 mg

The inhalable powder needed to prepare the capsules was obtained analogously to Example 1.

Example 4:

Inhalation capsules having the composition:	
tiotropium bromide monohydrate:	0.0225 mg
lactose monohydrate (200 M):	5.2025 mg
lactose monohydrate (5 µm):	0.2750 mg
polyethylene capsule:	100.0 mg
Total:	105.50 mg

The inhalable powder needed to prepare the capsules was obtained analogously to Example 1.

For the purposes of the present invention the mean particle size denotes the value in µm at which 50% of the

particles from the volume distribution have a particle size which is smaller than or equal to the value specified. Laser diffraction/dry dispersion is used as the method of measurement for determining the total distribution of the particle size distribution.

We claim:

1. An inhalable powder comprising 0.04 to 0.8% of tiotropium in admixture with a physiologically acceptable excipient, wherein the excipient consists of a mixture of coarser excipient with an average particle size of 15 to 80 µm and finer excipient with an average particle size of 1 to 9 µm, the proportion of the finer excipient constituting 1 to 20% of the total amount of excipient, wherein the inhalable proportion of active substance is released reproducibly in low variability amounts when administered to a patient.

2. An inhalable powder according to claim 1, wherein the tiotropium is present in the form of the chloride, bromide, iodide, methanesulphonate, para-toluenesulphonate or methyl sulphate thereof.

3. An inhalable powder comprising between 0.048 and 0.96% of tiotropium bromide in admixture with a physiologically acceptable excipient, wherein the excipient consists of a mixture of coarser excipient with an average particle size of 15 to 80 µm and finer excipient with an average particle size of 1 to 9 µm, the proportion of the finer excipient constituting 1 to 20% of the total amount of excipient, wherein the inhalable proportion of active substance is released reproducibly in low variability amounts when administered to a patient.

4. An inhalable powder comprising between 0.05 and 1% of tiotropium bromide monohydrate in admixture with a physiologically acceptable excipient, wherein the excipient consists of a mixture of coarser excipient with an average particle size of 15 to 80 µm and finer excipient with an average particle size of 1 to 9 µm, the proportion of the finer excipient constituting 1 to 20% of the total amount of excipient, wherein the inhalable proportion of active substance is released reproducibly in low variability amounts when administered to a patient.

5. An inhalable powder according to one of claims 1, 2, 3 or 4, wherein the excipient consists of a mixture of coarser excipient with an average particle size of 17 to 50 µm and finer excipient with an average particle size of 2 to 8 µm.

6. An inhalable powder according to one of claims 1, 2, 3 or 4, wherein the proportion of finer excipient in the total amount of excipient is 3 to 15%.

7. An inhalable powder according to one of claims 1, 2, 3 or 4, wherein the tiotropium used has an average particle size of 0.5 to 10 µm.

8. An inhalable powder according to one of claims 1, 2, 3 or 4, wherein one or more monosaccharides, disaccharides, oligo- or polysaccharides, polyalcohols, salts thereof, or mixtures thereof are used as the excipients.

9. An inhalable powder according to claim 8, wherein glucose, arabinose, lactose, saccharose, maltose, dextrane, sorbitol, mannitol, xylitol, sodium chloride, calcium carbonate or mixtures thereof are used as the excipients.

10. An inhalable powder according to claim 9, wherein glucose or lactose or mixtures thereof are used as the excipients.

11. A process for preparing an inhalable powder according to one of claims 1 to 4, comprising: (a) mixing coarser excipient fractions with finer excipient fractions to obtain an excipient mixture, and (b) mixing the excipient mixture thus obtained with the tiotropium.

12. A method of treating a disease that is responsive to the administration of tiotropium, comprising administering to a

US 7,070,800 B2

11

host in need thereof an inhalable powder according to one of claims 1 to 4 or 12.

13. A method according to claim 12, wherein the disease is asthma or COPD.

14. An inhalable powder according to claim 4 comprising 0.1 to 0.8% of tiotropium bromide monohydrate.

15. An inhalable powder according to claim 4 comprising 0.2 to 0.5% of tiotropium bromide monohydrate.

16. An inhalable powder according to one of claim 1, 2, 3 or 4, wherein the excipient consists of a mixture of coarser excipient with an average particle size of 20 to 30 μm and finer excipient with an average particle size of 3 to 7 μm .

17. An inhalable powder according to one of claim 1, 2, 3 or 4, wherein the proportion of finer excipient in the total amount of excipient is 5 to 10%.

18. An inhalable powder according to one of claim 1, 2, 3 or 4, wherein the tiotropium used has an average particle size of 1 to 6 μm .

19. An inhalable powder according to one of claim 1, 2, 3 or 4, wherein the tiotropium used has an average particle size of 2 to 5 μm .

20. An inhalable powder according to claim 10, wherein lactose monohydrate is used as the excipient.

21. An inhalable powder comprising between 0.2 and 0.5% of tiotropium bromide monohydrate in admixture with lactose monohydrate as the physiologically acceptable excipient, wherein the excipient consists of a mixture of coarser excipient with an average particle size of 20 to 30 μm and finer excipient with an average particle size of 3 to 7 μm , the proportion of the finer excipient constituting 5 to 10% of the total amount of excipient, wherein the inhalable proportion of active substance is released reproducibly in low variability amounts when administered to a patient.

22. An inhalable powder comprising 0.04 to 0.8% of tiotropium in admixture with a physiologically acceptable excipient, said inhalable powder prepared by a process comprising: (a) mixing coarser excipient having an average particle size of 15 to 80 μm and finer excipient having an average particle size of 1 to 9 μm , wherein the proportion of the finer excipient constitutes 1 to 20% of the total amount of excipient, to obtain an excipient mixture, and (b) mixing the excipient mixture thus obtained with the tiotropium, wherein the inhalable proportion of active substance is released reproducibly in low variability amounts when administered to a patient.

23. An inhalable powder according to claim 22, wherein the tiotropium is present in the form of the chloride, bromide, iodide, methanesulphonate, paratoluenesulphonate or methyl sulphate thereof.

24. An inhalable powder comprising between 0.048 and 0.96% of tiotropium bromide in admixture with a physiologically acceptable excipient, said inhalable powder prepared by a process comprising: (a) mixing coarser excipient having an average particle size of 15 to 80 μm and finer excipient having an average particle size of 1 to 9 μm , wherein the proportion of the finer excipient constitutes 1 to 20% of the total amount of excipient, to obtain an excipient mixture, and (b) mixing the excipient mixture thus obtained with the tiotropium bromide, wherein the inhalable proportion of active substance is released reproducibly in low variability amounts when administered to a patient.

25. An inhalable powder comprising between 0.05 and 1% of tiotropium bromide monohydrate in admixture with a physiologically acceptable excipient, said inhalable powder prepared by a process comprising: (a) mixing coarser excipient having an average particle size of 15 to 80 μm and finer excipient having an average particle size of 1 to 9 μm , wherein the proportion of the finer excipient constitutes 1 to

12

20% of the total amount of excipient, to obtain an excipient mixture, and (b) mixing the excipient mixture thus obtained with the tiotropium bromide monohydrate, wherein the inhalable proportion of active substance is released reproducibly in low variability amounts when administered to a patient.

26. An inhalable powder according to claim 25 comprising 0.1 to 0.8% of tiotropium bromide monohydrate.

27. An inhalable powder according to claim 25 comprising 0.2 to 0.5% of tiotropium bromide monohydrate.

28. An inhalable powder according to one of claim 22, 23, 24 or 25, wherein the coarser excipient has an average particle size of 17 to 50 μm and the finer excipient has an average particle size of 2 to 8 μm .

29. An inhalable powder according to one of claim 22, 23, 24 or 25, wherein the coarser excipient has an average particle size of 20 to 30 μm and the finer excipient has an average particle size of 3 to 7 μm .

30. An inhalable powder according to one of claim 22, 23, 24 or 25, wherein the proportion of finer excipient in the total amount of excipient is 3 to 15%.

31. An inhalable powder according to one of claim 22, 23, 24 or 25, wherein the proportion of finer excipient in the total amount of excipient is 5 to 10%.

32. An inhalable powder according to one of claim 22, 23, 24 or 25, wherein the tiotropium used has an average particle size of 0.5 to 10 μm .

33. An inhalable powder according to one of claim 22, 23, 24 or 25, wherein the tiotropium used has an average particle size of 1 to 6 μm .

34. An inhalable powder according to one of claim 22, 23, 24 or 25, wherein the tiotropium used has an average particle size of 2 to 5 μm .

35. An inhalable powder according to one of claim 22, 23, 24 or 25, wherein one or more monosaccharides, disaccharides, oligo- or polysaccharides, polyalcohols, salts thereof, or mixtures thereof are used as the excipients.

36. An inhalable powder according to claim 35, wherein glucose, arabinose, lactose, saccharose, maltose, dextrane, sorbitol, mannitol, xylitol, sodium chloride, calcium carbonate or mixtures thereof are used as the excipients.

37. An inhalable powder according to claim 36, wherein glucose or lactose or mixtures thereof are used as the excipients.

38. An inhalable powder according to claim 37, wherein lactose monohydrate is used as the excipient.

39. An inhalable powder comprising between 0.2 and 0.5% of tiotropium bromide monohydrate in admixture with lactose monohydrate as a physiologically acceptable excipient, said inhalable powder prepared by a process comprising: (a) mixing coarser lactose monohydrate excipient having an average particle size of 20 to 30 μm and finer lactose monohydrate excipient having an average particle size of 3 to 7 μm , wherein the proportion of the finer lactose monohydrate excipient constitutes 5 to 10% of the total amount of excipient, to obtain an excipient mixture, and (b) mixing the excipient mixture thus obtained with the tiotropium bromide monohydrate, wherein the inhalable proportion of active substance is released reproducibly in low variability amounts when administered to a patient.

40. A method of treating a disease that is responsive to the administration of tiotropium, comprising administering to a host in need thereof an inhalable powder according to one of claim 22, 23, 24 or 25 or 39.

41. A method according to claim 40, wherein the disease is asthma or COPD.

* * * * *

(11) **EP 1 292 281 B1**(12) **EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
08.09.2004 Patentblatt 2004/37

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 9/00, A61K 31/46**

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2001/011227

(21) Anmeldenummer: 01969789.8

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2002/030300 (18.04.2002 Gazette 2002/16)

(22) Anmeldetag: 28.09.2001

(54) **NEUE TIOtropium-HALTIGE INHALATIONSPULVER****NOVEL TIOtropium-CONTAINING INHALATION POWDER****NOUVELLE POUDRE A INHALER A TENEUR EN TIOtropium**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Benannte Erfindungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(72) Erfinder:
• BECHTOLD-PETERS, Karoline
88400 Biberach-Riesegg (DE)
• WALZ, Michael
55411 Bingen am Rhein (DE)
• BOECK, Georg
55122 Mainz (DE)
• DÖRR, Rolf
55270 Ober-Olm (DE)

(30) Priorität: 12.10.2000 DE 10050635

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
19.03.2003 Patentblatt 2003/12

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-00/28979
WO-A-83/11748
WO-A-83/24820

WO-A-00/28979
WO-A-83/11748
FH-M 8 142

(80) Teilanmeldung:
04006349.7 / 1 430 987

(73) Patentinhaber: Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG
55218 Ingelheim am Rhein (DE)

Bemerkungen:

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem
Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die
nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

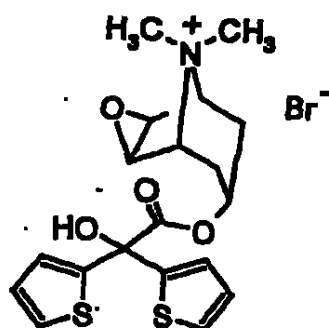
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einsprachegebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

- 1 -

El invento se refiere a preparados en forma de polvos que contienen tiotropio para la inhalación, a procedimientos para su preparación, así como a su utilización para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, particularmente para el tratamiento de la COPD (*chronic obstructive pulmonary disease* = enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y del asma.

Antecedentes del invento

El bromuro de tiotropio es conocido por el documento de solicitud de patente europea EP 418 716 A1 y presenta la siguiente estructura química:



20

El bromuro de tiotropio constituye un agente anticolinérgico muy eficaz, con una duración del efecto largamente persistente, que puede encontrar utilización para la terapia de enfermedades de las vías respiratorias, particularmente de la COPD (*chronic obstructive pulmonary disease* = enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y del asma. Por tiotropio ha de entenderse el catión de amonio libre.

Para el tratamiento de las precedentes enfermedades se aconseja la aplicación por inhalación de la sustancia activa. Junto a la aplicación por inhalación de compuestos activos como bronquiolíticos en forma de aerosoles de dosificación y soluciones para la inhalación, le corresponde una importancia especial a la aplicación de polvos para inhalación que contienen sustancias activas.

En el caso de sustancias activas, que presentan una actividad especialmente alta, se necesitan solamente pequeñas cantidades de la sustancia activa por cada dosis individual, para conseguir el deseado efecto terapéutico. En tales casos, para efectuar la preparación del polvo para inhalación, es necesario diluir la sustancia activa con sustancias auxiliares apropiadas. Por causa de la elevada proporción de una sustancia auxiliar, las propiedades del polvo para inhalación son influidas decisivamente por la elección de la sustancia auxiliar. Para realizar la elección de la sustancia auxiliar le corresponde una importancia especial a su tamaño de granos. Cuanto más fina sea la

- 2 -

sustancia auxiliar, tanto peores son por regla general sus propiedades de fluidez.

No obstante, unas buenas propiedades de fluidez son la condición previa para una elevada exactitud de dosificación al envasar y distribuir las dosis individuales del preparado, tal como por ejemplo en la producción de cápsulas (inhaletas) para la inhalación de polvos o para la dosificación de una embolada individual por parte del paciente, antes de la utilización de un inhalador de dosis múltiples. Por lo demás, el tamaño de granos de la sustancia auxiliar presenta una gran importancia para el comportamiento de vaciado de las cápsulas en un inhalador al utilizarlo. Además, se ha demostrado que el tamaño de granos de la sustancia auxiliar tiene una fuerte influencia sobre la porción de sustancia activa del polvo para inhalación, esparcida de modo inhalable. Por "porción de sustancia activa inhalable o apta para inhalación" se entienden las partículas del polvo para inhalación, que al inhalar con el aire de la respiración se transportan profundamente a las ramificaciones de los pulmones. El tamaño de partículas necesario para ello está situado entre 1 y 10 μm , preferiblemente por debajo de 6 μm .

Es misión del invento poner a disposición un polvo para inhalación que contenga tiotropio, el cual al mismo tiempo que posea una buena exactitud de dosificación (referida a la cantidad de sustancia activa y de mezcla de polvos que ha sido envasada por parte del fabricante por cada cápsula, así como a la cantidad de sustancia activa esparcida y que llega a los pulmones mediante el proceso de inhalación por cada cápsula) y una pequeña variabilidad entre cargas, permita la aplicación de la sustancia activa con una elevada porción apta para inhalación. Es además misión del presente invento poner a disposición un polvo para inhalación que contenga tiotropio, que garantice un buen comportamiento de vaciado de las cápsulas, si debiese pasar a utilizarse p.ej. mediante un inhalador, tal como se describe por ejemplo en el documento de solicitud de patente Internacional WO 94/28958, al paciente o *in vitro* a través de un impactor o golpeador (*impinger*).

El documento WO 0047200 se refiere a preparados en forma de polvo que contienen tiotropio o formoterol para la inhalación.

El documento WO 9311746 se refiere a preparados en forma de polvo para la inhalación.

El hecho de que el tiotropio, particularmente el bromuro de tiotropio, ya en muy pequeñas dosis presenta una alta actividad terapéutica, plantea requisitos adicionales a un polvo para inhalación que se haya de emplear con alta exactitud de dosificación. Por causa de la pequeña concentración de la sustancia activa en el polvo para inhalación, que se necesita para conseguir el efecto terapéutico, se debe garantizar un alto grado de homogeneidad de la mezcla de polvos y una pequeña fluctuación en el comportamiento de dispersión de una carga a otra de cápsulas con polvo. La homogeneidad de la mezcla de polvos así como también unas propiedades de dispersión poco fluctuantes contribuyen

- 3 -

decisivamente a que la liberación de la porción de sustancia activa apta para inhalación se efectúe de modo reproducible en cantidades de magnitud constante y por consiguiente con la variabilidad más pequeña que sea posible.

Correspondientemente, es además misión del presente invento poner a
5 disposición un polvo para inhalación que contenga tiotropio, que esté caracterizado por un elevado grado de homogeneidad y uniformidad de la dispersabilidad. Además, el presente invento tiene como meta la puesta a disposición de un polvo para inhalación, que permita la aplicación de la porción de sustancia activa apta para inhalación con una variabilidad lo más pequeña que sea posible.

10

Descripción detallada del invento

Sorprendentemente, se encontró que las misiones mencionadas al comienzo de esta memoria se resuelven mediante los preparados en forma de polvo conformes al invento destinados a la inhalación (esto es, polvos para inhalación) que seguidamente se describen.

15

Correspondientemente, el presente invento se refiere a polvos para inhalación que contienen de 0,04 a 0,8 % de tiotropio en 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
20 de una sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de partículas de 1 a 9 μm , siendo de 1 a 15 % la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares. Conforme al invento, se prefieren los polvos para inhalación que contienen de 0,08 a 0,64 %, de modo especialmente preferido de 0,16 a 0,4 % de tiotropio.

25

Por tiotropio ha de entenderse el catión de amonio libre. Como ion de signo opuesto (anión) entran en consideración los de cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato. Entre estos aniones se prefiere el bromuro. Correspondientemente, el presente invento se refiere de modo preferente a polvos para inhalación que contienen entre 0,048 y 0,96 % de bromuro de tiotropio.
30 Presentan interés especial conforme al invento los polvos para inhalación que contienen de 0,096 a 0,77 %, de modo especialmente preferido de 0,19 a 0,48 %, del bromuro de tiotropio.

El bromuro de tiotropio contenido preferentemente en los polvos para inhalación conformes al invento, puede incluir consigo en la cristalización moléculas de disolvente.
35 Preferiblemente, para la preparación de los polvos para inhalación que contienen tiotropio conformes al invento se emplean los hidratos del bromuro de tiotropio, de modo especialmente preferido el monohidrato de bromuro de tiotropio. Correspondientemente, el presente invento concierne a polvos para inhalación que contienen entre 0,05 y 1 % del

- 4 -

monohidrato de bromuro de tiotropio. Presentan interés especial conforme al invento los polvos para inhalación que contienen de 0,1 a 0,8 %, de modo especialmente preferido de 0,2 a 0,5 % del monohidrato de bromuro de tiotropio.

Los polvos para inhalación conformes al invento están caracterizados preferentemente porque la sustancia auxiliar consta de una mezcla de una sustancia auxiliar más gruesa con un tamaño medio de partículas de 17 a 50 μm , de modo especialmente preferido de 20 a 30 μm , y una sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de partículas de 2 a 8 μm , de modo especialmente preferido de 3 a 7 μm . En tal caso, se entiende por "el tamaño medio de partículas" en el sentido aquí utilizado el valor para el 50 % de la distribución en volumen medido con un difractómetro de rayos láser, de acuerdo con el método de dispersión en seco. Son preferidos los polvos para inhalación, en los que la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares es de 3 a 10 %, de modo especialmente preferido de 5 a 10 %.

En el caso de los datos porcentuales mencionados dentro del marco del presente invento se trata siempre de tantos por ciento en peso.

Si en el marco del presente invento se hace referencia a la designación de una mezcla, ha de entenderse en este caso siempre una mezcla que se había obtenido por mezclamiento de componentes que previamente se habían definido con nitidez. Correspondientemente, como mezclas de sustancias auxiliares de las porciones de sustancias auxiliares más gruesa y más fina han de entenderse solamente las mezclas que se obtienen por mezclamiento de una componente de sustancia auxiliar más gruesa con una componente de sustancia auxiliar más fina.

Las porciones de sustancias auxiliares más gruesa y más fina pueden constar de sustancias químicamente iguales o químicamente diferentes, siendo preferidos los polvos para inhalación en los que la porción de sustancia auxiliar más gruesa y la porción de sustancia auxiliar más fina constan preferentemente del mismo compuesto químico.

Como sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas, que pueden pesar a utilizarse para la preparación de los polvos para inhalación conformes al invento, se pueden mencionar por ejemplo monosacáridos (p.ej. glucosa o arabinosa), disacáridos (p.ej. lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y poli-sacáridos (p.ej. dextranos), polialcoholes (p.ej. sorbitol, manitol, xilitol), sales (p.ej. cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estas sustancias auxiliares entre sí. Preferiblemente, pasan a utilizarse mono- o disacáridos, siendo preferida la utilización de lactosa o glucosa, particularmente, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. En el sentido del invento pasa a utilizarse como sustancia auxiliar de modo especialmente preferido la lactosa, de modo sumamente preferido el monohidrato de lactosa.

Los polvos para inhalación conformes al invento se pueden aplicar por ejemplo mediante inhaladores, que dosifican una dosis individual a partir de una carga de reserva

- 5 -

mediante una cámara de medición (p.ej. según el documento de patente de los EE.UU. US 4570630 A) o a través de otras disposiciones de aparatos (p.ej. según el documento de solicitud de patente alemana DE 36 25 685 A). Preferiblemente, los polvos para inhalación conformes al invento se envasan sin embargo en cápsulas (en las denominadas Inhaletas) que pasan a utilizarse en Inhaladores, tal como se describen por ejemplo en el documento WO 94/28958.

Si el polvo para inhalación conforme al invento se debe de envasar en cápsulas (inhaletas) dentro del sentido de la utilización preferente que antes se menciona, se recomiendan unas cantidades de cargas envasadas por cápsula de 3 a 10 mg, preferiblemente de 4 a 6 mg, de polvo para inhalación. Éstas contienen entonces entre 1,2 y 80 μg de tiotropio. En el caso de una cantidad de carga envasada preferida por cápsula de 4 a 6 mg de polvo para inhalación, se han de contener por cápsula entre 1,6 y 48 μg , de modo preferido entre 3,2 y 38,4 μg , de modo especialmente preferido entre 6,4 y 24 μg de tiotropio. Un contenido, por ejemplo, de 18 μg de tiotropio, corresponde en tal caso a un contenido de aproximadamente 21,7 μg de bromuro de tiotropio.

Como consecuencia, las cápsulas con una cantidad de carga envasada de 3 a 10 mg del polvo para inhalación contienen de modo preferido conforme al invento entre 1,4 y 98,3 μg de bromuro de tiotropio. En el caso de una cantidad de carga envasada preferida por cápsula de 4 a 6 mg de polvo para inhalación, se han de contener por cápsula entre 1,9 y 57,8 μg , de modo preferido entre 3,9 y 46,2 μg y de modo especialmente preferido entre 7,7 y 28,9 μg de bromuro de tiotropio. Un contenido, por ejemplo, de 21,7 μg de bromuro de tiotropio corresponde en tal caso a un contenido de aproximadamente 22,5 μg de monohidrato de bromuro de tiotropio.

Como consecuencia, las cápsulas con una cantidad de carga envasada de 3 a 10 mg de polvo para inhalación contienen preferentemente entre 1,5 y 100 μg de monohidrato de bromuro de tiotropio. Con una cantidad de carga envasada preferida por cápsula de 4 a 6 mg de polvo para inhalación se han de contener por cápsula entre 2 y 80 μg , de modo preferido entre 4 y 48 μg , de modo especialmente preferido entre 8 y 30 μg de monohidrato de bromuro de tiotropio.

Los polvos para inhalación conformes al invento, correspondientemente a la misión en que se basa el presente invento, están caracterizados por un alto grado de homogeneidad en el sentido de la exactitud de dosificación individual. Ésta se encuentra en un margen de < 8 %, de modo preferido de < 6 %, de modo especialmente preferido de < 4 %.

Los polvos para inhalación conformes al invento son obtenibles de acuerdo con el modo de proceder seguidamente descrito.

Después de haber pesado e introducido los materiales de partida se efectúa en primer lugar la producción de la mezcla de sustancias auxiliares a partir de las fracciones

- 6 -

definidas de la sustancia auxiliar más gruesa y de la sustancia auxiliar más fina. A continuación, se efectúa la preparación de los polvos para inhalación conformes al invento a partir de la sustancia activa y de la mezcla de sustancias auxiliares. Si el polvo para inhalación se debe de aplicar mediante inhaletas en inhaladores apropiados para ellas, a la producción del polvo para inhalación le sigue la producción de las cápsulas con un contenido de polvo.

En el procedimiento de producción segundamente descrito, los componentes mencionados se emplean en las proporciones en peso que se describieron en las composiciones antes descritas de los polvos para inhalación conformes al invento.

10 La producción de los polvos para inhalación conformes al invento se efectúa por mezclamiento de las porciones de sustancia auxiliar más gruesa con las porciones de sustancia auxiliar más fina y por subsecuente mezclamiento de las mezclas de sustancias auxiliares así obtenidas con la sustancia activa. Para la preparación de la mezcla de sustancias auxiliares, las porciones de sustancias auxiliares más gruesa y más fina se

15 incorporan en un apropiado recipiente mezclador. La adición de ambos componentes se efectúa preferiblemente a través de un granulador con tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,1 a 2 mm, de modo especialmente preferido de 0,3 a 1 mm, de modo sumamente preferido de 0,3 a 0,6 mm. Preferiblemente, la sustancia auxiliar más gruesa se dispone previamente y a continuación se incorpora en el recipiente mezclador la

20 porción de sustancia auxiliar más fina. De modo preferido, en el caso de este proceso de mezclamiento, la adición de ambos componentes se efectúa en porciones, disponiéndose previamente en primer lugar una parte de la sustancia auxiliar más gruesa y a continuación se añaden alternadamente la sustancia auxiliar más fina y la sustancia auxiliar más gruesa. Es especialmente preferido en el caso de la preparación de la mezcla

25 de sustancias auxiliares, la incorporación con tamizado de modo alternado, en capas, de ambos componentes. Preferiblemente, la incorporación con tamizado de ambos componentes se efectúa de modo alternado cada vez en 15 a 45 capas, de modo especialmente preferido cada vez en 20 a 40 capas. El proceso de mezclamiento de ambas sustancias auxiliares puede efectuarse ya durante la adición de ambos

30 componentes. No obstante, de modo preferible, se mezcla tan sólo después de haber incorporado con tamizado por capas ambos constituyentes.

Después de haber preparado la mezcla de sustancias auxiliares, ésta y la sustancia activa se incorporan en un recipiente mezclador apropiado. La sustancia auxiliar utilizada presenta un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm , preferiblemente de 1 a

35 6 μm , de modo especialmente preferido de 2 a 5 μm . La adición de ambos componentes se efectúa preferiblemente a través de un granulador con tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,1 a 2 mm, de modo especialmente preferido de 0,3 a 1 mm, de modo sumamente preferido de 0,3 a 0,6 mm. Con preferencia se dispone previamente la mezcla

- 7 -

de sustancias auxiliares y a continuación se incorpora la sustancia activa en el recipiente mezclador. De modo preferido, en este proceso de mezclamiento la adición de ambos componentes se efectúa en porciones. Es especialmente preferida en el caso de la preparación de la mezcla de sustancias auxiliares la incorporación con tamizado de modo
5 alternado, en capas, de ambos componentes. Preferiblemente, la incorporación con tamizado de ambos componentes se efectúa de modo alternado cada vez en 25 a 65 capas, de modo especialmente preferido cada vez en 30 a 60 capas. El proceso de mezclamiento de la mezcla de sustancias auxiliares con la sustancia activa se puede efectuar ya durante la adición de ambos componentes. Preferiblemente, no obstante, se
10 mezcla tan sólo después de haber incorporado con tamizado por capas ambos constituyentes.

La mezcla de polvos así obtenida se puede hacer pasar eventualmente de nuevo una vez o múltiples veces a través de un granulador con tamiz y se puede someter en cada caso a continuación a un proceso adicional de mezclamiento.

15 Un aspecto del presente invento se refiere a un polvo para inhalación que contiene tiotropio, que es obtenible de acuerdo con los modos de proceder precedentemente descritos.

Si, dentro del marco del presente invento, se utiliza el concepto de sustancia activa, ésta ha de entenderse como referencia al tiotropio. Una referencia al tiotropio, que
20 constituye el catión de amonio libre, corresponde conforme al invento a una referencia al tiotropio en forma de una sal (sal de tiotropio), que contiene un anión como ion de signo opuesto. Como sales de tiotropio que se pueden emplear dentro del marco del presente invento, han de entenderse los compuestos que, además de tiotropio, contienen como ion de signo opuesto (anión) el de cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato. Dentro del marco del presente invento, entre todas las sales de
25 tiotropio se prefiere el bromuro de tiotropio. Las referencias al bromuro de tiotropio han de entenderse dentro del marco del presente invento siempre como referencias a todas las modificaciones amorfas y cristalinas posibles del bromuro de tiotropio. Éstas pueden incluir consigo por ejemplo moléculas del disolvente en la estructura cristalina. Entre todas
30 las modificaciones cristalinas del bromuro de tiotropio, se prefieren conforme al invento las que incluyen consigo agua (hidratos). De modo especialmente preferido, dentro del marco del presente invento se puede emplear el monohidrato de bromuro de tiotropio.

Para la preparación de las formulaciones conformes al invento, es necesario en primer lugar poner a disposición el tiotropio en una forma utilizable para la administración
35 farmacéutica. Preferiblemente, para ello, el bromuro de tiotropio, que se puede preparar como se divulga en el documento EP 418.716 A1, se somete a una etapa de cristalización adicional. Dependiendo de la elección de las condiciones de reacción y del disolvente, se obtienen en tales casos modificaciones cristalinas diferentes. Estas modificaciones se

pueden diferenciar por ejemplo mediante DSC (*Differential Scanning Calorimetry* = calorimetría con barrido diferencial). La siguiente Tabla recopila los puntos de fusión determinados mediante DSC de diferentes modificaciones cristalinas del bromuro de tiotropio en dependencia respecto del disolvente.

3

Disolvente	DSC
Metanol	228°C
Etanol	227°C
Etanol y agua	228°C
Agua	230°C
Isopropanol	229°C
Acetona	225°C
Acetato de etilo	228°C
Tetrahidrofurano	228°C

Para las finalidades de la preparación de la formulación conforme al invento, se ha manifestado como especialmente apropiado el monohidrato de bromuro de tiotropio. El diagrama de DSC del monohidrato de bromuro de tiotropio presenta dos señales características. La primera señal endotérmica, relativamente ancha, entre 50 y 120°C, ha de atribuirse a la deshidratación del monohidrato de bromuro de tiotropio para dar la forma anhidra. El segundo máximo endotérmico, relativamente nítido, a 230 ± 5°C, ha de coordinarse con la fusión de la sustancia. Estos datos se obtuvieron mediante un aparato Mettler DSC 821 y se evaluaron mediante el paquete STAR de programa lógico (software) de Mettler. Estos datos, así como también los otros valores mencionados en la tabla precedente, se obtuvieron con una velocidad de calentamiento de 10 °K/min.

Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación más amplia del presente invento.

20 **Materiales de partida**

En los siguientes Ejemplos, como sustancia auxiliar más gruesa se utiliza el monohidrato de lactosa (200M). Éste se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV International, 5480 Veghel/NL (= Holanda) bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

En los siguientes Ejemplos, como sustancia auxiliar más fina se utiliza el monohidrato de lactosa (de 5 µm). Éste se puede obtener por procedimientos corrientes (desmenuzamiento a tamaños de micrómetros = micronización) a partir de monohidrato

- 9 -

de lactosa 200 M. El monohidrato de lactosa 200 M se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV International, 5480 Veghel/NL bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

5 **Preparación del monohidrato de bromuro de tiotropio**

En un apropiado recipiente de reacción se incorporan 15,0 kg de bromuro de tiotropio en 25,7 kg de agua. La mezcla se calienta a 80-90°C y se agita a temperatura constante, hasta tanto que resulta una solución transparente. Carbón activo (0,8 kg), humedecido con agua, se suspende en 4,4 kg de agua, esta mezcla se introduce en la solución que contiene bromuro de tiotropio y se enjuaga posteriormente con 4,3 kg de agua. La mezcla así obtenida se agita a 80-90°C durante por lo menos 15 min y a continuación se filtra a través de un filtro caliente en un aparato previamente calentado a una temperatura de la envoltura de 70°C. El filtro se enjuaga posteriormente con 8,6 kg de agua. El contenido del aparato se enfría a 3-5°C por 20 minutos hasta llegar a una temperatura de 20-25°C. Mediando enfriamiento con agua fría, el aparato se enfría adicionalmente a 10-15°C y la cristalización se completa mediante agitación posterior durante por lo menos una hora. El material cristalizado se aísla a través de un secador con filtro de succión, la papilla cristalina aislada se lava con 9 l de agua fría (a 10-15°C) y de acetona fría (a 10-15°C). Los cristales obtenidos se secan a 25°C durante 2 horas en una corriente de nitrógeno.

Rendimiento: 13,4 kg de monohidrato de bromuro de tiotropio (86 % del teórico).

El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, así obtenido, se desmenuza a tamaños de micrómetros de acuerdo con procedimientos conocidos, a fin de poner a disposición la sustancia activa en forma del tamaño medio de partículas que corresponde a las especificaciones conforme al invento.

Seguidamente se describe cómo se puede efectuar la determinación del tamaño medio de partículas de los diferentes constituyentes de la formulación conformes al invento.

30 **A) Determinación del tamaño de partículas de la lactosa finamente dividida:**

Aparato de medición y ajustes

La manipulación de los aparatos se efectúa en concordancia con las instrucciones de manipulación del fabricante.

Aparato de medición:	espectrómetro por difracción de rayos láser HELOS (SympaTec)
Unidad para dispersar:	aparato dispersador en seco RODOS con

- 10 -

	embudo de aspiración (SympaTec)
Cantidad de las muestras:	a partir de 100 mg
Aportación del producto:	en un canal vibratorio Vibri, de la entidad SympaTec
Frecuencia del canal vibratorio:	aumentando desde 40 hasta 100 %
Duración de la aportación de las muestras:	de 1 a 15 s (en el caso de 100 mg)
Distancia focal:	100 mm (margen de medición: 0,9 - 175 μ m)
Tiempo de medición:	aproximadamente 15 s (en el caso de 100 mg)
Tiempo del ciclo:	20 ms
Iniciación/detención a:	1 % en el canal 28
Gas dispersador:	aire a presión:
Presión:	3 bar
Depresión:	máxima
Modalidad de evaluación:	HRLD

Preparación previa de las muestras y aportación de los productos

Por lo menos 100 mg de la sustancia de ensayo se pesan e incorporan sobre una tarjeta. Con una tarjeta adicional se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño.

- 5 El polvo se esparce luego de modo distribuido finamente sobre la mitad delantera del canal vibratorio (a partir de alrededor de 1 cm del borde delantero). Después del comienzo de la medición se hace variar la frecuencia del canal vibratorio desde aproximadamente 40 % hasta 100 % (hacia el final de la medición). El tiempo, durante el que se aporta en cada caso la muestra total, es de 10 a 15 s (segundos).

10

B) Determinación del tamaño de partículas del monohidrato de bromuro de tiotropio, micronizado:

Aparato de medición y ajustes

La manipulación de los aparatos se efectúa en concordancia con las instrucciones de manipulación del fabricante.

15

Aparato de medición:	espectrómetro por difracción de rayos láser HELOS (SympaTec)
Unidad para dispersar:	aparato dispersador en seco RODOS con embudo de aspiración (SympaTec)
Cantidad de las muestras:	a partir de 50 mg - 400 mg
Aportación del producto:	en un canal vibratorio Vibri,

- 11 -

	de la entidad SympaTec
Frecuencia del canal vibratorio:	aumentando desde 40 hasta 100 %
Duración de la aportación de las muestras:	de 15 a 25 s (en el caso de 200 mg)
Distancia focal:	100 mm (margen de medición 0,9 - 175 μ m)
Tiempo de medición:	aproximadamente 15 s (en el caso de 200 mg)
Tiempo del ciclo:	20 ms
Iniciación y detención a:	1 % en el canal 28
Gas dispersador:	aire a presión:
Presión:	3 bar
Depresión:	máxima
Modalidad de evaluación:	HRLD

Preparación previa de las muestras y aportación de los productos

- Aproximadamente 200 mg de la sustancia de ensayo se pesan e incorporan sobre una tarjeta. Con una tarjeta adicional se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño. El polvo se esparce luego de modo distribuido finamente sobre la mitad delantera del canal vibratorio (a partir de alrededor de 1 cm del borde delantero). Después del comienzo de la medición se hace variar la frecuencia del canal vibratorio desde aproximadamente 40 % hasta 100 % (hacia el final de la medición). La aportación de la muestra debe ser en lo posible continua. La cantidad del producto no debe ser sin embargo tampoco demasiado grande, para que se consiga una dispersión suficiente. El período de tiempo durante el que se aporta la totalidad de la muestra es, para 200 mg, p.ej. de aproximadamente 15 a 25 s.

C) Determinación del tamaño de partículas de la lactosa 200 M:

15 Aparato de medición y ajustes

La manipulación de los aparatos se efectúa en concordancia con las instrucciones de manipulación del fabricante

Aparato de medición:	espectrómetro por difracción de rayos láser HELOS (SympaTec)
Unidad dispersadora:	aparato dispersador en seco RODOS con embudo de aspiración (SympaTec)
Cantidad de muestras:	500 mg
Aportación del producto:	en un canal vibratorio del tipo VIBRI, Sympatec
Frecuencia del canal vibratorio:	aumentando de 18 a 100 %

- 12 -

Distancia focal (1):	200 mm (Intervalo de medición 1,8 - 350 μm)
Distancia focal (2):	500 mm (Intervalo de medición 4,5 - 875 μm)
Tiempo de medición/ tiempo de espera	10 s
Tiempo de un ciclo	10 ms
Iniciación y detención a:	1 % en el canal 19
Presión:	3 bar
Depresión:	máxima
Modalidad de evaluación:	HRLD

Preparación de las muestras y aportación de los productos

Aproximadamente 500 mg de la sustancia de ensayo se pesan e incorporan sobre una tarjeta. Con una tarjeta adicional se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño. El polvo se transfiere al embudo del canal vibratorio. Se ajusta una distancia de 1,2 a 1,4 mm entre el canal vibratorio y el embudo. Después del comienzo de la medición se aumenta el ajuste de amplitud del canal vibratorio desde 0 hasta 40 %, hasta que se ajuste un flujo continuo del producto. Después de ello se reduce a una amplitud de aproximadamente 18 %. Hacia el final de la medición se aumenta la amplitud a 100 %.

10

Acerca de los aparatos

Para la producción de los polvos para inhalación conformes al invento pueden encontrar utilización las máquinas y los aparatos siguientes:

15 Recipiente mezclador o mezclador de polvos: Mezclador de ruedas gigantes 200 L; tipo: DFW80N-4; fabricante: Engelsmann, D-87059 Ludwigshafen, Alemania).

Granulador con tamiz: Quadro Comil; tipo: 197-S; entidad Joisten & Kattenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach, Alemania).

20

Ejemplo 1:

1.1: Mezcla de sustancias auxiliares

25 Como componente de sustancia auxiliar más gruesa se emplean 31,82 kg del monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M). Como componente de sustancia auxiliar más fina se emplean 1,68 kg del monohidrato de lactosa (de 5 μm). En los 33,5 kg de mezcla de sustancias auxiliares que se obtienen a partir de ellos, la proporción del componente de sustancia auxiliar más fina es de 5 %.

A través de un apropiado granulador con tamiz, provisto de un tamiz que tiene una

- 13 -

anchura de mallas de 0,5 mm, se disponen previamente en un recipiente mezclador apropiado alrededor de 0,8 a 1,2 kg del monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M). A continuación, se incorporan con tamizado por capas de modo alternado el monohidrato de lactosa (de 5 μ m) en porciones de aproximadamente 0,05 a 0,07 kg y el monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M) en porciones de 0,8 a 1,2 kg. El monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M) y el monohidrato de lactosa (de 5 μ m) se añaden en 31 y 30 capas respectivamente (tolerancia $\pm$ 6 capas).

Los constituyentes incorporados con tamizado se mezclan a continuación (mezclamiento: a 900 revoluciones).

1.2: Mezcla final

Para la preparación de la mezcla final se emplean 32,87 kg de la mezcla de sustancias auxiliares (1.1) y 0,13 kg del monohidrato de bromuro de tiotropio, desmenuzado a tamaño de micrómetros. En los 33,0 kg del polvo para inhalación obtenido a partir de ello la proporción de sustancia activa es de 0,4 %.

A través de un apropiado granulador con tamiz, provisto de un tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,5 mm, se disponen previamente en un recipiente mezclador apropiado alrededor de 1,1 a 1,7 kg de la mezcla de sustancias auxiliares (1.1). A continuación se incorporan con tamizado por capas de modo alternado el monohidrato de bromuro de tiotropio en porciones de aproximadamente 0,003 kg y la mezcla de sustancias auxiliares (1.1) en porciones de 0,6 a 0,8 kg. La adición de la mezcla de sustancias auxiliares y la de la sustancia activa se efectúan en 46 y 45 capas respectivamente (tolerancia: $\pm$ 9 capas).

Los constituyentes incorporados con tamizado se mezclan a continuación (mezclamiento: a 900 revoluciones). La mezcla final se hace pasar todavía dos veces más a través de un granulador con tamiz y a continuación se entremezcla en cada caso (mezclamiento: a 900 revoluciones).

Ejemplo 2:

Con la mezcla obtenida según el Ejemplo 1 se obtienen cápsulas para inhalación (inhaletas) que tienen la siguiente composición:

Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200M):	5,2025 mg
Monohidrato de lactosa (de 5 μ m)	0,2750 mg
<u>Cápsulas de gelatina dura:</u>	<u>49,0 mg</u>

- 14 -

_Total: 54,5 mg

Ejemplo 3:

Cápsulas para inhalación que tienen la composición:

Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200M):	4,8275 mg
Monohidrato de lactosa (de 5 μ m)	0,5500 mg
<u>Cápsulas de gelatina dura:</u>	<u>49,0 mg</u>
_Total:	54,5 mg

5

El polvo para inhalación necesario para la producción de las cápsulas se obtuvo por analogía al Ejemplo 1.

Ejemplo 4:

10 Cápsulas para inhalación que tienen la composición:

Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200M):	5,2025 mg
Monohidrato de lactosa (de 5 μ m)	0,2750 mg
<u>Cápsulas de gelatina dura:</u>	<u>100,0 mg</u>
_Total:	105,50 mg

El polvo para inhalación necesario para la producción de las cápsulas se obtuvo por analogía al Ejemplo 1.

15 En el sentido del presente invento ha de entenderse por tamaño medio de partículas el valor en μ m, en el que un 50 % de las partículas procedentes de la distribución de volúmenes poseen un tamaño de partículas menor o igual en comparación con el valor indicado. Para la determinación de la distribución sumatoria de la distribución de tamaños de partículas se aplica el método de medición de difracción de rayos láser/dispersión en seco.

20

25

- 15 -

REIVINDICACIONES

NO!
VER folios 270-273:
13 reivindicaciones.

1. Polvos para inhalación que contienen de 0,04 a 0,8% en peso de tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizados porque la
5 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 % en peso la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares.
2. Polvos para inhalación según la reivindicación 1, caracterizados porque el
10 tiotropio se presenta en forma de su cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato.
3. Polvos para Inhalación según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque contienen entre 0,048 y 0,96 % en peso del bromuro de tiotropio.
4. Polvos para inhalación según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3,
15 caracterizados porque contienen entre 0,05 y 1 % en peso 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
20 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 .
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.
7. Polvos para inhalación según una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,
25 caracterizados porque la sal de tiotropio empleada presenta un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm .
8. Polvos para Inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque como sustancias auxiliares encuentran utilización monosacáridos, disacáridos, oligo- y poli-sacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estas sustancias
30 auxiliares entre sí.
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.
- 35 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.
11. Procedimiento para la producción de los polvos para inhalación según una

- 16 -

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

5 12. Utilización de un polvo para inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma o de la COPD.

 13. Utilización de un polvo para inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 10 para la producción de una cápsula (inhaleta).

10 14. Cápsula, 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 según la reivindicación 14, caracterizada porque contiene entre 1,2 y 80 µg de tiotropio.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 26,549
FECHA : ABRIL 2 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 02-045199- -00009-0000
Fee: 2007-04-13 17:01:43 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE(I)
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 444 RFSPHIFSTARECIIIF Folios: 47

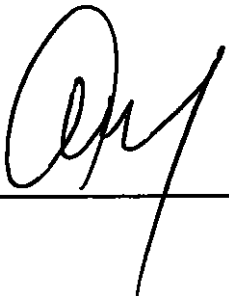
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55890348	02/04/2007	64,476,000.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES
	99,000.00
	TOTAL : \$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



COLO 13736 845 001 1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

Expediente 02 045 199

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

Solicitante: Boehringer Ingelheim Pharma KG

Abogado Emilio Ferrero

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se encuentra que:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 53 – 67, las observaciones del solicitante y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 271 – 273 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 (0.04 – 0.80 %) 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) y las cápsulas que los contienen (reivindicaciones 12 – 13).

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 (0.04 – 0.80 %) 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 31/46

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.

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:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 00 47200	COMBINATIONS OF FORMOTEROL AND A TIOTROPIUM SALT	2000-08-17
D2	WO 95 11688	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 caracterizados porque contienen tiotropio (0.04 – 0.80 %) y un auxiliar que 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 0.05 % de tiotropio (folio 237), 0.06 – 0.16 % de tiotropio (folio 239), 0.10 – 0.32 % de tiotropio (folio 239) 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 Estado de la Técnica más cercano porque enseña polvos en los que el auxiliar tiene partículas gruesas (50 a 1000 µm) y finas (1 a 5 µm), donde una proporción sustancial de las partículas gruesas tiene un diámetro entre 60 – 250 µm, (en proporción de 10-30 %) (ver páginas 13 y 35, folios 248 y 254). Enseña el concepto de mezcla de partículas finas y gruesas. Enseña que una mezcla de polvos muy homogénea permite una dispersión constante del principio activo, de modo que la liberación de su fracción inhalable es reproducible. Y explica que las partículas pequeñas del compuesto activo se unen a las partículas grandes de excipiente en proporciones definidas y así su liberación es relativamente constante.

El objeto de la solicitud se diferencia de D2 en el tamaño de las partículas de excipiente, según el siguiente cuadro:

		SOLICITUD	D1	D2
TAMAÑO PARTICULAS	GRUESAS FINAS	15 – 80 μ 1 – 9 μ		60 – 250 μ 1 – 5 μ
PORCENTAJE		3 – 15		10 – 30
DOSIS		0.04 – 0.80 %	0.05 – 0.32 %	

Pero este hecho no parece conceder una ventaja comparativa a las composiciones reivindicadas.

El Experto en la Materia 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, incluiría el portador con el tamaño de partículas que aquí se reivindican. Porque en D2 se explicaba el concepto de mezcla de partículas finas y gruesas y que las partículas pequeñas del compuesto activo se unen a las partículas grandes de excipiente en proporciones definidas, de modo que su liberación será relativamente constante; los tamaños de partícula de esta solicitud no son idénticos a los mencionados en D2, pero los reivindicados son pequeñas variaciones de los conocidos en D2, de modo que estos sugieren al Experto en la Materia la mezcla de partículas gruesas (15 a 80 μ m) y finas (1 a 9 μ m) (en proporción de 3-15 %) que aquí se reivindica.

Además, en conjunto con la enseñanza previa de D1: polvos para inhalación que contienen 0.05 – 0.32 % de tiotropio (folio 237) en partículas de 1 a 5 μ m y un auxiliar en partículas de 40 a 100 μ m (página 4 y ej. 3), el Experto en la Materia, a la vista de esta característica que falta en D2 (dosis de 0.05 – 0.32 % de tiotropio) hubiera elaborado la composición reivindicada. Así que no hay nivel inventivo.

Respuesta a los Argumentos del Opositor

En atención a los argumentos del opositor se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el opositor que la solicitud no es nueva porque reivindica tamaño de partículas de Tiotropio de 0.5 – 10 μ , que se habían descrito previamente en WO 00 47200 que mencionaba tamaño de partículas de 1 – 5 μ .

Se aclara que WO 00 47200 mencionaba tamaño de partículas de 1 – 10 μ (ver página 4, renglón 17, en el folio 236), lo cual se anticipa al tamaño de partículas de tiotropio reivindicado. Pero este dato solo no destruye la novedad de la solicitud porque esta debe verse como un todo. De manera que la reivindicación 7 deberá leerse como: "Polvos para inhalación que contienen tiotropio en partículas de tamaño 0.5 – 10 μ y un auxiliar caracterizados porque la sustancia auxiliar es una mezcla de partículas gruesas (15 a 80 μ) y finas (1 a 9 μ) (en proporción de 3-15 %). Y comparando todas estas características con las del documento de esta anterioridad, la composición reivindicada puede ser considerada nueva.

2. Dice el opositor que la solicitud no es nueva porque reivindica dosis de 1.2 – 80 μ g de tiotropio, que se habían descrito previamente en WO 00 47200 que mencionaba dosis de 1 – 140 μ g de tiotropio.

Se aclara que WO 00 47200 mencionaba dosis de 3 – 80 μ g de tiotropio (ver página 19, reiv 17, en el folio 239), lo cual se anticipa en parte a la dosis de

tiotropio reivindicada. Pero no destruye la novedad de la solicitud porque el rango no es idéntico y porque esta debe verse como un todo. De manera que la reivindicación 12 deberá leerse como: "Cápsula que contiene Polvos para Inhalación que contienen tiotropio en partículas de tamaño $0.5 - 10 \mu$ y entre 1.2 y $80 \mu\text{g}$ de tiotropio y un auxiliar caracterizados porque la sustancia auxiliar es una mezcla de partículas gruesas (15 a 80μ) y finas (1 a 9μ) (en proporción de $3-15 \%$)". Y comparando todas estas características con las del documento de esta anterioridad, la composición reivindicada puede ser considerada nueva.

3. Dice el opositor que la solicitud no es nueva porque reivindica tamaño de partículas gruesas del auxiliar de $15 - 80$ micras, que se habían descrito previamente en WO 00 47200 que mencionaba tamaño de partículas gruesas del auxiliar de $40 - 80$ micras.

Se aclara que WO 00 47200 mencionaba tamaño de partículas gruesas del auxiliar de $40 - 80$ micras, lo cual se anticipa en parte al tamaño de partículas gruesas del auxiliar reivindicada. Pero no destruye la novedad de la solicitud porque el rango no es idéntico y porque esta debe verse como un todo. Comparando las características de esta solicitud: donde la sustancia auxiliar es una mezcla de partículas gruesas (15 a $80 \mu\text{m}$) y finas (1 a $9 \mu\text{m}$) con las de la anterioridad, la composición reivindicada puede ser considerada nueva.

4. Dice el opositor que el BOLETIN DE INFORMACIÓN TERAPÉUTICA DE NAVARRA, Vol.5, No, 1 (Enero 1997) afirma que las partículas más eficaces en el tratamiento son las de $1 - 5$ micras, por lo cual considera que para el experto en la Materia era obvio buscar el tamaño de partícula más conveniente para lograr el efecto farmacológico deseado.

Se aclara al opositor que comparando las características de esta solicitud: tamaño de partículas de Tiotropio, dosis de tiotropio, tamaño de partículas gruesas del auxiliar, donde la sustancia auxiliar es una mezcla de partículas gruesas (15 a $80 \mu\text{m}$) y finas (1 a $9 \mu\text{m}$) con las de la anterioridad, donde el tamaño de partículas considerado más eficaz en el tratamiento es de $1 - 5$ micras, la composición reivindicada puede ser considerada nueva.

5. Dice el opositor que WO 00 47200 destruye el Nivel Inventivo de las cápsulas de las reivindicaciones 16 - 18 de esta solicitud porque revela previamente (página 4) que el polvo seco puede estar en cápsulas de gelatina ó plástico ó en blisters, para uso en un dispositivo de inhalación de polvos secos.

Se aclara al opositor que las enseñanzas de WO 00 47200 referentes a: tamaño de partículas de Tiotropio de $0.5 - 10 \mu\text{m}$, dosis de $3 - 80 \mu\text{g}$ de tiotropio, tamaño de partículas gruesas del auxiliar de $40 - 80$ micras y a que el polvo seco puede estar en cápsulas de gelatina ó plástico ó en blisters, para uso en un dispositivo de inhalación de polvos secos, destruyen el Nivel Inventivo de la invención reivindicada. Porque las diferencias reivindicadas son variaciones mínimas sobre parámetros que fácilmente puede modificar el Experto en la Materia, sin necesidad de utilizar una Habilidad Inventiva y porque el efecto técnico logrado no es inesperado ni sorprendente, como se explicó en el párrafo correspondiente.

Respuesta a los Argumentos del solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes

aclaraciones:

1. Dice el solicitante que adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio.

Se aclara al solicitante que se acepta el nuevo capítulo de los folios 271 – 273.

2. Afirma el solicitante que D1 no destruye el nivel inventivo de esta solicitud porque no menciona el problema de 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. Y que esta solicitud soluciona el problema mediante polvos para inhalación caracterizados porque contienen tiotropio (0.04 – 0.80 %) y un auxiliar que es una mezcla de partículas gruesas (15 a 80 μm) y finas (1 a 9 μm) (en proporción de 3-15 %).

Se aclara al solicitante que justamente porque D1 enseña previamente polvos para inhalación que contienen 0.05 % de tiotropio (folio 237) en partículas de 1 a 5 μm y un auxiliar en partículas de 40 a 100 μm (página 4 y ej. 3), en conjunto con D2 el experto hubiera elaborado la composición reivindicada que contiene tiotropio y el portador con el tamaño de partículas en cuestión. Así que no hay nivel inventivo.

3. Declara el solicitante que D2 no destruye el nivel inventivo de esta solicitud porque no menciona el problema de 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.

Se aclara al solicitante que D2 enseñaba previamente el concepto de mezcla de partículas finas y gruesas lo cual sugiere al experto en la materia la mezcla de partículas gruesas (15 a 80 μm) y finas (1 a 9 μm) (en proporción de 3-15 %) que aquí se reivindica, así que era conocida la solución al problema técnico que ahora se plantea: 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; porque en D2 se explicaba que las partículas pequeñas del compuesto activo se unen a las grandes de excipiente en proporciones definidas, de modo que su liberación será relativamente constante. De manera que no hay nivel inventivo.

4. Sostiene el solicitante que el efecto de que el excipiente tenga partículas finas es que aumenta la liberación de su fracción inhalable y la hace menos variable. Y agrega que estos hallazgos no se enseñan en el arte previo.

Se reitera al solicitante que D2 enseñaba previamente el concepto de mezcla de partículas finas y gruesas lo cual sugiere al experto en la materia la mezcla de partículas gruesas (15 a 80 μm) y finas (1 a 9 μm) (en proporción de 3-15 %) que aquí se reivindica, así que era conocida la solución al problema técnico que ahora se plantea: 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; porque en D2 se explicaba que las partículas pequeñas del compuesto activo se unen a las grandes de excipiente en proporciones definidas, de modo que su liberación será relativamente constante. De manera que no hay nivel inventivo.

5. Dice el solicitante que en Europa y USA se concedieron patentes a solicitudes correspondientes a esta.

Se aclara al solicitante que los conceptos son independientes. Y, como ya se aclaró, en esta oficina se encontraron los documentos D1 y D2 que desvirtúan el nivel inventivo.

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 – 13	Nivel inventivo
D2	WO 95 11686	1 – 13	Nivel inventivo

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda negar el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 – 13, folios 271 – 273.

Bogotá, D. C., Junio 14 de 2007

CONCEPTO TÉCNICO 612	EXAMINADOR TÉCNICO 202007
--------------------------------	-------------------------------------

313

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	02 045199	Fecha de presentación	27-05-2002
Nº Prioridad	DE 100 50 635.6	Fecha de Prioridad	12-10-2000

Palabras clave	Polvos	Inhalación	Tiotropio
----------------	--------	------------	-----------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A 61 K 9/00 A 61 K 31/46

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
Patente Original	EP1292281 B1 US7070800
Otros	US7070800 (B2) US2004228806 (A1) US2002110529 (A1) WO0230389 (A1) OA12522 (A) MXPA02005666 (A) EP1292281 (A0) EE200200428 (A)

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
OEPN	Epoline	Espacenet	Oficina US

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Documento	Fecha	Relv. Asociada
WO0230389	2002-04-18	1-18

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento de Patentes	Relv. Asociada	Relevancia
WO 00 47200	1-18	Nivel inventivo
WO 95 11666	1-18	Nivel inventivo

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relv. Asociada	Relevancia

Observaciones	
---------------	--

Fecha del examen	Enero 5 de 2007
------------------	-----------------

22