



No. 11-052660-00000-0000

Fecha: 2011-04-29 14:30:14  
Tra. 11 PATENTE IYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR  
Eve: 378 FASE NACIONAL I  
Folios: 43

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

Q 4

## SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-52660

54. TÍTULO

PARTICULAS INHALABLES QUE COMPRENDEN TIOTROPIO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 9/00

71. SOLICITANTE

LABORATORIOS LICONSA, S.A.

DOMICILIO

BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO

LUIS FELIPE CASTILLO

22. BOGOTÁ, D.C.,

29 ABR 2011



No. 11-052660-00000-0000

Fecha: 2011-04-29 14:30:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: LABORATORIOS LICONSA, S.A.

Dirección: Gran Vía Carlos III, 98 Ed. Trade

Nacionalidad o domicilio: Barcelona, España

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_  
Número \_\_\_\_\_

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67

E-mail: [info@castillograu.com](mailto:info@castillograu.com)

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79.397.879 de TP 68.995 del  
Bogotá C.S.J.

4

INVENTOR(ES)  
(72)

Nombre: Karim AMIGHI - Antonio SERENO GUERRA

Dirección: Clos Alberto Santos Dumont, 8 - C. Pasiewijk, 21

Nacionalidad o Domicilio: Bruselas, Bélgica - Melsbroeck, Bélgica

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/062821

Fecha: 02/10/2009

Publicación Internacional No. WO 2010/037845 A1

Fecha: 08/04/2010

6

Título (54) PARTICULAS INHALABLES QUE COMPREDEN TIOTROPIO

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/00

8

Prioridad

Si

☒

No

☐

(33) País de origen

EP

E.U.A.

(32) Fecha

02.10.2008

09.10.2008

(31) Número de Solicitud

08382040.7

61/104,113

9

Comprobante de pago N°:

40132

Fecha:

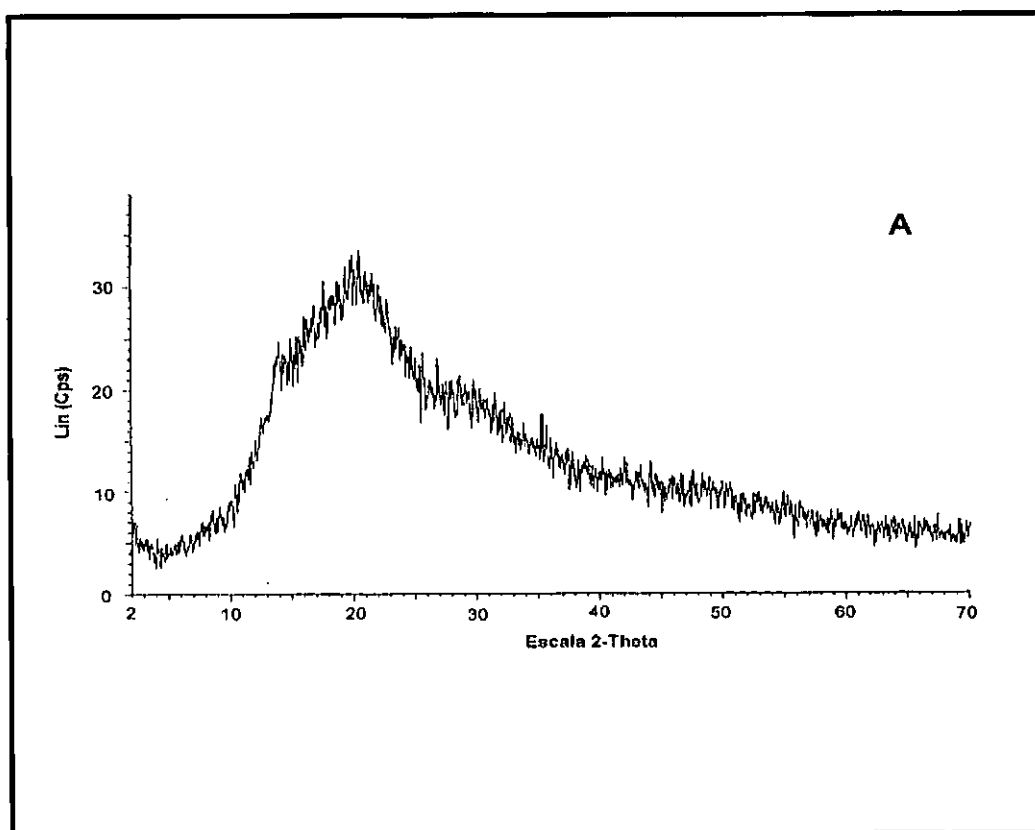
10

## ANEXOS

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

11

## FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

FIRMA:

*[Signature]*  
C.C. 79'397.879 T.P. 68.995  
de Bogotá del C.S.J.

3

|                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</b><br><br><input checked="" type="checkbox"/> <b>Patente de Invención</b> <input type="checkbox"/> <b>Patente modelo de utilidad</b> <input type="checkbox"/> <b>PCT</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) No. De solicitud<br><br>(22) Fecha de solicitud<br><br>(30) Prioridad<br>(31) No. Prioridad 08382040.7 – 61/104,113<br>(32) Fecha 02.10.2008 – 09.10.2008<br>(33) Pais EP – E.U.A. | (51) int. Cl: A61K 9/00<br><br>(71) Solicitante (s) LABORATORIOS LICONSA, S.A.<br><br>(72) Interventor (es)<br>Karim AMIGHI - Antonio SERENO GUERRA<br><br>(74) Apoderado (s)<br>LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |  |
|---------------------------------------------------------------|--|
| (54) Título<br>PARTICULAS INHALABLES QUE COMPRENDEN TIOTROPIO |  |
|---------------------------------------------------------------|--|

|                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT</i>                                                                                                                                                         |                                                                                                             |
| (85) Fecha limite inicio Fase Nacional<br><br>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT<br>Fecha de presentación de la solicitud<br><b>Fecha: 02/10/2009</b><br><b>No. de solicitud PCT: PCT/EP2009/062821</b> | (87) Publicación internacional<br>Fecha <b>Fecha 08/04/2010</b><br>No. Publicación <b>WO 2010/037845 A1</b> |

Resumen reivindicación (es):

1.    Partículas inhalables que comprenden una forma anhidra amorfa de tiotropio estabilizada con un agente estabilizante que es un derivado de azúcar.
  
9.    Composición farmacéutica que comprende partículas inhalables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5, 7 o 8.
  
13.   Procedimiento para preparar partículas inhalables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende las siguientes etapas:
  - a)   disolución o dispersión del agente estabilizante en un disolvente volátil miscible en agua que opcionalmente contiene agua para formar una solución o una suspensión;
  - b)   disolución de una sal de tiotropio, o un solvato de la misma, o cualquier forma sólida de la misma, en un disolvente volátil miscible en agua que opcionalmente contiene agua;
  - c)   mezclado de la solución de la etapa b) y la solución o suspensión de la etapa a).
  - d)   secado por atomización de la solución/ suspensión de la etapa c) para obtener las partículas deseadas.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

NIT : 800.176.089-2

- / -

|                                                 |                       |                         |
|-------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| <b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>RECIBO DE CAJA</b> | <b>No. 11 - 0040132</b> |
| Bogotá D.C., Abril 29 de 2011 - 14:21:16        |                       |                         |

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.

NI 800.098.704

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 445280054 | 29/04/2011 | 1.142.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                   | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|---------------------------|--------------------------------------------|---------------|--------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 571.000.00    | 571.000.00   |
|                           |                                            |               | \$571.000.00 |
| =====                     |                                            |               |              |

**SON: \*\*QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\***

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-052660- -00000-0000**

Fecha: 2011-04-29 14:30:14    Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
 Tra. 11 PATENTEIYII    Eve: 378 FASENACIONALI  
 Act. 411 PRESENTACION    Folios: 43

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

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

Abril 29 de 2011 - 14 21:16

**Castillo Grau & Associates**

Law Offices  
P.O. Box 251473  
Bogotá, Colombia

**FOR PATENTS AND TRADEMARKS IN  
COLOMBIA**

**(1) LABORATORIOS LICONSA, S.A.**

domiciliado en Gran Vía Carlos III, 98, 08028  
Barcelona

nombra al Dr. Germán Castillo Grau y/o Adriana  
Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone

con oficinas en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12  
en Bogotá, D.C., Colombia como sus  
representantes con autorización especial amplia  
y suficiente, para recabar de las oficinas y  
autoridades Colombianas, administrativas,  
judiciales o de policía, en primera o segunda  
instancia, la Obtención de Patentes de  
Invención, Registro de Marcas, de Diseños  
Industriales, de Nombres y Enseñas  
Comerciales, lo mismo que traspasos,  
extensiones, renovaciones, cambios de nombre  
y domicilio, registro de licencias de explotación y  
registro de licencias de uso referentes a tales  
actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar  
ante dichas autoridades todos los pasos  
necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes,  
formular descripciones, enmiendas, protestas,  
declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar  
la aplicación de medidas cautelares, aceptar en  
nuestro nombre y representación la Cesión de  
derechos de invención y de patente de invención  
que se nos haga por cualquier persona, abonar  
todos los impuestos cuotas y pagos  
determinados por la ley, recibir todos los  
documentos y valores dando el descargo  
respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos,  
desistir, y tomar en fin todas las medidas que  
creyeren conducentes al resguardo de nuestros  
intereses y en caso de presentarse oposiciones  
para que intervengan como demandantes o  
como demandados, con todas las demás  
facultades legales necesarias. Este poder  
comprende además las facultades de recibir,  
desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar  
sustituciones y recibir notificaciones

Dado y firmado en Madrid, this 12 de enero de  
2007

Firma (Signature)

Antonio NOBLEJAS SANCHEZ-GIL

**(1) LABORATORIOS LICONSA, S.A.**

domiciled in Gran Vía Carlos III, 98, 08028  
Barcelona

hereby appoint Dr. Germán Castillo Grau and/or  
Adriana Castillo-Gibsone and/or Luis Felipe  
Castillo-Gibsone

with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12<sup>th</sup> Floor in  
Bogotá, Colombia as our representatives with  
special ample and sufficient authorization to  
obtain from the offices and Colombian  
authorities, administrative, judicial and police, in  
first or in second instance, Patents of Invention,  
registration of Trade or Service Marks, Industrial  
Designs, of Commercial Names and Ensigns, as  
well as assignments, extensions, renewals,  
changes of names and addresses, registration of  
licences of exploitation and licences of use  
referring to said actions who are empowered to  
take before said authorities all of the necessary  
steps for the purposes indicated, to file  
applications, to formulate descriptions,  
corrections, protests, declarations, appeals and  
claims, apply for precautionary measures, to  
accept on our behalf and representation the  
assignment of rights on invention and titles of  
invention that may be given to us by any person,  
to pay all taxes, quotas and payments  
prescribed by law, to receive all the documents  
and proceeds giving the respective  
acquiescence or receipt, to fulfill any other  
requisites to desist and take in fact any other  
measures that may be deemed conducive to the  
safeguard of our interests, and in case  
oppositions are presented to intervene as  
plaintiff or defendant, with all necessary legal  
faculties. This power includes the faculties to  
receive, desist, compromise, transact, substitute  
it in all or in part, to revoke substitutions and to  
receive notifications.

Given and signed in Madrid, this 12 January  
2007

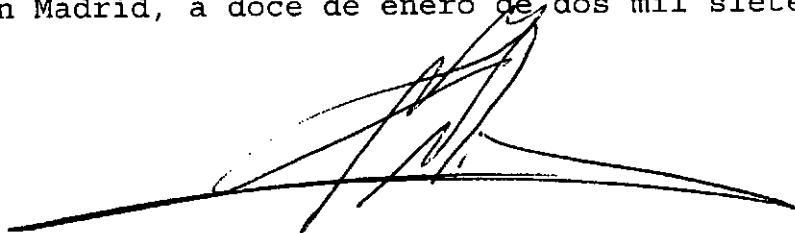
Alvaro QUIJANO Riestra

Yo, **MANUEL RICHI ALBERTI**, Notario de Madrid y de su Ilustre Colegio,

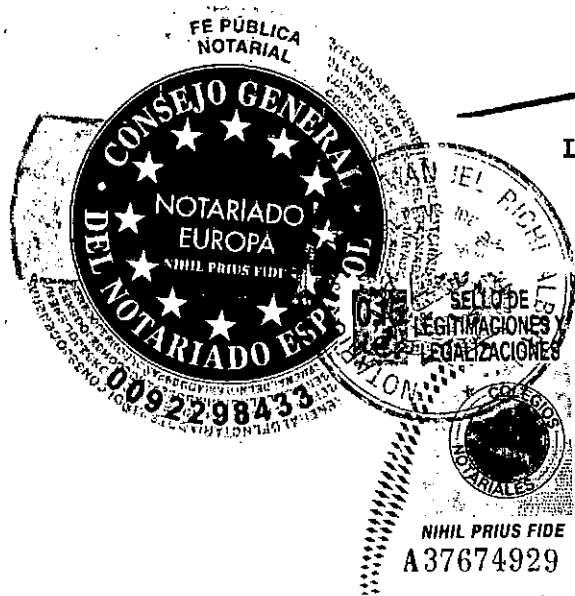
DOY FE: de que considero legítimas y legítimo las firmas que anteceden de **DON ANTONIO NOBLEJAS SÁNCHEZ-GIL**, con Documento Nacional de Identidad número 50051482-D, y de **DON ÁLVARO QUIJANO RIESTRA**, con Documento Nacional de Identidad número 13729346-W, a quienes identifico por sus reseñados DD.NN.II., porque las han estampado en mi presencia, hallándose con capacidad y tras manifestar que conocen y consienten el contenido del documento, según resulta del acta autorizada por mi con esta fecha número 144 de protocolo.

Dejo anotado este testimonio con el número 4.227, en el Libro Indicador número 3.

En Madrid, a doce de enero de dos mil siete.



LEY DE TASAS 8/89. DOCUMENTO NO SUJETO

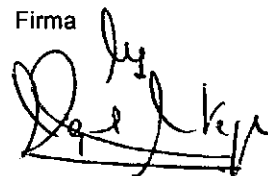


Apostille (o legalización única)  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)  
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

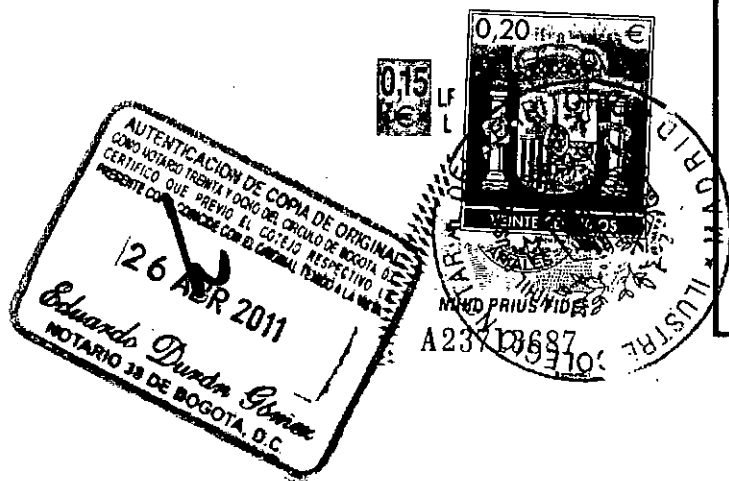
1. País: *España*  
El presente documento público
2. Ha sido firmado por **D. Manuel Richi Alberti**
3. Actuando en calidad de **NOTARIO**
4. Se halla sellado / timbrado con *el de su Notaría*

CERTIFICADO

5. En Madrid
6. El **17 . enero . 2007**
7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid.
8. Con el número **2865**
9. Sello / timbre:
10. Firma



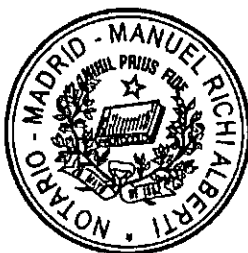
Don Miguel Ángel Mestanza Iturmendi  
Firma delegada del Decano



R0144-07.doc  
COPIAS

7N8655581

09/2006


**MANUEL RICHI ALBERTI**  
 NOTARIO

 Serrano nº 30 1º - 28001 - MADRID  
 Tel.: 91 209 23 00 - Fax: 91 209 23 45  
 e-mail: fedatarios@notariaserrano30.com

### ACTA DE EXHIBICIÓN DE DOCUMENTO

NUMERO: CIENTO CUARENTA Y CUATRO. \_\_\_\_\_

EN MADRID, a doce de enero de dos mil siete.

 Ante mí, **MANUEL RICHI ALBERTI**, Notario de  
 Madrid y de su Ilustre Colegio. \_\_\_\_\_

### COMPARECEN:

 LEY DE TASAS 8/89  
 Documento no sujeto

**DON ANTONIO NOBLEJAS SÁNCHEZ-GIL**, mayor de  
 edad, casado, vecino de Madrid, con domicilio a  
 estos efectos en la calle Caleruega, número 102,  
 con Documento Nacional de Identidad número  
 50051482-D. \_\_\_\_\_

**Y DON ALVARO QUIJANO RIESTRA**, mayor de edad,  
 casado, vecino de Madrid, con domicilio a estos  
 efectos en la calle Caleruega, número 102, con  
 Documento Nacional de Identidad número 13729346-W.—

Constan sus circunstancias personales de sus  
 manifestaciones. \_\_\_\_\_

### INTERVIENEN:

En notoria representación de la Sociedad  
 Mercantil Anónima "LABORATORIOS LICONSA,"



**S.A." Sociedad Unipersonal** (antes denominada LICONSA LIBERACIÓN CONTROLADA DE SUSTANCIAS ACTIVAS, S.A.); domiciliada en Barcelona, Gran Vía Carlos III, 98, 7º; constituida, por tiempo indefinido, y con otra denominación, por escritura otorgada ante el Notario de Barcelona Don José Solís Lluch, el 11 de Junio de 1979; cambiada su denominación por la de "Romikin, S.A.", por escritura otorgada ante el mismo Notario de Barcelona Sr. Solís Lluch, el 26 de Junio de 1979; **adaptados sus Estatutos** sociales a la vigente Ley de Sociedades Anónimas, por escritura otorgada ante el Notario de Barcelona Don José Luis Perales Sanz, el 20 de Julio de 1992, con el número 3345 de su protocolo; cambiada su denominación por la actual mediante escritura otorgada ante el Notario de Barcelona Don Luis Enrique Barberá Soriano, el 14 de Julio de 1995, con el número 1797 de su protocolo, **inscrita** la Sociedad en el Registro Mercantil de Madrid, al tomo 9942, folio 170, Sección 8, hoja **M-159185**; trasladado su domicilio a Barcelona por escritura otorgada ante el Notario de Madrid Don Juan Bolás Alfonso, el 3 de Diciembre de



7N8655580

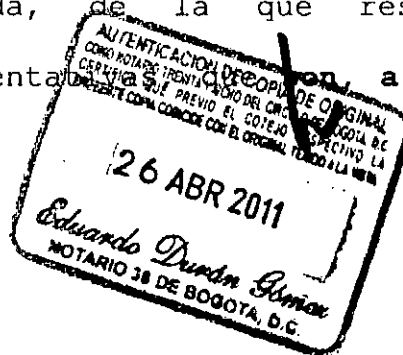
09/2006



1996, con el número 3803 de su protocolo, **inscrita** en el Registro mercantil de Barcelona al tomo 25808, folio 220, **hoja B-87044**, inscripciones 25ª y 26ª; cambiada su denominación por la actual mediante escritura otorgada ante el Notario de Barcelona Don José Luis perales Sanz, el 11 de mayo de 2006, número 1320 de protocolo, **inscrita** en el Registro Mercantil de Barcelona donde causó la inscripción 55ª.

Con CIF número A-08-576134.

Hacen uso del poder que aseguran vigente que se les confirió por acuerdo del Consejo de Administración de la Sociedad, de fecha 5 de mayo de 2006 elevado a público dicho acuerdo por escritura otorgada ante el Notario de Barcelona Don José Luis Perales Sanz, el 11 de Mayo de 2006, número 1322 de protocolo, y que causó en el Registro Mercantil la inscripción 57ª, cuya copia autorizada me ha sido exhibida, de la que resultan sus facultades representativas, a mi juicio, suficientes



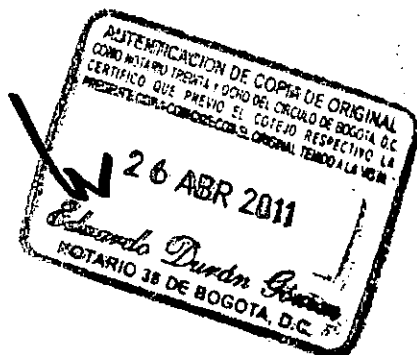
para la formalización de la presente acta. \_\_\_\_\_

Me aseguran los comparecientes la vigencia de su poder así como que subsiste la entidad a la que representa. \_\_\_\_\_

**IDENTIFICACIÓN Y JUICIO DE CAPACIDAD:** Les identifico por sus reseñados Documentos Nacionales de Identidad y **TIENEN**, a mi juicio, según intervienen, la capacidad legal e interés legítimo para formalizar la presente acta de exhibición de documento, a cuyo efecto, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ **MANIFIESTAN:** \_\_\_\_\_

Los señores comparecientes, **DON ANTONIO NOBLEJAS SÁNCHEZ-GIL y DON ALVARO QUIJANO RIESTRA**, en su condición de **Apoderados** de la sociedad "**LABORATORIOS LICONSA S.A.**" Sociedad Unipersonal, (antes denominada LICONSA LIBERACIÓN CONTROLADA DE SUSTANCIAS ACTIVAS, S.A.) me exhiben un ejemplar de un documento redactado a doble columna en español y en inglés, que comprende una autorización especial para obtención de Patentes y que, según dicen, va a surtir efectos solamente fuera de España, en **COLOMBIA**; que estampan en mi presencia su firma en el referido documento, y que conocen su contenido y



7N8655579

09/200



que libre y voluntariamente, quieren que produzca los efectos que le sean aplicables conforme a lo previsto en las leyes de **COLOMBIA; incorporo a esta matriz FOTOCOPIA** exacta de el indicado documento, extendido en un solo folio mecanografiado por una sola de sus caras.\_\_\_\_\_

Y **me requieren** para la legitimación de su firma en el expresado documento, con referencia a su identidad y al consentimiento prestado al contenido del mismo.\_\_\_\_\_

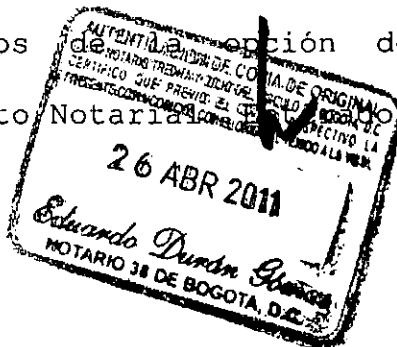
Acepto el requerimiento.\_\_\_\_\_

#### **AUTORIZACIÓN**

Hago las reservas y advertencias legales.\_\_\_\_\_

Formulo, igualmente, las reservas legales relativas al artículo 5 de la LO 15/1999, de Protección de datos de Carácter Personal.\_\_\_\_\_

Permito a los señores comparecientes la lectura de esta acta, porque así lo solicitan después de advertidos de la opción del artículo 193 del Reglamento Notarial, según me dicen, por



la lectura que ha practicado y por mis explicaciones verbales, los señores comparecientes hacen constar su aprobación al contenido del acta, y la firman conmigo, el Notario.\_\_\_\_\_

Yo, el Notario, doy fe de la identidad de los otorgantes, de que a mi juicio tienen capacidad y legitimación, de que el consentimiento ha sido libremente prestado y de que el otorgamiento se adecua a la legalidad y a la voluntad debidamente informada de los otorgantes o intervinientes.\_\_\_\_\_

Del íntegro contenido de esta acta, extendido en tres folios del Timbre del Estado de papel exclusivo para documentos notariales, serie 7Q, números 8806172, 8806173, y el del presente, yo, el Notario, DOY FE.\_\_\_\_\_

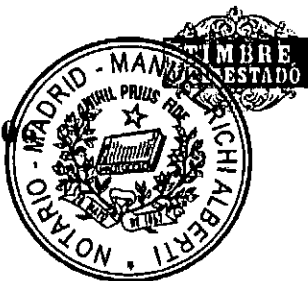
Siguen las firmas de los comparecientes.-  
Signado Manuel Richi.- Rubricados y sellados.\_\_\_\_\_

**DILIGENCIA DE LEGITIMACIÓN:** Referida al acta número 144 del año dos mil siete, de mi protocolo general ordinario. El mismo día, tras la autorización del acta precedente, extendiendo en el documento reseñado, tras la firma de los señores comparecientes, el siguiente testimonio:\_\_\_\_\_



7N8655578

09/200



Yo, **MANUEL RICHI ALBERTI**, Notario de Madrid y  
de su Ilustre Colegio,\_\_\_\_\_

**DOY FE:** de que considero legítimas y legitimo  
las firmas que anteceden de **DON ANTONIO NOBLEJAS  
SÁNCHEZ-GIL**, con Documento Nacional de Identidad  
número 50051482-D, y de **DON ÁLVARO QUIJANO RIESTRA**,  
con Documento Nacional de Identidad número 13729346-  
W, a quienes identifico por sus reseñados DD.NN.II.,  
porque las han estampado en mi presencia, hallándose  
con capacidad y tras manifestar que conocen y  
consienten el contenido del documento, según resulta  
del acta autorizada por mi con esta fecha número 144  
de protocolo.\_\_\_\_\_

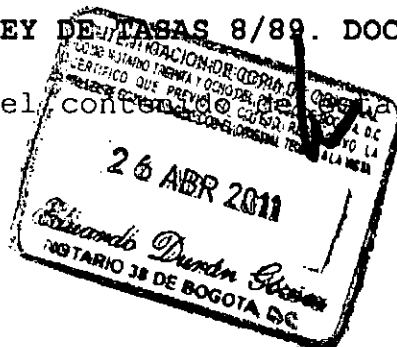
Dejo anotado este testimonio con el número  
4.227, en el Libro Indicador número 3.\_\_\_\_\_

En Madrid, a doce de enero de dos mil siete.

Están mi signo, firma y rúbrica y el sello  
oficial de mi Notaría.\_\_\_\_\_

**LEY DE TASAS 8/89. DOCUMENTO NO SUJETO.**\_\_\_\_\_

Del contenido de esta diligencia, que comienza





7N8655577

09/200

**Castillo Grau & Associates**

Law Offices  
P.O. Box 251473  
Bogotá, Colombia

**FOR PATENTS AND TRADEMARKS IN  
COLOMBIA**

**(1) LABORATORIOS LICONSA, S.A.**

domiciliado en Gran Via Carlos III, 98, 08028 Barcelona

nombra al Dr. Germán Castillo Grau y/o Adriana Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone

con oficinas en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12 en Bogotá, D.C., Colombia como sus representantes con autorización especial amplia y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la Obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Diseños Industriales, de Nombres y Enseñas Comerciales, lo mismo que traspasos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre y domicilio, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir, y tomar en fin todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones y recibir notificaciones

Dado y firmado en Madrid el 12 de enero de 2007

Firma/Signature

Antonio NOBLEJAS SANCHEZ

**(1) LABORATORIOS LICONSA, S.A.**

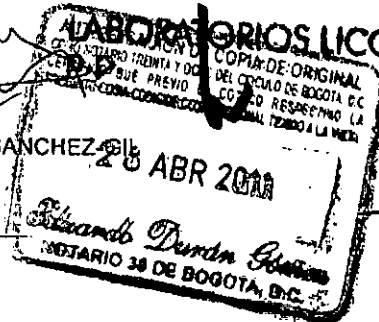
domiciled in Gran Via Carlos III, 98, 08028 Barcelona

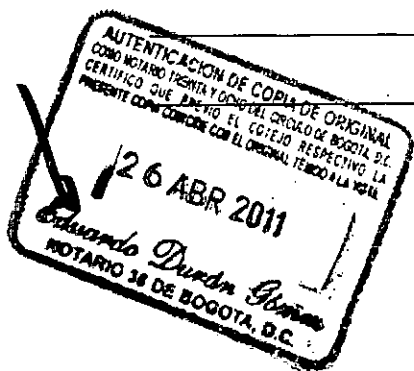
hereby appoint Dr. Germán Castillo Grau and/or Adriana Castillo-Gibsone and/or Luis Felipe Castillo-Gibsone

with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12<sup>th</sup> Floor in Bogotá, Colombia as our representatives with special ample and sufficient authorization to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Patents of Invention, registration of Trade or Service Marks, Industrial Designs, of Commercial Names and Ensigns, as well as assignments, extensions, renewals, changes of names and addresses, registration of licences of exploitation and licences of use referring to said actions who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals and claims, apply for precautionary measures, to accept on our behalf and representation the assignment of rights on invention and titles of invention that may be given to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquiescence or receipt, to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case oppositions are presented to intervene as plaintiff or defendant, with all necessary legal faculties. This power includes the faculties to receive, desist, compromise, transact, substitute it in all or in part, to revoke substitutions and to receive notifications.

Given and signed in Madrid, this 12 January 2007

Alvaro QUIJANO RIESTRA





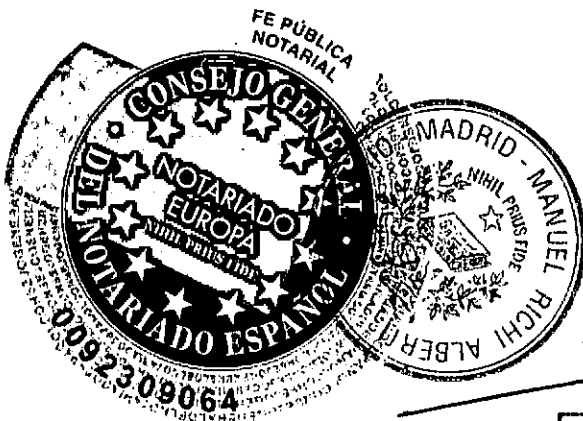
ES....

7N8655576

09/2006



...COPIA EXACTA DE SU MATRIZ DONDE QUEDA ANOTADA. A INSTANCIA DE "LABORATORIOS LICONSA, S.A.", LA EXPIDO EN SEIS FOLIOS DEL TIMBRE DEL ESTADO DE PAPEL EXCLUSIVO PARA DOCUMENTOS NOTARIALES, SERIE 7N, NÚMEROS 8655581, LOS CUATRO ANTERIORES EN ORDEN CORRELATIVO DECRECIENTE, Y EL DEL PRESENTE, EN MADRID, A DIECISEIS DE ENERO DE DOS MIL SIETE. DOY FE.



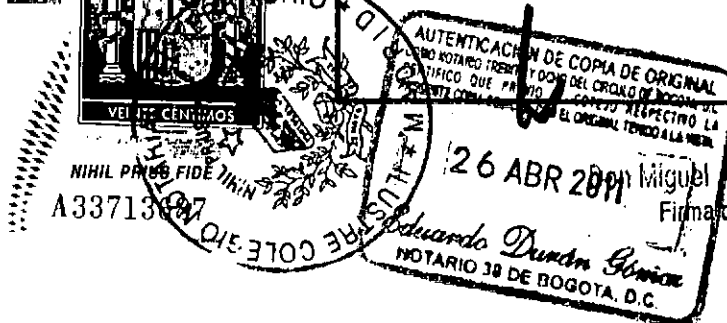
*[Handwritten signature]*

Apostille (o legalización única)  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)  
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. País: *España*  
El presente documento público
2. Ha sido firmado por *D. Manuel Richi Alberti*
3. Actuando en calidad de *NOTARIO*
4. Se halla sellado/timbrado con el de su Notaría  
CERTIFICADO
5. En Madrid 6. El *17 ENE. 2007*
7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid
8. Con el número *2864*
9. Sello/timbre: 10. Firma: *[Handwritten signature]*



NIHIL PRORSUS FIDEI  
A3371367



Miguel Angel Mostanza Iturmendi  
Firma delegada del Decano

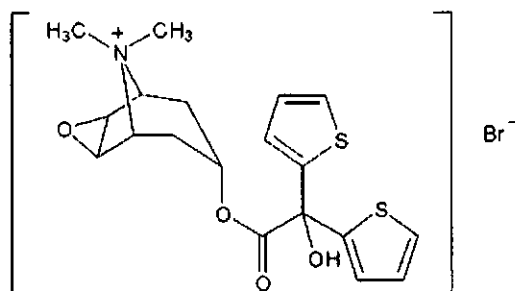
Eduardo Duro Giron  
NOTARIO 38 DE BOGOTÁ, D.C.

## Partículas inhalables que comprenden tiotropio

La presente invención se refiere a partículas inhalables que comprenden una forma amorfa de tiotropio estabilizada con un agente estabilizante, y a esas partículas opcionalmente mezcladas con uno o más excipientes gruesos. También se refiere a una composición farmacéutica que las comprende, a un procedimiento para su preparación y a su uso en el tratamiento del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

### ANTECEDENTES

El bromuro de tiotropio es un antagonista de los receptores muscarínicos con un efecto anticolinérgico muy eficaz usado como broncodilatador de acción prolongada. Fue descrito por primera vez en la Solicitud de Patente Europea EP 418716 y posee la siguiente estructura química:



El bromuro de tiotropio se usa en el tratamiento de las enfermedades respiratorias, en particular la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma.

Se conocen diferentes sales (cloruro, bromuro, yoduro, etc.) de este producto así como también varias de sus formas cristalinas.

En el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma o EPOC, es útil administrar el principio activo por inhalación. Comparado con otros inhaladores, los inhaladores de polvo seco (DPI) ofrecen flexibilidad en cuanto al rango posológico teórico, que es la cantidad de principio activo que puede administrarse en una sola inhalación, lo que les hace especialmente interesante como

dispositivo de administración. Por lo tanto, el uso de polvos inhalables que contienen principios activos para su administración con un DPI reviste una importancia especial.

Para que el principio activo sea capaz de penetrar en los pulmones debe ser inhalable; esto es, debe estar presente en partículas de un tamaño entre 1 y 10  $\mu\text{m}$ . Las partículas microfinas de ese tamaño se pueden obtener, por ejemplo, mediante micronización, precipitación controlada en disolventes adecuados o secado por atomización si se seleccionan, controlan y desarrollan adecuadamente las condiciones del procedimiento.

Tradicionalmente, los polvos secos se han formulado como fármaco micronizado mezclado con un vehículo de partícula gruesa, por lo general lactosa. Formulaciones de polvo seco de tiotropio micronizado mezclado con un vehículo de partícula gruesa también han sido descritas en el estado de la técnica. Por ejemplo, EP 1292281 describe un procedimiento de preparación que incluye micronización comprendiendo varias etapas de mezclado de los excipientes. Sin embargo, la micronización es un método escasamente reproducible y muy influido por la variabilidad, aunque ésta sea pequeña, de los materiales de partida. Además, estas composiciones, incluido el fármaco que comercializa Boehringer Ingelheim, Spiriva<sup>®</sup>, han demostrado un escaso rendimiento en cuanto a la dispersabilidad y la fracción de partículas finas. Por otra parte, el procedimiento para su preparación muestra la dificultad de obtener mezclas homogéneas entre el tiotropio y los vehículos de partícula fina y gruesa, ya que se necesitan muchos pasos de mezclado y muy largos. En otro ejemplo, EP1508330 describe una cápsula que contiene tiotropio mezclado con un excipiente, preferiblemente contiene bromuro de tiotropio cristalino. Sin embargo, el agente estabilizante se mezcla mecánicamente con las partículas de tiotropio amorfo, esto significa que no hay un contacto directo entre el agente estabilizante y el tiotropio amorfo.

Por tanto, existe la necesidad de mejorar las composiciones inhalables de polvo seco de tiotropio para evitar los inconvenientes de las formulaciones del estado de la técnica y mejorar la homogeneidad de las mezclas de polvos, la fluidez del polvo y/o la dispersión del polvo y sus propiedades aerodinámicas.

## RESUMEN DE LA INVENCION

Los inventores han descubierto una forma amorfa anhidra del tiotropio estabilizada con un agente estabilizante que proporciona composiciones de polvo inhalable con un elevado grado de homogeneidad y menos fluctuaciones en las propiedades de dispersión. Estos factores son cruciales para garantizar la liberación de la proporción inhalable del principio activo de forma reproducible en cantidades constantes y con la menor variabilidad posible. Las composiciones de la invención también presentan mejores propiedades de flujo, una elevada dispersabilidad y una Fracción de Partículas Finas (FPF) mejorada usando un inhalador de polvo seco apropiado, como se mostrará en los ejemplos.

- Es más, a diferencia de lo que ocurre en la preparación de partículas inhalables que contienen una forma cristalina, para la que son necesarias unas condiciones estrictas y laboriosas de proceso para obtener la forma deseada, las partículas inhalables de la invención se pueden obtener mediante un procedimiento simple y rápido, puesto que se encuentran en forma amorfa.
- Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a partículas inhalables que comprenden una forma amorfa anhidra del tiotropio estabilizada con un agente estabilizante, en particular un derivado de azúcar. Las partículas inhalables pueden comprender una matriz en la que se dispersa intimamente el tiotropio en estado molecular, o tiotropio amorfo dispersado en la superficie del agente estabilizante, por ejemplo, las partículas del agente estabilizante están recubiertas por una capa fina de tiotropio amorfo.

En fármacos como el tiotropio, de una eficacia particularmente alta, sólo se necesitan pequeñas cantidades del principio activo en cada dosis individual para lograr el efecto terapéutico deseado. En consecuencia, el principio activo debe diluirse con una o más sustancias farmacológicamente inactivas (excipientes apropiados) para obtener polvos fluyentes. La dilución debe ser tal que la cantidad descargada por el inhalador de polvo contenga exactamente la dosis deseada. Estos excipientes farmacológicamente inactivos no sólo se usan como diluyentes, sino también por su capacidad de dotar a la composición de polvo de unas buenas propiedades de flujo, facilitando con ello el procedimiento de mezcla.

Uno de los métodos para mejorar la fluidez del polvo se refiere al uso de uno o más excipientes gruesos. Estos excipientes gruesos usados como vehículos deben

tener un tamaño de partícula que los haga no inhalables, ya que las partículas microfinas tienden a desarrollar una fuerte adhesión y cohesión que a su vez genera propiedades reológicas deficientes y agregación del polvo. Por ello, es ventajoso mezclar las partículas inhalables de la invención con uno o más excipientes gruesos de un tamaño medio de partícula de 15 a 250  $\mu\text{m}$ .

Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere a las partículas inhalables que comprenden una forma amorfa del tiotropio estabilizada con un agente estabilizante, en particular un derivado de azúcar, en el que las partículas se mezclan con uno o más excipientes gruesos de un tamaño medio de partícula de 15 a 250  $\mu\text{m}$ . Estas partículas también se denominarán en el presente documento como partículas mezcladas con uno o más excipientes gruesos.

Se ha descubierto que la forma amorfa del tiotropio estabilizada con un agente estabilizante de la presente invención también permite obtener formulaciones de polvo seco con una fluidez aceptable utilizando sólo componentes finos. Como se explicará a continuación con más detalle, esto se puede lograr preparando partículas inhalables por un método de secado adecuado a partir de soluciones de tiotropio y un agente estabilizante con la dilución apropiada. Por tanto, en un caso semejante, en el que no es necesario usar excipientes gruesos, no se requiere una etapa de mezclado.

Las partículas inhalables de la presente invención, como se ha descrito antes, incluidas las partículas inhalables sin excipiente grueso y las partículas inhalables con uno o más excipientes gruesos, se pueden administrar a pacientes que sufren una enfermedad respiratoria en forma de una composición farmacéutica apropiada. Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden partículas inhalables de la presente invención según lo antes definido, incluidas las partículas inhalables sin excipiente grueso y las partículas inhalables con uno o más excipientes gruesos. Estas composiciones se describirán más adelante.

Las partículas inhalables de la invención pueden prepararse convenientemente con un método de secado apropiado a partir de una solución o suspensión de tiotropio- agente estabilizante. Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar partículas inhalables que consta de las siguientes

etapas:

- a) disolución o dispersión del agente estabilizante en un disolvente volátil miscible en agua que opcionalmente contiene agua, para formar una solución o una suspensión;
- 5 b) disolución de una sal de tiotropio, o un solvato de la misma, o una forma sólida de la misma, en un disolvente volátil miscible en agua que opcionalmente contiene agua.
- c) mezclado de la solución de la etapa b) y la solución o suspensión de la etapa a).
- 10 d) secado por atomización de la solución/ suspensión de la etapa c) para obtener las partículas deseadas.

Como se dijo anteriormente, las partículas de tiotropio estabilizadas con el agente estabilizante pueden mezclarse con uno o más excipientes gruesos. Por ello, otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para su preparación, que  
15 comprende las etapas a) a d) antes definidas, y adicionalmente comprende la etapa de mezclado de las partículas de la etapa d) con uno o más excipientes gruesos de un tamaño medio de partícula de 15 a 250  $\mu\text{m}$ .

Según lo descrito anteriormente, las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento de determinadas enfermedades respiratorias. Por tanto, otro  
20 aspecto de la presente invención se refiere a las partículas inhalables antes definidas, para uso en el tratamiento del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Por tanto, este aspecto se refiere al uso de partículas inhalables según lo definido previamente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma o la EPOC, y puede también formularse como un  
25 método para el tratamiento del asma o la EPOC que comprende la administración de una cantidad efectiva de las partículas inhalables de la invención previamente definidas, incluidas las partículas inhalables sin excipiente grueso y las partículas inhalables con uno o más excipientes gruesos, en una persona que tenga necesidad de la misma.

30 Estos aspectos de la presente invención se seguirán describiendo con detalle en el siguiente apartado de descripción detallada. Salvo indicación contraria, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado al entendido habitualmente por un experto en la materia a la que

pertenece esta invención. En la práctica de la presente invención se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento. A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Los aspectos, ventajas y características adicionales de la invención serán evidentes para los expertos después de examinar la descripción o pueden aprenderse con la práctica de la invención.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 La FIG. 1 muestra la configuración PXRD del bromuro de tiotropio sin tratar (A) y del bromuro de tiotropio secado por atomización después de un almacenamiento de 6 meses a 25°C (B).

La FIG. 2 muestra la configuración PXRD del polvo de lactosa-bromuro de tiotropio secado por atomización obtenido a partir de soluciones de etanol-agua justo después del secado por atomización (A) y después del almacenamiento de 6 meses a 25 °C (B).

La FIG. 3 muestra las imágenes SEM de polvos secados por atomización obtenidos del tiotropio-lactosa en solución a diferentes aumentos.

La FIG. 4 muestra las imágenes SEM de polvos secados por atomización obtenidos del tiotropio-lactosa en suspensión a diferentes aumentos.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Según la invención, un primer aspecto se refiere a las partículas inhalables que comprenden una forma anhidra amorfa del tiotropio estabilizada con un agente estabilizante como se define arriba.

El término tiotropio se refiere a cualquier sal farmacológicamente aceptable que comprende tiotropio como catión de amonio libre y un anión como contraión.

Ejemplos no excluyentes de las sales de tiotropio que pueden usarse dentro del ámbito de la presente invención son aquellos compuestos que contienen, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, metansulfonato, para-toluensulfonato, bencensulfonato o metilsulfato. Según la invención, el tiotropio presente en la forma amorfa estabilizada es anhidro. En una realización preferida, las partículas inhalables de la invención comprenden una forma amorfa estabilizada de una sal de tiotropio con un agente estabilizante. En una realización preferida, la sal de tiotropio es bromuro de tiotropio. El término tiotropio base se refiere al tiotropio como catión amonio libre.

El agente estabilizante aquí descrito debe ser capaz de estabilizar el principio activo. Se refiere a cualquier ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable (ej. cualquier excipiente farmacéutico) que pueda ser utilizado en las composiciones de acuerdo con la invención, con objeto de prevenir o disminuir la transformación química (ej. desde una forma amorfa a una forma cristalina) y/o la degradación química (ej. mediante hidrólisis, oxidación u otro mecanismo de degradación) del tiotropio. Esto significa que la transformación física de tiotropio amorfo o su degradación química durante el almacenamiento (ej. A 25°C/60%HA, 30°C/65%HA o 40°C/75%HA) es más lento cuando las partículas inhalables contienen en su composición ambos un agente estabilizante y el tiotropio amorfo, en comparación con las partículas inhalables que contienen sólo tiotropio amorfo.

En una realización de la invención, el agente estabilizante puede ser un derivado del azúcar. Ejemplos no excluyentes de derivados del azúcar son monosacáridos como la glucosa o la arabinosa, disacáridos como la lactosa, sacarosa, maltosa o trehalosa, oligo y polisacáridos como dextrano y polialcoholes como sorbitol, manitol o glicerol. En una realización preferida el agente estabilizante es lactosa (anhidra o monohidratada).

Dentro del ámbito de la presente invención, el término "amorfo" significa que la formulación de polvo tiene un contenido inferior al 10% de fracciones cristalinas.

El término "inhalable" significa que las partículas son adecuadas para la administración pulmonar. Las partículas inhalables pueden dispersarse e inhalarse con un inhalador, para que las partículas penetren en los pulmones y puedan desarrollar una actividad sistémica opcionalmente a través de los alvéolos.

En una realización de la invención, las partículas inhalables que comprenden la matriz amorfa de tiotropio y el agente estabilizante tienen un tamaño aerodinámico medio de partícula de hasta 10  $\mu\text{m}$ . En una realización preferida, el tamaño aerodinámico medio de partícula se encuentra en el intervalo 0,5  $\mu\text{m}$ -6  $\mu\text{m}$ .

5

En una realización preferida, el % de bromuro de tiotropio en peso relativo al peso del bromuro de tiotropio y agente estabilizante está comprendido entre 0,1%-10%, preferiblemente entre 4%-8%.

En la presente invención, las partículas inhalables comprenden una forma amorfa de tiotropio estabilizada con un agente estabilizante. El término "forma de tiotropio amorfa estabilizada" como se describe en la invención se refiere a las composiciones obtenidas mediante los procedimientos de producción utilizados en el ámbito de la invención para obtener partículas inhalables que contienen un agente estabilizante y tiotropio amorfo.

El término "forma amorfa estabilizada" incluye ambas partículas, donde la forma amorfa de tiotropio estabilizada con el agente estabilizante consta de: a) una matriz en la que se dispersa íntimamente el tiotropio en estado molecular, ej. partículas inhalables obtenidas mediante una solución que contienen ambos el agente estabilizante y el tiotropio; y b) tiotropio amorfo dispersado en la superficie del agente estabilizante, ej. el agente estabilizante está cubierto con una capa fina de tiotropio amorfo, en ese caso las partículas inhalables son obtenidas mediante secado de una suspensión de agente estabilizante que contiene tiotropio en solución.

En ambos casos el contacto estrecho entre el agente estabilizante y el tiotropio amorfo (ej. un contacto íntimo entre las moléculas del agente estabilizante y tiotropio, o un contacto íntimo entre las partículas de agente estabilizante y la capa de recubrimiento de tiotropio amorfo) es necesario para obtener una forma amorfa estabilizada de tiotropio. Esto significa que se obtiene una estabilidad mejor del tiotropio amorfo cuando las partículas inhalables son obtenidas mediante el uso de los procedimientos de producción de la invención, en comparación a los procesos de producción basados en el uso de un paso único de mezcla, en el cual el agente estabilizante se mezcla mecánicamente con partículas de tiotropio amorfo (ej. utilizando un mezclador apropiado para la mezcla de polvos farmacéuticos).

Para obtener composiciones de inhalación con buenas propiedades de flujo puede ser necesario mezclar las partículas inhalables que comprenden una forma amorfa de tiotropio estabilizada y un agente estabilizante con uno o más excipientes gruesos.

- 5 Por tanto, dependiendo de la relación tiotropio-agente estabilizante, cuando la forma amorfa de tiotropio estabilizada con un agente estabilizante comprende una matriz en la que se dispersa el tiotropio intimamente en estado molecular, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse tanto a partir de:
- 10 a) las partículas obtenidas después de aplicar el método de secado adecuado; como de b) las partículas obtenidas después de aplicar el método de secado adecuado mezcladas convenientemente con uno o más excipientes gruesos de un tamaño medio de partícula de 15 a 250  $\mu\text{m}$ .

- Cuando la forma amorfa de tiotropio estabilizada con un agente estabilizante comprende tiotropio amorfo dispersado en la superficie del agente estabilizante,
- 15 las composiciones farmacéuticas de la invención deben prepararse a partir de las partículas obtenidas después de aplicar el método de secado adecuado, convenientemente mezcladas con uno o más excipientes gruesos de un tamaño medio de partícula de 15 a 250  $\mu\text{m}$ .

- En una realización preferida de la invención, únicamente se usa un excipiente
- 20 grueso y que tiene preferiblemente un tamaño medio de partícula de 50-150  $\mu\text{m}$ .

- El agente estabilizante y los excipientes gruesos se pueden basar en compuestos químicamente idénticos o sustancias diferentes. En una realización particular, el agente estabilizante y el excipiente grueso comprenden el mismo compuesto químico. En una realización preferida, el agente estabilizante y el excipiente
- 25 grueso comprenden lactosa, opcionalmente en forma de monohidrato.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferiblemente de 0,02% a 0,8% de tiotropio base.

- A menos que se indique lo contrario, los porcentajes dados en el ámbito de la
- 30 presente invención son siempre porcentajes en peso.

Preferiblemente, las composiciones de la invención son en forma de cápsula para inhalación. La cápsula puede estar formada por varios materiales, tales como gelatina, derivados de celulosa, almidón, derivados de almidón, quitosano y plásticos sintéticos. En una realización preferida, la cápsula está formada por derivados de la celulosa. Ejemplos no excluyentes de estos derivados son hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, hidroximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa. En una realización más preferida de la invención, la cápsula de inhalación comprende HPMC. En la realización más preferida, las cápsulas de HPMC presentan una humedad residual baja (contenido en agua inferior al 4%).

Las partículas inhalables de la invención pueden prepararse partiendo de una solución o de una suspensión del agente estabilizante en un disolvente apropiado. Una ventaja del presente método es que las composiciones farmacéuticas de la invención dan valores de pH neutros después de la disolución en agua. Esto es muy interesante en cuanto a la tolerancia pulmonar ya que los valores de pH neutros de los pulmones no deben modificarse después de la inhalación.

En el caso de partir de una solución del agente estabilizante, el agente estabilizante se disuelve en un disolvente miscible en agua que contiene agua (solución de la etapa a), y esta solución se mezcla con la solución obtenida del tiotropio en el mismo disolvente (solución de la etapa b). En este caso, como será obvio para un experto en la materia, estos pasos puede realizarse en cualquier orden con el fin de obtener una solución que contenga tiotropio y el agente estabilizante. Después de aplicar el método de secado adecuado, las partículas resultantes obtenidas comprenden una matriz en la que se dispersa intimamente el tiotropio en estado molecular en el agente estabilizante (es decir, se forma una matriz de lactosa que contiene tiotropio) para obtener un efecto estabilizante efectivo sobre el principio activo en forma amorfa.

Según lo descrito anteriormente, según las cantidades relativas de tiotropio y del agente estabilizante usadas, puede no ser necesario mezclar las partículas obtenidas con uno o más excipientes gruesos para obtener composiciones con unas buenas propiedades de flujo. Por tanto, a una dilución apropiada, preferiblemente 0,02%-0,8% de tiotropio/tiotropio y agente estabilizante, no hay que añadir más excipiente grueso, y no se requiere el paso de mezclado, de modo

que se consigue una buena homogeneidad del polvo.

Cuando las partículas inhalables de la invención se preparan a partir de una suspensión del agente estabilizante, las etapas a) y b) se realizan preferiblemente por separado, y más preferiblemente, el agente estabilizante primero se dispersa y homogeneiza (por ejemplo, mediante una homogeneización a velocidad o presión alta) con el fin de obtener una suspensión homogénea del agente estabilizante, antes de añadir la solución del principio activo (solución de la etapa b). En este caso, después de aplicar el método de secado adecuado, las partículas resultantes comprenden tiotropio amorfo dispersado en la superficie de las partículas del agente estabilizante. En este caso, el agente estabilizante preferiblemente está en forma de partículas de un tamaño medio de partícula de 1-9  $\mu\text{m}$ .

El sistema disolvente usado en la preparación de las partículas inhalables antes descrito consta de un disolvente volátil miscible en agua que opcionalmente contiene agua. Según lo explicado más arriba, la presencia de agua da lugar a soluciones del agente estabilizante, mientras que su ausencia da lugar a suspensiones del mencionado compuesto. Si se usa una solución del agente estabilizante, según la cantidad de agente estabilizante usada, debe añadirse el disolvente miscible con agua apropiado para disolver totalmente el agente estabilizante. Por otra parte, el principio activo siempre está disuelto. Preferiblemente, el disolvente volátil miscible con agua es un alcohol ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ). El término alcohol ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) se refiere a una cadena alquílica lineal o ramificada que comprende de 1 a 4 átomos de carbono y uno o más grupos hidroxilo. Este término incluye, entre otros, metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol. En una realización preferida de la invención, el disolvente alcohólico usado es etanol o isopropanol.

El método de secado utilizado es por atomización. Este método de secado usado es el secado por atomización. Este método permite ayudar a obtener un control preciso del tamaño medio de partícula y de la distribución del tamaño de partícula, y también a mejorar las propiedades macroscópicas del polvo como la fluidez y la dispersabilidad. Un secador por atomización típico permite recuperar tamaños de partícula entre 0,5 y 30  $\mu\text{m}$ . El límite inferior viene dado por la separación del ciclón usado: ya no se pueden separar partículas más pequeñas y van al filtro.

Los procedimientos descritos para la preparación de las partículas inhalables presentan la ventaja de que evita la micronización al usar un procedimiento más reproducible, ya que la micronización es un método escasamente reproducible y muy dependiente de las propiedades físicas del material de partida. En el caso de la presente invención, el material de partida (compuesto tiotropio) puede estar en cualquier forma física, ya que primero se disuelve. Por tanto, el compuesto de partida tiotropio puede ser cualquier sal de tiotropio o un solvato del mismo, o cualquier forma sólida del mismo, incluida la forma racémica o cualquiera de sus enantiómeros o mezclas de éstos.

Según lo antes mencionado, las partículas inhalables de la invención muestran una mayor fracción de partículas finas. El término "fracción de partículas finas" (FPF) describe la porción inhalable de un polvo. La FPF es la dosis (expresada en % en peso) de partículas con un diámetro aerodinámico inferior a 5 µm en relación con la dosis teórica (Dosis de partículas finas/Dosis cargada x 100). La dosis de partículas finas (DPF) puede determinarse por los métodos descritos en la USP y la Farmacopea Europea para el análisis aerodinámico de partículas finas. En un polvo que es muy dispersable, la FPF es superior al 20%, preferiblemente superior al 30%. El término "diámetro aerodinámico medio de partícula", también denominado mediana del diámetro aerodinámico de masa (MMAD), indica el tamaño aerodinámico de partícula al cual el 50% de las partículas del polvo posee un diámetro aerodinámico más pequeño.

## EJEMPLOS

Se presentan los siguientes ejemplos con fines ilustrativos y no significa que sean exclusivos de la presente invención.

25

### Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

La determinación del contenido de tiotropio en las formulaciones secadas por atomización y de las mezclas finales de tiotropio-lactosa se realizó por HPLC.

El sistema HPLC es un sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HP 1200, Agilent technologies, Bélgica), equipado con una bomba cuaternaria, un inyector automático y un detector UV DAD ajustado a 238 nm. El sistema de

separación fue una columna C18 de fase inversa de acero inoxidable de 125 mm x 4 mm (5 µm de tamaño de partícula) (Alltima, Alltech, Bélgica). Se inyectaron muestras de un volumen de 100 µl. La temperatura se ajustó a 35 °C y la velocidad de flujo fue de 0,8 ml/min. El tiempo de ejecución fue de 10 minutos.

5

- *Tampón*:  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  100 mM ajustado a pH 4 con ácido o-fosfórico.
- *Fase móvil*: 80 vol. de tampón fosfato: 20 vol. de acetonitrilo.
- *Fase de dilución*: 75 vol. de agua: 25 vol. de metanol.

En la tabla 1 se muestran las soluciones patrón que contienen tiotropio.

10 Soluciones patrón

S1: 2,5 mg de bromuro de tiotropio monohidrato en 10 ml de metanol (= 200 µg/ml de tiotropio base)

S2: 1,0 ml de solución S1 en 25 ml de fase de dilución (= 8 µg/ml)

25

Tabla 1

| Patrones | Vol. de S2 (ml)/ Vol. total (ml) | Conc. de tiotropio base (µg/ml) |
|----------|----------------------------------|---------------------------------|
| 1        | 0,250/100                        | 0,02                            |
| 2        | 0,250/50                         | 0,04                            |
| 3        | 0,200/20                         | 0,08                            |
| 4        | 0,400/20                         | 0,16                            |
| 5        | 1,0/20                           | 0,40                            |
| 6        | 2,0/20                           | 0,80                            |
| 7        | 4,0/20                           | 1,60                            |
| 8        | 5,0/20                           | 2,00                            |

Preparación de formulaciones estables de tiotropio secadas por atomización

a) Preparación de partículas inhalables que comprenden bromuro de tiotropio y

- 5      lactosa microfina (Lactochem, Borculo; tamaño medio de partícula de aproximadamente 8 µm)

Las formulaciones se prepararon, a escala de laboratorio, mediante secado por atomización en una secador Mini-Spray Büchi B-191a (Büchi laboratory - Techniques, Suiza).

- 10    Se prepararon diferentes soluciones y suspensiones en etanol o isopropanol que contenían o no diferentes cantidades de agua.

- 15    En primer lugar, se disolvió o dispersó la lactosa en el medio disolvente para obtener soluciones (en presencia de cantidades suficientes de agua) o suspensiones (en ausencia de agua). A continuación se disolvió el bromuro de tiotropio en el medio disolvente y se mezclaron las soluciones o suspensión y solución obtenidas. En ausencia de agua, la lactosa primero se dispersó y homogeneizó (por ejemplo, mediante una homogeneización a alta velocidad o alta presión) para obtener una suspensión homogénea, antes de añadir la solución de tiotropio.

Después se secaron las preparaciones por atomización bajo agitación constante. En el secado por atomización se usaron las siguientes condiciones: flujo de aire de atomización, 800 l/h; flujo de aire de secado, 35 m<sup>3</sup>/h; velocidad de carga de la suspensión, 3,5-4,0 g/min; tamaño de la boquilla, 0,5 mm. La temperatura de entrada se estableció en 70°C o 120°C (en presencia de agua) y, en estas condiciones, la temperatura de salida varió entre 44°C y 46°C o 65°C y 68°C. El polvo resultante se insufló a través del separador del ciclón y se recogió en un recipiente. Los polvos se conservaron en desecadores a diferentes condiciones de temperatura (25°C, 40°C y 60°C).

Con este procedimiento se obtuvieron los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1: Solución de tiotropio-lactosa en etanol-agua

|                                  |         |
|----------------------------------|---------|
| Etanol                           | 100 g   |
| Agua                             | 100 g   |
| Lactosa microfina                | 4,480 g |
| Bromuro de tiotropio monohidrato | 0,360 g |

Ejemplo 2: Solución de tiotropio-lactosa en isopropanol-agua

|                                  |         |
|----------------------------------|---------|
| Isopropanol                      | 100 g   |
| Agua                             | 100 g   |
| Lactosa microfina                | 4,480 g |
| Bromuro de tiotropio monohidrato | 0,360 g |

Ejemplo 3: Suspensiones de tiotropio-lactosa en etanol

|                                  |         |
|----------------------------------|---------|
| Etanol                           | 200 g   |
| Lactosa microfina                | 4,480 g |
| Bromuro de tiotropio monohidrato | 0,360 g |

Ejemplo 4: Suspensiones de tiotropio-lactosa en isopropanol

|                                  |         |
|----------------------------------|---------|
| Isopropanol                      | 200 g   |
| Lactosa microfina                | 4,480 g |
| Bromuro de tiotropio monohidrato | 0,360 g |

Ejemplo 5: Solución de tiotropio-lactosa en etanol-agua

|   |                                                         |         |
|---|---------------------------------------------------------|---------|
| 5 | Etanol                                                  | 100 g   |
|   | Agua                                                    | 100 g   |
|   | Lactosa monohidrato 200 mesh                            | 4,480 g |
|   | (tamaño medio de partícula de aprox. 74 $\mu\text{m}$ ) |         |
|   | Bromuro de tiotropio monohidrato                        | 0,360 g |

10 Ejemplo 6: Solución de tiotropio-lactosa en isopropanol-agua

|    |                                                         |         |
|----|---------------------------------------------------------|---------|
|    | Isopropanol                                             | 100 g   |
|    | Agua                                                    | 100 g   |
|    | Lactosa monohidrato 200 mesh                            | 4,480 g |
|    | (tamaño medio de partícula de aprox. 74 $\mu\text{m}$ ) |         |
| 15 | Bromuro de tiotropio monohidrato                        | 0,360 g |

Ejemplo 7: Solución de tiotropio-lactosa en etanol-agua

|    |                                  |         |
|----|----------------------------------|---------|
|    | Etanol                           | 500 g   |
|    | Agua                             | 500 g   |
|    | Lactosa microfina                | 88,02 g |
| 20 | Bromuro de tiotropio monohidrato | 0,360 g |

- b) Preparación de partículas inhalables obtenidas en el paso a) mezcladas con un excipiente grueso: lactosa monohidrato 200 mesh (tamaño medio de partícula de unos 74  $\mu\text{m}$ ) o lactosa anhidra secada sobre tambor (tamaño medio de partícula de unos 120  $\mu\text{m}$ )
- 25

Para este fin se usó un mezclador de movimiento tridimensional a escala de laboratorio conocido : Turbula 2C (Bachofen AG, Suiza). Se llenó un recipiente de polietileno no reticulado de 50 ml hasta el 50% de su capacidad y la mezcla (aproximadamente 20 g) se realizó a velocidades de 46,2 rpm.

Primero se añadió aproximadamente el 25% de lactosa para revestir las paredes del recipiente del mezclador y reducir la posterior adhesión del fármaco. A continuación se añadió el polvo secado por atomización obtenido en la etapa a) y se mezcló manualmente con lactosa. Finalmente se añadió el resto de la lactosa y se mezcló durante aproximadamente 30 minutos.

El ejemplo 1 se mezcló con el excipiente grueso (lactosa monohidrato y lactosa anhidra) para obtener los lotes 1A (ejemplo 8) y 1B (ejemplo 9), respectivamente.

El ejemplo 3 se mezcló con el excipiente grueso (lactosa monohidrato y lactosa anhidra) para obtener los lotes 3A (ejemplo 10) y 3B (ejemplo 11), respectivamente.

Ejemplo 8: Operación de mezclado (Turbula) - lactosa monohidrato

Polvo secado por atomización obtenido como en la etapa a) del ejemplo 1 1,200 g

|    |                                  |          |
|----|----------------------------------|----------|
| 15 | Lactosa monohidrato (74 µm, DMV) | 20,810 g |
|    | Peso total                       | 22,010 g |

Ejemplo 9: Operación de mezclado (Turbula) - lactosa anhidra

Polvo secado por atomización obtenido como en la etapa a) del Ejemplo 1 1,200 g

|    |                               |          |
|----|-------------------------------|----------|
| 20 | Lactosa anhidra (120 µm, DMV) | 20,810 g |
|    | Peso total                    | 22,010 g |

Ejemplo 10: Operación de mezclado (Turbula) - lactosa monohidrato

Polvo secado por atomización obtenido como en la etapa a) del Ejemplo 3 1,200 g

|    |                                  |          |
|----|----------------------------------|----------|
| 25 | Lactosa monohidrato (74 µm, DMV) | 20,810 g |
|    | Peso total                       | 22,010 g |

Ejemplo 11: Operación de mezclado (Turbula) - lactosa anhidra

Polvo secado por atomización obtenido como en la etapa a) del Ejemplo 3 1,200 g

|    |                               |          |
|----|-------------------------------|----------|
| 30 | Lactosa anhidra (120 µm, DMV) | 20,810 g |
|    | Peso total                    | 22,010 g |

Composición final unitaria de los ejemplos anteriores

|                                                   |           |
|---------------------------------------------------|-----------|
| Tiotropio (base)                                  | 18 µg     |
| Lactosa monohidrato (agente estabilizante)        | 0,2775 mg |
| Lactosa monohidrato o anhidra (excipiente grueso) | 5,2025 mg |

- 5 En estos ejemplos el contenido final de bromuro de tiotropio fue aproximadamente del 0,39 % (alrededor del 0,33% para tiotropio base) en peso relativo a la composición total.

Difracción por rayos X de polvo (XRPD)

- 10 Los espectros de Difracción por rayos X de polvo (XRPD) se obtuvieron con un difractómetro Siemens D5000 (Siemens, Alemania), con línea de Cu como fuente de radiación (WL1 = 1,5406 Å, WL2 = 1,54439 Å) y ejecuciones estándar con un voltaje de 40 kV, una intensidad de 40 mA y una velocidad de barrido de 0,02°/min a lo largo de una franja 2 θ de 2° a 70°.
- 15 En las FIG.1A y 2A, el análisis PXRD reveló que el procedimiento de secado por atomización permitió transformar en una forma amorfa tanto una solución de bromuro de tiotropio sola como una solución combinada de bromuro de tiotropio-lactosa, según la composición descrita en el ejemplo 1. No obstante, como muestra la FIG 1B, el bromuro de tiotropio amorfo secado por atomización
- 20 no fue estable, ya que la forma amorfa se transformó en tiotropio cristalino durante el almacenamiento. Por el contrario, como muestra la FIG. 2B, la presencia de lactosa en los polvos secados por atomización permitió estabilizar el tiotropio en una forma amorfa de tiotropio-lactosa incluso después del almacenamiento.

25 Análisis del tamaño de partícula

- El tamaño de partícula se determinó con una técnica basada en la dispersión de luz láser. La distribución volumétrica del tamaño de partícula se determinó con un difractómetro láser Malvern Mastersizer 2000® que dispone de un sistema de toma de muestras en seco (Scirocco 2000, Malvern, R.U.) con un PNT (Procedimiento
- 30 normalizado de trabajo) adecuado.

La distribución del tamaño de partícula se caracteriza por el diámetro mediano

masa-volumen ( $d(0,5)$ ), es decir, tamaño en micras al cual el 50 % de la muestra es menor y el 50 % mayor, y a través del diámetro medio masa-volumen ( $D[4,3]$ ). Los valores reproducidos constituyen la media de al menos 3 determinaciones.

- El análisis del tamaño de partícula demostró que las dos formulaciones secadas por atomización obtenidas a partir de la lactosa en solución (Ejemplo 1) y en suspensión (Ejemplo 3) presentan propiedades adecuadas de tamaño de partícula para la administración profunda en los pulmones.

- De hecho, los diámetros volumétricos medianos  $d(0,5)$  para las formulaciones tipo solución y suspensión fueron  $2,9 \mu\text{m}$  y  $3,0 \mu\text{m}$ , respectivamente, y los diámetros volumétricos medios  $D[4,3]$  para las mismas formulaciones de  $10,3 \mu\text{m}$  y  $10,5 \mu\text{m}$ , respectivamente. Además, más del 70% de las partículas presentó un tamaño de partícula inferior a  $5,0 \mu\text{m}$ , considerado, en general, el tamaño límite para una buena penetración pulmonar.

#### Microscopía electrónica de barrido (SEM)

- La evaluación del tamaño y de la morfología de las partículas se efectuó por Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) con un microscopio JSM-610 (Jeol, Japón). Las muestras se dispersaron sobre una capa fina de una resina epoxi de dos componentes y se recubrió después con una capa de platino. La aceleración durante la observación fue de 25 kV.

La FIG. 3 muestra las imágenes SEM de polvos secados por atomización obtenidos del tiotropio-lactosa en solución, según la composición descrita en el ejemplo 1 a diferentes aumentos.

- La FIG. 4 muestra las imágenes SEM de polvos secados por atomización obtenidos del tiotropio-lactosa en suspensión, según la composición descrita en el ejemplo 3 a diferentes aumentos.

- La morfología y estructura superficial de las formulaciones analizadas por SEM mostraron que los polvos secados por atomización consistieron en aglomerados sueltos. El tamaño de los aglomerados osciló entre aproximadamente  $100\text{-}500 \mu\text{m}$ . Con aumentos mayores podemos observar que estos aglomerados están

37

compuestos por pequeñas partículas próximas a la franja micrométrica y que tienen una forma esferoidal más homogénea en el caso del polvo obtenido a partir de soluciones que de suspensiones.

5 Evaluación de la homogeneidad de distribución del fármaco en polvos secados por atomización y en las mezclas finales de tiotropio-lactosa

La homogeneidad de distribución del fármaco se evaluó por HPLC con el método antes descrito.

- 10 Los resultados de la tabla 2 muestran datos relativos a la muestra ponderada (dosis unitaria por cápsula), concentración de tiotropio en la solución inyectada del análisis HPLC, cantidades de tiotropio en las formulaciones secadas por atomización expresadas en mg/g y en porcentaje. Estos datos muestran una distribución relativamente homogénea del fármaco en dos lotes secados por
- 15 atomización, mostrando contenidos adecuados del fármaco de aproximadamente del 7% y 6,7% en el caso de soluciones secadas por atomización que contienen etanol-agua e isopropanol-agua.

Tabla 2

|           | g       | mg/l   | mg/g    | %   |
|-----------|---------|--------|---------|-----|
| Ejemplo 1 | 0,00506 | 3,6076 | 71,2957 | 7,1 |
|           | 0,00500 | 3,5169 | 70,3380 | 7,0 |
|           | 0,00500 | 3,2894 | 65,7886 | 6,6 |
| Ejemplo 2 | 0,00506 | 3,1509 | 62,2708 | 6,2 |
|           | 0,00504 | 3,4112 | 67,6827 | 6,8 |
|           | 0,00510 | 3,4286 | 67,2278 | 6,7 |

20 Evaluación aerodinámica *in vitro*

La distribución del tamaño de partícula aerodinámica para las nuevas formulaciones de tiotropio se determinó con un Multi-Stage Liquid Impinger (MsLI). Se incorporó una cápsula HPMC nº 3 (Capsugel, Francia) a un inhalador de polvo seco (Fantasmino®). El flujo se ajustó a una caída de presión de 4 kPa, que es la

25 normal durante una inspiración por el paciente, que supone un flujo de 100 l/min durante 2,4 segundos. En cada prueba se utilizaron cinco cápsulas cargadas con 5,5 mg de polvo (18 µg de tiotropio). En un análisis de Cromatografía líquida de

22

alta resolución (HPLC) se determinaron la sedimentación del fármaco en el inhalador, la garganta, los 4 pasos y el filtro (paso 5). Para la exactitud se repitió cada prueba 3 veces.

- La distribución del tamaño aerodinámico de partícula del producto de referencia
- 5 Spiriva® se determinó con el MsLI en el inhalador Handihaler® y que contiene cápsulas de gelatina. El flujo fue de 60 l/min durante 4 segundos.

- Los resultados indicaron que la DPF, que corresponde aproximadamente a la sedimentación del fármaco en los pasos 3, 4 y del filtro (diámetros límites de 5,27  $\mu\text{m}$ , 2,40  $\mu\text{m}$  y 1,32  $\mu\text{m}$ , respectivamente), varió entre 4,9  $\mu\text{g}$  (FPF del 27%) y 6,4  $\mu\text{g}$  (FPF del 35%) en las formulaciones desarrolladas. Estos resultados
- 10 presentaron valores DPF significativamente superiores a los del producto de referencia. De hecho, el valor DPF obtenido con Spiriva® fue de 1,6  $\mu\text{g}$  que corresponde a una FPF del 8,9%.

33

Tabla 3

|              | Ejemplo 8 |     | Ejemplo 9 |     | Ejemplo 10 |     | Spiriva |      | Evaluación preliminar de la estabilidad |
|--------------|-----------|-----|-----------|-----|------------|-----|---------|------|-----------------------------------------|
|              | Media     | DE  | Media     | DE  | Media      | DE  | Media   | DE   |                                         |
| Inhalador    | 1,34      | 0,1 | 2,48      | 1,7 | 1,56       | 0,8 | 6,20    | 0,8  |                                         |
| Garganta     | 0,77      | 0,2 | 0,48      | 0,2 | 0,37       | 0,4 | 0,07    | 0,1  |                                         |
| 1            | 0,57      | 0,5 | 0,38      | 0,4 | 0,24       | 0,2 | 0,00    | 0,05 |                                         |
| 2            | 1,26      | 0,2 | 0,97      | 0,1 | 1,29       | 0,2 | 0,09    | 0,2  |                                         |
| 3            | 3,21      | 0,7 | 3,22      | 0,3 | 3,89       | 1,1 | 1,48    | 0,6  |                                         |
| 4            | 2,28      | 0,2 | 1,68      | 0,3 | 2,15       | 1,9 | 0,15    | 0,1  |                                         |
| Filtro       | 0,46      | 0,1 | 0,21      | 0,0 | 0,60       | 0,1 | 0,00    | 0,0  |                                         |
| DPF          | 5,76      | 0,5 | 4,93      | 0,5 | 6,39       | 1,0 | 1,59    | 0,6  |                                         |
| Recuperación | 9,9       | 3,0 | 9,4       | 3,0 | 10,1       | 5,3 | 8,0     | 3,40 |                                         |
| FPF          | 32,0      | 0,6 | 27,4      | 1,3 | 35,5       | 1,0 | 8,9     | 1,1  |                                         |

de las nuevas formulaciones

- Se dispusieron 3 formulaciones de tiotropio-lactosa monohidrato gruesas mezcladas que mostraban homogéneidad, a saber, ejemplos 8, 9 y 10, en recipientes herméticamente cerrados y almacenados durante 15 días y 1 mes a 25°C (temperatura ambiente), 40°C y 60°C. El contenido de tiotropio de las diferentes muestras se evaluó mediante análisis HPLC según se describe más abajo para los diferentes periodos de almacenamiento y se compararon con los del producto de referencia Spiriva®.
- Los resultados obtenidos demostraron que los 3 lotes presentan una estabilidad aceptable durante máximo 30 días de almacenamiento a las 3 temperaturas de almacenamiento. El contenido de tiotropio de las nuevas formulaciones fue comparable a la del producto de referencia.
- En la tabla 4 se presentan los valores de estabilidad de diferentes formulaciones durante 30 días y a 25°C, 40°C y 60°C. En particular, se indica el porcentaje del contenido de tiotropio determinado por HPLC y los valores de la desviación estándar (DE).

Tabla 4

| Ensayo de estabilidad 25 °C |             |    |         |    |           |    |         |    |
|-----------------------------|-------------|----|---------|----|-----------|----|---------|----|
| Periodo                     | Producto de | DE | Ejemplo | DE | Ejemplo 9 | DE | Ejemplo | DE |

34

| (días) | referencia |      | 8     |      |       |      | 10    |      |
|--------|------------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| 0      | 98,2       | 10,2 | 102,8 | 24,9 | 102,2 | 16,1 | 103,8 | 16,1 |
| 15     | 96,5       | 4,6  | 96,1  | 5,5  | 101,3 | 9,2  | 100,7 | 7,8  |
| 30     | 111,1      | 4,1  | 104,2 | 9,0  | 95,0  | 6,0  | -     | -    |

Ensayo de estabilidad 40 °C

| Periodo (días) | Producto de referencia | DE   | Ejemplo 8 | DE   | Ejemplo 9 | DE   | Ejemplo 10 | DE   |
|----------------|------------------------|------|-----------|------|-----------|------|------------|------|
| 0              | 98,2                   | 10,2 | 102,8     | 24,9 | 102,2     | 16,1 | 103,8      | 16,1 |
| 15             | 95,1                   | 0,2  | 97,9      | 9,8  | 103,2     | 3,9  | 108,4      | 35,1 |
| 30             | 96,9                   | 14,4 | 106,2     | 2,9  | 102,8     | 3,4  | -          | -    |

Ensayo de estabilidad 60 °C

| Periodo (días) | Producto de referencia | DE   | Ejemplo 8 | DE   | Ejemplo 9 | DE   | Ejemplo 10 | DE   |
|----------------|------------------------|------|-----------|------|-----------|------|------------|------|
| 0              | 98,2                   | 10,2 | 102,8     | 24,9 | 102,2     | 16,1 | 103,8      | 16,1 |
| 15             | 91,3                   | 2,1  | 102,3     | 14,1 | 96,9      | 7,5  | 117,6      | 19,3 |
| 30             | 93,7                   | 3,1  | 102,5     | 8,0  | 115,5     | 6,3  | -          | -    |

## REIVINDICACIONES

1. Partículas inhalables que comprenden una forma anhidra amorfa de tiotropio estabilizada con un agente estabilizante que es un derivado de azúcar.
- 5 2. Partículas inhalables de acuerdo con la reivindicación 1, donde tiotropio comprende bromuro de tiotropio.
3. Partículas inhalables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el derivado de azúcar es lactosa.
- 10 4. Partículas inhalables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, con un tamaño aerodinámico medio de partícula de hasta 10  $\mu\text{m}$ .
5. Partículas inhalables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la forma amorfa del tiotropio estabilizada con el agente estabilizante comprende una matriz en la que el tiotropio está dispersado en un estado  
15 molecular.
6. Partículas inhalables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la forma amorfa de tiotropio estabilizada con el agente estabilizante comprende tiotropio amorfo dispersado en la superficie del agente estabilizante.
- 20 7. Partículas inhalables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde las partículas están mezcladas con uno o más excipientes gruesos que presentan un tamaño de partícula medio de 15 a 250  $\mu\text{m}$ .
- 25 8. Partículas inhalables de acuerdo con la reivindicación 7, donde el excipiente grueso es lactosa.

9. Composición farmacéutica que comprende partículas inhalables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5, 7 o 8.
10. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, donde el  
5 contenido de tiotropio base es de entre 0,02% y 0,8%.
11. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-10, en forma de una cápsula para inhalación.
12. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, donde la cápsula comprende hidroxipropilmetilcelulosa.
- 10 13. Procedimiento para preparar partículas inhalables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende las siguientes etapas:
- a) disolución o dispersión del agente estabilizante en un disolvente volátil miscible en agua que opcionalmente contiene agua para formar una solución o una suspensión;
- 15 b) disolución de una sal de tiotropio, o un solvato de la misma, o cualquier forma sólida de la misma, en un disolvente volátil miscible en agua que opcionalmente contiene agua;
- c) mezclado de la solución de la etapa b) y la solución o suspensión de la etapa a).
- 20 d) secado por atomización de la solución/ suspensión de la etapa c) para obtener las partículas deseadas.
14. Procedimiento para preparar partículas inhalables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-8, que comprende las etapas a) a d) definidas en la reivindicación 13, y que adicionalmente comprende la etapa de  
25 mezclado de partículas de la etapa d) con uno o más excipientes gruesos de un tamaño medio de partícula de 15 a 250  $\mu\text{m}$ .

15. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 13-14, en el que cuando se forma una suspensión en la etapa a) , el disolvente usado no contiene agua y el agente estabilizante está en forma de partículas de un tamaño medio de partícula de 1-9  $\mu\text{m}$ .

5

16. Partículas inhalables según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para uso en el tratamiento del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## RESUMEN

### Partículas inhalables que contienen tiotropio

La presente invención se refiere a partículas inhalables que comprenden una forma amorfa de tiotropio estabilizada con un agente estabilizante. También se  
5 refiere a las partículas inhalables que comprenden una forma amorfa de tiotropio estabilizada con un agente estabilizante mezclado con uno o más excipientes gruesos de un tamaño medio de partícula de 15 a 250  $\mu\text{m}$ . También se refiere a una composición farmacéutica que comprende las partículas inhalables de la invención, a un procedimiento para su preparación y a su uso  
10 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

9

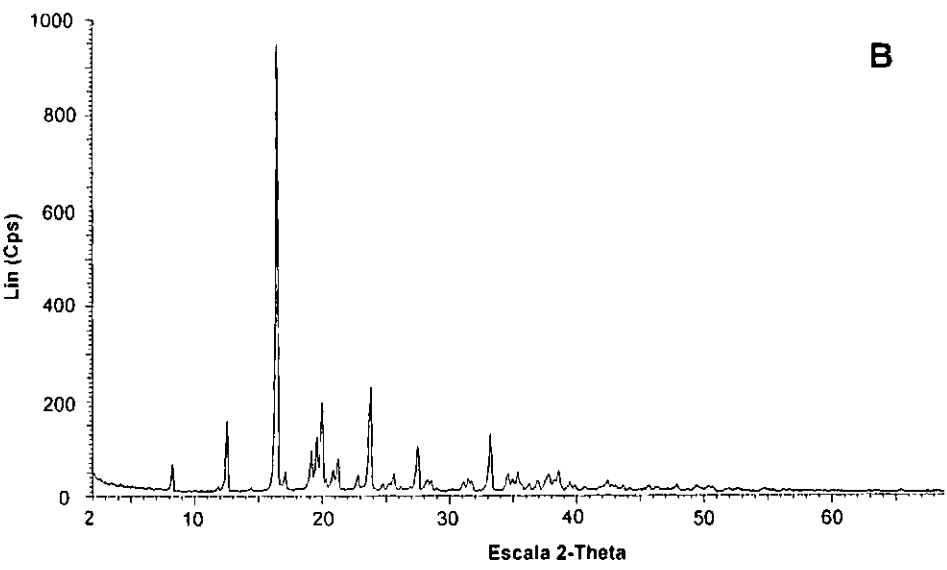
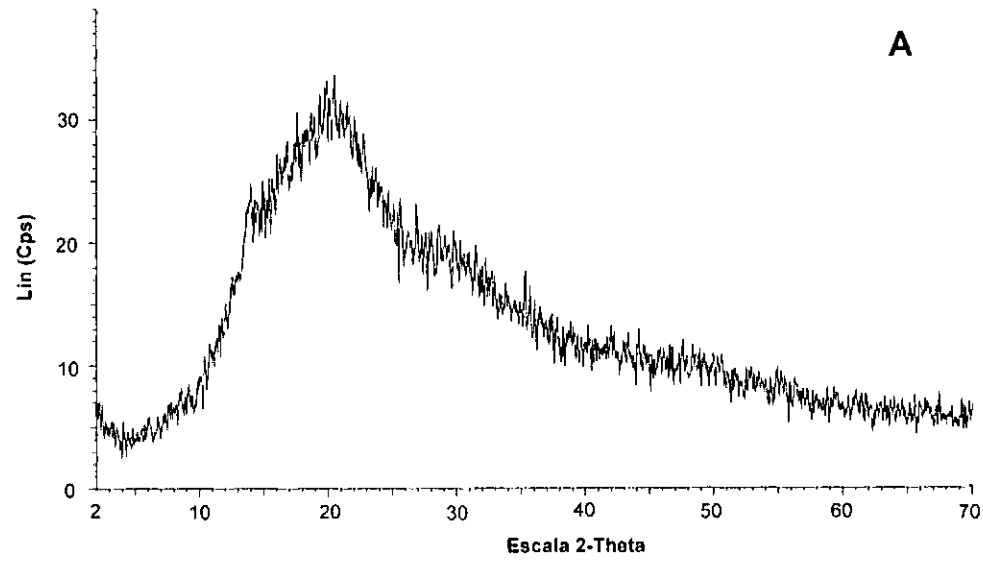


FIG. 1

40

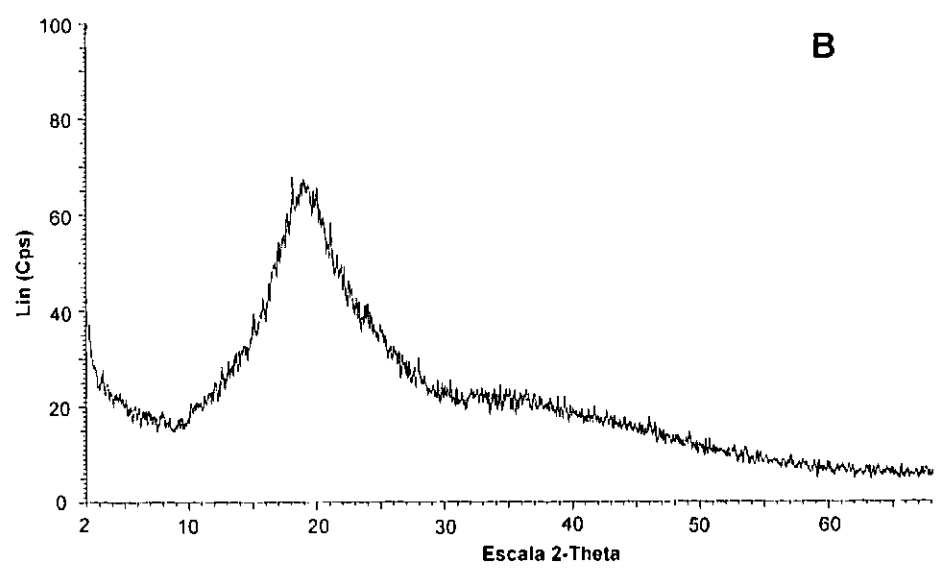
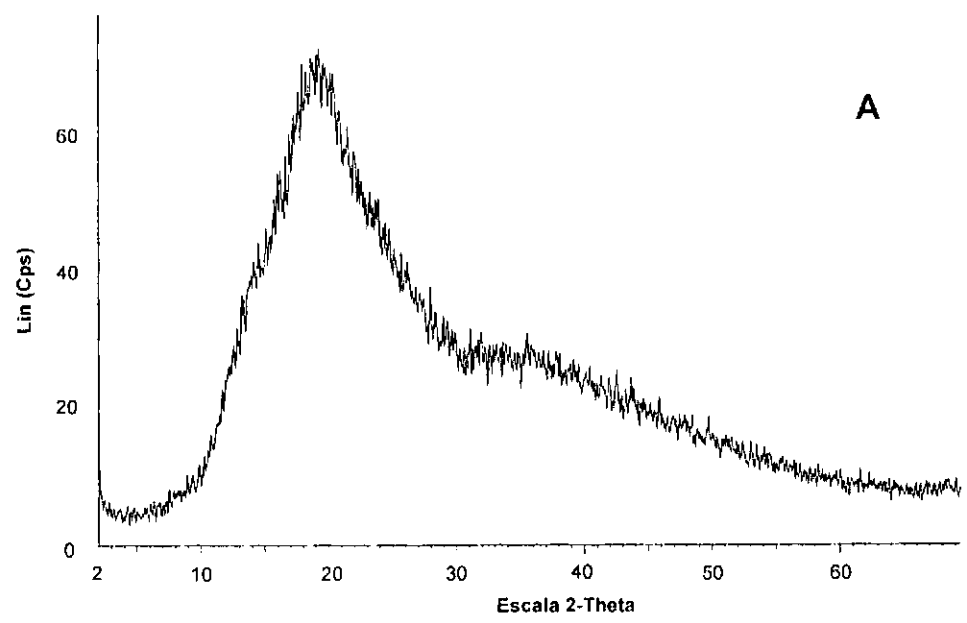


FIG. 2

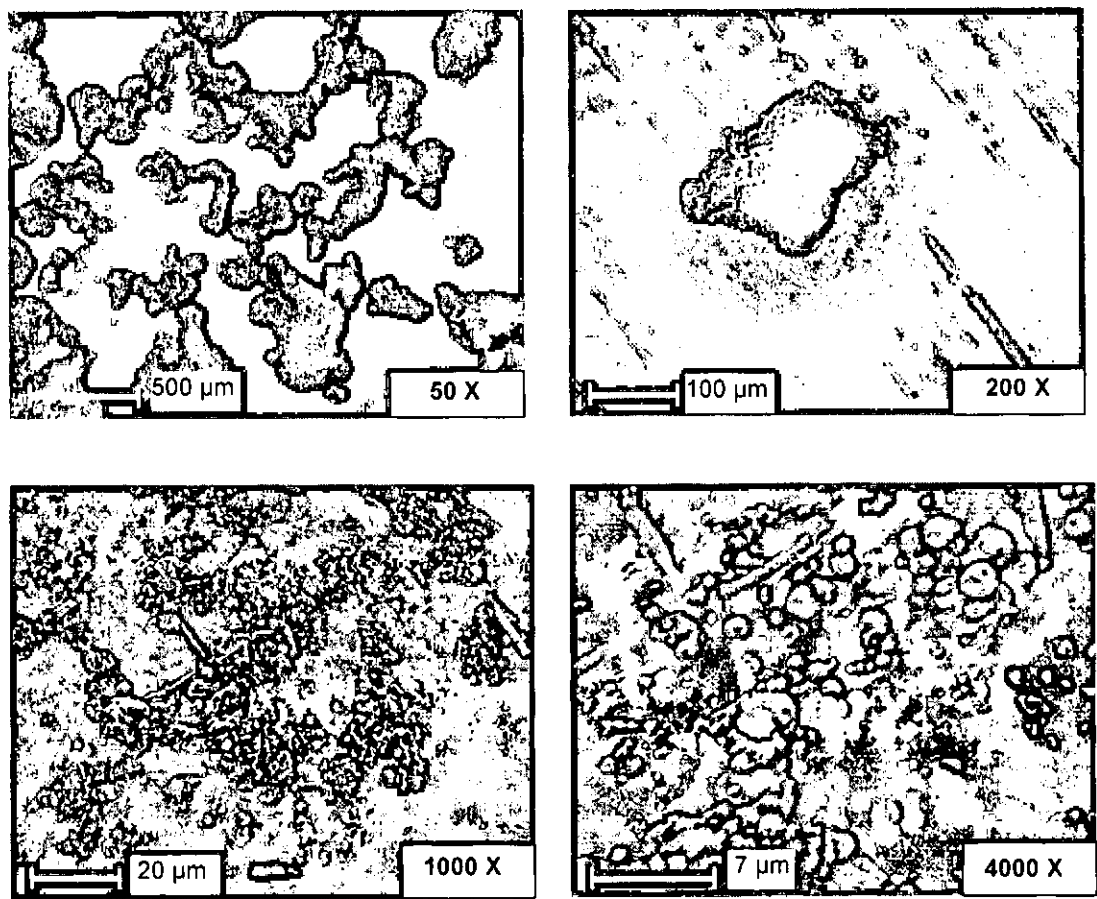


FIG. 3

4.2

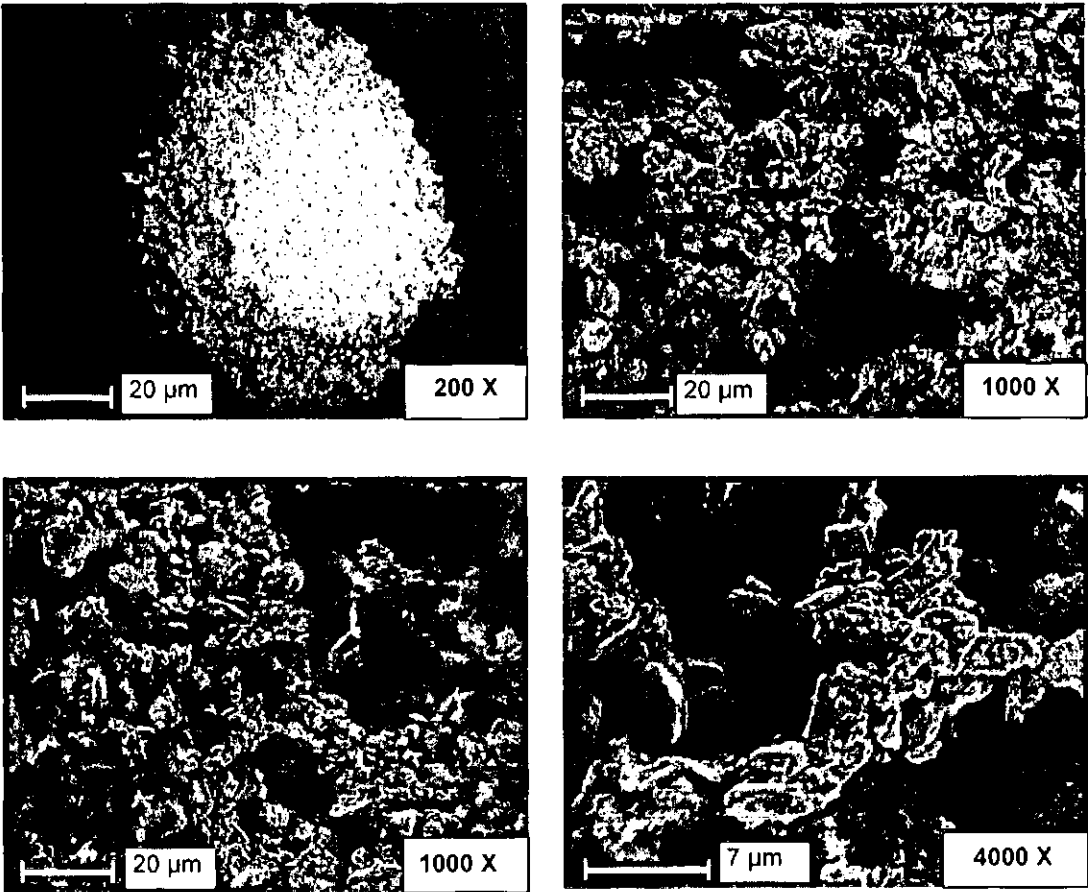
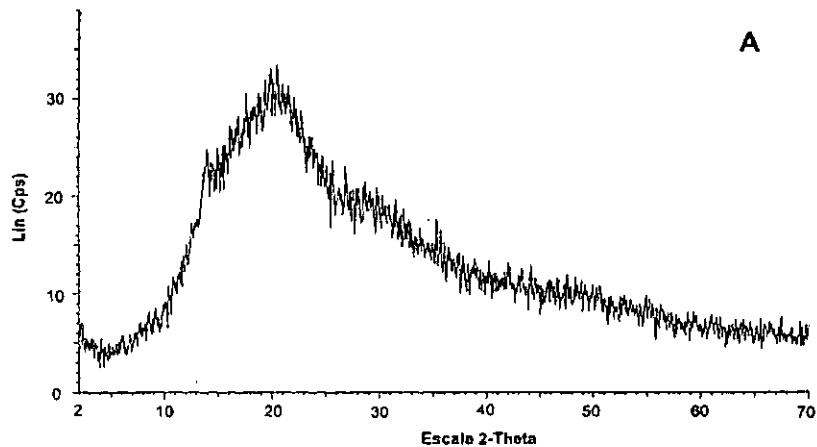
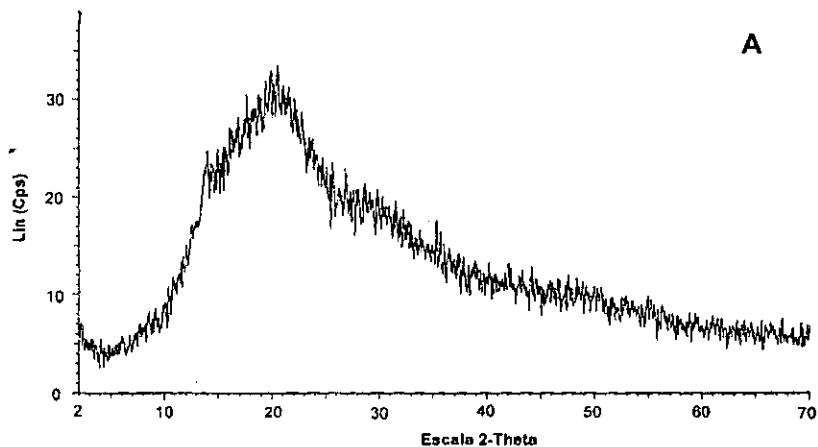


FIG. 4







No. 11-052660- -00000-0000

ES

Fecha: 2011-04-29 14:30:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

'00

PATENTE DE INVENCION ☐

MOI

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,  
2020

Doctor(a)  
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE  
Apoderado(a) y/o Representante de  
LABORATORIOS LICONSA, S.A.

|            |                            |                  |
|------------|----------------------------|------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 11 052660        |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2009/62821 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 02/05/2011       |
|            | Trámite                    | 11               |
|            | Evento                     | 378              |
|            | Actuación                  | 430              |
|            | Oficio No.                 | 08269            |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ  
Director de Nuevas Creaciones (c)

20 MAYO 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha \_\_\_\_\_.  
adpa11



Bogotá D.C.,  
2020

Doctor(a)  
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE  
Apoderado(a) y/o Representante de  
LABORATORIOS LICONSA, S.A.

|            |                            |                  |
|------------|----------------------------|------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 11 052660        |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2009/62821 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 02/05/2011       |
|            | Trámite                    | 11               |
|            | Evento                     | 378              |
|            | Actuación                  | 430              |
|            | Oficio No.                 | Nº 08270         |

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ  
Director de Nuevas Creaciones (c)

**20 MAYO 2011**

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha \_\_\_\_\_.  
adpa11