

CAVELIER

ABOGADOS

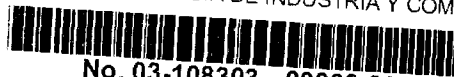
www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-108303- -00006-0000

Fecha: 2007-10-22 17:09:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 68

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 03.108.303
Asunto : Solicitud de patente para: **CAPSULAS PARA INHALACIÓN**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Fecha de Solicitud : 10 de diciembre de 2003

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **8928** notificado por fijación en lista del 27 de julio de 2007.

2. Mediante el Oficio No. **8928** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 CLARIDAD DE LA SOLICITUD Y REIVINDICACIONES DE USO.

Para subsanar las objeciones que sobre claridad y por incluir reivindicaciones de uso hizo su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio con 12 reivindicaciones en

el cual se han hecho los cambios respectivos, sugeridos por su Despacho que permiten apreciar claramente el objeto reivindicado en la presente solicitud de patente. Las modificaciones al capítulo reivindicatorio fueron las siguientes:

- La nueva reivindicación 1 esta limitada a cápsulas para inhalación que contienen tiotropio hechas de gelatina con polietilenglicol en una cantidad de 1-10%.
- La expresión "contenido reducido de humedad" se ha eliminado y se ha reemplazado por "contenido de humedad más seco de halógeno de menos del 12%", con lo cual se define con claridad dicha característica del producto reivindicado.
- Las reivindicaciones 14, 15 y 16 que reclamaba el uso de las capsulas han sido eliminadas de éste pliego reivindicatorio.
- Las demás reivindicaciones se han modificado con el fin de dirigir las a la materia revelada en la nueva reivindicación 1.
- Finalmente, presento junto con este escrito una solicitud divisional con 9 reivindicaciones, dirigida a cápsulas hechas de materiales diferentes a la gelatina, tal y como son reivindicadas en la presente solicitud de patente, pero que en todo caso habían sido inicialmente divulgados, tales como derivados de celulosa, almidón, derivados de almidón, chitosan, entre otros.

De esta manera es claro que con las anteriores modificaciones del capítulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones que por claridad y que por incluir reivindicaciones de uso hizo su Despacho, ya que ahora, dicho pliego reivindica un producto en los términos sugeridos por su Despacho y permite determinar el alcance de la protección reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones de los artículos 14 y 30 de la Decisión 486.

2.2 NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho afirma que los documentos **D1** y **D2** afectan el nivel inventivo de la presente invención pues considera que un técnico medio en la materia modificaría las formulaciones de D1 de acuerdo con el rango de humedad de D2 con el fin de obtener las capsulas reivindicadas en la presente solicitud de patente.

A este respecto, es importante poner de presente que el examen de nivel inventivo está dirigido a determinar si la invención reivindicada había sido sugerida o enseñada en el estado del arte, de acuerdo con el conocimiento de un técnico medio en la materia. Para los anteriores efectos, el método problema-solución le indica al Examinador que al realizar el examen de nivel inventivo debe simplemente verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión.

Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que el mencionado método problema-solución también señala que los documentos del estado del arte frente a los cuales se debe efectuar el examen de nivel inventivo son aquellos siendo el mismo campo técnico estén dirigidos a solucionar el mismo problema. Lo anterior, por cuanto estos son los documentos que se presume debieron ser de conocimiento del inventor para a partir de ellos formular su invención. Así los documentos relacionados con otro campo técnico o dirigidos a solucionar cualquier otro problema no serían relevantes para estos efectos en la

medida que no harían parte del grupo de documentos de los cuales el inventor hubiera podido derivar de manera obvia y evidente su invención.

De acuerdo con lo anterior, procederemos a indicar las razones por las cuales dichos documentos no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud de patente. Veamos:

Primero que todo, ponemos de presente que la presente invención está dirigida a formular cápsulas de gelatina dura que contienen polvo de tiotropio (ver también ejemplos 2 y 3 de acuerdo con la invención) y polietilenglicol en la concha de la cápsula.

Por el contrario, D1 está dirigido a un método para remover impurezas, tal como lubricantes de molde, y la humedad de las cápsulas. En la descripción de D1 se establece que los ejemplos de los posibles lubricantes incluyen: aceite de silicona; lauril sulfato de sodio o magnesio; ácidos grasos (por ejemplo, ácido esteárico y láurico); estearatos (por ejemplo, estearato de magnesio, aluminio o calcio); ácido bórico; aceites vegetales; aceites minerales (por ejemplo, parafina); fosfolípidos (por ejemplo, lecitina); **polietilenglicoles**; benzoato de sodio; y mezclas de los anteriores. Adicionalmente menciona que a menudo, otros componentes están presentes en el lubricante. Por ejemplo, el jabón de calcio se puede dispersar en el lubricante de aceite. Algunas veces, el lubricante se disuelve en petróleo, por ejemplo.

Por lo cual, respetuosamente ponemos de presente que mientras la presente invención está dirigida a la reducción del contenido de humedad solamente, D1 se enfoca en esencia en la remoción de lubricante de diferentes clases. No se niega que la humedad también se podría remover de las cápsulas si se aplica el método descrito en D1, sin embargo, es claro de la enseñanza de este documento que el enfoque está dirigido esencialmente a la remoción del lubricante.

Por lo cual nos preguntamos: Tendría en cuenta la persona experta en la materia las enseñanzas de D1 para la preparación de cápsulas que contienen polietilenglicoles de acuerdo con la invención?

El experto que estuviera intentando elaborar las cápsulas de gelatina-polietilenglicoles de acuerdo con la invención se abstendría claramente de aplicar el método descrito en D1, porque D1 describe que los lubricantes como el polietilenglicol se extraen de la cápsula mediante extracción SCF, lo cual podría representar un cambio impredecible e imprevisible en las propiedades de la cápsula de gelatina-polietilenglicoles. Más aún, aunque D1 enseña que el lubricante y la humedad se podrían extraer de las cápsulas por vía de extracción SCF, la persona experta en la técnica no deduciría a partir de D1 que la extracción de SCF podría conducir a una remoción de humedad únicamente.

En vista de lo anterior se puede concluir que el experto que busca un método para reducir el contenido de humedad de las cápsulas de gelatina-polietilenglicoles sin extraer el polietilenglicol que forma las cápsulas deduciría que el método planteado por D1 no es un camino factible.

En relación con D2, éste enseña que la desventaja de las conchas de gelatina es el contenido relativamente alto de agua y la pérdida de elasticidad al disminuir el contenido de agua. Con el fin de solucionar estas desventajas de las conchas de gelatina, D2 propone y describe nuevos materiales de cápsula basados en composiciones específicas de polímero. De lo cual es evidente que las enseñanzas de D2 se alejan del objeto de la presente solicitud de patentes, toda vez que proponen evitar el uso de cápsulas de gelatina.

Por consiguiente, ambas referencias están dirigidas a la solución de problemas científicos totalmente diferentes. Mientras que D1 quiere liberar las cápsulas de los lubricantes D2 quiere suministrar nuevos materiales de cápsula alternativos. Ninguna de las referencias se enfoca en la remoción única de humedad de cápsulas que contienen tiotropio.

Por lo tanto, toda vez que en el presente caso, como hemos visto, no existe enseñanza o motivación alguna en el estado del arte (D1 y D2) que sugiera la presente invención, es claro que las mezclas aquí reivindicadas si gozan de nivel inventivo.

Adicionalmente, es necesario enfatizar que la presente invención no está dirigida en general a formular cápsulas que contengan algún tipo de polvo para inhalación, **sino solamente a aquellas que contengan tiotropio como el ingrediente activo**, lo cual es una característica esencial de la invención. Veamos:

Se ha encontrado que el polvo de tiotropio como se obtuvo de acuerdo con el ejemplo 1 de la presente invención es relativamente estable en términos de estabilidad química bajo diferentes condiciones de clima. En la siguiente tabla se compilan los resultados para la degradación total de bromuro tiotropio.

Tabla 1. Mezcla de acuerdo al ejemplo 1 (4 semanas de datos de almacenamiento abiertos).

Condición de almacenamiento →	25°C/60% Almacenamiento abierto	30°C/70% Almacenamiento abierto	40°C/75% Almacenamiento abierto
Degradación total (%)	0.20	0.32	0.34

La Tabla 1 revela que el almacenamiento abierto por 1 mes de una mezcla de polvo que contiene tiotropio con las condiciones aceleradas hasta 40°C/75% de h.r. no mostró una descomposición relevante del ingrediente activo.

Sin embargo, de manera muy sorprendente y sin enseñanzas previas en el estado del arte, la estabilidad química del tiotropio se redujo, si el polvo de acuerdo con el ejemplo 1 es encapsulado en las cápsulas objeto de la invención.

De la misma forma, se encontró que se puede reducir la descomposición inesperada, si el contenido de humedad de las cápsulas se reduce. Los datos que suministra este hallazgo se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2: Cápsulas de gelatina-polietilenglicoles llenadas con polvo de tiotropio

Condición de almacenamiento →	Inicial *	3 meses		6 meses	
		25°C/60%RH	40°C/75%RH	25°C/60%RH	40°C/75%RH
Contenido de agua de las cápsulas ↓ (% Tews)	Degradación Total (%)	Degradación Total (%)	Degradación Total (%)	Degradación Total (%)	Degradación Total (%)
7.8	0.44	0.72	3.52	0.96	6.52
9.2	0.42	0.94	4.18	1.14	9.26
9.7	0.44	0.82	5.14	1.34	13.28
10.0	0.46	0.88	6.18	1.38	17.48
10.5	0.46	1.00	6.60	1.52	18.98
11.6	0.50	1.20	11.02	1.96	28.06

* Las muestras iniciales se almacenaron a 4°C y se determinaron junto con muestras de 3 meses

De la tabla anterior se puede concluir que el contenido de humedad del material de la cápsula es decisivo para la estabilidad química de un polvo **que solamente muestra descomposición si se encapsula en cápsulas**, lo cual es un resultado sorprendente y no deducible de la técnica anterior.

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

4. **Anexos:**

- 4.1. Nuevo pliego reivindicatorio con 12 reivindicaciones;
- 4.2. Solicitud divisional con 9 reivindicaciones;
- 4.3. Formulario para solicitud divisional;
- 4.4. Formulario para modificaciones;
- 4.5. Recibo por valor de \$99.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente;
- 4.6. Recibo por valor de \$482.000 por concepto de presentación de solicitud.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

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: 55216 Ingelheim, Alemania Domicilio: Ingelheim, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019 TP 31.929</u>
4	Número de expediente: <u>03.108.303</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>Presento nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 12 reivindicaciones</u> <u>con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho y pido</u> <u>que el exámen de patentabilidad se realice sobre este nuevo capítulo</u> <u>reivindicatorio.</u>	
6	Comprobante de pago No. <u>07-82,815</u> Fecha: <u>9 de octubre de 2007</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$99.000.00 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA: 

Reivindicaciones

- 1) Cápsulas para inhalación que contienen como polvo inhalable tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable, caracterizado porque el material de cápsula es gelatina que contiene polietilenglicol en una cantidad de 1-10% y además se caracteriza porque la cápsula tiene un TEWS reducido o un contenido de humedad más seco de halógeno de menos del 12%.
5
- 2) Cápsulas para inhalación de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque el tiotropio está en la forma de cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, paratoluenosulfonato o metilsulfato.
10
- 3) Cápsulas para la inhalación de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el tiotropio está en la forma de su bromuro.
15
- 4) Cápsulas para la inhalación de acuerdo a la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado porque el tiotropio está en la forma de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino.
- 5) Cápsulas para la inhalación de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el tiotropio está en la forma de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino que se caracteriza por una celda monoclinica simple con las siguientes dimensiones $a = 18.0774 \text{ \AA}$, $b = 11.9711 \text{ \AA}$, $c = 9.9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102.691^\circ$, $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$ como se determinó por vía de un análisis estructural de rayos X de cristal simple.
20
25

- 6) Cápsulas para la inhalación de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el material de cápsula contiene, además de gelatina, PEG en una cantidad de 3-8% (peso -%).
- 5 7) Cápsulas para la inhalación de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el material de cápsula tiene un TEWS o un contenido de humedad más seco de halógeno de $\leq 10\%$.
- 10 8) Cápsulas para la inhalación de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el polvo inhalable contiene 0.001 a 2% de tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable.
- 15 9) Cápsulas para la inhalación de acuerdo a la reivindicación 8, caracterizado porque el excipiente consiste de una mezcla de excipiente más grueso con un tamaño de partícula promedio de 15 a 80 μm y un excipiente más fino con un tamaño de partícula promedio de 1 a 9 μm , la proporción del excipiente más fino en la cantidad total de excipiente es de 1 a 20%.
- 20 10) Proceso para la elaboración de cápsulas de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende exposición de las cápsulas llenadas a una humedad relativa de aproximadamente 10 – 20% h.r. durante un período de 0.5 – 10 horas a una temperatura de aproximadamente 10 – 50°C.
- 25 11) Proceso de acuerdo a la reivindicación 10 que comprende las etapas de someter en las cápsulas de llenado en una primera fase durante un período de 0.5 – 10 horas a una temperatura de aproximadamente 10 – 50°C a una humedad relativa de aproximadamente 5 – 15% h.r., exponiendo las cápsulas

en una segunda fase posterior a las condiciones de acuerdo a la reivindicación 8.

- 5 12) Proceso de acuerdo a las reivindicaciones 10 u 11, caracterizado porque éste es seguido por una fase de enfriamiento si la temperatura en las etapas precedentes se ajustó a niveles por encima de la temperatura ambiente (es decir, 23°C), durante la cual las cápsulas se exponen a una humedad relativa de aproximadamente 10 – 20% h.r. durante un período de 0.1 – 6 horas a una temperatura de aproximadamente 23°C.

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1

SOLICITUD DE:☐ Conversión.☒ División☐ Fusión☐ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Registro de Diseño Industrial☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG**Dirección: **55216 Ingelheim,
Alemania**Nacionalidad o Domicilio: **Ingelheim.**
Lugar de Constitución: Sociedad constituida
y existente bajo las leyes **de Alemania.**

Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70

E-mail: clientes@camyp.com**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**

Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11

E-mail: clientes@camyp.com**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

438.019T.P 31.929

4

CONVERSIÓN

Expediente No: _____

De: _____

A: _____

5

DIVISIÓNExpediente No: 031108.308No. de Divisionales: 1

6

FUSIÓN

Expediente No: _____

Expediente No: _____

7

Comprobante de pago No.: 07-84927 Fecha: 16 de octubre de 200

8

Anexos☒

Comprobante de pago de la tasa por \$ 482.000.

☒

Poderes, si fuere el caso

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☒

Copia de la Solicitud Divisional.

9

NOMBRE:EMILIO FERRERO**FIRMA:**

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

140

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 03.108.303. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 8928 notificado por fijación en lista del 27 de julio de 2007. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de la fecha 10 de diciembre de 2003.

147
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-108303- -00006-0000

Fecha: 2007-10-22 17:09:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 88

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 82,815
FECHA : OCTUBRE 9 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55865239	09/10/2007	34,495,000.00

***** CONCEPTO *****

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

N: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO : 13736-841-019-7.

United States Patent [19]

Heit et al.

US005287632A

[11] Patent Number: 5,287,632

[45] Date of Patent: Feb. 22, 1994

[54] **SUPERCRITICAL FLUID AND NEAR CRITICAL GAS EXTRACTION OF ORGANIC SOLVENTS FROM FORMED ARTICLES**

[75] Inventors: **Lawrence B. Heit**, Basel, Switzerland; **James M. Clevenger**, Glen Gardner, N.J.

[73] Assignee: **Ciba-Geigy Corporation**, Ardsley, N.Y.

[21] Appl. No.: 557,283

[22] Filed: Jul. 24, 1990

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 388,095, Jul. 31, 1989, abandoned.

[51] Int. Cl.⁵ **F26B 3/00**

[52] U.S. Cl. **34/9; 34/32**

[58] Field of Search 34/5, 15, 17, 19, 22, 34/12, 9, 32; 426/601

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

- 4,326,525 4/1982 Swanson et al. .
4,731,208 3/1988 Nakajima et al. .
4,943,403 7/1990 Miyashita et al. .
4,970,235 11/1990 Traitler et al. 426/601 X

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0206685 12/1986 European Pat. Off. .

OTHER PUBLICATIONS

Food Technology, Jun. 1986, pp. 66-69.

Val Krukonis, *Supercritical Fluid Fractionation—an Alternative to Molecular Distillation* Spring 1983.

Reviews in Chemical Engineering, *Supercritical Fluid Extraction*, vol. 1, No. 2 1983.

Primary Examiner—Henry A. Bennet

Attorney, Agent, or Firm—Irving M. Fishman; Karen G. Kaiser

[57] ABSTRACT

Disclosed is a method of removing residual organic solvents from formed compressed articles such as tablets comprised of subjecting the organic solvent laden compressed article to a supercritical fluid or near critical gas whereby residual solvent is transferred from the solvent laden solid article to the supercritical fluid or near critical gas and separating the residual solvent depleted compressed article from the solvent enriched supercritical fluid or near critical gas.

20 Claims, No Drawings

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1

SOLICITUD DE:☐ Conversión.☒ División☐ Fusión☐ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Registro de Diseño Industrial☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KGDirección: 55216 Ingelheim,
AlemaniaNacionalidad o Domicilio: Ingelheim.
Lugar de Constitución: Sociedad constituida
y existente bajo las leyes de Alemania.

Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70

E-mail: clientes@camyp.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11

E-mail: clientes@camyp.com.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 438.019 T.P. 31.929

4

CONVERSIÓN

Expediente No: _____

De: _____

A: _____

5

DIVISIÓN

Expediente No: 031108.303

No. de Divisionales: 1

6

FUSIÓN

Expediente No: _____

Expediente No: _____

7

Comprobante de pago No.: 07-84927 Fecha: 16 de octubre de 2007

8

Anexos☒

Comprobante de pago de la tasa por \$ 482.000.

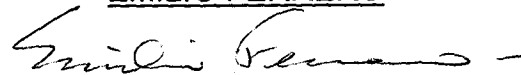
☒

Poderes, si fuere el caso

☒Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando
sean personas jurídicas.☒

Copia de la Solicitud Divisional.

9

NOMBRE:EMILIO FERRERO**FIRMA:**

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 03.108.303. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 8928 notificado por fijación en lista del 27 de julio de 2007. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de la fecha 10 de diciembre de 2003.

202 31
Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/l (we), the undersigned

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

15736
0564

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª No 72 35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial,

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª No 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against unfair competition for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal

AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs y
2. Michael Kompter
 es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo
 de Representantes
 de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG,
 sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
 las leyes de Alemania

que la dirección de dicha compañía es 55216 Ingelheim
am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los
 documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 Marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature
 of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and
 2.Mr.Dr.Michael Kompter

is authentic, that the signatory currently acts in the position of
procurists

of the company Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of
Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein
Binger Straße 173

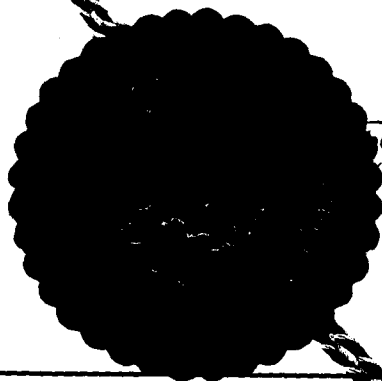
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon
 examination of the corresponding documents.

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

The Notary Public
 (Signature-seal)



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred F u c h s

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel
 des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift
 In Vertretung:

KOSTENRECHNUNG:

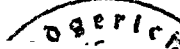
Gebühr für die
 Erteilung der
 Legalisation
 Wert: EUR 20.000,00
 JVKostO v.26.7.57
 i.V.m. § 45 KostO
 Gebühr: EUR 18,00

Mainz, den 24.03.03

Justizsekretärin

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
 DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE HE TENIDO A LA VISTA

22 OCT 2007



S 130

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

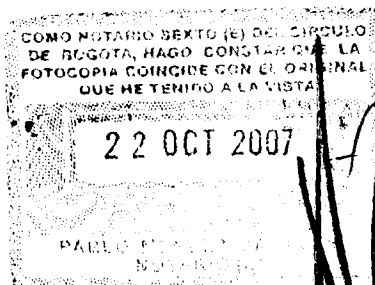
Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 21 de marzo 2003 en Ingelheim am Rhein por los señores Dr. Heinz-Gerd KLÄS y Dr. Michael KOMPTER, representantes legales de la mencionada firma.

Sigue autenticación notarial en español e inglés de las firmas antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003.

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--



JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein,
Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz

6. el 24.03.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 ✓

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

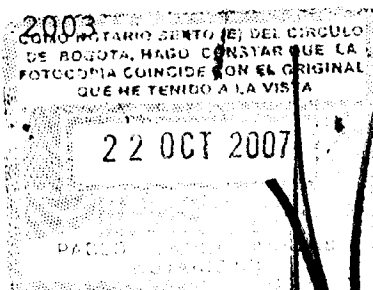
Fdo.: ilegible

(Dr. Harald Binz)

Vicepresidente

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 7 de abril 2003



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Dezember 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/098874 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 451/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/05600

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Mai 2002 (27.05.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 26 924.2 1. Juni 2001 (01.06.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HOCHRAINER,**
Dieter [AT/DE]; Josef-Knettel-Strasse 4 a, 55411 Bin-
gen (DE). **BECHTOLD-PETERS, Karoline** [DE/DE];
Ulmenweg 12, 88400 Biberach/Risegg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: INHALATION CAPSULES

(54) Bezeichnung: INHALATIONSKAPSELN

(57) Abstract: The invention relates to inhalation capsules (Inhalettes) made from specific capsule material with reduced moisture content, containing the active agent tiotropium in the form of a powder preparation and characterised by an improved stability.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Inhalationskapseln (Inhalettes) aus spezifischen Kapselmateriale mit reduzier-

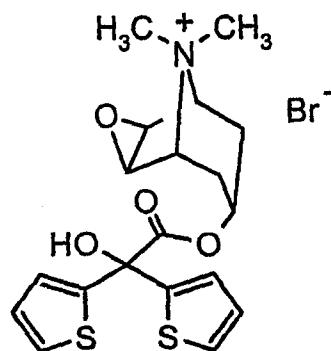
02/098874 A2

Inhalationskapseln

Die Erfindung betrifft Inhalationskapseln (Inhaletten) aus spezifischen Kapselmaterialien mit reduziertem Feuchtegehalt, die den Wirkstoff Tiotropium in Form pulverförmiger Zubereitungen enthalten und durch eine erhöhte Stabilität gekennzeichnet sind.

Hintergrund der Erfindung

Tiotropiumbromid ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



Tiotropiumbromid stellt ein hoch wirksames Anticholinergikum mit langanhaltender Wirkdauer dar, welches zur Therapie von Atemwegserkrankungen, insbesondere von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma Verwendung finden kann. Unter Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu verstehen.

Bei der Behandlung vorstehender Erkrankungen bietet sich die inhalative Applikation des Wirkstoffs an. Neben der inhalativen Applikation von broncholytisch wirksamen Verbindungen in Form von Dosieraerosolen und Lösungen kommt der inhalativen Applikation dieser Arzneistoffe in Form von wirkstoffhaltigen Pulvern besondere Bedeutung zu.

Bei Wirkstoffen, die eine besonders hohe Wirksamkeit aufweisen, sind pro Einzeldosis zur Erzielung des therapeutisch erwünschten Effekts nur geringe Mengen des Wirkstoffs erforderlich. In solchen Fällen ist es notwendig, zur Herstellung des Inhalationspulvers den Wirkstoff mit geeigneten Hilfsstoffen zu verdünnen. Bei durch eine hohe Wirksamkeit gekennzeichneten Wirkstoffen ist es zur Gewährleistung eines bei der Applikation stets reproduzierbar gleichbleibenden Anteils besonders wesentlich, das Arzneimittel in einer Form bereitzustellen, die

Stabilität nicht erzielt, so kann eine gleichbleibende Dosierung des Wirkstoffs nicht sichergestellt werden.

Es ist Aufgabe der Erfindung, eine ein Tiotropium-haltiges Inhalationspulver
5 enthaltende Inhalationskapsel bereitzustellen, die ein ausreichendes Maß an Stabilität des Wirkstoffs gewährleistet.

Es ist ferner Aufgabe der Erfindung eine Inhalationskapsel bereitzustellen, die aufgrund ihrer Stabilität die Freisetzung des Wirkstoffs mit hoher Dosiergenauigkeit (betreffend die pro Inhalationskapsel herstellerseitig abgefüllte Menge an Wirkstoff
10 und Pulvermischung wie auch die pro Inhalationskapsel durch den Inhalationsvorgang ausgebrachte und lungengängige Wirkstoffmenge) gewährleistet. Ferner ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung eine Inhalationskapsel bereitzustellen, die die Applikation des Wirkstoffs bei gutem Entleerungsverhalten der Inhalationskapsel ermöglicht.

15 Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung von Inhalationskapseln, die bei hoher Stabilität und geringer Brüchigkeit ein gutes Lochungsverhalten aufweisen und dadurch problemlos in zur Applikation von Inhaletten geeigneten Inhalationsgeräten zur Anwendung gelangen können.

20 Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die eingangs genannten Aufgaben durch die nachstehend beschriebenen, erfindungsgemäßen Inhalationskapseln (Inhaletten) gelöst werden.

25 Bei den erfindungsgemäßen Inhalationskapseln (Inhaletten) handelt es sich um Kapseln, die als Inhalationspulver Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriel einen reduzierten Feuchtegehalt aufweist.

30 Der Begriff des reduzierten Feuchtegehalts ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung definiert als äquivalent zu der Bezeichnung einer TEWS-Feuchte von weniger als 15%.

Unter dem Begriff TEWS-Feuchte wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung die
35 Feuchte verstanden, die mittels des Feuchtemeßgerät MW 2200 der Firma TEWS bestimmt werden kann. Die Meßmethode ist eine indirekte Methode der Wasserbestimmung. Es werden vom Wassergehalt abgeleitete Wirkungen

ist eine Kalibrierung des Gerätes unter Verwendung von Kalibrierproben notwendig. Die daraus resultierende Kalibrierkurve wird bei nachfolgenden Messungen vom Gerät zur Umrechnungen herangezogen. Der Feuchtwert wird in % angezeigt und abgespeichert.

5

Zur Kalibrierung des TEWS-Geräts kann wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beispielsweise ein Halogentrockner Verwendung finden. Aufgrund der Kalibrierung des TEWS-Geräts mittels eines Halogentrockners ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung der Begriff der TEWS-Feuchte als äquivalent zum Begriff der

- 10 Halogentrockner Feuchte anzusehen. Beispielsweise entsprechen im Rahmen der vorliegenden Erfindung 15% TEWS-Feuchte einer Halogentrockner-Feuchte von ebenfalls 15%. Während das TEWS-Gerät funktionsbedingt eine Relativmethode zur Wasserbestimmung darstellt, liefert der Halogentrockner Absolutwerte für die Kapselfeuchte. Der Wassergehalt wird beim Halogentrockner durch Gewichtsverlust
- 15 bestimmt. Die Kapseln werden erhitzt, wobei das Wasser austritt. Die Trocknung der Kapseln wird bis zur Gewichtskonstanz durchgeführt und dann abgelesen. Die Massendifferenz zwischen Ausgangs- und Endgewicht (in Gramm) stellt den Wassergehalt der Kapseln dar und kann in Gewichtsprozent umgerechnet werden. Das TEWS-Gerät vergleicht beim Messen des Wassergehaltes nur die Meßkurven
- 20 der aktuellen Kapseln mit internen Eichkurven. Diese Eichkurven werden mit Kapseln definierten Wassergehalts aufgenommen, deren absoluter Wassergehalt vorher mit der Halogentrocknermethode ermittelt worden ist.

Auf diese Weise wird für die Relativmethode TEWS der Bezug zu absoluten Wassergehalten mit Hilfe der Halogentrocknermethode hergestellt.

25

Erfindungsgemäß bevorzugte Inhalationskapseln weisen eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 12%, besonders bevorzugt von $\leq 10\%$ auf.

- Unter Kapselmaterial wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung das Material
- 30 verstanden, aus dem die Hülle der Inhalationskapsel gefertigt ist. Das Kapselmaterial ist erfindungsgemäß ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Gelatine, Cellulosederivaten, Stärke, Stärkederivaten, Chitosan und synthetischen Kunststoffen.

- 35 Wird Gelatine als Kapselmaterial verwendet, so kann diese im Gemisch mit anderen Zusätzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenglycol (PEG), bevorzugt PEG 3350, Glycerol, Sorbitol, Propylenglycol, PEO-PPO-

im Gemisch mit PEG, bevorzugt PEG 3350, verwendet. Besonders bevorzugt enthält eine erfindungsgemäße Gelatine-Kapsel PEG in einem Anteil von 1-10% (Gew-%), bevorzugt 3-8 %. Besonders bevorzugte Gelatine-Kapseln enthalten PEG in einem Anteil von 4-6%, wobei ein PEG-Anteil von etwa 5% erfindungsgemäß

5 höchstbevorzugt ist.

Im Falle Gelatine-haltiger Kapselmaterialien weisen die erfindungsgemäßen Kapseln vorzugsweise eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 12%, besonders bevorzugt von $\leq 10\%$ auf.

- 10 Werden Cellulosederivate als Kapselmateriale verwendet, so ist die Verwendung von Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose bevorzugt. Besonders bevorzugt wird in diesem Fall Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), besonders bevorzugt HPMC 2910 als Kapselmateriale eingesetzt. Im Falle der Verwendung von
- 15 Cellulosederivaten als Kapselmaterialien liegt der Grad der TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte vorzugsweise bei weniger als 8%, besonders bevorzugt bei weniger als 5%. Höchst bevorzugt werden Inhalationskapseln aus Cellulosederivaten vor Befüllung mit dem Tiotropiumhaltigen Inhalationspulver auf eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 4 %, besonders
- 20 bevorzugt weniger als 2% getrocknet.

Werden als Kapselmateriale synthetische Kunststoffe eingesetzt, so sind diese erfindungsgemäß bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylen Polycarbonat, Polyester, Polypropylen und Polyethylenterephthalat. Besonders

25 bevorzugt sind als synthetische Kunststoffmaterialien für die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln Polyethylen, Polycarbonat oder Polyethylenterephthalat. Wird Polyethylen als eines der erfindungsgemäß besonders bevorzugten Kapselmaterialien verwendet, gelangt vorzugsweise Polyethylen mit einer Dichte zwischen 900 und 1000 kg/m^3 , bevorzugt von $940 - 980 \text{ kg/m}^3$, besonders bevorzugt

30 von 960 kg/m^3 (high-density Polyethylen) zur Anwendung. Im Falle der Verwendung von synthetischen Kunststoffen als Kapselmaterialien kann der Grad der TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte gegebenenfalls bei weniger als 3%, gegebenenfalls weniger als 1% liegen.

- 35 Die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln werden nach Bereitstellung der leeren Kapseln in einer der vorstehenden genannten Ausführungen mit Tiotropium-haltigen Inhalationspulver befüllt. Diese Befüllung kann nach im Stand der Technik

12¹⁵⁹

Vorgehensweisen erfolgen. Beispielsweise seien als mögliche Herstellungsverfahren die im Stand der Technik bekannten Prozesse des Tauchverfahrens, Blasdruckverfahrens, Spritzgußverfahrens, Extrusionsverfahrens und Taufziehverfahrens genannt.

5

Erfindungswesentlich ist bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationskapseln, daß, sofern das Kapselmateriale vor Befüllung mit dem wirkstoffhaltigen Inhalationspulver nicht bereits aufgrund entsprechender Lagerung oder Herstellung mit ausreichend reduziertem Feuchtegehalt zur Verfügung steht, 10 eine Trocknung der leeren Kapseln erfolgt. Diese Trocknung wird solange durchgeführt, bis ein Feuchtigkeitsgrad erreicht ist, wie er der erfindungsgemäßen Spezifikation von maximal 15% TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte entspricht.

15 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Bezeichnung Inhalationskapsel als mit der Bezeichnung Inhalette gleichbedeutend anzusehen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Kapseln die durch eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15% gekennzeichnet sind und aus den vorstehend genannten Kapselmateriale 20 bestehen können, zur Herstellung von Inhaletten (Inhalationskapseln), die Tiotropium-haltiges Inhalationspulver enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Bezeichnung Kapsel als Bezugnahme auf leere, also noch kein Inhalationspulver enthaltende Inhalationskapseln anzusehen.

25 Erfindungsgemäß bevorzugt sind Inhalationskapseln, die Inhalationspulver mit einem Gehalt von 0,001 bis 2 % Tiotropium enthalten. Besonders bevorzugt sind Inhalationskapseln, die Inhalationspulver mit 0,04 bis 0,8%, bevorzugt 0,08 bis 0,64%, besonders bevorzugt 0,16 bis 0,4% Tiotropium enthalten. Die bezüglich des 30 prozentualen Angaben entsprechen Gewichtsprozent bezogen auf die Gesamtmenge an Inhalationspulver.

Unter Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu verstehen. Als Gegenion (Anion) kommen Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder 35 Methylsulfat in Betracht. Von diesen Anionen ist das Bromid bevorzugt. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung bevorzugt Inhaletten, die Inhalationspulver enthalten, welche durch einen Gehalt von 0,0012 - 2,41%

Erfindungsgemäß von besonderem Interesse werden Inhalationspulver eingesetzt, die zwischen 0,048 und 0,96%, bevorzugt 0,096 bis 0,77%, besonders bevorzugt 0,19 bis 0,48% Tiotropiumbromid enthalten.

- 5 Das in den erfindungsgemäßen Inhaletten enthaltene Inhalationspulver kann das erfindungsgemäß bevorzugt enthaltene Tiotropiumbromid in Form seiner Hydrate enthalten. Besonders bevorzugt wird kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat eingesetzt. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung Inhaletten, die Inhalationspulver mit einem Gehalt von zwischen 0,0012 und 2,5% an kristallinem
- 10 Tiotropiumbromid-monohydrat enthalten. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Inhaletten, die Inhalationspulver mit einem Gehalt von 0,05 und 1%, bevorzugt 0,1 bis 0,8%, besonders bevorzugt 0,2 bis 0,5% kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat enthalten.
- Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist eine Bezugnahme auf die Bezeichnung
- 15 Tiotropiumbromid-monohydrat vorzugsweise als Bezugnahme auf jenes kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat zu verstehen, welches gemäß der im experimentellen Teil detailliert erläuterten synthetischen Vorgehensweise erhältlich ist.

- Die in die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln (Inhaletten) eingesetzten
- 20 Inhalationspulver enthalten neben dem Wirkstoff wenigstens einen Hilfsstoff. Dieser kann aus einer bezüglich der mittleren Teilchengröße der Hilfsstoffpartikel einheitlichen Hilfsstofffraktion (beispielsweise 15-80µm) bestehen oder gegebenenfalls ein Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren
- 25 Teilchengröße von 1 bis 9 µm darstellen. Werden Hilfsstoffgemische aus gröberen und feineren Hilfsstoffanteilen eingesetzt, beträgt der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge vorzugsweise 1 bis 20%.
- Besonders bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln, sofern sie aus einem Gemisch aus gröberen mit feineren Hilfsstofffraktionen bestehen,
- 30 gröberen Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 17 bis 50µm, besonders bevorzugt von 20 bis 30µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 2 bis 8µm, besonders bevorzugt von 3 bis 7µm besteht. Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im hier verwendeten Sinne der 50%-Wert aus der Volumenverteilung gemessen mit einem Laserdiffraktometer nach der
- 35 Trockendispersionsmethode verstanden. Bevorzugt werden Inhalationspulver zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhaletten verwendet, bei denen der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 3 bis 15%, besonders bevorzugt 5

Wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung auf die Bezeichnung Gemisch Bezug genommen, so ist hierbei stets eine Mischung zu verstehen, die durch Mischen zuvor klar definierter Komponenten erhalten wurde. Entsprechend sind beispielsweise als
5 Hilfsstoffgemisch aus gröberen und feineren Hilfsstoffanteilen nur solche Gemische zu verstehen, die durch Mischen einer gröberen Hilfsstoffkomponente mit einer feineren Hilfsstoffkomponente erhalten werden.

Die Hilfsstoffbestandteile können aus dem chemisch gleichen oder aus chemisch
10 verschiedenen Substanzen bestehen, wobei Inhalationspulver, bei denen die Hilfsstoffbestandteile aus der selben chemischen Verbindung bestehen bevorzugt sind.

Wird als Hilfsstoff ein Gemisch aus gröberen und feineren Hilfsstofffraktionen
15 verwendet, so können diese ebenfalls aus dem chemisch gleichen oder aus chemisch verschiedenen Substanzen bestehen, wobei Inhalationspulver, bei denen der gröbere Hilfsstoffanteil und der feinere Hilfsstoffanteil aus der selben chemischen Verbindung bestehen bevorzugt sind.

20 Als physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe, die zur Darstellung der im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhaletten zur Anwendung gelangenden Inhalationspulver Verwendung finden können seien beispielsweise genannt Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze
25 (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

30

Die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, wie sie in der WO 94/28958 beschrieben werden. Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Inhaletten besonders bevorzugt einsetzbarer Inhalator ist in Figur 1 als Explosionszeichnung dargestellt.

35 Dieser Inhalator (HandiHaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Inhalationskapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit der Kapselkammer 6 verbunden ist, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7

über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12. Die Kapselkammer ist mit einem Filter 5 abgeschlossen. Das Filter wird von einem mit dem Mundstück 12 fest verbundenem Filterhalter getragen.

5

Bei den erfindungsgemäßen Inhalationskapseln bieten sich Füllmengen von 2 bis 50mg, bevorzugt von 4 bis 25mg Inhalationspulver pro Inhalationskapsel an. Diese enthalten dann zwischen 1,2 und 80µg Tiotropium. Bei einer besonders bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Inhalationskapsel sind zwischen 1,6 und 48µg, bevorzugt zwischen 3,2 und 38,4µg, besonders bevorzugt zwischen 6,4 und 24µg Tiotropium pro Inhalationskapsel enthalten. Ein Gehalt von beispielsweise 18µg Tiotropium entspricht dabei einem Gehalt von etwa 21,7µg Tiotropiumbromid.

Folglich enthalten Inhalationskapseln mit einer Füllmenge von 3 bis 10mg Inhalationspulver erfindungsgemäß bevorzugt zwischen 1,4 und 96,3µg Tiotropiumbromid. Bei einer bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Inhalationskapsel sind zwischen 1,9 und 57,8µg, bevorzugt zwischen 3,9 und 46,2µg, besonders bevorzugt zwischen 7,7 und 28,9µg Tiotropiumbromid pro Inhalationskapsel enthalten. Ein Gehalt von beispielsweise 21,7µg Tiotropiumbromid entspricht dabei einem Gehalt von etwa 22,5µg Tiotropiumbromid-monohydrat.

Folglich enthalten Inhalationskapseln mit einer Füllmenge von 3 bis 10mg Inhalationspulver bevorzugt zwischen 1,5 und 100µg Tiotropiumbromid-monohydrat. Bei einer bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Inhalationskapsel sind zwischen 2 und 60µg, bevorzugt zwischen 4 und 48µg, besonders bevorzugt zwischen 8 und 30µg Tiotropiumbromid-monohydrat pro Inhalationskapsel enthalten.

Die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln sind entsprechend der vorliegenden Erfindung zugrunde liegenden Aufgabe gekennzeichnet durch ein hohes Maß an Homogenität im Sinne der Einzeldosierungsgenauigkeit. Diese liegt in einem Bereich von < 8% , bevorzugt < 6% , besonders bevorzugt < 4%.

Die zur Befüllung der erfindungsgemäßen Inhalationskapseln vorzugsweise einsetzbaren Inhalationspulver sind gemäß der nachfolgend beschriebenen Vorgehensweise erhältlich.

Nach Einwaage der Ausgangsmaterialien erfolgt in den Fällen, in denen als Hilfsstoff ein Gemisch aus gröberen und feineren Hilfstoffanteilen zur Einsatz gelangen soll

mittleren Teilchengröße der Hilfsstoffteilchen einheitliche Fraktion (z.B. 15 - 80µm) verwendet, entfällt dieser erste Schritt.

Anschließend erfolgt die Herstellung der Inhalationspulver aus dem Hilfsstoff, gegebenenfalls der Hilfsstoffmischung und dem Wirkstoff. Die erfindungsgemäßen

- 5 Inhalationskapseln werden vor Befüllung mit dem Tiotropium-haltigen Inhalationspulver getrocknet, bis der erfindungsgemäß maximal zulässige Grad an TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte erreicht ist. Daran schließt sich die Fertigung der pulverhaltigen Inhalationskapseln unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren an.

10

Bei den nachstehend beschriebenen Herstellverfahren werden die genannten Komponenten in den Gewichtsanteilen eingesetzt, wie sie in den zuvor beschriebenen Zusammensetzungen der Inhalationspulver beschrieben wurden.

- 15 Werden als Hilfsstoff Gemische aus gröberen und feineren Hilfsstoffanteilen verwendet, werden die gröberen und feineren Hilfsstoffanteile in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Die Zugabe der beiden Komponenten erfolgt vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise
- 20 wird der gröbere Hilfsstoff vorgelegt und anschließend der feinere Hilfsstoffanteil in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei diesem Mischverfahren die Zugabe der beiden Komponenten portionsweise, wobei ein Teil des gröberen Hilfsstoffs zunächst vorgelegt und anschließend abwechselnd feinerer und gröberer Hilfsstoff zugegeben wird. Besonders bevorzugt ist bei der Herstellung der
- 25 Hilfsstoffmischung das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden Komponenten. Vorzugsweise erfolgt das Einsieben der beiden Komponenten abwechselnd in je 15 bis 45, besonders bevorzugt in je 20 bis 40 Schichten. Der Mischvorgang der beiden Hilfsstoffe kann bereits während der Zugabe der beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen
- 30 Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.

Vorstehender Schritt entfällt naturgemäß, wenn eine bezüglich der Partikelgröße einheitliche Hilfsstofffraktion verwendet wird (z.B. mittlere Teilchengröße von 15-80µm).

35

Anschließend werden Hilfsstoff, gegebenenfalls die Hilfsstoffmischung und der Wirkstoff in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Der verwendete Wirkstoff weist eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, vorzugsweise von 1 bis 6µm

erfolgt vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm.

Vorzugsweise wird der Hilfsstoff vorgelegt und anschließend der Wirkstoff in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei diesem Mischverfahren die Zugabe
5 der beiden Komponenten portionsweise. Besonders bevorzugt ist im Falle der Verwendung von Hilfsstoffmischung das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden Komponenten. Vorzugsweise erfolgt das Einsieben der beiden Komponenten abwechselnd in je 25 bis 65, besonders bevorzugt in je 30 bis 60 Schichten. Der Mischvorgang der Hilfsstoffmischung mit dem Wirkstoff kann bereits während der
10 Zugabe der beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.

Die so erhaltene Pulvermischung kann gegebenenfalls erneut ein- oder mehrfach über einen Siebgranulator gegeben und jeweils anschließend einem weiteren Mischvorgang unterworfen werden.

15

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, werden die Inhalationskapseln mit dem Tiotropiumbromid-haltigen, nach obigem Verfahren erhältlichen Inhalationspulver befüllt und anschließend dem nachfolgend beschriebenen Trocknungsprozess unterworfen.

20 Die befüllten Kapseln werden in einer ersten Phase (Trocknungsphase) für einen Zeitraum von 0,5 - 10 Stunden, vorzugsweise 1,5 - 7 Stunden, bevorzugt 2 - 5,5 Stunden, besonders bevorzugt etwa 2,5 - 4,5 Stunden bei einer Temperatur von etwa 10 - 50°C, bevorzugt 20 - 40 °C, besonders bevorzugt etwa 25 - 35°C einer relativen Feuchte von höchstens 30% r.F., bevorzugt höchstens 20% r.F., besonders
25 bevorzugt von etwa 5 - 15% r.F. ausgesetzt. Unter relativer Feuchte (r.F.) wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung der Quotient des Partialdruckes des Wasserdampfes und des Dampfdruckes des Wassers bei der betreffenden Temperatur verstanden. In einer sich daran anschließenden zweiten Phase (Gleichgewichtsphase) werden die Kapseln für einen Zeitraum von 0,5 - 10 Stunden,
30 vorzugsweise 1,5 - 7 Stunden, bevorzugt 2 - 5,5 Stunden, besonders bevorzugt etwa 2,5 - 4,5 Stunden bei einer Temperatur von etwa 10 - 50°C, bevorzugt 20 - 40 °C, besonders bevorzugt etwa 25 - 35°C einer relativen Feuchte von höchstens 35% r.F., bevorzugt höchstens 25% r.F., besonders bevorzugt von etwa 10 - 20% r.F. ausgesetzt. Hieran schließt sich, sofern die Temperatur in den vorstehenden
35 Verfahrensschritten auf Werte oberhalb der Raumtemperatur (i.e. 23°C) eingestellt wurde, gegebenenfalls eine Abkühlungsphase an. In dieser Abkühlungsphase werden die Kapseln für einen Zeitraum von 0,1 - 6 Stunden, vorzugsweise 0,5 - 4

bevorzugt höchstens 25% r.F., besonders bevorzugt von etwa 10 - 20% r.F. ausgesetzt. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform sind die für die Gleichgewichtsphase und Abkühlungsphase für die relative Feuchte eingestellten Werte identisch.

5

Wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung der Begriff Wirkstoff verwendet, so ist dies als Bezugnahme auf Tiotropium zu verstehen. Eine Bezugnahme auf Tiotropium, welches das freie Ammoniumkation darstellt, entspricht erfindungsgemäß einer Bezugnahme auf Tiotropium in Form eines Salzes

- 10 (Tiotropium-Salz), welches ein Anion als Gegenion enthält. Als im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbare Tiotropium-Salze sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder Methylsulfat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist von allen Tiotropiumsalzen das Tiotropiumbromid
- 15 bevorzugt. Bezugnahmen auf Tiotropiumbromid sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung stets als Bezugnahmen auf alle möglichen amorphen und kristallinen Modifikationen des Tiotropiumbromids zu verstehen. Diese können beispielsweise in der kristallinen Struktur Lösemittelmoleküle mit einschließen. Von allen kristallinen Modifikationen des Tiotropiumbromids sind erfindungsgemäß diejenigen, die Wasser
- 20 mit einschließen (Hydrate) bevorzugt. Besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung das gemäß nachstehend detailliert erläuterte Vorgehensweise erhältliche kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat einsetzbar.

- Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Tiotropium-haltigen Inhalationskapseln
- 25 ist es zunächst erforderlich, Tiotropium in für die pharmazeutische Anwendung verwendbarer Form bereitzustellen. Bevorzugt wird dazu Tiotropiumbromid, welches wie in der EP 418 716 A1 offenbart, hergestellt werden kann, einem weiteren Kristallisationsschritt unterworfen. Je nach Wahl der Reaktionsbedingungen und des Lösemittels werden dabei unterschiedliche Kristallmodifikationen erhalten.
- 30 Für die Zwecke der Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationskapseln hat sich das kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat als besonders geeignet erwiesen.

- Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden
- 35 beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

Ausgangsmaterialien

In den nachfolgenden Beispielen wird als Hilfsstoff Lactose-Monohydrat (200M) verwendet. Dieser kann beispielsweise von der Firma DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Pharmatose 200M bezogen werden.

5

In den nachfolgenden Beispielen wird Lactose-Monohydrat (200M) ebenfalls als gröberer Hilfsstoff verwendet, wenn Hilfsstoffmischungen zum Einsatz gelangen. Diese kann beispielsweise von der Firma DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Pharmatose 200M bezogen werden.

10

In den nachfolgenden Beispielen wird im Falle der Verwendung von Hilfsstoffmischungen als feinerer Hilfsstoff Lactose-Monohydrat (5 μ) eingesetzt. Diese kann durch gängige Verfahren (Mikronisieren) aus Lactose-Monohydrat 200M erhalten werden. Lactose-Monohydrat 200M kann beispielsweise von der Firma

15 DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Pharmatose 200M bezogen werden.

Darstellung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat:

In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg

20 Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt

25 und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der Apparatinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das

30 Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.

Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromid-monohydrat (86 % d. Th.)

35 Das gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältliche kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat wurde einer Untersuchung mittels DSC (Differential Scanning Calorimetry) unterworfen. Das DSC- diagramm weist zwei

thermodynamische Signale auf. Das erste, relativ breite, endotherme Signal zwischen

wasserfreien Form zurückzuführen. Das zweite, relativ scharfe, endotherme Maximum bei $230 \pm 5^\circ\text{C}$ ist dem Schmelzen der Substanz zuzuordnen. Diese Daten wurden mittels eines Mettler DSC 821 erhalten und mit dem Mettler Software-Paket STAR ausgewertet. Die Daten wurden bei einer Heizrate von 10 K/min erhoben.

5

Das kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat wurde mittels IR-Spektroskopie charakterisiert. Die Daten wurden mittels eines Nicolet FTIR Spektrometers erhoben und mit dem Nicolet Softwarepaket OMNIC, Version 3.1 ausgewertet. Die Messung wurde mit $2,5\mu\text{mol}$ Tiotropiumbromid-monohydrat in 300 mg KBr durchgeführt.

10

Die nachstehende Tabelle faßt einige der wesentlichen Banden des IR-Spektrums zusammen.

Wellenzahl (cm^{-1})	Zuordnung	Schwingungstyp
3570, 3410	O-H	Streckschwingung
3105	Aryl C-H	Streckschwingung
1730	C=O	Streckschwingung
1260	Epoxid C-O	Streckschwingung
1035	Ester C-OC	Streckschwingung
720	Thiophen	Ringschwingung

- 15 Das nach vorstehendem Verfahren erhältliche kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat weist gemäß Einkristallröntgenstrukturanalyse eine einfache monoklinische Zelle mit folgenden Dimensionen auf: $a = 18.0774 \text{ \AA}$, $b = 11.9711 \text{ \AA}$, $c = 9.9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102.691^\circ$, $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$. Diese Daten wurden mittels eines AFC7R- 4-Kreisdiffraktometer (Rigaku) unter Verwendung von monochromatisierter
- 20 Kupfer $\text{K}\alpha$ -Strahlung erhoben. Die Strukturlösung und Verfeinerung der Kristallstruktur erfolgte mittels direkter Methoden (Programm SHELXS86) und FMLQ-Vefeinerung (Programm TeXsan).

Das so erhaltene kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat wird nach bekannten

- 25 Verfahren mikronisiert, um den Wirkstoff in Form der mittleren Teilchengröße bereitzustellen, die den erfindungsgemäßen Spezifikationen entspricht.

Nachfolgend wird beschrieben, wie die Bestimmung der mittleren Teilchengröße der verschiedenen Bestandteile der erfindungsgemäßen Formulierung erfolgen kann.

A) Partikelgrößenbestimmung von feintelliger Lactose:

5 Meßgerät und Einstellungen:

Die Bedienung der Geräte erfolgt in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

Meßgerät: HELOS Laser-Beugungs-Spektrometer, (SympaTec)

Dispergiereinheit: RODOS Trockendispergierer mit Saugtrichter,
10 (SympaTec)

Probenmenge: ab 100 mg

Produktzufuhr: Schwingrinne Vibri, Fa. Sympatec

Frequenz d. Vibrationsrinne: 40 bis 100 % ansteigend

Dauer der Probenzufuhr: 1 bis 15 sek. (im Fall von 100 mg)

15 Brennweite: 100 mm (Meßbereich: 0,9 - 175 µm)

Meßzeit: ca. 15 s (im Fall von 100 mg)

Zykluszeit: 20 ms

Start/Stop bei: 1 % auf Kanal 28

Dispergiergas: Druckluft

20 Druck: 3 bar

Unterdruck: maximal

Auswertemodus: HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

25 Mind. 100 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen.

Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen.

Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut. Nach dem Start der Messung wird die Frequenz der Schwingrinne von ca. 40 % bis 100 % (gegen Ende der Messung)

30 variiert. Die Zeit, in der jeweils die gesamte Probe zugeführt wird beträgt 10 bis 15 sek.

B) Partikelgrößenbestimmung von Tiotropium Monohydrat, mikronisiert:

Meßgerät und Einstellungen:

35 Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

Meßgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Sympatec

22¹⁶⁹

15

- Probenmenge: 50 mg - 400 mg
- Produktzufuhr: Schwingrinne Vibri, Fa. Sympatec
- Frequenz d. Vibrationsrinne: 40 bis 100 % ansteigend
- Dauer der Probenzufuhr: 15 bis 25 sek. (im Fall von 200 mg)
- 5 Brennweite: 100 mm (Meßbereich: 0,9 - 175 µm)
- Meßzeit: ca. 15 s (im Fall von 200 mg)
- Zykluszeit: 20 ms
- Start/Stop bei: 1 % auf Kanal 28
- Dispergiertgas: Druckluft
- 10 Druck: 3 bar
- Unterdruck: maximal
- Auswertemodus: HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

- 15 ca. 200 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen.
Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen.
Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut.
Nach dem Start der Messung wird die Frequenz der Schwingrinne von ca. 40 % bis
- 20 100 % (gegen Ende der Messung) variiert. Die Zufuhr der Probe soll möglichst kontinuierlich sein. Die Produktmenge darf aber auch nicht zu groß sein damit eine ausreichende Dispergierung erreicht wird. Die Zeit, in der jeweils die gesamte Probe zugeführt wird beträgt für 200 mg z. B. ca. 15 bis 25 sek.

25 C) Partikelgrößenbestimmung von Laktose 200M :

Meßgerät und Einstellungen

Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

- Meßgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS),
- 30 Sympatec
- Dispergiereinheit: Trockendispergierer RODOS mit Saugtrichter, Sympatec
- Probenmenge: 500 mg
- Produktzufuhr: Vibrationsrinne Typ VIBRI , Sympatec
- 35 Frequenz d. Vibrationsrinne: 18 bis 100 % ansteigend
- Brennweite (1): 200 mm (Meßbereich: 1.8 - 350 µm)
- Brennweite (2): 500 mm (Meßbereich: 4.5 - 875 µm)
- Meßzeit/Wartzeit: 10 s

16

Start/Stop bei: 1 % auf Kanal 19
Druck: 3 bar
Unterdruck: maximal
Auswertemodus: HRLD

5

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

Ca. 500 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen. Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen. Das Pulver wird in der Trichter der Vibrationsrinne überführt. Es wird ein Abstand von 1.2 bis 1.4 mm zwischen Vibrationsrinne und Trichter eingestellt. Nach dem Start der Messung wird die Amplitudeneinstellung der Schwingrinne von 0 auf 40 % gesteigert bis sich ein kontinuierlicher Produktfluß einstellt. Danach wird auf eine Amplitude von ca. 18% reduziert. Gegen Ende der Messung wird die Amplitude auf 100% gesteigert.

15 Apparatives

Zur Herstellung der Inhalationspulver können beispielsweise die folgenden Maschinen und Geräte Verwendung finden:

Mischbehälter bzw. Pulvermischer: Rhönradmischer 200 L; Typ: DFW80N-4;

20 Hersteller: Firma Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen.

Siebgranulator: Quadro Comil; Typ: 197-S; Hersteller: Firma Joisten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach.

25 Zur Bestimmung der TEWS-Feuchte wird das nachstehende Gerät unter Anwendung der herstellerseits erfolgenden Anwendungsbeschreibung verwendet.

Gerät zur Bestimmung der TEWS-Feuchte:

Hersteller: Firma TEWS Elektronik, Hamburg

30 Typ: MW 2200

Meßbereich: 1 bis 85% Feuchtigkeit

Meßgenauigkeit: 1 % vom Endwert des gewählten Meßbereichs.

Netzanschluß: 220 V +/- 10%, 50 – 60 Hz

35 Zur Bestimmung der Halogentrockner-Feuchte sowie zur Eignung des TEWS-Geräts wird das nachstehende Gerät unter Anwendung der herstellerseits erfolgenden Anwendungsbeschreibung verwendet.

Gerät zur Bestimmung der Halogentrockner-Feuchte:

Mettler Halogentrockner HR 73; Hersteller: Firma Mettler-Toledo, D-35396 Gießen;

Zur Befüllung der leeren Inhalationskapseln mittels Tiotropium-haltigen

5 Inhalationspulver wird das nachstehende Gerät verwendet.

Kapselfüllmaschine:

MG2, Typ G100, Hersteller: MG2 S.r.l, I-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO),
Italien;

10

Beispiel 1:1.1: Hilfsstoffmischung:

Als gröbere Hilfsstoffkomponente werden 31,82 kg Lactose Monohydrat für
15 Inhalationszwecke (200M) eingesetzt. Als feinere Hilfsstoffkomponente werden 1,68
kg Lactose Monohydrat (5µm) eingesetzt. In den daraus erhaltenen 33,5 kg
Hilfsstoffmischung beträgt der Anteil der feineren Hilfsstoffkomponente 5%.

Über einen geeigneten Siebgranulator mit einem Sieb mit einer Maschenweite von
20 0,5 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 0,8 bis 1,2 kg Lactose
Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) vorgelegt. Anschließend werden
abwechselnd Lactose Monohydrat (5µm) in Portionen von ca. 0,05 bis 0,07 kg und
Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) in Portionen von 0,8 bis 1,2 kg
schichtweise eingesiebt. Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) und
25 Lactose Monohydrat (5µm) werden in 31 bzw. in 30 Schichten (Toleranz: ±6
Schichten) zugegeben.

Die eingesiebten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900
Umdrehungen).

30

1.2: Endmischung:

Zur Herstellung der Endmischung werden 32,87 kg der Hilfsstoffmischung (1.1) und
0,13 kg mikronisiertes Tiotropiumbromid-monohydrat eingesetzt. In den daraus
erhaltenen 33,0 kg Inhalationspulver beträgt der Wirkstoffanteil 0.4%.

35

Entsprechend wird unter alleiniger Verwendung von 32,87kg Lactose-Monohydrat
(200M) verfahren, wenn als Hilfsstoff eine bezüglich der mittleren Teilchengröße

ähnliche Hilfsstoffmischung zum Einsatz gelangt. In diesem Fall wird naturgemäß

Über einen geeigneten Siebgranulator mit einem Sieb mit einer Maschenweite von 0,5 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 1,1 bis 1,7 kg Hilfsstoff oder Hilfsstoffmischung (1.1) vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd

- 5 Tiotropiumbromid-monohydrat in Portionen von ca. 0,003 kg und Hilfsstoff oder Hilfsstoffmischung (1.1) in Portionen von 0,6 bis 0,8 kg schichtweise eingesiebt. Die Zugabe des Hilfsstoffs oder der Hilfsstoffmischung und des Wirkstoffs erfolgt in 47 bzw. 45 Schichten (Toleranz: ± 9 Schichten).
- 10 Die eingesiebten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen). Die Endmischung wird noch zweimal über einen Siebgranulator gegeben und anschließend jeweils gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

15 **Beispiel 2:**

Mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Mischung werden Inhalationskapseln (Inhaletten) der folgenden Zusammensetzung erhalten:

20	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 μ m):	0,2750 mg
	<u>Hartgelatinekapsel (5% PEG 3350; 9%-TEWS-Feuchte):</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

25 **Beispiel 3:**

Inhalationskapsel:

30	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	4,9275 mg
	Lactose Monohydrat (5 μ m):	0,5500 mg
	<u>Hartgelatinekapsel (5% PEG 3350; 9%-TEWS-Feuchte):</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

Das zur Herstellung der Inhalationskapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in

- 35 Analogie zu Beispiel 1 erhalten.

28¹⁷³

Beispiel 4:

Inhalationskapsel:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
5	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 µm):	0,2750 mg
	<u>HPMC (<2% TEWS-Feuchte):</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

- 10 Das zur Herstellung der Inhalationskapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in Analogie zu Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 5:

Inhalationskapsel:

15	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 µm):	0,2750 mg
	<u>Polyethylen (<1% TEWS-Feuchte):</u>	<u>100,0 mg</u>
20	Total:	105,5 mg

Das zur Herstellung der Inhalationskapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in Analogie zu Beispiel 1 erhalten.

25 **Beispiel 6:**

Inhalationskapsel:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	5,4775 mg
30	<u>Polyethylen (<1% TEWS-Feuchte):</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

Das zur Herstellung der Inhalationskapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in Analogie zu Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 7:

Mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Mischung werden Inhalationskapseln (Inhaletten) der folgenden Zusammensetzung erhalten:

5	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 µm):	0,2750 mg
	<u>Hartgelatinekapsel (5% PEG 3350):</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

10

Diese Kapseln werden unter geeigneten Klimabedingungen in einer Klimakammer auf einen Wassergehalt von ca. 8.7 % (Messung mit Mikrowellenfeuchtemeßgerät TEWS) gemäß nachfolgender Vorgehensweise eingestellt.

Zu Beginn wird eine Trocknungsphase durchgeführt, der sich eine sogenannte

- 15 Gleichgewichtsphase anschließt. Schließlich werden die Kapseln einer sogenannten Abkühlphase unterworfen. Die so getrockneten Kapseln werden direkt im Anschluß in entsprechende lagerstabile Vorratsgebinde oder ähnliches verpackt.

Prozeßdaten

- 20 Einstellungen der Klimabedingungen auf folgende Sollwerte:

Trocknungsphase:	30 °C
	10 % r.F. (relative Feuchte)
	3.5 h
Gleichgewichtsphase:	30 °C
25	16 % r.F.
	3.5 h
Abkühlphase :	23 °C
	16 % r.F.
	1.5 h

30

Unter relativer Feuchte (r.F.) wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung der Quotient des Partialdruckes des Wasserdampfs und des Dampfdruckes des Wassers bei der betreffenden Temperatur verstanden.

- 35 Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist unter mittlerer Teilchengröße der Wert in µm zu verstehen, an dem 50% der Teilchen aus der Volumenverteilung eine kleinere oder die gleiche Partikelgröße besitzen im Vergleich zum angegebenen Wert. Zur Bestimmung der Summenverteilung der Partikelgrößenverteilung wird als

- 1) Inhalationskapseln, die als Inhalationspulver Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmaterialeinen reduzierten Feuchtegehalt (TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15%) aufweist.

5

10

15

20

25

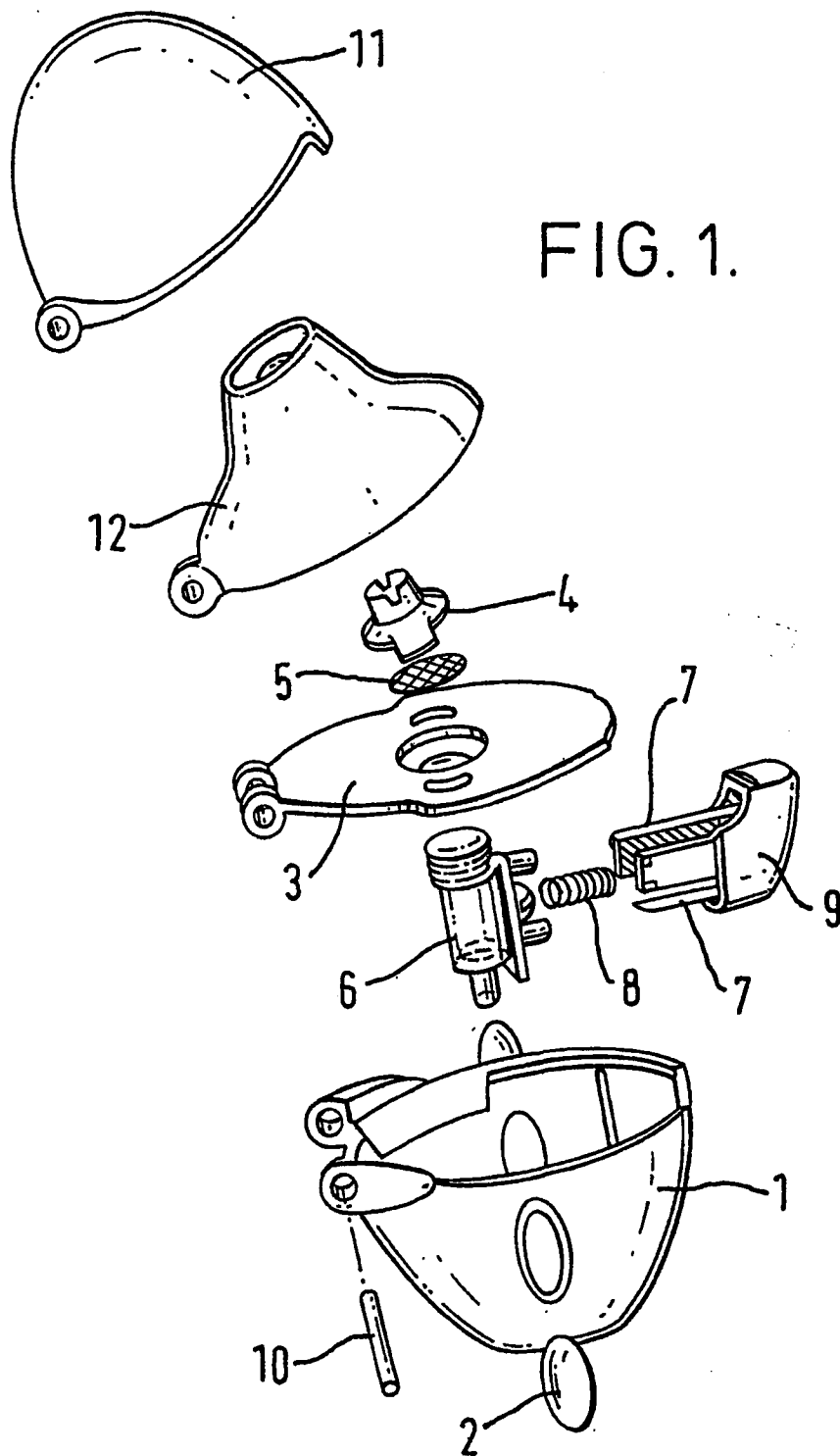
30

35

- 2) Inhalationskapseln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Gelatine, Cellulosederivaten, Stärke, Stärkederivaten, Chitosan und synthetischen Kunststoffen.
- 3) Inhalationskapseln nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Kapselmateriel Gelatine im Gemisch mit anderen Zusätzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenglycol (PEG), bevorzugt PEG 3350, Glycerol, Sorbitol, Propylenglycol, PEO-PPO-Blockcopolymeren und anderen Polyalkoholen und Polyethern verwendet wird.
- 4) Inhalationskapseln nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriel neben Gelatine PEG in einem Anteil von 1-10% (Gew-%), bevorzugt 3-8 %, enthält.
- 5) Inhalationskapseln nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriel eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 12%, besonders bevorzugt von $\leq 10\%$ aufweist.
- 6) Inhalationskapseln nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriel ausgewählt ist aus der Gruppe der Cellulosederivate Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose.
- 7) Inhalationskapseln nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriel eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 8%, besonders bevorzugt von $\leq 5\%$ aufweist.

8) Inhalationskapseln nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale ausgewählt ist aus der Gruppe der synthetischen Kunststoffe Polystyrol, Polycarbonat, Polycrystall, Polymethylacrylat und

- 9) Inhalationskapseln nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale ausgewählt ist aus Polyethylen, Polycarbonat und Polyethylenterephthalat.
- 5 10) Inhalationskapseln nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 3%, besonders bevorzugt von $\leq 1\%$ aufweist.
- 10 11) Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Inhalationspulver 0,001 bis 2% Tiotropium im Gemisch mit einem physiologischen unbedenklichen Hilfsstoff enthält.
- 15 12) Inhalationskapseln nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 µm besteht, wobei der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 1 bis 20% beträgt.
- 20 13) Inhalationskapseln nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Tiotropium in Form seines Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats vorliegt.
- 25 14) Verwendung von Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Anwendung in einem Inhalator, der zur Applikation von Inhalationspulvern geeignet ist.
- 15) Verwendung nach Anspruch 14 zur Behandlung von Asthma oder COPD.
- 30 16) Verwendung von leeren Kapseln die durch eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15% gekennzeichnet sind, zur Herstellung von Tiotropium-haltigen Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 13.

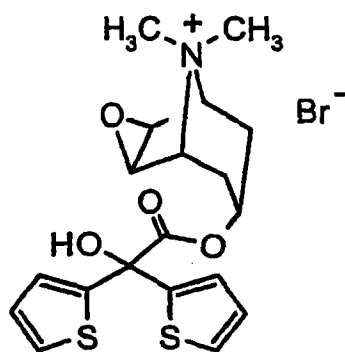


Cápsulas para inhalación

El invento se refiere a cápsulas para inhalación (también conocidas como inhaletas) a base de materiales específicos para cápsulas con un contenido reducido de humedad, que contienen la sustancia activa tiotropio en forma de formulaciones pulverulentas, y que están caracterizadas por una estabilidad aumentada.

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:



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, en particular de la COPD (*chronic obstructive pulmonary disease* = enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y del asma. Por tiotropio ha de entenderse el catión de amonio libre.

En el caso del tratamiento de las enfermedades precedentes se recomienda la aplicación de la sustancia activa por inhalación. Junto con la aplicación por inhalación de compuestos activos bronquiolíticamente en forma de aerosoles dosificables y soluciones le corresponde una importancia especial a la aplicación por inhalación de estos medicamentos en forma de polvos que contienen sustancias activas.

En el caso de sustancias activas, que presentan una actividad especialmente alta, por cada dosis individual se necesitan sólo pequeñas cantidades de la sustancia activa para conseguir el efecto terapéuticamente deseado. En tales casos es necesario diluir la sustancia activa con sustancias auxiliares apropiadas con el fin de preparar el polvo inhalable. En el caso de sustancias activas que se caracterizan por una alta actividad es

especialmente esencial, con el fin de garantizar una proporción constante siempre reproducible al realizar la aplicación, poner a disposición el medicamento en una forma que esté caracterizada por un alto grado de estabilidad. Si no se consigue este alto grado de estabilidad, no se puede asegurar una dosificación constante de la sustancia activa.

5 Es misión del presente invento poner a disposición una cápsula para inhalación que contenga un polvo inhalable con un contenido de tiotropio, que garantice un grado suficiente de estabilidad de la sustancia activa.

Es además misión del invento poner a disposición una cápsula para inhalación, que como consecuencia de su estabilidad garantice la puesta en libertad de la sustancia
10 activa con una alta precisión de dosificación (correspondiente a la cantidad de sustancia activa y de mezcla de polvos que se ha envasado en las instalaciones del fabricante por cada cápsula para inhalación, así como también a la cantidad de sustancia activa esparcida por cada cápsula para inhalación por el proceso de inhalación y que pasa por los pulmones).

15 Además, es misión del presente invento poner a disposición una cápsula para inhalación que haga posible la aplicación de la sustancia activa junto con un buen comportamiento de vaciamiento de la cápsula para inhalación.

Otra misión del presente invento consiste en poner a disposición cápsulas para inhalación que, junto con una alta estabilidad y una pequeña fragilidad, presenten un
20 buen comportamiento de perforación y con ello puedan pasar a utilizarse sin problemas en aparatos de inhalación que sean apropiados para la aplicación de inhaletas.

Descripción detallada del invento

Sorprendentemente, se encontró que los problemas planteados por las misiones
25 mencionadas al comienzo se pueden resolver mediante las cápsulas para inhalación conformes al invento que seguidamente se describen (inhaletas).

En el caso de las cápsulas para inhalación (inhaletas) conformes al invento, se trata de cápsulas que como polvo inhalable contienen tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizadas porque el material de las
30 cápsulas presenta un contenido reducido de humedad.

El concepto del contenido reducido de humedad es definido dentro del marco del presente invento como equivalente a la designación de una humedad TEWS de menos que 15 %.

Por el concepto de humedad TEWS se entiende dentro del marco del presente
35 invento la humedad que se puede determinar mediante el aparato para medición de la humedad MW 2200 de la entidad TEWS. El método de medición es un método indirecto para la determinación del agua. Se miden los efectos derivados del contenido de agua (absorción de microondas por el agua contenida en el producto) y se indican como un

valor o coeficiente de microondas. Con el fin de determinar el contenido de agua en tanto por ciento en peso, se necesita una calibración del aparato mediando utilización de sondas calibradoras. La curva de calibración que resulta de ello se aprovecha por el aparato en subsiguientes mediciones para realizar las conversiones por cálculo. El valor de la humedad se indica en % y se almacena.

Para la calibración del aparato TEWS puede encontrar utilización como en el marco del presente invento, por ejemplo, un secador con halógeno. Por causa de la calibración del aparato TEWS mediante un secador con halógeno ha de considerarse dentro del marco del presente invento el concepto de la humedad TEWS como equivalente al concepto de secador con halógeno. Por ejemplo, dentro del marco del presente invento, una humedad TEWS de 15 % corresponde a una humedad de secador con halógeno también de 15 %. Mientras que el aparato TEWS, condicionado por su funcionamiento, representa un método relativo para la determinación del agua, el secador con halógeno proporciona valores absolutos para la humedad de las cápsulas. El contenido de agua es determinado en el caso del secador con halógeno mediante la pérdida de peso. Las cápsulas son calentadas, con lo que sale el agua. La desecación de las cápsulas se lleva a cabo hasta obtener una constancia de peso y luego se lee. La diferencia de masas entre el peso de partida y el peso final (en gramos) constituye el contenido en agua de las cápsulas y se puede convertir por cálculo en un tanto por ciento en peso. El aparato TEWS, al medir el contenido de agua, sólo compara las curvas de medición de las cápsulas reales con curvas de calibración internas. Estas curvas de calibración se registran con cápsulas que tienen un contenido definido de agua, cuyo contenido absoluto de agua ha sido determinado previamente con el método del secador con halógeno.

De esta manera se produce para el método relativo TEWS la referencia a contenidos absolutos de agua con ayuda del método del secador con halógeno.

Las cápsulas para inhalación preferidas conforme al invento presentan una humedad TEWS o de secador con halógeno de menos que 12 %, de modo especialmente preferido de ≤ 10 %.

Por material de las cápsulas se entiende dentro del marco del presente invento el material, a partir del que se produce la envoltura de la cápsula para inhalación. El material de las cápsulas se escoge conforme al invento entre el grupo que consta de gelatina, derivados de celulosa, almidón, derivados de almidón, quitosana y materiales plásticos sintéticos.

Si se utiliza una gelatina como el material de las cápsulas, ésta puede pasar a emplearse en mezcla con otros aditivos, seleccionados entre el grupo que consta de un polietilen-glicol (PEG), preferiblemente PEG 3350, glicerol, sorbitol, propilen-glicol, copolímeros de bloques de PEO-PPO [= poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)], y

otros polialcoholes y poliéteres. Se prefiere especialmente dentro del marco del presente invento utilizar una gelatina en mezcla con un PEG, preferiblemente PEG 3350. De modo especialmente preferido, una cápsula de gelatina conforme al invento contiene el PEG en una proporción de 1 - 10 % (% en peso), preferiblemente 3 - 8 %. Las cápsulas de gelatina especialmente preferidas contienen el PEG en una proporción de 4 - 6 %, siendo sumamente preferida conforme al invento una proporción del PEG de aproximadamente 5 %.

En el caso de materiales de las cápsulas que contienen gelatina, las cápsulas conformes al invento presentan preferiblemente una humedad TEWS o de secador con halógeno de menos que 12 %, de modo especialmente preferido de ≤ 10 %.

Si como material de las cápsulas se utilizan derivados de celulosa, es preferida la utilización de hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, metil-celulosa, hidroximetil-celulosa e hidroxietil-celulosa. De modo especialmente preferido se emplea como material de las cápsulas en este caso una hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC), de modo más especialmente preferido la HPMC 2910. En el caso de la utilización de derivados de celulosa como materiales de las cápsulas, el grado de la humedad TEWS o de secador con halógeno se sitúa preferiblemente en menos que 8 %, de modo especialmente preferido en menos que 5 %. De modo sumamente preferido, las cápsulas para inhalación a base de derivados de celulosa, antes de ser llenadas con el polvo inhalable con un cierto contenido de tiotropio, se secan a una humedad TEWS o de secador con halógeno de menos que 4 %, de modo especialmente preferido de menos que 2 %.

Si como material de las cápsulas se emplean materiales plásticos sintéticos, éstos se seleccionan de modo preferido conforme al invento entre el grupo que consta de polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno y poli(tereftalato de etileno). Como materiales plásticos sintéticos para las cápsulas para inhalación conformes al invento son especialmente preferidos polietileno, policarbonato o poli(tereftalato de etilo). Si se utiliza polietileno como uno de los materiales de las cápsulas que son especialmente preferidos conforme al invento, pasa a utilizarse preferiblemente un polietileno que tiene una densidad comprendida entre 900 y 1.000 kg/m³, preferiblemente de 940 - 980 kg/m³, de modo especialmente preferido de 960 kg/m³ (polietileno de alta densidad). En el caso de la utilización de materiales plásticos sintéticos como materiales de las cápsulas, el grado de la humedad TEWS o de secador con halógeno puede estar situado eventualmente en menos que 3 %, particularmente en menos que 1 %.

Las cápsulas para inhalación conformes al invento, después de haber puesto a disposición las cápsulas vacías, se llenan con un polvo inhalable que contiene tiotropio en una de las realizaciones precedentemente mencionadas. Este llenado puede efectuarse de acuerdo con procedimientos conocidos en el estado de la técnica. La producción de

las cápsulas para inhalación vacías, que se han de emplear para el llenado, puede efectuarse asimismo de acuerdo con modos de proceder que son conocidos por el estado de la técnica. Por ejemplo se han de mencionar como posibles procedimientos de producción los procesos conocidos en el estado de la técnica, del procedimiento de inmersión, del procedimiento de compresión y soplado, del procedimiento de moldeo por inyección, del procedimiento de extrusión y del procedimiento de embutición profunda.

Es esencial para el invento, en el caso de la producción de las cápsulas para inhalación conformes al invento, que, si el material de las cápsulas, antes de llenarse con el polvo inhalable que contiene la sustancia activa, no está a disposición ya con un contenido de humedad suficientemente reducido por causa del almacenamiento o de la producción correspondiente, se efectúe una desecación de las cápsulas vacías. Esta desecación se lleva a cabo, hasta tanto que se haya alcanzado un grado de humedad que corresponda a la especificación conforme al invento de una humedad TEWS o de secador con halógeno de como máximo 15 %.

Dentro del marco del presente invento, la designación de cápsula para inhalación ha de considerarse como teniendo el mismo significado que la designación de inhalata.

Un aspecto adicional del presente invento se refiere a la utilización de cápsulas, que están caracterizadas por una humedad TEWS o de secador con halógeno de menos que 15 % y que pueden constar de los materiales de las cápsulas que se mencionan precedentemente, para la producción de inhalatas (cápsulas para inhalación) que contienen un polvo inhalable con un cierto contenido de tiotropio. Dentro del marco del presente invento, la designación de cápsulas ha de considerarse como referencia a cápsulas para inhalación vacías, es decir que todavía no contienen nada de polvo inhalable.

Son preferidas conforme al invento las cápsulas para inhalación, que contienen polvos inhalables con un contenido de 0,001 a 2 % de tiotropio. Se prefieren especialmente las cápsulas para inhalación que contienen un polvo inhalable en una proporción de 0,04 a 0,8 %, con preferencia de 0,08 a 0,64 %, con especial preferencia de 0,16 a 0,4 % de tiotropio. Los datos porcentuales que se dan en relación con la proporción de tiotropio dentro del marco del presente invento corresponden a un tanto por ciento en peso referido a la cantidad total del polvo inhalable.

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. De estos aniones se prefiere el bromuro. Correspondientemente, el presente invento se refiere de modo preferido a inhalatas, que contienen polvos inhalables que están caracterizados por un contenido de 0,0012-2,41 % de bromuro de tiotropio.

De modo especialmente interesante conforme al invento se emplean polvos

inhalables que contienen entre 0,048 y 0,96 %, con preferencia 0,096 a 0,77 %, de modo especialmente preferido de 0,19 a 0,48 % de bromuro de tiotropio.

El polvo inhalable contenido en las inhalatas conformes al invento, puede contener el bromuro de tiotropio, contenido de modo preferente conforme al invento, en forma de sus hidratos. De modo especialmente preferido se emplea un monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino. Correspondientemente, el presente invento se refiere a las inhalatas, que contienen polvos inhalables en una proporción situada entre 0,0012 y 2,5 % de monohidrato de bromuro de tiotropio. Presentan un interés especial conforme al invento las inhalatas que contienen polvos inhalables en una proporción situada entre 0,05 y 1 %, con preferencia entre 0,1 y 0,8 %, con especial preferencia entre 0,2 y 0,5% de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino.

Dentro del marco del presente invento, una referencia a la designación de monohidrato de bromuro de tiotropio ha de entenderse preferiblemente como referencia al monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino que es obtenible de acuerdo con el modo de proceder de síntesis explicado detalladamente en la parte experimental.

Los polvos inhalables que se emplean en las cápsulas para inhalación (inhalatas) conformes al invento contienen, junto a la sustancia activa, por lo menos una sustancia auxiliar. Ésta puede constar de una fracción de sustancia auxiliar uniforme en relación con el tamaño medio de partículas que presentan las partículas de la sustancia auxiliar (por ejemplo de 15 - 80 μm) o puede representar eventualmente una mezcla de una sustancia auxiliar más gruesa con un tamaño medio de partículas de 15 a 80 μm y una sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de partículas de 1 a 9 μm . Si se emplean mezclas de sustancias auxiliares a base de porciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas, la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares es preferiblemente de 1 a 20 %.

De modo especialmente preferido, las cápsulas para inhalación conformes al invento, siempre y cuando que consten de una mezcla de fracciones de una sustancia auxiliar más gruesa con fracciones de una sustancia auxiliar más fina, contienen la 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 contienen la 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 este contexto, por el concepto de tamaño medio de partículas en el sentido aquí utilizado se entiende el valor de 50 % de la distribución de volúmenes medida con un difractómetro de láser de acuerdo con el método de dispersión en seco. Con preferencia, se utilizan polvos inhalables con el fin de producir las inhalatas conformes al invento, en las que la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares es de 3 a 15 %, 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 valores en tantos por ciento.

Si, dentro del marco del presente invento, se hace referencia a la designación de una mezcla, ha de entenderse en tal caso siempre una mezcla que se había obtenido por mezclamiento de componentes previamente definidos con claridad. Correspondientemente, han de entenderse por ejemplo como mezcla de sustancias auxiliares a base de porciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas solamente las mezclas que se obtienen por mezclamiento de una componente de sustancia auxiliar más gruesa con una componente de sustancia auxiliar más fina.

Los constituyentes de sustancias auxiliares pueden constar de la sustancia químicamente igual o de sustancias químicamente diferentes, siendo preferidos los polvos inhalables, en los que los constituyentes de sustancias auxiliares constan del mismo compuesto químico.

Si como sustancia auxiliar se utiliza una mezcla de fracciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas, éstas pueden constar asimismo de la sustancia químicamente igual o de sustancias químicamente diferentes, siendo preferidos los polvos inhalables, en los que la porción de sustancia auxiliar más gruesa y la porción de sustancia auxiliar más fina consisten en el mismo compuesto químico.

Como sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas, que pueden encontrar utilización para la preparación de los polvos inhalables que han pasado a utilizarse en el marco de las inhalatas conformes al invento, se han de 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., sorbita, manita, xilita), sales (p.ej., cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estas sustancias auxiliares unas con otras. Con preferencia, pasan a utilizarse mono- o di-sacáridos, siendo preferida la utilización de lactosa o glucosa, en particular, pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. Como especialmente preferida en el sentido del invento pasa a utilizarse como sustancia auxiliar una lactosa, de modo sumamente preferido monohidrato de lactosa.

Las cápsulas para inhalación conformes al invento se pueden aplicar por ejemplo mediante inhaladores, tales como los que se describen en el documento WO 94/28958. Un inhalador que se puede emplear de modo especialmente preferido para la utilización conforme al invento, se representa como dibujo en despiece en la Figura 1. Este inhalador (conocido como HandiHaler) para la inhalación de medicamentos en forma de polvos a partir de cápsulas para inhalación está caracterizado por un alojamiento 1, que contiene dos ventanas 2, una cubierta 3, en la que se encuentran unos orificios para la entrada de aire y que está unida con la cámara 6 para una cápsula, junto a la que está previsto un gatillo 9 provisto de dos agujas afiladas 7, movable en contra de un resorte 8, así como por una embocadura 12 unida de modo abatible a través de un eje 10 con el

alojamiento 1, la cubierta 3 y una caperuza 11. La cámara para una cápsula está cerrada con un filtro 5. El filtro es soportado por una montura de filtro firmemente unida con la embocadura 12.

En el caso de las cápsulas para inhalación conformes al invento se recomiendan
5 unas cantidades llenadas de 2 a 50 mg, con preferencia de 4 a 25 mg, de un polvo inhalable por cada cápsula para inhalación. Éstas contienen entonces entre 1,2 y 80 μg de tiotropio. En el caso de una cantidad llenada especialmente preferida de 4 a 6 mg de un polvo inhalable por cada cápsula para inhalación, están contenidos entre 1,6 y 48 μg , con preferencia entre 3,2 y 38,4 μg , de modo especialmente preferido entre 6,4 y 24 μg
10 de tiotropio, por cada cápsula para inhalación. Un contenido de por ejemplo 18 μg de tiotropio corresponde en tal caso a un contenido de aproximadamente 21,7 μg de bromuro de tiotropio.

Como consecuencia, las cápsulas para inhalación con una cantidad llenada de 3 a
10 mg de polvo inhalable contienen de modo preferido conforme al invento entre 1,4 y
15 96,3 μg de bromuro de tiotropio. Con una cantidad llenada preferida de 4 a 6 mg de polvo inhalable por cada cápsula para inhalación están contenidos por cada cápsula para inhalación entre 1,9 y 57,8 μg , con preferencia 3,9 y 46,2 μg , con especial preferencia entre 7,7 y 28,9 μg de bromuro de tiotropio. Un contenido de por ejemplo 21,7 μg de bromuro de tiotropio corresponde en tal caso a un contenido de aproximadamente 22,5
20 μg de monohidrato de bromuro de tiotropio.

Como consecuencia, las cápsulas para inhalación con una cantidad llenada de 3 a
10 mg de polvo inhalable contienen de modo preferido entre 1,5 y 100 μg de monohidrato de bromuro de tiotropio. Con una cantidad llenada preferida de 4 a 6 mg de polvo inhalable por cada cápsula para inhalación están contenidos por cada cápsula para
25 inhalación entre 2 y 60 μg , de modo preferido entre 4 y 48 μg , de modo especialmente preferido entre 8 y 30 μg de monohidrato de bromuro de tiotropio.

Las cápsulas para inhalación conformes al invento están caracterizadas, correspondientemente a la misión en que se basa el presente invento, por un alto grado de homogeneidad en el sentido de la precisión de una dosificación individual. Ésta se
30 sitúa en un margen de $< 8 \%$, con preferencia $< 6 \%$, con especial preferencia $< 4 \%$.

Los polvos inhalables, que se pueden emplear preferentemente para llenar las cápsulas 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, en los casos en
35 los que como sustancia auxiliar debe pasar a emplearse una mezcla de porciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas se efectúa en primer lugar la preparación de la mezcla de sustancias auxiliares. Si como sustancia auxiliar se utiliza una fracción uniforme en lo que se refiere al tamaño medio de partículas de las partículas de

materiales auxiliares (p.ej., de 15 - 80 μm), no se realiza esta primera etapa.

A continuación, se efectúa la producción de los polvos inhalables a partir de la sustancia auxiliar, eventualmente de la mezcla de sustancias auxiliares, y de la sustancia activa. Las cápsulas para inhalación conformes al invento, antes de ser llenadas con el polvo inhalable que contiene tiotropio, son secadas hasta que se alcance el grado de humedad TEWS o de secador con halógeno, que es máximamente admisible conforme al invento. A ello sigue la producción de las cápsulas para inhalación que contienen polvos mediando utilización de procedimientos conocidos en el estado de la técnica.

En los procedimientos de producción seguidamente descritos, los componentes mencionados se emplean en las proporciones en peso que se describieron en las composiciones descritas con anterioridad de los polvos inhalables.

Si como sustancia auxiliar se utilizan mezclas de porciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas, las porciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas se introducen en un recipiente mezclador apropiado. La adición de ambos componentes se efectúa preferiblemente a través de un granulador de 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. Preferentemente, la sustancia auxiliar más gruesa se dispone previamente en el recipiente mezclador y a continuación la porción de sustancia auxiliar más fina se introduce en este recipiente. Con preferencia, en el caso de este procedimiento de mezclamiento, la adición de ambos componentes se efectúa en porciones, disponiéndose previamente en primer término una parte de la sustancia auxiliar más gruesa y añadiéndose a continuación la sustancia auxiliar más fina y la sustancia auxiliar más gruesa alternándose. Se prefiere especialmente en el caso de la producción de la mezcla de sustancias auxiliares introducir con tamizado por estratos ambos componentes alternándose. Preferiblemente, la introducción con tamizado de ambos componentes se efectúa alternándose en cada caso con 15 a 45, de modo especialmente preferido en cada caso con 20 a 40 estratos. El proceso de mezclamiento de ambas sustancias auxiliares puede efectuarse ya durante la adición de ambos componentes. Preferiblemente, no obstante se mezcla tan sólo después de haber introducido con tamizado por estratos ambos constituyentes.

La etapa precedente no se realiza naturalmente cuando se utiliza una fracción de sustancia auxiliar uniforme en lo referente al tamaño de partículas (p.ej., un tamaño medio de partículas de 15 - 80 μm).

A continuación, se introducen en un recipiente mezclador apropiado una sustancia auxiliar, eventualmente la mezcla de sustancias auxiliares, y la sustancia activa. La sustancia activa utilizada presenta un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm , con preferencia de 1 a 6 μm , con especial preferencia de 2 a 5 μm . La adición de ambos componentes se efectúa con preferencia a través de un granulador de tamiz con una

anchura de mallas de 0,1 a 2 mm, con especial preferencia de 0,3 a 1 mm, con suma preferencia de 0,3 a 0,6 mm. Con preferencia, la sustancia auxiliar se dispone previamente y a continuación se introduce la sustancia activa en el recipiente mezclador. Con preferencia, en este procedimiento de mezclamiento la adición de ambos componentes se efectúa por porciones. Se prefiere, especialmente en el caso de la utilización de la mezcla de sustancias auxiliares, introducir con tamizado por estratos ambos componentes alternándose. Preferiblemente, la introducción con tamizado de ambos componentes se efectúa alternándose en cada caso con 25 a 65 estratos, de modo especialmente preferido en cada caso con 30 a 60 estratos. 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 mezcla tan sólo después de haber introducido con tamizado por estratos ambos constituyentes.

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

En otra forma preferida de realización del invento, las cápsulas para inhalación se llenan con el polvo inhalable con un contenido de bromuro de tiotropio, obtenible de acuerdo con el procedimiento anterior, y a continuación se someten al proceso de desecación seguidamente descrito.

Las cápsulas llenadas se someten en una primera fase (la fase de desecación) durante un período de tiempo de 0,5 - 10 horas, con preferencia de 1,5 - 7 horas, con más preferencia de 2 - 5,5 horas, con especial preferencia aproximadamente 2,5 - 4,5 horas, a una temperatura de aproximadamente 10 - 50°C, con preferencia de 20 - 40°C, con especial preferencia de aproximadamente 25 - 35°C, a una humedad relativa de a lo sumo H.R. 30 % preferiblemente como máximo H.R. de 20 %, de modo especialmente preferido de aproximadamente H.R. 5 - 15 %. Por humedad relativa (H.R.) se entiende dentro del marco del presente invento el cociente entre la presión parcial del vapor de agua y la presión de vapor del agua a la correspondiente temperatura. En una segunda fase (fase de equilibrio) que sigue a continuación, las cápsulas se someten durante un período de tiempo de 0,5 - 10 horas, con preferencia de 1,5 - 7 horas, con más preferencia de 2 - 5,5 horas, con especial preferencia durante aproximadamente 2,5 - 4,5 horas, a una temperatura de aproximadamente 10 - 50°C, con preferencia de 20 - 40°C, con especial preferencia de aproximadamente 25 - 35°C, a una humedad relativa a lo sumo de H.R. 35 %, con preferencia a lo sumo de H.R. 25 %, con especial preferencia de aproximadamente H.R. 10 - 20 %. A ello le sigue, si es que la temperatura se hubo ajustado en las etapas de procedimiento precedentes a unos valores situados por encima de la temperatura ambiente (es decir, de 23°C), eventualmente una fase de enfriamiento.

En esta fase de enfriamiento, las cápsulas se someten durante un período de tiempo de 0,1 - 6 horas, con preferencia de 0,5 - 4 horas, con más preferencia de 0,75 - 2,5 horas, con especial preferencia de aproximadamente 1 - 2 horas a una temperatura de aproximadamente 23°C, a una humedad relativa de a lo sumo de H.R. 35 %, con más preferencia a lo sumo de H.R. 25 %, con especial preferencia aproximadamente de H.R. 10 - 20 %. En una forma de realización especialmente preferida, son idénticos los valores ajustados para la fase de equilibrio y la fase de enfriamiento para la humedad relativa.

Si dentro del marco del presente invento se utiliza el concepto de sustancia activa, éste ha de entenderse como referencia a tiotropio. Una referencia al tiotropio, que constituye el catión de amonio libre, corresponde conforme al invento a una referencia a 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 junto con tiotropio contienen como ion de signo opuesto (anión) un cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato. Dentro del marco del presente invento, entre todas las sales de 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 en la estructura cristalina por ejemplo moléculas de disolventes. Entre todas las modificaciones cristalinas del bromuro de tiotropio se prefieren conforme al invento aquéllas que incluyen consigo agua (es decir los hidratos). De modo especialmente preferido, se puede emplear dentro del marco del presente invento el monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino obtenible de acuerdo con el modo de proceder que se explica seguidamente de manera detallada.

Para la producción de las cápsulas para inhalación con un contenido de tiotropio, conformes al invento, es necesario en primer lugar poner a disposición el tiotropio en una forma utilizable para la aplicación farmacéutica. Preferiblemente, para ello, el bromuro de tiotropio, que se puede preparar tal 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 tal caso diferentes modificaciones cristalinas. Para las finalidades de la producción de las cápsulas para inhalación conformes al invento se ha manifestado como especialmente apropiado el monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino.

Los siguientes Ejemplos sirven para ofrecer una explicación más amplia del presente invento, pero sin limitar el alcance del invento a las siguientes formas de realización dadas a modo de ejemplo.

Materiales de partida

En los siguientes Ejemplos se utiliza como sustancia auxiliar un monohidrato de lactosa (200M). Éste se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV International, 5460 Veghel/Holanda bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

En los siguientes Ejemplos se utiliza un monohidrato de lactosa (200M) también
5 como sustancia auxiliar más gruesa, cuando pasan a emplearse mezclas de sustancias auxiliares. Éste se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV International, 5460 Veghel/Holanda bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

En los siguientes Ejemplos, en el caso de la utilización de mezclas de sustancias auxiliares, se emplea como sustancia auxiliar más fina un monohidrato de lactosa (de 5
10 μm). Éste se puede obtener por procedimientos corrientes (de reducción a tamaño de micrómetros) a partir del monohidrato de lactosa 200M. El monohidrato de lactosa 200M se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV International, 5460 Veghel/Holanda bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

15 Preparación del monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino

En un apropiado recipiente de reacción se introducen 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 resulte una solución transparente. Un carbón activo (0,8 kg), humedecido con agua, se suspende en 4,4 kg de agua, esta mezcla se introduce en la
20 solución que contiene bromuro de tiotropio y se enjuaga posteriormente con 4,3 kg de agua. La mezcla así obtenida se agita durante por lo menos 15 min a 80 - 90°C y a continuación se filtra a través de un filtro caliente en un aparato que previamente se ha 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 razón de 3 - 5°C por cada 20
25 minutos a una temperatura de 20 - 25°C. Con enfriamiento por agua fría, el aparato se enfría adicionalmente a 10 - 15°C y la cristalización se completa mediante una agitación posterior durante por lo menos una hora. El material cristalizado se aísla a través de un secador de filtro Buchner (= nucha) y 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
30 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, obtenible de acuerdo con el modo de proceder precedentemente descrito, se sometió a una investigación mediante DSC (*Differential Scanning Calorimetry* = calorimetría de barrido diferencial). El diagrama
35 obtenido por DSC presenta dos señales características. La primera señal endotérmica, relativamente ancha, entre 50 y 120°C ha de ser atribuida a la deshidratación del monohidrato de bromuro de tiotropio para dar la forma anhidra. El segundo máximo endotérmico, relativamente nítido, a $230 \pm 5^\circ\text{C}$ ha de asociarse con la fusión de la

sustancia. Estos datos se obtuvieron mediante un aparato Mettler DSC 821 y se evaluaron con el paquete de programa lógico (Software) de Mettler. Los datos se obtuvieron con un régimen de calentamiento de 10°K/min.

El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino fue caracterizado mediante espectroscopia de IR (infrarrojos). Los datos se obtuvieron mediante un espectrómetro Nicolet FTIR y se valoraron con el paquete de programa lógico OMNIC de Nicolet, versión 3.1. La medición se llevó a cabo con 2,5 µmol de monohidrato de bromuro de tiotropio en 300 mg de KBr.

La siguiente Tabla recopila algunas de las bandas esenciales del espectro de IR.

10

Número de onda (cm ⁻¹)	Asociación con	Tipo de vibraciones
3570, 3410	O-H	Vibración alargada
3105	Aril-C-H	Vibración alargada
1730	C=O	Vibración alargada
1260	Epóxido C-O	Vibración alargada
1035	Éster C-OC	Vibración alargada
720	Tiofeno	Vibración anular

El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, obtenible de acuerdo con el procedimiento precedente, presenta de acuerdo con el análisis estructural por rayos X de un monocristal, una celda monoclinica sencilla con las siguientes dimensiones:

15 a = 18,0774 Å, b = 11,9711 Å, c = 9,9321 Å, β = 102,691°, V = 2096,96 Å³. Estos datos se obtuvieron mediante un difractómetro circular AFC7R-4 (de Rigaku) mediante utilización de una radiación Kα de cobre monocromatizada. La resolución estructural y el refinamiento de la estructura cristalina se efectuaron mediante métodos directos (con el programa SHELXS86) y mediante el refinamiento FMLQ (programa TeXsan).

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

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

A) Determinación del tamaño de partículas de una lactosa finamente dividida:

Aparato de medición y ajustes:

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

de manipulación de los fabricantes.

Aparato de medición:	Espectrómetro de difracción de láser HELOS, (SympaTec)
Unidad dispersadora:	Dispersadora en seco RODOS con embudo de aspiración, (SympaTec)
Cantidad de las muestras:	a partir de 100 mg
Aportación de los productos:	Canal vibratorio tipo Vibri, entidad Sympatec
Frecuencia del canal vibratorio:	aumentando de 40 a 100 %
Duración de la aportación de las muestras:	de 1 a 15 s (en el caso de 100 mg)
Distancia focal:	100 mm (intervalo de medición: 0,9 - 175 μ m)
Período de tiempo de medición:	aproximadamente 15 s (en el caso de 100 mg)
Tiempo de un ciclo:	20 ms
Iniciación/detención a:	1 % en el canal 28
Gas dispersador:	Aire a presión
Presión:	3 bar
Depresión:	máxima
Modo de valoración:	HRLD

Preparación previa de las muestras / aportación de los productos:

- 5 Como mínimo 100 mg de la sustancia de ensayo se pesan sobre una hoja de tarjeta.

Con otra hoja de tarjeta se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño. Luego el polvo se esparce de modo finamente dividido sobre la mitad delantera del canal vibratorio (a partir de aproximadamente 1 cm desde el borde delantero). Después del
10 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 toda la muestra es de 10 a 15 s (segundos).

- 15 B) Determinación de los tamaños de partículas de monohidrato de bromuro de tiotropio, reducido a tamaño de micrómetros:

Aparato de medición y ajustes:

La manipulación de los aparatos se efectuó en concordancia con las instrucciones de manipulación de los fabricantes.

Aparato de medición: Espectrómetro de difracción por láser (HELOS),

	Sympatec
Unidad dispersadora:	Dispersadora en seco RODOS con embudo de aspiración, Sympatec
Cantidad de las muestras:	50 mg - 400 mg
Aportación de los productos:	Canal vibratorio tipo Vibri, entidad Sympatec
Frecuencia del canal vibratorio:	aumentando de 40 a 100 %
Duración de la aportación de las muestras:	de 15 a 25 s (en el caso de 200 mg)
Distancia focal:	100 mm (intervalo de medición: 0,9 - 175 μ m)
Período de tiempo de medición:	aproximadamente 15 s (en el caso de 200 mg)
Tiempo de un ciclo:	20 ms
Iniciación/detención a:	1 % en el canal 28
Gas dispersador:	Aire a presión
Presión:	3 bar
Depresión:	máxima
Modo de valoración:	HRLD

Preparación previa de las muestras / aportación de los productos

- Aproximadamente 200 mg de la sustancia de ensayo se pesan sobre una hoja de tarjeta. Con otra hoja de tarjeta se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño.
- 5 El polvo se esparce luego de modo finamente dividido sobre la mitad delantera del canal vibratorio (a partir de aproximadamente 1 cm desde el 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 lo más continua que sea posible. La cantidad del
- 10 producto no debe ser sin embargo tampoco demasiado grande, para que se alcance un suficiente grado de dispersión. El período de tiempo, en el que se aporta en cada caso toda la muestra, es para 200 mg p.ej. de aproximadamente 15 a 25 s.

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

15 Aparato de medición y ajustes:

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

Aparato de medición:	Espectrómetro de difracción por láser (HELOS), Sympatec
Unidad dispersadora:	Dispersadora en seco RODOS con embudo de aspiración, Sympatec

Cantidad de las muestras:	500 mg
Aportación de los productos:	Canal vibratorio tipo Vibri, Sympatec
Frecuencia del canal vibratorio:	aumentando de 18 a 100 %
Distancia focal (1):	200 mm (intervalo de medición: 1,8 - 350 μ m)
Distancia focal (2):	500 mm (intervalo de medición: 4,5 - 875 μ m)
Tiempo de medición/ tiempo de espera:	10 s
Tiempo de un ciclo:	10 ms
Iniciación/detención a:	1 % en el canal 19
Presión:	3 bar
Depresión:	máxima
Modo de valoración:	HRLD

Preparación previa de las muestras / aportación de los productos:

- Aproximadamente 500 mg de la sustancia de ensayo se pesan sobre una hoja de tarjeta. Con otra hoja de tarjeta se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño.
- 5 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 de 0 a 40 %, hasta que se ajuste un caudal continuo del producto. Después de ello se reduce a una amplitud de aproximadamente 18 %. Hacia al final de la medición se aumenta la amplitud a 100 %.

10

Detalles acerca de los aparatos

Para la producción de los polvos inhalables pueden encontrar utilización por ejemplo las máquinas y los aparatos siguientes:

- Recipiente mezclador o mezclador de polvos: Mezclador de rueda gigante 200 L; tipo: DFW80N-4; fabricante: entidad Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen.
- 15

Granulador de tamiz: Quadro Comil, tipo: 197-S; fabricante: entidad Joisten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach.

Para la determinación de la humedad TEWS se utiliza el siguiente aparato aplicando la descripción de aplicaciones que se efectúa por parte del fabricante.

20

Aparato para la determinación de la humedad TEWS:

Fabricante: Entidad TEWS Elektronik, Hamburgo

Tipo: MW 2200

Intervalo de medición: humedad de 1 a 85 %

- 25 Precisión de medición: 1 % respecto del valor final del intervalo de medición escogido
- Conexión a red: 220 V +/- 10 %, 50 - 60 Hz.

Para la determinación de la humedad del secador con halógeno así como para la idoneidad del aparato TEWS, se utiliza el siguiente aparato utilizando la descripción de uso que se efectúa por parte del fabricante.

5 Aparato para la determinación de la humedad del secador con halógeno:

Secador con halógeno Mettler HR 73; fabricante: entidad Mettler-Toledo, D-35396 Gießen.

Para llenar las cápsulas para inhalación vacías mediante un polvo inhalable con un cierto contenido de tiotropio se utiliza el aparato siguiente:

10

Máquina llenadora de cápsulas:

MG2, tipo G100, fabricante: MG2 S.r.l., I-40065 Pian di Macina di Pianoro (Bologna), Italia.

Ejemplo 1:

15 1.1: Mezcla de sustancias auxiliares:

Como componente de sustancia auxiliar más gruesa se emplean 31,82 kg de un monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M). Como componente de sustancia auxiliar más fina se emplean 1,68 kg de un monohidrato de lactosa (5 μ m). En los 33,5 kg de mezcla de sustancias auxiliares, que se han obtenido a partir de aquellos.

20 la proporción del componente de sustancia auxiliar más fina asciende a 5 %.

A través de un apropiado granulador de tamiz con un tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,5 mm se disponen previamente en un recipiente mezclador apropiado alrededor de 0,8 a 1,2 kg de monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M). A continuación se introducen con tamizado por estratos alternándose un

25 monohidrato de lactosa (de 5 μ m) en porciones de aproximadamente 0,05 a 0,07 kg y 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 estratos respectivamente (tolerancia: $\pm$ 6 estratos).

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

1.2: Mezcla final:

Para la producción de la mezcla final se emplean 32,87 kg de la mezcla de

35 sustancias auxiliares (1.1) y 0,13 kg de un monohidrato de bromuro de tiotropio reducido a tamaño de micrómetros. En los 33,0 kg de polvos inhalables obtenidos a partir de aquéllos la proporción de sustancia activa es de 0,4 %.

Correspondientemente se procede utilizando a solas 32,87 kg de monohidrato de

lactosa (200M), cuando como sustancia auxiliar pasa a emplearse una fracción de sustancia auxiliar que es uniforme en lo que se refiere al tamaño medio de partículas. En este caso se prescinde naturalmente de la realización de la etapa 1.1.

A través de un apropiado aparato granulador de tamiz con un tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,5 mm se disponen previamente en un apropiado recipiente mezclador aproximadamente de 1,1 a 1,7 kg de la sustancia auxiliar o de una mezcla de sustancias auxiliares (1.1). A continuación se introducen con tamizado por estratos alternándose el monohidrato de bromuro de tiotropio en porciones de aproximadamente 0,003 kg y la sustancia auxiliar o la mezcla de sustancias auxiliares (1.1) en porciones de 0,6 a 0,8 kg. La adición de la sustancia auxiliar o de la mezcla de sustancias auxiliares y de la sustancia activa se efectúa en 47 y 45 estratos respectivamente (tolerancia: $\pm$ 9 estratos).

Los constituyentes introducidos con tamizado se mezclan a continuación (mezclamiento: a 900 revoluciones). La mezcla final se añade todavía dos veces más a través de un granulador de 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) con la siguiente composición:

Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200M):	5,2025 mg
Monohidrato de lactosa (5 μ m):	0,2750 mg
<u>Cápsula de gelatina dura (5 % de PEG3350; humedad TEWS 9 %):</u>	<u>49,0 mg</u>
Total:	54,5 mg

Ejemplo 3:

Cápsulas para inhalación:

Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200M):	4,9275 mg
Monohidrato de lactosa (5 μ m):	0,5500 mg
<u>Cápsula de gelatina dura (5 % de PEG3350; humedad TEWS 9 %):</u>	<u>49,0 mg</u>
Total:	54,5 mg

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

Ejemplo 4:

Cápsulas para inhalación:

	Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
	Monohidrato de lactosa (200M):	5,2025 mg
5	Monohidrato de lactosa (5 µm):	0,2750 mg
	<u>HPMC (humedad TEWS < 2 %):</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

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

Ejemplo 5:

Cápsulas para inhalación:

	Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
15	Monohidrato de lactosa (200M):	5,2025 mg
	Monohidrato de lactosa (5 µm):	0,2750 mg
	<u>Polietileno (humedad TEWS < 1 %):</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

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

Ejemplo 6:

Cápsulas para inhalación:

25	Bromuro de tiotropio monohidrato:	0,0225 mg
	Monohidrato de lactosa (200M):	5,4775 mg
	<u>Polietileno (humedad TEWS < 1 %):</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

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

Ejemplo 7:

35 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 (200 M):	5,2025 mg
	Monohidrato de lactosa (5 µm):	0,2750 mg

<u>Cápsula de gelatina dura (5 % de PEG3350)</u>	<u>49,0 mg</u>
Total:	54,5 mg

Estas cápsulas se ajustan, mediando condiciones climáticas apropiadas en una
5 cámara de climatización, a un contenido de agua de aproximadamente 8,7 % (medición
con un aparato medidor de la humedad por microondas de TEWS) de acuerdo con el
siguiente modo de proceder.

Al comienzo se lleva a cabo una fase de desecación, a la que le sigue una
denominada fase de equilibrio. Finalmente, las cápsulas se someten a una denominada
10 fase de enfriamiento. Las cápsulas así secadas se envasan directamente a continuación
en un envase de reserva estable en almacenamiento correspondiente, o uno similar.

Datos del proceso

Ajustes de las condiciones climáticas a los siguientes valores nominales:

15	Fase de desecación:	30°C
		10 % de H.R. (humedad relativa)
		3,5 h
	Fase de equilibrio:	30°C
		16 % de H.R.
20		3,5 h
	Fase de enfriamiento:	30°C
		16 % de H.R.
		1,5 h

25 Por humedad relativa (H.R.) se entiende dentro del marco del presente invento el
cociente entre la presión parcial del vapor de agua y la presión de vapor del agua a la
correspondiente temperatura.

En el sentido del presente invento ha de entenderse por tamaño medio de
partículas el valor expresado en μm , en el que un 50 % de las partículas tomadas de la
30 distribución de volúmenes posee un tamaño de partículas menor o el mismo tamaño de
partículas en comparación con el valor indicado. Para la determinación de la distribución
en la suma de la distribución de tamaños de partículas se utiliza el método de medición
de difracción de láser / dispersión en seco.

Reivindicaciones de la Divisional

- 1) Cápsulas para la inhalación que contienen como el polvo inhalable tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable, caracterizado porque el material de la cápsula que se selecciona de entre derivados de celulosa, almidón, derivados de almidón, chitosan y plásticos sintéticos tiene un contenido de humedad reducido (TEWS o contenido de humedad más seco de halógeno de menos del 15%).
- 2) Cápsulas para la inhalación de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque el material de cápsula se selecciona de los derivados de celulosa hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa.
- 3) Cápsulas para la inhalación de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizado porque el material de cápsula tiene un TEWS o un contenido de humedad más seco de halógeno de menos del 8%, particularmente preferiblemente $\leq 5\%$.
- 4) Cápsulas para la inhalación de acuerdo a la reivindicación 3, caracterizado porque el material de la cápsula se selecciona de los plásticos sintéticos polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno y polietileno tereftalato.
- 5) Cápsulas para la inhalación de acuerdo a la reivindicación 4, caracterizado porque el material de la cápsula se selecciona de polietileno, policarbonato y polietileno tereftalato.

- 6) Cápsulas para la inhalación de acuerdo a la reivindicación 4 o 5, caracterizado porque el material de cápsula tiene un TEWS o contenido de humedad más seco de halógeno de menos del 3%, particularmente preferiblemente $\leq 1\%$.
- 5 7) Cápsulas para la inhalación de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el polvo inhalable contiene 0.001 a 2% de tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable.
- 10 8) Cápsulas para la inhalación de acuerdo a la reivindicación 7, caracterizado porque el excipiente consiste de una mezcla de excipiente más grueso con una tamaño de partícula promedio de 15 a 80 μm y un excipiente más fino con un tamaño de partícula promedio de 1 a 9 μm , la proporción del excipiente más fino en la cantidad total del excipiente es de 1 al 20%.
- 15 9) Cápsulas para inhalación de acuerdo a la reivindicación 8, caracterizado porque el tiotropio está en la forma de su cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, paratoluenosulfonato o metilsulfato.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 84,927
FECHA : OCTUBRE 16 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-108303- -00006-0000

Fecha: 2007-10-22 17:09:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 68

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	RECIBO DE CAJA			84885	16/10/2007	34,060,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SDN: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

COLO:13736-841-019-7.

United States Patent [19]
Heit et al.

US005287632A

[11] **Patent Number:** 5,287,632
[45] **Date of Patent:** Feb. 22, 1994

[54] **SUPERCRITICAL FLUID AND NEAR CRITICAL GAS EXTRACTION OF ORGANIC SOLVENTS FROM FORMED ARTICLES**

[75] **Inventors:** Lawrence B. Heit, Basel, Switzerland; James M. Clevenger, Glen Gardner, N.J.

[73] **Assignee:** Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, N.Y.

[21] **Appl. No.:** 557,283

[22] **Filed:** Jul. 24, 1990

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 388,095, Jul. 31, 1989, abandoned.

[51] **Int. Cl.⁵** F26B 3/00

[52] **U.S. Cl.** 34/9; 34/32

[58] **Field of Search** 34/5, 15, 17, 19, 22, 34/12, 9, 32; 426/601

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,326,525 4/1982 Swanson et al. .
4,731,208 3/1988 Nakajima et al. .
4,943,403 7/1990 Miyashita et al. .
4,970,235 11/1990 Traitler et al. 426/601 X

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0206685 12/1986 European Pat. Off. .

OTHER PUBLICATIONS

Food Technology, Jun. 1986, pp. 66-69.

Val Krukonis, Supercritical Fluid Fractionation—an Alternative to Molecular Distillation Spring 1983.

Reviews in Chemical Engineering, Supercritical Fluid Extraction, vol. 1, No. 2 1983.

Primary Examiner—Henry A. Bennet

Attorney, Agent, or Firm—Irving M. Fishman; Karen G. Kaiser

[57] **ABSTRACT**

Disclosed is a method of removing residual organic solvents from formed compressed articles such as tablets comprised of subjecting the organic solvent laden compressed article to a supercritical fluid or near critical gas whereby residual solvent is transferred from the solvent laden solid article to the supercritical fluid or near critical gas and separating the residual solvent depleted compressed article from the solvent enriched supercritical fluid or near critical gas.

20 Claims, No Drawings

SUPERCRITICAL FLUID AND NEAR CRITICAL GAS EXTRACTION OF ORGANIC SOLVENTS FROM FORMED ARTICLES

This application is a continuation-in-part of Ser. No. 07/388,095 filed Jul. 31, 1989 now abandoned.

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to a process for the extraction of residual solvent from formed compressed articles such as tablets. The process consists of exposing the formed compressed articles to an inert phase of a fluid under supercritical conditions or to an inert phase of a gas under near-critical conditions. The solvent is transferred from the formed compressed article to the inert phase.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Many processes for the removal of volatile solvents from bulk masses are known. Air drying is often unsatisfactory for various reasons. As solvent poor dry air passes over a solvent rich area, a fraction of the solvent evaporates when the equilibrium is established. As the solvent enriched air is removed (by normal air currents or otherwise), it is replaced with additional solvent poor air and more solvent is given up. The process continues until equilibrium is reached and all or most of the solvent has been removed. Under certain conditions (i.e. high solvent volatility, minimal solvent/substrate affinity, high diffusion rates, etc.) such a process may take place rapidly within minutes, while in other cases this solvent loss is inhibited due to low solvent volatility, strong solvent/substrate binding, or low diffusion rates. In many cases the evaporation rate is unacceptably low.

Many alternative processes and improvements are known. For example, heat is applied to accelerate the evaporation rate, pressure reductions are applied as well as combination thereof. Liquid solvent exchange (leaching) is also used. In this process the solid material containing the residual solvent is exposed to another liquid which has less solubility for the solid material from which the residual solvent is to be removed, but a greater solubility for the residual solvent. The residual solvent is then transferred from the solid material to the other liquid and the liquid enriched in solvent is then separated from the solid material.

The removal of solvent can be extremely difficult from a formed compressed article such as uncoated or coated tablets. The removal from coated tablets requires the complete evaporation from the film coating and the covered compressed tablet core.

The increasing demand for extremely low solvent content in pharmaceutical dosage forms such as coated tablets may mandate that none of the foregoing conventional solvent removal processes is satisfactory.

The extraction of residual solvents by exposure of the article to be made solvent free to an inert phase of a fluid under supercritical conditions or to an inert phase of a gas under near-critical conditions is another known process that has been applied to solids such as bulk masses. Especially in the food industry this method has been applied to remove caffeine from green coffee or nicotine and liquid admixtures from tobacco. This method is applicable wherever esthetic qualities associated with the solvent free article, such as shape, color, surface characteristics or physical appearance are of little concern.

It has not been attempted before to expose solid articles such as formed compressed tablets, which also contain residual solvent, to fluids under supercritical conditions or gases under near-critical conditions.

OBJECTS OF THE INVENTION

It is an object of the invention to provide an improved process to remove residual solvent from a formed compressed article such as granulates or coated or uncoated tablets without significantly altering or deteriorating the appearance and/or stability of that solid article as well as pharmacological properties thereof such as release rates.

It is a further object of the invention to recover any residual solvent from the solid article.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to a process for extracting residual solvent from a solid article which consists of exposing that solid article to an inert phase of a fluid under supercritical or of a gas under near-critical conditions, transferring a portion of the residual solvent from the solid article to the inert phase of the fluid or gas and removing the inert phase enriched with solvent from the solid article depleted of solvent, characterized in that the residual solvent is extracted from a formed compressed article.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The term residual solvent defines water or organic solvents that are present as contaminants in solid articles such as uncoated or coated tablets due to the presence of those solvents in a precursory step such as preparation of wet granulates or coating from organic liquids. Due to their toxicity, the presence of residual organic solvents such as methanol or methylene chloride is especially undesirable.

The term solid article defines formed compressed articles from which the residual solvent is extracted. This term preferably includes: coated or uncoated tablets, granules or pellets or suppositories. Preferred are the above-mentioned compressed articles obtainable according to standard pharmacological methods such as tablets from so-called wet granulation. Especially preferred are coated tablets, especially those known in the art under the term oral oral osmotic system.

Most preferably, the formed compressed article is a firm coated tablet. The most preferred type of such tablet is a film coated tablet of the type known as oral osmotic (OROSTM Alza) dosage forms—a number of such dosage forms are described in U.S. Pat. Nos. 4,326,525, 4,439,195, 4,455,143 and 3,916,899, etc. Some of those dosage forms are commercially available.

Preferably, the film coating in the coated tablets is selected from cellulose ethers and esters such as sodium carboxymethylcellulose, ethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, cellulose acetates including cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, gelatin, pharmaceutical glaze, polyethylene glycol, polyvinyl acetate phthalate, sucrose, carnauba wax, microcrystalline wax, acrylic and/or methacrylic ester and acrylic and/or methacrylic acid copolymers, other vinyl polymers and copolymers such as polyvinylpyrrolidone, with or without plasticizers typically selected from castor oil, diacetylated monoglycerides, diethyl phthalate, glycerin, mono- and di-acetylated monoglyc-

erides, polyethylene glycol, propylene glycol, and triacetin, citrate esters, phthalate esters, mineral oil and vegetable oils, and further with or without coloring agents, and more preferably cellulose ethers, cellulose acetates, vinyl polymers, acrylic esters and copolymers, polyglycols, with or without coloring agents, and most preferably cellulose ethers, cellulose acetates, polyglycols, acrylic esters and copolymers with or without coloring agents. These coating agents are applied to the tablet cores from organic solutions according to methods known in pharmaceutical technology, e.g. spraying methods, e.g. in a fluid bed or in a spray pan.

An inert phase of a fluid under supercritical conditions contains a pure component or mixture of components, above its critical temperature and critical pressure. For a pure component, there is one specific temperature above which the application of pressure will not yield a condensed (liquid or solid) phase. That temperature defines the critical temperature for that component. The pressure at the critical temperature which will first produce a condensed phase is referred to as the critical pressure. The critical temperature and critical pressure define the critical point. While the critical point is unique for each pure component, the critical point of a mixture is dependent on the composition of the mixture and varies with the molar fraction of each component.

Fluids under supercritical conditions exhibit properties similar to both liquids and gases. For example, so-called supercritical fluids have densities and solvating power similar in magnitude to those observed in liquids while exhibiting diffusion rates associated with gases. Another property associated with supercritical fluids is that small changes in temperature and/or pressure result in considerable changes in properties such as density or solvating potential. These properties are varied by varying temperature and/or pressure.

An inert phase of a gas under near-critical conditions contains a gas or mixture of gases where the temperature is typically slightly above the critical temperature but the pressure is slightly lower than the critical pressure or where the temperature is slightly below the critical temperature and the pressure is slightly below the liquification pressure at that temperature.

A suitable so-called supercritical fluid or near-critical gas is inert to the solid article from which the solvent is removed. The fluid or gas is especially inert to the active agent present in the solid article and also inert to the additives and carrier materials as contained therein. It is mandatory that no significant chemical reaction occurs with any of the ingredients of the solid article. Physical appearance such as shape, hardness, friability or color is preserved during the process.

A suitable so-called supercritical fluid or near-critical gas is any liquid or gas which can be subjected to an elevation of temperature and/or pressure above or near its critical point without decomposing and which such temperature and pressure will not adversely affect or decompose the solid article. Typical supercritical fluids, and near-critical gases, with their critical temperatures and pressures, include, but are not limited to:

a) ammonia (132.5° C., 112.5 atm), sulfur hexafluoride (45.6° C., 37.7 atm), argon (-122.3° C., 48 atm), carbon dioxide (31° C., 72.9 atm), deuterium (-234.8° C., 16.4 atm), helium (-267.9° C., 2.26 atm), hydrogen (-239.9° C., 12.8 atm), krypton (-63.8° C., 54.3 atm), neon (-228.7° C., 26.9 atm), nitrogen (-147° C., 33.5

atm), nitrous oxide (36.5° C., 71.7 atm), and xenon (16.6° C., 58 atm); and

b) chlorodifluoromethane (96° C., 48.5 atm), fluoromethane (44.6° C., 58 atm), methane (-82.1° C., 45.8 atm), bromotrifluoromethane (67° C., 50.3 atm), chlorotrifluoromethane (28.85° C., 38.2 atm), dichlorodifluoromethane (111.5° C., 39.6 atm), CF₄ (-45.7° C., 41.4 atm), ethyne (35.5° C., 61.6 atm), ethene (9.9° C., 50.5 atm), fluoroethane (102.16° C., 49.6 atm), ethane (32.2° C., 48.2 atm), methylether (127° C., 52.6 atm), propadiene (120° C., 43.6 atm), propyne (127.8° C., 52.8 atm), propane (96.8° C., 42 atm), n-butene (146° C., 39.7 atm), i-butane (135° C., 36 atm), perfluoro-n-butane (113.2° C., 23 atm).

Of these gases or liquids those having a critical temperature below about 150° C. are preferred, while those with a critical temperature below about 100° C. are more preferred. Highly preferred are CO₂, argon, helium, neon, nitrous oxide, nitrogen, and methane; more highly preferred are nitrous oxide and CO₂; most highly preferred is CO₂.

The near critical gas is suitably a gas within the range of about 80% of to just below the critical temperature, preferably at least 85% of, more preferably at least 90% of, and most preferably at least 95% of the critical temperature and greater than 90% to less than 100% of its liquification pressure at that temperature or a temperature at or in excess of the critical temperature and at a pressure which is about 80% to just below the critical pressure, preferably at least 85% of, more preferably at least 90% of, most preferably at least 95% the critical pressure. For purposes of this paragraph, the temperature is expressed in °K. rather than in °C., so that for CO₂ with a critical temperature of 31° C., 80% of the critical temperature is 263.2° K. (-34.8° C.).

An advantageous set of conditions for use of CO₂ in the present invention is at 20° to 65° C., more preferably about 25° C. to 65° C. and 40 to 1000 bar, preferably about 40 to 100 bar. The length of time for which the formed compressed solid article should be exposed to the extracting medium depends on the solvent to be extracted, eventual coatings of tablets which must be permeated and the extraction medium used.

The extraction conditions can be maintained for a period from under 10 minutes to in excess of 24 hours to assure removal of the solvent. Preferably, however the extraction conditions are maintained from about 15 minutes to about 16 hours, more preferably from about 30 minutes to about 12 hours yet more preferably from about 4 hours to about 8 hours.

Preferred solvents which are extractable from the formed compressed articles by the present invention include: water and organic compounds with a vapor pressure greater than 1 mm Hg at 20° C.; more preferred are acetone, ethanol, amylene hydrate, benzyl benzoate, butyl alcohol, carbon tetrachloride, chloroform, corn oil, cottonseed oil, glycerin, isopropyl alcohol, methyl alcohol, methylene chloride, methyl isobutyl ketone, mineral oil, peanut oil, polyethylene glycol, polypropylene glycol, propylene glycol, sesame oil, and most preferred are methyl alcohol, methylene chloride, acetone, and water.

The residual solvent remaining after treatment by the instant invention is significantly less than that which was present prior to such treatment, at least less than 50%, preferably less than 30%, till more preferably less than 20% and most preferably from less than about 7% of the residual solvent content prior to such treatment.

Temp. - 77°
discharge

methylcellulose and 27% coloring agent is then similarly applied using a 63/37 w/w solvent mixture of methylene chloride and methanol. The coating operations are performed in a Glatt Wurster Coater® (fluid bed). A portion of the coated tablets are then drilled to result in a bore of about 0.3 mm diameter connecting the inner tablet core with the outside atmosphere.

As a result of the spray coating operation, the coated tablets contain about 0.24% methylene chloride and 0.08% methanol by weight. Both the drilled and undrilled tablets are then exposed to CO₂ at 111 bar at 40° C. for 8.0 hours in a Milton Roy Supercritical Extraction Screener. The solvent content of both the drilled and undrilled film coated tablets after is less than 0.005% methylene chloride and 0.005% methanol by weight.

EXAMPLE 5

102.9 kg of phenylpropanolamine-hydrochloride and 23.0 kg of hydroxypropyl methylcellulose are blended together. The mixture is then granulated with ca. 17.8 kg of a 67/33 weight/weight (w/w) solution of SD 3A anhydrous ethanol and water. The wet granulation is then milled using a Fitzpatrick comminuting machine. The wet granules are dried for approximately 16 hours at 40° C. The dried granules are then milled and blended with 1.3 kg stearic acid. The blended mixture is then compressed into 80 mg tablet cores.

A 6.5 mg per tablet coating consisting of 90% cellulose acetate and 10% hydroxypropyl methylcellulose is applied to the tablet cores by spraying a 63/37 w/w mixture of methylene chloride and methanol containing 3% by weight dissolved solids. A 12.5 mg per tablet laminate containing 80% phenylpropanolamine-hydrochloride and 20% hydroxypropyl methylcellulose is then similarly applied using a 63/37 w/w solvent mixture of methylene chloride and methanol. A third laminate (2.3 mg per tablet) laminate containing 70% hydroxypropyl methylcellulose and 30% coloring agent is then similarly applied using a 63/37 w/w solvent mixture of methylene chloride and methanol. The coating operations are performed in a Glatt Wurster Coater® (fluid bed). A portion of the coated tablets are then drilled to result in a bore of about 0.3 mm diameter connecting the inner tablet core with the outside atmosphere.

As a result of the spray coating operation, the drilled coated tablets contain about 0.65% methylene chloride and 0.61% methanol by weight and the undrilled coated tablets contain about 0.74% methylene chloride and 0.71% methanol by weight. Both the drilled and undrilled tablets are then exposed to N₂O at 111 bar at 40° C. for 8.0 hours in a Milton Roy Supercritical Extraction Screener. The methylene chloride content of both the drilled and undrilled film coated tablets after extraction is less than 0.01% methylene chloride by weight. The methanol content of the drilled and undrilled film coated tablets after extraction is reduced to approximately 0.28% and 0.30% by weight, respectively.

EXAMPLE 6

Using film coated tablets prepared in the same manner as in Example 5, the drilled coated tablets contain about 0.55% methylene chloride and 0.52% methanol by weight and the undrilled coated tablets contain about 0.62% methylene chloride and 0.59% methanol by weight. Both the drilled and undrilled tablets are then exposed to CO₂ at 111 bar at 50° C. for 8.0 hours in a

Milton Roy Supercritical Extraction Screener. The solvent content of both the drilled and undrilled film coated tablets after extraction is reduced to approximately 0.01% methylene chloride and 0.18% methanol by weight.

We claim:

1. A process for extracting residual solvent from a solid article selected from the group consisting of capsules and film coated tablets, said process consisting of exposing that solid article to an inert phase of a fluid under supercritical conditions, transferring a portion of the residual solvent from the solid article to the inert phase of the fluid and removing the inert phase enriched with solvent from the solid article depleted of solvent, wherein said film coated tablets have a film coating comprising a film-forming member selected from the group consisting of cellulose ethers, cellulose esters, gelatin, pharmaceutical glaze, polyethylene glycol, polyvinyl acetate phthalate, sucrose, carnauba wax, microcrystalline wax, (meth)acrylic acid/(meth)acrylic ester copolymers, and other vinylic polymers and copolymers.

2. A process according to claim 1, characterized in that the residual solvent is extracted from film coated tablets.

3. A process according to claim 2, characterized in that the residual solvent is extracted from oral osmotic systems.

4. A process according to claim 3, characterized in that the residual solvent is extracted from oral osmotic systems containing metoprolol fumarate, dextromethorphan hydrobromide or phenylpropanolamine hydrochloride.

5. A process according to any one of claim 1, characterized in that organic solvents are extracted.

6. A process according to claim 5, characterized in that methylene chloride and/or methanol are extracted.

7. The process of claim 1 wherein said solid article is a film coated tablet and said inert phase of fluid under supercritical conditions is an inert phase of a material selected from the group consisting of carbon dioxide and nitrous oxide.

8. A process according to claim 7, characterized in that the organic solvent is extracted from tablets coated with cellulose esters.

9. A process according to claim 7, characterized in that the organic solvent is extracted from oral osmotic systems coated with cellulose esters.

10. A process for extracting residual solvent from a solid article selected from the group consisting of capsules and film coated tablets, said process comprising exposing that solid article to an inert phase of a fluid under supercritical conditions, transferring a portion of the residual solvent from the solid article to the inert phase of the fluid and removing the inert phase enriched with solvent from the solid article depleted of solvent, wherein said film coated tablets have a film coating comprising a film-forming member selected from the group consisting of cellulose ethers, cellulose esters, gelatin, pharmaceutical glaze, polyethylene glycol, polyvinyl acetate phthalate, sucrose, carnauba wax, microcrystalline wax, (meth)acrylic acid/(meth)acrylic ester copolymers and other vinylic polymers and copolymers.

11. A process for extracting residual solvent from a solid article selected from the group consisting of capsules and film coated tablets, said process consisting of exposing that solid article to an inert phase of a gas

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

202078

Bogotá, D.C., 30 de Noviembre de 2007

Abogado

EMILIO FERRERO

ASUNTO

Radicación 03108303
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio --- 347
Folios 009

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP02/05600.

Fecha de Presentación Internal. 27 DE MAYO DE 2002.

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 52 a 71 (como se radicó inicialmente)

1.2. Reivindicaciones: 1-16 Folios 72 a 73 (como se radicó inicialmente)

1.3. Prioridad: 01/Junio/2001, DE, 101 26 924.2

1.4. Respuesta del solicitante Folios: 133 a 200.

2. Modificaciones no aceptadas (artículo 34 D.486 y art. 22 Tratado PCT)

No se aceptan las modificaciones al capítulo reivindicatorio y la solicitud de la divisional por tanto la solicitud original corresponde a un único concepto común inventivo.

3. Objeto de la invención

Reivindicaciones 1-13: Cápsulas para inhalación, que contienen tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizadas porque el material de las cápsulas presenta un contenido reducido de humedad (de menos del 15%).

Reivindicaciones 14-16: Tratan del uso de las cápsulas.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una cápsula para inhalación que contenga tiotropio que garantice la estabilidad de la sustancia activa.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio propone cápsulas que contienen tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizadas porque el material de las cápsulas presenta un contenido reducido de humedad.

La presente solicitud se catalogó conforme a la clasificación internacional de patentes (IPC), así: A61K31/46, A61P11/08, A61P11/06.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 14-16 tratan del uso de las cápsulas. Estas reivindicaciones no son patentables de acuerdo con los artículos citados.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria, Junio 01 de 2001.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US 6228394	Supercritical fluid extraction of mould lubricant from hard shell capsules	08/05/2001
D3	US 5287632	Supercritical fluid and near critical gas extraction of organic solvents from formed articles	1994/02/22

6. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Las Reivindicaciones 1-13 mencionan Cápsulas para inhalación, que contienen tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizadas

porque el material de las cápsulas presenta un contenido reducido de humedad (**menor al 15%**).

El documento del Estado de la Técnica más próximo es **D1** que enseña formulaciones farmacéuticas en cápsulas de gelatina para inhalar que contienen como **principio activo bromuro de tiotropio y vehículo lactosa**, a las cuales se les ha removido las trazas de humedad (folio 122 column 3, renglones 30-32) por la técnica de fluido súper crítico (SCF) (folio 121, columna 1, renglones 21-32; folio 122, columna 3, renglones 50-53; folio 123, columna 5 renglones 13-16 y 44-48) sin que se produzca ningún deterioro en las mismas o sea que son estables .

La única diferencia con **D1** es que esta solicitud menciona capsulas de tiotropio con un contenido de humedad de menos del 15%. Pero este hecho no parece conceder un efecto técnico inesperado porque las capsulas mencionadas en **D1** ya entregaban una formulación de bromuro de tiotropio por vía inhalación, que son estables.

El problema técnico planteado en esta solicitud: que es la necesidad de una cápsula para inhalación que contenga tiotropio que garantice la estabilidad de la sustancia activa se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de capsulas ya conocidos en **D1**. Por esta razón se considera que obtener capsulas como las reivindicadas son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

Además, debido a que **D1** divulgaba previamente cápsulas de gelatina para inhalar que contienen como **principio activo bromuro de tiotropio y vehículo lactosa**, a las cuales se les ha removido las trazas de humedad y **D3** también divulgaba previamente formulaciones farmacéuticas ya sea en forma de **capsulas** (folio 204 , columna 8, reivindicación 1) o de tabletas cubiertas con película (folio 202, columna 2, renglones 48-54), siendo esta película de cualquier material seleccionado de: esterres y éteres de celulosa como: hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa; gelatina; polietilenglicol, glicerol (glicerina), propilenglicol; copolímeros, tales como polietileno, policarbonato, poliéster polipropileno, politereftalato de etileno (folio 202 , columna 2, renglones 55-68; folio 203, columna 3 renglones 1-12) y que tanto **las capsulas** como las tabletas son sometidas a un fluido o gas (inertes) en condiciones supercríticas (folio 203, columna 3 renglones 45-51; columna 4, renglones 51-53) con el fin de extraer el solvente como el agua (folio 203, columna 4, renglones 51-62) remanente de las mismas sin que haya reacción con el principio activo o los excipientes ni tampoco se produzca ningún daño en ellas (folio 203, columna 3, renglones 55-59), con lo cual se pueden obtener productos terminados con un contenido de humedad remanente de hasta menos del 7% (folio 203, columna 4, renglones 63-68); por lo anterior una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría las cápsulas para inhalación que contenga tiotropio que garanticen la estabilidad de la sustancia activa; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo cual las reivindicaciones 1-13 no tienen Nivel Inventivo.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 6228394	1-13	Nivel Inventivo
D3	US 5287632	1-13	Nivel Inventivo

14. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante en su respuesta al requerimiento proferido por este despacho mediante oficio N° 8928 (folio 133-146), presenta un capítulo reivindicatorio modificado y una solicitud divisional. Conforme al artículo N° 36 de la decisión 486/2000, el solicitante puede en cualquier momento dividir su solicitud, o la oficina requerir al solicitante para que lo haga si esta no cumpliera con el requisito de unidad de invención.

El requerimiento (artículo 45, Julio 19/07) en el punto 3.1, se refiere a que no es clara por la forma como se caracterizan las reivindicaciones, pero no se sugiere que la materia no posea unidad de invención. La solicitud presentada inicialmente con el expediente N° 03-108303 y radicada en fecha Dic 10 de 2003, corresponde a un único concepto común inventivo. Adicionalmente al revisar la división se observa que la materia objeto de la divisional se encuentra comprendida en la solicitud inicial, no existiendo una división real de esta. Por lo anterior no se acepta el capítulo reivindicatorio modificado ni la solicitud de una divisional.

En consecuencia este despacho, procederá con el trámite, realizando un nuevo estudio de la solicitud (segundo artículo 45) con base en la información (descripción y capítulo reivindicatorio) radicada con el expediente N° 03-108303 en fecha Dic 10 de 2003.

En la respuesta al artículo 45, de Julio 19/07, (folios 135-137 2.2 NIVEL INVENTIVO), el solicitante afirma: 1- que los documentos utilizados para realizar el análisis de nivel inventivo no son del campo técnico y 2- que: " el experto que estuviera intentando elaborar las capsulas de gelatina- polietilenglicol se abstendría de utilizar el D1 por lo que podría representar un cambio impredecible e imprevisible en las propiedades de la cápsula de gelatina- polietilenglicoles. Mas aún,... no deduciría a partir de D1 que la extracción de SCF podría conducir a una remoción de humedad únicamente". Con respecto a estas afirmaciones este despacho establece que las mismas quedan desvirtuadas ya que D1 enseña **capsulas duras para almacenar polvos que contienen un principio activo para administrar vía inhalación** (folio 121, columna 1, renglones 25-27 y 43-45); además enseña que esta técnica de SCF se encontró que proporciona los medios para reducir el contenido de humedad de las capsulas a un nivel similar al deseado para empacar en DPI (folio 122, columna 3, renglones 50-53) ; Igualmente menciona que los lubricantes utilizados en la manufactura de las capsulas son compatibles con ellas, no produciendo ningún tipo de degradación en la capsula (folio 123, columna 5, renglones 13-14) y como ejemplo de principio activo menciona bromuro de tiotropio (folio 123, columna 5, renglones 48-49) que puede estar mezclado con un excipiente como la lactosa (folio 123, columna 6, renglones 1-11).

Por otra parte respecto a lo citado en el folio 138 renglón 5-7, de la respuesta: "sino solamente a aquellas que contengan tiotropio como el ingrediente activo, lo cual es una característica esencial de la invención." Es necesario mencionar que tal como esta caracterizada la reivindicación 1, el tiotropio hace parte del preámbulo de la misma y no de las características esenciales de la invención.

En el folio 139 se menciona que : “ de manera muy sorprendente y sin enseñanzas previas en el estado del arte, **la estabilidad química del tiotropio se redujo**, si el polvo de acuerdo con el ejemplo 1 es encapsulado en las capsulas objeto de la invención”, lo cual no es claro y es contrario a lo que ha manifestado el solicitante

como el objeto de esta solicitud: Proporcionar capsulas que garanticen mayor estabilidad a la formulación de bromuro de tiotropio.

En la tabla 2, se muestran resultados de degradación en porcentaje observándose que esta se hace mayor a medida que aumenta el contenido de humedad, siendo los mejores resultados los obtenidos hasta un porcentaje de humedad del 9.2% para temperaturas de 40°C (3 meses); pero para humedades superiores la degradación es mayor que el límite permitido para fármacos que es del 5% de acuerdo con la ICH (Harmonised Tripartite Guideline, febrero 6 de 2003).

Se observa que el contenido de humedad para el material de la capsula es decisivo en la estabilidad del producto, por el comportamiento mostrado en la tabla 2, pero lo que no es claro y contrario a el objeto de la solicitud es que el solicitante afirme que: “... **para la estabilidad química de un polvo que solamente muestra descomposición si se encapsula en capsulas**” Lo anterior da a entender que la estabilidad química de la formulación de bromuro de tiotropio se ve afectada al ser encapsula y como ya se menciono esta afirmación va en contra del objeto de la invención que consiste en incrementar la estabilidad del principio activo mediante la encapsulación del mismo.

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

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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 11 de mayo de 2008

CONCEPTO TÉCNICO No.2379

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No.202078