



No. 04-084184- -00011-0000

Fecha: 2010-03-02 12:52:25 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act: 444 RESPUESTA REQUE Folios: 4Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

149

1

P-570

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.Re: Expediente No. **04.084.184**Solicitud de patente a nombre de **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**, domiciliada en Parma, Italia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 13888 notificado por fijación en lista el 04 de diciembre de 2009, relacionado con el concepto técnico de fondo No., me permito manifestar:

1. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de lo enseñado por la anterioridad EP 1157689 (en adelante D1).. En cuanto a la anterioridad D1, el solicitante quisiera hacer los siguientes comentarios:

Respecto a las observaciones hechas por el examinador, donde establece que: "[...] en la publicación D1 se indica que lo que se pretende con este diseño farmacotécnico es lograr formulaciones farmacéuticas estables para la administración Carmoterol (sic), mediante el manejo y control del pH, situación que asegura el efecto prolongado originado por las características del agente activo", resulta claro que el examinador no entiende en realidad cuales el objeto de la invención y el problema técnico de la invención. Como se establece a lo largo de la invención, el objeto de la misma no es el de proporcionar formulaciones estables de Carmoterol, que es el objeto de D1.

De la lectura de la descripción, queda claro que el solicitante ya sabía de la existencia de tales formulaciones estables, así como también de diferentes formulaciones para la administración de los agentes activos. De igual manera, la lectura de la descripción permite al técnico con habilidad ordinaria en la materia entender cual es el principal problema con las composiciones como las de D1: los efectos colaterales indeseables ocasionados por las dosis tan elevadas que deben ser administradas para lograr el efecto terapéutico deseado.

Como se establece en las páginas 6 – 8 de la descripción, el tamaño de la partícula determina su deposición en los pulmones, lo cual afecta la velocidad de absorción

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

150
150

2

del ingrediente activo, la cantidad que debe suministrarse en cada dosis y la efectividad del tratamiento. Entre más pequeñas son las partículas mayor es la posibilidad de que penetren profundamente en los pulmones, depositándose en los alvéolos y atacando el problema de manera más directa que si se depositan en otros lugares de los pulmones, como por ejemplo la entrada. Puesto que las partículas más pequeñas penetran más profundamente en los pulmones, la dosis necesaria de medicamento para lograr el efecto terapéutico deseado es correspondientemente menor.

El problema con las partículas ultrafinas es que, como se establece en la página 10 de la descripción, tales formulaciones requieren agentes surfactantes como lecitina y otros compuestos para estabilizar las comulaciones y mantener una vida útil aceptable. Como es bien sabido en el campo de tales formulaciones, el contenido de compuestos puede afectar el comportamiento de las partículas al momento de la volatilización, causando su aglomeración y deposición en regiones no deseables o donde su efectividad no es la máxima o la deseada.

En vista de lo anterior, el solicitante ha desarrollado una formulación que garantiza que la cantidad de partículas con un tamaño inferior a 1 mm es superior al 30%, sin necesidad de emplear surfactantes o estabilizantes adicionales. Lo anterior se logra con una formulación como la reivindicada la cual, contrario a lo sugerido por D1, no contiene miristato de isopropilo. Así mismo, se proporciona una formulación con un rango de pH más estrecho y un contenido de propelentes específico que garantiza la entrega de partículas de compuesto activo menores a 1 mm.

La altura inventiva de la presente solicitud esta dada porque nada en el arte previo enseña o sugiere como garantizar que al menos el 30% de la sustancia activa entregada tiene un tamaño de partícula inferior a 1,1 μm , lo cual ofrece ventajas al mejorar la actividad sinérgica tanto del agonista beta-2 como el agente antiinflamatorio esteroidal, ya que estos se depositan donde su efecto es más necesitado, así como reducir el tamaño de la dosis necesaria y la complejidad del proceso de fabricación.

Si bien la anterioridad D1 establece que es posible suministrar dosis de hasta 3,5 μg por activación del inhalador, en realidad el tamaño de la dosis suministrada no es el objeto de la invención. El objeto es que las partículas atomizadas tengan un tamaño de hasta 1,1 μm , lo cual garantiza que se logre el efecto terapéutico deseado. El técnico con habilidad ordinaria en la materia sabe, de la lectura de D1 y la presente solicitud, que las dosis de D1 no garantizan un efecto terapéutico satisfactorio ya que las moléculas suministradas por la fórmula de D1 no tienen el

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

151
~~454~~

3

tamaño suficiente y es necesario realizar varias dosificaciones, lo cual incrementa el tamaño de la dosis efectiva en comparación con la presente solicitud.

La formulación de la presente solicitud esta diseñada de tal manera que permite entregar la dosis mínima terapéuticamente efectiva de los compuestos activos, minimizando a su vez los efectos colaterales indeseables que resultan de las dosis más grandes como las de D1. Por lo tanto, la presente invención no solo logra composiciones tan estables como cualquiera de las del arte previo, sino que además reduce los efectos secundarios del tratamiento. De hecho, ningún documento del arte previo, ya sea citado por el examinador o por el solicitante en su descripción, emplea sistemas solventes con menos de dos componentes ya que todos coinciden en que es necesario incluir un surfactante para garantizar un tamaño de partícula lo suficientemente pequeño para que llegue a los pulmones. La presente solicitud no emplea surfactantes de ningún tipo y logra proporcionar **partículas muy pequeñas que penetran profundamente** en los pulmones.

Nada en D1 o en el arte previo enseña como obtener formulaciones que garanticen que al menos 30% de las partículas suministradas por el dispositivo tengan un tamaño inferior a los 1,1 μm , que es el tamaño ideal que permite minimizar la cantidad necesaria de los agentes activos para reducir los efectos colaterales indeseables. De lo anterior se desprende que el examinador esta limitándose a los compuestos subestimando las ventajas y los efectos técnicos sorprendentes. Para cualquier técnico con habilidad ordinaria en el campo de las formulaciones para el tratamiento del asma resulta sorprendente que una composición sin surfactantes, ni otro tipo de adyuvantes comúnmente empelados en el campo, logre proporcionar tamaños de partícula tan pequeños que no se aglutinan a la salida del atomizador y que logran penetrar profundamente en los pulmones. Así mismo, para dicho técnico con habilidad ordinaria en la materia, el hecho que la formulación reclamada reduzca el tamaño de la dosis total necesaria para lograr un efecto similar al que se obtiene con las composiciones conocidas, también es inesperado.

Por último, es conveniente citar lo establecido por el Manual Andino de Patentes en su página 79, numeral 10.4, respecto a la evolución de la altura inventiva:

“En la práctica del examen de fondo se puede utilizar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo, tales como:

- el carácter inesperado del resultado;
- el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;
- **la sorprendente sencillez de la solución propuesta;**

... superado dificultades técnicas reales;

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

152
152.

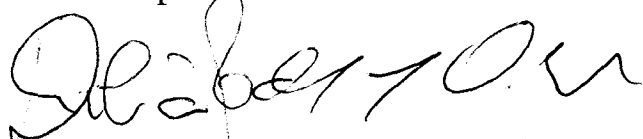
4

- **la originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva;** y
- *el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha*” (Resaltado fuera del texto)

Como se puede apreciar, la solución aportada por la presente solicitud es absolutamente sencilla y se aparta del camino conocido al eliminar la necesidad de incluir compuestos surfactantes y simplificar el proceso de fabricación al tiempo que se mejora el efecto terapéutico y se reduce la dosis necesaria. Nada en el arte previo enseña o sugiere como lograr lo anterior, nada permitiría al técnico con habilidad ordinaria en la materia obtener las formulaciones enseñadas en el capítulo reivindicatorio anexo y nada en el arte previo enseña como garantizar un tamaño de partícula específico al momento de la atomización.

En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con el requisito de altura inventiva respecto a las formulaciones expuestas en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

CHR/srr

Report

Comparison of Output Particle Size Distributions from Pressurized Aerosols Formulated as Solutions or Suspensions

Richard N. Dalby¹ and Peter R. Byron^{1,2}

Received June 6, 1987; accepted August 1, 1987

The delivery of particles as small as possible (preferably $<5\ \mu\text{m}$) to the respiratory tract should be the aim of those formulating metered dose inhalers (MDIs). This may be facilitated by the formulation of solution, rather than suspension-type, pressurized aerosol units. Two series of MDIs were compared; one contained suspended micronized disodium fluorescein (0.1%, w/v), while the other contained the same concentration of dissolved salicylic acid. Either oleic acid, L- α -phosphatidylcholine, or sorbitan trioleate was incorporated at 0.15% (w/v) as suspending agent (disodium fluorescein) or solubilizing agent (salicylic acid). The propellant blend was 70% (w/w) Freon 12 and 30% (w/w) Freon 11 in all cases. This exhibited a vapor pressure of 50.6 psig (444.7 kPa) at 21°C. The output particle size distribution of the aerosol reaching the cascade impactor showed a mass median aerodynamic diameter (MMAD) of approximately 4 and 2 μm for the suspension and solution formulations respectively, regardless of the surfactant used. Larger MMADs were observed for solution aerosols formulated with oleic acid (2.32 μm) compared to those containing L- α -phosphatidylcholine (1.93 μm) or sorbitan trioleate (2.07 μm). Possible reasons for these observations are discussed.

KEY WORDS: aerosol; surfactant; particle size; formulation; inhalation.

INTRODUCTION

Frequently, the aim of the oral inhalation aerosol formulator is to deliver the maximum amount of drug to the respiratory tract and minimize deposition in the oropharynx. In order to achieve this goal, stable aerosol particles are required that have small aerodynamic diameters (1–3) and low velocities (3–6). Particles with aerodynamic diameters significantly larger than 8–9 μm are mostly swallowed after impaction in the oropharynx (1–3,7,8), even if they are inhaled slowly. Although particles in the diffusion size range (typically smaller than 0.5 μm) may be pneumatically conveyed from the respiratory tract during the next expiration following use of the metered dose inhaler (MDI), this phenomenon can be minimized by the use of breath holding and is probably insignificant given the relatively small mass of such submicron particles (1,3,8). Practically, therefore, for deep lung penetration, aerosols are required with particles or droplets that are as small as possible.

Most formulations currently on the U.S. market consist of drugs suspended in fluorocarbon propellants [e.g., Brethaire (9)] or drugs dissolved in propellants containing a significant proportion of less volatile solvents [e.g., Norisodrine Aerotrol (10)]. In the first case, the minimum particle size of the output is limited by the size of the drug particles achieved during micronization (1,3,11). However, in the second case, the particle size of the output is governed by

the concentration of nonvolatile components in the mixture, the initial droplet size (which depends on such factors as actuator design, spray characteristics, and physicochemical characteristics of the solution being sprayed), and the volatile propellant evaporation rate (1,12). Droplet evaporation rates, however, are limited for solution aerosols containing low-vapor pressure ingredients. Cosolvents such as ethanol are included in present formulations to increase the solubility of polar drug molecules. If the propellant blends in these cases were more volatile, but still able to solubilize the drug, this should lead to an output particle size distribution containing a much higher proportion of respirable particles compared to all current suspension or solution formulations.

The literature describing the effects of pharmaceutically acceptable surfactants to solubilize drugs in nonaqueous systems is sparse. Furthermore, there are relatively few reports (14–16) of well-controlled studies on the effects of formulation variables upon pressurized inhalation aerosol output. This report addresses these two points.

MATERIALS AND METHODS

Preparation of Pressurized Aerosol Units

A series of suspension and solution aerosols was prepared using disodium fluorescein (Fisher Scientific, St. Louis, Mo.) and salicylic acid (Ransdell Company, Louisville, Ky.), respectively. Both series of aerosols used these model drugs at a concentration of 0.1% (w/v). Surfactants were employed at 0.15% (w/v), giving a total nonvolatile content of 0.25% (w/v) in all cases. The same fluorocarbon propellant blend was used throughout.

¹ College of Pharmacy, University of Kentucky, Rose Street, Lexington, Kentucky 40536-0082.

² To whom correspondence should be addressed.

Disodium fluorescein was milled prior to use using a Trost Gem T research jet mill (Garlock Inc. Plastomer Products, Newtown, Pa.) operated at 70 psig with dry air, and the resulting powder sized by optical microscopy (Reichert "Zetopan" Large Research Microscope, Vienna, Austria). All other reagents and materials were used as supplied. Two hundred milligrams of either jet-milled disodium fluorescein or salicylic acid was manually levigated using a spatula and plate-glass sheet to a smooth, uniform paste with 300 mg of either, oleic acid (Chem Service, West Chester, Pa.), sorbitan trioleate (Span 85, Fluka AG, Ronkonkoma, N.Y.), or L- α -phosphatidylcholine (egg lecithin, Calbiochem, La Jolla, Calif.). Aliquots of 150 mg of the resulting pastes were each transferred to a 120-ml plastic-coated glass pressure-resistant bottle (Wheaton Glass, Mays Landing, N.J.) and fitted with a 50- μ l/actuation, inverted metered dose valve (Valois DF 10, BLM Packaging Inc., Greenwich, Conn.). Sixty milliliters (84.68 g) of a propellant blend consisting of 70% (w/w) fluorocarbon 12 and 30% (w/w) fluorocarbon 11 (Dymel 12 and 11, Du Pont, Wilmington, Del.), which had a calculated vapor pressure of 50.6 psig (444.7 kPa) at 21°C, was filled through the valve. Valve crimping and propellant filling were performed using Pamasol small-scale aerosol pressure packing equipment (Pfaffikon, Switzerland). Each assembled aerosol unit was then tumble mixed using a Turbula mixer (Model T2C, Glenn Mills Inc., Maywood, N.J.) operated at maximum speed for 1 hr. Investigations were performed on each aerosol unit within 2 days of manufacture.

Determination of Output Particle Size Distributions

Each aerosol unit was shaken vigorously for 30 sec by hand and successively fitted with the same Valois IN1 actuator (BLM Packaging Inc., Greenwich, Conn.), which contains a 0.4-mm orifice designed for suspension-type aerosols. The complete unit was fitted into the aerosol inlet port of an evaporation chamber located atop a calibrated cascade impactor (Delron Research Model DCI-6, Powell, Ohio) through which air was drawn at 12.45 liters/min. The actuator, evaporation chamber, and first stage of the cascade impactor are described with their critical dimensions in Fig. 1. The aerosol was discharged manually 5 times for disodium fluorescein suspension aerosols and 10 times for salicylic acid solution aerosols (for reasons of assay sensitivity), with 2–3 sec between actuations. The actuator, the evaporation chamber, each slide, and the terminal filter of the impactor were washed with pH 7.4 phosphate buffer or 0.01 M sodium hydroxide solution for the fluorescein and salicylic acid aerosols, respectively. The washings were immediately analyzed spectrophotometrically (Cary 219, Varian Instrument Division, Palo Alto, Calif.) at 488.5 or 292 nm for fluorescein and salicylic acid, respectively. Calibration curves were linear (correlation coefficient, >0.9999) and unaffected by the presence of the surfactants employed. Ten replicates of each experiment were performed.

RESULTS AND DISCUSSION

Experiments were performed to compare the size distributions of suspension and solution aerosols containing the same concentration of nonvolatile ingredients by weight. In

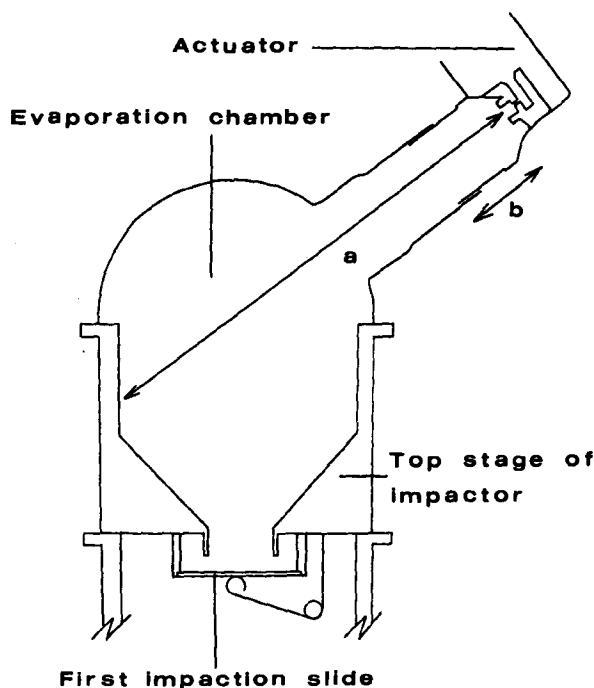


Fig. 1. Scale diagram of the evaporation chamber and first impaction stage of the particle sizing apparatus. The actuator was fitted tightly into the aerosol inlet port of the evaporation chamber atop a cascade impactor before discharging the aerosol. The evaporation chamber volume was 380 ml and its diameter was 8.4 cm. The distance between the actuator nozzle and the opposite inner wall of the impactor chamber (dimension a) was 15.0 cm, while the distance from the nozzle to the end of the mouthpiece (dimension b) was 2.75 cm. The orifice diameter of the actuator nozzle was 0.4 mm.

the case of the suspension aerosol, the drug concentration (0.1%, w/v) was selected so that the aerodynamic diameter of the product should be similar to that of the primary particles (11). In more concentrated systems, the inclusion of more than one particle in each nebulized droplet is believed to produce aerosols of larger sizes because of the formation of clusters or aggregates in the spray. Total model drug output per actuation was assessed for both suspension and solution aerosols by discharging under liquid as described by Moren (14). The mean dose per actuation was 50.98 μ g (SD = 3.45) for the solution and 52.62 μ g (SD = 4.23) for the suspension aerosols. Disodium fluorescein was readily suspended by all surfactants but remained insoluble. Conversely, salicylic acid was readily solubilized by oleic acid and lecithin at 21°C but required warming to 37°C when sorbitan trioleate was the surfactant (the unit was cooled to 21°C before use where the solution was supersaturated. Precipitation was noted if the formulation was allowed to stand for more than 3 hr at 21°C).

When aerosols were discharged for sizing, quantities of model drug were retained in the actuator, evaporation chamber, and cascade impactor (Fig. 1). Table I shows the distribution of aerosol output in these three categories as a function of aerosol formulation. Similar quantities of model drug (about 17–20% of the dose) were retained by the actuator in all cases. Material retained by the evaporation

Table I. Distribution of Aerosol Output Among Actuator, Evaporation Chamber, and Cascade Impactor ($N = 10$; SD in parentheses)

Formulation	% in actuator	% in evaporation chamber	% in impactor ^a
Disodium fluorescein (suspension)			
Oleic acid	17.87 (2.38)	37.93 (6.28)	44.21 (4.53)
Lecithin	17.34 (2.42)	39.72 (4.15)	42.95 (3.95)
Span 85	18.87 (1.03)	36.02 (1.49)	45.13 (1.19)
Salicylic acid (solution)			
Oleic acid	19.34 (3.00)	29.79 (1.64)	50.86 (3.55)
Lecithin	17.48 (0.69)	26.62 (4.42)	55.91 (4.45)
Span 85	19.45 (1.14)	19.87 (3.20)	60.68 (2.79)

^a Percentage of aerosol output penetrating the first stage of the cascade impactor (aerodynamic diameter, $<11.2 \mu\text{m}$).

chamber probably consisted of particles that had a large stopping distance (17), because of either their large aerodynamic diameters or their high exit velocities from the actuator nozzle (1). Such particles may or may not have mass median aerodynamic diameters $>11.2 \mu\text{m}$ (the 50% cutoff diameter of the first stage of this cascade impactor), but in either case they would almost certainly be retained by a patient's oropharynx during oral inhalation. The statistically significant difference (Table I, $P < 0.001$) between the percentage of solution aerosol (mean of pooled data = 26.05, SD = 5.08) and that of suspension aerosol (mean of pooled data = 38.02, SD = 4.58) deposited in the evaporation chamber could be due to several factors. Sprayed suspended solids are known to produce droplets with median primary droplet sizes greater than solutions (12) and these primary droplets are more likely to contain suspended particulates than the smaller satellites (1,3). Particulate aggregates may be sprayed intact if they were present in the original liquid suspension or they may be formed by multiple particle inclusion in single droplets (11). The presence of surfactants at the droplet-air interface is known to moderate the evaporation rate of volatile droplet components (18,19). It is unlikely, however, that the presence of the different surfactants, in either the suspension or the solution systems, altered evaporation rates sufficiently to produce differences in retention within the evaporation chamber. The minor changes observed in evaporation chamber retention for both solution and suspension aerosols containing different surfactants could equally well be explained by variations in droplet surface tension, viscosity (12), or random error between the formulations.

The fourth column in Table I presents the percentage of model drug penetrating the first stage of the impactor. All of this material had an aerodynamic diameter $<11.2 \mu\text{m}$, and although each size particle would be retained by different regions of the respiratory tract to different degrees, at least a fraction of each size range is potentially respirable following slow oral inhalation (8). Statistically significant increases ($P < 0.001$) in the percentage of dose reaching the impactor were noted for solution as compared to suspension aerosols.

None of the aerosol entering the impactor showed a particle size distribution that could easily be fitted to a normal or log-normal distribution (20). For this reason no

attempt was made to determine a geometric standard deviation for any of the aerosol distributions. The size distributions of the aerosols are shown in Fig. 2. The area under each of the normalized histogram blocks is directly proportional to the percentage of the total model drug penetrating the first stage of the impactor in each of the size fractions. Therefore the total area under the histogram represents 100% of the drug penetrating the impactor (17). The gross differences between the solution series, A, and the suspension series, B, are summarized in Table II, in which the data are presented as mass median aerodynamic diameters (MMAD). Statistically significant differences ($P < 0.001$) in MMAD were observed between solution and suspension aerosols containing the same surfactant. Similar levels of significance were also observed when comparing the mass median aerodynamic diameters of disodium fluorescein suspension aerosols formulated with lecithin and sorbitan trioleate and when comparing salicylic acid solution aerosols formulated with oleic acid to those containing either lecithin or sorbitan trioleate. All other differences were not significant at this level. It is likely that the major differences between the solution and the suspension formulations, with pooled mean mass median aerodynamic diameters of $2.11 \mu\text{m}$ (SD = 0.19) and $4.00 \mu\text{m}$ (SD = 0.25), respectively, can be explained by the fact that suspension aerosols can have a MMAD no less than that of the original particles used in their formulation (11). Microscopic sizing of the jet-milled disodium fluorescein, prior to nonaqueous suspension manufacture, showed count median and volume median diameters of 2.6 and $4.9 \mu\text{m}$, respectively, assuming sphericity. If allowances are made for various complications associated with shape, density (17), surfactant coating (11), and segregation of the distribution prior to entry into the impactor, the values quoted for MMAD of suspension aerosols (Table II) are probably consistent with the collection of coated, dry, micronized particles. The equilibrium MMAD of the solution aerosols, however, depends on the initial droplet sizes and the concentration of nonvolatile ingredients in the solution. It has been shown that a typical actuator produces

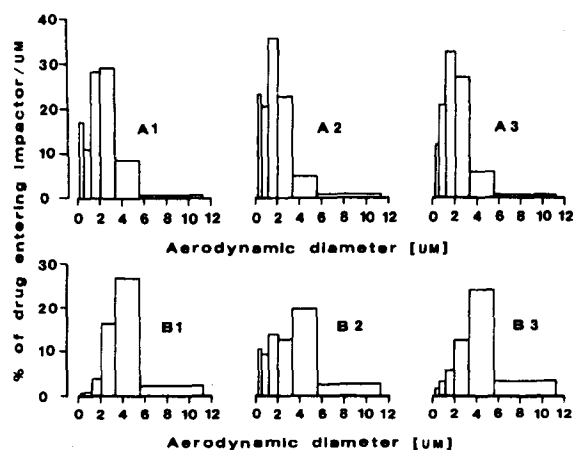


Fig. 2. Particle size distributions of the aerosol output escaping the actuator and evaporation chamber. The salicylic acid solution (A series) and the disodium fluorescein suspension (B series) aerosols contained either oleic acid, lecithin, or sorbitan trioleate (1, 2, and 3, respectively).

Table II. Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) of Aerosol Output Escaping Actuator and Evaporation Chamber ($N = 10$)

Model drug	Surfactant	Aerosol type	Mean MMAD (SD) (μm)
Disodium fluorescein	Oleic acid	Suspension	4.00 (0.22)
	Lecithin		3.77 (0.19)
	Span 85		4.22 (0.10)
Salicylic acid	Oleic acid	Solution	2.32 (0.08)
	Lecithin		1.93 (0.07)
	Span 85		2.07 (0.10)

droplets of between 20 and 40 μm in diameter (1,16) which leave the actuator nozzle at a high velocity [up to 50 ms^{-1} (21)]. For a solution with a nonvolatile content of 0.25% (w/v) this would be expected to yield particles with an aerodynamic diameter of between 2.5 and 5.0 μm assuming a particle density of 1.2 g cm^{-3} . These values are consistent with the data presented above for salicylic acid solution aerosols after the initial loss of large droplets and particulates in the actuator and evaporation chamber. The finer differences in MMAD of the solution aerosols may be explained by differences in droplet evaporation rates. Droplet evaporation can occur not only in the evaporation chamber (Fig. 1), but also during passage through the cascade impactor; smaller droplets escaping capture on the upper stages having longer to evaporate than their larger counterparts. Some of the data presented in Fig. 2 and Table II may therefore be evidence that the use of different surfactants in nonaqueous formulations is capable of moderating droplet evaporation kinetics. The significantly larger MMAD observed when comparing salicylic acid solution aerosols formulated with oleic acid to those formulated with lecithin or sorbitan trioleate may, for example, be explained by the ability of oleic acid to form a condensed film at the droplet-air interface (22) more easily than either lecithin or sorbitan trioleate, both of which are cumbersome as far as molecular packing is concerned, due to their multiple hydrophobic chains and large polar head groups (23).

We have emphasized the benefits of formulating high-volatility solution, rather than suspension, aerosols in order to achieve better respiratory tract penetration after oral inhalation therapy with metered dose inhalers. Previous work by Bell *et al.* (24), who found that commercial isoproterenol solution aerosols produced less respirable material than suspension systems, emphasizes the importance of volatility for all liquid ingredients; however, their solution formulations contained significant proportions of nonvolatile cosolvents. With the emergence of dimethyl ether (DME) as an acceptable propellant for pharmaceutical use and the use of non-

aqueous solubilizing agents, the potential for dissolving drugs, as opposed to merely suspending them, has been greatly increased. The usefulness of DME is due to the increased polarity of this propellant compared to most fluorocarbon and hydrocarbon propellant blends (13). The present use of suspension aerosols restricts the possibilities for design variation in existing actuators owing, for example, to the likelihood of orifice blockage if nozzles are made too small. Some of our future work will focus on possible device modifications to best exploit high-pressure solution systems.

ACKNOWLEDGMENTS

The donation of actuators and valves from BLM Packaging Inc. and glass, pressure-resistant aerosol bottles from Wheaton Glass Inc. is gratefully acknowledged.

REFERENCES

1. P. R. Byron. *Pharm. Tech.* 11:42-56 (1987).
2. I. Gonda and P. R. Byron. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 4:243-259 (1978).
3. P. R. Byron. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12:993-1015 (1976).
4. S. P. Newman. In S. W. Clarke and D. Pavia (eds.), *Aerosols and the Lung: Clinical and Experimental Aspects*, Butterworths, London, 1984, pp. 197-224.
5. S. P. Newman, G. Woodman, S. W. Clarke and M. A. Sackner. *Chest* 89:551-556 (1986).
6. P. König. *Chest* 88:276-284 (1985).
7. I. Gonda. *J. Pharm. Pharmacol.* 33:692-696 (1981).
8. P. R. Byron. *J. Pharm. Sci.* 75:433-438 (1986).
9. *Physicians Desk Reference* (41st ed.), Medical Economics Company, Oradell, N.J., 1987, p. 951.
10. *Physicians Desk Reference* (41st ed.), Medical Economics Company, Oradell, N.J., 1987, pp. 540-541.
11. I. Gonda. *Int. J. Pharm.* 27:99-116 (1985).
12. N. Dombrowski and G. Munday. In N. Blakebrough (ed.), *Spray Drying in Biochemical and Engineering Sciences*, Academic Press, London, 1968, pp. 209-320.
13. L. J. M. Bohnenn. *Aerosol Age* Sept:30-32 (1986).
14. F. Moren. *Int. J. Pharm.* 1:205-212 (1978).
15. F. Moren. *Int. J. Pharm.* 1:213-218 (1978).
16. F. Moren and J. Andersson. *Int. J. Pharm.* 6:295-300 (1980).
17. P. C. Reist. *Introduction to Aerosol Science*, Macmillan, New York, 1984, pp. 13-15, 40-49, 75-77.
18. C. C. Snead and J. T. Zung. *J. Coll. Interface Sci.* 27:25-30 (1968).
19. Y. Otani and Y. S. Wang. *Aerosol Sci. Tech.* 3:155-166 (1984).
20. T. Allen. *Particle Size Measurement* (2nd ed.), Chapman and Hill, London, 1975, pp. 74-112.
21. R. W. Rance. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 25:545-561 (1974).
22. D. J. Shaw. *Introduction to Colloid and Surface Chemistry* (3rd ed.), Butterworths, London, 1980, pp. 98-105.
23. P. H. Elworthy, A. J. Florence and C. B. MacFarlane. *Solubilization by Surface-Active Agents*, Chapman and Hall, London, 1968, pp. 314-322.
24. J. H. Bell, K. Brown, and J. Glasby. *J. Pharm. Pharmacol.* 25 (Suppl.):32-36p (1973).

Physical properties of particles of ipratropium and clenbuterol generated by equipment suitable for the inhalation of drugs by calves

B. GENICOT*, *Laboratory for Functional Investigation, Faculty of Veterinary Medicine, University of Liège, Bât. B42-Sart Tilman, B-4000, Liège, Belgium*, K. LAPP, *Institute of Mathematical Statistics, University of Tartu, Liivi 2, EE-2400 Tartu, Estonia*, R. CLOSE, *Laboratory for Functional Investigation, Faculty of Veterinary Medicine, University of Liège, Bât. B42-Sart Tilman, B-4000, Liège, Belgium*, J. K. LINDSEY, P. LAMBERT, *Department of Quantitative Methodology, Faculty of Economics, Business and Social Sciences, University of Liège, Bât. B31-Sart Tilman, B-4000, Liège, Belgium*, P. LEKEUX, *Laboratory for Functional Investigation, Faculty of Veterinary Medicine, University of Liège, Bât. B42-Sart Tilman, B-4000, Liège, Belgium*

SUMMARY

When solutions of ipratropium and clenbuterol were atomised at 300 kPa and 450 kPa in equipment suitable for the inhalation of drugs by calves, the numbers, velocities and diameters of the particles produced were similar. When the pressure was increased to 600 kPa more of the particles were less than 2 μm in diameter and fewer were more than 7 μm in diameter, the fractions of the total mass of the solution generated in these size ranges were similarly increased and decreased, and the velocities of the particles were increased. At any given pressure, the numbers of particles of different sizes, and the proportions of the total mass generated, were similar for the solutions of ipratropium and clenbuterol, but a solution of saline produced more particles with a diameter less than 3 μm . Particles from the solution of ipratropium had the highest velocity and particles from the solution of clenbuterol had the lowest velocity.

IT has recently been shown that equipment for delivering drugs as aerosols makes it possible to relieve the clinical signs of calves suffering from the acute respiratory distress syndrome and to improve their pulmonary function considerably (Genicot et al 1992, 1994a). Given that the minute ventilation and the tidal volume are considerably higher in cattle than in human beings (Stahl 1967, Lekeux et al 1984, Gustin et al 1988), and that the technique would be useful and acceptable in veterinary practice only if the inhalation period did not exceed five minutes, the pressure and the airflow developed within the system need to be much higher (up to 600 kPa) than those applied for therapeutic purposes in human beings (Genicot et al 1994b). The use of such high pressures may have unexpected effects on the size distribution and the velocity of the particles generated.

The purpose of this study was to compare the size distributions and the velocities of the drug particles (300 to 600 kPa) from solutions of ipratropium bromide and clenbuterol hydrochloride in order to assess the most appropriate working pressure. The size, mass and velocity of the inspired particles are the major factors governing the effectiveness of the deposition mechanisms in the respiratory tract (Newman et al 1981, Brain et al 1985, Muir 1991, Gonda 1992).

MATERIALS AND METHODS

Measurements with the aerosol delivery equipment

The measurements were made with the aerosol delivery

equipment described by Genicot et al (1992, 1994a); it included two Neb-U-Mist 1730 Up-Draft II nebulisers (Hudson RCI) connected to a snugly-fitting face mask. Given the distance separating the outlet of the nebulisers and the nostrils of the calf wearing the face mask, the measuring volume of the phase doppler particle analyser was placed 5 cm above the outlet.

The measurements were made under laboratory conditions at an ambient temperature from 20.0 to 23.0°C and a relative humidity from 40 to 60 per cent. They were made at 300, 450 and 600 kPa, and as recommended by Genicot et al (1994b), the nebulisers were held in a vertical position during each measurement.

Drugs

Solutions of ipratropium bromide (Atrovent 0.025 per cent, Boehringer Ingelheim), clenbuterol hydrochloride (Ventipulmin 0.003 per cent, Boehringer Ingelheim) and sterile 0.9 per cent saline were atomised.

Surface tension of drug solutions

The surface tension of the ipratropium bromide and clenbuterol hydrochloride solutions was determined with a drop pipette (Reilly and Rae 1954). Each measurement was repeated 10 times, and toluene (UCB) was used as a calibration reagent.

Pressure

Each of the solutions was atomised at 300, 450 and 600 kPa. When the test at one pressure was completed, the air pressure developed within the system was increased to the

Present address: Pfizer Central Research, Clinical Development, Rue Laid Burniat 1, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgium

458
158

TABLE 4: Percentages of the particles generated from the three solutions atomised at 300, 450 and 600 kPa which fell within seven diameter ranges (A) and the percentages of the total mass generated as particles within these seven ranges (B)

	300 kPa			450 kPa			600 kPa		
	Sal	A (B) CH	IB	Sal	A (B) CH	IB	Sal	A (B) CH	IB
<1 µm	7.7 (0)	1.7 (0)	5.4 (0)	13.7 (0.1)	3.3 (0)	4.1 (0)	16.5 (0.2)	10.5 (0.1)	9.9 (0)
1 µm <2 µm	23.7 (0.8)	8.0 (0.2)	21.2 (0.7)	36.2 (1.7)	13.7 (0.3)	16.8 (0.5)	45.3 (4.5)	29.9 (1.1)	20.2 (0.7)
2 µm <3 µm	17.3 (2.4)	10.7 (1.0)	17.8 (2.6)	18.2 (3.6)	13.7 (1.5)	15.9 (2.0)	16.7 (7.8)	12.7 (2.4)	12.1 (2.0)
3 µm <5 µm	25.2 (13.2)	32.7 (11.3)	27.7 (14.7)	17.6 (13.1)	30.9 (12.4)	29.6 (13.6)	14.0 (22.9)	24.2 (17.3)	29.5 (17.5)
5 µm <7 µm	17.0 (25.6)	30.0 (27.6)	19.4 (29.0)	8.9 (19.6)	24.9 (27.1)	22.5 (29.0)	5.4 (26.6)	16.2 (31.4)	20.6 (33.1)
7 µm <9 µm	5.2 (20.9)	10.6 (26.0)	5.1 (20.4)	2.6 (18.0)	8.3 (24.6)	6.9 (23.9)	1.4 (20.2)	4.3 (23.6)	5.2 (23.0)
>9 µm	3.8 (37.0)	6.4 (33.9)	3.5 (32.6)	2.8 (45.9)	5.3 (34.2)	4.1 (31.0)	0.6 (17.7)	2.1 (24.1)	2.6 (23.6)

Sal Saline 0.9%, CH Clenbuterol hydrochloride 0.003%, IB Ipratropium bromide 0.025%

TABLE 5: Mean (SD) velocity (m sec⁻¹) of the particles generated from the three solutions atomised at 300, 450 and 600 kPa

Solution	300 kPa	450 kPa	600 kPa
Saline 0.9 %	0.301 (0.096)	0.282 (0.109)	0.337 (0.151)
Clenbuterol hydrochloride 0.003%	0.245 (0.112)	0.259 (0.114)	0.286 (0.141)
Ipratropium bromide 0.025%	0.283 (0.101)	0.296 (0.104)	0.342 (0.111)

at 600 kPa moved significantly ($P < 0.0001$) faster than those generated at 300 and 450 kPa.

The two drug solutions had significantly ($P = 0.0001$) different surface tensions; the mean surface tension of clenbuterol hydrochloride 0.003 per cent was 55.3 dyne cm⁻¹ and that of ipratropium bromide 0.025 per cent was 37.6 dyne cm⁻¹.

DISCUSSION

Common to all types of inhalation dosage and delivery systems is the need to generate the optimum 'respirable dose' (particles <5.0 µm) of a therapeutic agent. This is an essential criterion in the rational design and selection of a delivery system (Atkins et al 1992). However, it is not sufficient to know only the particle size distribution of an aerosol in order to predict its suitability for inhalation. The velocity of the particles should also be characterised, because both their size and velocity are important factors with respect to the impact of the particles in the respiratory tract (Moren 1985). Furthermore, in calves suffering from a respiratory disease, the observed tachypnoea could increase the impaction phenomena in the upper airways. The greater the velocity of a particle, the longer it will continue to move in its original direction, and the greater its chance of hitting an obstacle placed in front of it (Gonda 1992). Finally, in cattle the minute ventilation and the tidal volume are considerably larger than in human beings (Stahl 1967, Lekeux et al 1984, Gustin et al 1988) and, during a respiratory dysfunction, the time spent atomising the drug solution into the inhaled air must be as short as possible. Consequently, the pressure and the airflow developed within the system (Genicot et al 1994a, b) need to be considerably higher than those commonly used in human medicine. A mathematical relationship (Genicot et al 1994b) shows that at 300, 450 and 600 kPa, the airflow developed upstream to the nebulisers would be 11.4, 15.9 and 20.4 litres min⁻¹, respectively.

No mathematical relationship between the pressure (or the airflow) and the diameter of the particles emitted has been defined in the literature. With other jet nebulisers, the increase in the airflow from 6 to 12 litres min⁻¹ resulted in an increase in the proportion of particles under 5 µm by 66.2 per cent (Newman et al 1987). In the present study, the

size and the velocity of particles emitted at 300 kPa (11.4 litres min⁻¹) and 450 kPa (15.9 litres min⁻¹) were not significantly different. However, the particles emitted at 600 kPa (20.4 litres min⁻¹) were significantly smaller and faster than those generated at 300 and 450 kPa. In other words, at 600 kPa, the proportion of the total mass emitted as particles having a diameter less than 5 µm was significantly greater than at 300 and 450 kPa. The only hypothesis which could be proposed for such a significant change in the particles' physical properties being detected only during the change in pressure from 450 to 600 kPa is a non-linear relationship between the diameter and velocity of the particles, and the pressure and airflow, the size and velocity of the particles being significantly changed at a threshold pressure between 450 and 600 kPa. This is an important finding, because in human beings it has been shown that it is only the smaller particles which penetrate into the lungs, and the smaller they become the deeper they penetrate. However, particles less than 1 µm in diameter may act like a non-respiratory gas and not be deposited at all. Particles of approximately 3 µm in diameter are deposited in the alveoli, whereas those of approximately 5 to 8 µm in diameter are deposited in the tracheobronchial tree (Clarke and Pavia 1991). The increased proportion of respirable particles observed at 600 kPa, together with the fact that the airflow through the nebuliser was closer to the bovine minute ventilation at 600 kPa than at 450 kPa or 300 kPa (Genicot et al 1994b) suggests that a pressure of 600 kPa may be the ideal working pressure in the field.

The mean velocity of the particles generated at 600 kPa was significantly greater than the velocity of those generated at 450 and 300 kPa. However, the particle velocities observed during this investigation did not differ greatly from the velocity of centrestream air in the bronchi, 0.2 m sec⁻¹ (Brain et al 1985) and was considerably lower than the velocity (>30 m sec⁻¹) of droplets leaving the actuator orifice of metered-dose inhalers (Payne 1989). It is therefore probable that these particles would be unlikely to be deposited by impact within the upper part of the respiratory tract. The fact that the velocity of the particles was significantly different for the two drugs may be related to their different molecular structures; ipratropium bromide has a quaternary ammonium group carrying a positive charge (Schulz et al 1976, Gross 1988), whereas clenbuterol hydrochloride has two uncharged amines and a highly hydrophobic group (Keck et al 1972). This structural difference also explains the different surface tensions of the two drug solutions. The interfacial tension does not differ from the surface tension by more than 0.5 per cent when the liquid surface is in contact with its own vapour mixed with air (Reilly and Rae 1954). Thus, the greater velocity of the particles generated from the ipratropium bromide solution may be related to the lower interfacial tension characterising

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

Radicación No. 04 84184

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ⁹/₀₀ // ³¹/₄₈₅

Concepto Técnico No. 1431

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 31 a 63
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 64 a 68
Folios: 99 a 103 Memorial de 28/07/2006
Folios: 137 y 138 Memorial de 03/10/2008
- 1.3. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/EP03/02004
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 27/02/2003
Publicación. Internacional: WO03/074025
Fecha Pub. Internacional: 12/09/2003
Fecha Inicio Fase Nacional: 01/10/2004
Fecha Sol. Nacional: 27/08/2004
- 1.4. Prioridad: EP02004786.6 de 01/03/2002
EP02023589.1 de 23/10/2002
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 131 a 138 Memorial de 03/10/2008
Folios: 149 a 152 Memorial de 02/03/2010

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Inhaladores de dosis medidas presurizadas que contienen soluciones de beta-2 agonistas

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 6: Se reivindica una formulación en aerosol para liberar 1 ó 2 µg por actuación que se administra por inhaladores dosificadores.

la cual comprende: clorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]aminoetil-2(1H)-quinolinona en una solución que consiste de un propelente HFA seleccionado del grupo que consiste en 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFS227) y sus mezclas, etanol como co-solvente en una concentración entre 10 y 20% en peso, un ácido mineral, y opcionalmente, una cantidad de agua de hasta 5% del peso total de la formulación, en donde el clorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil-2-(1H)-quinolinona está en una concentración entre 0,001 y 0,008% p/v.

Tamaño de partícula 1,1µm del 30% de partículas entregadas en cada actuación del inhalador.

pH entre 2,5 y 5,0

Ácido mineral elegido entre HCl, HNO₃, H₃PO₄

La formulación puede comprender eventualmente otro ingrediente activo seleccionado de la clase de esteroides.

Sustento Descriptivo

La invención se refiere a una formulación farmacéutica para usar en la administración de β2-agonistas de acción duradera de derivados de 2(1H)-quinolinona por medio de inhalación. En particular, esta invención se refiere a una formulación en solución de TA2005 en HFA eficiente y químicamente estable para ser administrada mediante inhaladores presurizados.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K ⁹/₀₀ // ³¹/₄₈₅** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 01/03/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP1157689	"Stable pharmaceutical solution formulations for pressurised metered dose inhalers"	28/11/2001

Anterioridad D1 en los folios 105 a 113

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Mediante memorial de fecha 02/03/2010 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- "Como se establece en las páginas 6-8 de la descripción, el tamaño de partícula determina su deposición en los pulmones, lo cual afecta la velocidad de absorción del ingrediente activo, la cantidad que debe suministrarse en cada dosis y la efectividad del tratamiento. Entre más pequeñas son las partículas mayor es la posibilidad de que penetren profundamente en los

pulmones, depositándose en los alvéolos y atacando el problema de manera más directa que si se depositan en otros lugares de los pulmones, como por ejemplo la entrada. Puesto que las partículas más pequeñas penetran más profundamente en los pulmones, la dosis necesaria de medicamento para lograr el efecto terapéutico deseado es correspondientemente menor”.

“El problema con las partículas ultrafinas es que, como se establece en la página 10 de la descripción, tales formulaciones requieren agentes surfactantes como lecitina y otros compuestos para estabilizar las comulaciones (sic) y mantener una vida útil aceptable. Como es bien sabido en el campo de tales formulaciones, el contenido de compuestos puede afectar el comportamiento de las partículas al momento de la volatilización, causando su aglomeración y deposición en regiones no deseables o donde su efectividad no es la máxima o la deseada”.

“En vista de lo anterior, el solicitante ha desarrollado una formulación que garantiza que la cantidad de partículas con un tamaño inferior a 1mm es superior al 30%, sin necesidad de emplear surfactantes o estabilizantes adicionales. Lo anterior se logra con una formulación como la reivindicada la cual, contrario a lo sugerido por D1, no contiene miristato de isopropilo. Así mismo, se proporciona una formulación con un rango de pH más estrecho y un contenido de propelentes específico que garantiza la entrega de partículas de compuesto activo menores a 1mm”.

Frente a los argumentos del señor solicitante es preciso señalar que en virtud de los elementos esenciales y característicos que se definen para la formulación en la cláusula independiente 1 presente en el pliego reivindicatorio de los folios 137 y 138, se concluye que el tamaño de partícula no constituye un elemento esencial de la composición reivindicada que se destina para la administración de Carmoterol (TA-2005). Si bien se menciona en la cláusula 2 que una modalidad de la invención corresponde al hecho de que una fracción de partículas por cada actuación del inhalador (que puede ser mayor o igual al 30%), presenta un diámetro medio igual o menor a $1,1\mu\text{m}$, lo que se precisa en la cláusula independiente 1 es que la formulación debe liberar 1 o $2\mu\text{g}$ por actuación de Carmoterol en un vehículo compuesto por etanol y un ácido mineral, sin que se considere como elemento fundamental el tamaño de partícula, toda vez que en la memoria descriptiva se indica que la formulación se encuentra en solución.

Así las cosas, siendo que no resulta esencial y fundamental para las características de la invención que el tamaño de partícula sea menor a $1,1\mu\text{m}$ y que esta solo es una de las modalidades reivindicadas, es preciso señalar que en virtud de las enseñanzas de la publicación D1 es posible derivar los elementos característicos esenciales de la materia reclamada y que en el caso del tamaño de partícula es bien sabido que para obtener aerosoles estables se requiere el control del tamaño de partícula efectivo. Sobre este aspecto de las formulaciones en sistemas tipo aerosol se reporta un número importante de literatura técnica, tal y como se consigna en la publicación científica de la referencia, la que hace mención a la formulación de compuestos activos en sistemas heterodispersos tipo suspensión que se encuentran presurizados¹. En este reporte se mencionan los tamaños de partícula

¹ Dalby Richard N. et al. “Comparison of output particle size distributions from pressurized aerosols formulated as solutions or suspensions”. Pharmaceutical Research, Vol. 5, No. 1, 1988. Folios: 153 156.

“Frequently, the aim of the oral inhalation aerosol formulator is to deliver the maximum amount of drug to the respiratory tract and minimize deposition in the oropharynx. In order to achieve this goal, stable aerosol particles are required that have small aerodynamic diameters, and low velocities. Particles with aerodynamic diameters significantly larger than $8-9\mu\text{m}$ are mostly swallowed after impaction in the oropharynx, even if they are inhaled slowly. Although particles in the diffusion size range (typically smaller than $0,5\mu\text{m}$) may be pneumatically conveyed from the respiratory tract during the next expiration following use of the metered dose inhaler (MDI), this phenomenon can be minimized by the use of breath holding and is probably insignificant given the relatively small mass of such submicron particles. Practically, therefore, for deep lung penetration, aerosols are required with particles of

convencionalmente utilizados en estos sistemas y además se menciona que el uso de agentes emulsificantes y de tensión superficial evitan la aglomeración de partículas por efecto de la evaporación de los solventes volátiles utilizados, tal es el caso del etanol.

En consecuencia, esta Superintendencia considera que alrededor de la aplicación de la técnica de la micronización para conseguir un aumento en la penetración del agente activo en el árbol bronquial no existe un efecto técnico inesperado, toda vez que existe evidencia técnica objetiva en la que se indica la necesidad de reducir el tamaño de partícula del activo con el fin de asegurar su efecto biológico en el sitio blanco o de acción y una de las formas de asegurar este hecho es aplicar la técnica de la micronización para el caso de los sistemas heterodispersos, pero de acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud el sistema que obtiene el señor solicitante se encuentra en solución (ver folio 44).

Así las cosas, la aplicación de medios técnicos conocidos al caso particular de Carmoterol no evidencia un salto cualitativo en la regla técnica de la formulación de agonistas β_2 , toda vez que el señor solicitante ha señalado que su sistema se encuentra en solución y con acierto ha señalado que la contribución de partículas de fármaco suspendidas en una solución siempre se encuentra ausente (ver folio 36).

- *"Si bien la anterioridad D1 establece que es posible suministrar dosis de hasta 3,5µg por activación del inhalador, en realidad el tamaño de la dosis suministrada no es el objeto de la invención. El objeto es que las partículas atomizadas tengan un tamaño de hasta 1,1µm, lo cual garantiza que se logre el efecto terapéutico deseado".*

"La presente invención no solo logra composiciones tan estables como cualquiera de las del arte previo, sino que además reduce los efectos secundarios del tratamiento. De hecho, ningún documento del arte previo, ya sea citado por el examinador o por el solicitante en su descripción, emplea sistemas solventes con menos de dos componentes ya que todos coinciden en que es necesario incluir un surfactante para garantizar un tamaño de partícula (sic) lo suficientemente pequeño para que llegue a los pulmones. La presente solicitud no emplea surfactantes de ningún tipo y logra proporcionar partículas muy pequeñas que penetran profundamente en los pulmones".

Como se ha venido argumentando, si bien es cierto que el control del tamaño de partícula del agente activo es una de las variables que se debe controlar en la etapa de preformulación farmacéutica con el fin de asegurar la liberación del agente activo en un tamaño que facilite su disolución en el surfactante pulmonar y posterior absorción por vía alveolar, esta situación es una constante en las ciencias farmacéuticas cuando se diseñan sistemas heterodispersos, tan es así que constituye parte esencial de las actividades de investigación sobre las propiedades fisicoquímicas de los activos², no sólo para el caso del Carmoterol (TA-2005) sino para todos los compuestos susceptibles de administración por vía pulmonar, por lo que lograr la micronización del agente activo no comporta un despliegue de actividad inventiva que configure un verdadero salto en la regla técnica, tampoco lo es la determinación del tamaño requerido para administración pulmonar, toda vez que existe evidencia técnica de que tal efecto técnico fue objeto de estudio desde el siglo pasado y que el tamaño de las partículas debe ser menor a 5µm y que en el evento

² **Genicot B, et al.** "Physical properties of particles of ipratropium and clenbuterol generated by equipment suitable for the inhalation of drugs by calves" Research in veterinary Science. 1995, 59, 164-167. Folio 158.

"Common to all types of inhalation dosage and delivery systems is the need to generate the optimum respirable dose (particles <5.0µm) of a therapeutic agent. This is an essential criterion in the rational design and selection of delivery system (Atkins et al 1992)".

de los tamaños menores a $1\mu\text{m}$ se consigue mayor difusión a través del tracto respiratorio.

De esta manera, aún cuando el antecedente D1 no mencione el tamaño de partícula y recurra a la utilización de miristato de isopropilo como emulsionante de la formulación, esta situación no obsta para derivar los elementos esenciales y característicos de la formulación en solución reivindicada, toda vez que la función técnica del emulsionante se deriva precisamente de su capacidad para mantener soluble el agente activo sin que se produzcan apelmazamientos y con ello el aumento del tamaño de partícula por agregación, situación derivada de la evaporación del solvente volátil.

Los interrogantes que si parecen ahora no resolverse con la formulación reivindicada es cómo se asegura la estabilidad de la fórmula si por efecto de la presurización es evidente que se evaporará el solvente y con ello se producirán apelmazamientos aún cuando el tamaño se encuentre en un rango menor a $1,1\mu\text{m}$, cosa bastante improbable porque ya se ha establecido conforme a la memoria descriptiva de la solicitud que la formulación reivindicada corresponde a una solución y como se evidencia, en la composición reivindicada no hay ningún componente que asegure la permanencia en solución del activo, ya que como claramente lo ha aseverado el señor solicitante en la memoria descriptiva:

"Cuando la formulación está en suspensión el tamaño de partícula de la nube es dominado por el tamaño de partícula del fármaco suspendido, definido por el proceso de molienda/micronización. Cuando la formulación está en forma de solución, la contribución volumétrica de partículas de fármaco suspendidas está ausente y se generan nubes de gotas de líquido mucho más finas, en gran parte definidas por el fármaco en solución". (Folio 36)

Lo anterior, partiendo del supuesto que el solvente etanol nunca se evaporará, pero si esto ocurre como claramente lo evidencian los estudios relacionados con el tema, es evidente que la formulación se inestabilizará (folio 155). Así, el estado del arte revelado en D1 presenta una solución efectiva al problema de la estabilidad de las formulaciones y además asegura la administración en solución de Carmoterol, en dosis de $3,5\mu\text{g}/50\mu\text{l}$. Por su parte, los ensayos de suministro de dosis nominal descritos en los ejemplos 1 2 de la memoria descriptiva no señalan la relación causal que existe entre los componentes y la no aglomeración de las partículas superfinas sino que se limita a afirmar que se obtienen fracciones superfinas del activo de más del 80% y que nueve meses después la fracción de partículas finas es superior a 95%, situación que no es consecuente con el número de partículas finas del que se parte al comienzo del estudio que es del 80% (ver folio 61).

Ahora bien si fuese solo el hecho de micronizar el agente activo en tamaños menores a $1,1\mu\text{m}$ la esencia de la invención estaría consignada como característica fundamental en la cláusula independiente 1 del pliego reivindicatorio que reposa en el folio 137 y se había establecido que el sistema corresponde a una suspensión, pero el mismo solicitante permite entrever que se trata de un sistema líquido tipo solución.

- *"De lo anterior se desprende que el examinador esta limitándose a los compuestos subestimando las ventajas y los efectos técnicos sorprendentes. Para cualquier técnico con habilidad ordinaria en el campo de las formulaciones para el tratamiento del asma resulta sorprendente que una composición sin surfactantes, ni otro tipo de adyuvantes comúnmente empelados (sic) en el campo, logre proporcionar tamaños de partícula tan pequeños que no se aglutinan a la salida del atomizador y que logran penetrar profundamente en los pulmones".*

Esta superintendencia no pretende desestimar las ventajas o efectos técnicos afirmados por el señor solicitante. Sin embargo si busca poner de manifiesto que el

comporta la formulación nueve meses después de haber sido fabricada en un sistema tipo solución y de dónde se obtiene el resultado de un 95% de partículas finas aún suspendidas, cuando se afirma inicialmente que el sistema inventado constituye una solución y luego en las pruebas se afirma que se parte de un sistema tipo suspensión en el cual el porcentaje de partículas ultrafinas suspendidas es del 80%.

Ahora, es bien sabido que los cosolventes en los sistemas presurizados son susceptibles de evaporación, como en el caso de etanol y el efecto causado por su alta presión de vapor es la volatilización y posterior aglomeración de los sólidos suspendidos en la formulación³, por lo que aparece la duda sobre cómo aumenta el porcentaje de sólidos ultrafinos al 95% por espacio de nueve meses, si se parte de un porcentaje inicial del 80%.

Adicionalmente, es preciso aclarar que el tamaño de partícula reducido para el agente farmacológicamente activo se logra por la técnica de la micronización y su conservación es derivada de su interacción con el sistema cosolvente. Esta precisión se formula como quiera que el señor solicitante afirma que el tamaño de partícula reducido se consigue por la composición de la fórmula, afirmación que técnicamente resulta equivocada, toda vez que partimos del supuesto de la aplicación de la técnica de micronización para reducir el tamaño de partícula.

En consecuencia, la materia reivindicada carece de fundamento técnico para afirmar que la reducción del tamaño de partícula constituye el efecto técnico inesperado originado por la invención, toda vez que como se ha quedado demostrado esta situación además de haber sido prevista por el estado del arte, no es técnicamente consecuente con el sistema que afirma el señor solicitante obtener, en la forma de una solución.

Y por otra parte, no existe sustento técnico para acreditar que la combinación del sistema cosolvente y la reducción en el tamaño de partícula causan la estabilidad de la formulación en suspensión, toda vez que los ejemplos 1 y 2 de la memoria descriptiva no logran demostrar técnicamente cuál es el fundamento técnico de la prueba de estabilidad realizada durante los nueve meses señalados por el señor solicitante.

Por las razones expuestas esta Superintendencia reitera lo señalado en oportunidades previas sobre la falta de altura inventiva y el no cumplimiento del artículo 18 de la Decisión 486.

³ Gennaro Alfonso Remington Farmacia Tomo 2. 19ª edición. Editorial Panamericana. Argentina, Páginas 2575 a 2582.

Dispersiones o Suspensiones (aerosoles de polvos). Estos aerosoles son similares a los aerosoles de solución, salvo que los componentes activos están suspendidos dispersos por todo el propelente, o por toda la fase de propelente y solvente. Este sistema es útil para antibióticos, esteroides y otros compuestos difíciles de disolver. Los problemas asociados con la formulación de este sistema son aglomeración, apelmazamiento, aumento del tamaño de partícula y obstrucción de la válvula. También se han empleado surfactantes para dispersar las partículas. La utilización de agentes dispersantes, como trioletato de sorbitán, alcohol oleílico, ácido oleico, lecitina y aceite de maíz, son útiles para impedir que las partículas suspendidas se aglomeren. También se debe considerar el tamaño de la partícula, así como el contenido de humedad del polvo. Este se debe mantener entre 100 y 300ppm, o menos según el tipo de producto, y los propelentes y los solventes deben ser secados haciéndolos pasar a través de un agente desecante. El tamaño de las partículas para los inhaladores de dosis medida debe ser de 2 a 8µm con un diámetro mediano de masa de 3 a 6µm.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

5.1 Nivel Inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de la composición reivindicada y los elementos esenciales de las composiciones reveladas por el arte previo en la publicación D1.

- **Las cláusulas 1 a 6 reclaman:**

Una formulación en aerosol para liberar 1 ó 2µg por actuación que se administra por inhaladores dosificadores presurizados, la cual comprende: clorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]aminoetil-2(1H)-quinolinona en una solución que consiste de un propelente HFA seleccionado del grupo que consiste en 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFS227) y sus mezclas, etanol como co-solvente en una concentración entre 10 y 20% en peso, un ácido mineral, y opcionalmente, una cantidad de agua de hasta 5% del peso total de la formulación, en donde el clorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil-2-(1H)-quinolinona está en una concentración entre 0,001 y 0,008% p/v.

Tamaño de partícula 1,1µm del 30% de partículas entregadas en cada actuación del inhalador.

pH entre 2,5 y 5,0

Ácido mineral elegido entre HCl, HNO₃, H₃PO₄

La formulación puede comprender eventualmente otro ingrediente activo de tipo esteroide.

- **El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:**

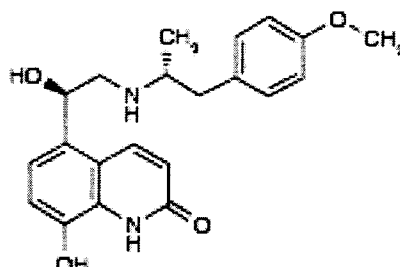
Anterioridad D1:

La publicación D1 revela composiciones en solución con estabilidad mejorada en sistemas farmacéuticos heterodispersos y presurizado tipo aerosol, que facilitan la administración del activo por vía nasal y mediante inhalación de dosis específicas del agente activo.

La formulación suministra dosis controladas de agonistas beta-2 por el tracto respiratorio y para el tratamiento del asma, en particular permite la administración de agentes terapéuticos como los definidos bajo la fórmula Markush de la cláusula 1.

La solución se forma en el gas licuado HFA 134a que contiene disuelto el agente TA-2005 cuya denominación común corresponde al ingrediente activo Carmoterol y cuyo nombre IUPAC es: Clorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]aminoetil-2(1H)-quinolinona (ver folio 110 del antecedente D1 y 139 a 141 de la página Pubchem)

El ejemplo 7 ilustra la composición cuali-cuantitativa de las formulaciones y precisa que se disolvieron 0,84mg del agente activo TA 2005 (3,5µg/50µl) en HFA 134a en un sistema cosolvente formado por etanol 12%p/p y miristato de isopropilo 1,0% p/p. Además, a la composición se adicionaron 1,0 a 1,8µl de ácido clorhídrico 0,08M con el fin de obtener un pH entre 4,8 y 2,9.



TA-2005 (ver folio 139)

Análisis de Diferencias técnicas:

Al evaluar los elementos característicos de las composiciones reivindicadas se evidencian las siguientes diferencias técnicas con respecto a las enseñanzas del estado del arte:

Materia Reivindicada	D1 (EP1157689) Folio 109
Formulación para inhalación en sistema presurizado tipo aerosol que libera 1 ó 2µg por actuación que comprende:	Composición en solución con estabilidad mejorada para administrar en sistemas farmacéuticos heterodispersos presurizados tipo aerosol que libera 3,5µg/50µl
Clorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]aminoetil-2(1H)-quinolinona en proporción entre el 0,001 a 0,008% p/v	TA 2005 (Carmoterol)
Solución propelente de HFA seleccionado entre: 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a) 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFS227) y sus mezclas	HFA 134a
Cosolvente etanol 10 a 20%	Sistema cosolvente: 12% etanol y 1% de miristato de isopropilo
Ácido mineral elegido entre: HCl, HNO ₃ , H ₃ PO ₄ (pH de la solución entre 2,5 y 5 ver folio 53)	Ácido clorhídrico 0.08M 1.4 y 1.8µl
Opcionalmente: H ₂ O 5%	pH de la solución entre 2,5 y 5

De esta manera, al evaluar los elementos característicos de las composiciones reclamadas y compararlos con los revelados por el documento más cercano comprendido en el estado del arte (publicación D1) es posible evidenciar que la única diferencia entre ellos estriba en la composición del sistema cosolvente, ya que en el caso de la materia reivindicada solo se utiliza etanol, mientras que en el caso de la formulación revelada en D1 se recurre al sistema formado por etanol:miristato de isopropilo.

Del problema técnico objetivo y el efecto inesperado:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud la invención se refiere a una formulación farmacéutica para la administración por vía nasal de agonistas β-2 de

La formulación se caracteriza porque penetra profundamente en el árbol bronquial y pulmón y permite realizar un tratamiento efectivo contra el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Según la memoria descriptiva de la solicitud para desarrollar una forma farmacéutica de administración nasal en sistema tipo aerosol es prerequisite controlar el tamaño de partícula, bien sea que la formulación que contiene el agente activo se encuentre en suspensión o en solución, ya que del depósito de las partículas sólidas en el pulmón y del mecanismo para que se produzca su difusión dependerá la efectividad del tratamiento y las formulaciones en sistemas tipo aerosol que cuentan con tamaños en submicras solamente han sido reportadas hasta ahora como microemulsiones.

El solicitante presenta un sistema líquido que comprende como agente activo un derivado de 2(1H)-quinolina que se han descrito como componentes de acción prolongada, en particular, el agente: 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2-(1H)-quinolinona, agonista β -2 altamente potente, caracterizado por un rápido inicio de la acción y efecto duradero, cuya sal clorhidrato es conocida bajo el código TA-2005 y cuya denominación común es Carmoterol.

Así, el problema técnico que pretende resolver el solicitante es prolongar el efecto terapéutico de un agente antiasmático o anti-obstructivo del árbol bronquial y pulmonar mediante la administración nasal de una formulación que contenga un agonista β -2.

Al respecto es preciso señalar que el estado del arte también presenta una solución técnica al problema técnico derivado de la falta de acción prolongada de los agonistas β -2 y lo logra mediante el diseño de formulaciones líquidas estables de Carmoterol que se encuentra en un sistema cosolvente formado por etanol y miristato de isopropilo. Al vehículo farmacéutico también se le adiciona un ácido mineral para conservar la acidez de la formulación en un rango entre 2,5 y 5. El sistema se acompaña de un gas propelente como HFA134a y mediante un dispositivo presurizado permite liberar 3,5 μ g/50 μ l.

En consecuencia, la única diferencia entre la materia reclamada y las enseñanzas del antecedente técnico estriba en el uso de miristato de isopropilo como excipiente del sistema cosolvente.

Los ejemplos que sustentan la materia reivindicada presentan dentro de las modalidades que ilustran la invención una formulación que cuenta con la siguiente composición cuali-cuantitativa (ver folio 60 del capítulo descriptivo):

Componentes	Cantidades		
	Por unidad		Dosis nominal
	mg	%	μ g
TA 2005	0,15	0,0016p/v	1
etanol	1650	15p/p	-
HCl 0,1M	2,0*	0,018 p/p	-
HFA 134a	9347,85	-	-
c.s. a 9,45ml			

En el mismo folio 60 de la memoria descriptiva de la solicitud se indica que de manera análoga se pueden suministrar dosis nominales de 2, 3 ó 4 μ g por

En **D1** se presenta una formulación en solución que permite suministrar 3,5µg de Carmoterol en un vehículo compuesto por miristato de isopropilo, etanol y HCl. Y aunque se diferencia de la materia reivindicada en que el vehículo está compuesto por un sistema de tres agentes mientras que la formulación definida en las cláusulas 1 a 6 está compuesta etanol y HCl, dicha diferencia no confiere ningún efecto técnico inesperado o sorprendente, toda vez que en la publicación **D1** se indica que lo que se pretende con este diseño farmacotécnico es lograr formulaciones farmacéuticas estables para la administración Carmoterol, mediante el manejo y control del pH, situación que asegura el efecto prolongado originado por las características del agente activo. Y el sistema puntualizado en la memoria descriptiva de la solicitud corresponde a un sistema en solución para administración en aerosol, por lo que la diferencia técnica no confiere un efecto técnico inesperado y por el contrario, la reducción en el tamaño de partícula constituye una situación común en el caso de las formulaciones que se diseñan en sistemas heterodispersos tipo suspensión.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada y considera que existe incumplimiento de las disposiciones normativas que señala el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 6 (folios: 137 y 138)

Bogotá, D.C., 14/04/2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 1431	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
----------------------------------	--