

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

121
124
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A. (1.205) 381 9660

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-106975- -00004-0000

Fecha: 2008-05-27 16:36:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

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

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04106975
Asunto : Solicitud patente para: **FORMULACIONES EN
SUSPENSIÓN CON HFA QUE CONTIENEN UN
ANTICOLINÉRGICO**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Clase : A61K 009/072, A61K 031/046
Fecha solicitud: 25 de octubre de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio No. 754 notificado por fijación en lista del 18 de Enero de 2008.

2. Mediante memorial radicado el día 08 de abril de 2008, solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. 754.

3. Mediante oficio No. 754 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:

3.1 Reivindicaciones

El Examinador menciona que dentro de este capítulo se encuentran algunos defectos formales en torno a la definición de sustancias que componen la formulación. Se señala que en la reivindicación 4 se

utilizan los términos Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 y Brij, no aceptados por ser compuestos que pueden ser identificados con denominaciones o términos comunes.

3.2 Descripción

Con respecto a este requisito, se afirma que no existe sustento descriptivo alguno que permita identificar las eventuales diferencias o ventajas derivadas del uso de la forma cristalina sobre la forma amorfa revelada en el estado del arte más próximo. Según el Examinador, esta situación dificulta la identificación del salto cualitativo en la regla técnica existente.

3.3 Excepción a la patentabilidad

Son objetadas las reivindicaciones 8 y 9 por estar dirigidas al uso de las suspensiones para la fabricación de un medicamento. Se cita el artículo 20 de la Decisión 486.

3.4 Nivel inventivo

Las anterioridades que el Examinador considera podrían afectar el nivel inventivo de la presente solicitud son: D1-CA2338753, D2-WO0007567 y D3-WO0178743.

El Examinador indica los aspectos que considera afectan este requisito para cada uno de las anterioridades citadas.

Respecto a D1 indica que se revelan formulaciones que contienen una mezcla de gases de tipo hidrolfluoroalcanos, de fórmulas $C_xH_yF_z$ en la cual x es un número de 1 a 3 y y z son mayores o iguales a 1 y $y+z = 2x+2$. La mezcla propelente contiene un 40% en peso de un hidrofluoroalcano como 1,1,2,2-tetrafluoroetano (HFA134a) y un cosolvente. Dentro de las sustancias que pueden ser susceptibles de

CAVELIER

ABOGADOS

123
123
formularse en el sistema son tiotropio, salbutamol y formoterol, entre otras.

Para la anterioridad D3, se presenta una tabla comparativa entre las composiciones de este documento y la presente invención. El Examinador afirma entonces que si se combinan las enseñanzas de cualquiera de los documentos D1 con D3 es posible llegar a formulaciones como las reivindicadas.

Según el Examinador, las únicas diferencias entre la presente invención y D1, D3 es la clase de gas propelente utilizado, así como la incorporación de otra sustancia con actividad terapéutica como Mometasona: "No obstante, el arte previo ya había desarrollado composiciones mucho más complejas para inhalación con bromuro de tiotropio micronizado, metodología a través de la cual se garantizaba la administración de las dosis requeridas del principio activo".

Respecto a la anterioridad D2 se menciona que la publicación hace referencia a formulaciones medicinales en aerosol de tiotropio o sus sales farmacéuticas en las cuales se utiliza como gas propelente 1,1,1,2-tetrafluoroetano y/o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA134a y HFA227). También hay presencia de cosolventes.

"En consecuencia, al combinar las enseñanzas de cualquiera de los documentos D2 o D1 con el documento D3 es posible llegar a una alternativa terapéutica como la reclamada para el tratamiento de asma y EPOC, mediante el diseño y desarrollo de formulaciones farmacéuticas en sistemas heterodispersos tipo suspensión y que contengan como agentes propelentes una mezcla de gases como HFA134a o HFA227 que contengan como componentes adicionales tensoactivos, coadyudantes, antioxidantes y/o saborizantes".

4. Con el fin de subsanar las objeciones presentadas, se presentan las siguientes modificaciones, aclaraciones y comentarios:

4.1 Descripción

124

124

La objeción presentada para este capítulo está relacionada con lo que el Examinador considera, ausencia de sustento para identificar las ventajas derivadas de la composición cristalina de bromuro tiotropio.

A este respecto, se desea hacer notar que la única modificación de bromuro de tiotropio conocida en el estado del arte anterior a la presente invención, fue revelada en la publicación US 5610163 (denominado desde aquí arte previo). Al comparar experimentalmente la forma de monohidrato cristalino reivindicada, ésta exhibe propiedades inesperadas, superiores y por tanto inventivas.

Para realizar esta comparación, se mostrarán resultados experimentales que permiten demostrar las propiedades inesperadas, superiores y por tanto la presencia de un salto cualitativo en la presente invención.

El bromuro de tiotropio debe ser suministrado vía inhalación. Esto requiere que la sustancia activa esté en partículas de menor tamaño (fracción inhalable con rango en micrones, menor a $5\mu\text{m}$). Este tamaño de partículas se logra a través de un proceso de molido (es decir, micronización). Como el bromuro de tiotropio debe ser administrado vía inhalación, las propiedades fisicoquímicas de la modificación cristalina deben permanecer estables durante y después del proceso de molido. De lo contrario, la administración reproducible del compuesto que debe garantizar el éxito terapéutico no se logra. (Ver parte introductoria de la descripción).

El bromuro de tiotropio monohidrato utilizado en las composiciones de acuerdo con la invención, fue micronizado con un molino de chorro de aire (presión de molido: 5,5 bar).

Directamente después del proceso de molido, las muestras micronizadas fueron analizadas con respecto a su tamaño de partícula por difracción

125
125

láser (difracción de Fraunhofer). Los valores característicos x_{10} , x_{50} y x_{90} , así como los valores característicos $Q_{(1,1)}$, $Q_{(2,2)}$ y $Q_{(3,1)}$ fueron determinados.

Por su parte, los valores característicos x_{10} , x_{50} y x_{90} , denotaron el tamaño promedio del tamaño de partícula (en μm) por debajo de los cuales caen el 10%, 50% y 90% de las partículas (respecto a la distribución del volumen de las partículas individuales). Los valores característicos $Q_{(1,1)}$, $Q_{(2,2)}$ y $Q_{(3,1)}$ corresponden a la cantidad de partículas (en %) por debajo de 1,1 μm , 2,2 μm y 3,1 μm respectivamente, basado en la distribución de volumen de las partículas.

La tabla 1 muestra los resultados para 3 muestras micronizadas de monohidrato de acuerdo con la invención y los valores promedio obtenidos:

Tabla 1.

	x_{10} [μm]	x_{50} [μm]	x_{90} [μm]	$Q_{(1,1)}$ [%]	$Q_{(2,2)}$ [%]	$Q_{(3,1)}$ [%]
Muestra 1	0,70	1,65	3,47	28,93	67,24	85,74
Muestra 2	0,71	1,69	3,54	27,76	65,76	84,65
Muestra 3	0,72	1,74	3,60	26,34	64,14	83,62
Promedio	0,71	1,69	3,54	27,68	65,71	84,67

Para permitir el uso del ingrediente activo como medicamento, la estabilidad del producto micronizado se debe garantizar no sólo durante el corto periodo de tiempo después de la micronización, bajo condiciones moderadas. La estabilidad debe asegurarse aún si condiciones más rigurosas son aplicadas. Si el producto micronizado cambia dramáticamente sus propiedades fisicoquímicas bajo cambios de condiciones, por ejemplo las condiciones climáticas, su uso, por ejemplo, en una composición farmacéutica en polvo se hace imposible.

Para investigar la estabilidad de los productos micronizados bajo condiciones climáticas más rigurosas, las muestras fueron sujetas a una

temperatura de 40°C a una humedad relativa (vapor de agua) de 75% durante 3 días. La tabla 2 muestra los resultados para 3 muestras micronizadas de monohidrato de acuerdo con la invención y los valores promedio obtenidos después de la prueba de estabilidad.

Tabla 2.

Tamaño de partícula

	x_{10} [μm]	x_{50} [μm]	x_{90} [μm]	$Q_{(1,1)}$ [%]	$Q_{(2,2)}$ [%]	$Q_{(3,1)}$ [%]
Muestra 1	0,79	1,91	3,61	20,76	59,64	82,29
Muestra 2	0,80	1,93	3,64	20,22	58,90	81,69
Muestra 3	0,77	1,86	3,56	22,13	61,26	83,37
Promedio	0,79	1,90	3,60	21,04	59,63	82,45

La comparación de los valores en tablas 1 y 2, revela que sólo una mínima reducción de los valores característicos de $Q_{(1,1)}$, $Q_{(2,2)}$ y $Q_{(3,1)}$ puede ser observada. Después de la prueba de estabilidad la cantidad de partículas con un tamaño promedio de partícula por debajo de $1,1\mu\text{m}$ ($Q_{(1,1)}$) fue absolutamente reducida en un 6,64%, la cantidad de partículas con un tamaño promedio de partícula por debajo de $2,2\mu\text{m}$ ($Q_{(2,2)}$) fue absolutamente reducido en un 6,08% y la cantidad de partículas con un tamaño promedio de partícula por debajo de $3,1\mu\text{m}$ ($Q_{(3,1)}$) fue absolutamente reducido en un 2,2%.

Estos datos demuestran que el monohidrato de acuerdo con la invención, después de la micronización y prueba de estabilidad bajo tensión muestra solo un crecimiento menor de partícula. De acuerdo con esto, se prueba que el monohidrato de acuerdo con la invención es estable.

La misma prueba de condiciones fue aplicada para la modificación de bromuro de tiotropio revelada en el arte previo. La tabla 3 muestra los resultados para 3 muestras de bromuro de tiotropio micronizado y los valores promedio obtenidos:

Tabla 3.

	x_{10} [μm]	x_{50} [μm]	x_{90} [μm]	$Q_{(1,1)}$ [%]	$Q_{(2,2)}$ [%]	$Q_{(3,1)}$ [%]
Muestra A	0,68	1,55	3,18	31,37	71,45	89,26
Muestra B	0,69	1,57	3,24	30,89	70,69	88,61
Muestra C	0,69	1,58	3,25	30,36	70,32	88,53
Promedio	0,69	1,57	3,22	30,87	70,82	88,80

Una comparación entre los valores promedio obtenidos para las muestras 1-3 (monohidrato en las composiciones de acuerdo con la invención) con aquellos obtenidos para el arte previo, muestras A-C muestran que la micronización de ambas modificaciones cristalinas conlleva a una cantidad igual de fracciones de partículas finas (por ejemplo: la cantidad de partículas en la modificación micronizada de acuerdo con la invención, con tamaño promedio de partícula por debajo de $1,1\mu\text{m}$ ($=Q_{(1,1)}$ -valor) es 27,68%. El valor correspondiente para la modificación del arte previo es 30,87%).

Después de la micronización, las 3 muestras del arte previo fueron sujetas a la prueba de estabilidad a 40°C , 75%h.r. por 3 días. Las condiciones de la prueba de tensión fueron idénticas a aquellas aplicadas al monohidrato. La tabla 4 muestra los resultados para 3 de las muestras micronizadas del arte previo después de la prueba de estabilidad.

Tabla 4.

	x_{10} [μm]	x_{50} [μm]	x_{90} [μm]	$Q_{(1,1)}$ [%]	$Q_{(2,2)}$ [%]	$Q_{(3,1)}$ [%]
Muestra A	1,16	2,37	4,17	8,41	44,30	71,34
Muestra B	1,16	2,38	4,19	8,29	44,10	71,12
Muestra C	1,15	2,36	4,12	8,54	44,88	72,11
Promedio	1,16	2,37	4,16	8,41	44,43	71,52

La comparación entre los valores de las tablas 3 y 4, revela una disminución dramática de la fracción de partículas finas para la modificación del arte previo. Después de la prueba de estabilidad la cantidad de partículas con un tamaño promedio de partícula por debajo

[30,87 - 8,41] [70,82 - 44,43]
[88,8 - 71,52]

128
128

de $1,1\mu\text{m}$ ($Q_{(1,1)}$) fue absolutamente reducida en un 22,46%, la cantidad de partículas con un tamaño promedio de partícula por debajo de $2,2\mu\text{m}$ ($Q_{(2,2)}$) fue absolutamente reducido en un 26,39% y la cantidad de partículas con un tamaño promedio de partícula por debajo de $3,1\mu\text{m}$ ($Q_{(3,1)}$) fue absolutamente reducido en un 17,28%. Estos datos demuestran un crecimiento de tamaño de partícula dramático para la modificación micronizada del arte previo después de la prueba de estabilidad.

En otras palabras, mientras que la fracción de partículas finas del bromuro de tiotropio monohidrato de acuerdo con la invención permaneció sustancialmente igual aún bajo condiciones de tensión, la fracción de partículas finas de la modificación del arte previo se incrementó dramáticamente.

Estas pruebas de estabilidad claramente prueban las propiedades superiores de la modificación cristalina de acuerdo con la invención, en comparación con la modificación del arte previo. Esta superioridad no fue enseñada ni esperada para un técnico versado en la materia.

Así pues, quedan entonces demostradas las ventajas derivadas de la forma cristalina acá reivindicada, así como su salto cualitativo frente al estado del arte. Por lo tanto, las objeciones presentadas para la descripción se deben tener por superadas.

4.2 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.

Respecto al pliego reivindicatorio originalmente presentado, las modificaciones son las siguientes:

- La reivindicación 1 se limita a aquellas composiciones que contienen un monohidrato específico (Ver sección experimental de la descripción como fue presentada originalmente).
- Los términos Myvacet 9-08 y 9-45 de la reivindicación 4 fueron cambiados por el término monoglicéridos acetilados. De la misma manera el término Brij fue reemplazado por el término polialquilenglicol éter.
- Las reivindicaciones 8 y 9 dirigidas al uso de la suspensión para la fabricación de un medicamento, fueron eliminadas.

Con estas modificaciones quedan superadas todas las objeciones presentadas para el pliego reivindicatorio.

4.3 Excepción a la patentabilidad

Para superar esta objeción, tal como se indicó en el anterior punto, las reivindicaciones 8 y 9 fueron eliminadas.

4.4 Nivel inventivo

A este respecto, se debe tener en cuenta que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, el método problema-solución que debe seguirse para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, está dirigido a contestar la siguiente pregunta:

"la pregunta a contestares si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cerca para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de las reivindicaciones".

Por lo tanto, tanto el Manual como el método problema-solución son muy claros en señalar que la conclusión sobre la falta de nivel inventivo de una invención solamente es posible si existen enseñanzas o

sugerencias claras en el estado del arte sobre la solución al problema técnico que pretende aportar la invención en cuestión.

Revisando entonces los documentos citados por el Examinador, no se encuentra que alguno de ellos revele bromuro de tiotropio monohidrato cristalino. Consecuentemente, ni D1 ni D2 ni D3 revelan la forma cristalina que es introducida en las composiciones de acuerdo con la invención.

Más aún, dicho documentos tampoco revelan la modificación cristalina que es introducida a una composición específica, y por ende, no se entiende cómo ese arte previo puede llevar a un técnico versado en la materia a las composiciones reivindicadas.

La conclusión del Señor Examinador pudo estar sustentada en que basó su análisis en las composiciones y no en la solución al problema técnico y la característica reivindicada, que es la modificación cristalina del bromuro de tiotropio monohidrato. De la misma manera, tal y como fue indicado arriba, el estado del arte más cercano es la publicación US 5610163 y se demostró que la presente invención ofrece propiedades superiores e inesperadas por lo que no se afecta el nivel inventivo.

De acuerdo con lo anterior D1, D2 y D3 no son documentos a partir de los cuales un técnico versado en la materia hubiera podido llegar de manera obvia a la modificación acá reclamada y por tanto, estos documentos no son una anterioridad válida capaz de afectar su nivel inventivo.

5. 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.

6. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.

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@camyp.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: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>04.106.975</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por su Despacho y pido que el examen de patentabilidad se realice sobre este nuevo capítulo reivindicatorio	
6	Comprobante de pago No. <u>08-39,744</u> Fecha: <u>19 de mayo de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa de \$103.000 por concepto de modificaciones ☐ 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:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

REIVINDICACIONES

1. Suspensiones del monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio en los gases portadores HFA 227 y/o HFA 134^a, eventualmente
5 mezclados con uno o varios gases portadores adicionales seleccionados del grupo compuesto por propano, butano, pentano, dimetiléter CH₃CH₂CH₂CH₃, CH₂F₂, CF₃CH₃, isobutano, isopentano y neopentano, donde el bromuro tiotropio monohidrato cristalino está
10 caracterizado por una celda monoclinica con las dimensiones a= 18,0774 Å, b= 11,9711 Å, β= 102,691 Å y V = 2096, 96 Å³.
2. Suspensiones según la reivindicación 1, caracterizadas porque contienen entre 0,001 y 0,8% de tiotropio.
- 15 3. Suspensiones según la reivindicación 1 o la 2, caracterizadas porque contienen como componentes adicionales agentes tensioactivos, coadyuvantes, antioxidantes y/o agentes saborizantes.
- 20 4. Suspensiones según la reivindicación 3, caracterizadas porque contienen como agentes tensioactivos uno o varios compuestos seleccionados del grupo constituido por Polysorbat 20, Polysorbat 80, monoglicéridos acetilados, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, polietilenglicol, polialquilenglicol éter,
25 oleato de etilo, trioleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, mono-oleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monorricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cloruro de cetilpiridinio, polímeros de bloques, aceite natural, etanol e isopropanol.
- 30 5. Suspensiones según la reivindicación 3, caracterizadas porque contienen como coadyuvantes uno o varios compuestos seleccionados del grupo constituido por alanina, albúmina, ácido ascórbico, aspartamo, betaína, cisteína, ácido fosfórico, ácido nítrico,
35 ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido cítrico.
6. Suspensiones según la reivindicación 3, caracterizadas porque contienen como antioxidantes uno o varios compuestos seleccionados del grupo constituido por ácido ascórbico, ácido cítrico, edeato

135
125

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 39,744
FECHA : MAYO 19 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-106975- -00004-0000

Fecha: 2008-05-27 16:36:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1750688	19/05/2008	75,145,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 13736-841-037-9

137
136 136

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

TABLE 1: Mass median aerodynamic diameters (μm) 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 %	7.8	8.5	5.7
Clenbuterol hydrochloride 0.003%	7.8	7.8	6.7
Ipratropium bromide 0.025%	7.1	7.4	6.7

next higher pressure by increasing the volume of air admitted to the flowmeter.

During the transition from one pressure to another and during each test, the pressure and the airflow were monitored continuously with a manometer (Clippard 309-02, Cinti. O.) and a flowmeter (KDG 53, Kobold) placed upstream of the nebulisers (Genicot et al 1994b).

Distributions of the size and velocities of particles of drug solutions

A phase doppler particle analyser (Aerometrics) was used to measure the diameter and the velocity of the particles emitted by the nebulisers filled with the solution under test. The light scattered by the particles travelling across the laser beam is phase-shifted by an amount directly proportional to the particle diameter and their velocity is evaluated from the Doppler signal frequency (Bachalo et al 1980, Bachalo and Houser 1984). Each test was conducted twice.

Data analysis

As demonstrated by holographic and flash photography imaging of the spray droplets (Bachalo et al 1980) the particles may be assumed to be spherical. The mass of the particles has therefore been determined as $4/3 \pi r^3 \rho n(r)/3$ where r , ρ and $n(r)$ are the particle radius (μm), the particle density ($\mu\text{g } \mu\text{l}^{-1}$) and the number of particles with a radius r , respectively. Since the distributions of particle sizes could not be assumed to be lognormal, each distribution for particle count and mass has been subdivided into seven diameter classes: $<1 \mu\text{m}$, $1 \mu\text{m}$ to $<2 \mu\text{m}$, $2 \mu\text{m}$ to $<3 \mu\text{m}$, $3 \mu\text{m}$ to $<5 \mu\text{m}$, $5 \mu\text{m}$ to $<7 \mu\text{m}$, $7 \mu\text{m}$ to $<9 \mu\text{m}$ and $>9 \mu\text{m}$. In order to compare the distributions, generalised linear models (Agresti 1990) were fitted, assuming the multinomial distributions of the counts and of the total mass of the particles. By a similar procedure, the effects of pressure and changes in the solution on the proportion of particles less than $5 \mu\text{m}$ were assessed. Furthermore, considering only the particles with a diameter less than $5 \mu\text{m}$, the particle counts and masses were analysed in order to assess first the proportions of particles with a diameter $<1 \mu\text{m}$, $1 \mu\text{m}$ to $<2 \mu\text{m}$, $2 \mu\text{m}$ to $<3 \mu\text{m}$, $3 \mu\text{m}$ to $<5 \mu\text{m}$ and secondly the proportions of the total mass emitted as particles with diameters in these four ranges.

To examine the effects of the changes in pressure and drug solution on the velocity of the particles, a two-factor analysis of variance model was applied by means of a computer program (SAS Software, SAS Institute).

A one-way analysis of variance was used to compare the surface tensions of the drug solutions.

RESULTS

The mass median aerodynamic diameters (MMAD) are presented in Table 1. The values for each solution were similar at 300 and 450 kPa, but at 600 kPa, the MMADs were reduced.

TABLE 2: Percentages and 95 per cent confidence intervals of the total numbers of particles generated with a diameter less than $5 \mu\text{m}$ from the three solutions atomised at 300, 450 and 600 kPa

Solution	300 kPa	450 kPa	600 kPa
Saline 0.9 %	74.0 72.9, 75.0	85.7 85.1, 86.2	92.6* 92.0, 93.2
Clenbuterol hydrochloride 0.003%	53.0 52.1, 53.9	61.5 60.6, 62.3	77.3* 76.7, 77.9
Ipratropium bromide 0.025%	72.0 71.3, 72.8	66.4 65.5, 67.3	71.7* 71.0, 72.3

* Significantly different from results obtained at 300 and 450 kPa

TABLE 3: Percentages and 95 per cent confidence intervals of the total mass of the particles generated with a diameter less than $5 \mu\text{m}$ from the three solutions atomised at 300, 450 and 600 kPa

Solution	300 kPa	450 kPa	600 kPa
Saline 0.9 %	16.4 16.2, 16.7	18.5 18.4, 18.6	35.5* 35.3, 35.7
Clenbuterol hydrochloride 0.003%	12.4 12.2, 12.6	14.2 14.0, 14.4	20.9* 20.7, 21.0
Ipratropium bromide 0.025%	18.0 17.8, 18.2	16.1 15.9, 16.3	20.2* 20.0, 20.4

* Significantly different from results obtained at 300 and 450 kPa

The percentages of particles having a diameter less than $5 \mu\text{m}$ are shown in Tables 2 and 3. They are expressed in terms of the total numbers of particles (Table 2) and the total mass of emitted particles (Table 3). At 600 kPa, the proportion of the total mass emitted as particles having a diameter less than $5 \mu\text{m}$ was significantly ($P=0.0128$) greater than that served at lower pressures.

No pressure-substance interaction was detected in the distributions of the numbers and masses of particles, that is, the effect of changing the pressure was the same for the three substances. However, the effect of the pressure and the fact that the different substances behaved differently were highly significant ($P<0.0001$). The distributions of numbers and masses of particles observed at 300 and 450 kPa were not significantly different, but the distributions observed at 600 kPa were significantly ($P=0.0001$) different from those served at 300 and 450 kPa. The difference was greatest with respect to the particles with large and small diameters. By increasing the pressure from 450 kPa to 600 kPa, there was a significant ($P<0.05$) increase in the proportion (Table 4) of particles with a diameter less than $2 \mu\text{m}$ and a significant ($P<0.05$) decrease in the proportion of particles with a diameter greater than $7 \mu\text{m}$.

At each pressure, the distributions of numbers and masses of the particles observed for the saline solution were significantly ($P<0.0001$) different from those observed for clenbuterol hydrochloride and ipratropium bromide, but there was no significant difference between the distributions for these two bronchodilators. Both the type of solution and the pressure significantly ($P<0.0001$) affected the mean velocities of the particles (Table 5). However, there was no pressure-solution interaction ($P>0.1$) in the distributions of particle velocity, indicating that the effect of changing the pressure was the same for the three substances.

The mean velocities of the particles derived from the three solutions were significantly ($P=0.0007$) different, for the particles from the ipratropium bromide solution having the highest velocity and the particles from the clenbuterol hydrochloride solution having the lowest velocity.

The velocity of the particles generated at 300 and 450 kPa did not differ significantly but the particles generated

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)	18.2 (31.4)	20.6 (33.1)
7 µm <9 µm	5.2 (20.9)	10.6 (26.0)	5.1 (20.4)		2.6 (16.0)	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 (0.108)	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

138
138

139
139

these particles and thus to the lower Stokes' forces exerted on them (Gonda 1992).

In conclusion, a pressure of 600 kPa developed upstream to the nebulisers significantly increased the proportion of small particles generated. Compared with the particles from the clenbuterol solution, the particles from the ipratropium solution had a lower interfacial tension, were subjected to lower Stokes's forces and moved more quickly.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by a grant from the Ministère de la Région Wallonne. Technical support and assistance were provided by the von Karman Institute for Fluid Dynamics (Belgium), the Department of Physical Chemistry (Faculty of Science, University of Liège, Belgium) and M. Motkin. The authors are grateful to Ms Chantal Darquenne, Professor Dr Michel Rietmuller (von Karman Institute for Fluid Dynamics), Dr Pierre Denis (Colgate Palmolive R&D), Dr Michel Tricot and Dr Joseph Niezette (University of Liège) for their scientific advice.

REFERENCES

- AGRESTI, A. (1990) Multinomial response model. In *Categorical Data Analysis*. Ed A. Agresti. New York, John Wiley & Sons. pp 306-346
- ATKINS, P. J., BARKER, N. P. & MATHISEN, D. (1992) The design and development of inhalation drug delivery systems. In *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*. Ed A. J. Hickey. New York, Marcel Dekker. pp 155-185
- BACHALO, W. D., HESS, F. C. & HARTWELL, C. A. (1980) An instrument for spray droplet size and velocity measurements. *Journal of Engineering Power* **102**, 798-806
- BACHALO, W. D. & HOUSER, M. J. (1984) Development of the phase/doppler spray analyzer for liquid drop size and velocity characterizations. In *Proceedings of the 20th Joint Propulsion Conference*, USA, June 11 to 13, 1984. pp 1-13
- BRAIN, J. D., VALBERG, P. A. & SNEDDON, S. (1985) Mechanisms of aerosol deposition and clearance. In *Aerosols in Medicine Principles, Diagnosis and Therapy*. Eds F. Moren, M. T. Newhouse and M. B. Dolovich. Amsterdam, Elsevier. pp 123-147
- CLARKE, S. W. & PAVIA, D. (1991) Mucociliary clearance. In *The Lung: Scientific Foundations*. Eds R. G. Crystal, J. B. West, P. J. Barnes, N. S. Cherniak and E. R. Weibel. New York, Raven Press. pp 1845-1859
- GENICOT, B., CLOSE, R., MOULIGNEAU, F. & LEKEUX, P. (1992) Clinical and pulmonary function changes induced by aerosoltherapy during bovine acute respiratory distress syndrome. *Proceedings of the XVII World Buliatrics Congress, August 31 to September 4, 1992 (USA)* **3**, 236-241
- GENICOT, B., MOULIGNEAU, F., CLOSE, R. & LEKEUX, P. (1994a) Functional effects of a muscarinic receptor blockade during acute respiratory distress syndrome in double-muscled calves. *Veterinary Record* **134**, 110-113
- GENICOT, B., PECKOVA, M., CLOSE, R., LINDSEY, J. K., LAMBERT, P. & LEKEUX, P. (1994b) Technical study of some major parameters influencing the performances of an aerosol delivery equipment suitable for calves. *Veterinary Research* **25**, 468-477
- GONDA, I. (1992) Targeting by deposition. In *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*. Ed A. J. Hickey. New York, Marcel Dekker. pp 61-82
- GROSS, N. J. (1988) Ipratropium bromide. *New England Journal of Medicine* **319**, 484-494
- GUSTIN, P., BAKIMA, M., ART, T., LEKEUX, P. & LOMBA, F. (1988) Pulmonary function values and growth in Belgian white and blue double-muscled cattle. *Research in Veterinary Science* **45**, 405-410
- KECK, J., KRÜGER, G., NOLL, K. & MACHLEIDT, H. (1972) Synthesen von neuen Amino-Halogen-substituierten Phenyl-aminoäthanoleum. *Arzneimittel Forschung (Drug Research)* **22**, 861-869
- LEKEUX, P., HAJER, R. & BREUKINK, H. J. (1984) Effect of somatic growth on pulmonary function values in healthy Friesian cattle. *American Journal of Veterinary Research* **45**, 2003-2007
- MOREN, F. (1985) Aerosol dosage forms and formulations. In *Aerosols in Medicine. Principles, Diagnosis and Therapy*. Eds F. Moren, M. T. Newhouse and M. B. Dolovich. Amsterdam, Elsevier. pp 261-287
- MUIR, D. C. F. (1991) Particle deposition. In *The Lung: Scientific Foundations*. Eds R. G. Crystal, J. B. West, P. J. Barnes, N. S. Cherniak and E. R. Weibel. New York, Raven Press. pp 1839-1843
- NEWMAN, S. P., PAVIA, D. & CLARKE, S. W. (1981) Improving the bronchial deposition of pressurized aerosols. *Chest* **80**, 909-911
- NEWMAN, S. P., PELLOW, P. G. D. & CLARKE, S. W. (1987) In vitro comparison of De Vilbiss Jet and Ultrasonic Nebulizers. *Chest* **92**, 991-994
- PAYNE, A. N. (1989) Inhaled aerosols: clinical and experimental applications in relation to asthma. In *Asthma Reviews*. Ed J. Morley. London, Academic Press. pp 1-26
- REILLY, J. & RAE, W. N. (1954) Other physical measurements: surface tension (Section 5). In *Physico-Chemical Methods*. Vol 1. 5th edn. London, Methuen. pp 629-659
- SCHULZ, W., BANHOLZER, R. & POOK, K.-H. (1976) Eine neue Methode zur technischen Darstellung von tertiären und quartären d,l-Tropasäureestern einiger N-substituierter Nortropan- bzw. Granatan-3-ole. *Arzneimittel Forschung (Drug Research)* **26**, 960-974
- STAHL, W. R. (1967) Scaling of respiratory variables in mammals. *Journal of Applied Physiology* **22**, 453-460

Received July 5, 1994
Accepted April 14, 1995

140

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 11/09/2009

Abogado
Emilio Ferrero
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	04 106975
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	10835
	Folios	008

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 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 57 a 67
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 68 y 69
Folios: 133 y 134 Memorial de 27/05/2008
- 1.3. Datos PCT:

Solicitud Internacional:	PCT/EP03/02898
Capítulo II	
Fecha Sol. Internacional:	20/03/2003
Publicación. Internacional:	WO03/082252
Fecha Pub. Internacional:	09/10/2003
Fecha Inicio Fase Nacional:	28/10/2004
Solicitud Nacional:	CO 04 106975
Fecha Sol. Nacional:	25/10/2004
- 1.4. Prioridad: DE 10214263.7 de 28/03/2002
Folios: 71 a 84
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 121 a 135 Memorial de 27/05/2008

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Formulaciones en suspensión con HFA que contienen un anticolinérgico

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 7: Se reivindican suspensiones del monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio en los gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a, eventualmente mezclados con gases portadores adicionales como propano, butano, pentano, dimetil-éter, CHClF₂, CH₂F₂, CF₃CH₃, isobutano, isopentano y neopentano, donde el bromuro de tiotropio monohidrato cristalino está caracterizado por una celda monoclinica con las dimensiones a= 18,0774Å, b= 11,9711Å, β=102,691Å y V= 2096,96Å.

Sustento Descriptivo

La invención hace referencia a preparaciones con gas comprimido para aerosoles dosificadores, que contienen formulaciones en suspensión del monohidrato cristalino de bromuro de (1α,2β,4β,5α,7β)-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonato, a procedimientos para su preparación y a su empleo para preparar un medicamento en especial para preparar un medicamento con acción anticolinérgica.

En general se ha hallado que dependiendo de la elección de las condiciones que se pueden aplicar en la purificación del producto bruto obtenido tras la preparación técnica el bromuro de tiotropio pueden presentarse distintas modificaciones cristalinas.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K⁹/72** 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: 28/03/2002, 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	CA2338753	"Medicinal aerosol formulations"	10/02/2000
D2	WO0007567	"Medizinische aerosolformulierungen"	17/02/2000
D3	WO0178743	"Medical combinations comprising tiotropium and mometasone"	25/10/2001

Anterioridades D1 a D3 en los folios 97 a 112

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

4.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó mediante comparación entre las características esenciales de las suspensiones reivindicadas y los elementos esenciales revelados por el arte previo.

• Se reivindican:

Suspensiones del monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio en los gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a, eventualmente mezclados con gases portadores adicionales como propano, butano, pentano, dimetil-éter, CHClF₂, CH₂F₂, CF₃CH₃, isobutano, isopentano y neopentano, donde el bromuro de tiotropio monohidrato cristalino está caracterizado por una celda monoclinica con las dimensiones a= 18,0774Å, b= 11,9711Å, β=102,691Å y V= 2096,96Å.

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

Anterioridad D1:

La publicación D1 revela formulaciones que contienen un líquido propelente conformado por una mezcla de gases de tipo hidrofluoroalcanos de fórmulas C_xH_yF_z en la cual x es un número de 1 a 3 y y y z son mayores o iguales a 1 y y+z=2x+2. La mezcla propelente contiene un 40% en peso de un hidrofluoroalcano como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (mejor conocido como HFA134a) y monóxido de dinitrógeno. Adicionalmente contiene un sistema cosolvente formado por: agua, etanol, propanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, propano, butano, isobutano, pentano, dimetil-éter o dietil-éter. Dentro de las sustancias que pueden ser susceptibles de formularse en el sistema se encuentran tiotropio, salbutamol y formoterol, entre otras.

Anterioridad D2:

La publicación hace referencia a formulaciones medicinales en aerosol de tiotropio o sus sales farmacéuticas en las cuales se utiliza como gas propelente 1,1,1,2-tetrafluoroetano y/o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano mejor conocidos como HFA134a y HFA 227. Las composiciones pueden contener cosolventes como etanol, glicerina, propilenglicol y/o dietil-éter.

Anterioridad D3:

La publicación D3 hace referencia a combinaciones medicamentosas que contienen tiotropio y mometasona, dentro de las formulaciones se encuentran suspensiones para nebulización y aerosoles nasales que cuentan con la siguiente composición:

C. Suspensión para nebulización		D. Solución acuosa para aerosol	
	Cantidad (mg)		Cantidad (mg)
Bromuro de tiotropio (micronizado)	0.018	Bromuro de tiotropio (micronizado)	0.018
Mometasona furoato (micronizada)	0.40	Mometasona furoato (micronizada)	0.10
Polisorbato 20	0.14	Dextrosa anhidra	5.00
Monolaurato de sorbitán	0.018	Celulosa microcristalina y CMC sódica	1.50
Fosfato monosódico dihidratado	18.80	Fenil-etil-alcohol	0.25
Fosfato sódico dibásico anhidro	3.50	Solución de cloruro de benzalconio	0.04peso/vol
Cloruro de sodio	9.60	Polisorbato 80	0.005
Agua para inyección	Csp 2.00mL	Agua purificada	Csp 100

Análisis de Diferencias Técnicas:

Al evaluar los elementos característicos de las composiciones reivindicadas a la luz del estado de la técnica se encuentran las siguientes diferencias técnicas:

Materia Reivindicada	D1	D2	D3
Suspensiones	Suspensión líquida para aerosol	Formulaciones en aerosol	Suspensión para nebulización
Monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio celda monoclinica de dimensiones: a= 18,0774Å, b= 11,9711Å, β=102,691Å y V= 2096,96Å.	Tiotropio	Tiotropio	Bromuro de Tiotropio micronizado y Mometasona
Gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a	Líquido propelente presurizado formado por los gases HFA134a y monóxido de dinitrógeno	HFA134a y HFA 227	
Eventualmente otros gases como: propano, butano, pentano, dimetil-éter, CHClF2, CH2F2, CF3CH3, isobutano, isopentano y neopentano	Propano Butano Isobutano Pentano, Dimetil-éter Dietil-éter	Dietil-éter.	
Cláusulas 3 a 7: Coadyuvantes como: Tensioactivos Antioxidantes Saborizantes	Agua Etanol Propanol, Etilenglicol Propilenglicol, glicerol.	Etanol Glicerina Propilenglicol	Polisorbato 20 Monolaurato de sorbitán Fosfato monosódico dihidratado Fosfato sódico dibásico anhidro Cloruro de sodio Agua para inyección

Con respecto a **D1** y **D2** la diferencia estriba en que al tiotropio utilizado en estas formulaciones no presentan características cristalinas y tampoco se aplica en la forma de la sal de bromuro.

Con respecto a **D3** la diferencia estriba en que allí se revela un sistema tipo suspensión para nebulización que no utiliza gases portadores. Además tampoco se menciona en este documento las características de cristalinidad de la sal de tiotropio.

Del problema técnico Objetivo:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud la invención se refiere a preparaciones con gas comprimido para aerosoles dosificadores en sistema tipo suspensión que contienen monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio.

El bromuro de tiotropio es un anticolinérgico eficaz para el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el cual se administra por vía nasal mediante sistemas para inhalación, por lo que el objetivo de la invención es proveer una alternativa terapéutica en la forma composiciones tipo aerosol dosificadas con un gas portador tipo HFA que contengan el agente activo en su estado cristalino y en la forma de sal de bromuro.

Del efecto técnico:

En la divulgación presentada ante esta Superintendencia no se mencionan efectos inesperados derivados de la modificación del estado sólido del agente activo. Sin

embargo, mediante el memorial de respuesta de 27/05/2008 el señor solicitante indica lo siguiente:

"El bromuro de tiotropio debe ser suministrado vía inhalación. Esto requiere que la sustancia activa esté en partículas de menor tamaño (fracción inhalable con rango en micrones, menor a 5µm). Este tamaño se logra a través de un proceso de molido (es decir, micronización). Como el bromuro de tiotropio debe ser administrado vía inhalación, las propiedades fisicoquímicas de la modificación cristalina deben permanecer estables durante y después del proceso de molido. De lo contrario, la administración reproducible del compuesto que debe garantizar el éxito terapéutico no se logra.

El bromuro de tiotropio monohidratado utilizado en las composiciones de acuerdo con la invención, fue micronizado con un molino de chorro de aire (presión de molido: 5,5bar)".

"Para investigar la estabilidad de los productos micronizados bajo condiciones climáticas más rigurosas, las muestras fueron sujetas a una temperatura de 40°C a una humedad relativa (vapor de agua) de 75% durante 3 días".

Al respecto es preciso reiterar que en la divulgación que acompaña la memoria descriptiva de la solicitud no existe el desarrollo del problema técnico que ahora señala el señor solicitante respecto de la estabilidad de las formulaciones y de la importancia del tamaño de partícula del bromuro de tiotropio.

Si bien es cierto, 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, tan es así que constituye parte esencial de las actividades de investigación sobre las propiedades fisicoquímicas de los activos¹, no solo para el caso del bromuro de tiotropio 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 (ver folios 136 a 139 de la solicitud).

Evidentemente, la reducción en el tamaño de las partículas se logra por medio de operaciones unitarias como la molienda, ya que esta técnica permite alcanzar el tamaño requerido para el agente activo. Sin embargo, una cosa es el tamaño requerido del activo y otra diferente el estado sólido de las moléculas de bromuro de tiotropio que puede estar en configuración amorfa o en configuración cristalina.

Para vincular los criterios de estabilidad, tamaño de partícula y cristalinidad del bromuro de tiotropio monohidratado, el señor solicitante aporta en las tablas 1 y 2 el resultado de las pruebas de estabilidad realizadas sobre muestras de bromuro de tiotropio monohidratado que fueron sometidas previamente a micronización y

¹ "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)".

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

conservadas a 40°C de temperatura y humedad relativa de 75% durante 3 días (ver folios 125 y 126).

A partir de las reducciones en la cantidad de principio activo presente en las muestras con tamaños promedio de partícula entre: 0,71µm, 1,69µm y 3,54µm el solicitante tabula el porcentaje de activo presente [Q] y determina la reducción para cada tamaño, aproximadamente del 6,64% para el primero, 6,08% para el segundo y 6,08% para el tercero y concluye: "estos datos demuestran que el monohidrato de acuerdo con la invención, después de la micronización y prueba de estabilidad bajo tensión muestra solo un crecimiento menor de partícula. De acuerdo con esto, se prueba que el monohidrato de acuerdo con la invención es estable".

Al respecto es preciso señalar que con esta prueba solo se está determinando el porcentaje del agente activo que permanece incólume por efecto de la temperatura y la humedad durante 3 días, mediante la determinación de los valores Q que precisan la cantidad de partículas que conservan su tamaño, con base en la distribución de volumen de las mismas, es decir, por debajo de 1,1µm, 2,2µm y 3,1µm.

Pero además, no se debe olvidar que el efecto de la temperatura y la humedad, no solo afecta el tamaño de la partículas sino que degenera en descomposición del principio activo, aumento en la cantidad de agua absorbida y por ende, no sólo se evidencia en el estado de agregación de las partículas, por lo que afirmar que la medida en el tamaño de partícula es un indicador absoluto del fenómeno fisicoquímico ocurrido, obvia las consideraciones que se indican por la ICH para las pruebas de estabilidad, en las que realmente se recomienda medir la cantidad de principio activo que permanece en las muestras como indicador de la pérdida de potencia etiquetada.

Con esta prueba solo se está midiendo una propiedad, que no permite concluir si el tiotropio cristalino es farmacotécnicamente superior con respecto al tiotropio amorfo o a otro ordenamiento cristalino que no sea necesariamente el que presenta unidad de celda monoclinica y dimensiones $a= 18,0774\text{\AA}$, $b= 11,9711\text{\AA}$, $\beta=102,691\text{\AA}$ y $V= 2096,96\text{\AA}$ que se hubiera usado convencionalmente, por lo que no se puede afirmar que esta prueba es la evidencia fundamental de la superioridad farmacotécnica en el almacenamiento originada por la diferencia en el estado cristalino del agente activo y como consecuencia de la agregación de las partículas.

En las tablas 2 y 4 se presentan los datos para micronizados de bromuro de tiotropio del arte previo, del que no se ha indicado sus características de estado sólido (ver párrafo 4 folio 126). Según los datos registrados, el porcentaje de activo presente, determinado por la cantidad de partículas que conservan su tamaño [Q] por debajo de 1,1µm es del 8,41%, y el porcentaje de partículas que conservan su tamaño por debajo de 2,2µm es del 44,43% y por debajo de 3,1µm es del 71,52%. Así, el señor solicitante concluye que se produce un crecimiento en el tamaño de partícula para la modificación micronizada revelada por el arte previo porque esta sustancia sufre una modificación sustancial en su estado de agregación, sin tener en cuenta, como se dijo en apartes anteriores, que esta modificación puede ser generada por descomposición del principio activo y aumento en la cantidad de agua absorbida, situación que no necesariamente degenera en una disminución en la cantidad de principio activo absorbido por vía pulmonar.

De hecho, el señor solicitante no ha logrado desvirtuar lo afirmado por esta Superintendencia en la etapa de examen inmediatamente anterior con respecto a la efectividad de las composiciones del estado del arte que no precisaban un ordenamiento particular en el estado sólido para garantizar la liberación del agente

activo. En efecto, ha logrado determinar una propiedad del estado sólido de las moléculas cristalinas que deriva de su menor higroscopicidad, sin embargo, aún cuando el bromuro de tiotropio utilizado por el estado del arte ha absorbido agua, su tamaño de partícula permanece menor a 5µm y así se evidencia a partir de los resultados que acompañan las tablas 3 y 4 (ver folio 127).

Tamaño promedio previo al tratamiento (X)	0,69	1,57	3,22
Tamaño promedio posterior al tratamiento 40°C y 75% HR (X)	1,16	2,37	4,16

En consecuencia, el diseño experimental sobre la cual fundamenta sus conclusiones el señor solicitante no logra demostrar que por el hecho que se aumente el tamaño de partícula en determinado porcentaje para el caso del bromuro de tiotropio convencionalmente utilizado, como consecuencia del almacenamiento bajo condiciones de temperatura de 40°C y 75% de HR, se produce una reducción en la solubilidad y la absorción del agente activo y por ende en la efectividad terapéutica de las composiciones tipo suspensión reveladas por el arte previo. Con sus estudios, el señor solicitante simplemente ha logrado concluir la menor higroscopicidad del bromuro de tiotropio cristalino monohidratado con respecto al bromuro de tiotropio convencional, lo cual no implica una reducción en el efecto terapéutico, ya que su tamaño de partícula aún se mantiene por debajo de 5µm.

Vale la pena señalar que la identificación de las propiedades del estado sólido de moléculas y su aplicación en la etapa de preformulación farmacéutica constituye ensayos de rutina para un estudioso de las ciencias farmacéuticas y no es una regla general que por efecto de la modificación en el tamaño de partícula superior a 1µm se reduce la efectividad terapéutica de las formulaciones en aerosol de bromuro de tiotropio, de hecho existen estudios que han determinado que las partículas en tamaños inferiores a 1µm no se depositan en el tracto respiratorio porque se comportan como gases no respiratorios, mientras que aquellas que alcanzan tamaños de 3µm se depositan en el alvéolo pulmonar y las partículas que presentan diámetro entre 5 y 8µm alcanzan el árbol traqueobronquial (Clarke and Pavia 1991)¹. En consecuencia, el aumento en el tamaño de partícula que presenta el señor solicitante en las tablas 3 y 4 para el bromuro de tiotropio del estado de la técnica no constituye una desventaja, toda vez que de acuerdo con el artículo de referencia los tamaños superiores a 3µm son los más buscados, toda vez que éstos alcanzan niveles más profundos de los pulmones, llegando incluso hasta el alvéolo pulmonar (ver folios 138 y 139 correspondientes a la referencia 1).

Así las cosas, no existe evidencia técnica de un efecto inesperado derivado de la diferencia con respecto al estado del arte y por el contrario, existe múltiple evidencia de la efectividad de las formulaciones que utilizan el bromuro de tiotropio convencional. Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada y por consiguiente reitera que existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

5. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	CA2338753	1 a 7	Nivel Inventivo
D2	WO0007567	1 a 7	Nivel Inventivo
D3	WO0178743	1 a 7	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de 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
25 SET 2000

CONCEPTO TÉCNICO No. 2839	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------	---