

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO S
CARRERA 41
BOGOTÁ 8, C

148 148
Teléfono: (57-1) 347 3611

1650
814
660



No. 04-106975-00006-0000

BOGOTÁ, D.C. 25 de octubre de 2004

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

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04106975
Asunto : Solicitud de patente para: **FORMULACIONES EN
SUSPENSION 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, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de acuerdo con la sustitución del poder a mí otorgada por el doctor Emilio Ferrero, me refiero al oficio No. **10835** notificado por fijación en lista del 25 de septiembre de 2009.

2. Mediante oficio No. **10835** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 Nivel inventivo

Nuevamente en esta oportunidad el Examinador ha citado los documentos D1: CA 2338753, D2: WO 0007567 y D3: WO 0178743, considerando que éstos todavía afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

A este respecto y con relación en los resultados experimentales presentados en respuesta al oficio No. **754**, el Examinador ha expresado

que si bien el tamaño de partícula es un factor importante en medicamentos que son administrados vía pulmonar, constituye el resultado de una parte esencial de las actividades de investigación en el campo de la farmacéutica y que por lo tanto no requiere habilidad inventiva. El Examinador afirma además, que el crecimiento en el tamaño de partícula del bromuro de tiotropio conocido en el estado de la técnica se debe a la higroscopicidad y que dicho crecimiento no altera la efectividad terapéutica.

De acuerdo con lo anterior, el Examinador finalmente afirma que la presente solicitud no posee un efecto inesperado y que la efectividad de la composición reivindicada es comparable con las del estado del arte.

4. Ahora bien, con el fin de subsanar las objeciones expuestas, se presentan los siguientes argumentos:

4.1 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica" [subrayado fuera del texto]

De este modo, una solicitud podrá verse afectada por el arte previo, si éste, junto con el conocimiento medio de una persona versada en la materia, permite la derivación obvia del objeto tal como se encuentra reivindicado.

En este sentido, deseamos expresar nuestro desacuerdo con los argumentos del Examinador, ya que éstos se encuentran dirigidos a reducir la actividad del inventor a un simple y rutinario protocolo que no requiere habilidad inventiva. Consideramos que esto es inadmisibles, toda vez que los argumentos y los resultados experimentales presentados en respuesta al oficio No. 754 dejan ver claramente que si bien la presente invención puede estar dirigida a un objetivo común en el campo de la farmacéutica (tamaño de partícula, estabilidad, correcta entrega del medicamento), su solución sí presenta un efecto inesperado y es

CAVELIER

ABOGADOS

150 150

además el resultado de una actividad inventiva que debería ser ^① reconocida sin excepciones. No son los objetivos comunes los que deberían dirigir el estudio de patentabilidad de las solicitudes, sino las soluciones que los inventores dan a éstos. Los objetivos comunes surgirán siempre como resultado de los estudios que se llevan a cabo en el campo de la farmacéutica y las actividades de investigación estarán entonces dirigidas a dar la mejor solución posible.

Es así como en el presente caso, se tiene que el objetivo es proveer un medicamento para inhalación, el cual requiere que la sustancia activa esté presente en pequeños tamaños de partícula (fracción inhalable con un rango menor a $5\mu\text{m}$). Este tamaño de partícula se logra moliendo la sustancia activa (micronización) y permite que las propiedades fisicoquímicas de la modificación cristalina permanezcan estables durante y después del proceso de molienda. En este sentido es muy importante tener en cuenta que si el tamaño de partícula no permanece estable, una menor cantidad del ingrediente activo llegará a los pulmones del paciente. Entre mayor es el crecimiento de partícula, menos eficacia terapéutica tiene. ^②

La presente solicitud provee composiciones que comprenden una modificación específica de bromuro de tiotropio monohidrato, que ha demostrado tener un menor crecimiento de partícula que la forma de bromuro de tiotropio conocida en el arte previo. Consecuentemente, la composición de la presente invención posee mayor eficacia con respecto a las composiciones conocidas en el estado del arte.

De otro lado, no nos encontramos de acuerdo con el Examinador cuando afirma que el crecimiento de partícula de la forma de tiotropio conocida en el arte previo se debe a diferencias en la higroscopicidad, ya que no poseemos conocimiento de cualquier justificación científica que soporte esta afirmación.

El Examinador está pasando por alto un aspecto decisivo: la diferencia en la tendencia al crecimiento de tamaño de partícula se traduce directamente en diferencias en la eficacia terapéutica. De este modo, sólo las partículas de tamaño específico pueden ser eficazmente inhaladas por el paciente y el crecimiento de dichas partículas conlleva a que éstas salgan de un rango de tamaño apropiado. La consecuencia es que las partículas de mayor tamaño ya no pueden llegar ^③

CAVELIER

ABOGADOS

154 151

a los pulmones y dado que éstas deben llegar allí para generar una respuesta terapéutica, el crecimiento de tamaño de partícula lleva directamente a la reducción en la eficacia terapéutica.

Así las cosas, dado que las composiciones de la presente invención (tal como ha sido demostrado por medio de los resultados experimentales presentados), generan un menor crecimiento de tamaño de partícula en el tiempo, su eficacia terapéutica se encuentra garantizada, a diferencia de las composiciones del arte previo.

Por lo tanto consideramos que la presente solicitud sí ofrece un efecto técnico inesperado y no resulta de un simple y rutinario protocolo, por lo que el inventor necesitó de habilidad inventiva para llegar a la invención tal como se encuentra reivindicada.

Solicitamos atentamente tener en cuenta estos argumentos que demuestran que la presente solicitud sí posee nivel inventivo a la luz del arte previo.

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

- Copia auténtica de la sustitución de poder efectuada a mi favor por el Doctor Emilio FERRERO.

Señora Jefe,

Luiz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. No. 23.555

COLO-13736-841-037-9

JMS\JMS\ID-162898\WPC13736

No. M-2009-162898\JMS

CAVELIER

ABOGADOS

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

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

152 152
TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

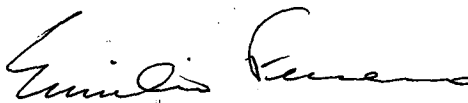
Poderdante : **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**

Poder conferido el : 21/03/2003

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

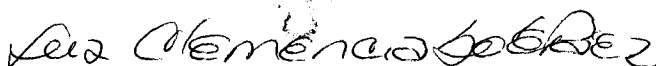


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

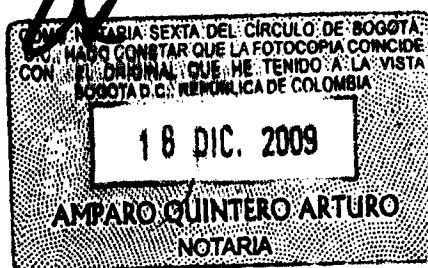
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

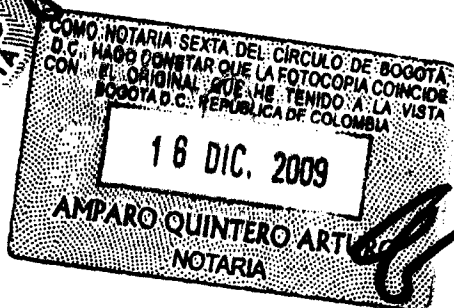
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



5

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparendo(eron) *Luz Clemencia*
Quintero de Paez
Emilio Ferrero Wilson
Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
C.C. 438.019.784.319.29
C.C. 435.436.344.784.2355
I declaró(eron) que la(s) firma(s) que se reco(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrero
Luz Clemencia Quintero de Paez



153

Remington

FARMACIA

TOMO 2

19^a edición

Alfonso R. Gennaro

Presidente del Comité Editorial y Director
Profesor de Química del Philadelphia College of Pharmacy and Science



EDITORIAL MEDICA
panamericana

MARCELO T. DE ALVEAR 2145 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SÃO PAULO

184 154

Título del original en inglés
REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 19th ed.
© 1995. Philadelphia College of Pharmacy and Science
Publicado en su 175° aniversario e impreso por
Mack Publishing Company - Easton - Pennsylvania

1ª edición, 1886	6ª edición, 1917	11ª edición, 1956	16ª edición, 1980
2ª edición, 1889	7ª edición, 1926	12ª edición, 1961	17ª edición, 1985
3ª edición, 1897	8ª edición, 1936	13ª edición, 1965	18ª edición, 1990
4ª edición, 1905	9ª edición, 1948	14ª edición, 1970	19ª edición, 1995
5ª edición, 1907	10ª edición, 1951	15ª edición, 1975	

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
efectuado por los Dres.

OCTAVIO A. GIOVANNIELLO, DIANA S. KLAJN, NORA G. MEEROFF, KAREN MIKKELSEN,
ADRIANA A. MORANDO, UBALDO PATRONE

Supervisión a cargo de la
Dra. ESTER J. FILINGER

Profesora Asociada de Farmacia Clínica de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Directora del Centro de Información de Medicamentos (CENIME) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Miembro de la Carrera de Investigador Científico del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Doctora en Farmacología Experimental

Con la colaboración de los Dres.

DANIEL RICCHIONE
RICARDO SAXTON
MATÍAS LOEWY
PATRICIA KANENGUISER
ANA PIAM PIANO
LAURA ALGAZE

El uso de partes del texto de USP XX, NF XV y el USAN y el USP *Dictionary of Drug Names* se hace con autorización de la Convención USP. La Convención no se hace responsable por ninguna cita inexacta ni por ninguna deducción falsa o incorrecta que pueda derivarse del extracto de partes del contexto original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

Nota: Este texto no intenta ser el equivalente o el sustituto de la United States Pharmacopeia (USP) y/o del National Formulary (NF), ni debe ser considerado como tal. En caso de que surja aquí alguna diferencia o discrepancia entre los estándares oficiales corrientes de la USP o del NF sobre potencia, calidad, pureza, empaque o rotulación de las drogas y sus representaciones, prevalecerán el contexto y el propósito de los compendios oficiales.

ISBN 950-06-1860-5 (Tomo 2)
950-06-5034-7 (Obra completa)
84-7903-426-2 (Tomo 2)
84-7903-427-0 (Obra completa)

IMPRESO EN LA ARGENTINA



Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.

Todos los derechos reservados.

Este libro o cualquiera de sus partes
no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,
ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio,
ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones
o cualquier otro, sin el permiso previo
de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1998. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Marcelo T. de Alvear 2145 - Buenos Aires, Argentina
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Alberto Alcocer 24 - Madrid, España

Esta edición se terminó de imprimir
en el mes de abril de 1998
en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.
Av. Amancio Alcorta 1695, Buenos Aires

155

tivos que son liberados al activar un sistema valvular apropiado. Están destinados a la aplicación tópica en la piel y para aplicación local en nariz (aerosoles nasales), boca (aerosoles linguales) o pulmones (aerosoles inhalatorios)".

Aerosoles farmacéuticos

Los productos farmacéuticos pueden ser formulados como aerosoles utilizando soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos y semisólidos. El cuadro 95-7 muestra la formulación básica de los productos en aerosol para los inhaladores de dosis medida.

Aerosoles en solución. Estos consisten en una solución de componentes activos en propelente puro o una mezcla de propelente y solventes. El solvente se emplea para disolver los componentes activos y/o retardar la evaporación del propelente. Los aerosoles en solución son relativamente fáciles de formular siempre que los componentes sean solubles en el propelente. Sin embargo, los propelentes son de carácter polar y, la mayoría de las veces, son solventes inadecuados para algunos de los componentes medicinales de uso frecuente. La utilización de un solvente miscible con el propelente permite alcanzar diversos grados de solubilidad. No hay límite para el número de solventes que se pueden usar para este fin, excepto por consideraciones de toxicidad. El alcohol etílico ha sido el más empleado, aunque algunos otros solventes pueden ser de limitado valor. Para las sustancias que son insolubles en el propelente o en el sistema propelente/solvente, se puede producir una emulsión o una suspensión. En este caso, se debe emulsionar el fármaco, de modo que las partículas sean menores de 10 μm de diámetro promedio. Si es posible, resulta más fácil formular un sistema en solución que uno en suspensión, se suele preferir este último porque es posible lograr un control más exacto de la distribución de tamaño de las partículas. Las gotitas expelidas de la solución aerosolizada, como mayor estabilidad.

Por lo general, los fluorocarbonados habituales de los propelentes 11, 12 y 114 se mezclan de la manera indicada en el cuadro 95-7.

En su mayor parte, algo del propelente puede ser liberado durante el uso, pero es espirado con rapidez. Por lo común, se emplea propelente 11 cuando hay problemas de solubilidad del fármaco y los solventes, porque es un mejor solvente que el propelente 12 o el 114.

Además, se puede requerir propelente 11 para formar una combinación adecuada para un aerosol en suspensión. El propelente suele representar más del 50% del peso de la formulación final y en la mayoría de los casos, puede llegar a ser el 85-90 por ciento.

El propelente 12 se puede utilizar solo o combinado según se indicó. La proporción de cada propelente se modifica para obtener la presión deseada dentro del envase y la distribución apropiada del tamaño de las partículas.

Cuadro 95-7. Inhaladores de dosis medida (soluciones y suspensiones)

Prototipo de formulación

Soluciones

Componente(s) activo(s); solubilizados
Antioxidantes; ácido ascórbico
Mezclas de solventes; agua, etanol, glicoles
Propelentes; 12/11, 12/114 o 12 solo

Suspensiones

Componente(s) activo(s); micronizados y suspendidos
Agente(s) dispersante(s); trioleato de sorbitán, alcohol oleílico, ácido oleico, lecitina, etc.
Propelentes; 12/11, 12/114, 12 o 12/114/11

Dispersiones o suspensiones (aerosoles de polvo). Estos aerosoles son similares a los aerosoles de solución, salvo que los componentes activos están suspendidos o dispersos por todo el propelente, o por toda la fase 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 la partícula y obstrucción de la válvula. También se han empleado surfactantes para dispersar las partículas. La utilización de agentes dispersantes, como trioleato 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. Éste se debe mantener entre 100 y 300 ppm, 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 8 μm con un diámetro mediano de masa de 3 a 6 μm .

Emulsiones. Un sistema de emulsión es útil para una gran variedad de productos. Como contiene una cantidad relativamente pequeña de propelente (4-10%), el efecto refrigerante es escaso o nulo. Los componentes activos, que a veces son irritantes si se los inhala, pueden ser usados como espuma. Según la naturaleza de la formulación y la manera en que se va a emplear el producto, la espuma es acuosa o no acuosa y puede ser estable o efímera.

Las emulsiones se pueden dispensar del recipiente de aerosol como rocío, espuma estable o espuma efímera, según el tipo de válvula empleada en la formulación. Es posible formular dos tipos de emulsiones para usar en aerosol. La emulsión de agua en aceite (A/A) es la que tiene la fase acuosa dispersa en la fase oleosa; la emulsión de aceite en agua tiene como fase continua el agua.

Si el concentrado del producto se dispersa en el propelente, el sistema se comporta de modo similar al de una emulsión de agua en aceite. Sin embargo, como el propelente se encuentra en la fase externa, el

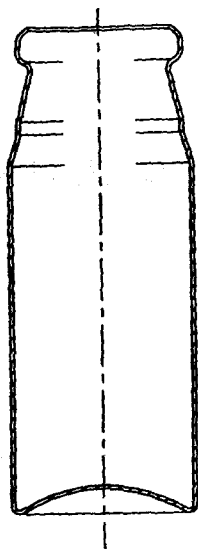


Fig. 95-13. Típico recipiente de aerosol de aluminio, de tipo borde cortado usado con un anillo "O" (cortesía de Presspart).

producto se dispersa como un chorro húmedo y no como espuma. Cuando el propelente está en la fase interna (aceite en agua) se produce una espuma. La consistencia y la estabilidad de la espuma pueden ser modificadas mediante la elección de los surfactantes y los solventes empleados.

Numerosos aerosoles sobre la base de agua son del tipo agua en aceite, en que el propelente está en la fase externa. Por el contrario, las espumas estables de crema de afeitar se elaboran manteniendo el propelente en la fase interna.

La espuma estable es similar a una formulación de crema de afeitar, en la que se incorporan componentes con actividad terapéutica. La espuma es expelida y frotada sobre la piel o la zona afectada. Sustituyendo el agua de una emulsión por glicoles y derivados del glicol se obtiene una espuma no acuosa. La estabilidad de la espuma se puede modificar mediante la elección del surfactante, el solvente y el propelente. Se ha sugerido que estas espumas son aplicables a bases de ungüentos, medicación rectal y vaginal y preparados para quemaduras.

La espuma de disolución rápida permite la aplicación conveniente y eficaz de medicaciones. En ciertas situaciones el producto se dispensa como espuma que se disuelve con rapidez: esto es útil para cubrir grandes áreas sin necesidad de frotar para lograr la dispersión de la droga. Estas espumas de disolución rápida contienen alcohol, surfactante, agua y propelente.

La mayor parte de los aerosoles tópicos utilizan ahora un hidrocarburo como propelente. Se están haciendo nuevos desarrollos en válvulas y envases de barrera que permiten una mayor utilización de gases

comprimidos para estos productos. El carácter inflamable de los aerosoles tópicos se ha reducido de manera sustancial mediante el uso de válvulas que dejan salir vapor y que permiten disminuir la extensión de la llama de más de 24" a menos de 18" y, en muchos casos a menos de 8". Esto se logra utilizando una salida de vapor bastante grande en la válvula. El formulador debe cerciorarse de que haya bastante propelente para expeler adecuadamente todo el producto. Equilibrando los orificios de salida de vapor y los que expelen desde la válvula, y usando un tubo de inmersión capilar, se puede formular un sistema de aerosol satisfactorio.

Preparados semisólidos. Estos preparados son formulados de la manera habitual y dependen del nitrógeno para empujar el contenido del envase. Estos sistemas se han comentado antes en este capítulo.

Componentes del recipiente y de la válvula

Recipientes farmacéuticos. Se han empleado diversos recipientes para estos aerosoles. Debido a consideraciones estéticas y a la excelente compatibilidad con las drogas, los recipientes de vidrio y de aluminio han sido muy utilizados en la industria farmacéutica.

En los aerosoles de dosis medida, se han empleado sobre todo frascos de vidrio de 15 a 30 mL, aunque no hay fundamento técnico ni científico para su utilización, excepto que se puede determinar la cantidad de material que queda en el recipiente mirando el frasco bajo una luz intensa. No se recomiendan frascos de vidrio para aerosoles en suspensión porque la visibilidad de las partículas suspendidas puede representar un problema estético.

Para la mayor parte de los aerosoles de dosis medida se emplea aluminio como material de fabricación. Si bien el aluminio se puede utilizar sin una cubierta orgánica interna para determinadas formulaciones en aerosol (en especial las que contienen sólo componente activo y propelente), hay muchos recipientes que han sido anodizados. Asimismo, pueden tener una cubierta interna de resina tipo epon o epoxi.

Los recipientes de aluminio también se fabrican con una apertura de 20 mm, de modo que se adapten a las válvulas de dosis medida estándar, pero hay una variedad de aberturas que varían de 15 a 20 mm para aplicaciones especiales y a medida. Los recipientes de aluminio se fabrican a partir de una pieza de aluminio y no tienen costuras, por lo tanto casi no hay peligro de filtración. La figura 95-13 muestra un recipiente de aluminio típico usado para inhaladores de dosis medida.

Válvulas farmacéuticas. La figura 95-14 ilustra un típico sistema de suministro de aerosol de dosis medida. Con los recipientes anteriores, se utilizan válvulas medidoras adaptadas a una tapa de 20 mm para todos los aerosoles inhalatorios de dosis medida y nasales.

156

157

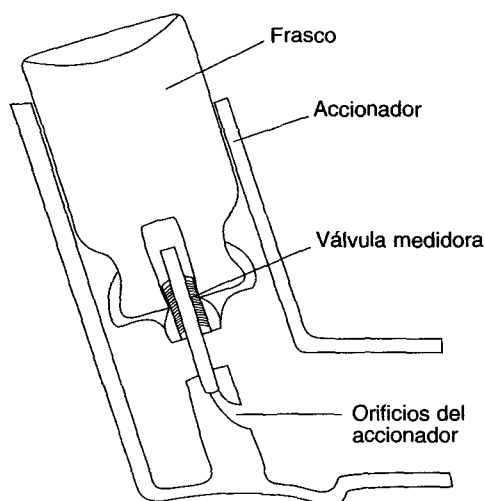


Fig. 95-14. Típico sistema de suministro en aerosol de dosis medida.

La válvula medidora deben suministrar con exactitud una cantidad predeterminada de producto, que debe ser reproducible no sólo para cada dosis del mismo envase sino de distintos envases. Hay dos tipos básicos de válvulas medidoras: uno para uso invertido y otro para uso vertical. Por lo general, las válvulas para uso vertical contienen un tubo de inmersión capilar fino y se las usa con aerosoles de solución. Por el contrario, los aerosoles en suspensión o en dispersión emplean una válvula para uso invertido que no tiene un tubo de inmersión. Las figuras 95-15 y 95-16 muestran ambos tipos de válvulas y son ejemplos típicos de las existentes en el mercado.

Una parte integral de estas válvulas es la cámara medidora, responsable directa del suministro de la cantidad deseada de agente terapéutico. El tamaño de la cámara se puede modificar, de modo que se pueden suministrar alrededor de 25 a 150 μL del producto cada vez. La mayor parte de los productos comercializados utilizan dosis del orden de 50 a 75 μL . La cámara está sellada por la empaquetadura medidora y el vástago. En la posición accionada, la empaquetadura del eje permitirá que el contenido de la cámara medidora sea expelido, mientras que la empaquetadura medidora cierra el ingreso en la cámara de todo producto adicional. De esta manera, la cámara siempre está llena y lista para suministrar la cantidad deseada de agente terapéutico.

Estas válvulas retendrán la primera carga por períodos bastante prolongados. Sin embargo, es posible que el material de la cámara regrese con lentitud al cuerpo principal del producto en caso de que el recipiente se guarde en posición vertical (para los que se utilizan en posición invertida). El grado en que puede ocurrir esto varía según el diseño de la válvula y el tiempo transcurrido entre cada activación.

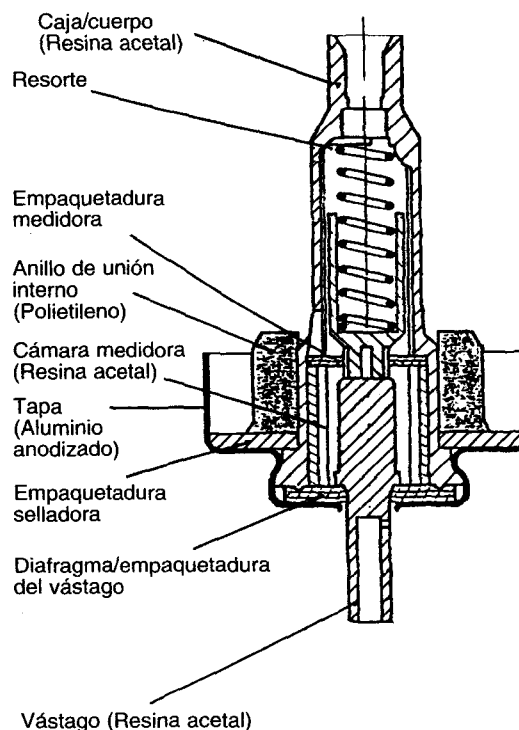


Fig. 95-15. Válvula medidora - invertida (cortesía de Valois).

En la actualidad se utilizan los dos tipos de válvulas en aerosoles comerciales para inhalación oral. Durante la etapa de desarrollo, se debe determinar la compatibilidad de las válvulas con la formulación

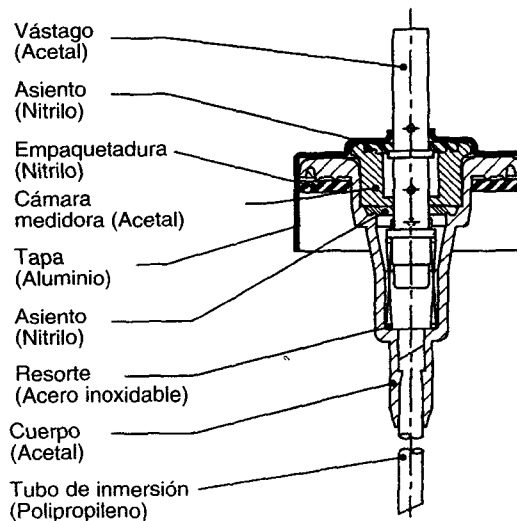


Fig. 95-16. Válvula de dosis medida de 20 mm que muestra los subcomponentes y la cámara medidora. Se utiliza en posición vertical (cortesía de Bepak).

158 158

exacta que se va a emplear para probar la exactitud de la dosis medida elaborada con respecto a dosis suministradas a partir del mismo recipiente y de distintos recipientes. Además, se debe constatar que no haya interacción entre los diversos subcomponentes de la válvula y la formulación. Si hay distorsión o elongación de algunos de los subcomponentes plásticos puede haber filtración, dosificación inadecuada y/o descomposición de los componentes activos.

Asimismo, han habido casos en los que el agente terapéutico fue adsorbido o absorbido por los diversos componentes plásticos y se suministró una dosis de componente activo más baja que la normal. Por estas razones, no sólo se debe determinar el peso total del producto expelido por dosis, sino la cantidad real de componente activo de cada dosis. Algunos procedimientos de prueba recurren a los resultados obtenidos tomando 10 dosis de material y determinando la cantidad promedio presente en una dosis. De ser posible y si el procedimiento analítico permite detectar las concentraciones bastante pequeñas de componente activo presente en cada dosis, se deben efectuar análisis de múltiples dosis aisladas. Utilizando el promedio de 10 dosis puede no revelar problemas de variación en cada una de las dosis individuales expelidas.

Evaluaciones de los inhaladores de dosis medida y de los aerosoles farmacéuticos tópicos

Se han ideado diversas pruebas para verificar la integridad de los envases de aerosol. Se dice que estos productos son a prueba de adulteración porque no pueden ser abiertos y cerrados de la manera habitual. Como todos estos productos se encuentran a presión, es muy difícil agregar cualquier material extraño al producto una vez que se monta todo el envase. Esto también dificulta bastante obtener muestras adecuadas para un análisis. Se han desarrollado procedimientos de muestreo y métodos de prueba especiales para determinar la adecuación del producto.

Los aerosoles farmacéuticos tópicos no presentan ningún problema especial, excepto el procedimiento de muestreo. La USP incluye varias pruebas bajo las monografías específicas de los aerosoles tópicos. Estas consisten en velocidad de suministro, investigación de filtraciones, prueba y análisis de límites microbianos. Si bien varios de estos productos se expelen como rocíos, no hay un énfasis ni una consideración especial en cuanto al tamaño parcial de las gotitas o las partículas emitidas. El rocío se puede definir como fino, seco o húmedo.

Los inhaladores de dosis medida requieren una mayor cantidad de pruebas porque la válvula medidora, el adaptador oral y la formulación son responsables en conjunto de suministrar el componente terapéuticamente activo al sitio apropiado de la vía respiratoria. Esto implica aceptar que el paciente administrará de la manera correcta el producto y así poder asegurar la dosis y la profundidad de penetración de

la medicación, pero desafortunadamente esto no siempre es así. Tanto el médico como el farmacéutico pueden brindar un servicio muy valioso al paciente tomándose el tiempo de mostrar el uso correcto de estos inhaladores.

Muchas de las pruebas requeridas para la evaluación de inhaladores de dosis medida son similares a las utilizadas para otras formas de dosificación. Estas consisten en descripción, identificación y análisis del componente activo, límites microbianos, contenido de humedad, peso neto, productos de degradación e impurezas (si las hay), pruebas de extracción y cualquier otra que se estime apropiada para el componente activo.

El análisis del inhalador de dosis medida también es necesario para determinar la cantidad de fármaco suministrado y su profundidad de penetración en la vía respiratoria incluidos:

Contenido de rocío por unidad. Esta prueba está descrita en la USP y determina la cantidad promedio de componente activo suministrado a través de la boquilla (adaptador oral) por un número especificado de activaciones (dosis tomada por el paciente).

Velocidad de filtración. Esta prueba también se presenta en la USP y está destinada a estimar la pérdida de peso en un año. Como una válvula de dosis medida cuenta con varias empaquetaduras selladoras, esta prueba determina la integridad de ellas, así como la correcta coaptación de la válvula con el recipiente.

Uniformidad del contenido. Esta prueba determina la cantidad de fármaco suministrada por activación desde la boquilla de diferentes recipientes del mismo lote.

Número de dosis por recipiente. Éste se define como el número de activaciones que satisfacen los requerimientos del *Contenido de rocío por unidad*.

Patrón de rocío y/o geometría de la pluma. Esta prueba evalúa el tipo de patrón de rocío emitido por el inhalador de dosis medida y se relaciona con las características de la válvula medidora y del adaptador oral, así como con la formulación.

Suministro valvular. Se evalúa la reproducibilidad de la cantidad de producto suministrado a través de la válvula.

Escapa al alcance de este capítulo analizar estas pruebas con mayor detalle. Se remite al lector a la USP. De todos modos, se tratará con más profundidad la distribución del tamaño de las partículas debido a su mayor importancia.

Distribución del tamaño de las partículas

Es probable que la distribución del tamaño de las partículas sea una de las características más importantes de un inhalador de dosis medida. Para que sean efectivas las partículas emitidas por el rocío deben ser menores de 10 μm y, la mayoría de las veces, de 2 a 8 μm de diámetro. Hay varios métodos para determinar la distribución del tamaño de las partículas de los inhaladores de dosis medida. Un método fre-

159

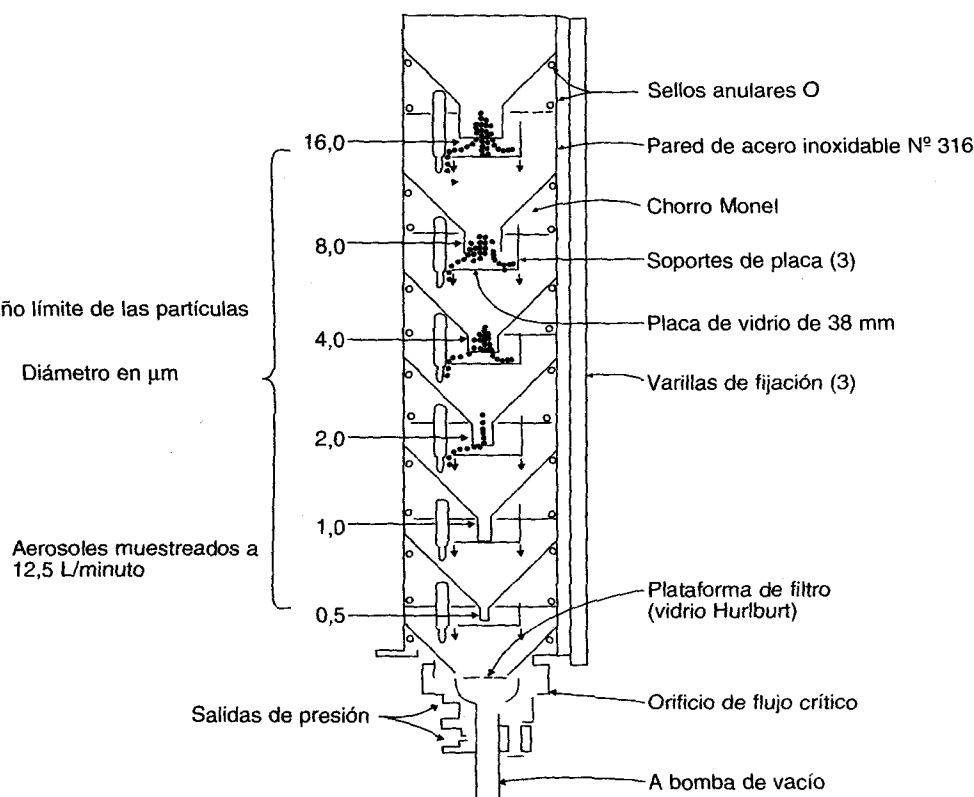


Fig. 95-17. Impactador de cascada utilizado para la distribución del tamaño de las partículas de los inhaladores de dosis medida.

ente consiste en un impactador de cascada que depende del principio de transporte de partículas en una corriente de aire a través de una serie de aperturas de chorro más pequeñas. Las partículas más pesadas y de mayor diámetro impactan en una placa bajo la abertura más grande y, a medida que las aberturas se achican, la velocidad de la corriente aumenta y las partículas que le siguen en orden de tamaño se depositan en las siguientes placas. La figura 95-17 ilustra el impactador de cascada.

La figura 95-18 y el cuadro 95-8 presenta un análisis típico de un inhalador de dosis medida. Otros métodos consisten en la utilización de un microscopio o instrumental basado en holografía y rayos láser. Se remite al lector a la USP para una revisión más completa de este tema.

Factores de la formulación. Entre los factores de la formulación se encuentran las características fisicoquímicas de los componentes activos, el tamaño de la partícula y la forma de la formulación, el tipo y la concentración de agentes tensioactivos utilizados y, en cierta medida, la presión de vapor y el volumen medido de propelentes. En términos de propiedades fisicoquímicas, la liposolubilidad y las tasas de absorción pulmonar del componente activo son de máxima importancia. Otro factor fisicoquímico

que rige la biofarmacéutica de un fármaco son sus características de disolución en líquidos pulmonares. Los fármacos que tienen una rápida velocidad de disolución en líquidos pulmonares inducen predeciblemente un comienzo de acción mucho más intenso y rápido, pero tienen una duración de acción más breve que la de sus derivados menos solubles. Se deben

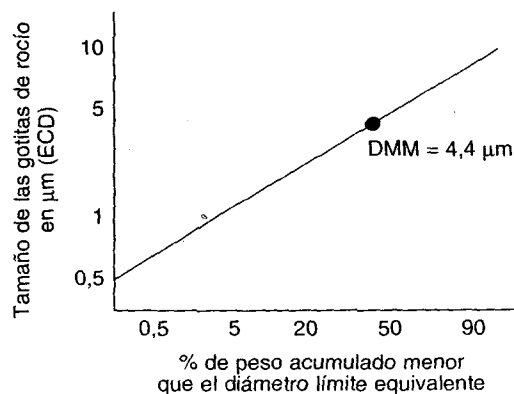


Fig. 95-18. Gráfico del logaritmo de probabilidad de los datos del impactador de cascada (DMM: diámetro mediano de masa).

Cuadro 95-8. Distribución acumulativa del tamaño de las partículas

Placa n°	Tamaño de las partículas (micrómetros)	Distribución acumulativa del tamaño de las partículas (%)
Filtro	menos de 0,5	0,55
6	0,5-1	5,35
5	1-2	18,98
4	2-4	61,59
3	4-8	90,20
2	8-16	96,67
1	16-32	100,00

evitar los agentes terapéuticos con muy escasa solubilidad en líquidos pulmonares porque es probable que actúen como irritantes y desencadenen espasmos bronquiales.

La selección del agente tensioactivo apropiado (requerido en la mayor parte de los aerosoles de suspensión inhalatorios presurizados) es otra consideración importante, porque el surfactante influirá en la evaporación de las gotitas, el tamaño de las partículas y el carácter hidrofóbico global de las partículas que alcanzan la vía respiratoria y los líquidos pulmonares.

Recientemente se han estudiado los efectos de la presión de vapor del propelente y el volumen medido de los propelentes en el depósito pulmonar de fármacos mediante adaptadores de plástico especializados bastante grandes. Los hallazgos en esta área han demostrado que la cantidad de material depositado en la boca, el tubo y el accionador (sitios probables de pérdida de material) aumentaba a medida que disminuía la presión de vapor y se incrementaba el volumen medido.

Diseño de los componentes. El diseño de los componentes, específicamente el accionador y el adaptador, también han mostrado modificar el tamaño de las partículas y la penetración y el depósito de fármacos en los pulmones. Numerosos estudios han demostrado que hay un complejo grupo de interac-

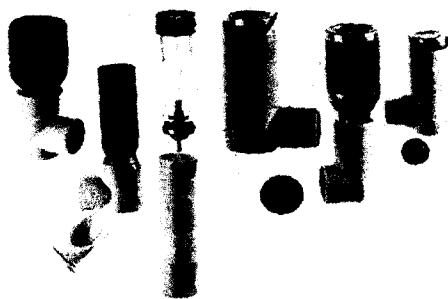
ciones entre el tipo de accionador, las dimensiones de la válvula, la distancia desde el accionador y otros componentes variables, y que el tamaño de la partícula (diámetros medianos de masa) podría variar hasta en el 40% modificando uno o más de los componentes mencionados antes.

Un componente que ha sufrido enormes modificaciones en los últimos años para mejorar el suministro de fármacos es el adaptador. Hasta mediados de la década de 1970, casi todos los adaptadores eran cortos y bastante simples, de modo de minimizar una posible retención de material en el adaptador, que en el caso de los de vástago corto es del 5 al 20% en promedio. Sin embargo, hace poco se han lanzado al mercado numerosos adaptadores a medida con diseños y dimensiones específicos.

El interés en los adaptadores más grandes (denominados a menudo espaciadores tubulares) se puede atribuir a una o más de las siguientes razones. Los diseños de adaptadores más grandes permiten una evaporación completa del propelente, lo que reduce la velocidad inicial de las gotitas y el tamaño de las partículas. Esta reducción del tamaño de las partículas mejora la profundidad de penetración del fármaco en los pulmones, al mismo tiempo que la menor velocidad inicial disminuye el impacto del producto contra la pared posterior del esófago (efecto de latigazo), común con los adaptadores de vástago corto. Asimismo, los adaptadores más grandes permiten disminuir la caída de presión y aumentar el volumen de flujo, que también se ha comunicado que aumenta la penetración pulmonar de las partículas. Corresponde señalar que los espaciadores tubulares más grandes no están exentos de problemas, ya que son incómodos por su tamaño, costosos y algo difíciles de limpiar. A la vez, plantean al fabricante el problema de evaluar la retención de producto en un dispositivo bastante complejo.

Técnicas de administración. La forma de dosificación en aerosol para inhalación medida, aunque popular, suele ser considerada uno de los sistemas de suministro de fármacos más complicado comercializado en la actualidad por la industria farmacéutica. Muchos opinan que sólo es algo más simple de usar que un inyectable, porque los productos inhalatorios suelen exigir que el paciente efectúe de 10 a 15 maniobras para utilizarlo. Si el paciente no realiza correctamente alguna de estas maniobras, puede modificar de manera significativa el depósito del fármaco en la porción apropiada de los pulmones.

Las diferencias en las instrucciones de uso de cada producto inhalatorio se deben a la formulación del producto y al diseño del accionador que el fabricante estimó más apropiados para ese producto en particular. Teniendo en cuenta esto, no es sorprendente hallar pacientes que necesitan dos o más productos inhalatorios en aerosol, o que cambian constantemente su medicación (como los asmáticos) y que, en ocasiones, tienen dificultades para cumplir el método de aplicación sugerido.

**Fig. 95-19.** Aerosoles medicinales con aplicadores orales cortos.

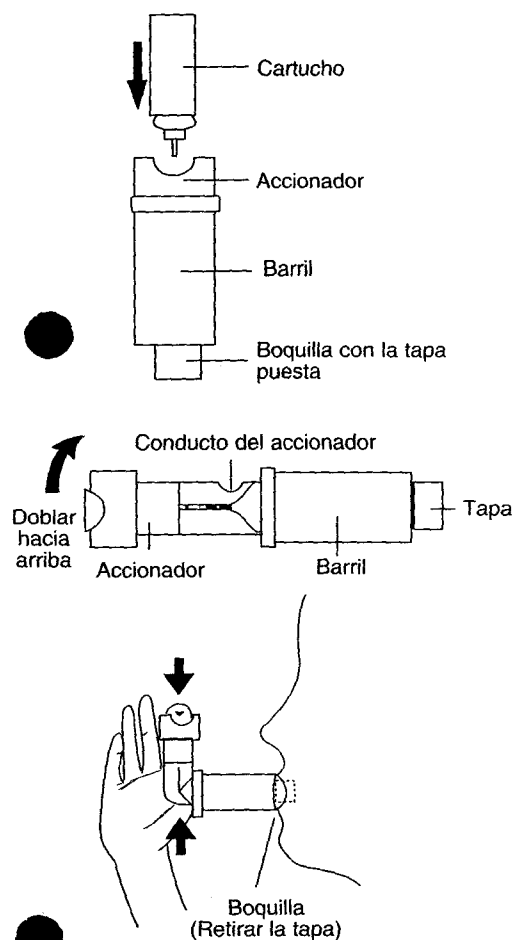


Fig. 95-20. Cámara espaciadora tubular adaptada al inhalador de dosis medida de acetónido de triamcinolona (cortesía de Rhone-Poulenc Rorer).

Estos problemas sugieren que el farmacéutico tiene una oportunidad única de asesorar al paciente sobre el uso correcto de estos inhaladores. Varios fabricantes brindarán inhaladores placebo para este fin. Otros suministran videocintas que pueden ser utilizadas por el farmacéutico y otros profesionales de la salud para indicar el uso correcto de estos inhaladores. Los programas "brown bag" y de ciudadanos mayores, los seminarios de salud y otros similares pueden representar una audiencia adecuada para presentaciones grupales. De todos modos, los programas más exitosos son los cumplidos en forma individual en el ámbito de la farmacia.

Se han hecho muchos intentos por superar estos problemas y mejorar la eficacia de esta forma de dosificación. 3M Pharmaceuticals ha desarrollado un inhalador *activado por la respiración*, que se usa como parte integral de su aerosol inhalatorio de acetato de pirbuterol. En un estudio de 70 pacientes se ha ob-

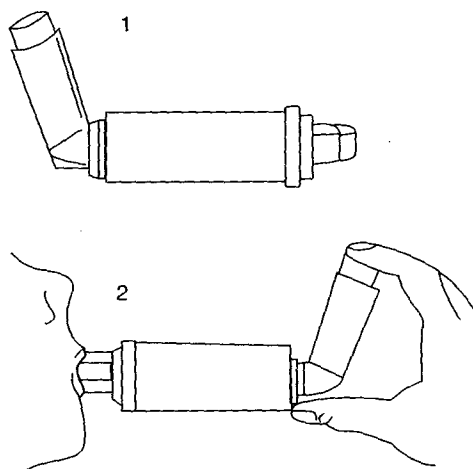


Fig. 95-21. Cámara espaciadora tubular Aero-Chamber (cortesía de Forest).

servado que el empleo del inhalador activado por la respiración aumentó la eficiencia de uso del 50 al 91%; estos pacientes recibieron instrucciones escritas y verbales. Sólo la lectura de las instrucciones aumentó la eficiencia del 39 al 63 por ciento.

Los espaciadores tubulares también aumentan la eficiencia del suministro de fármacos a través de inhaladores de dosis medida. Estos espaciadores permiten atomizar la dosis suministrada en una cámara o una bolsa limitada y eliminan la necesidad de la sincronización precisa entre el accionamiento y la respiración profunda con inspiración. La acetónida de triamcinolona se presenta en un inhalador de dosis medida que cuenta con un espaciador tubular en lugar de los accionadores de vástago corto convencionales. Las figuras 95-21 y 95-22 muestran los espaciadores tubulares que son diseñados para usar con la mayor parte de los aerosoles de dosis medida con vástago corto. De todos modos, el paciente debe consultar con el médico antes de usar estos espaciadores, dado que la distribución del tamaño de las partículas del fármaco que se dispersa a través de ellos puede ser sustancialmente diferente a la emitida por un accionador de vástago corto. Por cierto se modificará el patrón de depósito y aumentará la eficiencia de la dosis suministrada que alcanza la vía aérea apropiada.

Nuevos desarrollos

En la actualidad, hay mucho interés en desarrollar inhaladores de dosis medida para diversos cuadros como asma, enfisema, diabetes, SIDA, cáncer, enfermedades cardíacas y enfermedad fibroquística. Muchos de estos compuestos se han desarrollado aplicando procesos de biotecnología y su suministro al sistema respiratorio a través de un inhalador de dosis medida representa un desafío. Con la introducción de

162

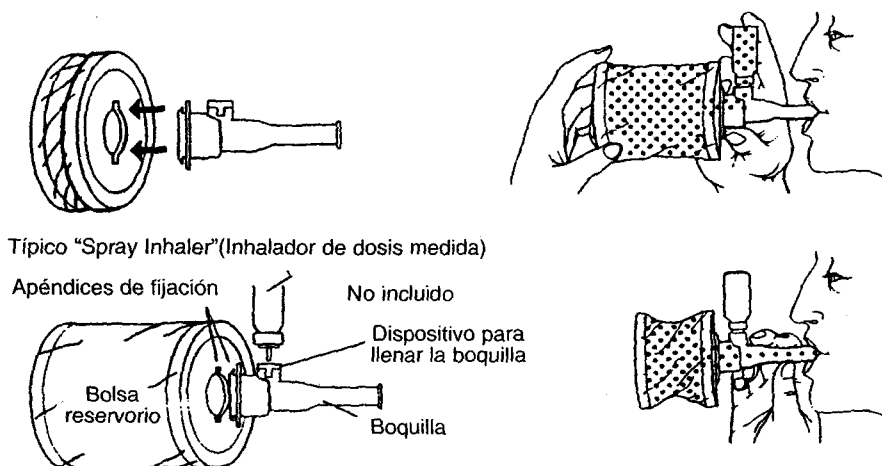


Fig. 95-22. Unidad InspirEase (cortesía de Schering).

nuevos propelentes alternativos, el desafío se torna aun mayor y brinda una oportunidad única para la administración de estos compuestos.

Todavía el público no tiene acceso a aerosoles de dosis medida genéricos (excepto en el caso del clorhidrato de adrenalina). Aunque el albuterol y el sulfato de metaproterenol no tienen patente desde hace varios años, hasta ahora la FDA no ha aprobado ningún inhalador de dosis medida (IDM) genérico. La elaboración de una guía de bioequivalencia de la FDA se ha demorado por la falta de información sobre procedimientos de investigación in vivo para fármacos no absorbibles. Anticipando que se contará con una guía de este tipo, unos pocos fabricantes de fármacos genéricos han desarrollado estos aerosoles de dosis medida y están aguardando la publicación de esta guía para llevar a cabo un estudio de bioequivalencia. El 27 de enero de 1994 apareció una guía de este tipo de la FDA. Existe una guía de pruebas in vivo para que utilicen los fabricantes y ya se ha considerado la investigación requerida.

Gracias al mayor interés de los fabricantes farmacéuticos en desarrollar nuevos IDM, los proveedores de válvulas y recipientes están cooperando con la industria para desarrollar gran parte de los accesorios necesarios. En la actualidad, se está desarrollando una válvula de dosis variable para usar con insulina nasal junto con diferentes sistemas de barrera, propelentes y accionadores. Estos avances permitirán al equipo farmacéutico de aerosoles desarrollar sistemas de suministro de dosis medida

adecuados para satisfacer las altas demandas de los fármacos existentes hoy en día y de los que se están desarrollando.

BIBLIOGRAFÍA

- Anon: *Spray Tech Mark* 3(6): 28, 1993.
 Burke GP, Poochikian G, Botstein P: *J Aerosol Med* 4: 265, 1991.
 Cutie AJ, Sciarra JJ: *Pharm Times* 55(4): 133, 1989.
 Gorman WG, Carroll FA: *Pharm Tech* 17(2): 34, 1993.
Handbook of Pharmaceutical Excipients, APHA/The Pharm Soc of Great Britain, Washington, DC and London, England, 19, 99, 101, 145, 240 and 333, 1986.
 Hickey AJ: *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*, Dekker, New York, 1992.
 Johnsen M: *The Aerosol Handbook*, 2nd ed, Wayne E Darland Co, Caldwell, NJ, 1982.
 Mangione RA, Sciarra JJ: *Pharm Times*, 57(Jun suppl): 1, June 1991.
 Milosovich SM: *Pharm Tech* 16(9): 82, 1992.
Pharmacopeial Forum 18: (Mar-Apr): 3158, 1992.
 Sanders P: *Handbook of Aerosol Technology*, 2nd ed, Robert E Krieger Publ, Malabar, FL, 1987.
 Sciarra JJ: *J Pharm Sci* 63: 1815, 1974.
 Sciarra JJ, Cutie AJ. In *Industrial Pharmacy*, 3rd ed, Lea Febiger, Philadelphia 589, 1986.
 Sciarra JJ, Cutie AJ. In *Modern Pharmaceutics*, 2nd ed, Dekker, New York, 605, 1990.
 Sciarra JJ, Stoller L: *The Science and Technology of Aerosol Packaging*, Wiley, New York, 1974.
 USP, 1556, 1689, 1990.

163
163

Review

Behavior of Hygroscopic Pharmaceutical Aerosols and the Influence of Hydrophobic Additives¹

Anthony J. Hickey^{2,4} and Ted B. Martonen³

The high temperature and relative humidity in the lung can result in the hygroscopic growth of susceptible aerosol particles or droplets. The term hygroscopic growth describes the increase in particle diameter which occurs as the result of association with water vapor. The influence of hygroscopicity upon lung deposition of aerosols has been a productive area of research in industrial hygiene, environmental sciences, and inhalation toxicology. Many pharmaceutical inhalation aerosols display hygroscopic behavior in their passage through the airways; however, the effect has been neglected. Controlling the phenomenon of hygroscopic growth and, thus, the related lung deposition of aerosols might result in the therapeutic advantage of targeting the site of action. Such an approach might also allow identification of the location of pharmacologic receptor sites in the lung. This Review discusses an approach to achieving control of hygroscopic growth of aerosol particles. Theoretical and experimental studies have indicated that inhaled particle diameters increased significantly for drugs commonly administered to the lung. The presence of certain additives, notably glycerol, cetyl alcohol, and lauric and capric acids, has been demonstrated to reduce the growth of particles under conditions approaching those in the lung. Very few quantitative studies of the nature discussed herein have appeared in the literature. It is conceivable that an aerosol particle could be fabricated of known initial size and density, and by implication, deposition characteristics, and this might be induced to follow specific growth kinetics to enhance deposition in a particular region of the lung. Thus, physical targeting of regions within the lung might be achieved.

KEY WORDS: aerosol; hygroscopic growth; lung deposition; inhalation.

INTRODUCTION

The deposition pattern of an inhaled aerosol, for a prescribed breathing protocol, is related to the physical characteristics of its constituent particles; specifically, the mass median aerodynamic diameter (MMAD) and geometric standard deviation (σ_g) of the particle size distribution. Such laboratory experiments performed with human test subjects, as reviewed by Stahlhofen *et al.* (1), have intentionally utilized nonaqueous particles to avoid effects of hygroscopicity upon deposition processes. Hygroscopic substances absorb

the ubiquitous water vapor present within the warm and humid environment of the respiratory tract. Consequently, the sizes and densities of hygroscopic aerosols change following inhalation, and therefore, the deposition sites of hygroscopic particles will differ from those of nonhygroscopic particles of identical preinspired physical features.

The hygroscopic behavior of aerosols and its influence upon airborne particle kinetics have been well established. Initially, atmospheric physicists and industrial hygienists recognized the influence of hygroscopicity in conjunction with nuclei of specific atmospheric pollutants in producing clouds and rain (2-10). The high incidence of respiratory disease in urban areas following decades of industrialization led researchers to investigate the behavior of atmospheric pollutants upon entry into the respiratory tract (11-16).

Many pharmaceuticals take up water vapor, which suggests that hygroscopic growth may take place upon inhalation (17). Other drugs, although relatively nonhygroscopic per se, are commonly administered in clinical practice as saline solutions. Those nebulized drug formulations, therefore, will behave as sodium chloride particles, which are very hygroscopic (18,19). If the hygroscopic growth characteristics of such medicines were known (i.e., either alone or as saline droplets), aerosol hygroscopicity could be an important factor in the administration of drugs. Further, accounting for hygroscopicity may permit the selective deliv-

¹ Disclaimer: Although the research described in this article has been supported by the United States Environmental Protection Agency, it has not been subjected to Agency review and therefore does not necessarily reflect the views of the Agency, and no official endorsement should be inferred. Mention of trade names or commercial products does not constitute endorsement or recommendation for use.

² Department of Pharmaceutics (M/C880), College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Box 6998, Chicago, Illinois 60680.

³ Health Effects Research Laboratory, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, North Carolina 27711, and Division of Pulmonary Diseases, Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina 27514.

⁴ To whom correspondence should be addressed.

stances, one may have to use smaller particles. There may be some patients who do well with 3 micron particles, whereas other patients may require 1 or even 0.5 micron particles. This will depend very much on the way in which they react to an aerosol, as well as the structural changes that are already present.

Dr. Marks: Have you done any work with any of the powdered aerosols such as cromolyn sodium?

Dr. Newhouse: No. Unfortunately, you can't tag the cromolyn particle in a way that will allow you to detect it with a scintillation camera. One would have to use a radioactive powder in such a way that the particles would be very similar to cromolyn and would leave the generator in the same way. However, some interesting studies that relate to this question have been done by Dr. Simon Godfrey. He has shown that patients using cromolyn of 2 micron particle size had fairly good control of exercise-induced asthma. However, when they were switched to 11 micron particles, no protection was conferred. It's obviously an important issue, especially with medications like cromolyn, steroid aerosols, and of course, with the beta₂ adrenergic agonists as well. An understanding of the particle size and breathing maneuvers necessary to accomplish diffuse drug deposition is very important. Perhaps one of the most important things that is obtained from these studies is the realization that we must spend much more time instructing patients in the use of these drugs so that we can determine whether treatment failure is failure to respond to a drug, as opposed to a failure in drug delivery.

Dr. Haynes: Your data concerning the effect of histamine on FEV₁ showed a smaller drop in FEV₁ with peripheral deposition than with central deposition of particles. This was interpreted to indicate that histamine receptors are located primarily in large airways. Isn't it also possible that there are an enormous number of histamine receptors in the small peripheral airways, but that a tremendous increase in resistance in the smaller airways is necessary to produce a drop in FEV₁?

Dr. Newhouse: That's a very good point, and to clearly

establish that the effect is in small airways or large, we need to use additional tests of small airway function.

Dr. Rachelefsky: I wonder if you have any data comparing children with adults in terms of particle distribution, as a possible way of explaining why cromolyn sodium is more effective in children than in adults.

Dr. Newhouse: We haven't done this. However, I suspect that it isn't related to particle size or distribution, but more likely related to the fact that more children are extrinsic asthmatics and this drug seems to work better in extrinsic asthma. It may also be related in part to the fact that children haven't had the disease as long and therefore, chronic inflammatory changes are not as advanced.

Dr. McFadden: I would like to urge a note of caution in using the FEV₁ vs flow in the mid-vital capacity when talking about large vs small airways obstruction. If you have a change in FEV₁ without extensive evaluation using other techniques, it's not possible to talk about where the site of obstruction is. Massive small airways obstruction will reduce the FEV₁. In addition, it's not possible to talk about relative changes in flow rate in the mid-vital capacity as indicating small airway obstruction if the FEV₁ is changing.

Dr. Lyons: You demonstrated that some patients had very little aerosol deposition in the lung. Did any of those patients show a response or a reduction of resistance? If so, then I'd like to ask, do you think that the site of drug response could be located high in the respiratory tract?

Dr. Newhouse: I don't think that question can be answered yet. Patients that had very small amounts of drug in the lung did respond. We haven't looked at this systematically to see what the dose response relationship is and obviously, that has to be done. We are planning to evaluate responses in terms of the anatomic site of drug deposition outside the lung, such as the buccal mucosa or under the tongue. Hopefully, with this information, we will be better prepared to answer your question.

764 164

ery of drugs to particular geometric locations of the respiratory tract to treat specific airway diseases. However, quantitative data on particle growth characteristics and factors regulating the hygroscopic behavior of airborne particles are very limited. This review examines the few available studies from the clinical perspective of targeting the deposition of inhaled pharmaceuticals to elicit optimum therapeutic effects.

DEFINITION OF TERMS

The hygroscopicity of an aerosol is a physicochemical property indicating its ability to assimilate moisture under defined conditions of temperature and relative humidity. A hygroscopic particle will change in physical dimensions and density as a function of its original size, chemical composition, and residence time in a particular environment of prescribed temperature and relative humidity (20). The hygroscopic growth per se of an aerosol (solid particles or droplets) is expressed in the change in particle size. Therefore, the expression of particle dimension must be defined, and it must be recognized that, in general, aerosols are polydisperse with regard to particle size. The most common parameter employed to characterize an airborne particle is termed the aerodynamic equivalent diameter (21,22). By definition, it is the geometric diameter of an equivalent sphere of unit density having the same Stokes terminal settling velocity as the considered particle.

The range of particle sizes emitted by metered-dose inhalers (MDIs) and nebulizers frequently approximates a log-normal distribution which can be characterized by a median diameter and geometric standard deviation (σ). In the case of therapeutic aerosols, the distribution of drug mass is most relevant and is approximately described by a mass median diameter based on the aerodynamic equivalent size of individual particles, the mass median aerodynamic diameter (MMAD) and the σ (22).

The hygroscopic growth of a particle may be described by comparing its diameter at a high relative humidity, such as exists in the lung, with that at a low relative humidity, such as ambient conditions. Herein, a direct ratio of these two values, a dimensionless number, is termed the hygroscopic growth ratio and is used to designate a measure of aerosol hygroscopicity.

LUNG DEPOSITION MODELS

The scope and diversity of lung deposition modeling were reviewed by the Task Group on Lung Dynamics in an attempt to unify the experimental and theoretical data on inhaled particle dosimetry (23). The evolving mathematical models incorporate both empirical (24-26) and deterministic (27,28) efforts. The laboratory work involved deposition tests with airway casts, surrogates (29-31), and human subjects (32-39), with research directed toward improved drug delivery (40). The human inhalation exposure studies have been reviewed by Stahlhofen *et al.* (1). However, while knowledge regarding the lung deposition of nonhygroscopic particles or stable droplets is at an advanced level, little information is available concerning aerosols which undergo dynamic changes while in transit through airways. Mathematical models have been developed that more accurately

estimate lung deposition of aerosols. In some models relative humidity profiles for the range of airway generations have been constructed from clinical data and thermodynamic factors, and the effects of hygroscopicity upon deposition have been taken into account (41-57). Indeed, some studies have emphasized the behavior of aerosol-containing drugs (45,52,53). Lengthy reviews of this subject have been published (58,59).

Knowledge of the human lung's temperature (T) and relative humidity (RH) atmospheres are central to the issue of aerosol hygroscopicity. To date, the transitory T and RH profiles within the lung have not been simultaneously and systematically mapped on an airway-by-airway basis. Perhaps the most technical attempts have been the *in situ* measurement protocols of McFadden *et al.* (60,61), but these studies were restricted to determining T values alone within the upper human bronchi. Other T and RH data are available only for selected individual airways; however, the exact measurement sites within the lung during the actual tests were often ambiguous. Moreover, the measurements were often made under a variety of unregulated or unreported laboratory conditions; for example, Were human subjects anesthetized or were breathing patterns monitored? Limited T and RH data were obtained in a series of coordinated experimental investigations designed to simulate the internal environments of the human tracheobronchial (TB) tree (42,62-65). The T and RH profiles in the lung were estimated for a range of physiologically realistic breathing conditions and put into a format suitable for particle monitoring purposes. The data indicate that, for oral breathing of ambient T and RH aerosols, the RH pattern in the human lung may be suitably approximated in the following manner: RH = 90% in the trachea, and RH values increase monotonically by 1% increments for each downstream bronchial passage until a saturation level of 99.5% is achieved in generation $I = 10$ airways (i.e., the peripheral TB bronchioles). Further, it is reasonable to assume a T value of 37°C in the TB network for most breathing conditions. For particle deposition modeling, the manner in which the hygroscopic behavior of inhaled aerosols is described mathematically must reflect, and is limited to, the specific formats in which growth data have been presented in the literature. This fundamental problem was analyzed here for two representative data bases, to establish whether the final or transitory particle sizes and densities are known. Regarding case 1 (i.e., final sizes), Tang and Munkelwitz (66) have measured the *equilibrium parameters* of sulfate aerosols under well-defined T and RH conditions. To use these data, therefore, it was necessary to define a priori the spatial T and RH distribution within the human lung. Martonen *et al.* (52) permitted particle sizes and densities to change in a stepwise manner as dictated by the local T and RH environment at a particular location while passing through the lung. Regarding case 2 (i.e., transitory sizes), the *growth rates* of medicinal aerosols have been measured in surrogate lung systems containing physiologically realistic T and RH atmospheres (42). In associated deposition calculations the inhaled particles were allowed to vary in size and density within the lung as a function of time and independent of location, thereby permitting effects of respiratory activity (i.e., time-dependent ventilatory parameters) to be simulated (52). The analyses indicated that information is needed de-

Deposition and Fate of Aerosolized Drugs

Michael T. Newhouse and Richard E. Ruffin

Chest 1978;73; 936-943

DOI 10.1378/chest.73.6_Supplement.936

This information is current as of March 12, 2010

Updated Information & Services	Updated Information and services, including high-resolution figures, can be found at: http://chestjournal.chestpubs.org/content/73/6_Supplement/936.citation
Open Access	Freely available online through CHEST open access option
Permissions & Licensing	Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at: http://www.chestjournal.org/site/misc/reprints.xhtml
Reprints	Information about ordering reprints can be found online: http://www.chestjournal.org/site/misc/reprints.xhtml
Email alerting service	Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.
Images in PowerPoint format	Figures that appear in CHEST articles can be downloaded for teaching purposes in PowerPoint slide format. See any online article figure for directions.

A M E R I C A N C O L L E G E O F



C H E S T

P H Y S I C I A N S[®]

scribing the growth rates of hygroscopic particles to simulate accurately related effects upon their deposition within the human lung.

HYGROSCOPIC GROWTH STUDIES

Theoretical Simulations

By application of Raoult's law with the inclusion of the van't Hoff factor, the equilibrium droplet size of particles may be calculated from the water activities of their components and a knowledge of the surrounding relative humidity and temperature (67,68). Table I shows theoretical values for the hygroscopic growth ratios of certain drugs commonly administered by inhalation. The computations assumed a relative humidity of 99.5%. These calculations are of limited utility, as they estimate growth under *equilibrium* conditions. Since hygroscopic growth is a dynamic phenomenon, it is the *rate* at which growth occurs that plays the critical role in lung deposition. To model lung deposition of aerosols more accurately, their behavior under physiologically realistic thermodynamic conditions should be analyzed *in vitro*. Therefore, the hygroscopic growth kinetics of pharmaceutical aerosols was studied in surrogate laboratory systems with controlled temperature and relative humidity profiles approaching those in different regions of the human lung.

Experimental Measurements

Early hygroscopic growth studies focused on the behavior of environmental sulfate compound aerosols (such as sulfuric acid, ammonium sulfate, and ammonium bisulfate) and sodium chloride (5,7,9,11,14,41). The sulfate aerosols are air pollutants and common emissions produced by the combustion of fossil fuels. The saline aerosols are common ingredients of marine atmospheres and are also the base of many aerosolized pharmacologic agents. These aerosols were frequently served in subsequent studies as control material because of the broad data base on their behavior (18,19,55,68-70).

Initial studies regarding the hygroscopic growths of pharmaceutical aerosols employed β -adrenergic agonists,

cromolyn sodium and adrenocorticosteroids. In practice they were delivered by nebulizers, dry powder generators (DPIs), and pressure-packaged MDIs (50-53). In Table II experimentally determined hygroscopic growth ratios are presented (71-74). The measured values are much smaller than the calculated values shown in Table I. A partial explanation for these differences may be related to the relative humidities for which each of the data were derived. The experimentally determined laboratory data were obtained under 90-98% relative humidity conditions, while the theoretical values correspond to a relative humidity of 99.5%.

Hygroscopic Growth Behavior—Drug and Additives

Glycerol Effects

To study the hygroscopic behavior of inhaled aerosols, a series of surrogate lung systems has become increasingly realistic (42,62-65). The environments within the surrogate airways are intended to simulate *in vivo* conditions, and emphasis was placed upon maintaining the integrity of the following factors: (i) lung atmosphere—T and RH profiles; (ii) airway morphology—dimensions and branching; and (iii) fluid dynamics— R_e values, velocity patterns, and the laryngeal jet.

Hygroscopic growth studies have been performed (42,62,63) using monodisperse aerosols delivered at a flow rate of 1-3 L/min through a surrogate lung system. The key component of these studies was a growth chamber in which the TB environment was simulated. The aerosol was mixed with 50-100 L/min of clean, temperature- and relative humidity-regulated air. A Climet 208 optical particle counter sampled the aerosol at 7 L/min before and after passing through the growth chamber. Climet responses were pulse height-quantitated with a calibrated multichannel analyzer. Particle growth occurred during the time required to traverse the distance between the entrance to the growth chamber and the particle counter's sensing volume. Hygroscopic growths were regulated in the response tests by changing either the diluting airflow rate or the chamber's length to regulate particle residence times. The T and RH conditions were continuously monitored at the aerosol-air mixing site and at an exhaust port of the chamber. It was observed that hygroscopic growth to final sizes and, most significantly,

Table I. Calculated Hygroscopic Growth Values of Pharmaceuticals Used in the Treatment of Lung Diseases

Drug	Particle growth ratio ^a	Ref. no.
Acetylcysteine	2.80	45
Atropine sulfate	2.24	45
Carbenicillin disodium	2.83	45
Dexamethasone sodium phosphate	2.46	45
Histamine dihydrochloride	3.55	45
Methacholine chloride	3.15	45
Disodium cromoglycate	2.60 (2.12) ^b	67
Isoproterenol hydrochloride	2.97 (2.85)	67
Isoproterenol sulfate dihydrate	2.59 (2.37)	67
Albuterol sulfate	2.50 (2.41)	67

^a Assuming ideal solution behavior and full ionization.

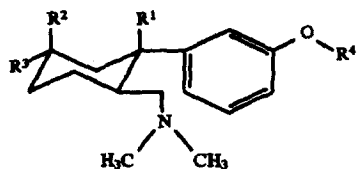
^b Ratio based on experimental isoosmotic concentrations in parentheses.

Table II. Measured Hygroscopic Growth Values of Pharmaceuticals Used in the Treatment of Lung Diseases

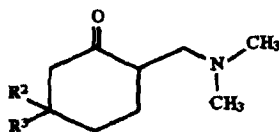
Aerosolized drug	Particle growth ratio	Relative humidity	Ref. no.
Cromolyn sodium (powder)	1.31	98	71
Metaproterenol sulfate	1.29	98	72
Isoproterenol sulfate	1.13	98	72
Beclomethasone dipropionate	1.33	98	73
Isoproterenol/phenylephedrine	1.24	90	74
Epinephrine	1.11	90	74
Metaproterenol	1.10	90	74
Albuterol	1.08	90	74
Isoetharine/phenylephedrine	1.10	90	74
Triamcinolone	1.17	90	74

3

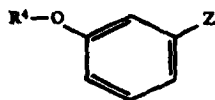
diastereoisomers with the configuration of formula Ia, in which the phenyl ring and the dimethylaminomethyl group are situated trans in relation to each other:



The present invention also relates to a method of preparing 6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds of formula I, in which R¹ represents OH and R² and R³ are the same or different and represent H, C₁-C₄ alkyl, benzyl, CF₃, Cl or F, with the proviso that at least one of the radicals R² or R³ is H and R⁴ represents H, CH₃, or an unsubstituted or substituted pyridyl, thienyl, thiazoyl or phenyl group, with the proviso that R⁴ is neither CH₃, nor H if both radicals R² and R³ represent H, the method being characterised in that a β-dimethylaminoketone of formula II



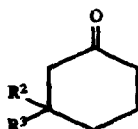
is reacted with an organometallic compound of formula III



in which Z represents MgCl, MgBr, MgI or Li, to form a compound of formula I.

The reaction of a β-dimethylaminoketone with a Grignard compound of formula III or with an organolithium compound of formula III can be conducted in an aliphatic ether, for example diethyl ether and/or tetrahydrofuran, at a temperature between -70° C. and +60° C. Organolithium compounds of formula III can be obtained by the reaction of a compound of formula III, in which Z represents Cl, Br or I, with an n-butyllithium/hexane solution, for example, by halogen/lithium exchange. On the reaction of a β-dimethylaminoketone of formula II with an organometallic compound, 6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds are obtained with the preferred relative configuration of formula Ia.

β-dimethylaminoketones of formula II are obtainable from ketones of formula IV

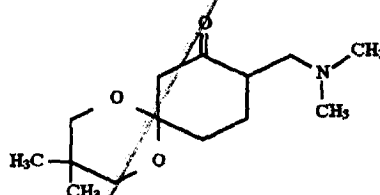


by reaction with dimethylaminohydrochloride and formaldehyde in glacial acetic acid or in a C₁-C₄ alkyl alcohol, or by reaction with dimethylammonium methylene chloride in acetonitrile catalysed by acetyl chloride (Synthesis 1973, 703; Tietze, Eicher in "Reaktionen und Synthesen im Organisch-Chemischen Praktikum" ["Reactions and Synthe-

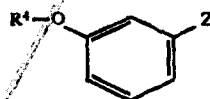
4

Stuttgart 1991, page 189). The diastereoisomeric β-dimethylaminoketones produced by the aminomethylation reaction can be obtained as pure diastereoisomers, either by separating them by column chromatography or by the fractional crystallisation of their hydrochlorides from an organic solvent, for example 2-butanone and/or acetone.

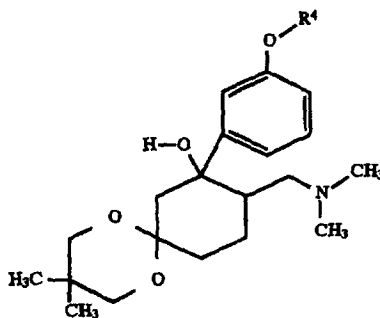
The present invention further relates to a method of preparing 6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds of formula I, in which R¹ is OH, one of the radicals R² or R³ represents H and the other represents OH, O-C₁-C₄-alkyl or OCH₂C₆H₅, and R⁴ represents H, CH₃, or an unsubstituted or substituted pyridyl, thienyl, thiazoyl or phenyl group, which is characterised in that a β-dimethylaminoketone with a spirocyclic acetal structure of formula V



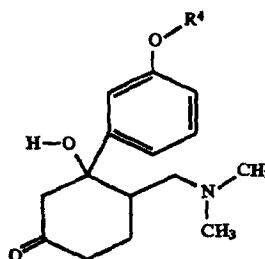
is reacted with an organometallic compound of formula III



in which Z represents MgCl, MgBr, MgI or Li, to form a compound of formula VI



the compound of formula VI which is obtained is converted into the corresponding ketone derivative of formula VIII



by proton-catalysed deacetylation and the ketone derivative obtained is subsequently reduced with a complex alkali metal hydride to form a compound of formula I in which one of the radicals R² or R³ represents OH, and if desired the

growth rate were inhibited for isoproterenol hydrochloride aerosols by the presence of glycerin. Tables III and IV illustrate this point for two flow conditions, as defined by Reynolds numbers (Re), describing the upper TB airways during relatively light and heavy breathing conditions.

The chemical structures of the respective isoproterenol hydrochloride and glycerin molecules are depicted in Figs. 1a and b. They are presented to aid in a discussion of the observed growth rate inhibiting properties of glycerin. The hydrophilic and hydrophobic components of isoproterenol hydrochloride are indicative of surface-active characteristics. A possible mechanism for the role of glycerin in the retardation of water vapor uptake may be proposed. It is surmised that glycerin is originally concentrated over the surfaces of the particles entering the growth chamber. Hydrogen bonding between the glycerin and the water molecules would then promote the retention of the latter on the surface of an individual particle. Water molecules would consequently diffuse more slowly into the particle's core due to the presence of glycerin, thereby resulting in an inhibited rate of additional water absorption and commensurate particle growth. In this scenario, the hygroscopicity of a pharmacologic agent will decrease as its glycerin concentration increases. Therefore, glycerin may be a desirable additive to pharmaceuticals to control selectively their growth rates within the warm humid lung airways.

These data are consistent with recent results of studies of the dynamic behavior of single glycerin droplets in humid airstreams showing that the time required for maximum growth is longer than anticipated (75). These experiments were conducted in an electrodynamic balance where a charged droplet was suspended in the path of a He-Ne laser beam in a stream of air with precisely controlled humidity and temperature. The unusually slow growth rates of glycerin droplets were presumed to be due to interfacial resistance or the presence of other unspecified rate controlling mechanisms, similar to the process acting in the combined drug-glycerin droplets (42,62,63).

The concept of modified interfacial phenomena limiting the growth of aerosol droplets was considered in studies of the deposition of saline droplets covered with a monolayer of

Table III. Hygroscopic Growth Ratio Values for Bronchodilator aerosols: The Airstream Reynolds Number in the Surrogate Lung During Laboratory Tests Was 2100-2300

Isuprel solution (%)	Additive	Particle growth parameter $t/(D_0)^2$ (sec/ μm^2)	Relative humidity (%)	Particle growth ratio	Ref. no.
1	None	0.010	93	1.40	42
		0.080	92	2.05	42
		0.150	93	2.45	— ^a
		0.215	93	2.70	42
		0.315	93	2.80	—
0.5	Glycerin	0.07	93	1.60	42
		0.21	93	2.05	—
		0.37	95	2.20	42

^a Previously unreported data.

Table IV. Hygroscopic Growth Ratio Values for Bronchodilator Aerosols: The Airstream Reynolds Number in the Surrogate Lung During Laboratory Tests Was 1100-1200

Isuprel solution (%)	Additive	Particle growth parameter $t/(D_0)^2$ (sec/ μm^2)	Relative humidity (%)	Particle growth ratio	Ref. no.
1	None	0.010	93	1.15	62
		0.030	93	1.80	62
		0.045	92	1.65	62
		0.090	93	1.85	62
		0.250	93	2.15	62
0.5	Glycerin	0.020	93	1.10	42
		0.120	95	1.40	62
		0.225	94	1.60	42

the surfactant cetyl alcohol (76,77). A polydisperse aerosol was preconditioned at a controlled temperature (20 or 36.5°C) and relative humidity (99.5%) and passed into a horizontal elutriator. The flow rate of the aerosol was 2 L/min and the mean residence time for droplets in the chamber was 3 min. The deposition efficiency of a sampled particle was used to estimate its degree of hygroscopic growth. The deposition efficiency was calculated from the ratio of the number of particles entering the elutriator to the number exiting as estimated using a sedimentation cell viewed by a camera through a microscope. Otanyi and Wang (76,77) concluded that the mechanism whereby cetyl alcohol reduced the growth rate of saline droplets in humid air (up to 99.5%) involved covering the droplets with a monolayer.

Fatty Acid Effects

Disodium Fluorescein—In Vitro Studies. Surfactants are used as suspending agents and valve lubricants in aerosol formulations (78,79). Dry powder aerosols of disodium fluorescein (DF) were prepared with saturated fatty acid, lauric and capric acids, analogues of the commonly employed aerosol suspending agents (80). Each fatty acid was deposited on DF particles from nonaqueous solution by an adsorption/coacervation technique. Figures 1c and d show the structures of DF and capric acid (a 10-carbon molecule). Lauric acid differs from capric acid by two additional methylenes in

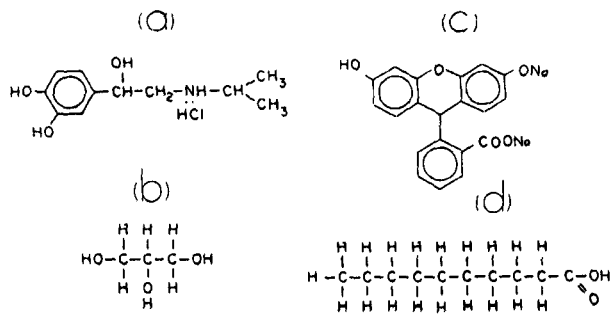


Fig. 1. Structure of (a) the active bronchodilator agent (isoproterenol hydrochloride), (b) an additive (glycerin) or Isuprel solutions, (c) disodium fluorescein, and (d) capric acid.



US005733936A

United States Patent [19]**Buschmann et al.**[11] **Patent Number:** **5,733,936**[45] **Date of Patent:** **Mar. 31, 1998**

[54] **6-DIMETHYLAMINOMETHYL-1-PHENYL-CYCLOHEXANE COMPOUNDS AS PHARMACEUTICAL ACTIVE INGREDIENTS**

[75] **Inventors:** Helmut Heinrich Buschmann, Aachen; Wolfgang Werner Alfred Strassburger, Wuerselen; Norma Selve, Aachen; Elmar Josef Friderichs, Stolberg, all of Germany

[73] **Assignee:** Gruenenthal GmbH, Aachen, Germany

[21] **Appl. No.:** 679,756

[22] **Filed:** Jul. 10, 1996

[30] **Foreign Application Priority Data**

Jul. 11, 1995 [DE] Germany 195 25 137.7

[51] **Int. Cl.⁶** A61K 31/135; A61K 31/21; A61K 31/16; A61K 31/44; A61K 31/425; A61K 31/38; C07C 211/35; C07D 211/72

[52] **U.S. Cl.** 514/646; 514/506; 514/620; 514/349; 514/369; 514/445; 564/305; 560/39; 558/70; 546/300; 548/189; 549/65

[58] **Field of Search** 514/646, 506, 514/546, 620, 349, 369, 445; 564/305, 165; 560/39; 558/70; 546/300; 548/189; 549/65

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,652,589 3/1972 Flick et al. 564/305

OTHER PUBLICATIONS

Sauda et al (I) "Aralkylcyclohexanemethylamines", CA 88: 22336, 1988.

Sawa et al (II) "Phenylcyclohexane and Benzylcyclohexane derivatives", CA 87: 52931, 1987.

Bundgaard, *Drugs of the Future* 16 443 (1991).
Bundgaard et al., *J. Med. Chem.*, 32, 2503 (1989).
Craig et al., *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1316 (1952).
D'Amour et al., *J. Pharm. Exp. Ther.* 72, 74-79 (1941).
Dittert et al., *J. Pharm. Sci.*, 57, 774 (1968).
Flick et al., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 28 (IA) 107 (1978).
Hudlicky, *Org. React.*, 35, 513 (1988).
Jaffe et al., Goodman, Gilman "The Pharmaceutical Basis of Therapeutics" Pergamon Press, New York, 1990, pp. 485-521.
Kato et al., *Chem. Pharm. Bull.* 32 2279 (1984).
Kim et al., *Angew. Chem.*, 95 568 (1983).
Litchfield et al., *J. Pharm. Exp. Ther.* 96, 99-113, (1949).
Olofson et al., *Tetrahedron Lett.*, 1977, 1571.
Raffa et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 260, 275 (1992).
Raffa et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 267, 331 (1993).
Smith et al., *J. Org. Chem.*, 17, 1116 (1952).
Thornberg et al., *J. Med. Chem.*, 30, 2008 (1989).
Tietze et al., "Reaktionen und Synthesen im Organisch-Chemischen Praktikum", [Reactions and Synthesis in the Practice of Organic Chemistry], Thieme-Verlag, Stuttgart 1991, p. 189.
Tramontini, *Synthesis*, 1973, 703.
Vogel, *J. Chem. Soc.*, 1943, 636.
Wang et al., *J. Org. Chem.*, 59, 6895 (1994).
Welch et al., *J. Org. Chem.*, 43, 4797 (1978).
Winterfeldt, *Synthesis*, 1975, 617.

Primary Examiner—Deborah Lambkin
Attorney, Agent, or Firm—Evenson, McKeown, Edwards & Lenahan P.L.L.C.

[57] **ABSTRACT**

6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds, methods of preparing them and the use of these compounds in drugs are described.

5 Claims, No Drawings

the aliphatic chain. The use of these particular saturated fatty acids yielded a solid product, and preparation and handling of these materials at room temperature were, therefore, facilitated. Chemical analysis of the powders indicated a fatty acid concentration-dependent, surface expansion effect during the adsorption process (80). The outcome of this procedure was a matrix-like product rather than a surface-coated powder. These powders were analyzed under controlled temperature (37°C) and relative humidity (20 and 97% RH) (81,82). Dry powder aerosols were projected mechanically into a preconditioned airstream initially flowing at 14.5 L/min. Air was sampled by a dew-point hygrometer monitoring the relative humidity. The remaining 12.5 L/min of this airstream was sampled by an inertial impactor which collected the entire aerosol. The residence time for the aerosol at the controlled conditions was approximately 40 sec.

Figure 2 shows the effect of the coatings on the growth ratio of DF (83). There was a significant reduction in the growth ratio as a function of increasing fatty acid concentration, from 1.5 for uncoated DF to 1.0 for 0.2 g/g lauric acid-coated DF. Since growth at only one residence time was examined in these experiments, the full scope of the application of this technique remains to be elucidated. By varying the residence time within this system, the kinetics of growth of these aerosols might be followed in future studies.

Disodium Fluorescein—In Vivo Studies. Studies of lung deposition of a lauric acid-coated DF aerosol in beagles indicated that enhanced uptake of fluorescein had occurred (84,85). Table V shows the rate constants for uptake of fluorescein in the beagle lung from particles of different sizes and from 0.23 g/g lauric acid-coated DF. It is possible that the coating of fatty acid might enhance absorption from the airways. However, it seems more likely that deposition of the aerosol particles took place at locations deeper in the lung, since they are not subject to rapid hygroscopic growth, thereby presenting them to a much larger surface for deposition and dissolution.

Disodium Cromoglycate. Disodium cromoglycate (DSCG), a hygroscopic drug (86,87), was subjected to the same treatment as DF described previously (88). In this case, the study of hygroscopicity was complicated by an additional physicochemical effect of fatty acid on the drug particles: A change in the shape of the particles is induced by the presence of fatty acid. This geometric change is likely to modify the aerodynamic behavior of the particles in the ab-

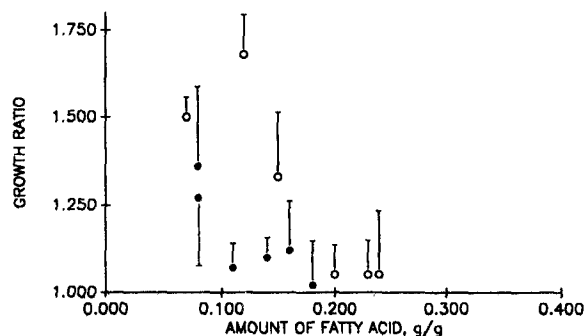


Fig. 2. Hygroscopic growth of disodium fluorescein particles as a function of lauric (○) and capric (●) acid content.

Table V. Absorption Rate Constants for DF and a 0.23-g Lauric Acid/g DF, from Aerosols Deposited in the Lungs of Two Beagles

Particle composition	MMAD (μm)	Absorption rate constant (min ⁻¹)		Ref. no.
		Dog 1	Dog 2	
DF alone	1.1	0.036	0.065	84
	3.5	0.042	0.047	84
	4.4	0.030	0.058	84
0.23 g LA/g DF	4.1	0.044	0.069	85

sence of any hygroscopic effects (89). Therefore, hygroscopic growth studies were performed on static bulk powders and not aerosolized powders, yielding information with respect to hygroscopicity alone. Nominal conditions of 37°C and 98% relative humidity were employed, with corresponding particle residence times of 24 hr. A DF sample was characterized using this system as a validation procedure; the growth ratio exhibited by DF was 1.38 ± 0.04 . DSCG alone exhibited a growth ratio of 1.2 ± 0.04 . Selected 0.1- and 0.2-g quantities of lauric acid, each in association with 1 g of DSCG, had growth ratios of 1.18 ± 0.00 and 1.17 ± 0.01 , respectively. DSCG associated with 0.1 and 0.2 g of capric acid showed growth ratios of 1.20 ± 0.06 and 1.17 ± 0.05 , respectively. The data suggest that the coating had little effect on the behavior of these prescribed powders. However, DSCG is known to have unusual colligative properties (90). The relationship between water activity and molality of DSCG solutions shows marked nonideality. A nematic mesophase (91) is formed which has constant water activity and is in equilibrium at 99.4% relative humidity and 37°C. The extent of hygroscopic growth of DSCG particles is crucially dependent on particular temperature and relative humidity values. The relative humidity atmosphere employed in these studies may not have been high enough to observe significant effects because of the colligative properties of the drug.

Further investigations in this field may give rise to a physicochemical approach permitting the control of hygroscopic growth and, ultimately, to targeted lung deposition.

ACKNOWLEDGMENTS

The work described in this paper was supported by the Science and Engineering Research Council of Great Britain, the Pharmaceutical Manufacturers' Association Foundation, the Whitaker Foundation, the Campus Research Board of the University of Illinois at Chicago, the Environmental Protection Agency, and the National Heart Lung and Blood Institute (Research Grant HL-19704).

REFERENCES

1. W. Stahlhofen, G. Rudolf, and A. C. James. Intercomparison of experimental regional aerosol deposition data. *J. Aerosol Med.* 2:285-308 (1989).
2. R. C. Beyak and T. Peterson. Modeling of aerosol dynamics: Aerosol size and composition. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 138:174-189 (1980).
3. C. W. Fairall and S. E. Larson. Dry deposition, surface production and dynamics of aerosols in the marine boundary layer. *Atmos. Environ.* 18:69-77 (1984).

6-DIMETHYLAMINOMETHYL-1-PHENYL-CYCLOHEXANE COMPOUNDS AS PHARMACEUTICAL ACTIVE INGREDIENTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds as pharmaceutical active ingredients

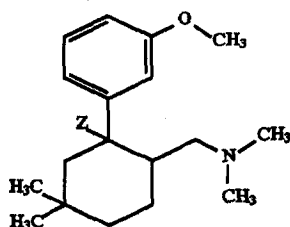
This invention relates to 6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds, to methods of preparing them and to the use of these compounds in drugs.

The treatment of chronic and non-chronic pain conditions is of great importance in medicine. There is currently a world-wide need for additional pain therapy which is not exclusively opioid but which exhibits good efficacy. The pressing requirement for a target-oriented treatment of chronic and non-chronic pain conditions which is right for the patient, which is to be understood as the successful and satisfactory treatment of pain for the patients, is documented in the large number of scientific works which have recently appeared in the field of applied analgesics or on basic research on nociception.

Opioids have been used for many years for the treatment of pain, even though they give rise to a series of side effects, for example dependency, respiratory depression, gastrointestinal inhibition effects and obstipation. They can therefore only be given over an extended period of time or in high dosages subject to special precautions, for example special prescription regulations (Goodman, Gilman "The Pharmaceutical Basis of Therapeutics" Pergamon Press, New York, 1990).

Tramadol hydrochloride—(1RS,2RS)-2[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride—assumes a special position amongst centrally acting analgesics, since this active ingredient acts as a strong inhibitor of pain without the side effects which are known for opioids (J. Pharmacol. Exp. Ther. 267, 331 (1993)). Tramadol is a racemate and consists of equal amounts of (+) and (−) enantiomers. In vivo, this active ingredient forms the metabolite O-desmethyl-tramadol, which likewise exists as a mixture of enantiomers. Investigations have shown that both the enantiomers of tramadol and the enantiomers of the tramadol metabolite have a part in the analgesic effect (J. Pharmacol. Exp. Ther. 260, 275 (1992)).

Compounds of formula



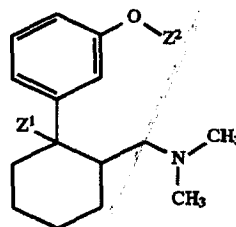
are known from Chem. Pharm. Bull. 32, 2279 (1984) in which Z represents H or OH. These substances have an analgesic effect which is considerably weaker than that of tramadol.

SUMMARY OF THE INVENTION

The underlying object of the present invention was to develop substances with an analgesic effect which are suit-

the side effects which are known for opioids. The object was also that the substances to be developed should not exhibit the side effects which occur in some cases of treatment with tramadol for example nausea and vomiting.

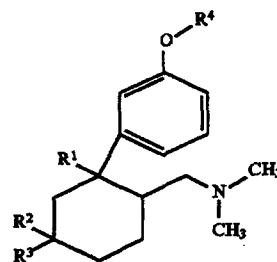
It has now been found that the requirements imposed on the substances to be developed are fulfilled by certain 6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds. These compounds are distinguished by a pronounced analgesic effect, which is significantly more intense compared with tramadol and with the compounds of formula



which are known from Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28 (IA) 107 (1978), where Z¹ is H, OH or Cl and Z² is CH₃, or Z¹ is OH and Z² is H.

DETAILED DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENTS

Accordingly, the present invention relates to 6-dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexane compounds of formula I



in which

R¹ is H, OH, Cl or F,

R² and R³ are the same or different, and represent H, C₁₋₄ alkyl, benzyl, CF₃, OH, OCH₂-C₆H₅, O-C₁₋₄-alkyl, Cl or F, with the proviso that at least one of the radicals R² or R³ represents H,

R⁴ represents H, CH₃, PO(OC₁₋₄-alkyl)₂, CO(OC₁₋₃-alkyl), CO-NH-C₆H₄-C₁₋₃-alkyl, CO-C₆H₄-R⁵, CO-C₁₋₅-alkyl, CO-CHR⁶-NHR⁷ or an unsubstituted or substituted pyridyl, thienyl, thiazoyl or phenyl group,

R⁵ represents OC(O)C₁₋₃-alkyl in the ortho position or CH₂-N(R⁸)₂ in the meta or para position, wherein R⁸ represents C₁₋₄ alkyl or both radicals R⁸ together with N constitute the 4-morpholino radical, and

R⁶ and R⁷ are the same or different and represent H or C₁₋₆ alkyl, with the proviso that if both radicals R² and R³ represent H, R⁴ is not CH₃ if R¹ represents H, OH or Cl, or R⁴ is not H if R¹ represents OH, in the form of their bases or salts of physiologically compatible acids.

Preferred 6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds correspond to formula I where R¹ represents H, OH or F. Particularly preferred 6-dimethylaminomethyl-1-

168 169

4. H. M. Steele, P. Hamill, M. P. McCormick, and T. J. Swisler. The formation of polar stratospheric clouds. *J. Atmos. Sci.* 40:2055-2067 (1983).
5. H. M. Steele and P. Hamill. Effects of temperature and humidity on the growth and optical properties of sulphuric acid-water droplets in the stratosphere. *J. Aerosol Sci.* 12:517-528 (1981).
6. H. Straubel. In M. M. Benarie (ed.), *Atmospheric Pollution 1980*, Proceedings of the 14th International Colloquium, Paris, France, May 5-8, *Studies in Environmental Science*, Vol. 8, 1980, pp. 239-244.
7. J. Thudium. Water uptake and equilibrium sizes of aerosol particles at high relative humidities: Their dependence on the composition of the water soluble material. *Pure Appl. Geophys.* 116:130-148 (1978).
8. G. Haedel. The properties of atmospheric aerosol particles as functions of the relative humidity at thermodynamic equilibrium with surrounding moist air. *Adv. Geophys.* 19:73-187 (1976).
9. G. Haedel and B. Zankl. Aerosol size and relative humidity: Water uptake by mixtures of salts. *Tellus* 31:478-486 (1979).
10. G. Haedel and M. Lehman. Equilibrium size of aerosol particles and relative humidity: New experimental data from various aerosol types and their treatment for cloud physics application. *Contrib. Atmos. Phys.* 54:57-71 (1981).
11. A. T. Cocks and R. P. Fernando. The growth of sulphate aerosols in the human airways. *J. Aerosol Sci.* 13:9-19 (1982).
12. T. B. Martonen and M. L. Clark. The deposition of hygroscopic phosphoric acid aerosols in ciliated airways of man. *Fund. Appl. Toxicol.* 3:10-15 (1983).
13. T. B. Martonen and M. Patel. Computation of ammonium bisulfate aerosol deposition in conducting airways. *J. Toxicol. Environ. Health* 8:1001-1014 (1981).
14. T. B. Martonen and M. Patel. Modeling the dose distribution of H_2SO_4 aerosols in the human tracheobronchial tree. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 42:453-460 (1981).
15. A. Stelson and J. H. Seinfeld. Relative humidity and pH dependence of the vapor pressure of ammonium nitrate-nitric acid solutions at 25°C. *Atmos. Environ.* 16:993-1000 (1982).
16. R. H. Milburn, W. L. Crider, and S. D. Morton. The retention of hygroscopic dusts in the human lungs. *Arch. Ind. Health* 15:59-62 (1957).
17. I. Gonda and P. R. Byron. Perspectives on the biopharmacy of inhalation aerosols. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 4:243-259 (1978).
18. I. N. Tang. Deliquescence properties and particle size change of hygroscopic aerosols. In K. Willeke (ed.), *Generation of Aerosols and Facilities for Exposure Experiments*, Ann Arbor Science, Ann Arbor, MI, 1980, pp. 153-167.
19. I. N. Tang, H. R. Munkelwitz, and J. G. Davis. Aerosol growth studies. II. Preparation and growth measurements of monodisperse salt aerosols. *J. Aerosol Sci.* 8:149-159 (1977).
20. W. L. Dennis. The growth of hygroscopic drops in a humid air stream. In *The Physical Chemistry of Aerosols*, Aberdeen University Press, Aberdeen, Scotland, 1961, pp. 78-85.
21. O. G. Raabe. Aerosol aerodynamic size conventions for inertial sampler calibration. *J. Air Pollut. Control Assoc.* 26:856-860 (1976).
22. W. C. Hinds. In *Aerosol Technology*, John Wiley and Sons, New York, 1983.
23. Task Group on Lung Dynamics. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. *Health Phys.* 12:173-207 (1966).
24. T. L. Chan and M. Lippmann. Experimental measurements and empirical modeling of the regional deposition of inhaled particles in humans. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 41:399-409 (1980).
25. C. N. Davies. Deposition of particles in the human lungs as a function of particle size and breathing pattern: An empirical model. In W. H. Walton (ed.), *Inhaled Particles V*, Pergamon Press, Oxford, 1982, pp. 119-135.
26. G. Rudolf, J. Gebhart, J. Heyder, C. F. Schiller, and W. Stahlhofen. An empirical formula describing aerosol deposition in man for any particle size. *J. Aerosol Sci.* 17:350-355 (1986).
27. G. A. Ferron, S. Hornik, W. G. Kreyling, and B. Haider. Comparison of experimental and calculated data for the total and regional deposition in the human respiratory tract. *J. Aerosol Sci.* 16:133-143 (1985).
28. T. B. Martonen, R. C. Graham, and W. Hofmann. Human subject age and activity level: Factors addressed in a biomathematical deposition program for extrapolation modeling. *Health Phys.* 57:49-59 (1989).
29. R. B. Schlesinger, J. L. Gurman, and M. Lippmann. Particle deposition within bronchial airways: Comparisons using constant and cyclic inspiratory flows. In W. H. Walton (ed.), *Inhaled Particles V*, Pergamon Press, Oxford, 1982, pp. 47-64.
30. B. S. Cohen, R. B. Sussman, and M. Lippmann. Ultrafine particle deposition in a human tracheobronchial cast. *Aerosol Sci. Tech.* 12:1082-1091 (1990).
31. T. B. Martonen. Deposition patterns of cigarette smoke in human airways. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 53:6-18 (1992).
32. W. Stahlhofen, J. Gebhart, and J. Heyder. Experimental determination of the regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 41:385-398 (1980).
33. W. Stahlhofen, J. Gebhart, J. Heyder, and G. Scheuch. Deposition pattern of droplets from medical nebulizers in the human respiratory tract. *Bull. Eur. Physiopath. Resp.* 19:459-463 (1983).
34. M. Lippmann and R. E. Albert. The effect of particle size on the regional deposition of inhaled aerosols in the human respiratory tract. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 30:257-275 (1969).
35. M. Lippman, R. E. Albert, and H. T. Peterson. The regional deposition of inhaled aerosols in man. In W. H. Walton (ed.), *Inhaled Particles, III*, Pergamon Press, Oxford, 1971, pp. 105-115.
36. M. Lippmann, D. B. Yeates, and R. E. Albert. Deposition, retention and clearance of inhaled particles. *Br. J. Ind. Med.* 37:337-362 (1980).
37. N. Foord, A. Black, and M. Walsh. Regional deposition of 2.5-7.5 μ m diameter inhaled particles in healthy male non-smokers. *J. Aerosol Sci.* 9:343-357 (1978).
38. M. Svartengren, K. Philipson, L. Linnman, and P. Camner. Regional deposition of particles in human lung after induced bronchoconstriction. *Exp. Lung Res.* 10:223-233 (1981).
39. F. C. Hiller, M. K. Mazumder, I. D. Wilson, P. C. McLeod, and R. C. Bone. Human respiratory tract deposition using multimodel aerosols. *J. Aerosol Sci.* 13:337-343 (1982).
40. T. B. Martonen. Aerosol therapy implications of particle deposition patterns in simulated human airways. *J. Aerosol Med.* 4:25-40 (1991).
41. G. A. Ferron, W. G. Kreyling, and B. Haider. Inhalation of salt aerosol particles. II. Growth and deposition in the human respiratory tract. *J. Aerosol Sci.* 19:611-631 (1988).
42. T. B. Martonen, K. A. Bell, R. F. Phalen, A. F. Wilson and A. Ho. Growth rate measurements and deposition modelling of hygroscopic aerosols in human tracheobronchial models. *Ann. Occup. Hyg.* 26:93-108 (1982).
43. T. B. Martonen and R. C. Graham. Hygroscopic growth: Its effect on aerosol therapy and inhalation toxicology. In W. Hofmann (ed.), *Deposition and Clearance of Aerosols in the Human Respiratory Tract*, Facultas, Vienna, 1987, pp. 200-206.
44. T. B. Martonen and R. C. Graham. The effect of hygroscopic growth upon the regional dispersion of particulates in human airways. In J. M. Aiache and C. Molina (eds.), *The Sixth International Congress on Aerosols in Medicine*, Librairie Lavoisier, Paris, 1987, pp. 221-234.
45. G. A. Ferron, G. Oberdorster, and R. Henneberg. Estimation of the deposition of aerosolized drugs in the human respiratory tract due to hygroscopic growth. *J. Aerosol Med.* 2:271-283 (1989).
46. G. A. Ferron, B. Haider, and W. G. Kreyling. Aerosol particle growth in the human airways using a calculated humidity profile. *J. Aerosol Sci.* 14:196-199 (1983).
47. G. A. Ferron, B. Haider, and W. G. Kreyling. Inhalation of salt aerosol particles. I. Estimation of the temperature and relative humidity of the air in the human upper airways. *J. Aerosol Sci.* 19:343-363 (1988).
48. P. W. Scherer, F. R. Haselton, L. M. Hanna, and D. R. Stone. Growth of hygroscopic aerosols in a model of bronchial airways. *J. Appl. Physiol.* 47:544-550 (1979).
49. D. D. Persons, G. D. Hess, and P. W. Scherer. Maximization



(11) EP 1 219 594 A1

EUROPEAN PATENT APPLICATION

In 2002/27

: 02075838.9

.1999

ating States:
IK ES FI FR GB GR IE IT LI LU

on States:
I

B ES 9802329

s) of the earlier application(s) in
l. 76 EPC:
871

'EST, S.A.
Despl (Barcelona) (ES)

Juan Carlos
ES)

- Chalaux Freixa, Maria
08025 Barcelona (ES)
- Huguet Clotet, Joan
08970 Sant Joan Despl (ES)
- Mourelle Mancini, Marisabel
08028 Barcelona (ES)
- De Ramon Amat, Elisabet
08035 Barcelona (ES)

(74) Representative: Ponti Sales, Adelaida et al
C. Consell de Cent, 322
08007 Barcelona (ES)

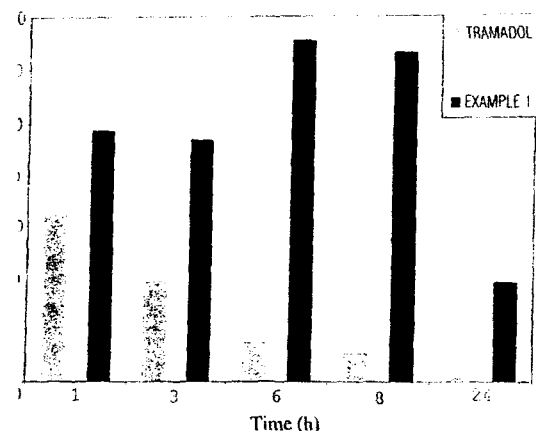
Remarks:

This application was filed on 04 - 03 - 2002 as a
divisional application to the application mentioned
under INID code 62.

derived from substituted phenyl-cyclohexyl compounds

ed from substituted phenylcyclohexyl compounds. These new compounds of general formula (I) have a higher analgesic activity, a lower toxicity and a longer effective time period than Tramadol.

a drug with analgesic properties. These new compounds of general formula (I) have a higher analgesic activity, a lower toxicity and a longer effective time period than Tramadol.



EP 1 219 594 A1

Description

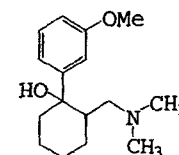
Field of the invention

[0001] The present invention relates to new esters derived from substituted phenyl-cyclohexyl compounds, which are derived from Tramadol. The obtained compounds have a higher analgesic activity, a lower toxicity and a longer effective time period than Tramadol.

Background of the invention

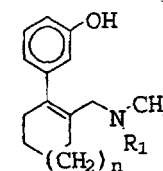
[0002] The treatment of pain is of great importance in the field of medicine. The pharmacological agents presently used for the treatment of pain can be primarily classified into two large groups: opioid compounds and non-steroidal anti-inflammatories (NSAIs). The NSAIs are only useful in the case of light or moderate pain; severe pain has traditionally been treated with opioid compounds. However, these opioid compounds have several undesirable side effects, such as constipation, respiratory depression, tolerance and possibility of addiction.

[0003] US patent 3652589 describes a type of analgesic compounds with a structure of substituted cycloalkanol phenol ethers having a basic amino group in the cycloalkyl ring. Among them the (1R, 2R or 1S, 2S)-2-[(dimethylamino) methyl]-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol compound, generally known as Tramadol, is specially noted and specifically claimed in said patent.



Tramadol

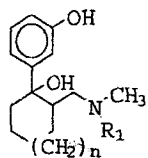
[0004] A series of products derived from the above, in which the dehydration in the cycloalkanol ring has occurred together with the demethylation of the methoxyl in the 3 position of the phenyl ring, of structure:



have been described in the Dutch patent NL 6610022.

[0005] This patent also describes products derived from those of said US patent, in which the methoxyl group in the 3 position of the phenyl ring has been demethylated. That is, products of structure:

- of pulmonary hygroscopic aerosol deposition. *J. Appl. Physiol.* 63:1205-1209 (1987).
50. D. D. Persons, G. D. Hess, W. J. Muller, and P. W. Scherer. Airway deposition of hygroscopic heterodispersed aerosols: Results of computer calculation. *J. Appl. Physiol.* 63:1195-1204 (1987).
51. T. B. Martonen. Analytical model of hygroscopic particle behavior in human airways. *Bull. Math. Biol.* 44:425-442 (1982).
52. T. B. Martonen, A. D. Eisner, M. G. Menache, and W. Hofmann. The role of aerosol hygroscopicity in aerosol therapy and inhalation toxicology. In J. D. Crapo, E. D. Smolko, F. J. Miller, J. A. Graham, and A. W. Hayes (eds.), *Extrapolation of Dosimetric Relationships for Inhaled Particles and Gases*, Academic Press, New York, 1989; p. 303.
53. T. B. Martonen and A. F. Wilson. The influence of hygroscopic growth upon the deposition of bronchodilator aerosols in the upper human airways. *J. Aerosol Sci.* 14:208-211 (1983).
54. T. B. Martonen and Z. Zhang. Deposition of sulfate acid aerosols in the developing human lung. *Inhalat. Tox.* (in press).
55. J. F. Hicks, J. N. Pritchard, A. Black, and W. J. Megaw. Measurement of growth due to condensation for some common aerosols. *J. Aerosol Sci.* 20:289-292 (1989).
56. J. N. Pritchard, A. Black, and J. J. McAughey. Implications of hygroscopic deposition. In *Radiation Protection—Theory and Practice*, Fourth International Symposium, Malvern, UKAEA, 1989, pp. 437-440.
57. J. N. Pritchard. The deposition of water-soluble particles. In *Aerosols: Their Generation, Behaviour and Applications*, The Aerosol Society, Portishead, 1989, pp. 201-216.
58. F. C. Hiller. Health implications of hygroscopic particle growth in the human respiratory tract. *J. Aerosol Med.* 4:1-23 (1991).
59. P. E. Morrow. Factors determining hygroscopic aerosol deposition in airways. *Physiol. Rev.* 66:330-376 (1986).
60. E. R. McFadden, Jr., D. M. Denison, T. F. Waller, B. Assoufi, and A. Peacock. Direct recordings of the temperatures in the tracheobronchial tree in normal man. *J. Clin. Invest.* 69:700-705 (1982).
61. E. R. McFadden, Jr., B. M. Pichurko, F. H. Bowman, E. Ingenito, S. Burns, N. Dowling, and J. Solway. Thermal mapping of the airways in humans. *J. Appl. Physiol.* 58:564-570 (1985).
62. T. B. Martonen. Development of surrogate lung systems with controlled thermodynamic environments to study hygroscopic particles: Air pollutants and pharmacologic drugs. *Part. Sci. Technol.* 8:1-20 (1990).
63. T. B. Martonen and J. E. Lowe. In *Measurements of hygroscopic growth rates of medicinal aerosols*. B. Y. H. Liu, D. Y. H. Pui, and H. J. Fissan (eds.), *Aerosols*, Elsevier, New York, New York, 1984, pp. 1003-1006.
64. A. Eisner and T. B. Martonen. Simulation of heat and mass transfer processes in a surrogate bronchial system developed for hygroscopic aerosol studies. *Aerosol Sci. Tech.* 11:39-57 (1989).
65. A. D. Eisner and T. B. Martonen. Design and development of a microthermocouple sensor for determining temperature and relative humidity patterns within an airstream. *J. Biomech. Eng.* 111:283 (1989).
66. I. N. Tang and H. R. Munkelwitz. Aerosol growth studies. III. Ammonium bisulfite aerosols in a moist atmosphere. *J. Aerosol Sci.* 8:321-330 (1977).
67. I. Gonda, J. B. Kayes, C. V. Groom, and F. J. T. Fildes. Characterization of hygroscopic inhalation aerosols. In N. Stanley-Wood and T. Allen (eds.), *Particle Size Analysis 1981*, J. Wiley and Sons, New York, 1981, pp. 31-43.
68. G. A. Ferron. The size of soluble aerosol particles as a function of the humidity of air. Application to the human respiratory tract. *J. Aerosol Sci.* 8:251-267 (1977).
69. K. A. Bell and A. T. Ho. Growth rate measurements of hygroscopic aerosols under conditions simulating the respiratory tract. *J. Aerosol Sci.* 12:247-254 (1981).
70. M. K. Halbert, M. K. Mazumder, and R. L. Bond. Inhalation simulation and the effects of lung environmental conditions on consumer aerosol products and NaCl aerosol. *Environ. Res.* 29:263-271 (1982).
71. G. Smith, C. Hiller, M. Mazumder, and R. Bone. Aerodynamic size distribution of cromolyn sodium at ambient and airway humidities. *Am. Rev. Resp. Dis.* 121:513-517 (1980).
72. F. C. Hiller, M. K. Mazumder, J. D. Wilson, and R. C. Bone. Effect of low and high relative humidity on metered dose bronchodilator solution and powder aerosols. *J. Pharm. Sci.* 69:334-337 (1980).
73. F. C. Hiller, M. K. Mazumder, J. D. Wilson, and R. C. Bone. Aerodynamic size distribution, hygroscopicity and deposition estimations of beclomethasone dipropionate aerosol. *J. Pharm. Pharmacol.* 32:605-609 (1980).
74. C. S. Kim, D. Trujillo, and M. A. Sackner. Size aspects of metered-dose inhaler aerosols. *Am. Rev. Resp. Dis.* 132:137-142 (1985).
75. A. K. Ray, R. D. Johnson, and A. Souyri. Dynamic behavior of single glycerol droplets in humid air streams. *Langmuir* 5:133-140 (1989).
76. Y. Otanyi and C. S. Wang. Growth and deposition of saline droplets covered with a monolayer of surfactant. *Aerosol Sci. Tech.* 3:155-166 (1984).
77. Y. Otanyi and C.-S. Wang. In *Fourth International Conference on Surface and Colloid Science*, IUPAC, Jerusalem, Israel, 5-10 July, 1981, p. 319.
78. C. A. Malton, G. W. Halworth, and J. M. Padfield. The association and particle size distribution of drug and surfactant discharged from a metered-dose inhalation aerosol. *J. Pharm. Pharmacol.* 34:65P (1982).
79. A. J. Hickey, R. N. Dalby, and P. R. Byron. Effects of surfactants on aerosol powders in suspension. Implications for airborne particle size. *Int. J. Pharm.* 42:267-270 (1988).
80. A. J. Hickey, G. V. Jackson, and F. J. T. Fildes. Preparation and characterization of disodium fluorescein powders in association with lauric and capric acids. *J. Pharm. Sci.* 77:804-809 (1988).
81. A. J. Hickey. Practical aspects of aerosol characterization in an environment of controlled temperature and relative humidity. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14:337-352 (1988).
82. A. J. Hickey. Factors influencing aerosol deposition in inertial impactors and their effect on particle size characterization. *Pharm. Tech.* 14:118-130 (1990).
83. A. J. Hickey, I. Gonda, W. J. Irwin, and F. J. T. Fildes. Effect of hydrophobic coating on the behavior of a hygroscopic aerosol powder in an environment of controlled temperature and relative humidity. *J. Pharm. Sci.* 79:1009-1014 (1990).
84. A. R. Clark and P. R. Byron. Drug absorption from inhalation aerosols administered by positive pressure ventilation. II. Effect of disodium fluorescein aerosol particle size on fluorescein absorption kinetics in the beagle dog respiratory tract. *J. Pharm. Sci.* 74:939-942 (1985).
85. A. J. Hickey and P. R. Byron. Effect of a non-hygroscopic surfactant coating upon fluorescein absorption from the respiratory tract. *Drug Design Deliv.* 2:35-39 (1987).
86. P. R. Byron, S. S. Davis, M. D. Bubb, and P. Cooper. Pharmaceutical implications of particle growth at high relative humidities. *Pest. Sci.* 8:521-526 (1977).
87. J. S. G. Cox, G. D. Woodard, and W. C. McCrone. Solid-state chemistry of cromolyn sodium (disodium cromoglycate). *J. Pharm. Sci.* 60:1458-1465 (1971).
88. A. J. Hickey. The effect of hydrophobic coatings upon the behavior of pharmaceutical aerosol powders. In S. Masuda and K. Takahashi (eds.), *Aerosols: Science, Industry, Health and Environment*, Pergamon Press, Oxford, 1990, pp. 1315-1318.
89. A. J. Hickey, K. Fults, and R. S. Pillai. Use of particle morphology to influence the delivery of drugs from dry powder aerosols. *J. Biopharm. Sci.* 3:107-113 (1992).
90. I. Gonda and C. V. Groom. Colligative properties of disodium cromoglycate aqueous solutions in relation to their phase diagram. *J. Colloid Interface Sci.* 92:289-290 (1983).
91. A. Martin, J. Swarbrick, and A. Cammarata. In *Physical Pharmacy*, 3rd ed., Lea and Febiger, Philadelphia, PA, 1983, pp. 74-75.



adol is included among those products described in patent NL 6610022, said product having the metabolism products of Tramadol (Von W. Lintz et al. *Arzneim-Forsch (Drug Res)* 31 analgesic activity of Tramadol is attributed to its (+) isomer (Lars Poulsen et al. *Clin. Pharmacol.* 1 (6), 636-644). However, there is no data as to the clinical use of the O-demethyltramadol

patent EP 753506, new derivatives of Tramadol have been described, which are O-demethylated at position 1 and/or 3-cyclohexyl substituted.

opioid agonist effect. However, the clinical experience with Tramadol shows that in spite of some of the side effects typical of the opioid agonists, such as respiratory depression (W. Vogel *rug Res*) 28 (I), 183 (1978)), constipation (I. Arend et al. *Arzneim. Forsch (Drug Res)* 28 (I), Flohe et al., *Arzneim. Forsch (Drug Res)* 28 (I), 213 (1978)) and possibility of abuse (T. *Forsch (Drug Res)* 28 (I), 158 (1978)). Some side effects specific for Tramadol have been when it is injected intravenously (i.v.) and quickly, such as hot flushes and sweating. disadvantages associated with Tramadol is its short effective time period (T. Matthiesen, T. H. Uragg, "The experimental toxicology of tramadol: an overview", *Toxicology Letters* 95,

6 discloses some esters of 6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane in the general for- action with analgesic activity and low toxicity.

3 patent US-A-5733936 is to obtain esters, phosphonates, ethers, phenols, carbonates, cars- of 6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane, said derivatives can be substituted in the according to the meaning of R² and R³ of claims) as well as of their dehydroxylated, chlorinated, unds.

ugh the patent US-A-5733936 discloses some esters of 6-dimethylaminomethyl-1-phenyl- examples of the patent US-A-5733936 refers to an ester of O-demethyltramadol. None of compounds which have the tertiary OH characteristic of O-demethyltramadol. In particular, closest to the application discloses an ester of an analog of O-demethyltramadol with acetyl ster of O-demethyltramadol. Therefore, the patent US-A-5733936 does not disclose an ester 'ith the characteristic hydroxyl group in the 1-position. The patent US-A-5733936 discloses an ester of O-demethyltramadol. The three other esters exemplified (Examples 14, 15, 16) oxyl group.

lity, activity and side effects data could have not been foreseen nor suggested. According to surprisingly effect is achieved with the compounds of formula I.

ove background of the invention, the compounds with an analgesic activity similar to or higher d with a lower toxicity and with a higher effective time period are still of interest.

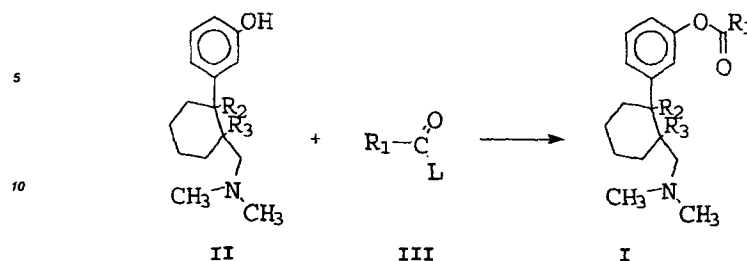
tion

ention relates to new esters of O-demethyltramadol or its 1,2-dehydrated derivative.

ctivity of these compounds has been found to be higher than that of Tramadol with a lower tive time period when administered orally (see Figure 1).

present invention describes and claims those products of general formula (I), its salts and s the process for obtaining them.

the present invention are represented by the following general formula (I) :



Where R₁, R₂, R₃ have the above defined meaning, and L = OH, halogen,



O-R₁₄ or -CO-R₁₅, being

R₁₄ = C₁₋₆ alkyl, phenyl, optionally substituted phenyl, and

R₁₅ = alkyl, a phenyl ring optionally substituted by one or more substituents or a heterocyclic ring optionally substituted by one or more substituents.

Preferably L is OH or halogen.

{0021} The reaction is carried out in an inert solvent, preferably dichloromethane, tetrahydrofuran, etc., in a temperature range of -20° to 120°C, preferably a range of 0° to 35°C, and preferably in the presence of a condensation promoting agent, such as carbonyldiimidazol, dicyclohexylcarbo-diimida, etc.

{0022} The compounds of formula (II) are obtained according to the methods disclosed in the literature (NL 6610022 or Flick et al. *Arzneim. Forsch/Drug Res.* (1978), 28 (I), 107-113).

Description of the pharmacological processes

Analgesic Activity Tests

{0023} The pharmacological activity of the products of the present invention was tested *in vivo* in several experimental models, which are known to evaluate the pain in animals.

a) Hot plate method

{0024} The method that was used is described by Eddy N.B. and Leimbach D. (*J. Pharm. Exp. Ther.* 107: 385-393, 1953). The analgesic effect of the products was evaluated analysing the behaviour of the animals on a hot surface at 55°C±1°C.

{0025} Male Swiss mice weighing 20-25 g were used. The compounds being tested were administered orally or intraperitoneally 1 hour or 30 minutes before starting the test, respectively.

{0026} The process consisted of placing the animals on the plate and keeping them in a Plexiglas cylinder 25 cm high and 21 cm high. The time the animals took to jump off the hot surface was determined. The animals were selected before starting the test so that those that took longer than 10 seconds to jump off were not included in the group that would receive treatment.

{0027} 30 minutes after administering the product being tested, the test was repeated and the maximum time it took the animals to jump off was again recorded. Those animals that did not jump off after 60 seconds were removed from the plate to avoid any injuries and were recorded as 100% protection.

{0028} The results are expressed as the % of jump time increase calculated as follows:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISI3N DE NUEVAS CREACIONES

Radicaci3n No. 04 106975
Clasificaci3n Internacional (IPC): A 61 K 9/72
Concepto T3cnico No. 1100

Patente de Invenci3n	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Via Nacional	☐		
Via PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el art3culo 48 de la Decisi3n 486 de la Comisi3n de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripci3n: 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
Cap3tulo II	
Fecha Sol. Internacional:	20/03/2003
Publicaci3n. Internacional:	WO03/082252
Fecha Pub. Internacional:	09/10/2003
Fecha Inicio Fase Nacional:	28/10/2004
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
Folios: 148 a 152 Memorial de 21/12/2009

2. Objeto de la invenci3n

T3tulo de la solicitud

Formulaciones en suspensi3n con HFA que contienen un anticolin3rgico

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-3ter, CHClF2, CH2F2, CF3CH3, isobutano, isopentano y neopentano, donde el bromuro de tiotropio monohidrato cristalino est3

caracterizado por una celda monoclinica con las dimensiones $a= 18,0774\text{\AA}$, $b= 11,9711\text{\AA}$, $\beta=102,691\text{\AA}$ y $V= 2096,96\text{\AA}$.

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 $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -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. Respuesta a los argumentos del solicitante

Mediante memorial de fecha 21/12/2009 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- " (...) deseamos expresar nuestro desacuerdo con los argumentos del Examinador, ya que éstos se encuentran dirigidos a reducir la actividad del inventor a un simple y rutinario protocolo que no requiere habilidad inventiva. Consideramos que esto es inadmisibile, toda vez que los argumentos y los resultados experimentales presentados en respuesta al oficio No. 754 dejan ver claramente que si bien la presente invención puede estar dirigida a un objetivo común en el campo de la farmacéutica (tamaño de partícula, estabilidad, correcta entrega del medicamento), su solución si presenta un efecto inesperado y es el resultado de una actividad inventiva que debería ser reconocida sin excepciones".

Frente al desacuerdo que argumenta el señor solicitante es preciso señalar que una persona versada en ciencias farmacéuticas y con acceso a la bibliografía básica relacionada con el tema de la formulación de sistemas heterodispersos tipo

dispersión o suspensión de aerosoles en polvo sabría que los problemas asociados a su diseño tienen que ver con la aglomeración de las partículas, el apelmazamiento, el aumento en el tamaño de las partículas y la consecuente obstrucción de la válvula que permite la liberación dosificada del activo.

En consecuencia, claramente se evidencia que la materia objeto de estudio analiza un objetivo común al diseño de sistemas de formulación tipo aerosol, cual es el de buscar la estabilidad de las dispersiones y para el que además recurre a las técnicas ampliamente utilizadas en el ámbito farmacotécnico, como es el caso de la adición de agentes dispersantes, a la reducción y control del tamaño de partícula y al control del contenido de humedad del polvo.

Así las cosas, la solución que aporta el señor solicitante constituye una aplicación en concreto de medios técnicos reconocidos en el campo de los sistemas de administración farmacéuticos de tipo heterodisperso para el caso del compuesto monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio y el efecto técnico conseguido era de esperarse, toda vez que los conocimientos básicos de un preformulador farmacéutico lo orientan a conseguir un tamaño de partícula que oscile entre 5 y 8 μm y a mantener la estructura cristalina del compuesto estable a fin de que no absorba humedad del medio y esto evidentemente se consigue mediante la utilización de configuraciones del estado sólido más estables y menos higroscópicas¹.

- *"(...) No son los objetivos comunes los que deberían dirigir el estudio de patentabilidad de las solicitudes, sino las soluciones que los inventores dan a éstos".*

"(...) el objetivo es proveer un medicamento para inhalación, el cual requiere que la sustancia activa esté presente en pequeños tamaños de partícula (fracción inhalable con un rango menor a 5 μm). Este tamaño de partícula se logra moliendo la sustancia activa (micronización) y permite que las propiedades físico-químicas de la modificación cristalina permanezcan estables durante y después del proceso de molienda".

"La presente solicitud provee composiciones que comprenden una modificación específica de bromuro de tiotropio monohidratado que ha demostrado tener un menor crecimiento de partícula que la forma de bromuro de tiotropio conocida en el arte previo. Consecuentemente, la composición de la presente invención posee mayor eficacia con respecto a las composiciones conocidas en el estado del arte".

Al respecto es preciso indicar que el examen de patentabilidad se fundamentó en consideraciones objetivas reveladas por las publicaciones del estado del arte, en las que se resolvía el problema técnico asociado al tamaño de partícula mediante la micronización, tal y como se evidencia en la publicación **D3**.

Ahora bien, en lo concerniente a la configuración de estado sólido del compuesto utilizado para diseñar y desarrollar la formulación es importante resaltar que una

¹ 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 8 μm con un diámetro mediano de masa de 3 a 6 μm .

persona versada en ciencias farmacéuticas sabría que los ordenamientos cristalinos son menos proclives a la absorción de humedad del medio, precisamente por el hecho de la estabilidad termodinámica de la unidad de celda.

En consecuencia, al combinar dos efectos técnicos reconocidos en el estado del arte, evidentemente se conseguirá un aumento en la estabilidad de las formulaciones farmacéuticas heterodispersas.

Así, tanto el objetivo común divulgado por el antecedente como la solución aportada no comporta una verdadera actividad inventiva, máxime si se tiene en cuenta que se está basando la actividad inventiva de la formulación en propiedades intrínsecas de la materia como es el caso de la configuración del estado sólido de las moléculas y la reducción del tamaño de partícula, obviando el hecho indiscutible de la anticipación de los elementos esenciales y característicos de las formulaciones a partir del estado del arte.

- *"(...) no nos encontramos de acuerdo con el Examinador cuando afirma que el crecimiento de partícula de la forma de tiotropio conocida en el arte previo se debe a diferencias en la higroscopicidad, ya que no poseemos conocimiento de cualquier justificación científica que soporte esta afirmación".*

Frente a la consideración del señor solicitante sobre la ausencia de bibliografía técnica especializada o de literatura relacionada con la incidencia de la higroscopicidad sobre crecimiento del tamaño de partícula para el caso del agente activo bromuro de tiotropio esta Superintendencia se permite señalar que la estabilidad química de una sustancia en su estado sólido se relaciona directamente con su capacidad higroscópica y con su cristalinidad. Y en general, las modificaciones del estado sólido que buscan el paso de sólidos amorfos metaestables a sólidos cristalinos disminuyen la sensibilidad del compuesto a factores externos como la humedad, situación que redunda en el mantenimiento y conservación del tamaño de partícula y en el control de los problemas asociados a la aglomeración de las partículas y al apelmazamiento².

- *"El examinador está pasando por alto un aspecto decisivo: la diferencia en la tendencia al crecimiento de tamaño de partícula se traduce directamente en diferencias en la eficacia terapéutica. De este modo sólo las partículas de tamaño específico pueden ser eficazmente inhaladas por el paciente y el crecimiento de dichas partículas conlleva a que éstas salgan de un rango de tamaño apropiado. La consecuencia es que las partículas de mayor tamaño ya no pueden llegar a los pulmones y dado que éstas deben llegar allí para generar una respuesta terapéutica, el crecimiento de tamaño de partícula lleva directamente a la reducción en la eficacia terapéutica".*

"(...) dado que las composiciones de la presente invención generan un menor crecimiento de tamaño de partícula en el tiempo, su eficacia terapéutica se encuentra garantizada, a diferencia de las composiciones del arte previo".

Como se ha indicado el efecto técnico derivado del control en el crecimiento del tamaño de partícula y sus consecuencias sobre la eficacia terapéutica del producto constituye materia ampliamente reconocida por personas versadas en ciencias farmacéuticas, por lo que el señor solicitante no puede señalar que en esta situación consiste el efecto inesperado derivado de la combinación de elementos que componen la formulación, toda vez que tanto la composición cuali-cuantitativa de la fórmula como el efecto que se busca con la micronización y con el control del estado sólido de las moléculas de principio activo constituyen una derivación evidente a partir del estado de la técnica.

² Hickey Anthony J. "Behavior of hygroscopic pharmaceutical aerosols and the influence of hydrophobic additives". Pharmaceutical Research, Vol. 10, No. 1, 1993. Páginas 1 a 7.

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

5.1 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

Comparación y 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 lo afirmado en oportunidades anteriores, toda vez 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 activos³, 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

³ "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

tiotropio monohidratado que fueron sometidas previamente a micronización y 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 reitera que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada y por consiguiente existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.