

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

100
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-110423-00003-0000
Fec: 2006-09-27 17:29:50 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 379 FASENACIONAL/II
Act: 538 PETICION Edicio: 2

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación: 538

Referencia : Expediente No. 04.110.423
Asunto : Solicitud de patente para **FORMULACIONES EN POLVO DE UNA SAL DE TIOTROPIO ADECUADAS PARA INHALACION Y METODO PARA LA PREPARACION DE LAS MISMAS.**
Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**
Publicada en : La Gaceta No. 562 Del 31 de marzo de 2006

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo II del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$ 194.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 35582 de 28 de diciembre de 2005.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá,
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 13736 841 045 2
JDF/ASG/ID-000712/WPC13736
Cns M-2006-00010755

101

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 65,873
FECHA : AGOSTO 28 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 04-110423-00003-0000

Fec: 2006-09-27 17:29:50 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra: 11 PATENTEIYII

Eys: 379 FASENACIONALII

AGI538 PETICION Folios: 2

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49872306	28/08/2006	28,056,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	174,000.00
		TOTAL :	\$ 174,000.00

CON: CIENTO NOVENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

06 13736-841-095-2

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 04-110423

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **562** DE

FECHA **31** DE **MARZO DE 2006** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **05 DE JULIO DEL 2006**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO ☒ _____



103



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

21 EXPEDIENTE No.

02-45199

54 TITULO

NUEVOS POLVOS PARA INHALACION QUE CONTIENEN TIOtropio

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 9/00, A61K 31/46

71 SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG.

DOMICILIO

D-55216 Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22 BOGOTA, D. C.

202028

55 65



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 0045199 00000000

Folios: 77 don

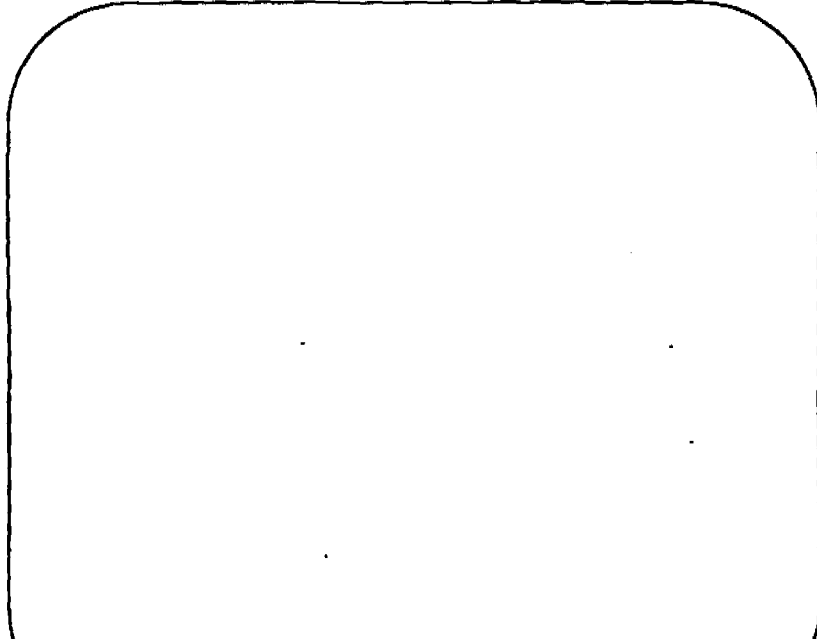
Fecha (AMB): 2002-05-27 16:53:29

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:		
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.		
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II. De acuerdo con el Art. 40(2) PCT.		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG. sociedad constituida y existe de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania. Dirección: D-55216 Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania. Domicilio: Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4 No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombres: 1- Karoline BECHTOLD-PETERS Ulmenweg 12, D-88400 Biberach Rissegg. 2- Michael WALZ Prizzenstrasse 22, D-55411 Bingen. 3- Georg BOECK Benjamin-Franklin-Strasse 8, D-55122 Mainz. 4-Rolf DOERR Auf dem Hoechstes 25, D-55270 Ober-Olm. República Federal de Alemania, respectivamente.	
5 PCT (56)		
Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP01/11227</u>		Fecha: <u>28 de Septiembre de 2001</u>
Publicación Internacional No. <u>WO 02/30389 A1</u>		Fecha <u>18 de abril de 2002</u>
6 Título (54) <u>NUEVOS POLVOS PARA INHALACION QUE CONTIENEN TIOTROPIO</u>		

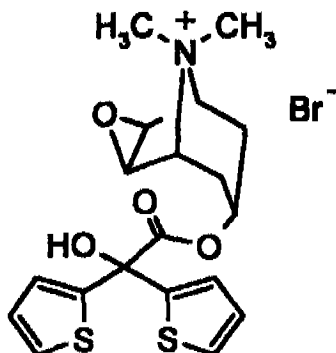
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 9/00 ; A61K31/46</u>		
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha
	SI ☒ NO ☐	DE _____	12 de octubre de 2000
(31) Número de Solicitud 100 50 835.6			
9	Comprobante de pago No.: <u>02-20914</u> Fecha: <u>1 de abril de 2002</u>		
Anexos:			
10	☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 378.000.00.		
	☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
	☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.		
	☒ Poderes, si fuere el caso.		
	☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
	☐ Declaraciones.		
	☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
	☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
	☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
	☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
	☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.		
	☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.		
	☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.		
	☐ Arte final 12x12		
	☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.		
	☐ Otros		
11	FIGURA CARACTERÍSTICA:		
			

Nuevos polvos para inhalación que contienen tiotropio

El invento se refiere a preparados en forma de polvos que contienen tiotropio para la inhalación, a procedimientos para su preparación, así como a su utilización para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, particularmente para el tratamiento de la COPD (*chronic obstructive pulmonary disease* = enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y del asma.

Antecedentes del invento

El bromuro de tiotropio es conocido por el documento de solicitud de patente europea EP 418.716 A1 y presenta la siguiente estructura química:



El bromuro de tiotropio constituye un agente anticolinérgico muy eficaz, con una duración del efecto largamente persistente, que puede encontrar utilización para la terapia de enfermedades de las vías respiratorias, particularmente de la COPD (*chronic obstructive pulmonary disease* = enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y del asma. Por tiotropio ha de entenderse el catión de amonio libre.

Para el tratamiento de las precedentes enfermedades se aconseja la aplicación por inhalación de la sustancia activa. Junto a la aplicación por inhalación de compuestos activos como bronquiolíticos en forma de aerosoles de dosificación y soluciones para la inhalación, le corresponde una importancia especial a la aplicación de polvos para inhalación que contienen sustancias activas.

En el caso de sustancias activas, que presentan una actividad especialmente alta, se necesitan solamente pequeñas cantidades de la sustancia activa por cada dosis individual, para conseguir el deseado efecto terapéutico. En tales casos, para efectuar la preparación del polvo para inhalación, es necesario diluir la sustancia activa con sustancias auxiliares apropiadas. Por causa de la elevada proporción de una sustancia auxiliar, las propiedades del polvo para inhalación son influidas decisivamente por la

inhalación se efectúe de modo reproducible en cantidades de magnitud constante y por consiguiente con la variabilidad más pequeña que sea posible.

Correspondientemente, es además misión del presente invento poner a disposición un polvo para inhalación que contenga tiotropio, que esté caracterizado por un elevado grado de homogeneidad y por uniformidad de la dispersabilidad. Además, el presente invento tiene como meta la puesta a disposición de un polvo para inhalación, que permita la aplicación de la porción de sustancia activa apta para inhalación con una variabilidad lo más pequeña que sea posible.

Descripción detallada del invento

Sorprendentemente, se encontró que las misiones mencionadas al comienzo de esta memoria se resuelven mediante los preparados en forma de polvo conformes al invento destinados a la inhalación (esto es, polvos para inhalación) que seguidamente se describen).

Correspondientemente, el presente invento se refiere a polvos para inhalación que contienen de 0,04 a 0,8 % de tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizados porque la sustancia auxiliar consta de una mezcla de una sustancia auxiliar más gruesa con un tamaño medio de partículas de 15 a 80 μm y de una sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de partículas de 1 a 9 μm , siendo de 1 a 20 % la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares. Conforme al invento, se prefieren los polvos para inhalación que contienen de 0,08 a 0,84 %, de modo especialmente preferido de 0,16 a 0,4 % de tiotropio.

Por tiotropio ha de entenderse el catión de amonio libre. Como ion de signo opuesto (anión) entran en consideración los de cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato. Entre estos aniones se prefiere el bromuro. Correspondientemente, el presente invento se refiere de modo preferente a polvos para inhalación que contienen entre 0,048 y 0,96 % de bromuro de tiotropio. Presentan interés especial conforme al invento los polvos para inhalación que contienen de 0,096 a 0,77 %, de modo especialmente preferido de 0,19 a 0,48 %, del bromuro de tiotropio.

El bromuro de tiotropio contenido preferentemente en los polvos para inhalación conformes al invento, puede incluir consigo en la cristalización moléculas de disolventes. Preferiblemente, para la preparación de los polvos para inhalación que contienen tiotropio conformes al invento se emplean los hidratos del bromuro de tiotropio, de modo especialmente preferido el monohidrato de bromuro de tiotropio. Correspondientemente, el presente invento concierne a polvos para inhalación que contienen entre 0,05 y 1 %

del monohidrato de bromuro de tiotropio. Presentan interés especial conforme al invento los polvos para inhalación que contienen de 0,1 a 0,8 %, de modo especialmente preferido de 0,2 a 0,5 % del monohidrato de bromuro de tiotropio.

5 Los polvos para inhalación conformes al invento están caracterizados preferente-
mente porque la sustancia auxiliar consta de una mezcla de una sustancia auxiliar más
gruesa con un tamaño medio de partículas de 17 a 50 μm , de modo especialmente
preferido de 20 a 30 μm , y una sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de
partículas de 2 a 8 μm , de modo especialmente preferido de 3 a 7 μm . En tal caso, se
entiende por "el tamaño medio de partículas" en el sentido aquí utilizado el valor para el
10 50 % de la distribución en volumen medido con un difractómetro de rayos láser, de
acuerdo con el método de dispersión en seco. Son preferidos los polvos para inhalación,
en los que la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de
sustancias auxiliares es de 3 a 15 %, de modo especialmente preferido de 5 a 10 %.

15 En el caso de los datos porcentuales mencionados dentro del marco del presente
invento se trata siempre de tantos por ciento en peso.

Si en el marco del presente invento se hace referencia a la designación de una
mezcla, ha de entenderse en este caso siempre una mezcla que se había obtenido por
mezclamiento de componentes que previamente se habían definido con nitidez.
Correspondientemente, como mezclas de sustancias auxiliares de las porciones de
20 sustancias auxiliares más gruesa y más fina han de entenderse solamente las mezclas
que se obtienen por mezclamiento de una componente de sustancia auxiliar más gruesa
con una componente de sustancia auxiliar más fina.

25 Las porciones de sustancias auxiliares más gruesa y más fina pueden constar de
sustancias químicamente iguales o químicamente diferentes, siendo preferidos los polvos
para inhalación en los que la porción de sustancia auxiliar más gruesa y la porción de
sustancia auxiliar más fina constan preferentemente del mismo compuesto químico.

30 Como sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas, que pueden pasar a
utilizarse para la preparación de los polvos para inhalación conformes al invento, se
pueden mencionar por ejemplo monosacáridos (p.ej. glucosa o arabinosa), disacáridos
(p.ej. lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y poli-sacáridos (p.ej. dextranos), polialcoholes
(p.ej. sorbitol, manitol, xilitol), sales (p.ej. cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas
de estas sustancias auxiliares entre sí. Preferiblemente, pasan a utilizarse mono- o di-
sacáridos, siendo preferida la utilización de lactosa o glucosa, particularmente, pero no
exclusivamente, en forma de sus hidratos. En el sentido del invento pasa a utilizarse
35 como sustancia auxiliar de modo especialmente preferido la lactosa, de modo
sumamente preferido el monohidrato de lactosa.

Los polvos para inhalación conformes al invento se pueden aplicar por ejemplo

PCTWORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

109

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 9/14, 9/72	A1	(11) International Publication Number: WO 99/34778 (43) International Publication Date: 15 July 1999 (15.07.99)
(21) International Application Number: PCT/FI98/01001 (22) International Filing Date: 21 December 1998 (21.12.98) (30) Priority Data: 974664 31 December 1997 (31.12.97) FI (71) Applicant (for all designated States except US): LEIRAS OY [FI/FI]; Pansiontie 45-47, FIN-20210 Turku (FI). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): LANKINEN, Tapio [FI/FI]; Jalustinkatu 11, FIN-20800 Turku (FI). (74) Agent: LEITZINGER OY; Ruoholahdenkatu 8, FIN-00180 Helsinki (FI).	(81) Designated States: AL, AM, AT, AT (Utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, CZ (Utility model), DE, DE (Utility model), DK, DK (Utility model), EE, EE (Utility model), ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (Utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>	
(54) Title: A METHOD FOR MAKING A PHARMACEUTICAL FORMULATION (57) Abstract The invention concerns a method for preparing a physically stable and homogenous powdered preparation containing in particulated form an active agent and optionally conventional physiologically acceptable additives, such as a carrier. The particles are suspended in a suspending agent, and from the thus obtained suspension the suspending agent is evaporated.		

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece	ML	Mali	TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	MN	Mongolia	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MR	Mauritania	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexico	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	NE	Niger	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NL	Netherlands	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norway	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NZ	New Zealand	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	PL	Poland		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakhstan	RO	Romania		
CU	Cuba	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
CZ	Czech Republic	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Germany	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
DK	Denmark	LR	Liberia	SG	Singapore		
EE	Estonia						

A method for making a pharmaceutical formulation

This invention concerns a method for preparing a physically stable and homogenous powdered preparation containing in particulated form an active agent and optionally conventional physiologically acceptable additives, such as a carrier.

Powder inhalers are widely used for ozone-saving dosing of active drugs into the lungs. These devices can be divided in two categories:

10

1. Devices provided with a powder reservoir and means for metering a dose from the reservoir for each delivery to the patient
2. Devices provided with pre-metered powder doses in capsules, blisters etc.

15

The performance of any powder inhaler must fulfill the requirements of Pharmacopeias for delivered dose uniformity ($\pm 25\%$ of mean). Also the mass of respirable particles per dose and general stability of the formulation must be documented and accepted by the authorities.

20

Concerning inhalation, the respirable particles are commonly accepted to be particles having an aerodynamic diameter less than 6 microns, which can be tested in laboratory.

- 25 Dry powders for inhalation are normally manufactured of micron size drug particles and a coarser carrier, e.g. lactose or glucose, by mixing them in a dry homogenizer. All micron size particles are very cohesive and tend to adhere strongly to each other and other surfaces (carrier, container etc.). Therefore, special care must be paid in the mixing process in order to obtain a homogeneous blend. Unhomogeneous blend will cause variations in the delivered dose, especially with reservoir devices, which additionally show a natural variation in accuracy of metering the dose.
- 30

When a dose is inhaled, a part of the micron size drug particles is separated from the carrier. Only these small deposit in the lung. If the forces adhering the drug particles onto other drug particles or carrier particles is increased, the amount of respirable particles will decrease and the clinical effect will be different. Altered adhesion also affects dose metering accuracy in reservoir devices.

A common reason for agglomeration of an inhalation powder is that some substances, often the drug, are in an unstable state. Such instability is mainly caused by polymorphic crystals or amorphous matter, which tend to recrystallize in a thermodynamically most stable state. Simultaneously, micron size particles tend to fuse together and adhere on any available surfaces. Such changes take place slowly at normal room circumstances but are commonly accelerated by elevated temperature, presence of moisture or organic vapours.

Polymorphic crystals may form during crystallization but a proper choice of the solvent may prevent it. Amorphous material is normally formed during high-energy treatment of organic solids, e.g. micronization in a jet-mill or ball-mill, or in rapid precipitation with anti-solvent or during spray-drying. Carried substances may contain amorphous matter as well.

As a summary, a manufacturing method resulting in excellent homogeneity of physically stable substances is well established.

The presence and characteristics of amorphous matter in micronized drug particles has been shown in several publications (e.g. with salbutamol by Ward and Schulz in Pharmaceutical Research, Vol. 12, No. 5, 1995).

In WO 95/05805 a micronized drug or a mixture containing micronized drug is stabilized by using water vapour preferably at 10-50°C and over 75 % relative humidity. This method is useful for water soluble substances. If the mixture contains water insoluble substances, vapour treatment with organic solvents should be carried out, too. Stabilization of dry powder is made by vapour and no wet suspension is mentioned. The authors suppose that, as a rule, water

soluble substances must be treated with water vapour and water insoluble substances with organic vapour.

- 5 In PCT/SE92/00186 a micronized water soluble drug is stabilized in similar manner with ethanol, acetone or other organic vapours. Prior to the treatment all water was removed from the drug at elevated temperature and under vacuum. After the treatment residues of organic solvent were removed from the drug with an inert gas. No suspension treatment is mentioned.
- 10 There are some drawbacks in treating dry powders. During vapour stabilization, the particles obviously tend to fuse together to some extent, which must be controlled. Adequate care must be paid to prevent contamination of drug during the treatment.
- 15 Suspension of an active drug in a volatile solvent in making a powder for inhalation is mentioned in U.S. patent 5,503,869. Here only micronized drug is suspended in HFA-propellants in order to fix an exact dose on a carrier net of metal, plastic, ceramic or similar material. When the propellant is evaporated, the drug can be blown into the air to be inhaled. No stabilization of the drug is
- 20 mentioned.

To overcome the drawbacks of the prior art the present invention provides a method for preparing a stable and homogenous dry particulated product which method is characterized in that the particles are suspended in a suspending

25 agent, and from the thus obtained suspension the suspending agent is evaporated

The other characteristics of the method of this invention are revealed in the claims 2 - 13.

30

The invention also concerns the product obtained by the method of this invention. The product is stable for longer periods and the particulate material is homogenous.

- Attempts to manufacture a lactose blend containing only 0,5 precents of an active drug by dry mixing failed because it was not possible to obtain a totally homogenous mixture of the ingredients by dry-mixing. It was found that the formulation always contained some agglomerates of the active drug, which spoiled the delivered dose uniformity in a reservoir powder inhaler. However, by mixing the ingredients as a n-heptane suspension aided by sonic treatment, a totally homogene blend was obtained after evaporation of heptane on a water bath.
- 10 When this method was used to make a formulation of salbutamol sulphate and lactose, a homogenous formulation was obtained, but its stability was not satisfactory; the drug particles agglomerated to an unacceptable level at room circumstances during six months.
- 15 One test formulation was left at room temperature as heptane suspension over weekend in a glass bottle, followed by evaporation of heptane on a water bath. Surprisingly, it was found later that this formulation remained stable for over two years at room circumstances. Apparently the prolonged suspension state stabilized the formulation probably due to physical changes in the active substance.
- 20

Example 1

Tests with salbutamol sulphate

- 25 Three samples of micronized salbutamol sulphate were stirred 7 hours at 50, 60 and 70°C as n-heptane suspension. Then the solvent was evaporated in vacuum.
- 30 Röntgendiffraction (XRD) studies suggested that a detectable amount of the drug was amorphous in the untreated sample but could be recrystallized during the treatment. Seven hours at 60 and 70°C resulted in practically total crystallinity and slightly less at 50°C.

Example 2

Preparing a salbutamol formulation

- 5 Micronized salbutamol sulphate was suspended in n-hexane to a thin slurry, aided by gentle sonic treatment at room temperature. Lactose (325 mesh) was added during mechanical stirring. The suspension was stirred some hours at 50°C, followed by evaporation of the solvent in a rotating evaporator. The resulting well-flowing powder was the ready formulation.

10

Homogeneity of the drug in the formulation was extremely good, showing RSD values for 2 mg samples of only 1-3%.

15

Characteristics for this formulation, when used with a model reservoir device, are:

Respirable fraction in delivered dose 0,4 - 0,6

RSD % for delivered dose uniformity < 10

Stability at room circumstances over 2 years

- 20 Stability at 40°C/75 % RH over 1/2 years

The characteristics are repeatable from batch to batch and the method has been scaled up for production.

25

Example 3

Tests with the experimental steroid A

- 30 Attempts to make a lactose blend of a n-hexane suspension method at room temperature failed because particle size of the active drug in the delivered dose increased within weeks to an unacceptable level.

XRD studies suggested large differences in micronized and unmiconized materials, obviously due to different amorphous contents.

1 = micronized

2 = stored 100 hours at 40°C, 50 % RH

3 = stirred 7 hours at 70°C, as n-heptane suspension.

5 Example 4

Preparing a formulation of Steroid A:

10 The suspension of the drug in n-heptane was stirred 16 hours at 70°C. Then
lactose was added during stirring. The solvent was removed in vacuum in a
rotatory evaporator. As a result, free flowing dry powder was obtained. Stability
of the formulation was studied at extreme circumstances (40°C/75 % RH) by
metering the small particle fraction in the delivered dose, when the model
reservoir device was used. No change in the particle size distribution or
15 respirable fraction in the delivered dose could be seen, when tested after 2 and
4 weeks. The results indicate superb stability of the formulation compared to
earlier attempts with untreated micronized drug.

Example 5

20

Tests with the experimental Steroid B:

Four samples of micronized drug were treated in heptane-ethanol (96:4) and
dried:

25

1. mixing 30 minutes at room temperature
2. mixing 7 hours at room temperature
3. mixing 30 minutes at 50°C
4. mixing 7 hours at 50°C

30

XRD-studies revealed no large differences between the samples. However, the
untreated drug showed lowest peak height which suggests largest amorphous
content. Specific surface area and the energy for moisture absorption during
transfer from 0 to 80 % RH were metered:

	Area m ² /g	ΔH J/m ²
Micronized, untreated	6,55	1,21
Sample 1	6,17	0,95
2	5,30	0,99
5 3	5,69	0,94
4	5,38	1,00

The differences are small but indicate that a physical change took place during the treatment and the treated samples are in a more stable state compared to the untreated sample. The overall results encourage to use suspension stabilization using short treatment at normal or slightly elevated temperature.

Further experiences and clarifications on the method

Budesonide and three experimental drugs for inhalation have been formulated using the suspension mixing method. Coarse lactose or glucose was used as the carrier and the drug-carrier ratios varied between 1:200 and 50:100. N-alkane alone or mixed with a small amount of ethanol or methanol was used as suspending agent. In all cases short mixing times were used, followed by removal of the suspending agent in a rotating evaporator. Budesonide formulation showed excellent homogeneity and stability; no changes in the particle parameters have been found at room circumstances within one year.

The formulations of the three experimental drugs showed excellent homogeneity and acceptable stability.

The suspending method is a very useful method for homogenizing, even if all of the ingredients were in a stable state. If not stable, it is easy to increase the mixing time and/or mixing temperature and monitor the results by physical methods instead of timely stability tests. During this stabilization, the essential benefit of the suspension method is that the liquid prevents agglomeration of the particles during recrystallization.

The manufacturing process can be done in a totally closed system in absence of water. The process is very safe in respect to any contamination and can be used in large-scale production. The mixing vessel can be equipped with mechanical stirrer, ultrasonic transmitter, heating and filtering means and vacuum evaporation so that the formulation is ready to use after the process.

There seems to be no other limitations concerning the suspending agent, but it must be chemically inert in respect of the formulation components, fairly volatile and the components must be practically insoluble in the suspending agent. N-alkanes are ideal in most cases. Small amounts of methanol, ethanol, acetone etc. may be used to improve wetting of the powders. Even absolute ethanol and halogenated hydrocarbons, such as CFC 11 and HFC 227, have been used successfully in making a salbutamol sulphate - lactose monohydrate formulation.

If heat treatment is used, it can be conducted separately for the drug and the carrier or jointly for the drug, carrier and other possible ingredients concerned. It is preferred to treat both the drug and the carrier, because also the carrier may contain unstable matter and cause formulation changes during storage. As shown with salbutamol, some hours mixing in n-hexane at 50°C will produce a practically stable formulation.

Claims

1. A method for preparing a physically stable and homogenous powdered preparation containing in particulated form an active agent and optionally conventional physiologically acceptable additives, such as a carrier, **characterized** in that the particles are suspended in a suspending agent, in which the particles are essentially insoluble in the suspending agent, and from the thus obtained suspension the suspending agent is evaporated.
2. A method according to claim 1, **characterized** in that the suspending agent is selected from alkanes, alcohols, ketones or mixtures thereof.
3. A method according to claim 2, **characterized** in that the suspending agent is selected from an alkane, preferably n-hexane or heptane, an alcohol, preferably methanol or ethanol, and a halogenated hydrocarbon.
4. A method according to any of claims 1 - 3, **characterized** in that the suspended particles are deagglomerated and/or homogenized by mechanical stirring.
5. A method according to any of claims 1 - 4, **characterized** in that the suspension is subjected to sonic treatment.
6. A method according to any of claims 1 - 5, **characterized** in that the suspension is maintained for a while to allow contact between the particles and the suspending agent before evaporation.
7. A method according to claim 6, **characterized** in that the suspension is maintained for a time of a few minutes to several days, preferably some hours.
8. A method according to any of claims 1 - 7, **characterized** in that the method is conducted at elevated temperature.

9. A method according to claim 9, **characterized** in that the temperature is between about 40 - about 90°C, preferably about 40 - about 70°C and most preferably 50 - 70°C.
- 5 10. A method according to any of claims 1 - 9, **characterized** in that the active agent is an organic compound containing amorphous substance.
11. A method according to any of claims 1 - 10, **characterized** in that the active agent is salbutamol.
- 10 12. A method according to any of claims 1 - 10, **characterized** in that the active agent is a steroid.
13. A method according to claim 13, **characterized** in that the active agent is
- 15 budesonide.
14. A product obtained by a method according to any of the claims 1 - 13.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) N.º de publicación: ES 2 052 125

(51) Int. Cl.⁵: C07D 451/10

C07D 451/14

A61K 31/46

A61K 31/445

(12)

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: 90117554.7

(86) Fecha de presentación : 12.09.90

(87) Número de publicación de la solicitud: 0 418 716

(87) Fecha de publicación de la solicitud: 27.03.91

(54) Título: **Nuevos ésteres de ácidos tienilcarboxílicos de aminoalcoholes, sus productos de cuaternización, así como la preparación y utilización de estos compuestos.**

(30) Prioridad: 16.09.89 DE 39 31 041

(73) Titular/es: **Boehringer Ingelheim Kg
D-55216 Ingelheim, DE**

(45) Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.07.94

(72) Inventor/es: **Banholzer, Rolf;
Bauer, Rudolf y
Reichl, Richard**

(45) Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.07.94

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

El invento se refiere a nuevos ésteres de ácidos tienilcarboxílicos de aminoalcoholes y a sus productos de cuaternización, así como a la preparación de los nuevos compuestos y a su utilización como sustancias 5 activas en medicamentos.

10



20 en la que

A representa el grupo



en la que

Q significa uno de los grupos bivalentes



y

R significa un radical alquilo C₁ - C₄ eventualmente sustituido con halógeno o hidroxilo,

R' significa un radical alquilo C₁ - C₄ y R y

R⁺ en común pueden formar también un radical alquileo C₄ - C₆, y la carga positiva del átomo de N está enfrentada a un equivalente de un anión (X[⊖]),

R₁ representa un radical tienilo, fenilo, furilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pudiendo estar estos radicales también sustituidos con metilo, y los radicales tienilo y fenilo también con fluoro o cloro.

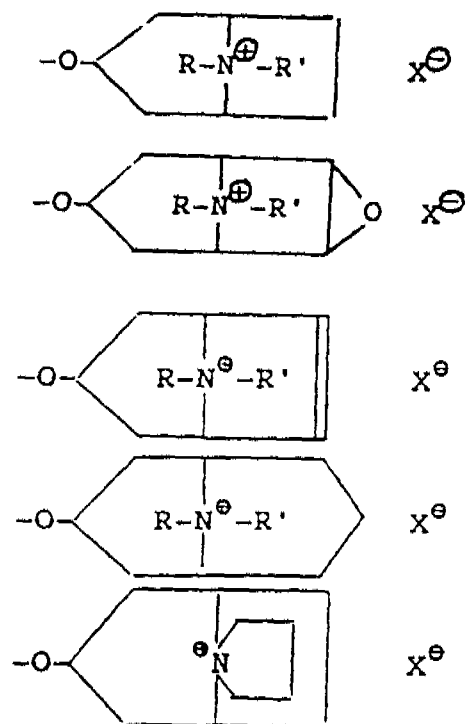
R₂ representa hidrógeno, OH o bien alcoxi C₁ - C₄ o alquilo C₁ - C₄,

R_n representa H, F, Cl ó CH₃.

En los compuestos de fórmula I, R₁ representa preferiblemente tienilo, R₂ representa preferiblemente OH. El grupo - OA tiene preferiblemente la configuración α y se deriva, por ejemplo, de escopina, tropina, granatolina o 6,7 - deshidro - tropina o de los correspondientes compuestos nor; - OA puede tener, sin embargo, también la configuración β , como en pseudotropina y pseudoescopina.

Radicales correspondientes son, por ejemplo,

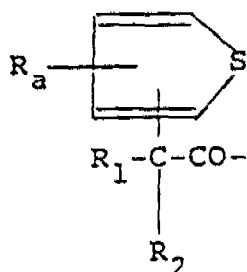
2 052 125



El sustituyente R es preferiblemente un radical alquilo inferior tal como CH_3 , C_2H_5 , n - C_3H_7 , i - C_3H_7 , R' es preferiblemente CH_3 . R y R', en común, son por ejemplo - $(\text{CH}_2)_5$ -. Como sustituyente de halógeno para R entra en cuestión F o, en segundo término, Cl.

Si R significa un radical alquilo sustituido con halógeno o hidroxilo, entonces se trata preferiblemente de - $\text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{F}$ ó - $\text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{OH}$. Correspondientemente a esto, el grupo A representa, por ejemplo, los radicales de escopina, N - etil - norescopina, N - isopropil - norescopina, tropina, N - isopropil - nortropina, 6,7 - deshidro - tropina, N - β - fluoroetil - nortropina, N - isopropil - 6,7 - deshidro - nortropina, N - metil - granatolina como los correspondientes compuestos cuaternarios, siendo el anión preferiblemente Br^- ó CH_3SO_3^- .

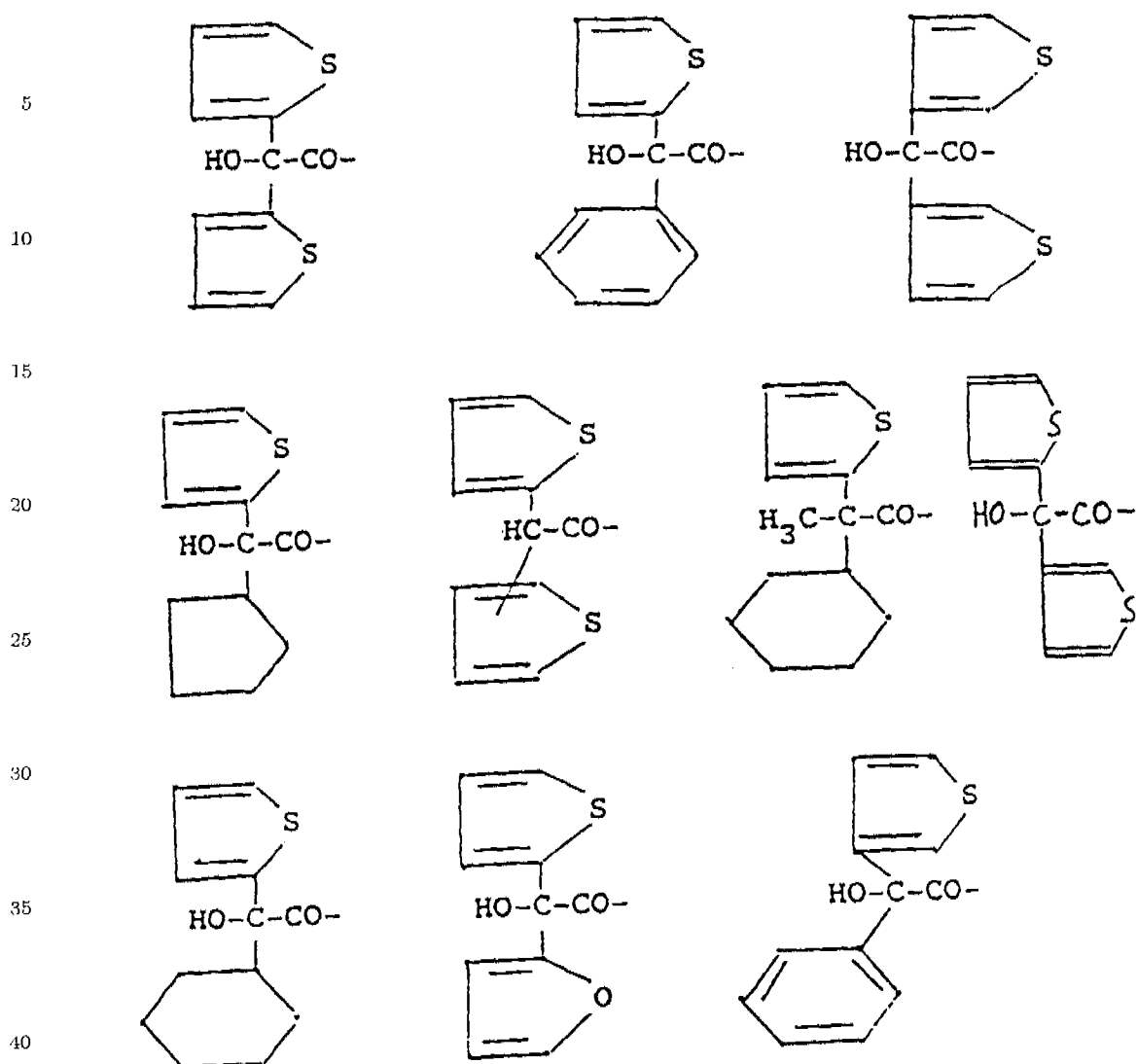
Como radical de ácido



(III)

entran en consideración sobre todo:

2 052 125



Los compuestos de acuerdo con el invento representan unos agentes anticolinérgicos fuertes y activos durante largo tiempo. En el caso de dosificaciones en el margen de los μg , se consiguen por vía inhalatoria unas duraciones del efecto de por lo menos 24 horas. La toxicidad está situada, además, en el mismo margen que en el caso del producto comercial bromuro de ipratropio, mientras que el efecto terapéutico es al mismo tiempo más fuerte.

Los nuevos compuestos son apropiados, de manera correspondiente a su naturaleza como agentes anticolinérgicos, por ejemplo, para el tratamiento de una bronquitis obstructiva crónica y de un asma (desde leve hasta semigrave), adicionalmente para el tratamiento de bradicardias sinusoidales debidas a causas vagales.

Mientras que en el caso de enfermedades de las vías respiratorias se recomienda principalmente la aplicación por inhalación de las nuevas sustancias activas (especialmente de los compuestos cuaternarios), con lo cual se pueden suprimir ampliamente los efectos secundarios, en el caso de bradicardias sinusoidales, la aplicación se realiza preferiblemente por vía intravenosa u oral. En este caso se manifiesta como ventajoso que los nuevos compuestos dejen ampliamente sin afectar a la motilidad gastrointestinal.

De Acta Chem. Scand., tomo 24 (1970) páginas 1.590 - 6 se conoce la preparación de glicolato de 3 - tropanil (2,2') ó 3,3' - ditienilo. No se dice nada sobre las propiedades fisiológicas de estos compuestos terciarios. El éster de tropina del ácido fenil - 2 - tienil - glicólico se conoce también de J. Chem. Soc. (1957), páginas 3.575 - 8. Allí se ha mencionado también el efecto espasmolítico del compuesto en el

intestino aislado de un conejo. No se encuentra ninguna mención a un efecto sorprendentemente fuerte y de larga duración como agente broncolítico, mediante la transformación del compuesto en correspondientes compuestos cuaternarios.

5 El documento de patente británica GB 955.535 describe 3β - ésteres de norgranatanol sustituidos en N. Estos compuestos son caracterizados, de acuerdo con este documento de patente, como unos agentes anticolinérgicos con sobresaliente efecto sobre el sistema central. Los compuestos de acuerdo con el invento, que tienen sobre todo un efecto broncolítico duradero, no resultan evidentes por este documento de patente británica.

10 Para su administración, los compuestos de acuerdo con el invento se transforman, con los materiales coadyuvantes y/o de vehículo conocidos, en preparados galénicos habituales, por ejemplo soluciones para inhalación, suspensiones en gases propulsores licuados, preparados que contienen liposomas o proliposomas, soluciones para inyección, tabletas, grageas, cápsulas, polvos para inhalación, para su aplicación en
15 aparatos de inhalación usuales.

Ejemplos de formulación (datos en tanto por ciento en peso):

1. *Aerosol de dosificación*

20	sustancia activa conforme al invento	0,005
	trioleato de sorbitán	0,1
	monofluorotriclorometano y	
	difluorodichlorometano 2 : 3	
25		hasta 100

La suspensión se envasa en un recipiente para aerosol usual con una válvula de dosificación. Por cada accionamiento se entregan preferiblemente 50 μ l de suspensión. La sustancia activa se puede dosificar también en mayor grado, en caso de que se desee (por ejemplo, 0,02 % en peso).

30 2. *Tabletas*

	sustancia activa conforme al invento	0,05
	ácido silícico coloidal	0,95
	azúcar	65,00
35	almidón de patata	28,00
	poli (vinilpirrolidona)	3,00
	celulosa - glicolato sódico	2,00
	estearato de magnesio	1,00

40 Los componentes se tratan de manera usual para dar tabletas de 200 mg.

Las propiedades ventajosas de los nuevos compuestos se ponen de manifiesto, por ejemplo, en la inhibición de la bronquiólisis en conejos (espasmo por acetilcolina por vía intravenosa i.v.). Después de una administración por vía intravenosa de las nuevas sustancias activas (dosis 3 μ g/kg i.v.) apareció el
45 efecto máximo después de 10 hasta 40 minutos. Después de 5 horas, el efecto de inhibición no había descendido todavía a la mitad, es decir el tiempo de efecto mitad es mayor, y en parte considerablemente mayor, que 5 horas, como lo ponen en claro los efectos residuales después de 5 horas que se exponen a continuación:

50	Compuesto	Efecto residual en %
	A	76
55	B	76
	C	81
	D	61
	E	68
	F	73
60	G	69

126
~~121~~

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

202075
Bogotá, D.C.

Abogado
EMILIO FERRERO.

ASUNTO	Radicación	04110423
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	Nº 9 2 2 1
	Folios	029

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

No. Sol. Internacional	PCT/EP03/03253
Fecha de Presentación Internal.	28 de Marzo de 2003.

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 54 a 66 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 67 a 68 (como se radicó inicialmente)
- 1.3. Prioridad: Folio 1 (4 de Abril del 2002, EP02007634.5).

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud:
- Nuevas formulaciones en polvo adecuadas para inhalación. (Original).
- Formulaciones en polvo de una sal de tiotropio adecuadas para inhalación y método para la preparación de las mismas. (folio 75).

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en preparar un polvo inhalable que contiene tiotropio

Reivindicaciones 1-5 : Un método para preparar una preparación en polvo que contiene tiotropio.

Reivindicaciones 6-9 : Preparaciones en polvo que contiene tiotropio.

Reivindicaciones 10-12 : De uso.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un método para preparar una formulación inhalable en polvo de tiotropio que sea homogénea y estable.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona que la sal de tiotropio y el excipiente sean suspendidos en un agente suspensor , en la cual la sal de tiotropio y el excipiente sean esencialmente insolubles y más adelante es removido el agente suspensor.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : A61K31/46, A61K9/14, A61K/72.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Título : El título modificado en el folio 75 no se encuentra ajustado en el capítulo descriptivo.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las reivindicaciones 2-5 no son claras, ya que se reclama nuevamente el método de preparación reivindicado en 1 , sin aportar ninguna característica técnica adicional.
- La reivindicación 6 y en consecuencia sus dependientes no son claras ni concisas , ya que está reivindicando un producto por su método de preparación más no por características técnicas que lo definan.

Se solicita hacer la aclaración o corrección respectiva.

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

- Se aclara que, de acuerdo con el Art 14, el uso de las reivindicaciones 10-12, no es patentable.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual corresponde a la fecha de presentación internacional del 4 de Abril del 2002, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	CO-02045199	NUEVOS POLVOS PARA INHALACION QUE CONTIENEN TIOTROPIO.	23 de Mayo de 2002
D2	WO9934778	A METHOD FOR MAKING A PHARMACEUTICAL FORMULATION	15 de Julio de 1999.
D3	ES2052125	Nuevos esteres de ácidos tienilcarboxílicos de aminoalcoholes, sus productos de cuaternización , así como la preparación y utilización de estos compuestos.	27 de Marzo de 1991

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Novedad (artículo 16 D486)

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

Para las reivindicaciones 6-9.

La presente Solicitud de Patente Colombiana No 04110423, se refiere a:

Una preparación en polvo que contiene tiotropio:

D1 (folios 103-108) divulga composiciones farmacéuticas en preparaciones en polvo homogéneas que comprenden sales de tiotropio, de las cuales el anión puede ser seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, para-toluenosulfonato o metilsulfato (folio 107, líneas 24-27) . y excipientes fisiológicamente aceptables que pueden incluir, monosacáridos (como glucosa o

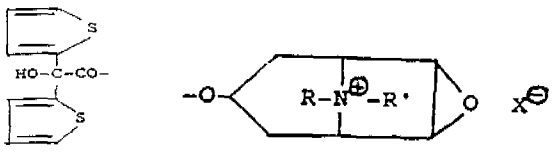
arabinosa), disacáridos (como lactosa, sacarosa, maltosa), oligo y polisacáridos (por ejemplo dextrano), polialcoholes (por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol) y/o sales (cloruro de sodio y carbonato de calcio) (folio 108 , líneas 27-36) . Las composiciones son útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorios , así como asma o COPD.(Ver folio 106, líneas 22-25)

Como se observa, el elemento característico de la preparación en polvo reivindicada en 6-9 era conocido en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

6.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Para las reivindicaciones 1-5.

D3 (folios 121-125) divulga derivados de ácidos tienil carboxílicos (tiatropio) y composiciones farmacéuticas como por ejemplo polvos para inhalación , de las cuales el anión puede ser seleccionado de bromuro o metanosulfonato con coadyuvantes conocidos.



R significa un radical alquilo C₁ - C₄ eventualmente sustituido con halógeno o hidroxilo,
R' significa un radical alquilo C₁ - C₄ y R y
la carga positiva del átomo de N está enfrentada a un equivalente de un anión (X[⊖]),
Br[⊖] ó CH₃SO₃[⊖].

El documento del estado de la técnica más cercano es D2 (folios 109-120) **que enseña un método para preparar una preparación en polvo físicamente estable y homogénea que contiene un ingrediente activo y vehículos fisiológicamente convencionales , caracterizado porque el material particulado es suspendido en un agente de suspensión , en donde dicho material particulado es esencialmente insoluble en el agente de suspensión y de la suspensión obtenida el agente suspensor es removido.** (Ver folio 119, reivindicación 1). **El agente de suspensión es seleccionado de alcanos, alcoholes, cetonas o mezclas de estos** (Ver folio 119, reivindicación 2).

Para los ejemplos específicos 2 y 4 (Ver folios 115 y 116 respectivamente) , el ingrediente activo (salbutamol y budesonida), fueron suspendidos en **n-hexano y n-heptano respectivamente, utilizando sonicación y durante esta fue añadida la lactosa. El agente suspensor fue retirado de la suspensión por acción de evaporación o vacío.**

La budesonida adicionalmente fue formulada usando **lactosa o glucosa como excipientes y como agente suspensor N-alcano solo o mezclado con pequeñas cantidades de metanol o etanol.** (Ver folio 117 ,líneas 15-22).

El agente suspensor debe tener ciertas características como ser químicamente inerte, volátil y los componentes deber ser prácticamente insolubles en él. **Los N-alcanos son los ideales en la mayoría de los casos y la adición de metanol, etanol o acetona mejora la humectación de los polvos** (Ver folio 118, líneas 7-11).

Las suspensiones obtenidas muestran **una excelente homogeneidad y una estabilidad aceptable** (ver folio 117, líneas 24-25)

La diferencia con D2 es que en esta solicitud se habla específicamente de la aplicación del método para preparar una preparación en polvo para el compuesto de tiotropio.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ò una ventaja al del Estado de la Técnica más cercano; porque este método **sigue siendo útil para preparar preparaciones en polvo (de compuestos como en este caso por ejemplo de tiotropio) físicamente estables y homogéneas.**

Así que el Problema Técnico planteado en esta solicitud la necesidad proporcionar un método para preparar una formulación inhalable en polvo de tiotropio que sea homogénea y estable , se había solucionado previamente aplicando al compuesto de tiotropio de la actual solicitud , el procedimiento enseñado en D2. De manera que el método divulgado en la actual solicitud **es una alternativa a los métodos para preparar una formulación inhalable en polvo conocidos** , porque este método **sigue siendo útil para preparar preparaciones en polvo (de compuestos como en este caso por ejemplo de tiotropio) físicamente estables y homogéneas.**

El experto en la materia, en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D2 y D3, hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, combinar el el compuesto (tiotropio) divulgado en D3 con el método para preparar una formulación inhalable en polvo sugerido por D2 y así obtener método de preparación reivindicado en 1-5.

Por lo cual se considera obvio para el experto en la materia. En consecuencia, carece de nivel inventivo.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO-02045199	6-9	Novedad
D2	WO9934778	1-5	Nivel inventivo.
D3	ES2052125	1-5	Nivel inventivo.

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

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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

CONCEPTO TÉCNICO No. 1262	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
-------------------------------------	--