

227



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCI
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-110423

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO _____
NUEVAS FORMULACIONES EN POLVO ADECUADAS PARA INHALACION

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____ A61K31/46; A61K9/14

71. SOLICITANTE _____ BOEHRINGERINGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

DOMICILIO _____ Ingelheim, República Federal de Alemania.

74. APODERADO _____ EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C., _____ 03/11/2004

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04110423 00000000

Folios: 69
30n

Fecha (RDD): 2004-11-03 16:36:49

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de Alemania

Dirección: **Binger Strasse 173,
55218 Ingelheim,
República Federal de Alemania**
Domicilio: **Ingelheim,
República Federal de Alemania**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 36 11**
Fax: **211 86 50**
E-mail: **clientes@camvp.com.**
Domicilio: **Bogotá, Colombia.**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número **438.019** T.P **31.929**

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Rolf BANHOLZER**
**Pfullinger Strasse 55,
70597 Stuttgart,
República Federal de Alemania**

3. **Christian KULINNA**
**Friedhofstrasse 9,
88448 Attenweiler,
República Federal de Alemania**

5. **Helmut MEISSNER**
**Hallgartenerstrasse 9,
55218 Ingelheim,
República Federal de Alemania**

7. **Peter SPECHT**
**Neuwiese 9,
55437 Ober-Hilbersheim,
República Federal de Alemania**

2. **Manfred GRAULICH**
**Ringstrasse 32,
55425 Waldalgesheim,
República Federal de Alemania**

4. **Andreas MATHES**
**Am Sportfeld 2,
55437 Ockenheim,
República Federal de Alemania**

6. **Peter SIEGER**
**Klingenäcker 7
88441 Mittelhilbersheim,
República Federal de Alemania**

8. **Michael TRUNK**
**Selztalstrasse 44,
55218 Ingelheim/Rhein,
República Federal de Alemania**

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP03/03253**

Fecha: **28 de Marzo de 2003**

Publicación Internacional No. **WO 03/084509 A1**

Fecha: **16 de Octubre de 2003**

6

Título (54)

NUEVAS FORMULACIONES EN POLVO ADECUADAS PARA INHALACIÓN

7

Clasificación Internacional (51) **A61K 9/14 // A61K 31/46**

8

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

4 de Abril de 2002

02007634.5

9

C mprobante de pago No.: 04 – 85.337

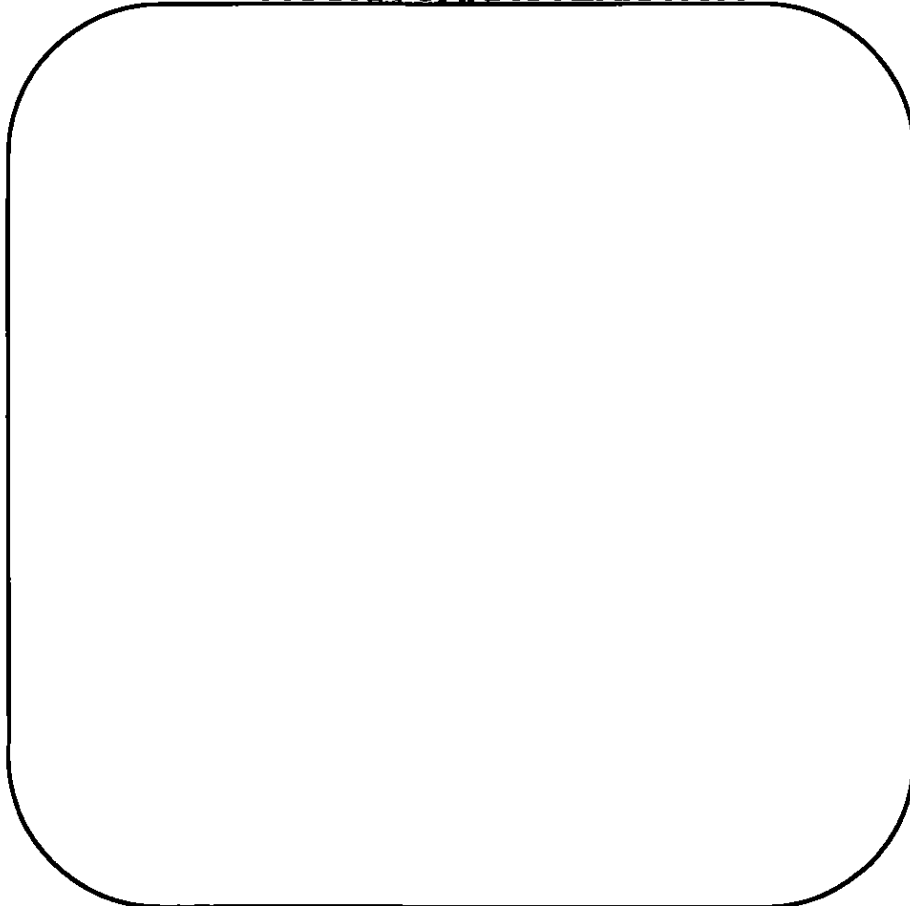
Fecha: 2 de Noviembre de 2004

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.
- ☐ 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

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

15756
0564

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

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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate, depending on the order of their appointment, the more fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and ratify, done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21st day of March
en/in Ingelheim
por/by _____

Firma

Signature

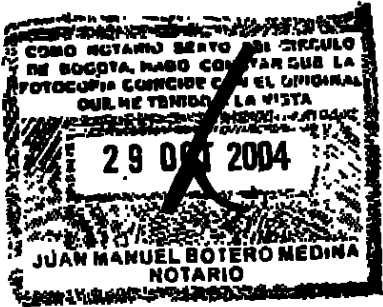
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

ppa.

Dr. Henz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department

Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



AUTENTICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs y

2. Michael Kompter

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo

de Representante

de la compañía Böhringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a

las leyes de Alemania

que la dirección de esta compañía es 55216 Ingelheim

am Rhein, Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los

documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

el 21 Marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

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

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

procurists
of the company Böhringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG
a company currently existing and organized under the laws of

Germany
that the address is 55216 Ingelheim am Rhein
Binger Straße 173

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

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

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003



Notary Public
(Signature-seal)

Apostilla

(Convention de La Haye du 5

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

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

Bestätigt

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

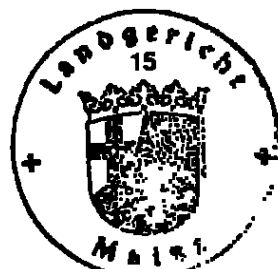
8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift
In Vertretung:

Justizsekretärin



Dr. Harald Binger
(Dr. Harald Binger)
Vizepräsident



KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die

Erteilung der

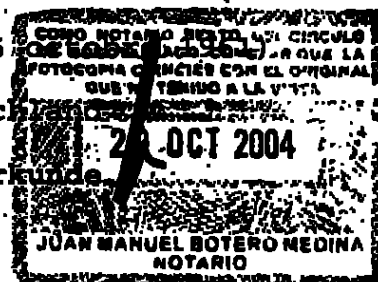
Legalisation

Wert: EUR 20.000,00

JVKostO v.26.7.57.

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: EUR 18,00



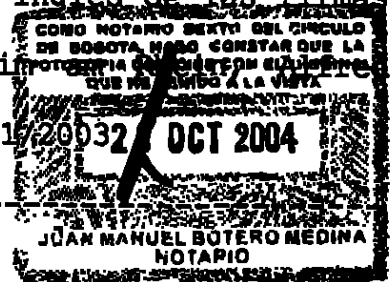
5

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

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

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

Sigue autenticación notarial en español e inglés de las firmas antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Dr. Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/20032



COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

LUZ A.
Fuchs

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03.

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

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

Certificado

5. en Mainz

6. el 24.03.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 /

9. Sello

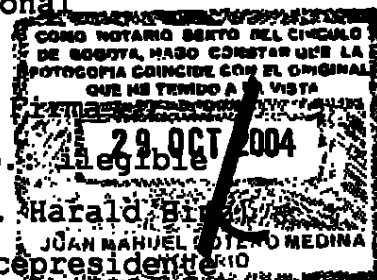
Tribunal Regional de Mainz

10.

Fdo. ilegible

(Dr. Harald Birn

JUAN MANUEL OTENO MEDINA
Vicepresidente



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

Bogotá, 7 de abril 2003

[Handwritten signature]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Herber

CONCORDA CON LA FIRMA REGISTRADA POR LA(S) (S) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA. 09 ABR 2002



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003-08-11 11:08

JEFE DE REGISTROS

MINISTERIO DE RELACIONES E.

19250547

Luz Arriaga de Herber

CUYA FIRMA ES LA DEL

DOCUMENTO DE COMPRA

LAS FUNCIONES ASIGNADAS

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

29 OCT 2004

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 October 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/084509 A1

(51) International Patent Classification¹: A61K 9/14,
31/46, 9/72

(DE). TRUNK, Michael [DE/DE]; Selzthalstrasse 44,
55218 INGELHEIM/RHEIN (DE).

(21) International Application Number: PCT/EP03/03253

(74) Common Representative: BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse
173, 55216 INGELHEIM (DE).

(22) International Filing Date: 28 March 2003 (28.03.2003)

(25) Filing Language: English

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

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02007634.5 4 April 2002 (04.04.2002) EP

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*):
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGEL-
HEIM (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BANHOLZER,
Rolf [DE/DE]; Pfullinger Strasse 55, 70597 STUTTGART
(DE). GRAULICH, Manfred [DE/DE]; Ringstrasse 32,
55425 WALDALGESHEIM (DE). KULINNA, Christian
[DE/DE]; Friedhofstrasse 9, 88448 ATTENWILDER
(DE). MATHIES, Andreas [DE/DE]; Am Sportfeld
2, 55437 OCKENHEIM (DE). MEISSNER, Helmut
[DE/DE]; Hallgartenstrasse 9, 55218 INGELHEIM
(DE). SIEGER, Peter [DE/DE]; Wielandstrasse 27,
88441 MITTELBIERACH (DE). SPECHT, Peter
[DE/DE]; Neuwiese 9, 55437 OBER-HILBERSHEIM

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/084509 A1

(54) Title: POWDER FORMULATIONS SUITABLE FOR INHALATION

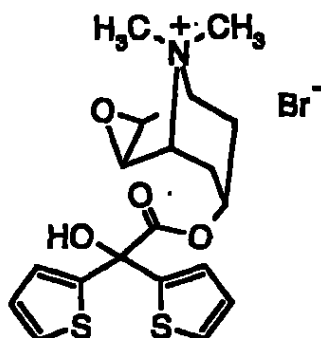
(57) Abstract: The invention relates to powdered preparations containing tiotropium for inhalation, processes for preparing them
as well as their use for preparing a pharmaceutical composition for treating respiratory complaints, particularly for treating COPD
(chronic obstructive pulmonary disease) and asthma.

POWDER FORMULATIONS SUITABLE FOR INHALATION

The invention relates to powdered preparations containing tiotropium for inhalation, processes for preparing them as well as their use for preparing a pharmaceutical composition for treating respiratory complaints, particularly for treating COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma.

Background to the Invention

Tiotropium bromide is known from European Patent Application EP 418 716 A1 and has the following chemical structure:



Tiotropium bromide is a highly effective anticholinergic with a long-lasting activity which can be used to treat respiratory complaints, particularly COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma. The term tiotropium refers to the free ammonium cation.

For treating the abovementioned complaints, it is useful to administer the active substance by inhalation. In addition to the administration of broncholytically active compounds in the form of metered aerosols and inhalable solutions, the use of inhalable powders containing active substance is of particular importance.

With active substances which have a particularly high efficacy, only small amounts of the active substance are needed per single dose to achieve the desired therapeutic effect. In such cases, the active substance has to be diluted with suitable excipients in order to prepare the inhalable powder. Because of the large amount of excipient, the properties of the inhalable powder are critically influenced by the choice of excipient. When choosing the excipient its particle size is particularly important. As a rule, the finer the excipient, the poorer its flow properties. However, good flow properties are a prerequisite for highly accurate metering when packing and dividing up the individual doses of preparation, e.g. when producing capsules (inhalettes) for powder inhalation or when the patient is metering the individual dose before using a

multi-dose powder inhaler. Moreover, the particle size of the excipient is very important for the emptying characteristics of capsules when used in an inhaler. It has also been found that the particle size of the excipient has a considerable influence on the proportion of active substance in the inhalable powder which is delivered for inhalation. The term inhalable proportion of active substance refers to the particles of the inhalable powder which are conveyed deep into the branches of the lungs when inhaled with a breath. The particle size required for this is between 1 and 10 μm , preferably less than 6 μm .

The aim of the invention is to prepare an inhalable powder containing tiotropium which, while being accurately metered (in terms of the amount of active substance and powder mixture released and delivered to the lungs by each inhalation process) with only slight variations between batches, enables the active substance to be administered in a therapeutically effective inhalable proportion.

The fact that tiotropium, particularly tiotropium bromide, has a therapeutic efficacy even at very low doses imposes further conditions on an inhalable powder which is to be used with highly accurate metering. Because only a low concentration of the active substance is needed in the inhalable powder to achieve the therapeutic effect, a high degree of homogeneity of the powder mixture and only slight fluctuations in the dispersion characteristics from one batch to the next are essential. The homogeneity of the powder mixture and minor fluctuations in the dispersion properties are crucial in ensuring that the inhalable proportion of active substance is released reproducibly in constant amounts and with the lowest possible variability.

Accordingly, a further aim of the present invention is to prepare an inhalable powder containing tiotropium which is characterised by a high degree of homogeneity and uniformity of dispersion. The present invention also sets out to provide an inhalable powder which allows the inhalable proportion of active substance to be administered with the lowest possible variability. Furthermore, the present invention sets out to provide an inhalable powder being characterized by a high stability.

Detailed description of the invention

It was found that, surprisingly, the objective outlined above can be achieved by means of the tiotropium containing powdered preparations for inhalation (inhalable powders) obtainable by the method according to the invention described hereinafter.

Accordingly, the invention relates to a method for preparing a physically stable and homogeneous powdered preparation containing tiotropium in admixture with a

physiologically acceptable excipient, characterized in that the tiotropium salt and the physiologically acceptable excipient are suspended in a suspending agent, in which the tiotropium salt and the physiologically acceptable excipient are essentially insoluble, and from the thus obtained suspension the suspending agent is removed.

5

Preferably the invention relates to a method for preparing a physically stable and homogenous powdered preparation containing tiotropium in an amount of 0.001 to 2%.

- 10 Preferably the suspending agent applied in the method according to the invention is selected from the group consisting of alkanes, alcohols, ketones, mixtures of alkanes with alcohols and mixtures of alkanes with ketones. Of particular interest are suspending agents selected from the group consisting of hexane, heptane, methanol, ethanol, and mixtures thereof. Within the scope of the invention
- 15 references to hexane or heptane are to be understood as references to all of the possible isomers. However, n-hexane and n-heptane, optionally in admixture with methanol or ethanol, preferably ethanol, are of particular interest. If mixtures of the aforementioned suspending agents are applied the amount of alkane is preferably at least 90 %, more preferably at least 95 %. Of particular interest within the scope of
- 20 the present invention are mixtures containing at least 98 % alkane. In a preferred embodiment the suspending agent is hexane, preferably n-hexane containing 1%, preferably 0.5 % ethanol. In another preferred embodiment the suspending agent is heptane, preferably n-heptane containing 1%, preferably 0.5 % ethanol.
- 25 By tiotropium is meant the free ammonium cation. The counter-ion (anion) may be chloride, bromide, iodide, methanesulphonate, para-toluenesulphonate or methyl sulphate. Of these anions, the bromide is preferred. By the term tiotropium salt is meant the salt formed by the cation tiotropium and one of the aforementioned counter-ions (anions). Within the scope of the present invention, tiotropium bromide
- 30 is preferred of all the tiotropium salts.

- References to tiotropium bromide within the scope of the present invention should always be taken as references to all possible amorphous and crystalline modifications of tiotropium bromide. Surprisingly, it has been found that depending
- 35 on the reaction conditions and solvent used during the process of preparation of tiotropium bromide, different crystal modifications of tiotropium bromide are obtained. Preferred according to the invention are those powder preparations, that contain tiotropium in form of the crystalline tiotropium bromide monohydrate. References to crystalline tiotropium bromide monohydrate within the scope of the present invention

should always be taken as references to the crystal modification described in more detail below.

Another object of the invention concerns the tiotropium containing powdered preparations obtainable by the method of preparation according to the invention.

In a preferred embodiment of the invention the powdered preparations contain 0.001 to 2 %, more preferably 0.01 to 1.5 % of tiotropium.

The percentages given within the scope of the present invention are always percent by weight if not indicated to the contrary.

Preferably the powdered preparations obtainable according to the invention contain 0.04 to 0.8% tiotropium. Powdered preparations obtainable according to the invention which contain 0.08 to 0.84%, most preferably 0.1 to 0.4% of tiotropium, are particularly preferred according to the invention.

As mentioned hereinbefore, tiotropium bromide is of particular interest within the scope of the present invention. Accordingly, the powdered preparations obtainable according to the invention preferably contain 0.0012 to 2.41 %, more preferably 0.012 to 1.81 % of tiotropium bromide. Preferably the powdered preparations obtainable according to the invention contain 0.048 to 0.96% tiotropium bromide. Powdered preparations obtainable according to the invention which contain 0.096 to 0.77%, most preferably 0.12 to 0.48% of tiotropium bromide, are particularly preferred according to the invention.

Tiotropium bromide is, depending on the choice of reaction conditions and solvents, obtainable in different crystalline modifications. Most preferred according to the invention are those powder preparations, that contain tiotropium in form of the crystalline tiotropium bromide monohydrate. Accordingly, the powdered preparations obtainable according to the invention preferably contain 0.0012 to 2.5 %, more preferably 0.0125 to 1.87 % of crystalline tiotropium bromide monohydrate. Preferably the powdered preparations obtainable according to the invention contain 0.05 to 1.0% crystalline tiotropium bromide monohydrate. Powdered preparations obtainable according to the invention which contain 0.1 to 0.8%, most preferably 0.12 to 0.5% of crystalline tiotropium bromide monohydrate, are particularly preferred according to the invention.

Examples of physiologically acceptable excipients which may be used to prepare the inhalable powders according to the invention include, for example, monosaccharides (e.g. glucose or arabinose), disaccharides (e.g. lactose, saccharose, maltose, trehalose), oligo- and polysaccharides (e.g. dextrane), polyalcohols (e.g. sorbitol, mannitol, xylitol), salts (e.g. sodium chloride, calcium carbonate) or mixtures of these excipients with one another. Preferably, mono- or disaccharides are used, while the use of lactose or glucose is preferred, particularly, but not exclusively, in the form of their hydrates. For the purposes of the invention, lactose or glucose are the particularly preferred excipient, while lactose monohydrate and glucose monohydrate are most particularly preferred.

The active substance introduced into the method according to the invention has an average particle size of 0.5 to 10 μm , preferably 1 to 6 μm , most preferably 1.5 to 5 μm . This particle size is obtained by micronisation of the tiotropium salt according to methods known in the art.

The inhalable powders according to the invention are preferably characterised in that the excipient has an average particle size of about 20 to about 500 μm , more preferably of about 30 to about 300 μm , most preferably of about 40 to about 200 μm . The phrase average particle size used here denotes the 50% value from the volume distribution measured with a laser diffractometer using the dry dispersion method.

The method according to the invention is described in more detail below. In a first step tiotropium salt is weight into a mixing vessel. It is apparent for the person skilled in the art that the amount of tiotropium salt added depends on the desired concentration of tiotropium in the final powder formulation. As mentioned hereinbefore the powdered preparations according to the invention preferably contain 0.001 to 2 % tiotropium. In the next step the suspending agent is added. Preferably such an amount of suspending agent is added that, after addition of all powdered ingredients (active ingredient and excipient), the powder/liquid ratio of the suspension thus obtained is in a range of about 0.1 to about 2 g/ml, preferably of about 0.2 to about 1 g/ml, more preferably of about 0.25 to about 0.85 g/ml. In a further preferred embodiment the amount of suspending agent leads to a powder/liquid ration of about 0.4 to about 0.75 g/ml. According to one embodiment of the invention the total amount of the suspending agent can be directly added. In a yet preferred embodiment according to the invention the suspending agent is added in at least two, preferably two portions, the first portion being added to the tiotropium salt, the second portion being added after addition of the excipient. If the suspending agent is added in two portions the first portion added is about 10 to 90 %, preferably

20 to 70 %, more preferably 30 to 60 % of the suspending agent used in total. After addition of the suspending agent the suspension thus obtained is stirred and optionally subjected to sonic treatment for about 1-60 minutes, preferably 2-30 minutes. However, it is apparent for the person skilled in the art that the mixing and
5 optionally sonic treatment time may vary from the time periods mentioned hereinbefore in dependence on the batch size of the prepared inhalation powder. After mixing and optionally sonic treatment the physiologically acceptable excipient is added. If according to a preferred embodiment of the invention only one portion of the suspending agent has been added in the process steps described hereinbefore,
10 the remaining suspending agent is added after addition of the excipient. After addition of the suspending agent the suspension thus obtained is stirred and optionally subjected to sonic treatment for about 1-60 minutes, preferably 2-30 minutes. However, it is apparent for the person skilled in the art that the mixing and
15 optionally sonic treatment time may vary from the time periods mentioned hereinbefore in dependence on the batch size of the prepared inhalation powder. Thereafter, the suspending agent is removed by means of filtration, centrifugation and/or evaporation; preferably by filtration or centrifugation. The residue thus obtained is dried at reduced pressure (preferably less than 300 mbar, more preferably between 20 - 200 mbar, most preferred between 30 - 100 mbar) for about
20 0.5 to about 12 hours, preferably for about 1 to about 6 hours, more preferably for about 1.5 to about 4 hours, either at room temperature or at elevated temperature (preferably more than 20°C, more preferably between 20 - 60°C, most preferred between 25 - 50°C). During the period of drying the powder is optionally turned around several times (for instance every 30 - 60 min). After drying the powder may
25 optionally be sieved. Before filling into the appropriate device or storage chamber or the like the resulting powder may optionally be exposed to certain environmental conditions (i.e. temperature: 10-60°C, preferably 20 - 45 °C; humidity 20-85% r.h., preferably 35 - 75% r.h.) for about 6 hours to about 3-4 days, preferably for about 10 - 72 hours, more preferably for about 12 - 60 hours.

30

One object of the invention concerns the tiotropium containing powdered preparations obtainable by the method of preparation described hereinbefore.

Another object of the invention concerns the use of the tiotropium containing
35 powdered preparations according to the invention for the manufacture of a medicament suitable for inhalation. Another embodiment of the invention concerns the use of the tiotropium containing powdered preparations according to the invention for the manufacture of a medicament for the treatment of respiratory diseases, in particular asthma or COPD (chronic obstructive pulmonary disease).

The inhalable powders according to the invention may for example be administered using inhalers which meter a single dose from a reservoir by means of a measuring chamber (e.g. according to US 4570630A) or by other means (e.g. according to DE 36 25 685 A).

5

The following Examples serve to illustrate the present invention further without restricting its scope to the embodiments provided hereinafter by way of example.

Starting materials

- 10 In the Examples which follow, lactose-monohydrate (110M) is used as the excipient. The lactose-monohydrate used was obtained from Messrs DMV International, 5460 Veghel/NL (Product name Pharmatose 110M).

Preparation of tiotropium bromide monohydrate:

- 15 15.0 kg of tiotropium bromide as obtainable according to the methods disclosed in EP 418 716 A1 are added to 25.7 kg of water in a suitable reaction vessel. The mixture is heated to 80-90°C and stirred at constant temperature until a clear solution is formed. Activated charcoal (0.8 kg), moistened with water, is suspended in 4.4 kg of water, this mixture is added to the solution containing the tiotropium bromide and
20 rinsed with 4.3 kg of water. The mixture thus obtained is stirred for at least 15 min at 80-90°C and then filtered through a heated filter into an apparatus which has been preheated to an outer temperature of 70°C. The filter is rinsed with 8.6 kg of water. The contents of the apparatus are cooled at 3-5°C every 20 minutes to a temperature of 20-25°C. The apparatus is further cooled to 10-15°C using cold water
25 and crystallisation is completed by stirring for at least one hour. The crystals are isolated using a suction drier, the crystal slurry isolated is washed with 9 litres of cold water (10-15°C) and cold acetone (10-15°C). The crystals obtained are dried in a nitrogen current at 25°C over 2 hours.

Yield : 13.4 kg of tiotropium bromide monohydrate (86 % of theory)

30

- The crystalline tiotropium bromide monohydrate obtainable using the method described above was investigated by DSC (Differential Scanning Calorimetry). The DSC diagram shows two characteristic signals. The first, relatively broad, endothermic signal between 50-120°C can be attributed to the dehydration of the
35 tiotropium bromide monohydrate into the anhydrous form. The second, relatively sharp, endothermic peak at $230 \pm 5^\circ\text{C}$ can be put down to the melting of the substance. This data was obtained using a Mettler DSC 821 and evaluated using the Mettler STAR software package. The data was recorded at a heating rate of 10 K/min.

The crystalline tiotropium bromide monohydrate obtainable using the method described above was characterised by IR spectroscopy. The data was obtained using a Nicolet FTIR spectrometer and evaluated with the Nicolet OMNIC software package, version 3.1. The measurement was carried out with 2.5µmol of tiotropium bromide monohydrate in 300 mg of KBr.

The following table shows some of the essential bands of the IR spectrum.

10

Wave number (cm ⁻¹)	Attribution	Type of oscillation
3570, 410	O-H	elongated oscillation
3105	Aryl C-H	elongated oscillation
1730	C=O	elongated oscillation
1260	Epoxide C-O	elongated oscillation
1035	Ester C-OC	elongated oscillation
720	Thiophene	cyclic oscillation

The crystalline tiotropium bromide monohydrate obtainable using the method described above was characterised by X-ray structural analysis. The measurements of X-ray diffraction intensity were carried out on an AFC7R- 4-circuit diffractometer (Rigaku) using monochromatic copper K_α radiation. The structural solution and refinement of the crystal structure were obtained by direct methods (SHELXS86 Program) and FMLQ-refinement (TeXsan Program). The X-ray structural analysis carried out showed that crystalline tiotropium bromide monohydrate has a simple monoclinic cell with the following dimensions:

a = 18.0774 Å, b = 11.9711 Å, c = 9.9321 Å, β = 102.691°, V = 2096.96 Å³.

The crystalline tiotropium bromide monohydrate obtainable using the method described above is micronised by known methods, to bring the active substance into the average particle size which meets the specifications according to the invention.

25

The method of determining the average particle size of the various ingredients of the formulation according to the invention is described as follows.

A) Determining the particle size of micronised tiotropium bromide monohydrate:

5 Measuring equipment and settings:

The equipment is operated according to the manufacturer's instructions.

	Measuring equipment:	Laser diffraction spectrometer (HELOS), Sympatec
	Dispersing unit:	RODOS dry disperser with
10		suction funnel, Sympatec
	Sample quantity:	50 mg - 400 mg
	Product feed:	Vibri Vibrating channel, Messrs. Sympatec
	Frequency of vibrating channel:	40 rising to 100 %
	Duration of sample feed:	15 to 25 sec. (in the case of 200 mg)
15	Focal length:	100 mm (measuring range: 0.9 - 175 μ m)
	Measuring time:	about 15 s (in the case of 200 mg)
	Cycle time:	20 ms
	Start/stop at:	1 % on channel 28
	Dispersing gas:	compressed air
20	Pressure:	3 bar
	Vacuum:	maximum
	Evaluation method:	HRLD

Sample preparation /product feed:

- 25 About 200 mg of the test substance are weighed onto a piece of card.
Using another piece of card all the larger lumps are broken up. The powder is then sprinkled finely over the front half of the vibrating channel (starting about 1 cm from the front edge). After the start of the measurement the frequency of the vibrating channel is varied from about 40 % up to 100 % (towards the end of the
- 30 measurement). The sample should be fed in as continuously as possible. However, the amount of product should not be so great that adequate dispersion cannot be achieved. The time over which the entire sample is fed in is about 15 to 25 seconds for 200 mg, for example.

35 B) Determining the particle size of the excipient:

Measuring equipment and settings:

The equipment is operated according to the manufacturer's instructions.

17

10

Measuring equipment: Laser diffraction spectrometer (HELOS), Sympatec
Dispersing unit: RODOS dry disperser with suction funnel, Sympatec
Sample quantity: 500 mg
5 Product feed: VIBRI Vibrating channel, Messrs. Sympatec
Frequency of vibrating channel: 18 rising to 100 %
Focal length (1): 200 mm (measuring range: 1.8 - 350 μ m)
Focal length (2): 500 mm (measuring range: 4.5 - 875 μ m)
Measuring time: 10 s
10 Cycle time: 10 ms
Start/stop at: 1 % on channel 19
Pressure: 3 bar
Vacuum: maximum
Evaluation method: HRLD

15

Sample preparation /product feed:

About 500 mg of the test substance are weighed onto a piece of card.
Using another piece of card all the larger lumps are broken up. The powder is then transferred into the funnel of the vibrating channel. A gap of 1.2 to 1.4 mm is set
20 between the vibrating channel and funnel. After the start of the measurement the amplitude setting of the vibrating channel is increased from 0 to 40 % until a continuous flow of product is obtained. Then it is reduced to an amplitude of about 18%. Towards the end of the measurement the amplitude is increased to 100%.

Example 1:

Crystalline tiotropium bromide monohydrate is weight into a mixing vessel (0.85 g). 400 ml of the suspending agent (n-hexane + 0.5% ethanol) are added. The
5 suspension is mixed (i.e. by means of a paddle mixer; mixing speed 200 rpm) and sonicated for 5 minutes. Mixing is continued without sonification for 5 minutes. 550 g Pharmatose 110M and 800 ml of the suspending agent (n-hexane + 0.5% ethanol) are added and mixing is continued for 5 minutes (mixing speed 450 rpm). After mixing is completed the suspending agent is removed by means of filtration.
10 The residue after filtration is dried in a vacuum (50-60 mbar) for 2 hours at 30°C. After drying the powder is sieved by means of a 0.5 mm sieve. The resulting powder is exposed to certain environmental conditions (temperature 21°C, 60 – 70% r.h), for 1-2 days before it is filled into the device.

Example 2:

Experiment conducted as described in example 1 with 1.7 g of crystalline tiotropium bromide monohydrate.

Example 3:

20 Crystalline tiotropium bromide monohydrate is weight into a mixing vessel (1.7 g). 400 ml of the suspending agent (n-hexane + 0.5% ethanol) are added. The suspension is mixed (i.e. by means of a paddle mixer; mixing speed 200 rpm) and sonicated for 5 minutes. Mixing is continued without sonification for 5 minutes. 550 g Pharmatose 110M and 400 ml of the suspending agent (n-hexane + 0.5%
25 ethanol) are added and the suspension thus obtained is mixed for 5 minutes (mixing speed 450 rpm) and sonicated. After mixing is completed the suspending agent is removed by means of filtration. The residue after filtration is dried in a vacuum (50-60 mbar) for 2 hours at 25°C. The resulting powder is exposed to certain environmental conditions (temperature 21°C, 60 – 70% r.h), for 1-2 days before it is
30 filled into the device.

Patent Claims

- 1) A method for preparing a physically stable and homogenous powdered preparation containing tiotropium in admixture with a physiologically acceptable excipient, characterized in that a tiotropium salt and a physiologically acceptable excipient are suspended in a suspending agent, in which the tiotropium salt and the physiologically acceptable excipient are essentially insoluble, and further characterized in that thereafter the suspending agent is removed.
- 2) Method according to claim 1, characterized in that the powdered preparation contains tiotropium in an amount of 0.001 to 2%.
- 3) Method according to claim 1 or 2, characterized in that the suspending agent is selected from the group consisting of alkanes, alcohols, ketones, mixtures of alkanes with alcohols and mixtures of alkanes with ketones.
- 4) Method according to one of claims 1 to 3, comprising the steps addition of a first portion of suspending agent to tiotropium salt, mixing and optionally sonic treatment of the suspension thus obtained, addition of the physiologically acceptable excipient, addition of another portion of suspending agent, mixing and optionally sonic treatment of the suspension thus obtained, removal of the suspending agent and drying of the residue thus obtained.
- 5) Method according to one of claims 1 to 4, characterized in that the powder/liquid ratio of the suspension is in a range of about 0.1 to about 2 g/ml,
- 6) Tiotropium containing powdered preparation obtainable according to the method according to one of claims 1 to 5.
- 7) Powdered preparation according to claim 6, characterized in that tiotropium is present in the form of the chloride, bromide, iodide, methanesulphonate, para-toluenesulphonate or methyl sulphate thereof, preferably in form of the bromide.
- 8) Powdered preparations according to one of claims 6 or 7, characterized in that the physiologically acceptable excipients is selected from the group consisting of monosaccharides, disaccharides, oligo- and polysaccharides, polyalcohols, salts or mixtures of these excipients with one another.

- 20
- 5 9) Powdered preparations according to claim 8, characterized in that the physiologically acceptable excipient is selected from the group consisting of glucose, arabinose, lactose, saccharose, maltose, trehalose, dextrane, sorbitol, mannitol, xylitol, sodium chloride, calcium carbonate and mixtures of these excipients with one another.
- 10 10) Use of a powdered preparation according to one of claims 6 to 9 for the manufacture of a medicament suitable for inhalation.
- 11 11) Use of a powdered preparation according to one of claims 6 to 9 for the manufacture of a medicament for the treatment of respiratory diseases.
- 15 12) Use of a powdered preparation according to claim 11, characterized in that the disease is asthma or COPD.

PCT

21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 1-1322-PCT	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/ 03253	International filing date (day/month/year) 28/03/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/04/2002
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.
☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report
 - a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
 - b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:
 - ☐ contained in the international application in written form.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
 - ☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
 - ☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.
2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).
3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).
4. With regard to the title,
 - ☐ the text is approved as submitted by the applicant.
 - ☒ the text has been established by this Authority to read as follows:
POWDER FORMULATIONS SUITABLE FOR INHALATION
5. With regard to the abstract,
 - ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
 - ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.
6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.
 - ☐ as suggested by the applicant.
 - ☐ because the applicant failed to suggest a figure.
 - ☐ because this figure better characterizes the invention.
 - ☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03253

22

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/14 A61K31/46 A61K9/72

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 28979 A (SKYEPHARMA AG ;MUELLER WALZ RUDI (DE); KELLER MANFRED (DE)) 25 May 2000 (2000-05-25) example 6	1-12
Y	WO 99 34778 A (LEIRAS OY ;LANKINEN TAPIO (FI)) 15 July 1999 (1999-07-15) example 2 page 9, line 15 -page 10, line 14	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 July 2003

Date of mailing of the international search report

05/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentkan 2
NL - 2220 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-8240, Tx. 81 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8018

Authorized officer

VON EGGECKRAUT, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03253

23

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0028979	A	25-06-2000	AT 233650 T 15-03-2003
			AU 756852 B2 23-01-2003
			AU 6457899 A 05-06-2000
			CA 2347856 A1 25-05-2000
			WO 0028979 A1 25-05-2000
			CN 1326341 T 12-12-2001
			CZ 20011553 A3 12-09-2001
			DE 59904488 D1 10-04-2003
			DK 1131059 T3 30-06-2003
			EP 1283036 A1 12-02-2003
			EP 1131059 A1 12-09-2001
			HU 0104226 A2 28-02-2002
			JP 2002529498 T 10-09-2002
			NO 20012346 A 26-06-2001
			NZ 511527 A 25-10-2002
			PL 347640 A1 22-04-2002
			SK 6322001 A3 07-01-2002
			ZA 200103627 A 09-05-2001
WO 9934778	A	15-07-1999	FI 974664 A 01-07-1999
			AU 754074 B2 07-11-2002
			AU 1760899 A 26-07-1999
			CA 2314112 A1 15-07-1999
			CN 1283109 T 07-02-2001
			DE 1041971 T1 08-02-2001
			EE 200000401 A 15-10-2001
			EP 1041971 A1 11-10-2000
			WO 9934778 A1 15-07-1999
			HU 0100398 A2 28-08-2001
			JP 2002500176 T 08-01-2002
			NO 20003393 A 31-07-2000
			NZ 505400 A 30-06-2003
			PL 341410 A1 09-04-2001
			RU 2203045 C2 27-04-2003

24

PCT REQUEST

1-1322-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.03.2003 11:17:59 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	1-1322-PCT
I	Title of invention	NEW POWDER FORMULATIONS SUITABLE FOR INHALATION
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
II-5	Address:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
II-8	Telephone No.	06132/77-2463
II-9	Facsimile No.	06132/77-4377
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	BANHOLZER, Rolf
III-1-5	Address:	Pfullinger Strasse 55 D-70597 STUTTGART Germany
III-1-6	State of nationality	DE
III-1-7	State of residence	DE

25

PCT REQUEST

1-1322-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.03.2003 11:17:59 AM

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	GRADLICH, Manfred
III-2-5	Address:	Ringstrasse 32 D-55425 WALDALGESHEIM Germany
III-2-6	State of nationality	DE
III-2-7	State of residence	DE
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	KULINNA, Christian
III-3-5	Address:	Friedhofstrasse 9 D-88448 ATTENWEILER Germany
III-3-6	State of nationality	DE
III-3-7	State of residence	DE
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	MATHES, Andreas
III-4-5	Address:	Am Sportfeld 2 D-55437 OCKENHEIM Germany
III-4-6	State of nationality	DE
III-4-7	State of residence	DE
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	MEISSNER, Helmut
III-5-5	Address:	Hallgartenstrasse 9 D-55218 INGELHEIM Germany
III-5-6	State of nationality	DE
III-5-7	State of residence	DE
III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	SIEGER, Peter
III-6-5	Address:	Wielandstrasse 27 D-88441 MITTELBIBERACH Germany
III-6-6	State of nationality	DE
III-6-7	State of residence	DE

26

III-7	Applicant and/or Inventor	
III-7-1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	SPECHT, Peter
III-7-5	Address:	Neuwiese 9 D-55437 OBER-HILBERSHEIM Germany
III-7-6	State of nationality	DE
III-7-7	State of residence	DE
III-8	Applicant and/or Inventor	
III-8-1	This person is:	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	TRUNK, Michael
III-8-5	Address:	Selstalstrasse 44 D-55218 INGELHEIM/RHEIN Germany
III-8-6	State of nationality	DE
III-8-7	State of residence	DE
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	common representative
IV-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
IV-1-2	Address:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Germany
IV-1-3	Telephone No.	06132/77-2463
IV-1-4	Facsimile No.	06132/77-4377

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under Items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under Item V-8 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-8	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier regional application	
VI-1-1	Filing date	04 April 2002 (04.04.2002)
VI-1-2	Number	02007634.5
VI-1-3	Regional Office	EP
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

28

5/8

PCT REQUEST

1-1322-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 26.03.2003 11:17:59 AM

VII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	-
IX-2	Description	11	-
IX-3	Claims	2	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	20	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	
X-1-2	Name of signatory	Dr. Kompter	
X-1-3	Capacity	ppa.	
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	
X-2-2	Name of signatory	Dr. Weymann	
X-2-3	Capacity	i.V.	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
------	---	--

PCT REQUEST

1-1322-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 26.03.2003 11:17:59 AM

10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

1-1322-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 26.03.2003 11:17:59 AM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only			
0-1	International Application No.			
0-2	Date stamp of the receiving Office			
0-4	Form - PCT/RD/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)		
0-8	Applicant's or agent's file reference	1-1322-PCT		
2	Applicant	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, et al.		
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (EUR)	
12-1	Transmittal fee T	⇒	100	
12-2-1	Search fee S	⇒	945	
12-2-2	International search to be carried out by	EP		
12-3	International fee			
	Basic fee (first 30 sheets) b1	444		
12-4	Remaining sheets	0		
12-5	Additional amount (X)	10		
12-6	Total additional amount b2	0		
12-7	b1 + b2 = B	444		
12-8	Designation fees			
	Number of designations contained in international application	95		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5		
12-10	Amount of designation fee (X)	96		
12-11	Total designation fees D	480		
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-137		
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒	787	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒	1.832	
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions			
	The receiving Office:	European Patent Office (EPO) (RO/EP)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓		
12-21	Deposit account No.	2800.0140		
12-22	Date	26 March 2003 (26.03.2003)		

31/3/03

12-23	Name and signature	BOEHRINGER INGELHEIM GMBH i.V. Dr. Kompter	Dr. Weymann
-------	--------------------	--	-------------

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-7	Validation messages Contents	Yellow! The power of attorney or a copy of the general power of attorney will need to be furnished unless all applicants sign the request form.
		Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

The invention relates to powdered preparations containing tiotropium for inhalation, processes for preparing them as well as their use for preparing a pharmaceutical composition for treating respiratory complaints, particularly for treating COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma.

3/32

PATENT COOPERATION TREATY

33

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
Germany

Date of mailing (day/month/year) 23 May 2003 (23.05.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1-1322-PCT	
International application No. PCT/EP03/03253	International filing date (day/month/year) 28 March 2003 (28.03.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 04 April 2002 (04.04.02)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
04 April 2002 (04.04.02)	02007634.5	EP	19 May 2003 (19.05.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Javier CALDERON (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8567
--	--

Eingang CD Patents

28. Sep. 2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2003/003253

No 20426

SB	gesehen	erledigt
W		
		PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
Germany

Date of mailing (day/month/year)

15 September 2004 (15.09.2004)

Applicant's or agent's file reference

1-1322-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2003/003253

International filing date (day/month/year)

28 March 2003 (28.03.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

SIEGER, Peter
Wieslandstrasse 27
88441 MITTELBIERACH
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

SIEGER, Peter
Klingenacker 7
88441 Mittelbiberach
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the International Preliminary Examining Authority
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.88.70

Authorized officer

Javier CALDERON (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8887

Form PCT/IB/308 (March 1994)

008431811

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
ALLEMAGNE

27 Oct 2003

Date of mailing(day/month/year)
16 October 2003 (16.10.03)

Applicant's or agent's file reference
1-1322-PCT

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/EP03/03253

International filing date(day/month/year)
28 March 2003 (28.03.03)

Priority date(day/month/year)
04 April 2002 (04.04.02)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 16 October 2003 (16.10.03) under No. 03/084509

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19936, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

36
36
The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only		
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 1/1322-PCT
International application No. PCT/EP03/03253	International filing date (day/month/year) 28 March 2003 (28.03.2003)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 04 April 2002 (04.04.2002)
Title of invention New powder formulations suitable for inhalation		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein DE		Telephone No. 06132/77-2463
		Facsimile No. 06132/77-4377
		Teleprinter No.
		Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) TRUNK, Michael Selztalstr. 44 55218 Ingelheim DE		
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BANHOLZER, Rolf Pfullinger Str. 55 70597 Stuttgart DE		
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

36
37

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP03/03253

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

GRAULICH, Manfred
Ringstr. 32
55425 Waldalgesheim
DE

State *(that is, country)* of nationality:
DE

State *(that is, country)* of residence:
DE

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

KULINNA, Christian
Friedhofstr. 9
88448 Attenweiler
DE

State *(that is, country)* of nationality:
DE

State *(that is, country)* of residence:
DE

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

MATHES, Andreas
Am Sportfeld 2
55437 Ockenheim
DE

State *(that is, country)* of nationality:
DE

State *(that is, country)* of residence:
DE

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

MEISSNER, Helmut
Hallgartenerstr. 9
55218 Ingelheim
DE

State *(that is, country)* of nationality:
DE

State *(that is, country)* of residence:
DE

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

37
30

Sheet No. 3.

International application No.
PCT/EP03/03253

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

SIEGER, Peter
Wielandstrasse 27
88441 Mittelbiberach
DE

State *(that is, country)* of nationality:
DE

State *(that is, country)* of residence:
DE

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

SPECHT, Peter
Neuwiese 9
55437 Ober-Hilbersheim
DE

State *(that is, country)* of nationality:
DE

State *(that is, country)* of residence:
DE

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☐ agent ☒ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
DE

Telephone No.

06132/77-2463

Facsimile No.

06132/77-4377

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☐ the international application as originally filed

the description

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 34

the claims

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐

as amended under Article 34

the drawings

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒

which is the language in which the international application was filed.

☐

which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☐

which is the language of publication of the international application.

☐

which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

i.V.



Dr. Fuchs

i.V.



Dr. Weymann

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP03/03253 Applicant's or agent's file reference 1/1322-PCT	For International Preliminary Examining Authority use only Date stamp of the IPEA								
Applicant									
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES 1. Preliminary examination fee 1.530 € ☐ P 2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>) 159 € ☐ H 3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box 1.689 € TOTAL									
MODE OF PAYMENT <table style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td> <td>☐ cash</td> </tr> <tr> <td>☐ cheque</td> <td>☐ revenue stamps</td> </tr> <tr> <td>☐ postal money order</td> <td>☐ coupons</td> </tr> <tr> <td>☐ bank draft</td> <td>☐ other (specify):</td> </tr> </table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	☐ cheque	☐ revenue stamps	☐ postal money order	☐ coupons	☐ bank draft	☐ other (specify):
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash								
☐ cheque	☐ revenue stamps								
☐ postal money order	☐ coupons								
☐ bank draft	☐ other (specify):								
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs) <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above. </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>2800.0140</u> Date: <u>September 08, 2003</u> Name: <u>Boehringer Ingelheim GmbH</u> Signature: <u><i>[Signature]</i></u> <u><i>[Signature]</i></u> Dr. Fuchs Dr. Heilmann </td> </tr> </table>		☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>2800.0140</u> Date: <u>September 08, 2003</u> Name: <u>Boehringer Ingelheim GmbH</u> Signature: <u><i>[Signature]</i></u> <u><i>[Signature]</i></u> Dr. Fuchs Dr. Heilmann						
☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>2800.0140</u> Date: <u>September 08, 2003</u> Name: <u>Boehringer Ingelheim GmbH</u> Signature: <u><i>[Signature]</i></u> <u><i>[Signature]</i></u> Dr. Fuchs Dr. Heilmann								

PATENT COOPERATION TREATY

42

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents

10 Okt. 2003

SB gesehen erledigt

NOTIFICATION OF RECEIPT
OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))Date of mailing
(day/month/year)

07-10-2003

Applicant's or agent's file reference

1-1322-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP 03/03253

International filing date (day/month/year)

28/03/2003

Priority date (day/month/year)

04/04/2002

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

10/09/2003

2. This date of receipt is:



the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).



the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).



the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. ☐ **ATTENTION:** That date of receipt is **AFTER** the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.



(If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ROSSI C

Tel. (+31-70) 340-3322



PATENT COOPERATION TREATY

42
43

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)					
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA Janzing CD Patents & CO. KG Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE							
22. April 2004 <table border="1"> <tr> <td>SB</td> <td>gesehen</td> <td>erledigt</td> </tr> <tr> <td>154</td> <td>154</td> <td></td> </tr> </table>				SB	gesehen	erledigt	154
SB	gesehen	erledigt					
154	154						
		Date of mailing (day/month/year) 16.04.2004					
Applicant's or agent's file reference 1-1322-PCT		IMPORTANT NOTIFICATION					
International application No. PCT/EP 03/03253	International filing date (day/month/year) 28.03.2003	Priority date (day/month/year) 04.04.2002					
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG							

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018	Authorized Officer Janzing, M Tel. +31 70 340-4140	
---	--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

KS
44

Applicant's or agent's file reference 1-1322-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/EP 03/03253	International filing date (day/month/year) 28.03.2003	Priority date (day/month/year) 04.04.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/14, A61K9/14		
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 10.09.2003	Date of completion of this report 16.04.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer von Eggelkraut-Gotta Telephone No. +31 70 340-4732 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/03253**

48
45

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*):

Description, Pages

1-11 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of International preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

46

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/03253**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or Industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-12
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

46
47

V. Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents:

D1: WO 00 28979 A (SKYEPHARMA AG ;MUELLER WALZ RUDI (DE); KELLER MANFRED (DE)) 25 May 2000 (2000-05-25)

D2: WO 99 34778 A (LEIRAS OY ;LANKINEN TAPIO (FI)) 15 July 1999 (1999-07-15)

2 NOVELTY (Art. 33(2) PCT)

2.1 In view of the prior cited, claims 1-12 appear to be novel and meet therefore the requirements of Art. 33(2) PCT.

3 INVENTIVE STEP (Art. 33(3) PCT)

3.1 Document D1 is considered to represent the most relevant state of the art. The subject-matter of claim 1 differs in that the tiotropium salt and the excipient are suspended in a suspending agent, in which the tiotropium salt and the excipient are essentially insoluble and that the suspending agent is removed.

3.2 The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing an alternative method to prepare an inhalable powdered tiotropium preparation being homogenous and stable. The proposed solution is that the tiotropium salt and the excipient are suspended in a suspending agent, in which the tiotropium salt and the excipient are essentially insoluble and further that the suspending agent is removed.

3.3 This solution cannot however be considered as involving an inventive step for the following reasons:

3.3.1 Document D2 discloses a method of preparing salbutamol and budesonide stable and homogenous powder formulations. The drug is suspended in

✓
40

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/03253

n-hexane using sonication. After addition of lactose and stirring of the suspension the n-hexane is removed. Lactose or glucose are used as a carrier. The suspending agent must be chemically inert, volatile and the components must be insoluble in the suspending agent. N-alkanes are reported to be ideal in most cases. Small amounts of methanol, ethanol or acetone are used to improve wetting (D2, page 9, line 15 - page 10, line 14; example 2). It would therefore be obvious for the person skilled in the art to employ the method disclosed in D2 to arrive at a stable and homogenous tiotropium salt powdered preparation.

- 3.4 Dependent claims 2-5 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, involve an inventive step as they concern matter of standard experimentation.
- 3.5 Claims 6-12 do not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT concerning inventive step for the reasons given above in points 3.1-3.4.
- 3.6 In view of the above, the present application does not meet the requirements of Article 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 1-12 seems not to involve an inventive step.

Traducción

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 38 y Regla 70 del PCT)

49

Referencia del expediente del agente o solicitante 1-322-PCT	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA418)
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/03253	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 28.03.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.04.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 9/14, A61K 9/14		
Solicitante BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH PHARMA & CO. KG		

1. Este Informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 38.

2. Este INFORME consta de una total de 5 hojas, incluyendo la portada

☐ Este Informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este Informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de ____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

I ☒ Fundamentos del Informe

II ☐ Prioridad

III ☐ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la invención

V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 10.09.2003	Fecha de terminación de este reporte 16.04.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar  Oficina Europea de Patentes D-80288 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Von Eggelkraut-Gotta Teléfono No. +49 89 2399-2792

Formato PCT/IPEA409 (portada) (julio 1998)

49
50

I. Base del Informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional *(Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17))*:

La descripción:

páginas 1-11, como se presentaron originalmente

Las reivindicaciones:

Números 1-12, como se presentaron originalmente

2. Respecto al lenguaje, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____.
☐ las reivindicaciones, Nos. _____.
☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe)

30
51

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	SI	Reivindicaciones	1-12
	NO	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (NI)	SI	Reivindicaciones	
	NO	Reivindicaciones	1-12
Aplicación industrial (AI)	SI	Reivindicaciones	1-12
	NO	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones

Ver Hoja Separada

57
52

V. Continuación Ítem V

Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 00 28979 A (SKYEPHARMA AG; MUELLER WALZ RUDI (DE); KELER MANFRED (DE)) 25 de mayo de 2000 (2000-05-25).
D2: WO 99 34778 A (LEIRAS OY; LANKINEN TAPIO (FI)) 15 de Julio de 1999 (1999-07-15)

2. NOVEDAD (Art. 33(2) PCT)

- 2.1. En vista del arte previo citado, las reivindicaciones 1-12 parecen ser novedosos y cumplen así los requerimientos del Art. 33(2) del PCT.

3. NIVEL INVENTIVO (Art. 33(3) PCT)

- 3.1. Se considera que el documento D1 representa el estado del arte más relevante. El objeto de la reivindicación 1 difiere en que la sal de tiotropio y el excipiente están suspendidos en un agente suspensor en el cual la sal de tiotropio y el excipiente son esencialmente insolubles y en que el agente suspensor es removido.
- 3.2. El problema a resolver por la presente invención puede ser entonces considerado como el de proporcionar un método alternativo para preparar una formulación inhalable en polvo de tiotropio que sea homogénea y estable. La solución propuesta es que la sal de tiotropio y el excipiente sean suspendidos en un agente suspensor, en el cual la sal de tiotropio y el excipiente sean esencialmente insolubles y mas adelante el agente suspensor es removido.
- 3.3. Esta solución sin embargo no puede ser considerada como que alcanza el nivel inventivo por las siguientes razones:
- 3.3.1. El documento D2 revela un método para preparar formulaciones en polvo de salbutamol y budesonida estables y homogéneas. El fármaco es suspendido en N-hexano utilizando sonicación. Luego de la adición de lactosa y agitación de la suspensión el n-hexano es removido. La lactosa o glucosa son utilizadas como vehículos. El agente suspensor debe ser químicamente inerte, volátil y los componentes deben ser insolubles en el agente suspensor. Los N-alcanos han sido reportados como ideales en la mayoría de los casos.

SZ
53

Pequeñas cantidades de metanol, etanol o acetona son utilizadas para mejorar la humectación (D2, página 9, línea 15 – página 10, línea 14, ejemplo 2). Entonces sería obvio para una persona versada en el arte emplear el método revelado en D2 para llegar a la preparación de sal de tiotropio estable y homogénea.

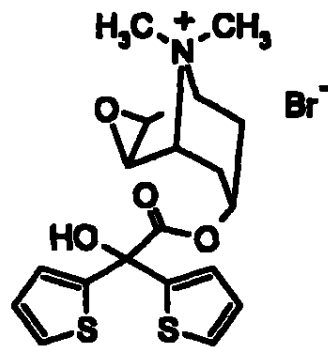
- 3.4. Las reivindicaciones dependientes 2-5 no parecen contener características adicionales que, en combinación con las características de cualquiera de las reivindicaciones a las que se refieren, alcancen el nivel inventivo debido a que incluyen materia que pertenece a la experimentación estándar.
- 3.5. Las reivindicaciones 6-12 no cumplen con los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT con respecto al nivel inventivo debido a las razones dadas en los puntos 3.1 a 3.4.
- 3.6. En vista de lo anterior, la presente solicitud no cumple con los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT, debido a que el objeto de las reivindicaciones 1 a 12 parece no alcanzar el nivel inventivo.

Nuevas formulaciones en polvo adecuadas para Inhalación

La invención se refiere a preparaciones en polvo que contienen tiotropio para inhalación, a procedimientos para prepararlas, así como a su uso para preparar una composición farmacéutica para tratar dolencias respiratorias, particularmente para tratar EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma.

Fundamentos de la invención

El bromuro de tiotropio se conoce de la Solicitud de Patente Europea EP 418 716 A1, y tiene la siguiente estructura química:



El bromuro de tiotropio es un anticolinérgico muy eficaz, con una actividad de larga duración, que se puede usar para tratar dolencias respiratorias, particularmente EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma. El término tiotropio se refiere al catión de amonio libre.

Para tratar las dolencias mencionadas anteriormente, es útil administrar la sustancia activa por inhalación. Además de la administración de compuestos broncolíticamente activos en forma de aerosoles medidos y disoluciones inhalables, el uso de polvos inhalables que contienen la sustancia activa es de particular importancia.

Con sustancias activas que tienen una eficacia particularmente alta, sólo se necesitan pequeñas cantidades de la sustancia activa por cada dosis única para conseguir el efecto terapéutico deseado. En tales casos, la sustancia activa tiene que ser diluida con excipientes adecuados, con el fin de preparar el polvo inhalable. A causa de la gran cantidad de excipiente, las propiedades del polvo inhalable están influenciadas de manera crítica por la elección del excipiente. Cuando se elige el excipiente, su tamaño de partículas es particularmente importante. Como regla, cuanto más fino es el excipiente, más pobres son sus propiedades de fluidez. Sin embargo,

unas buenas propiedades de fluidez son un requisito previo para una medida de alta exactitud cuando se envasan y dividen las dosis individuales de la preparación, p. ej., cuando se producen cápsulas (inhalettes) para la inhalación de polvos, o cuando el paciente va a medir la dosis individual antes de usar un inhalador de polvos multidosis.

- 5 Además, el tamaño de las partículas del excipiente es muy importante para las características de vaciado de las cápsulas cuando se usan en un inhalador. Se ha encontrado también que el tamaño de las partículas del excipiente tiene una considerable influencia en la proporción de sustancia activa en el polvo inhalable que es administrada por inhalación. El término proporción inhalable de sustancia activa se
- 10 refiere a las partículas del polvo inhalable que son llevadas a la profundidad de las ramificaciones de los pulmones cuando se inhala con una respiración. El tamaño de las partículas requerido para esto está entre 1 y 10 μm , preferiblemente menor que 6 μm .

- El objetivo de la invención es preparar un polvo inhalable que contiene tiotropio
- 15 que, a la vez que sea medido de manera exacta (en términos de la cantidad de sustancia activa y de la mezcla en polvo liberada y administrada a los pulmones por cada proceso de inhalación) con sólo leves variaciones entre aplicaciones, permita que

unas buenas propiedades de fluidez son un requisito previo para una medida de alta exactitud cuando se envasan y dividen las dosis individuales de la preparación, p. ej., cuando se producen cápsulas (Inhalettes) para la inhalación de polvos, o cuando el paciente va a medir la dosis individual antes de usar un inhalador de polvos multidosis.

- 5 Además, el tamaño de las partículas del excipiente es muy importante para las características de vaciado de las cápsulas cuando se usan en un inhalador. Se ha encontrado también que el tamaño de las partículas del excipiente tiene una considerable influencia en la proporción de sustancia activa en el polvo inhalable que es administrada por inhalación. El término proporción inhalable de sustancia activa se
10 refiere a las partículas del polvo inhalable que son llevadas a la profundidad de las ramificaciones de los pulmones cuando se inhala con una respiración. El tamaño de las partículas requerido para esto está entre 1 y 10 μm , preferiblemente menor que 6 μm .

- El objetivo de la invención es preparar un polvo inhalable que contiene tiotropio
15 que, a la vez que sea medido de manera exacta (en términos de la cantidad de sustancia activa y de la mezcla en polvo liberada y administrada a los pulmones por cada proceso de inhalación) con sólo leves variaciones entre aplicaciones, permita que la sustancia activa sea administrada en una proporción inhalable terapéuticamente eficaz.

- 20 El hecho de que el tiotropio, particularmente el bromuro de tiotropio, tenga una eficacia terapéutica incluso a dosis muy bajas, impone condiciones adicionales a un polvo inhalable que sea para ser usado con una medición muy exacta. Como sólo se necesita una baja concentración de la sustancia activa en el polvo inhalable para conseguir el efecto terapéutico, son esenciales un alto grado de homogeneidad de la
25 mezcla en polvo y sólo ligeras fluctuaciones en las características de dispersión de una aplicación a la siguiente. La homogeneidad de la mezcla en polvo y unas fluctuaciones pequeñas en las propiedades de dispersión son cruciales en asegurar que la proporción inhalable de sustancia activa sea liberada de manera reproducible, en cantidades constantes y con la variabilidad más baja posible.

- 30 Por consiguiente, un objetivo más de la presente invención es preparar un polvo inhalable que contiene tiotropio, que se caracterice por un alto grado de homogeneidad y uniformidad de dispersión. La presente invención también se propone proporcionar un polvo inhalable que permita que la proporción inhalable de sustancia activa sea administrada con la variabilidad más baja posible. Además, la presente
35 invención se propone proporcionar un polvo inhalable que se caracterice por una alta

JSX

estabilidad.

Descripción detallada de la invención

Se encontró que, sorprendentemente, el objetivo trazado anteriormente se
5 puede conseguir por medio de las preparaciones en polvo que contienen tiotropio para
Inhalación (polvos Inhalables) obtenibles por el procedimiento acorde con la invención,
descrito de aquí en adelante.

Por consiguiente, la invención se refiere a un procedimiento para preparar una
preparación en polvo físicamente estable y homogénea, que contiene tiotropio en
10 mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable, caracterizado porque la sal de
tiotropio y el excipiente fisiológicamente aceptable se suspenden en un agente de
suspensión, en el que la sal de tiotropio y el excipiente fisiológicamente aceptable son
esencialmente insolubles, y de la suspensión así obtenida se retira el agente de
suspensión.

15 Preferiblemente, la invención se refiere a un procedimiento para preparar una
preparación en polvo físicamente estable y homogénea, que contiene tiotropio en una
cantidad de 0,001 a 2%.

Preferiblemente, el agente de suspensión aplicado en el procedimiento acorde
con la invención se selecciona del grupo consistente en alcanos, alcoholes, cetonas,
20 mezclas de alcanos con alcoholes y mezclas de alcanos con cetonas. De particular
interés son los agentes de suspensión seleccionados del grupo consistente en hexano,
heptano, metanol, etanol, y mezclas de ellos. Dentro del alcance de la invención, las
referencias al hexano o al heptano se entienden como referencias a todos los
isómeros posibles. Sin embargo, son de particular interés el n-hexano y el n-heptano,
25 opcionalmente en mezcla con metanol o etanol, preferiblemente etanol. Si se aplican
mezclas de los agentes de suspensión mencionados anteriormente, la cantidad de
alcano es, preferiblemente, al menos 90%, más preferiblemente, al menos 95%. De
particular interés, dentro del alcance de la presente invención, son las mezclas que
contienen al menos 98% de alcano. En una realización preferida, el agente de
30 suspensión es hexano, preferiblemente n-hexano, conteniendo 1%, preferiblemente
0,5%, de etanol. En otra realización preferida, el agente de suspensión es heptano,
preferiblemente n-heptano, conteniendo 1%, preferiblemente 0,5%, de etanol.

Por tiotropio se quiere decir el catión de amonio libre. El contralón (anión)
puede ser cloruro, bromuro, ioduro, metanosulfato, para-toluenosulfonato o
35 metilsulfato. De estos aniones, se prefiere el bromuro. Por el término sal de tiotropio se

quiere decir la sal formada por el catión tiotropio y uno de los contraiones (aniones) mencionados anteriormente. Dentro del alcance de la invención, se prefiere el bromuro de tiotropio entre todas las sales de tiotropio.

5 Las referencias al bromuro de tiotropio, dentro del alcance de la presente invención, se deben tomar siempre como referencias a todas las modificaciones cristallinas o amorfas posibles del bromuro de tiotropio. Sorprendentemente, se ha encontrado que, dependiendo de las condiciones de reacción y del disolvente usado durante el procedimiento de preparación del bromuro de tiotropio, se obtienen diferentes modificaciones cristallinas del bromuro de tiotropio. Las preferidas, según la
10 invención, son las preparaciones en polvo que contienen tiotropio en forma del bromuro de tiotropio monohidrato cristallino. Las referencias al bromuro de tiotropio monohidrato cristallino, dentro del alcance de la presente invención, se deben tomar siempre como referencias a la modificación cristallina descrita con más detalle más adelante.

15 Otro objeto de la invención está relacionado con las preparaciones en polvo que contienen tiotropio obtenibles por el método de preparación acorde con la invención.

En una realización preferida de la invención, las preparaciones en polvo contienen de 0,001 a 2%, más preferiblemente de 0,01 a 1,5% de tiotropio.

20 Los porcentajes dados, dentro del alcance de la presente invención, son siempre tantos por ciento en peso, si no se indica lo contrario.

Preferiblemente, las preparaciones en polvo obtenibles según la invención contienen de 0,04 a 0,8% de tiotropio. Las preparaciones en polvo obtenibles según la invención que contienen de 0,08 a 0,64%, lo más preferiblemente de 0,1 a 0,4% de
25 tiotropio, son particularmente preferidas según la invención.

Como se mencionó anteriormente, el bromuro de tiotropio es de particular interés, dentro del alcance de la presente invención. Por consiguiente, las preparaciones en polvo obtenibles según la invención contienen, preferiblemente, de 0,0012 a 2,41%, más preferiblemente de 0,012 a 1,81% de bromuro de tiotropio.
30 Preferiblemente, las preparaciones en polvo obtenibles según la invención contienen de 0,048 a 0,98% de bromuro de tiotropio. Las preparaciones en polvo obtenibles según la invención que contienen de 0,088 a 0,77%, lo más preferiblemente de 0,12 a 0,48% de bromuro de tiotropio, son particularmente preferidas según la invención.

35 El bromuro de tiotropio es, dependiendo de la elección de las condiciones de reacción y los disolventes, obtenible en diferentes modificaciones cristallinas. Las más

58
59

preferidas según la invención son las preparaciones en polvo que contienen tiotropio en forma de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino. Por consiguiente, las preparaciones en polvo obtenibles según la invención contienen preferiblemente de 0,0012 a 2,5%, más preferiblemente de 0,0125 a 1,87% de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino. Preferiblemente, las preparaciones en polvo obtenibles según la invención contienen de 0,05 a 1,0% de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino. las preparaciones en polvo obtenibles según la invención que contienen de 0,1 a 0,8%, lo más preferiblemente de 0,12 a 0,5% de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino, son particularmente preferidas según la invención.

10 Los ejemplos de excipientes fisiológicamente aceptables que se puede usar para preparar los polvos inhalables acordes con la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos (p. ej., glucosa o arabinosa), disacáridos (p. ej., lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa), oligo- y polisacáridos (p. ej., dextrano), polialcoholes (sorbitol, manitol, xilitol) sales (p. ej., cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos
15 excipientes unos con otros. Preferiblemente, se usan mono- o disacáridos, aunque el uso de lactosa o glucosa se prefiere, particular pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Para los propósitos de la invención, la lactosa y la glucosa son los excipientes particularmente preferidos, aunque la lactosa monohidrato y la glucosa monohidrato son los más particularmente preferidos.

20 La sustancia activa introducida en el método acorde con la invención tiene un tamaño de partículas medio de 0,5 a 10 μm , preferiblemente de 1 a 6 μm , lo más preferiblemente de 1,5 a 5 μm . Este tamaño de partículas se obtiene por micronización de la sal de tiotropio según los métodos conocidos en la técnica.

Los polvos inhalables acordes con la invención se caracterizan preferiblemente
25 porque el excipiente tiene un tamaño de partículas medio de alrededor de 20 a alrededor de 500 μm , más preferiblemente de alrededor de 30 a alrededor de 300 μm , lo más preferiblemente de alrededor de 40 a alrededor de 200 μm . La frase tamaño de partículas medio, usada en la presente memoria, denota el valor 50% de la distribución de volumen medida con un difractómetro de láser usando el método de dispersión
30 seca.

El método acorde con la invención se describe con más detalle más adelante. En una primera etapa, la sal de tiotropio se pesa en un recipiente de mezcla. Es evidente para la persona experta en la técnica que la cantidad de sal de tiotropio añadida depende de la concentración deseada de tiotropio en la formulación en polvo
35 final. Como se mencionó anteriormente, las preparaciones en polvo acordes con la

invención contienen, preferiblemente, de 0,001 a 2% de tiotropio. En la siguiente etapa, se añade el agente de suspensión. Preferiblemente, se añade tal cantidad de agente de suspensión que, después de la adición de todos los ingredientes en polvo (ingrediente activo y excipiente), la relación polvo/líquido de la suspensión así obtenida

5 está en un intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 2 g/ml, preferiblemente de alrededor de 0,2 a alrededor de 1 g/ml, más preferiblemente de alrededor de 0,25 a alrededor de 0,85 g/ml. En una realización más preferida, la cantidad de agente de suspensión conduce a una relación polvo/líquido de alrededor de 0,4 a alrededor de 0,75 g/ml. Según una realización de la invención, se puede añadir directamente la

10 cantidad total del agente de suspensión. En una realización aún más preferida acorde con la invención, el agente de suspensión se añade en al menos dos, preferiblemente dos partes, siendo la primera parte añadida a la sal de tiotropio, siendo la segunda parte añadida después de la adición del excipiente. Si el agente de suspensión se añade en dos partes, la primera parte añadida es de alrededor de 10 a 90%,

15 preferiblemente de 20 a 70%, más preferiblemente de 30 a 60%, del agente de suspensión usado en total. Después de la adición del agente de suspensión, la suspensión así obtenida se agita y se somete opcionalmente a tratamiento sónico durante alrededor de 1-60 minutos, preferiblemente 2-30 minutos. Sin embargo, es evidente para la persona experta en la técnica que la mezcla, y, opcionalmente, el

20 tiempo de tratamiento sónico, pueden variar de los periodos de tiempo mencionados anteriormente, en dependencia del tamaño de las aplicaciones del polvo de inhalación preparado. Después de la mezcla y, opcionalmente, el tratamiento sónico, se añade el excipiente fisiológicamente aceptable. Si, según una realización preferida de la invención, sólo se ha añadido una parte del agente de suspensión en las etapas del

25 procedimiento descritas anteriormente, el agente de suspensión restante se añade después de la adición del excipiente. Después de la adición del agente de suspensión, la suspensión así obtenida se agita y se somete opcionalmente a tratamiento sónico durante alrededor de 1-60 minutos, preferiblemente 2-30 minutos. Sin embargo, es evidente para la persona experta en la técnica que la mezcla y, opcionalmente, el

30 tiempo de tratamiento sónico, pueden variar de los periodos de tiempo mencionados anteriormente, en dependencia del tamaño de las aplicaciones del polvo de inhalación preparado. Después de eso, el agente de suspensión se separa por medio de filtración, centrifugación y/o evaporación, preferiblemente por filtración o centrifugación. El residuo así obtenido se seca a presión reducida (preferiblemente

35 menor que 30 kPa, más preferiblemente entre 2-20 kPa, lo más preferido entre 3-10

kPa) durante alrededor de 0,5 a alrededor de 12 horas, preferiblemente de alrededor de 1 a alrededor de 6 horas, más preferiblemente de alrededor de 1,5 a alrededor de 4 horas, bien a temperatura ambiente o bien a temperatura elevada (preferiblemente más que 20°C, más preferiblemente entre 20-60°C, lo más preferido entre 25-50°C).

- 5 Durante el periodo de secado, opcionalmente, se le da la vuelta la polvo varias veces (por ejemplo, cada 30-60 min). Después de secar, el polvo puede ser tamizado opcionalmente. Antes de rellenar el dispositivo, cámara de almacenamiento o similar apropiado, el polvo resultante puede ser expuesto opcionalmente a ciertas condiciones ambientales (es decir, temperatura: 10-60°C, preferiblemente 20-45°C; humedad 20-
10 85% de humedad relativa, preferiblemente 35-75% de humedad relativa) durante de alrededor de 6 horas a alrededor de 3-4 días, preferiblemente durante alrededor de 10-72 horas, más preferiblemente durante alrededor de 12-60 horas.

Un objeto de la invención está relacionado con preparaciones en polvo que contienen tiotropio obtenibles por el método de preparación descrito anteriormente.

- 15 Otro objeto de la invención está relacionado con el uso de las preparaciones en polvo que contienen tiotropio acordes con la invención para la fabricación de un medicamento adecuado para inhalación. Otra realización de la invención está relacionada con el uso de preparaciones en polvo que contiene tiotropio acordes con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de
20 enfermedades respiratorias, en particular asma o EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

- Los polvos inhalables acordes con la invención se pueden administrar, por ejemplo, usando inhaladores que miden una dosis única desde un reservorio por medio de una cámara de medida (p. ej., según el documento US 4570630A) o por
25 otros medios (p. ej., según el documento DE 36 25 685 A).

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar más la presente invención, sin restringir su alcance a las realizaciones proporcionadas de aquí en adelante, a modo de ejemplo.

30 Materiales de partida

En los Ejemplos que siguen, se usa lactosa monohidrato (110M) como excipiente. La lactosa monohidrato usada se obtuvo de Messrs DMV International, 5460 Veghe/NL (Nombre de producto Pharmatose 110M).

Preparación de bromuro de tiotropio monohidrato:

- 35 Se añaden 15,0 kg de bromuro de tiotropio, obtenible según los métodos

descritos en el documento EP 418 716 A1, a 25,7 kg de agua en un recipiente de reacción adecuado. La mezcla se calienta a 80-90°C, y se agita a temperatura constante hasta que se forma una disolución transparente. Se suspende carbón activado (0,8 kg), humedecido con agua, en 4,4 kg de agua, esta mezcla se añade a la disolución que contiene el bromuro de tiotropio, y se lava con 4,3 kg de agua. La mezcla así obtenida se agita durante al menos 15 min a 80-90°C, y después se filtra a través de un filtro calentado, en un aparato que ha sido precalentado hasta una temperatura exterior de 70°C. El filtro se lava con 8,6 kg de agua. El contenido del aparato se enfría en 3-5°C cada 20 minutos, hasta una temperatura de 20-25°C. El aparato se enfría adicionalmente hasta 10-15°C usando agua fría, y la cristalización se completa agitando durante al menos una hora. Los cristales se aíslan usando un secador de succión, la suspensión de cristales aislada se lava con 9 litros de agua fría (10-15°C) y acetona fría (10-15°C). Los cristales obtenidos se secan en una corriente de nitrógeno a 25°C durante 2 horas.

15 Rendimiento: 13,4 kg de bromuro de tiotropio monohidrato (86% del teórico).

El bromuro de tiotropio monohidrato cristalino obtenible usando el método descrito anteriormente se investigó por CBD (Calorimetría de Barrido Diferencial). El diagrama de CBD muestra dos señales características. La primera, relativamente ancha, una señal endotérmica entre 50-120°C, se puede atribuir a la deshidratación del bromuro de tiotropio monohidrato a la forma anhidra. La segunda, relativamente estrecha, un pico endotérmico a $230 \pm 5^\circ\text{C}$, se puede atribuir a la fusión de la sustancia. Estos datos se obtuvieron usando un Mettler DSC 821 y se evaluaron usando el paquete de software Mettler STAR. Los datos se registraron a una velocidad de calentamiento de 10 K/min.

25 El bromuro de tiotropio monohidrato cristalino obtenible usando el método descrito anteriormente fue caracterizado por espectroscopía IR. Los datos se obtuvieron usando un espectrómetro Nicolet FTIR, y se evaluaron con el paquete de software Nicolet OMNIC, versión 3.1. La medición se llevó a cabo con 2,5 μmol de bromuro de tiotropio monohidrato en 300 mg de KBr.

30 La siguiente tabla muestra algunas de las bandas esenciales del espectro IR.

62
63

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribución	Tipo de oscilación
3570, 410	O-H	oscilación alargada
3105	C-H arílico	oscilación alargada
1730	C=O	oscilación alargada
1260	C-O epoxídico	oscilación alargada
1035	C-OC éster	oscilación alargada
720	Tiofeno	oscilación cíclica

El bromuro de tiotropio monohidrato cristalino obtenible usando el método descrito anteriormente fue caracterizado por análisis estructural por rayos X. Las medidas de la intensidad de difracción de los rayos X se llevaron a cabo en un difractómetro AFC7R de 4 circuitos (Rigaku) usando radiación K_α monocromática del cobre. La solución estructural y el refinamiento de la estructura cristalina se obtuvieron por métodos directos (Programa SHELXS86) y refinamiento FMLQ (Programa TeXsan). El análisis estructural por rayos X llevado a cabo mostró que el bromuro de tiotropio monohidrato cristalino tiene una celda monoclinica simple, con las siguientes dimensiones:

$$a = 18,0774 \text{ \AA}, b = 11,9711 \text{ \AA}, c = 9,9321 \text{ \AA}, \beta = 102,691^\circ, V = 2096,96 \text{ \AA}^3.$$

El bromuro de tiotropio monohidrato cristalino obtenible usando el método descrito anteriormente se microniza por métodos conocidos, para llevar la sustancia activa al tamaño de partículas medio que cumple las especificaciones acordes con la invención.

El método para determinar el tamaño de partículas medio de los diversos ingredientes de la formulación acorde con la invención se describe como sigue.

A) Determinar el tamaño de partículas medio de bromuro de tiotropio monohidrato micronizado:

Equipo de medición y configuraciones:

El equipo se hace funcionar según las instrucciones del fabricante.

Equipo de medición: Espectrómetro de difracción Láser (HELOS), Sympatec
Unidad de dispersión: Dispensor seco RODOS con embudo de succión, Sympatec

SB
64

Cantidad de muestra: 50 mg - 400 mg

Alimentación de producto: Canal de vibración Vibri, Messrs. Sympatec

Frecuencia del canal de vibración: 40 aumentando hasta 100%

Duración de la alimentación de la muestra: de 15 a 25 s (en el caso de 200 mg)

5 Longitud focal: 100 mm (Intervalo de medición: 0,9 – 175 μ m)

Tiempo de medición: alrededor de 15 s (en el caso de 200 mg)

Tiempo de ciclo: 20 ms

Inicio/parada en: 1% en el canal 28

Gas de dispersión: aire comprimido

10 Presión: 300 kPa

Vacio: máximo

Método de evaluación: HRLD

Preparación de la muestra/alimentación del producto:

15 Se pesan alrededor de 200 mg de la sustancia de ensayo en un trozo de cartulina. Usando otro trozo de cartulina se rompen todos los terrones más grandes. Después, el polvo se esparce finamente sobre la mitad frontal del canal de vibración (empezando en alrededor de 1 cm desde el borde frontal). Después del inicio de la medición, la frecuencia del canal de vibración se varía desde alrededor de 40% hasta

20 100% (hacia el fin de la medición). La muestra debe ser alimentada de manera tan continua como sea posible. Sin embargo, la cantidad de producto no debe ser tan grande que no se pueda conseguir una dispersión adecuada. El tiempo durante el cual la muestra entera es alimentada es de alrededor de 15 a alrededor de 25 segundos para 200 mg, por ejemplo.

25

B) Determinar el tamaño de partículas del excipiente:

Equipo de medición y configuraciones:

El equipo se hace funcionar según las instrucciones del fabricante.

30

Equipo de medición: Espectrómetro de difracción Láser (HELOS), Sympatec

Unidad de dispersión: Dispersor seco RODOS con embudo de succión, Sympatec

Cantidad de muestra: 500 mg

Alimentación de producto: Canal de vibración VIBRI, Messrs. Sympatec

35 Frecuencia del canal de vibración: 18 aumentando hasta 100%

Longitud focal (1): 200 mm (Intervalo de medición: 1,8 – 350 μ m)

Longitud focal (2): 500 mm (Intervalo de medición: 4,5 – 875 μ m)

Tiempo de medición: 10 s

Tiempo de ciclo: 10 ms

5 Inicio/parada en: 1% en el canal 19

Presión: 300 kPa

Vacío: máximo

Método de evaluación: HRLD

10 Preparación de la muestra/alimentación del producto:

Se pesan alrededor de 500 mg de la sustancia de ensayo en un trozo de cartulina. Usando otro trozo de cartulina, se rompen todos los terrones más grandes. Después, el polvo se transfiere al embudo del canal de vibración. Se fija un espacio de 1,2 a 1,4 mm entre el canal de vibración y el embudo. Después del inicio de la medición, la configuración de la amplitud del canal de vibración se incrementa de 0 a 40% hasta que se obtiene un flujo continuo de producto. Después se reduce a una amplitud de alrededor de 18%. Hacia el final de la medición, la amplitud se incrementa hasta 100%.

20 Ejemplo 1:

Se pesa bromuro de tiotropio monohidrato cristalino en un recipiente de mezcla (0,85 g). Se añaden 400 ml del agente de suspensión (n-hexano + 0,5% de etanol). Se mezcla la suspensión (es decir, por medio de un mezclador de palas; velocidad de mezcla, 200 rpm) y se somete a un tratamiento sónico durante 5 minutos. Se continúa la mezcla sin sonificación durante 5 minutos. Se añaden 550 g de Pharmatose 110M y 800 ml del agente de suspensión (n-hexano + 0,5% de etanol), y se continúa la mezcla durante 5 minutos (velocidad de mezcla, 450 rpm). Después de que la mezcla se completa, el agente de suspensión se retira por medio de filtración. El residuo después de la filtración se seca en vacío (5-8 kPa) durante 2 horas a 30°C. Después de secar, el polvo se tamiza por medio de un tamiz de 0,5 mm. El polvo resultante se expone a ciertas condiciones ambientales (temperatura 21°C, 60-70% de humedad relativa), durante 1-2 días antes de que se rellene el dispositivo.

Ejemplo 2:

35 Experimento dirigido como se describe en el Ejemplo 1, con 1,7 g de bromuro

de tiotropio monohidrato cristalino.

Ejemplo 3:

- Se pesa bromuro de tiotropio monohidrato cristalino en un recipiente de mezcla
- 5 (1,7 g). Se añaden 400 ml del agente de suspensión (n-hexano + 0,5% de etanol). Se mezcla la suspensión (es decir, por medio de un mezclador de palas; velocidad de mezcla, 200 rpm) y se somete a un tratamiento sónico durante 5 minutos. Se continúa la mezcla sin sonificación durante 5 minutos. Se añaden 550 g de Pharmatose 110M y 400 ml del agente de suspensión (n-hexano + 0,5% de etanol), y se continúa la mezcla
- 10 durante 5 minutos (velocidad de mezcla, 450 rpm), y se somete a tratamiento sónico. Después de que la mezcla se completa, el agente de suspensión se retira por medio de filtración. El residuo después de la filtración se seca en vacío (5-6 kPa) durante 2 horas a 25°C. El polvo resultante se expone a ciertas condiciones ambientales (temperatura 21°C, 60-70% de humedad relativa), durante 1-2 días antes de que se
- 15 rellene el dispositivo.

REIVINDICACIONES

- 1) Un método para preparar una preparación en polvo físicamente estable y homogénea que contiene tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable, caracterizado porque una sal de tiotropio y un excipiente fisiológicamente aceptable se suspenden en un agente de suspensión, en el que la sal de tiotropio y el excipiente fisiológicamente aceptable son esencialmente insolubles, y caracterizado además porque después se retira el agente de suspensión.
- 2) El método según la reivindicación 1, caracterizado porque la preparación en polvo contiene tiotropio en una cantidad de 0,001 a 2%.
- 3) El método según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el agente de suspensión se selecciona del grupo consistente en alcanos, alcoholes, cetonas, mezclas de alcanos con alcoholes y mezclas de alcanos con cetonas.
- 4) El método según una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas adición de una primera parte del agente de suspensión a la sal de tiotropio, mezcla, y opcionalmente, tratamiento sónico de la suspensión así obtenida, adición del excipiente fisiológicamente aceptable, adición de otra parte del agente de suspensión, mezcla, y, opcionalmente, tratamiento sónico de la suspensión así obtenida, retirada del agente de suspensión y secado del residuo así obtenido.
- 5) El método según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la relación polvo/líquido de la suspensión está en un intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 2 g/ml.
- 6) Una preparación en polvo que contiene tiotropio obtenible según el método acorde con una de las reivindicaciones 1 a 5.
- 7) La preparación en polvo según la reivindicación 6, caracterizada porque el tiotropio está presente en la forma de su cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, paratoluenosulfonato o metilsulfato, preferiblemente en forma

del bromuro.

- 5 8) Las preparaciones en polvo según una de las reivindicaciones 6 ó 7, caracterizadas porque los excipientes fisiológicamente aceptables se seleccionan del grupo consistente en monosacáridos, disacáridos, oligo- y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos excipientes unos con otros.
- 10 9) Las preparaciones en polvo según la reivindicación 8, caracterizadas porque el excipiente fisiológicamente aceptable se selecciona del grupo consistente en glucosa, arabinosa, lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa, dextrano, sorbitol, manitol, xilitol, cloruro sódico, carbonato cálcico y mezclas de estos excipientes unos con otros.
- 15 10) El uso de una preparación en polvo según una de las reivindicaciones 6 a 9, para la fabricación de un medicamento adecuado para inhalación.
- 20 11) El uso de una preparación en polvo según una de las reivindicaciones 6 a 9, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias.
- 12) El uso de una preparación en polvo según la reivindicación 11, caracterizado porque la enfermedad es asma o EPOC.

68
69

Resumen

La invención se refiere a preparaciones en polvo que contienen tiotropio para inhalación, a métodos para prepararlas, así como a su uso para preparar una composición farmacéutica para tratar dolencias respiratorias, particularmente para

5 tratar EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma.

|

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 85,337
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04110423 00000000 Folios: 69
Fecha (DMB): 2004-11-03 16:36:49
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

70

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32759693	02/11/2004	41,143,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

85

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Ado 13736-841-045-2

70: 71

SUPERINTENDENCIA Y EJERCICIO
Indicaciones: 04110423
Fecha (A/B): 2004-11-03 16:26:49
Trámite: 011 PCI-PATENT 379 FASE 1201 411 PRESENTAC
Dependencia: 0523 DIVISION DE LEYES OPERACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADIADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes. X	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
Firma Responsable: Claudia M. Neva		

Fecha:

23 72

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

Oficio N° **10587**

ASUNTO:

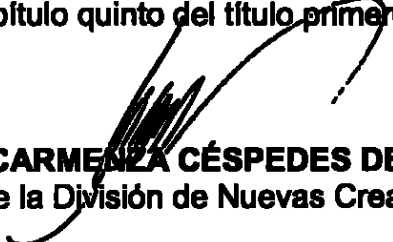
Radicación N°	04-110423
Solicitud internacional	PCT/EP03/03253
Fecha inicio fase nacional	04/11/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- El solicitante debe presentar un nuevo título, que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente (Regla 4.3 PCT, Art. 27, 27 Decisión 486, Circular Única 5.2.9).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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 CARMEN CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
19 NOV. 2004

202044

12.

19 NOV 2004.