

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 3°
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

129 134
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-110423-00006-0000

Fecha: 2008-11-14 12:25:57 Dep: 2020 NULCREACIONE
No. 11 PATENTELIYI Eje. 379 FASE NACIONALII
Act. 444 RESPUESTA ROL Folios 30

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

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04110423
Asunto : Solicitud de patente para: **FORMULACIONES EN POLVO
DE UNA SAL DE TIOTROPIO ADECUADAS PARA INHALACIÓN
Y MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE LAS MISMAS**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Clase : A61K 009/014, A61K 009/072, A61K 031/046
Fecha solicitud: Noviembre 03 de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio No. 9221 notificado por fijación en lista del 11 de julio de 2008.

2. Mediante memorial radicado el día 03 de octubre de 2008 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. 9221.

3. Mediante oficio No. 9221 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1 Título

A este respecto Su Despacho ha mencionado que el título modificado no se encuentra ajustado en el capítulo descriptivo.

3.2 Reivindicaciones

El Examinador afirma que las reivindicaciones 2 a 5 no son claras, ya que se reclama nuevamente el método de preparación de la reivindicación 1, sin aportar ninguna característica técnica adicional.

Por su parte se ha indicado que la reivindicación 6 y en consecuencia sus dependientes no son claras ni concisas, ya que se está reivindicando un producto por su método de preparación y no por medio de características técnicas.

3.3 Reivindicaciones relativas a un uso

Las reivindicaciones 10 a 12 han sido objetadas por encontrarse dirigidas al uso de la preparación en polvo.

3.4 Análisis de patentabilidad

3.4.1 Novedad

El examinador considera que la solicitud de patente CO-02045199 afecta el requisito de novedad de la presente solicitud por cuanto divulga composiciones farmacéuticas de preparaciones en polvo homogéneas que comprenden sales de tiotropio, para las cuales el anión puede ser seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, para-toluenosulfonato o metilsulfato y excipientes fisiológicamente aceptables que pueden incluir mono, di y polisacáridos, polialcoholes y/o sales.

De acuerdo con el Examinador, el elemento característico de la preparación en polvo de las reivindicaciones 6 a 9 era conocido en D1 y por ende carece de novedad.

3.4.2 Nivel inventivo

Para este requisito el Examinador considera que la combinación de las enseñanzas de los documentos D2: WO 9934778 y D3: ES 2052125 afectan el nivel inventivo de la presente solicitud y se enuncian las siguientes razones:

- El documento D2 enseña un método para obtener una preparación en polvo físicamente estable y homogénea que contiene un ingrediente activo y vehículos fisiológicamente convencionales, caracterizado porque el material particulado es esencialmente insoluble en el agente de suspensión y además, porque el agente suspensor es removido de la suspensión obtenida. El agente de suspensión comprende alcanos,

13+ 136

alcoholes, cetonas o mezclas de estos. El Examinador ha afirmado que la diferencia de la presente invención con respecto a D2 es que en la primera, se menciona la aplicación del método para obtener una preparación en polvo para el compuesto tiotropio y que esto no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja porque el método sigue siendo útil para obtener preparaciones en polvo físicamente estables y homogéneas.

- El documento D3 divulga derivados de ácidos tienil carboxílicos (tiotropio) y composiciones farmacéuticas, entre ellas el polvo para inhalación, donde el anión puede ser seleccionado entre bromuro ó metasulfonato con coadyuvantes conocidos.

Según el Examinador, un técnico en la materia en vista de las enseñanzas de D2 y D3 hubiera sugerido sin mucho esfuerzo combinar el compuesto divulgado por D3 y el método sugerido por D2 para obtener la presente invención.

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

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar una nueva descripción a la cual se ajusta el título modificado anteriormente y el capítulo reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones. Las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio son las siguientes:

- La reivindicación 1 ha sido limitada de forma que presenta un método para la preparación de una mezcla en polvo inhalable que contiene una modificación cristalina de bromuro de tiotropio monohidrato (Ver descripción: página 7, línea 30 a página 11 línea 18). Dicha modificación cristalina no era conocida en el arte previo a la fecha de prioridad de la presente solicitud.

- Las reivindicaciones 7 y 10 a 12 han sido eliminadas.

Aclaración sobre la reivindicación 6

El Examinador ha objetado la reivindicación 6 porque define un producto por medio de su método de preparación.

A este respecto se desea citar el Manual Andino de Patentes, numeral 4.6.8 en donde se indica: *"Las reivindicaciones de productos definidas en términos de un proceso de fabricación son admisibles solamente si los productos como tales cumplen los requisitos de patentabilidad, es decir, cuando entre otras cosas son nuevos e inventivos, y cuando no se pueden definir por sus características estructurales"*.

Es precisamente éste el caso de la presente solicitud, para la cual una formulación en polvo que contiene bromuro de tiotropio monohidrato cristalino es novedosa e inventiva (como se demostrará más adelante) y adicionalmente, esta formulación no puede ser definida de forma precisa por medio de características técnicas tal como lo ha solicitado el Examinador. Sin embargo, el proceso de preparación de la formulación en polvo inhalable partiendo de la modificación cristalina novedosa e inventiva del bromuro de tiotropio monohidrato es responsable de la creación de la formulación de acuerdo con las reivindicaciones 6 y 7 y por lo tanto, éstas deben ser aceptadas de acuerdo con los lineamientos del Manual Andino de Patentes.

De esta manera, teniendo en cuenta las modificaciones y aclaraciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio, consideramos que se han superado todas las objeciones presentadas para las reivindicaciones.

4.2 Reivindicaciones relativas a un uso

Tal como ha sido indicado en el numeral anterior del presente memorial, las reivindicaciones 10 a 12 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio y por ende, esta objeción se debe tener por superada.

4.3 Novedad

A este respecto, deseamos llamar la atención sobre la precisión que hace el Manual Andino de patentes para la evaluación de la novedad

de una solicitud: "se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que **contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención**". (Ver numeral 9.4 del Manual Andino de Patentes).

Ahora bien, la anterioridad D1 citada por el Examinador revela una formulación en polvo que contiene una sal de tiotropio, basada en una mezcla específica de excipientes. Dicha mezcla de excipientes es generada por la mezcla de excipientes finos y gruesos.

La mezcla de estos excipientes específicos conlleva a mezclas que no pueden ser obtenidas por medio de los métodos reivindicados en la presente solicitud y por ende D1 no contiene explícitamente todas las características técnicas de la misma. D1 no es entonces una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la presente solicitud.

4.4 Nivel Inventivo

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

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

Por lo tanto, el Manual y el método problema-solución son muy claros en señalar que la conclusión sobre la falta de nivel inventivo de una invención solamente es posible **si existen enseñanzas o sugerencias claras en el estado del arte sobre la solución al problema técnico que pretende aportar la invención en cuestión**.

Adicionalmente, con respecto al nivel inventivo, el Manual Andino de Patentes se ha formulado la pregunta: *¿Qué es necesario considerar para que un compuesto nuevo tenga nivel inventivo?*, la cual ha respondido de la siguiente manera: **"Efecto o uso no esperado; Tipos de**

~~134~~
139

efecto sorprendente: (ii) **una mejora sustancial** de un efecto de la misma índole que exhiba un compuesto conocido del estado de la técnica más próximo".

Se tiene entonces que para la presente solicitud se ha realizado una modificación sobre el pliego reivindicatorio de manera que la formulación en polvo inhalable contiene una modificación cristalina de bromuro de tiotropio monohidrato. Dicha modificación cristalina no era conocida en el estado del arte antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud. Adicionalmente, se tiene que dicha modificación cristalina muestra un efecto superior sobre el bromuro de tiotropio revelado por D3, de acuerdo con los resultados experimentales comparativos indicados más adelante.

El bromuro de tiotropio debe ser aplicado vía inhalación, esto requiere que el ingrediente activo se encuentre presente en partículas de tamaño reducido (fracción inhalable, rango sub-micron menor a 5 μm). Estos tamaños de partícula son logrados por medio de moler el ingrediente activo (micronización). Teniendo en cuenta que el bromuro de tiotropio va a ser administrado vía inhalación, las propiedades fisicoquímicas de la modificación cristalina deben permanecer estables durante y después del proceso de molido. De otra manera, la administración reproducible del compuesto, para la cual es obligatorio garantizar el éxito terapéutico, no puede ser lograda (Ver parte introductoria de la solicitud).

El bromuro de tiotropio monohidrato de acuerdo con la invención fue micronizado con un molino de chorro de aire (presión de molido: 5,5 bar). Directamente después del proceso de molido las muestras micronizadas fueron analizadas con respecto a su tamaño de partícula, con ayuda de la difracción por láser (Difracción de Fraunhofer). Se determinaron los valores característicos x_{10} , x_{50} y x_{90} así como los valores característicos $Q_{(1,1)}$, $Q_{(2,2)}$ y $Q_{(3,1)}$. Los valores característicos x_{10} , x_{50} y x_{90} indican la mediana para el tamaño de partícula (en μm) por debajo del cual el 10%, 50% y 90% de las partículas caen respectivamente (con respecto a la distribución por volumen de las partículas individuales). Los valores característicos $Q_{(1,1)}$, $Q_{(2,2)}$ y $Q_{(3,1)}$ corresponden a la cantidad de partículas (en

135 140

porcentaje) por debajo de 1,1 μm , 2,2 μm y 3,1 μm respectivamente, basado en el volumen de distribución de las partículas.

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

	X(10) [μm]	X(50) [μm]	X(90) [μm]	Q(1,1) [%]	Q(2,2) [%]	Q(3,1) [%]
Muestral	0,70	1,65	3,47	28,93	67,24	85,74
Muestra2	0,71	1,69	3,54	27,76	65,76	84,65
Muestra3	0,72	1,74	3,60	26,34	64,14	83,62
Media	0,71	1,69	3,54	27,68	65,71	84,67

Con el objeto de permitir el uso del ingrediente activo como medicamento, la estabilidad del producto micronizado debe ser garantizado no solo para un corto tiempo después de la micronización bajo condiciones moderadas. La estabilidad debe asegurarse incluso si condiciones más rigurosas son aplicadas. Si las propiedades fisicoquímicas del producto micronizado cambian dramáticamente por ejemplo, bajo condiciones climáticas, su uso dentro de una composición farmacéutica en polvo se hace imposible.

Para investigar la estabilidad de los productos bajo condiciones climáticas más fuertes, las muestras fueron sujetas a una temperatura de 40°C y humedad relativa (vapor de agua) de 75% durante 3 días. La tabla 2 muestra los resultados para las 3 muestras de micronizadas de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino de acuerdo con la invención y los valores promedio obtenidos después de la prueba de estabilidad:

	X(10) [μm]	X(50) [μm]	X(90) [μm]	Q(1,1) [%]	Q(2,2) [%]	Q(3,1) [%]
Muestral	0,79	1,91	3,61	20,76	59,64	82,29
Muestra2	0,80	1,93	3,64	20,22	58,90	81,69
Muestra3	0,77	1,86	3,56	22,13	61,26	83,37
Media	0,79	1,90	3,60	21,04	59,63	82,45

136
141

La comparación de los valores de las tablas 1 y 2 revela que solo se observa una menor reducción de los valores característicos $Q_{(1,1)}$, $Q_{(2,2)}$ Y $Q_{(3,1)}$.

Después de la prueba de estabilidad, la cantidad de partículas con un tamaño promedio por debajo de $1,1 \mu\text{m}$ ($Q_{(1,1)}$) fue reducida absolutamente en un 6,64%; la cantidad de partículas con un tamaño promedio por debajo de $2,2 \mu\text{m}$ ($Q_{(2,2)}$) fue reducida absolutamente en un 6,08% y la cantidad de partículas con un tamaño promedio por debajo de $3,1 \mu\text{m}$ ($Q_{(3,1)}$) fue reducida absolutamente en un 2,22%.

Estas pruebas demuestran que el bromuro de tiotropio monohidrato cristalino de acuerdo con la invención, tras la micronización y la prueba de estabilidad muestran solo un pequeño crecimiento del tamaño de partícula. Teniendo en cuenta estos resultados, se prueba que el bromuro de tiotropio monohidrato cristalino de acuerdo con la invención es estable.

Las mismas condiciones fueron aplicadas para la modificación de bromuro de tiotropio revelada en D3. La tabla 3 muestra los resultados para 3 muestras micronizadas de bromuro de tiotropio de acuerdo con el arte previo y los valores promedio obtenidos:

	X(10) [μm]	X(50) [μm]	X(90) [μm]	Q(1,1) [%]	Q(2,2) [%]	Q(3,1) [%]
MuestraA	0,68	1,55	3,18	31,37	71,45	89,26
MuestraB	0,69	1,57	3,24	30,89	70,69	88,61
MuestraC	0,69	1,58	3,25	30,36	70,32	88,53
Media	0,69	1,57	3,22	70,82	70,82	88,80

Una comparación de los valores medios obtenidos para las muestras 1 a 3 (monohidrato de acuerdo con la invención) con aquellos obtenidos para las muestras A - C, muestran que la micronización de las dos formas cristalinas conllevan a un producto micronizado con una cantidad comparable de fracción de partículas finas. Por ejemplo se observa que la cantidad de partículas en la modificación micronizada de acuerdo con la invención, que poseen un tamaño de partícula igual o menor a $1,1 \mu\text{m}$ ($Q_{(1,1)}$ -valor) es 27,68%, mientras que el valor correspondiente para la modificación del arte previo es 30,87%.

Después de la micronización, las 3 muestras A-C del arte previo fueron sujetas a una temperatura de 40°C y humedad relativa (vapor de agua) de 75% durante 3 días. Las condiciones de prueba fueron las mismas que las utilizadas para la modificación de acuerdo con la invención.

La tabla 4 muestra los resultados para las 3 muestras de micronizadas después de la prueba de estabilidad:

	X(10) [μm]	X(50) [μm]	X(90) [μm]	Q(1,1) [%]	Q(2,2) [%]	Q(3,1) [%]
MuestraA	1,16	2,37	4,17	8,41	44,30	71,34
MuestraB	1,16	2,38	4,19	8,29	44,10	71,12
MuestraC	1,15	2,36	4,12	8,54	44,88	72,11
Media	1,16	2,37	4,16	8,41	44,43	71,52

La comparación de los valores en las tablas 3 y 4 revelan una disminución dramática de la fracción de partículas finas para la modificación micronizada del arte previo. Después de la prueba de estabilidad la cantidad de partículas con un tamaño promedio por debajo de 1,1 μm ($Q_{(1,1)}$) fue **reducida absolutamente en un 22,46%**; la cantidad de partículas con un tamaño promedio por debajo de 2,2 μm ($Q_{(2,2)}$) fue **reducida absolutamente en un 26,39%** y la cantidad de partículas con un tamaño promedio por debajo de 3,1 μm ($Q_{(3,1)}$) fue **reducida absolutamente en un 17,28%**. Estos valores permiten demostrar el **crecimiento dramático del tamaño de partícula para la modificación micronizada del arte previo** después de la prueba de estabilidad.

En otras palabras, mientras que la fracción de partículas finas del bromuro de tiotropio monohidrato cristalino de acuerdo con la invención se mantuvo sustancialmente sin cambios aún durante las condiciones de prueba, la fracción de partículas finas de acuerdo con el arte previo disminuyó dramáticamente.

Estas pruebas de estabilidad prueban claramente las propiedades superiores de la modificación cristalina de acuerdo con la invención en comparación con la modificación del arte previo. Esta superioridad no es enseñada ni esperada para un técnico versado en la materia a partir de las enseñanzas de D3.

138 143

Ahora bien, si la modificación de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención posee nivel inventivo sobre D3, la combinación de las enseñanzas de este documento con D2 tampoco llevarían al técnico versado en la materia a obtener la presente invención, ya que el método reivindicado no podría ser derivado de manera obvia a partir de D2 teniendo en cuenta que la preparación está relacionada con la modificación cristalina de bromuro de tiotropio anhidro de acuerdo con la invención.

Por lo tanto, ninguna de estas anterioridades es capaz de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

4.4 Patente concedida en Europa

Por último, aunque compartimos la opinión de su Despacho, en cuanto a que la concesión de una solicitud de patente en otros países, equivalente a la solicitud Colombiana, no obliga a su Despacho a otorgar el privilegio de patente para la misma invención, sí constituye un antecedente favorable para el estudio de patentabilidad que respetuosamente solicitamos tener en cuenta. Por lo tanto informamos a su Despacho que la presente invención fue otorgada por las Oficina de Patentes Europea bajo la referencia EP 1494648 B1. Se anexa copia de la primera página y de las reivindicaciones para su mejor referencia.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación. Sin embargo, en caso de que se considere que existen todavía objeciones sobre la patentabilidad de la presente solicitud, solicito atentamente y en virtud del artículo 45 de la Decisión 486, expedir una nueva Acción oficial.

6. ANEXOS

- Nueva memoria descriptiva junto con el título modificado.
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones.
- Formulario de modificaciones
- Recibo de pago por concepto de modificaciones

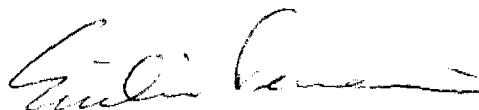
CAVELIER

ABOGADOS

139 174

- Copia de la primera hoja y de las reivindicaciones de la patente europea EP 1494648 B1.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-13736-841-045-2

JMS\JMS\ID-138224\WPC13736

No. M-2008-138224\JMS

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

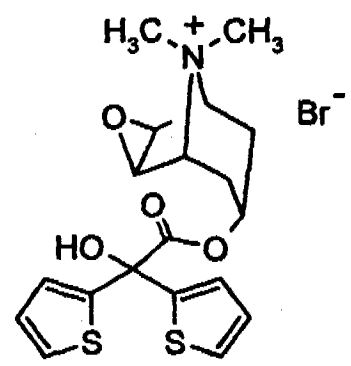
1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBG & CO. KG Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania Domicilio: Ingelheim, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>04.110.423</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por 8 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones presentadas por Su Despacho a esta solicitud de patente y pido que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones.	
6	Comprobante de pago No. <u>08-88.371</u> Fecha: <u>10 de noviembre de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

FORMULACIONES EN POLVO DE UNA SAL DE TIOTROPIO ADECUADAS PARA INHALACIÓN Y MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE LAS MISMAS

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 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

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 contraión (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 cristalinas 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 cristalinas 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 cristalino. Las referencias al bromuro de tiotropio monohidrato cristalino, dentro del alcance de la presente invención, se deben tomar siempre como referencias a la modificación cristalina 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 0,96% de bromuro de tiotropio. Las preparaciones en polvo obtenibles según la invención que contienen de 0,096 a 0,77%, lo más preferiblemente de 0,12 a 0,48% de bromuro de tiotropio, son particularmente preferidas según la invención.

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

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.

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 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.

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 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 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 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.

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:

$a = 18,0774$, $b = 11,9711$, $c = 9,9321$, $\beta = 102,691^\circ$, $V = 2096,96$ 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

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

Vacío: 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%

151
126

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
15 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
25 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 (5-6 kPa) durante 2 horas a 30°C. Después de secar,
30 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.

153
158

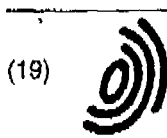
REIVINDICACIONES

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 bromuro de tiotropio monohidrato cristalino con celda monolítica simple de dimensiones $a = 18,0774 \text{ \AA}$, $b = 11,9711 \text{ \AA}$, $c = 9,9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102,691^\circ$, $V=2096,96 \text{ \AA}^3$ 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 estable, 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 2g/ml.
6. Una preparación en polvo que contiene tiotropio obtenible según el método acorde con una de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Las preparaciones en polvo según la reivindicación 6, caracterizadas porque los excipientes fisiológicamente aceptables se seleccionan del grupo consistente en monosacáridos, disacáridos, oligo- y polisacáridos, polialcoholes, sales ó mezclas de estos excipientes unos con otros.

154
159

8. Las preparaciones en polvo según la reivindicación 7, 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.

JMS\JMS\ID-138305\WPC13736



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 494 648 B1

(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
20.09.2006 Bulletin 2006/38

(51) Int Cl.:
A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/46 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)

(21) Application number: 03717247.5

(86) International application number:
PCT/EP2003/003253

(22) Date of filing: 28.03.2003

(87) International publication number:
WO 2003/084509 (16.10.2003 Gazette 2003/42)

(54) POWDER FORMULATIONS SUITABLE FOR INHALATION

PULVERZUBEREITUNGEN ZUR INHALATION

PREPARATIONS EN POUDRE POUR INHALATION

(84) Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR
Designated Extension States:
AL LT LV MK

(30) Priority: 04.04.2002 EP 02007634

(43) Date of publication of application:
12.01.2005 Bulletin 2005/02

(73) Proprietor: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
& Co. KG
55216 Ingelheim am Rhein (DE)

(72) Inventors:
• BANHOLZER, Rolf
70597 STUTTGART (DE)

- GRAULICH, Manfred
55425 WALDALGESHEIM (DE)
- KULINNA, Christian
88448 ATTENWEILER (DE)
- MATHES, Andreas
55437 OCKENHEIM (DE)
- MEISSNER, Helmut
55218 INGELHEIM (DE)
- SIEGER, Peter
88441 Mittelbiberach (DE)
- SPECHT, Peter
55437 OBER-HILBERSHEIM (DE)
- TRUNK, Michael
55218 INGELHEIM/RHEIN (DE)

(56) References cited:
WO-A-00/28979 WO-A-99/34778

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

EP 1 494 648 B1

156
161**Example 1:**

[0042] Crystalline tiotropium bromide monohydrate is weight into a mixing vessel (0.65 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 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. 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:

[0043] Experiment conducted as described in example 1 with 1.7 g of crystalline tiotropium bromide monohydrate.

Example 3:

[0044] 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% 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 filled into the device.

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** crystalline tiotropium bromide monohydrate which has a simple monoclinic cell with the dimensions $a = 18.0774 \text{ \AA}$, $b = 11.9711 \text{ \AA}$, $c = 9.9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102.691^\circ$, $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$ 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** there-after 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 preparations according to claim 6, **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.
8. Powdered preparations according to claim 7, **characterized in that** the physiologically acceptable excipient is selected from the group consisting of glucose, arabinose, lactose, saccharose, maltose, trehalose, dextrane, sorbitol,

EP 1 494 648 B1

mannitol, xylitol, sodium chloride, calcium carbonate and mixtures of these excipients with one another.

9. Use of a powdered preparation according to one of claims 6 to 8 for the manufacture of a medicament suitable for inhalation.
10. Use of a powdered preparation according to one of claims 6 to 8 for the manufacture of a medicament for the treatment of respiratory diseases.
11. Use of a powdered preparation according to claim 10, characterized in that the disease is asthma or COPD.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer physikalisch stabilen und homogenen pulverförmigen Zubereitung, enthaltend Tiotropium in Mischung mit einem physiologisch akzeptablen Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, dass kristallines Tiotropiumbromidmonohydrat, das eine einfache monokline Zelle mit den Dimensionen $a = 18,0774 \text{ \AA}$, $b = 11,9711 \text{ \AA}$, $c = 9,9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102,691^\circ$, $V = 2096,96 \text{ \AA}^3$ aufweist, und ein physiologisch akzeptabler Hilfsstoff in einem Suspendierungsmittel, in dem das Tiotropiumsalz und der physiologisch akzeptable Hilfsstoff im Wesentlichen unlöslich sind, suspendiert werden, und weiterhin dadurch gekennzeichnet, dass danach das Suspendierungsmittel entfernt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die pulverförmige Zubereitung Tiotropium in einer Menge von 0,001 bis 2% enthält.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Suspendierungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkanen, Alkoholen, Ketonen, Mischungen von Alkanen mit Alkoholen und Mischungen von Alkanen mit Ketonen.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, umfassend die Schritte: Zugabe einer ersten Menge an Suspendierungsmittel zum Tiotropiumsalz, Mischen und gegebenenfalls Schallbehandlung der so erhaltenen Suspension, Zugabe des physiologisch akzeptablen Hilfsstoffs, Zugabe einer weiteren Menge an Suspendierungsmittel, Mischen und gegebenenfalls Schallbehandlung der so erhaltenen Suspension, Entfernung des Suspendierungsmittels und Trocknen des so erhaltenen Rests.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Pulver/Flüssigkeitsverhältnis der Suspension in einem Bereich von etwa 0,1 bis etwa 2 g/ml liegt.
6. Tiotropium enthaltende pulverförmige Zubereitung, erhältlich nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5.
7. Pulverförmige Zubereitungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der physiologisch akzeptable Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Monosacchariden, Disacchariden, Oligo- und Polysacchariden, Polyalkoholen, Salzen oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander.
8. Pulverförmige Zubereitungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der physiologisch akzeptable Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Glukose, Arabinose, Laktose, Saccharose, Maltose, Trehalose, Dextran, Sorbitol, Mannitol, Xylitol, Natriumchlorid, Calciumcarbonat und Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander.
9. Verwendung einer pulverförmigen Zubereitung nach einem der Ansprüche 6 bis 8 für die Herstellung eines zur Inhalation geeigneten Medikaments.
10. Verwendung einer pulverförmigen Zubereitung nach einem der Ansprüche 6 bis 8 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
11. Verwendung einer pulverförmigen Zubereitung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Krankheit Asthma oder COPD darstellt.

158
163

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 88,371
FECHA : NOVIEMBRE 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-110423 - 00006-0000

REG. 2008-14-12-25-57 Dep. 2020 NULCRACIONE
TRA. 11 PATENTILLER Liv. 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPU. STARD. CRI Folios 30

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	042754387	92992211	10/11/2008	35,215,000.00

***** CONCEPTO *****

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

CON: DIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 13736-841-045-2

International, 5480 Veghel/NL (= Holanda) bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

- 5 En los siguientes Ejemplos, como sustancia auxiliar más fina se utiliza el monohidrato de lactosa (de 5 μ m). Éste se puede obtener por procedimientos corrientes (desmenuzamiento a tamaños de micrómetros = micronización) a partir de monohidrato de lactosa 200 M. El monohidrato de lactosa 200 M se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV International, 5480 Veghel/NL bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

10 **Preparación del monohidrato de bromuro de tiotropio**

- 15 En un apropiado recipiente de reacción se incorporan 15,0 kg de bromuro de tiotropio en 25,7 kg de agua. La mezcla se calienta a 80-90°C y se agita a temperatura constante, hasta tanto que resulte una solución transparente. Carbón activo (0,8 kg), humedecido con agua, se suspende en 4,4 kg de agua, esta mezcla se introduce en la
20 solución que contiene bromuro de tiotropio y se enjuaga posteriormente con 4,3 kg de agua. La mezcla así obtenida se agita a 80-90°C durante por lo menos 15 min y a continuación se filtra a través de un filtro caliente en un aparato previamente calentado a una temperatura de la envoltura de 70°C. El filtro se enjuaga posteriormente con 8,6 kg de agua. El contenido del aparato se enfría a 3-5°C por 20 minutos hasta llegar a una
25 temperatura de 20-25°C. Mediando enfriamiento con agua fría, el aparato se enfría adicionalmente a 10-15°C y la cristalización se completa mediante agitación posterior durante por lo menos una hora. El material cristalizado se aísla a través de un secador con filtro de succión, la papilla cristalina aislada se lava con 9 l de agua fría (a 10-15°C) y de acetona fría (a 10-15°C). Los cristales obtenidos se secan a 25°C durante 2 horas en una corriente de nitrógeno.

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

- 30 El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, así obtenido, se desmenuza a tamaños de micrómetros de acuerdo con procedimientos conocidos, a fin de poner a disposición la sustancia activa en forma del tamaño medio de partículas que corresponde a las especificaciones conforme al invento.

Seguidamente se describe cómo se puede efectuar la determinación del tamaño medio de partículas de los diferentes constituyentes de la formulación conformes al invento.

60
160
165

primer lugar poner a disposición el tiotropio en una forma utilizable para la administración farmacéutica. Preferiblemente, para ello, el bromuro de tiotropio, que se puede preparar como se divulga en el documento EP 418.718 A1, se somete a una etapa de cristalización adicional. Dependiendo de la elección de las condiciones de reacción y del disolvente, se obtienen en tales casos modificaciones cristalinas diferentes. Estas modificaciones se pueden diferenciar por ejemplo mediante DSC (*Differential Scanning Calorimetry* = calorimetría con barrido diferencial). La siguiente Tabla recopila los puntos de fusión determinados mediante DSC de diferentes modificaciones cristalinas del bromuro de tiotropio en dependencia respecto del disolvente.

10

Disolvente	DSC
Metanol	228°C
Etanol	227°C
Etanol y agua	228°C
Agua	230°C
Isopropanol	229°C
Acetona	225°C
Acetato de etilo	228°C
Tetrahidrofurano	228°C

15

20

Para las finalidades de la preparación de la formulación conforme al invento, se ha manifestado como especialmente apropiado el monohidrato de bromuro de tiotropio. El diagrama de DSC del monohidrato de bromuro de tiotropio presenta dos señales características. La primera señal endotérmica, relativamente ancha, entre 50 y 120°C, ha de atribuirse a la deshidratación del monohidrato de bromuro de tiotropio para dar la forma anhidra. El segundo máximo endotérmico, relativamente nítido, a $230 \pm 5^\circ\text{C}$, ha de coordinarse con la fusión de la sustancia. Estos datos se obtuvieron mediante un aparato Mettler DSC 821 y se evaluaron mediante el paquete STAR de programa lógico (software) de Mettler. Estos datos, así como también los otros valores mencionados en la tabla precedente, se obtuvieron con una velocidad de calentamiento de 10°K/min .

25

30

Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación más amplia del presente invento, pero sin limitar la extensión del invento a las formas de realización ilustrativas siguientes.

35

Materiales de partida

En los siguientes Ejemplos, como sustancia auxiliar más gruesa se utiliza el monohidrato de lactosa (200M). Éste se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV

166
~~161~~

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO.

ASUNTO	Radicación	04110423
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	009
	Folios	009 04820

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

No. Sol. Internacional	PCT/EP03/03523
Fecha de Presentación Internal.	28-03-2003

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

Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: 54 a 66 (como se radico inicialmente).
	Folios: 141 a 152 Modificado.

<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 67 a 68 (como se radicó inicialmente)
	Folios: 153 a 154 Modificado.

<u>Prioridad:</u>	Folio : 1 (04-04-2002, EP02007634.5).
-------------------	---------------------------------------

Respuesta del solicitante	Folios: 129 a 139.
---------------------------	--------------------

Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios 153 a 154.

Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Formulaciones en polvo de una sal de tiotropio adecuadas para inhalación y método para la preparación de las mismas.

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

Reivindicaciones 1- 5 : Un método para preparar una preparación en polvo físicamente estable que contiene tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable caracterizado porque :

-El bromuro de tiotropio monohidrato cristalino 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.

- Se retira el agente de suspensión.

Reivindicaciones 6-8 : Una preparación en polvo que contiene tiotropio.

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

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método donde se suspenden la sal de tiotropio y el excipiente ,en un agente suspensor con la posterior remoción de este.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : A61K9/72; A61K31/46; A61K9/14;

De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Las reivindicaciones 6-8, no son claras ya que se reclama una preparación en polvo obtenible por un proceso , más no por características técnicas que lo definan.

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 04-04-2002, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de publicación.
D1	CO 02-045199	Nuevos polvos para inhalación que contienen tiotropio.	27-05-2002 *
D2	WO99/34778	A method for making a pharmaceutical formulation.	15-07-1999.
D3	ES2052125	Nuevos ésteres de ácidos tienilcarboxílicos de aminoalcoholes , sus productos de cuaternización , así como la preparación y utilización de estos compuestos.	27-03-1991.

* Corresponde a la prioridad 12-10-2000.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 6 dice " Una preparación el polvo que contiene tiotropio obtenible según el método acorde con las reivindicaciones 1-5".

D1 (Folios 103 a 108 y Folio 159) preparaciones en polvo que comprenden sales de tiotropio , entre ellas el anión bromuro en forma cristalina monohidrato y excipientes fisiológicamente aceptables tales; las composiciones son útiles para el tratamiento del asma o COPD(Ver folio 106, líneas 22-25).

Las características **esenciales** del polvo para inhalación de la preparación en polvo de la reivindicación 6, habían sido divulgadas previamente en D1, es decir: **bromuro de tiotropio monohidrato** en forma cristalina (Ver Folio 159 , líneas 10-26 y Folio 160, página 8 líneas 20-30, en donde se observa que el método de obtención y el DSC son los mismos que los divulgados en la actual solicitud (Ver folios 147, líneas 34 -35 y folio 148, líneas 1-24 por lo que se habla del mismo cristal) **en mezcla con sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas como** (entre ellos monosacáridos, disacáridos, oligo y polisacaridos, polialcoholes o mezclas de ellos , (Ver folio 108, líneas 22-25). Por lo cual la reivindicación no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 7 – 8 no mencionan alguna característica que haga nueva a la preparación en polvo de la reivindicación 6, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Respecto a la solicitud en estudio :

La reivindicación 1 dice " Un método para preparar una preparación en polvo físicamente estable y homogénea que contiene tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable , caracterizado porque bromuro de tiotropio monohidrato cristalino con celda monolítica simple 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".

Respecto al estado de la técnica

El documento del estado de la técnica más cercano es D2 (folios 109 a 120) el cual enseña un método para preparar una preparación en polvo físicamente estable y homogénea que contiene un agente activo y vehículos fisiológicamente convencionales , caracterizado porque el material particulado es suspendido en un agente de suspensión , en donde dicho material particulado es esencialmente insoluble en el agente de suspensión y después se retira dicho agente de suspensión . (Ver folio 119, reivindicación 1).

La solicitud se diferencia de D2 en que se especifica el (bromuro de tiotropio monohidrato cristalino) como agente activo.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es la obtención de una preparación en polvo que contiene bromuro de tiotropio cristalino.

El Problema Técnico planteado en esta solicitud es lograr que las composiciones que contienen de bromuro de tiotropio sean más estables porque no aumenta su tamaño de partícula.

D3(Folios 121 a 125) enseña el ingrediente activo (bromuro de tiotropio) y composiciones farmacéuticas que lo contienen como por ejemplo polvos para inhalación .

Para el experto en la materia en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es

decir en vista de D2 y D3 , hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte utilizar dentro del método divulgado en D2, el bromuro de tiotropio divulgado en D3 (ya que la reivindicación 1 del documento D2 deja abierta la posibilidad de utilizar cualquier agente activo particulado) y adicionalmente aplicar las técnicas de cristalización y recristalización, basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio ⁽¹⁾ por lo que resulta obvio para una persona versada en la materia técnica, diseñar una secuencia de cristalización –recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones , con el ánimo de obtener la forma cristalina de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura , velocidad de enfriamiento , agitación, presión , evaporación etc... , con el fin de obtener el método de preparación reivindicado.

De manera que la solución propuesta al problema técnico planteado en esta solicitud en la reivindicación 1 y sus dependientes 2-5 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante:

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

- 1. Argumenta el solicitante que con el nuevo capítulo reivindicatorio , la reivindicación 1 ha sido limitada de forma que presenta un método para la preparación de una mezcla en polvo inhalable que contiene una modificación cristalina de bromuro de tiotropio monohidrato. Dicha modificación cristalina no era conocida en el estado del arte previo.

Se aceptan las modificaciones realizadas por el solicitante en el capítulo reivindicatorio, en cuanto a que el polvo para inhalación específica que contiene una modificación cristalina de bromuro de tiotropio monohidrato. Sin embargo esta forma cristalina no hace inventivo al método de preparación reclamado. El método reclamado y el método divulgado poseen las mismas condiciones o etapas tal y como se demuestra a continuación .

SOLICITUD	D2
Un método para preparar una preparación en polvo físicamente estable y homogénea que contiene tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable caracterizado porque : - bromuro de tiotropio monohidrato cristalino con celda monolítica simple 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 porque después se retira el agente de suspensión	Un método para preparar una preparación en polvo físicamente estable y homogénea que contiene en forma particulada un agente activo y vehículos fisiológicamente convencionales , caracterizado porque: - el material particulado es suspendido en un agente de suspensión , en donde dicho material particulado es esencialmente insoluble en el agente de suspensión. - Y después se retira dicho agente de suspensión

En este caso el método de preparación se debe definir por sus características técnicas esenciales (etapas , condiciones, orden de mezcla etc...) y no por las características inherentes a los ingredientes activos involucrados.

⁽¹⁾ FARMACIA PRACTICA REMINGTON. VOL 2. 17ª Edición. EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA.Capítulo VIII

Como se observa las etapas del método divulgado en D2 no se ven afectadas ni modificadas por la adición cristalina de bromuro de tiotropio . Por lo tanto no le reestablece el nivel inventivo al método reclamado, del cual ya se conoce en el estado del arte que proporciona formulaciones homogéneas estables que es el problema planteado en la actual solicitud. En este caso se esta utilizando equivalentes técnicos ya conocidos, aplicados a una forma cristalina del bromuro de tiotropio .

2. En cuanto a la reivindicación 6 el solicitante argumenta que la formulación en polvo que contiene bromuro de tiotropio monohidrato cristalino es novedosa e inventiva y adicionalmente ,esta formulación no puede ser definida de forma precisa por medio de características técnicas . El proceso de preparación de la formulación en polvo inhalable partiendo de la modificación cristalina novedosa e inventiva del bromuro de tiotropio monohidrato es responsable de la creación de la formulación de acuerdo con las reivindicaciones 6 y 7 .

En cuanto este punto también se difiere del solicitante , ya que el producto obtenido por el método de las reivindicaciones 1 a 5 , no resulta más que ser una composición que comprende la sal de tiotropio en forma cristalina y excipientes , la cual ya es conocida en D1. En este caso el producto obtenido no es nuevo con respecto al estado del arte y por lo tanto las reivindicaciones 6-7 no son patentables , aunque el producto divulgado en D1 se haya realizado por un método diferente.

Se le aclara al solicitante que esta manera de reclamar “el producto por el proceso” es válida cuando el producto obtenido es difícil de procesar y en ese caso sus características inequívocamente no se pueden definir de otra manera, el cual no es el caso de la actual solicitud.

3. D1 revela una formulación en polvo que contiene una sal de tiotropio , basada en una mezcla específica de excipientes. Dicha mezcla de excipientes es generada por la mezcla de excipientes finos y gruesos. La mezcla de estos excipientes específicos conlleva a mezclas que pueden ser obtenidas por medio de los métodos reivindicados en la presente solicitud y por ende D1 no contiene explícitamente todas las características técnicas de la misma . D1 no es entonces una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la presente solicitud.

En cuanto a este punto no se esta de acuerdo con el solicitante ya que como se explico en el punto anterior , en este caso específico la patentabilidad del producto obtenido no depende del método de preparación . Contrario a lo que afirma al solicitante todas y cada una de las características de la preparación en polvo son divulgadas en D1 tal y como se demuestra a continuación :

Solicitud	D1
- Bromuro de tiotropio monohidrato cristalino. - Excipientes fisiológicamente aceptables escogidos de monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, polialcoholes , sales o mezclas de estos.	- Bromuro de tiotropio monohidrato cristalino. - Excipientes fisiológicamente aceptables escogidos de monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, polialcoholes , sales o mezclas de estos.

El hecho que los excipientes de la anterioridad se caractericen por ser una mezcla de finos y gruesos, dichas características son inherentes a los excipientes utilizados, que no le reestablecen la novedad a la formulación.

4. En cuanto al nivel inventivo, el solicitante argumenta que como la forma cristalina de tiotropio no era conocida en el estado del arte y presenta un efecto superior sobre el bromuro de tiotropio revelado en D3, tal como se demuestra con datos experimentales, es más estable. Por lo tanto se demuestra que la modificación cristalina de la invención presenta propiedades superiores la cual no es enseñada ni sugerida en el estado del arte.

En cuanto a este punto se le recuerda al solicitante que tal y como lo establece la bibliografía utilizada por el experto medio ⁽¹⁾, la obtención de formas cristalinas (polimorfos) es una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad entre otras. También dicha bibliografía enseña que dentro de los estudios de preformulación se suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y que los parámetros que se investigan como rutina figuran la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, método de preparación de cada forma, efecto de la micronización o tableteado, e interacción con los componentes de la formulación, y que una vez establecido que el compuesto presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas.

Por lo tanto a pesar de que los datos experimentales que anexa el señor solicitante demuestran una mayor estabilidad con respecto a la forma cristalina divulgada en D3, no es un resultado inesperado y es obvio, ya el desarrollo de formas cristalinas de un compuesto para mejorar sus propiedades fisicoquímicas (en este caso mejorar su estabilidad) es un problema ya resuelto en el estado del arte. El hecho de que se haya determinado que la forma cristalina que el solicitante refiere como novedosa e inventiva presente una mayor estabilidad química con respecto a la divulgada en D3 no resulta sorprendente para una persona medianamente versada en la ciencia farmacéutica, ya que es bien sabido, en general, cuando para un compuesto dado se ha identificado al menos una forma de cristalización, puede decirse que dicha forma cristalina tiene menor energía libre que la configuración amorfa, por lo que entonces ésta forma cristalina resulta ser más estable y así mismo ocurre en la comparación de la energía libre entre diferentes formas cristalinas del mismo compuesto, aquella que presente menor energía libre, corresponde a la configuración espacial más estable.

5. Argumenta el solicitante que la presente solicitud fue otorgada en Europa.

Se le aclara al solicitante que el análisis de patentabilidad de una invención se debe realizar para cada caso en concreto, en consideración a sus antecedentes y a la legislación vigente en el momento y lugar en el que se efectúe, por lo que la concesión de una patente en un país no determina su otorgamiento automático en otro, más aún atendiendo al principio de territorialidad mediante el cual los derechos de propiedad industrial se circunscriben al ámbito geográfico (país) en el que se concedieron, siendo autónomo cada país a efectos del examen de patentabilidad de una invención que se someta a su jurisdicción.

⁽¹⁾ FARMACIA PRACTICA REMINGTON, VOL 2. 17ª Edición. EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA. Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración. 76. Preformulación. Polimorfismo. (páginas 1912- 1920)

Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO 02-045199	6-8	Novedad.
D2	WO99/34778	1-5	Nivel inventivo.
D3	ES2052125	1-5	Nivel inventivo.

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

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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Directora de Nuevas Creaciones (C).

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

09 ABR. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 439	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
------------------------------------	--