

Tentamen Octrooigemachtigden

Tentamen “Opstellen van een octrooiaanvraag” (deel A)

chemie

4 oktober 2021

13.30 – 17.30 uur

TENTAMENOPGAVE 'OPSTELLEN VAN EEN OCTROOIAANVRAAG' (A) CHEMIE - 2021

Beste Octrooigemachtigde,

5 Zoals u weet houdt ons bedrijf zich bezig met aerosolverpakkingen, met name voor de farmaceutische industrie. De meest bekende aerosolverpakking is een spuitbus met daarin een drijfgas en een te doseren product, en daar hebben wij de meest mooie uitvoeringen voor. In onze commerciële aerosolverpakkingen zijn oplossingen of suspensies van werkzame bestanddelen aanwezig naast een hoeveelheid drijfgas.

10

In de zeventiger en tachtiger jaren van de vorige eeuw is er veel discussie geweest over het effect van chloorfluorkoolwaterstofdrijfgassen op de ozonlaag. Sinds het begin van de jaren negentig is bekend dat de drijfgassen TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan) en TG134 (1,1,1,2-tetrafluorethaan) geschikte alternatieven voor de bekende chloorfluorkoolwaterstofdrijfgassen zijn. Onze drijfgastak specialiseert zich op deze twee alternatieve drijfgassen.

15

We hebben inmiddels een stevig business model ontwikkeld, waarbij wij onze diepgaande kennis over deze twee drijfgassen beschikbaar stellen aan derde partijen die hun producten graag in dergelijke spuitbussen willen gaan toepassen. De hieronder beschreven uitvinding komt uit deze hoek.

20

Voor een grote klant van ons hebben we namelijk intensief onderzoek gedaan naar geneesmiddelsuspensies. Hierbij richtte het onderzoek zich op werkzame verbindingen die in een geschikt verdunningsmiddel voor inhalering geschikt zijn: inhalatief werkzame geneesmiddelen.

25 Met name was onze klant geïnteresseerd in suspensies die anticholinergica, betamimetica, steroïden en combinaties daarvan bevatten.

Om deze suspensies effectief uit een aerosolhouder te doseren, hebben we gewerkt met de drijfgassen TG227 en TG134 en met mengsels van ofwel TG227 ofwel TG134 met andere drijfgassen gekozen uit de groep bestaande uit propaan, butaan, isobutaan, pentaan, isopentaan, neopentaan, dimethylether, CH_2F_2 en CF_3CH_3 . In mengsels met deze andere drijfgassen lag het gehalte van TG227 en TG134 bij voorkeur onder 60 gew.% en liever onder 40 gew.%.

30

Wel dient het gehalte van TG227 en TG134 zeker boven 30 gew.% te liggen in deze drijfgasmengsels, betrokken op het gewicht van het totale drijfgasmengsel. Bij een gehalte van 30 gew.% TG227 of TG134 en lager trad een onvoldoende effectieve dosering uit de aerosolhouder op. Van de grote groep bekende farmaceutisch toepasbare drijfgassen is ons op basis van onze jarenlange ervaring gebleken dat alleen de drijfgassen uit de genoemde groep geschikt zijn om te worden gecombineerd met TG227 of TG134. Uiteraard spreekt het voor zich dat een vakman bij farmaceutisch toe te passen producten, en dus ook drijfgassamenstellingen, hoge eisen aan de zuiverheid van die producten stelt.

Voorbeelden van anticholinergica zijn tiotropiumbromide, oxitropiumbromide, flutropiumbromide, ipratropiumbromide, glycopyrroniumzouten, trospiumchloride en tolterodine. Gebruikelijk worden deze verbindingen in formuleringen toegevoegd als kristallijne monohydraten.

Voorbeelden van betamimetica zijn albuterol, bitolterol, clenbuterol en rimiterol.

Voorbeelden van steroïden zijn prednison, budesonide, fluticason, dexamethason en rofleponide.

Omdat de werkzame bestanddelen beoogd zijn voor inhalering, is het gebruikelijk dat hun deeltjesgrootte op die toepassing is aangepast. Dit is voor iedere vakman op dit gebied vanzelfsprekend en alle daartoe benodigde kennis is algemeen bekend. Gebruikelijke microdeeltjes hebben een uniforme gemiddelde deeltjesgrootte in het gebied van 0,5 tot 15 μm .

Het gehalte aan werkzame stof in de gereede aerosolsamenstellingen ligt in de regel tussen 0,001 en 5 gew.%, bij voorkeur tussen 0,005 en 3 gew.%, het liefst tussen 0,01 en 2 gew.%, betrokken op het gewicht van de gereede samenstelling.

Uit onze experimenten is gebleken dat formuleringen met gesuspendeerde werkzame bestanddelen, waarin TG227 of TG234 als drijfgas aanwezig is, gestabiliseerd worden, wanneer het drijfgas of drijfgasmengsel een bepaalde hoeveelheid vrij water bevat. Met "vrij water" wordt bedoeld water dat niet chemisch gebonden is. Voor ons als vakmannen in dit gebied is dit water eenvoudig te onderscheiden van het aan de verdere ingrediënten chemisch of moleculair gebonden water.

Het vrij-watergehalte van het gereede drijfgasmengsel en van de gereede aerosolformulering bleek uiterst kritisch.

Bij de bereiding van de aerosolsamenstellingen wordt in de regel uitgegaan van watervrije drijfgassen. Maar omdat er ook waterhoudende drijfgassen in omloop zijn, is het zaak steeds eerst het watergehalte van het drijfgas te bepalen en het watergehalte daarna eventueel op de uiteindelijk
5 gewenste waarde in te stellen. Dit laatste kan met gebruikelijke technieken, zoals drogen of juist toevoegen van water geschieden.

Verder is belangrijk dat overigens uitsluitend ingrediënten worden toegepast die vrij zijn van vrij water. Dergelijke ingrediënten, waaronder uiteraard de beoogde werkzame verbindingen, zijn
10 gebruikelijk in de handel verkrijgbaar maar kunnen eveneens door de gemiddelde vakman worden bereid met conventionele technieken.

Het toevoegen van de volledig droge andere gewenste ingrediënten aan een aerosolcontainer met daarin het drijfgas volgens de uitvinding kan bijvoorbeeld met onze commerciële Aerosolformulator®
15 (onze merkengemachtigde vindt dit overigens een merknaam van niks) zeer goed door de farmaceut of andere bereider worden uitgevoerd.

Is in de gerede samenstelling te weinig vrij water aanwezig, dan modificeren de gesuspendeerde werkzame bestanddelen, hetgeen voor een farmaceutische samenstelling zeer ongewenst is. Wanneer
20 het vrij-watergehalte te hoog is, wijzigt de deeltjesgrootte van de gesuspendeerde werkzame bestanddelen, wat een negatief effect heeft op de effectiviteit van het geneesmiddel. Dit laatste treedt bij vrij-watergehalten van hoger dan 2000 ppm al snel op en maakt verantwoord farmaceutisch gebruik schier onmogelijk. Bij vrij-watergehalten tussen 1700 en 2000 treedt wijziging van de
25 deeltjesgrootte alleen op de langere termijn op en is te ondervangen door een geschikt en bekend deeltjesgrootte-filter in de aerosolcontainer op te nemen. Het geprefereerde vrij-watergehalte is voor elke formulering afzonderlijk te bepalen.

Bij deze bepalingen is gebleken dat de voor de gewenste eigenschappen benodigde vrij-waterhoeveelheid in drijfgas TG227 of in mengsels van TG227 met drijfgassen gekozen uit de groep
30 bestaande uit propaan, butaan, isobutaan, pentaan, isopentaan, neopentaan, dimethylether, CH_2F_2 en CF_3CH_3 , in het algemeen 30 tot 2000 ppm, bij voorkeur 50 tot 500 ppm, en het liefst 100 tot 450 ppm (deeltjes per miljoen, gemeten op basis van gewicht) bedraagt, betrokken op het gewicht van de drijfgassamenstelling.

Wanneer ipratropiumbromide-monohydraat het werkzame bestanddeel is van dergelijke TG227 bevattende drijfgassen, ligt het meest geprefereerde vrij-watergehalte van de formulering tussen 30 en 500 ppm, in het bijzonder tussen 50 en 350 ppm. Is het werkzame bestanddeel tiotropiumbromide-monohydraat, dan gelden dezelfde hoeveelheden en ligt het meest geprefereerde vrij-watergehalte
5 tussen 50 en 230 ppm, betrokken op het gewicht van de drijfgassenstelling.

Verder is gebleken dat de geprefereerde waterhoeveelheid in drijfgas TG134 of in mengsels van TG134 met drijfgassen gekozen uit de groep bestaande uit propaan, butaan, isobutaan, pentaan, isopentaan, neopentaan, dimethylether, CH_2F_2 en CF_3CH_3 , in het algemeen 30 tot 2000 ppm, bij voorkeur 150 tot
10 1500 ppm, en het liefst 350 tot 1200 ppm is, betrokken op het gewicht van de drijfgassenstelling.

Wanneer ipratropiumbromide-monohydraat het werkzame bestanddeel is van dergelijke TG134 bevattende drijfgassen, ligt het meest geprefereerde vrij-watergehalte van het drijfgas of drijfgasmengsel tussen 70 en 1500 ppm, in het bijzonder tussen 180 en 1300 ppm. Is het werkzame
15 bestanddeel tiotropiumbromide-monohydraat, dan gelden dezelfde hoeveelheden en ligt het meest geprefereerde vrij-watergehalte tussen 180 en 900 ppm.

Voor de andere bekende anticholinergica liggen de geprefereerde vrij-watergehalten tussen die van formuleringen op basis van ipratropiumbromide-monohydraat en op basis van tiotropiumbromide-monohydraat in.
20

Wanneer een drijfgasmengsel wordt gebruikt dat zowel TG227 als TG134 bevat, dan blijkt het enorm lastig om reproduceerbare watergehalten in te stellen. Dergelijke mengsels blijken daarom niet
25 bedrijfsmatig in de farmacie toe te passen.

De farmaceutische formuleringen volgens de uitvinding kunnen enkel bestaan uit een werkzaam bestanddeel, de drijfgassenstelling en vrij water. Er kunnen evenwel ook verdere bestanddelen aanwezig zijn, zoals oppervlakactieve stoffen (tensiden, surfactanten), adjuvantia, antioxidanten en smaakstoffen.
30

Wat de ingrediënten ook zijn, er dient altijd ten minste 85 gew.% drijfgas in een aerosolsamenstelling aanwezig te zijn, liefst ten minste 90 gew.%, betrokken op het totale gewicht van de aerosolsamenstelling. Deze ondergrens is kritisch, omdat dan het te doseren werkzame bestanddeel stabiel blijft.

Kunt u voor mij een set conclusies en een beschrijvingsinleiding opstellen en vandaag nog een Nederlandse octrooiaanvraag indienen? Ik stap namelijk vandaag op het vliegtuig om een aantal proefspuitbussen naar onze klant te brengen. Dat kwam hen goed uit, want zij krijgen een groep artsen op bedrijfsbezoek en willen die artsen niet alleen een copieus diner voorzetten, maar ook onze nieuwe aerosoltechnieken bij hen onder de aandacht brengen. (Het valt overigens nog vies tegen om snel een ladinkje spuitbussen in een vliegtuig te gaan vervoeren. Wat een hoop papierwerk en nutteloze veiligheidsmaatregelen in verband met mogelijk ontploffingsgevaar! Onze technologie is toch echt wel wat anders dan de gemiddelde bus haarlak!)

10

Ik heb gehoord dat als je later je Nederlandse octrooiaanvraag wilt voortzetten als Europese octrooiaanvraag, je bij voorkeur niet meer dan 15 conclusies moet indienen. Ik wil daarom nu al 15 conclusies aanhouden. Verder heb ik van tevoren al een oriënterend onderzoekje laten verrichten door Octrooicentrum Nederland; super geheim natuurlijk. In dat onderzoek kwamen D1 en D2 als mogelijk relevante literatuur naar voren. Wilt u met deze twee publicaties rekening houden in de beschrijvingsinleiding?

15

Met vriendelijke groet,

20

A.E.R. O'Sawle
Projectleider Drijfgastoeepassingen

D1 (Handbook of Propellants, (1995))

In de farmaceutische industrie worden voor de inhalatie van actieve bestanddelen formuleringen gebruikt die drijfgassen bevatten. De conventioneel als best bruikbare drijfgassen bekend staande gassen zijn nog altijd chloorfluorkoolwaterstofdrijfgassen. Echter in de zeventiger en tachtiger jaren is er veel discussie geweest over het effect van dergelijke chloorfluorkoolwaterstofdrijfgassen op de ozonlaag.

Deze discussies hebben tot het voorstellen van veel alternatieve drijfgassen en drijfgasmengsels geleid. Recent werd bekend dat de drijfgassen TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan) en TG134 (1,1,1,2-tetrafluorethaan) geschikte alternatieven voor de bekende fluorkoolwaterstofdrijfgassen zijn. Omdat deze drijfgassen nogal prijzig zijn worden deze in de praktijk vrijwel uitsluitend toegepast in drijfgasmengsels met drijfgassen gekozen uit de groep bestaande uit isobutaan, isopentaan, neopentaan, CH_2F_2 en CF_3CH_3 . Andere drijfgassen die vaak in drijfgasmengsels worden toegepast bleken stabiliteits- en efficiëntieproblemen te geven wanneer deze werden toegepast met veel gebruikte werkzame bestanddelen van de families van betamimetica en steroïden.

The present invention relates to aerosol suspensions intended for inhalation.

5 Since the early nineties, TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane) and TG134 (1,1,1,2-tetrafluoroethane) have been promoted as suitable alternative propellants for chlorofluoro-hydrocarbons.

10 It has now been found that TG227 and TG134 are very suitable to be used as propellants in formulations containing inhalable active components selected from the groups consisting of anticholinergica, betamimetica, steroids and combinations thereof.

15 In a preferred embodiment, the active component is an anticholinergicum selected from the group consisting of tiotropiumbromide, oxitropiumbromide, flutropiumbromide, ipratropiumbromide, glycopyrroniumzouten, trospiumchloride and tolterodine. In the most preferred embodiment these active components are in the monohydrate crystal form.

Suitable uniform particle sizes for the active ingredients are in the range of 0.4 to 16 μm .

20 In a preferred embodiment of the present invention, TG227 and TG134 can both be combined with other propellant gasses, such as the ones mentioned in the D1 Handbook of Propellants (1995).

Suitable propellant mixtures and aerosol formulations of the invention are described in the following working examples.

25

Example 1

Dry TG227 was combined with dry isobutane to form a 40:60 weight percent mixture.

Example 2

30 Dry TG134 was combined with dry CH_2F_2 to form a 50:50 wt.% mixture.

Example 3

Flutropiumbromide, tiotropiumbromide-monohydrate and ipratropiumbromide-monohydrate were each formulated using the propellant mixtures of Examples 1 and 2 and using the propellants TG227 and TG134a.

5

In the following table, the final compositions have been analyzed:

Table (amounts in ppm drawn to the weight of the final composition)

Composition	I	II	III	IV	V
Ingredient					
Flutropiumbromide	50000			35000	
Tiotropiumbromide		50000			35000
Ipratropiumbromide			50000		
TG227 ea	949985				
TG134		949980			964977
Example 1 propellant			949978		
Example 2 propellant				964983	
Free water	15	20	22	17	23