

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-108760- -00017-0000

Fecha: 2011-10-28 17:13:17

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 379 FASENACIONALII

Folios: 13

Re: PI.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMULACIONES DE DOSIS ALTA DE IBANDRONATO".-Clase A61K 31/663.-Expediente número 04-108.760.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 11 de Agosto de 2011.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2032** bajo los acápites de claridad y nivel inventivo, me permito presentar las siguientes modificaciones en la solicitud de patente en cuestión y los siguientes argumentos técnicos, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIONES EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

Inicialmente me permito señalar que el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la invención en cuestión:

- La reivindicación 1 ha sido modificada de manera que ahora se lee como sigue:

*"1. Un comprimido para el tratamiento de enfermedades óseas y trastornos del metabolismo del calcio seleccionados del grupo conformado por hipercalcemia, osteoporosis, osteolisis tumoral y enfermedad de Paget, que contiene como ingrediente activo 100 mg o 150 mg de ácido ibandronico o una de sus sales fisiológicamente seguras para aplicación oral, **caracterizado porque** el desintegrante se adiciona en el granulado junto con la sustancia activa y con una parte del material de relleno, y en donde dicho desintegrante es polivinil pirrolidona entrecruzada ó carmelosa cruzada."*

De lo anterior puede notarse que el preámbulo de dicha reivindicación 1 ha sido modificado para incluir el tipo de enfermedades óseas y trastornos del metabolismo del calcio que pueden ser tratados con el comprimido

revelado por el solicitante, así como para establecer que dicho comprimido comprende como ingrediente activo 100 ó 150 mg de ácido ibandró nico o una de sus sales fisiológicamente seguras para aplicación oral (lo anterior de conformidad con lo divulgado por el solicitante en los ejemplos 1 y 2 de la descripción), mientras que la parte caracterizante de dicha nueva reivindicación 1 se ha modificado para establecer adicionalmente que el desintegrante es escogido entre polivinil pirrolidona entrecruzada y carmelosa cruzada, lo anterior de conformidad con lo mencionado en, por ejemplo, la página 6 (líneas 7 a 9) de la descripción.

- En las reivindicaciones 2 y 3 se ha reemplazado la frase "*grano de comprimido*" por la frase correcta "*núcleo de comprimido*", lo anterior con el objetivo de corregir un evidente error cometido durante la traducción de dicho documento al idioma castellano;
- Las reivindicaciones 6 y 7 han sido modificadas para que ahora sean dependientes de la reivindicación 1; y,
- La reivindicación 9 actualmente presentada ha sido eliminada.

Visto lo anterior es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión no amplían de manera alguna la solicitud de patente presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Ahora bien, el señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio aduciendo lo siguiente:

- ***"En la reivindicación 1, en la frase "contiene como sustancia activa hasta 250 mg" el término "hasta" no es conciso, ya que significa que la sustancia activa puede estar entre 0 mg a 250 mg, incluyendo así dosis bajas del activo, lo que no corresponde con el problema técnico planteado que está relacionado con dosis altas del mismo; por tanto, es necesario que dicho término sea retirado y se deje un valor fijo o un rango del contenido del activo en la composición, acorde con las composiciones que soportan la invención, las cuales enseñan composiciones con 100 y 150 mg del ácido ibandró nico"***

Atendiendo a lo anterior y de conformidad con lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, me permito señalar que el solicitante ha decidido modificar la reivindicación 1 de tal manera que ahora el comprimido allí revelado comprende específicamente 100 mg ó 150 mg de sustancia activa, esto es, de ácido ibandrónico o una de sus sales fisiológicamente seguras para aplicación oral. Ahora bien, tal como fue señalado por el señor Examinador en su Concepto Técnico, dicha modificación encuentra pleno sustento en los ejemplos 1 y 2 divulgados por el solicitante en las páginas 9 a 13 de la descripción.

- ***"En la reivindicación 1, es necesario cambiar la expresión no concisa "o sales fisiológicamente seguras del mismo" por "o una de sus sales fisiológicamente seguras"***

Atendiendo a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido reemplazar en la reivindicación 1 la frase: "...o sales fisiológicamente seguras del mismo..." por la nueva frase: "...o una de sus sales fisiológicamente seguras...", con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"En las reivindicaciones 2 y 3, es necesario cambiar la expresión "grano de comprimido" por "núcleo de comprimido", ya que se refiere es a la tableta comprimida o núcleo"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que con el objetivo de corregir un evidente error cometido durante la traducción de la solicitud de patente en cuestión al idioma castellano, el solicitante ha decidido reemplazar en las reivindicaciones 2 y 3 la frase "grano de comprimido" por la frase correcta "núcleo de comprimido".

- ***"Las reivindicaciones 6 y 7 que reclaman composiciones específicas, deben ser dependientes de la 1 puesto que están basadas en las características esenciales de la 1, correspondiendo a los ejemplos 2 y 1, respectivamente, que soportan la invención en la descripción"***

Atendiendo a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido en efecto modificar la dependencia de las reivindicaciones 6 y 7 de tal manera que ahora dichas reivindicaciones son dependientes de la reivindicación 1.

- ***"La reivindicación 9 caracteriza inadecuadamente una composición por ser obtenida mediante un proceso dado, ya que una composición debe caracterizarse por los elementos que la comprenden como son activo y excipientes"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 9 actualmente presentada, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

Finalmente, me permito señalar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión (el cual está compuesto por 8 reivindicaciones) cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la solicitud.

5. ANÁLISIS DEL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

De otro lado, el señor Examinador objeta el nivel inventivo de la presente invención con base en las enseñanzas de los siguientes documentos:

(D1) → US 6'294,196

(D2) → Z. T. Chowean., et al., "Effect of intergranular versus intragranular cornstarch on tablet friability and in vitro dissolution", Journal of Pharmaceutical Sciences, 1983, vol. 72, number 9, page 983-988

En este sentido, el señor Examinador afirma básicamente que el estado de la técnica más cercano es D1 porque divulga composiciones farmacéuticas para formas sólidas (tabletas recubiertas o cápsulas) que contienen entre 0,25 y 100 mg de ácido ibandrónico o una de sus sales fisiológicamente seguras, donde el granulado contiene la sustancia activa y parte del material de relleno, mientras que el desintegrante está ubicado en la parte extragranular. De acuerdo con el señor Examinador, la diferencia de la solicitud con D1 es que el desintegrante está en la parte intragranular, con respecto a lo cual el señor Examinador asevera que es reconocido por la persona medianamente versada en la materia que el desintegrante puede estar en la parte intragranular, en la parte extragranular o estar dividido entre éstas dos, y que cuando el desintegrante está en la parte extragranular, es decir adicionado a los gránulos ya secos, se inhibe el enlace o cohesión entre los gránulos, resultando en una tableta blanda, es decir, una tableta fácilmente agrietable a condiciones de humedad y temperatura elevadas que no adecuadas durante su almacenamiento.

Así mismo, el señor Examinador señala que en el documento D4 se divulga la incorporación del desintegrante en la parte intragranular, hecho que permite reducir la friabilidad y aumentar la velocidad de disolución de tabletas comprimidas en comparación con aquellas que contienen el desintegrante en la parte extragranular.

En consecuencia, el señor Examinador concluye que la composición farmacéutica reclamada es obvia porque la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema de obtener una composición sólida de ácido ibandrónico que se disuelva fácilmente y sea estable durante su almacenamiento con respecto a temperatura y humedad, cambiaría con expectativa razonable el desintegrante de la parte extragranular a la parte intragranular, logrando de esta forma la composición revelada en la solicitud de patente en cuestión sin requerir de un esfuerzo inventivo.

Finalmente, el señor Examinador afirma que el proceso revelado en la reivindicación 8 de la presente invención también carece de nivel inventivo debido a que la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema de cómo obtener una composición sólida de ácido ibandrónico que se disuelva fácilmente y sea estable durante su almacenamiento con respecto a temperatura y humedad, cambiaría con expectativa razonable el desintegrante de la parte extragranular a la parte intragranular, y determinaría mediante ensayos de rutina la temperatura óptima de granulación y secado de los gránulos, logrando de esta forma el proceso revelado en la solicitud de patente en cuestión sin requerir de un esfuerzo inventivo.

En vista de lo anterior y con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D4, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

(a) Objetivo técnico de la invención en cuestión

El problema técnico abordado por el solicitante de la invención en cuestión se detalla en la descripción de la invención de la siguiente manera:

"...debe prepararse una nueva composición que comprenda una alta dosis, a saber, hasta de 250 mg, preferiblemente que comprenda 150 mg o 100 mg de un derivado de bisfosfonato, especialmente de ibandronato o sales fisiológicamente seguras del mismo, que por un lado tenga una relación aumentada de sustancias activas versus excipientes, y por otro lado que cumpla con los requisitos de estabilidad".

Ahora bien, la solución a dicho problema técnico que ha sido proporcionada por el solicitante también se detalla en la descripción de la invención de la siguiente manera:

"Se ha encontrado que la estabilidad de formulaciones de altas dosis está sustancialmente incrementada por la adición de desintegrantes en el paso de granulación junto con la sustancia activa y parte del material de relleno. Dichas composiciones son fácilmente disueltas y poseen una estabilidad incrementada en su almacenamiento con respecto a la temperatura y a la humedad."

En efecto, tal como se mostrará en detalle más adelante en el presente memorial, los novedosos comprimidos revelados en la solicitud de patente en cuestión presentan una mayor estabilidad durante su almacenamiento con respecto a las tabletas conocidas en el estado de la técnica anterior.

(b) Enseñanzas del documento US 6,294,196 (D1)

Por su parte, el documento (D1) revela básicamente una forma farmacéutica sólida que comprende en la fase interna un ácido bisfosfónico (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) junto con adyuvantes farmacéuticos, mientras que en la fase externa contiene ácido esteárico que actúa como lubricante y conforma menos del 5% del peso total de la forma de administración.

De manera más específica, la información técnica revelada en dicha anterioridad enseña una forma farmacéutica para la administración de ácidos bisfosfónicos, caracterizada porque la sustancia activa es liberada uniformemente y casi en su totalidad en 30 minutos, sin que exista una disminución en la velocidad de disolución como resultado de cambios fuertes de temperatura. Asimismo, dicho documento proporciona mecanismos para disminuir la pérdida de material durante el procesamiento de tales formulaciones como resultado de su adherencia a las máquinas empleadas en el proceso. En este sentido, los autores de D1 enseñan que una forma sólida de administración de ácidos bisfosfónicos que esté conformada por menos del 5% en peso de ácido esteárico en la fase externa permite obtener velocidades de disolución de al menos el 85% luego de 30 minutos, con la característica adicional de que dichas velocidades no cambian luego de que tales formas de administración son expuestas a temperaturas entre 40 y 50 °C.

(c) **Enseñanzas del documento Z. T. Chowean, et al., "Effect of intergranular versus intragranular cornstarch on tablet friability and in vitro dissolution", Journal of Pharmaceutical Sciences, 1983, vol. 72, number 9, page 983-988 (D4)**

De otro lado, el documento D2 divulga básicamente un estudio experimental realizado con el objetivo de comparar el efecto de incorporar almidón de maíz durante la etapa de granulación húmeda que hace parte del proceso de producción de un comprimido de clorhidrato de ticlopidina frente a la producción de ese mismo comprimido pero mezclando en seco el almidón de maíz con el principio activo y los excipientes, sobre la friabilidad y la disolución in vitro de un comprimido de clorhidrato de ticlopidina.

De acuerdo con los autores de dicha anterioridad, los resultados experimentales obtenidos indicaron que llevar a cabo la producción de dicho comprimido incorporando el almidón de maíz durante la etapa de granulación húmeda permite reducir la friabilidad y mejorar la velocidad de disolución de dichos comprimidos.

(d) Análisis del nivel inventivo de la solicitud frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D4

Ahora bien, con base en lo mencionado en los numerales a), b) y c) previos, me permito manifestar que los comprimidos revelados en la solicitud de patente en cuestión presentan un inequívoco carácter inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D4 toda vez que:

- En primer lugar, resulta de gran importancia resaltar que el documento D1 claramente enseña que las composiciones farmacéuticas allí reveladas pueden incluir en la fase externa un agente desintegrante, especificando que la crospovidona (polivinil pirrolidona entrecruzada) es el agente desintegrante preferido para los propósitos de dicha invención (columna 3 - líneas 27 a 33). En este sentido, a partir de los ejemplos revelados en el documento D1 es absolutamente claro que la fase externa está conformada por el ácido esteárico, -actuando como lubricante-, y por la polivinilpirrolidona entrecruzada que actúa como agente desintegrante, mientras que la fase interna de las formas farmacéuticas allí reveladas contiene la sustancia activa (ácidos bisfosfónicos) junto con adyuvantes y excipientes (enlazadores, material de relleno, etc.).

Sin embargo, de manera totalmente contraria a lo anterior, las novedosas composiciones farmacéuticas reveladas en la presente solicitud de patente claramente se caracterizan porque la sustancia activa está mezclada con el desintegrante y una parte del material de relleno, lo cual permite de manera sorprendente aumentar la estabilidad de las composiciones farmacéuticas reveladas, esto es, permite evitar los efectos adversos generados por la humedad y la temperatura a la que se encuentran expuestas dichas formulaciones durante su almacenamiento, evitando de esta manera la fuerte tendencia al agrietamiento de tales tabletas.

- En conexión con lo anterior, me permito reiterar una vez más ante ese Despacho que el solicitante de la presente invención realizó pruebas de estabilidad con: 1) tabletas preparadas de acuerdo a las enseñanzas del documento D1, esto es, mediante un proceso en el que el desintegrante no se adiciona al compuesto activo durante el primer paso del proceso de granulación, y 2) tabletas preparadas de acuerdo al proceso revelado en la presente solicitud de patente, es decir, adicionando el desintegrante a la fase interna del granulado, junto con el compuesto activo y parte del material de relleno, obteniendo los siguientes resultados:

Duración de almacenamiento	Temperatura de almacenamiento	Material de empaquetamiento Blister de triplex transparente	
		PT 9503 C01 (D1)	PT 9503 C03 Invención
3 meses	25°C/60%h.r. 30°C/60%h.r. 40°C/75%h.r.	no grietas no grietas grietas	no grietas --- no grietas
6 meses	25°C/60%h.r. 30°C/60%h.r. 30°C/75%h.r. 40°C/75%h.r.	no grietas no grietas no grietas grietas	no grietas no grietas no grietas no grietas
9 meses	25°C/60%h.r.	no grietas	no grietas
12 meses	25°C/60%h.r. 30°C/60%h.r. 30°C/75%h.r.	no grietas grietas grietas	no grietas --- no grietas
18 meses	25°C/60%h.r.	no grietas	no grietas

h.r. → humedad relativa

En efecto, los anteriores resultados muestran que las tabletas que contienen el desintegrante mezclado con el compuesto activo NO presentan grietas luego de su almacenamiento a diferentes temperaturas y humedades, mientras que las tabletas que contienen el desintegrante en la fase externa sí presentan agrietamientos luego de permanecer almacenadas a determinados valores de temperatura y humedad.

- Ahora bien, una vez demostrado que los comprimidos revelados en la solicitud de patente en cuestión presentan una mayor estabilidad durante su almacenamiento en relación con las tabletas divulgadas en el documento D1, considero de gran importancia señalar que la persona medianamente versada en la materia no habría podido sugerir dicha mayor estabilidad a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D4, toda vez que dicho documento D4 de ninguna manera está relacionado con la preparación de comprimidos de ibandronato (tal como se mencionó previamente en el presente escrito, dicho documento está dirigido a estudiar determinados aspectos del proceso de producción de un comprimido de clorhidrato de ticlopidina), razón por la cual la persona medianamente versada en la materia de ninguna manera encuentra alguna relación técnica entre ambos documentos y por lo tanto su combinación resulta poco probable.
- Adicional a lo anterior, me permito aclarar ante ese Despacho que los ensayos experimentales realizados por los autores del documento D4 permitieron concluir que la incorporación de almidón durante la fase de granulación húmeda que hace parte del proceso de producción de tabletas de clorhidrato de ticlopidina permite reducir la friabilidad y mejorar la disolución in vitro de dichas tabletas (donde es claro que la friabilidad se refiere a la capacidad que presenta una sustancia sólida para ser reducida a pedazos pequeños o partículas finas por la acción de una ligera presión o fricción ejercida sobre dicha sustancia).

Sin embargo y en completo contraste con lo anterior, me permito resaltar una vez más ante ese Despacho que los comprimidos revelados en la presente invención se caracterizan porque presentan una mayor estabilidad frente a temperatura y humedad durante su almacenamiento, características que no guardan relación alguna con la friabilidad y la capacidad de disolución de una tableta.

En consecuencia, es absolutamente claro que el documento D4 no le ofrece a la persona medianamente versada en la materia alguna indicación técnica que le sugiera que la adición de un desintegrante como polivinil pirrolidona entrecruzada ó carmelosa cruzada en la parte intergranular de un comprimido que contiene 100 mg ó 150 mg de ibandronato o una de sus sales farmacéuticamente aceptables permita mejorar su estabilidad frente a cambios de temperatura y humedad durante su almacenamiento.

- En conexión con lo anterior, es claro que el documento D4 no aborda el problema técnico afrontado por el solicitante de la presente invención, así como tampoco enseña o sugiere la solución técnica desarrollada por el solicitante a dicho problema técnico, razón por la cual la combinación de dicho documento con D1 de ninguna manera le habría permitido a la persona medianamente versada en la materia sugerir de manera obvia las características técnicas inventivas de los comprimidos revelados en la presente invención.

Visto lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que los comprimidos revelados en la solicitud de patente en cuestión presentan un inequívoco carácter inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D4, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. CONCLUSIÓN

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la invención en cuestión, me permito manifestar que dicha solicitud cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es clara, concisa y encuentra pleno sustento en la descripción de la solicitud.

Así mismo, ha sido demostrado de manera contundente que los comprimidos para el tratamiento de enfermedades óseas y trastornos del metabolismo del calcio que han sido revelados en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión presentan un inequívoco carácter inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D4, toda vez que la persona medianamente versada en la materia no encuentra en dichas anterioridades alguna indicación técnica que le sugiera que dichos novedosos comprimidos presentan una estabilidad mejorada frente a temperatura y humedad durante su almacenamiento con respecto a las composiciones farmacéuticas que comprenden ácido ibandronico y que hacen parte del estado de la técnica anterior.

En consecuencia, es claro que se han superado las objeciones presentadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (a) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por ocho (8) reivindicaciones y reemplaza al documento actualmente presentado; y
- (b) Copia del capítulo reivindicatorio correspondiente a la patente europea No. EP 1 596 870 B2.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de los argumentos y modificaciones presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

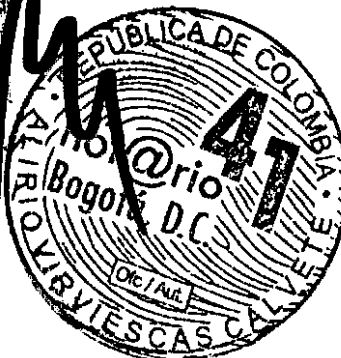
T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente Alicia Lloreda Ricaurte identificada (o) con: C.C. 39.690.713 y tarjeta profesional de abogado No. 52715 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Alicia Lloreda Ricaurte 29 SET. 2011
Bogotá, D.C.
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

Jenny Natividad
Monica Beltrán
C.C. 1.015.399.013
VoBo.



REIVINDICACIONES

1. Un comprimido para el tratamiento de enfermedades óseas y trastornos del metabolismo del calcio seleccionados del grupo conformado por hipercalcemia, osteoporosis, osteolisis tumoral y enfermedad de Paget, que contiene como ingrediente activo 100 mg o 150 mg de ácido ibandrónico o una de sus sales fisiológicamente seguras para aplicación oral, **caracterizado porque** el desintegrante se adiciona en el granulado junto con la sustancia activa y con una parte del material de relleno, y en donde dicho desintegrante es polivinil pirrolidona entrecruzada ó carmelosa cruzada.
2. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el núcleo de comprimido consiste en:
30,0% a 36,0% de sustancia activa;
4,0% a 6,0% por peso de enlazante;
39,6% a 59,4% por peso de relleno;
4,5% a 5,5% por peso de desintegrante;
1,8% a 2,2% por peso de lubricante; y
0,9% a 1,1% por peso de regulador de flujo.
3. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el núcleo de comprimido consiste en:
33,3% de sustancia activa;
4,8% a 5,2 % por peso de enlazante;
47,0% a 52,0 % por peso de relleno;
4,8% a 5,2 % por peso de desintegrante;
1,9% a 2,1 % por peso de lubricante; y .
0,95% a 1,05 % por peso de regulador de flujo.
4. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 caracterizado porque comprende el equivalente de 150 mg de ácido ibandrónico o una de sus sales fisiológicamente seguras como sustancia activa.

5. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 caracterizado porque comprende el equivalente de 100 mg de ácido ibandrónico o una de sus sales fisiológicamente seguras como sustancia activa.

6. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque contiene:

Ácido ibandrónico	100,0 mg --
como sal monosódica (1H ₂ O) de ácido ibandrónico	112,50 mg
Polivinilpirrolidona	15,0 mg
Lactosa, monohidrato	108,50 mg
Celulosa, microcristalina	40,0 mg
Crospovidona	15,0 mg
Ácido esteárico 95	6,0 mg
Sílice, coloidal anhidro	3,0 mg
Película recubridora	
Mezcla de película recubridora *	10,20 mg
Polietilenglicol	1,80 mg

7. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque contiene:

Ácido ibandrónico	150,0 mg --
-como sal monosódica (1H ₂ O) de ácido ibandrónico	168,75 mg
Polivinilpirrolidona	22,5 mg
Lactosa, monohidrato	162,75 mg
Celulosa, microcristalina	60,0 mg
Crospovidona	22,5 mg
Ácido esteárico 95	9,0 mg
Sílice, anhidro coloidal	4,5 mg
Película recubridora	
Mezcla de película recubridora	12,75 mg

Polietilenglicol

2,25 mg

8. Un proceso para la preparación de un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque dicho proceso comprende:

a) disolver la polivinilpirrolidona en agua purificada;

b) cargar un secante, preferiblemente un secante de lecho fluido con la sal monosódica ($1H_2O$) de ácido ibandronico, una parte de la lactosa monohidrato y hasta un 60% en peso de la cantidad total de celulosa microcristalina y crospovidona;

c) granular por aspersión los materiales brutos del paso b) a una temperatura de 60 a 80°C, preferiblemente a alrededor de 70°C con el fluido de granulación del paso a);

d) Secar el material granulado rociado del paso c) a una temperatura de 60 a 80°C, preferiblemente a alrededor de 70°C (punto de ajuste de la temperatura del aire interno) y subsecuentemente cribar el intermediario seco a través de un tamiz fino;

e) Mezclar el granulado del paso d) con la cantidad restante de celulosa microcristalina, el ácido esteárico y sílice coloidal anhidro que se ha pasado previamente a través de un tamiz fino (por ejemplo, 1mm);

f) Comprimir la mezcla final de e) en núcleos de comprimidos; y recubrir el comprimido con una suspensión recubridora utilizando agua purificada y una mezcla de película recubridora que comprende hipromelosa, dióxido de titanio, talco y polietilenglicol.



(11) **EP 1 596 870 B2**

(12) **NEW EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**
After opposition procedure

(45) Date of publication and mention
of the opposition decision:
06.04.2011 Bulletin 2011/14

(51) Int Cl.:
A61K 31/663 (2006.01) **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

(45) Mention of the grant of the patent:
08.08.2007 Bulletin 2007/32

(86) International application number:
PCT/EP2003/008732

(21) Application number: 03813545.5

(87) International publication number:
WO 2004/056373 (08.07.2004 Gazette 2004/28)

(22) Date of filing: 07.08.2003

(54) **HIGH DOSE IBANDRONATE FORMULATION**
HOCHDOSIERTE IBANDRONAT-FORMULIERUNG
FORMULATION D'IBANDRONATE À FORTE DOSE

(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:
LT LV

(74) Representative: Vossius & Partner
P.O. Box 86 07 67
81634 München (DE)

(30) Priority: 20.12.2002 EP 02028745

(56) References cited:
WO-A-00/21540 WO-A-00/21541
WO-A-02/03976 WO-A-95/29679
WO-A-97/15191 WO-A-03/095029
FR-A- 2 727 629 US-A- 6 143 326
US-B1- 6 294 196

(43) Date of publication of application:
23.11.2005 Bulletin 2005/47

(60) Divisional application:
07005463.0 / 1 790 347

- HYLDSTRUP L ET AL: "PHARMACOKINETIC
EVALUATION OF PAMIDRONATE AFTER ORAL
ADMINISTRATION: A STUDY ON DOSE
PROPORTIONALITY, ABSOLUTE
BIOAVAILABILITY, AND EFFECT OF REPEATED
ADMINISTRATION" CALCIFIED TISSUE
INTERNATIONAL, NEW YORK, NY, US, vol. 53,
no. 5, 1993, pages 297-300, XP009009205 ISSN:
0171-967X

(73) Proprietor: F. Hoffmann-La Roche AG
4070 Basel (CH)

(72) Inventors:
• KAESTLE, Hans-G.
79426 Buggingen (DE)
• MEYER, Bernard
F-68440 Dietwiller (FR)

Remarks:

The file contains technical information submitted after
the application was filed and not included in this
specification

EP 1 596 870 B2

3. The components were mixed and spray granulated at a temperature of 70°C with the aqueous solution of Povidone K25® prepared above which was added at 300 g/min with a pressure of 2.5 bar.
4. The granulate was then dried in a fluid-bed dryer at 70°C; and
5. subsequently screened (2.0 mm meshes) to yield 44.540 kg of dried granulated material.
6. 2.426 kg AVICEL PH-102®, 0.970 kg stearic acid and 0.4850 kg silicic acid AEROSIL 200® were screened and added to the dried granulated material (44.650 kg), the components were mixed; and
7. the final blend was compressed into tablets kernels, yield 103 244 kernels.
8. A coating suspension was prepared by dissolving 0.290 kg PEG 6000® (MACROGOL 6000) in 7.743 kg demineralised water and subsequently dispersing 1.645 kg OPADRY 00A28646® into this solution.
9. The kernels were coated with the coating suspension under standard conditions.

The tablets have the composition and the weight given in example 1.

Example 2:

[0028] the preparation of a film coated tablet containing 100 mg active substance was carried out as described in example 1:

Tablet kernel	
Ibandronic acid	100.0 mg
- as mono-sodium salt (1H ₂ O) of Ibandronic acid	112.50 mg
Povidone K25	15.0 mg
Lactose, monohydrate	108.50 mg
Cellulose, microcrystalline	40.0 mg
Crospovidone	15.0 mg
Stearic acid 95	6.0 mg
Silica, anhydrous colloidal	3.0 mg
Film-coat	
Film-coating mixture *	10.20 mg
Macrogol 6000	1.80 mg
*composition as mentioned example 1	

[0029] The kernel weight is 300 mg and the total tablet weight is 312 mg, the amount of active substance per tablet is equivalent to 100mg of free Ibandronic acid.

Claims

1. A tablet for the treatment of bone diseases and disturbance of the calcium metabolism selected from the group consisting of hypercalcaemia, osteoporosis, tumour osteolysis and Paget's disease containing as active substance up to 250 mg of ibandronic acid or physiologically safe salts thereof for oral application, **characterised in that** the disintegrant is added in the granulate together with the active substance and with a part of the filler material, whereby said disintegrant is cross-linked polyvinylpyrrolidone or cross carmellose.
2. A tablet according to claim 1 wherein the tablet kernel consists of
- 30.0 to 36.0 % of active substance
 - 4.0 to 6.0% by weight of binder;
 - 39.6 to 59.4% by weight of filler;
 - 4.5 to 5.5% by weight of disintegrant;

1.8 to 2.2% by weight of lubricant; and
0.9 to 1.1 % by weight of flow regulator.

3. A tablet according to claim 1 or 2, wherein the tablet kernel consists of 33,3% of active substance;
- 4.8 to 5.2 % by weight of binder;
47.0 to 52.0 % by weight of filler;
4.8 to 5.2 % by weight of disintegrant;
1.9 to 2.1 % by weight of lubricant; and
0.95 to 1.05 % by weight of flow regulator.
4. A tablet according to claim 1, 2 or 3 comprising the equivalent of 150 mg ibandronic acid or physiologically safe salts as active substance.
5. A tablet according to claim 1, 2 or 3 comprising the equivalent of 100 mg ibandronic acid or physiologically safe salts as active substance.
6. A tablet according to claim 1 containing

Ibandronic acid	100.0 mg	--
- as mono- sodium salt (1H ₂ O) of Ibandronic acid		112.50 mg
Povidone K25®		15.0 mg
Lactose, monohydrate		108.50 mg
Cellulose, microcrystalline		40.0 mg
Crospovidone		15.0 mg
Stearic acid 95		6.0 mg
Silica, anhydrous colloidal		3.0 mg
Film-coat		
Film-coating mixture *		10.20 mg
Macrogol 6000®		1.80 mg

7. A tablet according to claim 1 containing
- | | | |
|---|----------|-----------|
| Ibandronic acid | 150.0 mg | -- |
| - as mono- sodium salt (1H ₂ O) of Ibandronic acid | | 168.75 mg |
| Povidone (K25) | | 22.5 mg |
| Lactose, monohydrate | | 162.75 mg |
| Cellulose, microcrystalline | | 60.0 mg |
| Crospovidone | | 22.5 mg |
| Stearic acid 95 | | 9.0 mg |
| Silica, anhydrous colloidal | | 4.5 mg |
| Film-coat | | |
| Film-coating mixture | | 12.75 mg |
| Macrogol 6000 | | 2.25 mg |
8. A process for the preparation of a tablet according to anyone of claims 1 to 7, said process comprising
- (a) dissolving the Povidone K25® in purified water;
- (b) charging a drier, preferably a fluid-bed drier with ibandronic acid mono-sodium salt (1H₂O), the lactose monohydrate and up to 60 % by weight of the total amount of microcrystalline cellulose, and Crospovidone;
- (c) spray-granulating the raw materials of step (b) at a temperature of 60 to 80 °C, preferably at about 70°C with the granulation fluid of step a),
- (d) drying the spray granulated material of step (c) at a temperature of 60 to 80 °C, preferably at about 70°C

(setpoint of inlet-air temperature) and subsequently screening the dried intermediate through a fine sieve;
(e) mixing the granulate of step e(d) with the remaining amount of microcrystalline cellulose, the stearic acid
and the anhydrous colloidal silica which were previously passed through a fine sieve (e.g. 1mm);
(f) compressing the final blend of (e) into tablet kernels; and coating the tablet with a coating suspension using
purified water and a film-coating mixture comprising hypromellose, titanium dioxide and talc and Macrogol 6000®.

9. A pharmaceutical composition for the treatment of bone diseases and disturbance of the calcium metabolism selected
from the group consisting of hypercalcaemia, osteoporosis, tumour osteolysis and Paget's disease obtainable by
the process according to claim 8.

Patentansprüche

1. Tablette zur Behandlung von Knochenerkrankungen und einer Störung des Calciumstoffwechsels, ausgewählt aus
der Gruppe bestehend aus Hyperkalzämie, Osteoporose, Tumorosteolyse und Morbus Paget, welche als Wirkstoff
bis zu 250 mg Ibandronsäure oder physiologisch sichere Salze davon enthält, zur oralen Verabreichung, dadurch
gekennzeichnet, dass das Sprengmittel zusammen mit dem Wirkstoff und einem Teil des Füllstoffs in das Granulat
gegeben wird, wobei das Sprengmittel vernetztes Polyvinylpyrrolidon oder Croscarmellose ist.

2. Tablette gemäß Anspruch 1, wobei der Tablettenkern aus

30,0 bis 36,0 % Wirkstoff;
4,0 bis 6,0 Gew.-% Bindemittel;
39,6 bis 59,4 Gew.-% Füllstoff;
4,5 bis 5,5 Gew.-% Sprengmittel;
1,8 bis 2,2 Gew.-% Gleitmittel; und
0,9 bis 1,1 Gew.-% Flussregulator

besteht.

3. Tablette gemäß Anspruch 2, wobei der Tablettenkern aus

33,3 % Wirkstoff;
4,8 bis 5,2 Gew.-% Bindemittel;
47,0 bis 52,0 Gew.-% Füllstoff;
4,8 bis 5,2 Gew.-% Sprengmittel;
1,9 bis 2,1 Gew.-% Gleitmittel; und
0,95 bis 1,05 Gew.-% Flussregulator

besteht.

4. Tablette gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, umfassend das Äquivalent von 150 mg Ibandronsäure oder physiologisch
sichere Salze davon als Wirkstoff.

5. Tablette gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, umfassend das Äquivalent von 100 mg Ibandronsäure oder physiologisch
sichere Salze davon als Wirkstoff.

6. Tablette gemäß Anspruch 1, enthaltend

Ibandronsäure	100,0 mg	--
- als Mononatriumsalz (1 H ₂ O) von Ibandronsäure		112,50 mg
Povidon K25®		15,0 mg
Lactosemonohydrat		108,50 mg
Cellulose, mikrokristallin		40,0 mg
Crospovidon		15,0 mg
Stearinsäure 95		6,0 mg