

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-108/80-00008-0000
Fec: 2007-01-18 13:43:54 Dep. 2020 NUEVAS CREACIONES
Ita. 11 PATENTE II
Evs: 3/3 FASE NACIONAL I
Act 444 RESPUESTA REQUE Folios: 2/

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMULACIÓN DE DOSIS ALTA DE IBANDRONATO".- Clase A.61K 31/663.-Expediente número 04-108.760.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 28 de Julio de 2006 y a mi memorial de plazo de 18 de Octubre del mismo año.

2. Antes de referirme al escrito de oposición presentado por la sociedad TECNOQUÍMICAS S.A., me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio:

- **REIVINDICACIÓN ORIGINAL 1:** Se ha modificado para que se lea como sigue: "Una composición farmacéutica caracterizada porque contiene como sustancia activa hasta 250 mg de ácido ibandrónico o sales fisiológicamente seguras del mismo para aplicación oral, en donde el desintegrante se adiciona en el granulado junto con la sustancia activa y con una parte del material de relleno".

Adicionalmente, como habrá notado el señor Examinador, se ha reemplazado la expresión "sal farmacéuticamente compatible o hidrato" por la expresión "sales fisiológicamente seguras" buscando coherencia del capítulo reivindicatorio con la descripción (ver página 3, línea 22 de la descripción de la solicitud en estudio).

- **REIVINDICACIÓN ORIGINAL 4:** Como consecuencia de la modificación realizada a la reivindicación 1, la reivindicación en mención se ha modificado para reivindicar específicamente el ácido ibandrónico (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).
- **REIVINDICACIÓN ORIGINAL 5:** Al igual que la reivindicación original 4, se ha modificado la reivindicación original 5 para reivindicar específicamente el ácido ibandrónico (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

En relación con las modificaciones realizadas a las reivindicaciones originales 1, 4 y 5, me permito manifestar que éstas no amplían de manera alguna el alcance de la invención, toda vez que como consecuencia de dichas modificaciones, las nuevas reivindicaciones ahora se encuentran dirigidas a proteger una combinación para la

cual se han restringido las sustancias posibles para el principio activo de la composición reclamada, pasando de una lista de compuestos a solo un compuesto específico, a saber el ácido ibandrónico (o sus sales fisiológicamente seguras), el cual formaba parte de esa lista desde la presentación de la solicitud en estudio.

- **REIVINDICACIÓN ORIGINAL 6:** Por otro lado, al haber introducido en la reivindicación 1 el contenido de la **reivindicación original 6** (es decir que se reclama específicamente el ácido ibandrónico o una sal fisiológicamente segura del mismo como principio activo), la reivindicación en mención **ha sido eliminada** del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio.
- **REIVINDICACIÓN ORIGINAL 7 (NUEVA REIVINDICACIÓN 6):** Como consecuencia de la eliminación de la reivindicación original 6, la reivindicación original 7 ha sido reenumerada como **nueva reivindicación 6**, y se ha reemplazado la expresión "Povidona K25®", por el compuesto polivinilpirrolidona y la expresión "Macrogol 6000®" por polietilenglicol, con el fin de no hacer referencia a marcas registradas como componentes de las composiciones en estudio.
- **REIVINDICACIÓN ORIGINAL 8 (NUEVA REIVINDICACIÓN 7):** De igual manera, la reivindicación original 8 ha sido reenumerada como **nueva reivindicación 7** y se ha reemplazado la expresión "Povidona K25®", por el compuesto polivinilpirrolidona y la expresión "Macrogol 6000®" por polietilenglicol, con el fin de no hacer referencia a marcas registradas como componentes de las composiciones en estudio.

En relación con las modificaciones realizadas a las reivindicaciones originales 7 y 8 (nuevas reivindicaciones 6 y 7), me permito manifestar que éstas no constituyen de manera alguna ampliación del alcance de la invención, toda vez que se ha pasado a reclamar el nombre genérico del compuesto en vez de la marca comercial.

- **REIVINDICACIÓN ORIGINAL 9:** Me permito manifestar que es deseo del solicitante **eliminar la reivindicación original 9** del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio.
- **REIVINDICACIÓN ORIGINAL 10:** Teniendo en cuenta la eliminación de las reivindicaciones originales 6 y 9, la reivindicación original 10 ha sido reenumerada como **nueva reivindicación 8**. Adicionalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar la nueva reivindicación 8 para que se lea como sigue:

"Un proceso para la preparación de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada 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 ibandróico, una parte de la lactosa monohidrato y hasta un 60% de peso de la cantidad total de celulosa microcristalina y crospovidona; 7 3, en 050412 Q,
- c) rociar en granulado 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 granos 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 y talco y polietilenglicol".

Sobre este particular, me permito manifestar que la modificación realizada a la nueva reivindicación 8 no amplía de manera alguna el alcance de la invención, toda vez que se están enumerando los pasos comprendidos por el proceso de preparación de la formulación que se reclama, de una manera más clara y concisa. Adicionalmente, la modificación se encuentra plenamente sustentada por la descripción de la presente solicitud, pues el proceso ahora reclamado puede encontrarse en las páginas 8 y 9 de la descripción de la solicitud en estudio.

- **REIVINDICACIONES ORIGINALES 11, 12, 13:** Me permito manifestar que es deseo del solicitante **eliminar** dichas reivindicaciones de la solicitud en estudio.
- **REIVINDICACIÓN ORIGINAL 14:** En vista de la eliminación de las reivindicaciones originales 11, 12 y 13, la reivindicación original 14 ha sido renumerada como **nueva reivindicación 9**.

De esta manera, el capítulo reivindicatorio modificado se encuentra ahora dirigido a composiciones farmacéuticas que comprenden hasta 250 mg de **ácido ibandrónico** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las cuales el desintegrante se adiciona en el granulado junto con la sustancia activa y con una parte del material de relleno, y un método para su preparación; y es esta materia objeto la que será tomada como base en la discusión que se realizará, la continuación.

3. EL FUNDAMENTO DE LA OPOSICIÓN Y LOS ARGUMENTOS DEL OPOSITOR:

La sociedad TECNOQUIMICAS S.A. fundamenta su escrito de observaciones contra la presente solicitud alegando que las reivindicaciones no cumplen con los mandatos subregionales andinos relacionados con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los Artículos 14, 16, 18 y 20d de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

Como argumentos centrales de su documento, el Opositor dirige la atención de ese Despacho al hecho de que la solicitud **04-108.760** no cumple con los requisitos de **NOVEDAD y NIVEL INVENTIVO** con base en las siguientes afirmaciones:

- La solicitud internacional **PCT WO 97/39755 A1** revela formulaciones farmacéuticas para aplicación oral que contienen ibandronato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y procesos para producir las mismas, las cuales "constan de un núcleo que contiene la sustancia activa la cual es cubierta con un adyuvante de cubierta libre de sustancia activa que se disuelve independientemente del pH o es removida de la formulación oral al contacto con el jugo digestivo. Los ejemplos de dicho documento describen formulaciones que poseen una película de recubrimiento" y el Opositor enseña en su documento de Oposición las tablas correspondientes a los ejemplos 1 y 3 del documento citado.

En relación con este documento (**PCT WO 97/39755 A1**), concluye el Opositor que "se describen las mismas características generales de la composición reclamada por la solicitud en trámite", las cuales según el mismo son: un ácido bisfosfónico, formulaciones sólidas orales recubiertas por métodos convencionales y excipientes adecuados, bien sea lubricantes, de relleno, enlazantes, desintegrantes, entre otros y a este hecho le atribuye la alegada carencia de Nivel Inventivo de la solicitud que nos ocupa.

- Por otro lado, señala el Opositor que el documento de patente **FR 2 727 629** equivalente a la **WO 96/17616** "describe un **kit** para ser usado en un ciclo terapéutico que comprende la administración de composiciones orales sólidas de

ácido tiludrónico o una de sus sales o solvatos y calcio por un tiempo de 28 a 31 días para la prevención de la osteoporosis". En dicho documento se mencionan algunos ejemplos de preparación de comprimidos en los cuales se usa el tiludronato disódico hemihidratado en compañía de excipientes farmacéuticamente aceptables, donde la preparación en forma de comprimidos, según establece el Opositor, "al parecer se da por la compresión de los gránulos de material a los que en su debido momento se les eliminó el agua de granulación".

- Adicionalmente, cita el Opositor el artículo "*Pharmacokinetic evaluation of pamidronate after oral administration: a study on dose proportionality, absolute bioavailability, and effect of repeated administration*", publicado en **Calcified Tissue**, el cual revela la evaluación farmacocinética de formulaciones en forma de pellets de cubierta entérica de pamidronato sódico, señalando que "el pamidronato es otra sustancia perteneciente al grupo de los ácidos bisfosfónicos" y concluyendo que "si se tiene en cuenta no solo que dicha sustancia -el pamidronato- se menciona como una de las posibilidades del principio activo en la primera reivindicación de la solicitud en curso, sino que el principio activo en cuestión es formulado en el artículo citado en formas sólidas para administración oral y en dosis dentro del mismo rango propuesto en dicha solicitud, es necesario concluir, una vez más, que la formulación reivindicada carece por completo de Nivel Inventivo".
- Por otro lado, cita el Opositor el documento de patente **US 6,294,196** el cual revela formas sólidas farmacéuticas de administración que contiene un ácido bisfosfónico, opcionalmente con adyuvantes farmacéuticos en la fase interior y en la fase exterior contiene un lubricante en un contenido menor al 5% en peso de ácido esteárico relativo al peso total de la formulación. Agrega el Opositor que el documento citado incluye ejemplos de preparación de tabletas mediante granulación húmeda, posterior secado y tamizado y por último compresión para formar tabletas, presentando un cuadro en el que compara el proceso del documento **US 6,294,196** y el proceso reclamado por la presente solicitud, afirmando que las enseñanzas del documento citado (**US 6,294,196**) desvirtúan la Novedad y el Nivel Inventivo de la composición de la solicitud colombiana en trámite y del método para su fabricación reivindicado en dicha solicitud.
- Adicionalmente a las enseñanzas de los documentos citados, el Opositor alega también que la presente solicitud carece de novedad y nivel inventivo en vista del **conocimiento de los excipientes** y afirma "la formulación reivindicada no supone un rompimiento con el arte anterior, no entraña un efecto mejorado -ni mucho menos sorprendente- y por ello la misma carece por completo de nivel inventivo". El Opositor afirma además que: "la lactosa, por ejemplo, es un **importante ingrediente en la industria farmacéutica** pues en principio es

inerte y compatible con un amplio rango de sustancias activas farmacéuticamente, **propiedad que la convierte en excipiente ideal para aplicaciones diversas...** la lactosa anhidra es **usada comúnmente** en granulación vía húmeda y seca como relleno y ligante" (el resaltado es mío), y continúa el opositor su argumento suministrando una lista de otras aplicaciones para la lactosa monohidrato. Para concluir este punto, el Opositor afirma: "el empleo de los excipientes revelados en la solicitud, particularmente de la lactosa, es conocido y aplicado en la industria farmacéutica con amplia anterioridad a la fecha de prioridad de la solicitud en curso... sus características y propiedades hacen a tales excipientes de predecible inclusión en formulaciones orales tales como tabletas".

Acto seguido, afirma el Opositor que las dosis de bisfosfonatos que se reclaman en las formulaciones farmacéuticas de la invención, ya eran conocidas en el estado de la técnica y que los documentos citados enseñan dosis dentro del rango que incluye la presente solicitud; añade que esta circunstancia "aniquila cualquier asomo de Nivel Inventivo que pudiese predicarse de la caracterización de la formulación en función de los rangos de principio activo presentes en ella", y para darle sustento a su argumento, argumenta el Opositor que las cantidades reivindicadas de principio activo y excipientes carecen de Nivel Inventivo pues "esa determinación, rutinaria y previa al proceso de formulación y lanzamiento de cualquier producto farmacéutico, tan solo depende de realizar pruebas que permitan escoger los rangos de peso preferidos de la composición de que se trate, en función de las propiedades y características del principio activo y de los auxiliares y desde luego de la forma de administración deseada para la formulación respectiva" y se basa en un extracto de un texto de la *Farmacia Remington* en el cual se establece que la determinación de los pesos es el paso preliminar de cualquier formulación, lo cual se refiere a establecer un peso definido del material a usar en preparar una prescripción o fabricar una forma de dosis, que un juego de estándares sin usar debe conservarse para que al menos una vez puedan evaluarse, ajustarse o rechazarse los pesos si es necesario, y concluye diciendo el Opositor "la determinación del peso de los principios activos, del peso total de la forma que lo contiene y de la relación porcentual o en partes entre aquel y este, es un paso conocido, necesario y previo a la formulación de cualquier producto farmacéutico, y que por ello es predecible y obvio para una persona con medianos conocimientos técnicos en la materia, sin que pueda ser fundamento de Nivel Inventivo".

- Para concluir su Oposición, el Opositor afirma que la presente solicitud "pretende involucrar como fundamento de Nivel Inventivo el empleo de ciertas dosis de bisfosfonatos, pretensión que trasciende el ámbito de la química farmacia para hacer parte de la terapéutica... la caracterización de la materia reivindicada en función de las dosis establece en realidad un método de tratamiento, excluido de

la posibilidad de obtener patente de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente, que prohíbe su concesión para los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos y animales".

Antes de entrar a rebatir cada uno de los argumentos del Opositor, me permito manifestar a ese Despacho que la clave para demostrar la falta de concordancia de los mismos con respecto al objeto real de la presente invención se encuentra en la manera errónea como el Opositor interpreta la invención, específicamente, el problema técnico a resolver, con lo cual es imposible considerar que su argumentación se base en un estudio y análisis serios y objetivos de la invención y las enseñanzas del estado de la técnica, tal como me permito señalar a continuación.

4. **EL PROBLEMA TÉCNICO RESUELTO POR LA PRESENTE SOLICITUD:**

Para demostrar la falta de relevancia en los argumentos del Opositor, resulta fundamental llamar la atención de ese Despacho al hecho de que el Opositor no ha sido capaz de reconocer cuál es el problema técnico a resolver y cuál es la solución propuesta mediante la presente invención, lo que en otras palabras significa, que sus argumentos en contra de la patentabilidad de la invención se encuentran basados en una interpretación errónea de la solicitud, por lo que no pueden ser considerados significativos al momento de estudiar los méritos de la presente invención, la cual evidentemente posee todos los requisitos necesarios para gozar del privilegio de patente solicitado.

En efecto, el Opositor no se cansa de repetir y señalar que la presente solicitud carece de nivel inventivo e insiste en tratar de fundamentar una supuesta falta de Novedad y Nivel Inventivo, argumentando que los elementos componentes de la formulación han sido revelados previamente y además las formas de preparación de algunos de ellos ya han sido descritas, así como que composiciones similares presentan concentraciones de los componentes incluidas dentro de los rangos reivindicados por la presente solicitud.

En otras palabras, para el Opositor el problema a ser resuelto mediante las composiciones de la presente invención se reduce a **proveer una formulación de ácidos bisfosfónicos** cuyos componentes **ya han sido descritos anteriormente** y los cuales se sabe funcionan en el tratamiento objeto, a saber el tratamiento de enfermedades de los huesos y alteraciones en el metabolismo de calcio.

Para ilustrar en forma aún más clara el objeto de la presente invención, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los **antecedentes consignados en la descripción** de la presente solicitud, principalmente en la página 3, en la cual

se enseña que existe un problema técnico relacionado con la administración de bisfosfonatos para el tratamiento de enfermedades de los huesos y alteraciones en el metabolismo de calcio: "dadas las fuertes restricciones de la administración relacionada con la baja biodisponibilidad oral y potencial para los efectos secundarios gastrointestinales, existe una oportunidad clara para los **regímenes que ofrecen una conveniencia mejorada y flexibilidad, dirigiendo hacia un mayor nivel de cumplimiento y superior gestión de pacientes / satisfacción**".

Lo anterior, como se expone en la misma página, lleva a que debe prepararse una composición que comprende una alta dosis (hasta 250 mg) del principio activo, que por un lado tiene una relación aumentada de sustancias activas vs. excipientes y por otro lado cumple con los requisitos de estabilidad.

La presente invención revela entonces **una composición farmacéutica que comprende hasta 250 mg de ibandronato**; lo cual permite disminuir el intervalo requerido entre ingesta de dosis; sin embargo, para poder tener un contenido de principio activo tan alto sin que la forma farmacéutica sea desagradable para el consumidor por su tamaño, se requiere tener una alta relación principio activo / excipiente. El problema radica en que la disminución de la cantidad de excipientes puede llevar a una disminución en la estabilidad de la forma farmacéutica. La presente solicitud revela una formulación de dosis alta de ibandronato con un contenido reducido de excipientes que a pesar de la baja cantidad de estos, presenta una estabilidad adecuada, y un método para su preparación.

En relación con lo anterior, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho de que la presente invención surge como respuesta efectiva a un problema técnico que no ha sido mencionado ni reconocido por las enseñanzas de los documentos citados por el Opositor, mediante una reducción en la cantidad de excipientes empleados en la composición sin perder la estabilidad requeridas y un método para la preparación de dicha composición que produce resultados de estabilidad mejorados con respecto a las enseñanzas del estado de la técnica, tal como me permitiré demostrar posteriormente en la sección correspondiente al Nivel Inventivo.

Adicionalmente, considero importante resaltar a ese Despacho que no existe indicación alguna en ninguna de las referencias citadas por el opositor que le pueda sugerir a una persona versada en la materia que composiciones como las reclamadas en la presente invención puedan mostrar una mayor estabilidad cuando se ha disminuido la cantidad de excipientes, y de hecho ninguna de estas referencias contempla el inconveniente de la pérdida de estabilidad con la disminución de la cantidad de excipientes.

Ahora bien, con el fin de dar respuesta a los argumentos presentados por el Opositor, me permito dirigir la atención de ese Despacho a los siguientes argumentos, por medio de los cuales se demuestra no solo que la presente invención sí cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos en la Decisión 486, sino que además las argumentaciones presentadas por el Opositor poseen un fundamento completamente errado a la luz de las revelaciones hechas por el solicitante dentro del Expediente número **04-108.760** y lo que ha sido enseñado al respecto en el estado de la técnica, toda vez que ha confundido completamente cual es el objeto de la invención, así como el problema técnico resuelto mediante dicho objeto, motivo por el cual se solicita a ese Despacho que sus oposiciones sean declaradas infundadas.

5. FRENTE A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD DE LA SOLICITUD:

En forma sorprendente, el Opositor establece en su documento de oposición que la presente invención adolece del requisito de novedad, a pesar del hecho de que, tal como se enseñó anteriormente, apenas menciona la falta de este requisito luego de citar las enseñanzas del cuarto documento (la patente **US 6,294,196**), lo cual demuestra una falta de sustento claro que permita que sus argumentos sean tenidos en cuenta al momento de estudiarse la novedad de la presente invención.

Sin embargo, para demostrar sin lugar a dudas que la presente solicitud sí cumple con este requisito, me permito llamar la atención de ese Despacho al **Manual Andino de Patentes**, relevante publicación preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina, el cual establece en su acápite "Análisis de la Novedad" que *"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"*¹ (resaltado fuera de texto).

En este sentido, es clara la falla en la que incurre el Opositor en su análisis del requisito de novedad de la presente invención, toda vez que está citando un amplio número de documentos que no contienen explícitamente las características técnicas esenciales de la composición, a saber, **la formulación de dosis alta de ácido ibandrónico** (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) **con una cantidad de excipientes reducida que cumple con los requisitos de estabilidad**, tal como me permito demostrar a continuación:

- El documento **PCT WO 97/39755 A1** enseña formulaciones de bisfosfonatos, especialmente de ibandronato, las cuales están entéricamente cubiertas. En

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 65.

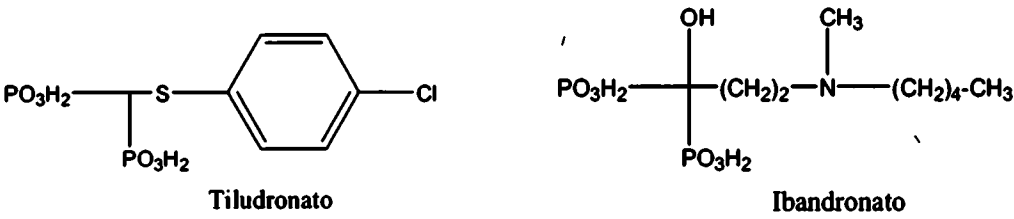
ningún momento se revela una cantidad reducida de excipientes y además, si se compara el contenido de principio activo en los ejemplos citados por el Opositor con la presente invención, se verifica lo siguiente:

EJEMPLO 1 DE PCT WO 97/39755 A1

Ibandronate-containing core:			
Ibandronate dose [mg] in 200 mg tablet core:	10.0	20.0	50.0
Ibandronate-free coat [mg]:			
Methylhydroxypropylcellulose	5.1425	5.1425	5.1425
Titanium dioxide	2.4650	2.4650	2.4650
Macrogol	1.5000	1.5000	1.5000
Talc	0.8925	0.8925	0.8925
Total film coated	10.0000	10.0000	10.0000

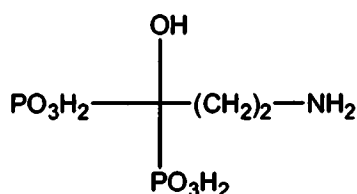
Como puede observarse, el contenido de principio activo es de 5% para la formulación que contiene 10 mg de ibandronato, 10% para la formulación que contiene 20 mg de ibandronato y 25% para la formulación que contiene 50 mg de ibandronato. Con respecto al ejemplo 3 del documento citado se tienen los mismos porcentajes, mientras que en la presente invención, el contenido de ibandronato en la tableta es mayor al 30%, a saber, 33% y además el documento citado tampoco revela un proceso para la preparación de la composición reclamada por la presente invención que tenga exactamente las mismas características y etapas del proceso de la solicitud que nos ocupa. De acuerdo con esto, la invención del documento citado **no contiene explícitamente todas las características esenciales de la invención reclamada**; por lo tanto, no puede usarse para desvirtuar la Novedad de la presente solicitud.

- El documento **FR 272629** revela un kit para la administración secuencial de tabletas con tiludronato y calcio. Cualquier persona versada en la materia reconoce inmediatamente que el ibandronato y el tiludronato son compuestos químicos **considerablemente diferentes** puesto que a pesar de que los dos son bisfosfonatos, **el ibandronato posee un grupo amina terciaria mientras que el tiludronato no tiene ningún grupo amina**, tal como puede verse a continuación:

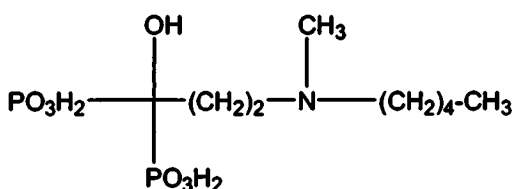


Es claro que las enseñanzas del documento FR 272629 **no contienen explícitamente todas las características esenciales de la invención reclamada**; por lo tanto, dicho documento no puede ser usado para desvirtuar la novedad de la presente solicitud.

- Adicionalmente, el artículo publicado en la revista **Calcified Tissue**² muestra la absorción del pamidronato tras la administración oral, pues como su título lo indica, se refiere a una evaluación farmacocinética tras la administración oral de dicho compuesto. A pesar de que el documento citado se relaciona con un bisfosfonato, es claro que existe una clara diferencia estructural entre los dos compuestos involucrados: el pamidronato del documento citado y el ibandronato de la presente solicitud, pues **en el primero hay un grupo amina primaria mientras que en el segundo dicha amina es terciaria**, tal como puede verificarse a continuación:



Pamidronato



Ibandronato

Nuevamente, puede comprobarse que la presente invención difiere considerablemente de las enseñanzas del documento citado, y que éste **no contiene explícitamente todas las características esenciales de la invención reclamada**; por lo tanto, dicho documento no puede ser usado para desvirtuar la Novedad de la presente solicitud.

- Por último, el documento **US 6,294,196** revela un método para la manufactura de una forma farmacéutica de un ácido bisfosfónico, en la cual la sustancia activa se encuentra en la forma de un granulado, opcionalmente junto con **adyuvantes farmacéuticos en la fase interna y la fase externa contiene un lubricante en una cantidad de menos del 5% en peso de ácido esteárico, del peso total de la forma de administración**. Además, **el desintegrante se adiciona únicamente a la fase externa**. Lo anterior en ningún momento revela explícitamente todas las características técnicas de la invención, a saber, una composición farmacéutica de dosis alta de **ácido ibandronico** (hasta 250 mg) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las cuales el **desintegrante se adiciona en el granulado junto con la sustancia activa, es decir en la fase interna** y con una parte del material de relleno, y un método para su preparación con las mismas características y especificaciones, por lo cual dicho documento no puede ser usado para desvirtuar la Novedad de la presente solicitud.

En consecuencia, es claro que la materia revelada en la presente solicitud es completamente **novedosa** frente a las enseñanzas del estado de la técnica, toda vez

que ningún documento citado por el Opositor revela la **composición farmacéutica de dosis alta de ibandronato que tiene un contenido de excipientes reducido sin que dicha forma farmacéutica pierda estabilidad**, lo cual se logra **adicionando el desintegrante en el granulado junto con la sustancia activa (es decir en la fase interna)** y con una parte del material de relleno, y un método para la preparación de la misma, el cual se encuentra claramente detallado.

En conclusión, se ha demostrado sin lugar a dudas ante ese Despacho que las afirmaciones realizadas por el Opositor para desvirtuar la novedad de la presente solicitud carecen de todo fundamento técnico, por lo cual respetuosamente solicito que las mismas no sean tenidas en cuenta y se les declare infundadas con base en los argumentos anteriormente presentados.

6. **FRENTE A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO:**

Tal como se ha expuesto anteriormente, el Opositor no ha reconocido cuál es el problema que ha sido solucionado mediante la presente invención, siendo este un hecho de la mayor importancia cuando se busca evaluar la altura inventiva de una solicitud de patente.

En efecto, aún cuando el ingrediente activo ibandronato y su uso como medicamento han sido conocidos en el estado de la técnica anterior a la fecha de presentación de la presente solicitud, debe resaltarse nuevamente que la administración de un régimen de ibandronato (y de hecho, de ácidos bisfosfónicos en general), presenta inconvenientes relacionados con los efectos adversos (irritante del sistema gastrointestinal) y la baja biodisponibilidad de la sustancia. Por lo tanto, es deseable poder preparar una formulación de alta dosis de ibandronato que sea agradable al consumidor, lo cual implica disminuir el contenido de excipientes. Sin embargo, al realizar dicha disminución, es posible que se presenten problemas de estabilidad. El objeto de la presente invención es por lo tanto, preparar una formulación de alta dosis de ibandronato que tiene una cantidad reducida de excipientes, **sin que se pierda la estabilidad de la forma farmacéutica**, así como también proveer un proceso para la preparación de dicha formulación. Tal como ha sido descrito, lo anterior se logra **adicionando el desintegrante en el granulado junto con la sustancia activa y con una parte del material de relleno**.

² "Pharmacokinetic evaluation of pamidronate alter oral administration: a study on dose proportionality, absolute bioavailability, and effect of repeated administration", Hyldstrup L et al, Calcif Tissue Int, 1993 Nov; 53(5):297-300.

En relación con la incorrecta evaluación que ha realizado el Opositor acerca del Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir nuevamente la atención de ese Despacho a algunos de los apartes del **Manual Andino de Patentes**, en donde se establecen en su acápite sobre "Nivel Inventivo" varios aspectos que pueden ser aplicados en el presente caso. Por ejemplo, el mencionado **Manual** establece que: "Normalmente el estado de la técnica más cercano se encuentra en el mismo campo de la invención o **trata de solucionar el mismo problema o uno semejante**. Por ejemplo, en el área química el estado de la técnica más cercano puede ser aquél que describa un producto **estructuralmente semejante al producto de la invención o un uso o actividad semejante al de la invención**"³ (resaltado fuera de texto).

En este sentido, es importante señalar que en el presente caso, el Opositor partió **de las enseñanzas de documentos que no se encuentran dirigidos a solucionar el mismo problema técnico** que se resuelve en la presente solicitud. En otras palabras, el Opositor está considerando un gran número de referencias irrelevantes que no constituyen una anticipación significativa frente a la materia en cuestión, para tratar de desvirtuar la altura inventiva de la presente solicitud, a partir de las cuales es claro que no se podría llegar a la solución propuesta por el solicitante.

En conexión con lo anterior, considero importante resaltar que **las diferencias técnicas** entre la presente invención y el estado de la técnica citado por el Opositor, solucionan el problema de inestabilidad de las formas farmacéuticas que tiene un contenido reducido de excipientes con el fin de poder obtener una formulación de alta dosis de ibandronato que le resulte agradable al paciente con lo que se está garantizando una continuidad en el régimen de administración establecido.

Con el fin de demostrar que la presente solicitud sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que de ninguna manera la presente invención pudo haberse derivado de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica, y además, que los problemas técnicos abordados por cada uno de los documentos citados son **completamente diferentes del problema técnico con que se relaciona la presente solicitud**:

- El documento **WO 97/39755** como ya mencioné, se refiere a formulaciones de bisfosfonatos, especialmente ibandronato, las cuales tiene una cubierta entérica, **dicha cubierta no se disuelve en el esófago, pero sí lo hace de manera rápida en el estómago. La cantidad de ingrediente activo, tal como se**

³ Ibid, página 77.

demostró anteriormente, no es muy alta (máximo 25% de acuerdo con los ejemplos). En contraste, la presente invención proporciona tabletas con un **alto contenido de ingrediente activo, las cuales son estables**. De ninguna manera se dan indicaciones en el documento citado acerca de cómo llegar a la presente invención. Por lo tanto, no es posible desvirtuar el Nivel Inventivo de la presente solicitud con base en este documento.

- El documento **FR 272629** revela un **kit para la administración secuencial de tabletas de tiludronato y calcio**, sin dar ninguna indicación acerca de cómo preparar tabletas con un alto contenido de ibandronato, ni contemplar que una formulación de alta dosis pueda prepararse disminuyendo la cantidad de excipientes, y aún así se tenga una **forma farmacéutica estable**. Por lo tanto, no es posible desvirtuar el Nivel Inventivo de la presente solicitud con base en las enseñanzas de este documento.

Adicionalmente, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que siempre que se afirme que una solicitud no cumple con el requisito de Nivel Inventivo, es necesario presentar argumentos claros, concisos y reales, resultantes de hechos y **no de interpretaciones** como lo hace el Opositor al referirse a la patente Francesa: "...en donde su preparación en forma de comprimidos **al parecer** se da por la compresión de los gránulos de material a los que en su debido momento de les eliminó el agua de granulación" (resaltado fuera de texto). De lo anterior puede verse que el Opositor está alegando una falta de Nivel Inventivo de la solicitud a partir de las enseñanzas de unos documentos que no ha comprendido en su totalidad, y se basa en **apreciaciones e interpretaciones subjetivas** lo cual debe considerarse como factor determinante para no considerar lo manifestado a este respecto por el Opositor.

- El artículo citado de la revista **Calcified Tissue⁴**, enseña la absorción de pamidronato tras la administración oral; igual que en el caso anterior, en ningún momento sugiere preparar tabletas con un alto contenido de ibandronato, ni que una formulación de alta dosis pueda prepararse disminuyendo la cantidad de excipientes de tal manera que no se pierda la estabilidad de la forma farmacéutica. Por lo tanto, tampoco es posible desvirtuar el Nivel Inventivo de la presente solicitud con base en las enseñanzas de este documento.
- Por último, el documento **US 6,294,196**, revela un método para la fabricación de una forma farmacéutica sólida de un ácido bisfosfónico, en la cual la sustancia activa se encuentra en forma de granulado, opcionalmente con adyuvantes farmacéuticos en la fase interna y que la fase externa contiene un lubricante **en menos del 5% en peso total de la forma de administración, de ácido**

esteárico. Adicionalmente, se establece que el desintegrante se adiciona únicamente en la fase externa.

Como se puede apreciar, el problema abordado por este documento es la **necesidad de disminuir la pérdida de material durante el procesamiento de la sustancia debido a su adherencia a las máquinas involucradas en el proceso**, por lo que se planteó la necesidad de encontrar la cantidad óptima de lubricante que permitiera omitir esas pérdidas de material **evitando** problemas de hidrofobicidad en la formulación (en caso de que el contenido de lubricante fuera muy alto). Se revela en dicho documento que "Se debe adicionar suficiente lubricante a la fase externa. Sin embargo, si la proporción de lubricante es muy alta, pueden presentarse otros efectos adversos. Por ejemplo, el granulado puede volverse tan repelente al agua que el fármaco resultante puede desintegrarse sólo lentamente sin alcanzar la disolución deseada".

Por su parte, la presente solicitud se refiere a **composiciones que comprenden una alta proporción de principio activo, en las cuales era importante reducir la cantidad de excipientes para obtener tabletas que fueran aceptables para el paciente, pero garantizando su estabilidad**. Los anterior se logró **adicionando el desintegrante a la fase interna del granulado** es decir, **el primer paso de la granulación y no en el segundo (fase externa)** como es revelado por el documento citado, obteniendo una mayor estabilidad para la tableta.

Ahora bien, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho de que el Opositor afirma que de acuerdo con el proceso de preparación enseñado en el documento **US 6,294,196**, el proceso reclamado en la presente solicitud carece de Novedad y Nivel Inventivo, lo cual resulta totalmente **errado** y una vez más demuestra que la Oposición es **totalmente infundada**, en vista de que la diferencia técnica más clara que demuestra que de ninguna manera puede afirmarse para desvirtuar la Novedad y el Nivel Inventivo, que los dos procesos pueden considerarse exactos y muchísimo menos que las enseñanzas del documento citado permitirían llegar al proceso reclamado por la presente solicitud, radica en que el documento citado especifica que el **desintegrante es adicionado en la fase externa**, mientras que en la presente solicitud se llega a que la inclusión del **desintegrante en la fase interna de la formulación, permitiendo obtener una formulación de dosis alta de ibandronato con un contenido reducido de excipientes sin que haya una pérdida de la estabilidad**; por el contrario, **se tiene una reducción significativa en la tendencia de agrietamiento de las tabletas.**

⁴ Ibid 2

De acuerdo con lo anterior, resulta evidente que el opositor incurrió en un error al no realizar un análisis objetivo del proceso reivindicado por la presente solicitud, pues al presentar el cuadro comparativo entre los procesos del documento **US 6,294,196**, citado por él mismo en su escrito de Oposición y el proceso reclamado por la presente solicitud (**CO 04-108.760**), puede verificarse que en la primera casilla el mismo Opositor reconoce que en la presente solicitud, **el desintegrante es adicionado en la primera etapa de preparación de la formulación**, mientras que esa adición del desintegrante es realizada en la tercera etapa del proceso revelado por el documento US 6,294,196, lo cual corrobora el hecho de que si el Opositor hubiera comprendido la invención en su totalidad y hubiera realizado un análisis objetivo y adecuado, desde un inicio habría notado **las diferencias considerables** que existen entre el proceso reclamado por la presente solicitud y aquel revelado por el documento citado; diferencias que se hacen mucho más notables si se tiene en cuenta que con la modificación realizada a la reivindicación de proceso del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio, a saber la nueva reivindicación 8, toda vez que el proceso es ahora mucho más detallado y se caracteriza de una manera más clara.

En conexión con lo anterior, para permitir que el señor Examinador verifique que en efecto el proceso reivindicado por la presente solicitud soluciona el problema técnico planteado (proveer una composición farmacéutica de alta dosis que sea agradable al paciente, para lo cual se requiere disminuir la cantidad de excipientes empleada sin afectar la estabilidad de la formulación), y que esta solución sólo es alcanzada preparando una formulación de acuerdo con el proceso reivindicado en la presente solicitud y no de acuerdo con el proceso revelado por el documento citado (US 6,294,196), me permito presentar los siguientes datos experimentales, resultado de evaluaciones de estabilidad realizadas con tabletas preparadas de acuerdo al proceso revelado en el documento citado (en donde el desintegrante no se adiciona al principio).

Dijé 6
= proceso
≠ desintegrante
reintegrante

Para unas tabletas recubiertas que comprenden 150 mg de Ibandronato de sodio monohidratado preparado de acuerdo al proceso descrito por el arte previo (**WO 97/39755** y **US 6,294,196**) es decir, sin adicionar el desintegrante en el primer paso de granulación (fase interna), sino adicionándolo en las etapas posteriores (fase externa) se obtuvieron los siguientes resultados en las diferentes condiciones de almacenamiento:

Tiempo de Almacenamiento	Temperatura de Almacenamiento	Material de Empaque		
		PVC	TRIPLEX	ALUMINIO
1 mes	25°C / 60% h.r	No grietas	---	---
	30°C / 75% h.r	Grietas	---	---
	40°C / 75% h.r	Grietas	No grietas	No grietas

Tiempo de Almacenamiento	Temperatura de Almacenamiento	Material de Empaque		
		PVC	TRIPLEX	ALUMINIO
3 meses	25°C / 60% h.r	No grietas	No grietas	No grietas
	30°C / 60% h.r	No grietas	No grietas	---
	40°C / 75% h.r	Grietas	Grietas	No grietas
6 meses	25°C / 60% h.r	No grietas	No grietas	No grietas
	30°C / 60% h.r	No grietas	No grietas	---
	30°C / 75% h.r	Grietas	No grietas	No grietas
	40°C / 75% h.r	Grietas	Grietas	No grietas
9 meses	25°C / 60% h.r	No grietas	No grietas	No grietas
12 meses	25°C / 60% h.r	No grietas	No grietas	No grietas
	30°C / 60% h.r	Grietas	Grietas	---
	30°C / 75% h.r	Grietas	Grietas	No grietas
18 mese	25°C / 60% h.r	No grietas	No grietas	No grietas

h.r: humedad relativa

Por su parte, la misma evaluación de estabilidad para las tabletas preparadas de acuerdo al proceso reclamado por la presente solicitud, tuvo como resultado que ninguna de las tabletas presentaba grietas.

De acuerdo con lo anterior, se ha demostrado que la composición reclamada por la presente solicitud, preparada de acuerdo al procedimiento de la presente invención, presenta un **efecto técnico mejorado** lo cual constituye una prueba más de la existencia de Nivel Inventivo para la presente solicitud. Debe además tenerse en cuenta, que no existe ninguna indicación en la referencia citada por el Opositor que le permitiera a la persona versada en la materia llegar a la presente invención, en la cual al haber adicionado el desintegrante en la fase interna y no en la fase externa como enseña el arte previo, se podrían preparar formulaciones de dosis alta de ibandronato que para ser más agradables al paciente se diseñaran con un menor contenido de excipientes y aún así presentarían el efecto mejorado de una mayor estabilidad a la humedad durante el almacenamiento, con respecto a las enseñanzas del estado de la técnica o lo que se pudiera derivar evidentemente de éstas.

De acuerdo con lo anterior, habiendo demostrado que las composiciones reclamadas por la presente invención solucionan un problema relacionado con la necesidad de una formulación de dosis alta de ibandronato con un contenido reducido de excipientes para proveer una forma farmacéutica agradable al paciente que sea estable durante el almacenamiento y que además dicho inconveniente no había sido contemplado en ninguna de las referencias citadas por el Opositor, los argumentos

presentados por el Opositor contra el Nivel Inventivo de la solicitud presentada carecen de fundamento, toda vez que se ha demostrado que con la solución a este problema, **la presente solicitud sí tiene altura inventiva.**

7. **FRENTE A LOS EXCIPIENTES USADOS EN LA FORMULACIÓN:**

En cuanto a los argumentos esgrimidos por el Opositor para desvirtuar el Nivel Inventivo de la presente solicitud fundamentado en que los excipientes usados en la formulación reclamada por la presente solicitud eran conocidos en el estado de la técnica, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho de que claramente los argumentos del Opositor son contradictorios e ilógicos al punto que demuestran ser infundados, pues no tiene sentido afirmar que el empleo de **excipientes conocidos** desvirtúa el Nivel Inventivo de la presente solicitud, cuando no resulta coherente pretender que para el desarrollo de cada formulación se empleen nuevos excipientes en vista de que lo que se busca es un material inerte que cumpla una función específica dentro de la formulación para contribuir a la entrega del principio activo al organismo y no otra función adicional que implique la necesidad de un nuevo compuesto como excipiente. De hecho, en el ámbito farmacéutico existe la tendencia de usar excipientes ya conocidos en el estado de la técnica, que presenten características óptimas para tal fin. Una prueba adicional de esto es dada por el mismo Opositor cuando posteriormente reconoce que "la lactosa es un **importante ingrediente para la industria farmacéutica...** propiedad que la convierte en **excipiente ideal para aplicaciones diversas**".

De acuerdo con lo anterior, es **evidente** que el Opositor admite que para el desarrollo de formulaciones, los excipientes son seleccionados a partir de los ya conocidos de acuerdo con sus propiedades; entonces surge la pregunta ¿Por qué si se reconoció la importancia de los excipientes, así como que el uso de los excipientes específicos contenidos en la composición reclamada por la presente solicitud son ampliamente conocidos pues sus propiedades los convierten en **ideales**, pretende desvirtuar el Nivel Inventivo de la presente solicitud argumentando que los excipientes empleados eran conocidos en el estado de la técnica? En este punto me permito aclarar que en **ningún momento** se están reclamando como nuevos los excipientes, sino **la formulación que contiene una alta dosis de ácido ibandróico** (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) **y unos excipientes con funciones específicas que son descritos con nombre propio en las reivindicaciones dependientes, los cuales se encuentran en cantidades determinadas dentro de dicha composición (y reducidas con respecto a las enseñanzas del arte previo), manteniendo e incluso mejorando la estabilidad a la humedad de la forma farmacéutica durante el almacenamiento.** Por lo tanto, no es válido atribuir una alegada falta de Nivel Inventivo de una solicitud al conocimiento de los excipientes empleados, pues **eso**

implicaría una ilógica necesidad de desarrollar nuevos excipientes para cada formulación diferente que se desarrolle, lo que causaría un innecesario gasto de tiempo y dinero y además implicaría que la investigación y su nexo con la protección de la Propiedad Industrial se aleje del propósito fundamental que es fomentar la investigación para solucionar problemas técnicos relevantes, pues en el caso que nos ocupa, la invención no está planteada para resolver un problema técnico relacionado con la necesidad de encontrar nuevos excipientes, sino con un problema técnico existente en el estado de la técnica, a saber, proveer una formulación de ácido ibandrónico (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) de alta dosis en una forma agradable al consumidor lo cual implica reducir la cantidad de excipientes necesarios sin una pérdida en la estabilidad de la formulación.

En conexión con lo anterior, es claro entonces que el Opositor ha cometido grandes errores de apreciación sobre la materia reivindicada en la presente solicitud, toda vez que además de no haber tenido el cuidado para identificar cual es el verdadero objeto de la misma, con sus argumentos sugiere que cada vez que se desarrolle una formulación deben emplearse excipientes nuevos y diferentes, lo cual en el campo de la **química farmacéutica**, es considerado por cualquier persona con mínimos conocimientos en la materia como algo ilógico e incoherente, por lo cual no es posible desvirtuar el Nivel Inventivo ni la Novedad de la solicitud con base en el uso de excipientes conocidos en el estado de la técnica.

8. **FRENTE AL RANGO DE DOSIFICACIÓN:**

En forma sorprendente, el Opositor establece que la presente invención no es patentable dada la revelación de los principales ingredientes o compuestos de la formulación y de los rangos de cada uno de los componentes principales de la misma.

A este respecto, resulta pertinente señalar una vez más, que se ha demostrado que el **Nivel Inventivo** de la presente solicitud se fundamenta en la solución del problema de la estabilidad de una formulación de alta dosis de ibandronato que tiene un contenido reducido de excipientes, el cual no había sido previamente mencionado ni considerado en el estado de la técnica, y además que describir los componentes de la formulación y sus cantidades dentro de esta es un acto que **contribuye a definir de una manera más clara la invención y en ningún momento puede ser interpretado como un método terapéutico**, pues se están reclamando unos valores preferidos del contenido de los componentes de la formulación. Por lo tanto, es claro que los argumentos consignados en la oposición a este respecto son totalmente infundados y no tienen ninguna base real que sustente la solicitud de negación del beneficio de patente solicitado con base en los argumentos del Opositor.

9. **FRENTE A LA CARACTERIZACIÓN DE LA COMPOSICIÓN EN FUNCIÓN DE LAS PARTES EN PESO DEL INGREDIENTE ACTIVO Y LOS ADITIVOS:**

Con respecto a lo establecido por el Opositor para desvirtuar el Nivel Inventivo de la presente solicitud en relación con que la determinación del contenido de los componentes en la formulación es un proceso rutinario, para lo cual se apoya en las enseñanzas de la Farmacia Remington, considero pertinente señalar a ese despacho que nuevamente, se evidencia un intento del Opositor por confundir y presentar argumentos sin sentido, lo cual evidencia la inexistencia de fallas reales en la presente invención que puedan ser señaladas por el Opositor, ya que éste presenta argumentos que tratan de desviar la atención de ese Despacho a situaciones que no tiene nada que ver con la situación que nos ocupa. De hecho, **cualquier persona con mínimos conocimientos de química** conoce perfectamente que es esencial determinar el contenido de los componentes en la formulación no solo con el fin de proveer una composición reproducible, sino también de establecer que la formulación tendrá un contenido de principio activo que permitirá que actúe como se desea. Por lo tanto, resulta ilógico que el Opositor pretenda desvirtuar el Nivel Inventivo de la presente solicitud alegando que no tiene mérito alguno reclamar dichas cantidades. Si el opositor hubiera comprendido el objeto de la presente solicitud, el problema técnico planteado y la solución dada, habría encontrado inútil presentar el argumento mencionado anteriormente, en vista de que como se ha establecido previamente, era **necesario proveer una formulación con una alta dosis del principio activo de tal manera que para hacerla agradable al consumidor tuviera una cantidad reducida de excipientes y aún así fuera estable para su almacenamiento**. En consecuencia, estos contenidos de los componentes en la formulación constituyen parte de la solución al problema técnico existente y **sí tiene actividad inventiva** el haber llegado a la formulación reclamada. Adicionalmente, al reclamar en las reivindicaciones formulaciones que presentan contenidos específicos de los componentes en mención, se está **caracterizando la invención y se está contribuyendo a definir de una manera clara y concisa** la materia objeto reclamada, tal como establece la Decisión 486 la Comisión de la Comunidad Andina que es requerido para reconocer como patentable una invención.

10. **FRENTE AL SUPUESTO MÉTODO TERAPÉUTICO REIVINDICADO POR LA SOLICITUD:**

En cuanto a la afirmación hecha por el Opositor que contempla que "el empleo de ciertas dosis de bifosfonatos... trasciende el ámbito de la química farmacia para hacer parte de la terapéutica", me permito manifestar que dicha apreciación carece de todo sentido en vista de que el establecer que se reclama una composición con un contenido determinado de principio activo en ningún momento constituye un método terapéutico. Una vez más el Opositor se contradice pues por un lado argumenta que la solicitud carece de Nivel Inventivo puesto que las dosis reclamadas ya eran

conocidas en el estado de la técnica, lo cual permite suponer que en caso de reivindicar una dosis que se encuentre fuera del intervalo de dosis conocido en el arte previo, el Opositor reconocería inmediatamente el Nivel Inventivo de la presente solicitud, y por otro lado argumenta que el hecho de que la invención reclame determinadas dosis inevitablemente constituye un método terapéutico, cuando **una persona medianamente versada en la materia** entiende y reconoce que las composiciones farmacéuticas deben caracterizarse por sus componentes y **siempre será** aún mucho más claro y preciso definir los contenidos de dichos componentes en la composición, y que reclamar una composición farmacéutica determinada en la cual se han definido no solo la naturaleza sino también la cantidad de los componentes **de ninguna manera puede ser interpretado como un método terapéutico.**

Esto demuestra no solo la carencia de una línea de argumentación definida que permita llevar a establecer que como pretende el Opositor, la presente invención carece de Nivel Inventivo, sino también que la posición es **totalmente infundada** en vista de que no existen argumentos claros, concisos y coherentes por parte del Opositor que le puedan ayudar a desvirtuar el Nivel Inventivo de la presente solicitud.

11. CONCLUSIÓN:

Teniendo en cuenta lo anterior, se puede concluir que queda claramente demostrado que las oposiciones presentadas por parte de TECNOQUIMICAS S.A. son completamente infundadas y carentes de relevancia para desvirtuar la Novedad y el Nivel Inventivo de la presente invención. De hecho, las oposiciones se fundamentan en interpretaciones incorrectas, comparaciones erróneas y redacciones fuera de contexto que de ninguna manera son contundentes para desvirtuar la patentabilidad de la presente invención y que, inclusive, resultan contradictorias entre sí, tal como se ha demostrado a lo largo del presente escrito. No existe dentro de las Oposición presentada, ninguna argumentación de fondo que pudiera poner en riesgo la patentabilidad de la invención.

En efecto, se demostró que el requisito de **NOVEDAD** no se ve afectado de ninguna manera por los documentos citados, dado que no existe enseñanza alguna en estas referencias que indique **la formulación de dosis alta de ibandronato (o una sal fisiológicamente segura del mismo) con un contenido reducido de excipientes en la cual el desintegrante se adicione en la primera etapa del proceso de granulación y que dicha formulación sea estable, y un proceso para la preparación de dicha formulación.**

De la misma manera, se demostró en forma contundente que la presente solicitud sí posee el **NIVEL INVENTIVO** requerido frente a los múltiples documentos citados por el Opositor, toda vez que dichas referencias no se encuentran dirigidas a solucionar el mismo problema técnico que es resuelto por la invención bajo estudio, ni pueden proporcionar información técnica relevante que pudiera conducir a una persona versada en la materia a obtener en forma obvia una composición como la reivindicada en la presente solicitud. Adicionalmente, se demostró la existencia de un efecto mejorado para las formulaciones preparadas de acuerdo al proceso reclamado por la presente solicitud, lo cual constituye otra prueba de la existencia de Nivel Inventivo en la presente solicitud.

Finalmente, se señaló que los comentarios del Opositor respecto a los rangos de dosificación como supuesto tratamiento terapéutico no tienen ningún tipo de fundamento a la luz de la información descrita en la solicitud, y que la verdadera intención con este tipo de afirmaciones es la de desviar la atención de ese Despacho con el fin de evitar la concesión del beneficio de patente solicitado.

Por lo anterior, es evidente que los argumentos expuestos por el Opositor son completamente infundados, no poseen sustento técnico o legal alguno y están completamente alejados de los parámetros bajo los cuales se evalúa la patentabilidad de una invención de conformidad con la Decisión 486, por lo que se puede afirmar que presente invención sí cumple con cada uno de los requisitos para gozar del privilegio de patente que se está solicitando, como así lo demuestran los argumentos expuestos anteriormente.

En consecuencia, resulta claro que la presente invención es completamente novedosa e inventiva en su descripción y reivindicaciones, y por lo tanto es claramente patentable sobre los argumentos y las enseñanzas de los documentos citados por el Opositor.

12. Anexo me permito presentar:

- (i) Recibo número 07 - 232 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones aquí expuestas; y
- (ii) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

LLOREDA & CIA. S. A.

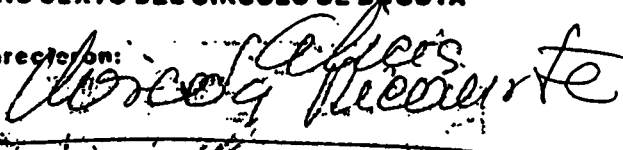
13. En vista de todo lo anterior, ruego a usted declarar infundada la oposición presentada por TECNOQUIMICAS S.A., estudiar la solicitud a la luz de las modificaciones realizadas y de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

ACTA SEXTA DEL
RECORDAMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
DE LA, D.C.
17 ENE 2007
Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

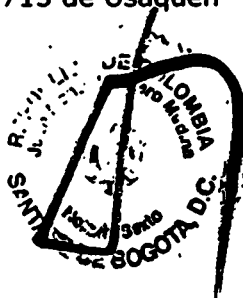
Comparecieron:



quien (os) exhibió(ron) la(s) C.C.

39690713
53215
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constancia
se firma esta diligencia.


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 232
FECHA : ENERO 3 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-108780-00008-0000
Fec: 2007-01-18 13:43:54 Udp: 2020 NUECREACIONE
Ita: 11 PATENTEIYII
Evs: 3/4 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 2/

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	44293366	03/01/2007	5,163,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	99,000.00
	TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque contiene como sustancia activa hasta 250 mg de ácido ibandrónico o sales fisiológicamente seguras del mismo para aplicación oral, en donde el desintegrante se adiciona en el granulado junto con la sustancia activa y con una parte del material de relleno. del p. 106
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el grano 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. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el grano 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. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 caracterizada porque comprende el equivalente de 150 mg de ácido ibandrónico o sales fisiológicamente seguras como sustancia activa.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 caracterizada porque comprende el

equivalente de 100 mg de ácido ibandrónico o sales fisiológicamente seguras como sustancia activa.

6. Una composición farmacéutica caracterizada 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. Una composición farmacéutica caracterizada 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 ^{según se describe en el ejemplo 1 y en el ejemplo 2 de la solicitud} para la preparación de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada 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 ibandróico, una parte de la lactosa monohidrato y hasta un 60% de peso de la cantidad total de celulosa microcristalina y crospovidona;
- c) rociar en granulado 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 granos 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 y talco y polietilenglicol

9. Una composición farmacéutica caracterizada porque es obtenible mediante el proceso de acuerdo con la reivindicación 8.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 04-108760

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 562 DE

FECHA 31 DE MARZO DE 2006 EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 01 DE AGOSTO DEL 2006

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ___ X ___

NO ___



US006294196B1

(12) **United States Patent**
Gabel et al.

(10) **Patent No.:** **US 6,294,196 B1**
 (45) **Date of Patent:** **Sep. 25, 2001**

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION
 CONTAINING DIPHOSPHONIC ACID OR
 SALT THEREOF**

5,681,590 10/1997 Bechard et al. .
 5,882,656 3/1999 Bechard et al. .

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

(75) **Inventors:** **Rolf-Dieter Gabel, Schwetzingen;**
Walter Preis, Neustadt; Heinrich
Woog, Laudenbach, all of (DE)

0 275 468 7/1988 (EP) .
 WO 93/21907 11/1993 (EP) .
 0 583 470 2/1994 (EP) .
 0 625 355 11/1994 (EP) .
 WO 93/09785 5/1993 (WO) .
 WO 93/21907 11/1993 (WO) .
 WO 94/05297 3/1994 (WO) .
 WO 94/12200 6/1994 (WO) .
 WO 95/29679 11/1995 (WO) .
 WO 96/41618 12/1996 (WO) .
 WO 97/39755 10/1997 (WO) .
 WO 00/21540 4/2000 (WO) .
 WO 00/21541 4/2000 (WO) .

(73) **Assignee:** **Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, NJ**
(US)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
 patent is extended or adjusted under 35
 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** **09/413,990**

(22) **Filed:** **Oct. 7, 1999**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Oct. 9, 1998 (EP) 98119102

(51) **Int. Cl.⁷** **A61K 9/20; A61K 9/48,**
A61K 9/14; A61K 9/28; A61K 31/66

(52) **U.S. Cl.** **424/464; 424/465, 424/466;**
424/451; 424/452; 424/441; 424/489; 514/108

(58) **Field of Search** **424/489, 451,**
424/464, 465, 452, 466, 441; 514/108

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,624,947 11/1986 Blum et al. .
 4,711,880 12/1987 Stahl et al. .
 4,798,725 1/1989 Patel .
 4,859,472 * 8/1989 Demmer et al. 424/489
 4,927,814 5/1990 Gall et al. .
 4,939,130 7/1990 Jaeggi et al. .
 4,980,171 12/1990 Fels, et al. .
 5,356,941 10/1994 Bechard et al. .
 5,525,354 6/1996 Posti et al. .
 5,622,721 4/1997 Dansereau et al. .
 5,662,918 9/1997 Winter et al. .

OTHER PUBLICATIONS

English Abstract for Document B1.
 English Abstract for Document B2.
 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Printing Com-
 pany, Easton, PA pp. 1604-1615 (1985).
 Abstract corresponding to WO 97/39755.

* cited by examiner

Primary Examiner—Thurman K. Page
Assistant Examiner—Amy E Pulliam
 (74) *Attorney, Agent, or Firm*—George W. Johnston;
 William H. Epstein; Arthur D. Dawson

(57) **ABSTRACT**

The invention relates to a solid pharmaceutical form of
 administration containing a diphosphonic acid or a physi-
 ologically compatible salt thereof as the active substance,
 wherein the active substance is present in granulate form,
 optionally together with pharmaceutical adjuvants in the
 inner phase, and the outer phase contains a lubricant in the
 form of less than 5% by weight of stearic acid relative to the
 total weight of the form of administration.

8 Claims, No Drawings

1

PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING DIPHOSPHONIC ACID OR SALT THEREOF

BACKGROUND OF THE INVENTION

The invention relates to a solid pharmaceutical form of administration containing a diphosphonic acid, a physiologically compatible salt or hydrate thereof as the active substance and stearic acid as lubricant in the outer phase. The invention also relates to a process for preparing the form of administration.

Pharmaceutical forms of administration of diphosphonic acids are known for treatment of calcium metabolism diseases. Drugs containing these active substances are used for treating hypercalcaemia and also for treating tumor osteolysis resulting from bone metastases. They can also be successfully used for treatment of osteoporosis and resulting pain.

Since the active substances for treating diseases of this kind frequently have to be administered over a long period, oral application is very advantageous since it is usually more acceptable to the patient.

Oral forms of administration are known in the case of some diphosphonic acids and salts thereof. For example EP-B 0 275 468, EP-B 0 625 355 (both Boehringer Mannheim) and WO 93/21907 (Leiras Oy) disclose pharmaceutical preparations containing clodronic acid (dichloromethylene diphosphonic acid) or salts thereof. WO 93/09785 (Procter & Gamble Pharmaceuticals) discloses oral forms of administration of risedronate (the salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid). WO 93/21907 and WO 93/09785 describe oral forms of administration provided with a coating which dissolves only at pH above 5 or 5.5. The aim is to ensure that the forms of administration travel through the stomach and the active principle is released only in the intestinal tract.

The solid forms of administration of diphosphonic acids or salts thereof described in the prior art contain the active substance and selected pharmaceutical adjuvants, with which the active principle must be compatible, in the inner phase and selected pharmaceutical adjuvants in the outer phase, more particularly for ensuring that the preparation can be easily processed in a capsule-filling machine or tablet press. For example EP-B 0 275 468 describes clodronate-containing drugs with a high proportion of 80-95% active substance, a filler content of 2-10% and a lubricant content of 0-5% in the granulate, to which is added an outer phase in the form of a lubricant, preferably magnesium stearate and talcum, in a proportion of 1-5%.

During the development of a capsule or tablet or other solid form of administration, special attention is usually paid to the adjuvants in the outer phase.

The selection and proportion of a suitable lubricant in the outer phase is particularly important, since it has great influence on the physical properties of the forms of administration under development. The choice and proportion determine whether the substance filling the capsule or tablet can be processed without difficulty on a suitable machine over a prolonged period or whether the tablets stick to the compression moulding dies in the machine. Sufficient lubri-

2

cant must therefore be added to the outer phase. If however the proportion of lubricant is too high, there may be other adverse effects. For example the granulate may become so water-repellent that the resulting drug disintegrates only slowly and the desired dissolution rate (practically complete release of the active substance after 30 minutes) is not reached.

The following known lubricants can be used in the outer phase: magnesium stearate, calcium stearate, talcum, sodium stearyl fumarate, macrogol or hydrogenated esters of fatty acids with glycerine and stearic acid.

For example in EP-B 0 275 468, which describes oral forms of administration for clodronate, magnesium stearate and talcum are together used as a lubricant in the outer phase. EP-B 0 625 355 (Boehringer Mannheim GmbH) discloses magnesium stearate as the only lubricant in the outer phase of clodronate forms of administration. WO 93/21907 (Leiras Oy, clodronate) Example 1, describes the use of talcum and magnesium stearate as a lubricant in the outer phase and stearic acid as a lubricant in the inner phase. WO 93/09785 (Procter & Gamble, risedronate) Example 3, discloses stearic acid lubricant in a proportion of 5.8% by weight relative to the tablet core.

It has been found, however, that particularly when the proportions of active substance are low, the lubricant or the concentrations thereof are not optimum, since dissolution rates of 85% after 30 minutes, indicating uniform and almost complete release of the active substance, are not obtained or else the dissolution rates fall rapidly after stress through heating above room temperature.

SUMMARY OF THE INVENTION

The object of the invention therefore is to develop a pharmaceutical form for administration as a unit dose, i.e., a pharmaceutical form of administration in which the active substances are diphosphonic acids or physiologically compatible salts thereof and which is stable enough for the active substance to be released uniformly and almost completely within 30 minutes and for no reduction in the rate of dissolution to occur even after temperature stress. This should apply both to high and low contents of active substance in the form of administration.

Surprisingly it has been found that solid forms of administration containing less than 5% by weight of stearic acid lubricant in the outer phase, relative to the total weight of the form of administration, e.g. 0.1 to 4.9% by weight, have dissolution rates of at least 85% after 30 minutes, and the rates do not change even after weeks of exposure to temperatures of 40-50° C. This applies both to low and to high contents of active substance in the form of administration.

Less than 5% by weight stearic acid in the outer phase, relative to the total weight of the form of administration, results on the one hand in a sufficient lubricant effect, so that the tablet or capsule filler does not stick to the processing machines, and on the other hand the granulated active substance does not become water-repellent.

This aspect of the invention therefore relates to solid pharmaceutical dosage forms in which the active substance is a diphosphonic acid or a physiologically compatible salt thereof, wherein the active substance in granulate form,

3

optionally together with pharmaceutical adjuvants, is present in the inner phase and the outer phase contains a lubricant in the form of stearic acid in proportions of less than 5% by weight relative to the total weight of the form of administration.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In accordance with the present invention, the outer phase of the pharmaceutical form of administration contains a lubricant in the form of stearic acid in proportions of less than 5% by weight relative to the total weight of the form of administration. Preferably, the form of administration contains stearic acid in a proportion of 0.1 to 3%, particularly 0.9 to 3% by weight, relative to the total weight of the form of administration. Particularly, preferably stearic acid is added in a proportion of 1.5 to 2.7% by weight relative to the total weight of the form of administration, in which case the rate of release will be at least 90% (determined by the Paddle method after the USP).

The granulated active substance can contain pharmaceutically acceptable adjuvants and/or additives such as lactose, starch, glucose, mannitol, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose or other substances known for this purpose in the art.

The form of administration according to the invention can also contain other pharmaceutical adjuvants in the outer phase, more particularly a disintegrating agent, all known disintegrating agents being usable. More particularly cross-linked polyvinyl pyrrolidone (Crospovidone USPNF) is a preferred disintegrating agent for the purposes of the invention.

The following bisphosphonates are active substances which can be used according to the invention in the form of free acids or pharmaceutically compatible salts or hydrates, particularly sodium salts:

(4-amino-1-hydroxybutylidene)bis-phosphonate (alendronate), (Dichloromethylene)bis-phosphonate (clodronate), [1-hydroxy-3-(1-pyrrolidinyl)-propylidene]bis-phosphonate (EB-1053), (1-hydroxyethylidene)bis-phosphonate (etidronate), [1-hydroxy-3-(methyl pentyl amino)propylidene]bis-phosphonate (ibandronate), [Cycloheptylamino]-methylene]bis-phosphonate (incadronate), (6-amino-1-hydroxyhexylidene)bis-phosphonate (neridronate), [3-(dimethylamino)-1-hydroxypropylidene]bis-phosphonate (olpadronate), (3-amino-1-hydroxypropylidene)bis-phosphonate (pamidronate), [1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylene]bis-phosphonate (risedronate), [[(4-chlorophenyl)thiol]-methylene]bis-phosphonate (tiludronate), [1-hydroxy-2-imidazo-(1,2-a)pyridin-3-yl ethylidene]bis-phosphonate (YH 529), [1-hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl)ethylidene]bis-phosphonate (zoledronate). Ibandronate, etidronate, clodronate, risedronate, pamidronate or alendronate or free acids thereof are preferred active substances according to the invention. These substances and production thereof are known and described e.g. in the following references: U.S. Pat. No. 4,705,651 (Alendronate), U.S. Pat. No. 4,927,814 (Ibandronate), U.S. Pat. Nos. 3,468,935, 3,400,147, 3,475,486 (Etidronate), O. T. Quimby et al., J. Org. Chem. 32, 4111 (1967) (Clodronate), U.S. Pat. No. 4,505,321 (Risedronate) and U.S. Pat. Nos. 4,134,969 and 3,962,432 (Pamidronate).

4

The proportion of active substance in the form of administration according to the invention can be up to 95% by weight relative to the total weight of the form of administration. Active substance contents of 0.2-30% by weight, relative to the total weight of the form of administration, are particularly preferred. The method according to the invention can particularly preferably be used to make oral forms of administration containing 0.25-100 mg of active substance per unit dose, particularly up to 50 mg per unit dose. The term "unit dose" denotes the discrete form of administration, i.e. the individual tablet or capsule.

Particularly preferred according to the invention is a form of administration in which the active substance is ibandronic acid-(1-hydroxy-3-(N-methyl-N-pentyl)amino-propyl-1,1,1-diphosphonic acid)- or physiologically compatible salts thereof, e.g. the sodium salt. In accordance with the present invention, the terms physiologically compatible salt and pharmaceutically acceptable salt are interchangeable.

In order to prepare the form of administration according to the invention, the components in the bowl are mixed. The active substance, preferably together with a conventional binder such as starch paste or polyvinyl pyrrolidone K25, and optionally with addition of pharmaceutically acceptable additives and adjuvants (excipients of the inner phase), is granulated wet, preferably with water. The wet granulate is then dried and screened.

The outer phase is then added to the granulate. Either the components of the outer phase (stearic acid and adjuvant(s)), are first mixed together and added to the granulate in a further step, or the stearic acid and any other adjuvant(s) in the outer phase are added individually and directly to the granulate. The inner phase comprises about at least 80% (particularly preferred 85%) of the total weight of the dosage form, and the outer phase comprises from about 0.1% to about 20% (particularly preferred 15%) of the total weight of the dosage form.

The pharmaceutical compositions of the present invention can be processed according to conventional techniques to produce solid unit dosage forms, for example, tablets, chewing tablets, effervescent tablets, film tablets, dragees and pellets or filled into hard gelatine capsules or sachets. The mixture according to the invention can easily be processed using automatic equipment and then compressed to form tablets or filled into conventional gelatine capsules. Tablets so prepared may be coated with conventional films such as described, e.g., in WO 97/39755.

Accordingly, the invention also relates to a process for producing a solid pharmaceutical form of administration in which the active substance is a diphosphonic acid or a physiologically compatible salt thereof, wherein the active substance is processed by known methods with pharmaceutical adjuvants to obtain a granulate, less than 5% by weight of stearic acid lubricant is added to the resulting inner phase, and optionally further adjuvants are added to the mixture and the mixture is filled into capsules or compressed to form tablets.

The tablets and capsule sizes are preferably so chosen as to give an amount of active substance of 0.25-100 mg per unit dose. This determines the size of the form of administration according to the invention, depending on the bio-

US 6,294,196 B1

5

logical potency of the active substances and any adjuvants capable of increasing it.

The forms of administration produced according to the invention, containing less than 5% by weight stearic acid in the outer phase, result in free-flowing, pourable compositions and do not adhere to the moulds or tools when compressed or filled into capsules.

In comparative tests using magnesium stearate lubricant in identical quantities in the outer phase, an in vitro release rate of 56% was found after 30 minutes. If these capsules were additionally heat-stressed at 40–50° C. in a drying cupboard for several weeks and the rate of release was measured again, the 30-minute value fell to below 30%.

The invention will be additionally described in the following examples without being limited thereto.

Comparative Example 1

Production of 5.0 mg capsules containing 1.8% by weight magnesium stearate lubricant.

Item	Composition	(mg/capsule)
1	Na-Ibandronate, monohydrate	5.63
2	Lactose 200 (D80)	19.37
3	Lactose D30	249.00
4	Polyvinyl pyrrolidone K25	9.00
5	Lactose D30	128.00
6	Polyvinyl pyrrolidone, cross-linked	25.00
7	Magnesium stearate	8.00
Weight		444.00

The amount of active substance is equivalent to 5.0 mg free acid.

Processing

A preliminary mixture was made from the active substance (Item 1) and lactose 200 (Item 2). The preliminary mixture was then wet granulated with additional adjuvants such as lactose D30 (Item 3), using polyvinyl pyrrolidone binder (Item 4). Additional lactose (Item 5) was then mixed with the granulate after drying and screening. The additives for the outer phase (Items 6 and 7) were then added individually to the mixture.

The resulting substance was filled into capsules in suitable machines. The capsules were tested as part of in-process control and immediately after production had an in vitro release rate of 56% after 30 minutes. The release rate was determined by the Paddle method after the USP.

Comparative Example 2

Production of 5.0 mg capsules containing 0.91% by weight magnesium stearate lubricant.

Item	Composition	(mg/capsule)
1	Na-Ibandronate, monohydrate	5.63
2	Lactose D80	19.37
3	Lactose D30	249.00

6

-continued

Item	Composition	(mg/capsule)
4	Polyvinyl pyrrolidone K25	9.00
5	Lactose D30	128.00
6	Polyvinyl pyrrolidone, cross-linked	25.00
7	Magnesium stearate	4.00
Weight		440.00

The amount of active substance is equivalent to 5.0 mg free acid.

The capsules were produced as in Comparative Example 1.

The result for in vitro release after 30 minutes was 56%.

The capsules in Comparative Examples 1 and 2 were heat-stressed at 50° C. in a drying oven for a number of weeks, after which the release rate was determined again. This fell to a 30-minute value below 30%.

Example 1

Production of 5.0 mg capsules according to the invention containing a) 0.9 and b) 1.8% by weight stearic acid lubricant.

Item	Composition	a)(mg/capsule)	b)(mg/capsule)
1	Na-Ibandronate, monohydrate	5.63	5.63
2	Lactose D80	19.37	19.37
3	Lactose D30	249.00	249.00
4	Polyvinyl pyrrolidone K25	9.00	9.00
5	Lactose D30	128.00	128.00
6	Polyvinyl pyrrolidone, cross-linked	25.00	25.00
7	Stearic acid	(0.9%)4.00	(1.8%)8.00
Weight		440.00	444.00

The amount of active substance is equivalent to 5.0 mg free acid.

The capsule-filling material was produced as in Comparative Examples 1 and 2. As in these Examples, the additives 6 and 7 constituted the outer phase.

After drying and screening, the material was filled into size 0 capsules.

The result for in vitro release after 30 minutes was

- a) 90% for the batch containing 4.0 mg stearic acid and
- b) 101% for the batch containing 8.0 mg stearic acid

The capsules in the present Example 1 were also heat-stressed at 50° C. in a drying oven for a number of weeks. The rates of dissolution were then determined and were the same as before heat-stressing.

Example 2

Production of 20 mg tablets according to the invention containing 2.5% by weight stearic acid lubricant.

Item	Composition	(mg/tablet)
1	Na-Ibandronate	21.38
2	Lactose D30	45.52
3	Hydroxypropyl methyl cellulose	2.00
4	Cellulose, microcrystalline	3.00
5	Polyvinyl pyrrolidone, cross-linked	5.50
6	Stearic acid	(2.5%) 2.00
Weight		79.40

The amount of active substance is equivalent to 20.0 mg of free acid.

Processing

The active substance was mixed with the adjuvants (Items 2, 3 and 4) and wet granulated with water. A mixture constituting the outer phase (Items 5 and 6) was added to the granulate after drying and screening. The material ready for compressing was then compressed to form tablets.

The resulting tablets were tested for the in vitro release rate immediately after production. The value after 30 minutes was 102%.

Example 3

Production of 50 mg tablets according to the invention containing 2.5% by weight stearic acid lubricant.

Item	Composition	(mg/tablet)
1	Na-Ibandronate	53.45
2	Lactose D30	113.80
3	Hydroxypropyl methyl cellulose	5.00
4	Cellulose, microcrystalline	7.50
5	Polyvinyl pyrrolidone, cross-linked	13.75
6	Stearic acid	(2.5%) 5.00
Weight		198.50

The amount of active substance is equivalent to 50.0 mg of free acid.

Processing

The active substance was mixed with the adjuvants (Items 2, 3 and 4) and wet granulated with water. The constituents of the outer phase (Items 5 and 6) were individually mixed with the granulate after drying and screening. The material ready for pressing was then compressed to form tablets.

During tests on stability at various temperatures up to 40° C., the rate of release was repeatedly determined after various time intervals. Even after 26 weeks at temperatures of 40° C., there were no observable differences from the original rate of release.

Example 4

Production of ibandronate 1.0 mg tablets after granulation in a fluidised bed (batch size for 60 000 tablets).

Item	Composition	g
1	Na-Ibandronate	64.14
2	Lactose	4405.36
3	Polyvinyl pyrrolidone	150.00
4	Cellulose, microcrystalline	900.00
5	Polyvinyl pyrrolidone, cross-linked	300.00
6	Stearic acid	120.00
7	Colloidal SiO ₂	60.0
Total		5540.50

Lactose and 600 g microcrystalline cellulose were granulated with an aqueous solution of polyvinyl pyrrolidone and ibandronate in a fluidised-bed granulator (Aeromatic type). The wet granulate was dried in the fluidised bed (Aeromatic type), passed through a 1.0 mm screen, mixed with disintegrant, lubricant, flow-regulator and 300 g microcrystalline cellulose (Turbula-type mixer, mixing time 10 minutes) and converted into tablets in a tableting press (Korsch type) having a capacity of 60,000 tablets per hour.

The amount of active substance per tablet is equivalent to 1.0 mg of free acid.

Example 5

Production of ibandronate 2.5 mg film coated tablets after granulation in a fluidised bed

Item	Composition	mg/coated tablet
1	Na-Ibandronate monohydrate	2.813
2	Lactose monohydrate	71.687
3	Polyvinyl pyrrolidone	2.500
4	Cellulose, microcrystalline	15.000
5	Polyvinyl pyrrolidone, cross-linked	5.000
6	Stearic acid	2.000
7	Colloidal SiO ₂	1.000
8	Core Weight	100.000
8	Coating material (dry weight)	4.000
Total Weight		104.000

The amount of active substance per tablet is equivalent to 2.5 mg of free acid.

Lactose and a part (2/3) of the microcrystalline cellulose were granulated with an aqueous solution of polyvinyl pyrrolidone and ibandronate in a fluidised-bed granulator (Aeromatic type). The wet granulate was dried in the fluidised bed (Aeromatic type), passed through a screen, mixed with disintegrant, lubricant, flow-regulator and the rest of the microcrystalline cellulose and converted into tablets in a tableting press.

Example 6

Production of ibandronate 20 mg film coated tablets after granulation in a fluidised bed

Item	Composition	mg/coated tablet
1	Na-Ibandronate monohydrate	22.500
2	Lactose monohydrate	52.000
3	Polyvinyl pyrrolidone	2.500
4	Cellulose, microcrystalline	15.000

-continued

Item	Composition	mg/coated tablet
5	Polyvinyl pyrrolidone, cross-linked	5.000 5%
6	Stearic acid	2.000
7	Colloidal SiO ₂	1.000
8	Core Weight	100.000
	Coating material (dry weight)	4.000
	Total Weight	104.000

The amount of active substance per tablet is equivalent to 20 mg of free acid.

Lactose, a part (2/3) of the microcrystalline cellulose and ibandronate were granulated with an aqueous solution of polyvinyl pyrrolidone in a fluidised-bed granulator (Acromatic type). The wet granulate was dried in the fluidised bed (Acromatic type), passed through a screen, mixed with disintegrant, lubricant, flow-regulator and the rest of the microcrystalline cellulose and converted into tablets in a tableting press and coated using conventional equipment.

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition in solid unit dosage form, said dosage form comprising an inner phase containing as the active substance ibandronic acid, or a physiologically compatible salt or hydrate thereof, said active substance being present in the dosage form in an amount of from about 0.2% to 30% by weight of the dosage form, and an outer phase containing stearic acid in an amount of about less than 5% by weight of the dosage form, wherein said

inner phase comprises about at least 80% by weight of the dosage form and said outer phase comprises from about 0.1% to 20% by weight of the dosage form.

2. The composition according to claim 1, wherein the outer phase of the dosage form contains stearic acid in an amount of from about 0.1 to about 3% by weight of said dosage form.

3. The composition according to claim 1, wherein the outer phase of the dosage form contains stearic acid in an amount of from about 0.98 to about 3% by weight of said dosage form.

4. The composition according to claim 1, wherein the outer phase of the dosage form contains stearic acid in an amount of from about 1.5 to about 2.7% by weight of said dosage form.

5. The composition according to claim 1, wherein the active substance is present in said dosage form in an amount of from about 0.5 to about 50 mg.

6. The composition according to claim 1, wherein the outer phase of said dosage form contains a disintegrating agent.

7. The composition according to claim 6, wherein the disintegrating agent is cross-linked polyvinyl pyrrolidone.

8. The composition according to claim 1, wherein said solid unit dosage form is selected from the group consisting of tablets, capsules, film tablets, dragees, pellets, effervescent tablets, chewing tablets and granulates in sachets.

* * * * *

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



1 0000 000001 00 0000 0000 0001 00 0000 0000 0000 0000 0000 0000 0000 0000

(43) International Publication Date
11 January 2001 (11.01.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/01991 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 31/663, 9/20, A61P 19/10 (74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US00/17569 (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) International Filing Date: 27 June 2000 (27.06.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/141,987 1 July 1999 (01.07.1999) US (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (*for US only*): CHEN, Tzyy-Show, H. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). KATDARE, Ashok, V. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). NYAIRO, Thomas, G. [KE/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

Published:

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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

WO 01/01991 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL TABLETS

(57) Abstract: The present invention relates to novel pharmaceutical tablets useful for administering pharmaceutical active ingredients, such as bisphosphonates. These tablets have improved surface properties which can aid esophageal transit, thereby reducing the potential for adverse gastric intestinal effects. The present invention also relates to processes for making said novel pharmaceutical tablets.

TITLE OF THE INVENTION
PHARMACEUTICAL TABLETS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

5 The present application claims priority of U.S. provisional application
Serial No. 60/141,987, filed July 1, 1999.

FIELD OF THE INVENTION

10 The present invention relates to novel pharmaceutical tablets. These
tablets have improved surface properties which can aid esophageal transit, thereby
reducing the potential for adverse gastrointestinal effects. These compositions are
useful for administering pharmaceutical active ingredients, such as bisphosphonates.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 The pharmaceutical industry employs various methods for
compounding pharmaceutical agents into oral tablet formulations. Standard methods
for tablet formulation of bisphosphonic acids, however, suffer serious difficulties.

20 In particular, bisphosphonic acids which bear a basic nitrogen-
containing functionality may interact with the lactose of standard formulations
resulting in discoloration, instability and potency loss. This degradation of the active
ingredient is particularly pronounced in the presence of water and/or elevated
temperatures. It is speculated that this incompatibility is specifically due to the
Maillard (or "browning") reaction in which the free amino group of the bisphosphonic
acid reacts with the "glycosidic" hydroxyl group of a sugar (such as lactose)
25 ultimately resulting in the formation of brown pigmented degradates. Although this
problem may be avoided by the elimination of lactose, the use of lactose as an inert
diluent is generally desirable.

30 The present invention solves this problem by providing a tablet
formulation and process therefore that avoids such interaction between the
bisphosphonic acid and the lactose in the formulation. In addition the present
invention provides a processing advantage since it requires only blending of the
ingredients without granulation or addition of water prior to compression.

35 In addition to compounding problems, bisphosphonates are poorly
absorbed from the gastrointestinal tract. See B.J. Gertz et al., *Clinical Pharmacology*
of Alendronate Sodium, Osteoporosis Int., Suppl. 3: S13-16 (1993) and B.J. Gertz et

occurrence of adverse effects. The discontinuous wax coating or polishing also has the advantage over enteric coated tablets of not interfering with the bioavailability of the active ingredient. Thus, the current invention provides a dosage form that eases and/or eliminates patient discomfort after dosing while maintaining the bioavailability of the active ingredient.

It is an object of the invention to provide a pharmaceutical composition, preferably a tablet comprising: an active ingredient, said active ingredient being a bisphosphonic acid or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; excipients, said excipients comprising a diluent, a binder, a disintegrant and a lubricant; and a discontinuous wax polish.

It is another object of the present invention to provide a process for the preparation of a tablet as described above.

These and other objects will become apparent to those of ordinary skill from the teachings provided herein.

The application refers to a number of publications, patents and patent applications the contents of which are hereby incorporated by reference in their entirety.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to novel pharmaceutical compositions, particularly tablets. These compositions have improved surface properties which can aid esophageal transit, thereby reducing the potential for adverse gastrointestinal effects. These compositions are useful for administering pharmaceutical active ingredients, such as bisphosphonates.

In one embodiment, the present invention relates to a pharmaceutical tablet, comprising:

- (a) from about 0.5 to 40% by weight of an active ingredient selected from the group consisting of a bisphosphonic acid or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; and
- (b) from about 60 to 99.5% by weight of excipients, said excipients comprising a diluent selected from the group consisting of anhydrous lactose or hydrous fast flow lactose, or mixtures thereof, a binder, a disintegrant, a lubricant; and a wax.

In another embodiment, the present invention relates to a process for the preparation of a pharmaceutical tablet comprising;

(a) forming a mixture by mixing an active ingredient selected from the group consisting of a bisphosphonic acid or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, with a diluent, selected from the group consisting of anhydrous lactose or hydrous fast flow lactose, or mixtures thereof, a dry binder, a disintegrant, and optionally one or more additional ingredients selected from the groups consisting of: compression aids, flavors, flavor enhancers, sweeteners and preservatives;

(b) lubricating the mixture with a lubricant;

(c) compressing the resultant lubricated mixture into a desired tablet form; and

(d) coating the desired tablet with a wax to form a discontinuous wax polish.

All percentages and ratios used herein, unless otherwise indicated, are by weight. The invention hereof can comprise, consist of, or consist essentially of the essential as well as optional ingredients, components, and methods described herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to novel pharmaceutical compositions, particularly tablets, that are useful for administering pharmaceutical active ingredients, such as bisphosphonates. The compositions of the present invention are coated with a discontinuous wax polish that enables the compositions to have improved surface properties such as rapid esophageal transit of the composition, which reduces the potential for adverse gastrointestinal effects. The improved surface properties due to the discontinuous wax polish also enable the compositions to maintain the bioavailability of the active ingredient, thereby preserving the active ingredient's potency.

The present invention is characterized by pharmaceutical compositions comprising from about 0.5 to 40% by weight of an active ingredient, said active ingredient being a bisphosphonic acid or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; from about 60 to 99.5% by weight of excipients, said excipients comprising a diluent selected from the group consisting of anhydrous lactose or hydrous fast flow lactose, a binder, a disintegrant, a lubricant; and a discontinuous wax polish.

Preferably, the bisphosphonic acid or pharmaceutically acceptable salt or ester thereof is a nitrogen containing bisphosphonate or pharmaceutically acceptable salt thereof.

more in
direct to regular
size, in gram to

More preferably, the nitrogen containing bisphosphonate or pharmaceutically acceptable salt thereof is selected from the group consisting of:

4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid;
 N-methyl-4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid;
 5 4-(N,N-dimethylamino)-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonic acid;
 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonic acid;
 3-(N,N-dimethylamino)-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonic acid;
 10 ~~1-hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)propylidene-1,1-bisphosphonic acid;~~
 1-hydroxy-2-[3-pyridyl]ethylidene-1,1-bisphosphonic acid; and
 4-(hydroxymethylene-1,1-bisphosphonic acid)piperidine;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 More preferably, the nitrogen containing bisphosphonic acid or pharmaceutically acceptable salt thereof is 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Most preferably, the nitrogen containing bisphosphonic acid or pharmaceutically acceptable salt thereof is 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid monosodium salt trihydrate.

20 The present invention is also characterized by to pharmaceutical compositions comprising from about 0.5 to 40% by weight of an active ingredient, said active ingredient being a bisphosphonic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof; from about 60 to 99.5% by weight of excipients, said excipients comprising a diluent selected from the group consisting of anhydrous lactose or hydrous fast flow lactose, a binder, a disintegrant, a lubricant; and a discontinuous wax polish; wherein said pharmaceutical composition is in a desired tablet form.

25 Preferably, the bisphosphonic acid or pharmaceutically acceptable salt thereof is a nitrogen containing bisphosphonate or pharmaceutically acceptable salt thereof.

30 More preferably, the nitrogen containing bisphosphonate or pharmaceutically acceptable salt thereof is selected from the group consisting of:

4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid;
 N-methyl-4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid;

Tablets are prepared using standard mixing and formation techniques as described in U.S. Patent No. 5,358,941, to Bechard et al., issued October 25, 1994, which is incorporated by reference herein in its entirety. The tablets are polished with a discontinuous film of the desired wax using a coating pan, a coating column, a
 5 blender, or equivalent equipment.

For example, tablets containing about 10 mg or 70 mg of alendronate monosodium trihydrate, on an alendronic acid active basis, are prepared using the following relative weights of ingredients.

10		<u>10 mg Tablet</u>	<u>70 mg Tablet</u>
	<u>Ingredient</u>	<u>Per Tablet</u>	<u>Per Tablet</u>
15	Alendronate Monosodium Trihydrate	13.05 mg	91.37 mg
	Anhydrous Lactose, NF	104 mg	114 mg
	Microcrystalline Cellulose, NF	80 mg	140 mg
20	Magnesium Stearate, NF	1 mg	1.75 mg
	Croscarmellose Sodium, NF	2 mg	3.5 mg
	Carnauba Wax	0.2 mg	0.2 mg

The resulting tablets are useful for administration in accordance with
 25 the methods of the present invention for inhibiting bone resorption.

Similarly, tablets comprising other relative weights of alendronate, on an alendronic acid active basis are prepared: e.g., tablets containing about 5, 8.75, 17.5, 35 and 140 mg per tablet. Also, tablets containing other bisphosphonates at appropriate active levels are similarly prepared: e.g., cimadronate, clodronate,
 30 tiludronate, etidronate, ibandronate, risedronate, piridronate, pamidronate, zolendronate, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Also, tablets containing combinations of bisphosphonates are similarly prepared.

D3

United States Patent [19][11] **4,073,838****Barnickel et al.**[45] **Feb. 14, 1978****[54] GRANULATING PROCESS**

[75] Inventors: **Heinrich Barnickel; Winfrid Sigh;
Jorg Schwable**, all of Biberach an der
Riss, Germany

[73] Assignee: **Boehringer Ingelheim GmbH,
Ingelheim am Rhein, Germany**

[21] Appl. No.: **688,104**

[22] Filed: **May 19, 1976**

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 496,864, Aug. 12,
1974, abandoned.

[51] Int. Cl.² **B01J 2/16**

[52] U.S. Cl. **264/37; 264/117**

[58] Field of Search **264/117, 118, DIG. 51,
264/37**

[56] References Cited**U.S. PATENT DOCUMENTS**

2,938,233 5/1960 Nack et al. 264/7
3,880,968 4/1975 Kaspar et al. 264/117

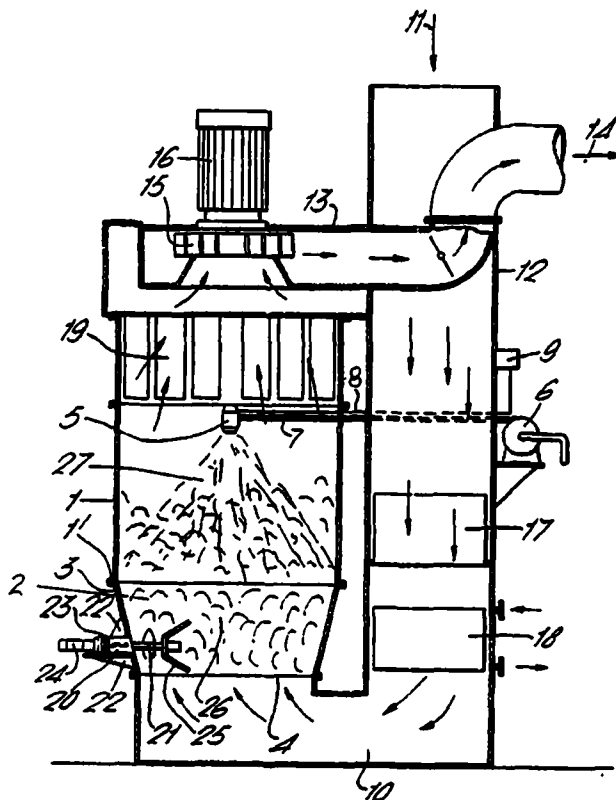
Primary Examiner—Robert F. White

Assistant Examiner—James R. Hall

Attorney, Agent, or Firm—Hammond & Littell

[57]**ABSTRACT**

A batch process for forming a granulate of predetermined granule size distribution from a powdered solid substance or, a mixture of powdered solid substances, which comprises the steps of (a) blowing hot air upwardly through a batch of said mixture of powdered substances to form a fluidized bed having a lower portion and an upper portion, (b) spraying into the upper portion of said fluidized bed a hot bonding liquid at a rate sufficient to cause the particles of the powdered substances to coalesce and initiate a buildup of granules, (c) simultaneously breaking down the built-up granules in the lower portion of the fluidized bed by impact with rigid blades moving at high speed to establish an equilibrium between build-up and break-down of granules, the granule build-up rate slightly exceeding the break-down rate, and (d) recovering the granulate when the desired granule size distribution has been achieved.

4 Claims, 1 Drawing Figure

4,073,838

1

GRANULATING PROCESS

This is a continuation-in-part of copending application Ser. No. 496,864 filed Aug. 12, 1974, now abandoned.

This invention relates to a novel granulating process by the fluidized bed method.

BACKGROUND OF THE INVENTION

It is known that pharmaceutical preparations can be produced as uniform granules from a mixture of powdered ingredients, which powdered ingredients are of different particle size, bulk density, and specific weight and are present in differing proportions. The powdered ingredients are placed into a closed container having a perforated base through which heated air is driven by a fan from below the base. This air flow is so regulated in relation to the container and the powdered mixture therein that the powder particles are upheld or suspended in what is known as a fluidized bed. A thorough mixing of the individual powder particles takes place in the fluidized bed. Subsequently, or simultaneously, there is sprayed into the fluidized bed, by means of a nozzle a liquid which usually contains a binder. Powder components are dissolved by the liquid, so that subsequently they can act as binding agents. When drops of liquid are combined with powder particles, the particles are able to adhere to other powder particles by means of liquid bonds. The liquid evaporates as a consequence of the high air throughput, and bonds of solid material are formed between the powder particles, by crystallization of the substances dissolved within the liquid or by hardening of the binders.

In contrast to other known granulating techniques, wherein the granules are formed by the pulverization of relatively large agglomerates, the granulate formation in the above-described fluidized bed spray granulating process occurs by a continuous enlargement of the original powder particles.

In the above-described fluidized bed spray granulating process, the more moist the mass of powder materials is maintained during the spraying phase, that is, the faster the granulating liquid is sprayed in, the more rapidly the size of the individual granules (among other things) is increased. For economy reasons, it is desirable to reduce the spray time by spraying the liquid more quickly. However, if the spray time is reduced too greatly, agglomerates the size of snowballs are formed. These agglomerates only dry on their outer surfaces during the subsequent drying phase, whereas in their interior they remain moist, so that the mass as a whole is non-uniformly dried. If the spraying time is reduced even further, the entire mass forms a damp cohesive cake on the perforated base, into which the airflow penetrates through cracks and channels. However, this damp cohesive cake can no longer be lifted up by the airflow alone and no longer forms a fluidized bed. Therefore, the speed in the fluidized bed spray granulating process, is correspondingly limited in each case according to the quality of the granulate.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to a method for granulating a powdered substance or a mixture of powdered substances in a fluidized bed.

The above-mentioned disadvantages of the prior art fluidized bed spray granulating processes are overcome, or at least reduced by means of the process according to

2

the present invention which provides for a controlled breakdown of the built-up granules during the spraying phase and thus prevents the formation of large agglomerates.

More particularly, the present invention relates to a batch process for forming a granulate of predetermined granule size distribution from a powdered solid substance or a mixture of powdered solid substances, which comprises the steps of

- (a) blowing hot air upwardly through a batch of said powdered substance or said mixture of powdered substances to form a fluidized bed having a lower portion and an upper portion,
- (b) spraying into the upper portion of said fluidized bed a hot bonding liquid at a rate sufficient to cause the particles of the powdered substances to coalesce and initiate a buildup of granules,
- (c) simultaneously breaking down the built-up granules in the lower portion of the fluidized bed by impact with rigid blades moving at high speed to establish an equilibrium between build-up and break-down of granules, the granule build-up rate slightly exceeding the break-down rate, and
- (d) recovering the granulate when the desired granule size distribution has been achieved.

Thus, in accordance with the present invention, a controlled breakdown of the granulate is performed. As was mentioned above, the known fluidized bed spray granulating technique consists in a continuous enlargement of the granules. In accordance with the present invention, this continuous enlargement is prevented by breaking-up or crushing means. It is thus possible for the quantity of liquid sprayed per unit time to be substantially increased, as compared with the known method, without this leading to the formation of large agglomerates with an irregular moisture distribution, or to the entire mass becoming stuck together. In this manner, the entire granulating time, inclusive of the drying phase, can be shortened by 30 to 70%. The granulates thus produced possess technological and galenic properties which are as good as, or better than those of granulates prepared according to the prior art.

The success of the method according to the instant invention is surprising in view of known factors which suggested that the present invention was not practicable, and which are as follows: It is known that a fluidized bed is considerably disturbed by the incorporation of obstacles into the fluidized bed. Under certain circumstances it is possible for a screening action to occur to such a great extent that the desired turbulence in the bed almost completely ceases within large areas. This effect might be thought to be considerably reinforced by the inclusion of break-up means which, during its operation in the fluidized bed, produces a zone of lower density so that the airflow preferably passes in and through this zone, whereas in other zones the damp constituents are subjected to turbulence of lesser strength. In this manner, it would be possible for holes in the bed to form gradually around the break-up means through which the airflow penetrates preferentially without any turbulence, whereas at other places the moist granulate masses are completely deposited. The controlled breakdown of the granulate is in complete contradiction to the heretofore accepted principles of fluidized bed spray granulating processes. It was, therefore, completely surprising that we found that the above considerations did not apply, and that it was possible to establish an equilibrium between the break-

4,073,838

3

up and the build-up of the granulate. This equilibrium can be controlled in a simple and completely satisfactory manner.

According to the fluidized bed spray granulating process in accordance with the invention, in contrast to the fluidized bed spray granulating process heretofore known in the prior art, whose method of operating consists in a continuous agglomeration or granule build-up, the granulate formed is partially broken down so that an equilibrium is produced between the granule build-up and granule break-up. This equilibrium can be very easily influenced, for example, by controlling the fluidized bed, by controlling the temperature of the air forming the fluidized bed, by controlling the liquid spray rate and/or by controlling the action of the break-up means. It is thus possible to control the granulate size by varying the above-mentioned parameters.

In contrast to the prior art pulverization granulating techniques, in the process according to the invention all of the advantages of the fluidized bed spray granulating technique are retained, such as operating in a closed system, faster operation and elimination of intermediary work steps, or even improved. Moreover, several advantages arise which at first were not foreseen.

It is known that in conjunction with mixtures of powdered substances with very different bulk volumes, such as often occur in the constituents used for granulating processes, difficulties arise in the fluidized bed spray granulating thereof, because, with slow spraying, as is used in known processes, there is a sufficient residence time for a wind sifting to occur. That is, a dissociation takes place before the powder mixture is moistened with the granulating liquid. In the process in accordance with the present invention, this effect need not occur for practical purposes, because the entire bonding liquid can be sprayed in within a very short time.

It is further known that substances which easily become electrostatically charged (these are sometimes required to be granulated) can only be granulated under extreme conditions, or not at all, in a fluidized bed spray granulator. This is because these substances very rapidly become deposited on the container wall and/or dry up so that pigeon's egg-sized balls of powder are formed, which fall again as dust during the subsequent drying phase or during the screening step which then becomes necessary. This disadvantage also can be almost completely prevented by very rapid moistening with the bonding liquid and by breaking up of the balls according to the invention.

According to the process of the invention it is possible to succeed in producing granulates in the fluidized bed spray granulator which could not be prepared in accordance with the heretofore known methods of the prior art.

While the break-up means may be any suitable device, it preferably consists of rapidly moving mechanical means. It could, for example, consist of a reciprocating member, solid or perforated, rapidly reciprocating across the length or breadth of the lower portion of the fluidized bed.

As a preferred embodiment, the break-up means consists of a plurality of rigid blades mounted on one or more shafts. We have found that a plurality of blades mounted on a single shaft is sufficient, with the blades preferably being located in or adjacent to the lower portion of the fluidized bed, or at least spaced from the side and corners of the fluidized bed container. While the shaft may be mounted in any suitable manner, it is

4

convenient for the shaft to be mounted in a side wall of the container. The blades may be perpendicular to the shaft, but we have found that a better break-up action is achieved if the main parts of the blades are inclined at a substantial angle to the shaft. The blades are preferably arranged at such a height above the container base that they are entirely within the fluidized bed in operation and in the rest condition are completely covered by the initially powdered mixture. The blades are preferably located adjacent the container base, so that their action in use is initiated at the base.

A preferred embodiment of the apparatus for carrying out the method of the instant invention will now be described with reference to the accompanying drawing, which is a schematic sectional view of one embodiment of apparatus. The drawing is not to be deemed limitative in any manner.

The apparatus includes a vertical cylindrical spray housing 1 sealingly but releasably secured at its base 1' to a container 2 for receiving the mixture of powdered substances from which the granulate is to be manufactured. Container 2 is annular and has inwardly sloping sidewalls 3 terminating a circular perforated base 4 made of stainless steel wire mesh. The mesh size is selected so that the mixture of powdered substances placed into the container cannot pass through the mesh.

At the top of spray housing 1 is mounted a downwardly directed spray nozzle 5. Nozzle 5 is supplied in operation with bonding liquid (which may be organic or inorganic and usually contains a binder, such as gelatin, starch or polyvinylpyrrolidone) from a reservoir (now shown) by a pump 6 forcing the liquid through a conduit 7 to the nozzle 5. The nozzle 5 is also supplied with compressed air by a conduit 8 from a compressed air source 9.

The containers 1 and 2 form part of an air passage 10 which extends from an air inlet 11, through a vertical pipe 12 which communicates with the base 4 of container 2, through containers 1 and 2 and thereafter through a pipe 13 to an air exhaust 14. A fan 15 drivingly connected to a motor 16 is provided above containers 1 and 2 for driving air through the air passage 10. As the air passes down pipe 12 it is filtered by an air filter 17 and heated by an air heater 18 (both filter and heater are of conventional construction and are indicated symbolically). A further filter 19 with an annular manifold is provided directly above housing 1.

Fixedly mounted in container sidewall 3 is a bearing 20 for a rotary shaft 21 extending radially inwardly of container 2. Bearing 20 has supports 22. Shaft 21 is connected through a clutch 23 to a drive shaft 24 which is in turn connected to a motor (not shown) for rotating the shaft at speeds of from at least 1000 up to 4000 rpm.

A pair of blades 25 shown in section are mounted adjacent the free end of shaft 21 on opposite sides of the shaft. The blades have portions perpendicular to shaft 21 in the regions of their connection to shaft 21, but the major operative parts of the blades are inclined at an angle of about 30° to the shaft. The blades 25 extend radially of the container roughly halfway between the side wall 3 and the center of the container 2 and have a radial extent of about one-third the radius of the container 2. Blades 25 are mounted so that they pass, as shown, in the drawing, very close the base of the container and extend up to about two-thirds of the height of the container whereby they are completely covered by the mixture of powdered substances placed into container 2.

4,073,838

5

The mixture of powdered substances from which the granulate is to be manufactured are placed into container 2 so that it covers blades 25. Container 2 is then positioned under and secured to container 1. Fan 15 is started up, and air is drawn into air inlet 11 into pipe 12. The air is filtered in filter 17 and heated to the required temperature in heater 18. The air then passes through container base 4 and lifts the constituents in the container to form a fluidized bed, indicated schematically at 26. The air passes out through filter 19 which filters out and prevents powder particles from being lost through air exhaust 14.

Blades 25 are rotated at a desired speed. When the fluidized bed is at the desired temperature, compressed air from source 9 and bonding liquid via pump 6 are supplied to spray nozzle 6.

The spray is directed onto the fluidized bed and forms a cone indicated at 27 which strikes the sidewalls of housing 1 approximately at the base of housing 1. The bonding liquid reacts with the powder particles in known manner to coalesce the particles to form granules by continuous enlargement. Blades 25 are meanwhile rotating and drawing the granules into the turbulent region created by their rotation. The granules, or at least the largest granules, are broken down in this region into smaller granules and the formation of large agglomerations is prevented. After the desired granule size distribution has been achieved, the blades are turned off, and after a further period of drying, if necessary, in the fluidized bed, the granulate is extracted from the container 2 by releasing container 2 from housing 1 and moving the container 2 to an extraction station.

To illustrate the advantages in the speed of the process, a specific example will now be given, which is not to be deemed limitative of the present invention in any manner thereof.

EXAMPLE

A mixture of powdered substances consisting of 130 kg of lactose and 11.4 kg of colloidal silicic acid was charged into container 2 and this was then placed beneath the spray container 1. By regulating the speed of the fan 15 the air flow was so controlled that with an air throughput of 2,500 cubic meters per hour, the powder particles were maintained in a fluidized bed so that mixing was effected. The bonding liquid, a solution of 5 kg of gelatin and 1.2 kg of glycerin in 40 liters of water, was at the same time sprayed onto the fluidized bed at a liquid temperature of 70° C and at a rate, produced by the pump 6, of 10 liters per minute and at a spray pressure of 3.5 atmospheres produced by the compressed air source 9. The air temperature was determined by heater 18 for the spraying phase at 70° C and for the drying phase at 100° C; that is, when the spraying phase was completed the heater made the air hotter. The blades 25 were started at the same time as the bonding liquid spray; the running time was 15 minutes and the speed of the blades was 1,800 r.p.m. At the end of this time an equilibrium between build-up and break-up of granules was established, the granule build-up rate slightly exceeding the break-up rate. The blades were now turned off, but hot air drying continued until the granulate had a moisture content of 1.5%. Thereafter, screening took place at an extraction station by means of a 1.5 mm-mesh screen. The finished granulate had a granule size distribution as follows: 5% below 0.1 mm., 13% between 0.1 and 0.16 mm., 33% between 0.16 and 0.25 mm., 22% between 0.25 and 0.5 mm., 12% between 0.5

6

and 0.8 mm., 5% between 0.8 and 1 mm. and 10% between 1 and 1.6 mm. The volume of the granulate amounted to 168 ml/100 gm.

In the present example the saving of time was 44% compared with the conventional fluidized bed spray granulating procedure.

Various modifications may be envisaged to the above described embodiment without departing from the scope of the invention claimed. For example, a plurality of shafts with associated crushing blades may be disposed around the perimeter of the powder container. Each shaft may have a set of blades of any number (symmetrically disposed about the shaft for balance) and may have more than one set of blades with each set being axially spaced along the shaft from other sets. While for convenience, the shaft or shafts are mounted in the fluidized bed container they could be mounted elsewhere, for example, in the spray housing and extend into the container.

The granulating process of the present invention is particularly useful for the preparation of granulates in the pharmaceutical industry, that is, granulates which are subsequently compressed in conventional manner into pharmaceutical tablets or pill cores; however, the process is equally applicable to other fields, such as in the manufacture of granulated chemical compositions, alimentary compositions for human consumption, and animal feedstuff compositions.

We claim:

1. A batch process for forming a product granulate having a predetermined granule size distribution from a powdered starting material selected from the group consisting of a single powdered solid substance or a mixture of powdered solid substances, the particles of the granulated product being larger than the particles of the powdered starting material, which comprises the steps of

- (a) blowing air at an elevated temperature upwardly through a batch of said powdered starting material to form a fluidized bed having a lower portion and an upper portion,
 - (b) spraying into the upper portion of said fluidized bed a bonding agent solution at a rate sufficient to cause particles of powdered starting material in the upper portion of the fluidized bed to coalesce and build-up granules, whereupon large granules migrate from the upper portion to the lower portion of the fluidized bed,
 - (c) breaking up large granules in the lower portion of the fluidized bed into smaller granules by impact with rigid blades moving at high speed such that the build-up of granules in the upper portion of the fluidized bed slightly exceeds the break-up of granules and until the desired granule size distribution is achieved,
 - (d) stopping the bonding agent spray, the blade motion and the air blowing, and
 - (e) recovering the product granulate.
2. The process of claim 1, wherein said built-up granules are broken up by impact with rigid blades oscillating at high speed.
3. The process of claim 1, wherein said built-up granules are broken up by impact with rigid blades rotating at high speed.
4. The process of claim 3, where said blades rotate at a speed of 1,000 to 4,000 r.p.m.

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO Radicación 04-108760
 Trámite 011
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio - 024 4711
 Folios

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/EP03/008732
Fecha de Presentación Internal. 07-08-2003

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios 25-37 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 38-41 como se radicó inicialmente
 Folios 134-136 como se radicó el 18-01-2007
 en respuesta a la oposición.
- 1.3. Oposición: Folios 73-88 como se radicó el 04-07-2006
 Tecnoquímicas S.A.
- 1.4. Prioridad: Folio 1 20-12-2002, EP, 02028745.4
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios 110-132 como se radicó el 18-10-2006

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: FORMULACIONES DE DOSIS ALTAS DE IPANDRONATO.

2003-08-07
H

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Reivindicaciones 1-7 y 9: una composición farmacéutica que contiene hasta 250 mg de ácido ibandróico o sus sales fisiológicamente seguras, en la que el desintegrante es adicionado junto con la sustancia activa y parte del material de relleno.

Reivindicación 8: un proceso para la preparación de una composición.

El problema técnico planteado en esta solicitud está relacionado con la necesidad de proporcionar una formulación farmacéutica estable con dosis altas de ibandronato y con contenido reducido de excipientes.

Para **solucionar este problema técnico** la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica oral que contiene hasta 250 mg de ácido ibandróico, en la que el desintegrante es adicionado junto con la sustancia activa y parte del material de relleno.

La presente invención se cataloga en A61K31/663, A61K9/20, A61K9/28 de acuerdo con la Clasificación internacional de Patentes (IPC).

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de la descripción se encontraron las siguientes observaciones:

En la descripción se afirma que "la estabilidad de estas formulaciones de altas dosis del activo esta sustancialmente incrementada por la adición del desintegrante junto con la sustancia activa y con una parte del material de relleno, y que tales composiciones son fácilmente disueltas y poseen una estabilidad incrementada en su almacenamiento con respecto a la temperatura y a la humedad" (folio 27-28).

Sin embargo en la descripción no hay sustento para tales afirmaciones, ya que no se presenta información relacionada con pruebas disolución y de estabilidad.

Aunque en la respuesta a la oposición (folio 125) el solicitante anexa una tabla de resultados de un estudio de estabilidad, comparando tabletas (150 mg Ibandronato de sodio mono hidrato) hechas según el arte previo (WO 9739755 y US 6294196) y tabletas de acuerdo a la solicitud, empacadas en 3 tipos de material diferente (PVC, TRIPLEX y ALUMINIO), estos resultados no se consideran suficientes y acordes, ya que no se presentan datos de otras características de estabilidad y de disolución que permitan reconocer y sustentar la estabilidad asignada a dichas formulaciones.

Puesto que la tabla (folio 125) enseña como única característica en los resultados si hubo o no agrietamiento de las tabletas del arte previo, almacenadas durante 18 meses a varias temperaturas y humedades relativas; anotando, sin demostrarlo que la misma evaluación de estabilidad se hizo para tabletas de acuerdo a la solicitud y que el resultado fue que ninguna presentó grietas, concluyendo el solicitante que esta es la prueba del efecto técnico mejorado.

En relación con lo anterior, no parecen comparables tales formulaciones hechas de acuerdo al arte previo (no aclara por cuál proceso específico) y de acuerdo con la solicitud, ya que hubiese sido necesario realizar una formulación en la que el desintegrante este en la fase externa (como lo especifica el arte previo) pero realizándola por el mismo método de granulación por aspersión en una cámara de lecho fluidizado bajo las mismas condiciones definidas que las de la solicitud, con el fin de corroborar que las ventajas asignadas se deban exclusivamente a que el desintegrante se encuentra en la fase interna y no a las propiedades tecnológicas producidas por el método de granulación específico en cada caso.

De acuerdo con las anteriores observaciones y con los requisitos del artículo 28 Decisión 486, se concluye que existe falta de sustento en la solicitud.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De la revisión del capítulo reivindicatorio esta Oficina se permite hacer las siguientes observaciones:

En la reivindicación 8 que solicita un proceso para preparar una composición, no hay claridad por errores de traducción:

En el paso c) el término "spray-granulating" es traducido como "rociar en granulado", cuando dicho término se refiere es a "granulación por aspersión", igual aparece en la descripción.

En el paso f) el término "tablet kernel" es traducido como "grano de comprimidos", pero el término se refiere es a un "núcleo comprimido", igual aparece en la descripción.

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con los requisitos de tener claridad de acuerdo con las exigencias de los artículos 30 de la Decisión 486.

4. Análisis de la Oposición (artículo 43 D. 486)

Opositor: Tecnoquimicas S.A. (folios 73-88)

El opositor argumenta que la presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad del artículo 14, 16, 18 y 20-d de la Decisión 486, por considerar que:

- a. La presente solicitud carece del requisito de novedad y/o nivel inventivo, dado que composiciones para tabletas recubiertas de un ácido bifosfónico, como la presentada en la solicitud, son similares a las conocidas en el estado de la técnica, al igual que el proceso de realizar dichas composiciones.

Observaciones realizadas de acuerdo con los documentos presentados como anterioridad, referidos a composiciones de bifosfonatos (WO9739755, FR2727629, US6294196, artículo "Pharmacokinetic evaluation of pamidronate after oral administration..." Hyldstrup L.), a la lactosa como excipiente (<http://pformulate.com/labclass/lactoserev.htm>) y a las proporciones de

compuestos o ingrediente en una forma farmacéutica (The Science and Practice Remington, 20th Edition, 2000, pg 96-99).

- b. La caracterización de la materia reivindicada en función de las dosis establece un método de tratamiento y como tal estaría excluida de patentabilidad.

Respuesta del solicitante (folios 110-132)

El solicitante manifiesta lo siguiente a los argumentos planteados por el opositor:

- a. Que modifica el capítulo reivindicatorio, radicando uno nuevo con 9 reivindicaciones, en donde la materia solicitada (reivindicación 1) es una composición farmacéutica que contiene como sustancia activa hasta 250 mg de ácido ibandrónico o sales fisiológicamente seguras del mismo, en donde el desintegrante se adiciona en el granulado junto con la sustancia activa y con una parte del relleno, restringiendo así la lista de principios activos.
- b. Que a los argumentos del opositor les falta sustento para desvirtuar la novedad y el nivel inventivo de la solicitud, ya que ninguna anterioridad tiene explícitamente todas las características esenciales de la solicitud y la invención no se deriva de manera obvia de las enseñanzas del estado de la técnica.
- c. Que el opositor para realizar el análisis y argumentación de la presente solicitud no tuvo en cuenta el problema técnico de ésta, relacionado con lograr una forma farmacéutica con dosis alta del principio activo (hasta 250mg), con contenido reducido de excipientes y cumpliendo requisitos de estabilidad.
- d. Que en relación con las dosis del activo, reclamar una composición farmacéutica por sus componentes y por la cantidad de los mismos, es adecuado para caracterizar dicha formulación y no puede ser interpretado como un método terapéutico.

Respuesta de la Oficina a la oposición

Esta oficina considera que la Oposición presentada por TECOQUIMICAS S.A., no se encuentra claramente fundamentada, ya que no define de manera concreta como puede ser afectada la novedad y el nivel inventivo de la solicitud.

Sin embargo, será tenido en cuenta el documento presentado US 6294196, por considerarse que se encuentran dentro del arte previo, para el estudio de patentabilidad de la presente solicitud.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 6294196	Pharmaceutical composition containing diphosphonic acid or salt thereof.	2001-09-25

D2	WO 0101991	Pharmaceutical tablets	2001-01-11
D3	US 4073838	Granulating process	14-02-1978

D1 en folios 138-143, D2 en folios 144-149 y D3 en folios 150-153.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente solicitud de patente busca protección en las reivindicaciones 1-9 para una composición farmacéutica que contiene hasta 250 mg de ácido ibandronico o sus sales fisiológicamente seguras, en la que el desintegrante es adicionado junto con la sustancia activa y parte del material de relleno; y para un proceso de preparación de dicha composición.

Solicita específicamente composiciones farmacéuticas que contienen:

SOLICITUD	D1	D2
Composición farmacéutica Contenido de activo hasta 250 mg/dosis (30,0-36,0) % de sustancia activa (ibandronato de sodio monohidrato) (4,0-6,0) % del aglutinante (polivinilperrolidona) (39,6-59,4) % del agente de relleno (lactosa monohidrato y celulosa microcristalina) (4,5-5,5) % del desintegrante (crospovidona) (1,8-2,2) % del lubricante (Acido esteárico) (0,9-1,1) % del regulador de flujo (sílice coloidal)	Composición farmacéutica Contenido de activo de 0,25-100mg/dosis ✓(22,5) % de sustancia activa (ibandronato de sodio monohidrato) (2,5) % del aglutinante (polivinilperrolidona) ✗ (67) % del agente de relleno (lactosa monohidrato y celulosa microcristalina) ✓(5) % del desintegrante (crospovidona) ✓(2) % del lubricante (Acido esteárico) ✓(1) % del regulador de flujo (sílice coloidal)	Composición farmacéutica 5, 8.75, 17.5, 35 y 140 mg del bifosfonato (ibandonato) por tableta. (0,5-40) % de sustancia activa (bifosfonatos como ibandronato) ✓(60-99,5)% de excipientes (diluentes como lactosa, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante,
Película de recubrimiento	Película de recubrimiento	Película de recubrimiento
El desintegrante es adicionado junto con la sustancia activa y parte del material de relleno.	El desintegrante se adiciona a la fase externa (no se adiciona con la sustancia activa y parte del diluyente)	El desintegrante es mezclado con la sustancia activa y el material de relleno.

El estado de la técnica más cercano que se encuentra es D1 que divulga formulaciones de formas farmacéuticas sólidas para tabletas recubiertas, específicamente menciona en el ejemplo 6 (folios 142-143) una composición para tableta recubierta con ingredientes y proporciones similares a los de la solicitud como se enseña arriba en la tabla, indicando que en la preparación de la tableta el desintegrante se adiciona en la fase externa. D1 también menciona que el contenido de activo preferentemente esta entre (0,2-100) mg/dosis (folio 140).

Por otra parte D2, da a conocer composiciones farmacéuticas para tabletas recubiertas de bifosfonatos (entre estos el ibandronato) caracterizadas porque contiene entre (0,5-40)% del principio activo y de (60-99,5)% de excipientes seleccionados entre diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, y otros excipientes adicionales (folios 146-147). D2 aclara que se pueden preparar tabletas conteniendo 5, 8.75, 17.5, 35 y 140 mg del bifosfonato (como el ibandronato) por tableta (folio 149).

Adicionalmente, D2 explica que las formulaciones de ácidos bifosfónicos (como el ibandronico) tienen ciertas dificultades, debido a que estos principios activos sufren una degradación por la interacción de su grupo amino con el grupo hidroxilo de un azúcar como la lactosa (excipiente comúnmente usado), degradación que es particularmente pronunciada en presencia de agua, causando decoloración, inestabilidad y pérdida de potencia (folio 145).

Así, la diferencia con D1 es que la presente solicitud divulga que el desintegrante se encuentra junto con el principio activo y parte del relleno en el granulado de la tableta, lo que no parece tener un efecto inesperado o una ventaja técnica, ya que D2 también menciona que el desintegrante se mezcla junto con el principio activo y el diluyente.

Además, no es claro si se logró que la formulación reivindicada realmente fuera estable y en qué sentido, ya que no existen datos que así lo demuestren en la descripción y los únicos presentados en la respuesta a la oposición (folio 126-127) no son datos que permitan establecer si el agrietamiento de las tabletas es debido a la ubicación concreta del desintegrante en la tableta o al proceso específico de granulación utilizado en cada caso (tabletas según el arte previo y según la solicitud).

La única característica de estabilidad que se da es el agrietamiento de las tabletas, pero de acuerdo con lo mencionado en D2, en una formulación que contenga lactosa y que se realice mediante una granulación vía húmeda es factible que se presente una significativa degradación del bifosfonato, lo que al parecer no se tuvo en cuenta porque no se presentan datos que permitan evaluar la pérdida de potencia del bifosfonato. Igualmente, no se presentan datos que permitan reconocer o evaluar si realmente dichas composiciones son fácilmente disueltas como se asegura (folio 28).

Teniendo en cuenta que el problema técnico planteado relacionado con la necesidad de proporcionar una formulación farmacéutica estable con dosis altas de ibandronato y con contenido reducido de excipientes, y que la solicitud establece que las composiciones tienen del (30,0-36,0) % de principio activo en la formulación, no parece que la formulación reivindicada tenga ventajas en este sentido ya que D2 define que sus composiciones pueden contener del (0,5-40) % del principio activo.

Es más, la solicitud menciona que la formulación tiene hasta 250 mg de principio, pero en los ejemplos solo hay formulaciones que contienen 100 mg y 150 mg de ácido ibandronico equivalentes a 112,5mg y 168,75mg de ibandronato monosodico monohidrato, muy cercano a los 140 mg de ibandronato/tableta que menciona D2.

Por lo anterior no es posible reconocer que el problema propuesto fue resuelto ni puede considerarse que tenga nivel inventivo.

Proceso de preparación de la composición.

Este proceso se caracteriza por disolver el aglutinate en agua, cargar en una cámara de lecho fluidizado el principio activo, desintegrante y parte del material de relleno, granular por aspersión a (60-80)°C con la solución de aglutinante, secar el material granulado entre (60-80)°C, pasar el material seco a través de un tamiz, mezclar el granulado con el resto de material de relleno, el lubricante y el regulador de flujo, comprimir la mezcla en núcleos de tabletas y realizar el recubrimiento de los mismos con la mezcla de recubrimiento.

El estado de la técnica más cercano es D1 que divulga un proceso que corresponde a: mezclar el principio activo con el material de relleno, granular con una solución acuosa del aglutinante, secar el granulado, pasar este material por un tamiz, mezclar el granulado con el resto de material de relleno, el desintegrante, el lubricante y el regulador de flujo, comprimir la mezcla en tabletas y recubrirlas con el material de recubrimiento (folios 142-143).

El documento D3 divulga un proceso de granulación en el que la mezcla de polvos a ser granulada es suspendida en una cámara de lecho fluidizado, subsecuentemente o simultáneamente se aspersa el líquido que contiene el aglutinante (PVP) logrando una granulación por aspersión, con los pasos siguientes de secado y adecuación del tamaño del granulo (folio 151). Indica un ejemplo en el que la temperatura para la granulación por aspersión es de 70°C y la de secado de 100°C, mencionando que este proceso de granulación es particularmente útil en la industria farmacéutica para granulados que posteriormente son comprimidos de manera convencional en tabletas (folios 153).

De esta manera, las diferencias con D1 es que la presente solicitud menciona específicamente que el desintegrante se encuentra junto con el activo y parte del diluyente en el granulado y que dicho granulado se obtiene mediante una granulación por aspersión en donde la temperatura de aspersión y de secado es de (60-80)°C. Sin embargo. El hecho que el desintegrante se encuentre junto con el activo y el diluyente en el granulado no ha sido demostrado por el solicitante que tenga una ventaja real; en cuanto a la granulación por aspersión con las temperaturas mencionadas, el documento D3 ya divulgada un método de granulación por aspersión utilizando temperaturas similares en la aspersión y secado; temperaturas que además, por conocimiento de un experto en la materia, pueden ser definidas de acuerdo a ensayos de pre formulación para obtener apropiadamente el contenido de humedad requerido en el granulado.

Por lo anterior no se considera que dicho proceso reivindicado tenga nivel inventivo.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 629419	1-9	Nivel inventivo
D2	WO 0101991	1-7 Y 9	Nivel inventivo
D3	US 4073838	8	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 No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
04 MAR 2013

CONCEPTO TECNICO No. 636	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
------------------------------------	--