

162

BOGOT A - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLORED A
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-108760- -00011-0000

Fecha 2008-07-03 16 17 08 Dep 2020 NUECREACION
Tra 11 PAIENTEYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 36

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. -Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMULACIONES DE DOSIS ALTA DE IBANDRONATO".-Clase A61K 31/663.-Expediente número 04-108.760.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 04 de Abril de 2008.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 636 bajo los acápites de Claridad y Nivel Inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones realizadas en la descripción y en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

El señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

DESCRIPCIÓN

En términos generales, el señor Examinador sostiene en su Concepto Técnico que los datos de estabilidad anexados a la respuesta de oposición por parte del solicitante de la invención en cuestión no pueden considerarse

suficientes y acordes para reconocer y sustentar la estabilidad asignada a dichas formulaciones.

En este sentido, el señor Examinador aduce que los datos presentados enseñan únicamente si hubo o no agrietamiento de las tabletas reveladas en el arte previo luego de su almacenamiento durante 18 meses a varias temperaturas y humedades relativas, pero que sin embargo tan sólo se afirmó, sin demostrarlo, que la misma evaluación de estabilidad se hizo para las tabletas de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención, donde el resultado presentado fue que ninguna presentó grietas.

Por último, el señor Examinador sugiere que no son comparables las formulaciones hechas de acuerdo con las enseñanzas del arte previo y las formulaciones hechas de acuerdo con las enseñanzas de la presente solicitud de patente, debido a las diferencias existentes en el método de preparación.

En respuesta a lo anterior, atentamente me permito presentar ante ese Despacho las siguientes consideraciones:

- Tal y como puede establecerse a partir del atento análisis de la descripción y del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente, **el solicitante de la invención en cuestión ha revelado de manera clara y concisa las características técnicas necesarias para que una persona medianamente versada en la materia pueda obtener las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención.** En otras palabras, la materia revelada en la descripción de la presente solicitud de patente es completamente clara, de manera que cualquier persona capacitada en la materia técnica puede comprenderla y ejecutarla. Por lo tanto, es evidente que el solicitante está cumpliendo a cabalidad con el requisito de patentabilidad establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486.
- Adicionalmente a lo anterior, **resulta de gran importancia aclarar que el solicitante de la invención en cuestión efectivamente ha presentado ante ese Despacho una serie de resultados experimentales que muestran el avance logrado en el estado de la técnica a partir de la materia revelada en la presente solicitud de patente.** Específicamente, el solicitante reveló los resultados de las pruebas de estabilidad que realizó con: 1) tabletas preparadas de acuerdo a las enseñanzas del documento US 6,294,196, (inclusión del agente desintegrante en la fase externa de la composición); y, 2) tabletas preparadas de acuerdo a las enseñanzas reveladas en la presente solicitud de patente (inclusión del desintegrante en

la fase interna de la composición, junto con el compuesto activo). Ahora, tal como se manifestó en el texto de respuesta a la Oposición presentada por la sociedad Tecnoquímicas S.A., **dichos resultados muestran, por un lado, que las tabletas que contienen el desintegrante mezclado con el compuesto activo NO presentan grietas luego de su almacenamiento a diferentes temperaturas y humedades, mientras que las tabletas que contienen el desintegrante en la fase externa sí presentan agrietamientos luego de permanecer almacenadas a determinadas condiciones de temperatura y humedad.**

- Así mismo, el señor Examinador afirma en su Concepto Técnico que dichos datos enseñan únicamente la existencia o no de grietas en las tabletas preparadas según las enseñanzas del arte previo, luego de su almacenamiento durante 18 meses a varias temperaturas y humedades relativas, **"pero no demuestran que la misma evaluación de estabilidad se haya realizado con las tabletas obtenidas de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención".**

En este sentido, me permito señalar a este Despacho que el procedimiento de análisis de la patentabilidad de una invención en particular, debe partir, de manera indiscutible, del principio de la buena fe del solicitante, esto es, el análisis de patentabilidad realizado por un examinador debe considerar como verídicos los datos experimentales y las afirmaciones que presente o realice el solicitante de tal invención, pues de lo contrario, es claro que resultaría virtualmente imposible el estudio y eventual aceptación de cualquier tipo de solicitud de patente.

ov.
p. 3 y 4
42 p. 11
p. 11
longos.
4

En este sentido, atentamente solicito al señor Examinador la reconsideración de sus objeciones relacionadas con la falta de demostración de la información técnica revelada por el solicitante de la invención de patente en cuestión, específicamente en lo atinente con los resultados experimentales de acuerdo con los cuales las composiciones de la presente invención (caracterizadas porque el agente desintegrante se encuentra mezclado en la capa interna con el principio activo) no se agrietan luego de su almacenamiento bajo determinadas condiciones de temperatura y humedad.

- Finalmente, en este punto considero que resulta de gran importancia señalar ante ese Despacho que **la presente solicitud de patente protege un medicamento denominado comercialmente como BONVIVA, cuyo registro sanitario fue aprobado por el INVIMA en Marzo de 2006.** Lo anterior demuestra de manera contundente que las composiciones

farmacéuticas reveladas en la presente solicitud de patente son estables y generan efectos benéficos a sus consumidores durante el tratamiento de determinadas condiciones óseas adversas.

Ahora, de conformidad con lo anterior, es claro que las afirmaciones realizadas por el señor Examinador en relación con una supuesta falta de evaluación de la pérdida de potencia del bisfosfonato incluído dentro de las composiciones farmacéuticas aquí reveladas (afirmaciones hechas como resultado del análisis del nivel inventivo), carecen de toda relevancia, toda vez que la aprobación del registro sanitario de un medicamento implica el reconocimiento técnico por parte de la entidad pública competente de la eficacia y seguridad de dicha composición.

En vista de lo anteriormente planteado, atentamente solicito al señor Examinador la reconsideración de las objeciones realizadas en contra de la claridad de la memoria descriptiva de la presente solicitud de patente, toda vez que no existen razones técnicas, ni jurídicas, válidas para el desconocer los méritos de patentabilidad de la presente solicitud de patente.

REIVINDICACIONES

"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 aun "núcleo comprimido", igual aparece en la descripción."

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito manifestar que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido modificar la reivindicación 8 actualmente presentada mediante el reemplazo de las expresiones: "rociar en granulado" y "granos de comprimidos", por las frases: **"granular por aspersión"** y **"núcleos de comprimidos"**, respectivamente. Tal y como lo afirma el señor Examinador, dichas modificaciones obedecen a la corrección de evidentes errores cometidos durante la traducción del texto original al idioma castellano.

Adicionalmente, resulta de gran importancia resaltar que las correcciones previamente comentadas también fueron realizadas en la memoria descriptiva de la presente solicitud de patente, específicamente en la página 12 de dicho documento.

De conformidad con lo anterior, atentamente me permito manifestar que la nueva descripción y el nuevo capítulo reivindicatorio remitidos junto con el presente memorial cumplen a cabalidad con todos los requisitos de patentabilidad establecidos en los artículos 28 y 30 de la Decisión 486.

4. EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO

El señor Examinador ha objetado el nivel inventivo de la presente solicitud de patente con base en las enseñanzas de los siguientes documentos:

- US 6294196 (D1)
- WO 0101991 (D2)
- US 4073838 (D3)

De acuerdo con lo expuesto por el señor Examinador en su Concepto Técnico, el documento D1 representa el estado de la técnica más cercano, afirmando en este sentido que la única diferencia entre la presente invención y D1 es que la solicitud en cuestión divulga que el desintegrante se encuentra junto con el principio activo y parte del relleno en el granulado de la tableta, hecho que según el señor examinador no parece tener un efecto inesperado o una ventaja técnica luego de tener en cuenta las enseñanzas del documento D2, ya vez que dicha anterioridad sí menciona que el desintegrante se mezcla junto con el principio activo y el diluyente.

De conformidad con lo anterior, el señor Examinador afirma que teniendo en cuenta el problema técnico planteado, esto es, la necesidad de proporcionar una formulación farmacéutica estable con dosis altas de ibandronato y con contenido reducido de excipientes, así como teniendo en cuenta que la presente solicitud establece que las composiciones reveladas están comprendidas entre un 30,0 % y un 36,0 % de principio activo, no parece que la formulación reivindicada presente ventajas, ya que el documento D2 define que sus composiciones pueden contener entre un 0,5 % y un 40 % de principio activo.

De otro lado, el señor Examinador también ha objetado el nivel inventivo del proceso de preparación de la composición farmacéutica revelada en la presente solicitud de patente, aduciendo que la diferencia con D1 es que la presente solicitud menciona específicamente que el desintegrante se encuentra junto con el principio 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, de acuerdo al señor examinador, la ventaja técnica proporcionada por el hecho de que el desintegrante se encuentre junto con el principio activo y el diluyente en el granulado, no ha sido demostrado por el solicitante. Adicionalmente, según lo estipulado en el Concepto Técnico, el documento D3 ya divulgaba un método de granulación por aspersión utilizando temperaturas similares en la aspersión y secado, a pesar de que, según el señor Examinador, por conocimiento de un experto en la materia dichas temperaturas pueden ser definidas de acuerdo a ensayos de pre-formulación para obtener apropiadamente el contenido de humedad requerido en el granulado.

Ahora bien, para responder a las afirmaciones mencionadas previamente, a continuación me permito analizar el carácter inventivo de la materia revelada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, a la luz de las enseñanzas de cada uno de dichos documentos D1 a D3 mencionados por el señor Examinador en su Concepto Técnico.

4.1) Consideraciones respecto al documento US 6294196 (D1)

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

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

LLOREDA & CIA. S. A.

Ahora bien, con base en lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter inventivo de la materia revelada en la presente solicitud de patente con respecto a las enseñanzas del documento D1, a continuación me permito señalar las principales diferencias técnicas existentes entre la materia revelada en dichos documentos, y sus implicaciones sobre la altura inventiva de la solicitud de patente en cuestión:

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

¿? b. parte del relleno en gránulos

Sin embargo, de manera totalmente contraria a lo anterior, las novedosas composiciones farmacéuticas reveladas en la presente solicitud de patente claramente se caracterizan porque **la sustancia activa está mezclada con el desintegrante y una parte del material de relleno** (ver, por ejemplo, la reivindicación 1 actualmente presentada), hecho que, tal como se comentó en la respuesta a la oposición interpuesta por la Sociedad TECNOQUÍMICAS S.A. en el año 2006, **permite de manera sorprendente aumentar la estabilidad de las composiciones farmacéuticas reveladas, esto es, permite evitar los efectos adversos generados por la humedad a la que se encuentran expuestas dichas formulaciones durante su almacenamiento, evitando de esta manera la fuerte tendencia al agretamiento de tales tabletas.**

lot 2. poner y x 2
mucha prisa x y
no se sabe nada
2) respecto.

De conformidad con lo anterior, me permito reiterar una vez más ante ese Despacho que el solicitante de la presente invención realizó pruebas de estabilidad con: 1) tabletas preparadas de acuerdo a las enseñanzas del documento D1, esto es, incluyendo el agente desintegrante en la fase externa de la composición; y, 2) tabletas preparadas de acuerdo a las enseñanzas reveladas en la presente solicitud de patente, es decir, adicionando el desintegrante a la fase interna del granulado, junto con el compuesto activo y parte del material de relleno.

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

- De otro lado, atentamente me permito hacer notar al señor Examinador que las novedosas tabletas reveladas en la presente solicitud de patente también se caracterizan porque comprenden entre un 4,0 y un 6,0 % de agente enlazante, mientras que las composiciones farmacéuticas descritas en todos los ejemplos del documento D1 comprenden, como máximo, un 2,5 % de agente enlazante. Así, por ejemplo, a continuación me permito presentar una tabla comparativa entre los ingredientes de las tabletas reveladas en la presente solicitud de patente y los de la composición farmacéutica descrita en el ejemplo 3 de D1:

INGREDIENTE	PRESENTE SOLICITUD	EJEMPLO 3 DE D1
SUBSTANCIA ACTIVA	Hasta 250 mg de bisfosfonato (o sales / hidratos), en donde el núcleo de la tableta consiste de 30,0 - 36,0 % de substancia activa.	50 mg de ácido ibandrónico (25,2%), que equivalen a 53,45 mg de ibandronato de sodio (26,9%)
ENLAZANTE	Polivinilpirrolidona ó hidroxipropilmetilcelulosa. Comprende entre el 4,0 y el 6,0%	5,00 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (2,5%)
RELLENO	Lactosa (hidatada o anhidra), celulosa fibrosa o	113,80 mg de lactosa D30 (57,3%)

tal modificación en el porcentaje de agente enlazante dentro de las composiciones farmacéuticas. En consecuencia, es claro que la materia revelada en la presente solicitud de patente presenta un inobjetable carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D1.

Por lo tanto, teniendo en cuenta lo anteriormente planteado, me permito manifestar que, contrario a lo afirmado por el señor Examinador, la materia revelada en la presente solicitud de patente, si presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D1.

4.2) Consideraciones respecto al documento WO 0101991 (D2)

De otro lado, el documento D2 enseña tabletas farmacéuticas útiles para administrar compuestos activos, tales como bisfosfonatos. En este sentido, de acuerdo a los autores de D2, dichas tabletas presentan propiedades superficiales que permiten mejorar su paso a través del esófago y eliminan los efectos gastrointestinales adversos.

Específicamente, las composiciones farmacéuticas reveladas en D2 comprenden:
a) entre el 0,5% y el 40 % en peso de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y b) entre el 60% y el 99,5% en peso de excipientes, esto es, diluyentes, enlazantes, desintegrantes, lubricantes y ceras.

Aparte de lo anterior, en el documento D2 se enseña que el proceso de preparación de las tabletas farmacéuticas previamente comentadas comprende los siguientes pasos: a) formar una mezcla entre el ingrediente activo, el diluyente, un enlazador seco, un desintegrante y opcionalmente uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste de saborizantes, endulzantes y preservativos; b) lubricar la mezcla con un lubricante; c) comprimir la mezcla lubricada obtenida en una forma de tableta adecuada; y d) recubrir la tableta con una cera para formar un pulido de cera discontinuo.

Ahora bien, de lo anteriormente expuesto es completamente evidente que las tabletas farmacéuticas enseñadas en el documento D2 se caracterizan principalmente por incluir una cera, la cual recubre de manera discontinua dichas tabletas y permite obtener una superficie apropiada para su administración oral recurrente. Sin embargo, de la atenta lectura de la materia revelada en la presente solicitud de patente es claro que las novedosas

composiciones farmacéuticas aquí reveladas no incluyen de manera alguna una cera, esto es, la invención en cuestión no se encuentra dirigida a proteger tabletas farmacológicas que presenten un recubrimiento discontinuo a base de cera y tampoco se encuentra dirigida a proporcionar composiciones farmacéuticas que presenten características técnicas que faciliten su paso a través del sistema digestivo de los consumidores.

De manera totalmente contraria a lo anterior, y tal como se establece claramente a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud de patente en cuestión, la presente invención está dirigida a proporcionar formulaciones farmacéuticas de ácidos bisfosfónicos de dosis altas que poseen una estabilidad incrementada durante su almacenamiento con respecto a factores como la temperatura y la humedad.

De lo anterior es claro que el nivel inventivo de la materia revelada en la presente solicitud de patente de ninguna manera es afectado por las enseñanzas del documento D2, toda vez que existen marcadas diferencias técnicas entre el objeto de cada uno de dichos documentos.

Ahora bien, tal como se comentó previamente en el presente escrito, el señor Examinador aduce en su Concepto Técnico lo siguiente: *"...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."*

En respuesta a lo anterior, atentamente me permito resaltar una vez más en el presente memorial que las composiciones farmacéuticas reveladas en la presente solicitud de patente no sólo se diferencian de las composiciones enseñadas en el documento D1 por la ubicación del agente desintegrante, sino que adicionalmente se diferencian por el porcentaje de agente enlazante incluido dentro de dichas formulaciones. Ahora bien, de la atenta lectura de los documentos D1 y D2 es claro que una persona versada en la materia no encontraría en ninguna de dichas anterioridades alguna indicación técnica que le sugiriera que luego de realizar las modificaciones necesarias para obtener las composiciones de la presente invención, dichas novedosas composiciones presentarían la sorprendente estabilidad revelada en la presente solicitud de patente.

± con D2 L
→ No en D2 L
No en D2 L

Finalmente, con respecto a las afirmaciones realizadas por el señor Examinador relacionadas con la supuesta falta de datos experimentales que demuestren la estabilidad mejorada de las composiciones farmacéuticas de la presente solicitud, atentamente me permito dirigir la atención de ese Despacho hacia los argumentos técnicos presentados en el numeral 3 del presente memorial, donde claramente se demostró que dichas afirmaciones carecen de sustento en vista no solamente de los datos experimentales comparativos suministrados por el solicitante, sino también del registro sanitario concedido por el INVIMA a dicha composición farmacéutica como resultado de la eficacia y seguridad demostrada por tal composición.

4.3) Consideraciones respecto al documento US 4073838 (D3)

Por último, el documento D3 enseña básicamente un proceso para formar un granulado con una distribución de tamaño de grano predeterminado, a partir de una sustancia sólida en polvo.

Sin embargo, de la atenta lectura de D3 es claro que dicha anterioridad NO enseña y tampoco sugiere lo siguiente:

- 1) las proporciones de ingredientes necesarias para obtener una tableta con un alto contenido de ingrediente activo; y,
- 2) la ubicación de los diferentes ingredientes para lograr obtener un producto estable.

De lo anterior, es claro que las enseñanzas del documento D3 no afectan de manera alguna el carácter inventivo de la presente solicitud de patente, ya que existen marcadas diferencias técnicas entre el objeto de cada uno de dichos documentos, y por lo tanto, una persona versada en la materia no encontraría en dicha anterioridad indicaciones técnicas para obtener las composiciones farmacéuticas reveladas en la solicitud de patente en cuestión.

El D3 no enseña, ni sugiere, ni implica la combinación de los ingredientes P1, P2 y P3 en la forma y proporciones reveladas en la presente solicitud de patente (D1).

Ahora, con respecto a las afirmaciones del señor Examinador relacionadas con el hecho de que el documento D3 afecta el nivel inventivo de la presente solicitud de patente debido a que dicha anterioridad divulga un método de granulación por aspersión similar al método revelado en la presente invención, donde la única diferencia existente, esto es, la temperatura de aspersión y secado utilizada, puede ser definida fácilmente por un experto en la materia mediante ensayos de preformulación, atentamente me permito hacer notar al señor Examinador que si bien todos los ingredientes utilizados para obtener las composiciones farmacéuticas aquí reveladas y todos los pasos del proceso de preparación de dichas composiciones son conocidas en el estado de la técnica de forma individual, una persona experta en la materia técnica en cuestión no encuentra en el arte previo ningún tipo de indicación o sugerencia que le permita predecir que las composiciones reveladas en la presente solicitud de patente, - las cuales sobresalen de las enseñanzas encontradas en el estado de la técnica anterior debido a una serie de características técnicas novedosas previamente analizadas a lo largo del presente escrito-, presenten la sorprendente estabilidad revelada por el solicitante de la invención en cuestión. Adicionalmente, me permito manifestar que el señor Examinador no puede de ninguna manera asumir que la obtención de tales efectos técnicos sorprendentes son el simple resultado de una actividad rutinaria de prueba y error, toda vez que tales hallazgos indiscutiblemente implican una actividad inventiva por parte de los investigadores, los cuales, como se ha dicho reiteradamente a lo largo del presente escrito, no encuentran ningún tipo de sugerencia en el estado de la técnica para proponer las composiciones farmacéuticas (y sus procesos de preparación) revelados en la solicitud de patente en cuestión.

5. CONCESIÓN DE PATENTE EUROPEA

Finalmente, de la manera más atenta me permito resaltar que la solicitud de patente en cuestión fue aceptada por la Oficina Europea de Patentes, y como consecuencia de ello, la patente correspondiente fue concedida bajo el código EP 1 596 870 B1. En este sentido, anexo al presente recurso me permito presentar copias de los capítulos reivindicatorios aceptados en cada uno de dichos países y regiones.

Es importante aclarar que respecto de la información anterior, de ninguna manera se pretende desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones aplicables en la materia.

Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión ha sido catalogada como novedosa, inventiva e industrialmente aplicable por los Examinadores de la Oficina

Europea de Patentes; en este sentido, si bien es cierto que existen claras diferencias en la normatividad vigente en materia de propiedad intelectual entre la Unión Europea y la Comunidad Andina de Naciones, tales diferencias no incluyen de ninguna manera los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial, cuyo cumplimiento es *conditio sine qua non* a nivel mundial.

De manera específica, me permito poner en consideración de ese Despacho la especial importancia que adquiere el reconocimiento del nivel inventivo de una solicitud de patente por parte de otras oficinas de propiedad intelectual a nivel mundial, durante el examen de patentabilidad realizado por los Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio, toda vez que resulta de vital importancia la necesidad de evitar a toda costa que la decisión de reconocer o negar la existencia de un salto inventivo en el estado de la técnica en vista de la materia revelada en una solicitud de patente, recaiga en apreciaciones subjetivas por parte del Examinador encargado del caso.

6. CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en la descripción y en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente, así como los argumentos técnicos presentados para demostrar el inobjetable nivel inventivo que presenta la solicitud de patente en cuestión con respecto a las enseñanzas que conforman el estado de la técnica anterior, resulta completamente claro que se han superado satisfactoriamente las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por tanto, la presente solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar:

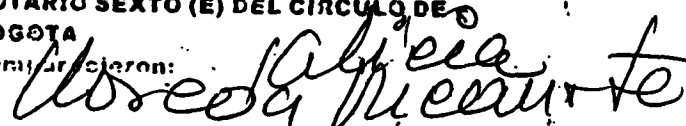
- (i) Recibo número 08-51,954, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas previamente;
- (ii) Copia de la nueva descripción y del nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente, los cuales reemplazan a los documentos actualmente presentados, y en los que se han realizado las modificaciones mencionadas anteriormente; y
- (iii) Copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de la patente EP 1 596 870 B1.

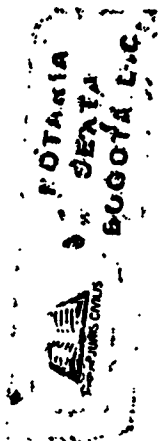
LLOREDA & CIA. S. A.

8. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA S E X T A DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogota, D.C. **06 JUN 2008**
Ante mi **PABLO MENDEZ BARRAJAS**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA
Comparecieron:

quien (est) exhibió **39690713**
5324
y declaró (ar) 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
PABLO MENDEZ BARRAJAS
Notario Sexto

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 51,954
 FECHA : JULIO 1 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-108760-00011-0000

Fecha 2008-07-03 16 17 08

Dep 2020 NUECREACION

Tra 11 PATENTEYII

Eve 379 FASENACIONALII

Act 444 RESPUESTAREQUE

Folios 36

***** CONSIGNACION *****

ASITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORPESA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1859843	01/07/2008	7,765,000.00

***** 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 LEMAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

FORMULACIONES DE DOSIS ALTA DE IBANDRONATO

La invención se refiere a dosis altas de formulación oral de bisfosfonatos y a un proceso para la preparación de tales formulaciones

La invención se refiere a una composición farmacéutica para la aplicación oral consistente en una dosis alta de bisfosfonatos o sales fisiológicamente seguras de los mismos como sustancia activa y a un proceso para la preparación de tales composiciones.

Los derivados del ácido aminoalquil-1,1-difosfónico (de ahora en adelante denominado por el término general bisfosfonatos) son importantes agentes farmacéuticos en el tratamiento de enfermedades óseas y algunos trastornos del metabolismo del calcio tales como hipercalcemia, osteoporosis, osteolisis tumoral, enfermedad de Paget, etc.

Los bisfosfonatos como agentes farmacéuticos están descritos por ejemplo en EP-A-170,228, EP-A-197,478, EP-A-22,751; EP-A-252,504, EP-A-252,505, EP-A-258,618, EP-A-350,002, EP-A-273,190, WO-A-90/00798 cada una de las cuales se incorpora aquí por referencia.

Formas farmacéuticas de los bisfosfonatos actualmente comercializados son formulaciones orales (comprimidos o cápsulas) o soluciones para inyección intravenosa o infusión. Todas ellas son sistémicamente bien toleradas cuando se administran en dosis terapéuticas. No obstante, los bisfosfonatos como clase son irritantes para la piel y membranas mucosas y cuando se administran oralmente sobre una base continua puede acabar en efectos secundarios del tracto digestivo, por ejemplo, eventos adversos esofágicos o trastornos gastrointestinales. En consecuencia, y debido a su baja biodisponibilidad oral, la ruta oral de administración tiene, hasta la fecha, que seguir las recomendaciones

inconvenientes del uso para el paciente.

Tal como se describe, los bisfosfonatos están aceptados para proporcionar una fuerte eficacia en la gestión de la osteoporosis. No obstante, dadas las 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.

Además se ha encontrado en el programa de desarrollo clínico del Ibandronato, que el Ibandronato muestra una eficacia en la reducción de fracturas con un intervalo libre de fármaco entre la administración diaria. Ha sido bastante inesperado que el beneficio de la reducción de fracturas pudiese derivar de una administración semanal o mensual de un bisfosfonato oral con un esquema de administración simple o múltiple de comprimidos.

Para este propósito, debe prepararse una nueva composición que comprende una alta dosis, a saber hasta 250 mg, preferiblemente comprende 150 mg o 100 mg de un derivado de bisfosfonato, especialmente de ibandronato o sales fisiológicamente seguras del mismo, que por un lado tiene una relación aumentada de sustancias activas vs excipientes y por otro lado que cumple los requisitos de estabilidad.

Se ha encontrado que la estabilidad de estas formulaciones de altas dosis está sustancialmente incrementadas por la adición de desintegrantes ya en el paso de granula-

ción junto con la sustancia activa y con una parte de material de relleno. Tales composiciones son fácilmente disueltas y poseen una estabilidad incrementada en su almacenamiento con respecto a la temperatura y a la humedad. *efecto =*

- 5 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende hasta 250 mg, preferiblemente hasta 200 mg, especialmente comprende 150 mg o 100 mg de un bisfosfonato, especialmente de ibandronato o una sal fisiológicamente segura del mismo como una sustancia activa.
- 10 Los siguientes bisfosfonatos son sustancias activas que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención en forma de ácidos libres o sales fisiológicamente seguras o hidratos, particularmente sales de sodio:
- 15 (4-amino-1-hidroxibutilideno)bis-fosfonato (alendronato),
(diclorometileno)bis-fosfonato (clodronato),
[1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propilideno]bis-fosfonato
(EB-1053),
(1-hidroxietilideno)bis-fosfonato (etidronato),
- 20 [1-hidroxi-3-(metil pentil amino)propilideno]bis-fosfonato
(ibandronato),
[Cicloheptilamino)-metileno]bis-fosfonato (incadronato),
(6-amino-1-hidroxihexilideno)bis-fosfonato (neridronato),
[3-(dimetilamino)-1-hidroxi-3-propilideno]bis-fosfonato (olpa-
- 25 dronato),
(3-amino-1-hidroxi-3-propilideno)bis-fosfonato (pamidronato),
[1-hidroxi-2-(3-piridinil)etileno]bis-fosfonato (risedronato),

[[(4-clorofenil)tiol]-metileno]bis-fosfonato (tiludronato),
[1-hidroxi-2-imidazo-(1,2-a)piridin-3-il etilideno]bis-
fosfonato (YH 529),

[1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)etilideno]bis-fosfonato (zo-
5 ledronato); especialmente [1-hidroxi-3-(metil pentil ami-
no)propilideno]bis-fosfonato (ibandronato)

Dichas sustancias y su preparación son conocidas y
descritas, por ejemplo, en las siguientes referencias:

Patente Estadounidense No. 4,705,651 (Alendronato), Patente
10 Estadounidense No. 4,927,814 (Ibandronato), Patentes Esta-
dounidenses Nos. 3,468,935, 3,400,147, 3,475,486 (Etidrona-
to), O.T. Quimbi et al, J. Org. Chem. 32, 4111 (1967) (Clo-
dronato) y Patente Estadounidense No. 4,505,321 (Risedrona-
to) y Patentes Estadounidenses Nos. 4,134,969 y 3,962,432
15 (Pamidronato), Patente Estadounidense No. 5,130,304 (EB-
1053), Patente Estadounidense No. 4,970,335 (Incadronato),
Patente Belga No. 885139 (Neridronato), Patente Estadouni-
dense No. 4,054,598 (Olpadronato), Patentes Estadounidenses
Nos. 4,746,654, 4,876,248 y 4,980,171 (Tiludronato), Paten-
20 te Estadounidense No. 4,990,503 (IH 529) y Patente Estadou-
nidense No. 4,939,130 (Zoledronato).

Son preferidas las composiciones que comprenden el
equivalente de 150 mg de bisfosfonatos o sales fisiológica-
mente seguras de los mismos y composiciones que comprenden
25 el equivalente de 100 mg de bisfosfonatos o sales fisioló-
gicamente seguras como sustancias activas, respectivamente.
Ibandronato o una sal fisiológicamente segura del mismo es
unas sustancia activa a particularmente preferida, particu-

larmente en forma de Na-Ibandronato monohidrato.

La composición además comprende adyuvantes tales como enlazantes por ejemplo polivinilpirrolidona (por ejemplo, Povidone®) o hidroxipropilmetil celulosa (por ejemplo, 5 Pharmacoat®), rellenos por ejemplo lactosa en forma de hidrato o anhidrato, celulosa en forma microcristalina o fibrosa (por ejemplo, Avicel®), o almidón, desintegrantes por ejemplo polivinil pirrolidona entrecruzada (por ejemplo, Crospovidone® USPNF) o carmelosa cruzada, lubricantes 10 por ejemplo ácido esteárico o estearato magnésico, y reguladores de flujo por ejemplo dióxido de silicio coloidal.

La forma preferida de la composición son comprimidos preferiblemente recubiertos por una mezcla de película cubridora y un plastificante. Tales mezclas de películas cubridoras y plastificantes son conocidas por las personas 15 conocedoras de la materia.

De acuerdo con las invenciones el grano de comprimido consiste de 30,0 a 36,0, preferiblemente de 33,3.% de sustancia activa; 20 tiva; de 4,0 a 6,0, preferiblemente de 4,8 a 5,2 % por peso de enlazante; de 39,6 a 59,4, preferiblemente de 47,0 a 52,0 % por peso de relleno; 25 de 4,5 a 5,5, preferiblemente de 4,8 a 5,2 % por peso de desintegrante; de 1,8 a 2,2, preferiblemente de 1,9 a 2,1 % por peso de lubricante; y

_____ C _____ C _____

de 0,9 a 1,1, preferiblemente de 0,95 a 1,05 % por peso de regulador de flujo.

Preferiblemente la sustancia activa es ibandronato o una sal fisiológicamente segura del mismo; preferiblemente el enlazante es polivinilpirrolidona; rellenos preferidos son lactosa en forma de hidrato o anhidrato, o celulosa en forma microcristalina o fibrosa, y un desintegrante preferido es polivinilpirrolidona entrecruzada. Son preferidas las composiciones en donde el desintegrante se añade ya al granulado junto con la sustancia activa y con una parte del material de relleno.

Además, la invención se refiere a un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas para la aplicación oral que comprende una dosis alta de bisfosfonatos, especialmente de ibandronato o una sal fisiológicamente segura del mismo. De acuerdo con la invención la composición farmacéutica se prepara

- mediante granulación húmeda del bisfosfonato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en presencia de adyuvantes tales como el enlazante y una parte de rellenos mencionados antes, caracterizados en que el desintegrante se añade a la mezcla de granulación;
- dando fluidez a la mezcla de granulación de una forma conocida per se;
- secando subsecuentemente el granulado húmedo y buscando el granulado seco a través de una pantalla con una amplitud de grano adecuada;
- añadiendo los adyuvantes restantes tales como el relleno,

lubricante y reguladores de flujo mencionados antes y mezclando las mezclas antes de procesarlo mediante técnicas conocidas per se para formar composiciones farmacéuticas.

En una forma preferida de la invención la sustancia activa, una parte del relleno, y el desintegrante en forma de polvo seco están granulados rociando una solución de enlazante acuoso en la mezcla en polvo. El proceso se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 60 a 80°C, preferiblemente a alrededor de 70°C.

El material granulado rociado se seca entonces preferiblemente a una temperatura de 60 a 80 °C, preferiblemente de alrededor de 70°C y subsecuentemente cribado a través de un tamiz fino; el granulado seco se mezcla con la cantidad restante de relleno, lubricante, y regulador de flujo que han pasado previamente a través de un tamiz fino. La mezcla final se prensa entonces en granos de comprimidos que se recubren con una suspensión recubridora usando agua purificada y una mezcla de película recubridora.

El proceso de acuerdo con la invención se lleva a cabo como sigue:

- a) disolver el enlazante, preferiblemente Povidone K25® en agua purificada;
- b) cargar un secante, preferiblemente un secante de lecho fluido con el bisfosfonato, preferiblemente con la sal monosódica ($1H_2O$) de ácido Ibandrónico, a parte del relleno preferiblemente con lactosa monohidrato y hasta un 60 % de peso de la cantidad total de celulosa microcristalina, y el desintegrante;

- c) granular por aspersión los materiales brutos del paso b) a una temperatura de 60 a 80 °C, preferiblemente a alrededor de 70°C con el fluido de granulación del paso a),
- e) secar el material granulado por aspersión 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;
- f) mezclar el granulado del paso e) con la cantidad restante del relleno por ejemplo, celulosa microcristalina, el lubricante, preferiblemente ácido esteárico y el regulador de flujo, por ejemplo sílice coloidal anhidro que ha pasado previamente a través de un tamiz fino (por ejemplo, 1mm);
- g) comprimir la mezcla final de f) en núcleos de comprimidos; y recubrir el comprimido con una suspensión recubridora utilizando agua purificada y una mezcla de película recubridora que comprende por ejemplo hipromelosa, dióxido de titanio y talco (la mezcla se adquiere en el mercado por ejemplo, Opadry® 00A28646) y Macrogol 6000®.

Los adyuvantes son conocidos en el campo y están comercialmente disponibles.

La invención se explicará ahora en más detalle con referencia a los ejemplos, sin limitarse a ellos.

Ejemplo 1:

la preparación de un comprimido recubierto por una película que contiene 150 mg de sustancia activa se lleva a cabo como sigue:

1. Disolver povidone k25® en agua purificada.

2. Cargar un secante de lecho fluido con la sal monosódica ($1H_2O$) de ácido Ibandrónico, lactosa monohidrato, crospovidona y celulosa microcristalina. Crospovidona y la celulosa microcristalina se pasaron a través de un tamiz
5 fino (por ejemplo, 1mm) antes de mezclar.
3. Rociar el granulado de los materiales brutos del paso 2 a ^{... Granular + Dispersión} 70°C (punto de ajuste de temperatura del aire interno) con el fluido de granulación del paso 1.
4. Realizar un secado final del material granulado rociado
10 del paso 3 a 70°C (punto de ajuste de temperatura del aire interno).
5. Cribar el intermediario granulado seco a través de un tamiz fino (por ejemplo perforaciones de 2 mm) y
6. cuando sea necesario, repetir los pasos de 1-5 para obte-
15 ner el tamaño final del lote.
7. Mezclar el granulado del paso 6 en un recipiente mezclador con celulosa microcristalina, ácido esteárico y sílice coloidal anhidro. La celulosa microcristalina, el ácido esteárico y el sílice coloidal anhidro se pasaron a
20 través de un tamiz fino (por ejemplo, 1 mm) antes de mezclar.
8. Comprimir la mezcla final del paso 7 en granos de comprimidos utilizando una prensa de comprimidos rotatoria.
9. Preparar la suspensión recubridora usando agua purificada, mezcla de película recubridora que comprende hipromelosa (60,5%), dióxido de titanio (29%) y talco (10,5%);
25 la mezcla se obtiene del mercado (por ejemplo, Opadry® 00A28646) y Macrogol 6000®.

10. Rociar la suspensión recubridora del paso 9 sobre los granos de comprimidos utilizando una unidad recubridora.

La composición de los comprimidos es la que sigue:

Grano de comprimido

5	Ácido Ibandrónico	150,0 mg --
	- como sal monosódica (1H ₂ O) de ácido Ibandrónico	
		168,75 mg
	Povidona K25®	22,5 mg
	Lactosa, monohidrato	162,75 mg
10	Celulosa, microcristalina	60,0 mg
	Crospovidona	22,5 mg
	ácido esteárico 95	9,0 mg
	Sílice, coloidal anhidro	4,5 mg

Película recubridora

15	Mezcla de película recubridora *	12,75 mg
	Macrogol 6000	2,25 mg

*esta mezcla de película recubridora contiene: hipromelosa (60,5%), dióxido de titanio (29%) y talco (10,5%); la mezcla se obtiene del mercado (por ejemplo, Opadry® 00A28646)

20 El peso del grano es de 450 mg y el peso total del comprimido es 465 mg, la cantidad de sustancia activa por comprimido es equivalente a 150 mg de ácido Ibandrónico libre.

Ejemplo 1a: para un lote de 110 000 comprimidos

25 1. Un recipiente adecuado se cargó con 14,850 kg de agua desmineralizada y se añadió 2,475 kg de Povidona K25® bajo constante agitación. El tiempo de adición fue de alrededor de 15 minutos.

-12-

2. Un secante de lecho fluido se carga con 18,563 kg de ácido ibandronico sal monosódica, 17,903 kg de lactosa monohidrato 100, 4,125 kg de Avicel PH-102® y 2,475 kg de Crospovidone CL®.

3. Los componentes se mezclaron y se granuló por aspersión a una temperatura de 70 °C con la solución acuosa de Povidone K25® preparada anteriormente que se añadió a 300 g/min con una presión de 2,5 bar.

4. El granulado se secó entonces en un secante de lecho fluido a 70°C; y

5. subsecuentemente cribado (mallas de 2,0 mm) para proporcionar 44,540 kg de material granulado seco.

6. 2,426 kg de AVICEL PH-102®, 0,970 kg de esteárico y 0,4850 kg de ácido silícico AEROSIL 200® se cribaron y añadieron al material granulado seco (44,650 kg), los componentes se mezclaron; y

7. la mezcla final se comprimió en núcleos de comprimidos, proporcionando 103 244 granos.

8. Una suspensión recubridora se preparó disolviendo 0,290 kg de PEG 6000® (MACROGOL 6000) en 7,743 kg de agua desmineralizada y subsecuentemente dispersando 1,645 kg de OPADRY 00A28646® en esta solución.

9. Los granos se recubrieron con la suspensión recubridora bajo condiciones estándar.

Los comprimidos poseen la composición y el peso dado en el ejemplo 1.

Ejemplo 2:

la preparación de un comprimido recubierto por una película

que contiene 100 mg de sustancia activa se llevó a cabo como se describe en el ejemplo 1:

Grano de comprimido

	Ácido ibandrónico	100,0 mg	--
5	- como sal monosódica (1H ₂ O) de Ácido ibandrónico		
		112,50 mg	
	Povidona K25	15,0 mg	
	Lactosa, monohidrato	108,50 mg	
	Cellulosa, microcristalina	40,0 mg	
10	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	
15	Macrogol 6000	1,80 mg	

*composición como se menciona en el ejemplo 1

El peso del grano es de 300 mg y el peso total del comprimido es de 312 mg, la cantidad de sustancia activa por comprimido es equivalente a 100 mg de ácido ibandrónico libre.

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.

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 ^{núcleo} 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 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 (1H₂O) de ácido ibandrónico, una parte de la lactosa monohidrato y hasta un 60% de

peso de la cantidad total de celulosa microcristalina y crospovidona;

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

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

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

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

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

C

C



(11) EP 1 596 870 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

- (45) Date of publication and mention of the grant of the patent:
08.08.2007 Bulletin 2007/32

(21) Application number: 03813545.5

(22) Date of filing: 07.08.2003
- (51) Int Cl.:
A61K 31/663 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

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

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

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

(84) Designated Contracting States: AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR Designated Extension States: LT LV (30) Priority: 20.12.2002 EP 02028745 (43) Date of publication of application: 23.11.2005 Bulletin 2005/47 (60) Divisional application: 07005463.0 / 1 790 347 (73) Proprietor: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 4070 Basel (CH) (72) Inventors: • KAESTLE, Hans-G. 79426 Buggingen (DE)	• MEYER, Bernard F-68440 Dietwiller (FR) (74) Representative: Kjellssaa-Berger, Hanny 124 Grenzacherstrasse 4070 Basle (CH) (56) References cited: FR-A- 2 727 629 US-A- 6 143 326 US-B1- 6 294 196 • HYLDSTRUP L ET AL: "PHARMACOKINETIC EVALUATION OF PAMIDRONATE AFTER ORAL ADMINISTRATION: A STUDY ON DOSE PROPORTIONALITY, ABSOLUTE BIOAVAILABILITY, AND EFFECT OF REPEATED ADMINISTRATION" CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL, NEW YORK, NY, US, vol. 53, no. 5, 1993, pages 297-300, XP009009205 ISSN: 0171-967X
---	---

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

EP 1 596 870 B1

EP 1 596 870 B1

(continued)

	Tablet kernel	
	Stearic acid 95	6.0 mg
5	Silica, anhydrous colloidal	3.0 mg
	Film-coat	
	Film-coating mixture *	10.20 mg
	Macrogol 6000	1.80 mg
10	*composition as mentioned example 1	

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

15
Claims

1. A tablet for the treatment of bone diseases and disturbance of the calcium metabolism containing as active substance up to 250 mg of ibandronic acid or physiologically safe salts thereof for oral application, **characterised in that** the disintegrant is added in the granulate together with the active substance and with a part of the filler material.
2. A tablet according to claim 1 wherein the tablet kernel consists of
30.0 to 36.0 % of active substance
4.0 to 6.0% by weight of binder;
39.6 to 59.4% by weight of filler;
4.5 to 5.5% by weight of disintegrant;
1.8 to 2.2% by weight of lubricant; and
0.9 to 1.1% by weight of flow regulator.
3. A tablet according to claim 1 or 2, wherein the tablet kernel consists of 33,3.% of active substance;
4.8 to 5.2 % by weight of binder;
47.0 to 52.0 % by weight of filler;
4.8 to 5.2 % by weight of disintegrant;
1.9 to 2.1 % by weight of lubricant; and
0.95 to 1.05 % by weight of flow regulator.
4. A tablet according to claim 1,2 or 3 comprising the equivalent of 150 mg ibandronic acid or physiologically safe salts as active substance.
5. A tablet according to claim 1, 2 or 3 comprising the equivalent of 100 mg ibandronic acid or physiologically safe salts as active substance.
6. A tablet for the treatment of bone diseases and disturbance of the calcium metabolism containing

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

EP 1 596 870 B1

7. A tablet for the treatment of bone diseases and disturbance of the calcium metabolism containing

	Ibandronic acid	150.0 mg	--
5	- as mono- sodium salt (1H ₂ O) of Ibandronic acid	168.75 mg	
	Povidone (K25)	22.5 mg	
	Lactose, monohydrate	162.75 mg	
	Cellulose, microcrystalline	60.0 mg	
10	Crospovidone	22.5 mg	
	Stearic acid 95	9.0 mg	
	Silica, anhydrous colloidal	4.5 mg	
	Film-coat		
	Film-coating mixture	12.75 mg	
15	Macrogol 6000	2.25 mg	

8. A process for the preparation of a tablet according to anyone of claims 1 to 7, said process comprising

- 20 a) dissolving the Povidone K25® in purified water;
 b) charging a drier, preferably a fluid-bed drier with ibandronic acid mono-sodium salt (1H₂O), a part of the lactose monohydrate and up to 60 % by weight of the total amount of microcrystalline cellulose, and Crospovidone;
 c) spray-granulating the raw materials of step b) at a temperature of 60 to 80 °C, preferably at about 70°C with the granulation fluid of step a),
 25 e) drying the spray granulated material of step c) at a temperature of 60 to 80 °C, preferably at about 70°C (setpoint of inlet-air temperature) and subsequently screening the dried intermediate through a fine sieve;
 f) mixing the granulate of step e) with the remaining amount of microcrystalline cellulose, the stearic acid and the anhydrous colloidal silica which were previously passed through a fine sieve (e.g. 1mm);
 30 g) compressing the final blend of f) into tablet kernels; and coating the tablet with a coating suspension using purified water and a film-coating mixture comprising hypromellose, titanium dioxide and talc and Macrogol 6000®.

9. A pharmaceutical composition for the treatment of bone diseases and disturbance of the calcium metabolism obtainable by the process according to claim 8.

Patentansprüche

1. Tablette zur Behandlung von Knochenerkrankungen und einer Störung des Calciumstoffwechsels, welche als Wirkstoff bis zu 250 mg Ibandronsäure oder physiologisch sichere Salze davon enthält zur oralen Verabreichung, dadurch gekennzeichnet, dass das Sprengmittel zusammen mit dem Wirkstoff und eines Teils des Füllstoffs in das Granulat gegeben wird.

2. Tablette gemäss Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass der Tablettenkern aus
 30,0 bis 36,0 Gew.-% Wirkstoff;
 4,0 bis 6,0 Gew.-% Bindemittel;
 39,6 bis 59,4 Gew.-% Füllstoff;
 4,5 bis 5,5 Gew.-% Sprengmittel;
 1,8 bis 2,2 Gew.-% Gleitmittel; und
 0,9 bis 1,1 Gew.-% Flussregulator besteht.

3. Tablette gemäss Anspruch 2, wobei der Tablettenkern aus
 33,3 Gew.-% Wirkstoff;
 4,8 bis 5,2 Gew.-% Bindemittel;
 47,0 bis 52,0 Gew.-% Füllstoff;
 4,8 bis 5,2 Gew.-% Sprengmittel;
 1,9 bis 2,1 Gew.-% Gleitmittel; und