

of



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-118222

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO " FORMA ENTÉRICA DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA
POR VÍA ORAL DE BIFOSFONATOS QUE CONTIENEN
UN AGENTE QUELANTE "

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGIK 9/20

71. SOLICITANTE THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

DOMICILIO CINCINNATI, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO NORIEA ORDÓÑEZ
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C., NOVIEMBRE 22, 2006

SS

PETITORIO

01002

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-116222- -00000-0000
I
Fec: 2005-11-09 17:20:23 Dep. 2020 INUECREACIONES
Tca. 11 PATENTES
EYE: 378 FASE NACIONAL
Adm 411 PRESENTACION F1104-202

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

24/12/06

1

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Dirección: One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202, Estados Unidos

Nacionalidad o Domicilio: Cincinnati, Estados Unidos

Lugar de Constitución: Cincinnati, Estados Unidos

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

Dirección: Avenida 22 No. 10-62 Flac 6

Teléfono: 534 1500

Fax: 378 2211

E-Mail: alvaro.correa@bankerol.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de

Unidad

TF 20.261

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: DANSEREAU, Richard John y BURGIO, David, James, Jr.

Dirección: 3580 Mooney Ave., Cincinnati, OH 45208, Estados Unidos y 6411 Cedar Hill Dr., Liberty Township, OH 45011, Estados Unidos, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/012537

Fecha 14-ABR-05

Publicación Internacional No. WO 2005/115331

Fecha 06-DIC-05

6

Título (84)

FORMA ENTÉRICA DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA POR VÍA ORAL DE BIFOSFONATOS QUE CONTIENEN UN AGENTE QUELANTO

7

Clasificación Internacional (81)

A61K 9/20; B1/675; B1/06; W28

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(38) País de Origen

US

(32) Fecha

24-MAY-04

(31) Número de Solicitud

06573.881

9

Comprobante de pago No. 98-78523

Fecha 11-OCT-06

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

2

10

ANEXOS

nn002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros: Extractos, Reporte de huérfano.

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.386 de Joaquín T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

0000033

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118222-00000-0000
Fec: 2006-11-22 17:20:23 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 202

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 78.523
FECHA : OCTUBRE 11 DE 2006

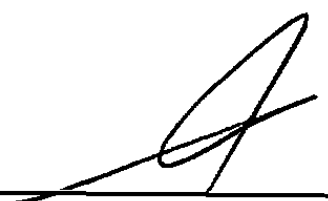
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ORLANDO LINARES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55795232	11/10/2006	48,609.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1
		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4
nnnn
POD- 3941

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2507081 de un documento escrito en inglés efectuada el día 28 de julio de 2008 por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá. Traductor Oficial según Resolución N° U34 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

Poder otorgado por THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Texto en inglés y en español mediante el cual, THE PROCTER & GAMBLE COMPANY domiciliada en One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio, 45202, por el presente otorga poder a ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA de la firma Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Avenida 82 N° 10-62, piso 6, Bogotá, Colombia.

Dado y suscrito el 15 de mayo de 2008

(Firmado) Steven W. Miller

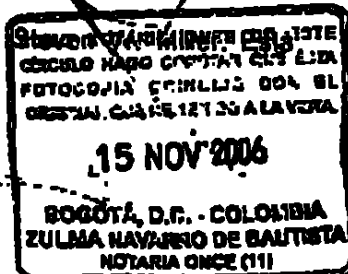
CERTIFICACIÓN NOTARIAL. Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario Diana M. Lang, certifica la existencia legal de la sociedad THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, para efectos de lo cual se ha basado en: Resolución de la Junta de fecha julio 28 de 2000.

(Firmado) Diana M. Lang, Notario Público

(Aparece sellado que dice: "Diana M. Lang, Notario Público, Estado de Ohio. Mi comisión vence el 14 de diciembre de 2009") (Sello que dice: "Sello notarial. Estado de Ohio")

Estados Unidos de América	)	
Estado de Ohio	)	Declaración juramentada
Condado de Hamilton	)	

Yo, Diana M. Lang, Notario Público en y para el Estado de Ohio, certifico que el poder anexo es el documento original con la firma de Steven W. Miller por este círculo rojo circular con el sello notarial. Círculo rojo circular con el sello notarial. Círculo rojo circular con el sello notarial.



5

nnn07

2

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA }
ESTADO DE OHIO } DECLARACION JURAMENTADA
CONDADO DE HAMILTON }

Mayo 01, 2006

(Aparece sello que dice: "Sello notarial. Estado de Ohio"

(Firmado) Diane M. Lang, Notario Público, Estado de Ohio. Mi comisión vence el
14 de diciembre de 2009

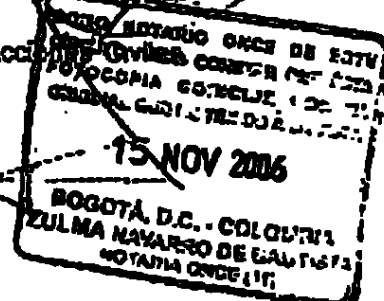
ESTADO DE OHIO }
CONDADO DE HAMILTON } Declaración juramentada

Yo, GREGORY HARTMANN, Secretario de la Corte

ESTADO DE OHIO }
CONDADO DE HAMILTON } Declaración juramentada

YO, GREGORY HARTMANN, Secretario de la Corte de Acciones Civiles, siendo
ésta una corte que lleva registro de sus actuaciones para el mencionado condado
y que por ley tiene un sello, por medio del presente cordico que DIANE M. LANG,
quien suscribe el documento anexo era en ese momento un NOTARIO PÚBLICO,
debidamente comisionado y juramentado y en el momento de hacer dicho
reconocimiento, prueba o declaración juramentada, residía en el mencionado
condado y era como tal, un funcionario de dicho estado, debidamente autorizado
por las leyes del mismo para recibirlos y certificarlos, así como para recibir y
certificar la prueba y reconocimiento de escrituras y de otros documentos escritos
que deban registrarse en dicho estado, y que se da y deberá darse plena fe y
crédito a sus actos oficiales. Certifico además que me encuentro bien familiarizado
con su letra y realmente creo que la firma en el certificado anexo es su firma
auténtica. Certifico también que en este Estado no se exige archivar la impresión
del sello notarial.

EN FE DE LO CUAL, he estampado mi firma y sello oficial hoy 17 de mayo de
2006. (Firmado) Gregory Hartmann, Secretario de la Corte de Acciones Civiles,
Condado de Hamilton, Ohio



6
nnnnn

APOSTILLA

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por GREGORY HARTMANN
3. Quien actúa en calidad de Secretario de la Corte de Acciones Civiles
4. Lleva el sello de la Corte de Acciones Civiles

Certificado

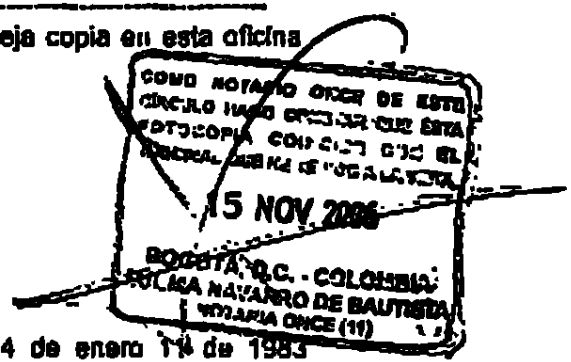
5. En Columbus, Ohio
6. El 24 de mayo de 2006
7. Por el Secretario de Estado de Ohio
8. N° 233181
9. Sello (Aparece sello redondo que dice: "EL SELLO DEL SECRETARIO DE ESTADO DE OHIO")
10. Firma (firmado) J. Kenneth Blackwell, Secretario de Estado de Ohio

COPIA DE LA FIRMA
JAMES A. GARAVITO BURGOS
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA

Esta certificación certifica solamente la autenticidad de la firma del funcionario que firmó el documento, la capacidad en la que actuó dicho funcionario y cuando sea apropiado, la identidad del sello que lleva el documento. Esta certificación no implica que el contenido del (de los) documento (s) sea correcto, ni que tenga la aprobación de esta oficina.

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 14 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia



00024
X

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GREGORY HARTMANN

3. acting in the capacity of Clerk of Court of Common Pleas

4. bears the seal/stamp of Court of Common Pleas, Hamilton County

CERTIFIED

5. at Columbus, Ohio

6 May 24, 2006

7 by the Secretary of State of Ohio.

8. No. 233181

9 Seal/Stamp:

10. Signature:



J. Kenneth Blackwell
J. Kenneth Blackwell
Secretary of State of Ohio

This certification certifies only the authenticity of the signature of the official who signed the document, the capacity in which that official acted, and where appropriate, the identity of the seal or stamp which the document bears. This certification does not imply that the contents of the document(s) are correct, nor that they have the approval of this office.

COPIA NOTARIO ONCE DE ESTE
DOCUMENTO HAN DE COPIAR EN EL
FOTOCOPIA QUE SE HAGA EN EL
ORIGINAL QUE SE ENVIÓ A BOGOTÁ
15 NOV 2006
BOGOTÁ, D.C. - COPIA DE
ZULMA NAVARRO DE GARCÍA
NOTARIA O-ICE (11)

nnnys
8

4430m

I, Diane M. Laug, a Notary Public in and for the State of Ohio, do certify the attached Power of Attorney is the original document with the signature of Steven W. Miller. It is complete and the original document

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF OHIO) SS
COUNTY OF HAMILTON)

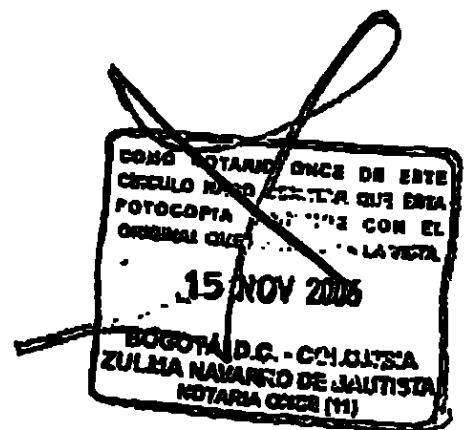
Tracy 1 20 06

STATE OF OHIO)
COUNTY OF HAMILTON)

I, GREGORY HARTMANN, Clerk of the Common Pleas Court, the same being a court of record for aforesaid county, having by law a seal do hereby certify that DIANE M. LAUG Esq., whose name is subscribed to the attached certificate was at the time a NOTARY PUBLIC, duly commissioned and sworn, and at the time of taking said acknowledgement, proof or affidavit, was residing in said county, and was, as such, an officer of said state, duly authorized by the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify the proof and acknowledgement of deeds and other instruments in writing to be recorded in said state, and that full faith and credit are and ought to be given to his official acts; and I further certify that I am well acquainted with his handwriting, and verily believe that the signature to the attached certificate is his genuine signature. I further certify that the use of the impression of the notary seal is not required in this state.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my official seal this 17TH day of MAY, 20 06

Gregory Hartmann **GREGORY HARTMANN**
Clerk of Common Pleas Court, Hamilton County, Ohio



4430m

UNITED STATES OF AMERICA 1
STATE OF OHIO 153
COUNTY OF HAMILTON 3

OTORGADO ONCE DE ESTE
 MESO HAGO CONSTAR QUE ESTA
 AUTOGRAFIA CONCORDA CON EL
 ORIGINAL QUE SE ENCONTRA EN
 BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
 15-NOV-2006
 ZOLMA NAJARRO DE SANTICIA
 NOTARIA ONCE (11)

may 10



Roberto Lara, Rodriguez & Asociados
Av. 82 No. 10 - 62 2da. Piso
Bogotá, Colombia
Tel: 486.085.040-3
Tel: +57 1 634 1800
Fax: +57 1 376 2711
www.roberto.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned,
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Name of the Company
Incorporated in
One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati,
Ohio 45202 Address, city, state, country

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO NIETKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade symbols, slogans and domain names; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, concede, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 15th day of May of 2006

Signature of the person having the Power

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
domiciliada en One Procter & Gamble Plaza,
Cincinnati, Ohio 45202

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO NIETKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (nuestras) a los dichos apoderados para que mis (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como las tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, señales, lunas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

Iguualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de esta sociedad.

Dado y firmado en

A los 15 días del mes de Mayo de 2006

Firma de la persona

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 15 day of May
2006, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That Steven W. Miller

of legal age and domiciled in
Ohio, USA
Address, city, state, country

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Position of the person issuing the Power
Assistant Secretary
of the judicial person Name of the Company

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

4. That the judicial person Name of the Company
having its home office in THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio
45202 Address, city, state, country

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification) Board resolution dated July 28, 2000

Diane M. Lang
DIANE M. LANG
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
My Commission Expires 12/14/2009

Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 15 días del mes de Mayo
de 2006, el suscrito Notario

DA FE

1. Que Steven W. Miller

mayor y domiciliado en
Ohio, Estados Unidos de América

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario
de la persona jurídica

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

4. Que la persona jurídica
con sede en

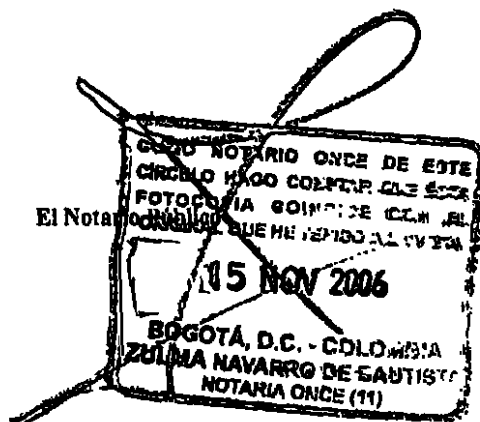
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, Ohio 45202

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de la Junta de fecha
28 de julio de 2000



000012
12

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 470/06 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 20 de noviembre de 2006 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

=====

Cesión General Global del invento "Formas de Dosificación de Bisfosfonatos" a The Procter & Gamble Company. Certificación notarial suscrita por Diane M. Lang, Notario Público del Estado de Ohio, EE.UU., y legalizaciones subsiguientes.

9648M/JW
CO

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE 1998

La suscrita, Diane M. Lang, Notario Público en y para el Estado de Ohio, certifico por el presente que he comparado cuidadosamente las copias adjuntas con los respectivos documentos originales. Estas son copias completas, fieles y exactas de los documentos originales que manifiestan reproducir.

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA }
ESTADO DE OHIO } SS
CONDADO DE HAMILTON }

31 de octubre de 2006

[SELLO NOTARIAL
ESTADO DE OHIO]

(Fdo.) Diane M. Lang

DIANE M. LANG
NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE OHIO
MI COMISIÓN EXPIRA EL 14 DE DICIEMBRE DE 2009

13

CESIÓN GENERAL GLOBAL

CONSIDERANDO que nosotros, los suscritos inventores, por la presente declaramos que somos los Inventores conjuntos y hemos desarrollado cierto invento descrito en una solicitud de patente (incluyendo diseños industriales y modelos que utilidad) titulada **Formas de Dosificación de Bisfosfonatos**, Expediente No. 9684P y presentada ante la Oficina de Patentes de los Estados Unidos bajo el Número 60/573,861, el 24 de mayo de 2004 (estando autorizado el cesionario designado a continuación para insertar dicho Número y fecha de presentación una vez se hayan confirmado):

Richard John Dansereau de 3880 Mooney Ave., Cincinnati, OH 45208, E.U.

David Ernest Burgio, Jr. de 6411 Cedar Hill Dr., Liberty Township, OH 45011, E.U.

Desarrollamos el invento descrito en dicha solicitud de patente estando empleados o bajo otro tipo de obligación de ceder dicho invento a The Procter & Gamble Company o una de sus Filiales (Incluidas, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de México; Procter & Gamble de Venezuela y P&G-Cirol, Inc.) y reconocemos nuestra obligación al momento de desarrollar el invento de ceder dicho invento a The Procter & Gamble Company o a la Filial, respectivamente. En virtud de dicha obligación y (en el



MARIA TERESA LUISA R.
TRANSCRIPTORA
RECONOCIDA POR EL
GOBIERNO DE MEXICO



caso del empleo por la Filial u obligación para con ésta) a solicitud de la Filial, cedemos a The Procter & Gamble Company, sus representantes legales, sucesores y cesionarios, todo derecho, título e interés (Incluido el derecho a reclamar la prioridad de la fecha de presentación de dicha solicitud de patente en virtud de las convenciones internacionales) en dicho invento, según lo señalado en dicha solicitud de patente, y en todas las patentes de los Estados Unidos y de cualquier otro país que puedan expedirse para dicho invento, tan plena y totalmente como los mismos habrían sido mantenidos por nosotros en caso de no haberse efectuado esta cesión. Todo derecho, título e interés quedará revestido de manera irrevocable en The Procter & Gamble Company. Acordamos además, a solicitud, sin compensación adicional pero sin costo alguno para nosotros, otorgar o dar nuestro consentimiento a las solicitudes, y otorgar todos los demás documentos legales que puedan ser necesarios o convenientes para revestir el goce de los derechos caídos a The Procter & Gamble Company, sus representantes legales, sucesores y cesionarios, o a quien pueda disponer dicha Compañía.

Solicitamos al Comisionado de Patentes y Marcas expedir cualquier Patente de los Estados Unidos que pueda expedirse para el invento que por la presente cedemos y según lo señalado en la Solicitud de los E.U. con Número de Serie 60/573,881 (estando el cesionario nombrado a continuación autorizado para insertar dicho Número de Serie de los E.U. una vez se confirme) a The Procter & Gamble Company, sus representantes legales, sucesores o cesionarios, como propietario único de todo derecho, título e interés en dicha patente y el invento cubierto por la misma.

La CESIÓN de dicho invento se hará efectiva a la que ocurra primero entre 1) la fecha de otorgamiento señalada a continuación o 2) la fecha de presentación de la primera solicitud de patente presentada.

(Fdo.) Richard John Dansereau
Richard John Dansereau

Mayo 27, 2004
Fecha

A los 27 días del mes de mayo de 2004, ante mí personalmente compareció Richard John Dansereau, a quien conozco como la persona nombrada en el instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Fdo.) Karen L. Pfeiffer
Notario

[SELLO NOTARIAL
ESTADO DE OHIO]

[Sello]

Karen L. Pfeiffer
Notario Público, Estado de Ohio
Mi Comisión Expira el 14 de Sept. de 2007

(Fdo.) David Ernest Burgio, Jr.
David Ernest Burgio, Jr.

Mayo 27, 2004
Fecha

A los 27 días del mes de mayo de 2004, ante mí personalmente compareció David Ernest Burgio, Jr., a quien conozco como la persona nombrada en el instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Fdo.) Karen L. Pfeiffer
Notario

[SELLO NOTARIAL
ESTADO DE OHIO]

[Sello]

Karen L. Pfeiffer
Notario Público, Estado de Ohio
Mi Comisión Expira el 14 de Sept. de 2007

Expediente Número 9648M
Página 1 de 2

CESIÓN GENERAL GLOBAL

CONSIDERANDO que nosotros, los suscritos inventores, por la presente

16

anexa

declaramos que somos los inventores conjuntos y hemos desarrollado cierto invento descrito en una solicitud de patente (incluyendo diseños industriales y modelos que utilidad) titulada **Formas de Dosificación de Bisfosfonatos**, Expediente No. 9648M y presentada ante la Oficina de Patentes de los Estados Unidos bajo el Número PCT/US2005/012537, el 14 de abril de 2005 (estando autorizado el cesionario designado a continuación para insertar dicho Número y fecha de presentación una vez se hayan confirmado):

Richard John Dansereau de 3580 Mooney Ave., Cincinnati, OH 45208;

David Ernest Burgio, Jr. de 6411 Cedar Hill Dr., Liberty Township, OH 45011;

Desarrollamos el invento descrito en dicha solicitud de patente estando empleados o bajo otro tipo de obligación de ceder dicho invento a The Procter & Gamble Company o una de sus Filiales (incluidas, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de México; Procter & Gamble de Venezuela y P&G-Cirol, Inc.) y reconocemos nuestra obligación al momento de desarrollar el invento de ceder dicho invento a The Procter & Gamble Company o a la Filial, respectivamente. En virtud de dicha obligación y (en el caso del empleo por la Filial u obligación para con ésta) a solicitud de la Filial, cedemos a The Procter & Gamble Company, sus representantes legales, sucesores y cesionarios, todo derecho, título e interés (incluido el derecho a

ANEXA 1655-1 LUGAR DE
FIRMAS Y SELLOS
DE LOS INVENTORES
Y CESIONARIOS

reclamar la prioridad de la fecha de presentación de dicha solicitud de patente en virtud de las convenciones Internacionales) en dicho invento, según lo señalado en dicha solicitud de patente, y en todas las patentes de los Estados Unidos y de cualquier otro país que puedan expedirse para dicho invento, tan plena y totalmente como los mismos habrían sido mantenidos por nosotros en caso de no haberse efectuado esta cesión. Todo derecho, título e interés quedará revestido de manera Irrevocable en The Procter & Gamble Company. Acordamos además, a solicitud, sin compensación adicional pero sin costo alguno para nosotros, otorgar o dar nuestro consentimiento a las solicitudes, y otorgar todos los demás documentos legales que puedan ser necesarios o convenientes para revestir el goce de los derechos cedidos a The Procter & Gamble Company, sus representantes legales, sucesores y cesionarios, o a quien pueda disponer dicha Compañía.

Solicitamos al Comisionado de Patentes y Marcas expedir cualquier Patente de los Estados Unidos que pueda expedirse para el invento que por la presente cedemos y según lo señalado en la Solicitud de los E.U. con Número de Serie _____ (estando el cesionario nombrado a continuación autorizado para insertar dicho Número de Serie de los E.U. una vez se confirme) a The Procter & Gamble Company, sus representantes legales, sucesores o cesionarios, como propietario único de todo derecho, título e interés en dicha patente y el invento cubierto por la misma.

La CESIÓN de dicho invento se hará efectiva a la que ocurra primero entre 1) la fecha de otorgamiento señalada a continuación o 2) la fecha de presentación de la primera solicitud de patente presentada.

(Fdo.) Richard John Dansereau
Richard John Dansereau

Abril 4, 2005
Fecha

0.0018 18

Estado de Ohio }
Condado de Warren } SS

A los 4 días del mes de abril de 2005, ante mí personalmente compareció Richard John Dansereau, a quien conozco como la persona nombrada en el Instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Fdo.) Linda Ruth Schroer
Notario Público/Testigo

[SELLO NOTARIAL
ESTADO DE OHIO]

[Sello]

LINDA RUTH SCHROER
Notario Público, Estado de Ohio
Mi comisión expira el
15 de diciembre de 2009

(Fdo.) David Ernest Burgio, Jr.
David Ernest Burgio, Jr.

Abril 4, 2005
Fecha

Estado de Ohio }
Condado de Warren } SS

A los 4 días del mes de abril de 2005, ante mí personalmente compareció David Ernest Burgio, Jr., a quien conozco como la persona nombrada en el Instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Fdo.) Linda Ruth Schroer
Notario Público/Testigo

[SELLO NOTARIAL
ESTADO DE OHIO]

[Sello]

LINDA RUTH SCHROER
Notario Público, Estado de Ohio
Mi comisión expira el
15 de diciembre de 2009

EL ESTADO DE OHIO)
) ss.
CONDADO DE HAMILTON)

Yo, GREGORY HARTMANN, Secretario del Tribunal de Acciones Civiles, el cual es un tribunal de registro para el antedicho condado, legalmente provisto de sello, certifico por el presente que DIANE M. LANG, Esq., cuyo nombre suscribe el certificado adjunto, era a la fecha del mismo una NOTARIO PUBLICO, debidamente comisionada y juramentada, y en el momento de tomar dicho reconocimiento, prueba o testimonio residía en dicho condado, y era, como tal, una funcionaria de dicho estado, debidamente autorizada por las leyes del mismo para tomar y certificarlo, así como para tomar y certificar la prueba y reconocimiento de escrituras y otros instrumentos escritos que deban registrarse en dicho estado, y que a sus actos oficiales se da y se debe dar plena fe y crédito; y certifico además que conozco bien su letra manuscrita, y considero en verdad que la firma que aparece en el certificado adjunto es su firma auténtica. Certifico además que el registro de la impresión del sello notarial no se requiere en este estado.

EN FE DE LO CUAL, he firmado el presente y colocado mi sello oficial a los 2 días del mes de NOVIEMBRE de 2006.

(Fdo.) GREGORY HARTMANN

Secretario del Tribunal de Acciones Civiles,
Condado de Hamilton, Ohio

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América

20
nunca

- Este documento público
- 2. ha sido firmado por GREGORY HARTMANN
 - 3. actuando en calidad de Secretario del Tribunal de Acciones Civiles
 - 4. lleva el sello/timbre de Tribunal de Acciones Civiles, Condado de Hamilton

CERTIFICADO

- 5. en Columbus, Ohio
- 6. 8 de noviembre de 2006
- 7. por el Secretario de Estado de Ohio
- 8. No. 249923
- 9. Sello/Timbre
- 10. Firma

(Sello del
Secretario de Estado
de Ohio)

(Fdo.) J. Kenneth Blackwell

J. Kenneth Blackwell
Secretario de Estado de Ohio

Esta certificación da fe únicamente de la autenticidad de la firma del funcionario que suscribió el documento, el carácter en el cual actuó dicho funcionario y, cuando corresponda, la identidad del sello o timbre estampado en el documento. Esta certificación no implica que el contenido del documento sea correcto, ni que cuente con la aprobación de esta oficina.

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.


Maria Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
REGISTRACION No. 41.568.055
C.C. BOGOTÁ

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GREGORY HARTMANN

3. acting in the capacity of Clerk of Court of Common Pleas

4. bears the seal/stamp of Court of Common Pleas, Hamilton County

CERTIFIED

5. at Columbus, Ohio

6. November 8, 2006

7. by the Secretary of State of Ohio.

8. No. 249923

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



J. Kenneth Blackwell
J. Kenneth Blackwell
Secretary of State of Ohio

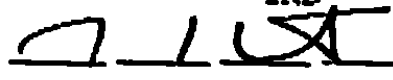
This certification certifies only the authenticity of the signature of the official who signed the document, the capacity in which that official acted, and where appropriate, the identity of the seal or stamp which the document bears. This certification does not imply that the contents of the document(s) are correct, nor that they have the approval of this office.

Assesalua.
MIA TERESA LARA R.
TRANSDORA COTRAN
POLYMER 20. 11.18
DE 11.11.18 470/06

STATE of OHIO
COUNTY OF HAMILTON }^{ss}

I, GREGORY HARTMANN Clerk of the Common Pleas Court,
the same being a court of record for aforesaid county, having by law a seal do hereby certify that
DIANE M. LANG _____ Esq., whose name is subscribed to the attached certificate was at
the time a NOTARY PUBLIC, duly commissioned and sworn, and at the time of taking said acknowledgement,
proof or affidavit, was residing in said county, and was, as such, an officer of said state, duly authorized by
the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify the proof and acknowledgement
of deeds and other instruments in writing to be recorded in said state, and that full faith and credit are and
ought to be given to his official acts; and I further certify that I am well acquainted with his handwriting, and
verily believe that the signature to the attached certificate is his genuine signature. I further certify that the
filing of the impression of the notary seal is not required in this state.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my
official seal this 2ND day of NOVEMBER, 2006.

 **GREGORY HARTMANN**
Clerk of Common Pleas Court, Hamilton County, Ohio

copy 23

9642 m / jw
C.O

I, Diane M. Lang, a Notary Public in and for the State of Ohio, do certify that I have carefully compared with the original documents the attached copies thereof. They are complete, full, true and exact copies of the original documents they purport to reproduce.

UNITED STATES OF AMERICA }
STATE OF OHIO) SS
COUNTY OF HAMILTON }

31 - October, 2006



Diane M. Lang
DIANE M. LANG
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DECEMBER 14, 2009

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled Dosage Forms of Bisphosphonates, Attorney's Docket No. 9848P and filed in the United States Patent Office as Number 60/573,881 on 4/20/04 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Richard John Dansereau of 3580 Mooney Ave., Cincinnati, OH 45208, US
David Ernest Burgio, Jr. of 8411 Cedar Hill Dr., Liberty Township, OH 45011, US

I/We made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; Procter & Gamble de Venezuela and P&G-Clebel, Inc.) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/We further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number 60/573,881 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of the first-filed of said patent application(s).

Richard John Dansereau
Richard John Dansereau

May 27 2004
Date

On this 27 day of May, 2004, before me personally appeared Richard John Dansereau, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Karen L. Pfeiffer
Notary
Karen L. Pfeiffer
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires Sept. 14, 2007

May 27 2004
Date

David Ernest Burgio, Jr.
David Ernest Burgio, Jr.

On this 27 day of May, 2004, before me personally appeared David Ernest Burgio, Jr., to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Karen L. Pfeiffer
Notary
Karen L. Pfeiffer
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires Sept. 14, 2007

111124
25

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled Dosage Forms of Bisphosphonates, Attorney's Docket No. 9848M and filed in the United States Patent Office as Number PGI/US 8006/012537 on APRIL 14, 2005 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained);

Richard John Dansereau of 3580 Mooney Ave., Cincinnati, OH 45208;
David Ernest Burgio, Jr. of 6411 Cedar Hill Dr., Liberty Township, OH 45011;

I/We made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; Procter & Gamble de Venezuela and P&G-Cleol, Inc.) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/We further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number _____ (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of the first-filed of said patent application(s).

Richard John Dansereau
Richard John Dansereau

April 14, 2005
Date

State of Ohio)
County of Warren) SS

On this 14th day of April, 2005, before me personally appeared Richard John Dansereau, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



LINDA RUTH SCHRODER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires
December 16, 2009

Linda Ruth Schroder
Notary Public/Witness

nnn25
ip


David Ernest Burgio, Jr.

April 4, 2005
Date

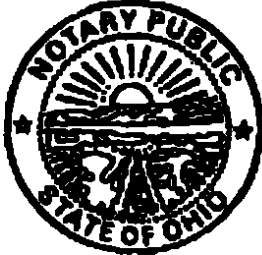
State of Ohio

County of Warren

ss

On this 4th day of April, 2005, before me personally appeared David Ernest Burgio, Jr., to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.


Notary Public/Witness



LINDA RUTH SCHRODER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires
December 15, 2009

00005 27

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/115331 A3

(51) International Patent Classification⁷ A61K 9/20,
31/675, 31/00, 9/28

(21) International Application Number
PCT/US2005/012557

(22) International Filing Date: 14 April 2005 (14.04.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08573,881 24 May 2004 (24.05.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): THE
PROCTER & GAMBLE COMPANY (US/US); One
Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).

(72) Inventor; and
(73) Inventor/Applicant (for US only): DANESEKAU,
Richard, John (US/US); 3560 Muncie Ave., Cincinnati,
OH 45206 (US); BURDET, David, Ernest, Jr. (US/US);
6411 Cedar Hill Dr., Liberty Township, OH 45011 (US).

(74) Common Representative: THE PROCTER & GAM-
BLE COMPANY; c/o T. David Reed, The Procter & Gam-
ble Company, Winton Hills Business Center, 6140 Center
Hill Road, Cincinnati, OH 45224 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CX, CR, CU, CY, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, FI,
GB, GD, GE, GF, GM, GN, GP, GR, GT, GU, HK, HN,
HR, HU, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KH, KR, KZ,
LA, LB, LC, LI, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,
PK, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM,
SN, SR, ST, SV, TD, TF, TG, TH, TJ, TK, TL, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, CH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, GZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(88) Date of publication of the international search report:
19 January 2006

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) TITLE: ENTERIC SOLID ORAL DOSAGE FORM OF BISPHOSPHONATE CONTAINING A CHELATING AGENT

(57) Abstract: Oral dosage form of a bisphosphonate comprised of a salt and effective amount of a pharmaceutical composition comprising a bisphosphonate, a chelating agent, and means for effecting delayed release of the bisphosphonate and the chelating agent in the lower gastrointestinal tract provide delivery of the pharmaceutical composition to the lower gastrointestinal tract of the human subject and pharmaceutically effective absorption of the bisphosphonate with or without food or beverages. The present invention substantially alleviates the interaction between bisphosphonates and food or beverages, which interaction results in the bisphosphonate active ingredients not being available for absorption. The resulting oral dosage form may thus be taken with or without food. Further, the present invention effects delivery of the bisphosphonate and the chelating agent to the lower GI tract, substantially alleviating the upper GI irritation associated with bisphosphonate therapies. These benefits simplify previously complex treatment regimens and can lead to increased patient compliance with bisphosphonate therapies.

WO 2005/115331 A3

200521 28

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/115331 A2

- (51) International Patent Classification: A61K 9/00 (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HN, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KH, KI, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TT, TM, TN, TR, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US2005/012537
- (22) International Filing Date: 14 April 2005 (14.04.2005)
- (23) Filing Language: English
- (24) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/575,881 24 May 2004 (24.05.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (USA); One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).
- (72) Inventor, and
(73) Inventor/Applicant (for US only): DANKERKAL, Richard, John (US/US); 3580 Munsie Ave., Cincinnati, OH 45208 (US); BURCHARD, David, Grant, Jr. (US/US); 6411 Cedar Hill Dr., Liberty Township, OH 45011 (US).
- (74) Current Representative: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY; c/o T. David Reed, The Procter & Gamble Company, Winton Hill Business Center, 6110 Coates Hill Road, Cincinnati, OH 45224 (US).
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, CH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, ZM, ZW), European (AM, AZ, BY, KC, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BI, CH, CI, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- 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 2005/115331 A2

(84) TITLE: DOSAGE FORMS OF BISPHOSPHONATES

(87) Abstract: Oral dosage forms of a bisphosphonate comprised of a safe and effective amount of a pharmaceutical composition comprising a bisphosphonate, a chelating agent, and means for effecting delayed release of the bisphosphonate and the chelating agent in the lower gastrointestinal tract provide delivery of the pharmaceutical composition to the lower gastrointestinal tract of the mammalian subject and pharmaceutically effective absorption of the bisphosphonate with or without food or beverages. The present invention substantially alleviates the interaction between bisphosphonates and food or beverages, which interaction results in the bisphosphonate being ineffective not being available for absorption. The resulting oral dosage form may further include with or without food. Further, the present invention effects delivery of the bisphosphonate and the chelating agent to the lower GI tract, substantially alleviating the upper GI irritation associated with bisphosphonate dosages. These benefits simplify previously complex treatment regimens and can lead to increased patient compliance with bisphosphonate therapies.

DOSAGE FORMS OF BISPHOSPHONATES

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to oral dosage forms of a bisphosphonate comprised of a safe and effective amount of a pharmaceutical composition comprising a bisphosphonate, a chelating agent for enabling administration of the bisphosphonate active ingredient with food or beverages, means for effecting delayed release of the bisphosphonate and the chelating agent in the lower gastrointestinal tract, and one or more pharmaceutically-acceptable excipients. The oral dosage forms of the invention provide delivery of the pharmaceutical composition to the lower gastrointestinal tract of the mammal subject and provide pharmaceutically effective absorption of the bisphosphonate when administered with or without food or beverages. The present invention further relates to a method of treating or preventing diseases characterized by abnormal calcium and phosphate metabolism comprising administering to a human or other mammal in need thereof the oral dosage form described herein.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Bisphosphonates were first developed to complex calcium in hard water to improve detergent performance. Bisphosphonates have since been found to be useful in the treatment and prevention of diseases or conditions characterized by abnormal calcium and phosphate metabolism. Such conditions may be divided into two broad categories:

1. Conditions which are characterized by anomalous mobilization of calcium and phosphate leading to general or specific bone loss or excessively high calcium and phosphate levels in the fluids of the body. Such conditions are sometimes referred to herein as pathological hard tissue demineralization.

2. Conditions which cause or result from deposition of calcium and phosphate anomalously in the body. These conditions are sometimes referred to herein as pathological calcifications.

The first category includes osteoporosis, a condition in which bone hard tissue is lost disproportionately to the development of new hard tissue. Essential quantities of cancellous bone are lost, and marrow and bone spaces become larger, resulting in reduced

29
none

cancellous bone strength. Bone also becomes less dense and fragile. Osteoporosis can be sub-classified as senile, drug induced (e.g., adrenocorticoid, as can occur in steroid therapy), disease induced (e.g., arthritic and tumor), etc., however the manifestations are similar. Another condition in the first category is Paget's disease (osteitis deformans). In this disease, dissolution of normal bone occurs, which is then haphazardly replaced by soft, poorly mineralized tissue such that the bone becomes deformed from pressures of weight bearing, particularly in the tibia and femur. Hyperparathyroidism, hypercalcemia of malignancy, and osteolytic bone metastasis are conditions also included in the first category.

The second category, involving conditions manifested by anomalous calcium and phosphate deposition, includes myositis ossificans progressiva, calcinosis universalis, and such afflictions as arthritis, neuritis, bursitis, tendonitis, and other inflammatory conditions which predispose involved tissue to deposition of calcium phosphates.

Bisphosphonates tend to inhibit the resorption of bone tissue, which is beneficial to patients suffering from excessive bone loss. However, many of the early bisphosphonates, such as ethane-1,1-diphosphonic acid (EEDP), propane-3-amino-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid (APD), and dichloromethane diphosphonic acid (Cl₂MDP), have the propensity of inhibiting bone mineralization when administered at high dosage levels. Although more biologically potent bisphosphonates exist, which can be administered at lower dosage levels (such as 1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)-ethylidene-1,1-bisphosphonic acid (risedronate), alendronate, ibandronate, and zoledronate), oral administration of bisphosphonates sometimes results in patient complaints shortly after dosing. These complaints are usually characterized by the patients as heartburn, esophageal burning, pain and/or difficulty upon swallowing, and/or pain existing behind and/or mid-sternum. It is hypothesized that this irritation results from the bisphosphonate tablet adhering to epithelial and mucosal tissues, resulting in the topical irritation thereof. In order to avoid potential upper gastrointestinal irritation, patients taking bisphosphonates are instructed to take their medication with a full glass of water, and to remain upright for at least thirty minutes after taking an oral dose of a bisphosphonate.

It is known that oral doses of bisphosphonates are poorly absorbed (less than 1% of the oral dose) in the gastrointestinal (GI) tract. See Fara et al., Adv. Drug Del. Rev. 42: 175-95 (2000). Several approaches have been suggested for increasing absorption of

pharmacologically effective absorption of the bisphosphonate active ingredient when administered with or without food or beverages.

The present invention substantially alleviates the interaction between bisphosphonates and food, which interaction results in decreased absorption of the bisphosphonate active ingredient. The resulting novel oral dosage form may thus be taken with or without food or beverages, which simplifies previously complex treatment regimens and can lead to increased patient compliance with bisphosphonate therapies and if the patients are compliant their disease can be better treated. The invention further alleviates the potential for upper gastrointestinal irritation associated with immediate release oral dosage forms of bisphosphonates, by delaying release of the bisphosphonate active ingredient until the bisphosphonate and the chelating agent reach the lower gastrointestinal tract.

The present invention further relates to a method of treating or preventing diseases characterized by abnormal calcium and phosphate metabolism comprising administering to a human or other mammal in need thereof the oral dosage form described herein.

The invention further relates to a kit comprising one or more oral dosage forms of the present invention and means for facilitating compliance with methods of this invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions and Usage of Terms

The term "bolus" as used herein means that release of a significant amount of the bisphosphonates and/or chelating agent is achieved at the site of initiation/release.

The terms "continuous" or "continuously," as used herein, mean at regular specified intervals. For example, a continuous schedule according to a dosing regimen of once weekly means that the active is given one time per week for an unspecified period of time or for as long as treatment is necessary.

The term "nutrient," as used herein, means any nutritional or dietary supplement including but not limited to vitamins, minerals, amino acids, herbs or other botanicals, or concentrates, metabolites, constituents, extracts, or combinations of the same.

The term "pharmaceutical composition," as used herein, means an oral dosage form comprised of a safe and effective amount of a bisphosphonate active ingredient and

31
noooy

one or more pharmaceutically-acceptable excipients including at least one chelating agent. The pharmaceutical compositions described herein are comprised of from 0.5% to 75%, preferably from 1% to 40% of a bisphosphonate active ingredient and from 25% to 99.5%, preferably from 60% to 99% of pharmaceutically-acceptable excipients including at least one chelating agent.

The term "safe and effective amount," as used herein, means an amount of a compound or composition high enough to significantly positively modify the symptoms and/or condition to be treated, but low enough to avoid serious side effects (at a reasonable risk/benefit ratio), within the scope of sound medical judgment. The safe and effective amount of active ingredient for use in the method of the invention herein will vary with the particular condition being treated, the age and physical condition of the patient to be treated, the severity of the condition, the duration of the treatment, the nature of concurrent therapy, the particular active ingredient being employed, the particular pharmaceutically-acceptable excipients utilized, and like factors within the knowledge and expertise of the attending physician.

The term "sustained release" means that the bisphosphonate and/or chelating agent are not substantially released at the site of initiation but continues to be released from the initiation site throughout the remainder of the GI tract.

The term "pharmaceutically effective absorption" as used herein means an amount of a chelating compound high enough to significantly bind the metal ions and minerals in food but low enough not to significantly alter absorption of the bisphosphonate as compared to absorption in the fasted state. That is, absorption is similar with or without food. Given the high variability of bisphosphonate absorption, fed exposure within about 50% of fasting exposure is expected to be pharmaceutically effective absorption.

The term "oral dosage form," as used herein, means any pharmaceutical composition intended to be administered to the lower gastrointestinal tract of a human or other mammal via the mouth of said human or other mammal. For the purposes of the present invention, the delivered form can be in the form of a compressed tablet containing granules or particles of a bisphosphonate and a chelating agent, a capsule (e.g., soft gelatin or hard gelatin, consisting of starch, or hydroxypropylmethylcellulose) which contains beads, particles, or suspensions of the bisphosphonate and the chelating agent, or

a dry mix containing granules or particles of bisphosphonate and chelating agent for making a reconstituted suspension in water (e.g., a sachet).

The term "unit dose" or "unit dosage" means a dosage form containing an amount of pharmaceutical active or nutrient suitable for administration in one single dose, according to sound medical practice. The present invention is particularly useful for the administration of unit doses in the form of tablets and capsules.

The term "gastrointestinal tract" or "GI tract," as used herein, relates to the alimentary canal, i.e., the musculo-membranous tube about thirty feet in length, extending from the mouth to the anus. The term "upper gastrointestinal tract," as used herein, means the buccal cavity, the pharynx, the esophagus, and the stomach. The term "lower gastrointestinal tract," as used herein, means the small intestine and the large intestine.

The term "small intestine," as used herein, means the part of the lower gastrointestinal tract consisting of the duodenum, the jejunum, and the ileum, i.e., that portion of the intestinal tract just distal to the duodenal sphincter of the fundus of the stomach and proximal to the large intestine.

The term "large intestine," as used herein, means the part of the lower gastrointestinal tract just distal to the small intestine, beginning with the cecum, including the ascending colon, the transverse colon, the descending colon, the sigmoid colon, and the rectum.

Bisphosphonate Active Ingredient

The terms "bisphosphonate" and "diphosphonate," as used herein, include acids, salts, esters, hydrates, polymorphs, hemihydrates, solvates, and derivatives thereof. The bisphosphonates of the present invention include those preferred compounds containing a nitrogen atom. Non-limiting examples of bisphosphonates useful herein include the following: 1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)-ethylidene-1,1-bisphosphonic acid (risedronate) as described in U.S. Pat. No. 5,583,122, to Benedict et al., issued Dec. 10, 1996; U.S. Pat. No. 6,410,520 B2, to Cazor et al., issued Jun. 25, 2002; 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid (alendronic acid or alendronate) as described in U.S. Pat. No. 4,621,077, to Rosini et al., issued Nov. 4, 1986; U.S. Pat. No. 6,281,381 B1, to Finkelstein et al., issued Aug. 28, 2001; U.S. Pat. No. 6,008,207, to Brenner et al., issued Dec. 28, 1999; U.S. Pat. No. 5,849,726, to Brenner et al., issued Dec. 15, 1998; U.S. Pat.

Pub. 2001/0021705 A1, by Brenner et al., published Sept. 13, 2001; U.S. Pat. No. 4,922,007, to Kleczykowski et al., issued May 1, 1990; U.S. Pat. No. 5,019,651, to Kleczykowski, issued May 28, 1991; 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonic acid (pamidronate) as described in U.S. Pat. No. 4,639,338, to Stahl et al., issued Jan. 27, 1987; (4-chlorophenyl)thiomethane-1,1-diphosphonic acid (tiludronate) as described in U.S. Pat. No. 4,876,248 to Breliere et al., issued Oct. 24, 1989; 1,1-dichloromethylene-1,1-diphosphonic acid (clodronate) as described in U.S. Pat. No. 3,422,021; cycloheptylaminomethylene-1,1-bisphosphonic acid (cinacronate), as described in U.S. Pat. No. 4,970,335, to Isonura et al., issued Nov. 13, 1990; 1-hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)propylidene-1,1-bisphosphonic acid (ibandronate), which is described in U.S. Pat. No. 4,927,814, issued May 22, 1990; 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)ethane-1,1-bisphosphonic acid (zoledronate); and 1-(N-phenylaminothiocarbonyl)methane-1,1-bisphosphonic acid.

In one embodiment of the invention, the bisphosphonate is selected from the group consisting of risedronate, alendronate, pamidronate, tiludronate, cinacronate, ibandronate, clodronate, zoledronate, and salts, esters, hydrates, hemihydrates, polymorphs, and solvates thereof, and combinations thereof.

It should be noted that the terms "bisphosphonate" and "bisphosphonates," as used herein in referring to the therapeutic agents of the present invention are meant to also encompass diphosphonates, bisphosphonic acids, and diphosphonic acids, as well as salts, esters, hydrates, polymorphs, hemihydrates, solvates, and derivatives of these materials.

Non-limiting examples of bisphosphonate salts useful herein include those selected from the group consisting of alkali metal, alkaline metal, ammonium, and mono-, di-, tri-, or tetra-C₁-C₂₀-alkyl-substituted ammonium. Preferred salts are those selected from the group consisting of sodium, potassium, and ammonium salts.

The amount of bisphosphonate active ingredient contained in the oral dosage forms of the present invention will depend on the particular bisphosphonate selected and the continuous dosing schedule upon which the bisphosphonate is dosed to the patient. Continuous dosing schedules of daily, weekly, twice monthly, three times per month, and once monthly are non-limiting examples of dosing regimens suitable for use with the oral dosage forms of the present invention. The terms "three times per month" or "three monthly" mean that an oral dosage form is administered thrice, i.e., three times, during a

monthly calendar period. In a thrice monthly schedule, the oral dosage forms may be administered on three consecutive days, or once about every nine to eleven days. The terms "twice per month" or "twice monthly" mean that an oral dosage form is administered twice, i.e., two times, during a monthly calendar period. In a twice monthly regimen, the oral dosage forms may be administered on consecutive days or once about every fourteen to sixteen days. The terms "monthly" or "once monthly" mean that an oral dosage form is administered once, i.e., one time during a monthly calendar period, that is, about every 28 to 31 days.

The use of a specific nomenclature in referring to the bisphosphonate or bisphosphonates is not meant to limit the scope of the present invention, unless specifically indicated. Mixed nomenclature is currently in use by those of ordinary skill in the art, for example reference to a specific weight or percentage of a bisphosphonate active ingredient is on an anhydrous monosodium salt basis for risedronate and on an anhydrous free acid basis for Alendronate. For the present invention, the phrase "about 35 mg of a bone resorption inhibiting bisphosphonate selected from the group consisting of risedronate, pharmaceutically acceptable salts thereof, and mixtures thereof, on an anhydrous monosodium salt basis" means that the amount of the bisphosphonate compound selected is calculated based on about 35 mg of anhydrous risedronate monosodium salt. The phrase "about 70 mg of a bone resorption inhibiting bisphosphonate selected from the group consisting of alendronate, pharmaceutically acceptable salts thereof, and mixtures thereof, on an anhydrous acid basis" means that the amount of the bisphosphonate compound selected is calculated based on about 70 mg of anhydrous alendronic acid.

Generally, the oral dosage forms of the present invention will contain from about 1 mg to about 500 mg of a bisphosphonate on an anhydrous weight basis. When the bisphosphonate is dosed on a daily basis, the oral dosage form contains from about 1 mg to about 100 mg bisphosphonate on an anhydrous weight basis. When the bisphosphonate is dosed on a weekly basis, the oral dosage form contains from about 10 mg to about 200 mg bisphosphonate on an anhydrous weight basis. When the bisphosphonate is dosed on a twice monthly basis, the oral dosage form contains from about 20 mg to about 300 mg bisphosphonate on an anhydrous weight basis. When the bisphosphonate is dosed three times per month, the oral dosage form contains from about

33
nan 3/1

15 mg to about 250 mg bisphosphonate on an anhydrous weight basis. When the bisphosphonate is dosed on a monthly basis, the oral dosage form contains from about 50 mg to about 500 mg on an anhydrous weight basis.

When the bisphosphonate active ingredient is risedronate, a daily oral dosage form of the present invention contains from about 1 mg to about 10 mg risedronate on a risedronate anhydrous monosodium salt basis. A weekly oral dosage form contains from about 10 to about 50 mg risedronate on a risedronate anhydrous monosodium salt basis. A twice monthly oral dosage form contains from about 20 to about 100 mg risedronate, preferably about 75 mg on a risedronate anhydrous monosodium salt basis. An oral dosage form that is administered three times per month contains from about 15 to about 75 mg risedronate, preferably about 50 mg risedronate on a risedronate anhydrous monosodium salt basis. A monthly oral dosage form contains from about 50 to about 200 mg risedronate, preferably from about 100 to about 175 mg risedronate, and more preferably about 150 mg risedronate on a risedronate anhydrous monosodium salt basis.

Chelating agent

The term "chelating agent," as used herein, means a molecule containing two or more electron donor atoms that can form coordinate bonds to a single metal ion. The term "chelating agent" is understood to include the chelating agent as well as salts thereof. For example, the term "chelating agent" includes citric acid as well as its salt forms.

The most common and widely used chelating agents coordinate to metal atoms through oxygen or nitrogen donor atoms, or both. Other less common chelating agents coordinate through sulfur in the form of -SH (thiol or mercapto) groups. After the first coordinate bond is formed, each successive donor atom that binds creates a ring containing the metal atom. A chelating agent may be bidentate, tridentate, tetradentate, etc., depending upon whether it contains two, three, four, or more donor atoms capable of binding to the metal atom. See Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology (4th ed. 2001).

In homogeneous dilute solutions, the equilibrium constant for the formation of the complex from the solvated metal ion (e.g., calcium) and the chelating agent in its fully dissociated form is called the formation or stability constant, K . The practical

significance of formation constants is that a high log K value means a large ratio of chelated to unchelated (or free) metal ion, when equivalent amounts of metal ion and chelating agent are present. Higher ratios (or difference if K is expressed in log units) of the chelating agent and the bisphosphonate complexation constants are preferred in order to have nearly all of the metal ion complexed to the chelating agent instead of the bisphosphonate. For example, for equal molar amounts of both bisphosphonate and the chelating agent, in order for the metal ions to be 99% complexed to the chelating agent, the chelating agent must have a log K which is at least 4 units higher than the bisphosphonate-metal ion complex. The other technique which can be used to favor the chelating agent-metal ion complex over that of the bisphosphonate-metal ion complex is to add a molar excess of the chelating agent which relies on the law of mass action to favor formation of the chelating agent-metal ion complex.

Although pH and solution concentration can affect the formation constant, in general, the log K of the chelating agent is preferably at least equal to that of the bisphosphonate. In other instances the log K of the chelating agent is 2 to 5 units higher than that of the bisphosphonate. In other instances, the chelating agent is present at a molar excess to that of the bisphosphonate. The chelating agent in such instances is present in at least a 2:1 molar ratio of the chelating agent to bisphosphonate.

The chelating agent may be soluble or insoluble in the gastrointestinal tract as long as it is readily available for complexation with metal ions in the food. In one instance a chelating agent that is soluble in the gastrointestinal tract is used because chelating agents that are poorly soluble may be too slowly available to complex a significant portion of the calcium in the coadministered food. In other instances the chelating agent should have a solubility comparable to or greater than that of the bisphosphonate so that it can be present in its complexing form at concentrations at least equal to that of the bisphosphonate.

Various classes of chelating agents are suitable for use in the present invention. Non-limiting examples of these classes include polyphosphates (e.g., sodium tripolyphosphate, hexametaphosphoric acid, sodium acid pyrophosphate, sodium pyrophosphate, tetra sodium pyrophosphate, sodium hexametaphosphate, sodium metaphosphate); aminocarboxylic acids (e.g., ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), 1,2-bis(2-amino-phenoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid (EGTA),

ethylenedis(oxyethylenenitrilo)tetraacetic acid (BAPTA), N-(hydroxyethyl)-ethylenediaminetriacetic acid (HEDTA), diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA), N-dihydroxyethylglycine (2-HxG), ethylenedis(hydroxyphenyl-glycine) (BHFG), glutamic acid, aspartic acid, glycine, lysine; 1,3-diketones (e.g., acetylacetone, trifluoroacetylacetone, thenoyltrifluoroacetone, ascorbic acid); hydroxycarboxylic acids (e.g., tartaric acid, citric acid, malic acid, gluconic acid, ferulic acid, lactic acid, glucuronic acid); polyamines (e.g., diethylenetriamine, triethylenetriamine); aminoalcohols (e.g., triethanolamine, N-hydroxyethyl-ethyleno-diamino, aminoethylethanolamine (AEEA)); phenols (e.g., disulfofurocatechol, chromotropic acid); aminophenols (e.g., oximesulfonic acid); Schiff bases (e.g., disalicylaldehyde 1,2-propylenediimine); tetrapyrroles (e.g., tetraphenylporphin, phthalocyanine); silicates (aluminum calcium silicate, calcium silicate, sodium aluminosilicate sodium calcium aluminosilicate (hydrates), tricalcium silicate); sulfur compounds (e.g., potassium ethyl xanate, sodium diethyldithiocarbamate, diethyl dithiophosphoric acid, thiourea, magnesium sulfate); synthetic macrocyclic compounds (e.g., hexamethyl-[14]-4,11-dieneN₄, 2.2.2-cryptate); polymers (e.g., polyethyleneimines, polymethacryloylacetone, poly(p-vinylbenzyliminodiacetic acid)), phosphonic acids (e.g., nitrilotrimethylphosphonic acid, ethylenediaminetetra-(methylenephosphonic acid), hydroxyethylenediphosphonic acid).

In one embodiment, the chelating agent is selected from the group consisting of EDTA, citric acid, malic acid, tartaric acid, lactic acid, adipic acid, succinic acid, aspartic acid, glutamic acid, lysine, sodium hexametaphosphate, and combinations thereof. In another embodiment, the chelating agent is EDTA, citric acid, or sodium hexametaphosphate.

In another embodiment of the invention, a monodentate chelating agent which often precipitate as metal ion complexes, may be used in place of a polydentate chelating agent. Suitable monodentate complexing agents include, but are not limited to, phosphates (e.g., sodium phosphate, sodium aluminum phosphate, sodium acid phosphate, dipotassium phosphate, disodium phosphate, monobasic) and carboxylic acids (e.g., acetic acid).

The amount of chelating agent present in the oral dosage form of the present invention will depend on the particular chelating agent or agents (i.e. mixtures of

chelating agents) selected, the amount of bisphosphonate active ingredient present in the oral dosage form, and the specific portion of the lower GI tract where delivery of the chelating agent and/or bisphosphonate active ingredient is desired. After the ingestion of milk, it has been shown in the art that the concentration of calcium decreases over the length of the lower GI tract, beginning with the small intestine and proceeding through to the end of the large intestine. Mahe, J. et al., *Gastroileal nitrogen and electrolyte movements after bovine milk ingestion in humans*, Am. J. Clin. Nutr. 56: 410-16 (1992). Thus, for example, a lower concentration of a particular chelating agent may be required to effect delivery of the bisphosphonate to the transverse colon, as compared with the concentration of that same chelating agent required to effect delivery of the bisphosphonate to the terminal ileum, given the same dose of bisphosphonate active ingredient.

Generally, the oral dosage forms of the present invention will contain a safe and effective amount of a chelating agent suitable for achieving the desired chelating effect, that is, chelating the residual metal ions that are present in the gastrointestinal tract from food at the site of delivery without significantly affecting the absorption of the bisphosphonate had no food been present. In one embodiment, the oral dosage form contains from about 10 mg to about 1000 mg of a chelating agent per unit dose. In another embodiment, the oral dosage forms contain from about 10 mg to about 500 mg of a chelating agent per unit dose. When the chelating agent is disodium EDTA, the preferred range is from about 55 mg to about 500 mg, preferably from about 75 mg to about 250 mg per unit dose. When the chelating agent is citric acid, the preferred range is from about 100 mg to about 1000 mg, preferably from about 250 mg to about 500 mg per unit dose.

Delayed Release in the Lower Gastrointestinal Tract

A human or other mammal suffering from diseases or disorders involving calcium and phosphate metabolism can be successfully treated by the delivery of the bisphosphonate active ingredient to the lower GI tract of said human or other mammal. The novel dosage forms described herein effect delivery to the lower GI tract, and prohibit the undesired release of bisphosphonate in the mouth, pharynx, esophagus, and/or stomach, thereby prohibiting the erosion, ulceration, or other like irritation of the

36

11/11/11

epithelial or mucosal layers of these tissues. In some instances, it may be desirable to effect delivery of the bisphosphonate and the chelating agent to the small intestine or a particular segment of the small intestine, (e.g., the terminal ileum). In other cases, it may be desirable to effect delivery of the bisphosphonate and the chelating agent to the entire lower GI tract or to a segment of the GI tract, beginning with delivery to the small intestine and continuing with delivery if needed to the large intestine. In yet other cases it may be desirable to effect a bolus delivery of the bisphosphonate and chelating agent to the lower GI or to specific segments of the lower GI tract. In one embodiment of the invention, delivery of the active beginning in the small intestine and continuing through to the large intestine may be accomplished through the use of sustained release formulations known to those skilled in the art. Such sustained release formulations are designed to slow the release of the bisphosphonate and the chelating agent over a specified time period, as the oral dose form progresses through the lower GI tract. In still other instances, it may be desirable to achieve delivery of the bisphosphonate and the chelating agent to the large intestine or a particular segment thereof (e.g., the ascending colon). In still other instances, it may be desirable to deliver the chelating agent and the bisphosphonate in a bolus amount to the large intestine. In still other instances, it may be desirable to deliver the chelating agent to one segment of the lower GI tract, and to deliver the bisphosphonate to a different segment of the lower GI tract. For example, it may be desirable to deliver the chelating agent to the terminal ileum and the bisphosphonate to the ascending colon.

The term "delayed release," as used herein, refers to a delivery of a bisphosphonate active ingredient and a chelating agent which is achieved by formulating the pharmaceutical composition comprising the bisphosphonate and the chelating agent so that their release will be accomplished at some generally predictable location in the lower GI tract more distal to that which would have been accomplished had there been no alteration in the delivery of the bisphosphonate and the chelating agent.

In another embodiment of the invention, the bisphosphonate and the chelating agent may be administered to a mammal subject by way of more than one oral dosage form, each of which comprises a means for delivering the contents of said oral dosage form to the lower GI tract. For example, a patient may take a unit dosage of a bisphosphonate, followed by a separate unit dose containing the chelating agent.

In yet another embodiment the chelant and bisphosphonate are released rapidly and as close to simultaneously as possible. This causes the local concentration of chelating agent to be higher in relationship to the metal ions in the food. The higher local concentration of chelating agent in the environment where the active is released may more effectively complex the metals in the food and facilitate absorption of the bisphosphonate. This can be conveniently achieved from a single tablet.

Various means for targeting release of the bisphosphonate and the chelating agent in the lower GI tract are suitable for use in the present invention. Non-limiting examples of means for delivery to the lower GI tract include pH triggered delivery systems, dose forms from which the release of drug is triggered by the action of bacterial enzymes, and time dependent delivery systems.

In some cases it may be desirable to initiate release of the bisphosphonate and chelating agent primary in the duodenum and/or the jejunum. In other instances it is desirable to primarily initiate release of the bisphosphonate and chelating agent in the mid-jejunum and/or the terminal ileum. In yet other cases it may be desirable to provide a sustained release of the bisphosphonate and the chelating agent primarily in the jejunum throughout the terminal ileum. For primary colonic delivery it may be desirable to initiate release of the bisphosphonate and chelating agent in the ascending and/or transverse colon.

pH triggered delivery systems

One embodiment of the present invention involves coating (or otherwise encapsulating) the bisphosphonate and the chelating agent(s) with a substance which is not broken down, by the gastrointestinal fluids to release the bisphosphonate and the chelating agent until a specific desired point in the intestinal tract is reached. In one embodiment, delayed release of the pharmaceutical composition is achieved by coating the tablet, capsule, or particles, granules, or beads of the bisphosphonate and the chelating agent with a substance which is pH dependent, i.e., broken down or dissolves at a pH which is generally present in the lower GI tract, but not present in the upper GI tract (i.e., the mouth, buccal cavity, pharynx, esophagus, or stomach).

In some cases, it may be desirable that the bisphosphonate and the chelating agent are released at a particular location in the small or large intestine. In other cases, it may be desirable to release the bisphosphonate and the chelating agent independently at

different locations within the lower GI tract. For example, it may be desirable to release the chelating agent in the ascending colon, and the bisphosphonate in the transverse colon. When targeted release of the bisphosphonate and the chelating agent together or separately in particular locations within the lower GI tract is desired, the selection of the coating material and/or the method of coating or otherwise combining the bisphosphonate and the chelating agent with the selected coating material or other pharmaceutically-acceptable excipients may be varied or altered as is described herein, or by any method known to one skilled in the art.

The ultimate site of and/or the rate of delivery in the lower GI tract can be satisfactorily controlled by one skilled in the art, by manipulating any one or more of the following:

- (a) the active ingredient proper;
- (b) the type and level of disintegrant ;
- (c) the type of coating, the type and level of excipients added to the coating and the concomitant desirable thickness and permeability (swelling properties) of the coating;
- (d) the time dependent conditions of the coating itself and/or within the coated tablet, particle, bead, or granule;
- (e) the particle size of the granulated active ingredient; and
- (f) the pH dependent conditions of the coating itself and/or within the coated tablet, particle, bead, or granule.

In particular, solubility, acidity, and susceptibility to hydrolysis of the different bisphosphonate active ingredients, such as acid addition salts, salts formed with the phosphonic group (e.g., alkali metal salts, alkaline earth metal salts, etc.), and esters (e.g., alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl) may be used as guidelines for the proper choice. In addition, suitable pH conditions might be established within the coated tablets, particles, granules, or beads by adding a suitable buffer to the active ingredient in accordance with the desired release pattern.

Besides the above-mentioned variations in order to obtain the desired release pattern, the excipients may also be varied, as long as they do not affect the activity of the particular bisphosphonate selected.

One embodiment of the present invention is delivered to the lower GI tract utilizing a pH dependent enteric coating material made from a partly methyl esterified methacrylic acid polymer. The oral dosage form can be in the form of an enteric coated compressed tablet made of granules or particles of active ingredient or a gelatin capsule which contains beads or small particles of active ingredient which have themselves been enterically coated.

Any enteric coating which is insoluble at a pH below 5.5 (i.e., that generally found in the mouth, pharynx, esophagus, and stomach), but soluble at pH 5.5 or higher (i.e., that present in the small intestine and the large intestine) can be used in the practice of the present invention. Accordingly, when it is desired to effect delivery of the bisphosphonate and the chelating agent to the small intestine, any enteric coating is suitable which is wholly- or partially-insoluble at a pH below 5.5 and soluble at a pH 5.5 or above.

The enteric coating must be applied to the compressed tablet, the capsule (e.g., gelatin, starch, or hydroxypropylmethylcellulose) and/or the beads, particles or granules of active ingredient in a sufficient thickness so that the entire coating does not dissolve in gastrointestinal fluids at a pH below 5.5, but does dissolve at a pH of 5.5 or above. The dissolution or disintegration of the excipient coating generally does not occur until the entry of the coated dosage form into the small intestine.

It is expected that any anionic polymer exhibiting the requisite pH-dependent solubility profile can be used as an enteric coating in the practice of the present invention to achieve delivery of the bisphosphonate and chelating agent to the lower GI tract. The coating chosen must be compatible with the particular bisphosphonate active ingredient selected. The preferred polymers for use in the present invention are anionic carboxylic polymers. It is particularly preferred that the polymers are acrylic polymers, more preferably partly methyl-esterified methacrylic acid polymers, in which the ratio of free anionic carboxyl groups to ester groups is about 1:1.

A particularly suitable methacrylic acid copolymer is Eudragit L®, particularly Eudragit L 30 D-55® and Eudragit L 100-55®, manufactured by Röhm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Germany. In Eudragit L 30 D-55®, the ratio of free carboxyl groups to ester groups is approximately 1:1. Further, said copolymer is known to be insoluble in GI fluids having a pH below 5.5, generally 1.5-5.5, i.e., that generally present

in the fluid of the upper GI tract, but readily soluble at pH above 5.5, i.e., that generally present in the fluid of the lower GI tract.

Other methacrylic acid copolymer which are suitable for use in coating the oral dosage forms and/or the granules, particles, or beads of active ingredient which can be employed in the method of treatment described herein, either alone or in combination with other coatings, is Eudragit S® and Eudragit FS30D®, manufactured by Röhm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Germany. Eudragit S® differs from Eudragit L 30 D-55® only insofar as the ratio of free carboxyl groups to ester groups is approximately 1:2. Eudragit S® is also, like Eudragit L 30 D-55®, substantially insoluble at pH below 5.5, but unlike Eudragit L 30 D-55®, is poorly soluble in GI fluids having a pH of 5.5-7.0, such as that present in small intestinal fluids. Eudragit S is soluble at pH 7.0 and above, i.e., that generally present in the terminal ileum and colon.

Eudragit S® can also be used alone as a coating which would provide delivery of the bisphosphonate active ingredient beginning primarily at the large intestine (more distal than the terminal ileum) via a delayed-release mechanism. In addition, Eudragit S®, being poorly soluble in intestinal fluids below pH 7.0, could be used in combination with Eudragit L 30 D-55®, soluble in intestinal fluids above pH 5.5, in order to effect a delayed release composition which could be formulated to deliver the active ingredient at various segments of the intestinal tract; the more Eudragit L 30 D-55® used, the more proximal release and delivery begins and the more Eudragit S® used, the more distal release and delivery begins.

The coating can, and usually will, contain a plasticizer and possibly other coating excipients such as coloring agents, surfactant, talc, and/or magnesium stearate, many of which are well known in the coating art. In particular, anionic carboxylic acrylic polymers usually will contain 10-25% by weight of a plasticizer, especially triethyl citrate, tributyl citrate, acetyltriethyl citrate, dibutyl phthalate, diethyl phthalate, polyethylene glycol, acetylated monoglycerides propylene glycol, and triacetin. Conventional coating techniques such as fluid-bed or pan coating are employed to apply the coating. Coating thickness must be sufficient to ensure that the oral dosage form remains essentially intact until the desired site of delivery in the lower GI tract is reached.

The solid oral dosage form may be in the form of a coated compressed tablet which contains particles or granules of the bisphosphonate active ingredient and the

chelating agent, or of a soft or hard capsule (e.g., gelatin, starch, or hydroxypropylmethylcellulose), coated or uncoated, which contains beads or particles of the bisphosphonate active ingredient and the chelating agent, which themselves are enterically coated.

For sustained release of the bisphosphonate and chelating agent a sustained release polymer is required to control the dissolution rate of the bisphosphonate and chelating agent from the dosage form. If the bisphosphonate and chelating agent are both soluble (defined as 33 mg/ml or greater in water) then high levels of sustained release polymers are required. Sustained release polymers include but are not limited to hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose and Carhomer.

A. Enteric coated tablets

In one embodiment of the invention, the oral dosage form includes an enteric-coated compressed tablet. Tablets are made by combining, mixing, or otherwise adding the bisphosphonate active ingredient and the chelating agent to suitable pharmaceutical excipients including, but not limited to, sucrose, maltodextrin, lactose, cellulose, microcrystalline cellulose, talc, magnesium stearate, crospovidone, starch, and sodium starch glycolate. That mixture is then compressed into a tablet utilizing various methods known to those skilled in the art. The compressed tablet is then coated with an enteric-coating material which is made with suitable pharmaceutical excipients including, but not limited to, poly(methacrylic acid, methyl methacrylate 1:1 (Eudragit L[®] 100), poly(methacrylic acid, ethyl acrylate 1:1 (Eudragit L 30 D-55[®], Eudragit L 100-55[®]), poly(methacrylic acid, methyl methacrylate 1:2 (Eudragit S[®], Eudragit FS30D[®]), hydroxypropylmethylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, shellac, cellulose acetate succinate, cellulose acetate trimellitate, polyethylene glycol 400-8000, triacetin, dibutyl phthalate, acetylated monoglycerides, triethyl citrate, talc, and iron oxide. The enteric-coating material is then applied to the compressed tablet utilizing numerous spraying techniques available to those skilled in the art.

The enteric-coating of the tablets is not soluble in the fluids of the mouth, pharynx, esophagus, or stomach, and thereby prohibits the release of the bisphosphonate and the EDTA until oral dosage form reaches the lower GI tract. For the coating method described herein using methacrylate copolymers, when the desired site of delivery is the lower GI tract, it has been found that a coating thickness of between about 10 and about

... 38

500 microns usually is required. In one embodiment of the invention, the thickness is between about 10-30 and about 50 microns. In another embodiment, the thickness is between about 200 and about 350 microns. Another way to characterize the coating is to express the amount of coating as weight gain or coating solids relative to the original tablet weight. In one embodiment of the invention the weight gain of coating solids is 5-50% of the original tablet weight, in another embodiment the coating solids weight gain is 5-15%, in yet another embodiment it is 15-30% and in another it is 30-50%

B. Enteric coated beads or granules

Another oral dosage form suitable for use in the present invention consists of gelatin or starch capsules which contain enteric-coated beads or granules of the active ingredient. The gelatin or starch capsules may themselves be enteric-coated, if desired. The use of capsules which contain enteric coated beads is generally not preferred from a standpoint of manufacturing cost and difficulty. However, some active ingredients which must be given in relatively higher doses are sometimes difficult to compress into tablets. In addition, when ingested with food, tablets often sit in the stomach until the digestion of food causes the opening of the pyloric sphincter and pushes the tablet into the duodenum. When uncoated gelatin or starch capsules are used, the gelatin or starch will break down in the stomach, releasing the enteric coated beads. The beads can travel through the pylorus independently of the presence of food, and there is decreased risk of large amounts of the active ingredient sitting for any period of time in direct contact with the epithelial and mucosal tissues. As used herein, "beads" refers to particles containing the active ingredient which are prepared by applying the bisphosphonate active ingredient and the chelating agent to inert substrate spheres, or beads, preferably using a polymer film.

The substrate bead, accordingly, is used as an inert substrate to which the bisphosphonate and the chelating agent are applied. The beads may be made from one, or a mixture of, a group selected from, but not limited to, sucrose, mannitol, lactose, dextrose, sorbitol, cellulose, and starch, preferably sucrose and starch. In one embodiment of the invention, the size of the inert substrate beads is in the range of from 0.25 mm to 7.00 mm, preferably from 1.00 mm to 4.00 mm. In addition, suitable inert substrate beads may be purchased, as pre-prepared, for example, non-pareil PG beads, manufactured by Penwest, Patterson, NY.

The bisphosphonate active ingredient and the chelating agent must be affixed to the inert substrate beads. In one embodiment, the active ingredient and the chelating agent are affixed using a polymer film. In addition, if an active ingredient is chosen that is deliquescent, the polymer film will serve to prevent the active from picking up moisture. If the active ingredient chosen is unstable in any way, the polymer film may provide some stability. The polymer film preferably comprises a mixture of hydroxypropylmethylcellulose, ethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, and/or hydroxypropylcellulose; and a suitable plasticizer. Plasticizers suitable for use in the film include, but are not limited to, polyethylene glycol, propylene glycol, triacetin, acetylated monoglycerides, phthalate esters, castor oil, dibutyl sebacate, triethyl citrate, and selected mixtures thereof. In one embodiment, the plasticizer comprises from 5% to 40% of the polymer film, preferably from 10% to 25% of the polymer film.

The polymer film may further comprise optional fillers, pigments, and dyes as described herein above.

The polymer or polymer mix can include any combination that offers protection against moisture pickup and/or oxygen transfer, and which is designed for immediate release of the active ingredient by intestinal fluid. The amount of bisphosphonate to be applied to the inert substrate beads may vary depending on the concentration desired in the finished product. However, the weight of the applied film on the substrate bead is between about 5-50% weight gain, preferably between 5-25% weight gain. The term "weight gain," as used herein, means the weight increase as a percentage of the amount of applied solids to the substrate.

After the inert substrate beads are coated with the active ingredient and chelating agent, they must be enterically coated. The enteric coating is applied using various spray techniques known to one skilled in the art. The coating is applied to the beads of active ingredient at a thickness of about 20-350 microns, in another embodiment about 30-100 microns. The coating amount can be characterized as a weight gain of about 10-75%, in other cases about 20-50% relative to the original weight of the beads.

It may be desired to coat the granules of the bisphosphonate active ingredient and the chelating agent instead of spraying inert substrate beads with the bisphosphonate and the chelating agent. "Granules," as used herein, means particles of active ingredient and chelating agent in combination with suitable pharmaceutically-acceptable excipients as

described hereinabove. Although it is preferable to encapsulate the enteric-coated granules using starch or gelatin capsules, for administration as an oral dosage form, the granules may also be compressed into tablets.

Granules can be obtained by extrusion of a moist kneaded mass followed by spheronization and drying. Granules with a regular molding are preferred, for example, rod-shaped, cylindrical, or spherical. In one embodiment, the granules are spherical pellet-type granules, with a diameter between about 0.3 and about 1.5 mm, preferably between about 0.5 and about 1.25 mm.

Suitable pharmaceutically-acceptable excipients for making the granules to be used in the novel dosage forms described herein include, but are not limited to, lactose, mannitol, cellulose, sucrose, and starch.

The prepared granules of active ingredient and chelating agent are then coated with an enteric coating material prepared from the pharmaceutically-acceptable excipients, using various coating techniques known to those skilled in the art. The coating is applied to the granules at a thickness of about 20-350 microns, preferably about 30-100 microns. The coating amount can be characterized as a weight gain of about 10-75%, preferably about 20-50% relative to the original weight of the beads.

Bacterial enzyme triggered systems

In one embodiment of the invention, delivery of the bisphosphonate and the chelating agent to the lower GI tract is achieved through the use of a bacterial enzyme triggered system. Oral dosage forms from which drug release is triggered by the action of bacterial enzymes in the colon are known in the art. Various approaches to bacterially-triggered delivery systems suitable for use in the present invention include disulfide polymers, glycosidic prodrugs, and polysaccharides as matrices/coating agents. Watts, Peter J. & Illum, Lisbeth, *Drug Dev. and Indus. Pharm.*, 23(9): 893-917 (1997).

Further approaches to bacterially-triggered delivery systems suitable for use are disclosed in Katsuma et al., *J. of Pharm. Sci.* 93(5): 1287-99 (2004). In one embodiment of the invention, the colon-targeted delivery system CODES™ (Yamanouchi Pharma Technologies, Norman, OK) is used to deliver the bisphosphonate and the chelating agent to the colon. This system comprises a tablet core containing a bisphosphonate, a chelating agent, and a saccharide, which tablet core is coated with an acid soluble

material, such as Eudragit B®, and then coated with an enteric coating, such as Eudragit L®. The enteric coating protects the dosage form from degradation in the stomach, and is subsequently dissolved in the small intestine following gastric emptying. The acid-soluble coating protects against degradation as the dosage form travels through the small intestine. When the dosage form reaches the large intestine, local microflora ferment the saccharide in the tablet core into short chain fatty acids, which then dissolve the acid-soluble coating to release the core tablet contents in the colon.

Suitable enteric coating materials include Eudragit L-100®, Eudragit S®, Eudragit L 30 D-55®, Eudragit F530D® cellulose acetate phthalate, shellac, or any enteric coating material that dissolves above pH 5.5. The enteric coating is applied using various spray techniques known to one skilled in the art. The enteric coating may further comprise one or more pharmaceutically-acceptable excipients including, but not limited to, talc, triethyl citrate, polyethylene glycol, Tween 80® (polyoxyethylene sorbitan monoolate, available from Sigma Chemical CO., St. Louis, MO), castor oil. The enteric coating is applied to the tablet core coated in acid-soluble material to provide a weight gain of 2.5% to 40%.

Suitable acid-soluble coating materials include those materials which dissolve at a pH less than 6.0, including but not limited to Eudragit E-100®, polyvinyl acetyl diethylaminoacetate, and chitosan. The acid-soluble coating may further comprise one or more pharmaceutically-acceptable excipients. Such excipients include, but are not limited to, hydroxypropylmethylcellulose, Eudragit RS®, ethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyethylene oxide, polyvinylpyrrolidone, triacetin, polyethylene glycol 400, triethylcitrate, Tween 80®, and castor oil. The acid-soluble coating is applied using various spray techniques known to one skilled in the art. The coating is applied to the tablet core at a weight gain of 2.5% to 40%.

The tablet core comprises one or more saccharide in an amount of 10% to 99.9% by weight of the tablet. The action of enterobacteria in the lower GI tract causes the saccharide(s) to be degraded into shorter chain fatty acids, which then dissolve the acid-soluble coating. Suitable saccharides include, but are not limited to, lactulose, raffinose, cellobiose, stachyose, fructoligosaccharide, sucrose, glucose, xylose, fructose, maltose, galactose cellulosic, and combinations thereof.

The tablet core comprises a bisphosphonate active ingredient, a chelating agent, and may contain one or more pharmaceutically-acceptable excipients. Suitable excipients include, but are not limited to, crystalline cellulose, calcium hydrogen phosphate, polyvinylpyrrolidone, magnesium stearate, sucrose, starch, magnesium oxide, and sodium lauryl sulfate.

Time dependent delivery systems

In another embodiment of the invention, delivery of the bisphosphonate and the chelating agent to the lower GI tract is achieved through the use of a time dependent delivery system. Given established transit times after gastric emptying, drug and/or chelating agent release can be targeted to the various segments of the lower GI tract. For example, in order to target release of the bisphosphonate active ingredient and the chelating agent to the colon, release should be delayed until 3-4 hours after leaving the stomach. Watts, Peter J. & Illum, Lisbeth, *Drug Dev. and Indus. Pharm.*, 23(9): 893-917 (1997). Approaches to time dependent delivery systems suitable for use in the present invention include, but are not limited to, such devices as the Pulsincap™ (Schorer DDS, Strathclyde, U.K.), the Time Clock™ (Zambon Group, Milan, Italy), and SyncroDose™ (Ponwest, Patterson, NY), as well as various coatings which degrade over time to release tablet contents such as hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, or any suitable hydrogel.

In one embodiment of the invention, the time-dependent device Pulsincap™ is used to target delivery of the active ingredient and the chelating agent to the lower GI tract. The active ingredient and other excipients, including the chelating agent, are contained inside the Pulsincap™ water-insoluble capsule by means of a hydrogel plug which is covered by a water-soluble cap. The entire dose form is optionally coated in an enteric-coating material to protect the dose form from degradation while in transit through the upper GI tract. When the patient swallows the Pulsincap™ dosage form, the water-soluble cap dissolves and exposes the hydrogel plug to gastric and/or intestinal fluids. The hydrogel cap then swells, and eventually pops out of the capsule body, thus releasing the capsule contents. Release of the capsule contents can be targeted to specific regions of the lower GI tract by modifying the hydrogel plug properties. Watts, Peter J. & Illum, Lisbeth, *Drug Dev. and Indus. Pharm.*, 23(9): 893-917 (1997).

In one embodiment of the invention, a time dependent coating is applied over a compressed tablet and then an enteric coating is applied over the time dependent coating. This is used to target delivery of the active ingredient and the chelating agent to the lower GI tract. The active ingredient and other excipients, including the chelating agent, are contained inside the core tablet. The entire dose form is coated with a time dependent coating and then an enteric coating. The enteric-coating material is to protect the dose form from degradation while in transit through the upper GI tract. When the patient swallows the dosage form the enteric coating dissolves after the dosage form leaves the stomach and then the core tablet starts to swell. Eventually, at a predetermined time in the lower GI tract fluids, the time dependent coating will rupture and releases the contents of the core tablet in the lower GI tract. Release of the core tablet contents can be targeted to specific regions of the lower GI tract by modifying the core tablet, time dependent coating and/or the enteric coating.

Pharmaceutically-acceptable excipients

Pharmaceutically-acceptable excipients include, but are not limited to, polymers, resins, plasticizers, fillers, lubricants, diluents, binders, disintegrants, solvents, co-solvents, surfactants, buffer systems, preservatives, sweetener agents, flavoring agents, pharmaceutical-grade dyes or pigments, chelating agents, viscosity agents, and combinations thereof. Pharmaceutically-acceptable excipients can be used in any component in making the oral dosage form, i.e. core tablet or coating.

Flavoring agents and dyes and pigments among those useful herein include but are not limited to those described in Handbook of Pharmaceutical Excipients (4th Ed., Pharmaceutical Press 2003).

Suitable co-solvents include, but are not limited to, ethanol, isopropanol, and acetone.

Suitable surfactants include, but are not limited to, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene monoalkyl ethers, sucrose monoesters, simethicone emulsion, sodium lauryl sulfate, Tween 80®, and lanolin esters and ethers.

Suitable preservatives include, but are not limited to, phenol, alkyl esters of parahydroxybenzoic acid, benzoic acid and the salts thereof, boric acid and the salts thereof, sorbic acid and the salts thereof, chlorbutanol, benzyl alcohol, thimerosal,

41

00053

phenylmercuric acetate and nitrate, nitromersol, benzalkonium chloride, cetylpyridinium chloride, methyl paraben, and propyl paraben.

Suitable fillers include, but are not limited to, starch, lactose, sucrose, maltodextrin, and microcrystalline cellulose.

Suitable plasticizers include, but are not limited to, triethyl citrate, polyethylene glycol, propylene glycol, dibutyl phthalate, castor oil, acetylated monoglycerides, and triacetin.

Suitable polymers include, but are not limited to, ethylcellulose, cellulose acetate trimellitate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, and Eudragit® L 30-D, Eudragit® L 100-55, Eudragit® F530D and Eudragit® S 100 (Röhm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Germany), and Acryl-EZE® and Suresteric® (Colorcon, Inc., West Point, Pa.).

Suitable lubricants include, but are not limited to, magnesium stearate, stearic acid, and talc.

Methods of Use

The present invention further relates to a method of treating or preventing diseases characterized by abnormal calcium and phosphate metabolism comprising administering to a human or other mammal in need thereof a safe and effective amount of a pharmaceutical composition delivered to said human or other mammal via the oral dosage forms described herein.

Diseases characterized by abnormal calcium and phosphate metabolism include, but are not limited to, osteoporosis, Paget's disease (osteitis deformans), hyperparathyroidism, hypercalcemia of malignancy, osteolytic bone metastasis, myositis ossificans progressiva, calcinosis universalis, and such afflictions as arthritis, neuritis, bursitis, tendonitis, and other inflammatory conditions which predispose involved tissue to deposition of calcium phosphates.

The oral dosage forms of the present invention are suitable for administration to a patient according to a continuous dosing interval of daily, weekly, three times per month, twice monthly, and monthly.

Kits

The present invention further comprises kits that are particularly useful for administering the oral dosage forms described herein according to a continuous dosing schedule of daily, weekly, three times per month, twice monthly, or monthly. Such kits comprise one or more oral dosage forms comprising a bisphosphonate and a chelating agent and a means for facilitating compliance with methods of this invention. Such kits provide a convenient and effective means for assuring that the subject to be treated takes the appropriate oral dosage form in the correct dosage and in the correct manner. The compliance means of such kits includes any means which facilitates administering the active according to a method of this invention. Such compliance means includes instructions, packaging, and dispensing means, and combinations thereof. The kits can also comprise a means for aiding the memory, including but not limited to a listing of the days of the week, numbering, illustrations, arrows, Braille, calendar stickers, reminder cards, or other means specifically selected by the patient. Examples of packaging and dispensing means are well known in the art, including those described in U.S. Pat. No. 4,761,406, Flora et al., issued Aug. 2, 1988; and U.S. Patent 4,812,311, Uchman, issued Mar. 14, 1989.

Optionally, the kits can comprise at least one oral dosage form comprising a bisphosphonate and a chelating agent and at least one oral dosage form of an accompanying nutrient. Preferred nutrients are calcium and/or vitamin D. Oral forms of calcium suitable for use in the present invention include capsules, compressed tablets, chewable tablets, and the like. Typical salt forms of calcium suitable for use in the present invention include but are not limited to calcium carbonate, calcium citrate, calcium malate, calcium citrate malate, calcium gluconate, calcium gluceptate, calcium gluconate, calcium lactate, dibasic calcium phosphate, and tribasic calcium phosphate. In one embodiment, kits of the present invention may include tablets comprising 400 mg to 1500 mg calcium.

The term "vitamin D," as used herein, refers to any form of vitamin D that may be administered to a mammal as a nutrient. Vitamin D is metabolized in the body to provide what is often referred to as "activated" forms of vitamin D. The term "vitamin D" can include activated and non-activated forms of vitamin D, as well as precursors and metabolites of such forms. Precursors of these activated forms include vitamin D₂

42

00056

(ergocalciferol, produced in plants) and vitamin D₃ (cholecalciferol, produced in skin and found in animal sources and used to fortify foods). Vitamins D₂ and D₃ have similar biological efficacy in humans. Non-activated metabolites of vitamins D₂ and D₃ include hydroxylated forms of vitamins D₂ and D₃. Activated vitamin D analogs cannot be administered in large doses on an intermittent schedule, due to their toxicity in mammals. However, non-activated vitamin D₂, vitamin D₃, and their metabolites may be administered in larger doses than "active" forms of vitamin D on an intermittent basis, without toxicity. In one embodiment, kits of the present invention may include tablets comprising 100 IU to 10,000 IU of vitamin D.

In another embodiment, kits of the present invention may include one or more nutrient tablets comprising both calcium and vitamin D. In a further embodiment, the unit dose of nutrient comprises about 600 mg calcium and about 400 IU vitamin D.

The following non-limiting examples illustrate the formulations, processes, and uses of the present invention.

EXAMPLES

Example I

Enteric-Coated Tablets Containing Risedronate and EDTA

Enteric-coated tablets containing risedronate and EDTA are made by preparing a coating composition and compressed tablets containing risedronate and EDTA, and then applying said coating composition to said tablets.

An enteric coating composition is prepared in the form of a lacquer containing the following excipients, per tablet:

A. Enteric Coating Suspension

Ingredients:

Eudragit L 30 D-550 (wet basis)	143.3 mg
(manufactured by Röhm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt,	

Germany)

Triethylcitrate	6.45 mg
Talc	21.5 mg
Red Iron Oxide	0.22 mg

Simethicone emulsion (30%)	0.43 mg
Polysorbate 80	0.43 mg
Purified Water	307.7 mg

The enteric coating is prepared using the following method:

A pigment suspension is prepared by adding polysorbate 80, ground ferric oxide, and talc to approximately two-thirds of the purified water while mixing. The suspension is mixed for at least two hours. The 30% simethicone emulsion and the remaining water are added to the pigment suspension and mixed for at least 45 minutes. The Eudragit L 30 D-55 solution and triethyl citrate are combined and mixed for at least 45 minutes. The pigment suspension is then added to the Eudragit solution and mixed for 30 to 60 minutes. The resulting coating suspension is screened and mixed throughout the coating process. The core tablets are transferred to the coating pan and preheated with occasional jogging. Tablets are coated, using a typical pan coating process until the required quantity of coating solution has been applied. Tablets are then cooled and collected in suitable containers.

A coating weight gain of 30% (total solids) is applied by spraying the above composition onto compressed tablets containing risedronate and EDTA, prepared in Part B below.

B. Compressed Tablets Containing Risedronate and EDTA

The enteric coating suspension prepared in Part A above is sprayed onto 35 mg risedronate tablets, each tablet weighing 240 mg and each containing:

Active Ingredients:

Risedronate Sodium	35 mg*
--------------------	--------

Chelant:

Disodium EDTA	100 mg
---------------	--------

Excipients

Microcrystalline cellulose	85.8 mg
----------------------------	---------

Sodium starch glycolate	6 mg
-------------------------	------

Stearic acid	12 mg
--------------	-------

Magnesium stearate	1.2 mg
--------------------	--------

* This amount is calculated on a risedronate anhydrous monosodium salt basis.

Tablets having the composition set forth above are prepared as follows:

The risedronate sodium, edetate disodium, sodium starch glycolate, and microcrystalline cellulose are passed through a mill and added to a blender equipped with an intensifier bar. The mixture is blended for approximately ten minutes with the intensifier bar on. The stearic acid and magnesium stearate are screened and added to the blender. The blend is mixed for approximately 3 minutes with the intensifier bar off. The blend is compressed into tablets using a suitable tablet press.

Example II

Enteric-Coated Tablets Containing Risedronate and EDTA

Enteric-coated tablets containing risedronate sodium are prepared as described below, using a similar method set forth in Example I.

A coating composition is prepared from a lacquer containing the following excipients, per tablet:

Ingredients:

Acryl-EZE (manufactured by Colorcon, Inc., West Point, Pa.) dry solids	200 mg
Purified Water	950 mg

A coating weight of 40% weight gain is applied by conventional pan coating to tablets containing 150 mg risedronate and 75 mg EDTA so that oval tablets, each weighing 500 mg, result. The composition of each tablet is as follows:

Active Ingredients:

Risedronate Sodium	150 mg*
--------------------	---------

Chelant:

Disodium EDTA	75 mg
---------------	-------

Excipients

Mannitol	100 mg
Starch 1500	159 mg
Silicon Dioxide	1 mg

Stearic acid 15 mg

* This amount is calculated on a risedronate anhydrous monosodium salt basis.

Example III

Enteric-Coated Tablets Containing Risedronate and EDTA

Enteric-coated tablets containing risedronate and EDTA are made by preparing a coating composition and compressed tablets containing risedronate and EDTA, and then applying said coating composition to said tablets.

An enteric coating composition is prepared in the form of a lacquer containing the following excipients, per tablet:

A. Enteric Coating Suspension

Ingredients:

Eudragit L 30 D-55® (wet basis) 47.8 mg

(manufactured by Röhm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt,

Germany)

Triethylcitrate	2.15 mg
Talc	7.17 mg
Red Iron Oxide	0.07 mg
Simethicone emulsion (30%)	0.14 mg
Polysorbate 80	0.14 mg
Purified Water	102.6 mg

The enteric coating is prepared using the following method:

A pigment suspension is prepared by adding polysorbate 80, ground ferric oxide, and talc to approximately two-thirds of the purified water while mixing. The suspension is mixed for at least two hours. The 30% simethicone emulsion and the remaining water are added to the pigment suspension and mixed for at least 45 minutes. The Eudragit L 30 D-55 solution and triethyl citrate are combined and mixed for at least 45 minutes. The pigment suspension is then added to the Eudragit solution and mixed for 30 to 60 minutes. The resulting coating suspension is screened and mixed throughout the coating process. The core tablets are transferred to the coating pan and preheated with occasional jogging. Tablets are coated, using a typical pan coating process until the required

quantity of coating solution has been applied. Tablets are then cooled and collected in suitable containers.

A coating weight gain of 10% (total solids) is applied by spraying the above composition onto compressed tablets containing risedronate and EDTA, prepared in Part B below.

B. Compressed Tablets Containing Risedronate and EDTA

The enteric coating suspension prepared in Part A above is sprayed onto 35 mg risedronate tablets, each tablet weighing 230 mg and each containing:

Active Ingredients:

Risedronate Sodium 35 mg*

Chelant:

Disodium EDTA 100 mg

Excipients:

Microcrystalline cellulose 25.8 mg

Hypromellose 76.8 mg

Magnesium stearate 2.4 mg

* This amount is calculated on a risedronate anhydrous monosodium salt basis.

Tablets having the composition set forth above are prepared as follows:

The risedronate sodium, edetate disodium, hypromellose, and microcrystalline cellulose are passed through a mill and added to a blender equipped with an intensifier bar. The mixture is blended for approximately twenty minutes with the intensifier bar on. Approximately 50% of the magnesium stearate is screened and added to the blender. The blend is mixed for approximately 3 minutes with the intensifier bar off and then obilonated and milled. The remaining magnesium stearate is screened and added to the blender with the granulation. The blend is mixed for approximately 3 minutes with the intensifier bar off. The blend is compressed into tablets using a suitable tablet press.

A. 00000

Example IV

Enteric-Coated Tablets Containing Risedronate and EDTA

Enteric-coated tablets containing risedronate and EDTA are made by preparing a coating composition and compressed tablets containing risedronate and EDTA, and then applying said coating composition to said tablets.

An enteric coating composition is prepared in the form of a lacquer containing the following excipients, per tablet:

A. Enteric Coating Suspension

Ingredients:

Eudragit L 30 D-55® (wet basis)	150 mg
(manufactured by Röhm Pharma GmbH und Co. KG, Darmstadt, Germany)	
Triethylcitrate	10 mg
Talc	30 mg
Black Iron Oxide	0.1 mg
Purified Water	250 mg

The enteric coating is prepared using the following method:

The talc and black iron oxide are added to a portion of purified water and mixed until uniform. The triethylcitrate is added with continuous mixing. The resulting pigment suspension is next passed through a screen or a suitable mill to break up agglomerates. The Eudragit L 30 D-55® is screened and then added to a suitable vessel and diluted with a portion of the purified water. The pigment suspension is then added to the diluted Eudragit suspension and mixed until uniform.

In a suitable coating pan, the compressed tablets (10 kg) containing risedronate and EDTA, described below, are warmed to about 30-35°C. The enteric coating suspension is sprayed onto the tablets at approximately 30 grams per minute. When the spray cycle is completed, the temperature is reduced and the tablets are removed and dried at 30-35°C for approximately 1 hour.

A coating weight gain of 3.5% (total solids) is applied by spraying the above composition onto compressed tablets containing risedronate and EDTA, prepared in Part B below.

B. Compressed Tablets Containing Risedronate and EDTA

The enteric coating suspension prepared in Part A above is sprayed onto 5 mg risedronate tablets, each tablet weighing 240 mg and each containing:

Active Ingredients:

Risedronate sodium 5.0 mg*

Chelant:

Disodium EDTA 75.0 mg

Excipients

Microcrystalline cellulose 149.5 mg

Sodium starch glycolate 9 mg

Stearic acid 1.5 mg

* This amount is calculated on a risedronate anhydrous monosodium salt basis.

Tablets having the composition set forth above are prepared as follows:

The tablets are prepared by sieving the risedronate active ingredient and the EDTA with $\frac{1}{2}$ of the microcrystalline cellulose into a twin shell blender. The blend is then mixed until uniform. Then, $\frac{1}{2}$ of the stearic acid is added and the blend is mixed further. The blend is then roller compacted and milled. The remaining microcrystalline cellulose and sodium starch glycolate are added and mixed until uniform. The remaining stearic acid is then added and mixed until adequate lubrication is achieved. Tablets are then compressed on a rotary tablet press.

Example V**Capsules Containing Enteric-Coated Particles**

Capsules containing enteric-coated particles are made by preparing particles of the risedronate sodium active ingredients and EDTA, and then encapsulating them into a gelatin capsule. The particles have the following composition:

Component	mg/capsule
-----------	------------

Active Ingredients:

Risedronate Sodium	35 mg*
--------------------	--------

Chelant:

EDTA	75 mg
------	-------

Excipients

Lactose	50 mg
Microcrystalline Cellulose	50 mg

* This amount is calculated on a risedronate anhydrous monosodium salt basis.

A mixture of risedronate sodium, EDTA, lactose, and microcrystalline cellulose is moistened with water and kneaded, extruded, and spheronized. The dried particles are subsequently coated with enteric coating material prepared as described in Example 13.

The enteric coating has the following composition:

Component	mg/capsule
Eudragit L 30 D-55®	90
Triethylcitrate	6
Antifoam AF	2
Talc	7
Water	275

The particles having the composition described above are coated in a coating column with a coating mixture having the above composition.

The enteric coating is prepared utilizing the procedure set forth in Example 13. In a suitable coating column, the particles are warmed to about 25°C and enteric coating solution is applied to the particles by spraying a coating of 20% weight gain to the particles. When the spray cycle is completed, the air is turned off and the particles are cooled to room temperature.

The lacquered particles are powdered with talc and encapsulated using capsules (capsule size 0), with a commercial capsule filling machine.

Example VI

Bacterial Enzyme Triggered Tablets Containing Risedronate and sodium hexametaphosphate

Bacterial enzyme triggered tablets containing risedronate and sodium hexametaphosphate are made by preparing a two layer coating composition and

compressed tablets containing risedronate and sodium hexametaphosphate and then applying said coating composition to said tablets.

The first layer (Acid Soluble Coating Layer) coating composition is prepared in the form of a lacquer containing the following excipients, per tablet:

A. Acid Soluble Coating Layer

Ingredients:

Eudragit E 100® 40.0 mg

(manufactured by Röhm Pharma GmbH & Co. KG, Darmstadt,

Germany)

Hydroxypropylmethylcellulose 10 mg

Talc 10 mg

Ethanol 450 mL

Purified Water 50 mL

The acid soluble coating is prepared using the following method:

A talc suspension is prepared by adding talc to approximately one-third of the purified water while mixing. The suspension is mixed for at least two hours. The Eudragit E 100 B and hydroxypropylmethylcellulose are added to the remaining water and ethanol mixture and mix until dissolved. The talc suspension is then added to the Eudragit solution and mixed for 30 to 60 minutes. The resulting coating suspension is screened and mixed throughout the coating process.

B. Enteric Coating Suspension (second layer)

Ingredients:

Eudragit L 30 D-55® (wet basis) 150 mg

(manufactured by Röhm Pharma GmbH & Co. KG, Darmstadt,

Germany)

Triethyl citrate 6.0 mg

Talc 15.0 mg

Red Iron Oxide 0.25 mg

Purified Water 260 mg

The enteric coating is prepared using the following method:

A pigment suspension is prepared by adding ground ferric oxide, and talc to approximately two-thirds of the purified water while mixing. The suspension is mixed

for at least two hours. The Eudragit L 30 D-55 solution and triethyl citrate are combined and mixed for at least 45 minutes. The pigment suspension is then added to the Eudragit solution and mixed for 30 to 60 minutes. The resulting coating suspension is screened and mixed throughout the coating process.

The compressed tablets as described below are transferred to the coating pan and preheated with occasional jogging. The compressed tablets are coated with the Acid Soluble Coating then with the Enteric Coating Suspension using a typical pan coating process until the required quantity of coating solution has been applied. Tablets are then cooled and collected in suitable containers.

A coating weight gain of 12% for the Acid Soluble Coating and 13% for the Enteric Coating (total solids compared to that of the core tablet weight) is applied by spraying the above composition (A and B) onto compressed tablets containing risedronate and sodium hexametaphosphate prepared in Part C below.

C. Compressed Tablets Containing Risedronate and sodium hexametaphosphate

The Acid Soluble Coating and the Enteric Coating suspension prepared in Part A and B above is sprayed onto 35 mg risedronate tablets, each tablet weighing 500 mg and each containing:

Active Ingredients:

Risedronate Sodium	35 mg*
--------------------	--------

Chelant:

Sodium hexametaphosphate	150 mg
--------------------------	--------

Excipients:

Lactulose	300 mg
-----------	--------

Stearic acid	14.5 mg
--------------	---------

Magnesium stearate	0.5 mg
--------------------	--------

Purified Water	100.0 mg
----------------	----------

* This amount is calculated on a risedronate anhydrous monosodium salt basis.

47
2005/113131

Tablets having the composition set forth above are prepared as follows:

The risedronate sodium, sodium hexametaphosphate, lactulose and the stearic acid are passed through a mill and added to a blender equipped with an intensifier bar. The mixture is blended for approximately ten minutes with the intensifier bar on and granulated with the purified water for 15 minutes. The mixture is dried overnight at 30°C, passed through a mill. The magnesium stearate is screened and added to the blender. The blend is mixed for approximately 3 minutes. The blend is compressed into tablets using a suitable tablet press.

Example VII

Time Dependent and Enteric Coated Tablets Containing Risedronate and Sodium Citrate

Time Dependent and Enteric Tablets containing risedronate and sodium citrate are made by preparing a two layer coating composition and compressed tablets containing risedronate and sodium citrate and then applying said coating composition to said tablets.

The first layer (Time Dependent Coating Layer) coating composition is prepared in the form of a polymer containing the following excipients, per tablet:

A. Acid Soluble Coating Layer

Ingredients:

Ethylcellulose	40.0 mg
Dibutyl Sebacate	8 mg
Toluene	250 mg
Ethyl Alcohol	70 mg

The acid soluble coating is prepared using the following method:

A solution is prepared by adding the ethylcellulose to approximately two-thirds of the toluene:ethyl alcohol mixture while mixing. The solution is mixed for at least two hours. The dibutyl sebacate is added and mixed for an additional two hours. The resulting coating solution is screened and mixed throughout the coating process.

B. Enteric Coating Suspension**Ingredients:**

Eudragit L 30 D-55® (wet basis) 150 mg
(manufactured by Röhm Pharma GmbH & Co. KG, Darmstadt,
Germany)

Triethyl citrate	6.0 mg
Talc	15.0 mg
Red Iron Oxide	0.25 mg
Purified Water	260 mg

The enteric coating is prepared using the following method:

A pigment suspension is prepared by adding ground ferric oxide, and talc to approximately two-thirds of the purified water while mixing. The suspension is mixed for at least two hours. The Eudragit L 30 D-55 solution and triethyl citrate are combined and mixed for at least 45 minutes. The pigment suspension is then added to the Eudragit solution and mixed for 30 to 60 minutes. The resulting coating suspension is screened and mixed throughout the coating process.

The compressed tablets are transferred to the coating pan and preheated with occasional jogging. The compressed tablets are coated with the Time Dependent Coating then with the Enteric Coating Suspension using a typical pan coating process until the required quantity of coating solution has been applied. Tablets are then cooled and collected in suitable containers.

A coating weight gain of 10% for the Time Dependent Coating and 13% Enteric Coating (total solids compared to that of the core tablet weight) is applied by spraying the above composition (A and B) onto compressed tablets containing risedronate and sodium citrate prepared in Part C below.

C. Compressed Tablets Containing Risedronate and sodium citrate

The Acid Soluble Coating and the Enteric Coating suspension prepared in Part A and B above is sprayed onto 5 mg risedronate tablets, each tablet weighing 500 mg and each containing:

Active Ingredients:

Risedronate Sodium	5 mg*
--------------------	-------

Chelant:

Sodium Citrate	250 mg
-----------------------	---------------

Excipient

Microcrystalline Cellulose	109.5 mg
-----------------------------------	-----------------

Croscarmellose Sodium	25.0 mg
------------------------------	----------------

Mannitol	100 mg
-----------------	---------------

Magnesium stearate	0.5 mg
---------------------------	---------------

Polyvinylpyrrolidone	10 mg
-----------------------------	--------------

Purified Water	100.0 mg
-----------------------	-----------------

* This amount is calculated on a risedronate anhydrous monosodium salt basis.

Tablets having the composition set forth above are prepared as follows:

The risedronate sodium, sodium citrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, mannitol and polyvinylpyrrolidone are passed through a mill and added to a blender equipped with an intensifier bar. The mixture is blended for approximately ten minutes with the intensifier bar on and granulated with purified water for 15 minutes. The mixture is dried overnight at 30°C, passed through a mill. The magnesium stearate is screened and added to the blender. The blend is mixed for approximately 3 minutes with the intensifier bar off. The blend is compressed into tablets using a suitable tablet press.

Example VIII**Time Dependent Delivery Tablets Containing Risedronate and EDTA**

Time dependent delivery tablets containing risedronate and EDTA are made by preparing a coating composition and compressed tablets containing risedronate and EDTA, and then applying said coating composition to said tablets.

A coating composition is prepared containing the following excipients, per tablet:

A. Coating Suspension**Excipients:**

Carnauba Wax	80 mg
---------------------	--------------

Beeswax	35 mg
----------------	--------------

Polyoxyethylene sorbitan monooleate	11 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	24mg
Purified Water	500 mL

The coating is prepared using the following method:

The carnauba wax, beeswax, polyoxyethylene sorbitan monooleate, and hydroxypropylmethylcellulose are added to the purified water at 60°C and mixed for 3 hours. The resulting coating mixture is screened and mixed throughout the coating process. The core tablets are transferred to the coating pan and preheated with occasional jogging. Tablets are coated, using a typical pan coating process until the required quantity of coating solution (at 60°C) has been applied. Tablets are then cooled and collected in suitable containers.

A coating weight gain of 30% (total solids) is applied by spraying the above composition onto compressed tablets containing risedronate and EDTA, prepared in Part B below.

B. Compressed Tablets Containing Risedronate and EDTA

The coating suspension prepared in Part A above is sprayed onto 35 mg risedronate tablets, each tablet weighing 500 mg and each containing:

Active Ingredients:

Risedronate Sodium	35 mg*
--------------------	--------

Chelant:

Disodium EDTA	150 mg
---------------	--------

Excipients:

Microcrystalline cellulose	50 mg
----------------------------	-------

Spray Dried Lactose	245 mg
---------------------	--------

Sodium starch glycolate	15 mg
-------------------------	-------

Magnesium stearate	5 mg
--------------------	------

* This amount is calculated on a risedronate anhydrous monosodium salt basis.

Tablets having the composition set forth above are prepared as follows:

The risedronate sodium, EDTA disodium, microcrystalline cellulose, Spray dried lactose and sodium starch glycolate are passed through a mill and added to a blender

equipped with an intensifier bar. The mixture is blended for approximately ten minutes with the intensifier bar on. The magnesium stearate is screened and added to the blender. The blend is mixed for approximately 3 minutes with the intensifier bar off. The blend is compressed into tablets using a suitable tablet press.

Example IX

Bacterial Enzyme Triggered Tablets Containing Alendronate and Tartaric Acid

Bacterial Enzyme Triggered tablets containing alendronate and tartaric acid are made by preparing a tablet blend and compressing into tablets.

A. Compressed Tablets Containing Alendronate and Tartaric Acid

The 70 mg alendronate, each tablet weighing 680 mg and each containing:

Active Ingredients:

Alendronate Sodium	70.0 mg*
--------------------	----------

Excipients:

Guar Gum	300.0 mg
----------	----------

Hydroxypropylmethylcellulose	50.0 mg
------------------------------	---------

Tartaric Acid	250.0 mg
---------------	----------

Stearic acid	10 mg
--------------	-------

* This amount is calculated on a alendronic acid anhydrous trihydrate basis.

Tablets having the composition set forth above are prepared as follows:

The alendronate sodium, guar gum, hydroxypropylmethylcellulose and tartaric acid are passed through a mill and added to a blender equipped with an intensifier bar. The mixture is blended for approximately ten minutes with the intensifier bar on. The blend is compressed into slugs on a rotary tablet press. The slugs are passed through a mill and collected. The stearic acid is added to the blender and the blend is mixed for approximately 3 minutes. The blend is compressed into tablets using a suitable tablet press.

The compressed tablets are coating with the layers described in Example VI using the same methods for coating.

Example X**Enteric-Coated Tablets Containing Alendronate and EDTA**

Enteric-coated tablets containing alendronate and EDTA are made by preparing a coating composition and compressed tablets containing alendronate and EDTA, and then applying said coating composition to said tablets.

An enteric coating composition is prepared in the form of a lacquer containing the following excipients, per tablet:

A. Enteric Coating Suspension**Excipients:**

Eudragit L 30 D-55® (wet basis) (manufactured by Röhm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Germany)	120 mg
Triethylcitrate	10 mg
Talc	10 mg
Red Iron Oxide	0.01 mg
Simeothicone emulsion	0.8 mg
Purified Water	100 mg

The enteric coating is prepared using the following method:

The talc and red iron oxide are added to a portion of purified water and mixed until uniform. The triethylcitrate and the simeothicone emulsion are added with continuous mixing. The resulting pigment suspension is next passed through a screen or a suitable mill to break up agglomerates. The Eudragit L 30 D-55® is screened and then added to a suitable vessel and diluted with a portion of the purified water. The pigment suspension is then added to the diluted Eudragit suspension and mixed until uniform.

In a suitable coating pan, the compressed tablets (10 kg) containing alendronate and EDTA, described below, are warmed to about 30-35°C. The enteric coating suspension is sprayed onto the tablets at approximately 30 grams per minute. When the spray cycle is completed, the temperature is reduced and the tablets are removed and dried at 30-35°C for approximately 1 hour.

A coating weight gain of 19% (total solids) is applied by spraying the above composition onto compressed tablets containing alendronate and EDTA, prepared in Part B below.

B. Compressed Tablets Containing Alendronate and EDTA

The enteric coating suspension prepared in Part A above is sprayed onto 70 mg alendronate tablets, each tablet weighing 300 mg and each containing:

Active Ingredients:

Alendronate sodium 70 mg*

Chelant:

Disodium EDTA 100 mg

Excipients:

Microcrystalline cellulose 119.5 mg

Croscopolidone 9 mg

Magnesium stearate 1.5 mg

* This amount is calculated on an alendronic acid basis.

Tablets having the composition set forth above are prepared as follows:

The tablets are prepared by sieving the alendronate active ingredient and the EDTA with 1/2 of the microcrystalline cellulose into a twin shell blender. The blend is then mixed until uniform. Then, 1/2 of the magnesium stearate is added and the blend is mixed further. The blend is then is roller compacted and milled. The remaining microcrystalline cellulose and croscopolidone are added and mixed until uniform. The remaining magnesium stearate is then added and mixed until adequate lubrication is achieved. Tablets are then compressed on a rotary tablet press.

Example XI

Enteric-Coated Tablets Containing Ibandronate and Citric Acid

Enteric-coated tablets containing ibandronate and citric acid are made by preparing a coating composition and compressed tablets containing ibandronate and citric acid, and then applying said coating composition to said tablets.

An enteric coating composition is prepared in the form of a suspension containing the following excipients, per tablet:

A. Enteric Coating Suspension

Excipients:

Eudragit L 30 D-550 (wet basis)	240 mg
(manufactured by Röhm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Germany)	
Triethylcitrate	20 mg
Talc	10 mg
Titanium dioxide	1.0 mg
Simethicone emulsion	1.6 mg
Purified Water	250 mg

The enteric coating is prepared using the following method:

The talc and titanium dioxide are added to a portion of purified water and mixed until uniform. The triethylcitrate and the simethicone emulsion are added with continuous mixing. The resulting pigment suspension is next passed through a screen or a suitable mill to break up agglomerates. The Eudragit L 30 D-550 is screened and then added to a suitable vessel and diluted with a portion of the purified water. The pigment suspension is then added to the diluted Eudragit suspension and mixed until uniform.

In a suitable coating pan, the compressed tablets (10 kg) containing ibandronate and Citric Acid, described below, are warmed to about 30-35°C. The enteric coating suspension is sprayed onto the tablets at approximately 30 grams per minute. When the spray cycle is completed, the temperature is reduced and the tablets are removed and dried at 30-35°C for approximately 1 hour.

A coating weight gain of 17% (total solids) is applied by spraying the above composition onto compressed tablets containing Ibandronate and citric acid, prepared in Part B below.

B. Compressed Tablets Containing Ibandronate and Citric Acid

The enteric coating suspension prepared in Part A above is sprayed onto 100 mg Ibandronate tablets, each tablet weighing 600 mg and each containing:

Active Ingredients:

Ibandronate sodium	100 mg*
--------------------	---------

Chelant:

Citric acid	350.0 mg
-------------	----------

Excipients:

Microcrystalline cellulose	132.0 mg
----------------------------	----------

Crospovidone	15.0 mg
--------------	---------

Magnesium stearate	3.0 mg
--------------------	--------

* This amount is calculated on an ibandronic acid basis.

Tablets having the composition set forth above are prepared as follows:

The tablets are prepared by sieving the ibandronate active ingredient and the citric acid with ½ of the microcrystalline cellulose into a twin shell blender. The blend is then mixed until uniform. Then, ½ of the magnesium stearate is added and the blend is mixed further. The blend is then roller compacted and milled. The remaining microcrystalline cellulose and crospovidone are added and mixed until uniform. The remaining magnesium stearate is then added and mixed until adequate lubrication is achieved. Tablets are then compressed on a rotary tablet press.

Example XII**Enteric-Coated Tablets Containing Risedronate and EDTA**

Enteric-coated tablets containing risedronate and EDTA are made by preparing a coating composition and compressed tablets containing risedronate and EDTA, and then applying said coating composition to said tablets.

An enteric coating composition is prepared in the form of a lacquer containing the following excipients, per tablet:

A. Enteric Coating Suspension**Excipients:**

Eudragit S100® (dry basis)	12.9 mg
----------------------------	---------

(manufactured by Röhm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Germany)

Dibutyl Phthalate	2.59
-------------------	------

Talc	3.54 mg
------	---------

Red Iron Oxide	1.37 mg
----------------	---------

... 00074

Isopropyl alcohol	110.7 mg
Acetone	24.74 mg
Purified Water	3.1 mg

The enteric coating is prepared using the following method:

The purified water, approximately 80% of the isopropyl alcohol, and the Eudragit S100 are combined while mixing to form a solution. After mixing for at least 60 minutes, the acetone, dibutyl phthalate, and remaining isopropyl alcohol are added while mixing. Mixing continues through the remainder of the preparation. Ferric oxide and talc are added to the solution and the resulting suspension is then mixed for at least one hour. The coating solution is mixed for at least one hour before production. The core tablets are transferred to the coating pan and preheated with occasional jogging. Tablets are coated using a typical pan coating process until the required quantity of coating solution has been applied. Tablets are then cooled and collected in suitable containers.

A coating weight gain of 8.5% (total solids) is applied by spraying the above composition onto compressed tablets containing risedronate and EDTA, prepared in Part B below.

B. Compressed Tablets Containing Risedronate and EDTA

The enteric coating suspension prepared in Part A above is sprayed onto 35 mg risedronate tablets, each tablet weighing 240 mg as prepared according to Example IB.

Example XIII

Capsules Containing Enteric-Coated Beads

Capsules containing enteric-coated beads are prepared by preparing enteric-coated beads, and then encapsulating them using a gelatin capsule. The beads consist of inert sugar spheres that are coated with a polymeric film which contains risedronate and EDTA and are prepared using the procedure in Part A below. The beads are next enteric-coated using the procedure described in Part B below.

A. Risedronate- and EDTA-Coated Beads

Component	mg/capsule
Risedronate Sodium	30*

Disodium EDTA	100
Sugar Spheres, 20-25 mesh	115.6
Hydroxypropylmethylcellulose	25
Polyethylene Glycol 3350	2.5
Purified Water	700

* This amount is calculated on a risedronate anhydrous monosodium salt basis.

The risedronate- and EDTA-coated beads are prepared as follows:

The purified water is heated and the hydroxypropylmethylcellulose is slowly added. When the hydroxypropylmethylcellulose is dispersed, the polyethylene glycol is added and the solution is allowed to cool to 30°C or less. The risedronate and EDTA are then passed through a mill, if needed, to break up any agglomerates, and then mixed with the polymer solution until uniform.

In a suitable coating column, the sugar spheres are warmed to approximately 35°C and then the risedronate and EDTA coating suspension prepared above is sprayed on by applying a coating 136% weight gain to the beads. When the spray cycle is completed, the air is turned off and the beads are cooled to room temperature.

B. Enteric-Coated Beads

Component	mg/capsule
Risedronate Sodium- and EDTA-coated beads (prepared in Part A above)	273.1
Eudragit L 30 D-55® (wet basis)	106
Talc USP	16.9
Triethyl Citrate NF	3.2
Dimethicone Emulsion USP	2.1
Yellow Ferric Oxide NF	0.04
Purified Water	225

The talc is added and the yellow ferric oxide is added to a portion of the purified water and mixed until uniform. The triethyl citrate and the dimethicone emulsion are added with continued mixing. The resulting pigment suspension is then passed through a screen or a suitable mill to break up agglomerates. The Eudragit L 30 D-55® is screened

and then added to a suitable vessel and diluted with a portion of the purified water. The pigment suspension is then added to the diluted Endragit suspension and mixing is continued.

In a suitable coating column the risedronate- and EDTA-coated beads are warmed to the appropriate temperature. The enteric coating suspension having the composition described in part B is sprayed on the beads. When the spray cycle is completed, the air is turned off. The coated beads are stored at 25-30°C for a minimum of 12 hours before encapsulating. The beads are encapsulated utilizing a hard shell gelatin capsule using an appropriate capsule filler.

Example XIV

Enteric-Coated Tablets Containing Risedronate and EDTA

Enteric-coated tablets containing risedronate and EDTA are made by preparing a coating composition and compressed tablets containing risedronate and EDTA, and then applying said coating composition to said tablets.

An enteric coating composition is prepared in the form of a lacquer containing the following excipients, per tablet:

A. Enteric Coating Suspension

Ingredients:

Endragit L 30 D-55® (wet basis) 47.8 mg

(manufactured by Röhm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt,

Germany)

Triethylcitrate	2.15 mg
Talc	7.17 mg
Red Iron Oxide	0.07 mg
Simethicone emulsion (30%)	0.14 mg
Polysorbate 80	0.14 mg
Purified Water	102.6 mg

The enteric coating is prepared using the following method:

A pigment suspension is prepared by adding polysorbate 80, ground ferric oxide, and talc to approximately two-thirds of the purified water while mixing. The suspension

53
0007

is mixed for at least two hours. The 30% simethicone emulsion and the remaining water are added to the pigment suspension and mixed for at least 45 minutes. The Eudragit L30 D-55® solution and triethyl citrate are combined and mixed for at least 45 minutes. The pigment suspension is then added to the Eudragit solution and mixed for 30 to 60 minutes. The resulting coating suspension is screened and mixed throughout the coating process. The core tablets are transferred to the coating pan and preheated with occasional jogging. Tablets are coated, using a typical pan coating process until the required quantity of coating solution has been applied. Tablets are then cooled and collected in suitable containers.

A coating weight gain of 10% (total solids) is applied by spraying the above composition onto compressed tablets containing risedronate and EDTA, prepared in Part B below.

The enteric coating suspension prepared in Part A above is sprayed onto 35 mg risedronate tablets, each tablet weighing 240 mg and prepared as in Example IB

Example XV

Enteric-Coated Soft Gelatin Capsules Containing Risedronate and disodium EDTA

Enteric-coated capsules containing risedronate and EDTA are made by preparing a coating composition and soft gelatin capsules containing risedronate and EDTA, and then applying said coating composition to said soft gelatin capsules.

An enteric coating composition is prepared in the form of a lacquer containing the following excipients, per tablet:

A. Enteric Coating Suspension

Excipients:

Eudragit L 30 D-55® (wet basis) 200.0 mg

(manufactured by Röhm Pharma GmbH & Co. KG, Darmstadt, Germany)

Dibutyl phthalate	10.0 mg
Talc	30.0 mg
Red Iron Oxide	0.25 mg
Simethicone emulsion (30%)	0.50 mg
Polysorbate 80	0.50 mg

Purified Water 350 mg

The enteric coating is prepared using the following method:

A pigment suspension is prepared by adding polysorbate 80, ground ferric oxide, and lake to approximately two-thirds of the purified water while mixing. The suspension is mixed for at least two hours. The 30% simethicone emulsion and the remaining water are added to the pigment suspension and mixed for at least 45 minutes. The Endragit L 30 D-55 solution and dibutylphthalate are combined and mixed for at least 45 minutes. The pigment suspension is then added to the Endragit solution and mixed for 30 to 60 minutes. The resulting coating suspension is screened and mixed throughout the coating process. The soft gelatin capsules are transferred to the coating pan and preheated with occasional joggling. The soft gelatin capsules are coated, using a typical pan coating process until the required quantity of coating solution has been applied. Capsules are then cooled and collected in suitable containers.

A coating weight gain of 13% (total solids) is applied by spraying the above composition onto soft gelatin capsules containing risedronate and EDTA, prepared in Part B below.

B. Soft Gelatin Capsules Containing Risedronate and EDTA

The enteric coating suspension prepared in Part A above is sprayed onto 50 mg risedronate soft gelatin capsules, each weighing 764 mg and each containing:

Fill Composition	
Risedronate sodium	50 mg*
Oleoyl Macrogol-6 Glycerides	370 mg
Colloidal Silicon Dioxide	5 mg
Disodium EDTA	125 mg
Total	550 mg
Gel Shell Composition	
Gelatin	123.4 mg
Glycerin	44.1 mg
Anhydriized Liquid Sorbitol (Sorbitol Special, 76%)	27.1 mg
Purified Water	17.1 mg

Titanium dioxide	1.0 mg
FD&C Red No. 40, E129	0.96 mg
FD&C Blue No. 1, E133	0.30 mg
Total	214 mg
Total Capsule weight	764 mg

* This amount is calculated on a risedronate anhydrous monosodium salt basis.

Soft gelatin capsules having the composition set forth above are prepared as follows:

The Oleoyl Macrogol-6 Glycerides is added to a suspension tank equipped with an overhead mixer. The risedronate sodium, disodium EDTA, colloidal silicon dioxide are passed through a mill and added to the Oleoyl Macrogol-6 Glycerides with continued mixing. The mixture is blended for approximately 60 minutes. The blend is then deaerated and ready for filling into capsules. With mixing, the glycerin, sorbitol special, and purified water are combined in a heated vacuum vessel. Heat is applied until the temperature reaches at least 80°C, then the gelatin is added and mixed for 75 minutes. The gel mass is examined for complete dissolution of particles. If needed continue heating and mixing is applied until there is no visual evidence of undissolved particles. The gel mass is deaerated, then the titanium dioxide, FD&C Red No. 40 and FD&C Blue No. 1 are added with continued mixing. The gel mass is discharged into heated gel holding tanks for subsequent processing. The fill material is then encapsulated on a soft gelatin capsule filler.

Example XVI

Enteric-Coated Tablet for Releasing Citric Acid in the Jejunum and Risedronate in the Ascending Colon

An enteric-coated layered tablet containing risedronate sodium in one layer and citric acid in a separate layer is designed so that the citric acid is released in the jejunum and the risedronate is released in the ascending colon. The tablet is prepared according to the following method:

000000

Active layer:

Component	mg/tablet
Risedronate sodium	50 mg*
Hydroxypropylmethylcellulose	100 mg
Starch 1500	90 mg
Microcrystalline Cellulose	50 mg
Stearic Acid	10 mg
Purified water	60 mg

* This amount is calculated on a risedronate anhydrous monosodium salt basis.

A mixture of risedronate sodium, hydroxypropylmethylcellulose, starch 1500, and microcrystalline cellulose is wet granulated in a high shear mixer with purified water. The granulation is then sieved and dried at 30°C for 12 hours. Then the stearic acid is added and mixed in a low shear mixer until uniform, and the granulation is discharged into a fiber drum.

Citric Acid layer:

Component	mg/tablet
Citric acid	150 mg
Lactose, Hydrated	100 mg
Polyvinylpyrrolidone	10 mg
Microcrystalline Cellulose	50 mg
Stearic Acid	10 mg
Purified water	65 mg

A mixture of citric acid, lactose, polyvinylpyrrolidone and microcrystalline cellulose is wet granulated in a high shear mixer with purified water. The granulation is then sieved and dried at 30°C for 12 hours. Then the stearic acid is added and mixed in a low shear mixer until uniform then the granulation is discharged into a fiber drum. Tablets are compressed at a weight of 620 mg on a layer tablet press.

The enteric coating has the following composition per tablet:

Component	mg/tablet
Eudragit L100®	62
Triethylcitrate	12.5
Isopropyl alcohol	600
Purified water	100

The triethyl citrate is added to the purified water and isopropyl alcohol with continued mixing. The Eudragit L 100® is added with continued mixing. In a suitable coating pan, the compressed layered tablets (10 kg) containing risedronate in one layer and citric acid in a separate layer are warmed to about 30-35°C. The enteric coating suspension is sprayed onto the tablets at approximately 50 grams/minute. When the spray cycle is completed, the temperature is reduced and the tablets are removed and dried at 30-35°C for approximately 1 hour.

Example XVII

A 65 kg woman diagnosed with postmenopausal osteoporosis is prescribed the enteric-coated oral dosage form of Example 1, to be taken once weekly, comprising 35 mg risedronate and 100 mg Diendham EDTA. The patient takes the oral dosage form with breakfast once per week. A biopsy of iliac crest bone is taken at two years and reveals an increase in mean wall thickness of the remodeling units compared to her baseline biopsy.

Example XVIII

A 70 kg man diagnosed with prostate cancer and high bone turnover is prescribed the enteric-coated oral dosage form of Example 1, to be taken once weekly, comprising 35 mg risedronate and 150 mg citric acid. The patient takes the oral dosage form once per week, immediately before going to sleep. The patient does not experience upper GI irritation or discomfort.

Example XIX

A randomized, open-label, single-dose, single-center, 8-treatment, parallel-group study is performed to compare absorption of oral, fasted immediate release risedronate sodium tablets with fed and fasted risedronate sodium plus EDTA delivered to different locations in the lower GI tract. The study consists of one 72-hour period.

The following treatments are administered to treatment groups A-H:

Treatment Group	Number of Subjects	Dose	Delivery/Status
A	10	35 mg risedronate sodium tablet	Stomach/fasted
B	10	35 mg risedronate sodium+100 mg disodium EDTA	jejunum / fasted
C	10	35 mg risedronate sodium+100 mg disodium EDTA	jejunum / fed
D	10	35 mg risedronate sodium+100 mg disodium EDTA	terminal ileum / fasted
E	10	35 mg risedronate sodium+100 mg disodium EDTA	terminal ileum / fed
F	10	35 mg risedronate sodium+100 mg disodium EDTA	ascending colon / fasted
G	10	35 mg risedronate sodium+100 mg disodium EDTA	ascending colon / fed
H	10	35 mg risedronate sodium+100 mg disodium EDTA	descending colon / fasted

For fasted administration, subjects fast overnight and the dose is administered in the morning. Subjects continue to fast until the drug is released at the specified site.

For fed administration (Treatment Groups C, E, and G), subjects are fed a light breakfast and at approximately 3 hours later subjects take the study medication. Immediately following the passing of the study medication from the stomach, these subjects eat a breakfast. Subjects continue to fast until 2 hours after the drug is released at the specified site.

56

2005/4

pigment suspension is then added to the Eudragit solution and mixed for 30 to 60 minutes. The resulting coating suspension is screened and mixed throughout the coating process.

The compressed risedronate tablets as described in Example I are transferred to the coating pan and preheated with occasional jogging. The compressed tablets are coated with the Enteric-Coating Suspension using a typical pan process until the required coating has been applied.

All documents cited are, in relevant part, incorporated herein by reference; the citation of any document is not to be construed as an admission that it is prior art with respect to the present invention.

While particular embodiments of the present invention have been illustrated and described, it would be obvious to those skilled in the art that various other changes and modifications can be made without departing from the spirit and scope of the invention. It is therefore intended to cover in the appended claims all such changes and modifications that are within the scope of this invention.

Ratio of Fed to Fasted Urine Recovery for Different Sites of Release

Location of Release	Urinary Recovery (% of dose) Fed/Fasted
Jejunum	0.959
Ileum	1.131
Ascending Colon	1.560

A ratio near 1 indicates that the absorption is the same with or without food.

Example XX

Enteric-Coated Tablets containing risedronate and EDTA

Enteric-coated tablets containing risedronate are prepared using a similar method as described in Example I. A coating preparation is prepared as described below.

A. Enteric Coating Suspension

Ingredients:

Eudragit FS30D (wet basis)	57.6 mg
Eudragit FS30D (dry basis)	17.3 mg
Triethylcitrate	0.86 mg
Talc	3.18 mg
Red iron oxide	0.07 mg
Simethicone emulsion (30%)	0.21 mg
Polysorbate 80	0.55 mg
Purified water	160.1 mg

A pigment suspension is prepared by adding polysorbate 80, ground ferric oxide, and talc to approximately two-thirds of the purified water while mixing. The suspension is mixed for at least two hours. The 30% simethicone emulsion and the remaining water are added to the pigment suspension and mixed for at least 45 minutes. The Eudragit FS30D solution and triethylcitrate are combined and mixed for at least 45 minutes. The

WHAT IS CLAIMED IS:

1. An oral dosage form of a bisphosphonate comprising a safe and effective amount of a pharmaceutical composition characterized in that it contains:
 - (a) from about 10 mg to about 1000 mg of a chelating agent; and
 - (b) a delayed release mechanism to deliver the bisphosphonate and the chelating agent in the lower gastrointestinal tract.
2. The oral dosage form of Claim 1 wherein the bisphosphonate is chosen from risedronate, alendronate, pamidronate, tiludronate, clodronate, ibandronate, etidronate, zoledronate, and salts, esters, hydrates, polymorphs, hemihydrates, solvates, and combinations thereof, preferably wherein the bisphosphonate is risedronate.
3. The oral dosage form of Claim 1 or 2 wherein the chelating agent is chosen from ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), citric acid, malic acid, tartaric acid, lactic acid, aspartic acid, glutamic acid, lysine, sodium hexametaphosphate, their salts and combinations thereof, preferably chosen from EDTA, citric acid, sodium hexametaphosphate, and combinations thereof, more preferably wherein the chelating agent is disodium EDTA.
4. The oral dosage form according to any one of the preceding Claims wherein the means for delayed release of the bisphosphonate and the chelating agent in the lower gastrointestinal tract is selected from the group consisting of pH triggered delivery systems, bacterial enzyme triggered delivery systems, time dependent delivery systems and mixtures thereof.
5. The oral dosage form according to any one of the preceding Claims wherein the means for delayed release is a pH triggered delivery system, preferably the pH triggered delivery system comprises an enteric coating which delivers the bisphosphonate and the chelating agent to the lower gastrointestinal tract.

6. The oral dosage form according to any one of the preceding Claims further comprising a sustained release formulation such that the bisphosphonate and the chelating agent are released over a specified period of time beginning in the small intestine and continuing through to the large intestine
7. The oral dosage form according to any one of the preceding Claims wherein the bisphosphonate and the chelating agent are released in a bolus amount.
8. The oral dosage form according to any one of the preceding Claims wherein the chelating agent and the bisphosphonate are separately released at different locations within the lower gastrointestinal tract.
9. The oral dosage form according to any one of the preceding Claims wherein the pharmaceutical composition is comprised of from 0.5% to 75% of risedronate and from 25% to 99.5% of pharmaceutically-acceptable excipients.
10. An oral dosage form of a bisphosphonate comprising a safe and effective amount of a pharmaceutical composition characterized in that it contains:
 - (a) risedronate;
 - (b) from 25 mg to 500 mg of disodium EDTA; and
 - (c) an enteric coating which provides for release of the bisphosphonate and the EDTA in the lower gastrointestinal tract of a mammal.
11. The oral dosage form according to any one of the preceding Claims wherein the enteric coating provides for release of the bisphosphonate and the EDTA in the large intestine.
12. The oral dosage form according to any one of the preceding Claims for use in treating or preventing diseases characterized by abnormal calcium and phosphate metabolism, preferably the disease is chosen from osteoporosis, Paget's disease, hyperparathyroidism, hypercalcemia of malignancy, and osteolytic bone metastasis, more preferably the disease is osteoporosis.

58

2228/

13. The oral dosage form according to any one of the preceding Claims wherein the oral dosage form is administered according to a continuous schedule having a dosing interval selected from the group consisting of daily, weekly, three times per month, twice monthly, and once monthly, preferably the oral dosage form is administered weekly.
14. The oral dosage form according to any one of the preceding Claims wherein the oral dosage form is administered to a patient with or without food.
15. A kit characterized in that it contains:
 - (a) one or more oral dosage forms according to any one of the preceding Claims; and
 - (b) means for facilitating compliance.
16. The kit according to any one of the preceding Claims further comprising one or more unit doses of a nutrient.

59
7/8

FORMA ENTÉRICA DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA POR VÍA ORAL DE
BIFOSFONATOS QUE CONTIENEN UN AGENTE QUELANTE

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a formas de dosificación por vía oral de un bifosfonato que comprenden una cantidad segura y eficaz de una composición farmacéutica que comprende un bifosfonato, un agente
10 quelante para permitir la administración del ingrediente activo del bifosfonato con alimentos o bebidas, los medios para liberar el bifosfonato y el agente quelante en forma retardada en el tracto gastrointestinal inferior, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las formas
15 de dosificación por vía oral de la invención suministran la composición farmacéutica al tracto gastrointestinal inferior del mamífero y proporcionan una absorción farmacéuticamente eficaz del bifosfonato cuando se administra con alimentos o bebidas o sin ellos. La
20 presente invención también se refiere a un método para tratar o prevenir enfermedades caracterizadas por el metabolismo anormal del calcio y fosfato; el método comprende la administración de la forma de dosificación por vía oral descrita en la presente a un ser humano u
25 otro mamífero que necesita de ella.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los bifosfonatos se desarrollaron primero para formar complejos de calcio en agua dura con el objeto de mejorar el desempeño detergente. Se ha encontrado que los bifosfonatos son útiles para tratar y prevenir enfermedades o condiciones caracterizadas por el metabolismo anormal del calcio y del fosfato. Esas condiciones pueden dividirse en dos categorías amplias:

1. Condiciones caracterizadas por la movilización anómala del calcio y del fosfato que deriva en una pérdida ósea general o específica o en niveles de calcio y fosfato excesivamente altos en los fluidos corporales. Algunas veces esas condiciones se mencionan aquí como desmineralización patológica del tejido duro.
2. Condiciones que causan el depósito anómalo del calcio y del fosfato en el cuerpo o se derivan de dicho depósito. Algunas veces estas condiciones se mencionan aquí como calcificaciones patológicas.

La primera categoría incluye la osteoporosis, una condición en la cual se pierde el tejido duro de los huesos en forma desproporcionada con relación al desarrollo del tejido duro nuevo. Se pierde una cantidad esencial del hueso esponjoso y los espacios de la médula

61
70

y los huesos se agrandan reduciendo la resistencia del hueso esponjoso. El hueso también se torna menos denso y más frágil. La osteoporosis puede subclasificarse en senil, inducida por fármacos (por ejemplo, adrenocorticoide, como puede suceder cuando se aplica una terapia con esteroides), inducida por enfermedades (por ejemplo, artrítica y tumoral), etc.; sin embargo, las manifestaciones son similares. Otra condición incluida en la primera categoría es la enfermedad de Paget (osteitis deformans). En esta enfermedad, el hueso normal se desintegra y es reemplazado en forma desordenada por tejido blando y con pocos minerales de modo que el hueso se deforme como resultado de la presión ejercida por el peso, especialmente en la tibia y el fémur. En esta primera categoría también se incluyen las siguientes condiciones: hiperparatiroidismo, hipercalcemia asociada a malignidad y metástasis ósea osteolítica.

La segunda categoría se refiere a las condiciones resultantes del depósito anómalo de calcio y fosfato e incluye miostitis osificante progresiva, calcinosis universal y afecciones tales como artritis, neuritis, bursitis, tendinitis y otras condiciones inflamatorias que predisponen al tejido involucrado a depositar fosfatos de calcio.

Los bifosfonatos tienden a inhibir la resorción del tejido óseo y esto es beneficioso para los pacientes

222162

que padecen una pérdida ósea excesiva. Sin embargo, muchos de los primeros bifosfonatos tales como ácido etano-1,1-difosfónico (EHDP), ácido propano-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico (APD) y ácido diclorometano difosfónico (Cl₂MDP) tienden a inhibir la mineralización ósea cuando se administran en dosificaciones altas. A pesar de que existen bifosfonatos con una mayor potencia biológica que pueden administrarse en dosificaciones menores (como ácido 1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etiliden-1,1-bifosfónico (risedronato), alendronato, ibandronato y zoledronato), la administración de bifosfonatos por vía oral muchas veces produce quejas de los pacientes poco tiempo después de la dosificación. Los pacientes generalmente manifiestan sentir acidez, acidez esofágica, dolor y/o dificultad al tragar y/o dolor detrás del esternón y/o en medio de éste. Hipotéticamente, el malestar se produce cuando la tableta de bifosfonato se adhiere a los tejidos epiteliales y mucosos y los irrita. Para evitar la irritación del tracto gastrointestinal superior se instruye a los pacientes tratados con dosis de bifosfonatos por vía oral a ingerir su medicamento junto con un vaso lleno de agua y a permanecer de pie por al menos treinta minutos después de la ingestión.

Se sabe que las dosis de bifosfonatos administradas por vía oral no se absorben adecuadamente (menos de 1 % de la dosis administrada por vía oral) en

63
nnnn/2

el tracto gastrointestinal (GI, por sus siglas en
inglés). Véase Ezra y col., Adv. Drug Del. Rev. 42: 175-
95 (2000). Se han sugerido diversos métodos para aumentar
la absorción de los bifosfonatos administrados por vía
oral en todo el tracto GI. Estos métodos incluyen la
modificación de las propiedades de permeabilidad de la
mucosa intestinal (por ejemplo, a través del uso de
potenciadores de absorción) o la alteración de las
propiedades físicas o químicas de los compuestos de
bifosfonato (por ejemplo, a través de profármacos).

Mientras que el uso de potenciadores de
absorción tales como el ácido etilendiaminotetracético
(EDTA) que aumentan la permeabilidad intestinal cuando se
administran en dosis altas se ha propuesto como un medio
para aumentar la absorción de bifosfonatos administrados
por vía oral, la aplicabilidad del EDTA como agente
farmacoterapéutico en humanos se ha considerado como
"imposible" en vista de los efectos del EDTA sobre la
integridad de la mucosa. Ezra y col., Adv. Drug Del. Rev.
42: 185 (2000). En otros casos se ha determinado que la
cantidad alta de EDTA necesaria para aumentar la absorción
en el GI excluiría el uso del agente en las terapias de
administración de bifosfonato por vía oral. Véase Janner y
col., Calcif. Tissue Int. 49: 280-83 (1991).

Mientras que el sitio principal de absorción del
bifosfonato es el intestino delgado, los bifosfonatos

cccc 64

tales como el risedronato se absorben de manera similar en todo el intestino delgado independientemente del lugar en donde se suministró. Véase Mitchell y col., Pharm Res., Vol. 15, núm. 2: 228-232 (1998). Por consiguiente, el suministro del bifosfonato solamente al intestino delgado no aumentaría su absorción o eficacia. Sin embargo, otros han intentado aumentar la absorción de bifosfonatos incrementando la permeabilidad de la mucosa intestinal a través del suministro de micropartículas de agentes quelantes y bifosfonato al sitio reportado de absorción (BR2001-036601).

Algunas entidades reguladoras han aprobado el uso de bifosfonatos como risedronato y alendronato para tratar eficazmente diversas patologías óseas. Sin embargo, las interacciones entre los bifosfonatos y los alimentos y minerales (especialmente cationes como calcio, magnesio, aluminio y hierro) reducen la cantidad de bifosfonato que puede ser absorbido. Por ejemplo, en Mitchell y col. Br. J. Clin. Pharmacol. 48: 536-542 (1999), se demostró que al administrar risedronato dentro de los 30 minutos posteriores a la ingestión de una comida se redujo la cantidad absorbida en un 50 % en comparación con la administración en ayunas. Para reducir este efecto producido por los alimentos, en la etiqueta de los productos de bifosfonato para administrar por vía oral se

indica a los pacientes que deben tomar su medicamento al menos treinta minutos, o en el caso del ibandronato, sesenta minutos, antes de la primera comida del día y también a tomar sus suplementos de calcio en otro momento del día o en un día en el cual no toman una dosis de bifosfonato por vía oral. Estas instrucciones relativas a la dosificación pueden parecer complejas e incómodas para el paciente y por ello, probablemente no cumple el tratamiento en la forma correcta.

10 Existe una necesidad continua de desarrollar una forma de dosificación por vía oral de un bifosfonato que pueda tomarse solo o con alimentos o bebidas (es decir, cuya absorción sea farmacéuticamente eficaz independientemente de la ingesta de alimentos o bebidas) según la preferencia del paciente y que no produzca irritación del tracto gastrointestinal superior.

 Se ha encontrado que una composición farmacéutica que comprenda un bifosfonato, una cantidad suficiente de agente quelante para ligar los iones y minerales en los alimentos y un medio para liberar el bifosfonato y el agente quelante en forma retardada en el tracto gastrointestinal inferior es útil para proporcionar una forma de dosificación por vía oral que suministre el bifosfonato al tracto gastrointestinal inferior con una absorción farmacéuticamente eficaz de éste cuando se administra con alimentos o bebidas o sin.

conf 66

ellos. Las formas de dosificación por vía oral de la presente invención pueden administrarse con alimentos o bebidas o sin ellos, simplificando así el tratamiento con bifosfonato y permitiendo un mayor cumplimiento y comodidad para el paciente. Además, las formas de dosificación por vía oral de la invención permiten la liberación retardada del bifosfonato y del agente quelante en el tracto gastrointestinal inferior y ello puede aliviar la irritación del tracto gastrointestinal superior experimentada cuando se administran otras formas de dosificación de bifosfonato por vía oral y la necesidad de permanecer de pie por treinta minutos después de la administración de la dosis.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una forma de dosificación por vía oral de un ingrediente activo del bifosfonato que comprende una cantidad segura y eficaz de una composición farmacéutica que comprende:

- (a) Un bifosfonato;
- (b) de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un agente quelante; y
- (c) un mecanismo de liberación retardada para suministrar el bifosfonato y el agente

25

quelante en el tracto gastrointestinal inferior.

Las formas de dosificación de la presente invención suministran el bifosfonato y el agente quelante al tracto gastrointestinal inferior del mamífero y proporcionan una absorción farmacéuticamente eficaz del ingrediente activo del bifosfonato cuando se administra con alimentos o bebidas o sin ellos.

La presente invención prácticamente mitiga la interacción entre los bifosfonatos y los alimentos; esa interacción reduce la absorción del ingrediente activo del bifosfonato. Por consiguiente, la forma de dosificación por vía oral obtenida puede administrarse junto con alimentos o bebidas o sin ellos, simplificando así los regímenes de tratamiento complejos anteriores y permitiendo un mayor cumplimiento del paciente con las terapias con bifosfonato y por ende, un mejor tratamiento de su enfermedad. La invención también mitiga la irritación potencial del tracto gastrointestinal superior asociada con las formas de dosificación por vía oral de liberación inmediata de los bifosfonatos retardando la liberación del ingrediente activo del bifosfonato hasta que el bifosfonato y el agente quelante lleguen al tracto gastrointestinal inferior.

La presente invención también se refiere a un método para tratar o prevenir enfermedades caracterizadas por el metabolismo anormal del calcio y fósforo; el

copy 68

método comprende la administración de la forma de dosificación por vía oral descrita en la presente a un ser humano u otro mamífero que necesita de ella.

La invención también se refiere a un estuche que comprende una o más formas de dosificación por vía oral de la presente invención y a los medios para facilitar el cumplimiento de los métodos de esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones y usos de términos

Como se utiliza aquí, el término "bolo" significa
5 que una cantidad importante de los bifosfonatos y/o el
agente quelante se libera en el sitio de inicio/liberación.

Como se utilizan aquí, los términos "continuo"
o "continuamente" significan a intervalos regulares
especificados. Por ejemplo, un programa continuo de
10 conformidad con un régimen de dosificación de una vez a
la semana significa que el activo se suministra una vez a
la semana por un período no especificado o por el tiempo
de tratamiento necesario.

El término "nutriente", como se utiliza aquí,
15 significa cualquier suplemento dietético o nutricional
que incluye, pero no se limita a, vitaminas, minerales,
aminoácidos, hierbas u otros productos botánicos,
concentrados, metabolitos, constituyentes, extractos, o
las combinaciones de éstos.

20 Como se utiliza aquí, el término "composición
farmacéutica" significa una forma de dosificación por vía
oral compuesta de una cantidad segura y eficaz de un
ingrediente activo del bifosfonato y uno o más
excipientes farmacéuticamente aceptables incluyendo al
25 menos un agente quelante. Las composiciones farmacéuticas

70

descritas en la presente están compuestas de 0,5 % a 75 %, de preferencia de 1 % a 40 % de un ingrediente activo del bifosfonato y de 25 % a 99,5 %, de preferencia de 60 % a 99 % de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyendo al menos un agente quelante.

Como se utiliza aquí, el término "cantidad segura y eficaz" significa una cantidad de un compuesto o composición lo suficientemente alta como para modificar en forma positiva los síntomas y/o la condición a tratar, pero lo suficientemente reducida como para evitar efectos colaterales serios (en una proporción riesgo/beneficio razonable), dentro del marco del acertado juicio del médico. La cantidad segura y eficaz del ingrediente activo útil en el método de la presente invención variará en función de la condición específica que se trata, la edad y la condición física del paciente a tratar, la gravedad de la condición, la duración del tratamiento, la clase de terapia simultánea, el ingrediente activo específico utilizado, los excipientes farmacéuticamente aceptables específicos utilizados y factores similares dentro del alcance del conocimiento y la experiencia del médico que atiende al paciente.

El término "liberación prolongada" significa que el bifosfonato y/o agente quelante prácticamente no se libera en el sitio de inicio, pero continúa liberándose desde el sitio de inicio al resto del tracto GI.

125
X

Como se utiliza aquí, el término "absorción farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto quelante lo suficientemente alta como para ligar bastante los iones metálicos y los minerales en los alimentos, pero lo suficientemente baja como para no modificar demasiado la absorción del bifosfonato comparado con la absorción en ayunas. Esto es, la absorción es similar con alimentos o sin ellos. Dada la alta variabilidad de la absorción del bifosfonato, se considera que una absorción, después de la ingestión de alimentos, dentro del 50 % de la absorción en ayunas es farmacéuticamente eficaz.

Como se utiliza aquí, el término "forma de dosificación por vía oral" se refiere a cualquier composición farmacéutica que se suministra a través de la boca al tracto gastrointestinal inferior de un ser humano o mamífero. Para los fines de la presente invención, la forma de suministro puede ser un comprimido que contiene gránulos o partículas de un bifosfonato y un agente quelante, una cápsula (por ejemplo, de gelatina blanda o dura formada por almidón o hidroxipropilmetilcelulosa; que contiene glóbulos, partículas o suspensiones del bifosfonato y el agente quelante o una mezcla seca que contiene gránulos o partículas del bifosfonato y del agente quelante para preparar una suspensión reconstituída en agua (por ejemplo, un sachet).

12
72

El término "dosis unitaria" o "dosificación unitaria" significa una forma de dosificación que contiene un activo farmacéutico o nutriente adecuado para administrar en una sola dosis, según la práctica médica
5 razonable. La presente invención es particularmente útil para la administración de dosis unitarias en la forma de tabletas y cápsulas.

Como se utiliza aquí, el término "tracto gastrointestinal" o "tracto GI" se refiere al canal
10 alimentario, es decir el tubo músculo membranoso de aproximadamente treinta pies de longitud que se extiende desde la boca hasta el ano. Como se utiliza aquí, el término "tracto gastrointestinal superior" se refiere a la cavidad bucal, faringe, esófago y estómago. Como se
15 utiliza aquí, el término "tracto gastrointestinal inferior" se refiere al intestino delgado y al intestino grueso.

Como se utiliza aquí, el término "intestino delgado" se refiere a la parte del tracto gastrointestinal inferior que está formada por el duodeno, yeyuno e ileon,
20 es decir la porción del tracto intestinal distal al esfínter duodenal del fondo del estómago y proximal al intestino grueso.

Como se utiliza aquí, el término "intestino grueso" se refiere a la parte del tracto gastrointestinal
25 inferior distal al intestino delgado desde el intestino

ciego e incluyendo el colon ascendente, el colon transversal, el colon descendente, el colon sigmoide y el recto.

5 Ingrediente activo del bifosfonato

Como se utilizan aquí, los términos "bifosfonato" y "difosfonato" incluyen ácidos, sales, ésteres, hidratos, polimorfos, hemihidratos, solvatos y derivados de éstos. Los bifosfonatos de la presente invención incluyen los
10 compuestos preferidos que contienen un átomo de nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de bifosfonatos útiles aquí incluyen: Ácido 1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etiliden-1,1-bifosfónico (risedronato), como se describe en la patente de los EE.UU. núm. 5.583.122 otorgada a Benedict y col. el
15 10 de diciembre de 1996; la patente de los EE.UU. núm. 6.410.520 B2, otorgada a Cazer y col. el 25 de junio de 2002; ácido 4-amino-1-hidroxibutiliden-1,1-bifosfónico (ácido alendrónico o alendronato), como se describe en la patente de los EE.UU. núm. 4.621.077 otorgada a Rosini y
20 col. el 4 de noviembre de 1986; la patente de los EE.UU. núm. 6.281.381 B1 otorgada a Finkelstein y col. el 28 de agosto de 2001; la patente de los EE.UU. núm. 6.008.207 otorgada a Brenner y col. el 28 de diciembre de 1999; la patente de los EE.UU. núm. 5.849.726 otorgada a Brenner y
25 col. el 15 de diciembre de 1998; la publicación de patente de los EE.UU. núm. 2001/0021705 A1, de Brenner y col.,

22/3
74

publicada el 13 de setiembre de 2001; la patente de los
EE.UU. núm. 4.922.007 otorgada a Kieczkowski y col. el 1
de mayo de 1990; la patente de los EE.UU. núm. 5.019.651
otorgada a Kieczkowski el 26 de mayo de 1991; ácido 3-
5 amino-1-hidroxi-propiliden-1,1-bifosfónico (pamidronato),
como se describe en la patente de los EE.UU. núm. 4.639.338
otorgada a Stahl y col. el 27 de enero de 1987; ácido (4-
clorofenil)metano-1,1-difosfónico (tiludronato), como se
describe en la patente de los EE.UU. núm. 4.876.248
10 otorgada a Breliere y col. el 24 de octubre de 1989; ácido
1,1-diclorometilen-1,1-difosfónico (clodronato), como se
describe en la patente de los EE.UU. núm. 3.422.021; ácido
cicloheptilaminometilen-1,1-bifosfónico (cinadronato), como
se describe en la patente de los EE.UU. núm. 4.970.335
15 otorgada a Isomura y col. el 13 de noviembre de 1990; ácido
1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentilamino)propilideno-1,1-
bifosfónico (ibandronato), el cual se describe en la
patente de los EE.UU. núm. 4.927.814 otorgada el 22 de mayo
de 1990; ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-
20 bifosfónico (zoledronato); y ácido 1-(N-
fenilaminotiocarbonil)metano-1,1-bifosfónico.

En una modalidad de la invención, el bifosfonato
se selecciona del grupo que comprende risedronato,
alendronato, pamidronato, tiludronato, cinadronato,
25 ibandronato, clodronato, zoledronato y las sales,

23
23/4

ésteres, hidratos, hemihidratos, polimorfos y solvatos de éstos, y combinaciones de éstos.

Como se utilizan aquí, los términos "bifosfonato" y "bifosfonatos" con referencia a los agentes terapéuticos de la presente invención también abarcan los difosfonatos, ácidos bifosfónicos y ácidos difosfónicos y también las sales, ésteres, hidratos, poliméricos, hemihidratos, solvatos, y derivados de estos materiales.

Los ejemplos no limitantes de sales de bifosfonato útiles aquí incluyen las seleccionadas del grupo que comprende Alcalí metal, metal alcalino, amonio y amonio mono, di, tri o tetra-C₁-C₁₂-alquil-sustituido. Las sales preferidas se seleccionan del grupo que comprende sales de sodio, potasio y amonio.

La cantidad del ingrediente activo del bifosfonato contenido en las formas de dosificación por vía oral de la presente invención dependerá del bifosfonato específico seleccionado y del programa de dosificación continua utilizado para administrar el bifosfonato al paciente. Los ejemplos no limitantes de regímenes de dosificación adecuados para utilizar con las formas de dosificación por vía oral de la presente invención son los programas de dosificación continua diaria, semanal, de dos veces al mes, de tres veces al mes y de una vez al mes. El término "tres veces al mes" significa que una forma de dosificación por vía oral se

25/76

administra tres veces durante un mes calendario. En un programa de tres veces al mes, las formas de dosificación por vía oral pueden administrarse en tres días consecutivos o una vez cada nueve a once días. El término "dos veces al mes" significa que una forma de dosificación por vía oral se administra dos veces durante un mes calendario. En un régimen de dos veces al mes, las formas de dosificación por vía oral pueden administrarse en días consecutivos o una vez cada catorce a dieciséis días. Los términos "mensual" o "una vez al mes" significan que una forma de dosificación por vía oral se administra una vez durante un mes calendario, es decir cada 28 a 31 días.

El uso de una nomenclatura específica para referirse al bifosfonato o a los bifosfonatos no limita el alcance de la presente invención, a menos que se indique específicamente. Las personas de habilidad ordinaria en la industria actualmente utilizan una nomenclatura mixta, por ejemplo, la referencia a un peso o porcentaje específico de un ingrediente activo del bifosfonato se basa en una sal monosódica anhidra para el risedronato y en un ácido libre anhidro para el alendronato. En la presente invención, la frase "aproximadamente 35 mg de un bifosfonato inhibidor de la resorción ósea seleccionado del grupo que comprende risedronato, sales farmacéuticamente aceptables de éste y mezclas de éstos basado en una sal monosódica anhidra"

77

significa que la cantidad del compuesto bifosfonato
seleccionado se calcula sobre la base de aproximadamente
35 mg de sal monosódica de risedronato anhidro. La frase
"aproximadamente 70 mg de un bifosfonato inhibidor de la
resorción ósea seleccionado del grupo que comprende
alendronato, sales farmacéuticamente aceptables de éste y
mezclas de éstas basado en un ácido anhidro" significa
que la cantidad del compuesto de bifosfonato seleccionado
se calcula sobre la base de aproximadamente 70 mg de
ácido alendrónico anhidro.

Por lo general, las formas de dosificación por
vía oral de la presente invención contendrán de
aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un
bifosfonato sobre una base de peso anhidro. Cuando el
bifosfonato se dosifica diariamente, la forma de
dosificación por vía oral contiene de aproximadamente 1 mg
a aproximadamente 100 mg de bifosfonato sobre una base de
peso anhidro. Cuando el bifosfonato se dosifica
semanalmente, la forma de dosificación por vía oral
contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg
de bifosfonato sobre una base de peso anhidro. Cuando el
bifosfonato se dosifica dos veces al mes, la forma de
dosificación por vía oral contiene de aproximadamente 20 mg
a aproximadamente 300 mg de bifosfonato sobre una base de
peso anhidro. Cuando el bifosfonato se dosifica tres veces
al mes, la forma de dosificación por vía oral contiene de

70
22/7

aproximadamente 15 mg a aproximadamente 250 mg de
bifosfonato sobre una base de peso anhidro. Cuando el
bifosfonato se dosifica una vez al mes, la forma de
dosificación por vía oral contiene de aproximadamente 50 mg
5 a aproximadamente 500 mg sobre una base de peso anhidro.

Cuando el ingrediente activo del bifosfonato es
risedronato, una forma de dosificación por vía oral de la
presente invención administrada diariamente contiene de
aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de
10 risedronato sobre una base de sal monosódica anhidra de
risedronato. Una forma de dosificación por vía oral
administrada semanalmente contiene de aproximadamente 10
a aproximadamente 50 mg de risedronato sobre una base de
sal monosódica anhidra de risedronato. Una forma de
15 dosificación por vía oral administrada dos veces al mes
contiene de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 mg
de risedronato, de preferencia aproximadamente 75 mg
sobre una base de sal monosódica anhidra de risedronato.
Una forma de dosificación por vía oral administrada tres
20 veces al mes contiene de aproximadamente 15 a
aproximadamente 75 mg de risedronato, de preferencia de
aproximadamente 50 mg de risedronato sobre una base de
sal monosódica anhidra de risedronato. Una forma de
dosificación por vía oral administrada mensualmente
25 contiene de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg
de risedronato, de preferencia de aproximadamente 100 a

aproximadamente 175 mg de risedronato y con más preferencia aproximadamente 150 mg de risedronato sobre una base de sal monosódica anhidra de risedronato.

5 Agente quelante

El término "agente quelante", como se utiliza aquí, significa una molécula que contiene dos o más átomos donadores de electrones que pueden formar enlaces coordinados con un solo ión metálico. Se entiende que el
10 término "agente quelante" incluye el agente quelante y también las sales del mismo. Por ejemplo, el término "agente quelante" incluye el ácido cítrico y también sus formas de sal.

Los agentes quelantes de uso más amplio y común
15 se coordinan con átomos metálicos mediante átomos donadores de oxígeno o nitrógeno, o de ambos. Otros agentes quelantes menos comunes se coordinan a través del azufre en la forma de grupos -SH (tiol o mercapto). Después de la formación del primer enlace coordinado,
20 cada átomo donante sucesivo que se une forma un anillo que contiene el átomo metálico. Un agente quelante puede ser bidentado, tridentado, tetradentado, etc., dependiendo de si contiene dos, tres, cuatro o más átomos donantes capaces de unirse al átomo metálico. Véase Kirk-
25 Othmer Encyclopedia of Chemical Technology (Enciclopedia de tecnología química de Kirk-Othmer) (4a. ed. 2001).

22-23
80

En los diluyentes homogéneos, la constante de equilibrio para la formación del complejo desde iones metálicos solvatados (por ejemplo, calcio) y del agente quelante en su forma completamente disociada se denomina constante de formación o estabilidad K. La importancia práctica de las constantes de formación es que un valor alto del log K significa una proporción alta del ión metálico quelado al no quelado (o libre) cuando la cantidad del ión metálico es equivalente a la cantidad del agente quelante. Para que casi todo el ión metálico y no el bifosfonato se compleje con el agente quelante se prefieren proporciones más altas (o la diferencia, si K se expresa en unidades log) de las constantes de complejación del agente quelante y del bifosfonato. Por ejemplo, cuando la cantidad molar del bifosfonato es igual a la del agente quelante, para que el 99 % de los iones metálicos se complejen con el agente quelante, éste último debe tener un log K mínimo de 4 unidades más que el complejo bifosfonato-ión metálico. La otra técnica útil para favorecer la formación del complejo agente quelante-ión metálico sobre el complejo de bifosfonato-ión metálico consiste en añadir una cantidad molar mayor del agente quelante basada en la ley de acción de masas.

A pesar de que el pH y la concentración de la solución pueden afectar la constante de formación, por lo general, el log K del agente quelante preferentemente es al

781

menos igual al del bifosfonato. En otros casos, el log K del agente quelante es de 2 a 3 unidades más que el correspondiente al bifosfonato. En otros casos, la cantidad molar del agente quelante es mayor que la cantidad molar del bifosfonato. En esos casos, la proporción molar mínima del agente quelante al bifosfonato es de 2:1.

El agente quelante puede ser soluble o insoluble en el tracto gastrointestinal en tanto esté disponible para complejarse con iones metálicos en los alimentos. En un caso se utiliza un agente quelante soluble en el tracto gastrointestinal ya que los agentes quelantes poco solubles pueden liberarse de manera muy lenta para complejar una porción importante del calcio en los alimentos administrados simultáneamente. En otros casos, la solubilidad del agente quelante debería ser comparable a la solubilidad del bifosfonato o mayor que ésta de modo que pueda estar presente en su forma de complejación con una concentración al menos igual a la del bifosfonato.

En la presente invención pueden utilizarse diversas clases de agentes quelantes. Los ejemplos no limitantes de estas clases incluyen polifosfatos (por ejemplo, tripolifosfato de sodio, ácido hexametafosfórico, pirofosfato ácido sódico, pirofosfato sódico, pirofosfato tetrasódico, hexametafosfato sódico, metafosfato sódico); ácidos aminocarboxílicos (por ejemplo, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido 1,2-bis(2-

11/82

aminofenoxi)etano-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), ácido
etilen bis(oxietilen nitrilo) tetraacético (BAPTA), ácido
N-(hidroxietyl)-etilendiaminotriacético (HEDTA), ácido
dietilentriaminapentaacético (DTPA), N-dihidroxietylglicina
5 (2-HxG), etilen bis(hidroxietyl-glicina) (EHPG), ácido
glutámico, ácido aspártico, glicina, lisina); 1,3-dicetonas
(por ejemplo, acetilacetona, trifluoroacetilacetona,
tenoitrifluoroacetona, ácido ascórbico); ácidos
hidroxicarboxílicos (por ejemplo, ácido tartárico, ácido
10 cítrico, ácido málico, ácido glucónico, ácido ferúlico,
ácido láctico, ácido glucurónico); poliaminas (por ejemplo,
dietilentriamina, trietilentriamina); aminoalcoholes (por
ejemplo, trietanolamina, N-hidroxietyl-etilentriamina,
aminoetyl-etanolamina (AEEA); fenoles (por ejemplo,
15 disulfopirocatecol, ácido cromotrópico); aminofenoles (por
ejemplo, ácido oxinesulfónico); bases de Schiff (por
ejemplo, disalicilaldehído 1,2-propilendiimina);
tetrapirroles (por ejemplo, tetrafenilporfina,
fialocianina); silicatos (silicato de aluminio y calcio,
20 silicato de calcio, aluminosilicato de sodio,
aluminosilicato de sodio y calcio (hidratos), silicato
tricálcico); compuestos de azufre (por ejemplo, etil xanato
de potasio, dietilditioicarbamato de sodio, ácido
dietilditiofosfórico, tiourea, sulfato de magnesio);
25 compuestos macrocíclicos sintéticos (por ejemplo,
hexametil- [14]-4,11-dienon₄, 2.2.2-criptato); polímeros

(por ejemplo, polietileniminas, polimetacrilato acetona, ácido poli(p-vinilbenciliminodiacético)), ácidos fosfónicos (por ejemplo, ácido nitrilotrimetilenfosfónico, ácido etilendiaminatetra-(metilenfosfónico), ácido hidroxietilidano difosfónico).

En una modalidad, el agente quelante se selecciona del grupo que comprende EDTA, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido adípico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, hexametafosfato de sodio, y combinaciones de éstos. En otra modalidad, el agente quelante es EDTA, ácido cítrico o hexametafosfato de sodio.

En otra modalidad de la invención puede utilizarse un agente quelante monodentado que muchas veces se precipita como un complejo de ión metálico en lugar de utilizar un agente quelante polidentado. Los agentes monodentados formadores de complejos adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfatos (por ejemplo, fosfato de sodio, fosfato de aluminio y sodio, ácido fosfórico sódico, fosfato dipotásico, fosfato disódico, monobásico) y ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético).

La cantidad de agente quelante en una forma de dosificación por vía oral de la presente invención dependerá del agente quelante o de los agentes quelantes (es decir, mezclas de agentes quelantes) seleccionados, la cantidad del ingrediente activo del bifosfonato en la

no. 294

forma de dosificación por vía oral, y la porción específica del tracto GI inferior en donde se suministrará el agente quelante y/o ingrediente activo del bifosfonato. En la industria se ha demostrado que después de ingerir

5 leche, la concentración de calcio disminuye a lo largo del tracto GI inferior, comenzando con el intestino delgado y siguiendo a través de él hasta el final del intestino grueso. Mahe, J. y col., *Gastroileal nitrogen and electrolyte movements after bovine milk ingestion in*

10 *humans* (Movimientos gastroentéricos de los electrólitos y nitrógeno en el ser humano después de ingerir leche de origen bovino), *Am. J. Clin. Nutr.* 56: 410-16 (1992). Por ejemplo, para suministrar el bifosfonato al colon transversal puede requerirse una concentración del agente

15 quelante específico menor que la concentración del mismo agente quelante necesaria para suministrar el bifosfonato al ileon terminal cuando la dosis del ingrediente activo del bifosfonato es la misma.

Por lo general, las formas de dosificación por

20 vía oral de la presente invención contendrán una cantidad segura y eficaz de un agente quelante adecuada para obtener el efecto esperado, es decir, la quelación de los iones metálicos residuales de los alimentos presentes en el sitio de suministro del tracto gastrointestinal sin

25 afectar demasiado la absorción del bifosfonato si los alimentos no hubieran estado presentes. En una modalidad,

nn11
35

la forma de dosificación oral contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un agente quelante por dosis unitaria. En otra modalidad, las formas de dosificación oral contienen de aproximadamente 10 mg a 5 aproximadamente 500 mg de un agente quelante por dosis unitaria. Cuando el agente quelante es EDTA disódico, el intervalo preferido es de aproximadamente 55 mg a aproximadamente 500 mg, de preferencia de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 250 mg por dosis unitaria. Cuando 10 el agente quelante es ácido cítrico, el intervalo preferido es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, de preferencia de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg por dosis unitaria.

15 Liberación retardada en el tracto gastrointestinal inferior

Un ser humano u otro mamífero que padece enfermedades o trastornos debido al metabolismo del calcio y fosfato puede tratarse con éxito si se suministra el ingrediente activo del bifosfonato activo 20 al tracto GI inferior de ese ser humano o mamífero. Las formas de dosificación nuevas descritas en la presente suministran el bifosfonato al tracto GI inferior y evitan la liberación no deseada de éste en la boca, faringe, esófago y/o estómago, y de ese modo evitan la erosión, 25 ulceración u otra irritación similar de las capas epiteliales o mucosas de esos tejidos. En algunos casos

004.1
86

puede ser conveniente suministrar el bifosfonato y el agente quelante al intestino delgado o a un segmento específico de éste (por ejemplo, al íleon terminal). En otros casos puede ser conveniente suministrar el
5 bifosfonato y el agente quelante a todo el tracto GI inferior o a un segmento del tracto GI, comenzando con el suministro al intestino delgado y continuando, si es necesario, al intestino grueso. En otros casos, puede ser conveniente suministrar un bolo del bifosfonato y del
10 agente quelante al tracto GI inferior o a segmentos específicos de éste. En una modalidad de la invención, el activo puede suministrarse primero al intestino delgado y luego a través del intestino grueso utilizando formulaciones de liberación prolongada conocidas por las
15 personas de habilidad en la industria. Esas formulaciones están destinadas a desacelerar la liberación del bifosfonato y del agente quelante durante un tiempo específico, a medida que la forma de dosis por vía oral avanza a lo largo del tracto GI inferior. En otros casos
20 puede ser conveniente suministrar el bifosfonato y el agente quelante al intestino grueso o a un segmento específico de éste (por ejemplo, al colon ascendente). En otros casos puede ser conveniente suministrar el agente quelante y el bifosfonato al intestino grueso en una
25 cantidad específica de bolos. En otros casos puede ser conveniente suministrar el agente quelante a un segmento

1000/6
87

del tracto GI inferior y el bifosfonato a un segmento diferente de éste. Por ejemplo, puede ser conveniente suministrar el agente quelante al íleon terminal y el bifosfonato al colon ascendente.

5 Como se utiliza aquí, el término "liberación retardada" se refiere al suministro de un ingrediente bifosfonato activo y un agente quelante por medio de la formulación de la composición farmacéutica que comprende el bifosfonato y el agente quelante de modo que se libere
10 en un lugar generalmente predecible dentro del tracto GI inferior más distal del lugar de suministro si no se hubiera modificado el suministro del bifosfonato y del agente quelante.

 En otra modalidad de la invención, el
15 bifosfonato y el agente quelante pueden administrarse a un mamífero por vía de más de una forma de dosificación por vía oral, cada una de las cuales contiene un medio para suministrar el contenido de esa forma de dosificación por vía oral al tracto GI inferior. Por
20 ejemplo, un paciente puede ingerir una dosificación unitaria de un bifosfonato, seguida de una dosis unitaria individual que contiene el agente quelante.

 En otra modalidad, el quelante y el bifosfonato se liberan rápidamente y con la mayor simultaneidad
25 posible. Esto hace que la concentración local del agente quelante en los alimentos sea mayor respecto de los iones

38
11/17

metálica. Una concentración local más alta del agente quelante en el ambiente en el cual se libera el activo puede complejar con mayor eficacia los metales en los alimentos y facilitar la absorción del bifosfonato. Esto puede realizarse adecuadamente con una sola tableta.

En la presente invención pueden utilizarse diversos medios para liberar el bifosfonato y el agente quelante en el tracto GI inferior. Los ejemplos no limitantes de los medios de suministro al tracto GI inferior incluyen los sistemas de suministro activados por el pH, formas de dosis en las cuales la acción de las enzimas bacterianas activan la liberación del fármaco, y sistemas de suministro tiempo dependientes.

En algunos casos puede ser conveniente iniciar la liberación del bifosfonato y del agente quelante principalmente en el duodeno y/o el yeyuno. En otros casos es conveniente iniciar la liberación del bifosfonato y del agente quelante principalmente en el yeyuno medio y/o en el íleon terminal. En otros casos puede ser conveniente proporcionar una liberación prolongada del bifosfonato y del agente quelante principalmente en el yeyuno a través del íleon terminal. Para suministrar el bifosfonato y el agente quelante principalmente en el colon puede ser conveniente iniciar la liberación de éstos en el colon ascendente y/o transversal.

Sistemas de suministro activados por pH

110118 8A

Una modalidad de la presente invención incluye el recubrimiento (o de cualquier otra forma, la encapsulación) del bifosfonato y los agentes quelantes con una sustancia que no se descompone por los fluidos gastrointestinales para liberar el bifosfonato y el agente quelante hasta alcanzar un punto específico del tracto intestinal. En una modalidad, para liberar la composición farmacéutica en forma retardada, la tableta, cápsula o partículas, gránulos o glóbulos del bifosfonato y del agente quelante se recubren con una sustancia que depende del pH, es decir se descompone o disuelve al pH generalmente existente en el tracto GI inferior, pero diferente al del tracto GI superior (es decir, la boca, cavidad bucal, faringe, esófago o estómago).

En algunos casos puede ser conveniente que el bifosfonato y el agente quelante se liberen en un lugar específico del intestino delgado o grueso. En otros casos puede ser conveniente liberar el bifosfonato y el agente quelante de manera independiente en distintos lugares dentro del tracto GI inferior. Por ejemplo, puede ser conveniente liberar el agente quelante en el colon ascendente y el bifosfonato en el colon transversal. Para liberar el bifosfonato y el agente quelante juntos o separados en lugares específicos dentro del tracto GI inferior puede modificarse o alterarse la selección del

27.13
26

material de recubrimiento y/o el método de recubrimiento
o de cualquier otra forma la combinación del bifosfonato
y del agente quelante con el material de recubrimiento
seleccionado u otros excipientes farmacéuticamente
3 aceptables, según lo descrito en la presente o por
cualquier método conocido por una persona de habilidad en
la industria.

Una persona de habilidad en la industria puede
controlar adecuadamente el último sitio del tracto GI
10 inferior y/o la velocidad de suministro en él por medio de
la manipulación de uno o más de los siguientes elementos:

- (a) El ingrediente activo propiamente dicho;
- (b) el tipo y la concentración del desintegrante;
- (c) el tipo de recubrimiento, el tipo y
15 cantidad de excipientes añadidos en el
recubrimiento y el grosor y la permeabilidad
concomitantes seleccionadas (propiedades de
dilatación) para el recubrimiento;
- (d) las condiciones de tiempo dependientes del
20 recubrimiento y/o incluidas en la tableta,
partícula, glóbulo o gránulo recubiertos;
- (e) el tamaño de la partícula del ingrediente
activo granulado; y
- (f) las condiciones pH dependientes del
25 recubrimiento y/o incluidas en la tableta,
partícula, glóbulo o gránulo recubiertos.

no. 201

En particular, la solubilidad, acidez y susceptibilidad a la hidrólisis de los distintos ingredientes activos del bifosfonato tales como las sales de adición ácidas, sales formadas con el grupo fosfónico (por ejemplo, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, etc.) y ésteres (por ejemplo, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo) pueden utilizarse como guías para la elección adecuada. Además, las condiciones de pH adecuadas podrían establecerse dentro de las tabletas, partículas, gránulos o glóbulos recubiertos mediante la adición de un amortiguador adecuado en el ingrediente activo de conformidad con el patrón de liberación esperado.

Para que el patrón de liberación sea el esperado, además de las variantes antes mencionadas, pueden modificarse los excipientes en tanto no afecten la actividad del bifosfonato específico seleccionado.

Una modalidad de la presente invención se suministra al tracto GI inferior utilizando un material de recubrimiento entérico pH dependiente elaborado con un polímero de ácido metacrílico parcialmente esterificado con metilo. La forma de dosificación por vía oral puede ser un comprimido con recubrimiento entérico elaborado con gránulos o partículas del ingrediente activo o una cápsula de gelatina que contiene glóbulos o partículas pequeñas del ingrediente activo que tienen recubrimiento entérico.

02
21

En la práctica de la presente invención puede utilizarse cualquier recubrimiento entérico insoluble a un pH menor que 5,5 (es decir, generalmente el pH de la boca, faringe, esófago y estómago), pero soluble a un pH de 5,5 o mayor (es decir, el pH del intestino delgado y grueso). En consecuencia, para suministrar el bifosfonato y el agente quelante al intestino delgado puede utilizarse cualquier recubrimiento entérico siempre que sea total o parcialmente insoluble a un pH menor que 5,5 y soluble a un pH de 5,5 o mayor.

El recubrimiento entérico puede aplicarse en el comprimido, cápsula (por ejemplo, gelatina, almidón o hidroxipropilmetilcelulosa) y/o glóbulos, partículas o gránulos de ingrediente activo con el grosor suficiente para que todo el recubrimiento entero no se disuelva en los fluidos gastrointestinales a un pH menor que 5,5, pero que sí se disuelva cuando el pH es de 5,5 o mayor. El recubrimiento del excipiente por lo general no se disuelve o desintegra hasta que la forma de dosificación recubierta ingresa en el intestino delgado.

Se espera que cualquier polímero aniónico con el perfil de solubilidad pH dependiente necesario pueda utilizarse como un recubrimiento entérico en la práctica de la presente invención para suministrar el bifosfonato y el agente quelante al tracto GI inferior. El recubrimiento seleccionado debe ser compatible con el

7.2
a3

ingrediente activo del bifosfonato específico
seleccionado. Los polímeros preferidos para utilizarse en
la presente invención son los polímeros carboxílicos
aniónicos. En especial se prefiere que los polímeros sean
polímeros acrílicos, con más preferencia polímeros de
ácido metacrílico parcialmente esterificados con metilo,
en donde la proporción de grupos libres de carboxilos
aniónicos a los grupos éster es de aproximadamente 1:1.

Un copolímero de ácido metacrílico especialmente
adecuado es Eudragit L®, en particular Eudragit L 30 D-55®
y Eudragit L 100-55® elaborados por Röhm Pharma GmbH and
Co. KG, Darmstadt, Alemania. En Eudragit L 30 D-55®, la
relación de grupos carboxilo libres con respecto a los
grupos éster es de aproximadamente 1:1. Además, se sabe
que dicho copolímero es insoluble en fluidos del tracto GI
que tienen un pH inferior a 5,5, generalmente de 1,5 a
5,5, es decir, el pH que generalmente se encuentra en los
fluidos del tracto GI superior, pero es fácilmente soluble
a pH mayores que 5,5, es decir, al pH que generalmente se
encuentra en los fluidos del tracto GI inferior.

Otros copolímeros de ácido metacrílico adecuados
para recubrir las formas de dosificación por vía oral y/o
los gránulos, partículas o glóbulos del ingrediente
activo que pueden utilizarse en el método de tratamiento
descrito en la presente, solos o combinados con otros
recubrimientos son Eudragit 2® y Eudragit FS30D®

no. 2/8
94

elaborados por Röhm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania. Eudragit S[®] se diferencia de Eudragit L 30 D-55[®] sólo en lo que respecta a la relación de grupos carboxilo libres a grupos éster, la que es aproximadamente 1:2. Eudragit S[®], al igual que Eudragit L 30 D-55[®], también es prácticamente insoluble a un pH menor que 5,5, pero, a diferencia de Eudragit L 30 D-55[®], es poco soluble en fluidos del tracto GI que tienen un pH de 5,5 a 7,0, tal como el que se encuentra en los fluidos del intestino delgado. Eudragit S[®] es soluble cuando el pH es 7,0 o mayor, es decir, el pH generalmente existente en el íleon terminal y en el colon.

Eudragit S[®] también puede utilizarse solo como un recubrimiento que suministra el ingrediente activo del bifosfonato comenzando principalmente en el intestino grueso (más distal que el íleon terminal) a través de un mecanismo de liberación retardada. Además, Eudragit S[®], poco soluble en los fluidos intestinales que tienen un pH menor que 7,0 podría utilizarse junto con Eudragit L 30 D-55[®], soluble en los fluidos intestinales que tienen un pH mayor que 5,5 para preparar una composición de liberación retardada que podría formularse de modo que suministre el ingrediente activo en diversos segmentos del tracto intestinal; cuando la cantidad de Eudragit L 30 D-55[®] utilizada es mayor, se inicia una liberación y suministro más proximal y cuando la cantidad de Eudragit

nn+2/
1/4
as

se utilizada es mayor, se inicia una liberación y suministro más distal.

Por lo general, el recubrimiento contiene un plastificante y posiblemente otros excipientes de recubrimiento tales como agentes colorantes, surfactante, talco y/o estearato de magnesio, muchos de los cuales son bien conocidos en la industria del recubrimiento. En particular, los polímeros carboxílicos acrílicos aniónicos por lo general contendrán de 10 a 25 % de un plastificante, en peso, en especial citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriectilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, propilenglicol y triacetina. El recubrimiento se aplica mediante técnicas convencionales tales como el recubrimiento en lecho fluidizado o en planchas. El grosor del recubrimiento debe ser suficiente para que la forma de dosificación por vía oral permanezca básicamente intacta hasta alcanzar el sitio de suministro en el tracto GI inferior.

La forma de dosificación sólida por vía oral puede ser un comprimido recubierto que contiene partículas o gránulos del ingrediente activo del bifenato y del agente quelante o una cápsula blanda o dura (por ejemplo, gelatina, almidón o hidroxipropilmetilcelulosa), con recubrimiento o sin él, que contiene glóbulos o partículas

del ingrediente activo del bifosfonato y del agente quelante recubiertos de manera entérica. mg
ab

Para liberar el bifosfonato y el agente quelante en forma prolongada se requiere un polímero de liberación prolongada para controlar la velocidad de disolución del bifosfonato y del agente quelante de la forma de dosificación. Cuando el bifosfonato y el agente quelante son solubles (definidos como 33 mg/mL o más en agua), entonces se requieren concentraciones altas de polímeros de liberación prolongada. Los polímeros de liberación prolongada incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carbómero.

15 A. Tablet as con recubrimiento entérico

En una modalidad de la invención, la forma de dosificación por vía oral incluye un comprimido con recubrimiento entérico. Las tabletas se elaboran por medio de la combinación, mezclado o de cualquier otra forma por la adición del ingrediente activo del bifosfonato y del agente quelante en los excipientes farmacéuticamente activos incluyendo, pero sin limitarse a, sacarosa, maltodextrina, lactosa, celulosa, celulosa microcristalina, almidón, estearato de magnesio, croscopolidona, almidón y glicolato sódico de almidón. Esta mezcla se comprime en una tableta por diversos métodos

00108
98

conocidos por las personas de habilidad en la industria. El comprimido se recubre con un material de recubrimiento entérico preparado con excipientes farmacéuticos adecuados incluyendo, pero sin limitarse a, poli(ácido metacrílico, metilmetacrilato 1:1 (Eudragit L * 100), poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo 1:1 (Eudragit L 30 D-55[®], Eudragit L 100-55[®]), poli(ácido metacrílico, metilmetacrilato 1:2 (Eudragit S[®], Eudragit FS30P[®]), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, goma laca, succinato de acetato de celulosa, trimetalato de acetato de celulosa, polietilenglicol 400-8000, triacetina, ftalato de dibutilo, monoglicéridos acetilados, citrato de trietilo, talco, y óxido de hierro. El material de recubrimiento entérico se aplica en el comprimido por medio de diversas técnicas de rociado conocidas por las personas de habilidad en la industria.

El recubrimiento entérico de las tabletas no es soluble en los fluidos de la boca, faringe, esófago o estómago, evitando así la liberación del bifosfonato y la EPTA hasta que la forma de dosificación por vía oral llega al tracto GI inferior. Para el método de recubrimiento descrito en la presente en el cual se utilizan copolímeros de metacrilato, se ha encontrado que por lo general cuando el sitio de suministro es el tracto GI inferior, el grosor de recubrimiento necesario es de

11107
98

aproximadamente 10 a aproximadamente 500 micrómetros. En una modalidad de la invención, el grosor es de entre aproximadamente 10-30 y aproximadamente 50 micrómetros. En otra modalidad, el grosor está entre aproximadamente 200 y aproximadamente 350 micrómetros. Otra forma de caracterizar el recubrimiento consiste en expresar la cantidad de recubrimiento como un aumento en el peso o en los sólidos del recubrimiento respecto del peso original de la tableta. En una modalidad de la invención, el aumento de peso de los sólidos del recubrimiento es de 5 a 50 % respecto del peso original de la tableta, en otra modalidad ese aumento de peso es de 5 a 15 %, en otra modalidad es de 15 a 30 % y en otra, de 30 a 50 %.

15 B. Glóbulos o gránulos con recubrimiento entérico

Otra forma de dosificación por vía oral adecuada para utilizarse en la presente invención es una cápsula de gelatina o almidón que contiene glóbulos o gránulos del ingrediente activo con recubrimiento entérico. Cuando sea conveniente, las cápsulas de gelatina o almidón pueden tener un recubrimiento entérico. Desde el punto de vista del costo y dificultad de fabricación, por lo general se prefiere evitar el uso de cápsulas que contengan glóbulos con recubrimiento entérico. Sin embargo, algunos ingredientes activos que pueden administrarse en dosis relativamente más altas son a

nn 128
da

veces difíciles de comprimir en tabletas. Además, cuando las tabletas se ingieren con alimentos, éstas muchas veces se asientan en el estómago hasta que la digestión del alimento produce la apertura del esfínter pilórico y 5 empuja la tableta hacia el interior del duodeno. Cuando se utilizan cápsulas de gelatina o almidón sin recubrir, la gelatina o el almidón se desintegra en el estómago liberando los glóbulos con recubrimiento entérico. Los glóbulos pueden desplazarse a través del píloro 10 independientemente de la presencia de alimentos, y existe un riesgo menor de que grandes cantidades del ingrediente activo se asientan por algún período en contacto directo con los tejidos epiteliales y mucosas. Como se utiliza aquí, "glóbulos" se refiere a las partículas que contienen 15 el ingrediente activo preparadas mediante la aplicación del ingrediente activo del bifosfonato y del agente quelante en esferas o glóbulos del sustrato inerte, de preferencia utilizando una película polimérica.

En consecuencia, el glóbulo del sustrato se 20 utiliza como un sustrato inerte en el cual se aplica el bifosfonato y el agente quelante. Los glóbulos pueden prepararse de un grupo o una mezcla de grupos que se seleccionan de sacarosa, manitol, lactosa, dextrosa, sorbitol, celulosa y almidón, de preferencia sacarosa y 25 almidón, pero no se limitan a éstos. En una modalidad de la invención, el tamaño de los glóbulos del sustrato inerte

varía de 0,25 mm a 7,00 mm, de preferencia de 1,00 mm a 4,00 mm. Además, los glóbulos del sustrato inerte adecuados pueden adquirirse prefabricados, por ejemplo, glóbulos granulados PG elaborados por Penwest, Fatterson, NY.

5 El ingrediente activo del bifosfonato y el agente quelante deben fijarse a los glóbulos del sustrato inerte. En una modalidad, el ingrediente activo y el agente quelante se fijan por medio de una película polimérica. Además, si el ingrediente activo se
10 selecciona en función de que sea delicuescente, la película polimérica servirá para evitar que el activo recoja humedad. Si el ingrediente activo seleccionado es de algún modo inestable, la película polimérica puede proporcionar cierta estabilidad. La película polimérica
15 preferentemente comprende una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona y/o hidroxipropilcelulosa y un plastificante adecuado. Los plastificantes adecuados para utilizarse en la película incluyen, pero no se limitan a,
20 polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, monoglicéridos acilados, ésteres de itaato, aceite de ricino, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo y mezclas seleccionadas de éstos. En una modalidad, el plastificante comprende de 5 % a 40 %, de preferencia de
25 10 % a 25 % de la película polimérica.

no. 34
101

La película polimérica también puede comprender cargas, pigmentos y tintes opcionales como se describieron anteriormente.

El polímero o mezcla de polímeros puede incluir cualquier combinación que proteja contra la captación de humedad y/o transferencia de oxígeno y que está diseñada para liberar inmediatamente el ingrediente activo por el fluido intestinal. La cantidad de difosfonato para aplicar a los glóbulos del sustrato inerte puede variar en función de la concentración esperada en el producto terminado. Sin embargo, el peso de la película aplicada en el glóbulo es de aproximadamente 5 a 50 %, de preferencia entre 5 y 25 % del aumento de peso. Como se utiliza aquí, el término "aumento de peso" significa el aumento del peso como un porcentaje de la cantidad de sólidos aplicados al sustrato.

Una vez que los glóbulos del sustrato inerte están recubiertos con el ingrediente activo y el agente quelante deben recubrirse de manera entérica. El recubrimiento entérico se aplica utilizando diversas técnicas de rociado conocidas para las personas de habilidad en la industria. El recubrimiento se aplica en los glóbulos de ingrediente activo con un grosor de aproximadamente 20 a 350 micrómetros, en otra modalidad el grosor es de aproximadamente 30 a 100 micrómetros. La cantidad de recubrimiento puede caracterizarse como un aumento de peso de aproximadamente 10 a 75 %, en otros

casos, aproximadamente 20 y 50 % respecto del peso original de los glóbulos.

nn 31
102

En lugar de rociar los glóbulos del sustrato con el bifosfonato y el agente quelante puede ser conveniente recubrir los gránulos del ingrediente activo del bifosfonato y del agente quelante. Como se utiliza aquí, "gránulos" significa partículas de ingrediente activo y agente quelante combinadas con excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describió anteriormente. Aunque es preferible encapsular los gránulos con recubrimiento entérico utilizando cápsulas de almidón o gelatina, los gránulos también pueden comprimirse en tabletas para administrar como una forma de dosificación por vía oral.

Los gránulos pueden obtenerse por extrusión de una masa tejida húmeda seguida de la esferonización y secado. Se prefieren los gránulos moldeados de manera regular, por ejemplo, con forma de barra, cilíndricos o esféricos. En una modalidad, los gránulos son del tipo perla esférica con un diámetro entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 1,5 mm, de preferencia entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,25 mm.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para elaborar los gránulos que se utilizarán en las formas de dosificación novedosas descritas en la

presente incluyen, pero no se limitan a, lactosa, manitol, celulosa, sacarosa y almidón.

Los gránulos de ingrediente activo y agente quelante preparados se recubren luego con material de recubrimiento entérico preparado con los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizando diversas técnicas de recubrimiento conocidas por las personas de habilidad en la industria. El recubrimiento se aplica a los gránulos con un grosor de aproximadamente 20 a 350 micrómetros, de preferencia aproximadamente 30 a 100 micrómetros. La cantidad de recubrimiento puede caracterizarse como un aumento de peso de aproximadamente 10 a 75 %, de preferencia aproximadamente 20 y 50 % respecto del peso original de los glóbulos.

15

Sistemas activados por enzimas bacterianas

En una modalidad de la invención, el bifosfonato y el agente quelante se suministran al tracto GI inferior utilizando un sistema activado por enzimas bacterianas. Las formas de dosificación por vía oral en las cuales el fármaco se libera por la acción de las enzimas bacterianas en el colon son conocidas en la industria. Diversos métodos de los sistemas de suministro activados por bacterias adecuados para utilizarse en la presente invención incluyen polímeros disulfuro, profármacos glicosídicos y polisacáridos como matrices/agentes de

nnz
103

recubrimiento. Watts, Peter J. & Illum, Linbeth, Drug
Dev. and Indus. Pharm., 23(9): 893-917 (1997).

Ciertos métodos de los sistemas de suministro
activados por bacterias adecuados para utilizarse se
describen en Katsuma y col., J. of Pharm. Sci. 93(5):
1267-99 (2004). En una modalidad de la invención, se
utiliza el sistema de suministro CODES™ (Yamanouchi
Pharma Technologies, Norman, OK) para suministrar el
bifosfonato y el agente quelante al colon. Este sistema
comprende un núcleo de tableta que contiene un
bifosfonato, un agente quelante y un sacárido, y el
núcleo de la tableta está recubierto con un material
soluble en ácido, tal como Eudragit E®, y luego
recubierto con un recubrimiento entérico, tal como
Eudragit L®. El recubrimiento entérico protege a la forma
de dosificación frente a la degradación que se produce en
el estómago y se disuelve posteriormente en el intestino
delgado después del vaciamiento gástrico. El
recubrimiento soluble en ácido protege a la forma de
dosificación frente a la degradación mientras ésta se
desplaza a través del intestino delgado. Cuando la forma
de dosificación llega al intestino grueso, la microflora
local fermenta al sacárido en el núcleo de la tableta en
ácidos grasos de cadena corta que luego disuelven el
recubrimiento soluble en ácido para liberar el contenido
del núcleo de la tableta en el colon.

Los materiales adecuados para el recubrimiento entérico incluyen Eudragit L-100[®], Eudragit S[®], Eudragit L 30 D-55[®], Eudragit F530D[®] ftalato de acetato de celulosa, goma laca o cualquier material de recubrimiento entérico que se disuelva a un pH mayor que 5,5. El recubrimiento entérico se aplica utilizando diversas técnicas de rociado conocidas para las personas de habilidad en la industria. El recubrimiento entérico también puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables incluyendo, pero sin limitarse a, talco, citrato de trietilo, polietilenglicol, Tween 80[®] (monoleato de sorbitán polioxietilenado distribuido por Sigma Chemical CO., St. Louis, MO), aceite de ricino. El recubrimiento entérico se aplica al núcleo de la tableta recubierto en un material soluble en ácido para proporcionar un aumento de peso de 2,5 % a 10 %.

Los materiales de recubrimiento solubles en ácido adecuados incluyen los materiales que se disuelven a un pH menor que 6,0 sin limitarse a Eudragit E-100[®], polivinil acetil dietilaminoacetato y quitosana. El recubrimiento soluble en ácido también puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales excipientes incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa, Eudragit RS[®], etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, óxido de polietileno,

no. 25
196

polivinilpirrolidona, triacetina, polietilenglicol 400, tristilcitrato, Tween 80® y aceite de ricino. El recubrimiento soluble en ácido se aplica por diversas técnicas de rociado conocidas por una persona de habilidad en la industria. El recubrimiento se aplica al núcleo de la tableta con un aumento de peso de 2,5 % a 40 %.

El núcleo de la tableta comprende de 10 % a 99,9 % de uno o más sacáridos en peso de la tableta. La acción de las enterobacterias en el tracto GI inferior degrada los sacáridos en ácidos grasos de cadena más corta que luego disuelven el recubrimiento soluble en ácido. Los sacáridos adecuados incluyen, pero no se limitan a, lactulosa, rafinosa, celobiosa, estaquiosa, fructopoligosacárido, sacarosa, glucosa, xilosa, fructosa, maltosa, galactosa celulósica, y combinaciones de éstos.

El núcleo de la tableta comprende un ingrediente activo del bifosfonato y un agente quelante y pueda contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, celulosa cristalina, fosfato hidrógeno cálcico, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, sacarosa, almidón, óxido de magnesio, y laurilsulfato de sodio.

Sistemas de suministro tiempo dependientes

En otra modalidad de la invención, el bifosfonato y el agente quelante se suministran al tracto

103

GI inferior utilizando un sistema de suministro tiempo dependiente. La liberación del fármaco y/o agente quelante puede estar dirigida a los distintos segmentos del tracto GI inferior en función de un tiempo de tránsito específico posterior al vaciado gástrico. Por ejemplo, para dirigir la liberación del ingrediente activo del bifosfonato y del agente quelante al colon, la liberación debería retardarse hasta 3 a 4 horas después de salir del estómago. Watts, Peter J. & Illum, Lisbeth, 10 Drug Dev. and Indus. Pharm., 23(9): 893-917 (1997). Los métodos de los sistemas de suministro tiempo dependientes adecuados para utilizarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, dispositivos tales como Pulsincap™ (Scherer DDS, Strathclyde, A.U.), Time Clock™ 15 (Zambon Group, Milán, Italia) y SyncroDose™ (Penwest, Patterson, NY) y también a los diversos recubrimientos que se degradan con el tiempo para liberar el contenido de la tableta tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o cualquier hidrogel adecuado.

20 En una modalidad de la invención, el dispositivo tiempo dependiente Pulsincap™ se utiliza para dirigir el suministro del ingrediente activo y del agente quelante al tracto GI inferior. El ingrediente activo y otros excipientes, incluyendo el agente quelante, están dentro 25 de la cápsula insoluble en agua Pulsincap™, en un tapón de hidrogel cubierto por un casquete soluble en agua. La

forma de dosis completa opcionalmente se recubre con un material de recubrimiento entérico para protegerla frente a la degradación mientras transita a través del tracto GI superior. Cuando el paciente ingiere la forma de
 5 dosificación Pulsincap[®], el casquero soluble en agua se disuelve y expone el tapón de hidrogel a los fluidos gástricos y/o intestinales. El casquete de hidrogel luego se dilata y sale del cuerpo de la cápsula, liberando así el contenido de ésta. Cuando el contenido de la cápsula
 10 se libera puede dirigirse a regiones específicas del tracto GI inferior modificando las propiedades del tapón de hidrogel. Watts, Peter J. & Illum, Lisbeth, Drug Dev. and Indus. Pharm., 23(9): 893-917 (1997).

En una modalidad de la invención se aplica un
 15 recubrimiento tiempo dependiente sobre un comprimido y luego se aplica un recubrimiento entérico sobre el recubrimiento tiempo dependiente. De este modo, el suministro del ingrediente activo y del agente quelante se dirigen al tracto GI inferior. El ingrediente activo y
 20 otros excipientes, incluyendo el agente quelante están contenidos dentro del núcleo de la tableta. La forma de dosis completa incluye un recubrimiento tiempo dependiente y luego un recubrimiento entérico. El material de recubrimiento entérico debe proteger a la forma de dosis
 25 frente a la degradación mientras transita a través del tracto GI superior. Cuando el paciente ingiere la forma de

no. 10/107

dosificación, el recubrimiento entérico se disuelva después de que la dosificación sale del estómago y luego, el núcleo de la tableta comienza a dilatarse. Al final, después de un tiempo predeterminado, el recubrimiento tiempo dependiente se rompe y libera el contenido del núcleo de la tableta en el los fluidos del tracto GI inferior. La liberación del contenido del núcleo de la tableta puede dirigirse a regiones específicas del tracto GI inferior modificando el núcleo de la tableta, el recubrimiento tiempo dependiente y/c el recubrimiento entérico.

Excipientes farmacéuticamente aceptables

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, polímeros, resinas, plastificantes, cargas, lubricantes, diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, solventes, cosolventes, surfactantes, sistemas amortiguadores, conservadores, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes o pigmentos de grado farmacéutico, agentes quelantes, agentes de viscosidad y combinaciones de éstos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluirse en cualquier componente utilizado para elaborar la forma de dosificación por vía oral, es decir, la tableta o el recubrimiento de la tableta.

Los agentes saborizantes y tintes y pigmentos útiles en la presente incluyen, pero no se limitan a, los

descritos en Handbook of Pharmaceutical Excipients
(Manual de excipientes farmacéuticos) (4a. Ed.,
Pharmaceutical Press 2003).

Los cosolventes adecuados incluyen, pero no se
limitan a, etanol, isopropanol y acetona.

Los surfactantes adecuados incluyen, pero no se
limitan a, ésteres de ácidos grasos de sorbitán
polioxiетенado, ésteres de polioxiетенo monoalquilo,
monoésteres de sacarosa, emulsión de simeticona,
laurilsulfato de sodio, Tween 80® y ésteres y ésteres de
lanolina.

Los conservadores adecuados incluyen, pero no se
limitan a, fenol, alquiléster de ácido parahidroxibenzoico,
ácido benzoico y las sales de éste, ácido bórico y las
sales de éste, ácido ascórbico y las sales de éste,
clorbutanol, alcohol benzílico, timerosal, nitrato y
acetato fenilmercurico, nitromersol, cloruro de
benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, metilparabén y
propilparabén.

Los agentes de carga adecuados incluyen, pero no
se limitan a, almidón, lactosa, sacarosa, maltodextrina,
y celulosa microcristalina.

Los plastificantes adecuados incluyen, pero no
se limitan a, citrato de trietilo, polietilenglicol,
propilenglicol, ftalato de dibutilo, aceite de ricino,
monoglicérido acetilado y triacetina.

nn, 40
///

Los polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato y
5 Eudragit® L 30-D, Eudragit® L 100-55, Eudragit® F530D y Eudragit® S 100 (Röhm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania) y Acryl-GZE® y Sureteric® (Colorcon, Inc., West Point, Pa.).

Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se
10 limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.

Métodos de uso

La presente invención también se refiere a un método para tratar o prevenir enfermedades caracterizadas
15 por el metabolismo anormal del calcio y fosfato que comprende la administración a un ser humano u otro mamífero de una cantidad segura y eficaz de una composición farmacéutica suministrada a ese ser humano o mamífero a través de las formas de dosificación por vía
20 oral descritas en la presente.

Las enfermedades caracterizadas por el metabolismo anormal del calcio y fosfato incluyen pero no se limitan a osteoporosis, enfermedad de Paget (osteitis deformans), hiperparatiroidismo, hipercalcemia asociada a
25 malignidad, metástasis ósea osteolítica, miostitis osificante progresiva, calcinosis universal y afecciones

tales como artritis, neuritis, bursitis, tendonitis y
otras condiciones inflamatorias que predisponen al tejido
involucrado al depósito de fosfatos de calcio.

Las formas de dosificación por vía oral de la
presente invención son adecuadas para administrarse a un
paciente de conformidad con un intervalo continuo de
dosificación de una vez al día, una vez a la semana, tres
veces al mes, dos veces al mes y una vez al mes.

10 Estuches

La presente invención también incluye estuches
especialmente útiles para administrar las formas de
dosificación por vía oral descritas en la presente de
conformidad con un programa de dosificación continua
diaria, semanal, tres veces al mes, dos veces al mes o una
vez al mes. Esos estuches comprenden una o más formas de
dosificación por vía oral que comprenden un bifosfonato y
un agente quelante y un medio para facilitar el
cumplimiento de los métodos de esta invención. Esos
estuches proporcionan un medio conveniente y eficaz para
asegurar que el sujeto tratado tome la forma de
dosificación por vía oral apropiada en la dosificación y
forma correcta. El medio de cumplimiento proporcionado por
los estuches facilita la administración del activo de
conformidad con un método de esta invención. Esos medios
de cumplimiento incluyen instrucciones, envases y

dispositivos de despacho y las combinaciones de los mismos. Los estuches pueden comprender también un medio para ayudar a la memoria que incluye, pero no se limitan a, un listado de los días de la semana, números, 5 ilustraciones, flechas, artículos Braille, calendarios para adherir, tarjetas de recordatorio u otros medios específicamente seleccionados por el paciente. Los ejemplos de envases y dispositivos de despacho son bien conocidos en la industria, incluyendo los descritos en la 10 patente de los EE.UU. núm. 4.761.406 otorgada a Flora y col. el 2 de agosto de 1996; y la patente de los EE.UU. núm. 4.812.311 otorgada a Uchtmann el 14 de marzo de 1989.

De manera opcional, los estuches pueden comprender una o más formas de dosificación por vía oral 15 que comprenden un bifosfonato y un agente quelante y una o más formas de dosificación por vía oral de un nutriente. Los nutrientes preferidos son calcio y/o vitamina D. Entre las formas orales de calcio adecuadas para usarse en la presente invención se incluyen 20 cápsulas, comprimidos, tabletas masticables y lo similar. Entre las formas de sales típicas de calcio adecuadas para usarse en la presente invención se incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, citrato de calcio, malato de calcio, malato y citrato de calcio, glucobionato 25 de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, lactato de calcio, fosfato dibásico de calcio y fosfato

nn: 3
114

tribásico de calcio. En una modalidad, los estuches de la presente invención pueden incluir tabletas que comprenden 400 mg a 1500 mg de calcio.

El término "vitamina D", como se utiliza aquí, se refiere a cualquier forma de vitamina D que pueda administrarse a un mamífero como un nutriente. La vitamina D se metaboliza en el cuerpo para proporcionar lo que a menudo se conoce como formas "activadas" de vitamina D. El término "vitamina D" puede incluir formas activadas y no activadas de vitamina D, así como precursores y metabolitos de estas formas. Los precursores de estas formas activadas incluyen vitamina D₂ (ergocalciferol, producido por las plantas) y vitamina D₃ (colecalciferol, que se produce en la piel y se encuentra en fuentes de origen animal y se usa para fortificar los alimentos). Las vitaminas D₂ y D₃ tienen eficacia biológica similar en los humanos. Los metabolitos no activados de las vitaminas D₂ y D₃ incluyen formas hidroxiladas de las vitaminas D₂ y D₃. Los análogos de vitamina D activados no pueden administrarse en dosis grandes en un esquema intermitente, debido a la toxicidad que desarrolla en mamíferos. Sin embargo, la vitamina D₂, vitamina D₃ y sus metabolitos no activados pueden administrarse en dosis más grandes que las formas "activas" de la vitamina D en una base intermitente, sin toxicidad. En una modalidad, los

115
no 1/4

estuches de la presente invención pueden incluir tabletas que comprenden 100 IU a 10.000 IU de vitamina D.

En otra modalidad, los estuches de la presente invención pueden incluir una o más tabletas con nutrientes
5 que comprenden calcio y vitamina D. En otra modalidad, la dosis unitaria de nutriente comprende aproximadamente 600 mg de calcio y aproximadamente 400 IU de vitamina D.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de formulaciones, procesos y usos de la presente invención.

10

EJEMPLOS

Ejemplo I

Tabletas con recubrimiento entérico que contienen

15 risedronato y EDTA

Las tabletas con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA se elaboran por medio de la preparación de una composición de recubrimiento y de comprimidos que contienen risedronato y EDTA y aplicando
20 luego esa composición de recubrimiento a esas tabletas.

Una composición de recubrimiento entérico se prepara en forma de una laca que contiene los excipientes siguientes, por tableta:

A. Suspensión de recubrimiento entérico

Ingredientes:

Eudragit L 30 E-55® (base húmeda) 143,3 mg

(fabricada por Röhm Pharma GmbH and Co. KG,

Darmstadt, Alemania)

5	Trietilcitrate	6,45 mg
	Talco	21,5 mg
	Óxido de hierro rojo	0,22 mg
	Emulsión de simeticona (3: 4)	0,43 mg
	Polisorbato 80	0,43 mg
	Agua purificada	357,7 mg

10 El recubrimiento entérico se prepara mediante el método siguiente:

Preparar una suspensión de pigmentos agregando polisorbato 80, óxido férrico molido y talco en aproximadamente dos tercios del agua purificada mientras se mezcla. Mezclar la suspensión dos horas o más. Agregar la emulsión de simeticona al 30 % y el agua restante en la suspensión de pigmentos y mezclar por 45 minutos como mínimo. Combinar la solución de Eudragit L 30 E-55 y el citrato de trietilo y mezclar por 45 minutos como mínimo.

20 Agregar luego la suspensión de pigmentos en la solución de Eudragit y mezclar por 30 a 60 minutos. Tamizar la suspensión de recubrimiento obtenida y mezclar durante el proceso de recubrimiento. Transferir las tabletas a la placa de recubrimiento y precalentar moviendo de vez en cuando. Las tabletas se recubren utilizando un proceso de recubrimiento en placa típico hasta que se haya aplicado

25

00175/17

la cantidad necesaria de la solución de recubrimiento.

Enfriar las tabletas y recoger en recipientes adecuados.

Aumentar 30 % (sólidos totales) el peso del recubrimiento rociando la composición anterior sobre los comprimidos que contienen risedronato y EDTA preparados en la Parte B incluida a continuación.

B. Comprimidos que contienen risedronato y EDTA

La suspensión de recubrimiento entérico preparada en la Parte A anterior se rocía sobre las tabletas de risedronato de 35 mg, cada una de las cuales pesa 243 mg y contiene:

	Ingredientes activos:	
15	Risedronato sódico	35 mg*
	Quelante:	
	EDTA disódico	100 mg
	Excipientes	
	Celulosa microcristalina	85.8 mg
	Glicolato sódico de almidón	6 mg
	Ácido estearico	12 mg
	Estearato de magnesio	1,2 mg
20	* Esta cantidad se calcula sobre la base de una sal monosódica de risedronato anhidro.	

Las tabletas que tienen la composición establecida con anterioridad se preparan de la siguiente manera:

25 Pasar el risedronato sódico, edetato disódico, glicolato sódico de almidón y celulosa microcristalina a

través de un molino y agregar en un mezclador equipado con una barra intensificadora. Mezclar aproximadamente diez minutos con la barra intensificadora encendida. Tamizar el ácido esteárico y el estearato de magnesio y agregar en el mezclador. Mezclar por aproximadamente 3 minutos con la barra intensificadora apagada. Comprimir la mezcla en tabletas utilizando una compresora adecuada.

Ejemplo II

10 Tabletas con recubrimiento entérico que contienen
risedronato y EDTA

Preparar las tabletas con recubrimiento entérico que contienen risedronato sódico como se describe a continuación, utilizando un método similar al
15 establecido en el Ejemplo I.

Una composición de recubrimiento se prepara con una placa que contiene los excipientes siguientes, por tableta:

20	Ingredientes:	
	Acryl-BAK (fabricado por Celcoron, Inc., West Point, Pa.) sólidos secos	200 mg
	Agua purificada	950 mg

Aumentar 40 % el peso del recubrimiento aplicando
25 un recubrimiento en placa convencional a las tabletas que contienen 150 mg de risedronato y 75 % de EDTA para obtener

119
no. 13

tabletas ovaladas cada una de las cuales pesa 500 mg. La
composición de cada tableta es la siguiente:

	Ingredientes activos:	
	Risedronato sódico	150 mg*
5	Quelante:	
	EDTA disódico	75 mg
	Excipientes	
	Manitol	100 mg
	Almidón 1502	150 mg
	Dióxido de silicio	1 mg
	Ácido esteárico	15 mg
10	* Esta cantidad se calcula sobre la base de una sal monosódica de risedronato anhidro.	

Ejemplo III

Tabletas con recubrimiento entérico que contienen

15 risedronato y EDTA

Las tabletas con recubrimiento entérico que
contienen risedronato y EDTA se elaboran por medio de la
preparación de una composición de recubrimiento y de
comprimidos que contienen risedronato y EDTA y aplicando
20 luego esa composición de recubrimiento a esas tabletas.

Una composición de recubrimiento entérico se
prepara en forma de una laca que contiene los excipientes
siguientes, por tableta:

A. Suspensión de recubrimiento entérico

nn 120

Ingredientes:

Eudragit L 30 D-55[®] (base húmeda) 47.8 mg

(Fabricado por Röhm Pharma GmbH and Co. KG,

Darstadt, Alemania)

5	Trietilcitrate	2.15 mg
	Talco	7.17 mg
	Óxido de hierro rojo	0.07 mg
	Emulsión de simeticona (30 %)	0.14 mg
	Polisorbato 80	0.14 mg
	Agua purificada	102.6 mg

10 El recubrimiento entérico se prepara mediante el método siguiente:

Preparar una suspensión de pigmentos agregando polisorbato 80, óxido férrico molido y talco en aproximadamente dos tercios del agua purificada mientras
15 se mezcla. Mezclar la suspensión dos horas o más. Agregar la emulsión de simeticona al 30 % y el agua restante en la suspensión de pigmentos y mezclar por 45 minutos como mínimo. Combinar la solución de Eudragit L 30 D-55 y el citrato de trietilo y mezclar por 45 minutos como mínimo.
20 Agregar luego la suspensión de pigmentos en la solución de Eudragit y mezclar por 30 a 60 minutos. Tamizar la suspensión de recubrimiento obtenida y mezclar durante el proceso de recubrimiento. Transferir las tabletas a la placa de recubrimiento y precalentar moviendo de vez en
25 cuando. Las tabletas se recubren utilizando un proceso de recubrimiento en placa típico hasta que se haya aplicado

nn: 56
121

la cantidad necesaria de la solución de recubrimiento.
Enfriar las tabletas y recoger en recipientes adecuados.

Aumentar 10 % (sólidos totales) el peso del
recubrimiento rociando la composición anterior sobre los
5 comprimidos que contienen risedronato y EDTA preparados
en la Parte B incluida a continuación.

B. Comprimidos que contienen risedronato y EDTA

La suspensión de recubrimiento entérico
10 preparada en la Parte A anterior se rocía sobre las
tabletas de risedronato de 35 mg, cada una de las cuales
pesa 230 mg y contiene:

15	Ingredientes activos:		
	Risedronato sódico	35 mg*	
	Quantidades:		
	EDTA disódico	100 mg	
	Excipientes		
	Celulosa microcristalina	15,8 mg	
	Hipromelosa	76,8 mg	
	Estearato de magnesio	2,4 mg	
* Esta cantidad se calcula sobre la base de una sal monohidrata de risedronato anhidro.			

20

Las tabletas que tienen la composición
establecida con anterioridad se preparan de la siguiente
manera:

Pasar el risedronato sódico, edetato disódico,
25 hipromelosa y celulosa microcristalina a través de un
molino y agregar en un mezclador equipado con una barra

intensificadora. Mezclar aproximadamente veinte minutos con la barra intensificadora encendida. Tamizar aproximadamente 50 g del estearato de magnesio y agregar en el mezclador. Mezclar aproximadamente 3 minutos con la barra intensificadora apagada y luego procesar en el compactador a rodillos y molar. Tamizar el estearato de magnesio restante y agregar en el mezclador con la granulaci3n. Mezclar por aproximadamente 3 minutos con la barra intensificadora apagada. Comprimir la mezcla en tabletas utilizando una compresora adecuada.

Ejemplo IV

Tabletas con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA

Las tabletas con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA se elaboran por medio de la preparaci3n de una composici3n de recubrimiento y de comprimidos que contienen risedronato y EDTA y aplicando luego esa composici3n de recubrimiento a esas tabletas.

Una composici3n de recubrimiento entérico se prepara en forma de una laca que contiene los excipientes siguientes, por tableta:

A. Suspensi3n de recubrimiento entérico

25

Ingredientes:

Eudragit L 30 D-55* (base húmeda)

180 mg

117151
123

(fabricado por Rhein Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania)

Trietilcitrate	10 mg
Talco	10 mg
Óxido de hierro negro	0,1 mg
Agua purificada	250 mg

3

El recubrimiento entérico se prepara mediante el método siguiente:

Agregar el talco y el óxido de hierro negro en una porción de agua purificada y mezclar hasta que esté
10 uniforme. Agregar el trietilcitrate mezclando continuamente. Luego pasar la suspensión de pigmentos obtenida a través de un tamiz o un molino adecuado para desintegrar los aglomerados. Tamizar el Eudragit L 30 D-
35® y agregar luego a un recipiente adecuado y diluir con
15 una porción del agua purificada. Agregar luego la suspensión de pigmentos a la suspensión de Eudragit diluida y mezclar hasta que esté uniforme.

En una placa de recubrimiento adecuada, calentar los comprimidos (10 k) que contienen risadronato y EDTA,
20 desiertos a continuación, hasta aproximadamente 30 a 35 °C. Rociar la suspensión de recubrimiento entérico sobre las tabletas, aproximadamente 30 gramos por minuto. Al completar el ciclo de rociado, la temperatura se reduce y las tabletas se retiran y secan a una
25 temperatura de 30 a 35 °C por aproximadamente 1 hora.

nn 153
124

Aumentar 35 % (sólidos totales) el peso del recubrimiento rociand la composición anterior sobre los comprimidos que contienen risedronato y EDTA preparados en la Parte B incluida a continuación.

5 B. Comprimidos que contienen risedronato y EDTA

La suspensión de recubrimiento entérico preparada en la Parte A anterior se rocía sobre las tabletas de risedronato de 5 mg, cada una de las cuales
10 pesa 240 mg y contiene:

Ingredientes activos:		
	Risedronato sódico	5,0 mg*
Quelant:		
	EDTA disódico	75,0 mg
Excipientes		
15	Celulosa microcristalina	149,5 mg
	Glicolato sódico de almidón	9 mg
	Ácido esteárico	1,5 mg
* Esta cantidad se calcula sobre la base de una sal monosódica de risedronato anhidro.		

Las tabletas que tienen la composición
20 establecida con anterioridad se preparan de la siguiente manera:

Preparar las tabletas tamizando el ingrediente activo del risedronato y la EDTA con la mitad de la celulosa microcristalina en un mezclador de tambores
25 gemelos. Mezclar hasta que esté uniforme. Agregar la mitad del ácido esteárico y mezclar. Compactar la mezcla a

rodillos y moler. Agregar la celulosa microcristalina restante y el glicolato sódico de almidón y mezclar hasta que esté uniforme. Agregar el ácido esteárico restante y mezclar hasta que la lubricación sea la adecuada.

6 Comprimir las tabletas utilizando una compresora rotativa.

Ejemplo V

Cápsulas que contienen partículas con recubrimiento entérico

10 Las cápsulas que contienen partículas con recubrimiento entérico se elaboran preparando las partículas de los ingredientes activos del risedronato sódico y EDTA y encapsulándolas luego en una cápsula de gelatina. Las partículas tienen la composición siguiente:

15

Componente	mg/cápsula
Ingredientes activos:	
Risedronato sódico	35 mg*
Quelantes:	
EDTA	75 mg
Excipientes	
Lactosa	50 mg
Celulosa microcristalina	50 mg
* Esta cantidad es equivalente sobre la base de una ml monosódica de risedronato anhidro.	

20

Humedecer una mezcla de risedronato sódico, EDTA, lactosa y celulosa microcristalina con agua y 25 triturarla, extruirla y esferonizarla. Recubrir las

partículas secas con material de recubrimiento entérico como se describió en el Ejemplo 13.

El recubrimiento entérico tiene la composición siguiente:

5

Componente	mg/cápsula
Andragit L 30 D-35®	96
Trietilcitrate	6
Antiespuma AF	2
Talco	7
Agua	275

10

Las partículas que tienen la composición descrita anteriormente se recubren en una columna de recubrimiento con una mezcla que tiene la composición descrita anteriormente.

15

El recubrimiento entérico se prepara utilizando el procedimiento expuesto en el Ejemplo 13. En una columna de recubrimiento adecuada, calentar las partículas a aproximadamente 25 °C y aplicarles la solución de recubrimiento entérico rociando un recubrimiento que aumenta 20 % el peso de las partículas. Al completar el ciclo de rociado, apagar el aire y enfriar las partículas hasta temperatura ambiente.

20

Las partículas laqueadas se espolvorean con talco y se encapsulan utilizando cápsulas (tamaño de la cápsula 0), con una rellenedora de cápsulas mecánica comercial.

25

Ejemplo VI

Tabletas activadas por enzimas bacterianas que contienen
risedronato y hexametafosfato sódico

5 Las tabletas activadas por enzimas bacterianas
que contienen risedronato y hexametafosfato de sodio se
elaboran preparando una composición de recubrimiento de
dos capas y comprimidos que contienen risedronato y
hexametafosfato sódico y aplicando luego esa composición
10 de recubrimiento en esas tabletas.

La primera capa (capa de recubrimiento soluble
en ácido) de la composición de recubrimiento se prepara
en forma de una laca que contiene los excipientes
siguientes, por tableta:

15 A. Capa de recubrimiento soluble en ácido

Ingredientes:

Eudragit E 100[®]

0,0 mg

(fabricado por Röhm Pharma GmbH and Co. AG,

Darmstadt, Alemania)

20	Hidroxipropilmetilcelulosa	10 mg
	Talco	10 mg
	Etanol	450 mL
	Agua purificada	50 mL

El recubrimiento soluble en ácido se prepara
25 mediante el método siguiente:

Preparar una suspensión de talco agregando talco en aproximadamente un tercio del agua purificada mientras se mezcla. Mezclar la suspensión dos horas o más. Agregar el Eudragit E 100 B y la hidroxipropilmetilcelulosa en la mezcla de agua y etanol restante y mezclar hasta que se disuelva completamente. Agregar luego la suspensión de talco en la solución de Eudragit y mezclar por 30 a 60 minutos. Tamizar la suspensión de recubrimiento obtenida y mezclar durante el proceso de recubrimiento.

10 B. Suspensión de recubrimiento entérico (segunda capa)

Ingredientes:

Eudragit L 30 D 55[®] (base húmeda;

50 mg

(fabricado por Röhm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania)

15	Citrato de trietilo	6.0 mg
	Talco	15.0 mg
	Óxido de hierro rojo	0.25 mg
	Agua purificada	260 mg

El recubrimiento entérico se prepara mediante el método siguiente:

20 Preparar una suspensión de pigmentos agregando óxido férrico molido y talco en aproximadamente dos tercios del agua purificada mientras se mezcla. Mezclar la suspensión dos horas o más. Combinar la solución de Eudragit L 30 D-55 y el citrato de trietilo y mezclar por 25 45 minutos como mínimo. Agregar luego la suspensión de pigmentos en la solución de Eudragit y mezclar por 30 a

00128
129

60 minutos. Tamizar la suspensión de recubrimiento obtenida y mezclar durante el proceso de recubrimiento.

Los comprimidos descritos a continuación se transfieren a la placa de recubrimiento y se precalientan moviendo de vez en cuando. Recubrir los comprimidos con el recubrimiento soluble en ácido, luego con la suspensión de recubrimiento entérico utilizando un proceso de recubrimiento en placa típico hasta aplicar la cantidad necesaria de solución. Enfriar las tabletas y recoger en recipientes adecuados.

Aumentar 12 % el peso del recubrimiento para el recubrimiento soluble en ácido y 13 % para el recubrimiento entérico (total de sólidos comparado con el correspondiente al peso de la tableta) rociando la composición anterior (A y B) sobre los comprimidos que contienen risedronato y hexametafosfato sódico preparados en la parte C siguiente.

C. Comprimidos que contienen risedronato y hexametafosfato sódico

El recubrimiento soluble en ácido y la suspensión de recubrimiento entérico preparados en las partes A y B anteriores se rocían sobre las tabletas de risedronato de 35 mg, cada una de las cuales pesa 500 mg y contiene:

25	Ingredientes activos:	
	Risedronato sódico	35 mg*

nn 153
130

Quelante:

Hexametáfosfato de sodio	150 mg
Excipientes	
Lactulosa	300 mg
Ácido esteárico	14,2 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Agua purificada	100,3 mg

5

* Esta cantidad se calcula sobre la base de una sal monocrédica de risedronato anhidro.

Las tabletas que tienen la composición establecida con anterioridad se preparan de la siguiente manera:

10

10 Pasar el risedronato sódico, el hexametáfosfato sódico, la lactulosa y el ácido esteárico a través de un molino y agregar en un mezclador equipado con una barra intensificadora. Mezclar por aproximadamente diez minutos con la barra intensificadora encendida y granular con el
15 agua purificado por 15 minutos. Secar la mezcla a 30 °C durante la noche pasándola a través de un molino. Tamizar el estearato de magnesio y agregar en el mezclador. Mezclar por aproximadamente 3 minutos. Comprimir la mezcla en tabletas utilizando una compresora adecuada.

20 Ejemplo VII

Tabletas tiempo dependientes con recubrimiento entérico
que contienen risedronato y citrato de sodio

Las tabletas tiempo dependientes que contienen
25 risedronato y citrato de sodio se elaboran preparando una composición de recubrimiento de dos capas y comprimidos

nn. 89
131

que contienen risedronato y citrato de sodio y aplicando luego esa composición de recubrimiento en esas tabletas.

La primera capa (capa de recubrimiento tiempo dependiente) de la composición de recubrimiento se prepara en forma de un polímero que contiene los excipientes siguientes, por tableta:

A. Capa de recubrimiento soluble en ácido

	Ingredientes:	
10	Etilcelulosa	40,0 mg
	Sebacato de dibutilo	8 mg
	Tolueno	250 mg
	Alcohol etílico	70 mg

El recubrimiento soluble en ácido se prepara mediante el método siguiente:

Preparar una solución agregando la etilcelulosa en aproximadamente dos tercios de la mezcla tolueno:alcohol etílico durante el mezclado. Mezclar la solución dos horas. Agregar el sebacato de dibutilo y mezclar otras dos horas. Tamizar la solución de recubrimiento obtenida y mezclar durante el proceso de recubrimiento.

B. Suspensión de recubrimiento entérico

	Ingredientes:	
15	Eudragit L 30 D-55* (base húmeda)	50 mg
	[Fabricado por Kâhn Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania]	

nn-81
132

Citrato de trietililo	6,0 mg
Talco	15,0 mg
Óxido de hierro rojo	0,25 mg
Agua purificada	260 mg

El recubrimiento entérico se prepara mediante el método siguiente:

Preparar una suspensión de pigmentos agregando óxido férrico molido y talco en aproximadamente dos tercios del agua purificada mientras se mezcla. Mezclar la suspensión dos horas o más. Combinar la solución de Eudragit L 30 D-55 y el citrato de trietililo y mezclar por 45 minutos como mínimo. Agregar luego la suspensión de pigmentos en la solución de Eudragit y mezclar por 30 a 60 minutos. Tamizar la suspensión de recubrimiento obtenida y mezclar durante el proceso de recubrimiento. Transferir los comprimidos a la placa de recubrimiento y precalentar moviendo de vez en cuando. Recubrir las comprimidos con el recubrimiento tiempo dependiente, luego con la suspensión de recubrimiento entérico utilizando un proceso de recubrimiento en placa típico hasta aplicar la cantidad necesaria de solución. Enfriar las tabletas y recoger en recipientes adecuados.

Aumentar 10 % el peso del recubrimiento tiempo dependiente y 13 % para el recubrimiento entérico (total de sólidos comparado con el correspondiente al peso de la tableta) rociando la composición anterior (A y B) sobre

01192
133

las comprimidos que contienen risedronato y citrat de sodio preparados en la parte C siguiente.

C. Comprimidos que contienen risedronato y citrato de sodio

5

El recubrimiento soluble en ácido y la suspensión de recubrimiento entérico preparados en la parte A y B anterior se rocían sobre tabletas de risedronato de 5 mg, cada una de las cuales pesa 500 mg y contiene:

10

Ingredientes activos:

Risedronato sódico 5 mg*

Quelante:

Citrato de sodio 250 mg

Excipiente

Celulosa microcristalina 109,5 mg

Croscarmelosa sódica 25,0 mg

15

Manitol 100 mg

Estearato de magnesio 0,5 mg

Polivinilpirrolidona 10 mg

Agua purificada 100,0 mg

* Esta cantidad se calcula sobre la base de una sal monohidrata de risedronato anhídrido.

20

Las tabletas que tienen la composición establecida con anterioridad se preparan de la siguiente manera:

25

Pasar el risedronato sódico, citrato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, manitol y polivinilpirrolidona a través de un molino y agregar en un mezclador equipado con una barra intensificadora.

Mezclar por aproximadamente diez minutos con la barra intensificadora encendida y granular con agua purificada por 15 minutos. Secar la mezcla a 33 °C durante la noche pasándola a través de un molino. Tamizar el estearato de magnesio y agregar en el mezclador. Mezclar por 3 minutos, aproximadamente, con la barra intensificadora apagada. Comprimir la mezcla en tabletas utilizando una compresora adecuada.

Ejemplo VIII

10

Tabletas de suministro tiempo dependientes que contienen risedronato y EDTA

Las tabletas tiempo dependientes que contienen risedronato y EDTA se elaboran por medio de la preparación de una composición de recubrimiento y comprimidos que contienen risedronato y EDTA y aplicando luego esa composición de recubrimiento a esas tabletas.

La composición de recubrimiento preparada contiene los excipientes siguientes, por tableta:

20 A. Suspensión de recubrimiento

	Excipientes	
	Cera de carnauba	20 mg
	Cera de abejas	15 mg
	Monoleato de sorbitán polioxietileno	11 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	24 mg
25	Agua purificada	500 ml.

El recubrimiento se prepara mediante el método siguiente:

Agregar la cera de carnauba, cera de abejas, monooleato de sorbitán polioxietilenado e hidroxipropilmetilcelulosa en el agua purificada a 60 °C y mezclar por 3 horas. Tamizar la mezcla de recubrimiento obtenida y mezclar durante el proceso de recubrimiento. Transferir las tabletas a la placa de recubrimiento y precalentar moviendo de vez en cuando. Recubrir las tabletas utilizando un proceso de recubrimiento en placa típico hasta aplicar la cantidad necesaria de solución (a 60 °C). Enfriar las tabletas y recoger en recipientes adecuados.

Aumentar 20 % (sólidos totales) el peso del recubrimiento rotando la composición anterior sobre los comprimidos que contienen risedronato y EDTA preparados en la Parte B incluida a continuación.

B. Comprimidos que contienen risedronato y EDTA

La suspensión de recubrimiento preparada en la parte A anterior se rocía sobre tabletas de risedronato de 35 mg, cada una de las cuales pesa 500 mg y contiene:

25	Ingredientes activos:	
	Risedronato sódico	35 mg
	Chelante:	
	EDTA diácido	100 mg

Excipientes

Celulosa microcristalina	50 mg
Lactosa secada por aspersión	245 mg
Glicolato sódico de almidón	15 mg
Estearato de magnesio	5 mg

* Esta cantidad se calcula sobre la base de una sal monosódica de etidronato anhidro.

5

Las tabletas que tienen la composición establecida con anterioridad se preparan de la siguiente manera:

10 Pasar el etidronato sódico, EDTA disódico, celulosa microcristalina, lactosa secada por aspersión y glicolato sódico de almidón a través de un molino y agregar en un mezclador equipado con una barra intensificadora. Mezclar aproximadamente diez minutos con la barra intensificadora encendida. Tamizar el estearato de magnesio
15 y agregar en el mezclador. Mezclar por aproximadamente 3 minutos, con la barra intensificadora apagada. Comprimir la mezcla en tabletas utilizando una compresora adecuada.

Ejemplo IX

20 **Tabletas activadas por enzimas bacterianas que contienen etidronato y ácido tartárico**

Las tabletas activadas por enzimas bacterianas que contienen etidronato y ácido tartárico se elaboran preparando una mezcla para tabletas y comprimiéndola.

nn'6/ 137

A. Comprimidos que contienen alendronato y ácido tartárico

Cada tableta de 70 mg de alendronato pesa 5 660 mg y contiene:

Ingredientes activos:	
Alendronato sódico	70.0 mg*
Excipientes	
Goma guar	300.0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	50.0 mg
10 Ácido tartárico	250.0 mg
Ácido esteárico	10 mg

* Esta cantidad se calcula sobre la base anhidra de un trihidrato de ácido alendrónico.

Las tabletas que tienen la composición establecida con anterioridad se preparan de la siguiente 15 manera:

Pasar el alendronato sódico, goma guar, hidroxipropilmetilcelulosa y ácido tartárico a través de un molino y agregar a un mezclador equipado con una barra intensificadora. Mezclar aproximadamente diez minutos con 20 la barra intensificadora encendida. Comprimir la mezcla en perlas sobre una compresora rotativa. Pasar las perlas a través de un molino y recoger. Agregar el ácido esteárico en un mezclador y mezclar por aproximadamente 3 minutos. Comprimir la mezcla en tabletas utilizando una 25 compresora adecuada.

138

Recubrir los comprimidos con las capas descritas en el Ejemplo VI utilizando los mismos métodos para el recubrimiento.

Ejemplo X

5

Tabletas con recubrimiento entérico que contienen alendronato y EDTA

Las tabletas con recubrimiento entérico que contienen alendronato y EDTA se elaboran por medio de la preparación de una composición de recubrimiento y de comprimidos que contienen alendronato y EDTA y aplicando luego esa composición de recubrimiento a esas tabletas.

Una composición de recubrimiento entérico se prepara en forma de una laca que contiene los excipientes siguientes, por tableta:

A. Suspensión de recubrimiento entérico

	Excipientes	
	Eudragit L 30 D-55 [®] (laca húmeda)	220 mg
	(fabricado por Röhm Pharma GmbH and Co. AG, Darmstadt, Alemania)	
20	Trietilcitrate	10 mg
	Talco	10 mg
	Óxido de hierro rojo	0.23 mg
	Emulsión de simeticona	0.2 mg
	Agua purificada	200 mg

25 El recubrimiento entérico se prepara mediante el método siguiente:

117, 57
139

Agregar el talco y el óxido de hierro rojo en una porción de agua purificada y mezclar hasta que esté uniforme. Agregar el trietilcitrato y la emulsión de simeticonea mezclando continuamente. Luego pasar la
5 suspensión de pigmentos obtenida a través de un tamiz o un molino adecuado para desintegrar los aglomerados. Tamizar el Eudragit L 30 D-55[®] y agregar luego a un recipiente adecuado y diluir con una porción del agua purificada. Agregar luego la suspensión de pigmentos a la
10 suspensión de Eudragit diluida y mezclar hasta que esté uniforme.

En una placa de recubrimiento adecuada, calentar las comprimidos (10 k) que contienen alendronato y EDTA, descritas a continuación, hasta aproximadamente 20 a
15 35 °C. Rociar la suspensión de recubrimiento entérico sobre las tabletas, aproximadamente 30 gramos por minuto. Al completar el ciclo de rociado, la temperatura se reduce y las tabletas se retiran y secan a una temperatura de 30 a 35 °C por aproximadamente 1 hora.

20 Aumentar 19 % (sólidos totales) el peso del recubrimiento rociando la composición anterior sobre los comprimidos que contienen alendronato y EDTA preparados en la Parte B incluida a continuación.

B. Comprimidos que contienen alendronato y EDTA

La suspensión de recubrimiento entérico preparada en la parte A anterior se rocía sobre tabletas de alendronato de 70 mg, cada una de las cuales pesa 300 mg y contiene:

Ingredientes activos:	
Alendronato ácido	70 mg
Quelante:	
EDTA disódico	100 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina	115,5 mg
Croscapovidona	5 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
* Esta cantidad se calcula sobre una base de ácido alendrónico.	

Las tabletas que tienen la composición establecida con anterioridad se preparan de la siguiente manera:

Preparar las tabletas tamizando el ingrediente activo del alendronato y la EDTA con la mitad de la celulosa microcristalina en un mezclador de tambores gemelos. Mezclar hasta que esté uniforme. Agregar la mitad del estearato de magnesio y mezclar. Compactar la mezcla a rodillos y moler. Agregar la celulosa microcristalina restante y la croscapovidona y mezclar hasta que esté uniforme. Agregar el estearato de magnesio restante y

00103
141

mezclar hasta que la lubricación sea la adecuada.
Comprimir las tabletas utilizando una compresora rotativa.

Ejemplo XI

3 Tabletas con recubrimiento entérico que contienen
ibandronato y ácido cítrico

Las tabletas con recubrimiento entérico que
contienen ibandronato y ácido cítrico se elaboran por
medio de la preparación de una composición de
10 recubrimiento y de comprimidos que contienen ibandronato
y ácido cítrico y aplicando luego esa composición de
recubrimiento a esas tabletas.

Una composición de recubrimiento entérico se
prepara en forma de una laca que contiene los excipientes
15 siguientes, por tableta:

A. Suspensión de recubrimiento entérico

Excipientes		
	Euragrit L 30 D-55* (base húmeda)	240 mg
	(Fabricado por Rohm Pharma GmbH and Co. AG, Darmstadt, Alemania)	
20	Trietilcitrate	20 mg
	Talco	10 mg
	Dióxido de titanio	1,0 mg
	Emulsión de almidón	1,0 mg
	Agua purificada	250 mg

El recubrimiento entérico se prepara mediante el
25 método siguiente:

11.70
142

Agregar el talco y el dióxido de titanio en una
porción de agua purificada y mezclar hasta que esté
uniforme. Agregar el trietilcitrato y la emulsión de
simeticona mezclando continuamente. Luego pasar la
5 suspensión de pigmentos obtenida a través de un tamiz o un
molino adecuado para desintegrar los aglomerados. Tamizar
el Eudragit L 30 D-55® y agregar luego a un recipiente
adecuado y diluir con una porción del agua purificada.
Agregar luego la suspensión de pigmentos a la suspensión
10 de Eudragit diluida y mezclar hasta que esté uniforme.

En una placa de recubrimiento adecuada, calentar
los comprimidos (10 k) que contienen ibandronato y ácido
citríco, descritos a continuación, hasta aproximadamente
30 a 35 °C. Rociar la suspensión de recubrimiento
15 entérico sobre las tabletas, aproximadamente 20 gramos
por minuto. Al completar el ciclo de rociado, reducir la
temperatura, retirar y secar las tabletas a una
temperatura de 30 a 35 °C por aproximadamente 1 hora.

Aumentar 17 % (sólidos totales) el peso del
20 recubrimiento rociando la composición anterior sobre los
comprimidos que contienen ibandronato y ácido cítrico
preparados en la parte B siguiente.

B. Comprimidos que contienen ibandronato y ácido cítrico

25 La suspensión de recubrimiento entérico
preparada en la parte A anterior se rocía sobre las

110171
143

Tabletas de ibandronato de 100 mg, cada una de las cuales pesa 600 mg y contiene:

	Ingredientes activos:	
5	Ibandronato sódico	100 mg*
	Quelantes:	
	Ácido cítrico	350,0 mg
	Excipientes	
	Celulosa microcristalina	112,5 mg
	Croscopolidona	15,0 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg
	* Esta cantidad se calcula sobre una base de ácido ibandronico.	

10

Las tabletas que tienen la composición establecida con anterioridad se preparan de la siguiente manera:

Preparar las tabletas tamizando el ingrediente
15 activo del ibandronato y el ácido cítrico con la mitad de la celulosa microcristalina en un mezclador de tambores gemelos. Mezclar hasta que esté uniforme. Agregar la mitad del estearato de magnesio y mezclar. Compactar la mezcla a rodillos y moler. Agregar la celulosa microcristalina
20 restante y la croscopolidona y mezclar hasta que esté uniforme. Agregar el estearato de magnesio restante y mezclar hasta que la lubricación sea la adecuada. Comprimir las tabletas utilizando una compresora rotativa.

Ejemplo XII

144
00172

Tabletas con recubrimiento entérico que contienen
risedronato y EDTA

5 Las tabletas con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA se elaboran por medio de la preparación de una composición de recubrimiento y de comprimidos que contienen risedronato y EDTA y aplicando luego esa composición de recubrimiento a esas tabletas.

10 Una composición de recubrimiento entérico se prepara en forma de una laca que contiene los excipientes siguientes, por tableta:

A. Suspensión de recubrimiento entérico

15	Excipientes	
	Eudragit S100 [®] (base seca)	12,9 mg
	(fabricado por Rohm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania)	
	Polialato de dibutilo	2,53
	Talco	3,54 mg
	Óxido de hierro rojo	1,37 mg
	Alcohol isopropílico	115,7 mg
	Acetona	24,74 mg
20	Agua purificada	3,1 mg

El recubrimiento entérico se prepara mediante el método siguiente:

25 Combinar el agua purificada, aproximadamente 50 % del alcohol isopropílico y el Eudragit S100 mientras se mezcla para formar una solución. Después de mezclar por

60 minutos como mínimo, agregar la acetona, el ftalato de dibutilo y el alcohol isopropílico restante mientras se mezcla. Continuar mezclando durante el resto de la preparación. Agregar el óxido férrico y el talco en la solución y mezclar la suspensión resultante por una hora como mínimo. Mezclar la solución de recubrimiento una hora como mínimo antes de la producción. Transferir las tabletas a la placa de recubrimiento y precalentar moviendo de vez en cuando. Recubrir las tabletas utilizando un proceso de recubrimiento en placa típico hasta que se haya aplicado la cantidad necesaria de la solución de recubrimiento. Enfriar las tabletas y recoger en recipientes adecuados.

Aumentar 8,5 % (sólidos totales) el peso del recubrimiento rociando la composición anterior sobre los comprimidos que contienen risedronato y EDTA preparados en la Parte B incluida a continuación.

B. Comprimidos que contienen risedronato y EDTA

La suspensión de recubrimiento entérico preparada en la parte A anterior se rocía sobre las tabletas de risedronato de 35 mg, cada una de las cuales pesa 240 mg y está preparada de conformidad con el Ejemplo IB.

Ejemplo XII:

Cápsulas que contienen glóbulos con recubrimiento entérico

Las cápsulas que contienen glóbulos con recubrimiento entérico se preparan elaborando glóbulos con recubrimiento entérico y encapsulándolos en una cápsula de gelatina. Los glóbulos consisten en esferas inertes de azúcar recubiertas con una película polimérica que contiene risedronato y EDTA y se preparan por medio del procedimiento descrito en la parte A siguiente. Agregar un recubrimiento entérico a los glóbulos utilizando el procedimiento descrito en la parte B siguiente.

13 A. Glóbulos recubiertos con risedronato y EDTA

Componente	mg/cápsula
Risedronato sódico	10*
EDTA disódico	100
Esferas de azúcar, malla 20-35	115.6
Hidroxipropilmetilcelulosa	25
15 Polietilenglicol 3350	2.5
Agua purificada	700
* Esta cantidad se refiere a la base de una sal monobásica de risedronato anhidro.	

Los glóbulos recubiertos con risedronato y EDTA se preparan de la siguiente manera:

20 Calentar el agua purificada y agregar lentamente la hidroxipropilmetilcelulosa. Cuando la hidroxipropilmetilcelulosa se dispersó, agregar el polietilenglicol y dejar enfriar la solución hasta 32 °C como máximo. Pasar luego el risedronato y EDTA a través
25 de un molino, si es necesario, para desintegrar cualquier

00125 148

aglomerado y luego mezclar con la solución polimérica hasta que esté uniforme.

Calentar las esferas de azúcar en una columna de recubrimiento adecuada hasta aproximadamente 35 °C y rociar el risedronato y la suspensión de recubrimiento de EDTA preparada con anterioridad aplicando un recubrimiento que aumenta 136 % el peso de los glóbulos. Al completar el ciclo de rociado, apagar el aire y enfriar los glóbulos hasta temperatura ambiente.

10 B. Glóbulos con recubrimiento entérico

Componente	mg/capsula
Glóbulos recubiertos con Risedronato sódico y EDTA- (preparados en la Parte A anterior)	273.2
Eudragit L 30 D-55® (base húmeda)	106
Talco USP	16.5
Citrato de trietilo NF	3.2
Emulsión de simeticona USP	2.1
Óxido férrico amarillo NF	0.04
Agua purificada	225

Agregar el talco y el óxido férrico amarillo en una porción del agua purificada y mezclar hasta que esté uniforme. Agregar el citrato de trietilo y la emulsión de simeticona mezclando en forma continua. Luego pasar la suspensión de pigmentos obtenida a través de un tamiz o un molino adecuado para desintegrar los aglomerados. Tamizar el Eudragit L 30 D-55® y agregar luego a un recipiente adecuado y diluir con una porción del agua

purificada. Agregar luego la suspensión de pigmentos a la suspensión de Eudragit diluida y continuar mezclando.

Calentar los glóbulos recubiertos con risedronato y EDTA en una columna de recubrimiento adecuada hasta la temperatura adecuada. Rociar sobre los glóbulos la suspensión de recubrimiento entérico que contiene la composición descrita en la parte B. Cuando el ciclo de rociado se completa, apagar el aire. Almacenar los glóbulos recubiertos a una temperatura de 25 a 30 °C por 12 horas como mínimo antes de encapsular. Encapsular los glóbulos en una cápsula de gelatina de cubierta dura utilizando una carga adecuada para ella.

Ejemplo XIV

15 Tabletas con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA

Las tabletas con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA se elaboran por medio de la preparación de una composición de recubrimiento y de comprimidos que contienen risedronato y EDTA y aplicando 20 luego esa composición de recubrimiento a esas tabletas.

Una composición de recubrimiento entérico se prepara en forma de una laca que contiene los excipientes siguientes, por tableta:

25 A. Suspensión de recubrimiento entérico

07178 149

Ingredientes:

	Eudragit L 30 D-55* (base húmeda)	47.8 mg
	(fabricado por Röhm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania)	
	Trietilcitrate	2.15 mg
	Talco	7.17 mg
	Óxido de hierro rojo	5.07 mg
5	Emulsión de simeticona (30 %)	5.14 mg
	Polisorbato 80	5.14 mg
	Agua purificada	102.6 mg

El recubrimiento entérico se prepara mediante el método siguiente:

- 10 Preparar una suspensión de pigmentos agregando polisorbato 80, óxido férrico molido y talco en aproximadamente dos tercios del agua purificada mientras se mezcla. Mezclar la suspensión dos horas o más. Agregar la emulsión de simeticona al 30 % y el agua restante en
- 15 la suspensión de pigmentos y mezclar por 45 minutos como mínimo. Combinar la solución de Eudragit L30 D-55* y el citrato de trietilo y mezclar por 45 minutos como mínimo. Agregar luego la suspensión de pigmentos en la solución de Eudragit y mezclar por 30 a 60 minutos. Tamizar la
- 20 suspensión de recubrimiento obtenida y mezclar durante el proceso de recubrimiento. Transferir las tabletas a la placa de recubrimiento y precalentar moviendo de vez en cuando. Recubrir las tabletas se recubren utilizando un proceso de recubrimiento en placa típico hasta que se
- 25 haya aplicado la cantidad necesaria de la solución de

recubrimiento. Enfríar las tabletas y recoger en recipientes adecuados.

Aumentar 10 % (sólidos totales) el peso del recubrimiento rociando la composición anterior sobre los comprimidos que contienen risedronato y EDTA preparados en la parte B siguiente.

La suspensión de recubrimiento entérico preparada en la parte A anterior se rocía sobre las tabletas de risedronato de 35 mg, cada una de las cuales pesa 240 mg y está preparada de conformidad con el Ejemplo 13.

Ejemplo XV

Cápsulas blandas de gelatina con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA discóico

Las cápsulas con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA se elaboran por medio de la preparación de una composición de recubrimiento y de cápsulas blandas de gelatina que contienen risedronato y EDTA y aplicando luego esa composición de recubrimiento en esas cápsulas blandas de gelatina.

Una composición de recubrimiento entérico se prepara en forma de una laca que contiene los excipientes siguientes, por tableta:

01128 151

A. Suspensión de recubrimiento entérico

	Excipientes	
	Eudragit L 30 D-55® (base húmeda)	230.0 mg
	(fabricado por Röhm Karyn GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania)	
5	ftalato de dibutilo	10.0 mg
	Talco	30.0 mg
	Óxido de hierro rojo	0.25 mg
	Emulsión de simeticona (30 %)	0.50 mg
	Polisorbato 80	0.60 mg
	Agua purificada	350 mg

10 El recubrimiento entérico se prepara mediante el método siguiente:

Preparar una suspensión de pigmentos agregando polisorbato 80, óxido férrico molido y talco en aproximadamente dos tercios del agua purificada mientras se

15 mezcla. Mezclar la suspensión dos horas o más. Agregar la emulsión de simeticona al 30 % y el agua restante en la suspensión de pigmentos y mezclar por 45 minutos como mínimo. Combinar la solución de Eudragit L 30 D-55 y ftalato de dibutilo y mezclar por 45 minutos como mínimo.

20 Agregar luego la suspensión de pigmentos en la solución de Eudragit y mezclar por 30 a 60 minutos. Tamizar la suspensión de recubrimiento obtenida y mezclar durante el proceso de recubrimiento. Transferir las cápsulas de gelatina blanda a la placa de recubrimiento y precalentar

25 moviendo de vez en cuando. Recubrir las cápsulas blandas de gelatina utilizando un proceso de recubrimiento en placa

152
nn'88

típico hasta aplicar la cantidad necesaria de solución.
Enfriar las cápsulas y recoger en recipientes adecuados.

Aumentar 13 % (sólidos totales) el peso del recubrimiento rociando la composición anterior sobre las cápsulas de gelatina que contienen risedronato y EDTA preparadas en la parte B siguiente.

B. Cápsulas blandas de gelatina que contienen risedronato y EDTA

10 Rociar la suspensión de recubrimiento entérico preparada en la parte A anterior sobre cápsulas blandas de gelatina que contienen 50 mg, cada una de las cuales pesa 764 mg y contiene:

15	Composición de carga	
	Risedronato sódico	50 mg*
	Macrogol-6 glicéridos de oleilo	170 mg
	Dióxido de silicio coloidal	5 mg
	EDTA dihidrato	125 mg
	Total	350 mg
	Composición de la cubierta de gel	
	Gelatina	129,4 mg
20	Glicerina	44,1 mg
	Sorbitol líquido anhidrizado (sorbitol especial, 75 %)	27,1 mg
	Agua purificada	17,1 mg
	Dióxido de titanio	1,0 mg
	FMAC rojo núm. 40, E129	0,34 mg
	FMAC azul núm. 2, E132	0,30 mg
	Total	214 mg
25	Peso total de la cápsula	764 mg

* Esta cantidad se calcula sobre la base de una sal monosódica de risedronato anhídrido.

1113
153

Las cápsulas blandas de gelatina que tienen la composición anterior se preparan de la manera siguiente:

Agregar los Macrogol-6 glicéridos de oleilo en un tanque de suspensión equipado con un mezclador superior. Pasar el risedronato sódico, EDTA disódico y dióxido de silicio coloidal a través de un molino y agregar en los Macrogol-6 glicéridos de oleilo mezclando continuamente. Mezclar por aproximadamente 60 minutos. Eliminar el aire de la mezcla de modo que esté lista para cargar dentro de las cápsulas. Mezclar para combinar la glicerina, el sorbitol especial y el agua purificada en un recipiente al vacío calentado. Aplicar calor hasta que la temperatura alcance como mínimo 80°C, luego agregar la gelatina y mezclar por 75 minutos. Revisar la masa de gel para verificar que las partículas están completamente disueltas. Si es necesario continuar calentando y mezclando hasta que no se observen partículas sin disolver. Eliminar el aire de la masa de gel, luego agregar el dióxido de titanio, FD&C rojo núm. 40 y FD&C azul núm. 1 mezclando en forma continua. Descargar la masa de gel en tanques específicos calentados para su procesamiento posterior. Encapsular luego el material de carga en una cápsula de gelatina blanca.

Tableta con recubrimiento entérico para liberar ácido
cítrico en el yeyuno y risedronato en el colon ascendente

5 Preparar una tableta estratificada con recubrimiento entérico que contiene risedronato sódico en una capa y ácido cítrico en otra capa de modo que el ácido cítrico se libere en el yeyuno y el risedronato en el colon ascendente. Preparar la tableta de conformidad
10 con el método siguiente:

Capa activa:		
Componente	mg/tableta	
Risedronato sódico	50 mg*	
Hidroxipropilmetilcelulosa	100 mg	
Almidón 1500	90 mg	
15 Celulosa microcristalina	50 mg	
Ácido esteárico	10 mg	
Agua purificada	60 mg	
* Esta cantidad se calcula sobre la base de una sal monosódica de risedronato anhidro.		

Granular en húmedo una mezcla de risedronato
20 sódico, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón 1500 y celulosa microcristalina en un mezclador de alto esfuerzo cortante con agua purificada. Tamizar luego la granulación y secar a 30 °C por 12 horas. Agregar luego el ácido esteárico y mezclar en un mezclador de bajo
25 esfuerzo cortante hasta que esté uniforme y descargar la granulación en un tambor de fibra.

155
nº 108

Capa de ácido cítrico:

Componente	mg/tableta
Ácido cítrico	150 mg
Lactosa hidratada	100 mg
Polivinilpirrolidona	10 mg
Celulosa microcristalina	50 mg
Ácido esteárico	10 mg
Agua purificada	60 mg

5

Granular en húmedo una mezcla de ácido cítrico, lactosa, polivinilpirrolidona y celulosa microcristalina en un mezclador de alto esfuerzo cortante con agua purificada. Tamizar luego la granulación y secar a 30 °C por 12 horas. Agregar luego el ácido esteárico y mezclar en un mezclador de bajo esfuerzo cortante hasta que esté uniforme y descargar la granulación en un tambor de fibra. Comprimir las tabletas a un peso de 620 mg en una compresora de capas.

10

15

El recubrimiento entérico tiene la composición siguiente por tableta:

Componente	mg/tableta
Eudragit L100®	62
Trietilcitrato	12,5
Alcohol isopropílico	600
Agua purificada	100

20

Agregar el citrato de trietilo en el agua purificada y el alcohol isopropílico mezclando continuamente. Agregar el Eudragit L 100® mezclando continuamente. En una placa de recubrimiento adecuada, calentar los comprimidos estratificados (10 k) que

25

nnio
156

contienen el risedronato en una capa y el ácido cítrico en otra capa hasta aproximadamente 30 a 35 °C. Rociar la suspensión de recubrimiento entérico sobre las tabletas, aproximadamente 50 gramos/minuto. Al completar el ciclo de rociado, la temperatura se reduce y las tabletas se retiran y secan a una temperatura de 30 a 35 °C por aproximadamente 1 hora.

Ejemplo XVII

10 A una mujer de 65 k con un diagnóstico de osteoporosis postmenopáusica se le indicó tomar una vez a la semana la forma de dosificación por vía oral con recubrimiento entérico del Ejemplo 1 que comprende 35 mg de risedronato y 100 mg de EDTA disódico. La paciente
15 ingirió la forma de dosificación por vía oral con el desayuno una vez a la semana. A los dos años se hizo una biopsia del hueso de la cresta ilíaca que reveló un aumento en el grosor medio de las unidades de remodelación, en comparación con la biopsia que contenía
20 los valores iniciales.

Ejemplo XVIII

A un hombre de 70 k con un diagnóstico de cáncer de próstata y recambio óseo alto se le indicó tomar una vez
25 a la semana la forma de dosificación por vía oral con recubrimiento entérico del Ejemplo 1 que comprende 35 mg de

no 10
157

risedronato y 150 mg de ácido cítrico. El paciente ingirió la forma de dosificación por vía oral una vez a la semana inmediatamente antes de irse a dormir. El paciente no experimentó irritación del tracto GI superior ni malestar.

3 Ejemplo XIX

Se realiza un estudio randomizado, abierto, de dosis única, unicéntrico, de 8 tratamientos, en grupos paralelos para comparar la absorción de tabletas administradas por vía oral, de risedronato sódico y liberación inmediata en ayunas con el risedronato sódico más EDTA en ayunas y con alimentos suministrado en distintos lugares del tracto GI inferior. El estudio se basa en un período de 72 horas.

15 Se administran los tratamientos siguientes a los grupos de tratamiento A-H:

Grupo de tratamiento	Cantidad de sujetos	Dosis	Suministro/Estado
A	10	Tableta de risedronato sódico de 35 mg	Estómago/en ayunas
B	10	35 mg de risedronato sódico + 100 mg de EDTA disódico	yeyuno/en ayunas
C	10	35 mg de risedronato sódico + 100 mg de EDTA disódico	yeyuno/con alimentos
D	10	35 mg de risedronato sódico + 100 mg de EDTA disódico	íleon terminal/en ayunas
E	10	35 mg de risedronato sódico + 100 mg de EDTA disódico	íleon terminal/con alimentos

159
no. 1/68

F	10	35 mg de risedronato sódico + 100 mg de EDTA disódico	colon ascendente/en ayunas
G	10	35 mg de risedronato sódico + 100 mg de EDTA disódico	colon ascendente/con alimentos
H	10	35 mg de risedronato sódico + 100 mg de EDTA disódico	colon descendente/en ayunas

La dosis en ayunas se administra a la mañana después que los sujetos ayunaron durante toda la noche. Los sujetos no ingieren alimentos hasta que el medicamento se libera en el sitio especificado.

La dosis con alimentos (grupos de tratamiento C, E y G) se administra aproximadamente 3 horas después que los sujetos ingirieron un desayuno liviano, momento en el cual toman el medicamento de estudio. Una vez que el medicamento de estudio pasó por el estómago, los sujetos inmediatamente toman el desayuno. No ingieren otro alimento hasta que pasan 2 horas posteriores a la liberación del medicamento en el sitio específico.

Proporción de recuperación urinaria en ayunas/con alimentos para distintos sitios de liberación

Lugar de liberación	Proporción de recuperación urinaria (% de dosis) en ayunas/con alimentos
Yeyuno	0.969
Ileon	1.131
Colon ascendente	1.566

nn17
159

Una proporción cercana a 1 indica que la absorción es la misma con alimentos o en ayunas.

Ejemplo XX

5 Tabletas con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA

Las tabletas con recubrimiento entérico que contienen risedronato se preparan por un método similar al descrito en el Ejemplo I. Una preparación de
10 recubrimiento se elabora de la siguiente manera.

A. Suspensión de recubrimiento entérico

	Ingredientes:	
	Eudragit PS30C (base húmeda)	57.6 mg
	Eudragit PS30C (base seca)	17.3 mg
15	Trietilcitrate	2.46 mg
	Talco	5.18 mg
	Óxido de hierro rojo	0.97 mg
	Emulsión de simeticona (30 %)	0.21 mg
	Polisorbato 80	0.15 mg
	Agua purificada	162.1 mg

20 Preparar una suspensión de pigmentos agregando polisorbato 80, óxido férrico molido y talco en aproximadamente dos tercios del agua purificada mientras se mezcla. Mezclar la suspensión dos horas o más. Agregar
la emulsión de simeticona al 30 % y el agua restante en
25 la suspensión de pigmentos y mezclar por 45 minutos como mínimo. Combinar la solución de Eudragit PS30C y el

160
87196

trietileitrato y mezclar por 45 minutos como mínimo. Agregar luego la suspensión de pigmentos en la solución de Eudragit y mezclar por 30 a 60 minutos. Tamizar la suspensión de recubrimiento obtenida y mezclar durante el
5 proceso de recubrimiento.

Transferir los comprimidos de risedronato descritos en el Ejemplo I a la placa de recubrimiento y precalentarlos moviendo de vez en cuando. Recubrir los comprimidos con la suspensión de recubrimiento entérico
10 utilizando un proceso en placa típico hasta aplicar el recubrimiento necesario.

Las partes relevantes de todos los documentos citados se incluyen en la presente como referencia; la mención de cualquier documento no debe interpretarse como
15 admisión de que constituye una industria anterior con respecto a la presente invención.

Si bien se han ilustrado y descrito realizaciones particulares de la presente invención, será evidente para los experimentados en la industria que
20 pueden hacerse diversos cambios y modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. Se ha pretendido, por consiguiente, abarcar en las reivindicaciones anexas todos los cambios y modificaciones dentro del alcance de la invención.

161
no. 23

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación por vía oral de un bifosfonato que comprende una cantidad segura y eficaz de una composición farmacéutica que se caracteriza porque contiene:

- (a) De aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un agente quelante; y
- (b) un mecanismo de liberación retardada para suministrar el bifosfonato y el agente quelante en el tracto gastrointestinal inferior.

2. La forma de dosificación por vía oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el bifosfonato se selecciona de risedronato, alendronato, pamidronato, tiludronato, cimadronato, ibandronato, clodronato, zoledronato y las sales, ésteres, hidratos, polimorfos, hemihidratos, solvatos y combinaciones de éstos, preferentemente caracterizada porque el bifosfonato es risedronato.

3. La forma de dosificación por vía oral de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada además porque el agente quelante se selecciona de ácido tetraacético etilendiamina (EDTA), ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, hexametáfosfato de sodio, sus

162
nn+96

sales y combinaciones de éstos, con preferencia, se
selecciona de EDTA, ácido cítrico, hexametáfosfato de
sodio y combinaciones de éstos, con mayor preferencia
caracterizada además porque el agente quelante es EDTA
5 disódico.

4. La forma de dosificación por vía oral de
conformidad con cualquiera de las reivindicaciones
precedentes, caracterizada además porque el medio de
liberación retardada del bifosfonato y del agente
10 quelante en el tracto gastrointestinal inferior se
selecciona del grupo que comprende sistemas de suministro
activados por el pH, sistemas de suministro activados por
enzimas bacterianas, sistemas de suministro tiempo
dependientes y mezclas de éstos.

5. La forma de dosificación oral de
conformidad con cualquiera de las reivindicaciones
precedentes, caracterizada además porque el medio para la
liberación retardada es un sistema de suministro activado
por el pH, preferentemente el sistema de suministro
20 activado por el pH comprende un recubrimiento entérico
que suministra el bifosfonato y el agente quelante al
tracto gastrointestinal inferior.

6. La forma de dosificación por vía oral de
conformidad con cualquiera de las reivindicaciones
25 precedentes, que además comprende una formulación de
liberación prolongada para que el bifosfonato y el agente

163
nn 121

quelante se liberen por un periodo determinado de tiempo comenzando en el intestino delgado y continuando a través de él hasta el intestino grueso.

7. La forma de dosificación por vía oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque el bifosfonato y el agente quelante se liberan en una cantidad específica de bolos.

8. La forma de dosificación por vía oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque el agente quelante y el bifosfonato se liberan por separado en distintos lugares dentro del tracto gastrointestinal inferior.

9. La forma de dosificación por vía oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque la composición farmacéutica está compuesta de 0,5 % al 75 % de risedronato y de 25 % al 95,5 % de excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. Una forma de dosificación por vía oral de un bifosfonato que comprende una cantidad segura y eficaz de una composición farmacéutica que se caracteriza porque contiene:

(a) Risedronato;

(b) de 25 mg a 500 mg de EDTA disódico; y

(c) un recubrimiento entérico que libera el bifosfonato y la EDTA en el tracto gastrointestinal inferior de un mamífero.

11. La forma de dosificación por vía oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque el recubrimiento entérico proporciona la liberación del bifosfonato y del EDTA en el intestino grueso.

12. La forma de dosificación por vía oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se utiliza en el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por el metabolismo anormal de calcio y fósforo, con preferencia, la enfermedad se selecciona de osteoporosis, enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo, hipercalcemia asociada con malignidad y metástasis ósea osteolítica, con mayor preferencia, la enfermedad es osteoporosis.

13. La forma de dosificación por vía oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque la forma de dosificación por vía oral se administra de acuerdo con un programa continuo que tiene un intervalo de dosificación seleccionado del grupo que comprende dosificación diaria, semanal, de tres veces por mes, de dos veces por mes, preferentemente, la forma de dosificación por vía oral se administra semanalmente.

14. La forma de dosificación por vía oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque la forma de dosificación por vía oral se administra a un paciente con alimentos o en ayunas.

15. Un estuche caracterizado porque contiene:

(a) Una o más formas de dosificación por vía oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes; y

10 (b) medios para facilitar el cumplimiento.

16. El estuche de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende una o más dosis unitarias de un nutriente.

RESUMEN DE LA INVENCION

Las formas de dosificación por vía oral de un
 bifosfonato, compuestas de una cantidad segura y eficaz
 5 de una composición farmacéutica que comprende un
 bifosfonato, un agente quelante y los medios para liberar
 el bifosfonato y el agente quelante en forma retardada en
 el tracto gastrointestinal inferior suministran la
 composición farmacéutica al tracto gastrointestinal
 10 inferior del mamífero y la absorción farmacéuticamente
 eficaz del bifosfonato con alimentos o bebidas o en
 ayunas. La presente invención prácticamente mitiga la
 interacción entre los bifosfonatos y los alimentos o
 bebidas; esa interacción hace que el ingrediente activo
 15 del bifosfonato no esté disponible para la absorción. Por
 consiguiente, la forma de dosificación por vía oral
 obtenida puede administrarse con alimentos o en ayunas.
 Además, la presente invención suministra el bifosfonato y
 del agente quelante al tracto GI inferior, prácticamente
 20 aliviando la irritación del tracto GI superior asociada a
 las terapias con bifosfonato. Estos beneficios
 simplifican los regímenes de tratamiento que antes eran
 complejos y permiten que el paciente cumpla adecuadamente
 con las terapias con bifosfonato.

16^{ra}

Folios 200, 201 y 202
- Extracto Publicación
- Tarjetas Transmisiones

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◇ Descripción de la invención ☒
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

22 NOV. 2006

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

169

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 204

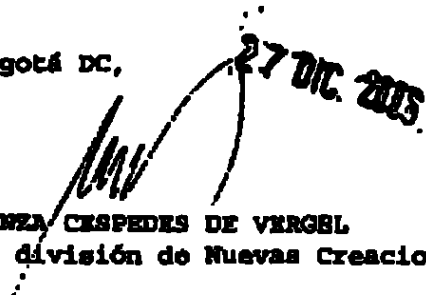
2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	06 118222
	Solicitud internacional	
	Fecha inicio fase nacional	
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2385
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,


ALIX CARMONA CRESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

salvando

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Initial Application No
PCT/US2005/012537

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/20 A61K31/675 A61K31/00 A61K9/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that each document is included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPD-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97/44017 A (MERCK & CO., INC; KATDARE, ASHOK, V; KRAMER, KENNETH, A; GARDNER, COLI) 27 November 1997 (1997-11-27) the whole document page 2, lines 6-19 page 5, lines 3-22 page 5, line 33 - page 6, line 2 examples claims 1,4,8-12 -/-	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *B* earlier document but published on or after the international filing date
- *C* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* documents relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 November 2005

Date of mailing of the international search report

07/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 16 Patenthaus 2
Al - 2280 HV Rijnsdijk
Tel. (+31-70) 340-2000, Tx. 31 651 600 01,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Luangkhot, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Applicant No.
PC/US2005/012537

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Details of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/61111 A (ASTRAZENECA AB; LINDFORS, LENNART; LOEFROTH, JAN-ERIK; SJOEGREN, SVEN;) 19 October 2000 (2000-10-19) the whole document page 3, lines 1-25 page 4, lines 5-12, 31 page 6, lines 1, 5, 21 page 11, lines 11-14 claim 9	1-16
Y	US 5 462 932 A (BRENNER ET AL) 31 October 1995 (1995-10-31) the whole document column 1, lines 58-62 column 2, lines 1-11 column 3, line 61 - column 4, line 11 column 5, lines 30-52 claims 1, 11	1-16
Y	LIN, CHE, DUGGAN: "Factors Affecting Oral Absorption of Alendronate, a Potent Antiresorptive Bisphosphonate in Rats" PHARMACEUTICAL RESEARCH. OCT 1991, vol. 8, no. 10 Suppl, October 1991 (1991-10), page 5273, XP009067362 Sixth annual meeting and exposition, American Association of Pharmaceutical Scientists. November 17-21, 1991, Washington, D.C. Abstracts. ISSN: 0724-8741 abstract	1-16
Y	WO 93/09785 A (PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS, INC) 27 May 1993 (1993-05-27) the whole document page 1, lines 5-18 page 8, line 32 - page 9, line 22 page 11, lines 14-30 page 18, line 18 - page 21, line 8 claims 1-3; examples 1, 3	1-16
Y	US 5 431 920 A (BECHARD ET AL) 11 July 1995 (1995-07-11) the whole document column 1, lines 6-22 column 2, lines 22-32 column 5, line 15 - column 8, line 14 claims 1, 2; examples	1-16

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/012537

C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
Y	US 6 676 965 B1 (LULLA AMAR ET AL) 13 January 2004 (2004-01-13) the whole document column 3, lines 39-50 column 5, lines 2-18; claim 1	1-16
Y	WO 01/32185 A (CIPLA LTD; LULLA, AMAR; MALHOTRA, GEENA; BUGTANI, CHILLOO) 10 May 2001 (2001-05-10) the whole document page 2, paragraph 2-4 page 4, paragraph 2-3 page 5, paragraph 2 examples 4,5 claims 1,2	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Application No
PCT/US2005/012537

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9744017	A	27-11-1997	AT 256456 T 15-01-2004
		AU 712710 B2 11-11-1999	
		AU 3005397 A 09-12-1997	
		CA 2254060 A1 27-11-1997	
		DE 69726879 D1 29-01-2004	
		DE 69726879 T2 14-10-2004	
		EP 0939624 A1 08-09-1999	
		ES 2210529 T3 01-07-2004	
		HK 1019555 A1 30-04-2004	
		JP 2000511178 T 29-08-2000	
WO 0061111	A	19-10-2000	AU 4161900 A 14-11-2000
		CA 2364659 A1 19-10-2000	
		EP 1171097 A1 16-01-2002	
		JP 2002541185 T 03-12-2002	
		NO 20014895 A 10-12-2001	
		NZ 514478 A 30-01-2004	
		ZA 200108260 A 08-01-2003	
US 5462932	A	31-10-1995	AT 222495 T 15-09-2002
		AU 691634 B2 21-05-1998	
		AU 2901095 A 06-12-1995	
		CA 2190148 A1 23-11-1995	
		CN 1148341 A 23-04-1997	
		CY 2336 A 06-02-2004	
		CZ 9603367 A3 11-06-1997	
		DE 69527842 D1 26-09-2002	
		DE 69527842 T2 10-04-2003	
		DK 759757 T3 07-10-2002	
		DZ 1884 A1 17-02-2002	
		EP 0759757 A1 05-03-1997	
		ES 2180646 T3 16-02-2003	
		FI 964593 A 15-11-1996	
		HK 1009245 A1 29-11-2002	
		HR 950293 A1 30-04-1997	
		HU 76317 A2 28-08-1997	
		IL 113651 A 17-08-1999	
		JP 10504020 T 14-04-1998	
		NO 964864 A 15-11-1996	
		NZ 289231 A 27-04-1998	
		PL 320614 A1 13-10-1997	
		PT 759757 T 29-11-2002	
		RU 2176507 C2 10-12-2001	
		SK 147796 A3 09-07-1997	
		TH 402501 B 21-08-2000	
		NO 9531203 A1 23-11-1996	
		ZA 9503960 A 19-01-1996	
WO 9309785	A	27-05-1993	AT 195075 T 15-08-2000
		AU 661080 B2 13-07-1995	
		AU 3060492 A 15-06-1993	
		BR 9206797 A 31-10-1995	
		CA 2122479 A1 27-05-1993	
		CZ 9401230 A3 16-11-1994	
		DE 69231313 D1 07-09-2000	
		DE 69231313 T2 15-03-2001	
		DK 613373 T3 04-09-2000	
		EP 0613373 A1 07-09-1994	

Form PCT/ISA/IB (patent family members) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No
PCT/US2005/012537

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9309785	A	ES 2149781 T3	16-11-2000
		FI 942366 A	20-05-1994
		GR 3034373 T3	29-12-2000
		HU 67681 A2	28-04-1995
		JP 7501073 T	02-02-1995
		JP 2005255887 A	22-09-2005
		KR 274734 B1	15-12-2000
		NO 941894 A	19-07-1994
		NZ 245214 A	28-05-1999
		PT 101085 A	28-02-1994
		RU 2120798 C1	27-10-1998
		SK 59594 A3	08-03-1995
		US 5622721 A	22-04-1997
US 5431920	A 11-07-1995	AU 681700 B2	04-09-1997
		AU 7735794 A	10-04-1995
		CA 2170537 A1	30-03-1995
		WO 9508331 A1	30-03-1995
		EP 0720480 A1	10-07-1996
		JP 9504276 T	28-04-1997
US 6676965	B1 13-01-2004	NONE	
WO 0132185	A 10-05-2001	AU 2127200 A	14-05-2001