

Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

104
✓
UP
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-118248- -00006-0000

Fecha: 2008-09-25 12:28:14 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 329 CTOINFORMACION Folios: 46

Referencia : Expediente N° 07 118.248

Asunto : Alcance a la Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE ACIDO IBANDRONICO O UNA SAL O UN HIDRATO FARMACÉUTICO ACEPTABLE DEL MISMO, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DICHA COMPOSICIÓN MEDIANTE COMPRESIÓN DIRECTA FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN Y PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DICHAS FORMULACIONES"

Solicitante : LABORATORIO ELEA S.A. C.I.F.Y A..

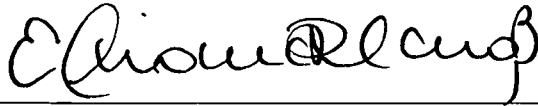
Opositora : GYNOPHARM S.A.

**Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 593 del 27 de junio de 2008**

Yo, **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de mi firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** doy alcance a la oposición presentada ante esa Superintendencia dentro de los términos legales, en la tarde de ayer vía fax. Lo anterior con el objeto de allegar toda la documentación original, para que sea tenida en cuenta dentro del trámite de la solicitud de la referencia.

Adjunto colilla de recibido a satisfacción del fax en la que consta la presentación dentro del término de ley.

Cordial Saludo,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

SENDING REPORT

07-118248

106

Sep. 24 2008 09:06PM

YOUR LOGO : OPTIMUM TECHNOLOGIES

YOUR FAX NO. : +571-6 12 19 79

NO.	OTHER FACSIMILE	START TIME	USAGE TIME	MODE	PAGES	RESULT
01	<FAX # NOT AVAIL.>	Sep. 24 08:47PM	19'30	SND	17	OK

3505220

TO TURN OFF REPORT. PRESS 'MENU' #04.
THEN SELECT OFF BY USING '+' OR '-'.
FOR FAX ADVANTAGE ASSISTANCE, PLEASE CALL 1-800-HELP-FAX (435-7329).

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 07-118248

Solicitante: LABORATORIO ELEA S.A. C.F.E.Y.A

Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Título de la nueva creación o denominación del signo: "COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA PARA ADMINSTRACION ORAL DE ACIDO IBANDRONICO O UN ASAL O UN HIDRATO FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO, PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DICHA COMPOSICION MEDIANTE COMPRESION DIRECTA FORMULACIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN Y PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DICHAS FORMULACIONES". **593**

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: GYNOPHARM S.A	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CALLE 80 No. 78B -201	C.C. ☐	NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: BARRANQUILLA	Cual _____	
	Teléfono: (571)3719900 Fax: (571)3730818	Número 802.006.279-4	
	E-mail: _____		
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CARRERA 13 No. 119-95 104	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono: (571) 2131213 Fax: (571) 6121979	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: negocios@optimum-co.com	Cual _____	
		Número 51'975.664 TP 83823	

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Causal: Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Signo opositor: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Justificación: _____

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA: _____

Eliana R. Moreno Bohorquez

C.C. 51.975.664

TP. 83823

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 07 118.248

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA PARA
ADMINISTRACIÓN ORAL DE ACIDO IBANDRONICO O
UNA SAL O UN HIDRATO FARMACÉUTICO
ACEPTABLE DEL MISMO, PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN DE DICHA COMPOSICIÓN MEDIANTE
COMPRESIÓN DIRECTA FORMULACIONES
FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN Y
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DICHAS
FORMULACIONES"

Solicitante : LABORATORIO ELEA S.A. C.I.F.Y A..

Opositora : GYNOPHARM S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 593 del 27 de junio de 2008

Yo, **ELLANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y

domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE ACIDO IBANDRONICO O UNA SAL O UN HIDRATO FARMACÉUTICO ACEPTABLE DEL MISMO, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DICHA COMPOSICIÓN MEDIANTE COMPRESIÓN DIRECTA FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN Y PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DICHAS FORMULACIONES", cuyo titular es *LABORATORIO ELEA S.A. C.I.F.Y A.*, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular ibandronato. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 8 de noviembre de 2007 y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 593 del 27 de junio de 2008.
- 2.2. La solicitud colombiana 07 118248 objeto de la presente oposición, se refiere a una composición farmacéutica sólida en forma de dosificación unitaria para administración oral de ácido ibandrónico, obtenida mediante un proceso de compresión directa, que comprende 30 a 37% en peso de ácido ibandrónico o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un diluyente en una cantidad de aproximadamente 55 a 65% en peso, al menos un agente desintegrante en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 1,5% en peso y al menos un lubricante en una cantidad de aproximadamente 4,5 a 5,5% en peso. La invención también comprende un proceso de compresión directa para preparar dichas composiciones así como las formulaciones farmacéuticas recubiertas que comprenden dichas composiciones y un proceso para preparar dichas formulaciones farmacéuticas recubiertas.
- 2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- “Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- “No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz



de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: ES2043622T publicada el 1 de enero de 1994.
- D2: ES2291749 publicada el 23 de noviembre de 2005.
- D3: ES2150979T publicada el 16 de diciembre de 2000.

2.5. Antes que nada, debe ser claro que el activo al que hace refiere la presente solicitud objeto de observación, no pueden ser objeto de una nueva patente por el mero hecho de que hacen parte de una forma farmacéutica. Además, son ampliamente conocidos en el arte como métodos de tratamiento y prevención de la osteoporosis, hipercalcaemia y la enfermedad de Paget entre otras.

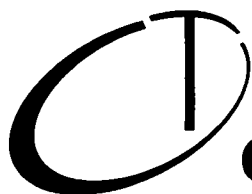
2.6. Efectivamente, por ejemplo para 1994 el documento D1 en la descripción se refiere a la sustancia activa de ácido bisfosfónico (1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentil)aminopropil-1,1- ácido difosfonico) y sus sales (ibandronato), a procedimientos para su preparación así como a medicamentos que contienen estas sustancias. Según dicha anterioridad D1, particularmente ya se revelaba la molécula y el proceso de síntesis y su empleo en la degradación de los huesos; apropiados para el tratamiento de enfermedades del sistema del esqueleto tales como, por



ejemplo, osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad de Bechterew, etc. En virtud de estas propiedades, esta sustancia definía a partir del documento D1, que encuentra utilización en la terapia de metástasis óseas, de la urolitiasis y para evitar osificaciones heterótópicas. A partir de esta anterioridad D1, por lo tanto se reveló con anterioridad el activo de ácido ibandrónico y sus sales (ibandronato), Por lo tanto, el activo sobre el que busca protección es conocido en arte hacia mas de 10 años antes de la radicación de la presente. Así las cosas, este documento objeto de observación a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.7. Ahora bien, en materia de formas orales, también es ampliamente conocido el sistema de suministro de este activo de ácido ibandrónico en formas de tabletas. Por ejemplo, la solicitud anterior D2, revela en la descripción particularmente a partir de las líneas 13 de la página 3 el uso del activo de ibandronato para la forma oral farmacéutica, donde se definen entre un 30 a un 36% de activo de ibandronato (línea 43 página 3). Adicionalmente, con base en dicha descripción particularmente en la tabla de la línea 13 de la página 5, esta anterioridad D2 revela diluyentes tales como celulosa microcristalina y lactosa monohidrato; agentes dispersores tales como povidona; así como lubricantes. Igualmente esta anterioridad D2 revela formas de revestimiento farmacéuticamente aceptables, tales como una capa de recubrimiento. Así las cosas, la composición farmacéutica sólida para administración oral de ácido ibandrónico o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, el procedimiento de preparación de dicha composición y las formulaciones farmacéuticas que la contienen así como el procedimiento para preparar dichas formulaciones no es novedoso a la luz de esta anterioridad D2. Por lo tanto, visto dicho documento D2, la presente solicitud carece evidentemente de NOVEDAD.

2.8. Por su parte, la fabricación de dosis orales por comprensión directa que incluye activos tales como un ácido bisfosfónico como lo es el ibandronato igualmente se



Optimum

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

revela con anterioridad. Por ejemplo el documento D3 revela con anterioridad composiciones farmacéuticas de ácidos bisfosfónicos, y sales de los mismos, preparadas mediante una formulación de tableta de compresión directa/mezcla seca. estas composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de molestias que involucran metabolismo de calcio o fosfato, en particular, el tratamiento y prevención de enfermedades que implican la reabsorción de hueso, especialmente osteoporosis y la enfermedad Pager. En dicha anterioridad D3, a partir de la página 3, línea 37, se revelan formas farmacéuticas comprimidas de ácidos bisfosfónicos entre 0,5 y 40% en peso del activo y de 60 al 99,5% en peso de excipientes tales como diluyentes, aglomerantes, desintegrantes y lubricantes. En dicha página 3 del documento anterior D3, a partir de la línea 57, se revela una forma comprimida que comprende 0,5 a 55% del activo, entre el 30 y el 70% de lactosa anhidrida; entre el 30 y el 50% de celulosa microcristalina; 0,5 al 5% en peso de croscarmelosa sódica; y 0,1 hasta 1 % en peso de estearato magnésico.. Según esta anterioridad D3, se revela que de acuerdo con las propiedades deseadas del comprimido, puede seleccionarse cualquiera de entre un cierto número de ingredientes, solos o combinados, con base a sus usos conocidos en la preparación de composiciones de comprimidos, donde dichos ingredientes incluyen diluyentes, adyuvantes de compresión, desintegrantes, lubricantes, aglomerantes, aromas, potenciadores del aroma, edulcorantes y conservantes. Particularmente, en el ejemplo 1 y 6 se revela el procedimiento para la fabricación de comprimidos con ácido bisfosfónico en combinación con lactosa anhidra, celulosa microcristalina, Estearato magnésico, polvo impalpable y croscarmelosa sódica, donde el ingrediente activo se premezcló con 1/3 de la celulosa microcristalina y 1/2 de la lactosa anhidra en un mezclador de cinta durante 5 minutos a 20 rpm; a la premezcla se agregaron los 2/3 restante de la celulosa microcristalina y el 1/2 restante de la lactosa anhidra; esta se mezcló durante 10 minutos a 20 rpm; a los



polvos mezclados se agregó la croscarmelosa sódica y se mezcló durante 5 minutos a 20 rpm; y finalmente, se agregó a la mezcla el estearato magnésico pasándolo a través de un tamiz de malla 90 y se mezcló durante un tiempo adicional de 5 minutos a 20 rpm, donde la mezcla lubricada se comprimió, proporcionando comprimidos de ingrediente activo. Así las cosas, la composición farmacéutica sólida para administración oral de ácido ibandróico o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, el procedimiento de preparación de dicha composición y las formulaciones farmacéuticas que la contienen así como el procedimiento para preparar dichas formulaciones no es novedoso a la luz de esta anterioridad D3. Por lo tanto, visto dicho documento D3, la presente solicitud carece evidentemente de NOVEDAD.

2.9. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 07 118.248 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con unos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.10. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.10.1. **CARECE DE NOVEDAD**: Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 9 de noviembre de 2006 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, D2 y D3, una composición farmacéutica sólida para administración oral de ácido ibandróico o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, el procedimiento de preparación de dicha composición y las formulaciones farmacéuticas que la



contienen así como el procedimiento para preparar dichas formulaciones, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.11. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con uno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.12. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE ACIDO IBANDRONICO O UNA SAL O UN HIDRATO FARMACÉUTICO ACEPTABLE DEL MISMO, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DICHA COMPOSICIÓN MEDIANTE COMPRESIÓN DIRECTA FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN Y PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DICHAS FORMULACIONES”**, cuyo titular es *LABORATORIO ELEA S.A. C.I.F.Y A.*, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 593 del 27 de junio de 2008.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: ES2043622T publicada el 1 de enero de 1994.

- D2: ES2291749 publicada el 23 de noviembre de 2005.
- D3: ES2150979T publicada el 16 de diciembre de 2000.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **GYNOPHARM S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: ES2043622T publicada el 1 de enero de 1994.
- D2: ES2291749 publicada el 23 de noviembre de 2005.
- D3: ES2150979T publicada el 16 de diciembre de 2000.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 07 118248, titulada "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE ACIDO IBANDRONICO O UNA SAL O UN HIDRATO FARMACÉUTICO ACEPTABLE DEL MISMO, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DICHA COMPOSICIÓN MEDIANTE COMPRESIÓN DIRECTA FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN Y PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DICHAS FORMULACIONES", cuyo titular es **LABORATORIO ELEA S.A. C.I.F.Y A.**, publicada en la gaceta No. 593 del 27 de junio de 2008.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

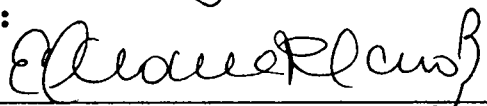
De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 16 días del mes de setiembre de 2008.

GYNOPHARM S.A.

Cédula de Extranjería: No. 319788.
NIT: 802.006.270-4
Representante Legal

Acepto:


ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ
C.C. 51'975.664 de Bogotá

RECONOCIMIENTO DE DOCUMENTO PRIVADO

Ante mí, NIBARDO AGUSTIN FUERTES MORALES,
Notario Veinticinco del Circuito de Bogotá (E),
comparece Alfonso Alagon

identificado con cédula de ciudadanía

CE 319788

y declara que la firma puesta en el presente
instrumento privado es suya y que el contenido
del mismo es cierto.

Bogotá D.C.

23 SET. 2008

FIRMA

[Handwritten signature]

COMPARECENCIA PERSONAL Y AUTENTICACIÓN DE FIRMAS

El Notario Treinta y Nueve (E) de Bogotá, da fe que el anterior
escrito dirigido a: Don Enrique

fué presentado personalmente por: Esaura

quien exhibió la C.C. No. 31975664 de Bogotá

y I.R. No. 83823657 y manifestó que la firma y huella que

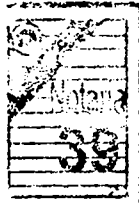
aparecen en el presente documento son suyas, y que acepta el
contenido del mismo.

[Handwritten signature]

FIRMA

24 SET. 2008

FRANCISCA ULLOA RIAÑO
NOTARIA 39 (E)



[Large handwritten signature]

120 74

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 76,144
FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-118248- -00006-0000

Fecha: 2008-09-25 12 28 14 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 46

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GYNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79889401	20/08/2008	10,000.00
GYNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81128095	19/08/2008	1,054,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	266,000.00
		TOTAL :	\$ 266,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

13
121



01



* 7 4 3 0 3 0 0 4 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080917

Hora Certificado 15:24:20

Operacion : 02CP20917060

PAGINA No. 1

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura P?blica No. 3,551 del 17 de Dic/bre de 1997, otorgada en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta C?mara de Comercio, el 18 de Dic/bre de 1997 bajo el No. 72,965 del libro respectivo, fue constituida la sociedad-----anonima denominada GYNOPHARM S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
532	1999/03/25	Notaria 3a. de Barranquilla	80,373	1999/04/13

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

GYNOPHARM S.A.-----

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 802.006.279-4.

MATRICULA MERCANTIL: 245,470.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CR 49 C No 80 - 125 OF 512.

De la ciudad de Barranquilla.

Correo electr?nico:

C E R T I F I C A

DURACION: El t?rmino de duraci?n de la sociedad se fij? hasta el 16 de Dic/bre de 2047.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: a) La fabricacion de capsulas y otro productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080917

Hora Certificado 15:24:20

Operacion : 02CP20917060

PAGINA No. 2

 uso y consumo humano y veterinario. b) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. c) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos, medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. e) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualesquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c) y d) antes transcritos. f) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativa, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de GYNOPHARM S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. g) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresas o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto; comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o lo de sus socios.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acci?n
Autorizado		
\$*****4,000,000,000	*****4,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****2,672,646,000	*****2,672,646	*****1,000
Pagado		
\$*****2,672,646,000	*****2,672,646	*****1,000

*** CONTINUA ***



45
122

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080917

Hora Certificado 15:24:20

Operacion : 02CP20917060

PAGINA No. 3

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: Seran funciones de la junta directiva, entre otras:
Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion y para enajenar o gravar bienes inmuebles y demas activos fijos de la sociedad, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion. Las demas que le sean propias y no esten atribuidas a otro organo social y las que le correspondan en virtud de la ley. la sociedad tendra un Gerente General, quien ejercera la administracion y representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones, entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto. Para enajenar, a cualquier titulo, bienes inmuebles de la sociedad o constituir gravámenes sobre los mismos, debera obtener la aprobacion de la junta directiva, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion; o las demas funciones que le correspondan como representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la junta directiva. El Gerente General tendra un suplente, designado por la junta directiva, quien lo reemplazara con identicas facultades en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal.-----

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 15 del 18 de Febrero de 2008 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Bogota, de la sociedad:

GYNOPHARM S.A.-----
cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 25 de Febrero de 2008 bajo el No. 137,919 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

- | | |
|------------------------------------|--------------------|
| 1. Llobet Poal Manuel | CC.*****14,670,196 |
| 2. Zanatta Reheman Leonardo Andres | CC.*****2,760,271 |
| 3. Munoz Marroquin Diego | CC.*****7,688,292 |

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080917

Hora Certificado 15:24:20

Operacion : 02CP20917060

PAGINA No. 4

4. Montealegre Gonzalez Andres Leonardo

CC.*****79,950,262

Suplentes

1. Agudelo Pelaez Luis Hernando

CC.*****14,238,997

2. Aroca Almanza Arleth Ayelina

CC.*****36,718,415

3. Penaranda Urbina Adriana Paola

CC.*****53,120,683

4. tovar Vasquez Ruth

CC.*****52,175,756

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 18 del 30 de Octubre de 2003 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 06 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre
Gerente General.

Palacios Aragon Luis Alberto

Identificaci?n

CE.*****319,788

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 49 del 03 de Marzo de 2008 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 11 de Marzo de 2008 bajo el No. 138,342 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre
Suplente del Gerente.

Mollajoli Centurion Andres Fernando

Identificaci?n

CE.*****351,283

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 16 del 08 de Mayo de 2008 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 22 de Mayo de 2008 bajo el No. 140,053 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre
Revisor Fiscal

Marroquin Sepulveda Edgar

Identificaci?n

CC.*****17,147,542

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 23 de Noviembre del 2.000 bajo el No. 1.872 del libro repectivo, consta que el senor RUBEN MINSKI GONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial,

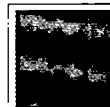
*** CONTINUA ***



01



* 7 4 3 0 3 0 0 6 *



17
123

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080917

Hora Certificado 15:24:20

Operacion : 02CP20917060

PAGINA No. 5

Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 12 de junio del 2.002, bajo el 2.164 del libro respectivo, consta que el senor JORGE CASTELLANOS MARTINEZ, identificado con C.C.No.19.460.089, actuando como representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, identificada con la cedula de ciudadanía No.32.732.070 de Barranquilla, mediante documento privado de octubre 10/2000, inscrito en la Camara de Comercio de Barranquilla bajo el No.1.872 del libro respectivo, para que en representacion de GYNOPHARM S.A, suscriba las declaraciones cambiarias a los que esta obligada GYNOPHARM S.A. en el giro ordinario de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

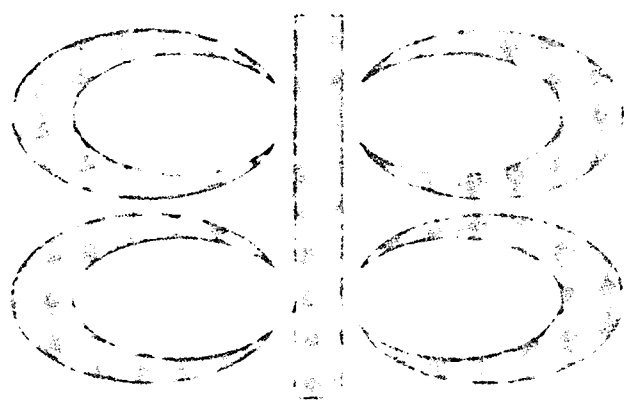
Que en esta Camara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolucion, liquidacion o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su ?ltima Renovacion fue el: 23 de Abril de 2008.

La informaci?n sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matr?cula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

[Handwritten signature]



ANEXO 1



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

N.º de publicación: ES 2 043 622

Int. Cl.⁵: C07F 9/38

C07F 9/40

A61K 31/66

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

Número de solicitud europea: 87109900.8

Fecha de presentación : 09.07.87

Número de publicación de la solicitud: 0 252 505

Fecha de publicación de la solicitud: 13.01.88

54 Título: **Acido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-propilamino) propan-1,1-difosfonico, procedimiento para su preparación, así como medicamentos que contienen estos compuestos.**

30 Prioridad: 11.07.86 DE 36 23 397

73 Titular/es: **Boehringer Mannheim GmbH
Sandhofer Strasse 116
W-6800 Mannheim 31, DE**

45 Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.01.94

72 Inventor/es: **Gall, Rudi y
Bosies, Elmar**

45 Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.01.94

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

2 043 622

DESCRIPCION

El presente invento se refiere a ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-propilamino) propan-1,1-difosfónico, a procedimientos para su preparación, así como a medicamentos que contienen esta sustancia.

5 En el documento de publicación de patente alemana DE-OS 18 13 659 se describen derivados de ácidos difosfónicos, de los cuales el ácido 1-hidroxi-etan-1,1-difosfónico ha alcanzado importancia como agente para el tratamiento de la enfermedad de Paget (Morbus Paget).

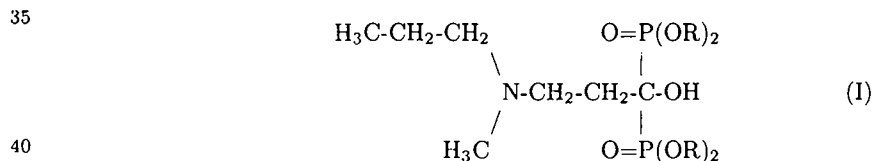
10 En los documentos DE-OS 29 43 498, DE-OS 27 02 631, en el documento de patente europea 96.931-A así como en Z. Anorg. Allg. Chem. 457, 214 (1979) se describen ácidos 1-hidroxi-3-(N,N-dialquilamino) propan-1,1-difosfónicos, que son conocidos como buenos agentes formadores de complejos con calcio, los cuales, sin embargo, se pueden emplear también para el tratamiento de la resorción aumentada en los huesos. En el documento DE-OS 25 34 391 se abarca conjuntamente el ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-propilamino) propan-1,1-difosfónico de la fórmula general, pero no se describe como ejemplo ni se menciona como compuesto preferido.

20 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que este compuesto dialquilado asimétricamente en el nitrógeno manifiesta, junto con una buena compatibilidad, un efecto claramente mejor en el caso de enfermedades del metabolismo de los huesos en comparación con los compuestos descritos en esta memoria de patente, juntamente con una complejación con calcio asimismo muy buena.

25 El compuesto de acuerdo con el invento se puede emplear sobre todo de muy buena manera allí donde estén alteradas la asimilación y la desintegración óseas, es decir es apropiado para el tratamiento de enfermedades del sistema del esqueleto, tales como por ejemplo osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad de Bechterew, etc.

30 En virtud de estas propiedades, el compuesto encuentra utilización también en la terapia de metástasis óseas, de la urolitiasis y para evitar osificaciones heterótópicas. Mediante su influencia sobre el metabolismo del calcio, forma además un fundamento para el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis y la artrosis degenerativa.

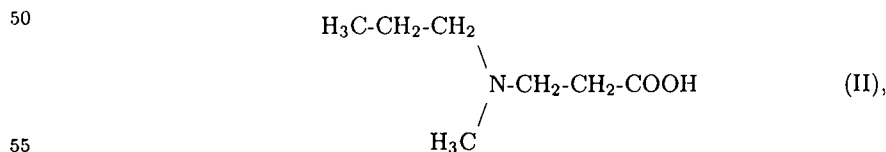
Es objeto del presente invento el ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-propilamino) -propan-1,1-difosfónico de fórmula I



45 en la que R significa hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ y sales farmacológicamente inocuas. Los diésteres o tetraésteres de acuerdo con el invento consisten preferiblemente en los ésteres metílicos, etílicos o isobutílicos.

El compuesto de fórmula I se prepara de acuerdo con procedimientos en sí conocidos, preferiblemente

a) haciendo reaccionar un ácido carboxílico de fórmula II

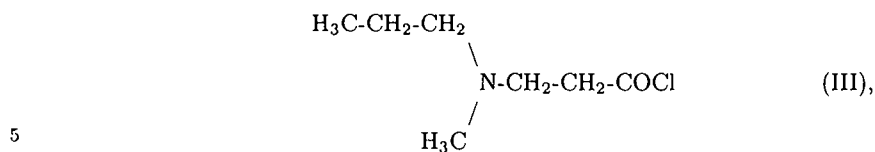


con una mezcla de ácido fosforoso o ácido fosfórico y de un halogenuro de fósforo o halogenuro de fosforilo, y saponificando a continuación para dar el ácido difosfónico libre; o

60 b) haciendo reaccionar un cloruro de ácido carboxílico de fórmula III

20
127

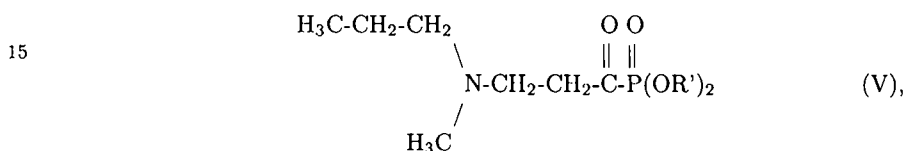
2 043 622



con un fosfito de trialquilo de fórmula general IV



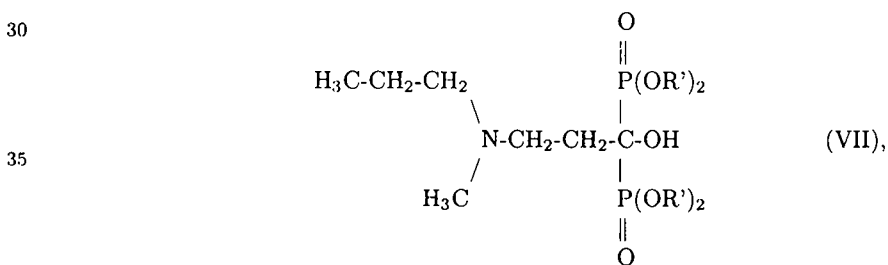
en la que R' representa radicales alquilo con 1-4 átomos de carbono, preferiblemente metilo, etilo e isobutilo, para dar un acilfosfonato de fórmula V



en la que R' tiene el significado antes indicado, dejando reaccionar a continuación con un fosfito de dialquilo de fórmula general VI



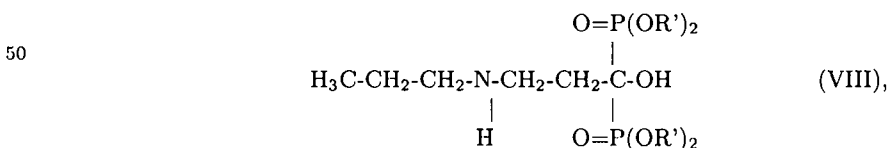
en la que R' tiene el significado antes indicado, para dar un difosfonato de fórmula VII



en la que R' tiene el significado antes indicado, y eventualmente saponificando los tetraésteres resultantes para dar diésteres o para dar el ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-propilamino) propan-1,1-difosfónico libre de fórmula I;

o

c) metilando un compuesto de fórmula general VIII



en la que R' tiene el significado antes indicado, y eventualmente saponificando los resultantes tetraésteres para dar diésteres o el ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-propilamino) propan-1,1-difosfónico libre de fórmula I, y transformando eventualmente los compuestos así preparados en sus sales farmacológicamente compatibles.

El ácido carboxílico de fórmula II, empleado en el procedimiento a), se hace reaccionar con 1-5, preferiblemente 2-3, moles de ácido fosforoso o de ácido fosfórico, y 1-5, preferiblemente 2-3, moles de trihalogenuro de fósforo o halogenuro de fosforilo a temperaturas de 80-130°C, preferiblemente de 80-100°C.

2 043 622

La reacción se puede llevar a cabo también en presencia de agentes diluyentes tales como hidrocarburos halogenados, especialmente clorobenceno, tetracloroetano o también dioxano. La subsiguiente hidrólisis se efectúa por ebullición con agua, pero convenientemente con ácido clorhídrico o bromhídrico semiconcentrado.

5 Como trihalogenuro de fósforo entran en consideración en el procedimiento antes mencionado, por ejemplo, tricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo; como halogenuro de fosforilo es apropiado oxiclo-
ruro de fósforo.

10 En el procedimiento b) se hace pasar a reacción el cloruro de ácido de fórmula III con el fosfito de trialkilo de fórmula general IV a temperaturas entre 0 y 60°C, preferiblemente a 20-40°C. Se puede trabajar sin disolvente o también en presencia de disolventes inertes tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano o también hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno. El acilfosfonato de fórmula general V, resultante como producto intermedio, se puede aislar o hacer reac-
15 cionar ulteriormente de modo directo. La subsiguiente reacción se lleva a cabo en presencia de una base débil, preferiblemente una amina secundaria tal como, por ejemplo, dibutilamina, a una temperatura de 0-60°C, preferiblemente a 10-30°C.

20 En el caso de la alquilación reductora (procedimiento c)) se trata una mezcla de la amina secundaria de fórmula general VIII y formaldehído o su acetal, en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como paladio sobre carbón, o níquel, con hidrógeno bajo presión atmosférica o presión elevada, o se añade ácido fórmico como agente reductor.

25 Finalmente, la metilación de la amina secundaria de fórmula general VIII se puede llevar a cabo de modo especialmente ventajoso de acuerdo con el procedimiento de transferencia de fases con sulfato de dimetilo.

30 Los ésteres tetraalquílicos eventualmente resultantes en los procedimientos b) y c) se pueden saponificar para dar diésteres o el ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-propilamino) propan-1,1-difosfónico libre. La saponificación para dar diésteres se realiza por regla general tratando los ésteres tetraalquílicos con un halogenuro de un metal alcalino, preferiblemente yoduro de sodio, en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, acetona a temperatura ambiente.

35 En este caso resulta la diéster/sal disódica simétrica, que eventualmente puede ser transformada en el diéster/diácido mediante un intercambiador de iones ácido. La saponificación para dar el ácido difosfónico libre se realiza por regla general mediante ebullición con ácido clorhídrico o bromhídrico. Sin embargo, se puede llevar a cabo también un desdoblamiento con halogenuro de trimetilsililo, preferiblemente el bromuro o yoduro. El ácido difosfónico libre puede ser transformado a la inversa, mediante ebullición con ortoésteres alquílicos de ácido fórmico, nuevamente en los ésteres tetraalquílicos. El ácido 1-hidroxi-3-(N-
40 metil-N-propilamino) -propan-1,1-difosfónico de fórmula I se puede aislar como ácido libre o en forma de su monosal de metal alcalino o disal de metal alcalino. Las sales de metales alcalinos se pueden purificar bien por regla general mediante precipitación a partir de agua/metanol o de agua/acetona.

45 Como sales farmacológicamente compatibles se utilizan, sobre todo, sales de metales alcalinos o de amonio, que se preparan de manera usual por valoración o titulación del compuesto con bases inorgánicas u orgánicas tales como, por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio o potasio, lejía de sosa, lejía de potasa, amoníaco acuoso o aminas tales como, por ejemplo, trimetilamina o trietilamina.

50 La nueva sustancia de fórmula I y sus sales de acuerdo con el invento, se pueden aplicar por vía enteral o parenteral en forma líquida o sólida. En estos casos, entran en cuestión todas las usuales formas de aplicación, por ejemplo tabletas, cápsulas, grageas, jarabes, soluciones, suspensiones, etc. ... Como medio para inyección pasa a utilizarse preferiblemente agua, que contiene los aditivos usuales en soluciones inyectables tales como agentes de estabilización, inductores de disolución y tampones. Tales aditivos son, por ejemplo, tampones de tartrato y citrato, etanol, formadores de complejos (tales como ácido etileno-
55 diaminotetraacético y sus sales no tóxicas), polímeros de alto peso molecular (tales como poli(óxido de etileno) líquido) para regular la viscosidad. Los materiales de vehículo líquidos para soluciones inyectables deben ser estériles y se envasan preferiblemente en ampollas. Los materiales de vehículo sólidos son, por ejemplo, almidón, lactosa, manita, metilcelulosa, talco, ácidos silícicos altamente dispersos, ácidos grasos de elevado peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato cálcico, estearato
60 magnésico, grasas animales y vegetales, polímeros sólidos de alto peso molecular (tales como polietilenglicoles); los preparados apropiados para aplicación por vía oral pueden contener en caso deseado materiales saboreantes y edulcorantes.

2 043 622

La dosificación puede depender de diferentes factores, tales como el modo de aplicación, la especie, la edad y/o el estado individual. Las dosis que se han de administrar diariamente están situadas en aproximadamente 1-1.000 mg/ser humano, preferiblemente en 10-200 mg/ser humano y pueden ser ingeridos de una sola vez o repartidos en varias veces.

Los siguientes Ejemplos muestran algunas de las variantes de procedimiento, que se pueden utilizar para la síntesis del compuesto según el invento. Sin embargo, no deben constituir ninguna limitación del objeto del invento. La estructura de este compuesto es comprobada mediante espectroscopia de RMN-¹H y -³¹P, y la pureza es determinada mediante espectroscopia de RMN de ³¹P, electroforesis en capa delgada (celulosa, tampón oxalato de pH = 4,0) y mediante análisis de C, H, N, P, Na. Para la caracterización de la sustancia se indica el valor M_{rel} (= movilidad relativa) referido al pirofosfato (M_{rel} = 1,0).

15 Ejemplo 1

1-Hidroxi-3-(N-metil-N-propilamino)propan-1,1-difosfónico

18 g de ácido 3-(N-metil-N-propilamino)-propiónico se mantienen a 100°C durante 12 horas con 15 g de ácido fosforoso y 32 ml de tricloruro de fósforo en 90 ml de clorobenceno. Luego se separa del disolvente por decantación y el residuo se agita bajo reflujo durante 2 horas con 250 ml de ácido clorhídrico 6N. Se separa por filtración de algo de material insoluble, el material filtrado se concentra y se vierte sobre una columna Amberlite IR-120[®], forma H⁺. La elución con agua se vigila por electroforesis. Las fracciones deseadas se reúnen, se concentran, se extraen por agitación con acetona/metanol y los cristales obtenidos se aíslan.

De este modo se obtienen 14,1 g de producto bruto. Después de recrystalización en agua/metanol se obtienen 9,8 g = 27 % de producto puro según análisis (x 1,5 H₂O), M_{rel} : 0,4. p.f. 96-102°C (108°C con descomposición).

El material de partida se obtiene del siguiente modo:

Se hace reaccionar N-metil-N-propilamina (JACS 79, 4720 (1957)) en tolueno con éster metílico de ácido acrílico en la relación molar 1:3, y el éster obtenido con un rendimiento de 84 % se saponifica sin destilación con lejía de sosa 1N. De este modo, se obtiene, con un rendimiento de 92 %, el ácido olcoso que se emplea sin purificación adicional.

Ejemplo 2

10 g de ácido 3-(N-metil-N-propilamino)propiónico se funden conjuntamente a 80°C durante 10 minutos con 11,4 g de ácido fosforoso. Se elimina el baño de aceite, se incorporan gota a gota lentamente 12 ml de tricloruro de fósforo y se continúa calentando durante 16 horas más a 80°C.

Luego se separa por destilación el tricloruro de fósforo en exceso, se añaden a ello 140 ml de ácido clorhídrico 6N y se agita durante 3 horas a 100°C. Se separa por filtración de algo de material insoluble, el disolvente se elimina en vacío y se purifica por cromatografía con intercambiador de iones en presencia de Amberlite IR-120[®] (forma H⁺), tal como está descrito en el Ejemplo 1. M_{rel} = 0,4; rendimiento 6,95 g = 35 % (x 1,5 H₂O). P.f. = 96-102°C (108°C con descomposición).

50 Ejemplo 3

15 g de ácido 3-(N-metil-N-propilamino)propiónico se calientan análogamente al Ejemplo 2 con 17 g de H₃PO₃ y se mezclan con 19 ml de POCl₃.

Después de 18 horas a 80°C, se separa por destilación el POCl₃ en exceso y se hidroliza por adición de 210 ml de ácido clorhídrico 6N y calentamiento a 100°C durante dos horas. El producto bruto se purifica (tal como se describe en el Ejemplo 1) por cromatografía con intercambiador de iones en Amberlite IR-120[®] (forma H⁺). M_{rel} = 0,4. Rendimiento 16,2 g = 54 % después de recrystalización en agua/metanol, p.f. 96-102°C (108°C con descomposición).

2 043 622

Protocolo experimental

Ratas Wistar machos con un peso de aproximadamente 160 g se tiroparatiroidectomizan en el día 1. En el día 5 se controla el éxito de la operación determinando la calcemia después de una noche en ayunas. A partir de este día todos los animales reciben la misma cantidad de pienso. Además de ello, reciben durante 3 días inyecciones subcutáneas una tras de otra conteniendo una de ellas 25 μ g de un retinoide sintético (para inducir una hipercalcemia) y conteniendo la otra el difosfonato a ensayar. Adicionalmente, todos los animales reciben en los días primero y último del tratamiento 2 μ g de tirosina. 24 horas después de la última inyección de retinoide y difosfonato y después de una noche en ayunas se extrae sangre retroorbitalmente bajo anestesia con éter. La concentración de calcio en plasma se determina por absorción atómica.

Los difosfonatos se administran primeramente en una dosis de 0,1 mg de P/kg en un volumen de 2 ml/kg y a continuación en una dosis de 0,01 y 0,001 mg de P/kg.

15

20

25

	0,001	mg P/kg 0,01	s.c. 0,1
A	0	+	++++
B		+	+++
C	+	++++	++++

30

0 = disminución de la hipercalcemia en - 0,99 hasta + 0,99 mg %
 (+) = " " " " 1,0 hasta 1,99 "
 + = " " " " 2,0 hasta 2,99 "
 ++ = " " " " 3,0 hasta 3,99 "
 +++ = " " " " 4,0 hasta 4,99 "
 ++++ = " " " " 5,0 "

35

A = ácido 1-hidroxi-3-(N,N-dimetilamino)propan-1,1-difosfónico (DE-OS 25 34 391)

B = ácido 3-(N,N-diethylamino)-1-hidroxipropan-1,1-difosfónico (DE-OS 25 34 391)

C = ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-propilamino)propan-1,1-difosfónico.

40

45

50

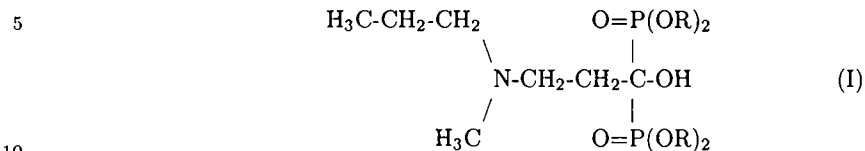
55

60

2 043 622

REIVINDICACIONES

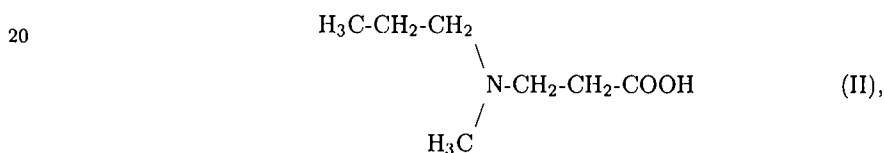
1. Acido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-propilamino) propan-1,1-difosfónico



en que R significa hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, así como sus sales farmacológicamente inocuas. (*Reserva del art. 167.2 CPE*).

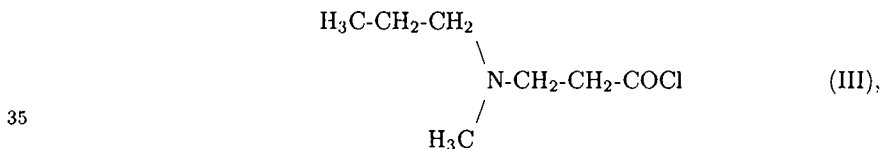
2. Procedimiento para preparar ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-propilamino)propan-1,1-difosfónico así como sus ésteres y sus sales farmacológicamente inocuas, **caracterizado** porque

a) se hace reaccionar un ácido carboxílico de fórmula II



con una mezcla de ácido fosforoso o ácido fosfórico y de un halogenuro de fósforo o halogenuro de fosforilo, y a continuación se saponifica para dar el ácido difosfónico libre de fórmula I;

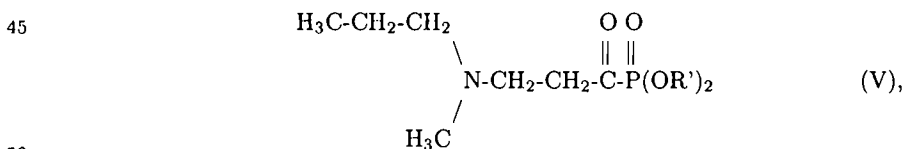
b) se hace reaccionar un cloruro de ácido carboxílico de fórmula III



con un fosfito de trialquilo de fórmula general IV



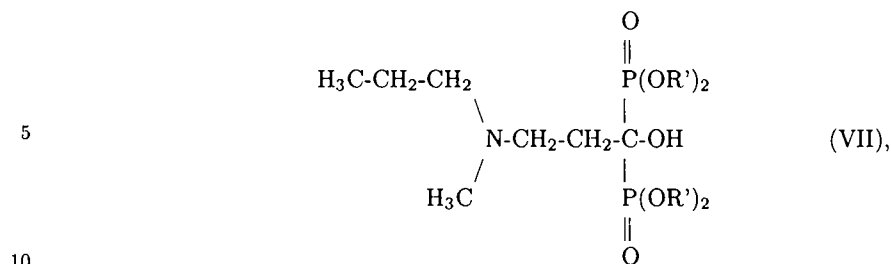
en la que R' representa radicales alquilo con 1-4 átomos de carbono, preferiblemente metilo, etilo o isobutilo, para dar un acilfosfonato de fórmula V



en la que R' tiene el significado antes indicado, a continuación se deja reaccionar con un fosfito de dialquilo de fórmula general VI



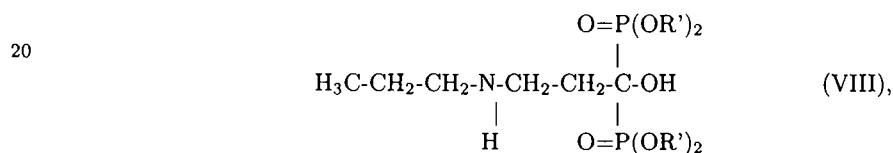
en la que R' tiene el significado antes indicado, para dar un difosfonato de fórmula VII



en la que R' tiene el significado antes indicado y, eventualmente, los tetraésteres se saponifican para dar diésteres o el ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-propilamino) propan-1,1-disfosónico libre de fórmula I:

15 0

c) se metila un compuesto de fórmula general VIII



25 en la que R' tiene el significado antes indicado y eventualmente se saponifican los tetraésteres resultantes para dar diésteres o el ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-propilamino) propan-1,1-difosónico libre de fórmula I, y los compuestos así preparados se transforman eventualmente en sus sales farmacológicamente compatibles.

30 3. Medicamentos que contienen ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-propilamino) propan-1,1-difosfórico o sus ésteres o sales farmacológicamente inocuas según la reivindicación 1 así como materiales de vehículo y/o auxiliares farmacológicos usuales. (*Reserva del art. 167.2 CPE*).

35 4. Utilización de ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-propilamino) propan-1,1-difosfónico así como sus ésteres y sales farmacológicamente inocuas según la reivindicación 1, para preparar medicamentos. (*Reserva del art. 167.2 CPE*).

40 5. Acido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-propilamino) propan-1,1-difosónico así como sus ésteres y sales farmacológicamente inocuas según la reivindicación 1 para el tratamiento de enfermedades del metabolismo de calcio. (*Reserva del art. 167.2 CPE*).

45 Las reivindicaciones con la mención del art. 167.2 del Convenio Europeo de Patentes no producirán efectos en España en la medida en que confieran protección a productos químicos o farmacéuticos, conforme a la disposición transitoria del RD 2424/1986, de 10 de Octubre relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea (CPE).

ANEXO 2



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 291 749**

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

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **03813545 .5**
⑧⑥ Fecha de presentación : **07.08.2003**
⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1596870**
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **23.11.2005**

⑤④ Título: **Formulación de altas dosis de ibandronato.**

③⑦ Prioridad: **20.12.2002 EP 02028745**

⑦③ Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

⑦② Inventor/es: **Kaestle, Hans-G. y**
Meyer, Bernard

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

⑦④ Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 291 749 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 291 749 T3

DESCRIPCIÓN

Formulación de altas dosis de ibandronato.

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

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

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

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

25 La US 6294196 describe una formulación de comprimidos que comprende 50 mg de ácido ibandronico. Los comprimidos se obtienen mezclando gránulos que comprenden el material activo y rellenos junto con desintegrantes y otros excipientes y compresión de esta mezcla.

30 Tal como se describe, los bisfosfonatos están aceptados para proporcionar una fuerte eficacia en la gestión de la osteoporosis. No obstante, dadas las restricciones de la administración relacionada con la baja biodisponibilidad oral y potencial para los efectos secundarios gastro-intestinales, existe una oportunidad clara para los regímenes que ofrecen una conveniencia mejorada y flexibilidad, dirigiendo hacia un mayor nivel de cumplimiento y superior gestión de pacientes/satisfacción.

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

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

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

50 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende hasta 250 mg, preferiblemente hasta 200 mg, especialmente comprende 150 mg o 100 mg de un bisfosfonato, especialmente de ibandronato o una sal fisiológicamente segura del mismo como una sustancia activa.

55 Los siguientes bisfosfonatos son sustancias activas que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención en forma de ácidos libres o sales fisiológicamente seguras o hidratos, particularmente sales de sodio:

(4-amino-1-hidroxibutilideno)bis-fosfonato (alendronato),

60 (diclorometileno)bis-fosfonato (clodronato),

[1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propilideno]bis-fosfonato (EB-1053),

(1-hidroxietilideno)bis-fosfonato (etidronato),

65 [1-hidroxi-3-(metil pentil amino)propilideno]bis-fosfonato (ibandronato),

[Cicloheptilamino)-metileno]bis-fosfonato (incadronato),

ES 2 291 749 T3

(6-amino-1-hidroxihexilideno)bis-fosfonato (neridronato),

[3-(dimetilamino)-1-hidroxiopropilideno]bis-fosfonato (olpadronato),

(3-amino-1-hidroxiopropilideno)bis-fosfonato (pamidronato),

[1-hidroxi-2-(3-piridinil)etileno]bis-fosfonato (risedronato),

[[[(4-clorofenil)tiol]-metileno]bis-fosfonato (tiludronato),

[1-hidroxi-2-imidazo-(1,2-a)piridin-3-il etilideno]bis-fosfonato (YH 529),

[1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)etilideno]bis-fosfonato (zoledronato); especialmente [1-hidroxi-3-(metil pentil amino)propilideno]bis-fosfonato (ibandronato)

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

Patente Estadounidense No. 4,705,651 (Alendronato), Patente Estadounidense No. 4,927,814 (Ibandronato), Patentes Estadounidenses Nos. 3,468,935, 3,400,147, 3,475,486 (Etidronato), O.T. **Quimbi et al**, *J. Org. Chem.* 32, 4111 (1967) (Clodronato) y Patente Estadounidense No. 4,505,321 (Risedronato) y Patentes Estadounidenses Nos. 4,134,969 y 3,962,432 (Pamidronato), Patente Estadounidense No. 5,130,304 (EB-1053), Patente Estadounidense No. 4,970,335 (Incadronato), Patente Belga No. 885139 (Neridronato), Patente Estadounidense No. 4,054,598 (Olpadronato), Patentes Estadounidenses Nos. 4,746,654, 4,876,248 y 4,980,171 (Tiludronato), Patente Estadounidense No. 4,990,503 (IH 529) y Patente Estadounidense No. 4,939,130 (Zoledronato).

Son preferidas las composiciones que comprenden el equivalente de 150 mg de bisfosfonatos o sales fisiológicamente seguras de los mismos y composiciones que comprenden el equivalente de 100 mg de bisfosfonatos o sales fisiológicamente seguras como sustancias activas, respectivamente. Ibandronato o una sal fisiológicamente segura del mismo es una sustancia activa a particularmente preferida, particularmente en forma de Na-Ibandronato monohidrato.

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

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

De acuerdo con las invenciones el grano de comprimido consiste

de 30,0 a 36,0, preferiblemente de 33,3.% de sustancia activa;

de 4,0 a 6,0, preferiblemente de 4,8 a 5,2% por peso de enlazante;

de 39,6 a 59,4, preferiblemente de 47,0 a 52,0% por peso de relleno;

de 4,5 a 5,5, preferiblemente de 4,8 a 5,2% por peso de desintegrante;

de 1,8 a 2,2, preferiblemente de 1,9 a 2,1% por peso de lubricante; y

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

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

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

- mediante granulación húmeda del bisfosfonato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en presencia de adyuvantes tales como el enlazante y una parte de rellenos mencionados antes, caracterizados en que el desintegrante se añade a la mezcla de granulación;

ES 2 291 749 T3

- dando fluidez a la mezcla de granulación de una forma conocida *per se*;
- secando subsecuentemente el granulado húmedo y buscando el granulado seco a través de una pantalla con una amplitud de grano adecuada;
- 5 - añadiendo los adyuvantes restantes tales como el relleno, lubricante y reguladores de flujo mencionados antes y mezclando las mezclas antes de procesarlo mediante técnicas conocidas *per se* para formar composiciones farmacéuticas.
- 10 En una forma preferida de la invención la sustancia activa, una parte del relleno, y el desintegrante en forma de polvo seco están granulados rociando una solución de enlazante acuoso en la mezcla en polvo. El proceso se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 60 a 80°C, preferiblemente a alrededor de 70°C.
- El material granulado rociado se seca entonces preferiblemente a una temperatura de 60 a 80°C, preferiblemente de alrededor de 70°C y subsecuentemente cribado a través de un tamiz fino; el granulado seco se mezcla con la cantidad restante de relleno, lubricante, y regulador de flujo que han pasado previamente a través de un tamiz fino. La mezcla final se prensa entonces en granos de comprimidos que se recubren con una suspensión recubridora usando agua purificada y una mezcla de película recubridora.
- 15 El proceso de acuerdo con la invención se lleva a cabo como sigue:
- a) disolver el enlazante, preferiblemente Povidone K25® en agua purificada;
- b) cargar un secante, preferiblemente un secante de lecho fluido con el bisfosfonato, preferiblemente con la sal monosódica (1H₂O) de ácido lbandrónico, a parte del relleno preferiblemente con lactosa monohidrato y hasta un 60% de peso de la cantidad total de celulosa microcristalina, y el desintegrante;
- 25 c) rociar en granulado los materiales brutos del paso b) a una temperatura de 60 a 80°C, preferiblemente a alrededor de 70°C con el fluido de granulación del paso a),
- 30 e) secar el material granulado rociado del paso c) a una temperatura de 60 a 80°C, preferiblemente a alrededor de 70°C (punto de ajuste de la temperatura del aire interno) y subsecuentemente cribar el intermediario seco a través de un tamiz fino;
- 35 f) mezclar el granulado del paso e) con la cantidad restante del relleno por ejemplo, celulosa microcristalina, el lubricante, preferiblemente ácido esteárico y el regulador de flujo, por ejemplo sílice coloidal anhidro que ha pasado previamente a través de un tamiz fino (por ejemplo, 1 mm);
- 40 g) comprimir la mezcla final de f) en granos de comprimidos; y recubrir el comprimido con una suspensión recubridora utilizando agua purificada y una mezcla de película recubridora que comprende por ejemplo hipromelosa, dióxido de titanio y talco (la mezcla se adquiere en el mercado por ejemplo, Opadry® 00A28646) y Macrogol 6000®.
- Los adyuvantes son conocidos en el campo y están comercialmente disponibles.
- 45 La invención se explicará ahora en más detalle con referencia a los ejemplos, sin limitarse a ellos.

Ejemplo 1

- 50 La preparación de un comprimido recubierto por una película que contiene 150 mg de sustancia activa se lleva a cabo como sigue:
- 1. Disolver Povidone K25® en agua purificada.
- 55 2. Cargar un secante de lecho fluido con la sal monosódica (1H₂O) de ácido lbandrónico, lactosa monohidrato, crospovidona y celulosa microcristalina. Crospovidona y la celulosa microcristalina se pasaron a través de un tamiz fino (por ejemplo, 1 mm) antes de mezclar.
- 60 3. Rociar el granulado de los materiales brutos del paso 2 a 70°C (punto de ajuste de temperatura del aire interno) con el fluido de granulación del paso 1.
- 4. Realizar un secado final del material granulado rociado del paso 3 a 70°C (punto de ajuste de temperatura del aire interno).
- 65 5. Cribar el intermediario granulado seco a través de un tamiz fino (por ejemplo perforaciones de 2 mm) y
- 6. cuando sea necesario, repetir los pasos de 1-5 para obtener el tamaño final del lote.

ES 2 291 749 T3

7. Mezclar el granulado del paso 6 en un recipiente mezclador con celulosa microcristalina, ácido esteárico y sílice coloidal anhidro. La celulosa microcristalina, el ácido esteárico y el sílice coloidal anhidro se pasaron a través de un tamiz fino (por ejemplo, 1 mm) antes de mezclar.
- 5 8. Comprimir la mezcla final del paso 7 en granos de comprimidos utilizando una prensa de comprimidos rotatoria.
9. Preparar la suspensión recubridora usando agua purificada, mezcla de película recubridora que comprende hipromelosa (60,5%), dióxido de titanio (29%) y talco (10,5%); la mezcla se obtiene del mercado (por ejemplo, Opadry® 00A28646) y Macrogol 6000®.
- 10 10. Rociar la suspensión recubridora del paso 9 sobre los granos de comprimidos utilizando una unidad recubridora. La composición de los comprimidos es la que sigue:

15

Grano de comprimido

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

Película recubridora

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

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

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

55

Ejemplo 1a

Para un lote de 110 000 comprimidos

60

1. Un recipiente adecuado se cargó con 14,850 kg de agua desmineralizada y se añadió 2,475 kg de Povidona K25® bajo constante agitación. El tiempo de adición fue de alrededor de 15 minutos.
2. Un secante de lecho fluido se carga con 18,563 kg de ácido ibandrónico sal monosódica, 17,903 kg de lactosa monohidrato 100, 4,125 kg de Avicel PH-102® y 2,475 kg de Crospovidone CL®.
- 65 3. Los componentes se mezclaron y se roció en granulado a una temperatura de 70°C con la solución acuosa de Povidone K25® preparada anteriormente que se añadió a 300 g/min con una presión de 2,5 bar.

ES 2 291 749 T3

4. El granulado se secó entonces en un secante de lecho fluido a 70°C; y
5. subsecuentemente cribado (mallas de 2,0 mm) para proporcionar 44,540 kg de material granulado seco.
- 5 6. 2,426 kg de AVICEL PH-102®, 0,970 kg de esteárico y 0,4850 kg de ácido silícico AEROSIL 200® se cribaron y añadieron al material granulado seco (44,650 kg), los componentes se mezclaron; y
7. la mezcla final se comprimió en granos de comprimidos, proporcionado 103 244 granos.
- 10 8. Una suspensión recubridora se preparó disolviendo 0,290 kg de PEG 6000® (MACROGOL 6000) en 7,743 kg de agua desmineralizada y subsecuentemente dispersando 1,645 kg de OPADRY 00A28646® en esta solución.
9. Los granos se recubrieron con la suspensión recubridora bajo condiciones estándar.
- 15 Los comprimidos poseen la composición y el peso dado en el ejemplo 1.

Ejemplo 2

La preparación de un comprimido recubierto por una película que contiene 100 mg de sustancia activa se llevó a cabo como se describe en el ejemplo 1:

Grano de comprimido

Ácido ibandrónico	100,0 mg	--
- como sal monosódica (1H ₂ O) de Ácido ibandrónico		
	112,50 mg	
Povidona K25	15,0 mg	
Lactosa, monohidrato	108,50 mg	
Cellulosa, microcristalina	40,0 mg	
Crospovidona	15,0 mg	
Ácido esteárico 95	6,0 mg	
Sílice, coloidal anhidro	3,0 mg	

Película recubridora

Mezcla de película recubridora *	10,20 mg
Macrogol 6000	1,80 mg

*composición como se menciona en el ejemplo 1

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

ES 2 291 749 T3

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido para el tratamiento de enfermedades óseas y trastorno del metabolismo del calcio que contiene como ingrediente activo hasta 250 mg de ácido ibandróico o sus sales fisiológicamente seguras para aplicación oral, **caracterizado** porque se adiciona el desintegrante en el granulado junto con la sustancia activa y con una parte del material de relleno.
2. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el núcleo de comprimido consiste en
 - 30,0 a 36,0% de sustancia activa
 - 4,0 a 6,0% por peso de enlazante;
 - 39,6 a 59,4 por peso de relleno;
 - 4,5 a 5,5% por peso de desintegrante;
 - 1,8 a 2,2% por peso de lubricante; y
 - 0,9 a 1,1% por peso de regulador de flujo.
3. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el núcleo del comprimido consiste en
 - 33,3.% de sustancia activa;
 - 4,8 a 5,2% por peso de enlazante;
 - 47,0 a 52,0% por peso de relleno;
 - 4,8 a 5,2% por peso de desintegrante;
 - 1,9 a 2,1% por peso de lubricante; y
 - 0.95 a 1,05% por peso de regulador de flujo.
4. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 que comprende el equivalente de 150 mg de bisfosfonatos o sales fisiológicamente seguras como sustancia activa.
5. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 que comprende el equivalente de 100 mg de bisfosfonatos o sales fisiológicamente seguros como sustancia activa.
6. Un comprimido para el tratamiento de enfermedades óseas y trastornos del metabolismo del calcio que contiene

ácido ibandróico 100,0 mg --	
- como sal monosódica (1H ₂ O) de ácido ibandróico	112,50 mg
Povidone K25®	15,0 mg
Lactosa, monohidrato	108,50 mg
Celulosa, microcristalina	40,0 mg
Crospovidona	15,0 mg
Ácido esteárico 95	6,0 mg
Sílice, coloidal anhidro	3,0 mg
Película recubridora	
Mezcla de película recubridora *	10,20 mg
Macrogol 6000®	1,80 mg

ES 2 291 749 T3

7. Un comprimido para el tratamiento de enfermedades oseas y trastornos del metabolismo del calcio que contiene

5	ácido ibandrónico	150,0 mg	--
	- como sal monosódica (1H ₂ O) de ácido ibandrónico		
		168,75 mg	
10	Povidona (K25)	22,5 mg	
	Lactosa, monohidrato	162,75 mg	
15	Celulosa, microcristalina	60,0 mg	
	Crospovidona	22,5 mg	
20	ácido esteárico 95	9,0 mg	
	Sílice, anhidro coloidal	4,5 mg	
25	Película recubridora		
	Mezcla de película recubridora	12,75 mg	
30	Macrogol 6000	2,25 mg	

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

- 35 a) disolver Povidone K25® en agua purificada;
- b) cargar un secante, de preferencia un secante de lecho fluido con sal monosódica de ácido ibandrónico (1H₂O), una parte del monohidrato de lactosa y hasta el 60% en peso de la cantidad total de celulosa microcristalina y Crospovidone;
- 40 c) rociar en granulado el material bruto del paso b) a una temperatura de 60 a 80°C, de preferencia a alrededor de 70°C con el fluido de granulación del paso a);
- 45 e) secar el material granulado rociado del paso c) a una temperatura de 60 a 80°C, de preferencia alrededor de 70°C (punto de fijación de la temperatura del aire de entrada) y subsecuentemente cribado el intermediario secado a través de un tamiz fino;
- 50 f) mezclar el granulado del paso e) en un mezclador con la cantidad restante de celulosa microcristalina, el ácido esteárico y el sílice coloidal anhidro, que ha pasado previamente a través de un tamiz fino (por ejemplo 1 mm);
- 55 g) comprimir la mezcla final de f) en núcleos de comprimidos; y recubrir el comprimido con una suspensión recubridora utilizando agua purificada y una mezcla de película recubridora que comprende hipromelosa, dióxido de titanio y talco y Macrogol 6000®.

9. Una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades oseas y trastornos del metabolismo del calcio obtenible mediante el proceso de acuerdo con la reivindicación 8.

ANEXO 3

142 34



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 150 979**

⑤① Int. Cl.⁷: A61K 31/66

A61K 47/08

A61K 9/20

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **94901568.9**

⑧⑥ Fecha de presentación : **17.11.1993**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 690 719**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.1996**

⑤④ Título: **Formulado de ácidos bisfosfónicos a partir de una mezcla seca.**

③⑩ Prioridad: **02.12.1992 US 984399**

⑦③ Titular/es: **Merck & Co., Inc.**
126, East Lincoln Avenue P.O. Box 2000
Rahway New Jersey 07065-0900, US

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.12.2000

⑦② Inventor/es: **Bechard, Simon R.;**
Kramer, Kenneth A. y
Katdare, Ashok V.

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.12.2000

⑦④ Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 150 979 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 150 979 T3

DESCRIPCION

Formulado de ácidos bisfosfónicos a partir de una mezcla seca.

5 La industria farmacéutica usa diversos procedimientos para componer agentes farmacéuticos en formulados en forma de comprimidos. En particular, la granulación en húmedo es uno de los procedimientos más comunes.

Se han descubierto una diversidad de ácidos bisfosfónicos que son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades que implican la resorción ósea. Pueden encontrarse ejemplos representativos en las siguientes patentes: Patente de EE.UU. N° 3.962.432; Patente de EE.UU. N° 4.054.598; Patente de EE.UU. N° 4.267.108; Patente de EE.UU. N° 4.327.039; Patente de EE.UU. N° 4.621.077; Patente de EE.UU. N° 4.624.947; Patente de EE.UU. N° 4.746.654; Patente de EE.UU. N° 4.922.077; y Publicación de Patente EPO N° 0.252.504. No obstante, los procedimientos estándar para la formulado en forma de comprimidos de ácidos bisfosfónicos presentan serias dificultades.

En particular, los ácidos bisfosfónicos que llevan una funcionalidad que contiene nitrógeno básico pueden reaccionar con la lactosa de las formulados estándar dando como resultado la decoloración, inestabilidad y pérdida de potencia. Esta degradación del ingrediente activo es particularmente pronunciada en presencia de agua y/o temperatura elevada. Se especula que esta incompatibilidad es debida específicamente a la reacción de Maillard (o "pardeamiento"), en la cual, el grupo amino libre del ácido bisfosfónico reacciona con el grupo hidroxilo "glicosídico" de un azúcar (tal como la lactosa) dando finalmente como resultado la formación de compuestos degradados pigmentados de color pardo. Aunque este problema puede evitarse mediante la eliminación de la lactosa, el uso de lactosa como un diluyente inerte es generalmente deseable.

La presente invención soluciona este problema proporcionando un formulado en forma de comprimidos y un procedimiento para los mismos que evita dicha reacción entre el ácido bisfosfónico y la lactosa en la formulado. Además, la presente invención proporciona igualmente una ventaja en la transformación, ya que únicamente se requiere el mezclado de los ingredientes sin granulación o adición de agua antes de la compresión.

Descripción de la invención

35 La presente invención está dirigida en una primera realización a un procedimiento para la preparación de composiciones farmacéuticas de ácidos bisfosfónicos mediante la formulado en forma de comprimidos por compresión directa (mezclado en seco). Este procedimiento usa una mezcla de ácido bisfosfónico y cantidades mínimas de otros adyuvantes de transformación sin adición de agua. La formulado de comprimido se prepara mezclando los ingredientes de la formulado sin hidratación (es decir, no se agrega agua adicional a la mezcla) antes de la compresión directa.

Más específicamente, esta realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un comprimido que contiene un ácido bisfosfónico como un ingrediente activo, cuyo procedimiento comprende:

45 la formación de una mezcla mediante el mezclado del ingrediente activo con:

un diluyente,
un aglomerante en seco,
50 un desintegrante,
y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales seleccionados entre el grupo formado por: adyuvantes de compresión, aromas, potenciadores del aroma, edulcorantes y conservantes;

55 la lubricación de la mezcla con un lubricante; y

la compresión de la mezcla lubricada resultante en una forma de comprimido descada.

60 El procedimiento descrito puede usarse para preparar formas de dosificación sólidas, particularmente comprimidos, para administración de medicinas.

ES 2 150 979 T3

Los diluyentes preferidos incluyen lactosa. En particular, se prefiere lactosa anhidra desde el punto de vista de la transformación del flujo, aunque puede usarse igualmente lactosa de flujo rápido hidratada.

Un aglomerante en seco preferido es celulosa. En particular, la preferida es celulosa microcristalina.
5 La celulosa microcristalina se encuentra disponible bajo el nombre comercial "Avicel" de la FMC Corporation.

El desintegrante puede ser uno de entre los diversos almidones modificados o polímeros de celulosa modificados, en particular la preferida es croscarmelosa sódica. La croscarmelosa sódica NF Tipo A se
10 encuentra disponible comercialmente bajo el nombre comercial "Ac-di-sol".

Los lubricantes preferidos incluyen estearato magnésico.

El ácido bisfosfónico usado como ingrediente activo en la presente invención es:

15 ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico;

o una sal aceptable farmacéutica del mismo.

Los procedimientos para la preparación del ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico y del trihidrato de la sal monosódica del ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico pueden encontrarse
20 en la Patente de EE.UU. N° 4.407.761 y la Patente de EE.UU. N° 4.922.077, respectivamente.

Las sales aceptables farmacéuticamente del ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico pueden usarse igualmente en la presente invención. Los ejemplos de sales básicas de ácidos bisfosfónicos incluyen
25 sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de potasio y sodio (incluyendo las mono-, di- y trisódicas), sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etc. Las preferidas son las sales aceptables fisiológicamente, no tóxicas. Las sales pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, tal como en la Patente de EE.UU. N°
30 4.922.077.

En la presente invención, se prefiere que el ácido bisfosfónico sea ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico. Es incluso más preferido que el ácido bisfosfónico sea una sal sódica del ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico, en particular, el trihidrato de la sal monosódica del ácido
35 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico.

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica de compresión directa, tal como un comprimido, que comprende ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico, el cual se prepara mediante el procedimiento descrito. En general, estas composiciones farmacéuticas comprenden, en
40 peso, aproximadamente 0,5 % hasta 40 % en peso de ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico como un ingrediente activo; y desde aproximadamente 60 hasta 99,5 % en peso de adyuvantes de transformación sin agua agregada. Más específicamente, los adyuvantes de transformación son un diluyente, un aglomerante en seco, un desintegrante y un lubricante. Los adyuvantes de transformación preferidos incluyen: lactosa anhidra o lactosa de flujo rápido hidratada; celulosa microcristalina; croscarmelosa
45 sódica; y estearato magnésico.

Las composiciones farmacéuticas preferidas comprenden aproximadamente 0,5 % hasta 40 % en peso de ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico como un ingrediente activo; aproximadamente 10 hasta 80 % en peso de lactosa anhidra o lactosa de flujo rápida hidratada; aproximadamente 5 hasta 50 %
50 en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,5 hasta 10 % en peso de croscarmelosa sódica; y aproximadamente 0,1 hasta 5 % en peso de estearato magnésico.

Las composiciones farmacéuticas preferidas son generalmente en forma de comprimidos. Los comprimidos pueden tener, por ejemplo, desde 50 mg hasta 1,0 g de peso neto, más preferiblemente 100 hasta
55 500 mg de peso neto, e incluso más preferiblemente 200 hasta 300 mg de peso neto.

Las composiciones farmacéuticas más preferidas de acuerdo con la presente invención comprenden: aproximadamente 0,5 hasta 25 % en peso de un ácido bisfosfónico seleccionado entre ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico y trihidrato de la sal monosódica del ácido 4-amino-1-hidroxibuti-
60 liden-1,1-bisfosfónico; aproximadamente 30 hasta 70 % en peso de lactosa anhidra o lactosa de flujo rápida hidratada; aproximadamente 30 hasta 50 % en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,5 hasta 5 % en peso de croscarmelosa sódica; y aproximadamente 0,1 hasta 2 % en peso de estearato

ES 2 150 979 T3

magnésico.

Son especialmente preferidas las composiciones farmacéuticas que comprenden aproximadamente 1 hasta 25 % del ingrediente activo; aproximadamente 40 hasta 60 % en peso de lactosa anhidra; aproximadamente 35 hasta 45 % en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,5 hasta 2 % en peso de croscarmelosa sódica; y aproximadamente 0,1 hasta 1 % en peso de estearato magnésico. Las composiciones farmacéuticas preferidas tal como se contemplan para desarrollo comercial son tal como se indican a continuación.

10 Comprimidos de 2,5 mg de potencia de ácido libre:

aproximadamente 1,63 % en peso de trihidrato de la sal monosódica del ácido 4-amino-1-hidroxibutildeno-1,1-bisfosfónico; aproximadamente 56,87 % en peso de lactosa anhidra; aproximadamente 40 % en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 1 % en peso de croscarmelosa sódica; y aproximadamente 0,5 % en peso de estearato magnésico.

15 Comprimidos de 5 mg de potencia de ácido libre:

aproximadamente 3,25 % en peso de trihidrato de la sal monosódica del ácido 4-amino-1-hidroxibutildeno-1,1-bisfosfónico; aproximadamente 55,25 % en peso de lactosa anhidra; aproximadamente 40 % en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 1 % en peso de croscarmelosa sódica; y aproximadamente 0,5 % en peso de estearato magnésico.

Comprimidos de 25 mg de potencia de ácido libre:

25 aproximadamente 16,4 % en peso de trihidrato de la sal monosódica del ácido 4-amino-1-hidroxibutildeno-1,1-bisfosfónico; aproximadamente 42,1 % en peso de lactosa anhidra; aproximadamente 40 % en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 1 % en peso de croscarmelosa sódica; y aproximadamente 0,5 % en peso de estearato magnésico.

30 Comprimidos de 50 mg de potencia de ácido libre:

aproximadamente 21,8 % en peso de trihidrato de la sal monosódica del ácido 4-amino-1-hidroxibutildeno-1,1-bisfosfónico; aproximadamente 36,7 % en peso de lactosa anhidra; aproximadamente 40 % en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 1 % en peso de croscarmelosa sódica; y aproximadamente 0,5 % en peso de estearato magnésico.

35 Las composiciones de comprimidos farmacéuticos de la presente invención, contienen igualmente uno o más ingredientes de formulado adicionales que pueden seleccionarse dentro de una amplia variedad de excipientes conocidos en la técnica de formulado farmacéutica. De acuerdo con las propiedades desca-

40 combinados, en base a sus usos conocidos en la preparación de composiciones de comprimidos. Dichos ingredientes incluyen, pero sin estar limitados a ellos, diluyentes, adyuvantes de compresión, desintegrantes, lubricantes, aglomerantes, aromas, potenciadores del aroma, edulcorantes y conservantes.

El término "comprimido" tal como aquí se usa, está destinado a abarcar formulados de dosificaciones farmacéuticas comprimidos de todas las formas y tamaños, tanto recubiertas como sin recubrir. Las sustancias que pueden usarse para el recubrimiento incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, óxido de titanio, talco, edulcorantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles en el tratamiento terapéutico o profiláctico de trastornos en el metabolismo del calcio o del fosfato y enfermedades asociadas. Estas enfermedades pueden dividirse en dos categorías:

1. Deposición anormal (ectópica) de sales de calcio, fundamentalmente fosfato cálcico, endurecimiento patológico de tejidos y malformaciones óseas.
2. Condiciones que pueden beneficiarse a partir de la reducción de la resorción ósea. Una reducción en la resorción ósea suele mejorar el balance entre resorción y formación, reduce la pérdida ósea o da como resultado un aumento óseo. Una reducción en la resorción ósea puede aliviar el dolor asociado con lesiones osteolíticas y reducir la incidencia y/o el desarrollo de dichas lesiones.

60 Estas enfermedades incluyen: osteoporosis (incluyendo la deficiencia de estrógenos, inmovilización, glucocorticoide inducido y senil), osteodistrofia, enfermedad de Paget, miositis osificante, enfermedad de Bechterew, hipercalcemia maligna, enfermedad ósea metastática, enfermedad periodontal, coleditiasis,

ES 2 150 979 T3

nefrolitiasis, urolitiasis, cálculos urinarios, endurecimientos de las arterias (esclerosis), artritis, bursitis, neuritis y tetania.

La resorción ósea incrementada puede estar acompañada por concentraciones patológicamente altas de calcio y fosfato en el plasma, las cuales serían aliviadas mediante el uso de las presentes composiciones farmacéuticas.

Los ejemplos siguientes se muestran con el fin de ilustrar la presente invención, no debiendo ser considerados como limitaciones del alcance u objeto de la invención.

Ejemplo 1

Procedimiento para la fabricación de comprimidos de 5 mg de potencia de ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico

Ingredientes	Por comprimido	Por 4.000 comprimidos
Ingrediente activo (trihidrato de sal monosódica)	6,55 mg	26,2 g
Lactosa anhidra, NF	110,45 mg	441,8 g
Celulosa microcristalina, NF	80,0 mg	320,0 g
Estearato magnésico, polvo impalpable, NF	1,0 mg	4,0 g
Croscarmelosa sódica, NF Tipo A	2,00 mg	8,0 g

El ingrediente activo (equivalente a 5 mg de ácido libre anhidro por comprimido) se premezcló con 1/3 de la celulosa microcristalina NF y 1/2 de la lactosa anhidra NF en un mezclador de cinta durante 5 minutos a 20 rpm. A la premezcla se agregaron los 2/3 restante de la celulosa microcristalina NF y el 1/2 restante de la lactosa anhidra NF. Esta se mezcló durante 10 minutos a 20 rpm. A los polvos mezclados se agregó la croscarmelosa sódica y se mezcló durante 5 minutos a 20 rpm. Finalmente, se agregó a la mezcla el estearato magnésico pasándolo a través de un tamiz de malla 90 y se mezcló durante un tiempo adicional de 5 minutos a 20 rpm. La mezcla lubricada se comprimió, proporcionando comprimidos de 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo 2

Procedimiento para la fabricación de comprimidos de 2,5 mg de potencia de ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico

Ingredientes	Por comprimido
Ingrediente activo (trihidrato de sal monosódica)	3,26 mg
Lactosa anhidra, NF	113,74 mg
Celulosa microcristalina, NF	80,0 mg
Estearato magnésico, polvo impalpable, NF	1,0 mg
Croscarmelosa sódica, NF Tipo A	2,00 mg

Los comprimidos se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 1.

Ejemplo 3

Procedimiento para la fabricación de comprimidos de 10,0 mg de potencia de ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico

ES 2 150 979 T3

	Ingredientes	Por comprimido
5	Ingrediente activo (trihidrato de sal monosódica)	13,05 mg
	Lactosa anhidra, NF	103,95 mg
	Celulosa microcristalina, NF	80,0 mg
	Estearato magnésico, polvo impalpable, NF	1,0 mg
10	Croscarmelosa sódica, NF Tipo A	2,00 mg

Los comprimidos se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 1.

Ejemplo 4

15 *Procedimiento para la fabricación de comprimidos de 40,0 mg de potencia de ácido 4-amino-1-hidroxibutideno-1,1-bisfosfónico*

20	Ingredientes	Por comprimido
	Ingrediente activo (trihidrato de sal monosódica)	51,21 mg
	Lactosa anhidra, NF	64,79 mg
25	Celulosa microcristalina, NF	80,0 mg
	Estearato magnésico, polvo impalpable, NF	1,0 mg
	Croscarmelosa sódica, NF Tipo A	2,00 mg

30 Los comprimidos se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 1.

Ejemplo 5

35 *Procedimiento para la fabricación de comprimidos de 25 mg de potencia de ácido 4-amino-1-hidroxibutideno-1,1-bisfosfónico*

	Ingredientes	Por comprimido	Por 4.000 comprimidos
40	Ingrediente activo (trihidrato de sal monosódica)	32,75 mg	131,0 g
	Lactosa anhidra, NF	84,25 mg	337,0 g
	Celulosa microcristalina, NF	80,0 mg	320,0 g
45	Estearato magnésico, polvo impalpable, NF	1,0 mg	4,0 g
	Croscarmelosa sódica, NF Tipo A	2,00 mg	8,0 g

Los comprimidos se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 1.

Ejemplo 6

55 *Procedimiento para la fabricación de comprimidos de 50 mg de potencia de ácido 4-amino-1-hidroxibutideno-1,1-bisfosfónico*

60

ES 2 150 979 T3

	Ingredientes	Por comprimido	Por 4.000 comprimidos
5	Ingrediente activo (trihidrato de sal monosódica)	65,5 mg	163,75 g
	Lactosa anhidra, NF	110,0 mg	275,0 g
	Celulosa microcristalina, NF	120,0 mg	300,0 g
	Estearato magnésico, polvo		
10	impalpable, NF	1,5 mg	3,75 g
	Croscarmelosa sódica, NF Tipo A	3,00 mg	7,5 g

Los comprimidos se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 1.

15 Ejemplo 7

Estudios de estabilidad

Se prepararon formulados en comprimidos del ingrediente activo (equivalentes a 5 mg de ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico libre anhidro por comprimido) bajo diferentes condiciones con diferentes excipientes. Los comprimidos de compresión directa se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 y los comprimidos granulados en húmedo se prepararon de acuerdo con el procedimiento que figura más adelante. Los comprimidos se sometieron a estudios de estabilidad bajo condiciones de discos abiertos a 40°C/75 % de humedad relativa. Se anotaron las siguientes observaciones:

1. Se produjo decoloración del comprimido dentro de las 2 semanas en formulados que se fabricaron mediante granulación en húmedo y contenían lactosa anhidra.
2. Se produjo decoloración del comprimido dentro de las 4 semanas en formulados que se fabricaron mediante granulación en húmedo y contenían lactosa hidratada.
3. No se produjo decoloración del comprimido dentro de las 4 semanas en formulados que se fabricaron mediante formulado de compresión directa (mezclado en seco). El ensayo del ingrediente activo confirmó que no se produjo pérdida de potencia o formación de compuestos degradados durante el mismo período de tiempo. La Tabla I demuestra las características de estabilidad de los formulados de compresión directa en comparación con un formulado granulada en húmedo.

TABLA I

Datos de tres meses de estabilidad de lotes de muestras de 5 mg

40 (a). Compresión directa

	Condición	Ensayo, % inicial			
45		Disco abierto		Botella HDPE/CRC	
		cpd	Aducto	MK-0217	Aducto
50	40°C	101,2%	-	99,8%	-
	40°C/75 % H.R.	102,9%	-	98,5%	-
				100,9%*	-
	60°C	100,6%	-	101,3%	-
55	T.amb./90 % H.R.	103,5%	-	102,1%	-

* Valor duplicado

ES 2 150 979 T3

TABLA I (continuación)

(b). Granulación en húmedo

5	Condición	Ensayo, % inicial			
		Disco abierto		Botella HDPE/CRC	
10		cpd	Aducto	MK-0217	Aducto
	40°C	99,7 %	-	97,0 % 100,0 %**	-
15	40°C/75 % H.R.	84,1 %	15,9 %	94,6 % 99,7 %**	5,6 % -
	60°C	92,6 %	traza***	94,3 % 94,6 %**	traza*** traza
20	T.amb./90 % H.R.	101,4 %	-	100,4 % 99,4 %	- -

** Con desecante

*** Traza indica que el pico del aducto es detectable (aproximadamente 5 %) pero no cuantificable bajo las condiciones experimentales.

cpd = ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1,-bisfosfónico.

Procedimiento para comprimidos de granulación en húmedo

- 30 1) Se mezcló lactosa anhidra, alendronato sódico y celulosa microcristalina en un mezclador de tamaño adecuado.
- 2) La mezcla se pasó a través de una malla #30 seguido de un nuevo mezclado durante un tiempo adicional.
- 35 3) La mezcla de polvo se granuló con una cantidad adecuada de agua hasta que se obtuvo una torta.
- 4) La masa húmeda se vertió y pasó a través de un tamiz #5.
- 5) La granulación calibrada húmeda se secó en un secador de aire forzado a 40-50°C hasta que la pérdida debida al secado fue inferior al 2 % a 105°C.
- 40 6) La granulación seca se calibró a través de un tamiz adecuado.
- 7) La granulación calibrada seca se mezcló con croscarmelosa sódica seguido de estearato magnésico.
- 45 8) Los comprimidos se comprimieron usando la granulación marcada.

Aunque la memoria descriptiva anterior expone los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, debe entenderse que la práctica de la invención abarca todas las casuales variaciones, adaptaciones, modificaciones, supresiones o modificaciones de procedimientos y protocolos aquí descritos, como provenientes del alcance de las reivindicaciones siguientes y sus equivalentes.

55

60

ES 2 150 979 T3

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende desde 0,5 hasta 40 % en peso de ácido 4-amino-1-hidroxi-
5 99,5 % en peso de excipientes, comprendiendo dichos excipientes un diluyente seleccionado entre lactosa anhidra o lactosa de flujo rápido hidratada, un aglomerante en seco, un desintegrante y un lubricante.
2. Una composición farmacéutica que comprende desde 0,5 hasta 40 % en peso de ácido 4-amino-1-hidroxi-
10 99,5 % en peso de excipientes compuestos de: lactosa anhidra o lactosa de flujo rápido hidratada; celulosa microcristalina; croscarmelosa sódica; y estearato magnésico.
3. Una composición farmacéutica que comprende:
15 0,5 hasta 40 % en peso de ácido 4-amino-1-hidroxi-
farmacéuticamente del mismo;
10 hasta 80 % en peso de lactosa anhidra o lactosa de flujo rápido hidratada;
5 hasta 50 % en peso de celulosa microcristalina;
20 0,5 % hasta 10 % en peso de croscarmelosa sódica; y
0,1 hasta 5 % en peso de estearato magnésico.
4. La composición farmacéutica de la Reivindicación 3, que comprende:
25 0,5 hasta 25 % en peso de ácido 4-amino-1-hidroxi-
farmacéuticamente del mismo;
30 hasta 70 % en peso de lactosa anhidra o lactosa de flujo rápido hidratada;
30 hasta 50 % en peso de celulosa microcristalina;
30 0,5 % hasta 5 % en peso de croscarmelosa sódica; y
0,1 hasta 2 % en peso de estearato magnésico.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en la
35 que el ingrediente activo es el trihidrato de la sal monosódica del ácido 4-amino-1-hidroxi-
bisfosfónico.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en la
que el diluyente es lactosa anhidra.
- 40 7. La composición farmacéutica de la Reivindicación 6, que comprende:
1 hasta 25 % en peso de trihidrato de la sal monosódica del ácido 4-amino-1-hidroxi-
bisfosfónico;
45 40 hasta 60 % en peso de lactosa anhidra;
35 hasta 45 % en peso de celulosa microcristalina;
0,5 % hasta 2 % en peso de croscarmelosa sódica; y 0,1 hasta 1 % en peso de estearato magnésico.
8. Un comprimido preparado a partir de la composición farmacéutica de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7.
50
9. Un procedimiento para la preparación de un comprimido que contiene ácido 4-amino-1-hidroxi-
lido-1,1-bisfosfónico o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, cuyo procedimiento comprende:
55 la formación de una mezcla mediante el mezclado del ingrediente activo con:
un diluyente, seleccionado entre lactosa anhidra y lactosa de flujo rápido hidratada,
un aglomerante en seco,
un desintegrante,
60 y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales seleccionados entre el grupo formado por:
adyuvantes de compresión, aromatizantes, potenciadores del aroma, edulcorantes y conservantes;

ES 2 150 979 T3

la lubricación de la mezcla con un lubricante; y

la compresión de la mezcla lubricada resultante para dar una forma de comprimido deseada.

10. El procedimiento de la Reivindicación 9, en el que el ingrediente activo es trihidrato de la sal
5 monosódica del ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico.

11. El procedimiento de la Reivindicación 9, en el que el diluyente es lactosa anhidra.

12. El procedimiento de la Reivindicación 9, en el que el aglomerante en seco es celulosa microcrista-
10 lina.

13. El procedimiento de la Reivindicación 9, en el que el desintegrante está seleccionado entre el
grupo formado por: almidón modificado, polímero de celulosa modificada y croscarmelosa sódica, o una
combinación de los mismos.

15

14. El procedimiento de la Reivindicación 9, en el que el desintegrante es croscarmelosa sódica.

15. El procedimiento de la Reivindicación 9, en el que el lubricante es estearato magnésico.

20

25

30

35

40

45

50

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE)
y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la
55 aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a
España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en
la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como
tales.

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada
reserva.
