

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

34
Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

**SEÑOR
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-118248- -00002-0000

Fecha: 2008-02-11 15:00:55 Dep. 2020 NUECREACI
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 50

Ref.: Expediente No.: 07-118.248

Patente de Invención:

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE ÁCIDO IBANDRÓNICO O UNA SAL O UN HIDRATO FARMACÉUTICAMENTE 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.

Domicilio: Buenos Aires – Argentina.

Atentamente se dirige a usted **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**, Abogado, mayor y vecino de Bogotá D.C., e identificado como aparece al pie de mi firma, para manifestarle lo siguiente:

1. Como apoderado de la sociedad LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., domiciliada en Buenos Aires – Argentina, el pasado 8 de noviembre de 2007 presenté a su Digno Despacho la solicitud a registro de la Patente de Invención mencionada antes en la referencia.
2. Debido a lo anteriormente expuesto, y con el fin de dar respuesta al requerimiento formulado por su Despacho mediante Oficio No. 227 del 10 de enero de 2008, me permito adjuntar:
 - Fotocopia autenticada del Poder debidamente legalizado, el cual me otorga el Señor ISAÍAS MAURICIO DRAJER, quien en nombre y Representación Legal de la sociedad LABORATORIO ELEA SOCIEDAD ANÓNOMA COMERCIAL INDUSTRIAL FINANCIERA Y AGROPECUARIA, (LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A.), me faculta

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPÍ - AIPPI

para todo trámite de Propiedad Industrial, incluyendo la facultad para solicitar el registro de Patentes.

El citado poder se encuentra legalizado por:

- La Doctora IRENE N. RAINSTEIN, Escribana Titular del Registro 1315 de la Capital Federal, Buenos Aires – Argentina, quien certifica que el Señor ISAÍAS MAURICIO DRAJER actúa en nombre y Representación Legal de la sociedad LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., y que dicha sociedad existe y está debidamente organizada de acuerdo a las leyes de Argentina.

Dicha legalización cuenta con el Sello correspondiente del Colegio de Escribanos de Buenos Aires - Argentina (Legalización No. 8897271).

- El Artículo 65 del Código del Procedimiento Civil, establece que cuando quien otorga el poder fuere una sociedad, si el Cónsul que lo autentica o ante quien se otorga, hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad y que quien lo confiere es su representante, se tendrán por establecidas estas circunstancias.
- Por el la Doctora RAQUEL COLOMER, quien como Consejera del Colegio de Escribanos en Buenos Aires – Argentina, legaliza la firma de la Doctora IRENE NORMA RAINSTEIN y reconoce en ella las facultades que enuncia como Escribana autorizada.

Dicha legalización cuenta con el correspondiente sello del Colegio de Escribanos de Buenos Aires - Argentina.

- Por Apostilla, firmado por el Doctor CARLOS IGNACIO BENGURIA, Escribano del Colegio de Escribanos – Consejero, quien en nombre del Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto, en Argentina, legaliza la firma de la Doctora RAQUEL COLOMER, reconociendo que ella actúa en calidad de Consejera facultada del Colegio de Escribanos en Buenos Aires – Argentina.
- Fotocopia autenticada del Documento de Cesión – Declaración de Inventores, en donde la Señora **ANDREA GABRIELA TIZADO**, y la Señora **CECILIA STERPETTI**, domiciliadas en Buenos Aires – Argentina, en donde ellas ceden los

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

36
Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIP – AIPPI

derechos de la Patente de Invención mencionada en la referencia, a favor de la sociedad LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A.

Este documento se encuentra firmado por las Señoras enunciadas, y está debidamente legalizado por:

- El Notario, Doctor CARLOS A. CARTELLE, quien da fe de la información contenida en el presente documento.
- La Doctora MARCELA BEATRIZ CHOKAKLIAN – Legalizadora del Colegio de Escribanos en Buenos Aires - Argentina, quien legaliza la firma del Doctor CARLOS A. CARTELLE, y reconoce en él las facultades de Notario antes estipuladas.
- Apostilla, legalización realizada por el Doctor HERNÁN RONCATI, quien en representación de la Unidad de Coordinación y Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto, legaliza la firma de la Doctora MARCELA BEATRIZ CHOKALKIAN, reconociendo en ella la facultad de Escribana autorizada.
- Fotocopia autenticada del Documento de Cesión – Declaración de Inventores, en donde el Señor **FERNANDO RODOLFO CAMPA**, domiciliado en Buenos Aires – Argentina, en donde él cede los derechos de la Patente de Invención mencionada en la referencia, a favor de la sociedad LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A.

Este documento se encuentra firmado por el Señor enunciado, y está debidamente legalizado por:

- El Notario, Doctor CARLOS A. CARTELLE, quien da fe de la información contenida en el presente documento.
- La Doctora MARCELA BEATRIZ CHOKAKLIAN – Legalizadora del Colegio de Escribanos en Buenos Aires - Argentina, quien legaliza la firma del Doctor CARLOS A. CARTELLE, y reconoce en él las facultades de Notario antes estipuladas.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASPI – AIPPI

- Apostilla, legalización realizada por el Doctor HERNÁN RONCATI, quien en representación de la Unidad de Coordinación y Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto, legaliza la firma de la Doctora MARCELA BEATRIZ CHOKALKIAN, reconociendo en ella la facultad de Escribana autorizada.
- Documento del Certificado de Depósito (Documento de Prioridad) de la Patente de Invención que se menciona en la referencia, el cual se encuentra debidamente sellado y firmado por la Licenciada PATRICIA M. VÁSQUEZ – Subcomisario de la Administración Nacional de Patentes. Dicha Patente fue presentada ante el Ministerio de Economía y Producción – Secretaría de Industria, Comercio y de la pequeña y mediana empresa- del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial en la República de Argentina (Oficina de Registros de Marcas y Patentes).

Este documento corresponde al registro de la Patente de Invención denominada "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE ÁCIDO IBANDRÓNICO O UNA SAL O UN HIDRATO FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DICHA COMPOSICIÓN MEDIANTE COMPRESIÓN DIRECTA, FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN Y PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DICHAS FORMULACIONES".

El número correspondiente a la prioridad, o sea, al registro de esta Patente en Argentina, corresponde al número P 2006 01 04910.

Debido a la presentación de la documentación antes mencionada, solicito a su Digno Despacho continuar con el trámite normal de registro de la Patente de Invención que se menciona en la referencia a nombre de la sociedad LABORATORIO ELEA S.A. C.I.F. Y A.

Atentamente,



JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

C.C. No. 19'270.955 de Bogotá

T.P. No. 43.308 del Consejo Superior de la Judicatura



REPÚBLICA ARGENTINA
PODER EJECUTIVO NACIONAL
MINISTERIO de ECONOMÍA y PRODUCCIÓN
SECRETARÍA de INDUSTRIA, COMERCIO y de la PEQUEÑA y MEDIANA EMPRESA
INSTITUTO NACIONAL de la PROPIEDAD INDUSTRIAL

CERTIFICADO DE DEPÓSITO

COPIA OFICIAL CONVENIO DE PARIS - LISBOA 1958 -

ACTA N° P 20060104910

LA ADMINISTRACION NACIONAL DE PATENTES, CERTIFICA QUE CON FECHA 9 DE NOVIEMBRE DE 2006 SE PRESENTÓ A NOMBRE DE LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A. 100.00 % INVENTOR/ES CAMPA, FERNANDO RODOLFO 0.00 % STERPETTI, CECILIA 0.00 % TIZADO, ANDREA 0.00 %; CON DOMICILIO LEGAL EN AVDA DEL LIBERTADOR 6550, PISO 3° A, CAPITAL FEDERAL, REPUBLICA ARGENTINA (AR).

UNA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION RELATIVA A: COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA PARA ADMINISTRACION ORAL DE ACIDO IBANDRONICO O UNA SAL 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

CUYA DESCRIPCION Y DIBUJOS ADJUNTOS SON COPIA FIEL DE LA DOCUMENTACION DEPOSITADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL.

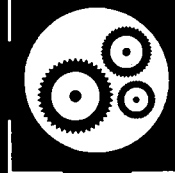
SE CERTIFICA QUE LO ANEXADO A CONTINUACION EN 25 FOJAS ES COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE PATENTES DE LA REPUBLICA ARGENTINA DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PRECEDENTEMENTE IDENTIFICADA.

A PEDIDO DEL SOLICITANTE, EXPIDO LA PRESENTE CONSTANCIA DE DEPOSITO EN BUENOS AIRES, REPUBLICA ARGENTINA, A LOS 28 DIAS DEL MES DE NOVIEMBRE DE 2007.

Lic. PATRICIA M. VAZQUEZ
SUBCOMISARIO
ADMINISTRACION NACIONAL DE PATENTES



INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
ARGENTINA



Patentes de Invención
Modelos de Utilidad



Marcas



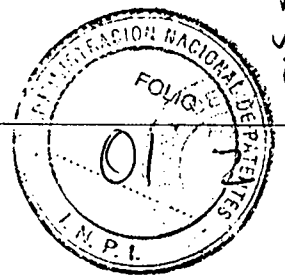
Modelos y Diseños
Industriales



Transferencia de
Tecnología



Información
Tecnológica



MEMORIA DESCRIPTIVA DE LA PATENTE DE INVENCION

SOBRE

“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL
DE ÁCIDO IBANDRÓNICO O UNA SAL O UN HIDRATO
FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO, PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN DE DICHA COMPOSICIÓN MEDIANTE COMPRESION
DIRECTA, FORMULACIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN Y
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DICHAS FORMULACIONES”

SOLICITADA POR:

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.

CON DOMICILIO EN:

Santo Tomé 4340 (C1417GGP) Buenos Aires – Argentina

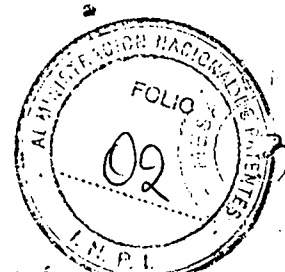
INVENTORES

Tizado, Andrea Gabriela

Sterpetti, Cecilia

Campa, Fernando Rodolfo

POR EL PLAZO DE 20 AÑOS



**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE
ÁCIDO IBANDRÓNICO O UNA SAL O UN HIDRATO FARMACÉUTICAMENTE
ACEPTABLE DEL MISMO, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DICHA
COMPOSICIÓN MEDIANTE COMPRESIÓN DIRECTA, FORMULACIONES
FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN Y PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR
DICHAS FORMULACIONES**

Area de la invención

La presente invención se refiere en forma general a composiciones farmacéuticas sólidas en forma de dosificación unitaria para administración oral de un ácido difosfónico. Dichas composiciones presentan una mejorada estabilidad y una más eficiente metodología de fabricación.

En particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene ácido ibandrónico, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente como ibandronato monosódico monohidrato, a un procedimiento para su preparación mediante compresión directa, a formulaciones farmacéuticas que la contienen y a un procedimiento para la preparación de dichas formulaciones.

Antecedentes de la invención

Son conocidos los ácidos difosfónicos y sus sales, referidas usualmente como difosfonatos o bisfosfonatos, en particular debido a su aplicación como principios activos para el tratamiento de enfermedades y desórdenes de los huesos. Estas enfermedades y desórdenes incluyen por ejemplo alteraciones en el metabolismo del calcio como osteoporosis e hipercalcemia.

Entre los ácidos difosfónicos más utilizados pueden citarse los ácidos ibandrónico, risedrónico, pamidrónico, zoledrónico, alendrónico y clodrónico entre otros. Los compuestos o sus formulaciones se encuentran descriptos por ejemplo en las patentes o solicitudes de patentes US 4687767, US 4666895, US 4859472 (clodronato, granulación en húmedo), EP 186405 (risedronato), EP 613373 (risedronato, formulación entérica), y solicitudes argentinas como AR 001225 A1 y AR001226 A1 (método de tratamiento de osteoporosis con fosfonatos), AR 252531 (procedimiento para preparar ácidos difosfónicos), AR015946 A1 (formulación de bisfosfonatos con mejoradores de absorción), AR019242 A1 (preparación de composiciones por granulación en lecho fluidizado), AR020017 A1 (uso de ibandronato para osteointegración de prótesis), AR027245 A1 (composiciones parenterales de bisfosfonato), AR033671 A1



(composiciones en gel de bisfosfonatos para administración subcutánea) y AR034199 A1 (composiciones líquidas de ibandronato con reguladores de pH).

Sin embargo, las composiciones conocidas presentan diversos inconvenientes como incompatibilidades por vía oral, efectos adversos sobre el tracto gastrointestinal, falta de flexibilidad en los regímenes de administración, lenta desintegración de la formulación durante su administración e incluso inconvenientes en el procesamiento de las composiciones como en el llenado de cápsulas y la adherencia de los componentes a los troqueles de vaciado de compresión.

Es conocido asimismo, que altas dosis de ibandronato monosódico son complejas de procesar desde el punto de vista de formulaciones galénicas farmacéuticas, dado que las altas cantidades de principio activo deben ser granuladas para lograr una fluidez y compresibilidad adecuada y una forma farmacéutica de dosificación unitaria estable y con buena velocidad de disolución. Ello puede apreciarse en la publicación WO 2004/05673 A1 (equivalente a la AR 037560 A1) en donde se recurre a un proceso de granulación vía húmeda en donde se agrega un superdesintegrante externamente e internamente a los gránulos que contienen el ibandronato monosódico.

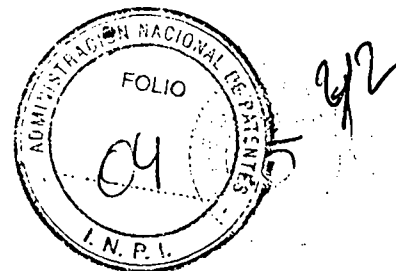
En consecuencia, existe una necesidad aún no satisfecha de nuevas formulaciones de difosfonatos que superen los inconvenientes encontrados con las composiciones del arte previo. En particular formulaciones de un sólido para administración oral de liberación inmediata en donde la desintegración en el tracto gastrointestinal exponga rápidamente los cristales del principio activo.

Descripción de la Invención

Ahora se ha hallado que mediante la técnica de compresión directa y utilizando determinados componentes y proporciones se obtienen composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral de ácidos difosfónicos que superan los problemas presentados por las composiciones del estado del arte.

La presente invención provee una composición farmacéutica de ácido ibandrónico, preferiblemente en su forma de ibandronato monosódico monohidratado, de altas dosis y concentración en forma de dosificación unitaria (comprimidos recubiertos) obtenida por mezcla de excipientes preparados y adecuados para ser procesados mediante la técnica conocida en el arte como "Compresión Directa".

Inesperadamente se ha hallado que mediante una composición farmacéutica de ibandronato monosódico monohidratado en altas concentraciones utilizando excipientes



adecuados se resuelve el problema de la necesidad de emplear la técnica de granulación, es decir formación previa de gránulos de dicho principio activo y excipientes. De esta manera se logra mejorar los perfiles de disolución, la estabilidad y los pasos productivos para obtener un medicamento seguro y eficaz y de muy fácil administración en humanos.

En consecuencia, un objeto de la presente invención es una nueva composición farmacéutica sólida en forma de dosificación unitaria para administración oral de ácido ibandrónico, preferiblemente en su forma de ibandronato monosódico monohidratado, preparada mediante un proceso de mezcla y posterior compresión directa de sus ingredientes.

Las nuevas composiciones farmacéuticas de la invención contienen hasta 330 mg de ácido ibandrónico, preferiblemente como ibandronato monosódico monohidratado, preferiblemente hasta 200 mg, especialmente composiciones que contengan 150 mg y más preferiblemente hasta 100 mg de ácido ibandrónico.

En consecuencia, un objeto de la invención es una composición farmacéutica sólida en forma de dosificación unitaria para administración oral, preparada mediante compresión directa, que comprende:

- ácido ibandrónico o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 30 a 37% en peso de dicha forma de dosificación;

- al menos un diluyente en una cantidad de aproximadamente 55 a 65% en peso de dicha forma de dosificación;

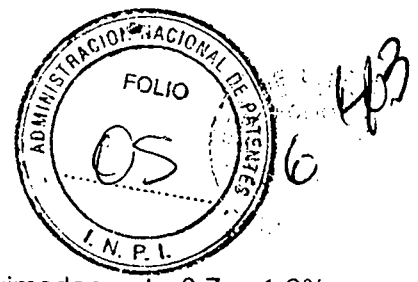
- al menos un agente desintegrante en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 1,5% en peso de dicha forma de dosificación; y

- al menos un lubricante en una cantidad de aproximadamente 4,5 a 5,5% en peso de dicha forma de dosificación.

En una realización preferida de la invención, se proveen composiciones farmacéuticas sólidas en forma de dosificación unitaria para administración oral, preparadas mediante compresión directa, que comprenden:

- ácido ibandrónico o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 32 a 35% en peso de dicha forma de dosificación;

- al menos un diluyente en una cantidad de aproximadamente 57 a 62% en peso de dicha forma de dosificación;



al menos un agente desintegrante en una cantidad de aproximadamente 0,7 a 1,2% en peso de dicha forma de dosificación; y

al menos un lubricante en una cantidad de aproximadamente 4,7 a 5,2% en peso de dicha forma de dosificación.

En una realización más preferida de la invención, se proveen composiciones farmacéuticas sólidas en forma de dosificación unitaria para administración oral, preparadas mediante compresión directa, que comprenden:

ácido ibandronico o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 34% en peso de dicha forma de dosificación;

al menos un diluyente en una cantidad de aproximadamente 60% en peso de dicha forma de dosificación;

al menos un agente disgregante en una cantidad de aproximadamente 1% en peso de dicha forma de dosificación; y

al menos un lubricante en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de dicha forma de dosificación.

En la realización más preferida de la invención, las composiciones farmacéuticas sólidas en forma de dosificación unitaria para administración oral, preparadas mediante compresión directa, constituyen una tableta.

En realizaciones preferidas de la invención, el ácido ibandronico está presente en forma de su sal monosódica monohidratada.

El agente diluyente utilizado en las composiciones de la presente invención puede ser seleccionado de cualquiera de los normalmente utilizados en la industria farmacéutica y no se encuentra restringido por ninguna condición particular.

En realizaciones preferidas de la invención, el al menos un diluyente es seleccionado del grupo de celulosa microcristalina, preferiblemente silicificada, celulosa gel, celulosa microfina, celulosa en polvo o celulosa cristalina. También pueden usarse lactosa para compresión directa, lactosa anhidra para compresión directa, lactosa hidratada para compresión directa, Cellactose 80® (Celulosa microcristalina y lactosa coprecipitadas), Tabletose 80® (Lactosa para compresión directa), lactosa aglomerada, manitol, fosfato dibásico de calcio dihidratado, sulfato de calcio dihidratado y mezclas de los mismos. Se prefiere la celulosa microcristalina silicificada.



De igual modo, el agente desintegrante utilizado en las composiciones de la presente invención puede ser seleccionado de cualquiera de los normalmente utilizados en la industria farmacéutica y no se encuentra restringido por ninguna condición particular.

En realizaciones preferidas de la invención, el al menos un desintegrante es seleccionado del grupo de carboximetilcelulosa sódica entrecruzada, glicolato de almidón sódico, povidona entrecruzada, polivinilpolipirrolidona y mezclas de los mismos. Se prefiere la carboximetilcelulosa sódica entrecruzada.

De manera similar, el agente lubricante utilizado en las composiciones de la presente invención puede ser seleccionado de cualquiera de los normalmente utilizados en la industria farmacéutica y no se encuentra restringido por ninguna condición particular.

En realizaciones preferidas de la invención, el al menos un agente lubricante está seleccionado entre estearil fumarato de sodio, talco y aceite vegetal hidrogenado, tal como por ejemplo el producto comercializado bajo la marca Lubritab® (aceite vegetal hidrogenado) y mezclas de los mismos.

Un objeto adicional de la presente invención consiste en una formulación farmacéutica que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones enunciadas precedentemente en forma de dosificación unitaria recubierta con un revestimiento farmacéuticamente aceptable.

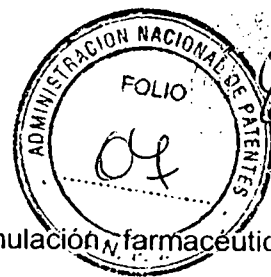
Los agentes y composiciones de revestimiento o recubrimiento utilizados en las formulaciones de la presente invención pueden ser seleccionado de cualquiera de los normalmente utilizados en la industria farmacéutica y no se encuentra restringido por ninguna condición particular.

En realizaciones preferidas de las formulaciones de la presente invención, la composición de revestimiento o recubrimiento se selecciona de:

derivados del ácido metacrílico en una cantidad de aproximadamente 1 a 4% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta; dietilftalato en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta y talco en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta,

ó

hidroxietilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 1 a 4% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta; triacetina en una cantidad de



aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta y carbonato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta.

En una realización aún más preferida de este objeto de la presente invención, la formulación farmacéutica comprende:

una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones enunciadas precedentemente, recubierta con un revestimiento que a su vez comprende:

hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 1 a 4% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta;

polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta y

dióxido de titanio en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta.

En una realización más preferida de las formulaciones farmacéuticas objeto de la presente invención, la formulación farmacéutica comprende:

una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones enunciadas precedentemente, recubierta con un revestimiento que a su vez comprende:

hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2,20 a 2,40% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta;

polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 0,20 a 0,24% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta y

dióxido de titanio en una cantidad de aproximadamente 0,30 a 0,50% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta.

Un objeto adicional de la presente invención consiste en un método de preparación de las composiciones farmacéuticas sólidas en forma de dosificación unitaria para administración oral de la presente invención, que comprende:

a) mezclar en seco ácido ibandrónico o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 30 a 37% en peso de dicha forma de dosificación, con



al menos un diluyente en una cantidad de aproximadamente 55 a 65% en peso de dicha forma de dosificación;

al menos un agente desintegrante en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 1,5% en peso de dicha forma de dosificación;

al menos un lubricante en una cantidad de aproximadamente 4,5 a 5,5% en peso de dicha forma de dosificación; y

b) someter la mezcla así obtenida a un proceso de compresión directa y obtener una forma de dosificación unitaria para administración oral.

En una realización preferida del método de preparación de la presente invención, el método comprende:

a) mezclar en seco ácido ibandronico o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 32 a 35% en peso de dicha forma de dosificación con;

al menos un diluyente en una cantidad de aproximadamente 57 a 62% en peso de dicha forma de dosificación;

al menos un agente desintegrante en una cantidad de aproximadamente 0,7 a 1,2% en peso de dicha forma de dosificación;

al menos un lubricante en una cantidad de aproximadamente 4,7 a 5,2% en peso de dicha forma de dosificación; y

b) someter la mezcla obtenida a un proceso de compresión directa y obtener una forma de dosificación unitaria para administración oral.

En una realización aún más preferida del método de preparación de la presente invención, el método comprende:

a) mezclar en seco ácido ibandronico o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 34% en peso de dicha forma de dosificación con;

al menos un diluyente en una cantidad de aproximadamente 60% en peso de dicha forma de dosificación;

al menos un agente disgregante en una cantidad de aproximadamente 1% en peso de dicha forma de dosificación;

al menos un lubricante en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de dicha forma de dosificación; y

b) someter la mezcla obtenida a un proceso de compresión directa y obtener una forma de dosificación unitaria para administración oral.

En la realización más preferida la forma de dosificación unitaria obtenida mediante el método de preparación de la presente invención, es una tableta.

En realizaciones preferidas del método de la presente invención, el ácido ibandronico está presente en forma de su sal monosódica monohidratada.

El agente diluyente utilizado en el método de preparación de las composiciones de la presente invención puede ser seleccionado de cualquiera de los normalmente utilizados en la industria farmacéutica y no se encuentra restringido por ninguna condición particular.

En realizaciones preferidas de la invención, el al menos un diluyente es seleccionado del grupo de celulosa microcristalina, preferiblemente silicificada, celulosa gel, celulosa microfina, celulosa en polvo o celulosa cristalina. También pueden usarse lactosa para compresión directa, lactosa anhidra para compresión directa, lactosa hidratada para compresión directa, Cellactose 80® (Celulosa microcristalina y lactosa coprecipitadas), Tabletose 80® (Lactosa para compresión directa), lactosa aglomerada, manitol, fosfato dibásico de calcio dihidratado, sulfato de calcio dihidratado y mezclas de los mismos. Se prefiere la celulosa microcristalina silicificada.

De manera similar, el agente desintegrante utilizado en el método de preparación de las composiciones de la presente invención puede ser seleccionado de cualquiera de los normalmente utilizados en la industria farmacéutica y no se encuentra restringido por ninguna condición particular.

En realizaciones preferidas del método de la presente invención, el al menos un desintegrante es seleccionado de carboximetilcelulosa sódica entrecruzada, glicolato de almidón sódico, povidona entrecruzada y polivinilpolipirrolidona y mezclas de los mismos. Se prefiere carboximetilcelulosa sódica entrecruzada.

Del mismo modo, el agente lubricante utilizado en el método de preparación de las composiciones de la presente invención puede ser seleccionado de cualquiera de los normalmente utilizados en la industria farmacéutica y no se encuentra restringido por ninguna condición particular.

En realizaciones preferidas del método de la presente invención, los agentes lubricantes están seleccionados entre estearil fumarato de sodio, talco y aceite vegetal hidrogenado, tal como por ejemplo el producto comercializado bajo la marca Lubritab ® (aceite vegetal hidrogenado) y mezclas de los mismos.

Aún otro objeto adicional de la presente invención consiste en un proceso para preparar una formulación farmacéutica que comprende cualquiera de las composiciones farmacéuticas preferidas enunciadas anteriormente, en donde el proceso comprende:

una etapa de rociado de dichas formas de dosificación farmacéutica con una solución del revestimiento farmacéuticamente aceptable y una etapa de secado de dichas formas de dosificación farmacéutica recubiertas con dicha solución de revestimiento farmacéuticamente aceptable.

Los agentes y composiciones de revestimiento o recubrimiento utilizados en el método de preparación de las formulaciones de la presente invención pueden ser seleccionado de cualquiera de los normalmente utilizados en la industria farmacéutica y no se encuentra restringido por ninguna condición particular.

En realizaciones preferidas del método de preparación de las formulaciones de la presente invención, la composición de revestimiento o recubrimiento se selecciona de:

derivados del ácido metacrílico en una cantidad de aproximadamente 1 a 4% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta; dietilftalato en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta y talco en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta,

ó

hidroxietilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 1 a 4% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta; triacetina en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta y carbonato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta.

En una forma aún más preferida de este objeto adicional de la presente invención, el proceso de preparación de una formulación farmacéutica comprende aplicar un revestimiento farmacéuticamente aceptable que a su vez comprende:

hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 1 a 4% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta ;

polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta;

dióxido de titanio en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta; y

opcionalmente talco en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica.

En la forma más preferida de este objeto adicional de la presente invención, el proceso de preparación de una formulación farmacéutica comprende aplicar un revestimiento farmacéuticamente aceptable que a su vez comprende:

hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2,20 a 2,40% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta;

polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 0,20 a 0,24% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta; y

dióxido de titanio en una cantidad de aproximadamente 0,30 a 0,50% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta.

Breve descripción de la figura

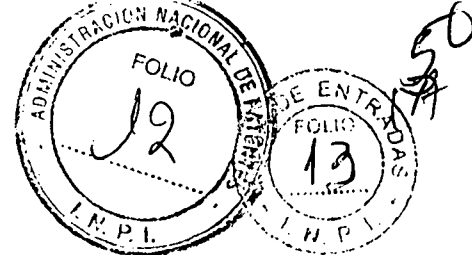
La Figura 1 muestra un gráfico del perfil de disolución de las composiciones de la presente invención en comparación con un producto conocido disponible comercialmente.

Ejemplos

La invención será ilustrada a continuación, en mayor detalle, mediante los siguientes ejemplos de realización, que de ninguna manera deberán interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplo 1: Comprimidos recubiertos que contienen 150 mg de principio activo

Se tamizan 168,79 g de ibandronato monosódico monohidratado y 298,80 g de celulosa microcristalina. Ambos componentes se introducen en un mezclador y se procesan hasta lograr una mezcla homogénea.



Por otra parte se tamizan 4,98 g de carboximetilcelulosa sódica entrecruzada, se cargan en el mezclador junto con los componentes previamente mezclados y se procesan hasta lograr una mezcla homogénea

Por otra parte se tamizan 9,96 g de estearil fumarato de sodio y 5,51 g de talco, se cargan en el mezclador junto con los componentes previamente mezclados y se procesan hasta lograr una mezcla homogénea.

Se tamizan 9,96 g de aceite vegetal hidrogenado y se agregan al mezclador con los restantes componentes mezclados. Se procesa hasta lograr una mezcla homogénea.

A continuación se comprime la mezcla obtenida en una comprimidora rotativa, obteniéndose 1000 comprimidos base.

Por otra parte se prepara una suspensión de recubrimiento mezclando 12,00 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,20 g de polietilenglicol 6000 y 2,00 g de dióxido de titanio, en agua purificada y alcohol etílico.

Luego se aplica por rociado la suspensión de recubrimiento sobre el comprimido base obtenido en la etapa de compresión y se deja secar, obteniéndose 1000 comprimidos recubiertos de un peso total del núcleo de 498 mg y un peso total del comprimido recubierto de 513,20 mg que contienen un equivalente de 150 mg de ácido ibandrónico libre, con la siguiente composición:

Núcleo (porcentajes en peso referido al peso total del núcleo)

Ibandronato monosódico monohidrato	168,79 mg	= 33,89% en peso
Celulosa microcristalina silicificada	298,80 mg	= 60,00% en peso
Croscarmelosa sódica	4,98 mg	= 1,00% en peso
Talco	5,51 mg	= 1,11% en peso
Aceite vegetal hidrogenado	9,96 mg	= 2,00% en peso
Estearil fumarato de sodio	9,96 mg	= 2,00% en peso

Cubierta (porcentajes en peso referidos al peso total del comprimido recubierto)

Polietilenglicol 6000	1,20 mg	= 0,23% en peso
Hidroxipropilmetilcelulosa	12,00 mg	= 2,34% en peso
Dióxido de titanio	2,00 mg	= 0,39% en peso

Ejemplo 2: Comprimidos recubiertos que contienen 100 mg de principio activo



De manera similar a la del ejemplo 1, se tamizan y mezclan 112,53 g de ibandronato monosódico monohidratado y 199,20 g de celulosa microcristalina silicificada.

Por otra parte se tamizan 3,32 g de carboximetilcelulosa sódica entrecruzada, se cargan en el mezclador junto con los componentes previamente mezclados y se procesan hasta lograr una mezcla homogénea

A la mezcla obtenida se agregan 6,64 g de estearil fumarato de sodio y 3,67 g de talco, previamente tamizados y se mezclan hasta homogeneidad.

Posteriormente se tamizan y agregan a la mezcla obtenida 6,64 g de aceite vegetal hidrogenado, mezclando nuevamente hasta homogeneidad.

La mezcla resultante se comprime en una comprimidora rotativa para obtener 1000 comprimidos base, que son recubiertos por rociado con una suspensión de recubrimiento.

Dicha suspensión de recubrimiento se obtiene suspendiendo 7,70 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,77 g de polietilenglicol 6000 y 1,49 g de dióxido de titanio en agua purificada y alcohol etílico.

Luego del secado se obtienen 1000 comprimidos recubiertos de un peso total de núcleo de 332,00 mg y un peso total de comprimido recubierto de 341,96 mg que contienen un equivalente de 100 mg de ácido ibandrónico libre, con la siguiente composición:

Núcleo (porcentajes en peso referido al peso total del núcleo)

Ibandronato monosódico monohidrato	112,53 mg	= 33,89% en peso
Celulosa microcristalina silicificada	199,20 mg	= 60,00% en peso
Croscarmelosa sódica	3,32 mg	= 1,00% en peso
Talco	3,67 mg	= 1,11% en peso
Aceite vegetal hidrogenado	6,64 mg	= 2,00% en peso
Estearil fumarato de sodio	6,64 mg	= 2,00% en peso

Cubierta (porcentajes en peso referidos al peso total del comprimido recubierto)

Polietilenglicol 6000	0,77 mg	= 0,22% en peso
Hidroxipropilmetilcelulosa	7,70 mg	= 2,25% en peso
Dióxido de titanio	1,49 mg	= 0,43% en peso

Propiedades de disolución de las composiciones de la presente invención

Las excelentes propiedades de disolución de las formulaciones de la presente invención se demuestran mediante un ensayo comparativo de disolución.

Con tal objetivo se evaluó el porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo, comparando la composición del Ejemplo 1 de la presente invención con un producto disponible comercialmente bajo la marca BONIVA® tabletas.

A fines de este ensayo se utilizó un sistema de disolución formado por:

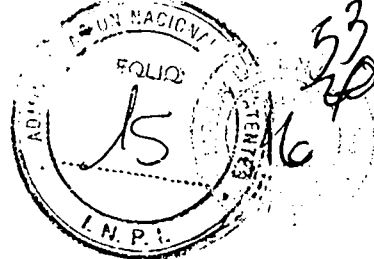
- ♦ un aparato de tipo II según la farmacopea de EE.UU. (paletas),
- ♦ medio: agua destilada
- ♦ temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- ♦ volumen: 900 ml
- ♦ velocidad: 50 rpm
- ♦ tiempo de tomas de muestra: 15, 30, 45 y 60 minutos.

Los valores obtenidos se resumen en la Tabla I siguiente y se ilustran en el gráfico de la Figura 1, indicando en las ordenadas el porcentaje de disolución y en las abscisas el tiempo transcurrido desde el inicio del ensayo.

Tabla I

Gráfico Comparativo de la Velocidad de Disolución de Acido Ibandrónico en comprimidos recubiertos que contienen 150 mg de Acido Ibandrónico como Ibandronato Monosódico Monohidratado		
	Fórmula Obtenida por Compresion Directa	Similar Farmacéutico del Mercado
Tiempo de Muestreo	Cantidad de Acido Ibandrónico disuelto	Cantidad de Acido Ibandrónico disuelto
(minutos)	% promedio del Valor declarado	% promedio del Valor declarado
0	0	0
15	96	92
30	102	100
45	101	102
60	101	105

De los resultados de la tabla precedente y más claramente en el gráfico de la Figura 1, se aprecia que las composiciones de la presente invención brindan un mejor perfil de disolución del principio activo, liberándolo más rápidamente, en comparación con un producto comercialmente disponible obtenido por granulación en húmedo.

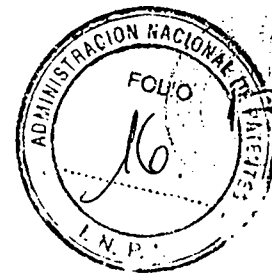


Esto se explica desde el punto de vista farmacotécnico por la liberación inmediata y por lo tanto la exposición de los cristales al medio de disolución. En la técnica de Compresión Directa no existe una entidad denominada gránulo como la existente en el proceso de Granulación. Dichos gránulos deben desintegrarse previamente para exponer el principio activo al medio de disolución; en la Compresión Directa una vez desintegrado el comprimido las entidades expuestas son los propios cristales del principio activo.

El producto de la invención permite una correcta deglución sin desintegración rápida en cavidad bucal pero obteniendo una velocidad de disolución rápida en un medio acuoso de mayor volumen.

Se puede apreciar también que en fases posteriores las formulaciones de la presente invención tienen un desempeño similar a las del producto comercial.

Ello demuestra que, inesperadamente, mediante las composiciones de la presente invención que se basan en una tecnología de producción mucho más simple y segura, pueden obtenerse mejores resultados en cuanto a la liberación y disposición de ibandronato monosódico monohidratado que los obtenidos con los productos conocidos comercialmente disponibles, con la consiguiente economía de recursos.



REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida en forma de dosificación unitaria para administración oral, caracterizada porque comprende, formulados mediante compresión directa:

ácido ibandrónico o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 30 a 37% en peso de dicha forma de dosificación;

al menos un diluyente en una cantidad de aproximadamente 55 a 65% en peso de dicha forma de dosificación;

al menos un agente desintegrante en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 1,5% en peso de dicha forma de dosificación; y

al menos un lubricante en una cantidad de aproximadamente 4,5 a 5,5% en peso de dicha forma de dosificación.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con lo reivindicado en la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

ácido ibandrónico o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 32 a 35% en peso de dicha forma de dosificación;

al menos un diluyente en una cantidad de aproximadamente 57 a 62% en peso de dicha forma de dosificación;

al menos un agente desintegrante en una cantidad de aproximadamente 0,7 a 1,2% en peso de dicha forma de dosificación; y

al menos un lubricante en una cantidad de aproximadamente 4,7 a 5,2% en peso de dicha forma de dosificación.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con lo reivindicado en la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque comprende:

ácido ibandrónico o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 34% en peso de dicha forma de dosificación;

al menos un diluyente en una cantidad de aproximadamente 60% en peso de dicha forma de dosificación;

al menos un agente disgregante en una cantidad de aproximadamente 1% en peso de dicha forma de dosificación; y

al menos un lubricante en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de dicha forma de dosificación.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el ácido ibandrónico o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo es ibandronato monosódico monohidratado.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el al menos un diluyente se selecciona del grupo de celulosa microcristalina, preferiblemente silicificada, celulosa gel, celulosa cristalina, celulosa microfina, celulosa en polvo, lactosa para compresión directa, lactosa anhidra para compresión directa, lactosa hidratada para compresión directa, celulosa microcristalina y lactosa coprecipitadas, lactosa aglomerada, manitol, fosfato dibásico de calcio dihidratado y sulfato de calcio dihidratado y mezclas de los mismos.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el al menos un desintegrante se selecciona de seleccionado del grupo de carboximetilcelulosa sódica entrecruzada, glicolato de almidón sódico, povidona entrecruzada y polivinilpolipirrolidona y mezclas de los mismos.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el al menos un lubricante se selecciona de estearil fumarato de sodio, talco y aceite vegetal hidrogenado y mezclas de los mismos.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende, formulados mediante compresión directa:

monohidrato de ibandronato monosódico en una cantidad de aproximadamente 33,89% en peso de dicha forma de dosificación;

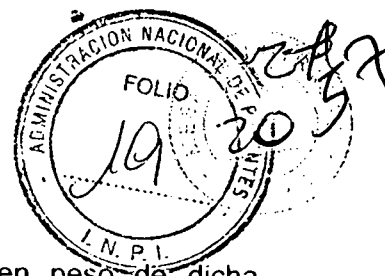
celulosa microcristalina silicificada en una cantidad de aproximadamente 60,00% en peso de dicha forma de dosificación;

carboximetilcelulosa sódica entrecruzada en una cantidad de aproximadamente 1,00% en peso de dicha forma de dosificación;

talco en una cantidad de aproximadamente 1,11% en peso de dicha forma de dosificación;



- aceite vegetal hidrogenado en una cantidad de aproximadamente 2,00% en peso de dicha forma de dosificación; y
- estearilfumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 2,00% en peso de dicha forma de dosificación.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque presenta la forma de una tableta comprimida.
10. Una formulación farmacéutica caracterizada porque comprende una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en forma de dosificación unitaria recubierta con un revestimiento farmacéuticamente aceptable.
11. Una formulación farmacéutica según lo reivindicado en la reivindicación 10, caracterizada porque el revestimiento comprende:
- hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 1 a 4% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta;
- polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta;
- dióxido de titanio en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta; y
- opcionalmente talco en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta.
12. Una formulación farmacéutica según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, caracterizada porque el revestimiento comprende:
- hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2,20 a 2,40% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta;
- polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 0,20 a 0,24% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta; y
- dióxido de titanio en una cantidad de aproximadamente 0,30 a 0,50% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta.
13. Una formulación farmacéutica según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizada porque el revestimiento comprende:
- hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2,34% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta;



polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 0,23% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta; y

dióxido de titanio en una cantidad de aproximadamente 0,39% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta.

14. Una formulación farmacéutica según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizada porque el revestimiento comprende:

hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2,25% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta;

polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 0,22% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta; y

dióxido de titanio en una cantidad de aproximadamente 0,43% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta.

15. Un proceso para la preparación de una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende:

a) mezclar en seco ácido ibandrónico o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 30 a 37% en peso de dicha forma de dosificación, con

al menos un diluyente en una cantidad de aproximadamente 55 a 65% en peso de dicha forma de dosificación;

al menos un agente desintegrante en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 1,5% en peso de dicha forma de dosificación;

al menos un lubricante en una cantidad de aproximadamente 4,5 a 5,5% en peso de dicha forma de dosificación; y

b) someter la mezcla así obtenida a un proceso de compresión directa y obtener una forma de dosificación unitaria para administración oral.

16. Un proceso según lo reivindicado en la reivindicación 15, caracterizado porque comprende:

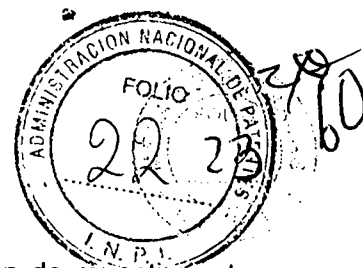
a) mezclar en seco ácido ibandrónico o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 32 a 35% en peso de dicha forma de dosificación; con



- al menos un diluyente en una cantidad de aproximadamente 57 a 62% en peso de dicha forma de dosificación;
 - al menos un agente desintegrante en una cantidad de aproximadamente 0,7 a 1,2% en peso de dicha forma de dosificación;
 - al menos un lubricante en una cantidad de aproximadamente 4,7 a 5,2% en peso de dicha forma de dosificación; y
 - b) someter la mezcla obtenida a un proceso de compresión directa y obtener una forma de dosificación unitaria para administración oral.
17. Un proceso según lo reivindicado en la reivindicación 15 ó 16, caracterizado porque comprende:
- a) mezclar en seco un ácido ibandrónico o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 34% en peso de dicha forma de dosificación; con
 - al menos un diluyente en una cantidad de aproximadamente 60% en peso de dicha forma de dosificación;
 - al menos un agente disgregante en una cantidad de aproximadamente 1% en peso de dicha forma de dosificación;
 - al menos un lubricante en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de dicha forma de dosificación; y
 - b) someter la mezcla obtenida a un proceso de compresión directa y obtener una forma de dosificación unitaria para administración oral.
18. Un proceso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, caracterizado porque el ácido ibandrónico o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo es ibandronato monosódico monohidratado.
19. Un proceso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, caracterizado porque el al menos un diluyente se selecciona del grupo de celulosa microcristalina, preferiblemente silicificada, celulosa gel, celulosa cristalina, celulosa microfina, celulosa en polvo, lactosa para compresión directa, lactosa anhidra para compresión directa, lactosa hidratada para compresión directa, celulosa microcristalina y lactosa coprecipitadas, lactosa aglomerada, manitol, fosfato dibásico de calcio dihidratado y sulfato de calcio dihidratado.



20. Un proceso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, caracterizado porque el al menos un desintegrante se selecciona del grupo de carboximetilcelulosa sódica entrecruzada, glicolato de almidón sódico, povidona entrecruzada, polivinilpolipirrolidona y mezclas de los mismos.
21. Un proceso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, caracterizado porque el al menos un lubricante se selecciona de estearil fumarato de sodio, talco y aceite vegetal hidrogenado y mezclas de los mismos.
22. Un proceso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, caracterizado porque comprende:
 - a) mezclar en seco monohidrato de ibandronato monosódico en una cantidad de aproximadamente 33,89% en peso de dicha forma de dosificación; con
celulosa microcristalina silicificada en una cantidad de aproximadamente 60,00% en peso de dicha forma de dosificación;
carboximetilcelulosa sódica entrecruzada en una cantidad de aproximadamente 1,00% en peso de dicha forma de dosificación;
talco en una cantidad de aproximadamente 1,11% en peso de dicha forma de dosificación;
aceite vegetal hidrogenado en una cantidad de aproximadamente 2,00% en peso de dicha forma de dosificación;
estearil fumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 2,00% en peso de dicha forma de dosificación; y
 - b) someter la mezcla obtenida a un proceso de compresión directa y obtener una forma de dosificación unitaria para administración oral.
23. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque dicha forma de dosificación farmacéutica se somete a un proceso de recubrimiento con un revestimiento farmacéuticamente aceptable.
24. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque dicho proceso de recubrimiento comprende una etapa de rociado de dichas formas de dosificación farmacéutica con una solución del revestimiento farmacéuticamente aceptable y una etapa de secado de dichas



formas de dosificación farmacéutica recubiertas con dicha solución de revestimiento farmacéuticamente aceptable.

25. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 ó 24, caracterizado porque dicho revestimiento farmacéuticamente aceptable comprende:

hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 1 a 4% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta;

polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta;

dióxido de titanio en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta; y

opcionalmente talco en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 1% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta.

26. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 a 25, caracterizado porque dicho revestimiento farmacéuticamente aceptable comprende:

hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2,20 a 2,40% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta;

polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 0,20 a 0,24% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta; y

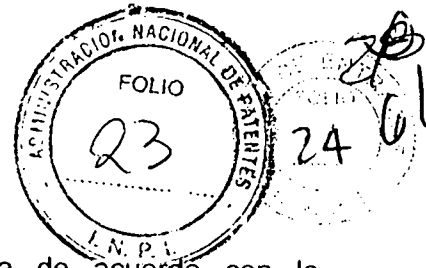
dióxido de titanio en una cantidad de aproximadamente 0,30 a 0,50% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta.

27. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 a 26, caracterizado porque dicho revestimiento farmacéuticamente aceptable comprende:

hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2,34% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta;

polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 0,23% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta; y

dióxido de titanio en una cantidad de aproximadamente 0,39% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta.



28. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 a 26, caracterizado porque dicho revestimiento farmacéuticamente aceptable comprende:

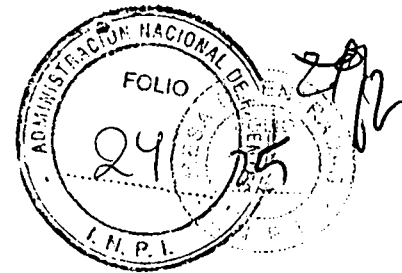
hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2,25% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta;

polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 0,22% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta; y

dióxido de titanio en una cantidad de aproximadamente 0,43% en peso de dicha formulación farmacéutica recubierta.

p. p. LABORATORIO ELEA S. A. C. I. F. y A.

Pedro S. Berkenwald
Mat. 684



RESUMEN

La presente invención 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.

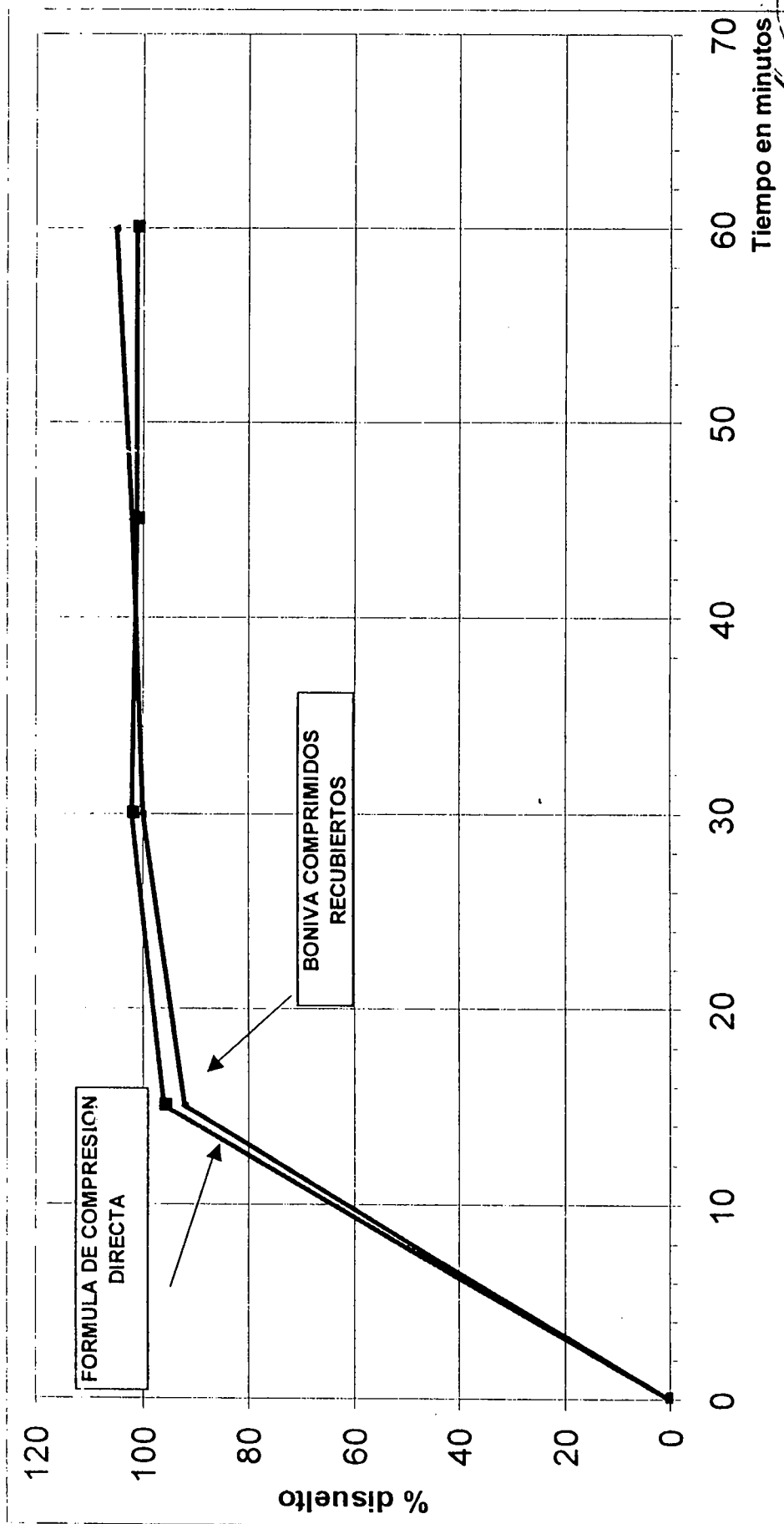
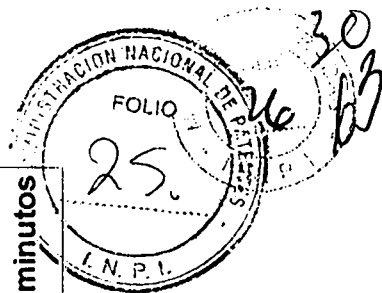


FIG.1



30
64

DECLARACION DE INVENTORES

Conste por la presente que **Fernando Rodolfo Campa** (en adelante el INVENTOR), titular del Documento de Identidad No **22023040** con domicilio constituido a los efectos de este trámite en Sanabria 2353 C1417GGP Buenos Aires, Argentina, deja constancia de cuanto sigue:

1. Que en el curso de su relación de trabajo bajo relación de dependencia con Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A. (en adelante el EMPLEADOR) se ha desempeñado también como investigador con dedicación explícita a la realización de actividades inventivas para el EMPLEADOR.
2. Que en el marco de la relación de trabajo referida en el punto anterior, el INVENTOR ha participado, junto con otros inventores, en el desarrollo inventivo de *"Composición farmacéutica sólida para administración oral de ácido ibandronico o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, procedimiento de preparación de dicha composición mediante compresión directa, formulaciones farmacéuticas que la contienen y procedimiento para preparar dichas formulaciones"* (en adelante la INVENCION).
3. Que en un todo de acuerdo con las previsiones de la legislación vigente en la República Argentina en materia de Patentes (Art. 10 a) y ccs.), la INVENCION corresponde, a título originario, a la titularidad del EMPLEADOR, ello sin perjuicio del derecho moral del INVENTOR por su calidad de inventor.
4. Que como consecuencia y efecto de lo indicado precedentemente el EMPLEADOR ha solicitado bajo el N° P 2006 01 04910 a su nombre y titularidad, el derecho a la patente que corresponde a la INVENCION, declarando como inventor de la misma al INVENTOR al solo efecto del reconocimiento del derecho moral de estos últimos.
5. Que el INVENTOR confirma y consiente lo referido en el punto IV) anterior por corresponder a los términos y alcances de la relación de trabajo que lo vinculaba con el EMPLEADOR, y el objeto de la misma, y se compromete a ratificar los términos de la presente declaración en la forma y con el alcance que le solicite el EMPLEADOR a todos los efectos del trámite, obtención, explotación, defensa y demás derechos exclusivos que corresponden al EMPLEADOR por causa o motivo de la solicitud de patente de la INVENCION, y/o de la patente que obtenga amparando la misma.
6. En caso que el EMPLEADOR promueva la concesión de patente sobre la INVENCION en terceros países, también declarará cuando corresponda.

CECBA - LEY 404 GCBA

LEGALIZACION

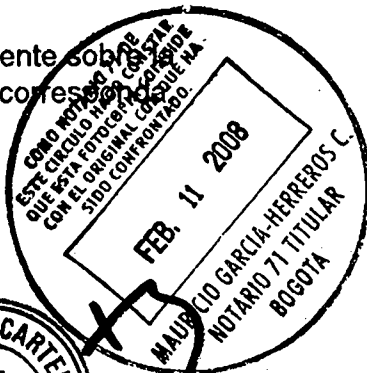
080118 031010



18/01/2008

\$20.00

12:21:53



el

- Los INVENTORES suscriben dos (2) ejemplares originales del presente, de un mismo tenor y efecto, entregando uno al EMPLEADOR y reteniendo el segundo, en la Ciudad de Buenos Aires, a los 8 días del mes de Enero de 2008.



ON NOTARIAL N° F003937089

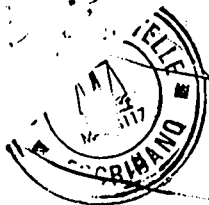
1/08

COMO NOTARIO 71 DE
ESTE CICULO HAGO CONSTAR
QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL CON QUE HA
SIDO CONFORTEADO.

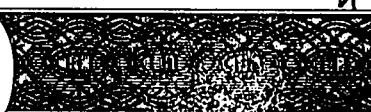
FEB. 11 2008

MAURICIO GARCIA-HERREROS C.
NOTARIO 71 TITULAR
BOGOTA

CARLOS A. GARCIA E.
MAI. 4117
ESCRIBANO



ACTA DE CERTIFICACION DE FIRMAS

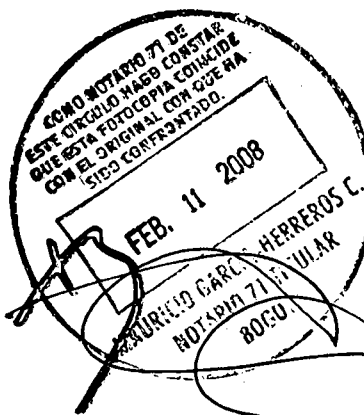


30/66

199

F 003937089

1 Buenos Aires, 08 de Enero de 2008 . En mi carácter de Escribano
2 Titular del Registro Notarial 1698
3 CERTIFICO: Que la/s firmas que obra/n en el
4 documento que adjunto a esta foja, cuyo requerimiento de certificación de su/s
5 firma/s que se formaliza simultáneamente por ACTA número 199 del
6 LIBRO número 5 , es/son puesta/s en mi presencia por la/s persona/s
7 cuyo/s nombre/s y documento/s de identidad se menciona/n a continuación y de
8 cuyo conocimiento doy fe. Fernando Rodolfo CAMPA, titular del Documento
9 Nacional de Identidad número 22.823.048, argentino, casado, domiciliado en
10 Pedernera 360, dto 9, de esta Ciudad; INTERVIENE por sí; El documento
11 que se certifica consiste en: declaracion de inventores, en un ejemplar.- La
12 certificación se efectúa en foja de actuación F 003937089, CONSTE.-





CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES
LEY 404



T 007164679

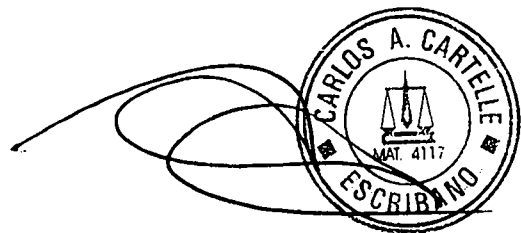
Buenos Aires, 16 de enero de 2008

En mi carácter de Escribano Titular del Registro Notarial N° 1698

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en 2 (DOS)

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

Dejo constancia que las fotocopias adjuntas corresponden a declaracion de inventores
de Laboratorio Elea sacif y a.- CONSTE.-



LEGALIZACION
LEY 404



L 008025954

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano CARLOS ANGEL CARTELE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 080118031010/A La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, ~~Viernes 18 de Enero de 2008~~



ESC. MARCELA BEATRIZ CHOKAKLIAN
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADORA



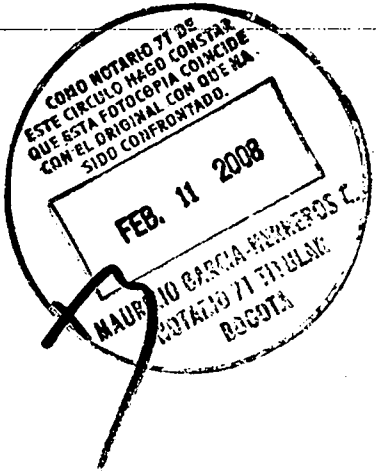
REPÚBLICA ARGENTINA
MINISTERIO de
RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País ARGENTINA
El presente documento público
2. Ha sido firmado por MARCELA BEATRIZ CHOKAKLIAN
3. Quien actúa en calidad de FUNCIONARIO HABILITANTE
4. Lleva el sello/timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
5. En BUENOS AIRES 6. El día 23/01/2008
7. Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO
INTERNACIONAL Y CULTO
8. Bajo el Número: 13471/2008
9. Sello/Timbre: 39

D. HERNAN RONCATI
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores
Comercio Internacional y Culto

Tipo de Documento: CERTIFICACION EN COPIA
Solicitante: FERNANDO RODOLFO CAMPA



3064

DECLARACION DE INVENTORES

Conste por la presente que Andrea Gabriela Tizado DNI 21004209, Cecilia Sterpetti DNI 27934184 (en adelante los INVENTORES), con domicilio especial en Sanabria 2353 C1417GGP, Buenos Aires, Argentina, dejan constancia de cuanto sigue:

1. Que en el curso de su relación de trabajo bajo relación de dependencia con Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A. (en adelante el EMPLEADOR) también se desempeñan como investigadoras con dedicación explícita a la realización de actividades inventivas para el EMPLEADOR.
2. Que en el marco de la relación de trabajo referida en el punto anterior, los INVENTORES han participado, junto con otro inventor, en el desarrollo inventivo de *"Composición farmacéutica sólida para administración oral de ácido ibandronico o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, procedimiento de preparación de dicha composición mediante compresión directa, formulaciones farmacéuticas que la contienen y procedimiento para preparar dichas formulaciones"* (en adelante la INVENCION).
3. Que en un todo de acuerdo con las previsiones de la legislación vigente en la República Argentina en materia de Patentes (Art. 10 a) y ccs.), la INVENCION corresponde, a título originario, a la titularidad del EMPLEADOR, ello sin perjuicio del derecho moral de los INVENTORES por su calidad de inventor.
4. Que como consecuencia y efecto de lo indicado precedentemente el EMPLEADOR ha solicitado bajo el N° P 2006 01 04910 a su nombre y titularidad, el derecho a la patente que corresponde a la INVENCION, declarando como inventores de la misma a los INVENTORES al solo efecto del reconocimiento del derecho moral de estos últimos.
5. Que los INVENTORES confirman y consienten lo referido en el punto IV) anterior por corresponder a los términos y alcances de la relación de trabajo que los vinculan con el EMPLEADOR, y el objeto de la misma, y se comprometen a ratificar los términos de la presente declaración en la forma y con el alcance que le solicite el EMPLEADOR a todos los efectos del trámite, obtención, explotación, defensa y demás derechos exclusivos que corresponden al EMPLEADOR por causa o motivo de la solicitud de patente de la INVENCION, y/o de la patente que obtenga amparando la misma.
6. En caso que el EMPLEADOR promueva la concesión de patente sobre la INVENCION en terceros países, también declarará cuando corresponda, como inventor de la misma a los INVENTORES al solo efecto del reconocimiento del derecho moral de este último, quedando entendido que

CECBA - LEV404 GCBA

LEGALIZACION

080118 031007



12:21:53

\$20.00

18/01/2008



30
70

aceptado por los INVENTORES que si por causa de la aplicación de normas o regulaciones propias de los terceros países en los que el EMPLEADOR tramite la concesión de patente sobre la INVENCION, se hiciera necesario presentar o acreditar la cesión de derechos de la INVENCION de los INVENTORES al EMPLEADOR, esta declaración implica, instrumenta y también tiene el alcance de cesión de derechos de la INVENCION, de los INVENTORES al EMPLEADOR, a todos sus efectos y requerimientos aplicables, sin que tal circunstancia implique o pueda ser interpretada como modificatoria del derecho originario del EMPLEADOR sobre la INVENCION.

7. La presente DECLARACION DE INVENTORES se otorga con calidad de declaración jurada de los INVENTORES, para ser utilizada y/o presentada ante quién o quienes corresponda a criterio del EMPLEADOR.

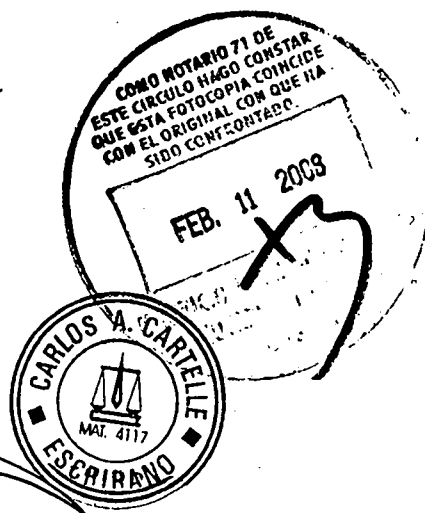
Los INVENTORES suscriben dos (2) ejemplares originales del presente, de un mismo tenor y efecto, entregando uno al EMPLEADOR y reteniendo el segundo, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ... días del mes de

A. Tizano
TIZANO ANTONIO

Sterpetti Cecilia

STERPETTI CECILIA.

FIRMAS CERTIFICADAS EN SELLO
DE ACTUACION NOTARIAL N° F.99.39.12.976
Y ANEXOS N°
ES AS. 19/12/07





136

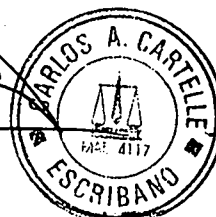
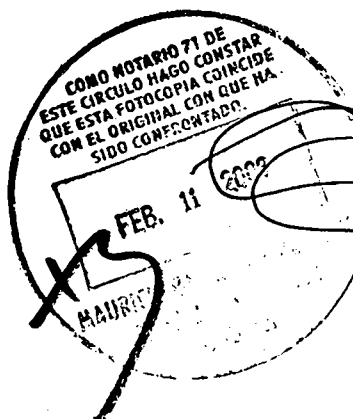
ACTA DE CERTIFICACION DE FIRMAS

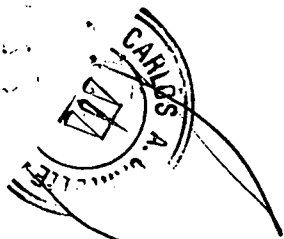


3871

F 003912976

1 Buenos Aires, 19 de Diciembre de 2007 . En mi carácter de Escribano
2 Titular del Registro Notarial 1698
3 CERTIFICO: Que la/s firmas que obra/n en el
4 documento que adjunto a esta foja, cuyo requerimiento de certificación de su/s
5 firma/s que se formaliza simultáneamente por ACTA número 136 del
6 LIBRO número 5 , es/son puesta/s en mi presencia por la/s persona/s
7 cuyo/s nombre/s y documento/s de identidad se menciona/n a continuación y de
8 cuyo conocimiento doy fe. Andrea Gabriela TIZADO, DNI 21.004.209, y Ceci-
9 lia STERPETTI, DNI 27.934.184, domiciliadas en Sanabria 2353, de esta
10 Ciudad; INTERVIENEN por si.- La certificación se efectúa en foja F
11 003912976, CONSTE.-





72
40

T 007187015

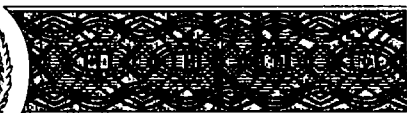
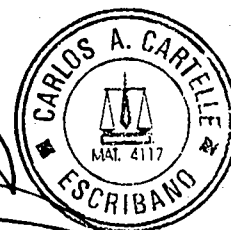
Buenos Aires, 16 de enero de 2008

En mi carácter de Escribano Titular del Registro Notarial N° 1698

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en 2 (DOS)

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

Dejo constancia que las fotocopias adjuntas corresponden a declaracion de inventores de Laboratorio Elea sacif y a.- CONSTE.-

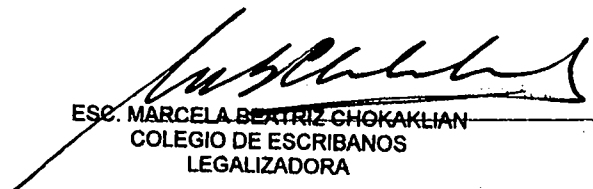


L 008025951

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano CARLOS ANGEL CARTELLE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 080118031007/8 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, ~~Viernes 18 de Enero de 2008~~




ESC. MARCELA BEATRIZ CHOKAKLIAN
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADORA



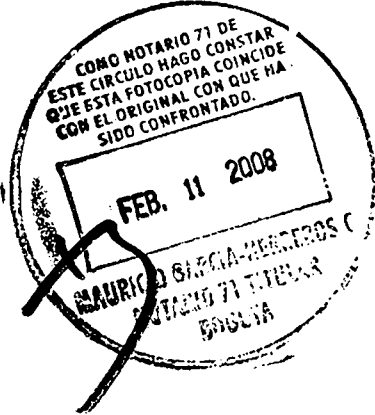
REPÚBLICA ARGENTINA
MINISTERIO de
RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Pais ARGENTINA
El presente documento público
- 2. Ha sido firmado por MARCELA BEATRIZ CHOKAKLIAN
- 3. Quien actúa en calidad de FUNCIONARIO HABILITANTE
- 4. Lleva el sello/timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CUIDAD DE BUENOS AIRES
- 5. En BUENOS AIRES 6. El día 23/01/2008
- 7. Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO
INTERNACIONAL Y CULTO
- 8. Bajo el Número: 13465/2008
- 9. Sello/Timbre: 39

D. HERMAN BONCATI
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores
Comercio Internacional y Culto

Tipo de Documento: CERTIFICACION EN COPIA
Solicitante: ANDREA GABRIELA TIZADO

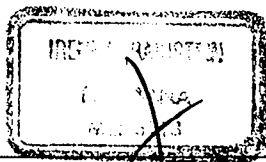




ACTUACION NOTARIAL
LEY 404



N 008897267



CECBA - LEY 404 GCBA
LEGALIZA
080115 021395



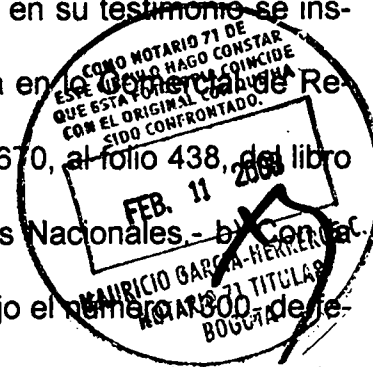
\$20.00
15/01/2008
11:36:47

CECBA - LEY 404 GCBA
APOSTILLA
080115 066205



\$39.00
15/01/2008
11:36:52

1 FOLIO 70.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NUMERO: VEINTITRES.- En
2 la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a los catorce
3 dias del mes de enero del año dos mil ocho, ante mí, Irene N. Rainstein, es-
4 cribana titular del Registro 1315 de la Capital Federal, comparece la perso-
5 na que se identifica y expresa sus datos como se detalla a continuación:
6 don Isaías Mauricio DRAJER, argentino, casado en primeras nupcias con
7 Mirta Susana Rozenfarb, mayor de edad, con Libreta de Enrolamiento nú-
8 mero 4.428.013, domiciliado legalmente en Santo Tomé 4340, de la Capital
9 Federal.- El compareciente es persona de mi conocimiento.- INTERVIENE:
10 En nombre y representación y en su carácter de Presidente de la sociedad
11 que gira en esta plaza bajo la denominación de "LABORATORIO ELEA
12 SOCIEDAD ANONIMA COMERCIAL INDUSTRIAL FINANCIERA Y AGRO-
13 PECUARIA", con domicilio en Sanabria 2353 de esta ciudad, justificando
14 personería, la existencia legal de la sociedad, su vigencia y facultades sufi-
15 cientes para el presente otorgamiento con la siguiente documentación: a)
16 Con la escritura de Constitución de la Sociedad otorgada bajo el número
17 927, de fecha 12 de junio de 1973, pasada al folio 3196, del Registro 277,
18 de esta ciudad, ante el Escribano Angel Banfi, que en su testimonio se ins-
19 cribió en el Juzgado Nacional de Primera Instancia en lo Comercial de Re-
20 gistro el 7 de noviembre de 1973, bajo el número 2670, al folio 438, del libro
21 78, tomo A, de Estatutos de Sociedades Anónimas Nacionales.- b) Con la
2 escritura de aumento de capital social, otorgada bajo el número 300, de fe-
3 cha 24 de julio de 1975, pasada al folio 4494, del Registro 277, de esta ciu-
4 dad, ante el Escribano Angel Banfi, cuyo testimonio se inscribió en el citado
5 Juzgado el 15 de setiembre de 1975, bajo el número 2249, al folio 189, del





N 008897267

libro 82, tomo A, de Estatutos de Sociedades Anónimas Nacionales.- c)
Con la escritura de aumento de capital social, otorgada bajo el número
2097, con fecha 30 de diciembre de 1976, pasada al folio 6663, y su com-
plementaria pasada bajo el número 857, de fecha 4 de julio de 1977, al folio
1904, ambas del citado Registro y Escribano, e inscriptas conjuntamente en
el Juzgado Nacional de Primera Instancia en lo Comercial de Registro el 4
de agosto de 1977, bajo el número 2509, del libro 86, tomo A, de Estatutos
de Sociedades Anónimas Nacionales.- d) Con la escritura de reforma de es-
tatuto social, otorgada bajo el número 1908, con fecha 26 de diciembre de
1977, pasada al folio 4829, del mismo Registro y Escribano citado anterior-
mente, inscripto en el mencionado Juzgado el 11 de julio de 1978, bajo el
número 2209, del libro 89, tomo A, de Estatutos de Sociedades Anónimas
Nacionales.- e) Con la escritura de reforma de estatuto, número 1760, de
fecha 20 de diciembre de 1978, pasada al folio 3894, del Registro 277, de
esta ciudad, ante el Escribano Fausto D. Capparelli, que en testimonio se
inscribió en el Juzgado Nacional de Primera Instancia en lo Comercial de
Registro el 6 de junio de 1979, bajo el número 1722, del libro 93, tomo A,
de Sociedades Anónimas.- f) Con la escritura de aumento de capital núme-
ro 27, de fecha 8 de febrero de 1982, pasada al folio 70, del Registro Nota-
rial 654, ante el Escribano Francisco Rios, inscripta en la Inspección Gene-
ral de Justicia el 27 de abril de 1982, bajo el número 2252, del libro 96, to-
mo A, de Sociedades Anónimas.- g) Con la escritura de aumento de capital
número 128, de fecha 24 de mayo de 1983, pasada al folio 324, del mismo
Registro y Escribano, inscripta en la Inspección General de Justicia el 22
de diciembre de 1983, bajo el número 9810, del libro 99, tomo A, de Socie-

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

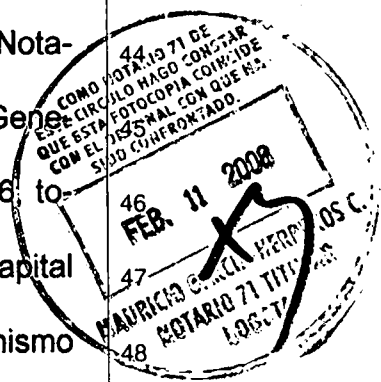
46

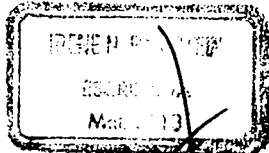
47

48

49

50





N 008897268

1 dades Anónimas.- h) Con la escritura de aumento de capital número 134,
2 de fecha 11 de mayo de 1984, pasada al folio 290, del Registro Notarial
3 654, de esta ciudad, ante el Escribano Francisco Rios, e inscripta en la Ins-
4 pección General de Justicia el 27 de julio de 1984, bajo el número 5083, del
5 libro 99, tomo A, de Sociedad Anónima.- i) Con la escritura de aumento de
6 capital número 427, de fecha 20 de diciembre de 1985, pasada al folio
7 1056, y su aclaratoria otorgada bajo el número 434, de fecha 30 de diciem-
8 bre de 1985, pasada al folio 1087, ambas de igual Registro y Escribano,
9 inscriptas conjuntamente en la Inspección General de Justicia el 12 de agos-
10 to de 1986, bajo el número 4635, del libro 102, tomo A., de Sociedades A-
11 nónimas.- j) Con la escritura de aumento de capital, otorgada bajo el núme-
12 ro 276, con fecha 6 de octubre de 1986, pasada al folio 670, del Registro
13 Notarial 654, de esta ciudad, ante el Escribano Guillermo F. Rios, e inscrip-
14 ta en la Inspección General de Justicia el 17 de diciembre de 1986, bajo el
15 número 5925, del libro 103, tomo A, de Sociedades Anónimas.- k) Con la
16 escritura de aumento de capital, otorgada bajo el número 422, de fecha 10
17 de noviembre de 1987, al folio 1182, del mismo Registro y Escribano, e ins-
18 cripta en la Inspección General de Justicia el 1 de marzo de 1988, bajo el
19 número 729, del libro 104, tomo A, de Sociedades Anónimas.- l) Con la es-
20 critura número 432, de aumento de capital social, de fecha 29 de noviem-
21 bre de 1988, pasada al folio 1218, del mencionado Registro y Escribano,
22 inscripta en la Inspección General de Justicia el 19 de diciembre de 1988,
23 bajo el número 9204 del libro 106, tomo A, de Sociedades Anónimas.- m)
24 Con la escritura número 180, de aumento de capital social, de fecha 26 de
25 julio de 1989, pasada al folio 504, del Registro Notarial 654, de esta ciudad,



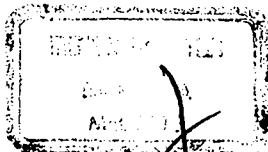


N 008897268

ante el Escribano Guillermo F. Rios, e inscripta en la Inspección General de
Justicia, el 11 de setiembre de 1989, bajo el número 5921, del libro 107, to-
mo A de Sociedades Anónimas.- n) Con la escritura de reforma de estatuto,
pasada bajo el número 206, de fecha 22 de agosto de 1990, al folio 603,
del mismo Registro y Escribano mencionados, inscripta en la Inspección
General de Justicia el 24 de setiembre de 1990, bajo el número 6822, del li-
bro 108, tomo A, de Sociedades Anónimas.- o) Con la Escritura de Refor-
ma de Estatuto otorgada bajo el número 19, de fecha 20 de enero de 1993,
pasada al folio 53, de este mismo Registro, e inscripta en la Inspección Ge-
neral de Justicia, el 21 de abril de 1993, bajo el número 3174, del libro 112,
tomo A, de S.A.- p) Con el Acuerdo definitivo de fusión celebrado entre La-
boratorio Elea S.A.C.I.F. y A. y G&M. S.A. mediante instrumento privado de
fecha 26 de junio de 2003, y modificación de estatutos sociales, inscripto
en la Inspección General de Justicia con fecha 11 de julio de 2003 bajo el
número 9519 del Libro 22 de sociedades por Acciones; q) Con el Acta de A-
samblea número 49 fecha 31 de mayo de 2007, obrante de fojas 54 del Li-
bro de Actas de Asambleas número 2 de la sociedad, rubricado ante la Ins-
pección General de Justicia bajo el número B15461 en la que se eligen las
actuales autoridades; r) Con el Acta de Directorio número de fecha 31 de
mayo de 2007, obrante a fojas 155 del Libro de Actas de Directorio número
6 de la sociedad, rubricado ante la Inspección General de Justicia bajo el
número 35726-02 de distribución de cargos directivos; s) Con el Acta de Di-
rectorio de fecha 8 de enero de 2008 obrante a fojas 188 del citado Libro
de Actas de Directorio número 6, que más adelante se transcribirá, por la
cual se decide el presente otorgamiento.- La documentación precedente-

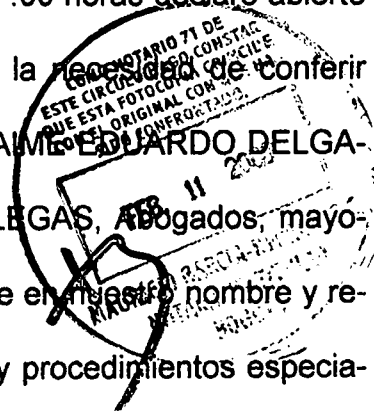
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50





N 008897269

1 mente relacionada, cuyos originales he tenido a la vista, en copias se en-
2 cuentran agregadas: la citada en los apartados a) a o) al folio 53, protocolo
3 del año 1993 de este mismo Registro, la nombrada en el inciso p) se agre-
4 ga al folio 783 de este Registro, protocolo correspondiente al año 2003, la
5 citada en los apartados q) r) se agrega al folio 1508 de este Registro, proto-
6 colo correspondiente al año 2007, al que me remito, y la citada en el aparta-
7 do s) en fotocopia autenticada se agrega a la presente, asegurando el com-
8 pareciente la plena vigencia de la representación invocada.- Y en el carác-
9 ter invocado y acreditado, el compareciente EXPRESA: Que dando cumpli-
10 miento con lo resuelto por el Directorio de su representada, en su reunión
11 del 8 de enero de 2008, obrante a fojas 188 del Libro de Actas de Directorio
12 precedentemente citado, viene por este acto a instrumentar el poder espe-
13 cial allí decidido, cuya acta me exhibe y transcripta es del siguiente tenor:
14 "ACTA DE DIRECTORIO 08/01/2008.- En las ciudad de Buenos Aires, a
15 los 08 días de mes de enero de 2008, se reunieron en la sede social de la
16 calle Sanabria 2353 , C1417AZE Ciudad de Buenos Aires, Argentina, y
17 constituida inicialmente en Buenos Aires el 12 de Junio de 1973, los Directo-
18 res de Laboratorio Elea SACIF y A., una sociedad organizada y existente
19 bajo las leyes de Argentina, que firman al pie bajo la presidencia de su titu-
20 lar, Dr. Isaías Mauricio Drajer, quien siendo las 19 :00 horas declaró abierto
21 el acto y puso a consideración de los presentes la necesidad de conferir
22 Poder Especial , amplio y suficiente a los Dres. JAIMÉ EDUARDO DELGA-
23 DO VILLEGAS, y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogados, mayo-
24 res y vecinos de Bogotá, D.C., Colombia, para que en mi nombre y re-
25 presentación adelanten toda clase de diligencias y procedimientos especia-





4729

N 008897269

les para la obtención del Registro de la solicitud de patente "Composición
farmacéutica sólida para administración oral de ácido ibandrónico o una sal
o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, procedimiento de pre-
paración de dicha composición mediante compresión directa, formulaciones
farmacéuticas que la contienen y procedimiento para preparar dichas formu-
laciones", basada en la solicitud prioritaria argentina P 06 01 04910, a cuyo
efecto podrán presentar y retirar oposiciones, interponer recursos, solicitar
testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotacio-
nes, aceptar transacciones, conciliar, desistir, sustituir, renunciar derechos,
presentar acciones de cancelación por no uso, por notoriedad y/o generici-
dad, iniciar trámites pertinentes ante la Administración aduanera con el obje-
to de adoptar las medidas de frontera tendientes a la protección de nues-
tros derechos de Propiedad Industrial o intelectual y sustituir dichos trami-
tes; denunciar y constituirse en víctima dentro de los procesos penales que
surjan con ocasión de la violación de cualquiera de nuestros derechos de
Propiedad Industrial e Intelectual y sustituir dichos procesos, y atiendan co-
mo Apoderados generales todo asunto referente a la mencionada solicitud
ante la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, INVIMA, I-
CA, DIAN o autoridades competentes en Colombia, pudiendo sustituir di-
chos asuntos, y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conoci-
miento judicial, quedan facultados para actuar en nombre del poderdante
ante los Jueces que sean competentes, en toda clase de procesos como
pueden ser: acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento
del derecho, sin que dicha enunciación sea limitativa, con poder amplio, pu-
diendo transar, someter a árbitros, sustituir, desistir, interponer recursos y

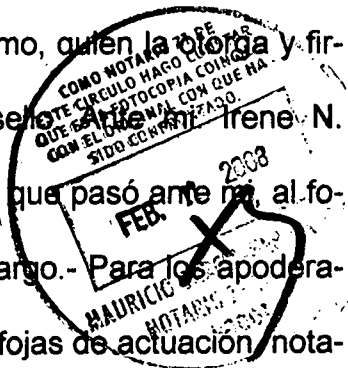
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
49
50





N 008897271

1 con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias. Con és-
2 te objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados
3 quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente. Ratificando lo ac-
4 tuado hasta el momento por nuestros apoderados. Luego de un breve inter-
5 cambio de opiniones se resolvió aporbar por unanimidad lo mocionado por
6 el Sr. Presidente y se lo faculta a otorgar y firmar por ante el Escribano que
7 se sirva designar la correspondiente escritura. No habiendo más asuntos
8 que tratar se levanta la sesión siendo las 20:00 horas.... Siguen las fir-
9 mas".- LO TRANSCRIPTO es copia fiel, doy fe.- Y el compareciente, en el
10 carácter invocado, continua diciendo: Que dando cumplimiento con lo re-
11 suelto por el Directorio de la sociedad que representa, confiere PODER
12 ESPECIAL a favor de los doctores JAIME EDUARDO DELGADO VILLE-
13 GAS, y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogados, mayores y veci-
14 nos de Bogotá, D.C., Colombia, para que en nombre y representación de la
15 sociedad, y actuando en forma conjunta, separada, alternada o indistinta-
16 mente, lo desempeñen y ejerzan los actos y gestiones determinados en el
17 acta precedentemente transcripta y en la forma que la misma indica, pu-
18 diendo para ello efectuar toda clase de gestiones relacionadas con las dis-
19 posiciones reglamentarias exigidas por el carácter del trámite o acto que se
20 realice.- LEO al compareciente, por opción del mismo, quien la otorga y fir-
21 ma por ante mí, doy fe.- I. DRAJER.- Está mi señoría Irene N.
22 RAINSTEIN.- CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al fo-
23 lio 70 del Registro 1315 de la Capital Federal a mi cargo.- Para los apodera-
24 dos expido la presente PRIMERA COPIA en cuatro fojas de actuación nota-
25 rial numeradas correlativamente de la N° 008897267 a la número

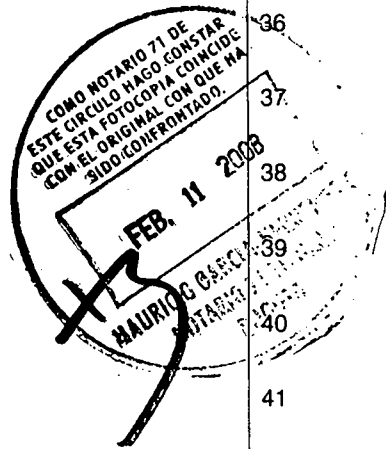
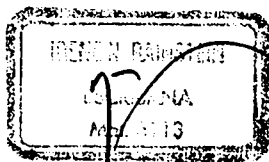




N 008897271

COLE
ESCR
de la C
BUEN

008897271 inclusive que sello y firmo en el lugar y fecha de su otorgamien-
to, a los catorce dias del mes de enero del año dos mil ocho.-



26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50



L 008018184

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano RENE NORMA RAINSTEIN obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 080115021395/E La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Martes 15 de Enero de 2008

ESC. RAQUEL COLOMER
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

COMO NOTARIO 71 CL
ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR
QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL CON QUE HA
SIDO CONFRONTADO.

FEB. 11 2008

APOSTILLE

REPUBLICA ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00150065

1. PAIS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

Ha sido firmado por RAQUEL COLOMER

Quien actúa en calidad de CONSEJERA

Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 15/01/2008

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 080115066205

9. Sello / Timbre

10. Firma



ESC. CARLOS IGNACIO BENGURIA (h)
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 83

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO
Apoderado(a) y/o Representante de
LABORATORIO ELEA S.A. C.I.F.Y A.

REFERENCIA	Radicación No. 07 118248
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación 416
	Oficio No. 5995
	Folios 1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

De acuerdo con lo previsto por el artículo 40 de la Decisión 486/00, la publicación en este caso se hará a partir del día 08 del mes de Mayo de 2008.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10