

## Opgave B

Geachte kandidaat,

- 5 Hierbij gaat een octrooiaanvraag, het daarvoor uitgebrachte nieuwheidsrapport, en drie documenten uit de stand der techniek.

Het doel van deze opgave is om een set conclusies voor te stellen die de cliënt een zo ruim mogelijke bescherming biedt en die aan de vereisten van octrooieerbaarheid voldoet. In de brief die aan de cliënt wordt gestuurd, dient te worden aangegeven welk van de ingediende conclusies niet houdbaar zijn en waarom niet. Voor de 10 voor te stellen set conclusies dient de basis in de octrooiaanvraag te worden aangegeven en dient te worden aangegeven waarom die conclusies betrekking hebben op 15 nieuwe en inventieve materie, welke ook nog eens industrieel toepasbaar moet zijn.

20

Aan het eind van de opgave, onder het nieuwheidsrapport, staat dit doel in meer detail herhaald.

**PHARMACEUTISCH PREPARAAT VOOR DE BEHANDELING  
VAN OSTEOPOROSE**

5 De onderhavige uitvinding heeft betrekking op bisfosfonaten die kunnen worden gebruikt voor de behandeling van osteoporose.

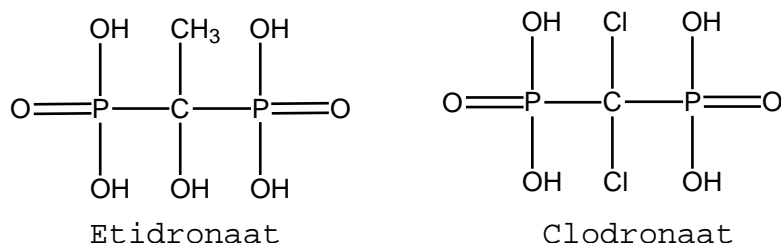
Het menselijk skelet ondergaat periodiek een vervanging van oud bot door nieuw bot. De vervanging van  
10 oud bot door nieuw bot wordt uitgevoerd door twee verschillende soorten cellen. Osteoclasten zijn verantwoordelijk voor het verwijderen van oud bot door middel van botafbraak (botresorptie). Osteoblasten zijn verantwoordelijk voor de vorming van nieuw bot,  
15 botvorming (botmineralisatie).

Osteoporose is een voorbeeld van een ziekte die het gevolg is van een toegenomen botafbraak bij een constante of verminderde botvorming. Osteoporose komt met name voor bij oudere vrouwen (na de menopauze).

20 Osteoporose kan worden behandeld met bisfosfonaten.

Twee bisfosfonaten zijn onderzocht op hun werking voor de behandeling van osteoporose, namelijk etidronaat en clodronaat.

25



30

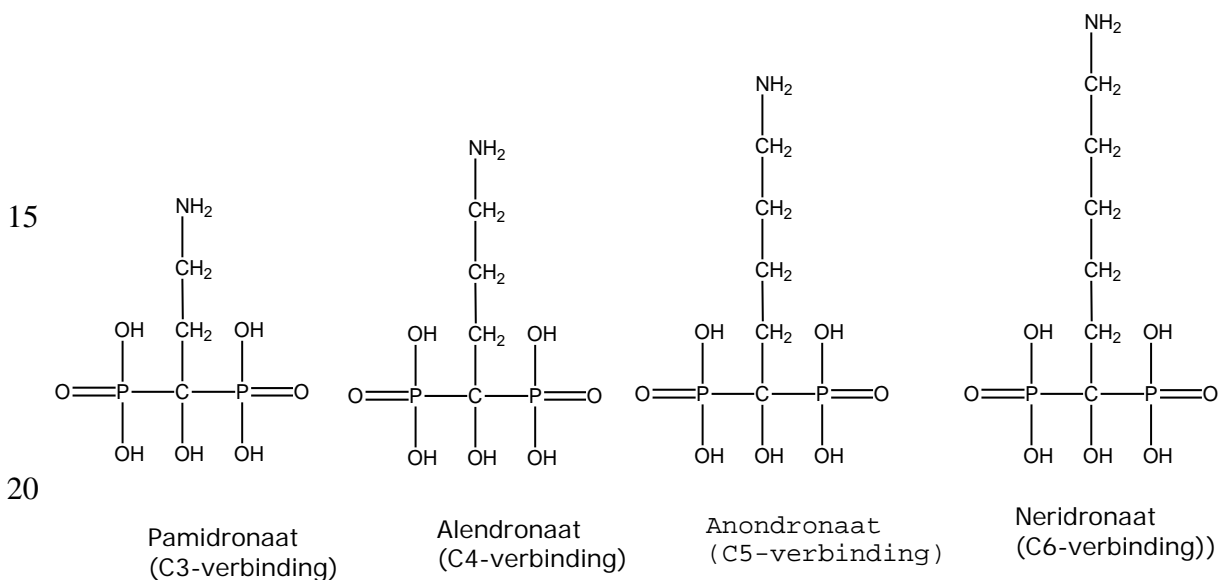
Etidronaat heeft het probleem van een gelijktijdige remming van de botvorming waardoor abnormale botvorming kan optreden. Clodronaat dient in hoge dosis te worden

toegepast en heeft bij die hoge dosering nog steeds een slechte effectiviteit.

De uitvinding is gebaseerd op het inzicht dat bepaalde bisfosfonaten een verbeterde effectiviteit bezitten.

Deze bisfosfonaten zijn pamidronaat (C<sub>3</sub>-verbinding), alendronaat (C<sub>4</sub>-verbinding), anondronaat (C<sub>5</sub>-verbinding) en neridronaat (C<sub>6</sub>-verbinding). Deze bisfosfonaten zijn chemisch nauw verwant (homologen).

10 Bisfosfonaten



Deze bisfosfonaten volgens de uitvinding kunnen met hoge opbrengst en in zuivere vorm worden bereid door het overeenkomstige(n-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)) alkaancarbonsuur met eindstandige aminogroep te laten reageren met fosforigzuur (om de reactieve aminogroep te blokkeren) en vervolgens om te zetten met fosfortrichloride. Het reactietussenprodukt wordt vervolgens gehydrolyseerd met water en het bisfosfonzuur geïsoleerd.

Naast de bisfosfonzuren kunnen ook de natrium- en kaliumzouten worden toegepast.

De farmaceutische preparaten op basis van deze bisfosfonaten worden oraal toegediend in een mengsel met

geschikte farmaceutische verdunmiddelen of dragers. De farmaceutische preparaten kunnen de vorm hebben van tabletten, capsules, siropen, poeders en dergelijke.

5 Farmaceutische acceptabele inerte dragers en verdunmiddelen omvatten lactose, zetmeel, sucrose, glycerol, water en dergelijke. Tevens kunnen worden opgenomen bindmiddelen, vloeimiddelen, desintegreermiddelen, buffers, kleurstoffen en dergelijke.

10 Elke farmaceutische preparaat bevat als eenheidsdosis 5 tot 200 mg bisfosfonaat. Voorkeur heeft een eenheidsdosis van 5, 10, 40, 70 of 80 mg bisfosfonaat. Het farmaceutische preparaat kan dagelijks of met een periodiciteit van 3 tot 16 dagen worden  
15 toegediend. Voorkeur heeft een dagelijkse of wekelijkse toediening.

Teneinde slokdarmirritatie te vermijden, heeft het voorkeur dat de eenheidsdosis wordt ingenomen terwijl men direct na het wakker worden, nuchter, een zittende  
20 houding aanneemt, het preparaat inneemt, naspoelt met 100ml water en gedurende 30 minuten in de zittende positie blijft.

Met deze wijze van toediening kan voor deze bisfosfonaten een goede absorptie worden verkregen in de  
25 orde van grootte van 1-5% van elke eenheidsdosis.

Een bijzonder goede absorptie wordt verkregen, met name in geval van ouderen boven de 70 jaar, indien een dosis van 70mg wekelijks worden toegediend. Hierbij moet de eenheidsdosis wordt ingenomen direct na het  
30 wakker worden, nuchter, in zittende houding, waarna men naspoelt met 100ml water en gedurende 30 minuten in de zittende positie blijft.

Bij een wekelijkse toediening, met name op zaterdag of zondag, biedt dit de meeste garantie op het

niet-gehaast naleven van deze belangrijke toedieningsinstructie. Dit geldt met name voor ouderen vanaf 70 jaar. De absorptie bedraagt dan meer dan 10%.

5 Gebleken is dat in geval van de toediening van de C<sub>5</sub>-verbinding (anondronaat) een absorptie van meer dan 20% kan worden gerealiseerd indien het farmaceutisch preparaat bestaat uit zogenaamde pellets. Deze pellets worden gevormd door het bisfosfonaat met een vast verdunmiddel of drager te mengen en pellets te vormen.  
10 Deze pellets worden bekleed met een tussenlaag op basis van hydroxypropylcellulose. Als buitenlaag wordt een enterische coating (een op zich bekende coating die garandeert dat de pellet resistent wordt tegen de inwerking van maagsappen) aangebracht. Deze enterische  
15 coating kan bijvoorbeeld bestaan uit hydroxypropylmethylcelluloseftalaat of cetyl alcohol.

De verkregen pellets worden opgenomen in een capsule die als eenheidsdosis wordt toegediend. In het geval van de C<sub>5</sub>-verbinding en een wekelijkse toediening  
20 van 70mg wordt een absorptie verkregen van meer dan 20%.

In een dierexperiment zijn de boven beschreven farmaceutische preparaten oraal toegediend gedurende een periode van 3 tot 6 weken, dagelijks of wekelijks. Vervolgens werd het dijbeenbot geprepareerd en met de  
25 bekende methode volgens Schenk *et al.* de botdichtheid bepaald. De genoemde bisfosfonaten volgens de uitvinding bleken een positieve invloed te hebben op de botdichtheid.

In afzonderlijke isotopenproeven is de absorptie  
30 bepaald.

## CONCLUSIES

- 5           1. Bisfosfonaten, te weten pamidronaat,  
            alendronaat, anondronaat en neridronaat.
2. Preparaat, in het bijzonder een farmaceutisch  
preparaat, bevattende 1 of meer bisfosfonaten volgens  
conclusie 1.
- 10           3. Bisfosfonaat volgens conclusie 1 of een  
farmaceutisch preparaat volgens conclusie 2 voor gebruik  
bij de behandeling van osteoporose.
4. Bisfosfonaat volgens conclusie 3, waarbij het  
bisfosfonaat of het farmaceutisch preparaat dagelijks of  
wekelijks wordt toegediend.

15

## Nieuwheidsrapport

		<b>Categorie</b>	<b>Conclusie</b>
	- D1 in zijn geheel van belang	X	1 en 2
5	- D2 regels 10-12	X	1
	regels 17-22	X	2
	- D3 regels 10	X	1
	regels 12-16	X	2
	regels 17-25	X	3
10	D1, D2 en D3 zijn alle gepubliceerd voor de "prioriteitsdatum van de ingediende octrooiaanvraag".		

### Opdracht:

15 Adviseer uw cliënt of de ingediende conclusies gehandhaafd kunnen blijven. Motiveer dit voor elk van de conclusies.

Indien nodig, dan moeten de conclusies worden aangepast. Stel een set conclusies voor, welke conclusies, rekening

20 houdend met D1, D2 en D3 tot een geldig Nederlands octrooi kunnen voeren. Motiveer waarom die conclusies nieuw zijn, inventief zijn en industrieel toepasbaar zijn.

25 Indien er een tweede (of verdere) uitvinding in de octrooiaanvraag voorligt, dient daarvoor een onafhankelijke conclusie te worden voorgesteld, terwijl argumenten voor nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid moeten worden uitgewerkt.

30

## BISFOSFONATEN

5 De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het bereiden van bisfosfonaten.

De bisfosfonaten zijn pamidronaat (C<sub>3</sub>-verbinding) en alendronaat (C<sub>4</sub>-verbinding).

10 Deze bisfosfonaten volgens de uitvinding kunnen met hoge opbrengst en in zuivere vorm worden bereid door het overeenkomstige 3-amino(n-C<sub>3</sub>)alkaancarbonsuur of 4-amino(n-C<sub>4</sub>)alkaancarbonsuur met fosforigzuur te laten reageren (om de reactieve aminogroep te blokkeren) en vervolgens om te zetten met fosfortrichloride. Het  
15 reactietussenprodukt wordt vervolgens gehydrolyseerd met water en het bisfosfonzuur geïsoleerd.

Deze bisfosfonzuren kunnen ook worden omgezet in de natrium- en kaliumzouten, welke op dezelfde wijze worden toegepast.

20 Deze bisfosfonaten bezitten goede complexerende eigenschappen voor metaalionen, zoals ijzer en koper. Zij kunnen daarom in het bijzonder worden toegepast bij waterontharding.

Geschikte preparaten voor gebruik bij  
25 waterontharding bevatten naast het bisfosfonaat (of beide) in een hoeveelheid van 1-150 mg, zoals 20 of 40 mg bisfosfonaat, inerte verdunmiddelen of dragers. De preparaten kunnen de vorm hebben van oplossingen, tabletten, poeders en dergelijke.

30 Acceptabele inerte dragers en verdunmiddelen omvatten lactose, zetmeel, sucrose, glycerol, water en dergelijke. Tevens kunnen worden opgenomen bindmiddelen, kleurstoffen en dergelijke.



## CONCLUSIE

- 5 1. Werkwijze voor het bereiden van bisfosfonaten, omvattende het laten reageren van 4-amino(n-C<sub>3</sub> of n-C<sub>4</sub>)alkaancarbonsuur met fosforigzuur tot het fosfortrichloride, en dit reactietussenprodukt te hydrolyseren met water.

10

**HET EFFECT VAN BISFOSFONATEN OP HET CALCIUM  
METABOLISME IN VIVO**

5

Het doel van de studie is het effect van nieuwe bisfosfonaten op het calcium metabolisme *in vivo* te onderzoeken. Deze nieuwe bisfosfonaten worden bereid op een wijze, zoals beschreven in D1.

10

Wistar ratten (180 - 200 g) werden gedurende 7 dagen behandeld met variërende doses van de bisfosfonaten pamidronaat (C<sub>3</sub>-verbinding) en neridronaat (C<sub>6</sub>-verbinding) in een gebufferde, injecteerbare zoutoplossing. Op dag 8 werd het dijbeenbot onderzocht met microradiografie.

15

Uit het onderzoek blijkt dat vanaf een dosis van ongeveer 0,1 mg/kg/dag de botafbraak wordt geremd en de botvorming nauwelijks wordt beïnvloed.

20

Deze bisfosfonaten zijn dus zeer geschikt om bij de mens oraal osteoporose te bestrijden. Omgerekend is mogelijk een eenheidsdosis 5 tot 100 mg bisfosfonaat; de voorkeur heeft een eenheidsdosis van 5 of 80mg bisfosfonaat. Het farmaceutische preparaat wordt dagelijks toegediend.

25

**UPDATE: BISFOSFONATEN**

5           Bisfosfonaten remmen de botafbraak door een directe werking op osteoclasten, maar een deel van de werking kan ook het gevolg zijn van een remming van osteoblasten.

          Sommige artsen zijn terughoudend in het gebruik  
10 van alendronaat vanwege mogelijke bijwerkingen, zoals ontstekingen aan de slokdarm of maagproblemen.

          Teneinde deze bijwerkingen te vermijden, heeft het de voorkeur dat de eenheidsdosis wordt ingenomen direct nadat men wakker wordt, en nuchter een zittende  
15 houding aanneemt, het preparaat inneemt, naspoelt met 100 ml water en gedurende 30 minuten in de zittende positie blijft.

          Met deze wijze van toediening kan voor alendronaat een goede absorptie worden verkregen in de  
20 orde van grootte van 1-5% van elke eenheidsdosis. Het farmaceutische preparaat bevat als eenheidsdosis 5 tot 200 mg alendronaat. Voorkeur heeft een eenheidsdosis van 5, 10, 40, 70 of 80 mg alendronaat. Het farmaceutische preparaat kan dagelijks of met een periodiciteit van 3  
25 tot 16 dagen worden toegediend. Voorkeur heeft een dagelijkse toediening.

          Teneinde slokdarmirritatie te vermijden, heeft het voorkeur dat de eenheidsdosis van alendronaat wordt ingenomen terwijl men direct na het wakker worden,  
30 nuchter een zittende houding aanneemt, het preparaat inneemt, naspoelt met 100ml water en gedurende 30 minuten in de zittende positie blijft.

Met deze wijze van toediening kan voor deze bisfosfonaten een goede absorptie worden verkregen in de orde van grootte van 1-5% van elke eenheidsdosis.