

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6089700 Fax 6089701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 64108760 00000004

Folios: 17

Fecha (AHE): 2005-05-20 16:55:46

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLET

Remisión: 2005 11/07/05 DE UNIDAD REGISTRAL

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "FORMULACIÓN DE
DOSIS ALTA DE IBANDRONATO".-Clase A61K 31/663.-
Expediente número 04.108.760.-

1. Me refiero a memorial presentado el 31 de Enero de 2005.
2. Anexo me permito presentar a usted documento completo del Reporte de Examen Preliminar Internacional, expedido el 9 de Junio de 2004, correspondiente a la solicitud internacional número PCT/EP03/08732, actualmente en trámite de Fase Nacional en ese despacho, bajo el número de la referencia.
3. En consecuencia, ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21550	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/08732	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 07.08.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 20.12.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 A61K31/663		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u> 5 </u> páginas, incluyendo la carátula. ☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> 3 </u> páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases del Reporte - II ☐ Prioridad - III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 09.06.2004	Fecha de terminación de este reporte 14.04.2005
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 – 4465	Funcionario autorizado Sindel, U Teléfono No. +49 89 2399 7064

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/08732

INTERNACIONAL**I. Bases del Reporte**

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-7 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-14 recibidas el 25.10.2004 con carta de 22.10.2004

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/08732

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ las reivindicación No. 14

Porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dicha reivindicación No. 14 se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
Ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 1-13
	No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-13
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-13
	No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL-
HOJA SEPARADA**

Solicitud internacional No.PCT/EP 03/08732

Se hace referencia a los documentos citados en el reporte de búsqueda. Están enumerados consistentemente.

Item III

La Reivindicación 14 contiene una referencia a la descripción. De acuerdo con la Regla 6.2(a) PCT, las reivindicaciones no deben contener tales referencias, excepto cuando sea absolutamente necesario, lo que no es el caso aquí.

En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial del objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Item V

1 Novedad

El objeto de las reivindicaciones 1-13 es nuevo en el sentido del Artículo 33(2) PCT en vista de la presente técnica previa.

2 Nivel Inventivo

El objeto de las reivindicaciones 1-13 no involucra un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

El problema a resolver es la provisión de una alta dosis de composición de bifosfonato para aplicación oral que muestre estabilidad aumentada al almacenamiento, siendo fácilmente soluble.

La solución presentada es una formulación que comprende hasta 250 mg de bifosfonato, respectivamente 100 o 150 mg de ácido ibandrónico en una tableta recubierta. Además se describe el proceso para la preparación de tal composición.

La técnica previa más cercana es D4 que describe una tableta que contiene 50 mg de ácido ibandrónico por tableta, con los siguientes ingredientes (ver ejemplo 3):

53.45 mg	(26.9%)	ibandronato de sodio (activo)
113.80 mg	(57.3%)	lactosa D30 (relleno)
5.00 mg	(2.5%)	hidroxipropilmetilcelulosa = HPMC (aglutinante)

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL-
HOJA SEPARADA**

Solicitud internacional No.PCT/EP 03/08732

7.50 mg	(3.8%)	celulosa microcristalina (relleno, aglutinante y/o desintegrante)
13.75 mg	(6.9%)	polivinilpirrolidona reticulada = Croscapovidona (desintegrante)
5.00 mg	(2.5%)	ácido esteárico (lubricante)

Los Ingredientes así como los porcentajes usados son idénticos o muy cercanos a las formulaciones reveladas en las presentes reivindicaciones 1-8, es obvio para un experto en la técnica variar una composición con respecto a los Ingredientes o su proporción en un cierto rango, sin cambiar crucialmente el producto resultante. En consecuencia, en ausencia de cualquier efecto sorprendente, el objeto de las presentes reivindicaciones 1-8 no involucra un nivel inventivo.

D4 también menciona un proceso para la preparación de una tableta, que comprende los siguientes pasos (ver ejemplo 6):

Una mezcla de ibandronato, lactosa y parte de la celulosa microcristalina es granulada con una solución acuosa del aglutinante (polivinil pirrolidona) en un granulador de lecho fluidizado. El granulado es secado, pasado a través de un tamiz, y mezclado con el desintegrante, lubricante, regulador de flujo, y el resto de la celulosa microcristalina. La tableta resultante es recubierta.

La principal diferencia con el proceso descrito en las reivindicaciones presentes 9-12 es la adición del desintegrante después del paso de granulación. Esto puede tener una influencia en el tiempo de desintegración de la tableta. Sin embargo, El Solicitante no mostró que la tableta según su solicitud difiere del producto obtenido mediante el proceso de D4.

Así, el objeto de las presentes reivindicaciones 9-13 no involucra un nivel inventivo.

3 Aplicabilidad Industrial

El objeto de las reivindicaciones 1-13 es aplicable industrialmente en el sentido del Artículo 33(4) PCT.

Conjunto enmendado de Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica que contiene como sustancia activa hasta 250 mg de bisfosfonatos o sales fisiológicamente seguras de estos, para aplicación oral, en donde el núcleo de la tableta consiste de
 - 30.0 a 36.0% de sustancia activa
 - 4.0 a 6.0% en peso de aglutinante;
 - 39.6 a 59.4 en peso de relleno;
 - 4.5 a 5.5% en peso de desintegrante;
 - 1.8 a 2.2% en peso de lubricante; y
 - 0.9 a 1.1% en peso de regulador de flujo.
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el núcleo de tableta consiste de:
 - 33,3 % de sustancia activa;
 - 4.8 a 5.2% en peso de aglutinante;
 - 47.0 a 52.0 en peso de relleno;
 - 4.8 a 5.2% en peso de desintegrante;
 - 1.9 a 2.1% en peso de lubricante; y
 - 0.95 a 1.05% en peso de regulador de flujo.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2 que comprende el equivalente de 150 mg de ácido ibandronico o sales fisiológicamente seguras como sustancia activa.
4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2 que comprende el equivalente de 100 mg de ácido ibandronico o sales fisiológicamente seguras como sustancia activa.
5. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la sustancia activa es ácido ibandronico o sales fisiológicamente seguras de este.
6. Una composición farmacéutica que contiene

Acido ibandronico	100.0 mg
- como sal monosódica (1H ₂ O) de ácido ibandronico	112.50 mg
Povidona K25®	15.0 mg
Lactosa, monohidrato	108.50 mg
Celulosa, microcristalina	40.0 mg
Crospovidona	15.0 mg
Acido esteárico 95	6.0 mg
Sílice, coloidal anhidro	3.0 mg
Recubrimiento de película	
Mezcla de recubrimiento de película	10.20 mg
Macrogol 6000®	1.80 mg

7. Una composición farmacéutica que contiene

Acido Ibandrónico	150.0 mg
- como sal monosódica (1H ₂ O) de ácido Ibandrónico	168.75 mg
Povidona (K25)	22.5 mg
Lactosa, monohidrato	162.75 mg
Celulosa, microcristalina	60.0 mg
Crospovidona	22.5 mg
Acido esteárico 95	9.0 mg
Sílice, coloidal anhidro	4.5 mg
Recubrimiento de película	
Mezcla de recubrimiento de película	12.75 mg
Macrogol 6000®	2.25 mg

8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 a 8, en donde el desintegrante es agregado en el granulado junto con la sustancia activa y con una parte del material de relleno.

9. Un proceso para la preparación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, dicho proceso comprende

- a) rociar en granulado el bisfosfonato, una parte del relleno y el desintegrante con una solución del aglutinante en agua purificada a una temperatura de aproximadamente 70°C;
- b) secar el material granulado de rociado a una temperatura de aproximadamente 70°C y posteriormente tamizar el intermediario seco a través de un tamiz fino;
- c) mezclar el granulado con la cantidad restante del relleno, el lubricante y el regulador de flujo que se pasó previamente a través de un tamiz fino;
- d) comprimir la mezcla final en núcleos de tabletas; y recubrir la tableta con una suspensión recubriente usando agua purificada y una mezcla de recubrimiento de película.

10. Un proceso según la reivindicación 11, dicho proceso comprende:

- a) disolver el aglutinante en agua purificada;
- b) cargar un secador con el bisfosfonato, una parte del relleno y el desintegrante;
- c) rociar en granulado la materia prima del paso b) a una temperatura de aproximadamente 70°C con el fluido de granulación del paso a);
- e) secar el material granulado de rociado del paso c) a una temperatura de aproximadamente 70°C y posteriormente tamizar el intermediario seco a través de un tamiz fino;

- f) mezclar el granulado del paso e) en un mezclador con la cantidad restante del relleno, el lubricante y el regulador de flujo que previamente se pasó a través de un tamiz fino;
 - g) comprimir la mezcla final de f) en núcleos de tabletas; y recubrir la tableta con una suspensión recubriente usando agua purificada y una mezcla de recubrimiento de película.
11. El proceso según la reivindicación 9 o 10, caracterizado en que el bisfosfonato es sal monosódica ($\text{1H}_2\text{O}$) de ácido ibandrónico.
12. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado en que el desintegrante es crospovidona.
13. Una composición farmacéutica obtenible mediante el proceso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12.
14. La invención como se describe aquí, particularmente en los ejemplos 1 y 2.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21550		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/EP 03/08732	International filing date (day/month/year) 07.08.2003	Priority date (day/month/year) 20.12.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/063			
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 3 sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the opinion - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 09.06.2004		Date of completion of this report 14.04.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax +49 89 2399 - 4485		Authorized Officer Sindel, U Telephone No. +49 89 2399-7084 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP 03/08732

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-7 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 received on 25.10.2004 with letter of 22.10.2004

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

 International application No. **PCT/EP 03/08732**
III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 14

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-13
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/08732

Reference is made to the documents cited in the search report. They are numbered accordingly.

Item III

Claim 14 contains a reference to the description. According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.

Consequently, no opinion will be formulated with respect to novelty, inventive step and industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Item V

1 Novelty

The subject-matter of claims 1-13 is new in the sense of Article 33(2) PCT in view of the present prior art.

2 Inventive step

The subject matter of claims 1-13 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

The problem to be solved is the provision of a high dose biphosphonate composition for oral application showing increased stability on storage and being easily dissolvable.

The solution presented is a formulation comprising up to 250 mg of biphosphonate, respectively 100 or 150 mg of ibandronic acid, in a coated tablet. The ratio of the ingredients of the tablet is as defined in claim 1. Furthermore the process for the preparation of such a composition is described.

Closest prior art is D4 describing a tablet containing 50 mg of ibandronic acid per tablet with the following ingredients (see example 3):

53.45 mg	(26.9%)	sodium ibandronate (active)
113.80 mg	(57.3%)	Lactose D30 (filler)
5.00 mg	(2.5%)	hydroxypropylmethylcellulose = HPMC (binder)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/08732

7.50 mg	(3.8%)	Cellulose microcrystalline (filler, binder and/or disintegrant))
13.75 mg	(6.9%)	polyvinylpyrrolidone crosslinked =crospovidone (disintegrant)
5.00 mg	(2.5%)	stearic acid (lubricant)

The ingredients as well as their percentage used is either identical or very close to the formulations disclosed in present claims 1-8. It is obvious for a person skilled in the art to vary a composition with regard to ingredients or their proportion in a certain range without changing the resulting product crucially. Consequently, in the absence of any surprising effect, the subject matter of present claims 1-8 does not involve an inventive step.

D4 mentions also a process for the preparation of an ibandronate tablet comprising the following steps (see example 6):

A mixture of ibandronate, lactose and part of the microcrystalline cellulose is granulated with an aqueous solution of the binder (polyvinyl pyrrolidone) in a fluidised-bed granulator. The granulate is dried, passed through a screen and mixed with the disintegrant, lubricant, flow-regulator and the rest of the microcrystalline cellulose. The resulting tablet is coated.

The main difference to the process described in present claims 9-12 is the addition of the disintegrant after the granulation step. This may have an influence on the disintegration time of the tablet. Nevertheless it was not shown by the Applicant that the tablet according to his application differs remarkably from the product obtained by the process of D4.

Hence, the subject matter of present claims 9-13 does not involve an inventive step.

3 Industrial applicability

The subject matter of claims 1-13 is industrially applicable in the sense of Article 33(4) PCT.

Amended set of Claims

1. A pharmaceutical composition containing as active substance up to 250 mg of bisphosphonates or physiologically safe salts thereof for oral application, wherein the tablet kernel consists of 30.0 to 36.0 % of active substance
- 5 4.0 to 6.0% by weight of binder;
39.6 to 59.4 by weight of filler;
4.5 to 5.5% by weight of disintegrant;
1.8 to 2.2% by weight of lubricant; and
0.9 to 1.1% by weight of flow regulator.
- 10 2. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the tablet kernel consists of 33,3.% of active substance;
4.8 to 5.2 % by weight of binder;
47.0 to 52.0 % by weight of filler;
4.8 to 5.2 % by weight of disintegrant;
- 15 1.9 to 2.1 % by weight of lubricant; and
0.95 to 1.05 % by weight of flow regulator.
3. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 comprising the equivalent of 150 mg ibandronic acid or physiologically safe salts as active substance.
4. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 comprising the equivalent of 100 mg
- 20 ibandronic acid or physiologically safe salts as active substance.
5. A pharmaceutical composition according to anyone of claims 1 or 2, wherein the active substance is ibandronic acid or physiological safe salts thereof.
6. A pharmaceutical composition containing
- | | | | |
|----|--|----------|-----------|
| | Ibandronic acid | 100.0 mg | -- |
| 25 | - as mono-sodium salt (1H ₂ O) of Ibandronic acid | | 112.50 mg |
| | Povidone K25® | | 15.0 mg |
| | Lactose, monohydrate | | 108.50 mg |
| | Cellulose, microcrystalline | | 40.0 mg |
| | Crospovidone | | 15.0 mg |
| 30 | Stearic acid 95 | | 6.0 mg |
| | Silica, anhydrous colloidal | | 3.0 mg |
| | Film-coat | | |

- | | | |
|----|--|-----------|
| | Film-coating mixture * | 10.20 mg |
| | Macrogol 6000® | 1.80 mg |
| | 7. A pharmaceutical composition containing | |
| | Ibandronic acid | 150.0 mg |
| 5 | - as mono-sodium salt (1H ₂ O) of Ibandronic acid | 168.75 mg |
| | Povidone (K25) | 22.5 mg |
| | Lactose, monohydrate | 162.75 mg |
| | Cellulose, microcrystalline | 60.0 mg |
| | Crospovidone | 22.5 mg |
| 10 | Stearic acid 95 | 9.0 mg |
| | Silica, anhydrous colloidal | 4.5 mg |
| | Film-coat | |
| | Film-coating mixture | 12.75 mg |
| | Macrogol 6000 | 2.25 mg |
| 15 | 8. A pharmaceutical composition according to claim 1 to 8, wherein wherein the disintegrant is added in the granulate together with the active substance and with a part of the filler material. | |
| | 9. A process for the preparation of a composition according to anyone of claims 1 to 8, said process comprising | |
| 20 | a) spray-granulating the bisphosphonate, a part of the filler and the disintegrant with a solution of the binder in purified water at a temperature of about 70°C; | |
| | b) drying the spray granulated material at a temperature of about 70°C and subsequently screening the dried intermediate through a fine sieve; | |
| | c) mixing the granulate with the remaining amount of the filler, the lubricant, and the flow regulator which were previously passed through a fine sieve; | |
| 25 | d) compressing the final blend into tablet kernels; and coating the tablet with a coating suspension using purified water and a film-coating mixture. | |
| | 10. A process according to claim 11, said process comprising | |
| | a) dissolving the binder in purified water; | |
| | b) charging a drier with the bisphosphonate, a part of the filler, and the disintegrant; | |
| 30 | c) spray-granulating the raw materials of step b) at a temperature of about 70°C with the granulation fluid of step a); | |

- e) drying the spray granulated material of step c) at a temperature of about 70°C and subsequently screening the dried intermediate through a fine sieve;
- f) mixing the granulate of step e) in a mixer with remaining amount of the filler, the lubricant, and the flow regulator which were previously passed through a fine sieve;
- 5 g) compressing the final blend of f) into tablet kernels; and coating the tablet with a coating suspension using purified water and a film-coating mixture.
11. The process according to claim 9 or 10, characterized in that the bisphosphonate is monosodium salt (1H₂O) of Ibandronic acid.
12. The process according to anyone of claims 9 to 11, characterized in that the disintegrant is
- 10 crospovidone.
13. A pharmaceutical composition obtainable by the process according to anyone of claims 9 to 12.
14. The invention as described hereinbefore, particularly in examples 1 and 2.

15

2020
 Bogotá D C

Doctor(a)
 ALICIA LLOREDA RICAURTE
 Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	04-108760
	Solicitud internacional	PCT/EP03/008732
	Fecha limite de inicio en fase nacional	20/07/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1411
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en el asunto, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y comercio, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo dispone el artículo 40 de la referida Decisión 486.

Cúmplase
 Dado en Bogotá D C,

02 DIC. 2005



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
 Jefe División de Nuevas Creaciones.

202028

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 04-108760

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 562

DE FECHA 31 DE MARZO DEL 2006, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL 05 DE JULIO DEL 2006

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud calga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO

Bogotá D.C., JULIO de 2006