

Qf.
0905



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

P.C.T
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 04-108760

54. TÍTULO "Formulación de Dosis Altas de
IBANDRONATO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/663

71. SOLICITANTE F. HOFFMAN - LA ROCHE AG.

DOMICILIO Basilea Suiza.

74. APODERADO ALICIA. LOPEZ. RICAURTE.
T.P. 53.215.

22. BOGOTÁ, D. C., 28 OCT 2004.

562.

(FORMA P-10)

SS

PETITORIO



Superintendencia de Industria y Comercio
Radicación : 84188768 00000000 Folios: 48
Fecha (HUB): 2004-10-28 17:10:58
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: KAESTLE, Hans-G. y MEYER, Bernard.

Dirección: Im Grün 6, 79426 Buggingen y 11, rue du Jura, F-68440 Dietwiller.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania y Francia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/008732Fecha: 07/08/03Publicación Internacional No. WO 2004/056373 A1Fecha: 08/07/04

⑥

Título (54) "FORMULACION DE DOSIS ALTA DE IBANDRONATO"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/663

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

20/12/02

(31) Número de Solicitud

02028745.4

⑨

Comprobante de Pago No. 04 - 83.982Fecha: 26-10-04

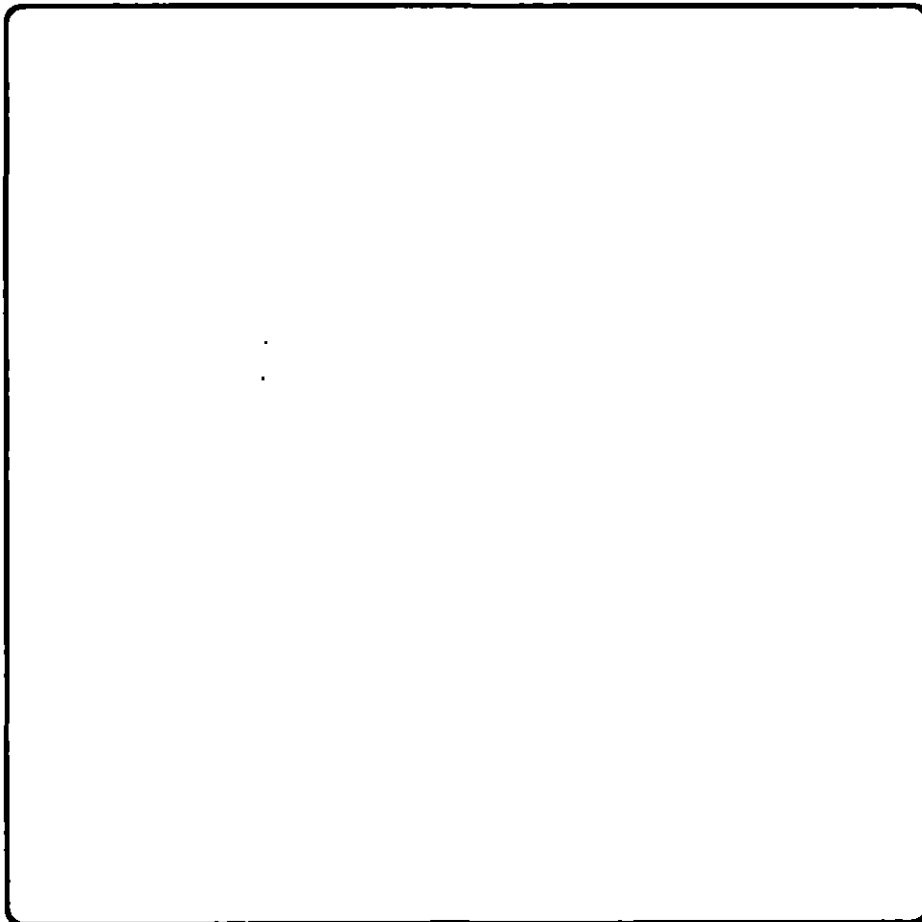
10

ANEX S

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 83,992
FECHA : OCTUBRE 26 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 04100760 00000000 Folios: 40
Fecha (AMD): 2004-10-28 17:10:50
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

==== CONSIGNACION =====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOPEDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32308766	26/10/2004	5,255,000.00

===== CONCEPTO =====

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Código 231

abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications; file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive all documents and receipts, to comply with all other legal requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests and in case of opposition, where the proceedings are passed over to the courts, we authorize our agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges; with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2004.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

NOTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

(ss)

Hoy de de 200 , compareció a quien conozco y de quien consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

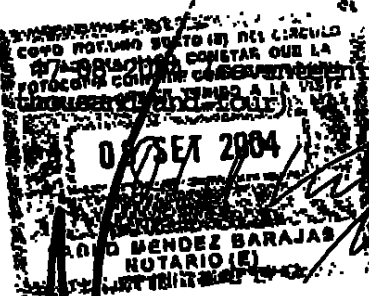
Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

(ss)

On this 17th day of August , 2004 , personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing Instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17th day of August 2004



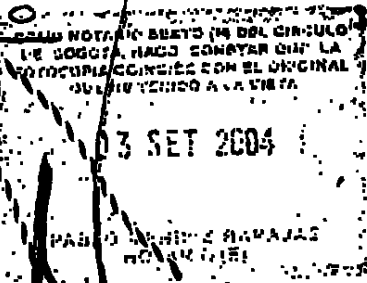
17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. - 4

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Kuch*

3. in his/her function as *Att. Noter*

4. and certified by the seal of the *Comité*

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Städte)

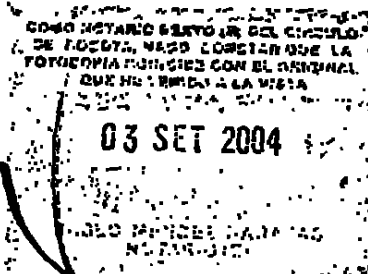
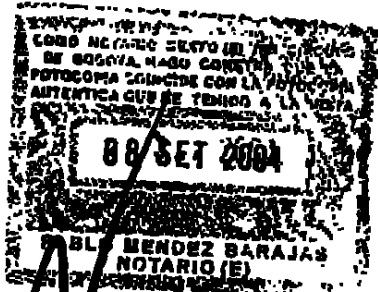
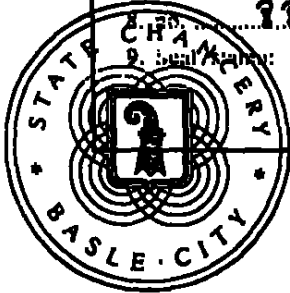
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **3335 / 13 376**

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *P. Kuch*



TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto de 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

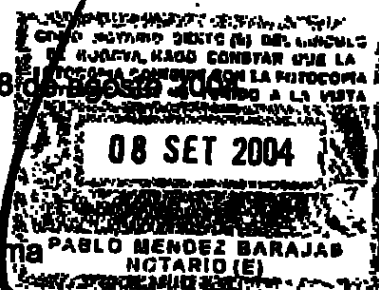
Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

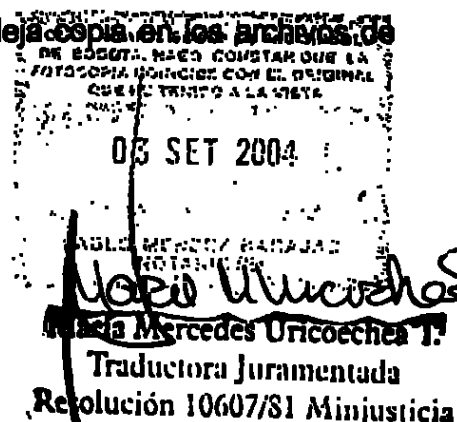
Pdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

758651

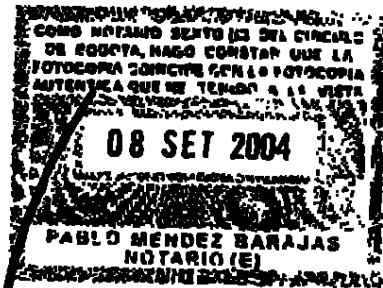
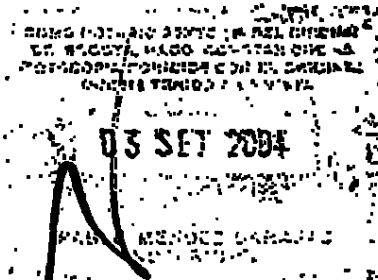
2004 SET -3 P 12:12

Pina Uncochea

UCB

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/08732
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 A61K31/663 A61K9/20 A61K9/28		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC 7 A61K		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
EPO-Interno, Dato WPI, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 6 143 326 A (GABEL ROLF-DIETER ET AL) 7 de Noviembre de 2000 (2000-11-07)	1, 5, 6, 9 11-15
Y	reivindicación 1	

X	FR 2 727 629 A (SANOFI SA) 7 de Junio de 1996 (1996-06-07)	1,19
	ejemplo 2	

	-/--	
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
19 de Noviembre 2003		28/11/2003
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Sindel, U

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/08732

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	HYLDSTRUP L ET AL "EVALUACION FARMACOCINETICA PAMIDRONATO DESPUES DE ADMINTRACION ORAL: UN ESTUDIO SOBRE PROPORCIONALIDAD DE DOSIFICACION, BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA Y EFECTO DE LA ADMINISTRACION REPETIDA" CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL, NEW YORK, NY, US, vol. 53, No. 5, 1993, páginas 297-300, XP009009205	1,4,9
X	ISSN: 0171-967X resumen	1,2,6,9,
Y	----- US 6 294 193 B1 (GABEL ROLF-DIETER ET AL) 25 de Septiembre de 2001 (2001-09-25) ejemplo 3,6 -----	11-15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/08732

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6143326 A	07-11-2000	DE 19615812 A1	23-10-1997
		AU 722516 B2	03-08-2000
		AU 2638297 A	12-11-1997
		BR 9708785 A	03-08-1999
		CA 2251886 A1	30-10-1997
		WO 9739755 A1	30-10-1997
		EP 0936913 A1	25-08-1999
		HU 9903407 A2	28-04-2000
		JP 2000508673 T	11-07-2000
		KR 2000010557 AB	15-02-2000
		NO 984881 A	19-10-1998
		NZ 332314 A	27-03-2000
		PL 329347 A1	29-03-1999
		RU 2193881 C2	10-12-2002
		TR 9802108 T2	18-01-1999
		ZA 9703331 A	19-10-1998
FR 2727629 A	07-06-1996	FR 2727629 A1	07-06-1996
		AU 4307396 A	26-06-1996
		BR 9509961 A	25-11-1997
		CA 2207028 A1	13-06-1996
		CN 1168634 A	24-12-1997
		CZ 9701753 A3	15-10-1997
		EP 0797444 A1	01-10-1997
		FI 972383 A	05-06-1997
		WO 9617616 A1	13-06-1996
		HU 77382 A2	28-04-1998
		JP 10509729 T	22-09-1998
		NO 972558 A	05-08-1997
		PL 320564 A1	13-10-1997
		SK 68597 A3	05-11-1997
		TR 960807 A1	21-10-1996
		ZA 9510184 A	11-06-1996
US 6294196 B1	25-09-2001	EP 0998932 A1	10-05-2000
		AU 752532 B2	19-09-2002
		AU 6467599 A	01-05-2000
		BR 9914367 A	26-06-2001
		CA 2346662 A1	20-04-2000
		CN 1319015 T	24-10-2001
		CZ 20011233 A3	12-09-2001
		WO 0021540 A1	20-04-2000
		EP 1117412 A1	25-07-2001
		HR 20010243 A1	30-04-2002
		HU 0103931 A2	29-06-2002
		JP 2002527398 T	27-08-2002
		NO 20011714 A	05-04-2001
		NZ 510433 A	29-08-2003
		PL 347243 A1	25-03-2002
		RU 2207860 C2	10-07-2003
		TR 200100889 T2	23-07-2001
		US 2002006441 A1	17-01-2002
		ZA 200102276 A	19-06-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/08732

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/663 A61K9/20 A61K9/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELD RESEARCH

Majoron decomposition searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation is the extent that such documents are included in the fields searched.

Electronic data have been crosschecked during the international search phase of data base and, where specified, search terms used:

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, ENBASE

G. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 143 326 A (GABEL ROLF-DIETER ET AL) 7 November 2000 (2000-11-07)	1,5,6,9
Y	claim 1	11-15
X	FR 2 727 629 A (SANOFI SA) 7 June 1996 (1996-06-07) example 2	1,9
	-/-	

X Further documents are listed in the continuation of box G.

X Patent family members are listed in annex.

* Special instructions for cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

*** Earlier document but published on or after the International Day date**

7. document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

*"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

† document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

*[†] later documents published after the international filing date and priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"8" documented member of the same instant family

Date of the actual organization of the international search

19 November 2003

Date of making of the international research report

28/11/2003

Name and mailing address of the BA

European Patent Office, P.O. Box 5818, Philadelphia 2
 PA 19103-5818
 Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl
 Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Sindel, U

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/08732

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HYLDSTRUP L ET AL: "PHARMACOKINETIC EVALUATION OF PAMIDRONATE AFTER ORAL ADMINISTRATION: A STUDY ON DOSE PROPORTIONALITY, ABSOLUTE BIOAVAILABILITY, AND EFFECT OF REPEATED ADMINISTRATION" CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL, NEW YORK, NY, US, vol. 53, no. 5, 1993, pages 297-300, XP009009205 ISSN: 0171-967X abstract	1,4,9
X	US 6 294 196 B1 (GABEL ROLF-DIETER ET AL) 25 September 2001 (2001-09-25)	1,2,6,9
Y	examples 3,6	11-15

Form PCT/ISAR/10 (publication of second sheet) (July 2003)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/08732

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6143326	A	07-11-2000	DE 19615812 A1	23-10-1997
			AU 722516 B2	03-08-2000
			AU 2638297 A	12-11-1997
			BR 9708785 A	03-08-1999
			CA 2251886 A1	30-10-1997
			WO 9739755 A1	30-10-1997
			EP 0936913 A1	25-08-1999
			HU 9903407 A2	28-04-2000
			JP 2000508673 T	11-07-2000
			KR 2000010557 A	15-02-2000
			NO 984881 A	19-10-1998
			NZ 332314 A	27-03-2000
			PL 329347 A1	29-03-1999
			RU 2193881 C2	10-12-2002
			TR 9802108 T2	18-01-1999
			ZA 9703331 A	19-10-1998
FR 2727629	A	07-06-1996	FR 2727629 A1	07-06-1996
			AU 4307396 A	26-06-1996
			BR 9509961 A	25-11-1997
			CA 2207028 A1	13-06-1996
			CN 1168634 A	24-12-1997
			CZ 9701753 A3	15-10-1997
			EP 0797444 A1	01-10-1997
			FI 972383 A	05-06-1997
			WO 9617616 A1	13-06-1996
			HU 77382 A2	28-04-1998
			JP 10509729 T	22-09-1998
			NO 972558 A	05-08-1997
			PL 320564 A1	13-10-1997
			SK 68597 A3	05-11-1997
			TR 960807 A1	21-10-1996
			ZA 9510184 A	11-06-1996
US 6294196	B1	25-09-2001	EP 0998932 A1	10-05-2000
			AU 752532 B2	19-09-2002
			AU 6467599 A	01-05-2000
			BR 9914367 A	26-06-2001
			CA 2346662 A1	20-04-2000
			CN 1319015 T	24-10-2001
			CZ 20011233 A3	12-09-2001
			WO 0021540 A1	20-04-2000
			EP 1117412 A1	25-07-2001
			HR 20010243 A1	30-04-2002
			HU 0103931 A2	29-06-2002
			JP 2002527398 T	27-08-2002
			NO 20011714 A	05-04-2001
			NZ 510433 A	29-08-2003
			PL 347243 A1	25-03-2002
			RU 2207860 C2	10-07-2003
			TR 200100889 T2	23-07-2001
			US 2002006441 A1	17-01-2002
			ZA 200102276 A	19-06-2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
8 de Julio de 2004 (08.07.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/056373 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/663,
9/20, 9/28

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/008732

(22) Fecha de Registro Internacional: 7 de Agosto de 2003
(07.08.2003)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
02028745.4 20 de Diciembre 2002 (20.12.2002) EP

(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124 , CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventores: KAESTLE, Hans-G.; Im Grün 6, 79426
Buggingen (DE). MEYER, Bernard; 11, rue du Jura, F-
68440 Dietwiller (FR).

(74) Agente: KJELLSAA-BERGER, Hanny; Grenzacherstrasse
.124, CH-4070 Basle (CH).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
— con reporte de búsqueda internacional

*Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas,
refiérase a "Las Notas Gulas sobre Códigos y
Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
emisión regular de la Gaceta PCT.*

(54) Título: "FORMULACION DE DOSIS ALTA DE IBANDRONATO"

(57) Resumen: La invención se refiere a dosis altas de formulación oral de bisfosfonatos y a un proceso para la
preparación de tales formulaciones

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 July 2004 (08.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/056373 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/663,
9/20, 9/28

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/008732

(22) International Filing Date: 7 August 2003 (07.08.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02028745.4 20 December 2002 (20.12.2002) HP

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventors: KAESTLE, Hans-G.; Im Grün 6, 79426 Buggingen (DE). MEYER, Bernard; 11, rue du Jura, F-68440 Dietwiller (FR).

(74) Agent: KJELLSAAS-BERGER, Hanny; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(81) Designated States (national): AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

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

WO 2004/056373 A1

(54) Title: HIGH DOSE IBANDRONATE FORMULATION

(57) Abstract: The invention relates to a high dose oral formulation of bisphosphonates and to a process for the preparation of such formulations.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, en donde la sustancia activa es ácido ibandrónico o sales fisiológicamente seguras del mismo.

5 7. Una composición farmacéutica que contiene

Ácido ibandrónico 100,0 mg --

- como sal monosódica ($1H_2O$) de ácido ibandrónico

112,50 mg

Povidone K25® 15,0 mg

10 Lactosa, monohidrato 108,50 mg

Celulosa, microcristalina 40,0 mg

Crospovidona 15,0 mg

Ácido esteárico 95 6,0 mg

Sílice, coloidal anhidro 3,0 mg

15 Película recubridora

Mezcla de película recubridora * 10,20 mg

Macrogol 6000® 1,80 mg

8. Una composición farmacéutica que contiene

Ácido ibandrónico 150,0 mg --

20 - como sal monosódica ($1H_2O$) de ácido ibandrónico

168,75 mg

Povidona (K25) 22,5 mg

Lactosa, monohidrato 162,75 mg

Celulosa, microcristalina 60,0 mg

25 Crospovidona 22,5 mg

Ácido esteárico 95 9,0 mg

Sílice, anhidro coloidal 4,5 mg

Película recubridora

Mezcla de película recubridora	12,75 mg
Macrogl 6000	2,25 mg

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, en donde el derivado de ácido aminoalquil-1,1-difosfónico utilizado es alendronato, clodronato, EB-1053, etidronato, ibandronato, incadronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, YH 529 o zoledronato en forma de ácido libre o una sal farmacéuticamente compatible o hidrato, particularmente la sal sódica.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 a 9, en donde el desintegrante se añade en el granulado junto con la sustancia activa y con una parte del material de relleno.

11. Un proceso para la preparación de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, dicho proceso comprende

a) rociar en granulado el bisfosfonato, una parte del relleno y el desintegrante con una solución del enlazante en agua purificada a una temperatura de alrededor de 70°C;

b) secar el material granulado a una temperatura de alrededor de 70°C y subsecuentemente cribado el intermediario seco a través de un tamiz fino;

c) mezclar el granulado con la cantidad restante de relleno, el lubricante, y el regulador de flujo que se pasó previamente a través de un tamiz fino;

d) comprimir la mezcla final en granos de comprimidos; y recubrir el comprimido con una suspensión recubridora

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica que contiene como sustancia activa hasta 250 mg de bisfosfonatos o sales fisiológicamente seguras del mismo para aplicación oral.
- 5 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el grano de comprimido consiste en
30,0 a 36,0 % de sustancia activa
4,0 a 6,0% por peso de enlazante;
39,6 a 59,4 por peso de relleno;
10 4,5 a 5,5% por peso de desintegrante;
1,8 a 2,2% por peso de lubricante; y
0,9 a 1,1% por peso de regulador de flujo.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el grano de comprimido consiste en
15 33,3.% de sustancia activa;
4,8 a 5,2 % por peso de enlazante;
47,0 a 52,0 % por peso de relleno;
4,8 a 5,2 % por peso de desintegrante;
1,9 a 2,1 % por peso de lubricante; y
20 0,95 a 1,05 % por peso de regulador de flujo.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 que comprende el equivalente de 150 mg de bisfosfonatos o sales fisiológicamente seguras como sustancia activa.
- 25 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 que comprende el equivalente de 100 mg de bisfosfonatos o sales fisiológicamente seguros como sustancia activa.

utilizando agua purificada y una mezcla de película recubridora.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, dicho proceso comprende

- 5 a) disolver el enlazante en agua purificada;
- b) cargar un secante con el bisfosfonato, una parte del relleno, y el desintegrante;
- c) rociar en granulado el material bruto del paso b) a una temperatura de alrededor de 70°C con el fluido de granulación del paso a);
- 10 e) secar el material granulado rociado del paso c) a una temperatura de alrededor de 70°C y subsecuentemente cribado el intermediario secado a través de un tamiz fino;
- f) mezclar el granulado del paso e) en un mezclador con la
- 15 cantidad restante de relleno, el lubricante, y el regulador de flujo que ha pasado previamente a través de un tamiz fino;
- g) comprimir la mezcla final de f) en granos de comprimidos; y recubrir el comprimido con una suspensión recubridora utilizando agua purificada y una mezcla de película recubridora.
- 20

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, caracterizada en que el bisfosfonato es sal monosódica (H_2O) de ácido ibandrónico.

25 14. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado en que el desintegrante es crospovidona.

15. Una composición farmacéutica obtenible mediante el pro-

- 18 -

ceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14.

16. La invención tal como se ha descrito hasta aquí, particularmente en los ejemplos 1 y 2.

5

- 8 -

Claims

1. A pharmaceutical composition containing as active substance up to 250 mg of bisphosphonates or physiologically safe salts thereof for oral application.
2. A pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the tablet kernel consists of
 - 5 30.0 to 36.0 % of active substance
 - 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
 - 10 0.9 to 1.1% by weight of flow regulator.
3. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2, 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;
 - 15 4.8 to 5.2 % by weight of disintegrant;
 - 1.9 to 2.1 % by weight of lubricant; and
 - 0.95 to 1.05 % by weight of flow regulator.
4. A pharmaceutical composition according to claim 1, 2 or 3 comprising the equivalent of 150 mg bisphosphonates or physiologically safe salts as active substance.
- 20 5. A pharmaceutical composition according to claim 1, 2 or 3 comprising the equivalent of 100 mg bisphosphonates or physiologically safe salts as active substance.
6. A pharmaceutical composition according to anyone of claims 1, 2, 3, 4 or 5, wherein the active substance is ibandronic acid or physiological safe salts thereof.
7. A pharmaceutical composition containing

25	Ibandronic acid	100.0 mg	--
	- 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	
30	Crospovidone	15.0 mg	
	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 |
| | 8. A pharmaceutical composition containing | |
| | Ibandronic acid | 150.0 mg |
| | - as mono-sodium salt (1H ₂ O) of Ibandronic acid | 168.75 mg |
| 5 | Povidone (K25) | 22.5 mg |
| | Lactose, monohydrate | 162.75 mg |
| | Cellulose, microcrystalline | 60.0 mg |
| | Crospovidone | 22.5 mg |
| | Stearic acid 95 | 9.0 mg |
| 10 | Silica, anhydrous colloidal | 4.5 mg |
| | Film-coat | |
| | Film-coating mixture | 12.75 mg |
| | Macrogol 6000 | 2.25 mg |
9. A pharmaceutical composition according to anyone of claims 1, 2, 3, 4 or 5, wherein the
- 15 aminoalkyl-1,1-diphosphonic acid derivative used is alendronate, clodronate, EB-1053, etidronate, ibandronate, incadronate, neridronate, olpadronate, pamidronate, risedronate, tiludronate, YH 529 or zoledronate in the form of the free acid or a pharmaceutically compatible salt or hydrate, particularly the sodium salt.
10. A pharmaceutical composition according to claim 1 to 9, wherein wherein the
- 20 disintegrant is added in the granulate together with the active substance and with a part of the filler material.
11. A process for the preparation of a composition according to anyone of claims 1 to 10, said process comprising
- 25 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;
- 30 d) compressing the final blend into tablet kernels; and coating the tablet with a coating suspension using purified water and a film-coating mixture.
12. 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;
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
5 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;
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.
- 10 13. The process according to claim 11 or 12, characterized in that the bisphosphonate is mono-sodium salt ($1H_2O$) of Ibandronic acid.
14. The process according to anyone of claims 11 to 13, characterized in that the disintegrant is crospovidone.
- 15 15. A pharmaceutical composition obtainable by the process according to anyone of claims 11 to 14.
16. The invention as described hereinbefore, particularly in examples 1 and 2.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

FORMULACION DE DOSIS ALTA DE IBANDRONATO**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

La invención se refiere a dosis altas de formulación oral de bisfosfonatos y a un proceso para la preparación de tales formulaciones.

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

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

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

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

inconvenientes del uso para el paciente.

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

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

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

Se ha encontrado que la estabilidad de estas formulaciones de altas dosis está sustancialmente incrementadas por la adición de desintegrantes ya en el paso de granula-

ción junto con la sustancia activa y con una parte de material de relleno. Tales composiciones son fácilmente disueltas y poseen una estabilidad incrementada en su almacenamiento con respecto a la temperatura y a la humedad.

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

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

15 (4-amino-1-hidroxibutilideno)bis-fosfonato (alendronato),
(diclorometileno)bis-fosfonato (clodronato),
[1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propilideno]bis-fosfonato
(EB-1053),
(1-hidroxietylideno)bis-fosfonato (etidronato),
20 [1-hidroxi-3-(metil pentil amino)propilideno]bis-fosfonat
(ibandronato),
[Cicloheptilamino)-metileno]bis-fosfonato (incadronato),
(6-amino-1-hidroxihexilideno)bis-fosfonato (neridronato),
[3-(dimetilamino)-1-hidroxi-3-propilideno]bis-fosfonato (olpa-
25 dronato),
(3-amino-1-hidroxi-3-propilideno)bis-fosfonato (pamidronato),
[1-hidroxi-2-(3-piridinil)etilen]bis-fosfonato (risedro-
nato),

[[(4-clorofenil)tiol]-metileno]bis-fosfonato (tiludronato),
[1-hidroxi-2-imidazo-(1,2-a)piridin-3-il etilideno]bis-
fosfonato (YH 529),

[1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)etilideno]bis-fosfonato (zo-
5 ledronato); especialmente [1-hidroxi-3-(metil pentil ami-
no)propilideno]bis-fosfonato (ibandronato)

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

Patente Estadounidense No. 4,705,651 (Alendronato), Patente
10 Estadounidense No. 4,927,814 (Ibandronato), Patentes Esta-
dounidenses Nos. 3,468,935, 3,400,147, 3,475,486 (Etidrona-
to), O.T. Quimbi et al, J. Org. Chem. 32, 4111 (1967) (Clo-
dronato) y Patente Estadounidense No. 4,505,321 (Risedrona-
to) y Patentes Estadounidenses Nos. 4,134,969 y 3,962,432
15 (Pamidronato), Patente Estadounidense No. 5,130,304 (EB-
1053), Patente Estadounidense No. 4,970,335 (Incadronato),
Patente Belga No. 885139 (Neridronato), Patente Estadouni-
dense No. 4,054,598 (Olpadronato), Patentes Estadounidenses
Nos. 4,746,654, 4,876,248 y 4,980,171 (Tiludronato), Paten-
20 te Estadounidense No. 4,990,503 (IH 529) y Patente Estadou-
nidense No. 4,939,130 (Zoledronato).

Son preferidas las composiciones que comprenden el
equivalente de 150 mg de bisfosfonatos o sales fisiológica-
mente seguras de los mismos y composiciones que comprenden
25 el equivalente de 100 mg de bisfosfonatos o sales fisioló-
gicamente seguras como sustancias activas, respectivamente.
Ibandronato o una sal fisiológicamente segura del mismo es
unas sustancia activa a particularmente preferida, particu-

larmente en forma de Na-Ibandronato monohidrato.

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

La forma preferida de la composición son comprimidos
preferiblemente recubiertos por una mezcla de película cu-
bridora y un plastificante. Tales mezclas de películas cu-
15 bridoras y plastificantes son conocidas por las personas
conocedoras de la materia.

De acuerdo con las invenciones el grano de comprimido
consiste
de 30,0 a 36,0, preferiblemente de 33,3.% de sustancia ac-
20 tiva;
de 4,0 a 6,0, preferiblemente de 4,8 a 5,2 % por peso de
enlazante;
de 39,6 a 59,4, preferiblemente de 47,0 a 52,0 % por peso
de relleno;
25 de 4,5 a 5,5, preferiblemente de 4,8 a 5,2 % por peso de
desintegrante;
de 1,8 a 2,2, preferiblemente de 1,9 a 2,1 % por peso de
lubricante; y

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

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

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

- mediante granulación húmeda del bisfosfonato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en presencia de adyuvantes tales como el enlazante y una parte de rellenos mencionados antes, caracterizados en que el desintegrante se añade a la mezcla de granulación;
- dando fluidez a la mezcla de granulación de una forma conocida per se;
- secando subsecuentemente el granulado húmedo y buscando el granulado seco a través de una pantalla con una amplitud de grano adecuada;
- añadiendo los adyuvantes restantes tales como el relleno,

lubricante y reguladores de flujo mencionados antes y mezclando las mezclas antes de procesarlo mediante técnicas conocidas per se para formar composiciones farmacéuticas.

En una forma preferida de la invención la sustancia
5 activa, una parte del relleno, y el desintegrante en forma de polvo seco están granulados rociando una solución de enlazante acuoso en la mezcla en polvo. El proceso se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 60 a 80°C, preferiblemente a alrededor de 70°C.

10 El material granulado rociado se seca entonces preferiblemente a una temperatura de 60 a 80 °C, preferiblemente de alrededor de 70°C y subsecuentemente cribado a través de un tamiz fino; el granulado seco se mezcla con la cantidad restante de relleno, lubricante, y regulador de flujo que
15 han pasado previamente a través de un tamiz fino. La mezcla final se prensa entonces en granos de comprimidos que se recubren con una suspensión recubridora usando agua purificada y una mezcla de película recubridora.

El proceso de acuerdo con la invención se lleva a cabo
20 como sigue:

- a) disolver el enlazante, preferiblemente Povidone K25® en agua purificada;
- b) cargar un secante, preferiblemente un secante de lecho fluido con el bisfosfonato, preferiblemente con la sal monosódica ($1H_2O$) de ácido Ibandrónico, a parte del relleno
25 preferiblemente con lactosa monohidrato y hasta un 60 % de peso de la cantidad total de celulosa microcristalina, y el desintegrante;

c) rociar en granulado los materiales brutos del paso b) a una temperatura de 60 a 80 °C, preferiblemente a alrededor de 70°C con el fluido de granulación del paso a),

e) secar el material granulado rociado del paso c) a una temperatura de 60 a 80 °C, preferiblemente a alrededor de 70°C (punto de ajuste de la temperatura del aire interno) y subsecuentemente cribar el intermediario seco a través de un tamiz fino;

f) mezclar el granulado del paso e) con la cantidad restante del relleno por ejemplo, celulosa microcristalina, el lubricante, preferiblemente ácido esteárico y el regulador de flujo, por ejemplo sílice coloidal anhidro que ha pasado previamente a través de un tamiz fino (por ejemplo, 1mm);

g) comprimir la mezcla final de f) en granos de comprimidos; y recubrir el comprimido con una suspensión recubridora utilizando agua purificada y una mezcla de película recubridora que comprende por ejemplo hipromelosa, dióxido de titanio y talco (la mezcla se adquiere en el mercado por ejemplo, Opadry® 00A28646) y Macrogol 6000®.

Los adyuvantes son conocidos en el campo y están comercialmente disponibles.

La invención se explicará ahora en más detalle con referencia a los ejemplos, sin limitarse a ellos.

Ejemplo 1:

la preparación de un comprimido recubierto por una película que contiene 150 mg de sustancia activa se lleva a cabo como sigue:

1. Disolver Povidone K25® en agua purificada.

2. Cargar un secante de lecho fluido con la sal monosódica ($\text{1H}_2\text{O}$) de ácido Ibandrónico, lactosa monohidrato, crospovidona y celulosa microcristalina. Crospovidona y la celulosa microcristalina se pasaron a través de un tamiz
5 fino (por ejemplo, 1mm) antes de mezclar.
3. Rociar el granulado de los materiales brutos del paso 2 a 70°C (punto de ajuste de temperatura del aire interno) con el fluido de granulación del paso 1.
4. Realizar un secado final del material granulado rociado
10 del paso 3 a 70°C (punto de ajuste de temperatura del aire interno).
5. Cribar el intermediario granulado seco a través de un tamiz fino (por ejemplo perforaciones de 2 mm) y
6. cuando sea necesario, repetir los pasos de 1-5 para obte-
15 ner el tamaño final del lote.
7. Mezclar el granulado del paso 6 en un recipiente mezclador con celulosa microcristalina, ácido esteárico y sílice coloidal anhidro. La celulosa microcristalina, el ácido esteárico y el sílice coloidal anhidro se pasaron a
20 través de un tamiz fino (por ejemplo, 1 mm) antes de mezclar.
8. Comprimir la mezcla final del paso 7 en granos de comprimidos utilizando una prensa de comprimidos rotatoria.
9. Preparar la suspensión recubridora usando agua purificada, mezcla de película recubridora que comprende hipromelosa (60,5%), dióxido de titanio (29%) y talco (10,5%); la mezcla se obtiene del mercado (por ejemplo, Opadry®
25 00A28646) y Macrogol 6000®.

10. Rociar la suspensión recubridora del paso 9 sobre los granos de comprimidos utilizando una unidad recubridora.

La composición de los comprimidos es la que sigue:

Grano de comprimido

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

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

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

Ejemplo 1a: para un lote de 110 000 comprimidos

25 1. Un recipiente adecuado se cargó con 14,850 kg de agua desmineralizada y se añadió 2,475 kg de Povidona K25® bajo constante agitación. El tiempo de adición fue de alrededor de 15 minutos.

2. Un secante de lecho fluido se carga con 18,563 kg de ácido ibandrónico sal monosódica, 17,903 kg de lactosa monohidrato 100, 4,125 kg de Avicel PH-102® y 2,475 kg de Crospovidone CL®.
- 5 3. Los componentes se mezclaron y se roció en granulado a una temperatura de 70°C con la solución acuosa de Povidone K25® preparada anteriormente que se añadió a 300 g/min con una presión de 2,5 bar.
4. El granulado se secó entonces en un secante de lecho fluido a 70°C; y
- 10 5. subsecuentemente cribado (mallas de 2,0 mm) para proporcionar 44,540 kg de material granulado seco.
6. 2,426 kg de AVICEL PH-102®, 0,970 kg de esteárico y 0,4850 kg de ácido silícico AEROSIL 200® se cribaron y
- 15 añadieron al material granulado seco (44,650 kg), los componentes se mezclaron; y
7. la mezcla final se comprimió en granos de comprimidos, proporcionando 103 244 granos.
8. Una suspensión recubridora se preparó disolviendo
- 20 0,290 kg de PEG 6000® (MACROGOL 6000) en 7,743 kg de agua desmineralizada y subsecuentemente dispersando 1,645 kg de OPADRY 00A28646® en esta solución.
9. Los granos se recubrieron con la suspensión recubridora bajo condiciones estándar.
- 25 Los comprimidos poseen la composición y el peso dado en el ejemplo 1.

Ejemplo 2:

la preparación de un comprimido recubierto por una película

b) cargar un secante con el bisfosfonato, una parte del relleno, y el desintegrante;

c) rociar en granulado el material bruto del paso b) a una temperatura de alrededor de 70°C con el fluido de granulación del paso a);

e) secar el material granulado rociado del paso c) a una temperatura de alrededor de 70°C y subsecuentemente cribado el intermediario secado a través de un tamiz fino;

f) mezclar el granulado del paso e) en un mezclador con la cantidad restante de relleno, el lubricante, y el regulador de flujo que ha pasado previamente a través de un tamiz fino;

g) comprimir la mezcla final de f) en granos de comprimidos; y recubrir el comprimido con una suspensión recubridora utilizando agua purificada y una mezcla de película recubridora.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10 o 11, caracterizado porque el bisfosfonato es sal monosódica ($\text{1H}_2\text{O}$) de ácido ibandrónico.

13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque el desintegrante es crospovidona.

14. Una composición farmacéutica caracterizada porque obtenible mediante el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13.

Sílice, anhidro coloidal	4,5 mg
Película recubridora	
Mezcla de película recubridora	12,75 mg
Macrogol 6000	2,25 mg

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 a 8, caracterizada porque el desintegrante se añade en el granulado junto con la sustancia activa y con una parte del material de relleno.

10. Un proceso para la preparación de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque dicho proceso comprende:

a) rociar en granulado el bisfosfonato, una parte del relleno y el desintegrante con una solución del enlazante en agua purificada a una temperatura de alrededor de 70°C;

b) secar el material granulado a una temperatura de alrededor de 70°C y subsecuentemente cribado el intermediario seco a través de un tamiz fino;

c) mezclar el granulado con la cantidad restante de relleno, el lubricante, y el regulador de flujo que se pasó previamente a través de un tamiz fino;

d) comprimir la mezcla final en granos de comprimidos; y recubrir el comprimido con una suspensión recubridora utilizando agua purificada y una mezcla de película recubridora.

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, dicho proceso comprende:

a) disolver el enlazante en agua purificada;

que contiene 100 mg de sustancia activa se llevó a cabo como se describe en el ejemplo 1:

Grano de comprimido

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

*composición como se menciona en el ejemplo 1

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

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 caracterizada porque comprende el equivalente de 100 mg de bisfosfonatos o sales fisiológicamente seguros como sustancia activa.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, caracterizada porque la sustancia activa es ácido ibandrónico o sales fisiológicamente seguras del mismo.

7. Una composición farmacéutica caracterizada porque contiene Ácido ibandrónico 100,0 mg --
-como sal monosódica (1H₂O) de ácido ibandrónico

	112,50 mg
povidone K25°	15,0 mg
Lactosa, monohidrato	108,50 mg
Celulosa, microcristalina	40,0 mg
Crospovidona	15,0 mg
Ácido esteárico 95	6,0 mg
Sílice, coloidal anhidro	3,0 mg
película recubridora	
Mezcla de película recubridora *	10,20 mg
Macrogo16000°	1,80 mg

8. Una composición farmacéutica caracterizada porque contiene

Ácido ibandrónico 150,0 mg --
-como sal monosódica (1H₂O) de ácido ibandrónico

	168,75 mg
Povidona (K25)	22,5 mg
Lactosa, monohidrato	162,75 mg
Celulosa, microcristalina	60,0 mg
Crospovidona	22,5 mg
Ácido esteárico 95	9,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque contiene como sustancia activa hasta 250 mg de un derivado de ácido aminoalquil-1,1-difosfónico seleccionado de alendronato, clodronato, EB-1053, etidronato, ibandronato, incadronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, YH 529 o zoledronato en forma de ácido libre o una sal farmacéuticamente compatible o hidrato, particularmente la sal sódica, para aplicación oral.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el grano de comprimido consiste en

30,0 a 36,0 % de sustancia activa
4,0 a 6,0% por peso de enlazante;
39,6 a 59,4 por peso de relleno;
4,5 a 5,5% por peso de desintegrante;
1,8 a 2,2% por peso de lubricante; y
0,9 a 1,1% por peso de regulador de flujo.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el grano de comprimido consiste en

33,3.% de sustancia activa;
4,8 a 5,2 % por peso de enlazante;
47,0 a 52,0 % por peso de relleno;
4,8 a 5,2 % por peso de desintegrante;
1,9 a 2,1 % por peso de lubricante; y .
0,95 a 1,05 % por peso de regulador de flujo.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 caracterizada porque comprende el equivalente de 150 mg de bisfosfonatos o sales fisiológicamente seguras como sustancia activa.

Assignment

I/WE, the undersigned

Hans G. Kaestle, pharmacist, a German citizen
Im Gruen 6
D-79426 Buggingen, Germany

Bernard Meyer, pharmaceutical assistant, a French citizen
11, rue du Jura
F-68440 Dietwiller, France

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Ibandronate Formulation
High Dose ~~Pharmaceutical Composition~~

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
Europe	20.12.2002	02028745.4

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel(Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Basel, Switzerland

on January 22, 2003

Hans-G. Kaestle

Hans G. Kaestle

Bernard Meyer

Bernard Meyer

Legalization required

44

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Hans G. Kaestle, pharmacist
Bernard Meyer, pharmaceutical assistant

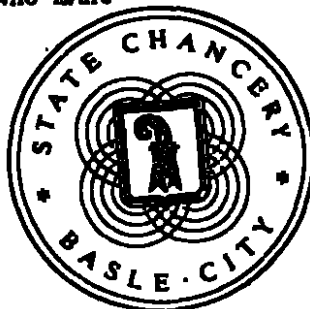
in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland

23 Jan. 2003

No.

1'378



State Chancery of the
Canton of Basel-City

Fischer
Heidi Fischer

Colombia

Case 21550

I, the undersigned Notary public of Basel/Switzerland, herewith declare, that the above
document entitled "Assignment" is a true copy of the original document which has been
presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel/Switzerland, this 05-06-2003 (fifth day of June two thousand and three)



Leg. Prot. 2003 No. 155

Dr. P. Kuster
Mel

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12

Postfach
CH-4001 Basel

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

P. Kuster

3. in seiner Eigenschaft als

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der)

Gemeinsam

Bestätigt

- 6. Juni 2003

5. in Basel (Bâle)

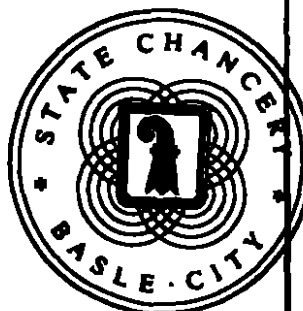
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. 4501/7312

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

H. Lauener
Hanna Lauener



TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-14-525
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

TRASPASO

Caso 21550

Yo/Nosotros, el/los suscrito/s
Hans G. Kaestle, farmaceuta, ciudadano alemán
Im Gruen 6
D-79426 Buggingen, Alemania

Bernard Meyer, asistente farmacéutico, ciudadano francés
11, rue de Jura
F-68440 Dietwiller, Francia

CEDENTE(S), por el presente declaro/amos que soy/somos el inventor
único/conjunto de la invención llamada:

Formulación de Ibandronato de Dosis Alta

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>País</u>	<u>Fecha(s) de registro</u>	<u>No. de registro</u>
Europa	20.12.2002	02028745.4

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se
reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos
los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los
países del mundo al CESIONARIO:



**F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basle (Switzerland)**

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto para reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud registrada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza, este día 22 de enero de 2003

Por

(firma: ilegible)

Hans G. Kaestle

(firma: ilegible)

Bernard Meyer

Se requiere legalización

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de los anteriormente nombrados
 Hans G. Kaestle, farmacéuta
 Bernard Meyer, farmacéuta asistente
 empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quienes conozco personalmente, es
 genuina.

Basilea, Suiza

23 ENE 2003

No. 1'378

Cancillería de Estado de la ciudad de Basilea.

(firma: ilegible)

Heidi Fischer

Colombia

Caso 21550

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, por el presente declaro que el
 documento anterior llamado 'Cesión' es una copia fiel del documento original que
 me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza, este día 05-06-2003 (quinto día de junio de dos mil tres)

Leg. Prot. 2003 No. 1556

(firma: ilegible)

Hay un sello.

Notario

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 14 de octubre de
 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora
 Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de
 Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
 RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
 ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

TRADUCCION OFICIAL No. 10430

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.--

Traducción de la apostilla en alemán que se encuentran a continuación de una declaración expedida en idioma inglés bajo el No. 2003/155 por el notario Peter Kuster, el 05.06.2003, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un documento de Cesión, caso 21550, escrito en inglés, presentado a él por la F. Hoffmann-La Roche AG

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 6 de junio 2003

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 4501/7312

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)

Hanna Lauener

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 13 de octubre 2004.

C. 1221

LUZ ARRIAGA DE HERBER
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
 Resolución No.599 Minjusticia

17-
=

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

C-2 7471b

Cuya firma aparece en el
documento de semper
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT 21 A 8 57

WCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04100760 00000000
Fecha (M/D): 2004-10-28 17:18:50 Folios: 40
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x] MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 27
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ [x] INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ [] INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ [] INCOMPLETA ☐ []

Claudia M Nueva
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020

Bogotá D C

Doctor(a)

ALICIA LLOREDA

Apoderado(a)

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

REFERENCIA:	Radicación N°	04-108760
	Solicitud internacional	PCTEP03/008732
	Fecha inicio fase nacional	2005-07-20
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al Capítulo I ó II del PCT, en caso que se trate de capítulo II y el examen preliminar contenga anexos, estos deben ser presentados junto con su traducción.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

26 NOV. 2004
202063



2020
Bogotá D C

Doctor(a) A
ALICIA LLOREDA
Apoderado(a)
F.HOFFMANN LA ROCHE

11135

REFERENCIA:	Radicación N°	04-108760
	Solicitud internacional	PCT/EP03/008732
	Fecha inicio fase nacional	2005-07-20
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, mediante oficio No **10872** notificado por fijación en lista de fecha **26 de noviembre de 2004**, requirió al doctor(a) **ALICIA LLOREDA** para que complementara la solicitud de acuerdo con las normas citadas.

Sin embargo el mencionado requerimiento no cumplió con los presupuestos establecidos en el artículo 39 de la Decisión 486, es decir no se indicó al solicitante el plazo en el cual se debía presentar la respuesta al mismo, por lo que es procedente revocar en su totalidad el oficio No **10872** de fecha **26 de noviembre de 2004** y en su lugar efectuar un nuevo requerimiento en los siguientes terminos:

- El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al Capítulo I ó II del PCT, en caso que se trate de capítulo II y el examen preliminar contenga anexos, estos deben ser presentados junto con su traducción.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
03 DIC 2004
202063