

Q. i



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N 04-96462

54 TÍTULO ACIDO BISFOSFONICO PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCION DE OSTEOPOROSIS

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61P 19/10 // A61K31/663

71 SOLICITANTE F HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA SUIZA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORED A RICAURTE

T P 53 215
Código 231

22 BOGOTÁ D C 28 SEP 2004

GT

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 04096462 00000000

Folios: 65

Fecha (AFD): 2004-09-28 16:40:35

Trámite: 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2820 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: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070
Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.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: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.890.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: BAUSS, Frieder; PICHLER, Bernhard y TURLEY, Stephen.

Dirección: Rottstrasse 11, 67141 Neuhausen; Boettgerstrasse 10a, 68775 Ketsch
y Haselrain 17, CH-4103 Bottmingen.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania y Suiza.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/04629

Fecha: 02/05/03

Publicación Internacional No. WO 03/095029 A1

Fecha: 20/11/03

⑥

Título (54)**"ACIDO BISFOSFONICO PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCION DE
OSTEOPOROSIS"**

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61P 19/10 A61K31/663.

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

10/05/02

(31) Número de Solicitud

02010136.6

⑨

Comprobante de Pago No. 04-74,994

Fecha: Septiembre 22 de 2004

OK Folio 1

A

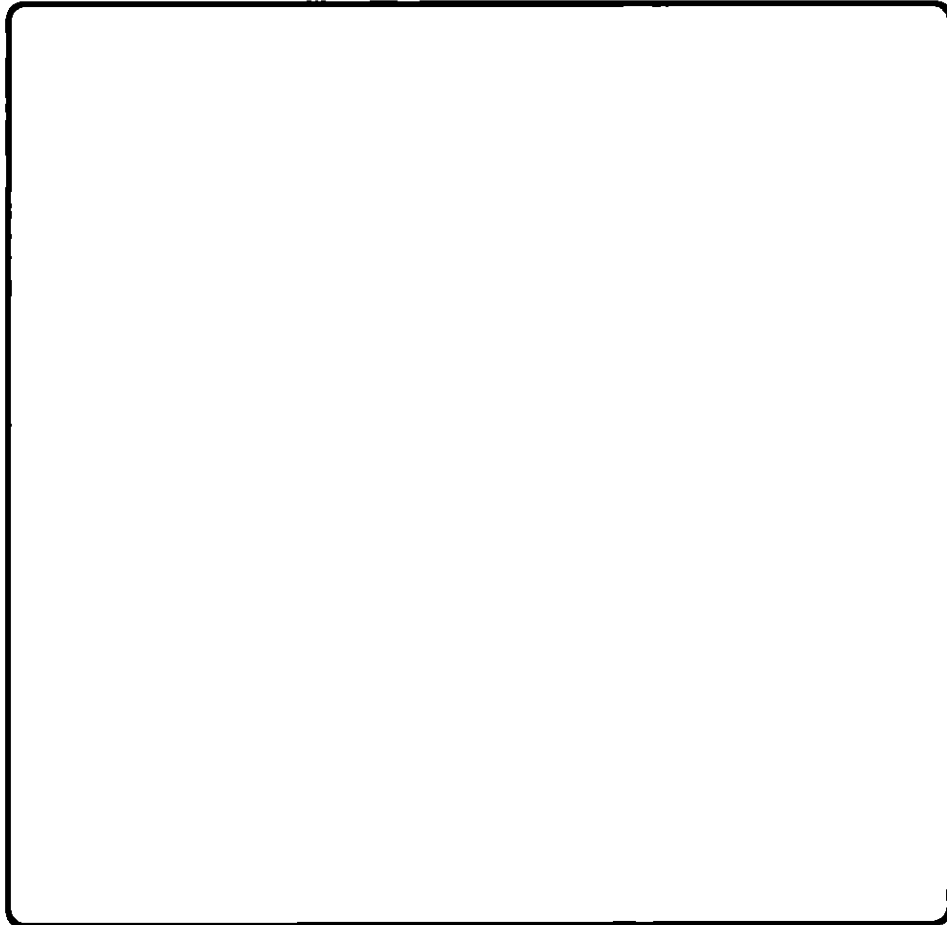
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite 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

2

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 74,994
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 84796462 00000000 Folios: 65
Fecha (HNB): 2004-09-28 16:48:35
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

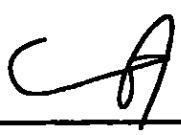
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	24585990	22/09/2004	18,196,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

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 5o., 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; to file oppositions; to file cancellations total or partially waive registrations; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts; to comply with all other 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 be passed over to the courts, we authorize said 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.

COPIA DEL CIRCULO
DE LA OFICINA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TUVISIMO A LA VISTA

13 SET 2004

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 11th day of August 2004.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

NOTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

5

suiza
Basilea

{ss

Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien se 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 has duly compared with the original.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of August) two thousand and four

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

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. ...

NOTA NOTARIAL DE LA CIUDAD DE BASILIA
LE SOGNETA HA SIDO COMPARADO CON EL ORIGINAL
Y SE HA VERIFICADO QUE ES VERDADERO

03 SET 2004

PABLO MENDEZ BARAJAS

4

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

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Vukobratovic*

3. in his/her function as *Attorney*

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

Certified **18. Aug. 2004**

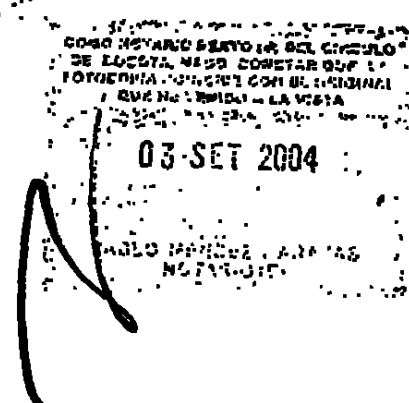
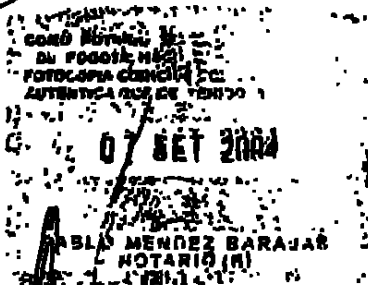
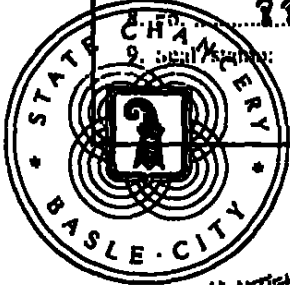
5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. No. **2235 / 13 226**

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *P. Vukobratovic*



16

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 LLOREDA 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 2004

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

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

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

COMO MATERIAL SORTEO EN CUI
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA
AUTENTICA QUE ME TRAJERON A

07 SET 2004

PABLO MENDEZ
NOTARIO

03 SET 2004

PABLO MENDEZ RANQUEZ
NOTARIO

Alicia Mercedes Uricochea T.
Alicia Mercedes Uricochea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

6

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

758651

7604 SET -3 P 12:12

Pang Uncochea

Luc

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

03 SET 2004

07 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO

*folios 7, 8 y 9
tarjetas y extracto
del 7 sept/04.*

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP 03/04629

7

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
 Aunque las reivindicaciones 11-13 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este Reporte de Búsqueda Internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

AD

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/04629

8

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO IPC 7 A61P19/10 A61K31/663 Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 A61K A61P 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-Internacional, WPI Dato, PAJ, BIOSIS, EMBASE, FSTA, MEDLINE, CHEM ABS Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 01 15703 A (SANTORA ARTHUR C II; MERCK & CO INC (US); YATES A JOHN (US); DAIFO) 8 de Marzo de 2001 (2001-03-08) página 12, línea 5-22 reivindicaciones	1-13
X	RIIS B J Y COL: "TBANDRONATO: UNA COMPARACION DE LA DOSIFICACION ORAL DIARIA VERSUS DOSIFICACION INTERMITENTE EN OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA" JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, Vol. 16, No. 10, Octubre 2001 (2001-10), páginas 1871-1878, XP001145829 ISSN: 0884-0431 resumen	1-13
☒ 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 'T' 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 'T' 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 18 de Agosto de 2003		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 29/08/2003
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Skjöldebrand, C

AA

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. 9
 PCT/EP 03/04629

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	DELMAS P D Y COL: "Ibandronato oral diariamente e intermitente proporciona reducciones significativas en el riesgo de fractura vertebral: Resultados de un amplio Estudio de Fase III" CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL, Vol. 72, No. 4, 20 de Abril de 2003 (2003-04-20), página 332 XP001154326 30th European Symposium on Calcified Tissues; Roma, Italia; Mayo 08-12, 2003 ISSN: 0171-967X resumen	1-13
P,X	CHAPURLAT ROLAND D Y COL: "Revisión de ibandronato en el tratamiento de osteoporosis" EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY. INGLATERRA MARZO 2003, Vol. 4, No. 3, Marzo 2003 (2003-03), páginas 391-396, XP009015325 ISSN: 1465-6566 párrafo 104.21	1-13
A	US 6 294 196 B1 (GABEL ROLF-DIETER Y COL) 25 de Septiembre de 2001 (2001-09-25) citado en la solicitud el documento completo	1-13
A	US 6 143 326 A (GABEL ROLF-DIETER Y COL) 7 de Noviembre de 2000 (2000-11-07) citado en la solicitud el documento completo	1-13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/04629

16

	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0115703 A	08-03-2001	US	6432932 B1	13-08-2002
		AU	741818 B2	13-12-2001
		AU	6406900 A	26-03-2001
		WO	0115703 A1	08-03-2001
		US	2002065252 A1	30-05-2002
		US	2001018431 A1	30-08-2001
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
		PL	347243 A1	25-03-2002
		TR	200100889 T2	23-07-2001
		US	2002006441 A1	17-01-2002
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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/04629

11

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 11-13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

11

12

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P19/10 A61K31/663

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, FSTA, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 15703 A (SANTORA ARTHUR C II ;MERCK & CO INC (US); YATES A JOHN (US); DAIFO) 8 March 2001 (2001-03-08) page 12, line 5-22 claims	1-13
X	RIIS B J ET AL: "IBANDRONATE: A COMPARISON OF ORAL DAILY DOSING VERSUS INTERMITTENT DOSING IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS" JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 16, no. 10, October 2001 (2001-10), pages 1871-1878, XP001145829 ISSN: 0884-0431 abstract	1-13
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" 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

"d" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 August 2003

Date of mailing of the international search report

29/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6618 Patentleien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Skjoldbrand, C

75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/04629

13

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DELMAS P D ET AL: "Daily and intermittent oral ibandronate provide significant reductions in vertebral fracture risk: Results from a large phase III Study." CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL, vol. 72, no. 4, 20 April 2003 (2003-04-20), page 332 XP001154326 30th European Symposium on Calcified Tissues; Rome, Italy; May 08-12, 2003 ISSN: 0171-967X abstract	1-13
P,X	CHAPURLAT ROLAND D ET AL: "Review of ibandronate in the treatment of osteoporosis." EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY. ENGLAND MAR 2003, vol. 4, no. 3, March 2003 (2003-03), pages 391-396, XP009015325 ISSN: 1465-6566 paragraph '04.2!	1-13
A	US 6 294 196 B1 (GABEL ROLF-DIETER ET AL) 25 September 2001 (2001-09-25) cited in the application the whole document	1-13
A	US 6 143 326 A (GABEL ROLF-DIETER ET AL) 7 November 2000 (2000-11-07) cited in the application the whole document	1-13

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04629

104

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0115703	A	08-03-2001	US 6432932 B1	13-08-2002
			AU 741818 B2	13-12-2001
			AU 6406900 A	26-03-2001
			WO 0115703 A1	08-03-2001
			US 2002065252 A1	30-05-2002
			US 2001018431 A1	30-08-2001
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
			PL 347243 A1	25-03-2002
			TR 200100889 T2	23-07-2001
			US 2002006441 A1	17-01-2002
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

1A

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
20 de Noviembre de 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/095029 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61P 19/10, A61K 31/663

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/ 04629

(22) Fecha de Registro Internacional: Mayo 2 de 2003 (02.05.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
02010136.6 Mayo 10 de 2002 (10.05.2002) EP

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

(72) Inventores: BAUSS, Frieder; Rottstrasse 11, 67141 Neuhausen (DE). PICHLER, Bernhard; Boettigerstrasse 10a, 68775 Ketsch (DE). TURLEY, Stephen; Haselrain 17, CH-4103 Bottmingen (CH).

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

(81) Estados Designados (nacional): 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, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (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 Gúlas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: ACIDO BISFOSFONICO PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCION DE OSTEOPOROSIS

(57) Resumen: La presente invención se refiere al empleo de los ácidos bisfosfónicos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la elaboración de medicamentos para la prevención o tratamiento de trastornos caracterizados por un aumento patológico de la resorción ósea, especialmente para la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 November 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/095029 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61P 19/10, A61K 31/663
- (21) International Application Number: PCT/EP03/04629
- (22) International Filing Date: 2 May 2003 (02.05.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
02010136.6 10 May 2002 (10.05.2002) EP
- (71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (72) Inventors: BAUSS, Frieder; Rottstrasse 11, 67141
Neuhofen (DE). PICHLER, Bernhard; Boettgerstrasse
10a, 68775 Ketach (DE). TURLEY, Stephen; Haselrain
17, CH-4103 Bottmingen (CH).
- (74) Agent: KJELLSAA-BERGER, Hanny; Grenzacher-
strasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (81) Designated States (*national*): 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, 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, SL, 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.

(54) Title: BISPHOSPHONIC ACID FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF OSTEOPOROSIS

(57) Abstract: The present invention refers to the use of bisphosphonic acids or pharmaceutically acceptable salts thereof for the manufacture of medicaments for the prevention or the treatment of disorders characterized by pathologically increased bone resorption, especially for the prevention and treatment of osteoporosis.

WO 03/095029 A1

7A

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

REIVINDICACIONES

1. Empleo de un ácido bisfosfónico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de trastornos
5 caracterizados por un aumento patológico de la resorción ósea, en donde el medicamento

a) contiene por lo menos el 120% de la dosis diaria eficaz prevista, de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes
10 farmacéuticamente aceptables del mismo; y

b) el medicamento se administra oralmente en uno, dos o tres días consecutivos por mes.

2. El empleo de la reivindicación 1, en donde la enfermedad es la osteoporosis.

15 3. El empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la dosis eficaz es aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El empleo de acuerdo con una cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 3, en donde el ácido bisfosfónico es el ácido ibandronico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la dosis eficaz es
25 aproximadamente 100 mg de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la dosis eficaz es

24

aproximadamente 150 mg de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es la sal monosódica del ácido ibandrónico, monohidrato.

8. El empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el medicamento es un comprimido recubierto por una película en donde el núcleo del comprimido contiene 50 a 250 mg de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 7 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo formado por lactosa, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, crospovidona, ácido esteárico, dióxido de silicio, y el núcleo del comprimido contiene uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo formado por hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, talco y polietilenglicol 6000.

9. El empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el medicamento se administra en forma de una dosis única.

10. El empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el medicamento se administra en forma de subdosis múltiples.

11. Un método para el tratamiento o prevención de trastornos caracterizados por un aumento patológico de la resorción ósea, el cual comprende la administración oral de

una cantidad efectiva de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde 50 a 250 mg de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en uno o dos días consecutivos
5 por mes.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el ácido bisfosfónico es el ácido ibandronico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El método de acuerdo con una cualquiera de las
10 reivindicaciones 11 y 12, en donde el ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

13. La invención como se ha definido hasta aquí.

15

CLAIMS

1. Use of a bisphosphonic acid or pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the prevention or the treatment of disorders characterized by pathologically increased bone resorption wherein the medicament
 - a) comprises at least 120% of the expected efficacious daily dose of a bisphosphonic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more pharmaceutically acceptable excipients thereof; and
 - b) the medicament is orally administered on one, two or three consecutive days per month.
2. The use of claim 1 wherein the disease is osteoporosis.
3. The use according to any of claims 1 to 2 wherein the efficacious dose is about 100 mg to about 150 mg of a bisphosphonic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
4. The use according to any of claims 1 to 3, wherein the bisphosphonic acid is ibandronic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
5. The use according to any of claims 1 to 4 wherein the efficacious dose is about 100 mg of a bisphosphonic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
6. The use according to any of claims 1 to 4 wherein the efficacious dose is about 150 mg of a bisphosphonic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
7. The use according to any one of claims 1 to 6, wherein the bisphosphonic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof is ibandronic acid, monosodium salt, monohydrate.
8. The use according to any one of claims 1 to 7, wherein the medicament is a film coated tablet wherein the tablet core comprises 50 to 250 mg of a bisphosphonic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in claims 1 to 7 and one or more pharmaceutically acceptable excipients selected from the group consisting of lactose, polyvinylpyrrolidone, microcrystalline cellulose, crospovidone, stearic acid, silicon dioxide and the tablet core comprises one or more pharmaceutically acceptable excipients selected from the group consisting

of hydroxypropyl methylcellulose, titanium dioxide, talc and polyethylene glycol 6000.

9. The use according to any of claims 1 to 8 wherein the medicament is administered as a single dose.
- 5 10. The use according to any of claims 1 to 8 wherein the medicament is administered as multiple sub-doses.
11. A method for treating or preventing disorders characterized by pathologically increased bone resorption comprising oral administration of an effective amount of a bisphosphonic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
10 wherein 50 to 250 mg of a bisphosphonic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered on one, or two consecutive days per month.
12. The method according to claim 11 wherein the bisphosphonic acid is ibandronic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
13. The method according to any of claims 11 and 12 wherein the bisphosphonic
15 acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered as defined in any of claims 1 to 10.
13. The invention as hereinbefore defined.

23

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 21120	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud internacional No. PCT/EP03/04629	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02.05.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10.05.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61P19/10, A61P19/10		
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> hojas, incluyendo esta carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas 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 hojas.	
3. Este reporte 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 según Regla 66.2(a)(ii) 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 10.11.2003	Fecha de terminación de este reporte 06.05.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 cpmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Skjöldebrand, C Teléfono No. +49 89 2399-8467

24

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Hojas de remplazo las cuales 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

1-10 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-13 como se presentaron originalmente

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, hojas:

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).

24

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

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, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ las reivindicaciones Nos. 11-13 (I.A. solamente) porque:
- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 11-13 (I.A. solamente) se relaciona con el siguiente asunto/materia el cual no requiere Examen Preliminar Internacional (*especificar*):
 ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. (en parte) 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 preliminar 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)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-13
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-13
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-10 (cf. hoja separada)
	No:	Reivindicaciones 11-13 (cf. hoja separada)

2. Citaciones y explicaciones
 ver hoja separada

Re Item III**No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial**

Las reivindicaciones 11-13 se relacionan con la materia-objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia-objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

No se considera claro el término "al menos 120% de la dosis diaria eficaz esperada" (reivindicación 1). Se interpreta a la luz del contenido especificado de ácido bisfosfónico como en el ejemplo de la reivindicación 8 (50-250 mg).

Re Item V**Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación**

D1 revela el régimen de dosificación intermitente de bisfosfonatos, incluyendo el ácido ibandronico, donde la unidad de dosaje puede ser administrada por ejemplo bimensualmente en dos días consecutivos (página 12, líneas 13-14).

D2 se relaciona con el tratamiento de osteoporosis en mujeres post-menopáusicas. Revelan la dosificación intermitente de ibandronato, administrado en 20 mg cada otro día durante 24 días cada tres meses.

Novedad - Artículo 33(2) PCT

Se considera que el documento D1 interfiere con la novedad de las reivindicaciones independientes 1 y 11 (cf. también comenta sobre la claridad anterior).

Nivel Inventivo - Artículo 33(3) PCT

Se conoce la administración intermitente del Ibandronato oral de los documentos D1 - D2.

El solicitante no proporciona datos sustentados para demostrar el efecto terapéutico reivindicado. Por esta razón, el nivel inventivo de la materia-objeto de las reivindicaciones 1-13 no puede ser evaluado actualmente, en caso de que el Solicitante pudiera demostrar que algo de la materia-objeto de las reivindicaciones dependientes fuera novedoso.

Aplicabilidad Industrial - Artículo 33(4) PCT

Para la evaluación de las reivindicaciones 1-13 presentes sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia-objeto de las reivindicaciones respecto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

28

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

Applicant's or agent's file reference Case 21120	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/EP 03/04629	International filing date (day/month/year) 02.05.2003	Priority date (day/month/year) 10.05.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61P19/10, A61P19/10		
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 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 10.11.2003	Date of completion of this report 06.05.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 23699 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 23699 - 4485	Authorized Officer Skjöldebrand, C Telephone No. +49 89 23699-8467 	

28

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/04629**

29

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

1-10 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 as originally filed

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:

32

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/04629**

30

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. 11-13 (I.A. only)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 11-13 (I.A. only) 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	
	No: Claims	1-13
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-13
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10 (cf. separate sheet)
	No: Claims	11-13 (cf. separate sheet)

2. Citations and explanations

see separate sheet

33

Re Item III**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

Claims 11-13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

The term "at least 120% of the expected efficacious daily dose" (claim 1) is not considered clear. It is interpreted in the light of the specified content of bisphosphonic acid as in e.g. claim 8 (50-250-mg).

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

D1 discloses the intermittent dosing regimen of bisphosphonates, including ibandronic acid, where the unit dosage can be administered e.g. bimonthly on two consecutive days (page 12, lines 13-14).

D2 relates to the treatment of osteoporosis in post-menopausal women. They disclose the intermittent dosage of ibandronate, administered at 20 mg every other day during 24 days every three months.

Novelty - Article 33(2) PCT

Document D1 is considered to interfere with novelty of the independent claims 1 and 11 (cf. also comment on clarity above).

Inventive Step - Article 33(3) PCT

The intermittent administration of oral ibandronate is known from the documents D1-D2.

The applicant provides no substantiated data to demonstrate the claimed therapeutic effect. For this reason, the inventive step of the subject-matter of claims 1-13 can presently not be assessed, in case the Applicant could demonstrate that some of the subject-matter of the dependent claims was to be novel.

Industrial Applicability - Article 33(4) PCT

For the assessment of the present claims 1-13 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/04629

example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

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.

34

**ACIDO BISFOSFONICO PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCION DE
OSTEOPOROSIS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al empleo de los ácidos
bisfosfónicos o las sales farmacéuticamente aceptables de los
mismos, para la elaboración de medicamentos para la preven-
5 ción o tratamiento de transtornos caracterizados por un
aumento patológico de la resorción ósea, especialmente para
la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

10

34

**ACIDO BISFOSFONICO PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCION DE
OSTEOPOROSIS**

La presente invención se refiere al empleo de los ácidos bisfosfónicos, especialmente del ácido (1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentil)aminopropiliden-1,1,bisfosfónico (ácido ibandrónico) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para
5 la elaboración de medicamentos para la prevención o tratamiento de transtornos caracterizados por un aumento patológico de la resorción ósea, especialmente para la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Los huesos sirven principalmente como de soporte, y en
10 consecuencia el hueso es contemplado con frecuencia como un simple material de construcción. Sin embargo, el hueso es un complicado biomaterial adaptado para una amplia variedad de necesidades, estímulos y agentes nocivos a los cuales está expuesto. Se dispone de endoprótesis como substitutos de
15 huesos y articulaciones. Sin embargo, las endoprótesis aún cuando biomecánicamente son altamente refinadas, no tienen un efecto activo sobre el entorno ni en factores de carga.

Una variedad de transtornos en humanos y mamíferos implican o están asociados con la anormal resorción ósea.
20 Estos desórdenes incluyen aunque no están limitados por ellas, la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la pérdida periprostética de hueso u osteolisis, y la hipercalcemia de la enfermedad maligna y metastásica de los huesos. La más común de estas enfermedades es la osteoporosis, la cual en su
25 manifestación más frecuente tiene lugar en las mujeres postmenopáusicas. Debido a que la osteoporosis así como otros transtornos asociados con la pérdida ósea, son condiciones

crónicas, se cree que la terapia adecuada requerirá generalmente un tratamiento crónico.

Los bisfosfonatos, a saber, los ácidos bisfosfónicos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son
5 compuestos sintéticos análogos del pirofosfato, que se encuentra en estado natural. Debido a su acusada afinidad para el fosfato de calcio en fase sólida, los bisfosfonatos se unen fuertemente al mineral del hueso. Los bisfosfonatos farmacológicamente activos son ya bien conocidos en la
10 técnica y son potentes inhibidores de la resorción ósea y son por lo tanto de utilidad en el tratamiento y prevención de enfermedades que implican una resorción ósea anormal, especialmente la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la hipercalcemia de malignidades y enfermedades metastásicas y
15 metabólicas de los huesos.

Los bisfosfonatos como agentes farmacéuticos están descritos por ejemplo en las patentes 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, etc.,
20 cada una de las cuales está incorporada a la presente como referencia.

Las formas farmacéuticas de los bisfosfonatos que se encuentran corrientemente en el mercado son formulaciones orales (comprimidos o cápsulas) o soluciones para la inyec-
25 ción o infusión intravenosa. Son sistémicamente bien tolerados cuando se administran a dosis terapéuticas. Sin embargo, los bisfosfonatos en su conjunto son irritantes para la piel y membranas mucosas, y cuando se añaden por vía oral

sobre una base continuada, pueden ocasionar efectos secundarios en el tracto digestivo, p. ej., episodios adversos o trastornos gastrointestinales. En consecuencia y debido a su baja biodisponibilidad oral, la ruta oral de administración ha sido hasta la fecha poco recomendada para emplear en pacientes.

Los bisfosfonatos pueden clasificarse en dos grupos con diferentes modos de acción. El ibandronato pertenece a los bisfosfonatos más potentes que contienen nitrógeno [Russell 1999 Russell RGG, Rogers ML]. Bisphosphonates: From the laboratory to the clinic and back again ("Bisfosfonatos: Del laboratorio a la clínica y regreso"). Bone ("Hueso") 25 (1): 97-106 (1999); Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. "Cellular Molecular mechanisms of action of bisphosphonates" ("Mecanismos moleculares celulares de acción de los bisfosfonatos"). Cancer ("Cáncer") 88 (12) Suppl: 2961-2978 (2000)]. El ibandronato es uno de los bisfosfonatos más potentes actualmente en desarrollo clínico en la osteoporosis y enfermedades metastásicas de los huesos. En modelos animales de resorción ósea, el ibandronato es 2, 10, 50 y 500 veces más potente que el risedronato, alendronato, pamidronato y clodronato respectivamente [Mühlbauer R.C., F. Bauss, R. Schenk, M. Janner, E. Bosies, K. Strein y H. Fleisch. "BM 21.0955 a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption" ("BM 21.0955, un potente nuevo bisfosfonato para la inhibición de la resorción ósea"). J. Bone Miner. Res. 6: 1003 - 1001 (1991)].

El ibandronato inhibe la resorción ósea sin perjudicar la mineralización (Mühlbauer y col., Mühlbauer R.C., F. Bauss, R. Schenk, M. Janner, E. Bosies, K. Strein, y H. Fleisch. "BM 21.0955 a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption" ("BM 21.0955, un potente nuevo bisfosfonato para la inhibición de la resorción ósea"). J. Bone Miner. Res. 6: 1003 - 1011 (1991).). Se ha demostrado que disminuye la actividad osteoclástica con lo cual inhibe la destrucción de los huesos. A dosis altas reduce también el número de osteoclastos (Mühlbauer y col., Mühlbauer R.C., F. Bauss, R. Schenk, M. Janner, E. Bosies, K. Strein y H. Fleisch. "BM 21.0955 a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption" ("BM 21.0955, un potente nuevo bisfosfonato para la inhibición de la resorción ósea"). J. Bone Miner. Res. 6: 1003 - 1011 (1991)).

Como se ha descrito, los bisfosfonatos son aceptados por proporcionar una fuerte eficacia en el control de la osteoporosis. Sin embargo, dadas las restricciones de administración relacionadas con la baja biodisponibilidad oral y potenciales efectos gastro intestinales, existe una clara oportunidad para los regímenes que ofrecen una mejor comodidad y flexibilidad, conduciendo a un nivel más alto de aceptación y un superior control/satisfacción del paciente. Se han descrito en la técnica regímenes intermitentes como por ejemplo, la administración una vez a la semana, pero dichos tratamientos intermitentes no proporcionan el resultado deseado.

Se ha descubierto ahora que la prevención o el

tratamiento de trastornos caracterizados por un aumento patológico de la resorción ósea como p. ej., la osteoporosis, pueden ser mejorados mediante la administración mensual de 50 a 250 mg de un bisfosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente mediante una administración mensual de ibandronato, es decir, ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se refiere por lo tanto al empleo de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente con el empleo del ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de medicamentos para la prevención o tratamiento de trastornos caracterizados por un aumento patológico de la resorción ósea, en donde el medicamento:

a) contiene aproximadamente de 50 a 250 mg, de preferencia aproximadamente 100 a 150 mg de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

b) el medicamento se administra por vía oral en uno, dos o tres días consecutivos por mes.

El tratamiento por vía oral mensual, mediante la administración de por lo menos el 120%, especialmente del 120% al 200% de la dosis prevista, ofrece mayores ventajas para el paciente con respecto a la comodidad y aceptación así como superiores resultados. La "dosis prevista" (100%) corresponde a las dosis diarias eficaces acumuladas. Antes de completar el programa de desarrollo clínico del ibandronato, ningún bisfosfonato había demostrado prospectivamente una

eficacia en la reducción de fracturas con un intervalo sin fármaco, fuera de la administración diaria. En resumen, es completamente inesperado que el beneficio de la reducción de fracturas pueda derivarse de una administración mensual de un
5 bisfosfonato con un esquema de administración de un comprimido único o de varios comprimidos.

En consecuencia, la presente invención se refiere al empleo de ácidos bisfosfónicos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de trastornos
10 caracterizados por un aumento patológico de la resorción ósea, p. ej., la osteoporosis, en donde el medicamento contiene por lo menos el 120% de la dosis diaria eficaz prevista, de ácidos bisfosfónicos o sales farmacéuticamente
15 aceptables de los mismos, y se administra en uno, dos o tres días consecutivos por mes.

Con más preferencia, la invención comprende el empleo del ácido ibandrónico o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para la elaboración de un medicamento para
20 la prevención o tratamiento de trastornos caracterizados por un aumento patológico de la resorción ósea en donde el medicamento,

a) contiene aproximadamente de 100 a aproximadamente 150 mg de ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente
25 aceptable del mismo, y

b) se administra por vía oral en uno, dos o tres días consecutivos por mes.

El término "ácido bisfosfónico" significa compuestos

caracterizados por dos grupos fosfónicos unidos por enlaces fosfoéter a un átomo de carbono central (geminal). Esta estructura P-C-P está ejemplificada en la fórmula I de más adelante. Debe tenerse en cuenta que el término "ácidos bisfosfónicos" como se emplea en la presente cuando se refiere a los agentes terapéuticos de la presente invención, se emplea también para abarcar los bisfosfonatos, los ácidos bifosfónicos y los ácidos bisfosfónicos, así como también las sales y derivados de estos materiales. El empleo de una nomenclatura específica al referirse al bisfosfonato o bisfosfonatos no significa que se limita el ámbito de la presente invención, a no ser que esté específicamente indicado.

El término "farmacéuticamente aceptable" como se emplea en la presente, significa que las sales o agentes quelantes son aceptables desde el punto de vista de la toxicidad.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", se refiere a las sales de amonio, sales de metal alcalino tales como potasio y sodio (incluyendo las sales mono, di y trisódicas que son las preferidas), sales de metal alcalinotérreo tales como las sales de calcio y de magnesio, con bases orgánicas, como p. ej., las sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina y sales con aminoácidos tales como la arginina, lisina, etc.

El término "transtornos caracterizados por un aumento patológico de la resorción ósea" se refiere a las condiciones definidas médicamente con o sin causa identificable (tal como una osteoporosis menopáusica, osteoporosis

juvenil idiopática, osteoporosis asociada con el síndrome de Klinefelter, osteoporosis masculina, osteoporosis debido a factores nutricionales, osteoporosis relacionada con el trasplante de un órgano, osteoporosis asociada con la
5 inmovilización, condición inflamatoria y la osteoporosis inducida por corticosteroides).

El término "uno, dos o tres días consecutivos por mes" significa la administración de comprimidos proporcionales de una a tres dosis, o no proporcionales a ninguna dosis, en
10 uno, dos o tres días consecutivos del mes, de preferencia un día por mes. Como se emplea en la presente, el término "mes" se emplea de acuerdo con el significado generalmente empleado de una medida del tiempo que comprende aproximadamente cuatro (4) semanas, aproximadamente 30 días, o aproximadamente 1/12
15 de un año natural.

El término "medicamento" se refiere a una composición farmacéutica. El término abarca los esquemas de administración simple o múltiple.

De preferencia el medicamento se administra una vez al
20 mes. De preferencia el medicamento se administra como dosis única, aunque el ámbito de la presente invención incluye medicamentos administrados como subdosis múltiples como p. ej., en dos días consecutivos por mes o tres días consecutivos por mes.

25 De preferencia, el medicamento comprende por lo menos el 100%, de preferencia del 120% al 200%, con más preferencia del 120 al 150% de la dosis eficaz de ácidos bisfosfónicos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con más

preferencia del ácido ibandronico o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El término "dosis eficaz" se refiere aproximadamente de 50 a aproximadamente 250 mg, con más preferencia de 5 aproximadamente 100 a aproximadamente 150, de un bisfosfonato o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo de ácido ibandronico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como se ha indicado, la dosis eficaz puede ser una dosis simple o múltiples subdosis. Por ejemplo si la dosis 10 eficaz es de 150 mg, la dosis puede ser una (1) dosis de 150 mg, dos (2) subdosis de 75 mg administradas en un día o en dos días consecutivos, o tres (3) subdosis de 50 mg administradas en un día o en dos o tres días consecutivos, si la dosis eficaz es de 100 mg, la dosis puede incluir una (1) 15 dosis de 100 mg, dos (2) subdosis de 50 mg administradas en un día o dos días consecutivos, de preferencia en dos días consecutivos.

"Acidos bisfosfónicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos" como agentes farmacéuticos, están descritos por ejemplo en las patentes US n° 4.509.612, 20 4.666.895, 4719.203, 4.777.163, 5.002.937, 4.971.958 y 4.958.839 y en las solicitudes de patente europea n° 252.504 y 252.505, incorporadas a la presente como referencias para la descripción.

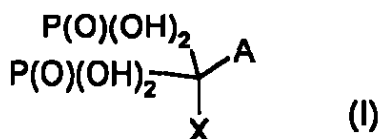
25 Métodos para la preparación de ácidos bisfosfónicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden encontrarse p. ej., en las patentes U.S. n° 3.962.432, 4.054.598, 4.267.108, 4.327.039, 4.407.761, 4.621.077,

4.624.947, 4.746.654, 4.922.077, 4.970.335, 5.019.651,
4.761.406, 4.876.248; en J. Org. Chem. 32, 4111 (1967) y en
la solicitud de patente europea 252.504, incorporadas a la
presente como referencia. Las sales farmacéuticamente acep-
5 tables de los ácidos bisfosfónicos pueden también emplearse
en la presente invención. Ejemplos de sales básicas de ácidos
bisfosfónicos incluyen las sales de amonio, sales de metal
alcalino como potasio y sodio (incluyendo las sales mono, di
y trisódicas) (las cuales son las preferidas), sales de metal
10 alcalinotérreo tales como calcio y magnesio, sales con bases
orgánicas tales como las sales de diciclohexilamina, N-metil-
D-glucamina y sales con aminoácidos tales como la arginina,
lisina, etcétera. Se prefieren las sales no tóxicas,
fisiológicamente aceptables. Las sales pueden prepararse por
15 métodos ya conocidos en la técnica, como se describen en la
solicitud de la patente europea 252.504 ó en la patente US n°
4.922.077, incorporadas a la presente como referencia.

De preferencia, el medicamento contiene de 100 a 150 mg
de un ácido ibandrónico o de una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo. De preferencia, el medicamento se
administra como dosis simple.

En una versión preferida de la presente invención, el
término "bisfosfonato" de la presente invención corresponde a
compuestos de fórmula general

25



en donde A y X son independientemente entre sí, seleccionadas del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, SH, fenilo, alquilo, mono o dialquilamino, mono o dialquilaminoalquilo, alcoxilo, tioalquilo, tiofenilo, y
5 conjuntos arilo o heteroarilo seleccionados del grupo formado por fenilo, piridilo, furanilo, pirrolidinilo, imidazolilo y bencilo, en donde el conjunto arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con alquilo.

En la fórmula química anterior, A puede incluir X, y X
10 incluye A de forma que los dos conjuntos pueden formar parte de la misma estructura cíclica.

La fórmula química anterior pretende abarcar estructuras carbocíclicas, aromáticas y heteroaromáticas para los substituyentes A y/o X, p. ej., naftilo, quinolilo,
15 isoquinolilo, adamantilo y clorofeniltio.

Estructuras preferidas son aquellas en las cuales A se selecciona del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo y halógeno, y X se selecciona del grupo formado por alquilo, halógeno, tiofenilo, tioalquilo y dialquilaminoalquilo.

20 Las estructuras más preferidas son aquellas en las cuales A se selecciona del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo y Cl, y X se selecciona del grupo formado por alquilo, Cl, clorofeniltio y dialquilaminoalquilo.

El ácido bisfosfónico preferido o su . sal
25 farmacéuticamente aceptable, se selecciona del grupo formado por alendronato, cimadronato, clodronato, EB-1053, tiludronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, risedronato, piridronato, pamidro-

46

nato, zolendronato o sales aceptables de los mismos, p. ej., la sal monosódica del ácido ibandrónico monohidrato.

El ácido ibandrónico (ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentil)aminopropiliden-1,1-bisfosfónico) o las sales compatibles del mismo son particularmente preferidas, p. ej., la sal monosódica del ácido ibandrónico monohidrato.

Los bisfosfonatos y las sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse solas o en combinación con otros fármacos activos para huesos, bien en combinaciones fijas o bien separadas tanto físicamente como en el tiempo, incluyendo hormonas tales como una hormona esteroide, p. ej., un estrógeno, un agonista parcial de estrógeno, o una combinación estrógeno-gestágeno; una calcitonina o análogo o derivado de la misma, p. ej., la hormona del salmón, de la anguila o la hormona del paratiroides calcitonina humana o análogos de las mismas, p. ej., PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31)NH₂ o PPTS 893; un SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) ("Modulador receptor de estrógeno selectivo"), p. ej., raloxifene, lasofoxifene, TSE-434, FC1271, tibolone, vitamina D ó un análogo. Estos fármacos activos para el hueso adicionales, pueden administrarse más frecuentemente que el bisfosfonato.

Composiciones farmacéuticas apropiadas son ya conocidas en la especialidad y han sido descritas p. ej., en las patentes US nº 6.143.326 y 6.294.196, las cuales se incorporan a la presente como referencia.

Para la preparación de comprimidos, comprimidos lacados, grageas o cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la

49

presente invención pueden mezclarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. Ejemplos de excipientes adecuados para comprimidos, grageas o cápsulas de gelatina dura incluyen la lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco o ácido esteárico o sales del mismo.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener también agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, odorantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes para recubrimiento o antioxidantes. Pueden contener también otros agentes terapéuticamente valiosos. De preferencia, la composición farmacéutica es un comprimido recubierto con una película en el cual el núcleo del comprimido contiene 50 a 200 mg de un ácido bisfosfónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable como se ha definido más arriba y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo formado por lactosa, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, crospovidona, ácido esteárico, dióxido de silicio y el núcleo del comprimido contiene uno o más excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionados del grupo formado por hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, talco y polietilenglicol 6000. Estas composiciones son ya conocidas en la especialidad y están descritas por ejemplo en las patentes US n^o 6.143.326 y 6.294.196.

Otro aspecto de la presente invención es un método para el tratamiento, reducción o prevención de trastornos carac-

terizados por un aumento patológico de la resorción ósea, el cual comprende la administración a un mamífero de una cantidad efectiva de ácidos bisfosfónicos o sales aceptables de los mismos. Particularmente, la invención se refiere a un método para el tratamiento, reducción o prevención de trastornos caracterizados por un aumento patológico de la resorción ósea, el cual comprende la administración oral de una cantidad efectiva de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde se administra aproximadamente de 50 a 250 mg de ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se administra en uno, dos o tres días consecutivos por mes. Como se ha indicado más arriba, la cantidad efectiva de ácido bisfosfónico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse en forma de dosis simple o como subdosis múltiples.

De preferencia, el método comprende la administración de aproximadamente 50 a 250 mg, de preferencia aproximadamente 100 a 150 mg, de un bisfosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dos o tres días consecutivos por mes. Aunque el método incluye la administración de la dosis mediante subdosis múltiples, el método aboga de preferencia por una dosis simple: Ejemplos para la administración de la dosis mediante subdosis múltiples son como sigue: si la dosis eficaz es de 150 mg. la dosis puede ser dos (2) subdosis de 75 mg administradas en un día o dos días consecutivos, o tres (3) subdosis de 50 mg administradas en un día o en dos o tres días consecutivos; si la dosis eficaz es de 100 mg, la dosis

puede ser dos (2) subdosis de 50 mg administradas en un día o dos días consecutivos, de preferencia en dos días consecutivos. El bisfosfonato preferido es el ibandronato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, p. ej., la sal monosódica del ácido ibandrónico monohidrato.

De preferencia, en el método de acuerdo con la presente invención, el ácido bisfosfónico se selecciona del grupo formado por alendronato, cimadronato, clodronato, EB-1053, tiludronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, risedronato, piridronato, pamidronato, zolendronato o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Con más preferencia el ácido bisfosfónico es el ibandronato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, p. ej., la sal monosódica del ácido ibandrónico, monohidrato.

La invención se describe a continuación con referencia a las versiones ejemplificadas.

20

25

52

SP

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Composición farmacéutica

El ejemplo muestra la composición de un comprimido de 50 mg. La composición y preparación de estos comprimidos ya son conocidas en la especialidad y están descritas por ejemplo en las patentes US nº 6.143.326 y 6.294.196.

Pueden prepararse otras composiciones ajustando los ingredientes de acuerdo con la cantidad de bisfosfonato, p. ej., la sal monosódica del ácido ibandrónico monohidrato.

10

Comprimido de 50 mg recubierto con una película	
Componentes	mg por comprimido
Núcleo del comprimido:	
Sal monosódica del ácido ibandrónico, monohidrato	56.250
Lactosa monohidrato	92.750
Povidona K 25	5.000
Celulosa microcristalina	30.000
Crospovidona	10.000
Acido esteárico purificado	4.000
Dióxido de silicio coloidal	2.000
Recubrimiento del comprimido:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	5.1425
Dióxido de titanio	2.4650
Talco	0.8925
Polietilenglicol 6.000	1.5000
Peso final:	210.000

53

REIVINDICACIONES

1. Empleo de un ácido bisfosfónico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de trastornos
5 caracterizados por un aumento patológico de la resorción ósea, en donde el medicamento

a) contiene por lo menos el 120% de la dosis diaria eficaz prevista, de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes
10 farmacéuticamente aceptables del mismo; y

b) el medicamento se administra oralmente en uno, dos o tres días consecutivos por mes.

2. El empleo de la reivindicación 1, en donde la enfermedad es la osteoporosis.

15 3. El empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la dosis eficaz es aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 4. El empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el ácido bisfosfónico es el ácido ibandronico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la dosis eficaz es
25 aproximadamente 100 mg de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la dosis eficaz es

aproximadamente 150 mg de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el ácido bisfosfónico o una
5 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es la sal monosódica del ácido ibandronico, monohidrato.

8. El empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el medicamento es un comprimido recubierto por una película en donde el núcleo del
10 comprimido contiene 50 a 250 mg de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 7 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo formado por lactosa, polivinilpirrolidona, celulosa micro-
15 cristalina, crospovidona, ácido esteárico, dióxido de silicio, y el núcleo del comprimido contiene uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo formado por hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, talco y polietilenglicol 6000.

20 9. El empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el medicamento se administra en forma de una dosis única.

10. El empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el medicamento se administra
25 en forma de subdosis múltiples.

⋮

35

TRADUCCION OFICIAL No. 10374

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 las legalizaciones y apostilla en alemán que se encuentran a continuación de una declaración expedida en idioma Inglés bajo el No. 2003/98 por el notario Peter Kuster, el 09.04.2003, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un documento de Cesión, caso 21098, escrito en inglés, y anexos en alemán, presentado a él por la F. Hoffmann-La Roche AG

(anexo)

Protocolo notarial K 26 / 2002

del 11 de septiembre 2002 / st

Certificó la autenticidad de la firma antecedente puesta ante mi por el señor

Dr. Karl Frieder Bauss, nacido el 27 de Julio de 1955
domiciliado en Rottstr. 11, 67141 Neuhofen,
Identificado con su carnet oficial provisto de fotografía.

Penzberg, 11 de septiembre 2002

Fdo.: firma ilegible
Baumeister, notario auxiliar
como notario suplente oficial del
notario Nikolaus Klöcker

(hilo y oblea notarial)

Legalización de firma

Certifico la autenticidad de la firma antecedente puesta ante mi por el señor,
Dr. Bernhard Pichler nacido el 08.07.1958,

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

domiciliado en Böttgerstrasse 10 A, 68775 Ketsch

1 identificado con su cédula de ciudadanía -

Mannheim, 7 de octubre 2002

Notaria I de Mannheim

Fdo.: firma ilegible

(sello redondo en tinta No. 1)

(Dr. Schwenger) Notario

Notaria - Mannheim

1 Protocolo notarial 3818/2002

costas en la copia

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 10 de abril 2003

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

8. bajo el No 3230/4972

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)

Heidi Fischer

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

Bogotá, 9 de septiembre 2004.

C.2198

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 569 Jurisdicción

54

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

261711

62 Arisga
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET 14 A D 51

Lo
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

SS

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-13-472
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

Colombia

Caso 21120

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea/Suiza, este día 09.04.2003 (día noveno de abril de dos mil tres)

(firma: ilegible)

Notario

Leg. Prot. 2003 No. 98

Hay un sello.

.

.

SB

56

TRASPASO

Caso 21120

Yo/Nosotros, el/los suscrito/s

Frieder Bauss, biólogo, ciudadano alemán 11 /
Rottstrasse, D-67141 Neuhausen, Alemania

Bernhard Pichler, farmacéutico, ciudadano alemán /
10a Boettgerstrasse, D-68775 Ketsch, Alemania

Stephen Turley, líder de negocios internacionales, ciudadano británico /
17 Haselrain, CH-4103 Bottmingen, Suiza

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

*** Acido Bifosfónico para el Tratamiento y Prevención de Osteoporosis**

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

País/países	:	Europa
Fecha(s) de registro	:	10 de mayo de 2002
Número de registro	:	02010136.6

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**:

59

59

F. Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse, 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 a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud presentada en el país (países) anteriormente mencionados de acuerdo con las convenciones internacionales.

Las firmas están en el otro lado
Se requiere legalización

Firmado en Basilea, Suiza, este día 15 de agosto de 2002
Por

(firma: ilegible)
Stephen Turley

60

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de

Stephen Turley, líder de negocios internacionales

empleado de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conozco personalmente, es genuina.

Basilea, Suiza

16 AGO 2002

No. 13'022

**Cancillería de Estado del Cantón de la ciudad de
Basilea**

(firma: ilegible)

Hanna Lauener

Firmado en Peuzberg, este día 11 de septiembre de 2002

(firma: ilegible)

Frieder Bauss

Firmado en Mannheim, este día 7 de octubre de 2002

(firma: ilegible)

Bernhard Pichler

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 13 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

**TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177**

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

61

Colombia

Case 21120

Declaration

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

F. Hoffmann-La Roche AG

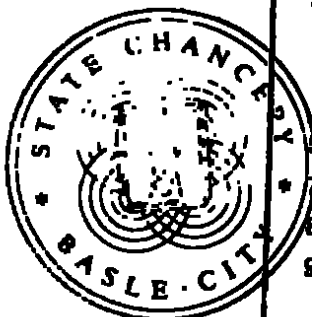
of Basle/Switzerland.

Basel/Switzerland this 09-04-2003 (ninth day of April two thousand and three)

Dr. P. Kuster
Nobel

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

Prot. 2003 No. 98



APOSTILLE	
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. Land: Schweiz (Suisse)	
Diese öffentliche Urkunde	
2. ist unterschrieben von	<i>P. Kuster</i>
3. in seiner Eigenschaft als	<i>Advokat und Notar</i>
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der)	<i>Dr. Peter Kuster</i>
Bestätigt 10. April 2003	
5. in Basel (Bâle)	6. am
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt	
8. unter N°	<i>7'230/4'972</i>
9. Siegel/Stempel:	10. Unterschrift:
	<i>Fischer</i>
	Heidi Fischer

62

Assignment

I/WE, the undersigned

Frieder Bauss, biologist, a German citizen
11 Rottstrasse, D-67141 Neuhausen, Germany

Bernhard Pichler, pharmacist, a German citizen
10a Boettgerstrasse, D-68775 Ketsch, Germany

Stephen Turley, international business leader, a British citizen
17 Haselrain, CH-4103 Bottmingen, Switzerland

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

Treatment and Prevention of Osteoporosis

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

Country/countries : Europe
Filing date(s) : May 10, 2002
Filing number(s) : 02010136.6

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
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (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.

Bisphosphonic Acid for the Treatment and Prevention of Osteoporosis

Notarization required

Signatures see reverse side

[Handwritten signature]

URNr. K 26 / 2002

vom 11. September 2002 / st

Ich beglaube die vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Karl Frieder Bauss, geboren am 27. Juli 1955,
Rottstr. 11, 67141 Neuhofen,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis.

Penzberg, 11. September 2002



Baumeister, Notarassessor
als amtlich bestellter Vertreter
des Notars Nikolaus Klöcker



Unterschriftsbeglaubigung

62

Vorseltige, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Bernhard Pichler, geb am. 08.07.1958,
wohnhaft Böttgerstrasse 10 A, 68775 Ketsch
- ausgewiesen durch Personalausweis -

beglaubige ich.

Mannheim, den 07. Oktober 2002

Notariat I Mannheim

Dr. Schwenger
(Dr. Schwenger) Notar

1 UR 3618/2002
Kosten bei Zweitschrift



Dr. Schwenger

63 66



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04096462 00000000
Fecha (HH): 2004-09-28 16:48:25
Trámite : 011 PET-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION... AMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 37
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 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 Neiva
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 RICAURTE
Apoderado(a)
F. HOFFMANN – LA ROCHE AG

REFERENCIA:	Radicación N°	04-96462
	Solicitud internacional	PCT/EP03/04629
	Fecha inicio fase nacional	10/12/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1544
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

27 de mayo de 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044