



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-19211

21 **EXPEDIENTE No.**

54 **TÍTULO** PROCESO PARA CONTROLAR UNA ESTRUCTURA CRISTALINA DE RISEDONATO.

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07F9/58

71 **SOLICITANTE** THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

DOMICILIO CINCINNATI, OHIO, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 **APODERADO** JIMENA ESCOBAR URIBE

22 **BOGOTÁ, D. C.,** FEB. 22 - 2006

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 28 02 2006

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**
Dirección **One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, Ohio 45202, Estados Unidos de América**
Nacionalidad o Domicilio **Cincinnati Ohio, Estados Unidos de América**
Lugar de Constitución **Ohio, Estados Unidos de América**
Teléfono
E-mail
Fax

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número

3
**REPRESENTANTE
O APODERADO**
(74)

Nombre **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección **Cra 11A No 94-76 (Of 305)**
Teléfono **6 162051/61** Fax **6 161889**
E mail **tm-patent@escobarunbe.com**

IDENTIFICACIÓN

C C ☒ NIT ☐
C E ☐ Otro ☐

Número 39 779 452T P 68228

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre **GODLEWSKI, Jane Ellen**
Dirección **P O Box 603 Morris, New York, 13808, Estados Unidos de América**
Nacionalidad o domicilio **Morris, New York Estados Unidos de América**

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No **PCT/US2004/022703** Fecha **15 de julio de 2004**

Publicación Internacional No **WO 2005/012514 A1** Fecha **10 de febrero de 2005**

6 **TÍTULO (54)**

**PROCESO PARA CONTROLAR UNA ESTRUCTURA CRISTALINA DE
RISEDRONATO**

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07F 9/58

8 **Primaridad**

SI ☒ NO ☐

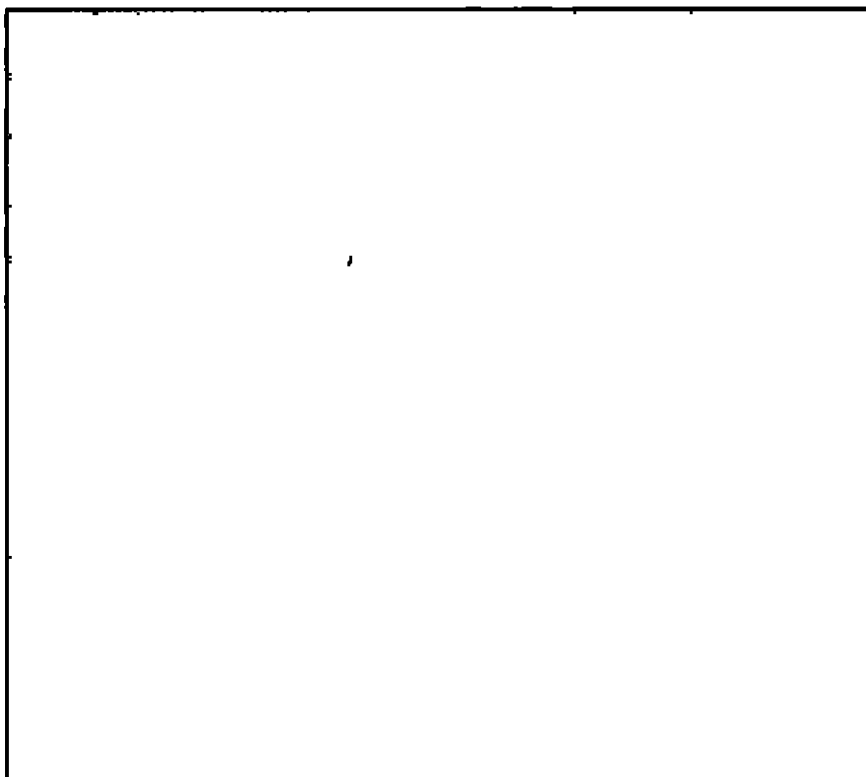
(33) País de Origen **Estados Unidos de América**

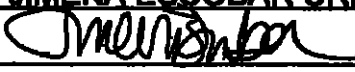
(32) Fecha **30 de julio de 2003**

(31) Número de Solicitud **60/491,222**

9 **Comprobante de pago No. 05 - 06.196 // 06 4.864** Fecha **19/12/05 // 23/01/06**

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 15 698
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No 15 698
- ☐ 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, dibujos)
- ☐ 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 de contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros " Opinión escrita "

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**

NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBE /
FIRMA 

C C 39 779 452 DE Usaquén T P 68 228

As 2920/PCT

2920

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 96.196
FECHA : DICIEMBRE 19 DE 2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06619211 66666666 Foliote 35
Fecha (PND) : 2005-12-27 16:06:14
Tramite : 011 PCI-PATENT 370 FASE NUL 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	43138723	19/12/2005	7,825,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**, sociedad constituida de conformidad con las leyes del Estado de Ohio, Estados Unidos de América, domiciliada en One Procter & Gamble, Plaza, Cincinnati, Ohio, 45202 Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada " **PROCESO PARA CONTROLAR UNA ESTRUCTURA CRISTALINA DE RISEDRONATO** ".

Clase: C07F 9/58


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GREGORY HARTMANN

3. acting in the capacity of Clerk of Court of Common Pleas

4. bears the seal/stamp of Court of Common Pleas, Hamilton County

CERTIFIED

5. at Columbus, Ohio

6. December 28, 2005

7. by the Secretary of State of Ohio.

8. No. 092088

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



J. Kenneth Blackwell
J. Kenneth Blackwell
Secretary of State of Ohio

This certification certifies only the authenticity of the signature of the official who signed the document, the capacity in which that official acted, and where appropriate, the identity of the seal or stamp which the document bears. This certification does not imply that the contents of the document(s) are correct, nor that they have the approval of this office.

P&G

I, Judith Lynne Bozile, a Notary Public in and for the State of Ohio, do certify that I have carefully compared with the original documents the attached copies thereof. They are complete, full, true and exact copies of the original documents they purport to reproduce.

UNITED STATES OF AMERICA)

STATE OF OHIO)

COUNTY OF HAMILTON)

The 20th day of August 2005.



JUDITH LYNNE BOZILE
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES
APRIL 28, 2009



JUDITH LYNNE BOZILE
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires 04-28-09

STATE of OHIO }
COUNTY OF HAMILTON }

I, GREGORY HARTMANN Clerk of the Common Pleas Court,
the same being a court of record for aforesaid county, having by law a seal do hereby certify that

JUDITH LYNNE BOZILE Esq , whose name is subscribed to the attached certificate was at
the time a NOTARY PUBLIC, duly commissioned and sworn, and at the time of taking said acknowledgement,
proof or affidavit, was residing in said county, and was, as such, an officer of said state, duly authorized by
the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify the proof and acknowledgement
of deeds and other instruments in writing to be recorded in said state, and that full faith and credit are and
ought to be given to his official acts, and I further certify that I am well acquainted with his handwriting and
verily believe that the signature to the attached certificate is his genuine signature I further certify that the
filing of the impression of the notary seal is not required in this state

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my
official seal this 16TH day of DECEMBER, 2005

 GREGORY HARTMANN
Clerk of Common Pleas Court Hamilton County Ohio

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled Process For Controlling Crystal Structure of Risedronate, Attorney's Docket No. 9333P and filed in the United States Patent Office as Number 60/491,722 on July 30, 2003 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Jane Ellen Godlewski of P.O. Box 603, Morris, NY 13808;

I/We made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; Procter & Gamble de Venezuela and P&G-Cialrol, Inc.) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/We further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number _____ (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of the first-filed of said patent application(s).

Jane E. Godlewski
Jane Ellen Godlewski

State of New York }
County of Chenango } SS

8/6/03

Date

On this 6 day of August, 2003, before me personally appeared Jane Ellen Godlewski, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.

Michael Alushauskas
Notary Public/Witness

REVISED: March 24, 2003

MICHAEL ALUSHAUSKAS
Notary Public, State of New York
Chenango County, No. 4705284
Commission Expires

6/20/2007

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 06-019211 (22) Fecha de solicitud: 27.02.2006 (30) Prioridad Estadinense: 60/491,222 (31) No. Prioridad: 60/491,222 (32) Fecha: 30/07/03 (33) País: US		(51) Int Cl: C07F 9/58 (71) Solicitante(s): THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (72) Inventor(es): GODLEWSKI, Jana, Ellen. (74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 15/07/04 No. de solicitud PCT/US2004/022703		(87) Publicación internacional Fecha: Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO 2005/012314 A1 de 10/02/05	
(54) Título: PROCESO PARA CONTROLAR UNA ESTRUCTURA CRISTALINA DE RISEDRONATO.			

Reivindicación(es):

1. Un proceso para la preparación de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxi-etilideno-1, 1-bisfosfónico en la forma cristalina hemipentahidratada; el proceso comprende los pasos de :
 - a) Disolver en una mezcla de alcohol isopropílico y agua, ácido 3-piridil-1-hidroxi-etilideno-1, 1-bisfosfónico y una base inorgánica en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 6, para formar una solución;
 - b) calentar la solución de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80 °C para formar una solución caliente;
 - c) filtrar la solución caliente para formar una solución filtrada;
 - d) ajustar el pH de la solución filtrada con un ácido inorgánico a un intervalo de pH de 4.7 a 5, el mismo tiempo que se mantiene la temperatura en el nivel obtenido en el paso (b) para formar una solución neutralizada;
 - e) enfriar la solución neutralizada a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C para formar una lechada de nucleación de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxi-etilideno-1,1-bisfosfónico;
 - f) agregar a la lechada alcohol isopropílico y suficiente ácido inorgánico para proporcionar un pH de 4.7 a 5.2 para formar una lechada madura de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxi-etilideno-1,1-bisfosfónico en la forma cristalina hemipentahidratada; y
 - g) aislar la sal del ácido 3-piridil-1-hidroxi-etilideno-1,1-bisfosfónico hemipentahidratada.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un proceso para controlar la forma cristalina de una sal
5 del ácido 3-piridil-1-hidroxil-etilideno-1,1-bisfosfónico (Risedronato). El proceso emplea un ajuste del pH para inducir la forma hidratada correcta y en consecuencia evitar la nucleación accidental de las formas hidratadas no deseadas.

11

PROCESO PARA CONTROLAR UNA ESTRUCTURA CRISTALINA DE

RISEDRONATO

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se relaciona con un proceso para controlar la forma cristalina de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxil-etilideno-1,1-bisfosfónico (Risedronato). El proceso emplea un ajuste del pH para inducir la forma hidratada correcta y en consecuencia evitar la nucleación accidental de las formas hidratadas no deseadas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

Bifosfonatos tales como el ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico (Risedronato) se han propuesto para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades óseas y del metabolismo de calcio. Este tipo de enfermedades incluyen la osteoporosis, hiperparatiroidismo, hipercalcemia maligna, metástasis ósea osteolítica, miositis osificante progresiva, queratosis generalizada, artritis, neuritis, bursitis, tendonitis y otras condiciones inflamatorias. La enfermedad de Paget y la osificación heterotópica en la actualidad reciben tratamiento satisfactoriamente con EHDP (ácido etano-1-hidroxil-1,1-difosfónico) así como con Risedronato.

En la literatura se sabe que algunos ácidos difosfónicos y sus sales son capaces de formar hidratos; existe risedronato de sodio en tres estados de hidratación: mono, hemipenta y anhidro. Se consideran
5 preferidos los procedimientos de cristalización que selectivamente producen la forma hemipentahidrato sobre la exclusión de las formas monohidrato y anhidro.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

10

La presente invención se relaciona con el sorprendente descubrimiento que la forma hidratada de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico (Risedronato) se puede controlar selectivamente en un
15 proceso que emplea un paso de ajuste del pH en lugar de un paso de nucleación en base en un solvente.

El proceso de la presente invención comprende las etapas de:

- a) Disolver en una mezcla de alcohol isopropílico
20 y agua, ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico y una base inorgánica en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 6, para formar una solución;
- b) calentar la solución de aproximadamente 50 °C
25 a 60 °C para formar una solución caliente;
- c) filtrar la solución caliente para formar una solución filtrada;

- d) ajustar el pH de la solución filtrada con un ácido inorgánico a un intervalo de pH de 4.7 a 5, al mismo tiempo que se mantiene la temperatura en el nivel obtenido en el paso
- 5 (b) para formar una solución neutralizada;
- e) enfriar la solución neutralizada a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C para formar una lechada de nucleación de una sal del ácido 3-piridil-
- 10 1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico;
- f) agregar a la lechada alcohol isopropílico y suficiente ácido inorgánico para proporcionar un pH de 4.7 a 5.2 para formar una lechada madura de una sal del ácido 3-piridil-1-
- 15 hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico en la forma cristalina hemipentahidratada; y
- g) aislar la sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico hemipentahidratada.

20 También es un objetivo de la presente invención proporcionar un proceso para cristalizar Risedronato en la forma cristalina deseada, este proceso se puede adaptar para la formación inadvertida o accidental de los cristales monohidratados indeseados.

25 Estos y otros objetivos, características y ventajas serán evidentes para aquellos con experiencia ordinaria en la industria a partir de la lectura de la

siguiente descripción detallada y las reivindicaciones
anexas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones
de la presente se expresan en peso a menos que se
especifique de otro modo. Todas las temperaturas se dan en
5 grados Celsius (°C) a menos que se indique de cualquier
otra manera. Las partes relevantes de todos los documentos
citados se incorporan en la presente como referencia; la
mención de cualquier documento no debe interpretarse como
admisión de que el mismo constituye una industria anterior
10 con respecto a la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un proceso con el cual se puede controlar la forma
5 cristalina final de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico. La sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico puede existir en diversas formas, entre ellas hemipentahidrato, monohidrato y anhidro. La presente invención le ofrece al
10 formulador un proceso para preparar un producto final que tiene una sola forma cristalina.

El presente proceso, al utilizar un paso de ajuste del pH para inducir la nucleación de la forma cristalina deseada, no hace uso de la inducción por medio
15 de la adición de algún solvente. Esto elimina la posibilidad de un choque químico o térmico en el sistema de cristalización de la sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico, que puede causar la formación indeseada de cristales monohidratados cuando se
20 desea obtener cristales hemipentahidratados

Por lo tanto, la presente invención se relaciona con un proceso en donde la forma cristalina hemipentahidratada se produce en la exclusión de la forma monohidratada.

25

PROCESO

El proceso de la presente invención implica varias pasos, así como pasos opcionales que no son necesarios.

5

Paso (a):

El Paso (a) de la presente invención se relaciona con disolver en una mezcla de alcohol isopropílico y agua, una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-
10 bisfosfónico y agregar una base inorgánica en una cantidad suficiente para proporcionar una solución con un pH de 6, y en consecuencia formar una solución.

El formulador puede ajustar las cantidades relativas de alcohol isopropílico y agua para asegurar el
15 éxito de los pasos subsecuentes del proceso. Por ejemplo, se puede emplear más o menos alcohol isopropílico dependiendo de la cantidad de soluto (Risedronato) que se va a disolver y formar en una solución durante el Paso (a). En una modalidad, por cada gramo del ácido 3-
20 piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico que se va a cristalizar, se combinan 8.2 gramos de agua y 1.23 gramos de alcohol isopropílico para formar una mezcla a la cual se agrega el soluto. En otra modalidad, se combinan 9.7 gramos de agua y 1.62 gramos de alcohol isopropílico
25 por gramo de Risedronato.

Una vez que el ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico se ha agregado a la

mezcla acuosa de alcohol isopropílico, se agrega una base inorgánica en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de solución de 6. Algunos ejemplos no restrictivos de bases inorgánicas para utilizarse en el proceso de la presente invención incluyen NaOH, NaOCH₃ y NaOC(O)CH₃. Para los propósitos de la presente invención, el término una "base inorgánica" incluye "radicales orgánicos desprotonados", entre ellos, ⁻OCH₃ (metóxido). La base se puede agregar como una solución acuosa, como una solución en alcohol isopropílico/agua, o como un sólido. La base se puede agregar en una cantidad, en porciones o continua, dependiendo del equipo que se va a utilizar o de las cantidades relativas de alcohol isopropílico y agua. En una iteración, la proporción de alcohol isopropílico a agua en el Paso (a) se ajusta a una proporción de 0 % a 30 %, en otra iteración de 0 % a 17 %.

En una modalidad, 2 equivalentes de una solución acuosa al 16.7 % en peso de NaOH se agregan a la suspensión de Risedronato en alcohol isopropílico/agua (1.1 gramos de alcohol isopropílico a 6.7 gramos de agua - 1:6.6 p/p) con una buena agitación. En todavía otra modalidad de la presente invención, la proporción de alcohol isopropílico a agua es 1:5.9, mientras que en otra modalidad se proporciona una proporción de agua a alcohol isopropílico de 1:9.1. La solución formada de esta manera en el Paso (a) se agita o de cualquier otro modo se remueve hasta que se forma una solución clara.

Sin embargo, la base inorgánica se puede agregar en cualquier concentración, siempre que el formulador tome en cuenta el exceso de agua que en el proceso se suministra. Por ejemplo una solución 0.1 N es tan
5 adecuada como una solución al 50 % p/p, siempre que el exceso de agua se tome en cuenta.

Paso (b) :

El paso (b) de la presente invención se
10 relaciona con la acción de calentar la solución a una temperatura de aproximadamente 50 °C a 60 °C para formar una solución caliente.

En una modalidad, la solución formada en el Paso (a) se calienta a 55 °C hasta que la solución sea clara y
15 homogénea. Sin embargo, calentar a una temperatura de 60 °C o superior no puede afectar de manera considerable el proceso de la presente invención, si el calentamiento no es prolongado. En algunas iteraciones de la presente invención puede ser necesario un calentamiento por arriba
20 de los 55 °C, pero por debajo de los 60 °C. Otra modalidad mantiene la solución en un intervalo de 52 °C a 58 °C. El calentamiento y dejar la solución a una temperatura de 55 °C $\pm$ 5 °C hasta el anterior paso (e) es necesario para asegurar que el Risedronato permanezca en
25 la solución durante todo el proceso.

La cantidad de tiempo que la solución se deje en la temperatura final se predice en base a la proporción

en la cual la solución clarifica, que por sí misma puede depender de uno o más factores, entre ellos, la composición relativa de la solución alcohol isopropílico/agua, y la concentración de soluto.

5

Paso (c):

El Paso (c) de la presente invención se relaciona con la acción de filtrar la solución caliente para formar una solución filtrada. En una modalidad, el
10 filtro se lava con agua y el filtrado total se mantiene a la temperatura del Paso (b) antes de transferirlo ya sea otro recipiente o al recipiente original. La proporción en la que realizó la filtración de la solución caliente no tiene impacto alguno en el proceso de la presente
15 invención, salvo que la temperatura de la solución caliente no se mantenga por arriba de aproximadamente 50 °C. En la serie se puede utilizar más de un filtro.

El proceso de la presente invención puede además comprender el Paso (c) (i) opcional; este paso comprende:

20 c) (i) Agregar a la solución filtrada cristales hemipentahidratados sembrados de la sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico.

Los cristales sembrados que se utilizan en este
25 paso opcional se pueden obtener de un lote anterior aislado y caracterizado o se pueden obtener

convenientemente de la solución de nucleación que comprende el producto del Paso (e).

Paso (d):

5 El Paso (d) de la presente invención se relaciona con la acción de ajustar el pH de la solución filtrada con un ácido inorgánico a un intervalo de pH de 4.7 a 5, al mismo tiempo que se mantiene la temperatura en el nivel que se obtiene en el Paso (b) para formar una
10 solución neutralizada.

Los ejemplos no restrictivos de ácidos inorgánicos que se pueden emplear para ajustar el intervalo del pH incluyen HCl, H₂SO₄ y H₃PO₄. En una modalidad, se agrega HCl 12 N (0.35 equivalentes por
15 equivalente de la base inorgánica empleada en el anterior Paso (a) de la presente invención) a un nivel por debajo de la superficie de la solución agitada. Una vez que se agrega la cantidad deseada de ácido, el formulador puede continuar agitando la solución hasta que sea homogénea o
20 hasta que se obtenga un pH estable. En una modalidad, la solución se agita a la temperatura obtenida en el Paso (b) durante 30 minutos.

Sin embargo, si el formulador ha ajustado la composición relativa de solvente (proporción alcohol
25 isopropílico/agua) o la concentración del soluto de modo que la neutralización de la solución inicie la nucleación de la forma cristalina hemipentahidratada deseada,

entonces puede ser innecesario mantener y agitar la solución neutralizada durante cualquier periodo de tiempo significativo.

5 Paso (e):

El Paso (e) de la presente invención se relaciona con la acción de enfriar la solución neutralizada a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 30 °C para formar una lechada de nucleación de una sal
10 del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico. Durante este paso, los cristales se maduran y se realiza la recuperación del volumen bruto de los cristales.

La solución neutralizada obtenida el Paso (d) se puede enfriar a cualquier proporción que suministre la
15 formación homogénea del hemipentahidrato. En una modalidad de la presente invención, la solución se enfría linealmente hacia una temperatura de 25 °C durante un periodo de 2.5 horas, durante dicho tiempo la lechada de nucleación se agita para asegurar la formación de los
20 cristales deseados. Sin embargo, el formulador puede ajustar la proporción en la cual la solución se enfría dependiendo de la composición de la fase líquida y de la concentración del soluto en el Paso (a).

En otra modalidad, la temperatura final en el
25 Paso (e) es de 20 °C a 40 °C, mientras que en todavía otra modalidad, se emplea la acción de enfriamiento a un

21
22

intervalo de 20 °C a 30 °C para asegurar la maduración total de la forma cristalina deseada.

La presente invención hace uso del hecho que la solución saturada de nucleación se puede volver a calentar o mantener a una temperatura entre la temperatura del Paso (b) y la temperatura final deseada del Paso (e) si se están presentes los cristales monohidratados indeseados, con lo que se proporcionan los siguientes Pasos (e) (i) y (e) (ii) opcionales; estos pasos comprenden:

- 10 e) (i) mantener la lechada de nucleación a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 30 °C y mantener la lechada a esta temperatura hasta que la forma monohidratada se convierta a la forma hemipentahidratada;
- 15 e) (ii) repetir el Paso (e).

Puesto que estos pasos opcionales pueden ser necesarios debido a las circunstancias imprevistas que causan la formación indeseada de los cristales monohidratados, el formulador también puede modificar una o más de las condiciones del Paso (e), entre ellos la proporción del enfriamiento o la temperatura final.

Paso (f):

El Paso (f) de la presente invención se relaciona con la acción de agregar a la lechada de nucleación obtenida en el Paso (e) alcohol isopropílico y suficiente ácido inorgánico para obtener un pH de 4.7 a

5.2 para formar una lechada madura de la sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico en la forma cristalina hemipentahidratada. La lechada madura comprende el volumen en bruto del Risedronato que se
5 cargó al proceso en el Paso (a).

El alcohol isopropílico se agrega a la lechada de nucleación antes de ajustar el pH al intervalo deseado. En otra modalidad, se agrega alcohol isopropílico en una cantidad de 0.25 veces el peso del
10 agua presente con bastante agitación seguido por una agitación de 30 minutos.

Los ejemplos no restrictivos de ácidos inorgánicos que se pueden utilizar para ajustar el intervalo de pH una vez que se ha agregado la alícuota
15 final de alcohol isopropílico, incluyen HCl, H₂SO₄ y H₃PO₄. Una vez que agrega la cantidad deseada de ácido, el formulador puede continuar agitando la unidad hasta que la cristalización se complete.

En el caso de que el intervalo del pH de la
20 lechada de nucleación final sea inferior al intervalo final deseado, se puede emplear una base inorgánica para ajustar el pH al intervalo deseado. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen las que se describieron anteriormente en este documento para el Paso (a).

25 Hay varias iteraciones mediante las cuales se puede realizar el Paso (f). Por ejemplo en una primera iteración, el alcohol isopropílico y el ácido inorgánico

empleados para formar la lechada madura se agregan como una mezcla. Esta mezcla se puede agregar por encima o por debajo del nivel del líquido en la lechada de nucleación. Alternativamente, el alcohol isopropílico se puede agregar
5 por separado de la mezcla y el ácido inorgánico se puede agregar por separado o bien de una manera alternante.

Paso (g):

El Paso (g) de la presente invención se
10 relaciona con la acción de aislar la sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico hemipentahidratada. Este paso se puede realizar de cualquier manera que sea compatible con el equipo empleado en los pasos anteriores de la presente invención.

15 Un medio para aislar los cristales de Risedronato es mediante filtración, ya sea vía gravedad o por vacío. Sin embargo, el formulador en cambio puede desear decantar el filtrado para proporcionar el producto final.

El proceso de la presente invención se relaciona
20 con la acción de controlar la nucleación y la forma cristalina al ajustar el pH de la solución saturada de soluto y, en consecuencia, la adición de alcohol isopropílico se debe realizar de una manera que no se presente un choque en el sistema estabilizado y se
25 provoque la formación indeseada de los cristales monohidratados. Además, el enfriamiento controlado por debajo de la temperatura utilizada en el Paso (b)

24
23

asegurará el crecimiento controlado de los cristales hemipentahidratados deseados.

Una modalidad de la presente invención comprende los pasos de:

- 5 a) Disolver en una mezcla de alcohol isopropílico y agua, ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico y NaOH en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 6, para formar una solución;
- 10 b) calentar la solución a 55 °C para formar una solución caliente;
- c) filtrar la solución caliente para formar una solución filtrada, al mismo tiempo que se mantiene a una temperatura de 55 °C;
- 15 d) ajustar el pH de la solución filtrada con un ácido inorgánico a un intervalo de pH de 4.7 a 5, al mismo tiempo que se mantiene a una temperatura de 55 °C, para formar una solución neutralizada;
- 20 e) enfriar la solución neutralizada a 25 °C para formar la lechada de nucleación de la sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico; y
- 25 f) agregar a la lechada alcohol isopropílico y suficiente HCl para proporcionar un pH de 4.7 a 5.2 para formar una lechada madura de una sal del ácido 3-piridil-1-

hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico en la forma cristalina hemipentahidratada

Lo siguiente es un ejemplo no restrictivo del proceso de la presente invención.

- 5 a) A un primer recipiente se carga agua (1640 mL) y alcohol isopropílico (246 g). La solución se agita y se agrega ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico (Risedronato) (200 g). Con agitación se
- 10 agrega una solución acuosa al 16.7 % de NaOH (318.1 g, 2.0 eq, 1.328 moles).
- b) La solución después se calienta a 55 °C y se mantiene a una temperatura de 55 ± 5 °C hasta que todo el soluto se disuelva.
- 15 c) La solución después se filtra y transfiere a un segundo recipiente que se ha calentado previamente a una temperatura de 55 ± 5 °C. El filtro se lava con agua (80 g).
- d) Mientras se mantiene la temperatura a
- 20 aproximadamente 55 °C, se agrega HCl 12 N (38.7 mL, 0.7 eq., 0.465 moles) para obtener un pH de 4.7 a 5.0. La solución se agita durante 30 minutos.
- e) La solución después se enfría lentamente a
- 25 25 °C durante un periodo de 2.5 horas y una lechada de nucleación de las formas de Risedronato.

26
27

- 5 f) Se agrega alcohol isopropílico (410 g) a la lechada de nucleación y los contenidos se agitan durante 30 minutos después de que se haya agregado suficiente HCl para obtener un pH de 4.7 a 5.2.
- g) Después de agitar durante una hora adicional, los cristales de Risedronato que se han formado se recolectan mediante filtración.
- 10 Una modalidad adicional de la presente invención se relaciona con un proceso, en donde se obtienen bajos rendimientos con mayor pureza; esta modalidad comprende los pasos de:
- 15 a) Disolver en una mezcla de alcohol isopropílico y agua, ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico y una base inorgánica en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 6, para formar una solución;
- b) calentar la solución de aproximadamente 50 °C a 60 °C para formar una solución caliente;
- 20 c) filtrar la solución caliente para formar una solución filtrada;
- d) ajustar el pH de la solución filtrada con un ácido inorgánico a un intervalo de pH de 4.7 a 5, al mismo tiempo que se mantiene la
- 25 temperatura en el nivel obtenido en el paso (b) para formar una solución neutralizada;

27
26

- e) enfriar la solución neutralizada a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 40 °C para formar una lechada de nucleación de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico; y
- f) aislar la sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico hemipentahidratada.

Todos los documentos citados en la sección

10 Descripción detallada de la invención se incluyen en sus partes pertinentes en el presente documento como referencia; la cita de cualquier documento no debe ser interpretada como una admisión de que constituye una industria anterior con respecto a la presente invención.

15 Aunque modalidades particulares de la presente invención han sido ilustradas y descritas, será evidente para los experimentados en la industria que se pueden hacer diversos cambios y modificaciones sin alejarse del espíritu y alcance de la invención. Se ha pretendido,

20 por consiguiente, cubrir en las reivindicaciones anexas todos los cambios y modificaciones que están dentro del alcance de la invención.

26
29

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico en la forma cristalina hemipentahidratada; el proceso comprende los pasos de:

- 5 a) Disolver en una mezcla de alcohol isopropílico y agua, ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico y una base inorgánica en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 6, para formar una solución;
- 10 b) calentar la solución de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C para formar una solución caliente;
- 15 c) filtrar la solución caliente para formar una solución filtrada;
- d) ajustar el pH de la solución filtrada con un ácido inorgánico a un intervalo de pH de 4.7 a 5, al mismo tiempo que se mantiene la temperatura en el nivel obtenido en el paso
- 20 (b) para formar una solución neutralizada;
- e) enfriar la solución neutralizada a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C para formar una lechada
- 25 de nucleación de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico;

f) agregar a la lechada alcohol isopropílico y suficiente ácido inorgánico para proporcionar un pH de 4.7 a 5.2 para formar una lechada madura de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico en la forma cristalina hemipentahidratada; y

5 g) aislar la sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico hemipentahidratada.

10 2. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el porcentaje de alcohol isopropílico a agua en el Paso (a) es de 0 % a 30 %, de preferencia la proporción de alcohol isopropílico a agua en el Paso (a) es 1:6.7, con mayor

15 preferencia la proporción de alcohol isopropílico a agua en el Paso (a) es de 1:5.9 a 1:9.1.

3. Un proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado además porque la base inorgánica en el Paso (a) se selecciona del grupo que

20 comprende NaOH, NaOCH₃ y NaOC(O)CH₃, de preferencia NaOH.

4. Un proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque la temperatura en el Paso (b) es de 52 °C a 58 °C, de preferencia la temperatura es 55 °C.

25 5. Un proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque la solución filtrada formada en el Paso (c) tiene la misma

30
31

temperatura que la solución caliente formada en el Paso (b).

6. Un proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque el ácido inorgánico en el Paso (d) se selecciona del grupo que comprende HCl , H_2SO_4 y H_3PO_4 ; de preferencia el ácido inorgánico es HCl .

7. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque la temperatura en el Paso (e) es de 20°C a 40°C , de preferencia la temperatura es de 20°C a 30°C , con mayor preferencia la temperatura es 25°C .

8. Un proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque el ácido inorgánico en el Paso (d) se selecciona del grupo que comprende HCl , H_2SO_4 y H_3PO_4 , de preferencia el ácido inorgánico es HCl .

9. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque el alcohol isopropílico y el ácido inorgánico empleado para formar la lechada madura en el Paso (f) se agregan como una mezcla.

10. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque el alcohol isopropílico agregado en el Paso (f) se agrega por separado de la mezcla y del ácido inorgánico.

11. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque el alcohol isopropílico y el ácido inorgánico se agregan por separado pero al mismo tiempo.

5 12. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque el alcohol isopropílico y el ácido inorgánico se agregan en porciones alternantes.

10 13. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque el producto aislado en el Paso (g) se aísla mediante filtración.

15 14. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque el producto aislado en el Paso (g) se aísla mediante la decantación del solvente.

20 15. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque el producto aislado en el Paso (g) se aísla mediante centrifugación.

16. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además por el Paso (c) (i) opcional; el paso comprende:

25 c) (i) Agregar a la solución filtrada cristales hemipentahidratados sembrados de la sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico.

17. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque el producto formado en el Paso (f) se encuentra en la forma cristalina de plaqueta.

5 18. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque la lechada de nucleación formada en el Paso (e) comprende una mezcla de formas cristalinas monohidratada y hemipentahidratada; el proceso comprende además:

10 e) (i) Mantener la lechada de nucleación a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 30 °C y mantener la lechada a esta temperatura hasta que la forma monohidratada se convierta a la forma hemipentahidratada;

15 e) (ii) repetir el Paso (e).

19. Un proceso para preparar una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico en la forma cristalina hemipentahidratada; el proceso comprende los pasos de:

20 a) Disolver en una mezcla de alcohol isopropílico y agua, ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico y una base inorgánica en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 6, para formar una solución;

25 b) calentar la solución de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C para formar una solución caliente;

- c) filtrar la solución caliente para formar una solución filtrada;
- d) ajustar el pH de la solución filtrada con un ácido inorgánico a un intervalo de pH de 4.7 a 5 al mismo tiempo que se mantiene la temperatura en el nivel obtenido en el paso (b) para formar una solución neutralizada;
- e) enfriar la solución neutralizada a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C para formar una lechada de nucleación de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico; y
- f) aislar la sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico hemipentahidratada.

20. Un proceso para preparar una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico en la forma cristalina hemipentahidratada; el proceso comprende los pasos de:

- a) Disolver en una mezcla de alcohol isopropílico y agua, ácido 3-piridil-1-hidroxietilidenoo-1,1-bisfosfónico y NaOH en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 6, para formar una solución;
- b) calentar la solución a 55 °C para formar una solución caliente;

34
35

- c) filtrar la solución caliente para formar una solución filtrada, al mismo tiempo que se mantiene a una temperatura de 55 °C;
- d) ajustar el pH de la solución filtrada con un ácido inorgánico a un intervalo de pH de 4.7 a 5, al mismo tiempo que se mantiene a una temperatura de 55 °C, para formar una solución neutralizada;
- e) enfriar la solución neutralizada a 25 °C para formar la lechada de nucleación de la sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico; y
- f) agregar a la lechada alcohol isopropílico y suficiente HCl para proporcionar un pH de 4.7 a 5.2 para formar una lechada madura de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico en la forma cristalina hemipentahidratada.

Transmittal letter to the
united states receiving office

International Application No.	
Attorney Docket No.	9333 CA

26
36

Certification under 37 CFR 1.10 (if applicable)	
EV 324035170 US Express Mail mailing number	14 July, 2004 Date of Deposit
I hereby certify that the application/correspondence attached hereto is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and is addressed to Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231	
Carrie M Arszman Signature of person mailing correspondence	Carrie M. Arszman Typed or printed name of person mailing correspondence

To the U.S. Receiving Office (RO/US):

Accompanying this transmittal letter is the above-identified International Application, including a paper copy of the PCTEasy Request form and PCTEasy Diskette.

Please process the application according to the provisions of the Patent Cooperation Treaty.

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	9333 CA
I	Title of invention	PROCESS FOR CONTROLLING CRYSTAL STRUCTURE OF RISEDRONATE
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
II-6	Address	One Procter & Gamble Plaza Cincinnati, Ohio 45202 United States of America
II-8	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	513-634-0794
II-9	Facsimile No.	513-634-0819
II-10	e-mail	reed.td@pg.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	GODLEWSKI, Jane, Ellen
III-1-5	Address	P.O. Box 603 Morris, New York 13808 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	common representative
IV-1-1	Name	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
IV-1-2	Address	c/o T. David Reed 6110 Center Hill Road Cincinnati, Ohio 45224 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	513-634-0794
IV-1-4	Facsimile No.	513-634-0819
IV-1-5	e-mail	reed.td@pg.com
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	30 July 2003 (30.07.2003)
VI-1-2	Number	60/491,222
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	8	-
IX-3	Claims	4	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	17	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. P&G	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY	
X-1-2	Name of signatory	T. David Reed	
X-1-3	Capacity	Agent for the Common Representative	

27
40

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-6	International Searching Authority	ISA/EP
10-8	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

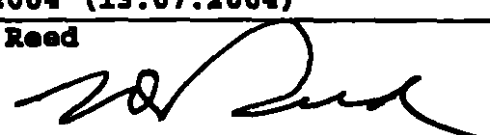
9333 CA

1/1

PCT REQUEST (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only		
0-1	International Application No.		
0-2	Date stamp of the receiving Office		
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)	
0-8	Applicant's or agent's file reference	9333 CA	
2	Applicant	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY	
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	⇒	300
12-2-1	Search fee S	⇒	1920
12-2-2	International search to be carried out by EP		
12-3	International filing fee (first 30 sheets) H	1134	
12-4	Remaining sheets	0	
12-5	Additional amount (Q)	0	
12-6	Total additional amount I2	0	
12-7	I1 + I2 = I	1134	
12-12	EASY Filing reduction R	-81	
12-13	Total international filing fee (I-R) I	⇒	1053
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested	1	
12-15	Fee per document (Q)	20	
12-16	Total priority document fee: P	⇒	20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒	3293
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account	
12-20	Deposit account instructions The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)	
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓	
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓	
12-21	Deposit account No.	16-2485	
12-22	Date	13 July 2004 (13.07.2004)	
12-23	Name and signature	T. David Reed 	

GENERAL POWER OF ATTORNEY

44
42

We, The Procter & Gamble Company
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, Ohio 45202
United States of America

COPY
ORIGINAL ON FILE IN THE
UNITED STATES RECEIVING OFFICE

hereby appoint:

Reed, T. David	32,931
Guffey, Timothy B.	41,048
Kevin C. Johnson	35,558
Roddy M. Bullock	37,290
Bridget D. Ammons	52,555
Ingrid N. Hickman	46,770

all of 6110 Center Hill Road, Cincinnati, Ohio 45224, as agents, with full power of substitution to act on our behalf before all competent international authorities in connection with any and all international applications filed by us with either The United States Patent and Trademark Office or the PCT International Bureau of WIPO as receiving office for international applications filed under the Patent Cooperation Treaty, and to make or receive payments on our behalf.

Signed in Hamilton County, State of Ohio, U.S.A., the 22nd day of March 2004.

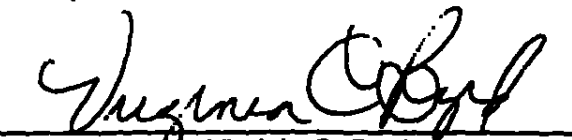
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY


Steven W. Miller
Assistant Secretary

STATE OF OHIO)
) ss
COUNTY OF HAMILTON)

On this 22nd day of March 2004 personally appeared before me Steven W. Miller, to me personally known, who executed the foregoing instrument in my presence and acknowledged the execution thereof as his free and voluntary act and deed for the uses and purposes therein set forth and expressed.




Virginia C. Byrd
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires October 18, 2005

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 February 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/012314 A1

(51) International Patent Classification: C07F 9/58

(21) International Application Number:
PCT/US2004/022703

(22) International Filing Date: 15 July 2004 (15.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/491,222 30 July 2003 (30.07.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): THE
PROCTER & GAMBLE COMPANY [US/US]; One
Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).

(72) Inventor; and

(73) Inventor/Applicant (for US only): GODLEWSKI, Jane,
Ellen [US/US]; P.O. Box 603, Moris, NY 13808 (US).

(74) Common Representative: THE PROCTER & GAM-
BLE COMPANY; c/o T. David Reed, 6110 Center Hill
Road, Cincinnati, OH 45224 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

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

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(84) Title: PROCESS FOR CONTROLLING CRYSTAL STRUCTURE OF RISEDRONATE

(57) Abstract: The present invention relates to a process for controlling the crystal form of 3-pyridyl-1-hydroxy-ethylidene-1,1-bisphosphonic acid salt (Risadrone). The process employs a pH adjustment step to induce the proper hydrate form and thereby avoiding inadvertent nucleation of undesired hydrate forms.

WO 2005/012314 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 9333 CA	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/022703	International filing date (day/month/year) 15/07/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/07/2003
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/022703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07F9/58

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 C07F

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/002282 A1 (BILLINGS DENNIS MICHAEL ET AL) 3 January 2002 (2002-01-03) page 2, paragraph '0211; claims; example 1; table 1	1-20
A	GOSSMAN W L ET AL: "THREE HYDRATES OF THE BIPHOSPHONATE RISEDRONATE, CONSISTING OF ONE MOLECULAR AND TWO IONIC STRUCTURES" ACTA CRYSTALLOGRAPHICA SECTION C. CRYSTAL STRUCTURE COMMUNICATIONS, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, vol. 50, no. 2, 11 January 2003 (2003-01-11), pages M33-M36, XP009024776 ISSN: 0108-2701 the whole document	1-20

☐ 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
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 December 2004

Date of mailing of the international search report

18/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/022703

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002002282 A1	03-01-2002	AT 273984 T	15-09-2004
		AU 3473601 A	14-08-2001
		BR 0107921 A	22-10-2002
		CA 2399976 A1	09-08-2001
		CN 1396926 T	12-02-2003
		DE 60104978 D1	23-09-2004
		EP 1252170 A2	30-10-2002
		HU 0204203 A2	28-05-2003
		JP 2003521532 T	15-07-2003
		MA 25654 A1	31-12-2002
		NO 20023645 A	01-10-2002
		NZ 519966 A	26-03-2004
		PL 357097 A1	12-07-2004
		RU 2236415 C2	20-09-2004
		SK 11002002 A3	04-02-2003
		WO 0156983 A2	09-08-2001
		ZA 200205090 A	07-02-2003

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

JAN 21 2005

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

P & G Patent Division
International

To:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Attn. Reed, T. David
6110 Center Hill Road
Cincinnati, OH 45224
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

<i>R. Echler/H. Altmann</i>	
Date of mailing (day/month/year)	18/01/2005
Applicant's or agent's file reference 9333 CA	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2004/022703	International filing date (day/month/year) 15/07/2004
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the international search report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Josef Ullrich

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

49 #8

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 28, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 49.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)".

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PATENT COOPERATION TREATY

50 29

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)**

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2004/022703

International filing date (day/month/year)
15.07.2004

Priority date (day/month/year)
30.07.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07F9/58

Applicant
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 apmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Schmid, A
Telephone No. +49 89 2399-8581



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/022703

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

52 51

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/022703

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:
- ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).
- Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. ☐ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.
4. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement
- | | | |
|-------------------------------|-------------|------|
| Novelty (N) | Yes: Claims | 1-20 |
| | No: Claims | |
| Inventive step (IS) | Yes: Claims | |
| | No: Claims | 1-20 |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-20 |
| | No: Claims | |
2. Citations and explanations
- see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/022703

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1) The principle underlying the present processes according to present claims 1-18, 19 and 20 is known from US 2002/002282 A1 (BILLINGS DENNIS MICHAEL ET AL) 3 January 2002 (2002-01-03) [D1] which also concerns among others processes in order to obtain the hemipentahydrates of risedronate. However, the detailed specifications as regards e.g. the exact temperature and the pH values at the different reaction stages are not definitely described.

Accordingly the present subject-matter is novel pursuant to Article 33(2) PCT.

- 2) However, looking at D1, page 2, table 1 (cf. also examples 1) in combination with page 2, paragraph [021], it becomes obvious that the processes as disclosed there for the preparation of the hemipentahydrate are quite similar to the claimed ones. In view of page 2, paragraph [021], it has to be considered that a skilled person looking for alternative processes in order to obtain the hemipentahydrate would simply verify the known functioning process. Moreover, the applicant's attention is drawn to the fact that the application does not even disclose results proving that the hemipentahydrate has been actually obtained.

Therefore, the present subject-matter does not involve an inventive step with regard to Article 33(3) PCT.

Re Item VII

Certain defects in the International application

- 1) D1 and D2 according to the search report which represent a relevant prior art should be referred to in the description in accordance to Rule 5(1)(a)(ii) PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US04/022703

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
c/o T. David Reed
6110 Center Hill Road
Cincinnati, OH 45224
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

SEP 27 2004

P & G Patent Division
International ITC

Date of mailing (day/month/year) 20 September 2004 (20.09.2004)	
Applicant's or agent's file reference 9333 CA	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US04/022703	International filing date (day/month/year) 15 July 2004 (15.07.2004)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 30 July 2003 (30.07.2003)
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
30 July 2003 (30.07.2003)	60491,222	US	06 September 2004 (06.09.2004)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Authorized officer

Pirou Pascal

Facsimile No. +41 22 338 87 20

Telephone No. +41 22 338 8198



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

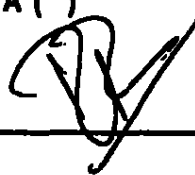
PATENTE DE INVENCION (/)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	(/)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	(/)
-Descripción de la invención.	()	()	(/)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	(/)
COMPLETA (/)	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora al diseño.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:



INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 06 – 019211.

Fecha: 27 de Febrero de 2.006.

Se certifica que:

Desde fecha 24 de enero de 1995, del folio 79.494
al folio 79.499 del libro de Protocolo N° 272, obra
el poder N° 15.698 conferido por THE PROCTER
& GAMBLE COMPANY.

domiciliado(a) en Cincinnati - Ohio. E.U.A.
al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE y/o LUIS PATIÑO LEYVA y/o
MAURICIO PATIÑO BONNET.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir si.

Revisado Iramos.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

57

Folio 58

2020
Bogotá D.C.,

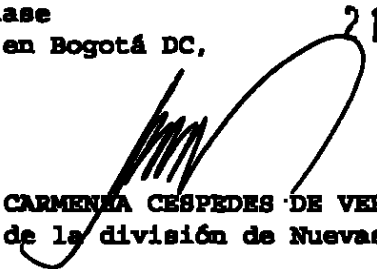
Doctor(a)
ESCORBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	06 19211
	Solicitud internacional	US2004/022703
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	397
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

21 ABR. 2006


ALIX CARMENTA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jramos