



00 74167

DE
NE
V

REGISTRACION Y DISEÑO

Indicación: 0374167 000003
Fecha REC: 2000-07-29 14:27:38
Trámite: 3 022 PRODUCTOS D 1 RESUMEN/ ALL PRODUCTOS
Dependencia: SMC 27/0002 DE LEGISLACION

Folios: 01

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC.

Nº. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Departamento o Estado

Dirección

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

ESTADO DE CONNECTICUT

EASTERN POINT ROAD, GROTON CONNECTICUT 06340

Ciudad

Teléfono

(72) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-00101

DATOS DEL INVENTOR

(73) Nombre del Inventor (es)

DAVID DUANE THOMPSON

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(74) Título de la Invención **REGIMENES DE DOSIFICACION PARA LASOFOXIFENO.**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Septiembre 29 1999

(31) No. Solicitud

60/156,652

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

2

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Adjunto	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☐
Otros Documentos	☐

**SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**

FIRMA 

NOMBRE **CARLOS R. OLARTE**

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295

3

RC

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

KIT : 000176009-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Relaciones : CENP467 C2322223

Folios: 61

Fecha GCM: 2000-08-23 14:00:25

Trámite : C23 PASEPES 3 1 MENSAJE/ 611 PASEPES

Dependencia: 2000 DIVISION DE HONORARIOS

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 52,195
FECHA : AGOSTO 22 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	BOLESAAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2727752	20,420,000.00

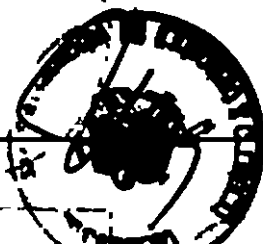
***** C O N C E P T O *****

CANT. PERTINENCIA	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	
	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	600,000.00
	TOTAL	600,000.00

SUM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10

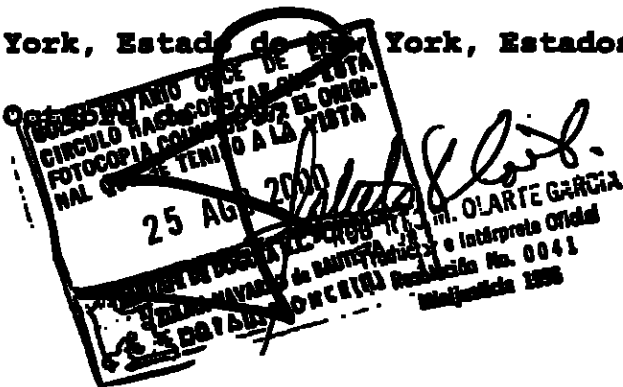
Conmutador: 334 12 21

Fax: 281 31 25

Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

PODER

A los 8 días del mes de



5 X
PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

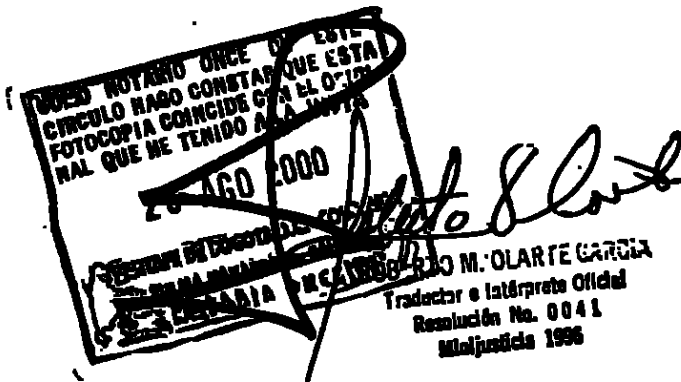
Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



B

/

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

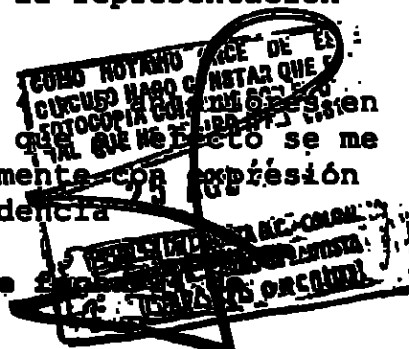
CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Vicepresidente de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, los siguientes documentos auténticos que me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc. de febrero de 1997.



José Rafael Olarte García
JOSÉ RAFAEL OLARTE GARCÍA
Procurador e Interpretador Oficial
Resolución No. 0041
Bogotá, D.C. 1998

7

7

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No.21320

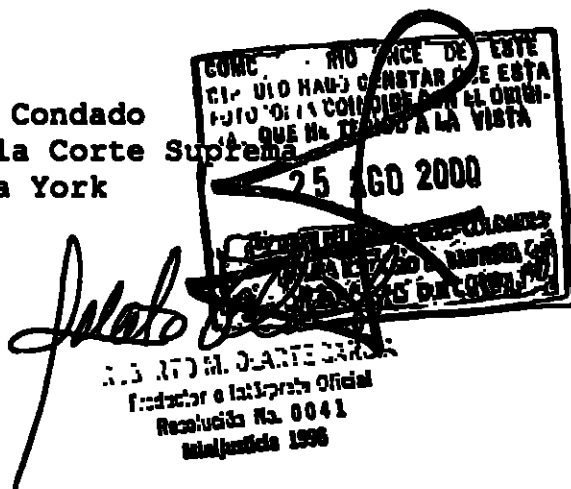
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema
Condado de Nueva York



Legalización No. 148381 del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. 065918 del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

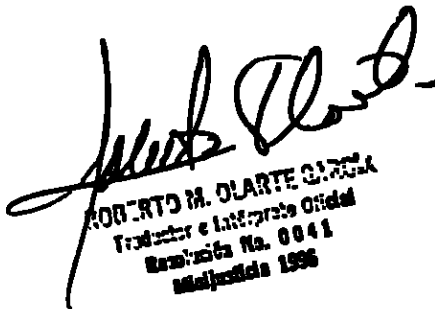
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 18 AM 9: 53

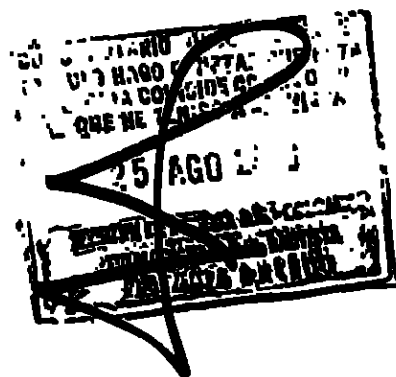
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.


ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Ministerio de Justicia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1738132-2-14

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

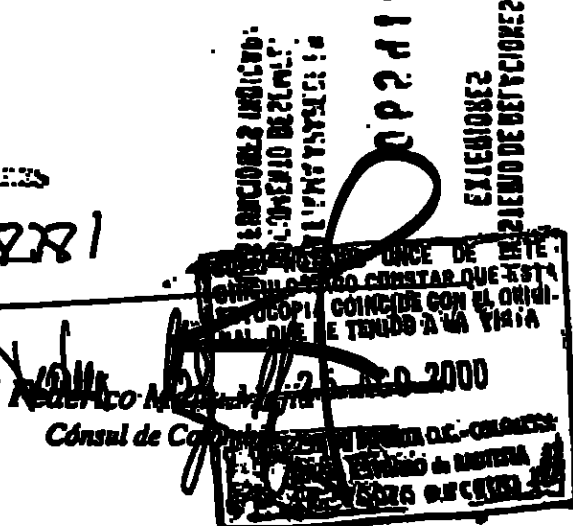
Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES (US\$56.-) RECIBO No. 14881



MINISTERIO DE RELACIONES
INTERIORES
23 AGO 2003
065418
CUYA FIRMA APARECE EN:
DOCUMENTO DESEMPEÑO
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 9: 15

JEFE DE LEGACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.



10

State of New York
County of New York, } ss.

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonso

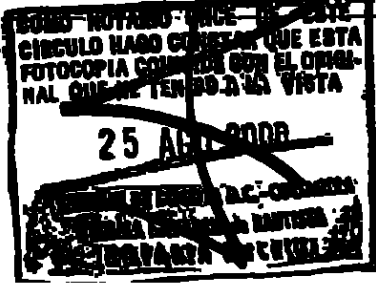
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 14 1997

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County





RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 286-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDONEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any State, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

Allen J. Spiegel
ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domiclada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDONEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, trasposos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua otras a cuyo efecto los faculto para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

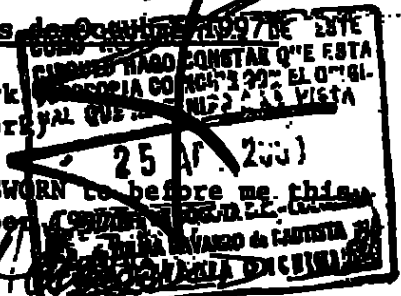
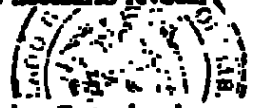
Dado y firmado en New York, Estado de
New York, Estados
Unidos de América.

a los 8 días del mes de Octubre 1997 DE ESTE

State of New York
County of New York

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October, 1997

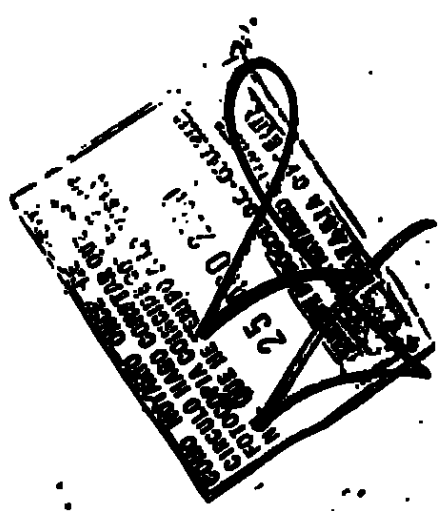
John Alphonso
JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998





* Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is given are within the scope of its corporate
purposes.

5. That the grantor has in fact been referred to authority and that his/her
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

John Alphonso

JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York
Notary No. 4859888

Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre

de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de:

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

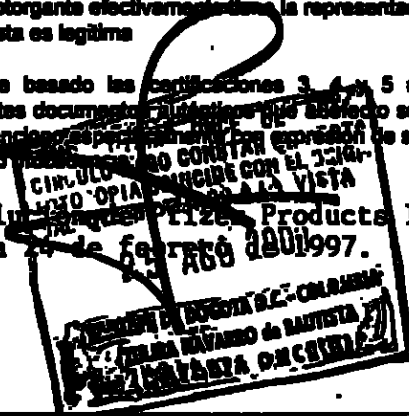
4. Que la persona jurídica
PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, Estados Unidos de America
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
y que esta es legítima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que se me exhibieron y
que menciono específicamente, dando expresión de sus fechas y de su
origen o fuente, los cuales constan en el libro
CIRCULO OTORGA A LA VISTA

Resolución de Pfizer Products Inc. de
fecha 24 de febrero de 1997.



El Notario Público

139
13
Z

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN SE LES PRESENTE ESTE DOCUMENTO

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

3 de mayo de 2000

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO AQUI ES UNA COPIA VERDADERA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS PAPELES DE ESTA SOLICITUD IDENTIFICADA ENSEGUIDA QUE CUMPLIÓ CON LOS REQUISITOS PARA SER OTORGADA UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/156.652

FECHA DE RADICACION: 29 de septiembre de 1999

Por autoridad de

El COMISIONADO DE PATENTES Y

MARCAS

Sello de la Oficina de

(Firmado T. Lawrence)

Patentes y Marcas de

T. LAWRENCE

los Estados Unidos

Oficial de

de América

Certificación

Regímenes de Dosificación para Lasofoxifeno

Este invento se relaciona con los regímenes de dosificación extendida para el agonista/antagonista del estrógeno lasofoxifeno, (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, D-tartrato.

Antecedentes del Invento

El lasofoxifeno y agonistas/antagonistas del estrógeno relacionados están divulgados en la Patente U.S. 5.552.421 (incorporada en la presente como referencia) como agentes efectivos para el tratamiento o prevención de enfermedades y condiciones seleccionadas entre la obesidad, cáncer de mama, osteoporosis, endometriosis y enfermedades cardiovasculares e hipercolesterolemia en mamíferos masculinos o femeninos e hipertrofia prostática benigna y carcinomas prostáticos en mamíferos masculinos.

Esta patente describe procedimientos de formulación y dosificación para los agonistas/antagonistas del estrógeno como por ejemplo:

"Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de este invento pueden ser formadas a

15. 

partir del compuesto por sí solo, o cualquiera de sus ésteres, e incluir las sales farmacéuticamente aceptables las cuales con frecuencia son utilizadas en la química farmacéutica. Por ejemplo, las sales pueden ser formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácidos sulfónicos incluyendo los ácidos naftalensulfónicos, metanosulfónicos, y toluensulfónicos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido piro sulfúrico, ácido metafosfórico, ácido succínico, ácido fórmico, ácido ftálico, ácido láctico y similares; preferiblemente con el ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maléico, ácido acético y el ácido propiónico. Usualmente se prefiere administrar un compuesto de este invento en forma de una sal de adición ácida, como es usual en la administración de fármacos que contienen un grupo básico como el anillo pirrolidino.

Los compuestos de este invento, tal como se discuten anteriormente, con mucha frecuencia son administrados en la forma de sales de adición ácidas. Las sales son convenientemente formadas, según lo usual en la química orgánica, al reaccionar el compuesto del invento con un ácido adecuado, tales como aquellos descritos anteriormente. Las sales rápidamente son formadas en altos rendimientos a

temperaturas moderadas, y usualmente son preparadas al apenas aislar el compuesto a partir de un lavado ácido adecuado como paso final de la síntesis. El ácido formador de sal es disuelto en un solvente orgánico apropiado, o solvente orgánico acuoso, como un alcohol, una cetona o un éster. Por otro lado, si el compuesto de este invento es deseado en forma de base libre, entonces es aislado a partir de un paso de lavado básico final, según la práctica usual. Una técnica preferida para preparar hidroccloruros es de disolver la base libre en un solvente adecuado y secar bien la solución, como por ejemplo sobre cedazos moleculares, antes de pasar gas de hidroccloruro a través de ella.

La dosis de un compuesto de este invento para ser administrado a un humano es bastante variable y está sujeto al criterio del médico. Se debe observar que podría ser necesario ajustar la dosis de un compuesto cuando fuera administrado en la forma de una sal, como el laureato, la fracción formadora de sal, la cual tiene un peso molecular apreciable. El rango general de las tasas efectivas de administración oscila entre 0.25 mg/día hasta 25 mg/día. Naturalmente, es usualmente práctico administrar la dosis diaria del compuesto en porciones, a diferentes horas durante el día. Sin embargo, en cualquier caso, la cantidad del compuesto administrado dependerá de tales factores como la

17 ~~X~~

solubilidad del componente activo, la formulación usada y la vía de administración.

La vía de administración de los compuestos de este invento no es crítica. Se sabe que los compuestos son absorbidos a partir del tracto digestivo, y por lo tanto es usualmente preferido administrar un compuesto oralmente por razones de conveniencia. Sin embargo, los compuestos igualmente podrán ser efectivamente administrados percutáneamente, o mediante supositorios para ser absorbidos por el recto, si se desea en caso dado.

Los compuestos de este invento usualmente son administrados como composiciones farmacéuticas las cuales son realizaciones importantes y novedosas del invento debido a la presencia de los compuestos. Todos los tipos de composiciones usuales pueden ser usadas, incluyendo tabletas, tabletas masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, pastillas, supositorios y suspensiones. Las composiciones son formuladas de tal manera que contienen una dosis diaria, o una fracción conveniente de la dosis diaria, en una unidad de dosificación, la cual puede ser una tableta o cápsula única o un volumen conveniente de un líquido.

Cualquiera de los compuestos pueden ser fácilmente formulados como tabletas, cápsulas y similares; es preferible

18

preparar soluciones a partir de sales solubles en agua, como la sal de hidrocloruro.

En general, todas las composiciones son preparadas según los métodos que son usuales en la química farmacéutica.

Las cápsulas son preparadas al mezclar el compuesto con un diluyente adecuado y al llenar la cantidad apropiada de la mezcla en las cápsulas. Los diluyentes usuales incluyen aquellas sustancias pulverizadas inertes tales como el almidón de muchos diferentes tipos, celulosa pulverizada, especialmente la celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como la fructosa, manitol y la sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares.

Las tabletas son preparadas mediante compresión directa, por granulación en húmedo o por granulación en seco. Sus formulaciones usualmente incorporan diluyentes, aglomerantes, lubricantes y desintegrantes así como también el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolina, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como el cloruro de sodio y el azúcar pulverizada. Los derivados de la celulosa pulverizada también son útiles. Los aglomerantes de tableta típicos son aquellas sustancias tales como el almidón, gelatina y azúcares tales como la lactosa, fructosa, glucosa y similares. Las gomas naturales y sintéticas también son

convenientes, incluyendo la acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina, y similares. El glicol de polietileno, la etil celulosa y las ceras también sirven como aglomerantes.

Un lubricante es necesario en una formulación de tableta para prevenir que la tableta y los punzones se peguen en el troquel. El lubricante es escogido a partir de aquellos sólidos resbalosos como es el talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Los desintegrantes de tableta son sustancias las cuales se dilatan al mojarlas para romper la tableta y así liberar el compuesto. Estos incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, y gomas. De manera más particular, por ejemplo, se pueden utilizar almidones de maíz y papa, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural pulverizada, resina de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa cítrica y carboximetilcelulosa, como también el sulfato de lauril y sodio.

Las tabletas usualmente son recubiertas con azúcar como saborizante y sellador, o con agentes protectores formadores de película para modificar las propiedades de disolución de la tableta. Los compuestos también pueden ser formulados como tabletas masticables, al usar grandes cantidades de sustancias de sabor placentero tal como el manitol en la

70

~~87~~

formulación, tal como está ahora bien establecido en el estado de la técnica.

Cuando se desea administrar un compuesto como supositorio, las bases típicas pueden ser utilizadas. La manteca de cacao es una base para supositorio tradicional, la cual puede ser modificada mediante la adición de ceras para aumentar su punto de fusión levemente. Las bases para supositorio miscibles en agua que comprenden, particularmente, glicoles de polietileno de diferentes pesos moleculares tienen un amplio uso.

El efecto de los compuestos pueden ser retardados o prolongados mediante una formulación apropiada. Por ejemplo, un pelet lentamente soluble del compuesto puede ser preparado e incorporado en una tableta o cápsula. La técnica puede ser mejorada al fabricar pelets de diferentes tasas de disolución y al llenar las cápsulas con una mezcla de los pelets. Las tabletas o las cápsulas pueden ser recubiertas con una película que resista la disolución por un periodo de tiempo predecible. Inclusive las preparaciones parenterales pueden ser de duración extendida, al disolver o suspender el compuesto en vehículos aceitosos o emulsificados los cuales permiten que se disperse lentamente en el suero.

El ingrediente activo puede ser usualmente administrado entre una hasta cuatro veces al día con una dosificación

21 X

unitaria entre 0.1 mg y 50 mg en pacientes humanos, pero la dosis superior puede ser adecuadamente variada según la edad, peso corporal, y condición médica del paciente y el tipo de administración. Una dosis preferida es de 0.25 mg en pacientes humanos. Una dosis por día se prefiere."*

Resumen del Invento

Hemos encontrado que contrario a las enseñanzas de la Patente U.S. No. 5.552.421, que debido a una larga vida media biológica, alta potencia y factores de seguridad favorables, es posible dosificar lasofoxifeno una vez en un periodo entre 7 y 30 días por vía oral y lograr un efecto equivalente a si la droga fuese administrada diariamente.

Este invento suministra un método para mantener un nivel sanguíneo seguro y efectivo de un agonista/antagonista del estrógeno por un largo periodo de tiempo, el cual comprende administrar una dosis oral la cual es de suficiente cantidad para mantener dicho nivel sanguíneo efectivo por dicho periodo de tiempo largo.

Este invento también suministra un método para mantener un nivel sanguíneo seguro y efectivo de un agonista/antagonista del estrógeno por un largo periodo de tiempo, el cual comprende administrar una dosis oral la cual

22

es de suficiente cantidad para mantener dicho nivel sanguíneo efectivo por dicho periodo de tiempo largo, en donde dicho agonista/antagonista del estrógeno es lasofoxifeno.

Este invento también suministra un método para mantener un nivel sanguíneo seguro y efectivo de un agonista/antagonista del estrógeno por un largo periodo de tiempo, el cual comprende administrar una dosis oral la cual es de suficiente cantidad para mantener dicho nivel sanguíneo efectivo por dicho periodo de tiempo largo, en donde dicho largo periodo de tiempo es de 7 días.

Este invento también suministra un método para mantener un nivel sanguíneo seguro y efectivo de un agonista/antagonista del estrógeno por un largo periodo de tiempo, el cual comprende administrar una dosis oral la cual es de suficiente cantidad para mantener dicho nivel sanguíneo efectivo por dicho periodo de tiempo largo, en donde dicha cantidad suficiente oscila entre 0.8 y 10.0 mg por dosis.

Descripción Detallada del Invento

El estado de la técnica anterior, por ejemplo la Patente U.S. No. 5.552.421, divulga que el lasofoxifeno y compuestos relacionados deben ser administrados frecuentemente en dosis

23
2

pequeñas. Dosis tan bajas como 0.1 mg cuatro veces al día son sugeridas para pacientes humanos.

Ahora inesperadamente encontramos que una sola dosis de 0.8 mg de lasofoxifeno administrado en mujeres sanas resultó en un nivel sanguíneo inicial de 0.7 ng/ml en pocas horas. Los niveles se redujeron lentamente posteriormente hasta una concentración de 0.3 ng/ml después de 168 horas (1 semana). 0.3 ng/ml es considerado ser una dosis terapéuticamente efectiva.

Las dosis entre 10 y 20 mg de lasofoxifeno son aceptables. Tal dosis suministraría una dosis terapéuticamente efectiva hasta por 30 días. Ver la Tabla 2.

Ejemplo 1

Validación del Método LC-MS-MS para Lasofoxifeno en Plasma Humana

Una dosis de 0.8 mg de lasofoxifeno fue administrada en 12 mujeres sanas posmenopáusicas y las muestras de sangre fueron analizadas periódicamente tal como se muestra en la Tabla 1.

Una muestra de 1.0 ml de plasma humana fue analizada para lasofoxifeno según el procedimiento CEDRA TM-234. La norma interna usada para este procedimiento fue un

24
Z

lasofoxifeno pentadeuterado. La muestra de plasma que contenía el lasofoxifeno y la norma interna fue extraído con MTBE. Después de la configuración, la capa orgánica fue transferida a otro tubo y evaporada. Una alícuota del extracto de muestra reconstituida fue luego inyectada en un instrumento de Cromatografía Líquida con Espectrometría de Masas (LC-MS-MS) SCIEX API^{III-Plus} equipado con una columna HPLC corta de intercambio iónico. Las áreas pico del ión hijo m/z 414→97.9 de lasofoxifeno se midieron, comparándolas contra las áreas pico del ion hijo m/z 419→97.9 de la norma interna. La cuantificación fue realizada usando una línea de regresión de mínimos cuadrados ponderados $1/x$ generada a partir de muestras de calibración de plasma fortificada.

Los niveles de plasma de lasofoxifeno para 168 horas están mostrados en la Tabla 1 a continuación.

Ejemplo 2

El procedimiento del Ejemplo 1 fue repetido con una dosis de 10 mg de lasofoxifeno administrada en 8 mujeres sanas posmenopáusicas. Los niveles en plasma de lasofoxifeno están mostrados para 672 horas en la Tabla 2.

25
K

Tabla 1			
Concentraciones en plasma promedio de lasofoxifeno después de administración por vía oral de una sola dosis de 0.8 mg a doce mujeres sanas posmenopáusicas			
<u>Horas después de la dosis</u>	<u>ng Lasofoxifeno por ml de plasma</u>	<u>Desviación estándar</u>	<u>coeficiente de variación</u>
0	--	--	--
.5	0.13	0.10	77
1	0.32	0.09	28
2	0.37	0.06	15
4	0.46	0.10	23
8	0.72	0.13	19
12	0.73	0.14	19
24	0.64	0.11	18
48	0.56	0.10	17
72	0.49	0.08	16
120	0.40	0.07	18
168	0.34	0.10	29

6
7

Tabla 2			
Concentraciones en plasma promedio de lasofoxifeno después de administración por vía oral de una sola dosis de 10 mg a ocho mujeres sanas posmenopáusicas			
<u>Horas después de la dosis</u>	<u>ng Lasofoxifeno por ml de plasma</u>	<u>Desviación estándar</u>	<u>coeficiente de variación</u>
0	0		
.5	2.33	1.19	51
1	4.42	0.86	19
2	5.64	1.36	24
4	8.46	2.25	27
8	10.45	1.38	13
12	10.25	1.96	19
24	8.35	1.29	15
48	7.16	0.87	12
72	5.97	1.26	21
120	4.56	0.72	16
168	3.74	0.62	17
216	2.88	0.49	17
264	2.27	0.41	18
336	1.60	0.45	28
408	1.05	0.30	29
480	0.75	0.24	32
576	0.50	0.21	41
672	0.31	0.15	47

Reivindicaciones

1. Un método para mantener un nivel sanguíneo seguro y efectivo de un agonista/antagonista del estrógeno por un largo periodo de tiempo el cual comprende administrar una dosis oral de suficiente cantidad para mantener dicho nivel sanguíneo efectivo por dicho largo periodo de tiempo.
2. El método de la reivindicación 1 en donde dicho agonista/antagonista es lasofoxifeno.
3. El método de la reivindicación 2 en donde dicho largo periodo de tiempo es una semana.
4. El método de la reivindicación 3 en donde dicha cantidad suficiente es de 0.8 mg por dosis.
5. El método de la reivindicación 2 en donde dicho largo periodo de tiempo oscila entre una y cuatro semanas y dicha cantidad suficiente oscila entre 0.8 mg y 20 mg.

28

Resumen

Con base en la vida media y la potencia del
lasofoxifeno, la droga puede ser dosificada una vez semanal y
lograr un efecto similar al si fuese dado diariamente.

19
22

**Esta es una traducción oficial al español del documento en inglés
presentado ante mí.**

Roberto Olarte G.

Traductor e Intérprete Oficial

Lic. 0041/96

Bogotá, COLOMBIA



ROBERTO M. OLARTE GARCÍA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia 1996



UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

May 03, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/156,652

FILING DATE: September 29, 1999



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

T. Lawrence

T. LAWRENCE
Certifying Officer

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (c).

Docket Number		PC10666		Type a plus sign (+) inside this box		+
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)						
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)			
Thompson	David	D.	37 Bittersweet Drive, Gales Ferry, CT 06335-1002			
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)						
Dosing Regimens for Lasofoxifene						
CORRESPONDENCE ADDRESS						
Gregg C. Benson Pfizer Inc. Eastern Point Road Groton						
STATE	Connecticut	ZIP CODE	06340	COUNTRY	USA	
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)						
☒	Specification	Number of Pages	10	☐	Small Entity Statement	
☐	Drawing(s)	Number of Sheets		☐	Other (specify) _____	
METHOD OF PAYMENT (check one)						
☐	A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees			PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)	\$150.00	
☒	The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number: 16-1445					

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

- ☒ No.
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Mervin E. Brokka

DATE 9/29/99

TYPED or PRINTED NAME Mervin E. Brokka

REGISTRATION NO. 32-723
(if appropriate)

- ☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No. EJ248206211US

provcvr.dot

32 2

-1-

Dosing Regimens for Lesofixene

This invention relates to extended dosing regimens for the estrogen agonist/antagonist lesofixene, (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol, D-tartrate.

Background of the Invention

Lesofixene and related estrogen agonists/antagonists are disclosed in U.S. Patent 5,552,421 (which is hereby incorporated by reference) as effective agents for treating or preventing diseases and conditions selected from obesity, breast cancer, osteoporosis, endometriosis and cardiovascular disease and hypercholesterolemia in male or female mammals and benign prostatic hypertrophy and prostatic carcinomas in male mammals.

This patent describes formulation and dosing procedures for the estrogen agonists/antagonists as follows:

"The pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of this invention may be formed of the compound itself, or of any of its esters, and include the pharmaceutically acceptable salts which are often used in pharmaceutical chemistry. For example, salts may be formed with inorganic or organic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfonic acids including such agents as naphthalenesulfonic, methanesulfonic and toluenesulfonic acids, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, tartaric acid, pyrosulfuric acid, metaphosphoric acid, succinic acid, formic acid, phthalic acid, lactic acid and the like, most preferable with hydrochloric acid, citric acid, benzoic acid, maleic acid, acetic acid and propionic acid.

It is usually preferred to administer a compound of this invention in the form of an acid addition salt, as it is customary in the administration of pharmaceuticals bearing a basic group such as the pyrrolidino ring.

The compounds of this invention, as discussed above, are very often administered in the form of acid addition salts. The salts are conveniently formed, as is usual in organic chemistry, by reacting the compound of this invention with a suitable acid, such as have been described above. The salts are quickly formed in high yields at moderate temperatures, and often are prepared by merely isolating the compound from a suitable acidic wash as the final step of the synthesis. The salt-

EXPRESS MAIL NO. EJ248206211 US

666260-2595709

33

forming acid is dissolved in an appropriate organic solvent, or aqueous organic solvent, such as an alkanol, ketone or ester. On the other hand, if the compound of this invention is desired in the free base form, it is isolated from a basic final wash step, according to the usual practice. A preferred technique for preparing hydrochlorides is to dissolve the free base in a suitable solvent and dry the solution thoroughly, as over molecular sieves, before bubbling hydrogen chloride gas through it.

The dose of a compound of this invention to be administered to a human is rather widely variable and subject to the judgement of the attending physician. It should be noted that it may be necessary to adjust the dose of a compound when it is administered in the form of a salt, such as a laurate, the salt forming moiety of which has an appreciable molecular weight. The general range of effective administration rates of the compounds is from about 0.05 mg/day to about 50 mg/day. A preferred rate range is from about 0.25 mg/day to 25 mg/day. Of course, it is often practical to administer the daily dose of compound in portions, at various hours of the day. However, in any given case, the amount of compound administered will depend on such factors as the solubility of the active component, the formulation used and the route of administration.

The route of administration of the compounds of this invention is not critical. The compounds are known to be absorbed from the alimentary tract, and so it is usually preferred to administer a compound orally for reasons of convenience. However, the compounds may equally effectively be administered percutaneously, or as suppositories for absorption by the rectum, if desired in a given instance.

The compounds of this invention are usually administered as pharmaceutical compositions which are important and novel embodiments of the invention because of the presence of the compounds. All of the usual types of compositions may be used, including tablets, chewable tablets, capsules, solutions, parenteral solutions, troches, suppositories and suspensions. Compositions are formulated to contain a daily dose, or a convenient fraction of daily dose, in a dosage unit, which may be a single tablet or capsule or convenient volume of a liquid.

Any of the compounds may be readily formulated as tablets, capsules and the like; it is preferable to prepare solutions from water-soluble salts, such as the hydrochloride salt.

60156632-092999

34 ~~F~~

In general, all of the compositions are prepared according to methods usual in pharmaceutical chemistry.

Capsules are prepared by mixing the compound with a suitable diluent and filling the proper amount of the mixture in capsules. The usual diluents include inert powdered substances such as starch of many different kinds, powdered cellulose, especially crystalline and microcrystalline cellulose, sugars such as fructose, mannitol and sucrose, grain flours and similar edible powders.

Tablets are prepared by direct compression, by wet granulation, or by dry granulation. Their formulations usually incorporate diluents, binders, lubricants and disintegrators as well as the compound. Typical diluents include, for example, various types of starch, lactose, mannitol, kaolin, calcium phosphate or sulfate, inorganic salts such as sodium chloride and powdered sugar. Powdered cellulose derivatives are also useful. Typical tablet binders are substances such as starch, gelatin and sugars such as lactose, fructose, glucose and the like. Natural and synthetic gums are also convenient, including acacia, alginates, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone and the like. Polyethylene glycol, ethylcellulose and waxes can also serve as binders.

A lubricant is necessary in a tablet formulation to prevent the tablet and punches from sticking in the die. The lubricant is chosen from such slippery solids as talc, magnesium and calcium stearate, stearic acid and hydrogenated vegetable oils.

Tablet disintegrators are substances which swell when wetted to break up the tablet and release the compound. They include starches, clays, celluloses, algin and gums. More particularly, corn and potato starches, methylcellulose, agar, bentonite, wood cellulose, powdered natural sponge, cation-exchange resins, alginate acid, guar gum, citrus pulp and carboxymethylcellulose, for example, may be used as well as sodium lauryl sulfate.

Tablets are often coated with sugar as a flavor and sealant, or with film-forming protecting agents to modify the dissolution properties of the tablet. The compounds may also be formulated as chewable tablets, by using large amounts of pleasant-tasting substances such as mannitol in the formulation, as is now well-established in the art.

When it is desired to administer a compound as a suppository, the typical bases may be used. Cocoa butter is a traditional suppository base, which may be modified by addition of waxes to raise its melting point slightly. Water-miscible

60156652.092999

35. ~~35~~

suppository bases comprising, particularly, polyethylene glycols of various molecular weights are in wide use.

The effect of the compounds may be delayed or prolonged by proper formulation. For example, a slowly soluble pellet of the compound may be prepared and incorporated in a tablet or capsule. The technique may be improved by making pellets of several different dissolution rates and filling capsules with a mixture of the pellets. Tablets or capsules may be coated with a film which resists dissolution for a predictable period of time. Even the parenteral preparations may be made long-acting, by dissolving or suspending the compound in oily or emulsified vehicles which allow it to disperse only slowly in the serum.

The active ingredient may be usually administered once to four times a day with a unit dosage of 0.1 mg to 50 mg in human patients, but the above dosage may be properly varied depending on the age, body weight and medical condition of the patient and the type of administration. A preferred dose is 0.25 mg in human patients. One dose per day is preferred."

Summary of the Invention

We have now found unexpectedly that because of a long biological half-life, high potency and favorable safety factors it is possible to dose lasofoxifene only once per a period of 7-30 days by oral delivery and achieve equivalent effect as if the drug were administered on a daily basis as described above.

This invention provides a method of maintaining a safe, effective blood level of an estrogen agonist/antagonist for an extended period of time which comprises administering an oral dose which is of sufficient quantity to maintain said effective blood level for said extended period of time.

This invention also provides a method of maintaining a safe, effective blood level of an estrogen agonist/antagonist for an extended period of time which comprises administering an oral dose which is of sufficient quantity to maintain said effective blood level for said extended period of time wherein said estrogen agonist/antagonist is lasofoxifene.

* emphasis added

60156652-0929999

36.

~~37~~

5 This invention also provides a method of maintaining a safe, effective blood level of an estrogen agonist/antagonist for an extended period of time which comprises administering an oral dose which is of sufficient quantity to maintain said effective blood level for said extended period of time wherein said extended period of time is 7 days.

10 This invention also provides a method of maintaining a safe, effective blood level of an estrogen agonist/antagonist for an extended period of time which comprises administering an oral dose which is of sufficient quantity to maintain said effective blood level for said extended period of time wherein said sufficient quantity is 0.8 to 10.0 mg per dose.

Detailed Description of the Invention

15 The prior art, for example U.S. Patent 5,552,421, teaches that lasofoxifene and related compounds should be administered frequently in small doses. Doses as low as 0.1 mg four times per day are suggested for human patients.

20 We have now unexpectedly found that a single dose of 0.8 mg of lasofoxifene administered to healthy women resulted in an initial blood level of 0.7 ng/ml within a few hours. Levels declined slowly thereafter to a concentration of about 0.3 ng/ml after 168 hours (1 week). 0.3 ng/ml is considered to be a therapeutic effective concentration.

Doses from 10 to 20 mg of lasofoxifene are acceptable. Such a dose would provide a therapeutically effective dose for up to 30 days. See Table 2.

666260-25995109

37 ~~4~~

Example 1

5 A dose of 0.8 mg of lasofoxifene was administered to 12 healthy, postmenopausal women and blood samples were analyzed periodically as shown in Table 1.

10 A 1.0 ml sample of human plasma was analyzed for lasofoxifene according to CEDRA's Procedure TM-234 (CEDRA's Corp., 8609 Cross Park Dr., Austin, TX 78754). Internal standard used for this procedure was a pentadeuterated lasofoxifene. The plasma sample containing lasofoxifene and the internal standard was extracted with MTBE. Following centrifugation, the organic layer was transferred to another tube and evaporated. An aliquot of the reconstituted sample extract was then injected onto a SCIEX API^{III} LC-MS-MS instrument equipped with a short ion exchange HPLC column. Peak areas of the m/z 414→97.9 daughter ion of lasofoxifene were measured against the peak areas of the m/z 419→97.9 daughter of the internal standard. Quantitation was performed using a 1/x weighted least squares regression line generated from spiked plasma calibration samples.

15 Plasma levels of lasofoxifene for 168 hours are shown in Table 1 below.

Example 2

20 The procedure of Example 1 was repeated with a dose of 10 mg lasofoxifene administered to 8 healthy postmenopausal women. Plasma levels for lasofoxifene are shown for 672 hours in Table 2.

66626 - 255 5109

3B

~~3B~~

Table 1			
Mean plasma concentrations of lasofodfene following oral administration of a single dose of 0.8 mg to twelve healthy, postmenopausal women			
Hours after dosing	ng Lasofodfene per ml plasma	Standard Deviation	Coefficient of variation
0	—	—	—
.5	0.13	0.10	77
1	0.32	0.09	28
2	0.37	0.06	15
4	0.46	0.10	23
8	0.72	0.13	19
12	0.73	0.14	19
24	0.64	0.11	18
48	0.56	0.10	17
72	0.49	0.08	16
120	0.40	0.07	18
168	0.34	0.10	29

60156655-092999

Table 2			
Mean plasma concentrations of lasofloxacin following oral administration of a single 10 mg dose to eight healthy, postmenopausal women			
Hours after dosing	mg Lasofloxacin per ml plasma	Standard Deviation	Coefficient of variation
0	0		
.5	2.33	1.19	51
1	4.42	0.86	19
2	5.84	1.38	24
4	8.48	2.25	27
8	10.45	1.38	13
12	10.25	1.96	19
24	8.35	1.29	15
48	7.16	0.87	12
72	5.97	1.26	21
120	4.58	0.72	16
168	3.74	0.82	17
216	2.88	0.49	17
288	2.27	0.41	18
336	1.60	0.45	28
408	1.05	0.30	29
480	0.75	0.24	32
576	0.50	0.21	41
672	0.31	0.15	47

666260-25995109

Claims

1. A method of maintaining a safe, effective blood level of an estrogen agonist/antagonist for an extended period of time which comprises administering an oral dose which is of sufficient quantity to maintain said effective blood level for said extended period of time.
2. The method of claim 1 wherein said estrogen agonist/antagonist is lasofoxifene.
3. The method of claim 2 wherein said extended period of time is one week.
4. The method of claim 3 wherein said sufficient quantity is 0.8 mg per dose.
5. The method of claim 2 wherein said extended period of time is one to four weeks and said sufficient quantity is 0.8 mg to 20 mg.

666260-25995109

41 ~~7/2~~

Abstract

Based on lasofodifene's half life and potency, the drug may be dosed once per week and achieve a similar effect as if given daily.

60156652.092999

139
42

44

Regímenes de Dosificación para Lasofoxifeno

Este invento se relaciona con los regímenes de
5 dosificación extendida para el agonista/antagonista del
estrógeno lasofoxifeno, (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-
il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, D-tartrato.

Antecedentes del Invento

10

El lasofoxifeno y agonistas/antagonistas del estrógeno
relacionados están divulgados en la Patente U.S. 5.552.421
(incorporada en la presente como referencia) como agentes
efectivos para el tratamiento o prevención de enfermedades y
15 condiciones seleccionadas entre la obesidad, cáncer de mama,
osteoporosis, endometriosis y enfermedades cardiovasculares e
hipercolesterolemia en mamíferos masculinos o femeninos e
hipertrofia prostática benigna y carcinomas prostáticos en
mamíferos masculinos.

20

Esta patente describe procedimientos de formulación y
dosificación para los agonistas/antagonistas del estrógeno
como por ejemplo:

"Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables
de los compuestos de este invento pueden ser formadas a

partir del compuesto por sí solo, o cualquiera de sus ésteres, e incluir las sales farmacéuticamente aceptables las cuales con frecuencia son utilizadas en la química farmacéutica. Por ejemplo, las sales pueden ser formadas con

5 ácidos inorgánicos u orgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácidos sulfónicos incluyendo los ácidos naftalensulfónicos, metanosulfónicos, y toluensulfónicos, ácido sulfúrico, ácido

10 nítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido piro sulfúrico, ácido metafosfórico, ácido succínico, ácido fórmico, ácido ftálico, ácido láctico y similares; preferiblemente con el ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido maléico, ácido acético y el ácido propiónico. Usualmente se prefiere administrar un compuesto

15 de este invento en forma de una sal de adición ácida, como es usual en la administración de fármacos que contienen un grupo básico como el anillo pirrolidino.

Los compuestos de este invento, tal como se discuten anteriormente, con mucha frecuencia son administrados en la

20 forma de sales de adición ácidas. Las sales son convenientemente formadas, según lo usual en la química orgánica, al reaccionar el compuesto del invento con un ácido adecuado, tales como aquellos descritos anteriormente. Las sales rápidamente son formadas en altos rendimientos a

temperaturas moderadas, y usualmente son preparadas al apenas aislar el compuesto a partir de un lavado ácido adecuado como paso final de la síntesis. El ácido formador de sal es disuelto en un solvente orgánico apropiado, o solvente orgánico acuoso, como un alcohol, una cetona o un éster. Por otro lado, si el compuesto de este invento es deseado en forma de base libre, entonces es aislado a partir de un paso de lavado básico final, según la práctica usual. Una técnica preferida para preparar hidroccloruros es de disolver la base libre en un solvente adecuado y secar bien la solución, como por ejemplo sobre cedazos moleculares, antes de pasar gas de hidroccloruro a través de ella.

La dosis de un compuesto de este invento para ser administrado a un humano es bastante variable y está sujeto al criterio del médico. Se debe observar que podría ser necesario ajustar la dosis de un compuesto cuando fuera administrado en la forma de una sal, como el laureato, la fracción formadora de sal, la cual tiene un peso molecular apreciable. El rango general de las tasas efectivas de administración oscila entre 0.25 mg/día hasta 25 mg/día. Naturalmente, es usualmente práctico administrar la dosis diaria del compuesto en porciones, a diferentes horas durante el día. Sin embargo, en cualquier caso, la cantidad del compuesto administrado dependerá de tales factores como la

45
~~7~~

solubilidad del componente activo, la formulación usada y la vía de administración.

La vía de administración de los compuestos de este invento no es crítica. Se sabe que los compuestos son
5 absorbidos a partir del tracto digestivo, y por lo tanto es usualmente preferido administrar un compuesto oralmente por razones de conveniencia. Sin embargo, los compuestos igualmente podrán ser efectivamente administrados percutáneamente, o mediante supositorios para ser absorbidos
10 por el recto, si se desea en caso dado.

Los compuestos de este invento usualmente son administrados como composiciones farmacéuticas las cuales son realizaciones importantes y novedosas del invento debido a la presencia de los compuestos. Todos los tipos de
15 composiciones usuales pueden ser usadas, incluyendo tabletas, tabletas masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, pastillas, supositorios y suspensiones. Las composiciones son formuladas de tal manera que contienen una dosis diaria, o una fracción conveniente de la dosis diaria,
20 en una unidad de dosificación, la cual puede ser una tableta o cápsula única o un volumen conveniente de un líquido.

Cualquiera de los compuestos pueden ser fácilmente formulados como tabletas, cápsulas y similares; es preferible

preparar soluciones a partir de sales solubles en agua, como la sal de hidrocioruro.

En general, todas las composiciones son preparadas según los métodos que son usuales en la química farmacéutica.

5 Las cápsulas son preparadas al mezclar el compuesto con un diluyente adecuado y al llenar la cantidad apropiada de la mezcla en las cápsulas. Los diluyentes usuales incluyen aquellas sustancias pulverizadas inertes tales como el almidón de muchos diferentes tipos, celulosa pulverizada, 10 especialmente la celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como la fructosa, manitol y la sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares.

Las tabletas son preparadas mediante compresión directa, por granulación en húmedo o por granulación en seco. Sus 15 formulaciones usualmente incorporan diluyentes, aglomerantes, lubricantes y desintegrantes así como también el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolina, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como el cloruro de sodio y el 20 azúcar pulverizada. Los derivados de la celulosa pulverizada también son útiles. Los aglomerantes de tableta típicos son aquellas sustancias tales como el almidón, gelatina y azúcares tales como la lactosa, fructosa, glucosa y similares. Las gomas naturales y sintéticas también son

47
7/17

convenientes, incluyendo la acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina, y similares. El glicol de polietileno, la etil celulosa y las ceras también sirven como aglomerantes.

5 Un lubricante es necesario en una formulación de tableta para prevenir que la tableta y los punzones se peguen en el troquel. El lubricante es escogido a partir de aquellos sólidos resbalosos como es el talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

10 Los desintegrantes de tableta son sustancias las cuales se dilatan al mojarlas para romper la tableta y así liberar el compuesto. Estos incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, y gomas. De manera más particular, por ejemplo, se pueden utilizar almidones de maíz y papa, metilcelulosa,
15 agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural pulverizada, resina de intercambio catiónico, ácido alginico, goma guar, pulpa cítrica y carboximetilcelulosa, como también el sulfato de lauril y sodio.

Las tabletas usualmente son recubiertas con azúcar como
20 saborizante y sellador, o con agentes protectores formadores de película para modificar las propiedades de disolución de la tableta. Los compuestos también pueden ser formulados como tabletas masticables, al usar grandes cantidades de sustancias de sabor placentero tal como el manitol en la

48 / 2

formulación, tal como está ahora bien establecido en el estado de la técnica.

Cuando se desea administrar un compuesto como supositorio, las bases típicas pueden ser utilizadas. La manteca de cacao es una base para supositorio tradicional, la cual puede ser modificada mediante la adición de ceras para aumentar su punto de fusión levemente. Las bases para supositorio miscibles en agua que comprenden, particularmente, glicoles de polietileno de diferentes pesos moleculares tienen un amplio uso.

El efecto de los compuestos pueden ser retardados o prolongados mediante una formulación apropiada. Por ejemplo, un pelet lentamente soluble del compuesto puede ser preparado e incorporado en una tableta o cápsula. La técnica puede ser mejorada al fabricar pelets de diferentes tasas de disolución y al llenar las cápsulas con una mezcla de los pelets. Las tabletas o las cápsulas pueden ser recubiertas con una película que resista la disolución por un período de tiempo predecible. Inclusive las preparaciones parenterales pueden ser de duración extendida, al disolver o suspender el compuesto en vehículos aceitosos o emulsificados los cuales permiten que se disperse lentamente en el suero.

El ingrediente activo puede ser usualmente administrado entre una hasta cuatro veces al día con una dosificación

unitaria entre 0.1 mg y 50 mg en pacientes humanos, pero la
dosis superior puede ser adecuadamente variada según la edad,
peso corporal, y condición médica del paciente y el tipo de
administración. Una dosis preferida es de 0.25 mg en
5 pacientes humanos. Una dosis por día se prefiere."*

Resumen del Invento

Hemos encontrado que contrario a las enseñanzas de la
10 Patente U.S. No. 5.552.421, que debido a una larga vida media
biológica, alta potencia y factores de seguridad favorables,
es posible dosificar lasofoxifeno una vez en un periodo entre
7 y 30 días por vía oral y lograr un efecto equivalente a si
la droga fuese administrada diariamente.

15 Este invento suministra un método para mantener un nivel
sanguíneo seguro y efectivo de un agonista/antagonista del
estrógeno por un largo periodo de tiempo, el cual comprende
administrar una dosis oral la cual es de suficiente cantidad
para mantener dicho nivel sanguíneo efectivo por dicho
20 periodo de tiempo largo.

Este invento también suministra un método para mantener
un nivel sanguíneo seguro y efectivo de un
agonista/antagonista del estrógeno por un largo periodo de
tiempo, el cual comprende administrar una dosis oral la cual

es de suficiente cantidad para mantener dicho nivel sanguíneo efectivo por dicho periodo de tiempo largo, en donde dicho agonista/antagonista del estrógeno es lasofoxifeno.

Este invento también suministra un método para mantener un nivel sanguíneo seguro y efectivo de un agonista/antagonista del estrógeno por un largo periodo de tiempo, el cual comprende administrar una dosis oral la cual es de suficiente cantidad para mantener dicho nivel sanguíneo efectivo por dicho periodo de tiempo largo, en donde dicho largo periodo de tiempo es de 7 días.

Este invento también suministra un método para mantener un nivel sanguíneo seguro y efectivo de un agonista/antagonista del estrógeno por un largo periodo de tiempo, el cual comprende administrar una dosis oral la cual es de suficiente cantidad para mantener dicho nivel sanguíneo efectivo por dicho periodo de tiempo largo, en donde dicha cantidad suficiente oscila entre 0.8 y 10.0 mg por dosis.

Descripción Detallada del Invento

20

El estado de la técnica anterior, por ejemplo la Patente U.S. No. 5.552.421, divulga que el lasofoxifeno y compuestos relacionados deben ser administrados frecuentemente en dosis

SI
Z

pequeñas. Dosis tan bajas como 0.1 mg cuatro veces al día son sugeridas para pacientes humanos.

Ahora inesperadamente encontramos que una sola dosis de 0.8 mg de lasofoxifeno administrado en mujeres sanas resultó en un nivel sanguíneo inicial de 0.7 ng/ml en pocas horas. Los niveles se redujeron lentamente posteriormente hasta una concentración de 0.3 ng/ml después de 168 horas (1 semana). 0.3 ng/ml es considerado ser una dosis terapéuticamente efectiva.

Las dosis entre 10 y 20 mg de lasofoxifeno son aceptables. Tal dosis suministraría una dosis terapéuticamente efectiva hasta por 30 días. Ver la Tabla 2.

Ejemplo 1

Validación del Método LC-MS-MS para Lasofoxifeno en Plasma Humana

Una dosis de 0.8 mg de lasofoxifeno fue administrada en 12 mujeres sanas posmenopáusicas y las muestras de sangre fueron analizadas periódicamente tal como se muestra en la Tabla 1.

Una muestra de 1.0 ml de plasma humana fue analizada para lasofoxifeno según el procedimiento CEDRA TM-234. La norma interna usada para este procedimiento fue un

lasofoxifeno pentadeuterado. La muestra de plasma que contenía el lasofoxifeno y la norma interna fue extraído con MTBE. Después de la configuración, la capa orgánica fue transferida a otro tubo y evaporada. Una alícuota del

5 extracto de muestra reconstituida fue luego inyectada en un instrumento de Cromatografía Líquida con Espectrometría de Masas (LC-MS-MS) SCIEX API^{III-Plus} equipado con una columna HPLC corta de intercambio iónico. Las áreas pico del ión hijo m/z 414→97.9 de lasofoxifeno se midieron, comparándolas contra

10 las áreas pico del ion hijo m/z 419→97.9 de la norma interna. La cuantificación fue realizada usando una línea de regresión de mínimos cuadrados ponderados 1/x generada a partir de muestras de calibración de plasma fortificada.

Los niveles de plasma de lasofoxifeno para 168 horas

15 están mostrados en la Tabla 1 a continuación.

Ejemplo 2

El procedimiento del Ejemplo 1 fue repetido con una dosis de 10 mg de lasofoxifeno administrada en 8 mujeres

20 sanas posmenopáusicas. Los niveles en plasma de lasofoxifeno están mostrados para 672 horas en la Tabla 2.

SB
X

Tabla 1			
Concentraciones en plasma promedio de lasofoxifeno después de administración por vía oral de una sola dosis de 0.8 mg a doce mujeres sanas posmenopáusicas			
<u>Horas después de la dosis</u>	<u>ng Lasofoxifeno por ml de plasma</u>	<u>Desviación estándar</u>	<u>coeficiente de variación</u>
0	--	--	--
.5	0.13	0.10	77
1	0.32	0.09	28
2	0.37	0.06	15
4	0.46	0.10	23
8	0.72	0.13	19
12	0.73	0.14	19
24	0.64	0.11	18
48	0.56	0.10	17
72	0.49	0.08	16
120	0.40	0.07	18
168	0.34	0.10	29

54
A

Tabla 2			
Concentraciones en plasma promedio de lasofoxifeno después de administración por vía oral de una sola dosis de 10 mg a ocho mujeres sanas posmenopáusicas			
<u>Horas después de la dosis</u>	<u>ng Lasofoxifeno por ml de plasma</u>	<u>Desviación estándar</u>	<u>coeficiente de variación</u>
0	0		
.5	2.33	1.19	51
1	4.42	0.86	19
2	5.64	1.36	24
4	8.46	2.25	27
8	10.45	1.38	13
12	10.25	1.96	19
24	8.35	1.29	15
48	7.16	0.87	12
72	5.97	1.26	21
120	4.56	0.72	16
168	3.74	0.62	17
216	2.88	0.49	17
264	2.27	0.41	18
336	1.60	0.45	28
408	1.05	0.30	29
480	0.75	0.24	32
576	0.50	0.21	41
672	0.31	0.15	47

Reivindicaciones

SS X

1. Un método para mantener un nivel sanguíneo seguro y efectivo de un agonista/antagonista del estrógeno por un
5 largo periodo de tiempo el cual comprende administrar una dosis oral de suficiente cantidad para mantener dicho nivel sanguíneo efectivo por dicho largo periodo de tiempo.
2. El método de la reivindicación 1 en donde dicho
10 agonista/antagonista es lasofoxifeno.
3. El método de la reivindicación 2 en donde dicho largo periodo de tiempo es una semana.
- 15 4. El método de la reivindicación 3 en donde dicha cantidad suficiente es de 0.8 mg por dosis.
5. El método de la reivindicación 2 en donde dicho largo periodo de tiempo oscila entre una y cuatro semanas y dicha
20 cantidad suficiente oscila entre 0.8 mg y 20 mg.

36

36

Resumen

Con base en la vida media y la potencia del lasofoxifeno, la droga puede ser dosificada una vez semanal y lograr un efecto similar al si fuese dado diariamente.

Se retiraron los folios 59 y 60
correspondientes a la fotocopia para
el archivo temático y a la fotocopia para
el archivo de propietario. También se retiró el extracto
para publicación (folio 61). cad 202010
oct 10/00.

SA Z

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD: 00-74167 (51) INT. CL. A61K 31/40
(22) FECHA DE PRESENTACION: 00-09-29 (71) SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.
(30) PRIORIDAD: si
(31) No. DE SOLICITUD: 60/156,652 (72) INVENTORES: DAVID DUANE THOMPSON.
(32) FECHA DE PRESENTACION: 29-09-99
(33) PAIS: US (74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE

(54) TITULO: REGIMENES DE DOSIFICACION PARA LASOFOXIFENO.

(57) RESUMEN:

Con base en la vida media y la potencia del lasofoxifeno, la droga puede ser dosificada en vez semanal y lograr un efecto similar al si fuese dado diariamente.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante 1 []
- Nombre e identificación del Inventor 1 []
- Título o nombre de la Invención 1 []
- Descripción 52 []
- Reivindicaciones 57 []
- Resumen 58 []
- Comprobante de Pago 3 []
- Poder, cuando proceda 4 []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado 2 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

RECEIVED
INDUSTRIA Y COMERCIO
SUPERINTENDENCIA
BOGOTÁ D.C.
2007-05-23 11:52:15
CARRERA 13 NO. 27-00 PISO 5 Y 10
BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-3-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-74167

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | | |
|--------|--------|---|
| SI [] | NO [x] | NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000) |
| SI [x] | NO [] | EXTEMPORANEAMENTE [] Relvindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual relvindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se relvindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI [] | NO [x] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES: * Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [] NO [X] Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [] NO [X] Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 2 de Octubre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

60 54

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-74167

Concepto Técnico no 1642 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/40

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D.C., Oct 10/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

61

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-74187

AUTO 3486

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los _____

17 OCT. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C. *19 OCT 2000* notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022