



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social MALCOLM J. MOORE Y MICHAEL MICHAEL ✓

No. de Identificación _____
Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLORED A ✓
País de Domicilio Canada y Australia
Departamento o Estado Ontario y Victoria
Dirección C/O Department of Medical Oncology & Hematology, Princess Margaret Hospital, 610 University Avenue, Toronto, Ontario, M5G 2M9, Canada y 21 May Street, Nth Fitzroy, Victoria, 3068, AU. Teléfono 613 235-4373
Ciudad _____

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLORED A ✓
Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia
Ciudad _____ Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Malcolm J. Moore y Michael Michael ✓

Identificación C/O Department of Medical Oncology & Hematology, Princess Margaret Hospital, 610 University Avenue, Toronto, Ontario M5G 2M9 y 21 May Street, Nth Fitzroy, Victoria, 3068, Australia ✓
Dirección _____
Ciudad Toronto y Victoria Teléfono 613 235-4373

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "TRATAMIENTO O PREVENCION DE LA DIARRREA" ✓

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☒ UNIONISTA ☐
D.486

(33) País CA (32) Fecha 06-01-00 ✓ (31) No. Solicitud 2295,429 ✓

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61 K 33/44

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

El Irinotecano es una droga anti-cáncer cuyo uso a veces causa diarrea en los pacientes. La invención proporciona un método para prevenir o mitigar la diarrea mediante la administración de carbón a los pacientes que lo necesitan.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C.	☐
Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina: SI	
Copia de la primera solicitud CA 2295.429 de 06-01-00	☒
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	☐
Copia certificada de la primera solicitud:	
Nota: Debe presentarse dentro de los cuatro (4) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple No. 5.798 de María Luisa Brigard de Restrepo	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temática según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad:	☒

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

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.881 de Bogotá TP No. 10.784



AGENCIA INDUSTRIAL Y TECNICA
 Radicación: 958078-038226 Folio: 24
 Fecha Recibí: 26-31-04-95 15:19:11
 Trámite: 1 022 INTERVENIR Y NEGOTIAR ALI CONSENTIR
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

REC'D BY: [redacted] 453
DATE: [redacted]

PRESENTING	TYPE PROB	INQ	SECURE	ELITE	REL. PROB	A. PROB
UNRECORDED	CONSIGNMENT	SPICE TAILOR	SCOTIA	100% 1111-1	1111111	1111111111

FECHA	CONCEPTO	TOTAL DEBITADO
2009-01-01	1 TRANSITO DE CR. DE PAGANTE DE IN	100,000.00
	TOTAL	100,000.00

REFERENCE :

א. ייחסי היתר בין המעורבים

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Corrutador: 382 0840
 Fax: 350 5220
 e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C. Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

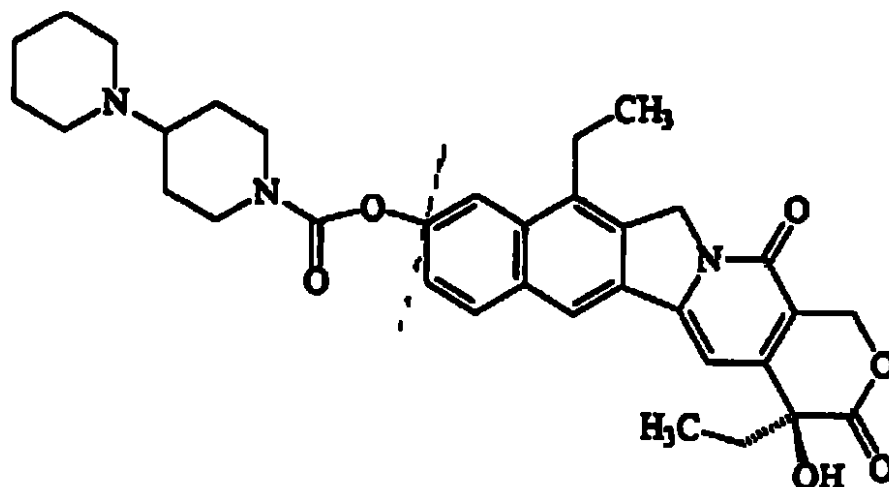
El irinotecano es una droga anti-cáncer cuyo uso a veces causa diarrea en los pacientes. La invención proporciona un método para prevenir o mitigar la diarrea mediante la administración de carbón a los pacientes que lo necesitan.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la prevención de la diarrea causada por la administración a un paciente de irinotecano o una sal farmacéuticamente aceptable de irinotecano.

Antecedentes de la invención

El irinotecano y su preparación son conocidos, por ejemplo, de la patente norteamericana N°4.604.463. El irinotecano tiene el nombre químico de (S)-4,11-dietil-3,4,12,14-tetrahidro-4-hidroxi-3,14-dioxo-1H-pirano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-il éster del ácido [1,4'-bipiperidina]-1'-carboxílico; y tiene la siguiente estructura:



El irinotecano, en la forma de su clorhidrato, está disponible en el comercio como Camptosar* (Marca comercial) Injection de Pharmacia y Upjohn. El clorhidrato de irinotecan trihidrato es un polvo cristalino de color amarillo pálido a

amarillo, con la fórmula empírica $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ y un peso molecular de 677,19. El clorhidrato de irinotecano fue investigado clínicamente como CPT-11.

El clorhidrato de irinotecano ha demostrado actividad contra una variedad de tipos de tumores, particularmente tumores colorrectales refractarios, y se usa para el tratamiento de diversas forma de cáncer. Su uso principal es en el tratamiento del cáncer de colon, particularmente cáncer de colon avanzado. Sin embargo, también es de interés para el tratamiento de otros cánceres, y se hace mención de los cánceres del pulmón, el estómago y el páncreas.

El irinotecano habitualmente se administra en uno de dos regímenes de tratamiento. En un régimen, se da una dosis de 125 mg/m^2 de irinotecano i.v. durante un periodo de 90 minutos, cada semana durante cuatro semanas. Después de un lapso de dos semanas esto se repite, de manera que el paciente recibe irinotecano en cuatro semanas de cada seis. En el otro régimen de tratamiento, se da una dosis de 350 mg/m^2 i.v. durante 90 minutos, cada tres semanas. Así, un régimen opera con un ciclo de seis semanas, y el otro régimen con un ciclo de tres semanas.

Se ha encontrado que la administración de irinotecano causa diarrea en algunos pacientes. La ocurrencia de diarrea es impredecible, pero en un número significativo de casos la diarrea es severa. En algunos casos, el efecto de la diarrea sobre la salud general del paciente es tan severa, que debe ponerse fin al tratamiento con irinotecano.

La diarrea frecuentemente se desarrolla como un trastorno de efecto secundario durante el tratamiento clínico con agentes quimioterapéuticos, cuyo síntoma típico se

caracteriza por la defecación frecuente de deposiciones líquidas o de tipo líquido. Este efecto adverso está asociado generalmente, por ejemplo, con el uso de 5-fluoruracil, cisplatino y CPT-11. En particular, la diarrea tardía causada por la administración de CPT-11 puede ser prolongada, puede llevar a deshidratación y desequilibrio de electrolitos y puede ser, en algunos casos, tan seria que la administración de CPT-11 debe ser interrumpida y puede ser necesario reducir la dosis.

Hasta ahora, ningún medio preciso y eficaz para la prevención y/o el tratamiento de la diarrea inducida por CPT-11 ha sido identificado. Por lo tanto, existe una necesidad de desarrollar un agente para prevenir y/o tratar la diarrea, particularmente la diarrea tardía causada por la administración de CPT-11, que tenga seguridad y eficacia.

Resumen de la invención

Se ha descubierto ahora que la diarrea puede ser evitada o aliviada si también se administra carbón a un paciente que está recibiendo irinotecano.

En consecuencia, en un aspecto de la invención, se proporciona un método para evitar o aliviar la diarrea inducida por irinotecano en un paciente que lo necesita, cuyo método comprende administrar carbón al paciente.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de carbón para evitar o aliviar la diarrea inducida por irinotecano.

Descripción de las modalidades preferidas

En la presente memoria, el término "irinotecano" incluye no sólo la base libre, sino también las sales farmacéuticamente aceptables de irinotecano, por ejemplo la sal clorhidrato.

De acuerdo con la invención, a un paciente que está recibiendo irinotecano o una sal farmacéuticamente aceptable de irinotecano, también se le da carbón. El irinotecano puede darse en la forma no salificada, o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Se hace mención del clorhidrato de irinotecano (CPT-11), especialmente el clorhidrato de irinotecano trihidrato. El carbón está adecuadamente en forma activada, y hay disponible carbón de leña activado en una forma adecuada para su administración a seres humanos.

La toxicidad limitante de la dosis más importante en los pacientes con cáncer que están recibiendo terapia de CPT-11, es una diarrea crónica retardada severa de grado 3-4. La pérdida de fluidos y electrolitos asociada con una diarrea persistente y severa, tal como la diarrea tardía que ocurre más de 24 horas después de la administración de CPT-11, puede dar como resultado deshidratación, insuficiencia renal y desequilibrio de electrolitos, todos con riesgo de muerte. La fluctuación en los fluidos intravasculares causada por la diarrea severa puede dar como resultado morbilidad cardiovascular. Los aspectos que amenazan la vida de la diarrea persistente o severa requieren un tratamiento agresivo, y frecuentemente conducen a la hospitalización. La diarrea persistente y severa también puede tener un efecto negativo enorme sobre la calidad de vida del paciente, e interfiere con

los roles y responsabilidades y las relaciones interpersonales, y promueve sentimientos de aislamiento social.

La resolución rápida o, más preferentemente, la prevención de la diarrea es importante, no sólo para impedir la hospitalización, sino también para mejorar la calidad de vida y para permitir que los pacientes continúen con su tratamiento de quimioterapia para lograr una remisión o curación.

Una variedad de estrategias para el control de la diarrea relacionada con la quimioterapia, particularmente para el control de la diarrea inducida por CPT-11, han sido examinadas en seres humanos y en modelos animales.

En los seres humanos, una co-terapia agresiva con altas dosis de loperamida (un agente que disminuye la motilidad intestinal y afecta el movimiento del agua y los electrolitos a través del intestino) ha sido usada para reducir o controlar la diarrea (Rougier P., Bugat R. CPT-11 in the treatment of colorectal cancer: clinical efficacy and safety profile [CPT-11 en el tratamiento del cáncer colorrectal: eficacia clínica y perfil de seguridad]. Semin Oncol 1996; 23 (Supl. 3): 34-41). A pesar de ser parcialmente exitoso en algunos casos, este agente requiere la administración a intervalos de 2 horas al comienzo de la diarrea y no se usa profilácticamente.

La situación actual es que todavía no existe ningún agente eficaz y seguro establecido, que sea adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de la diarrea, especialmente la diarrea persistente y severa, tal como la diarrea tardía inducida por la administración de irinotecano a un paciente con cáncer. Se ha encontrado ahora, inesperadamente, que el carbón puede ser utilizado en la profilaxis y/o el tratamiento de la

diarrea, especialmente la diarrea persistente y severa, tal como la diarrea tardía relacionada con la administración de CPT-11.

A saber, la presente invención está dirigida a un método para prevenir la diarrea causada por la administración de irinotecano, que comprende administrar a un paciente susceptible a dicha diarrea, una cantidad terapéuticamente eficaz de carbón.

El uso de carbón para prevenir/tratar la diarrea inducida por irinotecano, de acuerdo con la presente invención, tiene un excelente efecto profiláctico. Por lo tanto, el uso de carbón no sólo permite la continuación de una quimioterapia para cáncer que de otra manera necesitaría ser reducida o incluso interrumpida, sino también proporciona una mejora notable en la calidad de vida del paciente y reduce o evita el riesgo de hospitalización.

El término "diarrea" incluye la diarrea persistente y severa, tal como la diarrea que ocurre más de 24 horas después de la administración de irinotecano (diarrea tardía). La diarrea persistente y severa puede retrasar el tratamiento y disminuir el cumplimiento por parte del paciente, y así interferir con la terminación del programa completo de la terapia y finalmente aumentar el costo del tratamiento.

En los métodos de acuerdo con la invención, el carbón puede ser administrado simultáneamente con el irinotecano, o los compuestos pueden ser administrados consecutivamente en cualquier orden deseado.

El irinotecano normalmente se administra por vía intravenosa. El carbón se administra por vía oral, por ejemplo en la forma de una suspensión acuosa agitada o en una forma de sólido masticable, como una galleta de carbón de leña.

Idealmente, para cada dosis de irinotecano se dan varias dosis de carbón, algunas antes, algunas simultáneamente, y otras después de la dosis de irinotecano.

Los rangos de dosificación para la administración del carbón y del irinotecano pueden variar con la edad, estado, sexo y grado de la enfermedad en el paciente, y pueden ser determinados por un experto en el arte.

Por lo tanto, el régimen de dosificación debe ser diseñado para el caso particular de las condiciones del paciente, la respuesta y los tratamientos asociados, de una manera que es convencional para cualquier terapia, y puede ser necesario ajustarlo en respuesta a cambios en las condiciones y/o en vista de otras condiciones clínicas.

El CPT-11 habitualmente se administra en un régimen en que se da una dosis de 125 mg/m^2 de CPT-11 i.v. durante un período de 90 minutos, una vez a la semana durante cuatro semanas, seguido por un período de descanso de dos semanas. Enseguida, los cursos de tratamiento adicionales pueden repetirse cada seis semanas (cuatro semanas con terapia, seguidas por dos semanas sin terapia). Las dosis subsiguientes pueden ser ajustadas hasta tan alto como 150 mg/m^2 o hasta tan bajo como 50 mg/m^2 , en incrementos de 25 mg/m^2 a 50 mg/m^2 , dependiendo de la tolerancia al tratamiento del paciente individual, según estime el médico tratante.

En una modalidad de la invención, al paciente se le da carbón de leña en una suspensión acuosa agitada, en una dosis de 30 ml de la suspensión que contiene 1.000 mg de carbón de leña. Adecuadamente, una de estas dosis se da al paciente la noche anterior al día en que tiene programado recibir irinotecano,

tres de estas dosis se dan el día en que el paciente recibe el irinotecano, y tres de estas dosis se dan al día siguiente. Por lo tanto, el paciente recibe siete dosis por dosis de irinotecano. Se ha encontrado que este tratamiento evita o alivia la diarrea en muchos casos. Por supuesto, diferentes pacientes exhiben una respuesta distinta al tratamiento, y puede ser necesario apartarse en algo de esta cantidad de dosis y frecuencia de dosis. La dosis precisa que será dada a un paciente individual, y la frecuencia, son temas que deberán ser decididos por el médico tratante u otro profesional médico.

El carbón activado puede administrarse en otras formas. Por ejemplo, pueden darse galletas de carbón de leña. La forma preferida de administración variará de un paciente a otro, y éste también es un tema que deberá ser decidido por el médico tratante o el personal de enfermería.

La invención se extiende a un envase comercial que contiene carbón en una forma adecuada para la administración oral, junto con instrucciones de uso para prevenir o mitigar la diarrea inducida por irinotecano.

La invención también se extiende a un kit que contiene irinotecano y, separadamente, carbón en una forma adecuada para la administración oral. Tanto el irinotecano como el carbón pueden estar presentes en una o más dosis unitarias. Por ejemplo, el kit puede comprender una dosis unitaria de irinotecano y siete dosis unitarias de carbón.

Cuando nos referimos a "carbón en una forma adecuada para la administración oral", nos referimos particularmente al grado de pureza del carbón. Así, una cantidad de carbón de leña puro finamente dividido que está destinado a constituir una

suspensión acuosa, se considera que está "en una forma adecuada para la administración oral", tanto antes como después de que pasa a constituir la suspensión.

La invención también se refiere a combinar composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. O sea, se contempla un kit en que se combinan dos unidades separadas: una composición farmacéutica de Irinotecano, que opcionalmente contiene también un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y una unidad de carbón en una forma adecuada para la administración oral.

Por lo tanto, es otro objetivo de la presente invención proporcionar un kit que comprende un envase que aloja un primer contenedor que contiene una composición farmacéutica que comprende irinotecano, y un segundo contenedor que contiene el carbón.

El kit de preferencia incluirá indicaciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados deben ser administrados en diferentes formas de dosificación (por ejemplo oral y parenteral), o son administrados a diferentes intervalos de dosificación.

La invención se ilustra mejor en los siguientes ejemplos.

Un grupo de 28 pacientes (ciclo 1) completaron un primer ciclo de terapia en que cada paciente fue tratado con clorhidrato de irinotecano, de acuerdo con el primer régimen de tratamiento mencionado más arriba, y también fue tratado con carbón de leña. Así, a cada paciente se le dio una dosis de 125 mg/m² del irinotecano i.v. en los días 1, 8, 15 y 22 de períodos

de 42 días. Las dosis se administraron por vía intravenosa durante 90 minutos. A cada paciente también se le dieron, por vía oral, dosis de carbón de leña en suspensión acuosa agitada. A cada paciente se le dio una dosis el día antes de recibir irinotecano, tres dosis el día que recibió irinotecano, y tres dosis el día después de recibir irinotecano. Cada dosis contenía 1.000 mg de carbón de leña en 15 ml de suspensión acuosa.

Del grupo de 28 pacientes que completaron el primer ciclo, 24 pacientes (ciclo 2) completaron un segundo ciclo en que cada paciente fue tratado con clorhidrato de irinotecano, de acuerdo con el primer régimen de tratamiento mencionado más arriba, pero no fue tratado con carbón de leña. Así, a cada paciente se le dio una dosis de 125 mg/m^2 del irinotecano i.v. en los días 1, 8, 15 y 22 de períodos de 42 días.

Se tomó nota de la incidencia de la diarrea entre los pacientes, la que fue calificada con un puntaje, desde cero que indica que no hay diarrea, hasta números más altos que indican una diarrea más severa. Los resultados se dan en la tabla siguiente.

TABLA

	Ciclo 1 CARBON DE LEÑA (N=28)	Ciclo 2 SIN CARBON DE LEÑA (N=24)
Diarrea Grado 0, 1	22	14
Grado 2	4	4
Grado 3	2	3
Grado 4	0	3
% de dosis media entregada (como una proporción de la planificada)	0,98	0,7
# que recibe 90% o más de la dosis planificada	18/28	9/24
# de pacientes que toma más de 10 tabletas antidiarreicas (loperamida)	7/28	13/24

Esta tabla indica que en el primer ciclo de terapia [cuando también se dio carbón de leña], la incidencia de la diarrea severa fue menor [2/28 versus 6/24]. En apoyo de esto está el hecho de que estos pacientes tomaron menos medicamentos antidiarreicos. Además, estos pacientes fueron capaces de recibir significativamente más irinotecano debido a la diarrea reducida. Esto podría traducirse potencialmente en una tasa más alta de control del tumor, a pesar de que esto no fue evaluado en este ensayo.

REIVINDICACIONES

1. Un método para evitar o aliviar la diarrea inducida por irinotecano en un paciente que lo necesita, el método CARACTERIZADO porque comprende administrar carbón al paciente.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el carbón se administra en la forma de una suspensión acuosa de carbón de leña.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO porque la diarrea es diarrea tardía.

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, CARACTERIZADO porque el irinotecano está en la forma de la sal clorhidrato.

5. Uso de carbón CARACTERIZADO porque sirve para evitar o aliviar la diarrea inducida por irinotecano.

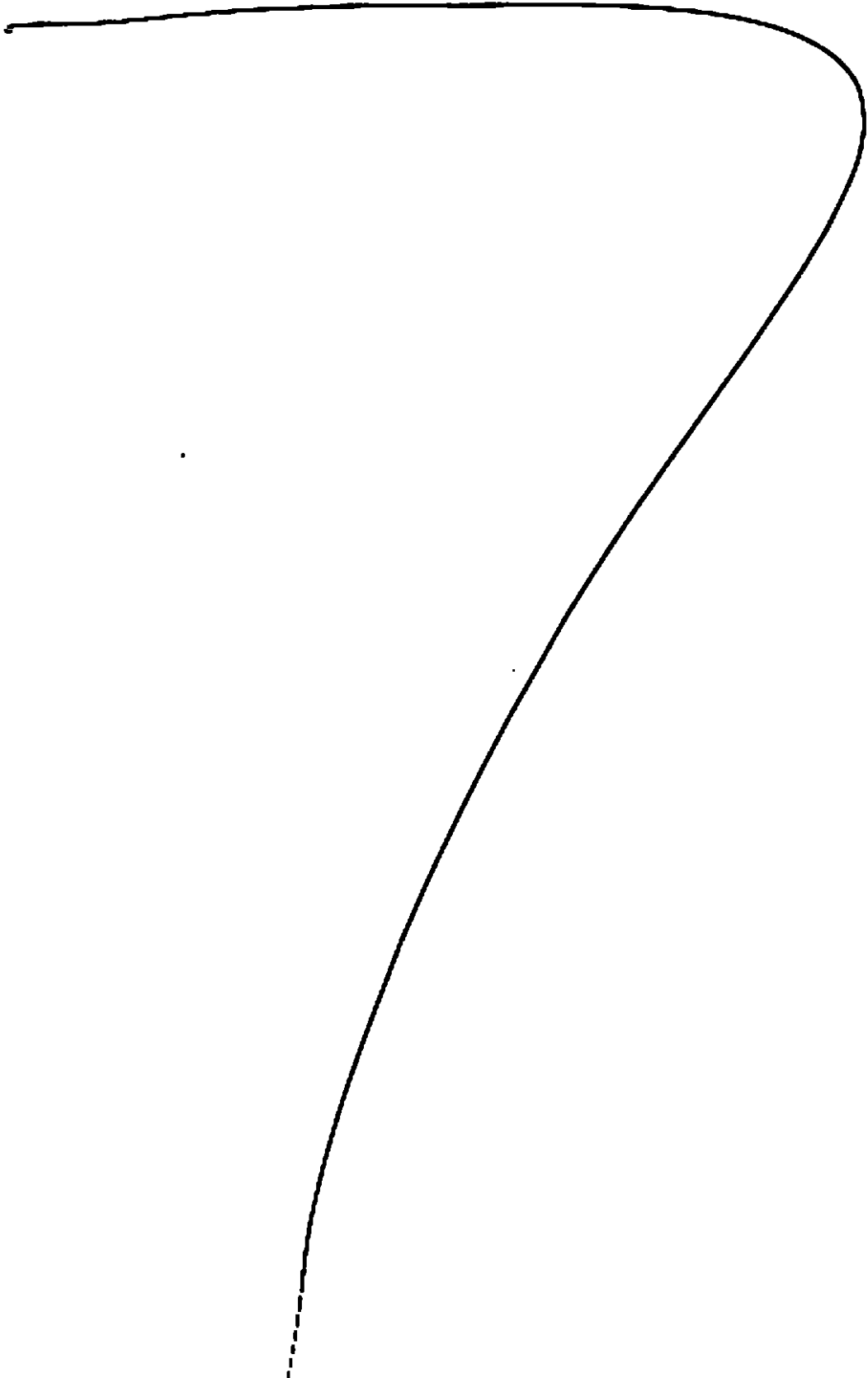
5. Un envase comercial CARACTERIZADO porque contiene carbón en una forma adecuada para la administración oral, junt con instrucciones de uso para prevenir o mitigar la diarrea inducida por irinotecano.

7. Un kit CARACTERIZADO porque contiene, como un componente, irinotecano o una composición que contiene irinotecano y, como un segundo componente, una o varias dosis de carbón en una forma adecuada para la administración oral.

8. Un kit CARACTERIZADO porque comprende un envase que aloja un primer contenedor que contiene una composición farmacéutica que comprende irinotecano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo contenedor

que contiene carbón en una forma adecuada para su administración.

9. Un kit de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, CARACTERIZADO porque además contiene indicaciones para la administración de los componentes separados.



Folio 18
extracto para-publicación
01/11/2002

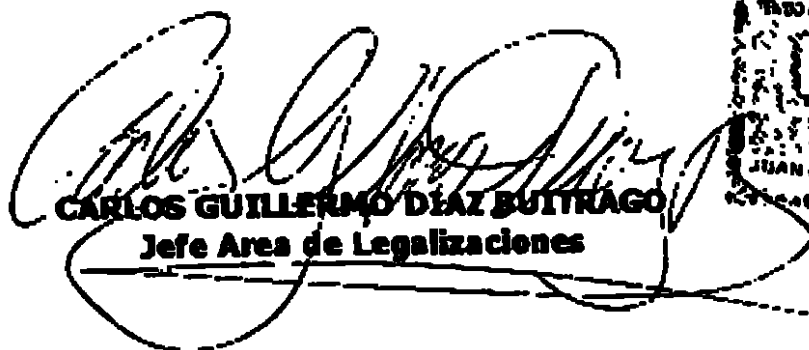
**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

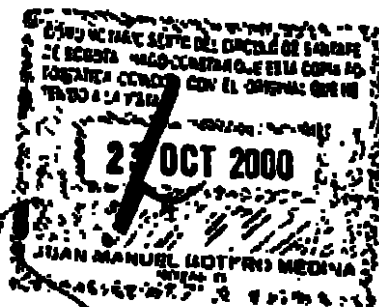
C E R T I F I C A

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma de la señora **MARIA LUISA DE BRIGARD DE RESTREPO**, como traductora e intérprete oficial para los idiomas **INGLES - ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES**, según resolución 0793 del 21 de marzo de 1958

La anterior certificación se expide a solicitud de la Interesada quien se identificó con cédula de ciudadanía No. 20.024.691 expedida en Santa Fe de Bogotá.

Dada en Santa Fe de Bogotá, D.C. a los veinticinco (25) días de marzo de 1999


CARLOS GUILLERMO DIAZ BUITRAGO
Jefe Area de Legalizaciones



Folios 19 y 20
torjetas
E

19

TRADUCCION OFICIAL No. 5.798

de un documento escrito en INGLÉS, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. -

OFICINA DE LA PROPIEDAD
INTELLECTUAL DEL CANADA
Una Agencia de Industria del Canadá

Oficina canadiense de patentes
Certificación

TRADUCCION OFICIAL No. 5.798
[Signature]
Maria Luisa Rodriguez de Rodriguez
Intérprete Oficial
del Tribunal de la Propiedad Intelectual

Por la presente se certifica que los documentos anexos aquí e identificados abajo son copias fieles de los documentos archivados en la Oficina de Patentes.

Descripción tal como fue registrada originalmente, con la Solicitud de Patente No. de Serie de Patente No. 2,295,429, el 6 de enero del 2000, por MALCOLM J. MOORE AND MICHAEL MICHAEL, para "Tratamiento o Prevención de Diarrea".

____ (Firma) _____

Funcionario Certificador

22
20

4 de diciembre de 2000

Fecha

Canada

OPIC CIPO

LAS FORMAS DE LA INVENCION SOBRE LAS CUALES SE REIVINDICA UNA PROPIEDAD O PRIVILEGIO EXCLUSIVO SE DEFINEN COMO SIGUE

1. Un método para evitar o aliviar la diarrea producida por intoxicación por el paciente necesitado de ello, que consiste en administrar carbono al paciente.
2. Un método acorde con la reivindicación 1 en el que el carbón se administra en la forma de una suspensión acuosa de carbón vegetal.
3. Un método acorde con la reivindicación 1 o 2 en el que la diarrea es diarrea tardía.
4. Un método acorde con la reivindicación 1, 2 o 3 en el que el lrotccano está en la forma de sal de clorhidrato.
5. Uso de carbón para evitar o aliviar la diarrea producida por lrotccano.

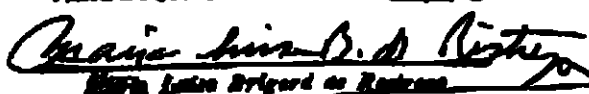
23
21

6. Un empaque comercial que contiene carbón en una forma adecuada para la administración oral, junto con instrucciones para su uso, para impedir o mitigar la diarrea producida por Irrotecano.
7. Un *kit* que contiene, como un componente, Irinotecano o una composición que contiene Irinotecano y, como un segundo componente, una o varias dosis de carbón en una forma adecuada para la administración oral.
8. Un *kit* que consiste en un empaque que aloja un primer recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende irinotecano o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un segundo recipiente que contiene carbón en una forma adecuada para su administración.
9. Un *kit* acorde con la reivindicación 7 u 8 que contiene además instrucciones para la administración de los componentes separados.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual queda copia en los archivos de esta oficina de traducciones, para su confrontación y a la que me remito.

Derechos de Traducción: \$27.000,00

BOGOTA, 19 DE DICIEMBRE DEL 2000.

BOGOTÁ, 19 de Dic. de 2000. 5-798

María Leticia Briceño de Rodríguez
Intendente
Cm. Na. 5703 del Min. de Justicia



**Office de la propriété
intellectuelle
du Canada**

**Un organisme
d'Industrie Canada**

**Canadian
Intellectual Property
Office**

**An Agency of
Industry Canada**

TOP SECRET MALCOLM
 J. Moore
 ET, AL
 C-25521-284

22

*Bureau canadien
des brevets
Certification*

La présente atteste que les documents
ci-joints, dont la liste figure ci-dessous,
sont des copies authentiques des docu-
ments déposés au Bureau des brevets.

*Canadian Patent
Office*
Certification

This is to certify that the documents attached hereto and identified below are true copies of the documents on file in the Patent Office.

Specification as originally filed, with Application for Patent Serial No. 2,995,439, January 6, 2000, by MALCOLM J. MOORE AND MICHAEL MICHAEL, for "Treatment or Prevention of Diarrhea".

THE DOCUMENTS ON THE IN
 OFFICE.
 TRANSMISSION. OFFICIAL NO. 5298
 Serial No. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,

[Signature]
Agent Certification Compliance Officer

December 4, 2000

13mc

Canada

HCFO 123

OPIC CIPO

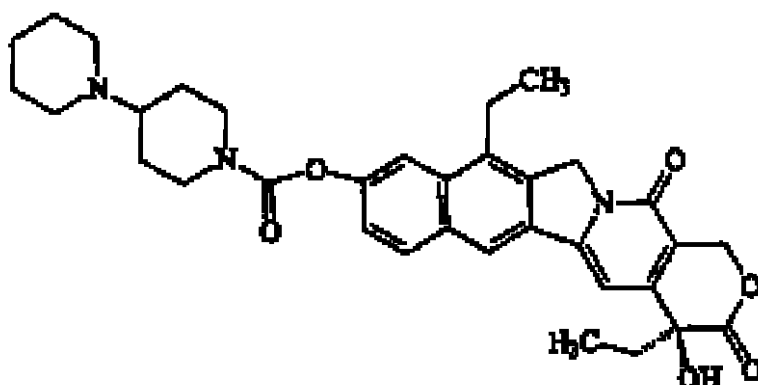
Abstract

Irinotecan is an anti-cancer drug whose use sometimes causes diarrhea in patients. The invention provides a method of preventing or mitigating the diarrhea by administration of carbon to patients in need thereof.

The present invention relates to prevention of diarrhea caused by administration to a patient of irinotecan or a pharmaceutically acceptable salt of irinotecan.

Background of the Invention

Irinotecan and its preparation are known, for instance, from United States Patent No. 4,604,463. Irinotecan has the chemical name [1,4'-Bipiperidine]-1'-carboxylic acid(5)-4,11-diethyl-3,4,12,14-tetrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-9-yl ester, and has
10 the following structure



Irinotecan, in the form of its hydrochloride, is available commercially as Camptosar^{*} Injection from Pharmacia
20 and Upjohn. Irinotecan hydrochloride trihydrate is a pale yellow to yellow crystalline powder, with the empirical formula $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ and a molecular weight of 677.19. Irinotecan hydrochloride was clinically investigated as CPT-11.

* Trade-Mark

Irinotecan hydrochloride has shown activity against a variety of tumour types, particularly refractory colorectal tumours, and it is used for the treatment of various forms of cancer. Its primary use is in the treatment of colon cancer, particularly advanced colon cancer. It is also of interest for treatment of other cancers, however, and mention is made of cancers of the lung, the stomach and the pancreas.

Irinotecan is usually administered in one of two treatment regimens. In one regimen, a dose of $125\text{mg}/\text{m}^2$ of
10 irinotecan is given i.v. over a 90 minute period each week for four weeks. After a lapse of two weeks this is repeated, so that the patient receives irinotecan in four weeks out of every six. In the other treatment regimen a dose of $350\text{mg}/\text{m}^2$ is given i.v. over 90 minutes, every third week. Thus, the one regimen operates with a six week cycle and the other regimen on a three week cycle.

It is found that administration of irinotecan causes diarrhoea in some patients. The occurrence of diarrhoea is unpredictable, but in a significant number of cases the diarrhoea
20 is severe. In some cases the effect of the diarrhoea on the general health of the patient is so severe that the treatment with irinotecan has to be terminated.

Diarrhoea often develops as a side-effect disorder during the clinical treatment with chemotherapeutic agents, whose typical symptom is characterized by the frequent

defecation of liquid or liquid-like stools. This adverse effect is prevalently associated with, e.g., the use of 5-fluorouracil, cisplatin and CPT-11. In particular, late diarrhea due to the administration of CPT-11 can be prolonged, may lead to dehydration and electrolyte imbalance and can be, in some cases, so serious that CPT-11 administration should be interrupted and dose may need to be reduced.

So far, no definite and efficacious means for prevention and/or treatment of CPT-11-induced diarrhea have been currently identified. Thus, there is a need to develop an agent for preventing and/or treating diarrhea, particularly late diarrhea, caused by CPT-11 administration, which has good safety and efficacy.

Summary of the Invention

It has now been discovered that diarrhea can be avoided or alleviated if carbon is also administered to a patient who is receiving irinotecan.

Accordingly, in one aspect of the invention there is provided a method of avoiding or alleviating irinotecan-induced diarrhea in a patient in need thereof, which method comprises administering carbon to the patient.

In another aspect the invention provides the use of carbon for avoiding or alleviating irinotecan-induced diarrhea.

24
27Description of the Preferred Embodiments

In the present specification, the term "irinotecan" includes not only the free base but also pharmaceutically acceptable salts of irinotecan, for example the hydrochloride salt.

In accordance with the invention, a patient who is receiving irinotecan or a pharmaceutically acceptable salt of irinotecan is also given carbon. The irinotecan can be given in the unsalified form, or in the form of a pharmaceutically acceptable salt. Mention is made of irinotecan hydrochloride (CPT-11) especially irinotecan hydrochloride trihydrate. The carbon is suitably in activated form, and activated charcoal in a form suitable for administration to humans is available.

The major dose-limiting toxicity in cancer patients receiving CPT-11 therapy is a severe delayed chronic grade 3-4 diarrhea. The loss of fluids and electrolytes associated with persistent and severe diarrhea, such as late diarrhea occurring more than 24 hours after administration of CPT-11, can result in life-threatening dehydration, renal insufficiency, and electrolyte imbalances. Fluctuation in intravascular fluids caused by severe diarrhea may result in cardiovascular morbidity. The life-threatening aspects of persistent or severe diarrhea require aggressive treatment and often lead to hospitalization. Persistent and severe diarrhea can also have tremendous negative effect on the patient's quality of life, and

interferes with roles and responsibilities and interpersonal relationships and promotes feelings of social isolation.

Quick resolution or, more preferably, prevention of diarrhea is important, not only to prevent hospitalization, but also to improve quality of life and to enable patients to continue chemotherapy treatment to effect a remission or cure.

A variety of strategies for the control of chemotherapeutic-related diarrhea, particularly for the control of diarrhea induced by CPT-11, have been examined in humans and in
10 animal models.

In humans, aggressive high-dose co-therapy with loperamide (an agent that slows intestinal motility and affects water and electrolyte movement through the bowel) has been used to reduce or control diarrhea (Rougier P, Bugat R. CPT-11 in the treatment of colorectal cancer: clinical efficacy and safety profile. Semin Oncol 1996; 23(Suppl 3): 34-41.) Though partially successful in some cases, this agent requires administration at 2 hr intervals at the onset of diarrhea and is not used prophylactically.

20 The present situation is such that there is not yet any established efficacious and safe agent, which is suitable in prophylaxis and/or treatment of diarrhea, especially persistent and severe diarrhea, such as late diarrhea induced by irinotecan administration to a cancer patient. It has now been unexpectedly found that carbon can be utilized in the

--

81
29

prophylaxis and/or treatment of the diarrhea, especially persistent and severe diarrhea such as late diarrhea, related to CPT-11 administration.

Namely, the present invention is directed to a method for preventing diarrhea caused by the administration of irinotecan, comprising administering to a patient susceptible to said diarrhea a therapeutically effective amount of carbon.

The use of carbon in preventing/treating diarrhea induced by irinotecan according to the present invention has
10 excellent prophylactic effect. Therefore, use of carbon not only permits the continuation of a cancer chemotherapy which would otherwise need to be reduced or even interrupted, but also provide a marked improvement in the patient's quality of life and reduces or avoids the risk of hospitalization.

The term "diarrhea" includes persistent and severe diarrhea, such as diarrhea which occurs more than 24 hours after irinotecan administration (late diarrhea). Persistent and severe diarrhea can delay treatment and reduce patient compliance, and thus interfere with the completion of the full
20 course of therapy and ultimately increase the cost of care.

In the methods according to the invention, carbon may be administered simultaneously with irinotecan, or the compounds may be administered sequentially, in any desired order.

Irinotecan is normally administered intravenously. Carbon is administered orally, for example in the form of a

--

stirred aqueous suspension or in solid chewable form as, say, a charcoal biscuit. Ideally, for each dose of irinotecan there are given several doses of carbon, some before, some simultaneously with and some after the dose of irinotecan.

The dosage ranges for the administration of the carbon and of the irinotecan may vary with the age, condition, sex and extent of the disease in the patient and can be determined by one of skill in the art.

The dosage regimen must therefore be tailored to the particular of the patient's conditions, response and associate treatments in a manner which is conventional for any therapy, and may need to be adjusted in response to changes in conditions and/or in light of other clinical conditions.

CPT-11 is usually administered in a regimen wherein a dose of 125 mg/m^2 of CPT-11 is given i.v. over a 90 minutes period once weekly for 4 weeks, followed by a 2-week rest period. Thereafter, additional courses of treatment may be repeated every 6 weeks (4 weeks on therapy, followed by 2 weeks off therapy). Subsequent doses may be adjusted to as high as 150 mg/m^2 or to as low as 50 mg/m^2 in 25-mg/m^2 to 50-mg/m^2 , increments depending upon individual patient tolerance of treatment, as judged by the attending physician.

In one embodiment of the invention the patient is given charcoal in a stirred aqueous suspension, in a dose of

33

31

30 ml of the suspension containing 1000 mg of charcoal.

Suitably one such dose is given to the patient the night before the patient is scheduled to receive irinotecan, three such doses

are given on the day that the patient receives the irinotecan, and three such doses are given on the following day. The patient therefore receives seven doses per dose of irinotecan.

It has been found that this treatment avoids or alleviates diarrhea in many cases. Of course, different patients show different response to the treatment, and some departure from

10 these amount of dose and frequency of dose may be required. The precise dose to be given to an individual patient, and the frequency, are matters to be decided by the attending physician or other medical professional.

The activated carbon can be given in other forms. For instance charcoal biscuits can be given. The preferred form for administration will vary from patient to patient and this is again a matter to be decided by the attending physician or nursing staff.

The invention extends to a commercial package
20 containing carbon in a form suitable for oral administration, together with instructions for its use for preventing or mitigating irinotecan-induced diarrhea.

The invention further extends to a kit containing irinotecan and, separately, carbon in a form suitable for oral administration. The irinotecan and the carbon may each be

..

34

32

present in one or more unit doses. For instance, the kit may comprise one unit dose of irinotecan and seven unit doses of carbon.

When referring to "carbon in a form suitable for oral administration" we are referring particularly to the degree of purity of the carbon. Thus, a quantity of pure, finely divided charcoal that is intended to be made up into an aqueous suspension is considered to be "in a form suitable for oral administration" both before and after it is made up into the
10 suspension.

The invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. That is, a kit is contemplated wherein two separate units are combined: a irinotecan pharmaceutical composition, optionally also containing a pharmaceutically acceptable carrier or excipient, and a unit of carbon in a form suitable for oral administration.

It is therefore a further object of the present invention to provide a kit comprising a package housing a first container containing a pharmaceutical composition comprising
20 irinotecan and a second container containing the carbon.

The kit will preferably include directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components must be administered in different dosage forms (e.g. oral and parenteral) or are administered at different dosage intervals.

33

33

The invention is further illustrated in the following examples.

A group of 28 patients (cycle 1) completed a first cycle of therapy in which each patient was treated with irinotecan hydrochloride in accordance with the first treatment regimen mentioned above, and was also treated with charcoal. Thus, each patient was given a dose of 125 mg/m^2 of the irinotecan i.v. on days 1, 8, 15 and 22 of 42 day periods. The doses were given intravenously over 90 minutes. Each patient was also given orally doses of charcoal in stirred aqueous suspension. Each patient was given one dose on the day before receiving irinotecan, three doses on the day of receiving irinotecan and three doses on the day after receiving irinotecan. Each dose contained 1000 mg charcoal in a 15 ml aqueous suspension.

Of the group of 28 patients who completed the first cycle 24 patients (cycle 2) completed a second cycle in which each patient was treated with irinotecan hydrochloride, in accordance with the first treatment regimen mentioned above, but was not treated with charcoal. Thus, each patient was given a dose of 125 mg/m^2 of the irinotecan i.v. on days 1, 8, 15 and 22 of 42 day periods.

The incidence of diarrhea among the patients was noted and graded, from zero, indicating no diarrhea, to higher numbers

36
34

11

indicating more severe diarrhea. The results are given in the following Table.

TABLE

	Cycle 1 CHARCOAL (N=28)	Cycle 2 NO CHARCOAL (N=24)
Diarrhea Grade 0,1	22	14
Grade 2	4	4
Grade 3	2	3
Grade 4	0	3
Median % Dose delivered (as a proportion of that planned)	0.93	0.7
#receiving 90% or more of planned dose	18/28	9/24
#patients taking more than 10 anti-diarrheal tablets (loperamide)	7/28	13/24

This table indicates that on the first cycle of therapy [when charcoal was also given] the incidence of severe diarrhea was less [2/28 versus 5/24]. In support of this is the fact that these patients took less anti-diarrheal medication. In addition these patients were able to receive significantly more irinotecan because of the reduced diarrhea. This could potentially translate into a higher rate of tumor control although this was not assessed in this trial.

THE EMBODIMENTS OF THE INVENTION IN WHICH AN EXCLUSIVE
PROPERTY OR PRIVILEGE IS CLAIMED ARE DEFINED AS FOLLOWS:

1. A method of avoiding or alleviating irinotecan-induced
diarrhea in a patient in need thereof, which method comprises
administering carbon to the patient.

2. A method according to claim 1, wherein the carbon is
administered in the form of an aqueous suspension of ~~activated~~ ^{pharmaceutical} carbon.

3. A method according to claim 1 or 2, wherein the
diarrhea is late diarrhea.

4. A method according to claim 1, 2 or 3, wherein the
irinotecan is in the hydrochloride salt form.

5. Use of carbon for avoiding or alleviating irinotecan-
induced diarrhea.

6. A commercial package containing carbon in a form
suitable for oral administration, together with instructions for
its use for preventing or mitigating irinotecan-induced
diarrhea.

7. A kit containing as one component, irinotecan or an irinotecan-containing composition and, as a second component, one or several doses of carbon in a form suitable for oral administration.

8. A kit comprising a package housing a first container containing a pharmaceutical composition comprising irinotecan or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a second container containing carbon in a form suitable for administration.

9. A kit according to claim 7 or 8, which further houses direction for the administration of the separate components.

Fetherstonhaugh & Co.
Ottawa, Canada
Patent Agents

38
36
5798
MARSHALL. OFFICIAL No.
Marie-Louise Richard de Rostrop
Institute of the
1998 del 10 de 1998

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente (✓) [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud (✓) [✓]
- Descripción de la invención (57) [✓]
- 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 presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Indicaciones: ULIC-3748 10000000 Folios: 39
Fecha (UCL): 26-01-05 15:11:11
Fe: Inventa : 02 INVENTOS D 1 REGISTRO 011 MESURAS
Depositar: 2600 D. 15/02/05 DE ALGOS CAROLINE

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



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA

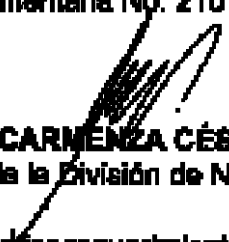
REFERENCIA:	Radicación No.	01-728
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0840
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 36 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 13 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefa de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR. 2001

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Corredor: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia