



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

P.C.T

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **04-58910**

54. TÍTULO METODO PARA EL TRATAMIENTO DE
TRABAJOS DE LOS HUESOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/663.

71. SOLICITANTE THE PROCTER Y. GAMBLE COMPANY

DOMICILIO CINCINNATI, OHIO, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C., JUNIO 18, 2004.

Qf.

33

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **The Procter & Gamble Company**

Dirección: One Procter & Gamble Plaza

Nacionalidad o Domicilio: Cincinnati, Ohio,
Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Ohio, Estados
Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/40234 Fecha Diciembre 16, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/055496 A1 Fecha July 10, 2003

6 TÍTULO (54)

MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE LOS
HUESOS

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/663

8

Prioridad

(33) País de Origen

Estados Unidos

(32) Fecha

Diciembre 21, 2001

(31) Número de Solicitud

60/344,875

SI

☒

NO

☐

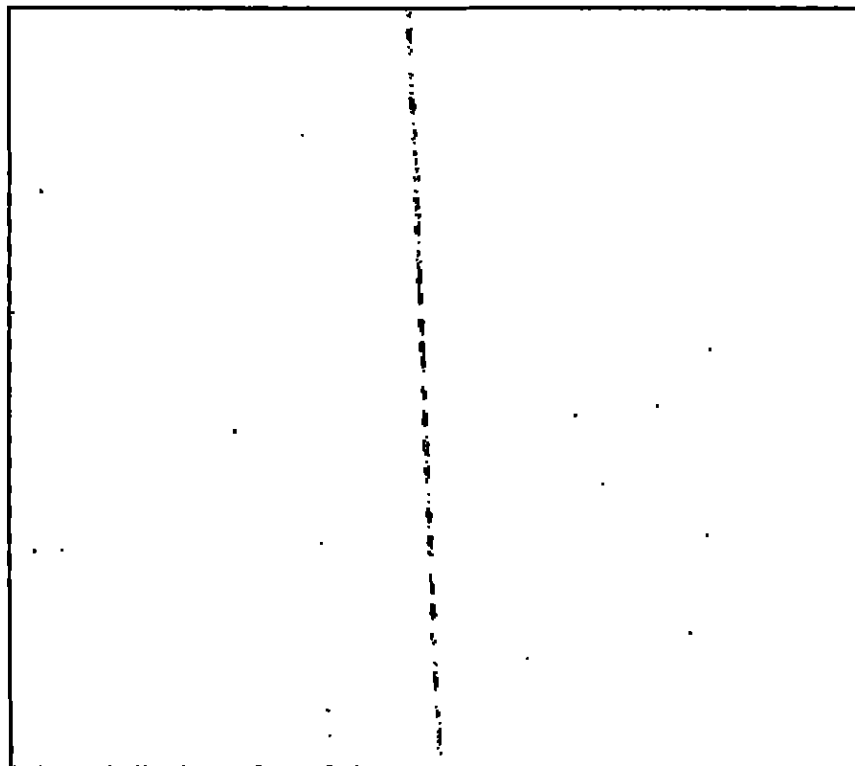
9

Comprobante de pago No. **04 - 46.906**

Fecha **Junio 10, 2004**

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 15.698
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 15.698
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

Jimena Escobar Uribe

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2683/PCT

2683

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 0452910 00000000
Fecha (HND): 2004-06-23 16:38:26
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FREE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 45

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 46,906
FECHA : JUNIO 10 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21260999	09/06/2004	4,675,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

50

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **SCHOFIELD, Pamela, Jean** /
(1106 Paxton Avenue, Cincinnati, Ohio 45208, Estados Unidos de América);
- 2.) **VAN DEN BERG, Henry** ✓
(8379 Chesney Lane, Cincinnati, Ohio 45249, Estados Unidos de América);
- 3.) **BURGIO, David, Ernest** ✓
(476 Silverwood Farms Drive, Lebanon, Ohio 45036, Estados Unidos de América).
- 4.) **CHINES, Arkadi, Aaron** /
(11215 Cornell Woods Drive, Cincinnati, Ohio 45224, Estados Unidos de América).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**, sociedad constituida de conformidad con las leyes del Estado de Ohio, Estados Unidos de América, domiciliada en One Procter & Gamble, Plaza, Cincinnati, Ohio, 45202 Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE LOS HUESOS."**

Clase: A61K 31/663


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

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GREGORY HARTMANN

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

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

CERTIFIED

5. at Columbus, Ohio

6. May 28, 2004

7. by the Secretary of State of Ohio.

8. No. 177846

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



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

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

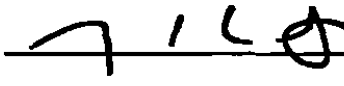
26

STATE of OHIO }
COUNTY OF HAMILTON } ss.

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

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

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my
official seal this 18TH day of MAY, 20 04

 **GREGORY HARTMANN**
Clerk of Common Pleas Court, Hamilton County, Ohio

P&G

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

UNITED STATES OF AMERICA)

STATE OF OHIO)

COUNTY OF HAMILTON)

The 05 day of May 2004.

Judith Lynne Bozile

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



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

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled METHOD FOR THE TREATMENT OF BONE DISORDERS, Attorney's Docket No. 8831P and filed in the UNITED STATES Patent Office as Number 60/344,875 on 12/21/2001 the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Pamela Jean Schofield of Cincinnati, County of Hamilton, State of Ohio;
Arkadi Aaron Chines of Cincinnati, County of Hamilton, State of Ohio;
David Ernest Burgio of Lebanon, County of Warren, State of Ohio;
Henry (NMN) Van den Berg of Cincinnati, County of Hamilton, State of Ohio;

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

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

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

Pamela Jean Schofield /
Pamela Jean Schofield

12/21/01
Date

State of Ohio }
County of Mason } 88

On this 21 day of December, 2001, before me personally appeared Pamela Jean Schofield, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Karen L. Pfeiffer
Notary Public/Witness
KAREN L. PFEIFFER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires Sept. 18, 2002

Arkadi Aaron Chines
Arkadi Aaron Chines

12/21/01
Date

State of Ohio }
County of Warren } ss

On this 21 day of December, 2001, before me personally appeared, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Karen L. Pfeiffer
Notary Public/Witness
KAREN L. PFEIFFER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires Sept. 18, 2002

12/21/01
Date

David Ernest Burgio
David Ernest Burgio

State of Ohio }
County of Warren } ss

On this 21 day of December, 2001, before me personally appeared David Ernest Burgio, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Karen L. Pfeiffer
Notary Public/Witness
KAREN L. PFEIFFER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires Sept. 18, 2002

12/21/01
Date

Henry Van den Berg
Henry Van den Berg

State of Ohio }
County of Warren } ss

On this 21 day of December, 2001, before me personally appeared Henry Van den Berg, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Karen L. Pfeiffer
Notary Public/Witness
KAREN L. PFEIFFER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires Sept. 18, 2002

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 July 2003 (10.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/055496 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/663, A61P 19/10

(21) International Application Number: PCT/US02/40234

(22) International Filing Date:
16 December 2002 (16.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/344,875 21 December 2001 (21.12.2001) US

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

(72) Inventors: SCHOFIELD, Pamela, Jean; 1106 Paxton Avenue, Cincinnati, OH 45208 (US). VAN DEN BERG, Henry; 8379 Chesney Lane, Cincinnati, OH 45249 (US). BURGIO, David, Ernest; 476 Silverwood Farms Drive, Lebanon, OH 45036 (US). CHINES, Arkadi, Aaron, 11215 Cornell Woods Drive, Cincinnati, OH 45241 (US)

(74) Agents: REED, T., David et al.; The Procter & Gamble Company, 6110 Center Hill Rd., Cincinnati, OH 45224 (US).

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

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

Declarations under Rule 4.17:

 - as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
 - as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations

Published:

 - with international search report

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

(54) Title: METHOD FOR THE TREATMENT OF BONE DISORDERS

(57) Abstract: Disclosed are methods for treating bone disorders in mammals. The methods comprise a loading period with a bisphosphonate followed by a maintenance period. The loading dose is two to twenty times per day greater than the corresponding maintenance dose. Also disclosed are compositions and kits for implementing the methods disclosed herein.



WO 03/055496 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/40234

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/663 A61P19/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, MPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 15703 A (SANTORA ARTHUR C II ;MERCK & CO INC (US); YATES A JOHN (US); DAIFO) 8 March 2001 (2001-03-08) the whole document especially claims; examples 1-8	1-6
P,X	WO 02 07733 A (LU YILI ;LILLY CO ELI (US); MUCHMORE DOUGLAS BOYER (US)) 31 January 2002 (2002-01-31) page 3, line 30 -page 4, line 14; tables 1-14 -/-	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 April 2003

Date of mailing of the international search report

17/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-3040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Venturini, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/40234

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	DEVOGELAER, J.P: "Long-lasting effect of pamidronate on bone metabolism in osteoporosis after stopping therapy" J MUSCULOSKEL NEURON INTERACT, vol. 1, no. 2, 2000, pages 149-151, XP001147002 the whole document especially page 149, right-hand column, line 8 -page 150, left-hand column, line 20	1-6
X	FILIPPONI P ET AL: "CYCLICAL CLODRONATE IS EFFECTIVE IN PREVENTING POSTMENOPAUSAL BONE LOSS: A COMPARATIVE STUDY WITH TRANSCUTANEOUS HORMONE REPLACEMENT THERAPY" JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 10, no. 5, 1 May 1995 (1995-05-01), pages 697-703, XP002042531 ISSN: 0884-0431 page 697, right-hand column, line 8 -page 698, left-hand column, line 7; tables 2,3 page 698, left-hand column, line 37-45	1-6
X	ADACHI J D: "Osteoporosis-Its Diagnosis, Management and Treatment with New Oral Bisphosphonate Agent, Etidronate" TODAY'S THERAPEUTIC TRENDS, PRINCETON JUNCTION, NJ, US, vol. 14, no. 1, 1996, pages 13-24, XP002092148 ISSN: 0741-2320 page 19, line 5 -page 21, line 8	1-6
X	US 6 008 206 A (DOHI MASAHIKO ET AL) 28 December 1999 (1999-12-28) claims; examples 1-3	1-6
X	US 5 646 134 A (YATES ASHLEY J) 8 July 1997 (1997-07-08) column 4, line 37 -column 6, line 64	1-6
P,X	BAUSS, F. ET AL: "Total administered dose of ibandronate determines its effects on bone mass and architecture in ovariectomized aged rats" JOURNAL OF RHEUMATOLOGY, vol. 29, no. 5, May 2002 (2002-05), pages 990-998, XP009008734 page 991, left-hand column, line 43 -page 991, right-hand column, line 17; table 2 page 995, left-hand column, line 10-18	1-10
	-/-	

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/40234

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WATTS N B: "TREATMENT OF OSTEOPOROSIS WITH BISPHOSPHONATES" RHEUMATIC DISEASES CLINICS OF NORTH AMERICA, W.B. SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 27, no. 1, February 2001 (2001-02), pages 197-214, XP008008277 ISSN: 0889-857X the whole document	1-10
A	TSUN, E.C. AND HECK, A.M.: "Intermittent dosing of alendronate" ANNALS OF PHARMACOTHERAPY, vol. 35, no. 11, November 2001 (2001-11), pages 1471-1475, XP009008718 the whole document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/40234

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0115703	A	08-03-2001	US	6432932 B1	13-08-2002
			AU	741818 B2	13-12-2001
			AU	6406900 A	26-03-2001
			WO	0115703 A1	08-03-2001
			US	2002065252 A1	30-05-2002
			US	2001018431 A1	30-08-2001
WO 0207733	A	31-01-2002	AU	7291601 A	05-02-2002
			WO	0207733 A2	31-01-2002
US 6008206	A	28-12-1999	CA	2200651 A1	21-09-1998
			JP	8092101 A	09-04-1996
			US	5958908 A	28-09-1999
US 5646134	A	08-07-1997	AU	2374895 A	16-11-1995
			AU	3574799 A	19-08-1999
			BG	63102 B1	30-04-2001
			BG	100910 A	31-03-1998
			CA	2188030 A1	02-11-1995
			CN	1146152 A ,B	26-03-1997
			CZ	9603055 A3	11-06-1997
			EP	1197213 A2	17-04-2002
			EP	0756483 A1	05-02-1997
			FI	964213 A	18-10-1996
			HR	950239 A1	30-04-1997
			HU	74911 A2	28-03-1997
			IL	113361 A	30-11-1999
			JP	9512268 T	09-12-1997
			NO	964441 A	18-10-1996
			NZ	284295 A	23-06-2000
			PL	318552 A1	23-06-1997
			RU	2161032 C2	27-12-2000
			SK	133396 A3	07-05-1997
			TH	406021 B	21-09-2000
			US	5972913 A	26-10-1999
			WO	9528936 A1	02-11-1995
			US	5891863 A	06-04-1999
			ZA	9503185 A	27-12-1995

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

APR 22 2003

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT P & G Patent Division
International ITC

To:

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

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

AA: Gayler
QL: Lloyd

(PCT Rule 44.1)

M.P. McPherson / f

Date of mailing
(day/month/year)

17/04/2003

Applicant's or agent's file reference

8831/CA

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 02/40234

International filing date

(day/month/year)

16/12/2002

Applicant

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

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

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

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

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

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

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

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

Within 18 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Natalia Moranco Alcaine

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 8831/CA	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US 02/ 40234	International filing date (day/month/year) 16/12/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/12/2001
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

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

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

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

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

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 02/40234

17

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/663 A61P19/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 01 15703 A (SANTORA ARTHUR C II ;MERCK & CO INC (US); YATES A JOHN (US); DAIFO) 8 March 2001 (2001-03-08) the whole document especially claims; examples 1-8	1-6
P,X	WO 02 07733 A (LU YILI ;LILLY CO ELI (US); MUCHMORE DOUGLAS BOYER (US)) 31 January 2002 (2002-01-31) page 3, line 30 -page 4, line 14; tables 1-14	1-6
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 April 2003

Date of mailing of the international search report

17/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentplan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-8040, Tr 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Venturini, F

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	DEVOGELAER, J.P: "Long-lasting effect of pamidronate on bone metabolism in osteoporosis after stopping therapy" J MUSCULOSKEL NEURON INTERACT, vol. 1, no. 2, 2000, pages 149-151, XP001147002 the whole document especially page 149, right-hand column, line 8 -page 150, left-hand column, line 20	1-6
X	FILIPPONI P ET AL: "CYCLICAL CLODRONATE IS EFFECTIVE IN PREVENTING POSTMENOPAUSAL BONE LOSS: A COMPARATIVE STUDY WITH TRANSCUTANEOUS HORMONE REPLACEMENT THERAPY" JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 10, no. 5, 1 May 1995 (1995-05-01), pages 697-703, XP002042531 ISSN: 0884-0431 page 697, right-hand column, line 8 -page 698, left-hand column, line 7; tables 2,3 page 698, left-hand column, line 37-45	1-6
X	ADACHI J D: "Osteoporosis-Its Diagnosis, Management and Treatment with New Oral Bisphosphonate Agent, Etidronate" TODAY'S THERAPEUTIC TRENDS, PRINCETON JUNCTION, NJ, US, vol. 14, no. 1, 1996, pages 13-24, XP002092148 ISSN: 0741-2320 page 19, line 5 -page 21, line 8	1-6
X	US 6 008 206 A (DOHI MASAHIKO ET AL) 28 December 1999 (1999-12-28) claims; examples 1-3	1-6
X	US 5 646 134 A (YATES ASHLEY J) 8 July 1997 (1997-07-08) column 4, line 37 -column 6, line 64	1-6
P,X	BAUSS, F. ET AL: "Total administered dose of ibandronate determines its effects on bone mass and architecture in ovariectomized aged rats" JOURNAL OF RHEUMATOLOGY, vol. 29, no. 5, May 2002 (2002-05), pages 990-998, XP009008734 page 991, left-hand column, line 43 -page 991, right-hand column, line 17; table 2 page 995, left-hand column, line 10-18	1-10
	-/-	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WATTS N B: "TREATMENT OF OSTEOPOROSIS WITH BISPHOSPHONATES" RHEUMATIC DISEASES CLINICS OF NORTH AMERICA, W.B. SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 27, no. 1, February 2001 (2001-02), pages 197-214, XP008008277 ISSN: 0889-857X the whole document	1-10
A	TSUN, E.C. AND HECK, A.M.: "Intermittent dosing of alendronate" ANNALS OF PHARMACOTHERAPY, vol. 35, no. 11, November 2001 (2001-11), pages 1471-1475, XP009008718 the whole document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/40234

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0115703	A	08-03-2001	US 6432932 B1	13-08-2002
			AU 741818 B2	13-12-2001
			AU 6406900 A	26-03-2001
			WO 0115703 A1	08-03-2001
			US 2002065252 A1	30-05-2002
			US 2001018431 A1	30-08-2001
WO 0207733	A	31-01-2002	AU 7291601 A	05-02-2002
			WO 0207733 A2	31-01-2002
US 6008206	A	28-12-1999	CA 2200651 A1	21-09-1998
			JP 8092101 A	09-04-1996
			US 5958908 A	28-09-1999
US 5646134	A	08-07-1997	AU 2374895 A	16-11-1995
			AU 3574799 A	19-08-1999
			BG 63102 B1	30-04-2001
			BG 100910 A	31-03-1998
			CA 2188030 A1	02-11-1995
			CN 1146152 A ,B	26-03-1997
			CZ 9603055 A3	11-06-1997
			EP 1197213 A2	17-04-2002
			EP 0756483 A1	05-02-1997
			FI 964213 A	18-10-1996
			HR 950239 A1	30-04-1997
			HU 74911 A2	28-03-1997
			IL 113361 A	30-11-1999
			JP 9512268 T	09-12-1997
			NO 964441 A	18-10-1996
			NZ 284295 A	23-06-2000
			PL 318552 A1	23-06-1997
			RU 2161032 C2	27-12-2000
			SK 133396 A3	07-05-1997
			TW 406021 B	21-09-2000
			US 5972913 A	26-10-1999
			WO 9528936 A1	02-11-1995
			US 5891863 A	06-04-1999
			ZA 9503185 A	27-12-1995

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

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

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Reg. letter

Date of mailing
(day/month/year)

24/09/2003

Applicant's or agent's file reference

8831/CA

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 02/40234

International filing date (day/month/year)

16/12/2002

Priority date (day/month/year)

21/12/2001

Applicant

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/D01).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

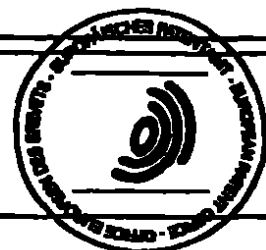
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

FERRO VASCONCELOS M
Tel. (+49-89) 2399 2828



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 8831/CA	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/016)	
International application No. PCT/US 02/ 40234	International filing date (day/month/year) 16/12/2002	Priority date (day/month/year) 21/12/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/663		
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 06/06/2003	Date of completion of this report 19/09/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Telex 523656 epcn d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer SEEGERT K Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US 02/40234

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen métodos para el tratamiento de trastornos de los huesos en mamíferos. Los métodos comprenden un periodo de carga con bifosfonato seguido por un periodo de mantenimiento^T. La dosis de carga diaria es de dos a veinte veces mayor que la dosis de mantenimiento correspondiente. También se describen composiciones y estuches para implementar los métodos descritos en la presente.

T

T

MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE LOS HUESOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a los métodos destinados a aumentar la masa ósea y reducir las fracturas durante el tratamiento de la osteoporosis y otros trastornos metabólicos óseos. Específicamente se refiere a los métodos de tratamiento por medio de la administración de una
10 dosis de carga de un fosfonato activo en el hueso seguida de un régimen de dosificación de mantenimiento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El trastorno metabólico óseo más común es la
15 osteoporosis. La osteoporosis por lo general puede definirse como la reducción de la masa ósea o la atrofia del tejido esquelético por un desequilibrio en el ciclo normal de reabsorción y formación ósea del proceso de renovación. Generalmente existen dos tipos de osteoporosis: primaria y secundaria. La osteoporosis secundaria es producida por un agente o
20 proceso de enfermedad identificable. Por ejemplo, se sabe que los esteroides glucocorticoides inducen la osteoporosis. Véase, por ejemplo, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis, "Recommendations for the Prevention and Treatment

- of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis", *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 44, núm. 7, julio de 2001, páginas 1498-1503© 2001, B.P. Lukert, M.D., F.A.C.P. "Glucocorticoid-Induced Osteoporosis", *Primer in the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Fourth Edition, capítulo 55, páginas 292-296, Publication of the American Society for Bone and Mineral Research, Murray J. Favus, M.D. Editor, Dept of Medicine, The University of Chicago Medical Center, Chicago, Illinois. La osteoporosis es primaria en aproximadamente 85% de los casos. Véase, por ejemplo, Marjorie M. Luckey, M.D., "Evaluation of Postmenopausal Osteoporosis", *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 4th Edition, páginas 273-277, Murray J. Favus, M.D. Editor, Dept of Medicine, The University of Chicago Medical Center, Chicago, Illinois y "Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy" *JAMA*, 14 de febrero de 2001 - Vol. 285, núm. 6, páginas 785-795. La osteoporosis primaria incluye la osteoporosis postmenopáusica, la osteoporosis asociada a la edad (afecta a la mayoría de las personas de más de 70 a 80 años) y la osteoporosis idiopática.

En algunas personas que padecen osteoporosis, la pérdida de tejido óseo es tan importante que produce una falla mecánica de la estructura ósea. En las mujeres que sufren osteoporosis postmenopáusica muchas veces se producen fracturas de los huesos de la cadera y columna vertebral. También puede producirse cifosis (incremento anormal de la curvatura en la columna vertebral torácica). A pesar de que no

se comprende cabalmente la etiología, se cree que muchos factores de riesgo están asociados a la osteoporosis. Estos factores incluyen el peso corporal reducido, la ingesta limitada de calcio, la inactividad física y la deficiencia de estrógeno.

- 5 Se han descrito varias composiciones y métodos para el "tratamiento" de la osteoporosis. Muchos de ellos incluyen el uso de bifosfonatos u otros fosfonatos activos en el hueso. Véase, por ejemplo, J.Y. Reginster y col., "Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis", *Osteoporosis International*, (2000) 11: páginas 83-91.
- 10 Steven T. Harris, MD y col., "Effects of Risedronate Treatment of Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis. A Randomized controlled Trial" *Journal of the American Medical Association*, 13 de octubre de 1999, Vol. 282, núm. 14, páginas 1344-1352.
- 15 Una de las terapias recomendadas para la osteoporosis consiste en la administración continua y cíclica de bifosfonatos en forma individual o en combinación con otros medicamentos como hormona paratiroidea, calcio y vitamina D. Véase, por ejemplo, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis,
- 20 "Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis", *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 44, núm. 7, julio de 2001, páginas 1498-1503 © 2001, J.Y. Reginster y col., "Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with

Established Postmenopausal Osteoporosis", *Osteoporosis International*,
(2000) 11: páginas 83-91, Steven T. Harris, MD y col., "Effects of
Risedronate Treatment of Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women
With Postmenopausal Osteoporosis, A Randomized controlled Trial"
5 *Journal of the American Medical Association*, 13 de octubre de 1999, Vol.
282, núm. 14, páginas 1344-1352.

Sorprendentemente, los solicitantes han descubierto
que la administración de dosis altas de un fosfonato activo en hueso
seguidas de dosis menores de mantenimiento disminuyen el recambio óseo
10 y aumenta la masa ósea más rápidamente reduciendo las fracturas con
mayor velocidad. Esto puede ser especialmente útil para los pacientes que
experimentan un gran recambio óseo como para aquellos que hayan
recibido un trasplante y los que sufren de cáncer.

15 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona métodos para
aumentar la masa ósea y/o reducir las fracturas en las personas que sufren
pérdida ósea. El método comprende los pasos de: (a) administrar una
20 dosis de carga de bifosfonato durante un periodo que varía
aproximadamente entre 7 y 180 días, de preferencia aproximadamente
entre 14 y 60 días y posteriormente (b) administrar una dosis continua de
bifosfonato de mantenimiento. La concentración de bifosfonato en la dosis

de carga comprende aproximadamente entre 2 y 20 veces, de preferencia aproximadamente entre 3 y 10 veces y con una preferencia mayor aproximadamente entre 3 y 5 veces más que la dosis de mantenimiento correspondiente. La dosis de carga se administra durante un período aproximado de 7 a 180 días. Esta dosis se administra por vía oral diariamente o dejando un día mientras que la dosis de mantenimiento puede administrarse diariamente, dos veces por semana, una vez por semana, una vez cada dos semanas, o una vez al mes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los métodos de la presente invención consisten en la administración de una dosis de carga y una dosis de mantenimiento de un fosfonato activo en hueso. Por consiguiente, los compuestos y las composiciones específicas para utilizarse en estos procesos deben ser farmacéuticamente aceptables.

Definiciones

10 Como se utiliza aquí, "administración" significa cualquier método que en la práctica médica adecuada, suministra a la persona tratada los activos utilizados en esta invención de modo que sean eficaces para la construcción ósea. Los activos pueden administrarse por cualquiera de los métodos conocidos, entre ellos por vía oral, por mucosidad dérmica (por
15 ejemplo, cutánea, sublingual, intranasal, y rectal), parenteral (por ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular, intraarticular, intravenosa), en forma tópica (transdérmica), y por inhalación. Por lo tanto, los modos específicos de administración incluyen pero no se limitan a la vía oral, transdérmica, mucosa, sublingual, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea,
20 y cualquier otra aplicación tópica.

Como se utiliza aquí, "dosis de carga" significa la dosis administrada inicialmente a un paciente. La dosis es una cantidad eficaz para obtener los resultados esperados.

Como se utiliza aquí, "período de carga" significa el tiempo durante el cual se administra la dosis inicial a un paciente.

Como se utiliza aquí, "dosis de mantenimiento" significa la dosis administrada a una persona después del período de carga. La dosis es una cantidad eficaz para obtener los resultados esperados.

Como se utiliza aquí, "período de mantenimiento" significa el intervalo de tiempo posterior al período de carga durante el cual se administra a un paciente una dosis continua de bifosfonato de menor dosificación que la dosis de carga.

Como se utiliza aquí, "cantidad segura y eficaz" significa una cantidad lo suficientemente importante como para inducir de manera significativa una modificación positiva de los síntomas y/o condición a tratar en un paciente pero lo suficientemente reducida como para evitar efectos colaterales graves, en una proporción beneficio/riesgo adecuada. La cantidad segura y eficaz variará en función de factores tales como la condición particular tratada, la edad y condición física del paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concomitante, y la forma y régimen de dosificación específicos que se utilizará.

20 Método

El método de la presente invención comprende los pasos de:

T

- (a) administrar una dosis de carga de bifosfonato durante un periodo aproximado ^T que varía entre 7 y 180 días; y

- (b) después del paso (a) administrar una dosis continua de bifosfonato para el mantenimiento.

5

en donde esa dosis de carga es aproximadamente entre dos (2) y veinte (20) veces mayor que la dosis de mantenimiento.

Por consiguiente, el periodo de la dosis de carga consta de un régimen independiente de administración de bifosfonato. El bifosfonato debe administrarse con la frecuencia necesaria dentro del periodo de dosis de carga para producir efecto fisiológico en el paciente ^Ttratado. Por ejemplo, durante el periodo de carga se administra una dosis de bifosfonato por vía oral preferentemente todos los días. Puede ser conveniente administrar un tipo de bifosfonato durante algunos días del tratamiento y otro día un tipo de bifosfonato diferente.

15

Además, después del periodo de carga debe administrarse bifosfonato como mínimo una vez cada tres meses. Sin embargo, puede administrarse diariamente, dejando un día, dos veces por semana, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes, o dejando un mes. Puede ser conveniente administrar un tipo de bifosfonato durante algunos días del tratamiento y otro día un tipo de bifosfonato diferente.

20

El periodo y la frecuencia de dosificación específica necesaria para aumentar la masa neta esquelética del paciente pueda

T

depender de varios factores. Esos factores incluyen, por ejemplo, los
activos específicos utilizados, la cantidad de activos administrados, el
modo de administración (es decir por vía oral o parenteral), la edad y el
sexo del paciente, el trastorno específico a tratar, las terapias
5 concomitantes utilizadas, la salud física general del paciente, el grado de
pérdida ósea en el paciente, y sus hábitos alimentarios.

El régimen terapéutico que utiliza los métodos de esta
invención preferentemente continúa durante como mínimo veinticuatro
meses, aproximadamente. Evidentemente, un régimen terapéutico puede
10 continuar indefinidamente de conformidad con la práctica médica adecuada.

Un método preferido para el tratamiento de trastornos de los
huesos incluye el paso del diagnóstico inicial para determinar la presencia
del trastorno. Por ello, un método preferido de esta invención comprende el
paso de realizar un diagnóstico del paciente para detectar un nivel alto de
15 recambio óseo. Este nivel alto puede determinarse cuando el recambio
óseo es alto y la reabsorción es mayor que la formación ósea. Cuando el
diagnóstico da positivo, la administración de activos se implementa de
conformidad con los métodos de esta invención. Para determinar la
velocidad del recambio óseo puede utilizarse la medición de los
20 marcadores bioquímicos. La remodelación ósea puede confirmarse
mediante histomorfología.

Los diagnósticos adecuados para detectar la osteoporosis
establecida también son bien conocidos en la técnica. Esos métodos

Incluyen la medición de la radiodensidad de las radiografías de esqueleto, tomografía computarizada cuantitativa, absorciometría de fotón único y absorciometría de fotón dual. Algunas técnicas de diagnóstico útiles en la presente se describen en W.A. Peck y col., Physician's Resource Manual on osteoporosis (1987), publicado por National Osteoporosis Foundation (incorporado en la presente como referencia).

Como se utiliza aquí, "fosfonato activo en hueso" (bifosfonato, difosfonato) abarca ácidos, sales, y derivados de los mismos. Los ejemplos no limitantes de bifosfonatos útiles aquí incluyen: ácido 1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etiliden-1,1-bifosfónico (risedronato) como se describe en la patente de los EE.UU. núm. 5,583,122 otorgada a Benedict y col. el 10 de diciembre de 1998, incorporada en su totalidad como referencia en la presente; ácido 4-amino-1-hidroxi-3-metiliden-1,1-bifosfónico (ácido alendronico) como se describe en las patentes de los EE.UU. núm. 4,621,077 otorgada a Rosini y col. el 4 de noviembre de 1988, núm. 4,922,007 otorgada a Kleczykowski y col. el 1 de mayo de 1990 y núm. 5,019,651 otorgada a Kleczykowski el 28 de mayo de 1991, incorporadas en su totalidad como referencia en la presente; ácido 3-amino-1-hidroxi-3-propiliden-1,1-bifosfónico (pamidronato), ácido (4-clorofenil)metan-1,1-difosfónico (tiludronato) como se describe en la patente de los EE.UU. núm. 4,876,248 otorgada a Brellere y col. el 24 de octubre de 1989, incorporada en su totalidad como referencia en la presente; ácido 1,1-diclorometiliden-1,1-difosfónico (clodronato) como se describe en la patente belga núm. 672,205 (1986). Incorporada en su

totalidad como referencia en la presente; ácido cicloheptilaminoetilén-1,1-bifosfónico (clnadronato) como se describe en la patente de las EE.UU. núm. 4,970,335 otorgada a Isomura y col. el 13 de noviembre de 1990, incorporada en su totalidad como referencia en la presente; ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentilamino)propiliden-1,1-bifosfónico (ibandronato) descrito en la patente de las EE.UU. núm. 4,027,814 otorgada el 22 de mayo de 1990, incorporada en su totalidad como referencia en la presente, y ácido 1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)etiliden-1,1-bifosfónico (zolendronato)

Los bifosfonatos preferidos se seleccionan del grupo que está formado por clnadronato, ibandronato, pamidronato, alendronato, clnadronato, tiludronato, zolendronato, clodronato, plitidronato, y las sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos.

La cantidad de bifosfonato a administrar depende de su potencia. La potencia de un bifosfonato específico puede expresarse en términos de su "dosis mínima eficaz" (LED, por sus siglas en inglés) que es la menor dosis de bifosfonato expresada en mgP/kg (miligramos de fósforo en el compuesto por kilogramo de peso del paciente) eficaz por sí sola para inhibir significativamente la reabsorción ósea. Las dosis mínimas eficaces específicas para los bifosfonatos variarán en función de su composición química y método de administración (es decir, por vía oral o parenteral). Cuanto menor es su valor más potente es el bifosfonato y, por lo general, conviene administrar el bifosfonato de alta potencia en dosis menores durante menos días. Asimismo, cuando mayor es su valor menos

potente es el bifosfonato y, por lo general, conviene administrar el bifosfonato de baja potencia en dosis mayores durante más días. En el caso de la administración por vía oral, las dosis mínimas eficaces serían mayores en función de la absorción sistémica del fosfonato. Por lo general, en este caso la absorción varía entre 1% y 10%, aproximadamente. Por ello, típicamente, las dosis mínimas eficaces administradas por vía oral son aproximadamente entre diez y cien veces mayores que las administradas por vía parenteral.

Para determinar las dosis mínimas eficaces de los fosfonatos activos en hueso pueden utilizarse diversos modelos. Estos modelos se describen con más detalle en la patente de los EE.UU. núm. 4,781,406 otorgada a Flora y col. el 2 de agosto de 1988, incorporada en su totalidad como referencia en la presente.

15 Formas de dosificación

El fosfonato activo en el hueso puede administrarse en cualquier composición farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden comprender un activo y un portador farmacéuticamente aceptable. Este tipo de portadores incluye diluyentes de carga sólidos o líquidos o sustancias encapsulantes y mezclas de los mismos, adecuados para administrarse a personas o animales. Como se utiliza aquí, el término "compatible" significa que los componentes de la composición farmacéutica pueden mezclarse con los activos y entre ellos

evitando una interacción que prácticamente reduciría la eficacia de la composición farmacéutica en condiciones normales de uso. Ciertamente, los portadores farmacéuticamente aceptables deben tener la pureza necesaria y una toxicidad lo suficientemente reducida como para administrarse al paciente tratado.

Algunas sustancias que pueden utilizarse como portadores farmacéuticos son: azúcares como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones como almidón de maíz y de papa; celulosa y sus derivados como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; ácido estearico; estearato de magnesio; aceites vegetales como aceite de cacahuate, de semilla de algodón, de ajonjolí, de oliva, de maíz y de teobroma; polioles como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; agar; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución tampón de fosfato; agentes humectantes y lubricantes como lauril sulfato sódico; agentes colorantes; agentes saborizantes; y conservadores. El portador farmacéuticamente aceptable para utilizarse en las composiciones de la presente invención puede incluir otros activos y aditivos farmacéuticos compatibles.

El portador farmacéuticamente aceptable que se utilizará junto con el activo se elige en función de la forma de administración de este último. Si el activo es inyectable, el portador farmacéutico preferido es agua estéril, solución salina fisiológica, o mezclas de las mismas. De preferencia, el pH de esa composición parenteral se ajusta hasta aproximadamente 7.4.

Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para aplicación tópica incluyen aquellos conocidos en la técnica para uso en cremas, geles, cintas, parches y medios similares de aplicación tópica.

La concentración del portador farmacéuticamente aceptable
5 utilizado junto con los activos es la necesaria para proporcionar una relación práctica entre el tamaño y la dosificación. En orden ascendente de preferencia, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden comprender aproximadamente entre 0.1% y 99.9%, entre 5% y 80% y entre 10% y 50% en peso de las composiciones farmacéuticas de la
10 presente invención.

Uno de los métodos preferidos de administración de los bifosfonatos es por vía oral, con una forma de dosificación unitaria (es decir, dosificación que contiene una cantidad de activo conveniente para administrar en una sola dosis de conformidad con la práctica médica
15 adecuada). Las formas de dosificación unitaria del bifosfonato preferidas incluyen tabletas, cápsulas, suspensiones y soluciones que comprenden una cantidad segura y eficaz de activo. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para preparar las formas de dosificación unitaria para su administración por vía oral son bien conocidos en la técnica. Una persona
20 experimentada en la técnica podrá seleccionar fácilmente dichos portadores en función de consideraciones secundarias como el sabor, el costo y la estabilidad en anaquel que no son críticas para el objeto de la presente invención. En orden ascendente de preferencia, las formas de dosificación

T

unitaria del risedronato por vía oral para la dosis de carga consisten aproximadamente de 15mg a 50mg, de 20mg a 40mg y de 25mg a 35mg por día. Las formas de dosificación unitaria por vía oral del fosfonato activo en hueso para la dosis de mantenimiento de preferencia consisten
5 aproximadamente de 2.5 a 15mg por día y con una mayor preferencia, entre 5 y 10. Para el alendronato, la dosis de carga consiste aproximadamente de 15mg a 70mg por día. Con una mayor preferencia, aproximadamente entre 20mg y 50mg y con la máxima preferencia, aproximadamente entre 25mg y 40mg por día. Pueden administrarse dosis equivalentes dejando un día, dos
10 veces por semana, una vez por semana, una vez cada dos semanas o una vez al mes.

Los bifosfonatos preferentemente también se administran por medio de inyección subcutánea en forma de dosificación unitaria. Las formas de dosificación unitaria preferidas para el bifosfonato activo en
15 hueso inyectable incluyen soluciones estériles de agua, soluciones salinas fisiológicas o mezclas de las mismas. El pH de esas soluciones deberían ajustarse hasta aproximadamente 7.4. Las formas de dosificación unitaria del risedronato para la dosis de carga de preferencia consisten aproximadamente de 0.75mg a 15.0mg por mes y con una preferencia
20 mayor, aproximadamente entre 1.5mg y 10mg por mes. Las formas de dosificación unitaria del fosfonato activo en hueso para la dosis de mantenimiento de preferencia consisten aproximadamente de 0.75mg a 6mg por mes y con una preferencia mayor, aproximadamente entre 1.5mg

y 3mg por mes. Puede administrarse una dosificación equivalente cada dos semanas, todos los meses, dejando un mes, o cada tres meses.

Estuches

5 Esta invención también proporciona estuches para implementar de manera conveniente y eficaz los métodos de la misma. Los estuches comprenden una o más dosis unitarias de fosfonato activo en hueso para el período de carga, una o más dosis unitarias del fosfonato activo en hueso para el período de mantenimiento y un medio para facilitar
10 el cumplimiento de los métodos de la presente invención. Los estuches proporcionan un medio conveniente y eficaz para garantizar que el sujeto tratado ingiera la dosificación correcta del activo adecuado con la frecuencia necesaria. El medio de cumplimiento proporcionado por los estuches facilita la administración de los activos de conformidad con un método de esta
15 invención. Esos medios incluyen instrucciones, envases y dispositivos de despacho, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de medios de envase y despacho son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en las patentes de las EE.UU. núm. 4,781,408 otorgada a Flora y col. el 2 de agosto de 1988 y núm. 4,812,311 otorgada a Uchtman el 14^T de marzo de
20 1989, incorporadas en la presente como referencia.

Los ejemplos no limitantes que se incluyen a continuación ilustran las composiciones, el proceso y los usos de la presente invención.

EJEMPLO 1

Una paciente femenina con un peso aproximado de 60kg a quien se diagnosticó osteoporosis postmenopáusica fue tratada con un método de esta invención. Se administró a la paciente 30mg diarios de risedronato por vía oral durante treinta días. Después de esos 30 días, se administraron 35mg de risedronato semanalmente por vía oral durante dos años. A los dos años se hizo una biopsia del hueso de la cresta ilíaca que reveló un aumento en el grosor promedio de la pared de las unidades de remodelación comparado con la biopsia que contenía los valores iniciales.

10

EJEMPLO 2

Un paciente masculino con un peso aproximado de 70kg a quien se diagnosticó cáncer prostático y un recambio óseo alto fue tratado con un método de esta invención. Se administró al paciente 35mg diarios de alendronato durante catorce días. Al final del período, se administró una dosis semanal de mantenimiento de 70mg de alendronato por vía oral durante un año.

15

EJEMPLO 3

Paciente femenina con un peso aproximado de 58kg a quien se diagnosticó osteoporosis inducida por glucocorticoides. Posteriormente se trató a la paciente con un método de la presente invención. Se administró a la paciente 30mg diarios de risedronato por vía oral durante

20

T

30 días. Al finalizar ese periodo se administró una dosis de mantenimiento de 35mg por vía oral cada dos semanas durante tres años.

EJEMPLO 4

5 Paciente masculino con un peso aproximado de 67kg a quien se administró por vía intravenosa un total de 9mg divididos en dos dosis semanales iguales (4.5mg por semana el día 1 y 8) de risadronato. Después de la dosis de mantenimiento de 3mg administrada el día 29 (posterior a la primera dosis de carga) se administró 3mg mas por medio a
10 partir de ese día 29.

 Mientras se han descrito modalidades particulares de la presente invención será evidente para los experimentados en la técnica que pueden efectuarse diversos cambios y modificaciones de la invención sin apartarse del espíritu y alcance de la misma. Con las reivindicaciones
15 adjuntas se pretende cubrir todas las modificaciones que quedan dentro del alcance de esta invención.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1. Un estuche para tratar el aumento en la masa ósea de conformidad con un régimen que comprende dosis^T unitarias de bifosfonatos para un periodo de carga y dosis unitarias de bifosfonato para un periodo de mantenimiento posterior a dicho periodo de carga.

 2. Un estuche de conformidad con la Reivindicación 1,
10 caracterizado además porque comprende medios para facilitar el cumplimiento.

 3. Un estuche de conformidad con la Reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el periodo de dosis de carga varía aproximadamente entre 7 y 180 días.

15 4. Un estuche de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el bifosfonato se selecciona del grupo que está formado por risedronato, alendronato ácido, pamidronato, tiludronato, clodronato, clnadronato, ibandronato, zolendronato, y sales y ésteres de los mismos.

20 5. Un estuche de conformidad con la Reivindicación 19, caracterizado porque el bifosfonato es risedronato o ácido alendrónico.

 6. Un estuche de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque las dosis unitarias de

24

bifosfonato del período de carga son 2 a 20 veces mayores que las dosis unitarias de bifosfonato del período de mantenimiento.

7. El uso de bifosfonato para fabricar ^Tun estuche farmacéutico que facilita el tratamiento destinado a aumentar la masa ósea de conformidad con los pasos que comprenden:

- a. administrar una carga de bifosfonato durante un periodo aproximado que varía entre 7 y 180 días; y
- b. después del paso (a) administrar una dosis de bifosfonato continua de mantenimiento caracterizada porque la dosis de carga es de aproximadamente dos a veinte veces mayor que la dosis de mantenimiento. ^T

8. El uso de conformidad con la Reivindicación 7, caracterizado porque el bifosfonato se selecciona del grupo que está formado por:

risedronato, ácido alendrólico, pamidronato, tiludronato, clodronato, clnadronato, ibandronato, zolendronato, y sales y ésteres de los mismos.

9. Uso de bifosfonato para fabricar un medicamento para el tratamiento destinado a aumentar la masa ósea de conformidad con los pasos de:

- a. administrar una carga de bifosfonato durante un periodo aproximado que varía entre 7 y 180 días; y ^T

T

h. después del paso (a) administrar una dosis de
bifosfonato continua de mantenimiento
caracterizada porque la dosis de carga es de
aproximadamente dos a veinte veces mayor que la
dosis de mantenimiento.

5

10. Uso de conformidad con la Reivindicación 9,
caracterizado porque el nivel de la dosis de carga es 2 a 20 veces mayor
que la dosis de mantenimiento.

T

T

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO: RADICADOR

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.
- Descripción de la invención
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas

()

()

()

()

()

COMPLETA

()

INCOMPLETA

()

()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representación gráfica o 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 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

Claudia M Nova

Fecha

PROTOCOLO No.

Nº 15698

SOLICITANTE: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY.

DOMICILIO: CINCINNATI, OHIO, U.S.A.

APODERADO: JUDITHA ESCOBAR URIBE y/o
IGNACIO ESCOBAR URIBE y/o
LUIS PATIÑO LEYVA y/o
MAURICIO PATIÑO BONNET.

FOLIOS: Del 79.494 al 79.499

FECHA DE PRESENTACION: FEBRERO 24 de 1995

REPRESENTANTE LEGAL: LOS MISMOS

FACULTAD DE DESISTIR: SI

FACULTAD DE SUSTITUIR: SI

FECHA DE OTORGAMIENTO: SEPTIEMBRE 19 de 1994

Nº 79494

ESCOBAR & PATIÑO

ABOGADOS

248 1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

RECEIVED
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS
BOGOTA, D.C.
1979

E. S. D.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, vecina de Bogotá, identificada como aparece al pie de mi firma, solicito a usted se sirva ordenar a quien corresponda, se PROTOCOLICE el poder de la sociedad THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, domiciliada en One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio, Estados Unidos de América, del cual acompaño fotocopia debidamente autenticada.

Señor Superintendente,

Jimena Escobar Uribe

JIMENA ESCOBAR URIBE.-

C.C.# 39.779.452 de Usaquén.

T.P. No. 68.228.

tn.-

Los abajo firmados, JACOBUS C. RASSER, obrando en nombre y representación de THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, ORGANIZADA BAJO LAS LEYES DEL ESTADO DE OHIO, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.- con domicilio en ONE PROCTER & GAMBLE PLAZA, CINCINNATI, OHIO, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

The undersigned, JACOBUS C. RASSER, on behalf of THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, a corporation organized under the laws of the State of Ohio, United States of America

NO 79495

nombramos por el presente a: JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR URIBE y/o LUIS PATIÑO LEYVA y/o MAURICIO PATIÑO BONNET

hereby appoint: JIMENA ESCOBAR URIBE and/or IGNACIO ESCOBAR URIBE and/or LUIS PATIÑO LEYVA and/or MAURICIO PATIÑO BONNET

con oficinas en SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA, EN LA CALLE RERA 11 A No. 94-76 (OFICINA 305).

with offices in SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C., REPUBLIC OF COLOMBIA, CARRETA 11 A No. 94-76 (OF. 305).

nuestros representantes legales y verdaderos en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del Artículo 543 del Decreto 410 de 1971.

our true and legal representatives in Colombia, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of Article 543 of Decree 410 of 1971.

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

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

Asimismo, facultamos a JIMENA ESCOBAR URIBE.-

We also authorize JIMENA ESCOBAR URIBE.-

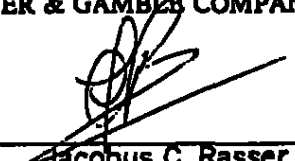
para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para substituir el presente.

to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Dado y firmado este día 19 de SEPTIEMBRE 1994.-

Given and signed this 19th day of September 1994

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

BY: 
Jacobus C. Rasser
Assistant Secretary

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

**CERTIFICADO NOTARIAL
(SOCIEDAD)**

Estados Unidos de América)
Estado de Ohio) SS:
Condado de Hamilton)

Hoy 19 del mes de Septiembre de 1994,
compareció

Jacobus C. Rasser

a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior
documento, y quien debidamente juramentado declaró
y dijo que él es el

* SECRETARIO ASISTENTE, de The
PROCTER & GAMBLE COMPANY

la compañía nombrada en el documento que antecede, una
sociedad debidamente organizada y existente conforme a
las leyes del Estado de Ohio

Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de Cincinnati,
Condado de Hamilton, Estado de Ohio,
Estados Unidos de América y legalmente constituida para un
período de duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder;
que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y
en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial
de ella; y que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación
firmados en Cincinnati, Estado de Ohio,
con fecha 19 de Julio de 1993, certifica que de
conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior
declaración juramentada es prueba suficiente de que los
hechos sobre que ella versa son ciertos or verdaderos,
de lo cual da fe.

**NOTARIAL CERTIFICATE
(CORPORATION)**

United States of America)
State of Ohio) SS:
County of Hamilton)

On this 19 day of September 1994,
personally came

Jacobus C. Rasser

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me duly
sworn did depose and say that he is the

Assistant Secretary
of

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY,

the Company named within,
a Corporation organized and existing
under the laws of the State of Ohio,
Ohio,

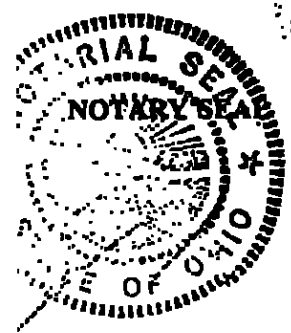
United States of America, domiciled
in the City of Cincinnati, County of Hamilton,
State of Ohio, United States of America, and legally
constituted for a period of tenure not yet expired;
that the deponent is authorized by said Company to confer
this Power of Attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said Corporation is
the corporate seal thereof; and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the corporate
purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the Articles of
Incorporation of said Corporation executed at CINCINNATI
State of OHIO, under date of JULY 19, 1993
and hereby certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts
therein contained are true, which he attests.

Notary Public (Notario Público)



Anne M. Angilella
ANNE M. ANGILELLA
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires June 14, 1997



3
50

N^o 79496

N. 059

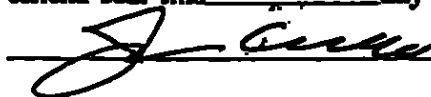
THE STATE of OHIO
COUNTY OF HAMILTON

Form 729

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

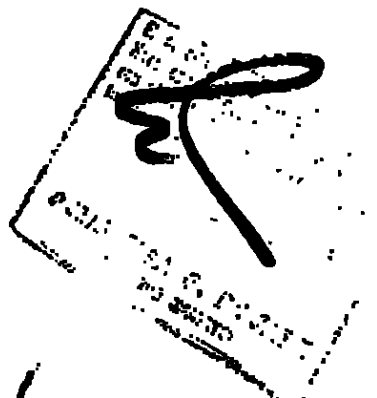
ANNE M. ANGILELLA Esq., whose name is subscribed to the attached certificate of
NOTARY PUBLIC duly commissioned and sworn an of taking said acknowledgment, proof or affidavit a
acknowledgment, proof or affidavit, was at the timed residing in said county, and was, as such, an officer
of said state, duly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

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my
official seal this 28th day of OCTOBER, 1994



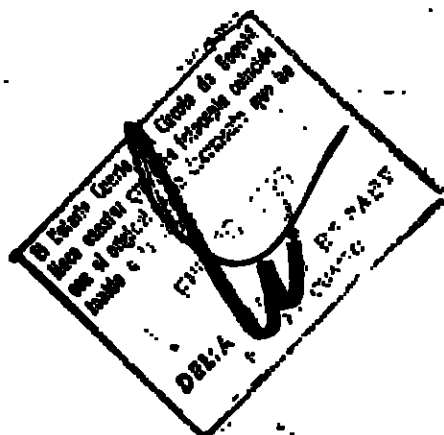
JAMES CISSELL

Clerk of Common Pleas Court, Hamilton County, Ohio



100-100000-100000
 100-100000-100000
 100-100000-100000

100-100000-100000
 100-100000-100000
 100-100000-100000





Consulado General de Colombia

500 NORTH MICHIGAN AVENUE, SUITE 2040
CHICAGO, ILLINOIS 60611-3703

T (312) 923-1196 FAX (312) 923-1197

No. 4097

Chicago, NOV 28 1994

No 79497

La suscrita Cónsul General de Colombia, CERTIFICA que el (la) señor (a)

Javier Pineda
de la C&T

, quien como Representante

, autenticó la firma del signatario del

poder precedente, ejerció en la fecha las funciones indicadas y su firma

corresponde a la registrada en este Consulado; que la compañía

The Procter & Gamble Company es una sociedad

constituida de acuerdo con la leyes de Estados Unidos

de Ohio

y cumple su objeto conforme a las mismas;

que el (a) señor (a) Jacobus P. Fasser, quien en a

carácter de Representante Auténtico de la citada

compañía confiere el poder precedente, es su representante legal en este país.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

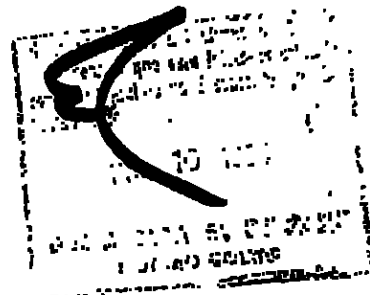
PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

US\$ 6.00 (Seis dólares)

PAGADOS DERECHOS CONSULARES

US\$ 15.00 (Quince dólares)

[Firma]
HILDA CABALLERO DE RAMIREZ
Cónsul General de Colombia



52⁵
№ 70498

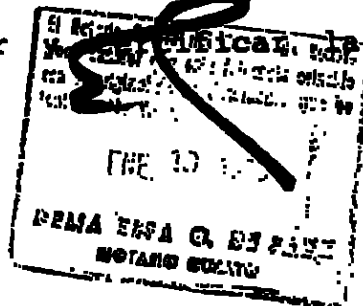
Traducción oficial del inglés de la autenticación de la firma de la Notaria Pública Anne M. Angilella, quien suscribe la Certificación Notarial adjunta al Poder de la compañía THE PROCTER & GAMBLE COMPANY dado y firmado el día 19 de Septiembre de 1994, documento el cual lleva el sello de legalización No. 193267 del Ministerio de Relaciones Exteriores fechado en Santafé de Bogotá, D.C., el día 21 de Diciembre de 1994 y firmado por el Jefe de Legalizaciones (firma ilegible).

No. 059

ESTADO DE OHIO

CONDADO DE HAMILTON

Yo, James Cissell, Secretario de la Corte de Causas Comunes, la cual es una corte de registro para el condado mencionado arriba y por ley tiene un sello, certifico mediante el presente documento que ANNE M. ANGILELLA, cuyo nombre aparece suscrito al CERTIFICADO NOTARIAL adjunto estaba debidamente comisionada y juramentada para tomar dicho reconocimiento, prueba o declaración, residía en el mencionado condado en el momento de tomar dicho reconocimiento, prueba o declaración y era una funcionaria de dicho estado debidamente autorizada por las leyes de éste para tomar y certificar dicho reconocimiento, prueba o declaración, así como también para tomar



14 de mayo 5

Nº 79499

536

reconocimiento de actas y de tros instrument s escritos
que han de ser registrados en dicho estado;

Y certifico que sus actos oficiales son dignos de toda fe
y crédito; y certifico además que conozco bien su letra
manuscrita y estoy convencido de que la firma suscrita al
certificado adjunto es su firma genuina.

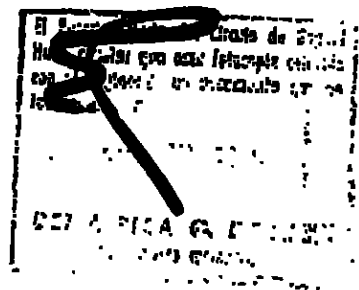
Certifico por último que en este estado no se requiere
el registro de la impresión del sello del notario.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL he colocado aquí abajo mi firma
y mi sello oficial el día de hoy, 28 de Octubre de 1994.

JAMES CISSELL

(Sello Oficial y Firma)

mi índice 5





54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2010/

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 95002495 000001

Folios: 1

Sancti Spiritus D.C.,

Fecha (AMD): 1995-02-21 11:27:25

Tramite : 015 PROTOCOLOS 1 REGISTRO 034 RESPUESTA

Dependencia: 2010 DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

Doctor (a):

JIMENA ESCOBAR URIBE

CARRERA 11A No. 94-76 OFICINA 305

SANCTI SPIRITUS D.C.

ASUNTO: **No. RADICACION:** **95 002495**
FECHA: **24 DE ENERO DE 1995.**
TRAMITE: **015 PROTOCOLOS**
ACTUACION: **034 RESPUESTA**
FOLIOS: **001**

PODERDANTE: **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**

APODERADO: **JIMENA ESCOBAR URIBE Y OTROS**

FECHA DE OTORGAMIENTO: **19 DE SEPTIEMBRE DE 1994**

NUMERO DE PROTOCOLO: **15.698**

Apreciado (a) doctor (a):

En atención a su solicitud de protocolización del documento de poder identificado en la referencia, me permito informarle que este ha sido incorporado al protocolo de la entidad bajo el número arriba indicado.

Cordialmente,

Copia: C.C. y C.C. para info.

OMAR ALBERTO CARRILLO MARTINEZ
Jefe - Division Signos Distintivos

bett

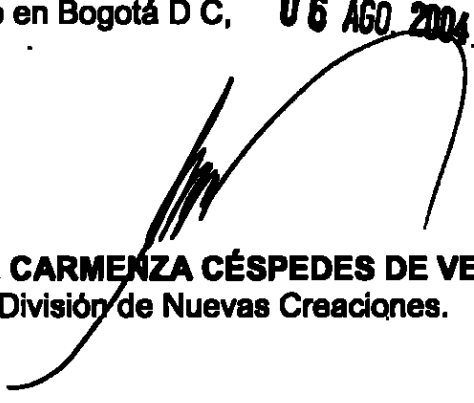
2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
The Procter & Gamble Company

REFERENCIA:	Radicación N°	04-58910
	Solicitud internacional	PCT/US02/40234
	Fecha inicio fase nacional	21/07/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1082
	Folios	001

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

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, **06 AGO 2004**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.