

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-014339- -00000-0000

Fecha: 2014-01-24 15:46:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: METABOLITOS DE TRANS-C LOMIFENO Y USOS DE LOS MISMOS

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C07C 217/18

71. SOLICITANTE: REPROS THERAPEUTICS INC.

DOMICILIO: Texas, Estados Unidos de América

74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	de radicación
		
	No. 14-014339- -00000-0000	
	Fecha: 2014-01-24 15:46:18	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
	Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
	Act. 411 PRESENTACION	Folios: 44

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/US2012/049451	Fecha 03 de Agosto de 2012
	Publicación Internacional No.	WO 2013/020017 A1	Fecha 07 de Febrero de 2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
	METABOLITOS DE TRANS-CLOMIFENO Y USOS DE LOS MISMOS		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07C 217/18		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	REPROS THERAPEUTICS INC.		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN: 2408 Timberloch Place, Suite B-7 The Woodlands, No. TELÉFONO:		
	CIUDAD: Texas 77380, LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América		
	PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América		
7	INVENTOR (ES)		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. PODOLSKI,	Joseph, S.	Estadounidense
	2.WIEHLE,	Ronald, D.	Estadounidense
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	DIRECCIÓN	CIUDAD	ESTADO
	1.3 Pebble Hollow Court,	The Woodlands,	Texas 77381,
	2.13903 Viewfield Court,	Houston,	Texas 77059,
			PAÍS RESIDENCIA
			Estados Unidos de América
			Estados Unidos de América
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)		
	☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	LÓPEZ DÍAZ	SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
	DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO 6181088
	CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO
	PAÍS	Colombia	ELECTRÓNICO
			notificaciones@clarkemodet.com.co.
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
	Estados Unidos de América	US	61/515.278
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2011/08/04

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 14-001284 14-007036	Fecha 08/01/2014 23/01/2014
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios: 31		9. ☒ Poderes, si fuera el caso, y <u>sustitución</u>	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 22		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. Regla 4.17	
3. ☒ Dibujos y/o figuras Nº folios: 2		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

METABOLITOS DE TRANS-CLOMIFENO Y USOS DE LOS MISMOS**CAMPO DE LA INVENCION**

Esta solicitud reivindica el beneficio, bajo 35 USC
5 119(e), de la Solicitud de Patente Provisional de Estados
Unidos No. 61/515,278, presentada el 4 de agosto de 2011, los
contenidos completos de la cual se incorporan aquí por
referencia.

La presente invención se refiere a metabolitos de
10 trans-clomifeno en forma sustancialmente puro, composiciones
farmacéuticas que comprenden los mismos y métodos para tratar
diversos trastornos dependientes de hormonas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 El clomifeno es un modulador selectivo del receptor
de estrógeno relacionado con tamoxifeno. El clomifeno se une
a los receptores de estrógeno y bloquea la retroalimentación
normal de estrógenos en el hipotálamo y subsecuente
retroalimentación negativa en la hipófisis. Esto conduce a
20 incrementos de hormona luteinizante (LH) y hormona
estimulante de folículos (FSH). En los hombres, estos niveles
incrementados de gonadotropinas estimulan las células de
Leydig de los testículos y dan como resultado en la
producción de mayores niveles de testosterona. Por ejemplo,
25 Tenover et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 64:1103, (1987) y
Tenover et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 64:1118 (1987)
encontraron incrementos de FSH, LH en hombres tanto jóvenes
como ancianos después del tratamiento con clomifeno. También
encontraron incrementos de testosterona libre y total en
30 hombres con los hombres jóvenes mostrando incrementos

000002

significativos.

En mujeres, el clomifeno está aprobado actualmente como una mezcla de isómeros tanto cis como trans, el isómero cis está presente de aproximadamente 30% a 50% (Manual Merck) para la inducción de la ovulación en mujeres anovulatorias. Los incrementos de LH y FSH en mujeres anovulatorias después de la administración de clomifeno dan como resultado en el crecimiento folicular y finalmente la ovulación. El fármaco se recomienda que sea administrado durante 5 días a una dosis de hasta 100 mg al día.

Ernst et al., J. Pharmaceut. Sci. 65:148 (1976), han mostrado que el clomifeno es una mezcla de dos isómeros geométricos que son referidos como cis,-Z-, clomifeno (cis-clomifeno o zuclofifeno) y trans-,E-, clomifeno, (trans-clomifeno o enclomifeno). De acuerdo con Ernst, et al. el trans-clomifeno HCl tiene un punto de fusión de 149°C-150.5°C, mientras que el cis-clomifeno HCl tiene un punto de fusión de 156.5°C-158°C. Ernst et al. también han señalado que (el isómero trans) es antiestrogénico (AE), mientras que el isómero cis es la forma más potente y más estrogénica y también se ha informado que tienen actividad antiestrogénica. Los autores atribuyen el efecto del fármaco en la actividad ovulatoria a ambas formas estableciendo que la mezcla es más efectiva que el trans-clomifeno solo. El isómero trans ayuda a la ovulación al nivel del hipotálamo. El isómero estrogénico cis-clomifeno contribuye a la ovulación mejorada en otra parte en la trayectoria fisiológica que conduce a la ovulación. También se informó que los isómeros tienen diferente vida media in vivo. Se ha informado que el isómero cis deja los niveles en sangre

000003

residual en más de un mes después de una dosis única.

El clomifeno se ha asociado con numerosos efectos secundarios incluyendo: visión borrosa, malestar abdominal, ginecomastia, tumores testiculares, sofocos vasomotores, náuseas, y dolores de cabeza. Además, otros estudios sugieren que el clomifeno posee efectos de mejoría tanto genotóxicos como tumorales. El resultado neto de estas observaciones es que el clomifeno, en su formato actual, que tiene entre 30% y 50% del isómero cis, sería inaceptable para la terapia crónica en hombres para el tratamiento de la deficiencia de testosterona.

La administración oral de isómero trans de clomifeno (trans-clomifeno o enclomifeno) ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de una panoplia de trastornos que varían de hipogonadismo secundario en hombres a la inducción de la ovulación en mujeres anovulatorias. Sin embargo, el metabolismo de primer paso del fármaco por el hígado requiere que dosis relativamente altas sean administradas oralmente para lograr el efecto terapéutico. Un avance significativo en la técnica resultaría si se descubrieran metabolitos activos de trans-clomifeno.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona metabolitos de trans-clomifeno sustancialmente puros y sales de los mismos, preferiblemente la sal de citrato. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un metabolito de trans-clomifeno sustancialmente puro o una sal del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se relaciona con

000004

métodos para el tratamiento y/o prevención de trastornos que son mejorados por la administración de una cantidad efectiva de trans-clomifeno. En otras palabras, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de cualquier

5 trastorno el cual se puede tratar con trans-clomifeno, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un metabolito de trans-clomifeno sustancialmente puro o composición farmacéutica que comprende el mismo a un paciente en necesidad del tratamiento.

10 Los ejemplos de trastornos que son mejorados por la administración de una cantidad efectiva de trans-clomifeno (y por lo tanto, los cuales se pueden tratar de acuerdo con la presente invención) incluyen, sin limitación, hipogonadismo secundario, diabetes tipo 2, colesterol elevado,

15 triglicéridos elevados, emaciación, lipodistrofia, infertilidad femenina y masculina, hipertrofia benigna de la próstata, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de útero y cáncer de ovarios.

20

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIG. 1 es un gráfico representativo de los perfiles de testosterona en suero total secretora normal en hombres saludables (jóvenes y ancianos).

La FIG. 2 muestra la estructura química de trans-

25 clomifeno.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Mientras que la presente invención es capaz de ser incorporada en diversas formas, la descripción a continuación

30 de varias modalidades se hace con el entendimiento de que la

000005

presente descripción será considerada como una
ejemplificación de la invención, y no se pretende limitar la
invención a las modalidades específicas ilustradas. Los
encabezados se proporcionan solamente para conveniencia y no
5 serán contruidos para limitar la invención en modo alguno.
Las modalidades ilustradas bajo cualquier encabezado se
pueden combinar con las modalidades ilustradas bajo cualquier
otro encabezado.

Se entenderá que cualquier intervalo, relaciones e
10 intervalos de relaciones que se pueden formar por cualquiera
de los números o datos presentes en la presente representan
modalidades adicionales de la presente invención. Esto
incluye intervalos que se pueden formar que incluyen o no un
límite superior y/o inferior infinito. En consecuencia, la
15 persona experta apreciará que muchas de relaciones,
intervalos e intervalos de relaciones se pueden derivar
inequívocamente de los datos y números presentados en la
presente y todos representan modalidades de la invención.

Antes de que los presentes compuestos,
20 composiciones y métodos se divulguen y describan, se
entenderá que la terminología utilizada en la presente es con
el propósito de describir modalidades particulares solamente
y no se pretende que sea limitante. Cabe señalar que, tal
como se utiliza en la presente especificación y las
25 reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "uno" y
"el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto
indique claramente lo contrario.

Definiciones

30 El término administración "oral" significa que el

000006

agente activo está en una formulación diseñada para ser ingerida, es decir, diseñada para ser suministrada al sistema gastrointestinal para la absorción.

El término "dosis efectiva" significa una cantidad
5 del componente activo de la composición suficiente para tratar una afección particular.

El término "tratar" o "tratamiento" como se utiliza en la presente se refiere a cualquier tratamiento de cualquier trastorno o enfermedad dependiente de la
10 progesterona, e incluye, pero no se limita a, inhibición del trastorno o enfermedad deteniendo el desarrollo del trastorno o enfermedad; alivio del trastorno o enfermedad, por ejemplo, causando la regresión del trastorno o enfermedad, o alivio de la afección causada por la enfermedad o trastorno, aliviando
15 los síntomas de la enfermedad o trastorno.

El término "prevenir" o "prevención", con relación a un trastorno o enfermedad dependiente de la progesterona, significa la prevención del comienzo del desarrollo del trastorno o enfermedad si ninguno ha ocurrido, o prevención
20 del desarrollo adicional del trastorno o enfermedad si el trastorno o enfermedad ya estuvo presente.

El término "sustancialmente puro" significa un compuesto de la presente invención que tiene una pureza mayor que aproximadamente 80%, preferiblemente mayor que
25 aproximadamente 90%, más preferiblemente mayor que 95% y muy preferiblemente que tiene una pureza mayor que aproximadamente 99% como se mide por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se
30 refiere a una sal preparada a partir de un ácido inorgánico u

000007

orgánico no tóxico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, y fosfórico. Los ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácidos orgánicos alifáticos, aromáticos, carboxílicos, y sulfónicos incluyendo, pero no limitados a, ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, fumárico, glucónico, isetiónico, láctico, málico, mucico, tartárico, para-toluenosulfónico, glicólico, glucurónico, maleico, furoico, glutámico, benzoico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metansulfónico, etansulfónico, pantoténico, bencensulfónico, esteárico, sulfanílico, algínico, y galacturónico. Una sal preferida es la sal de citrato.

En diversas modalidades, la presente invención proporciona metabolitos de trans-clomifeno en forma sustancialmente puro. Los metabolitos se pueden purificar a partir de una fuente apropiada o se pueden producir sintéticamente en una forma purificada y aislada. Por ejemplo, los metabolitos de la invención se pueden identificar y aislar o separar de tejidos o fluidos corporales de un animal de prueba después de la administración de trans-clomifeno. Alternativamente, los metabolitos de la invención se pueden identificar y aislar a partir de hepatocitos de animales después de la incubación con trans-clomifeno.

En un aspecto, el metabolito puede resultar de la acción de las enzimas del hígado de la familia de citocromo P450 (CYP). El metabolismo de agentes orales es a menudo debido a la acción de estas enzimas las cuales residen en los

000008

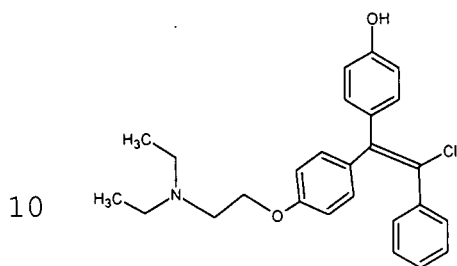
hepatocitos del hígado. Tal metabolismo de "primer paso", en el cual los fármacos pasan desde el intestino a través del hígado antes de su distribución al cuerpo, representa una barrera potencial para la transferencia de agentes farmacéuticos activos desde el tracto digestivo a la corriente sanguínea. Las enzimas de CYP caen en distintas clases y tienen miembros análogos en todos los mamíferos.

En diversas modalidades, la presente invención proporciona un metabolito de trans-clomifeno producido por la acción catalítica de un miembro de la familia CYP2 o CYP3. En modalidades preferidas, el metabolito se produce principalmente a través de la acción catalítica de CYP2D6 y/o CYP3A4 y/o CYP3A5.

En una modalidad, la presente invención proporciona un metabolito de trans-clomifeno que tiene una fórmula química seleccionada de: C₂₆H₂₉NO₄; C₂₇H₃₁NO₃; C₂₆H₃₀NO₃Cl; C₃₂H₃₆NO₈Cl; C₂₆H₃₀NO₃Cl; C₂₇H₃₀NO₃Cl; C₃₂H₃₆NO₈Cl; C₂₆H₂₈NO₃Cl; C₃₆H₄₃N₄O₇SCl; C₂₆H₃₀NO₃Cl; C₃₆H₄₃N₄O₇SCl; C₂₇H₃₁NO₃; C₂₄H₂₄NO₂Cl; C₂₆H₂₈NO₂Cl; C₂₇H₃₀NO₃Cl; C₂₇H₃₀NO₆ClS; C₂₆H₂₈NO₃Cl; C₂₆H₂₈NO₇Cl; C₂₆H₂₈NO₂Cl; C₂₇H₃₀NO₃Cl; C₂₄H₂₄NOCl; C₂₆H₂₈NO₂Cl; y C₂₄H₂₄NO₂Cl.

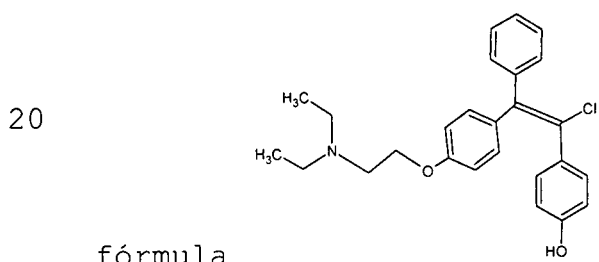
En una modalidad preferida, el metabolito de trans-clomifeno tiene una fórmula química seleccionada de: C₂₆H₃₀NO₃Cl, C₂₆H₂₈NO₂Cl, C₂₇H₃₀NO₃Cl, y C₂₄H₂₄NOCl.

En una modalidad particularmente preferida, la presente invención proporciona un metabolito de trans-clomifeno sustancialmente puro, 4-hidroxi-trans-clomifeno (o 4-OH-trans-clomifeno) producido por la acción catalítica de CYP2D6 que tiene la fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Este metabolito se forma por 4-hidroxilación en la posición para del anillo de fenilo de trans-clomifeno.

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona un metabolito de trans-clomifeno sustancialmente puro, 4'-hidroxi-trans-clomifeno (o 4'-OH-trans-clomifeno), producido por la acción catalítica de CYP2B6 que tiene la

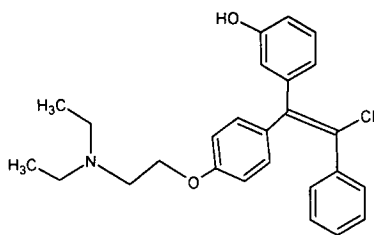


fórmula y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Este metabolito se forma por 4'-hidroxilación en la posición para del anillo de fenilo de trans-clomifeno.

000010

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un metabolito de trans-clomifeno sustancialmente puro, 3-hidroxi-trans-clomifeno (o 3-OH-trans-clomifeno), producido por la acción catalítica de CYP3A4 o CYP3A5 que

5

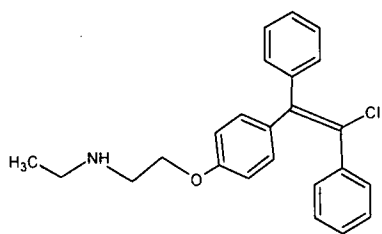


tiene la fórmula y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

En otra modalidad particularmente preferida, la presente invención proporciona un metabolito de trans-clomifeno sustancialmente puro, N-desetil-trans-clomifeno, producido por la acción catalítica de CYP3A4 o CYP3A5 que

15

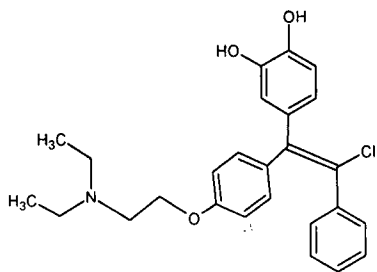


tiene la fórmula y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Este metabolito se forma por N-desalquilación de un grupo etilo a partir de trans-clomifeno.

20

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un metabolito de trans-clomifeno sustancialmente puro, 3,4-dihidroxi-trans-clomifeno, producido por la acción catalítica secuencial de CYP3A4/5 y CYP2D6 que tiene la

25

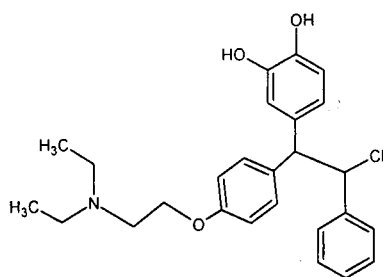


Fórmula y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30

000011

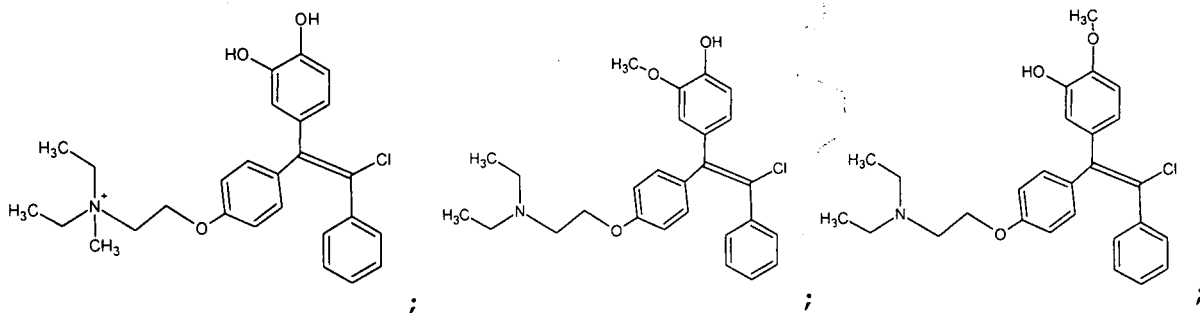
En una modalidad preferida relacionada, el metabolito producido por la acción secuencial de CYP3A4/5 y CYP2D6 se modifica adicionalmente de modo que un doble enlace se reduce. En consecuencia, la presente invención también
 5 proporciona un metabolito de trans-clomifeno sustancialmente



10 puro que tiene la fórmula

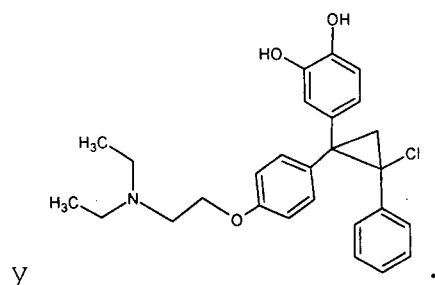
(C₂₆H₃₀N₃O₃Cl).

En otra modalidad preferida relacionada, el metabolito producido por la acción secuencial de CYP3A4/5 y CYP2D6 son mono-metilado. En consecuencia, la presente invención también proporciona un metabolito de trans-clomifeno sustancialmente puro que tiene la fórmula química
 15 C₂₇H₃₀N₃O₃Cl. El metabolito mono-metilado puede tener cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:



20

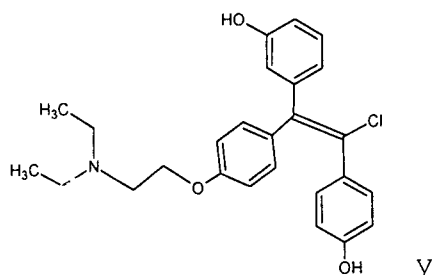
25



y

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona un metabolito de trans-clomifeno sustancialmente
 30 puro producido por la acción catalítica secuencial de

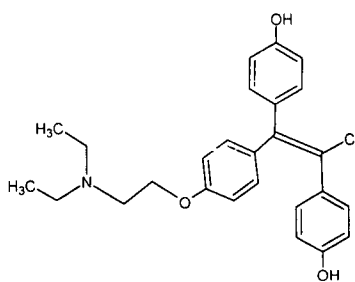
000012



5 CYP3A4/5 y CYP2B6 que tiene la fórmula
sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra modalidad preferida, la presente invención
proporciona un metabolito de trans-clomifeno sustancialmente
puro producido por la acción catalítica secuencial de CYP2D6

10



y CYP2B6 que tiene la fórmula y sales

15 farmacéuticamente aceptables del mismo.

En diversas modalidades, la presente invención
también proporciona composiciones farmacéuticas que
comprenden uno o más metabolitos de trans-clomifeno o sales
de los mismos como se describe y un portador
20 farmacéuticamente aceptable, que se puede utilizar en los
métodos descritos en la presente.

En diversas modalidades, la presente invención
también proporciona el uso de un metabolito de trans-
clomifeno o sal del mismo (o composición farmacéutica que
25 comprende el mismo) en el tratamiento de un trastorno
receptivo a trans-clomifeno en un paciente.

En una modalidad, se proporciona un método para
elevar los niveles de testosterona que comprende administrar
una cantidad efectiva de un metabolito de trans-clomifeno o
30 sal del mismo (o composición farmacéutica que comprende el

000013

mismo) a un paciente en necesidad de tal tratamiento. En una modalidad relacionada, se proporciona un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con la deficiencia de testosterona, incluyendo, sin limitación, oligospermia, azoospermia, emaciación y depresión. El uso de trans-clomifeno para elevar los niveles de testosterona en un mamífero se describe en la Patente de Estados Unidos No. 7,759,360, el contenido completo de la cual se incorpora aquí por referencia, en particular, en la columna 4, línea 51 a columna 6, línea 5. En una modalidad preferida, el metabolito de trans-clomifeno es 4-OH-trans-clomifeno. En otra modalidad preferida, el paciente es un humano masculino con hipogonadismo secundario.

En una modalidad relacionada, se proporciona un método para el tratamiento de hipogonadismo secundario en un humano masculino, que comprende administrar una cantidad efectiva de un metabolito de trans-clomifeno o sal del mismo (o composición farmacéutica que comprende el mismo) a un paciente en necesidad de tal tratamiento. En una modalidad preferida, el metabolito de trans-clomifeno es 4-OH-trans-clomifeno.

En otra modalidad, se proporciona un método para disminuir los niveles de colesterol, que comprende administrar una cantidad efectiva de un metabolito de trans-clomifeno o sal del mismo (o composición farmacéutica que comprende el mismo) a un paciente en necesidad de tal tratamiento. El uso de trans-clomifeno para disminuir los niveles de colesterol se describe en la Patente de Estados Unidos No. 7,368,480, el contenido completo de la cual se incorpora aquí por referencia, en particular, en la columna

000014

4, línea 66 a columna 6 línea 10. En una modalidad preferida, el metabolito de trans-clomifeno es 4-OH-trans-clomifeno. En otra modalidad preferida, el paciente es un humano masculino con hipogonadismo secundario.

5 En otra modalidad, se proporciona un método para el tratamiento y/o prevención de una afección seleccionada del grupo que consiste de hipertrofia benigna de la próstata, cáncer de próstata y triglicéridos elevados que comprende administrar una cantidad efectiva de un metabolito de trans-
10 clomifeno o sal del mismo (o composición farmacéutica que comprende el mismo) a un paciente en necesidad de tal tratamiento. El uso de trans-clomifeno para el tratamiento de hipertrofia benigna de la próstata, cáncer de próstata y triglicéridos elevados se describe en la Publicación de
15 Solicitud de Patente de Estados Unidos No. 2008/0242726, el contenido completo de la cual se incorpora aquí por referencia, en particular, en la página 3, párrafo [0030] a la página 4, párrafo [0041]. En una modalidad preferida, el metabolito de trans-clomifeno es 4-OH-trans-clomifeno. En
20 otra modalidad preferida, el paciente es un humano masculino con hipogonadismo secundario.

 En otra modalidad, se proporciona un método para el tratamiento de la infertilidad en un humano masculino, que comprende administrar una cantidad efectiva de un metabolito
25 de trans-clomifeno o sal del mismo (o composición farmacéutica que comprende el mismo) a un humano masculino en necesidad de tal tratamiento. El uso de trans-clomifeno para el tratamiento de la infertilidad masculina se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos No.
30 2009/0215906, el contenido completo de la cual se incorpora

000015

aquí por referencia, en particular, en la página 2, párrafo [0029] a la página 3, párrafo [0034]. En una modalidad preferida, el metabolito de trans-clomifeno es 4-OH-trans-clomifeno. En otra modalidad preferida, el paciente es un humano masculino con hipogonadismo secundario.

En otra modalidad, se proporciona un método para prevenir la transición del síndrome metabólico a diabetes tipo 2 que comprende administrar una cantidad efectiva de un metabolito de trans-clomifeno o sal del mismo (o composición farmacéutica que comprende el mismo) a un humano masculino con hipogonadismo secundario. El uso de trans-clomifeno para la prevención de la transición del síndrome metabólico a diabetes mellitus tipo 2 en una población de pacientes se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos No. 2009/0099265, el contenido completo de la cual se incorpora aquí por referencia, en particular, en la página 3, párrafo.

En una modalidad preferida, el metabolito de trans-clomifeno es 4-OH-trans-clomifeno.

En todavía otra modalidad, se proporciona un método para la reducción de los niveles de glucosa en sangre en ayunas que comprende administrar una cantidad efectiva de un metabolito de trans-clomifeno o sal del mismo (o composición farmacéutica que comprende el mismo) a un humano masculino con hipogonadismo secundario. El uso de trans-clomifeno para la reducción de los niveles de glucosa en sangre en ayunas en una población de pacientes se describe en el párrafo [0041] de la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos No. 2009/0099265. En una modalidad preferida, el metabolito de trans-clomifeno es 4-OH-trans-clomifeno.

000016

En todavía otra modalidad, se proporciona un método para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 que comprende administrar una cantidad efectiva de un metabolito de trans-clomifeno o sal del mismo (o composición farmacéutica que comprende el mismo) a un humano masculino con hipogonadismo secundario. El uso de trans-clomifeno para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en una población de pacientes se describe en el párrafo [0042] de la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos No. 2009/0099265. En una modalidad preferida, el metabolito de trans-clomifeno es 4-OH-trans-clomifeno.

En otra modalidad, se proporciona un método para el tratamiento de la infertilidad femenina que comprende administrar una cantidad efectiva de un metabolito de trans-clomifeno o sal del mismo (o composición farmacéutica que comprende el mismo) a una mujer en necesidad de tal tratamiento. Preferiblemente, el metabolito de trans-clomifeno se administra como una dosis diaria en la fase folicular temprana del ciclo menstrual durante cinco días consecutivos. Por ejemplo, un programa de administración podría implicar la administración en los días 5 a 9 o en los días 3 al 7 del ciclo menstrual. Preferiblemente, el paciente es una mujer anovulatoria.

En otra modalidad, se proporciona un método para el tratamiento y/o prevención de cáncer de mama que comprende administrar una cantidad efectiva de un metabolito de trans-clomifeno o sal del mismo (o composición farmacéutica que comprende el mismo) a una mujer en necesidad de tal tratamiento. De acuerdo con esta modalidad, el metabolito de trans-clomifeno se puede administrar a una mujer en riesgo

000017

incrementado de desarrollar cáncer de mama para prevenir el desarrollo de cáncer de mama. Alternativamente, el metabolito de trans-clomifeno se puede administrar a una mujer con cáncer de mama para tratar el cáncer de mama. El metabolito
5 de trans-clomifeno también se puede administrar como una terapia adyuvante después del tratamiento inicial con cirugía para minimizar la posibilidad de recaída. Preferiblemente cuando se administra como un adyuvante, el trans-clomifeno se administra durante un período de aproximadamente 5 años.

10 En otra modalidad, se proporciona un método para el tratamiento de cáncer de endometrio (o de útero) que comprende administrar una cantidad efectiva de un metabolito de trans-clomifeno o sal del mismo (o composición farmacéutica que comprende el mismo) a una mujer en necesidad
15 de tal tratamiento.

En todavía otra modalidad, se proporciona un método para el tratamiento de cáncer de ovarios que comprende administrar una cantidad efectiva de un metabolito de trans-clomifeno o sal del mismo (o composición farmacéutica que
20 comprende el mismo) a una mujer en necesidad de tal tratamiento.

En diversas modalidades, la invención proporciona procedimientos de dosificación intermitentes útiles en los métodos de tratamiento descritos en la presente.

25 Por "administración intermitente" se entiende un período de administración de una dosis terapéuticamente efectiva de un metabolito de trans-clomifeno, seguido por un período de tiempo de interrupción, que luego es seguido por otro período de administración de una dosis terapéuticamente
30 efectiva, y así sucesivamente.

000018

El período de administración de la dosis terapéuticamente efectiva puede comprender dosificación continua, como por ejemplo con una formulación de liberación sostenida, o puede comprender dosificación diaria, semanal, mensual, o entre las mismas, como por ejemplo, con una, dos o más tabletas por día, siempre y cuando el intervalo de dosificación durante el período de administración sea menor que el período de interrupción.

La longitud preferida del período de interrupción depende de la concentración y frecuencia de administración de la dosis efectiva durante el período de administración y en cualquier caso se debe elegir de modo que se logra el efecto terapéutico deseado durante el período de tratamiento. Por ejemplo, donde el metabolito de trans-clomifeno o sal del mismo (o composición farmacéutica que comprende el mismo) se administra para elevar los niveles de testosterona, el período de interrupción se debe terminar antes de que los niveles de testosterona caigan por debajo de aproximadamente 300 ng/DL.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender o consistir esencialmente de un metabolito de trans-clomifeno de la invención a una dosificación entre aproximadamente un mg a aproximadamente 200 mg (aunque la determinación de las dosificaciones óptimas es con el nivel de experiencia ordinaria en la técnica). La composición puede comprender un metabolito de trans-clomifeno de la invención a una dosificación de aproximadamente 1 mg, 2 mg, 3, mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90

000019

mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg o entre las mismas.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender 100% p/p de un metabolito de trans-clomifeno o pueden
5 comprender adicionalmente otros agentes activos útiles para lograr el efecto terapéutico deseado. Donde la composición farmacéutica comprende 100% p/p de un metabolito de trans-clomifeno, uno o más agentes activos adicionales se pueden
10 coadministrar por separado secuencialmente o simultáneamente para lograr un efecto terapéutico deseado.

Las dosificaciones son preferiblemente (pero no necesariamente) administradas como parte de un régimen de dosificación diseñado para causar que los niveles de testosterona en suero imiten o correspondan con el perfil de
15 testosterona en suero total secretora normal en la FIG. 1 durante el período de administración y, preferiblemente, durante el período de interrupción también. Por ejemplo, de acuerdo con la FIG. 1 una dosificación de la composición preferida se puede administrar en una formulación
20 farmacéutica que causarían llegar al máximo los niveles de testosterona en suero a alrededor de las 8 a.m.. Tales formulaciones farmacéuticas pueden estar en la forma de formulaciones de liberación sostenida preparadas como se describe por ejemplo en la Patente de Estados Unidos No.
25 6,221,399, Patente Japonesa 4-312522, Meshali et al, Int. J. Phar. 89:177-181 (1993), Kharenko et al, Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 22:232-233 (1995), WO 95/35093, Dangprasit et al., Drug. Devel. and Incl. Pharm. 21 (20):2323-2337 (1995); Patentes de Estados
30 Unidos Nos. 6,143,353, 6,190,591, 6,096,338, 6,129,933

000020

6,126,969, 6,248,363 y otras formulaciones de liberación sostenida bien conocidas en la técnica.

Los términos "tratar" o "tratamiento" como se utilizan en la presente solicitud, se refieren tanto al
5 tratamiento terapéutico como profiláctico o medidas preventivas, en donde el objeto es prevenir o ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico o psicológico no deseado, tales como los síntomas asociados con el hipogonadismo secundario. Para los propósitos de la presente
10 invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, no empeoramiento) de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad,
15 mejoría o paliación del estado de enfermedad y remisión (si es parcial o total), si es detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Los
20 individuos en necesidad de tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la afección o trastorno así como aquellos propensos a desarrollar la afección o trastorno o aquellos en los que la afección o trastorno será prevenida.

Las composiciones farmacéuticas o formas
25 farmacéuticas unitarias adecuadas pueden estar en la forma de sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral. Las composiciones también pueden estar en la forma de soluciones
30 o emulsiones inyectables estériles para uso parenteral

000021

(incluyendo subcutáneo). Las composiciones también se pueden formular para la administración tópica. Por ejemplo, la composición se puede formular como una loción, crema, ungüento, gel, espuma, o parche transdérmico. En una
5 modalidad preferida, la composición se formula como un gel (por ejemplo, un gel alcohólico acuoso) para la administración transdérmica (por ejemplo, al escroto). Tales composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias de las mismas pueden comprender ingredientes en proporciones
10 convencionales.

Aunque la administración oral es la ruta preferida, las composiciones de acuerdo con la presente invención se pueden administrar por cualquier ruta de administración incluyendo, pero no limitado a, intravenosa, subcutánea,
15 bucal, transmucosal, intratecal, intradérmica, intracisternal, intramuscular, transdérmica, intraperitoneal, epidural, vaginal, rectal, intranasal, sublingual, intra-articular, intra-cerebroespinal e intrasínovial. Después de la administración de la composición, los niveles de
20 testosterona en suero se pueden medir como se describe anteriormente y las dosificaciones se pueden modificar para lograr un incremento suficiente en los niveles de testosterona en suero para lograr los resultados fisiológicos deseados asociados con la testosterona normal, descritos
25 anteriormente.

Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar en formulaciones de liberación rápida, formulaciones de liberación lenta o mezclas de formulaciones de liberación rápida y de liberación lenta tal como una
30 tableta de capas múltiples que comprende al menos una capa de

000022

liberación rápida y al menos una capa de liberación lenta.

Todas las referencias discutidas en la presente se incorporan por referencia en su totalidad.

Los siguientes ejemplos están destinados a ser
5 ilustrativos de la invención y no están destinados a limitar
el alcance de la invención como se establece en las
reivindicaciones anexas.

EJEMPLO 1

10 **Perfil de Metabolito In vitro de Androxal® (trans-clomifeno)**

Se realizó un estudio para determinar el perfil
metabólico de Androxal® en hepatocitos crioconservados de
ratas Sprague-Dawley, perro Beagle, mono cynomolgus, y
humano. El hígado es el sitio principal del metabolismo del
15 fármaco y el complemento completo de enzimas hepáticas
metabolizantes de fármacos (incluyendo las enzimas del hígado
de la familia CYP P450) se mantuvo dentro de la célula
intacta. Los hepatocitos de hígado aislados constituyen un
modelo experimental fisiológicamente relevante para la
20 evaluación de las propiedades del fármaco relacionadas con el
hígado tal como el metabolismo. La crioconservación de los
hepatocitos mejora en gran medida su disponibilidad para los
estudios.

Los hepatocitos primarios aislados de varios
25 donantes para cada especie animal y cinco donantes humanos se
agruparon de acuerdo con las especies y se
crioconservaron. Los hepatocitos se descongelaron, se
sometieron a centrifugación de gradiente de densidad de
Percoll para remover los residuos y se contaron para
30 determinar el rendimiento. La viabilidad se midió utilizando

000023

exclusión con azul de Tripano. Los hepatocitos se diluyeron con amortiguador de ensayo de CYP (Amortiguador de Krebs Hensleit) para preparar una 2X suspensión de células de 2.0×10^6 células viables/ml. Las alícuotas de la 2X suspensión de hepatocitos (0.5 ml que contienen 1.0×10^6 células) se transfirieron a las cavidades apropiadas para una 1X densidad celular final de 1.0×10^6 células/cavidad. Todas las incubaciones se realizaron a $37 \pm 1^\circ\text{C}$, 95% de aire/5% de CO_2 , y humedad en placas de cultivo no revestidas de 12 cavidades. Las alícuotas de 2X soluciones de dosificación de Androxal® (0.5 ml que contienen 6 y 60 μM Androxal®) se añadieron a cada cavidad apropiada para un volumen final total de 1 ml. Los cultivos se incubaron durante 1 y 4 horas. El tamaño de la muestra fue de $N = 2$ duplicados.

Las muestras de control de matriz se incluyeron como una fuente de componentes de matriz de fondo para ayudar en la identificación de metabolitos. Volúmenes iguales de 2X suspensión de hepatocitos y amortiguador de ensayo de CYP sin Androxal® se combinaron y se incubaron durante 4 horas.

Las muestras de control de degradación química se incluyeron para evaluar la posibilidad de degradación química de Androxal® en la ausencia de células. Volúmenes iguales de 2X solución de dosificación de Androxal® (6 y 60 μM) y amortiguador de CYP se combinaron y se incubaron durante 1 y 4 horas.

Las muestras de control positivo metabólico se incluyeron para evaluar la capacidad metabólica de los hepatocitos criopreservados de cada especie. Volúmenes iguales de 2X soluciones de dosificación de 7-etoxicumarina (150 μM) y 2X suspensión de hepatocitos se combinaron y se

000024

incubaron durante 1 y 4 horas.

Las incubaciones se terminaron como sigue: Las incubaciones de control positivo metabólico se terminaron añadiendo un volumen igual de metanol. Todas las otras incubaciones se terminaron colocando las placas en hielo. Los contenidos de cada cavidad se mezclaron completamente y se dividieron en cinco crioviales. Se añadió un volumen igual de solvente orgánico a un criovial. Las muestras ya sea se analizaron inmediatamente o se almacenaron en crioviales a - 70°C ± 10°C hasta el análisis.

Todas las muestras se analizaron por HPLC de fase inversa. Se obtuvo un perfil de UV de las muestras seguido por análisis de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC/MS) utilizando un espectrómetro de masas Micromass® Q-Tof-2 capaz de realizar la medición de masa exacta. La identificación preliminar de metabolitos se favoreció por el uso de software Metabolynx®.

La capacidad metabólica de los hepatocitos de cada una de las especies se evaluó midiendo la formación de 7-hidroxycumarina y sus derivados conjugados, 7-hidroxycumarina glucurónido y sulfato de 7-hidroxycumarina en las muestras de control positivo metabólico utilizando un método bioanalítico de HPLC validado. Los hepatocitos crioconservados utilizados en el estudio fueron considerados metabólicamente activos y las incubaciones aceptables.

Las cantidades relativas de Androxal y sus metabolitos después de incubaciones de 1 y 4 horas se reportan a continuación en las Tablas 1-4.

Cuatro metabolitos de Androxal® principales (C₂₆H₃₀NO₃Cl (M3), C₂₆H₂₈NO₂Cl (M14), C₂₇H₃₀NO₃Cl (M15) y

000025

C₂₄H₂₄NOCl (M22); ver Tablas 1-4 a continuación) se observaron en las incubaciones con hepatocitos humanos, con hidroxilación, desalquilación y deshidrogenación como las transformaciones metabólicas observadas principales. Los metabolitos C₂₄H₂₄NO₂Cl, C₂₆H₂₈NO₂Cl, C₂₇H₃₀NO₃Cl y C₂₄H₂₄NOCl también se observaron en las incubaciones con hepatocitos de ratas, perros y monos. C₂₆H₃₀NO₃Cl se observó en las incubaciones de hepatocitos de monos y perros con la dosis de 30 mM Androxal®. A la dosis baja de Androxal®, consistente con los niveles en sangre encontrados en ensayos clínicos (3 µM), los metabolitos hidroxilados predominan (ver Tablas 3 y 4 a continuación). Se determinó que 85% y 91% de todos los metabolitos recuperados fueron compuestos hidroxilados a 1 y 4 horas, respectivamente, a la dosis baja (por ejemplo, C₂₆H₂₈NO₂Cl). A la dosis mayor de Androxal® (30 µM), la desetilación llega a ser importante y aproximadamente la mitad de todos los metabolitos recuperados fueron compuestos desetilados (2X desmetilados) (por ejemplo C₂₄H₂₄NOCl). Sin estar ligado por la teoría, se cree que el CYP3A4 puede tener una constante de enlace mayor/afinidad menor para trans-clomifeno. Alternativamente, las concentraciones mayores de trans-clomifeno pueden desbordar la capacidad del sistema de CYP 2D6 en estos hepatocitos. CYP 2D6 es principalmente responsable de la hidroxilación y la desetilación se realiza principalmente a través de CYP3A4. Estos datos sugieren que los metabolitos activos primarios de trans-clomifeno son 4-OH-trans-clomifeno, producido por la acción de CYP 2D6 y N-desetil-trans-clomifeno, producido por la acción de CYP 3A4.

Se espera que la administración terapéutica de

000026

estos metabolitos mejore los trastornos descritos en la presente, mientras se reducen los efectos secundarios que acompañan a la administración de trans-clomifeno resultante de las acciones individuales de trans-clomifeno y sus
5 componentes de metabolitos mostrados a continuación.

Tabla 1 - Perfil de Metabolitos de Incubaciones Que Contienen 30 µM Androxal® durante 4 horas

Compuesto	RT	m/z	Transformación	Humano	Mono cyno.	Perro Beagle	Rata SD
C26H28ClNO (Androxal®)	27.6	406	Ninguna	4012.5	2828.5	4989.3	3123.3

10

	Compuesto	RT	m/z	Transformación	Humano	Mono cyno.	Perro Beagle	Rata SD
5	C26H29NO4	17.7	420	Descoloración + H + Hidroxilación + 2x Hidroxilación	-	-	-	130.2
	C27H31NO3	22.5	418	Metilación + 2x Hidroxilación + Descoloración + H	20.3	26.6	-	438.2
10	C26H30NO3Cl	22.7	440	Reducción + 2x Hidroxilación	125.9	64.7	65.9	-
	C32H36NO8Cl	22.8	598	Gluc + Hidroxilación	-	-	16.6	29.5
	C26H30NO3Cl	22.95	440	Reducción - 2x Hidroxilación	-	-	43.7	-
	C27H30NO3Cl	22.9	452	Metilación + 2x Hidroxilación	-	-	-	15.8
15	C32H36NO8Cl	23.1	598	Gluc + Hidroxilación	22.4	18.1	-	30.8
	C26H28NO3Cl	23.5	438	2x Hidroxilación	-	-	86.2	117.1
	C36H43N4O7SCl	23.5	711	Congujación de S-glutationa	-	-	-	15.9
	C26H30NO3Cl	24.0	440	Reducción + 2x Hidroxilación	66.8	53.1	-	-
20	C36H43N4O7SCl	24.2	711	Congujación de S-glutationa	-	-	-	13.6
	C27H31NO3	24.3	418	Metilación + 2x Hidroxilación + Descoloración + H	28	37.5	-	530.7
	C24H24NO2Cl	24.7	394	Hidroxilación + Desetilación	-	335.6	113.1	188.9
25	C26H28NO2Cl	25.0	422	Hidroxilación	747.4	724.4	1999.3	1432.8
	C27H30NO3Cl	25.1	452	Metilación + 2x Hidroxilación	140.7	93.9	310.1	905.3

000028

Compuesto	RT	m/z	Transformación	Humano	Mono cyno.	Perro Beagle	Rata SD
C27H30NO6ClS	25.5	532	Metilación + 2x Hidroxilación + Conjugación de sulfato	-	-	152.8	-
C26H28NO3Cl	25.5	438	2x Hidroxilación	-	-	82.4	70.7
C26H28NO7Cl	25.6	502	3 x 2 x Hidroxilación	68.0	44.8	64.2	-
C26H28NO2Cl	25.8	422	Hidroxilación	53.9	63.2	30.5	-
C27H30NO3Cl	25.9	452	Metilación + 2x Hidroxilación	24.7	10.3	-	97.4
C24H24NOCl	27.5	378	2x Desmetilación (Desetilación)	1262.4	2175.0	723.5	673.8
C26H28NO2Cl	28.0	422	Hidroxilación	-	-	-	174.6
C24H24NO2Cl	29.06	394	Hidroxilación + Desetilación	-	59.1	-	-

Abreviaturas: RT, tiempo de retención; Cyno., cynomolgus; SD,

Sprague-Dawley; m/z, masa/carga.

000029

Tabla 2 - Perfil de Metabolitos de Incubaciones Que Contienen 30 mM Androxal® durante 1 hora

Compuesto	RT	m/z	Transformación	Humano	Mono cyno.	Perro Beagle	Rata SD
C26H28ClNO (Androxal®)	27.6	406	Ninguna	4297.8	3166.4	6227.3	3166.8
C27H31NO3	22.5	418	Metilación + 2x Hidroxilación + Descloración + H	18.1	19.3	-	346.1
C26H30NO3Cl	22.7	440	Reducción + 2x Hidroxilación	56.1	43.3	117.3	-
C26H28NO3Cl	23.5	438	2x Hidroxilación	-	-	70.0	39.8

Compuesto	RT	m/z	Transformación	Humano	Mono cyno.	Perro Beagle	Rata SD
C26H30NO3Cl	24.0	440	Reducción + 2x Hidroxilación	32.9	44.9	-	-
C27H31NO3	24.3	418	Metilación + 2x Hidroxilación + Descloración + H	30.0	28.9	-	420.3
C24H24NO2Cl	24.7	394	Hidroxilación + Desetilación	22.0	54.0	36.7	45.2
C26H28NO2Cl	25.0	422	Hidroxilación	538.8	455.5	1535.2	992.7
C27H30NO3Cl	25.1	452	Metilación + 2x Hidroxilación	36.4	22.6	199.7	445.8
C27H30NO6ClS	25.5	532	Metilación + 2x Hidroxilación + Conjugación de sulfato	-	-	24.9	-
C26H28NO3Cl	25.5	438	2x Hidroxilación	-	-	102.2	16.2
C26H28NO7Cl	25.6	502	3 x 2 x Hidroxilación	-	-	20.8	-
C26H28NO2Cl	25.8	422	Hidroxilación	25.4	27.9	-	-
C27H30NO3Cl	25.9	452	Metilación + 2x Hidroxilación	-	-	-	41.7
C24H24NOC1	27.5	378	2x Desmetilación (Desetilación)	699.8	1029.8	-	336.6
C24H24NO2Cl	29.06	394	Hidroxilación + Desetilación	-	10.5	-	-

Abreviaturas: RT, tiempo de retención; Cyno., cynomolgus; SD, Sprague-Dawley; m/z, masa/carga.

5

Tabla 3 - Perfil de Metabolitos de Incubaciones Que Contienen 3 µM Androxal® durante 4 horas

10

15

20

Compuesto	RT	m/z	Transformación	Humano	Mono cyno.	Perro Beagle	Rata SD
C26H28ClNO (Androxal®)	27.6	406	Ninguna	285.4	84.2	103.2	182.5
C26H30NO3Cl	22.7	440	Reducción + 2x Hidroxilación	49.3	-	-	-
C26H28NO3Cl	23.5	438	2x Hidroxilación	-	-	27.9	-
C24H24NO2Cl	24.7	394	Hidroxilación + Desetilación	29.4	-	14.3	-
C26H28NO2Cl	25.0	422	Hidroxilación	247.0	43.4	103.4	31.1
C27H30NO3Cl	25.1	452	Metilación + 2x Hidroxilación	148.4	41.5	256.1	134.5
C27H30NO3Cl	25.5	452	Metilación + 2x Hidroxilación	-	15.7	-	-
C27H30NO6ClS	25.5	532	Metilación + 2x Hidroxilación + Conjugación de sulfato	-	-	27.5	-
C24H24NOCl	27.5	378	2x Desmetilación (Desetilación)	43.4	-	18.6	-

Abreviaturas: RT, tiempo de retención; Cyno., cynomolgus; SD, Sprague-Dawley; m/z, masa/carga.

25

000031

Tabla 4 - Perfil de Metabolitos de Incubaciones Que Contienen 3 µM Androxal® durante 1 hora

Compuesto	RT	m/z	Transformación	Humano	Mono cyno.	Perro Beagle	Rata SD
C26H28ClNO (Androxal®)	27.6	406	Ninguna	625.8	279.1	148.9	240.0

Compuesto	RT	m/z	Transformación	Humano	Mono cyno.	Perro Beagle	Rata SD
C26H29NO4	17.7	420	Descloración + H + Hidroxilación + 2x Hidroxilación	-	-	-	36.7
C27H31NO3	22.5	418	Metilación + 2x Hidroxilación + Descloración + H	-	-	-	24.2
C26H30NO3Cl	22.7	440	Reducción + 2x Hidroxilación	24.5	-	-	-
C26H28NO3Cl	23.5	438	2x Hidroxilación	-	-	52.5	-
C27H31NO3	24.3	418	Metilación + 2x Hidroxilación + Descloración + H	-	-	-	27.1
C24H24NO2Cl	24.7	394	Hidroxilación + Desetilación	-	13.6	12.2	-
C26H28NO2Cl	25.0	422	Hidroxilación	240.3	239.4	218.8	100.9
C27H30NO3Cl	25.1	452	Metilación + 2x Hidroxilación	34.9	107.4	232.9	255.8
C27H30NO3Cl	25.4	452	Metilación + 2x Hidroxilación	-	12.2	-	-
C27H30NO3Cl	25.9	452	Metilación + 2x Hidroxilación	-	-	-	16.2
C24H24NOCl	27.5	378	2x Desmetilación (Desetilación)	48.3	22.3	25.9	-

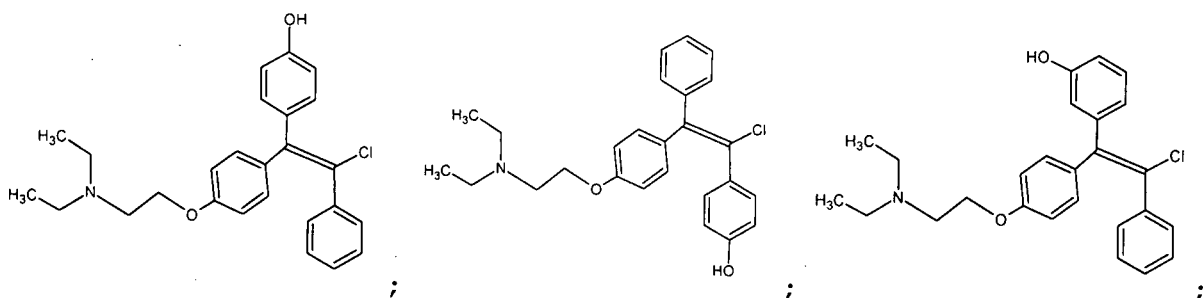
Abreviaturas: RT, tiempo de retención; Cyno., cynomolgus; SD, Sprague-Dawley; m/z, masa/carga.

REIVINDICACIONES

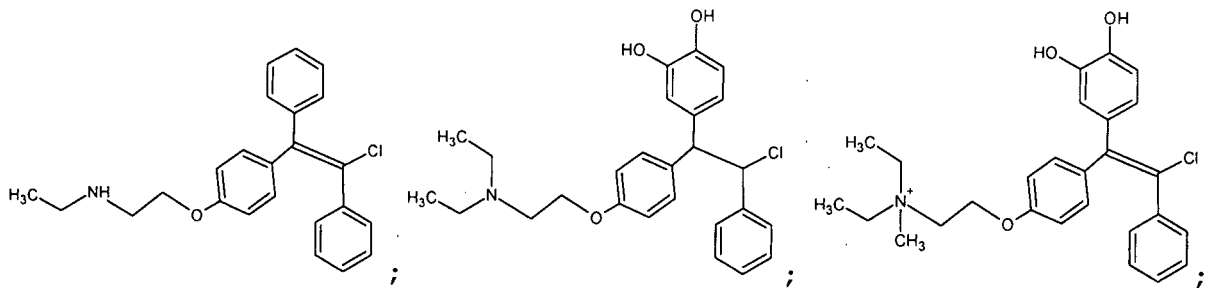
1. Un compuesto sustancialmente puro, caracterizado porque tiene una fórmula química seleccionada del grupo que
 5 consiste de: $C_{26}H_{30}NO_3Cl$, $C_{26}H_{28}NO_2Cl$, $C_{27}H_{30}NO_3Cl$, y $C_{24}H_{24}NOCl$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto sustancialmente puro de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste de:

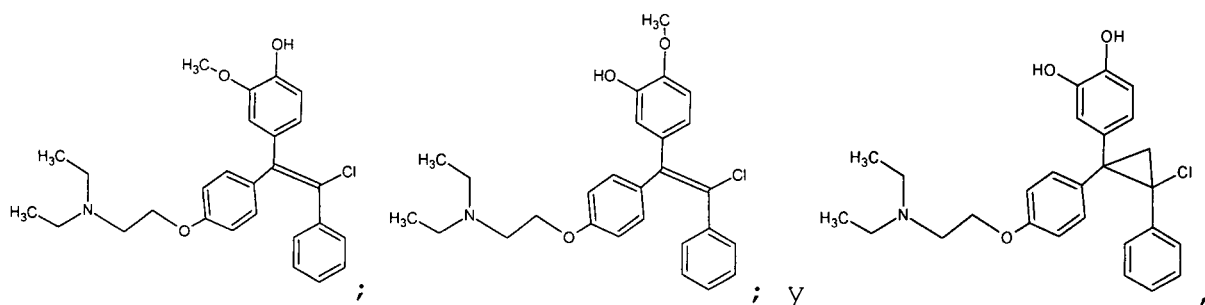
10



15



20



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende uno o más compuestos de conformidad con la reivindicación 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.

4. Un método para el tratamiento de hipogonadismo
 30 secundario o un trastorno asociado con este en un paciente

000033

humano masculino en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3.

5 5. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque la composición se administra de forma intermitente.

 6. El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la composición se administra a la
10 paciente una vez por intervalo de 3-30 días.

 7. El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque un nivel de testosterona en suero de al menos 300 ng/DL se mantiene durante el intervalo.

 8. El método de conformidad con la reivindicación
15 4, caracterizado porque el trastorno asociado con hipogonadismo secundario se selecciona de reducción de la masa muscular, reducción de la densidad ósea, reducción de la libido, oligospermia, y azoospermia.

 9. Un método para el tratamiento de la infertilidad
20 en un humano femenino, caracterizado porque comprende administrar a la mujer una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3.

 10. El método de conformidad con la reivindicación
25 9, caracterizado porque la composición se administra a la mujer como una dosis diaria durante un período de cinco días consecutivos.

 11. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque la mujer es anovulatoria.

30 12. El método de conformidad con la reivindicación

9, caracterizado porque la composición se administra durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual.

13. El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el período de administración de
5 cinco días consecutivos comienza en el segundo a quinto día después del comienzo de la menstruación espontánea o inducida.

14. Un método para la prevención de la transición del síndrome metabólico a diabetes tipo 2 en un humano
10 masculino, caracterizado porque comprende administrar a un humano masculino con síndrome metabólico una cantidad efectiva de la composición de conformidad con la reivindicación 3.

15. Un método para la reducción de los niveles de glucosa en sangre en ayunas en un humano masculino,
15 caracterizado porque comprende administrar a un hombre en necesidad del mismo una cantidad efectiva de la composición de conformidad con la reivindicación 3.

16. Un método para el tratamiento de la diabetes
20 tipo 2 en un humano masculino, caracterizado porque comprende administrar al humano masculino con diabetes tipo 2 una cantidad efectiva de la composición de conformidad con la reivindicación 3.

17. Un método para la prevención del cáncer de mama
25 en un humano femenino, caracterizado porque comprende administrar a una mujer con un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama una cantidad efectiva de la composición de conformidad con la reivindicación 3.

18. Un método para el tratamiento de cáncer de mama
30 en un humano femenino, caracterizado porque comprende

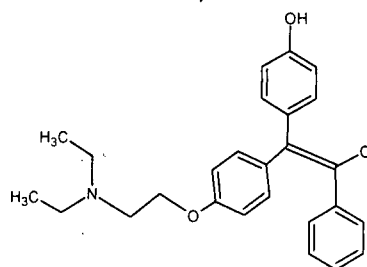
000035

administrar a una mujer con cáncer de mama una cantidad efectiva de la composición de conformidad con la reivindicación 3.

19. Un método para el tratamiento de cáncer de endometrio, útero u ovarios en un humano femenino, caracterizado porque comprende administrar a una mujer en necesidad del mismo una cantidad efectiva de la composición de conformidad con la reivindicación 3.

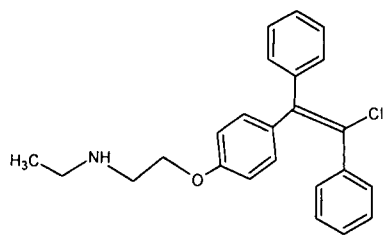
20. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque la sal del compuesto es una sal de citrato.

21. El compuesto o sal aceptable farmacéuticamente del mismo de conformidad con la reivindicación 2,



caracterizado porque tiene la fórmula

22. El compuesto o sal aceptable farmacéuticamente del mismo de conformidad con la reivindicación 2,



caracterizado porque tiene la fórmula

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a metabolitos de trans-clomifeno sustancialmente puros. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos
5 metabolitos y su uso en el tratamiento de trastornos incluyendo hipogonadismo secundario, diabetes tipo 2, colesterol elevado, triglicéridos elevados, emaciación, lipodistrofia, infertilidad femenina y masculina, hipertrofia benigna de la próstata, cáncer de próstata, cáncer de mama,
10 cáncer de ovarios y cáncer de endometrio.

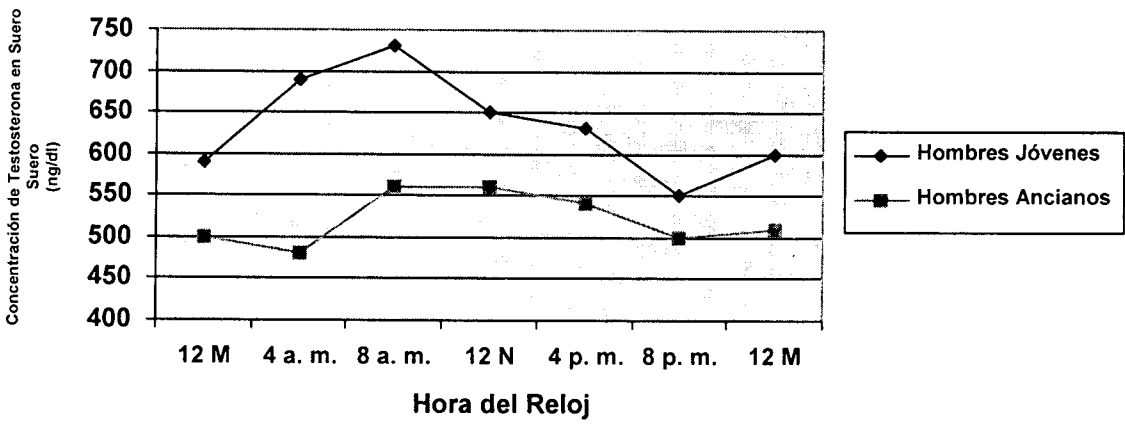
15

20

25

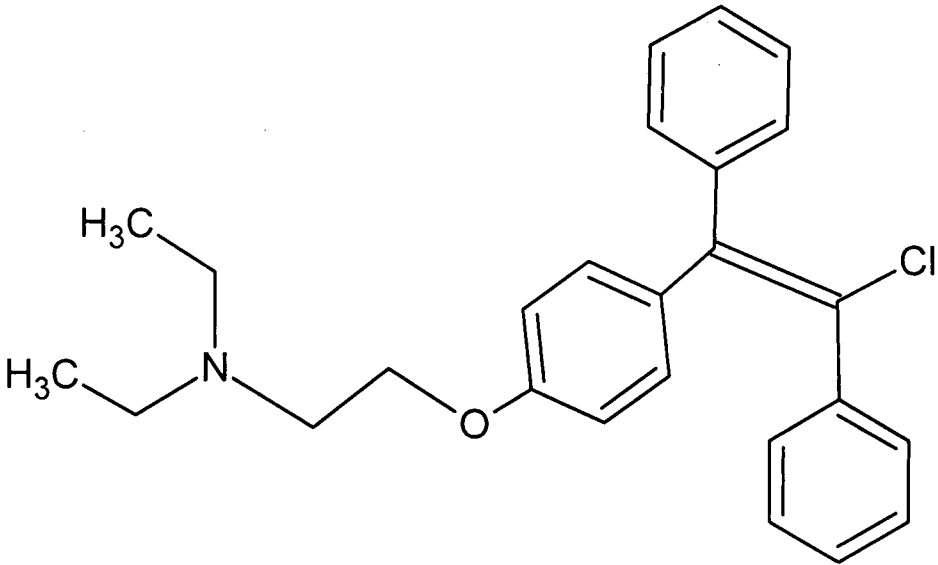
000037

FIG. 1
Perfiles de Testosterona en Suero Total Secretora en Hombres Saludables Jóvenes y Ancianos



5

FIG. 2



5

10

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 February 2013 (07.02.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/020017 A1

- (51) International Patent Classification:
C07C 217/18 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2012/049451
- (22) International Filing Date:
3 August 2012 (03.08.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/515,278 4 August 2011 (04.08.2011) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **REPROS THERAPEUTICS INC.** [US/US]; 2408 Timberloch Place, Suite B-7, The Woodlands, TX 77380 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **PODOLSKI, Joseph, S.** [US/US]; 3 Pebble Hollow Court, The Woodlands, TX 77381 (US). **WIEHLE, Ronald, D.** [US/US]; 13903 Viewfield Court, Houston, TX 77059 (US).
- (74) Agents: **CLOUGH, David, W.** et al.; Morgan, Lewis, Bockius LLP, Attention : Docketing Department, 1111 Pennsylvania Avenue, N.W., Washington, DC 20004 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, QA, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (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(ii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

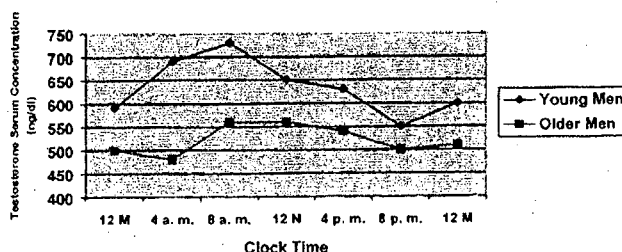
Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: TRANS-CLOMIPHENE METABOLITES AND USES THEREOF

FIG. 1

Normal Secretory Total Serum Testosterone Profiles in Healthy Young and Older Men



000040

(57) Abstract: The present invention relates to substantially pure metabolites of irara-clomiphene. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these metabolites and their use in treating disorders including secondary hypogonadism, type 2 diabetes, elevated cholesterol, elevated triglycerides, wasting, lipodystrophy, female and male infertility, benign prostate hypertrophy, prostate cancer, breast cancer, ovarian cancer and endometrial cancer.

WO 2013/020017 A1

P. 3504

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

REPROS THERAPEUTICS INC.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en 2408 Timberloch Place, Suite B-7 The Woodlands, Texas 77380, Estados Unidos de América.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of

REPROS THERAPEUTICS INC.

an organization existing under the laws of

and in present execution of its business activity, domiciled at 2408 Timberloch Place, Suite B-7 The Woodlands, Texas 77380, United States of America.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at The Woodlands, Texas, United States

on this day of November, 2012

Firma / signature

Joseph S. Podolski, Chief Executive Officer

000041

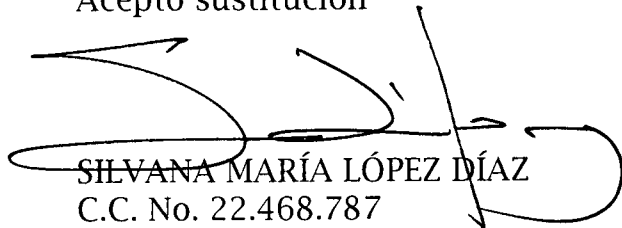
Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,



DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución



SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por **DILIA RODRIGUEZ**

S. D. ALFMAN

quien exhibió la c.c. **AN654882 BOGOTA**
y Tarjeta Profesional No. **20824 C.S.J.**
Fecha **3.1 OCT 2013**

Guillermo Chávez Cárdenas
NOTARIO

MP

Guillermo Chávez Cárdenas

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 001284

Bogotá D.C., Enero 08 de 2014 - 15:18:09

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	569012835	08/01/2014	90.526.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-014339- -00000-0000

Fecha: 2014-01-24 15:46:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

000043

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 8 de 2014 - 15:18:36

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 007036

Bogotá D.C., Enero 23 de 2014 - 09:05:44

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	7033	23/01/2014		2.165.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
12	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	372.000.00
				<u>\$372.000.00</u>
			=====	

SON: **TRESCIENTOS SETENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-014339- -00000-0000

Fecha: 2014-01-24 15:46:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

000044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 23 de 2014 - 09:05:45



No. 14-014339- -00000-0000

Fecha: 2014-01-24 15:46:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR VES
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐