

216

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00044224 00010000 Folios: 6
Fecha (AND): 2004-09-14 16:16:39
Tramite : 002 PATENTES D 332 PRESENTAC 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

220

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Expediente número
00-044.224.-

1. Me refiero al asunto de la referencia.
2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que hubo un **cambio** de Representante Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de **ASTRAZENECA AB**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia, domiciliada en Sodertalje, Suecia.
3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería, en este asunto, de conformidad con el documento de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **ASTRAZENECA AB**, otorgado a favor de la **SUSCRITA (ALICIA LLOREDA)** y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ de acuerdo con la copia debidamente autenticada ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).
4. Anexo al presente acompaño fotocopia, debidamente autenticada por Notario Público, de:
 - (a) Documento que acredita a la SUSCRITA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ en los términos del párrafo 1º. del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la propiedad industrial de la sociedad

22/27

ASTRAZENECA AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia, domiciliada en Sodertalje, Suecia.

- (b) Certificación Notarial expedida el 26 de Julio de 2004; y
 - (c) Traducción Oficial No. 2004-08-09-397 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 250168 de 10 de Agosto de 2004.
5. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215
Código 231

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, 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.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o 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, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, 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 adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar 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.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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 for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, 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 additionally 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 conciliate, 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.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES

Duly Authorised Signatory

30 AGO 2004

PABLO MENDOZA BARAJAS
NOTARIO (E)

219
223

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
está puesto 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 Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y 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 o verdaderos, de lo cual da fe.

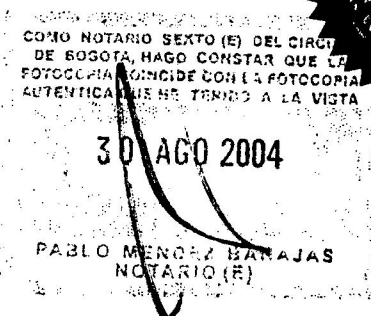
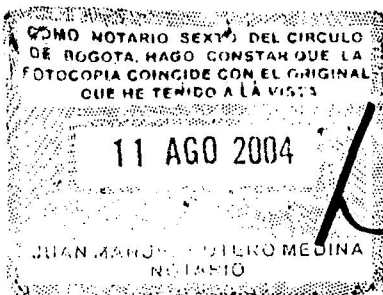
Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
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
a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

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
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
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.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par John Haig Ekserdjian
3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de Notary Public
4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de The Said Notary Public

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G479981

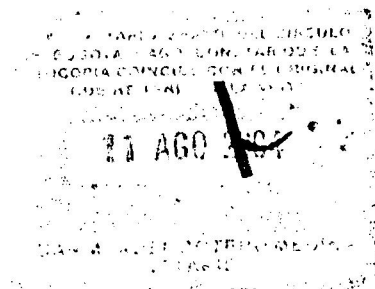
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



220
ZZK

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia
Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

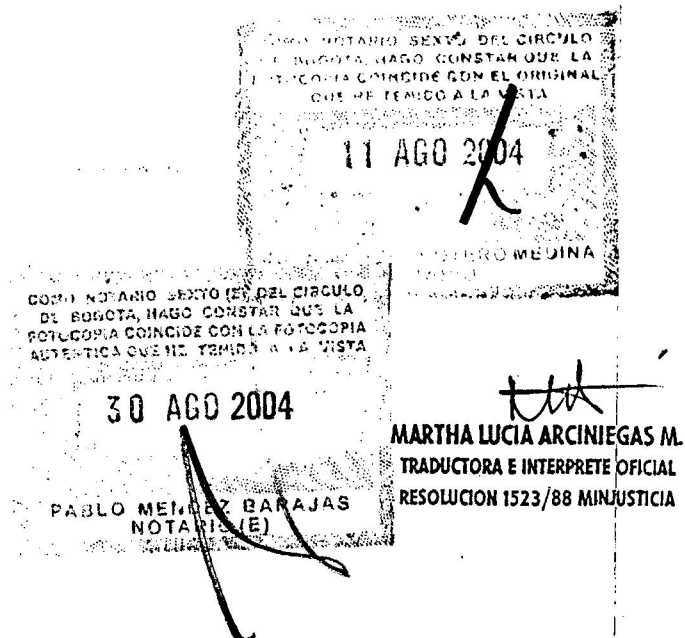
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



221
225

APOSTILLA

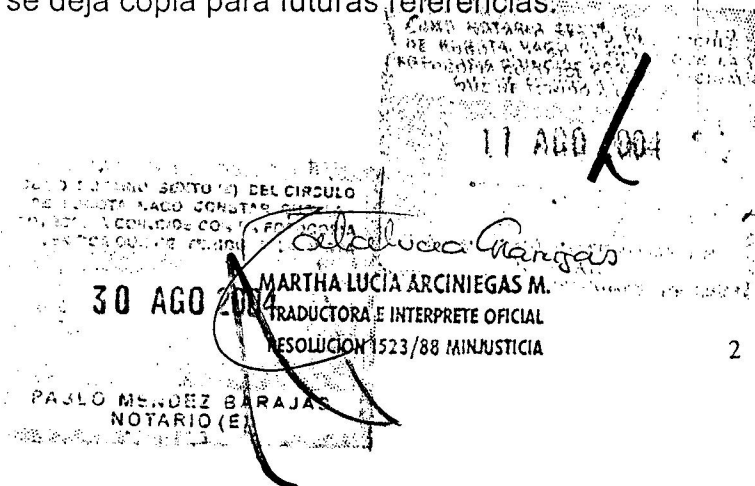
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

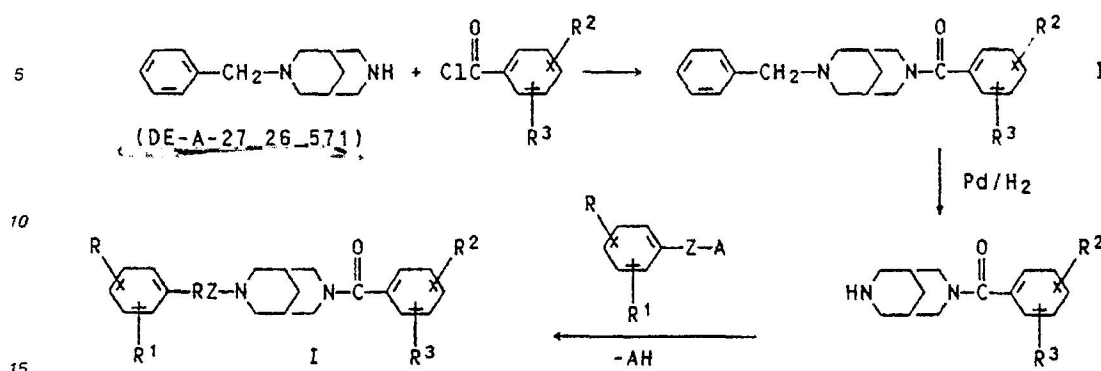
5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. G479981
9. Timbre/Sello
10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina
- E.M. Fitzgerald
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



233
79

Reaktionsschema A:

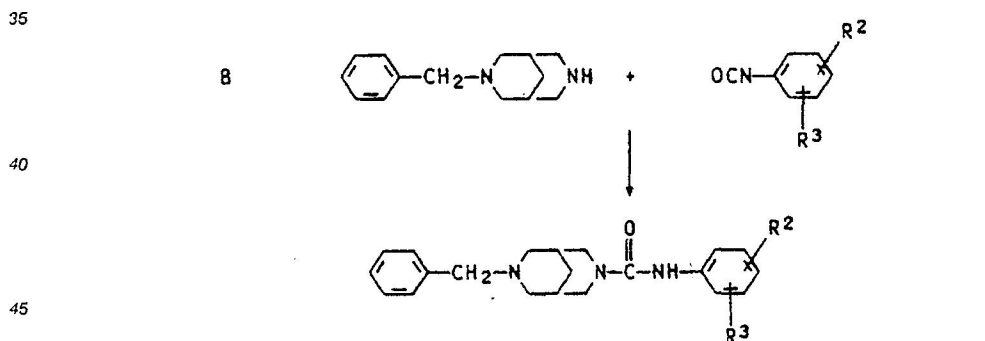


Das aus der DE-A 27 26 571 bekannte N-Monobenzylbispidin wird nach üblichen Methoden mit einem entsprechend substituierten Benzoylchlorid zum Amid umgesetzt, die Benzylgruppe hydrierend abgespalten und die entstandene sekundäre Aminogruppe mit einer Verbindung



worin R, R¹ und Z die oben angegebene Bedeutung haben und A eine Austrittsgruppe darstellt, zum Endprodukt I umgesetzt. Die Austrittsgruppe A, die sich durch Nukleophile verdrängen läßt, kann beispielsweise sein ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe, ein Oxisuccinimid-, 1-Imidazolyl- oder Ethoxycarbonyloxyrest.

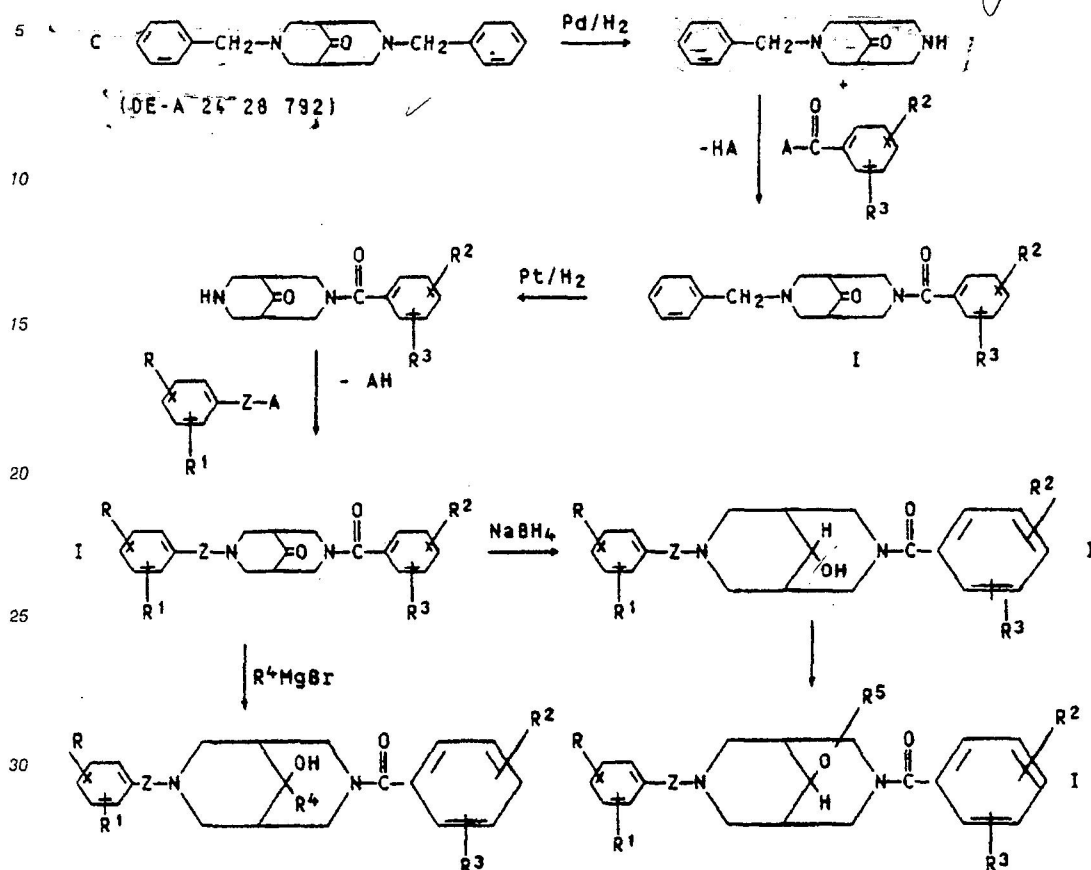
Reaktionsschema B:



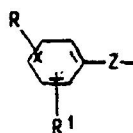
Dies ist eine von mehreren Möglichkeiten zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einer Harnstoffgruppierung (vgl. Houben-Weyl, Meth. d. org. Ch., 4. Auflage, E4, S. 334ff). Bei der so erhaltenen Verbindung I, kann genau wie oben unter A beschrieben, der Benzylrest durch die Reste R und R¹ substituiert sein.

234
230

Reaktionsschema C:



N,N'-Dibenzylbispidon wird partiell debenzyliert (vgl. Bsp. 28), wie oben bei A benzyliert und damit bereits in eine Verbindung der allgemeinen Formel I überführt. Hier kann nun wieder der Benzylrest gegen einen anderen Rest



ausgetauscht werden, und die Carbonylgruppe kann z.B. mit Natriumborant oder mit einer Grignard-Verbindung reduziert und die entstandene Hydroxylgruppe nach üblichen Methoden verestert oder verethert werden.

Falls bei den verschiedenen Synthesemöglichkeiten R^2 eine primäre oder sekundäre Aminogruppe darstellt, kann diese beispielsweise durch Acetylierung geschützt und die Acetylgruppe nach weiteren Umsetzungen am Molekül hydrolytisch wieder abgespalten werden.

Gegebenenfalls werden die so erhaltenen Bispidinderivate in das Säureadditionssalz einer physiologisch verträglichen Säure überführt. Eine Zusammenstellung üblicher physiologisch verträglicher Säuren kann aus Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd. 10, S. 224 bis 285, Deutschland, Schweiz entnommen werden.

Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen

235
231

Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, oder einem niederen Keton, wie Aceton, Methylethylketon oder Methylisobutylketon, oder einem Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan erhalten. Zur besseren Kristallabscheidung können Mischungen der genannten Lösungsmittel verwendet werden. Darüber hinaus können pharmazeutisch vertretbare wäßrige Lösungen von Säure-Additionsverbindungen der Bispindervative der Formel I durch Auflösen der freien Basen in einer wäßrigen Säurelösung hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft weiter therapeutische Mittel zur topischen und vor allem systemischen Anwendung, die eine Verbindung der Formel (I) neben üblichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln als Wirkstoff enthalten, und die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere eines Antiarrhythmikums.

Die neuen Verbindungen besitzen, wie der folgende Versuch zeigt, eine gute antiarrhythmische Klasse-III-Wirkung:

Als Versuchstiere dienen männliche und weibliche Pirbright-white-Meerschweinchen im Gewicht von 300 bis 500 g. Die Narkose erfolgt mit 1,5 g/kg Urethan i.p. Die Substanzen werden intravenös appliziert. Zur Messung der EKG-Leitungszeiten und der Herzfrequenz wird die II. Extremitätenableitung registriert. Meßgrößen sind die QT- und die PQ-Strecken und die Herzfrequenz. Pro Dosis werden 4 bis 6 Tiere eingesetzt. Kriterium für Klasse-III-Wirkung ist Zunahme der QT-Dauer im Vergleich zu den Werten vor Substanzgabe. PQ-Zunahme und starke Herzfrequenzabnahme dienen als Ausschlußkriterien. Aus der linearen Beziehung zwischen log Dosis (mg/kg) der Substanz und der relativen Verlängerung der QT-Dauer ($\Delta \%$) wird die ED 20 % berechnet.

Tabelle 1

Antiarrhythmische Klasse-III-Wirkung beim Meerschweinchen nach intravenöser Applikation.	
Beispiel Nr.	Verlängerung der QT-Dauer ED 20 % [mg/kg] Mittelwert;
2	4,6
21	2,6
23	2,4
26	3,6
Ambasilide	6,3
D-Sotalol	3,6

Die erfindungsgemäßen Substanzen (Tabelle 1) sind hinsichtlich QT-Verlängerung wirksamer als das Antiarrhythmikum Ambasilide und zum Teil auch dem als Klasse-III-Antiarrhythmikum bekannten D-Sotalol (Clin. Sci., 69, 631-636 (1985); J. Cardiovascul. Pharmacol., 6, 1132-1141 (1984)) überlegen.

Die neuen Substanzen eignen sich daher zur Behandlung sonst therapieresistenter Arrhythmien, insbesondere beseitigen sie ventrikuläre Tachykardien die nach Myokard-Infarkt auftreten und auf einem "re-entry"-Mechanismus beruhen (Lit. Cardiac Arrhythmia Ed. P. Brugada, H.J.J. Wellens, Futura Publishing Co., Mount Kisco, New York 1987).

Die Herstellung der therapeutischen Mittel oder Zubereitungen erfolgt mit den üblichen flüssigen oder festen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den in üblicher Weise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen, entsprechend der gewünschten Applikationsart und mit einer zur Anwendung geeigneten Dosierung, in üblicher Weise, beispielsweise durch Vermischen des Wirkstoffes mit den an sich in solchen Präparaten üblichen festen und flüssigen Träger- und Hilfsstoffen.

Die Mittel können peroral, parenteral oder topisch verabreicht werden. Derartige Zubereitungen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen, Infusions- oder Injektionslösungen sowie Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Lösungen oder Emulsionen und Sprays.

Die therapeutischen Mittel können die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen bei lokaler Anwendung in 0,0001 bis 1 %iger Konzentration, bevorzugt in 0,001 bis 0,1 %iger Konzentration und bei systemischer Anwendung vorzugsweise in einer Einzeldosis von 0,1 bis 20 mg pro kg-Gew. und zwar parenteral 0,1 bis 4 und oral 1 bis 20 mg pro kg Körpergewicht, enthalten und täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

232

RADICACIÓN: 0-44224

EDICTO No. 12995

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 22970 de 19-SEP-2005**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "NUEVOS COMPUESTOS BISPIDINA UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderada de Astrazeneca AB., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

19 SET. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO.

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 04-OCT-2005
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 12995

Este edicto se desfija hoy 18-OCT-2005 a las cinco (5:00 p.m.)