



01 3479

ITI

NT

ENCION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01603479 02228858

Folios: 35

Fecha (GND): 2001-01-18 16:39:44

Trámite : 032 PATENTES D

Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVOS CRECIMIENTOS

1 REGISTRO 411 PRESENTAC

TRAMITE 02 EVENTO 01 ACTUACION 411

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **AKZO NOBEL N.V.** ✓
Constituida bajo las leyes de Holanda

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Holanda

Departamento o Estado

Dirección

Velperweg 76

Ciudad

6824 BM Arnhem

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-85

Ciudad

Bogotá. Colombia.

Teléfono

3-47-86-11

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es) 1- John Stuart ANDREWS 2- Wilhelmus DRINKENBURG ✓
3- Nicholas Matthew WARD

Identificación

1- 33 Dorpstraat, B 2970 Schilde Bélgica

2- Schoolstraat 1, 5124 RM Molenschot, Holanda

Dirección

3- 14 Rockcliffe Path, Chapelhall, Lanarkshire, ML6 8LH Airdrie, Reino Unido

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **COMBINACIÓN DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN Y TRASTORNOS RELACIONADOS QUE COMPRENDE MIRTAZAPINA y 6 GRAMIN**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

(32) Fecha

(31) No. Solicitud

EP.NL

19 de Enero de 2000 ✓

00200189.9

Convención de París

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses

a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 11214-801-023-7 JJC/mrh-ID-120

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL : **A61K 031/55**

18 ENE. 2001

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una combinación que comprende una cantidad de mirtazapina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad de gepirona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, donde la cantidad de gepirona y la cantidad de mirtazapina son tales que el efecto de la composición es más favorable que los efectos sumados de las cantidades de cada fármaco por separado. Esta combinación puede usarse en el tratamiento de la depresión y trastornos relacionados, por lo cual la invención también proporciona un nuevo método de tratamiento de la depresión y trastornos relacionados.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☒ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva <i>por v/a de \$608.000.</i> | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |

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

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC.

438.019 de Usaquén

T.P.No.

31.929

14/10

COMBINACIÓN DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN Y
TRASTORNOS RELACIONADOS QUE COMPRENDE MIRTAZAPINA

La invención se refiere a una combinación que comprende mirtazapina, a un envase que contiene unidades de dosificación que comprenden mirtazapina y a un método de tratamiento de la depresión y trastornos relacionados.

Los trastornos del sistema nervioso central, tales como la depresión y ansiedad, son enfermedades que afectan a personas de todas las edades. A pesar de que hay muchos fármacos eficaces disponibles para el tratamiento de estas enfermedades, los métodos de tratamiento actualmente disponibles frecuentemente todavía no son adecuados. Lo más notable es que no hay resultados positivos del tratamiento en alrededor de un tercio de todos los sujetos con depresión o ansiedad, y la recuperación en el grupo tratado eficazmente es lenta, con un comienzo del efecto como mínimo dos semanas después del inicio del tratamiento con fármacos.

La mirtazapina (Org 3770; divulgada en la patente norteamericana US 4.062.848) o el fármaco recientemente introducido gepiróna (divulgado en la patente norteamericana US 4.423.049) son ejemplos de fármacos modernos para los tratamientos de la depresión y la ansiedad, con perfiles favorables de efectos secundarios y muy bajo riesgo de sobredosis letal. Para un tratamiento más eficaz, existe la esperanza de que los diferentes mecanismos de acción de los fármacos permitan su uso complementario, en el sentido de que los pacientes que no responden a un fármaco, podrían responder

a otro fármaco. Algunas veces, fármacos con la misma indicación terapéutica se prescriben como terapia de combinación, con el fin de sacar provecho de este efecto suplementario mutuo, a pesar de que generalmente no se recomienda combinar fármacos antidepresivos, en vista de los riesgos de efectos secundarios acumulativos o interacciones tóxicas sinérgicas (Schweitzer y Tuckwell, en Drug Safety, Vol. 19, pp 455-464, 1998). Habitualmente, si un efecto aparentemente positivo de una combinación de fármacos conocida se produce en un paciente individual, el efecto positivo se debe sólo a uno de los fármacos de la combinación. Es más deseable un efecto verdaderamente sinérgico de dos fármacos con la misma indicación, en el sentido de que el efecto de la combinación sea superior a un efecto aditivo de los efectos de ambos fármacos en un paciente individual. Existen sólo muy pocas interacciones terapéuticas sinérgicas conocidas de fármacos que han encontrado aceptación en el área del tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central. La mayor parte de la información disponible es sobre la llamada terapia de aumento para la depresión resistente al tratamiento, mediante adición de litio a fármacos antidepresivos. El uso de esta combinación es mirado con cautela, en vista de los efectos secundarios del litio (Hardy y colaboradores, Journal Clin. Psychopharmacology, Vol. 17, pp 22-26, 1997). Los resultados de una combinación de litio con mirtazapina han sido divulgados como favorables, pero el aumento no es tan intenso como para que esta combinación sea seleccionada como tratamiento de primera elección para los trastornos depresivos (Bruijn y

colaboradores, Journal Clin. Psychiatry, Vol. 59, pp 657-663, 1998).

Por lo tanto, es todavía más sorprendente que se haya encontrado un efecto sinérgico con mirtazapina y gepirona. Esta invención proporciona una combinación que comprende una cantidad de mirtazapina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad de gepirona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, donde la cantidad de gepirona y la cantidad de mirtazapina son tales que el efecto de la combinación es más favorable que los efectos sumados de las cantidades de cada fármaco por separado. Así, la gepirona y la mirtazapina verdaderamente tienen una interacción sinérgica cuando se usan en el tratamiento de la depresión y los trastornos relacionados. Como consecuencia, el uso combinado de mirtazapina y gepirona tiene mejores efectos en más pacientes en comparación con cada fármaco por sí solo. Los mejores efectos pueden residir en menos efectos secundarios o en una recuperación más rápida o más completa en pacientes individuales, o en el resultado general del tratamiento en un grupo de pacientes. El uso preferido de la combinación será en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento mencionada anteriormente, también conocida como depresión refractaria o depresión refractaria al tratamiento.

Luego, la presente invención se refiere a la administración de dos fármacos psicotrópicos distintos de diferentes categorías farmacológicas, donde cada fármaco

aumenta la eficacia terapéutica del otro fármaco en el tratamiento de la depresión y los trastornos relacionados.

Las siguientes especificaciones de los términos usados más arriba sirven para aclarar mejor lo proporcionado por esta invención.

El nombre del fármaco mirtazapina también se refiere a los enantiómeros individuales (R) y (S) de la mirtazapina. Estos pueden usarse como sus sales, sustancialmente libres, o sea asociados con menos de 5%, de preferencia menos de 2%, en particular menos de 1% del otro enantiómero, o como mezclas de estos enantiómeros en cualquier proporción, incluyendo mezclas racémicas que contienen cantidades sustancialmente iguales de los dos enantiómeros.

A menos que se señale otra cosa, todas las cantidades de los componentes activos se refieren a los pesos de mirtazapina o gepirona como base. De acuerdo con la terminología en esta memoria, los fármacos gepirona y mirtazapina son los ingredientes activos o componentes activos de la combinación.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos, por ejemplo ácido clorhídrico, fumárico maleico, cítrico o succínico, mencionándose estos ácidos sólo a modo de ilustración y sin implicar ninguna limitación.

Los términos "vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables" se refieren a aquellas sustancias conocidas en el arte que son permitidas como material de relleno o de vehículo en píldoras, tabletas, cápsulas, etc. Las sustancias habitualmente son aprobadas para este propósito por las autoridades sanitarias y son inactivas como agentes

farmacológicos. Una recopilación de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables puede encontrarse en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (2a. edición, editado por A. Wade y P.J. Weller; publicado por The American Pharmaceutical Association, Washington y The Pharmaceutical Press, Londres en 1994). Específicamente, lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de los mismos, pueden usarse como vehículos para los componentes activos de la combinación de acuerdo con esta invención.

El término "combinación" se refiere a cualquier forma de presentación en que pueda reconocerse la intención del uso combinado de mirtazapina y gepirona. Estas combinaciones de mirtazapina y gepirona también pueden denominarse en esta descripción "combinaciones de acuerdo con la invención". Se podrá apreciar que los compuestos de la combinación pueden ser administrados concomitantemente, ya sea en la misma formulación farmacéutica o en una diferente, o consecutivamente. Si hay una administración consecutiva, la demora en administrar el segundo ingrediente activo (o ingrediente activo adicional) no debe ser tal como para que se pierda el beneficio del efecto eficaz de la combinación de los ingredientes activos. Un requisito mínimo para una combinación de acuerdo con esta descripción, es que la combinación debe estar destinada al uso combinado con el beneficio del efecto eficaz de la combinación de los ingredientes activos. El uso destinado de una combinación puede ser inferido por equipamiento, provisiones, adaptaciones y/u otros medios para ayudar a usar la combinación de acuerdo con la invención. Por ejemplo, una combinación puede hacerse adecuada agregándole instrucciones o auxiliares o

incluso factores determinantes para el uso combinado. Los factores determinantes para el uso combinado pueden residir, por ejemplo, en las propiedades de un dispensador de unidades de dosificación de los ingredientes activos de la combinación. Así, los ingredientes activos pueden estar en unidades de dosificación separadas, pero la combinación puede seguir teniendo un factor determinante que induce al uso de las unidades de dosificación de la combinación en una secuencia predeterminada y/o en tiempos predeterminados por las propiedades del dispensador. Por supuesto, un factor determinante preferido para el uso combinado es la formulación de ambos componentes activos de la combinación en una composición farmacéutica.

Así, de acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende mirtazapina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y gepirona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los efectos de la mirtazapina y la gepirona por separado habitualmente se denominan efectos antidepresivos, lo que implica efectos que mejoran el estado de ánimo en pacientes deprimidos. Sin embargo, los efectos de estos fármacos no se limitan a un efecto en pacientes deprimidos. Se sabe que algunas otras enfermedades y síntomas influenciados por el sistema nervioso central también mejoran por el tratamiento con mirtazapina o gepirona. En términos más generales, estos fármacos tienen actividad psicotrópica. Este término se refiere aquí a cualquier efecto sobre el funcionamiento del sistema nervioso central, útil para influenciar la conducta y

la sensación de bienestar en los mamíferos, en particular los seres humanos.

El término "depresión y trastornos relacionados" se refiere a un campo médico que puede ser entendido por un experto en el arte por su conocimiento del uso actual de los fármacos antidepresivos. Estos trastornos, que se sabe que responden positivamente al tratamiento con fármacos clasificados como antidepresivos, se consideran para la descripción de esta invención como relacionados con la depresión. Estos trastornos son por ejemplo trastornos de ansiedad, tal como trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés post-traumático o síndromes de dolor crónico. Es bien sabido que los fármacos antidepresivos tienen efectos beneficiosos más generales sobre la conducta y el funcionamiento mental, que no se limitan estrictamente a un efecto sobre la depresión. También está incluido en la invención el uso en la ansiedad de la manera en que se usan los fármacos antidepresivos, o sea con un uso prolongado para un efecto a largo plazo, que debe diferenciarse del uso de los fármacos ansiolíticos típicos, también llamados tranquilizantes menores, que tienen un efecto agudo de alivio de la ansiedad y frecuentemente un efecto sedante. Este último efecto ansiolítico/sedante habitualmente se atribuye a interacciones con el receptor GABA en el cerebro.

Esta información farmacológica puede llevar a clasificar los fármacos en diferentes categorías. Independiente de las categorías médicas "ansiolítico", "antidepresivo", "neuroleptico", etc., o las categorías químicas "tetracíclicos", "benzodiazepinas", etc., los fármacos pueden

clasificarse en base a su mecanismo farmacológico. En este sentido, la gepirona frecuentemente se coloca en una categoría de fármacos diferente de la mirtazapina. Esta última se denomina "bloqueador α_2 " o "antagonista noradrenérgico y serotoninérgico selectivo" ("NASSA"), en tanto que la gepirona se conoce como un "agonista 5-HT_{1A} parcial".

A pesar de que es posible que los ingredientes activos de la combinación sean administrados como el producto químico en sí, es preferible presentarlos como una composición farmacéutica, también denominada en este contexto formulación farmacéutica. Las composiciones adecuadas incluyen aquéllas apropiadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden mirtazapina o gepirona o una combinación de las mismas, junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. La presente invención además proporciona composiciones de acuerdo con la invención para el uso en la terapia de la depresión y trastornos relacionados. Además, la invención incluye el uso de mirtazapina y gepirona en la fabricación de un medicamento que comprende mirtazapina y gepirona, y que tiene actividad psicotrópica con eficacia mejorada para la terapia, en particular, de la depresión y los trastornos relacionados. Este medicamento tiene un efecto aumentado o menos efectos secundarios en comparación con cada fármaco por sí solo. El uso preferido del medicamento será para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. La

invención incluye también el uso de mirtazapina y gepiróna en la fabricación de medicamentos para ser administrados en combinación (ya sea concomitante o consecutivamente) con gepiróna o mirtazapina, respectivamente, para el tratamiento de la depresión o los trastornos relacionados.

Un aspecto importante de la presente invención es que proporciona un método para el tratamiento de un individuo de una especie de vertebrados, por ejemplo un mamífero incluyendo un paciente humano, que sufre de depresión o un trastorno relacionado, cuyo método de tratamiento comprende administrar una cantidad eficaz de mirtazapina en combinación con gepiróna. Las dosis diarias deseadas para el tratamiento de preferencia se presentan como una dosis única o como dos o tres sub-dosis administradas a intervalos apropiados durante el día. En la práctica esto significa, entre otras cosas, proporcionar unidades de dosificación que comprenden mirtazapina y unidades de dosificación que comprenden gepiróna en una combinación, o proporcionar unidades de dosificación que comprenden mirtazapina y gepiróna para ser administradas a un receptor o para ser ingeridas por un receptor del tratamiento.

Así, en una modalidad de la invención, una mezcla de mirtazapina y gepiróna puede ser presentada como una formulación farmacéutica en forma de dosis unitaria, por ejemplo administrada en la forma de una tableta, píldora, cápsula y similar. Estas formas de dosificación son conocidas en el arte, por ejemplo como se describe en la referencia estándar Gennaro y colaboradores, Remington's Pharmaceutical Sciences (18a. Ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente Parte 8: Pharmaceutical Preparations and Their

Manufacture). Por medio de líquidos farmacéuticamente adecuados, los compuestos también pueden ser aplicados como un preparado inyectable en la forma de una solución, suspensión, emulsión, o como un rocío, por ejemplo un rocío nasal.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas y más específicamente unidades de dosificación, la presente invención además incluye un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que comprende mirtazapina y gepirona, cuyo procedimiento comprende llevar una cantidad de mirtazapina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) y una cantidad de gepirona (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) a una asociación con uno o más excipientes farmacéuticos.

Más comúnmente en estos días, las formulaciones farmacéuticas son prescritas al paciente en "envases para el paciente", que contienen un número de unidades de dosificación u otros medios para la administración de dosis unitarias medidas para el uso durante un período de tratamiento definido en un solo envase, habitualmente un envase consistente en una cubierta abovedada transparente sobre un respaldo de cartón ("blister pack"). Los envases para el paciente tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, en que un farmacéutico divide la cantidad de un producto farmacéutico destinado a un paciente a partir de un suministro a granel, de que el paciente siempre tiene acceso al inserto contenido en el envase para el paciente, que normalmente no se encuentra en las prescripciones tradicionales. Se ha demostrado que la inclusión de un inserto en el envase mejora el cumplimiento por parte del paciente de las instrucciones del médico. Así, la invención

además incluye una formulación farmacéutica, como se describió anteriormente, en combinación con un material de envase adecuado para dicha formulación. En este envase para el paciente, el uso destinado de una formulación para el tratamiento combinado de la depresión o trastornos relacionados, puede ser inferido por instrucciones, equipamiento, provisiones, adaptaciones y/u otros medios para ayudar a usar la formulación más adecuadamente para el tratamiento. Estas medidas hacen al envase para el paciente especialmente adecuado y adaptado para el uso en el tratamiento con la combinación de la presente invención.

Específicamente, otra modalidad incluye un envase que contiene unidades de dosificación separadas, una o más de las cuales contienen mirtazapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una o más de las cuales contienen gepiróna o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Un envase contiene suficientes tabletas, cápsulas o similares para tratar a un paciente por un período de tiempo predeterminado, por ejemplo 2 semanas, 1 mes o 3 meses.

Para el uso de la combinación de la presente invención, se deben proporcionar los ingredientes activos de tal manera que estén disponibles en cantidades eficaces para el tratamiento. Por supuesto, la cantidad de una combinación de mirtazapina (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma) y gepiróna (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma) requerida para producir los efectos eficaces, variará, y finalmente queda al criterio del profesional médico. Los factores a considerar incluyen la vía de administración y la naturaleza de la formulación, el peso

corporal, edad y estado general del receptor, y la naturaleza y gravedad de la enfermedad que será tratada.

En general, una dosis adecuada de mirtazapina para su administración a un ser humano estará en el rango de 0,05 a 5 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, de preferencia en el rango de 0,1 a 1,0 mg por kilogramo de peso corporal por día.

Una dosis adecuada de gepirona para su administración a un ser humano habitualmente estará en el rango de 0,01 a 3 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, de preferencia en el rango de 0,05 a 0,7 mg por kilogramo de peso corporal por día.

Las composiciones (formulaciones) de acuerdo con esta invención pueden prepararse por métodos bien conocidos en el arte de la farmacia, por ejemplo usando métodos como los descritos en Gennaro y colaboradores, Remington's Pharmaceutical Sciences (18a. Ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente Parte 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture). Estos métodos incluyen el paso de formar una asociación de un ingrediente activo con un vehículo constituido por uno o más ingredientes secundarios. Estos ingredientes secundarios incluyen los convencionales en el arte, tales como rellenos, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, agentes saborizantes y agentes mojantes.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas, tales como píldoras, tabletas o cápsulas, cada una conteniendo una cantidad predeterminada de ingrediente(s) activo(s); como un

polvo o gránulos; como una solución o suspensión. El o los ingredientes activos también pueden estar presentes como un bolo o pasta, o pueden estar contenidos dentro de liposomas.

Las formulaciones para administración rectal pueden ser presentadas como un supositorio o enema.

Para la administración parenteral, las formulaciones adecuadas incluyen inyección estéril acuosa o no acuosa. Las formulaciones pueden ser presentadas en contenedores de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo frascos sellados y ampollas, y pueden ser almacenadas en una condición secada por congelación (liofilizada), requiriendo sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, antes del uso.

Las formulaciones adecuadas para la administración por inhalación nasal incluyen rocíos o neblinas finas, que pueden ser generadas por medio de aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores o insufladores.

Para fabricar las unidades de dosificación, por ejemplo tabletas, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como rellenos, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, puede usarse cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Las cantidades adecuadas de los ingredientes activos son, por ejemplo, una tableta que comprende 1 a 50 mg de mirtazapina y típicamente 1 a 30 mg de gepirona. En un ejemplo específico, se obtiene una tableta que comprende 15 mg de mirtazapina y 10 mg de gepirona.

La mirtazapina puede prepararse usando el método descrito en la patente norteamericana US 4.062.848, que se incorpora aquí por referencia.

La gepirona puede prepararse por cualquier método conocido en el arte. Típicamente, el compuesto se prepara por los métodos descritos en la patente norteamericana US 4.423.049. Composiciones farmacéuticas que contienen gepirona se divulgan en la patente norteamericana US 5.478.572. Los contenidos de estos documentos se incorporan aquí por referencia.

La invención se ilustra mejor mediante los siguientes ejemplos.

Se efectuaron ensayos de actividad antidepresiva para demostrar que, combinando mirtazapina y gepirona, se puede potenciar su perfil antidepresivo. Los ensayos seleccionados fueron la prueba defensiva o de entierro de bolitas en ratones y la prueba de actividad sueño-vigilia por EEG (ACSO) en ratas.

Ejemplo 1

Prueba defensiva de entierro

El entierro de bolitas ha sido desarrollado y validado como un ensayo preclínico de actividad ansiolítica potencial (Andrews y Broekkamp (1993). Procedures to identify anxiolytic or anxiogenic agents [Procedimientos para identificar agentes ansiolíticos o ansiogénicos]. En Behavioural Neuroscience, Ed. A. Sahgal, pp. 37-54. IRL Press, Oxford). En la prueba de entierro de bolitas, se coloca un ratón ingenuo en un ambiente novedoso que contiene 25 bolitas (dispuestas encima de una superficie de aserrín). Se ha planteado la hipótesis de que una reducción en el número de bolitas enterradas por el ratón es un efecto de tipo ansiolítico/antidepresivo.

La gepirona administrada por sí sola redujo el entierro de bolitas con una ED_{50} de $2,16 \text{ mg.kg}^{-1}$ por administración subcutánea (S.C.). La mirtazapina administrada por sí sola redujo el entierro de bolitas con una ED_{50} de $5,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ S.C. Se efectuó otra serie de tres experimentos separados, durante los cuales tres dosis únicas de mirtazapina ($0,3$, 1 y 3 mg.kg^{-1}) fueron coadministradas S.C. con un rango de dosis de gepirona S.C. (0 , $0,1$, $0,3$, 1 y 3 mg.kg^{-1}). La coadministración de mirtazapina y gepirona redujo, en forma dependiente de la dosis, la ED_{50} de gepirona a medida que aumentaba la dosis de mirtazapina (véase Tabla I).

Tabla I. Los efectos de combinar tratamientos con gepirona y mirtazapina sobre la conducta en la prueba de entierro de bolitas para actividad ansiolítica/antidepresiva. Las columnas indican el régimen de tratamiento con tiempo de pretratamiento en minutos, dosis administradas y ED_{50} calculada.

	<u>(mg.kg⁻¹) de</u> <u>Mirtazapina</u>	<u>(mg.kg⁻¹) de</u> <u>Gepirona</u>	<u>ED₅₀ (mg.kg⁻¹)</u> <u>de Gepirona</u>
Gepirona (-30')	-	0, 0,3, 1, 3, 10	2,16
Mirtazapina (-30')	0, 2,2, 4,8, 10, 22	-	5,5
Gepirona (-30') /Mirtazapina (-40')	0,3	0, 0,1, 0,3, 1, 3	0,75
Gepirona (-30') /Mirtazapina (-40')	1	0, 0,1, 0,3, 1, 3	0,5
Gepirona (-30') /Mirtazapina (-40')	3	0, 0,1, 0,3, 1, 3	0,4

Ejemplo 2

Prueba de EEG

El objetivo de esta prueba fue caracterizar los efectos, sobre la conducta de sueño-vigilia en la rata, de la gepirona sola y de la gepirona después de la coadministración con mirtazapina. Con este fin, se investigaron adicionalmente los efectos de la mirtazapina por sí sola. La conducta de sueño-vigilia fue analizada usando registros electroencefalográficos (EEG), registros electromiográficos (EMG), y registrando un índice de movimientos. Sobre la base de estas señales, la conducta de sueño-vigilia fue clasificada automáticamente por períodos de 2 segundos en 6 clases: vigilia activa, vigilia pasiva, sueño ligero, sueño profundo, sueño de etapa intermedia y sueño REM (Ruigt y colaboradores, A large scale automated system for rat sleep staging [Un sistema automatizado a gran escala para las etapas del sueño en la rata]. I. Methodology and technical aspects. Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.; 1989; 73:52-64).

Cada experimento se efectúa simultáneamente en 32 ratas adultas macho Sprague-Dawley (Harlan Olac, Bicester, UK, con un peso de 250-800 g), subdivididas en cuatro grupos de tratamiento. Durante todo el experimento, los animales permanecen en jaulas de registro y sólo se sacan para ser inyectados con vehículo o compuesto(s) de prueba. Cada experimento contiene tres sesiones. La primera sesión ("sesión de prueba"), que comienza a las 10:00 AM con una duración variable de 2-5 horas, sirve como período de adaptación y se usa para evaluar la calidad de las señales de EEG y EMG registradas. Las sesiones segunda y tercera empiezan ambas a

las 2:30 PM en dos días consecutivos, y tienen una duración de 15,5 horas cada una. Al comienzo de la segunda sesión, todos los grupos reciben un tratamiento con vehículo, al comienzo de la tercera sesión todos los grupos reciben su(s) compuesto(s) de prueba. Uno de los grupos de tratamiento habitualmente recibe el tratamiento con vehículo en ambas sesiones para servir como línea de base para los otros grupos en el experimento. Se efectuaron experimentos separados en que se ensayaron diferentes dosis únicas administradas I.P. ya sea de gepirona (1,0, 3,0, 10,0 mg/kg), o de mirtazapina (2,2, 4,6, 10 mg/kg), o de mirtazapina (2,2 mg/kg) en combinación con gepirona (1,0, 3,0, 10 mg/kg). La gepirona se disolvió en NaCl al 0,9% m/v en agua (suero fisiológico); la mirtazapina se disolvió en Mulgofen (EL 719, GAF) al 5% m/v en suero fisiológico (= NaCl al 0,9% m/v en agua).

Independientemente, de una manera comparable, un gran número de compuestos de referencia (Ruigt y colaboradores, Computer-based prediction of psychotropic drug classes based on a discriminant analysis of drug effects on rat sleep [Predicción computacional de las clases de fármacos psicotrópicos basada en un análisis discriminante de los efectos de los fármacos sobre el sueño de las ratas]. Neuropsychobiology; 1993; 28:138-154) de diferentes clases de fármacos psicotrópicos (antidepresivos [AD], antipsicóticos [APS], hipnóticos [HYP], ansiolíticos [AXL], estimulantes [STIM], anticonvulsivantes [AC]) fueron ensayados previamente a diferentes dosis contra placebo [PLAC], en cuanto a sus efectos sobre la conducta de sueño-vigilia en la rata. Los perfiles de efecto para estos compuestos a dosis activas fueron sometidos a

un análisis discriminante a través de estas 6 clases de compuestos psicoactivos, agregándose placebo como una clase adicional. La función discriminante resultante fue usada para predecir el área de aplicación fármaco-terapéutica para la gepirona sola y después de la coadministración con mirtazapina.

Resultados

Los cambios inducidos por fármacos en las conductas de sueño-vigilia después de la administración I.P. de mirtazapina, gepirona, y mirtazapina en combinación con gepirona, se presentan en las Tablas II, III y IV. Las tablas indican los efectos de los compuestos ensayados sobre varios parámetros del hipnograma usados para la clasificación subsiguiente de los fármacos, durante dos períodos subsiguientes de 3 horas después del tratamiento y para el período oscuro de 5 horas de 9-14 horas después del tratamiento.

Tabla II: Efectos totales durante el período de 0 a 3 horas después de la inyección del fármaco

(Los datos se expresan como porcentaje de cambio sobre los valores de control)

Fármaco	<u>mirt</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u> <u>+ mirt</u>	<u>gepir</u> <u>+ mirt</u>	<u>gepir</u> <u>+ mirt</u>
Dosis	2,2	1,0	3,0	10,0	1,0+2,2	3,0+2,2	10,0+2,2
N (fármaco/control)	8/7	6/5	8/5	6/5	7/6	6/7	7/7
<u>Duración media</u>							
Vigilia activa	19	-58*	-8	72	29	-14	100
Vigilia pasiva	-5	13	156*	198	22	229*	346*
Sueño intermedio	-85*	-11	-76	-100*	-97*	-90*	-100*
Sueño REM	-88*	4	-83*	-100*	-85*	-100*	-100*
Sueño liviano	7	23	8	-2	-3	-10	-57*
Sueño profundo	13	-2	-21	-63*	55	-41*	-93*
<u>Latencia desde el</u> <u>momento de la</u> <u>inyección hasta</u>							
Sueño profundo	-36	24	24	268	34	1.017	632
Sueño REM	27	3	360*	673*	73	206	504

* $p < 0,05$ (prueba U de Mann-Whitney)

Finalmente, los perfiles de efecto de gepirona, mirtazapina, y la combinación de gepirona y mirtazapina, fueron calculados sobre la base de vectores derivados de los cambios

en la organización de sueño-vigilia, como se ve en las tablas anteriores. Para cada dosis, se calculó la probabilidad de que el compuesto pertenezca a una de 7 clases definidas.

Estos valores se dan en la Tabla V como valores de probabilidad y sugieren que a 2,2 mg/kg, la mirtazapina tiene sólo un débil perfil antidepresivo (22%). La gepirona a 3,0 mg/kg tiene un perfil antidepresivo muy débil (28%) y se comporta como un fármaco ansiolítico a 10,0 mg/kg (63%).

Tabla III: Efectos durante el período de 3 a 6 horas después de la inyección del fármaco

(Los datos se expresan como porcentaje de cambio sobre los valores de control)

Fármaco Org código	<u>mirt</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u> + <u>mirt</u>	<u>gepir</u> + <u>mirt</u>	<u>gepir</u> + <u>mirt</u>
Dosis	2,2	1,0	3,0	10,0	1,0+2,2	3,0+2,2	10,0+2,2
N (fármaco/control)	8/7	6/5	8/5	6/5	7/6	6/7	7/7
<u>Duración media</u>							
Vigilia activa	68	6	30	-18	36	-8	160*
Vigilia pasiva	17	5	13	-40	10	-2	4
Sueño intermedio	-74*	32	64*	56	-63	9	-76
Sueño REM	-52*	20	-3	-50*	-2	-13	-99*
Sueño liviano	10	8	-2	35	-16	3	-25
Sueño profundo	19	-5	-6	-19	35	5	49

* $p < 0,05$ (prueba U de Mann-Whitney)

(Los datos se expresan como porcentaje de cambio sobre los valores de control)

Fármaco	<u>mirt</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u> + <u>mirt</u>	<u>gepir</u> + <u>mirt</u>	<u>gepir</u> + <u>mirt</u>
Dosis	2,2	1,0	3,0	10,0	1,0+2,2	3,0+2,2	10,0+2,2
N (fármaco/control)	8/7	6/5	8/5	6/5	7/6	6/7	7/7
<u>Duración media</u>							
Vigilia activa	-16	-16	-37*	-23*	2	-33	-33
Vigilia pasiva	-8	38	55	7	-24	-57	-57
Sueño intermedio	111	-2	36	108*	-26	256	256
Sueño REM	22	-12	40	64	40	47*	47*
Sueño liviano	27	14	67	23	1	-26*	-26*
Sueño profundo	20	2	-7	-5	-4	124*	124*

* $p < 0,05$ (prueba U de Mann-Whitney)

Sin embargo, la gepirona a 3,0 mg/kg en combinación con 2,2 mg/kg de mirtazapina, califica claramente como un antidepresivo, ya con una alta probabilidad de 68% (véanse los números en **negrita** en la Tabla V). A 10,0 mg/kg, la combinación califica como un antidepresivo (46%) con posibles propiedades estimulantes (32%) y ansiolíticas (22%).

USO L
E. J. J. J. J.

Tabla V: Clasificación de los efectos de los compuestos ensayados (mirtazapina, gepirona) en siete clases diferentes, usando un procedimiento de análisis discriminante con un número de compuestos de referencia establecidos en las diversas clases. Se da el puntaje de probabilidad en porcentaje para cada clase terapéutica.

	Dosis	AD	APS	STIM	AXL	HYP	AC	PLAC
	(mg/kg)							
Placebo	0	6	2	0	18	15	11	50
Mirtazapina	2,2	22	3	0	20	29	9	16
Placebo	0	16	2	0	25	14	10	34
Gepirona	1,0	1	31	0	6	20	7	35
	3,0	28	14	0	15	9	29	6
	10,0	16	3	12	63	0	6	0
Placebo	0	3	2	0	25	13	9	48
Mirtazapina	2,2+1,0	47	0	2	15	11	11	14
+ Gepirona								
	2,2+3,0	68	0	0	26	0	5	0
	2,2+10,0	46	0	32	22	0	0	0

Clave: AD = antidepresivo; APS = antipsicótico; STIM = estimulante; HYP = hipnótico; AXL = ansiolítico; AC = anticonvulsivante;
 PLAC = placebo

Conclusión

La combinación de gepirona y mirtazapina redujo la ED₅₀ en el entierro de bolitas, y aumentó la clasificación como antidepresivo por EEG más allá del simple efecto aditivo pronosticado por la administración de un solo fármaco y así se demuestra una acción sinérgica para el tratamiento combinado.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende mirtazapina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y gepirona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

2. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la combinación comprende una composición farmacéutica que comprende ambas mirtazapina y gepirona, opcionalmente en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

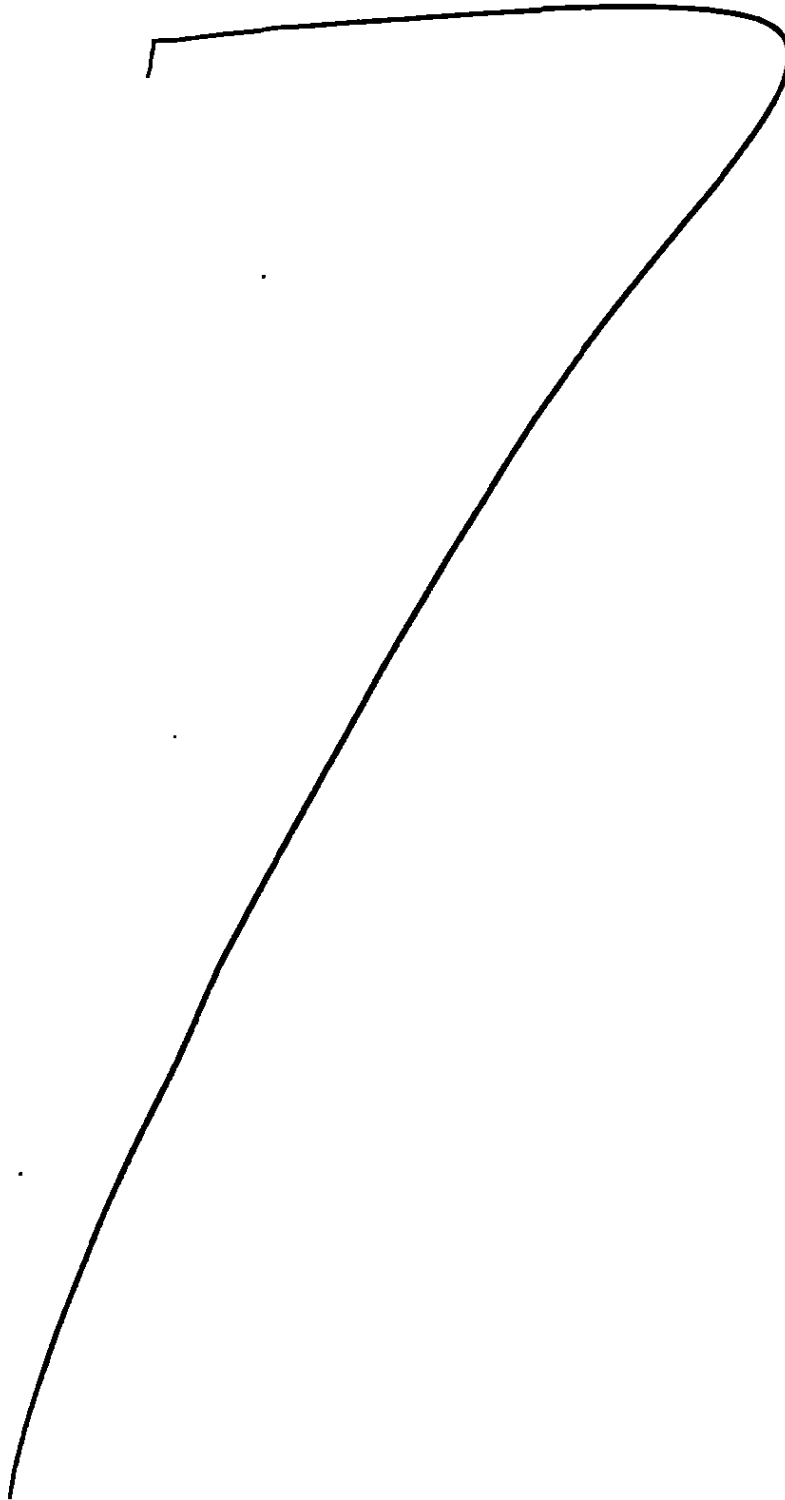
3. Uso de mirtazapina y gepirona en la fabricación de un medicamento que tiene actividad psicotrópica con eficacia mejorada.

4. Uso de mirtazapina en la fabricación de un medicamento para ser administrado en combinación con gepirona para el tratamiento de la depresión o los trastornos relacionados.

5. Uso de gepirona en la fabricación de un medicamento para ser administrado en combinación con mirtazapina para el tratamiento de la depresión o los trastornos relacionados.

6. Un método para el tratamiento de la depresión o un trastorno relacionado en un individuo de una especie de vertebrados, que comprende tratar a dicho individuo con una cantidad eficaz de mirtazapina en combinación con gepirona.

7. Un envase para el paciente que contiene medios para la administración de dosis unitarias medidas, cuyo envase para el paciente comprende mirtazapina y gepirona y medios para ayudar a usar la combinación de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2.



802465PD

RESUMEN

La invención se refiere a una combinación que comprende una cantidad de mirtazapina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad de gepirona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, donde la cantidad de gepirona y la cantidad de mirtazapina son tales que el efecto de la composición es más favorable que los efectos sumados de las cantidades de cada fármaco por separado. Esta combinación puede usarse en el tratamiento de la depresión y trastornos relacionados, por lo cual la invención también proporciona un nuevo método de tratamiento de la depresión y trastornos relacionados.

CAVELIER

ABOGADOS

BOGOTÁ

CARRERA 4ª

BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

AKZO NOBEL N.V.

of/domiciliado (s) en Velperweg 76, 6824

GM Arnhem, THE NETHERLANDS

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primer o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, trade names, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions or observations, administrative or judicial cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, administrative suits relating to those rights; action and suits related to me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without power of attorney.

Given and signed this, Day 6 AUG 1998

F.G.M. Hermans

In/en Director Patents Pharma

Signature

E.H. Reerink

Deputy Director

Legal Affairs

AKZO NOBEL N.V.

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-179 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

TRADUCCION No.: 18.11/98
MARIA ELVIRA MACIELLO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2679 Min. Justicia

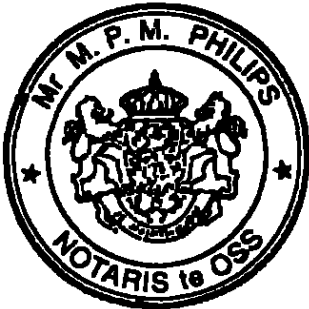
LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate, on (1) the legal existence of the company; (2) that it is in actual exercise of its Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

Seen for legalization of the signatures of Mr. F.G.M. Hermans and Mr. E.H. Reerink by me, Mr. Martinus Petrus Maria Philips, notary public at Oss, the Netherlands, on this 26th day of August 1998.



[Signature]

TRADUCCION No.: 18.11/98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

15499



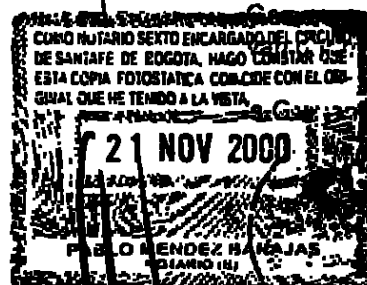
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY
FOR OOST-BRABANT (NETHERLAND)

EXCLUSIVE AUTHORITY FOR LEGALIZATION OF
THE ABOVE MENTIONED SIGNATURE(S)

27 AUG 1998

KAMER VAN KOOPHANDEL
OOST-BRABANT
3-HERTOGENBOSCH

J. Schellekens



...por legalisatie van de handtekening

...Schellekens

9 SEP 1998

De Minister van
Buitenlandse Zaken
voor deze,

Leges f 20,- H.H. van POORTEN

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.



CONSULADO DE COLOMBIA

COLOMBIA - 201 - 001 - 2

29
29

El suscrito Cónsul de Colombia en La Haya, Holanda,
vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el Señor Martinus Petrus Maria PHILIPS, quien como Notario Público de Oss, Países Bajos, autenticó las firmas de los signatarios del poder precedente, ejercía en la fecha las funciones indicadas, y su firma corresponde a la registrada en este Consulado.

Que la Compañía AKZO NOBEL N.V. es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de los Países Bajos, cumple su objeto conforme a las mismas y se halla registrada en la Cámara de Comercio y Fábricas de Centraal Gelderland, Arnhem, bajo el número 09007809;

Que los Señores Franciscus Guilielmus Maria HERMANS y Engbert Harmen REERINK, signatarios del presente documento, quienes en su carácter de Apoderados de la Empresa AKZO NOBEL N.V., conjuntamente tienen facultad para ello, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el Notario Público de Oss, Señor Martinus Petrus Maria PHILIPS, son los representantes legales de la citada Empresa en este País.

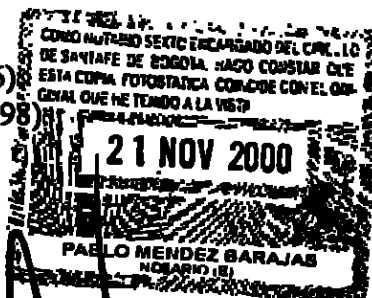
El Cónsul de Colombia en La Haya, Países Bajos, no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Esta certificación se expide en La Haya, Países Bajos, a los seis (06) días del mes de Noviembre de mil novecientos noventa y ocho (1998)

Impuesto de Timbre: US\$ 6.00.
Derechos Consulares US\$. 100.00
Costo Total Pagado US\$. 106.00

Certificación No. 206


JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES
CONSUL DE COLOMBIA
LA HAYA



TRADUCCION No. 18.11/98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

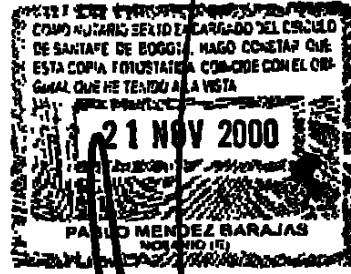
[Signature]
300803

ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

30 NOV 1997 AM 11:56

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



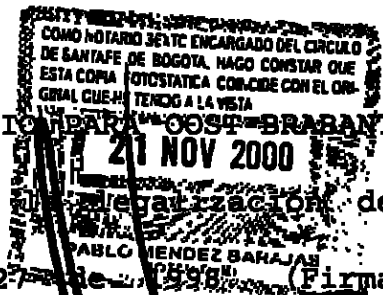
TRADUCCIÓN OFICIAL No. 18.11/98 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia por Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual AKZO NOBEL N.V. otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER). Dado y firmado el 6 de agosto de 1998. (Firma ilegible) F.G.M. Hermans, Director de Patentes Farmacéuticas. (Firma ilegible) E.H. Reerink, Subdirector de Asuntos Jurídicos. (Sello Corporativo) AKZO NOBEL N.V.

(Al dorso) Visto por mí, Sr. Martinus Petrus Maria Philips, notario público en Oss, Países Bajos, hoy 26 de agosto de 1998, para legalización de las firmas de F.G.M. Hermans y E.H. Reerink. (Firma ilegible).

(Legalización) CAMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO PARA OOST-BRABANT (PAÍSES BAJOS). Visto exclusivamente para la legalización de la(s) firma(s) que antecede(n). Agosto 27 de 1998. (Firma ilegible) J. Schellenkens.

(Sello en holandés).



(En español) Certificación de las firmas que anteceden y de la existencia legal de AKZO NOBEL N.V. expedida por el Consulado de Colombia en La Haya el día 6 de noviembre de 1998, bajo el No.

Folios 32 y 33
tarjetas

Ar

folio 34
Extracto para publicación
01-11-2002

206. Firmado JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES, Cónsul de Colombia, La Haya. Pagado impuesto de timbre.

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 300803 del 19 de NOVIEMBRE de 1998, firmado por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 11214-801-001-3

Id. 6

Nov. 20/98

Maria E. Martelo
TRADUCCION No. 15.11.98
MARIA ELVIRA MARTELO
 Traductora e Interprete Oficial
 Inglés - Español - Inglés
 Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LAS ANTERIORES FIR-
 MAS, FIESTA(S) POR *[Firma]*
 IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) *[Firma]*
 ES(SON) AUTENTICA(S)
 SANTA FE DE BOGOTA, 23 NOV. 1998

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO
 DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE
 ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCORDA CON EL ORI-
 GINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 NOV 2000
PABLO MENDEZ BARRIAS
 NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES
 198457
[Firma]
 CIVIL, PARA APARECER EN EL
 DOCUMENTO RESERVENA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 NOV 24 PM 12:06
JEFE DE LEGALIZACIONES
 SANTA FE DE BOGOTA D.C.

38
32

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 81033479 03333339 Folios: 35
Fecha (VCD): 2001-01-18 16:59:44
Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 0208 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 70,299
FECHA : NOVIEMBRE 14 DE 2000

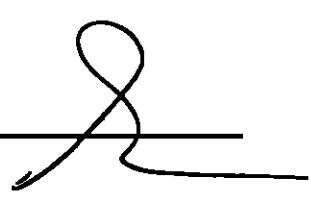
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2825229	40,023,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo : 11214801023-7

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [4]

MODELO DE UTILIDAD []

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

[]
[]
[]
[]
[]
[]

COMPLETA [4]

INCOMPLETA

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño.
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.

[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA

[]

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA

[]

483
Firma Responsable

Fecha: _____

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

0

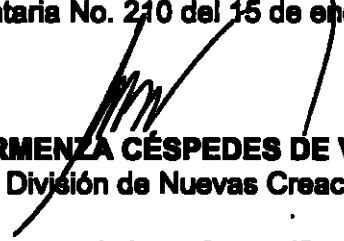
REFERENCIA:	Radicación No.	01-3479
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0960
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


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

29 MAR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió, un certificado de la fecha de presentación y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

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