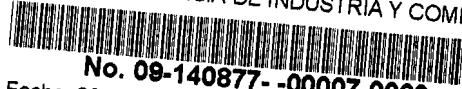


Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-140877- -00007-0000

Fecha: 2013-02-07 16:14:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 93

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **09.140.877**
Asunto : Solicitud de patente para: **ARN CIRCULAR
MONOCATENARIO Y MÉTODO PARA PRODUCIRLO**
Solicitante : RIKEN; OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. y
HAYASHI KASEI CO., LTD.
Fecha solicitud : 09 de diciembre de 2009

1. Yo, Óscar CORREA, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **17349** notificado por fijación en lista el 02 de octubre de 2012.

2. Mediante memorial del 26 de diciembre de 2012 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial No. **17349**.

3. Mediante oficio No. **17349** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a la claridad del capítulo descriptivo, a la novedad de las reivindicaciones 1 a 12 y 14 en vista del documento D1: US 2004/138166.

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel.: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones, junto con el nuevo capítulo de Figuras.

Con relación a las observaciones realizadas a las figuras 2 y 7, respetuosamente señalamos lo siguiente:

- Amablemente manifestamos nuestro desacuerdo con la objeción realizada a la Figura 2 de la presente solicitud, debido a que en la descripción se encuentra debidamente especificado las muestras usadas en cada uno de los pozos del gel (página 13, línea 21 hasta página 14, línea 7)
- Con relación a la Figura 7, esta fue modificada para hacer más claro el parámetro usado en la gráfica de dicha figura. Esta modificación se encuentra soportada en la página 5, líneas 21-22 y el ejemplo 5 de la página 18 de la descripción.

Se han introducido las siguientes modificaciones al pliego reivindicatorio:

- La reivindicación 13 ha sido eliminada.
- Respecto a la claridad de las reivindicaciones 1 a 12 y 14, se han modificado las reivindicaciones 1 y 5 (originalmente 7). Ahora, las reivindicaciones 1 y 5 (originalmente 7) especifican las secuencias de nucleótidos de las hebras sentido y antisentido, y los dos bucles. Esta modificación se encuentra soportada en la página 6, líneas 8-12; página 7, líneas 14-16 y página 7, línea 24 a página 8, línea 1 de la presente solicitud.
- La reivindicación 6 ha sido eliminada.
- La reivindicación 9 (originalmente 12) ha sido modificada. Dicha modificación se encuentra soportada en la página 11, líneas 1 a 3 de la presente solicitud.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio y las figuras modificados para el análisis de patentabilidad.

4.2 Argumentos a favor de la novedad de la presente solicitud

El artículo 16 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40”.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis de novedad de una solicitud de patente, se considera que cuando las características técnicas esenciales son idénticas a las características de la materia divulgada en cada documento del estado de la técnica, puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, en cuyo caso se considera que no tiene novedad. Adicionalmente se considerará nueva la invención si se encuentra alguna diferencia o un sólo aspecto que no hubiese sido revelado en el arte previo.

Con base en lo anterior, respetuosamente solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta la novedad, con base en la siguiente información:

Para superar la objeción de novedad, cordialmente indicamos que se ha restringido el bucle de las reivindicaciones 1 y 7, a un bucle que tiene de 6 a 9 nucleótidos de longitud, que no comprende las secuencias 5'-UUYG-3'. Con respecto a D1, las secuencias 5'-UUYG-3' en el bucle son una secuencia esencial. Además, D1 divulga que Y₁ y Y₂ son de una longitud de 0 a 8 nucleótidos, preferiblemente de 4 nucleótidos (párrafo [0020]). Sin embargo, los bucles de esta invención son de una longitud de 6 a 9 nucleótidos por las

siguientes razones. Por consiguiente, la reivindicación 1 modificada es nueva sobre D1. Y por lo tanto, las otras reivindicaciones también son nuevas sobre D1.

Adicionalmente, el número de nucleótidos del bucle, es decir, 6 a 9, proporciona una actividad significativamente alta del ARNi (ARN interferente). Por ejemplo, tal ventaja se demuestra por los resultados de los experimentos adjuntos. La Figura 1 adjunta muestra estructuras de ARNs con forma de mancuerna, en donde el ARNip-1 (ARN interferente pequeño) no tiene bucles, y Db-23, Db-23S, o Db-23G tienen dos bucles, cada uno de los cuales es 9, 6 u 11 nucleótidos en longitud, respectivamente. La Figura 2 adjunta muestra los resultados de la actividad del ARNi afectada por las longitudes de los bucles, sugiriendo que el ARNip con bucles de 6 a 9 de longitud proporciona mayor actividad del ARNi en el día 1. Db-23S y Db-23G fueron preparados de la misma manera como fue preparado Db-23, que es el mismo que en los ejemplos divulgados en la presente solicitud. De manera similar, la interferencia del ARN sostenida o de liberación lenta o la actividad del ARNi del ARN circular monocatenario (donde la longitud del bucle es 9 nucleótidos) se demuestra en la Figura 4 o la Figura 5 de la descripción de la presente solicitud.

En vista de todo lo anterior, respetuosamente manifestamos que la reivindicación 1, y en consecuencia las reivindicaciones 2 a 10 dependientes de la reivindicación 1, de la presente invención tienen novedad sobre D1.

4.3 Presentación de una solicitud divisional

En virtud del Artículo 36 de la Decisión 486 mediante el cual se establece la posibilidad de dividir la solicitud en dos o más fraccionarias, se presenta en esta oportunidad una solicitud divisional, junto con un pliego reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones.

Teniendo en cuenta que se cumplen con los requerimientos exigidos por el artículo mencionado, se solicita atentamente dar trámite a esta solicitud divisional.

4.4 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1 no resulta una anterioridad válida capaz de afectar la novedad del método de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado

es nuevo. Además, se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 17349, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones
- Anexo 1: Resultados experimentales
- Nuevo capítulo de Figuras
- Solicitud de división de una solicitud en trámite
- Memoria descriptiva de la solicitud divisional
- Pliego reivindicatorio divisional conformado por 11 reivindicaciones
- Recibo por concepto de presentación de solicitud
- Copia del Poder
- Recibo por 30.000 correspondientes a una (1) reivindicación adicional sobre las primeras 10 de presentación de solicitud divisional

Señor Director,



OSCAR CORREA

C.C. 79.524.634 de Bogotá

T.P.A. No. 71.027

COLO-17281-0841-002-6
COLO-17281-0841-001-8
SGD\SGD\ID-235536\WPC17281
No. M-2013-235536\SGD



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES****1. Identificación del Trámite**

- ☐ Error material ☒ Modificación a una Solicitud en trámite
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitantePersona Natural ☐Persona Jurídica ☒

RIKEN,

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

y

HAYASHI KASEI CO., LTD.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón;	2-1, Hirosawa, Wako-shi,	Saitama 3510198
Japón;	9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku,	Tokio 1018535
y	y	y
Japón	2-7, Tenjinbashi 1-chome, Kita-ku, Osaka-shi,	Osaka 5300041
Respectivamente	Respectivamente	Respectivamente
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

- ☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio

Ciudad

Carrera 4ª No. 72 -35

Bogotá

Dirección electrónica

No. Fax

Número telefónico

cavelier@cavelier.com

2 11 86 50

3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 09.140.877

Aparece

Debe ser

Modificación:



Modificación al capítulo reivindicatorio.

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 10 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.



Modificación al capítulo descriptivo.



Modificación al resumen.



Modificación a los dibujos.

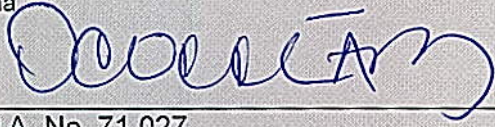
Presento nuevo juego de 7 figuras, el cual solicito que sea tenido en cuenta al realizar del examen de patentabilidad



Modificación al solicitante.

5. Anexos

- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
OSCAR CORREA	
C.C. 79.524.634 de Bogotá	T.P.A. No. 71.027

SGD\NCA\WPC17281\ID-235596

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1.	Identificación del Trámite
☐	Conversión
☒	División
☐	Fusión
☒	Patente de Invención
☐	Patente de Modelo de Utilidad
☐	Registro de Diseño Industrial
☐	Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2.	Datos del solicitante
	Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒
	RIKEN,
	OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
	y
	HAYASHI KASEI CO., LTD.
	Nombre o denominación / Nombre o razón social completa
	Nombre representante legal
	Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐
	Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón;	2-1, Hirosawa, Wako-shi,	Saitama 3510198
Japón;	9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku,	Tokio 1018535
y	y	y
Japón	2-7, Tenjinbashi 1-chome, Kita-ku, Osaka-shi,	Osaka 5300041
Respectivamente	Respectivamente	Respectivamente
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio

Ciudad

Carrera 4ª No. 72 -35

Bogotá

Dirección electrónica

No. Fax

Número telefónico

cavelier@cavelier.com

2 11 86 50

3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite**CONVERSION**

Expediente _____

De: _____

A: _____

DIVISION

Expediente : 09.140.877

De: _____

A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-0012168
Comprobante de Pago No 13-0011570

Fecha 2013/02/06
Fecha 2013/02/06

6. Anexos

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000



Comprobante de pago por 1 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 30.000.



Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación



Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos

OSCAR CORREA

C.C. 79.524.634 de Bogotá

Firma

Tarjeta Profesional 71.027

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 09.140.877. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 17349 notificado por fijación en lista del 02 de octubre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 09 de diciembre de 2009 y la prioridad que allí se reivindica el 09 de mayo de 2007.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 09.140.877

REIVINDICACIONES

1. Un ARN circular monocatenario que tiene un efecto de interferencia de ARN sostenido o de liberación lenta, caracterizado porque el ARN circular monocatenario comprende una secuencia de hebras sentido homóloga a la secuencia de nucleótidos de un ARN diana o parte del mismo, una secuencia de hebras antisentido que es complementaria de la secuencia de hebras sentido, secuencias de dos bucles idénticas o diferentes, que consiste en la secuencia de nucleótidos arbitraria y no se puede formar el emparejamiento entre la hebra sentido y la hebra antisentido, que conectan ambas hebras, donde la hebra sentido y la hebra antisentido se aparean para formar un tallo, en donde las secuencias de bucle son idénticas o diferentes y tienen de 6 a 9 nucleótidos de longitud, que no comprenden las secuencias 5'-UUYG-3'.

2. El ARN circular monocatenario según la reivindicación 1, donde la expresión de un ARN diana es 0,4 o menor 24 horas después de introducir el ARN circular monocatenario en células eucariotas, en comparación con las células de control, cuyo nivel de expresión del ARN diana se establece en 1.

3. El ARN circular monocatenario según la reivindicación 1 ó 2, donde el 70% o más de éste se retiene después de permanecer 8 horas en el suero humano.

4. El ARN circular monocatenario de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el tallo tiene 19 a 31 nucleótidos de longitud.

5. Un método para producir el ARN circular monocatenario según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende sintetizar una hebra sentido cuya secuencia de nucleótidos homóloga a la secuencia de nucleótidos de un ARN diana o parte de los mismos y una hebra antisentido cuya secuencia de nucleótidos complementaria a la secuencia de hebra sentido, y ambas

comprenden una secuencia de nucleótidos arbitraria con nucleótidos no-apareados en el extremo 5' y en el extremo 3', y simultáneamente se liga el nucleótido en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en la hebra sentido, con el nucleótido en el extremo 3' de la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en la hebra antisentido y viceversa, utilizando una ligasa,

donde la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 5' de la hebra sentido y la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 3' de la hebra antisentido se enlazan entre sí para formar un bucle que tiene de 6 a 9 nucleótidos de longitud, que no comprenden las secuencias 5'-UUYG-3', la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 3' de la hebra sentido y la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 5' de la hebra antisentido se enlazan entre sí para formar un bucle, y la hebra sentido y la hebra antisentido se aparean para formar un tallo.

6. El método según la reivindicación 5, que también comprende fosforilar cada extremo 5' de la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en la hebra sentido y la secuencia de nucleótidos con los nucleótidos no-apareados en la hebra antisentido.

7. El método según la reivindicación 5 o 6, donde las secuencias en bucle son idénticas o diferentes entre sí.

8. El método según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde la longitud del tallo es de 19 a 31 nucleótidos.

9. Un método para suprimir la expresión de un gen que codifica una proteína *in vitro*, que comprende introducir el ARN circular monocatenario según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 a células derivadas de seres humanos mediante el método seleccionado del grupo que consiste de método de electroporación, método de microinyección, método de lipofección, y transfección

con fosfato de calcio, y desaparecer un ARN diana mediante el ARN circular monocatenario para inhibir la traducción del ARN diana en la proteína de manera sostenida.

10. Una composición farmacéutica que comprende el ARN circular monocatenario según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, a modo del ingrediente activo.

Fig. 1

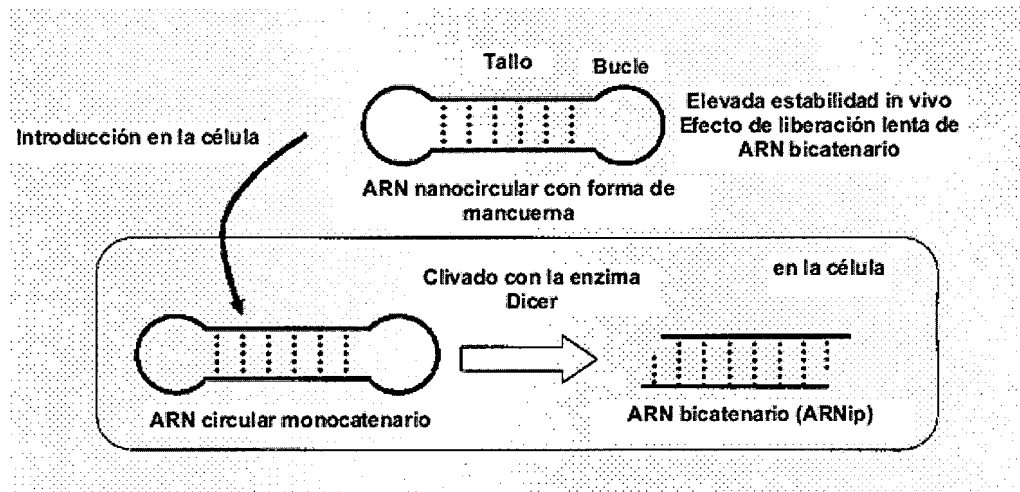


Fig. 2

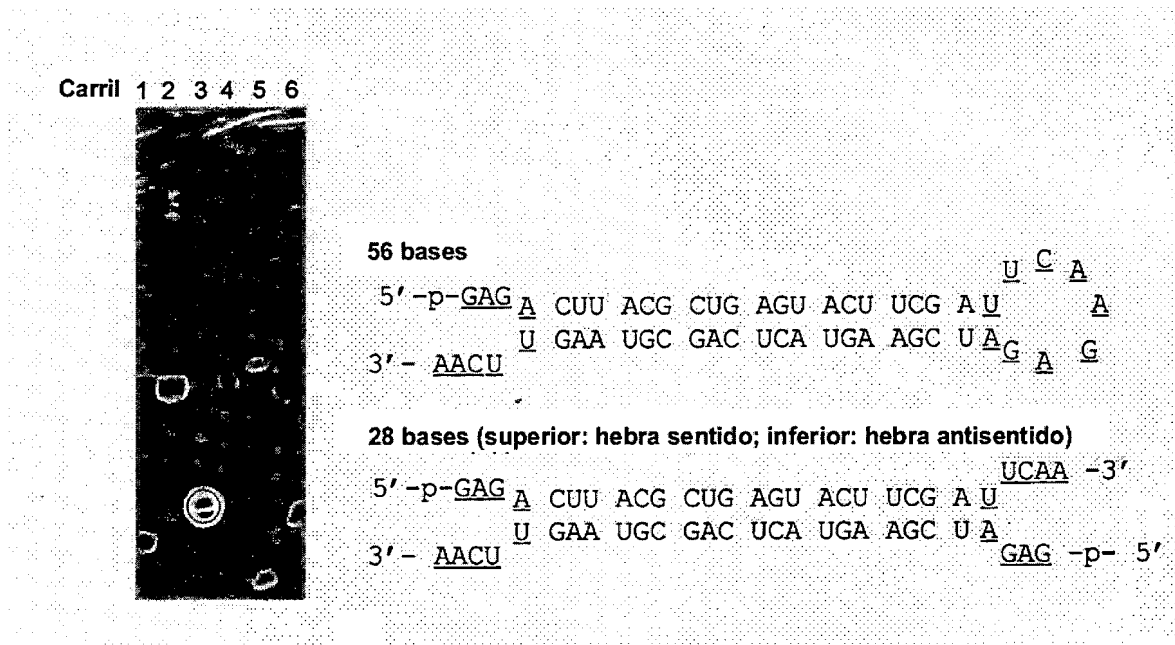


Fig. 3

ARNip-1

5' - GUG CGC UGC UGG UGC CAA CUU
 UU CAC GCG ACG ACC ACG GUU G -5'

Db-19

G A G A GUG CGC UGC UGG UGC CAA C U U C A
 A U CAC GCG ACG ACC ACG GUU G A A
 A C U G A G

Db-23

G A G A A GUG CGC UGC UGG UGC CAA CCC U U U C A
 A U CAC GCG ACG ACC ACG GUU GGG A A A
 A C U G A G

Db-27

G A G A AAA GUG CGC UGC UGG UGC CAA CCC UAU U U C A
 A U UUU CAC GCG ACC ACC ACG GUU GGG AUA A A
 A C U G A G

Db-31

G A G A UC AAA GUG CGC UGC UGG UGC CAA CCC UAU UC U U C A
 A U AG UUU CAC GCG ACC ACC ACG GUU GGG AUA AG A A
 A C U G A G

Fig. 4

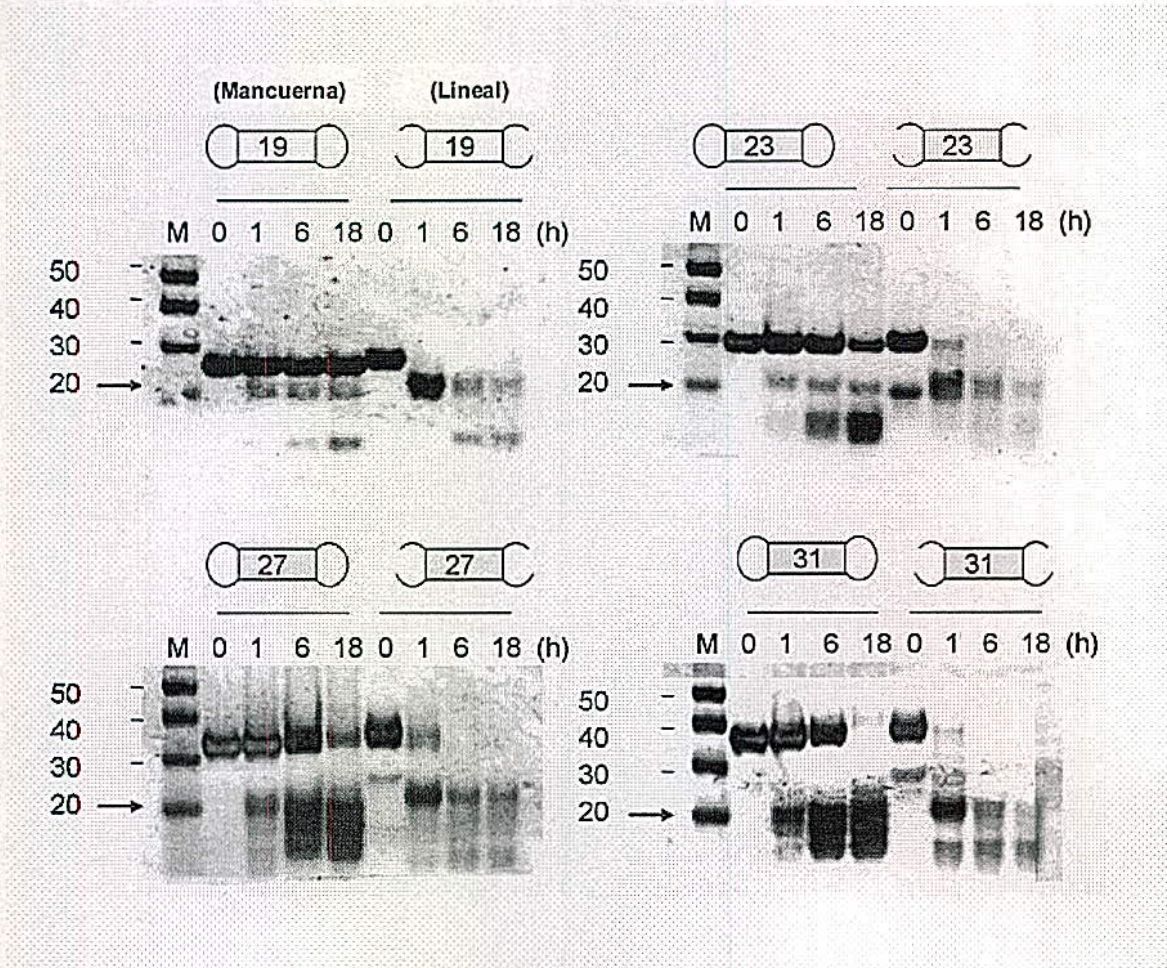


Fig. 5

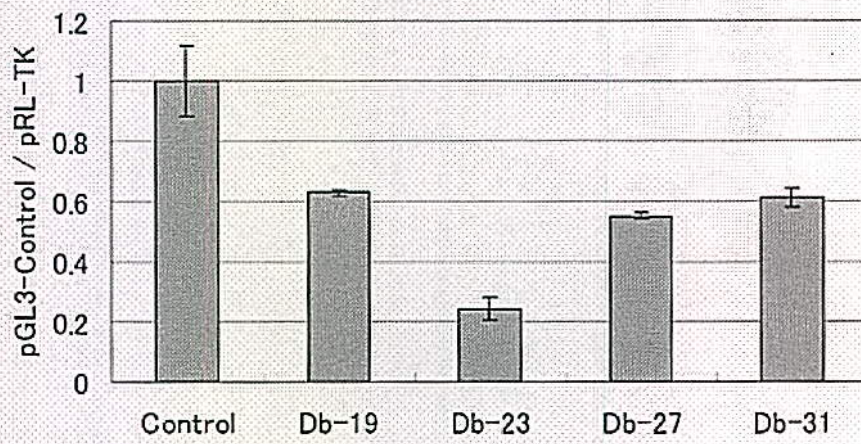


Fig. 6

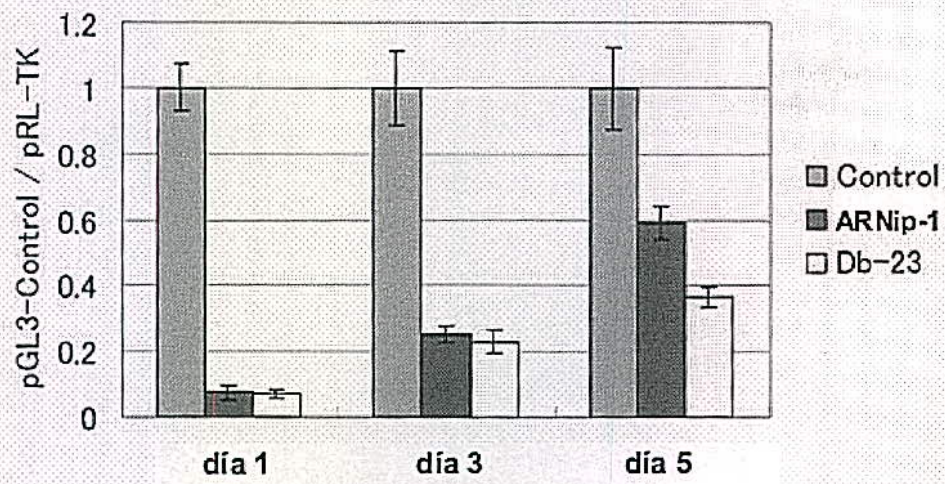
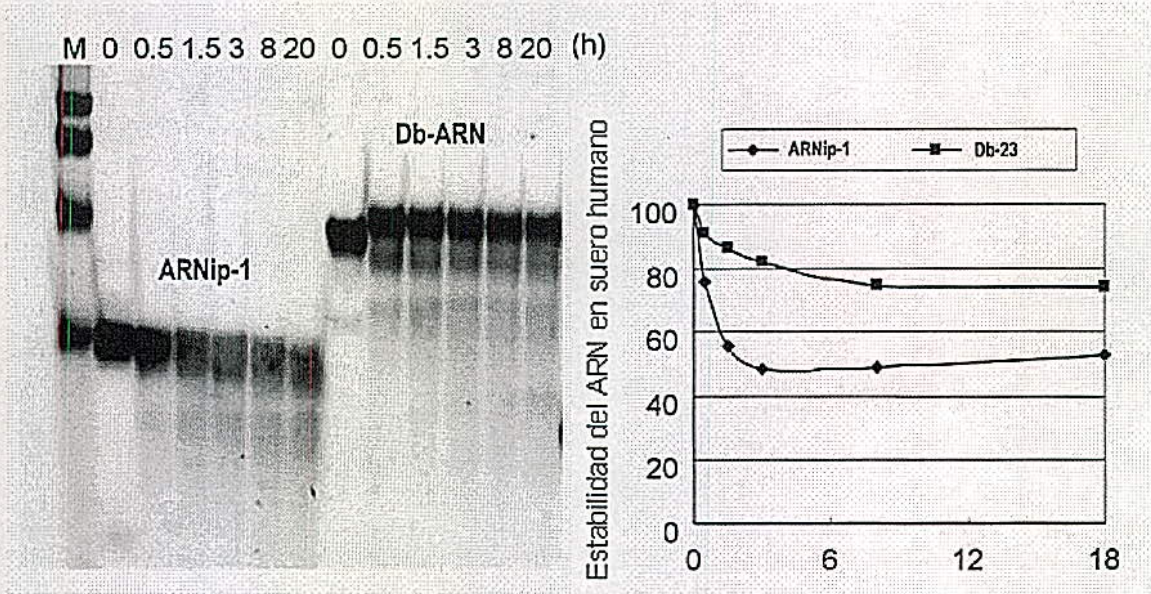


Fig. 7



Anexo 1: Resultados experimentales

Fig. 1 Structure of dumbbell-type RNAs

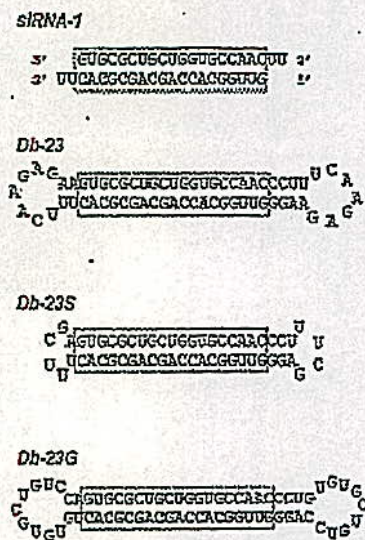
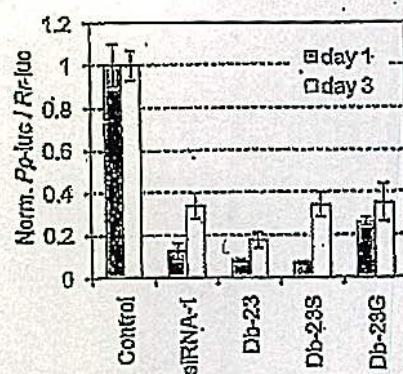


Fig. 2 RNAi activity of siRNAs with different loop lengths



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1.	Identificación del Trámite
☐	Conversión
☒	División
☐	Fusión
☒	Patente de Invención
☐	Patente de Modelo de Utilidad
☐	Registro de Diseño Industrial
☐	Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2.	Datos del solicitante
	Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒
	RIKEN,
	OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
	y
	HAYASHI KASEI CO., LTD.
	Nombre o denominación / Nombre o razón social completa
	Nombre representante legal
	Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐
	Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón;	2-1, Hirosawa, Wako-shi,	Saitama 3510198
Japón;	9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku,	Tokio 1018535
y	y	y
Japón	2-7, Tenjinbashi 1-chome, Kita-ku, Osaka-shi,	Osaka 5300041
Respectivamente	Respectivamente	Respectivamente
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio

Ciudad

Carrera 4ª No. 72 -35

Bogotá

Dirección electrónica

No. Fax

Número telefónico

cavelier@cavelier.com

2 11 86 50

3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite**CONVERSION**

Expediente _____

De: _____

A: _____

DIVISION

Expediente : 09.140.877

De: _____

A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-0012168
Comprobante de Pago No 13-0011570

Fecha 2013/02/06
Fecha 2013/02/06

6. Anexos

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000



Comprobante de pago por 1 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 30.000.



Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación



Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos

OSCAR CORREA

C.C. 79.524.634 de Bogotá

Firma

Oscar Correa

Tarjeta Profesional 71.027

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 09.140.877. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 17349 notificado por fijación en lista del 02 de octubre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 09 de diciembre de 2009 y la prioridad que allí se reivindica el 09 de mayo de 2007.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 09.140.877

MEMORIA

ARN CIRCULAR MONOCATENARIO Y MÉTODO PARA PRODUCIRLO

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un ARN circular monocatenario, un método para producir el ARN y una composición farmacéutica que comprende el ARN.

10 Arte previo

En general, los métodos de interferencia de ARN convencionales se clasifican en dos grupos: un método en el que se emplean ARN bicatenarios sintetizados en forma química y un método en el cual se utilizan vectores de plásmidos. El método de interferencia de ARN en el cual se utilizan vectores de plásmidos es ampliamente utilizado en el campo de la biotecnología, fundamentalmente en experimentos biológicos básicos. Sin embargo, cuando se aplica el método de interferencia de ARN para desarrollar preparaciones farmacéuticas, el método que utiliza vectores de plásmidos entraña un problema de seguridad para el organismo humano. Así, seguramente se prefiere utilizar los

20 ARN bicatenarios sintetizados en forma química.

Sin embargo, existe el problema de que los ARN bicatenarios sintetizados en forma química son inestables *in vivo*, porque son susceptibles a la degradación con enzimas (nucleasas) en las células. Para resolver este problema, se desarrollaron las hebras de ARN con ácidos nucleicos no-naturales a fin de

25 mejorar la estabilidad de los ARN bicatenarios en las células; sin embargo, existe otro problema porque se reduce su actividad biológica a la vez que se mejora la estabilidad. Del mismo modo, se desconoce la toxicidad causada por ácidos nucleicos no-naturales. Por lo tanto, sigue siendo difícil lograr que se aplique a preparaciones farmacéuticas.

30 Las formas de un ARN bicatenario que se puede utilizar en el método de interferencia de ARN incluyen un ARN bicatenario que tiene extremos sin punta o extremos salientes, un ARN que tiene una estructura en forma de horquilla con un bucle en cualquiera de los extremos del ARN bicatenario (JP2003-502012A), un ácido nucleico circular que contiene aproximadamente 19 pares base, dos bucles

35 y, opcionalmente, polinucleótidos modificados en forma química (JP2006-271387A), y similares. Sin embargo, este ácido nucleico circular no está sujeto a

verificación para determinar el efecto de interferencia de ARN.

Sumado a ello, se revela un ácido nucleico ARN-ADN quimérico con forma de mancuerna (JP11-137260A(1999)). Este ácido nucleico no se utiliza en la interferencia de ARN. La porción ARN del ácido nucleico con forma de mancuerna se cliva mediante una enzima en las células, y la porción de ADN antisentido resultante se enlaza a ARNm en las células para inhibirlo. La JP11-137260A(1999) revela que un ácido nucleico posee una alta resistencia a las enzimas que degradan los ácidos nucleicos en las células y permanece estable en las células hasta que la ribonucleasa H actúa, debido a su estructura con forma de mancuerna. También se revela que, dado que un oligonucleótido monocatenario que contiene la porción de ADN antisentido puede liberarse en el citoplasma de las células sólo después de clivar la porción de ARN complementario con el efecto de la ribonucleasa H, el efecto antisentido por dosis se considera mejorado.

Igualmente, respecto del método para sintetizar un ácido nucleico circular que tiene una estructura con forma de mancuerna, por ejemplo, se revela que se sintetizan los oligonucleótidos lineales, se componen una región de tallo y una región de bucle con forma de horquilla para obtener un oligonucleótido con una mella y forma de mancuerna, donde un sitio del oligonucleótido diana circular con forma de mancuerna (el extremo opuesto de la región de bucle con forma de horquilla indicada previamente) no está enlazado, y el extremo 5' está ligado con una ligasa para preparar un ácido nucleico circular con forma de mancuerna (JP11-137260(1999)).

Constituye un objeto de la presente invención proporcionar un ARN circular monocatenario y un método para producirlo.

Revelación de la invención

Los inventores de la presente sorprendentemente hallaron que se puede obtener un ARN circular monocatenario con un alto rendimiento si: se sintetizan en forma separada una hebra sentido y una hebra antisentido, donde ambas comprenden una secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en cada extremo; se permite que la ligasa actúe sobre los nucleótidos en ambos extremos simultáneamente y que el ARN circular monocatenario obtenido ejerza un efecto de interferencia de ARN sostenido o de liberación lenta. Basados en estos hallazgos científicos, los inventores concretaron la presente invención.

Más específicamente, la presente invención incluye las invenciones que se describen a continuación.

(1) Un ARN circular monocatenario que tiene un efecto de interferencia de ARN sostenido o de liberación lenta, caracterizado porque el ARN circular monocatenario comprende una secuencia de hebras sentido, una secuencia de hebras antisentido que es complementaria de la secuencia de hebras sentido, secuencias de dos bucles idénticas o diferentes entre la hebra sentido y la hebra antisentido, que conectan ambas hebras, donde la hebra sentido y la hebra antisentido se aparean para formar un tallo.

(2) El ARN circular monocatenario según lo indicado en (1), donde la expresión de un ARN diana es 0,4 o menor 24 horas después de introducir el ARN circular monocatenario en células eucariotas, en comparación con las células de control, cuyo nivel de expresión del ARN diana se establece en 1.

(3) El ARN circular monocatenario según lo indicado en (1) ó (2) precedentes, donde el 70% o más de éste se retiene después de permanecer 8 horas en el suero humano.

(4) Un método para producir el ARN circular monocatenario según cualquiera de (1) a (3) precedentes, que comprende sintetizar una hebra sentido y una hebra antisentido, y ambas comprenden una secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 5' y en el extremo 3', y simultáneamente se liga el nucleótido en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en la hebra sentido, con el nucleótido en el extremo 3' de la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en la hebra antisentido y viceversa, utilizando una ligasa,

donde la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 5' de la hebra sentido y la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 3' de la hebra antisentido se enlazan entre sí para formar un bucle, la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 3' de la hebra sentido y la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 5' de la hebra antisentido se enlazan entre sí para formar un bucle, y la hebra sentido y la hebra antisentido se aparean para formar un tallo.

(5) El método según lo indicado en (4) precedente, que también comprende fosforilar cada extremo 5' de la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en la hebra sentido y la secuencia de nucleótidos con los nucleótidos no-apareados en la hebra antisentido.

(6) El método según lo indicado en (4) ó (5) precedentes, donde las secuencias en bucle son idénticas o diferentes entre sí.

(7) El método según cualquiera de (4) a (6) precedentes, donde la longitud

del bucle es de 2 a 20 nucleótidos.

(8) El método según cualquiera de (4) a (7) precedentes, donde la longitud del tallo es de 19 a 31 nucleótidos.

5 (9) Un método para suprimir la expresión de un gen que codifica una proteína *in vitro*, que comprende introducir el ARN circular monocatenario según cualquiera de (1) a (3) precedentes a células derivadas de seres humanos, y desaparecer un ARN diana mediante el ARN circular monocatenario para inhibir la traducción del ARN diana en la proteína de manera sostenida.

10 (10) Un método para suprimir la expresión de un gen que codifica una proteína, que comprende introducir el ARN circular monocatenario según cualquiera de (1) a (3) precedentes a animales no humanos, plantas o células de éstos, y desaparecer un ARN diana mediante el ARN circular monocatenario para inhibir la traducción del ARN diana en la proteína de manera sostenida.

15 (11) Una composición farmacéutica que comprende el ARN circular monocatenario según cualquiera de (1) a (3) precedentes, a modo del ingrediente activo.

Tal como se lo emplea en la presente, el término "ARN circular monocatenario" puede referirse a un ARN con forma de mancuerna. Por ARN con forma de mancuerna se indica un ARN circular monocatenario, donde una hebra sentido y una hebra antisentido se aparean de manera complementaria para formar un tallo; se forman bucles en ambos lados del tallo mediante una secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados, y todo el ARN circular monocatenario tiene forma de mancuerna.

25 Según la presente invención, se puede producir de manera eficiente el ARN sintético con forma de mancuerna, que es excelente en cuanto a propiedades de estabilidad, sostenibilidad y liberación lenta.

En particular, el ARN con forma de mancuerna que se utiliza en el método de interferencia de ARN puede producirse si se ciclizan dos hebras de ARN. Dado que ambos extremos están cerrados en la forma de bucle, no tiene extremo de ARN y, por lo tanto, no es factible que sirva como sustrato para enzimas, exonucleasas (ribonucleasas) y similares, excepto las enzimas específicas como las Dicer, en las células. De esta manera, es menos susceptible a la degradación enzimática y tiene una significativamente mayor estabilidad en la célula. Como resultado de ello, no existe la necesidad de utilizar ácidos nucleicos no-naturales para mejorar la estabilidad.

35 Sumado a ello, el ARN con forma de mancuerna es reconocido

específicamente por las enzimas *in vivo*, tal como las Dicer, en las células, y las regiones de bucle en ambos lados se clivan para formar un tipo de ARN bicatenario natural (Figura 1). Como resultado, puede tener actividad equivalente a la del ARN bicatenario, y ejerce un efecto más sostenido o de liberación lenta que el efecto de interferencia de ARN con los ARN bicatenarios convencionales.

El ARN con forma de mancuerna de la presente invención también es más estable que los ARN bicatenarios en el suero humano.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista esquemática del ARN con forma de mancuerna de la presente invención.

La Figura 2 muestra la estructura de los ARN y la imagen de la caracterización por electroforesis de cada ARN.

La Figura 3 muestra la estructura de los ARN interferentes pequeños (ARNip) y ARN con forma de mancuerna.

La Figura 4 muestra imágenes de la caracterización por electroforesis de los ARN con forma de mancuerna y los ARN lineales bicatenarios clivados por Dicer.

La Figura 5 muestra un efecto de interferencia de cada ARN con forma de mancuerna 24 horas después de la transfección.

La Figura 6 muestra un efecto de interferencia del ARN sostenible del ARN con forma de mancuerna.

La Figura 7 muestra la estabilidad del ARN con forma de mancuerna en el suero de seres humanos.

El mejor modo de poner en práctica la invención

El ARN circular monocatenario de la presente invención incluye una secuencia de hebras sentido homóloga a la secuencia de nucleótidos de un ARN diana o parte de éste, una secuencia de hebras antisentido que es complementaria de la secuencia de hebras sentido, y que tiene la capacidad de aparearse con ésta, y secuencias de bucle que no pueden formar pares entre las hebras.

La hebra sentido y la hebra antisentido se aparean para formar un tallo. La longitud del tallo, que no está específicamente limitada, puede determinarse según el tipo, estructura u otro parámetro del ARN diana. Por ejemplo, el tallo se compone de 19 a 31 pares base; con preferencia 21 a 25 pares base; con mayor

preferencia 22 a 24 pares base; e incluso más preferentemente 23 pares base.

Las secuencias de nucleótidos con nucleótidos no-apareados están presentes en el extremo 5' y en el extremo 3', tanto de la hebra sentido como de la hebra antisentido. El nucleótido en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en la hebra sentido y el nucleótido en el extremo 3' de la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en la hebra antisentido se ligan entre sí para formar un bucle. El nucleótido en el extremo 3' de la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en la hebra sentido y el nucleótido en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en la hebra antisentido se ligan entre sí para formar un bucle. Con preferencia, la longitud del bucle es de 2 a 20 bases, con mayor preferencia de 6 a 12 bases. Por lo tanto, todo el ARN circular monocatenario se compone, con preferencia, de 42 a 102 bases.

Donde la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 5' de la hebra sentido se representa como A, la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 3' de la hebra antisentido se representa como B, la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 3' de la hebra sentido se representa como C, y la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 5' de la hebra antisentido se representa como D, por ejemplo, si la longitud del bucle es de 20 bases, A tiene una longitud de 1 a 19 bases, B tiene una longitud de 19 a 1 bases, C tiene una longitud de 19 a 1 bases, y D tiene una longitud de 1 a 19 bases. Por lo tanto, el nucleótido en el extremo 5' de A y el nucleótido en el extremo 3' de B se ligan para formar un bucle de 20 bases, y el nucleótido en el extremo 3' de C y el nucleótido en el extremo 5' de D se ligan para formar un bucle de 20 bases.

Es preferible que las secuencias, que no pueden aparearse entre sí, tengan una diferencia de longitud entre A y B, y entre C y D, por ejemplo, de 1 base, 2 bases o 3 bases o, como alternativa, que las secuencias sean de la misma longitud. Por lo tanto, por ejemplo, donde el bucle tiene una longitud de 8 bases, es preferible que A tenga una longitud de 3 a 5 bases; que B tenga una longitud de 5 a 3 bases; que C tenga una longitud de 5 a 3 bases; y que D tenga una longitud de 3 a 5 bases. Donde el bucle tiene una longitud de 9 bases, es preferible que A tenga una longitud de 3 a 6 bases; que B tenga una longitud de 6 a 3 bases; que C tenga una longitud de 6 a 3 bases; y que D tenga una longitud de 3 a 6 bases. Donde el bucle tiene una longitud de 10 bases, es preferible que A tenga una longitud de 4 a 6 bases; que B tenga una longitud de 6 a 4 bases; que C tenga una

longitud de 6 a 4 bases; y que D tenga una longitud de 4 a 6 bases.

Además, las secuencias de nucleótidos del bucle formado por A y B y el bucle formado por C y D pueden ser idénticas o diferentes.

5 El ARN circular monocatenario de la presente invención puede utilizarse para el método de interferencia de ARN.

La interferencia de ARN también se conoce como ARNi, y es un fenómeno donde una pequeña molécula de ARN que tiene una secuencia complementaria al ARN diana se enlaza al ARN diana, y con ello degrada el ARN diana o suprime la traducción del ARN diana.

10 La hebra antisentido del ARN con forma de mancuerna tiene una secuencia complementaria al ARN diana (por ejemplo, ARNm o su ARN precursor). Del mismo modo, las secuencias de nucleótidos con nucleótidos no-apareados incluyen, sin limitación, UUCAAGAGA y UGUGCUGUC (M. Miyagishi y colaboradores, *Oligonucleotides 2003*; volumen 13, páginas 1 a 7).

15 Del mismo modo, el bucle en el ARN con forma de mancuerna puede modificarse químicamente. Por ejemplo, la estabilidad *in vivo* del ARN con forma de mancuerna puede mejorarse si se modifica con polietilenglicol cuyo peso molecular es de 2.000 a 5.000, aproximadamente. El bucle del ARN con forma de mancuerna se cliva con una enzima, tal como las Dicer, en las células que se
20 habrán de eliminar. Por lo tanto, se considera que el polietilenglicol tiene escaso efecto cuando el tallo ejerce su efecto de interferencia de ARN como un ARNip o miARN (micro ARN).

Con el ARN en forma de mancuerna de la presente invención, la expresión del ARN diana en las células, donde se ha introducido el ARN con forma de
25 mancuerna, con preferencia es 0,4 o menos, 24 horas después de introducir el ARN con forma de mancuerna en las células, en comparación con las células de control (sin que se introduzca el ARN con forma de mancuerna), donde el nivel de expresión del ARN diana se establece en 1.

Según la presente invención, las células son células eucariotas, con
30 preferencia células animales y vegetales.

La expresión del ARN diana puede confirmarse, por ejemplo, transformando células con un gen reportero [por ejemplo, luciferasa, β -galactosidasa, β -glucuronidasa, o gen de proteína fluorescente verde (GFP, *por su sigla en inglés*)],
y medir la coloración o la fluorescencia de la proteína derivada del gen reportero
35 para examinar el nivel de inhibición de la expresión de un ARN diana por parte del ARN con forma de mancuerna, donde el ARNm del gen reportero puede utilizarse

como el ARN diana.

Más específicamente, el ARN con forma de mancuerna de la presente invención se caracteriza porque el 70% o más de éste se retiene sin degradarse después de 8 horas, en el suero humano. Por ejemplo, esto puede confirmarse si se incuba el ARN con forma de mancuerna en el suero humano y se mide el peso molecular mediante electroforesis u otra técnica similar, para evaluar si se degrada con el correr del tiempo.

El método para producir el ARN circular monocatenario con forma de mancuerna de la presente invención incluye sintetizar una hebra sentido y una hebra antisentido, donde ambas comprenden una secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 5' y en el extremo 3', y simultáneamente se liga el nucleótido en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en la hebra sentido, con el nucleótido en el extremo 3' de la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en la hebra antisentido, y viceversa, utilizando una ligasa.

La hebra sentido y la hebra antisentido pueden diseñarse de manera tal de suprimir la función de un gen diana, según la secuencia de nucleótidos del gen diana. Los diseños pueden confirmarse al producir varias hebras sentido y antisentido, y evaluar la eficacia de cada supresión. Por ejemplo, se aplica el diseño que usa un algoritmo para ARNip o similar (Referencias: J. A. Jaeger y colaboradores, *Methods in Enzymology* (1989) 183: 281-306; D. H. Mathews y colaboradores, *J. Mol. Biol.* (1999) 288: 911-940). Cuando se hace el diseño, es preferible que las hebras no supriman la expresión de genes fuera de un gen diana, los genes que tienen secuencias similares al gen diana (que se conoce como el efecto inespecífico). Con preferencia, las longitudes de las hebras sentido y antisentido se diseñan en el rango de, por ejemplo, 19 a 31 bases; con preferencia 21 a 25 bases; con mayor preferencia 22 a 24 bases; e incluso con mayor preferencia 23 bases.

El gen diana incluye, sin limitación, el gen *abl/bcr* para la leucemia, el gen VEGF para la degeneración macular relacionada con el envejecimiento y el gen HCV para la hepatitis.

Una secuencia que posteriormente forma un bucle, por ejemplo la secuencia UUCAAGAGA indicada previamente, se divide en dos fragmentos en una posición arbitraria para formar una secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados (donde la secuencia tiene 9 bases, y cuando se divide en dos fragmentos, como se describió, la diferencia de longitud preferentemente se

encuentra en el orden de 1 a 3 bases). Se diseña una secuencia de manera que un fragmento se liga al extremo 3' de la hebra antisentido y el otro se liga al extremo 5' de la hebra sentido. Con el mismo método, se diseña otra secuencia de manera que un fragmento se liga al extremo 3' de la hebra sentido y el otro se liga al extremo 5' de la hebra antisentido. Los ácidos nucleicos monocatenarios que tienen estas dos secuencias diseñadas se sintetizan en forma separada. Al hacerlo, es preferible realizar la fosforilación del extremo 5' utilizando un reactivo de fosforilación química. Del mismo modo, es preferible diseñar una secuencia para formar un bucle, cuya longitud sea, por ejemplo, de 2 a 20 bases; y con preferencia de 6 a 12 bases.

Existen otros métodos para sintetizar los ácidos nucleicos, tal como el método de síntesis por transcripción *in vitro*, métodos que utilizan vectores de plásmidos o virales, y métodos que utilizan casetes de PCR. Si bien el método para sintetizar ácidos nucleicos no presenta limitaciones específicas, se prefiere un método de síntesis química en términos de alto grado de pureza, capacidad de producirse en grandes cantidades, seguridad para el uso *in vivo*, capacidad de modificación química y demás similares. Los ejemplos de métodos de síntesis incluyen, sin limitación, el método de H-fosfonato y el método de fosforamidita. A este fin, se pueden utilizar los sintetizadores automáticos de ácido nucleico que se comercializan en el mercado.

Los extremos de las secuencias de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en ambos extremos de la hebra sentido y de la hebra antisentido se ligan con una ligasa (por ejemplo, la ARN ligasa del fago T4 o ADN ligasa del fago T4) para formar dos bucles simultáneamente. Las condiciones de reacción incluyen, por ejemplo, la incubación en un polietilenglicol (PEG) que contiene solución amortiguadora, BSA o similar, durante 20 horas a baja temperatura. El ARN circular monocatenario con forma de mancuerna sintetizado puede recogerse y purificarse con métodos ordinarios (por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento y método PAGE).

Del mismo modo, el ARN circular monocatenario puede modificarse químicamente con polietilenglicol (PEG) o similar, donde la modificación química se realiza preferentemente en la región de bucle. Para el enlace, ambos extremos del PEG se modifican a fin de introducir un grupo funcional que reacciona con los grupos amino en bases, tal como un grupo formilo o un grupo éster N-hidroxisuccinimida.

Más adelante se describe el método de interferencia de ARN usando el

ARN con forma de mancuerna producido con el método que se describe más adelante.

Según la presente invención, el ARN circular monocatenario de la presente invención puede introducirse en las células y desaparecer un ARN diana para inhibir la traducción del ARN diana en una proteína de manera sostenida, donde las células humanas o las células de animales no-humanos o vegetales pueden utilizarse a modo de las células.

Cuando el método de interferencia de ARN se realiza *in vitro*, el ARN con forma de mancuerna se introduce en las células mediante, por ejemplo, el método de electroporación, el método de microinyección, el método de lipofección o la transfección de fosfato de calcio.

Cuando el método de interferencia de ARN se realiza *in vivo*, primero, la muestra que contiene ARN con forma de mancuerna se somete a diálisis, ajuste del pH o similar, a fin de permitir que se adapte a un organismo viviente. Los métodos para introducir el ARN con forma de mancuerna en los organismos vegetales o animales incluyen, sin limitación, administración local, administración intravenosa y un método en el que se utiliza una pistola de genes. Cuando se aplica a seres humanos, no es preferible utilizar microorganismos y demás, por cuestiones de seguridad.

El ARN con forma de mancuerna introducido en las células se cliva con Dicer en las células para generar un ARN bicatenario (ARNip) que tiene un efecto de interferencia de ARN (Figura 1). Los extremos del ARNip pueden ser sin punta o salientes. El ARNip se convierte en monocatenario para formar un complejo de ARN-nucleasa (complejo silenciador inducido por ARN [RISC]), que reconoce un ARNm diana que tiene una secuencia complementaria al ARNip, y degrada el ARNm diana, con lo cual se suprime la expresión del gen diana correspondiente.

El ARN circular monocatenario de la presente invención puede utilizarse en cualquier planta o animal (por ejemplo, seres humanos, mascotas, mamíferos e incluso los animales domésticos), y sus células. Se prevén amplias aplicaciones en los campos de la medicina y la agricultura. Por ejemplo, el ARN circular monocatenario de la presente invención puede utilizarse para varios fines, incluso la elucidación de la función de una proteína o de un gen específico en vegetales y animales, o en un nivel de células vegetales o animales, utilizando por ejemplo métodos *knockout*.

Del mismo modo, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende el ARN circular monocatenario a modo del

ingrediente activo.

La cantidad de ARN circular monocatenario formulado en la composición farmacéutica puede ajustarse según la clase y el propósito de la composición. Por ejemplo, la cantidad de ARN incluye, sin limitación, 1 % en peso, 3 % en peso, 5 % en peso, 10 % en peso, 20 % en peso, 30 % en peso, 40 % en peso, 50 % en peso, 60 % en peso, 70 % en peso, 80 % en peso, 90 % en peso o 100 % en peso, respecto de la cantidad total de la composición.

Los ejemplos de la composición farmacéutica de la presente invención incluyen preparaciones líquidas (tal como solución, suspensión, emulsión), preparaciones sólidas (tal como una preparación secada por congelamiento que se puede reconstituir antes del uso), preparaciones encapsuladas por liposomas (con preferencia, liposomas catiónicos). Además, la vía de administración preferida es la parenteral, que incluye, por ejemplo, administración local donde se aplica la preparación directamente en el sitio afectado; la administración pulmonar; la administración transmucosa, tal como la administración nasal; y la administración intravenosa.

La composición farmacéutica de la presente invención puede incluir excipientes (solución salina, agua esterilizada, solución de Ringer y demás), agentes amortiguadores, agentes de la tonicidad, agentes estabilizantes y demás similares, según las formulaciones o las formas farmacéuticas.

Del mismo modo, la dosis de la composición farmacéutica de la presente invención puede variar según el sexo, peso, edad, gravedad, síntomas u otros factores del paciente.

La composición farmacéutica de la presente invención se aplica, por ejemplo, al tratamiento de enfermedades tales como cáncer (por ejemplo, supresión de las funciones de los genes o proteínas, que se expresan específicamente en células cancerígenas).

En adelante, se describirá la invención con mayor grado de detalle específicamente en referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, cabe comprender que el alcance de la presente invención no se limita a los ejemplos específicos.

Ejemplos

Ejemplo 1: preparación de un ARN con forma de mancuerna

ARN fosforilados en el extremo 5' que funcionan como materia prima para ARN con forma de mancuerna se sintetizaron en un sintetizador de ADN

(GeneWorld H8-SE) según el método de fosforamidita. Se utilizó TBDMS protegido (Proligo Corp.) para las amiditas de ARN y se utilizó el reactivo de fosforilación química (Glen Research Corp.) para la fosforilación del extremo 5'. Se realizó la desprotección con el método ordinario, seguido de purificación con electroforesis en gel de poliacrilamida [PAGE]. Las secuencias del ARN sintetizado se muestran en la SEQ ID NO: 1 (hebra sentido, 28 mer), SEQ ID NO: 2 (hebra antisentido, 28 mer), SEQ ID NO: 3 (56 mer), y en la Figura 2. Igualmente, en las secuencias de ARN que se muestran en la Figura 2, las secuencias subrayadas son secuencias que componen la región de bucle de un ARN con forma de mancuerna.

Posteriormente, la reacción enzimática se realizó en la mezcla de 2 μ M de ARN bicatenario; 2 unidades/ μ l de ARN ligasa del fago T4; 0,006% de BSA; 25% de PEG6000; 50 mM de Tris-HCl (a pH 7,5); 10 mM de $MgCl_2$; 10 mM de DTT y 1 mM de ATP en un volumen total de 25 μ l.

Más específicamente, primero, el ARN bicatenario con extremo 5' fosforilado se disolvió en 12,5 μ l de una solución amortiguadora (2 x solución amortiguadora) que contenía 100 mM de Tris-HCl (a pH 7,5); 20 mM de $MgCl_2$; 20 mM de DTT y 2 mM de ATP, en una concentración de 4 μ M. La solución se calentó a 65°C durante 5 minutos, y luego se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregaron solución BSA, solución PEG6000 y ARN ligasa del fago T4 (Takara Bio Inc.), para formar la composición indicada previamente y el volumen de la reacción. Luego se incubó la solución a 11°C durante 20 horas. Se recogió el ARN por precipitación con etanol y se analizó mediante el sistema electroforético PAGE.

Las muestras en cada carril del análisis PAGE de la Figura 2 son las que se indican seguidamente.

Carril 1: mezcla de la hebra sentido de 28 bases y de la hebra antisentido de 28 bases (marcador)

Carril 2: ARN de 57 bases (marcador)

Carril 3: ARN con forma de mancuerna constituido a partir de la hebra sentido de 28 bases y la hebra antisentido de 28 bases.

Carril 4: ARN con forma de mancuerna constituido a partir de 56 bases (monocatenario)

Carril 5: hebra sentido de 28 bases con ARN ligasa (referencia)

Carril 6: hebra antisentido de 28 bases tratada con ARN ligasa (referencia)

El ARN con forma de mancuerna en el carril 4 se produjo según los

siguientes pasos: sintetizar una cadena simple que tenía 56 bases (SEQ ID NO: 3), formar una región de tallo y una región de bucle de horquilla, y ligar el primer nucleótido y el último nucleótido con ligasa del fago T4.

La banda rodeada por un círculo en el carril 3 representa el ARN con forma de mancuerna producido por el método de la presente invención, y el rendimiento fue de aproximadamente el 80%. El ARN con forma de mancuerna del carril 4 tuvo un rendimiento aproximado del 5% o menos.

Ejemplo 2: examen de la longitud del tallo del ARN con forma de mancuerna

Los ARN representados por las SEQ ID NOS: 4 a 13 se sintetizaron con el sintetizador de ADN al que se hizo referencia. Las SEQ ID NOS: 4 y 5 componen un ARN bicatenario que constituye 18 pares base (ARNip-1); las SEQ ID NOS: 6 y 7 componen un ARN con forma de mancuerna, cuyo tallo tiene una longitud de 19 bases (Db-19); las SEQ ID NOS: 8 y 9 componen un ARN con forma de mancuerna, cuyo tallo tiene una longitud de 23 bases (Db-23); las SEQ ID NOS: 10 y 11 componen un ARN con forma de mancuerna, cuyo tallo tiene una longitud de 27 bases (Db-27); y las SEQ ID NOS: 12 y 13 componen un ARN con forma de mancuerna, cuyo tallo tiene una longitud de 31 bases (Db-31) (Figura 3).

Se realizó una reacción enzimática en la composición de 2 μ M de ARN bicatenario; 1 unidad/ μ l de ARN ligasa del fago T4; 0,006% de BSA; 25% de PEG6000; 50 mM de Tris-HCl (a pH 7,5); 10 mM de $MgCl_2$; 10 mM de DTT y 1 mM de ATP en un volumen de reacción que iba de 1,5 a 2,5 ml.

Más específicamente, el ARN bicatenario con extremo 5' fosforilado se disolvió en una solución amortiguadora (2 x solución amortiguadora, la mitad de la solución de reacción final) que contenía 100 mM de Tris-HCl (a pH 7,5); 20 mM de $MgCl_2$; 20 mM de DTT y 2 mM de ATP, en una concentración de 4 μ M. La solución se calentó a 65°C durante 5 minutos, y luego se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregaron solución BSA, solución PEG6000 y ARN ligasa del fago T4 (Takara Bio Inc.), para formar la composición y el volumen de la reacción que se indicaron previamente. Luego se incubó la solución a 11°C durante 20 horas.

Se recogió el ARN mediante precipitación en alcohol a partir de la solución de reacción, y los productos ciclizados se aislaron con el empleo de electroforesis PAGE. Las bandas que contenían las dianas se visualizaron con el método de *shadowing* ultravioleta, se cortaron, se molieron en trozos pequeños y se extrajeron 3 veces con 4 ml de una solución amortiguadora para elusión (0,2 M de

NaCl; 1 mM de EDTA (a pH 8)). El extracto se desaló con un cartucho Sep-Pak (se eluyó con 6 ml de acetonitrilo al 50% en agua), se condensó con un evaporador centrífugo, y luego se sometió a precipitación en alcohol en la presencia de acetato de amonio. Las dianas se cuantificaron a través de la medición de los espectros ultravioletas.

Se agregaron dos unidades de ColdShock-DICER (Takara Bio Inc.) a 2 μ g de cada uno de los ARN con forma de mancuerna indicados previamente en una solución amortiguadora que contenía 20 mM de Tris-HCl (a pH 8,5); 150 mM de NaCl y 2,5 mM de $MgCl_2$ (volumen de reacción: 20 μ l), y la solución resultante se incubó a 37°C. Después de transcurridas 1, 6 y 18 horas, se recolectaron 3 μ l de la solución de reacción a modo de muestra. Cada mezcla se combinó con 2 μ l de 120 mM de solución EDTA para terminar la reacción enzimática. Estas luego se analizaron mediante electroforesis PAGE en condiciones no-desnaturalizantes (10% PAGE, 1 x TBE) (después de la tinción con 1 x SYBR Green I, las muestras se representaron en imágenes y se cuantificaron en un analizador de imágenes Molecular Imager FX de BioRad).

La Figura 4 muestra la electroforesis PAGE de cada ARN con forma de mancuerna. Como control, se examinó con el mismo método una reacción de clivado utilizando el ARN bicatenario antes de darle la forma de mancuerna a la reacción a modo de sustrato. Como resultado, la reacción de clivado de Db-19 produjo aproximadamente un 5% después de una hora, y se confirmó la producción ARN bicatenarios de 20 bases de longitud. Los fragmentos del clivado de Db-10 en el rango de las 20 bases mantuvieron prácticamente el mismo nivel de concentración después de 6 y 18 horas. En contraste, casi el 100% del control que incluía la cadena lineal de 19 pares base se clivó después de 1 hora, y se observaron los ARN bicatenarios de 20 bases de longitud. Posteriormente, los ARN bicatenarios del producto se degradaron y desaparecieron con el correr del tiempo. Con Db-23, aproximadamente el 8% se clivó después de 1 hora, y se produjeron los ARN bicatenarios de 20 bases de longitud. Se confirmó que cuando aumenta la longitud del tallo, la velocidad de clivado después de 1 hora se incrementa al 10% y 20% en Db-27 y Db-31, respectivamente. Después de 18 horas, aproximadamente el 75% de Db-19 permaneció intacto, mientras que Db-31 desapareció por completo. A partir de estos resultados, se reveló que los ARN con forma de mancuerna con tallo más corto, son más estables contra una enzima.

Ejemplo 3: efecto de la interferencia de ARN del ARN con forma de mancuerna

El efecto de interferencia de ARN de los ARN con forma de mancuerna indicados previamente (Db-19, Db-23, Db-27 y Db-31) se evaluó mediante el experimento de inhibición de la expresión del gen reportero de luciferasa de luciérnaga pGL3.

Las células NIH 3T3 (banco de células Riken) se cultivaron en medio DMEM (GIBCO) que contenía 10% de FCS a 37°C en 5% de CO₂, y una alícuota de 100 µl del cultivo se inoculó a cada pocillo de una placa de 96 pocillos en una concentración de $1,6 \times 10^4$ células/pocillo. La muestra se volvió a someter a cultivo a 37°C en 5% de CO₂ durante 39 horas para proporcionar una confluencia de aproximadamente el 70%. Luego se co-transfectaron las células con 2 clases de vectores de plásmidos (pGL3-control y pRL-TK (para estándar interno), que comercializa Promega Corp.) y cada clase de ARN, utilizando el reactivo para transfección GeneSilencer (Genlantis Inc.) según el protocolo que acompaña al reactivo de transfección. Las condiciones de concentración al momento de la transfección eran las siguientes:

0,2 µg de pGL3-Control / 0,02 µg de pRL-TK / 25 nM de ARN (volumen final: 100 µl)

GeneSilencer	1 µl
medio DMEM	25 µl
solución diluida de ARNip	2,5 µl
medio DMEM	15 µl
ARN (5 pmol/µl)	0,5 µl
pGL3-Control (1 µg/µl)	0,2 µl
<u>pRL-TK (0,1 µg/µl)</u>	<u>0,2 µl</u>
	44,4 µl

Después de la transfección, el cultivo se incubó a 37°C en 5% de CO₂ durante 4 horas. Cien µl de medio DMEM que contenía 20% de suero se agregó posteriormente a cada pocillo. Tras la incubación a 37°C durante 20 horas, las células se solubilizaron para cuantificar el nivel de expresión de luciferasa utilizando un sistema de ensayo reportero de luciferasa dual (Promega Corp.) conforme al protocolo adjunto (Condiciones: cantidad de reactivo = 30 µl; tiempo de demora = 2 segundos; tiempo de lectura = 10 segundos. Equipo: contador Wallac ARVO SX 1420 Multilabel).

Para la comparación, se evaluó un control (sólo solución amortiguadora) con el mismo método. La intensidad de fluorescencia de luciferasa de luciérnaga se corrigió para determinar la intensidad de fluorescencia de luciferasa de renilla como un estándar interno. Los resultados se presentan en la Figura 5. Después de 24 horas, entre los ARN con forma de mancuerna, Db-23 demostró el nivel de actividad más elevado y exhibió un efecto inhibitor bajo, de sólo 0,24. A partir de estos resultados, la longitud bicatenaria más preferida se estableció en 23 bases.

Ejemplo 4: sostenibilidad del efecto de interferencia de ARN

Se comparó la sostenibilidad del efecto de interferencia de ARN de Db-23 y ARNip-1.

Las células NIH 3T3 se cultivaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco [*Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (DMEM) de Gibco], suplementado con 10% de suero fetal de ternero (FCS de Invitro/Gibco) en una cámara humidificada con 5% de CO₂. Cuarenta horas antes de la transfección en una confluencia del 70%, aproximadamente, las células se sembraron en placas de 96 pocillos en una densidad de $1,6 \times 10^4$ células por pocillo (100 µl). La co-transfección de ARN y plásmidos reporteros se realizó con un equipo GeneSilencer (Gene Therapy Systems, Inc.), según lo descrito por el fabricante para las líneas celulares adherentes. Por pocillo, se aplicaron 16 ng/µl ó 1,6 ng/µl de pGL3-Control (Promega Corp.); 1,6 ng/µl de pRL-TK (Promega Corp.) y 25 nM de ARN formulados con el reactivo para transfección (100 µl). Después de 4 horas de incubación, se agregaron 100 µl de FCS al 20% en DMEM. Para una incubación prolongada de más de 3 días, el medio se reemplazó según fuese necesario. La expresión de la luciferasa se controló después de 24 horas, 72 horas y 120 horas con el sistema de ensayo reportero de luciferasa dual (Promega Corp.), según las instrucciones provistas, en el contador Wallac ARVO SX 1420 Multilabel (Perkin-Elmer, Inc.) (Figura 6). Como control, se utilizó una muestra sin ARN.

Tanto Db-23 como el ARNip mostraron un nivel casi equivalente de actividad de luciferasa después de 24 horas. Sin embargo, después de 120 horas, Db-23 mostró un efecto de supresión de la expresión génica más elevado. A partir de estos resultados, se muestran tanto el efecto de liberación lenta como el efecto de activación a largo plazo del ARN con forma de mancuerna.

Ejemplo 5: estabilidad del ARN con forma de mancuerna en suero humano

Se comparó la estabilidad de Db-23 y ARNip en suero humano.

Cuatro ml de ARNbc pre-recocido (ARNip-1; 20 mM) o ARN con forma de mancuerna (Db-23; 20 mM) en solución amortiguadora de recocido (100 mM de acetato de potasio; 30 mM de HEPES-KOH (a pH 7,4); 2 mM de acetato de magnesio) se mezclaron con 32 ml de PBS y 4 ml de suero humano normal (Chemicon International, Inc.); y se incubó a 37°C. Se tomó una alícuota de 5 ml después de 0,5; 1; 1,5; 3; 8 y 20 horas. La reacción se analizó con 15% de PAGE en condiciones no-desnaturalizantes; para la tinción se utilizó SYBR Green I y se visualizó con un equipo MolecularImager FX (BioRad Laboratories, Inc.).

Como resultado, hasta el 50% de ARNip se degradó después de 3 horas, mientras que un 80% o más de Db-23 aún permanecía después de transcurridas tres horas; y 70% o incluso más después de ocho horas. Por lo tanto, cabe esperar una elevada estabilidad de Db-23 *in vivo*.

15 Aplicabilidad industrial

La presente invención puede utilizarse como una molécula de ácido nucleico aplicable a organismos vivos y puede producir la molécula con un alto rendimiento

LISTA DE SECUENCIAS

<110> RIKEN

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

5 Hayashi Kasei Co., Ltd.

<120> ARN circular monocatenario y método para producirlo

<130> PH-3542PCT-PK/TH/TW/AR

10

<150> JP 2007-125045

<151> 9 de mayo de 2007

<160> 13

15

<170> PatentIn versión 3.4

<210> 1

<211> 28

20

<212> ARN

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

25

<400> 1

gagacuuacg cugaguacuu cgauuca

28

30

<210> 2

<211> 28

<212> ARN

<213> Artificial

35

<220>

<223> Sintético

<400> 2

gagaucgaag uacucagcgu aaguuca

28

5

<210> 3

<211> 56

<212> ARN

<213> Artificial

10

<220>

<223> Sintético

<400> 3

15 gagacuuacg cugaguacuu cgauucaaga gaucgaagua cucagcguaa guuca 56

<210> 4

<211> 21

20 <212> ARN

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

25

<400> 4

gugcgugcu ggugccaacu u

21

30 <210> 5

<211> 21

<212> ARN

<213> Artificial

35 <220>

<223> Sintético

<400> 5
guuggcacca gcagcgacu u

21

5

<210> 6
<211> 28
<212> ARN
<213> Artificial

10

<220>
<223> Sintético

15

<400> 6
gagagugcgc ugcuggugcc aacuucaa

28

20

<210> 7
<211> 28
<212> ARN
<213> Artificial

25

<220>
<223> Sintético

<400> 7
gagaguuggc accagcagcg cacuucaa

28

30

<210> 8
<211> 32
<212> ARN
<213> Artificial

35

<220>
<223> Sintético

<400> 8

gagaagugcg cugcuggugc caaccuuuc aa

32

5

<210> 9

<211> 32

<212> ARN

<213> Artificial

10

<220>

<223> Sintético

<400> 9

15 gagaagggug ggcaccagca gcgcacuuuc aa

32

<210> 10

<211> 36

20 <212> ARN

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

25

<400> 10

gagaaaagug cgcugcuggu gccaacccua uuucaa

36

30 <210> 11

<211> 36

<212> ARN

<213> Artificial

35 <220>

<223> Sintético

<400> 11

gagaauaggg uuggcaccag cagcgcacuu uuucuaa

36

5

<210> 12

<211> 40

<212> ARN

<213> Artificial

10

<220>

<223> Sintético

<400> 12

15

gagaucaaag ugcgcugcug gugccaaccc uauucuuaa

40

<210> 13

<211> 40

20

<212> ARN

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

25

<400> 13

gagagaauag gguuggcacc agcagcgcac uuugauuaa

40

REIVINDICACIONES

1. Un ARN circular monocatenario que tiene un efecto de interferencia de ARN sostenido o de liberación lenta, caracterizado porque el ARN circular monocatenario comprende una secuencia de hebras sentido, una secuencia de hebras antisentido que es complementaria de la secuencia de hebras sentido, secuencias de dos bucles idénticas o diferentes entre la hebra sentido y la hebra antisentido, que conectan ambas hebras, donde la hebra sentido y la hebra antisentido se aparean para formar un tallo.

2. El ARN circular monocatenario según la reivindicación 1, donde la expresión de un ARN diana es 0,4 o menor 24 horas después de introducir el ARN circular monocatenario en células eucariotas, en comparación con las células de control, cuyo nivel de expresión del ARN diana se establece en 1.

3. El ARN circular monocatenario según la reivindicación 1 ó 2, donde el 70% o más de éste se retiene después de permanecer 8 horas en el suero humano.

4. Un método para producir el ARN circular monocatenario según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende sintetizar una hebra sentido y una hebra antisentido, y ambas comprenden una secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 5' y en el extremo 3', y simultáneamente se liga el nucleótido en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en la hebra sentido, con el nucleótido en el extremo 3' de la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en la hebra antisentido y viceversa, utilizando una ligasa,

donde la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 5' de la hebra sentido y la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 3' de la hebra antisentido se enlazan entre sí para formar un bucle, la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 3' de la hebra sentido y la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en el extremo 5' de la hebra antisentido se enlazan entre sí para formar un bucle, y la hebra sentido y la hebra antisentido se aparean para formar un tallo.

5. El método según la reivindicación 4, que también comprende fosforilar cada extremo 5' de la secuencia de nucleótidos con nucleótidos no-apareados en la hebra sentido y la secuencia de nucleótidos con los nucleótidos no-apareados en la hebra antisentido.

6. El método según la reivindicación 4 ó 5, donde las secuencias en

bucle son idénticas o diferentes entre sí.

7. El método según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, donde la longitud del bucle es de 2 a 20 nucleótidos.

5 8. El método según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, donde la longitud del tallo es de 19 a 31 nucleótidos.

9. Un método para suprimir la expresión de un gen que codifica una proteína *in vitro*, que comprende introducir el ARN circular monocatenario según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 a células derivadas de seres humanos, y desaparecer un ARN diana mediante el ARN circular monocatenario para inhibir la traducción del ARN diana en la proteína de manera sostenida.

10 10. Un método para suprimir la expresión de un gen que codifica una proteína, que comprende introducir el ARN circular monocatenario según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 a animales no humanos, plantas o células de éstos, y desaparecer un ARN diana mediante el ARN circular monocatenario para inhibir la traducción del ARN diana en la proteína de manera sostenida.

15 11. Una composición farmacéutica que comprende el ARN circular monocatenario según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, a modo del ingrediente activo.

RESUMEN

La presente invención se refiere a un ARN circular monocatenario que tiene un efecto de interferencia de ARN sostenido o de liberación lenta, caracterizado porque el ARN circular monocatenario comprende una secuencia de hebras sentido, una secuencia de hebras antisentido que es complementaria de la secuencia de hebras sentido, secuencias de dos bucles idénticas o diferentes entre la hebra sentido y la hebra antisentido, que conectan ambas hebras, donde la hebra sentido y la hebra antisentido se aparean para formar un tallo.

10

15

20

25

SGD\SGD\ID-235560\WPC17281

Fig. 1

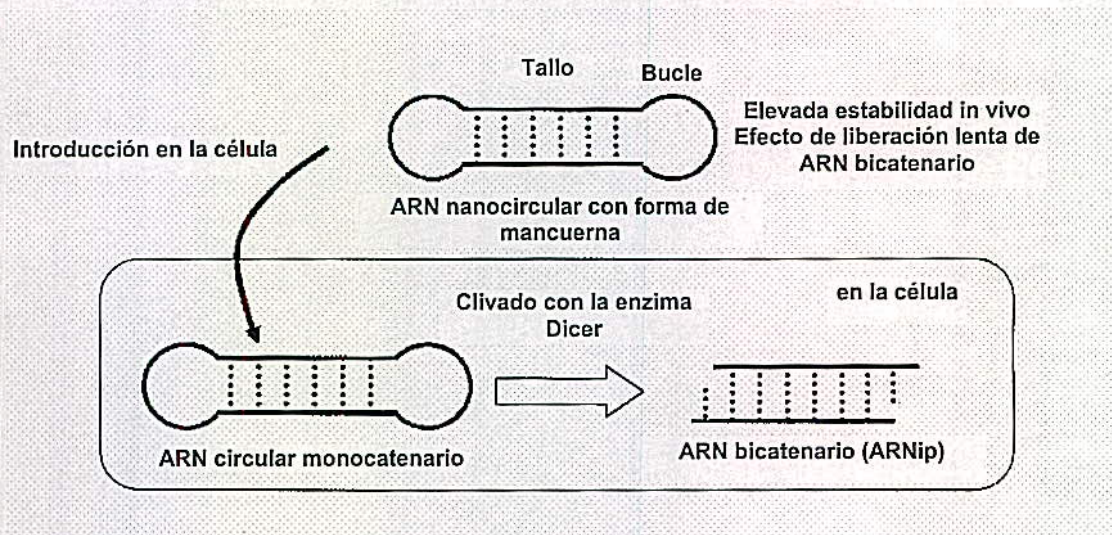


Fig. 2

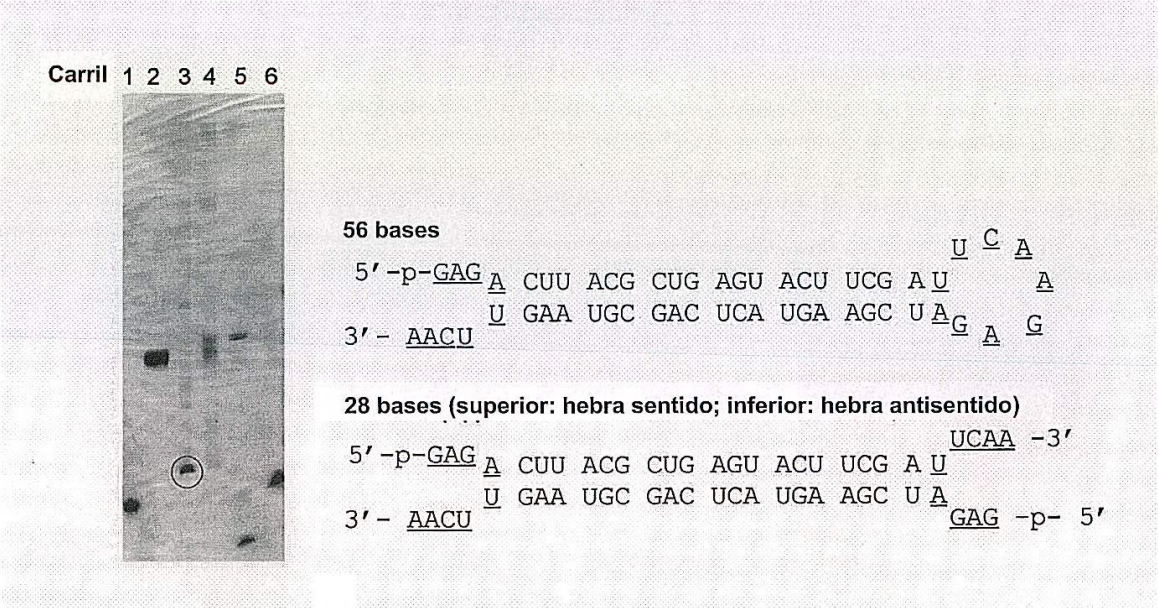


Fig. 3

ARNip-1

5' - GUG CGC UGC UGG UGC CAA CUU
 UU CAC GCG ACG ACC ACG GUU G -5'

Db-19

$\begin{array}{c} G & A & G \\ A & & \\ A & C & U \end{array}$
 A GUG CGC UGC UGG UGC CAA C U
 $\begin{array}{c} U & C & A \\ & & A \\ G & A & G \end{array}$

U CAC GCG ACG ACC ACG GUU G A

Db-23

$\begin{array}{c} G & A & G \\ A & & \\ A & C & U \end{array}$
 A A GUG CGC UGC UGG UGC CAA CCC U U
 $\begin{array}{c} U & C & A \\ & & A \\ G & A & G \end{array}$

U U CAC GCG ACG ACC ACG GUU GGG A A

Db-27

$\begin{array}{c} G & A & G \\ A & & \\ A & C & U \end{array}$
 A AAA GUG CGC UGC UGG UCC CAA CCC UAU U
 $\begin{array}{c} U & C & A \\ & & A \\ G & A & G \end{array}$

U UUU CAC GCG ACG ACC ACG GUU GGG AUA A

Db-31

$\begin{array}{c} G & A & G \\ A & & \\ A & C & U \end{array}$
 A UC AAA GUG CGC UGC UGG UGC CAA CCC UAU UC U
 $\begin{array}{c} U & C & A \\ & & A \\ G & A & G \end{array}$

U AG UUU CAC GCG ACG ACC ACG GUU GGG AUA AG A

Fig. 4

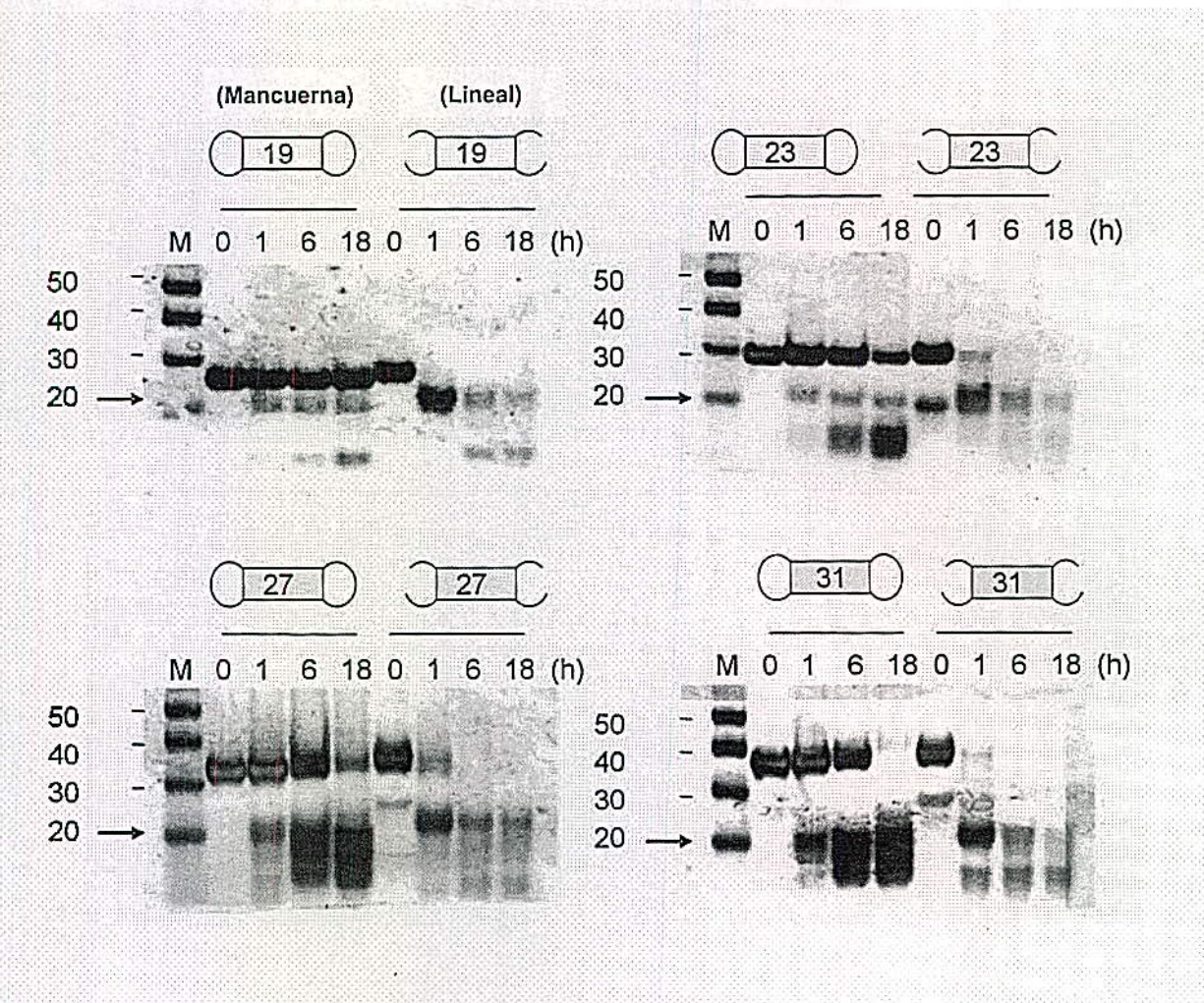


Fig. 5

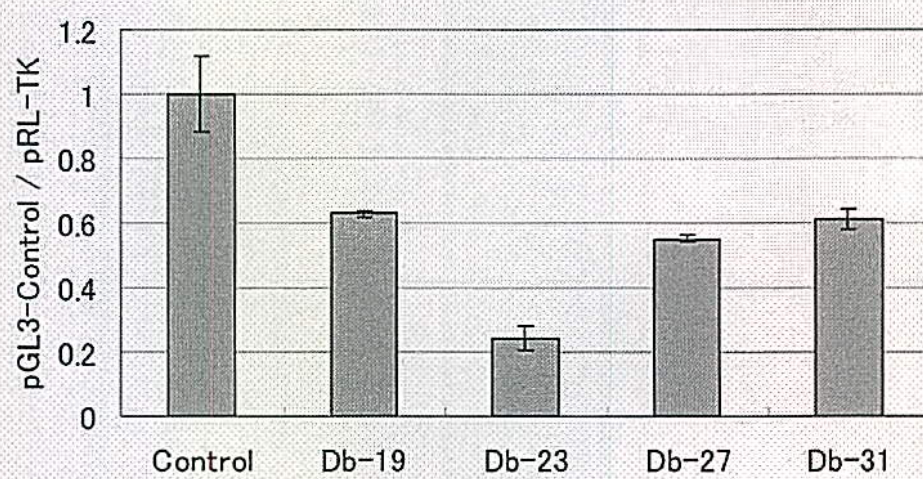


Fig. 6

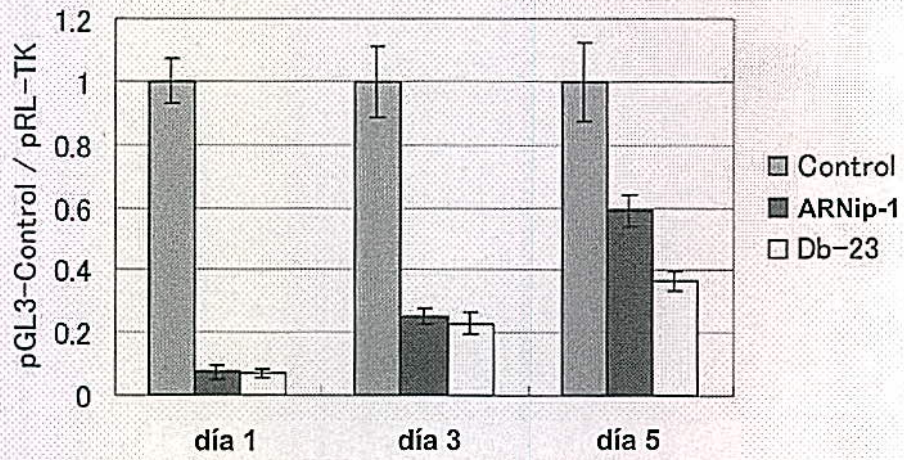
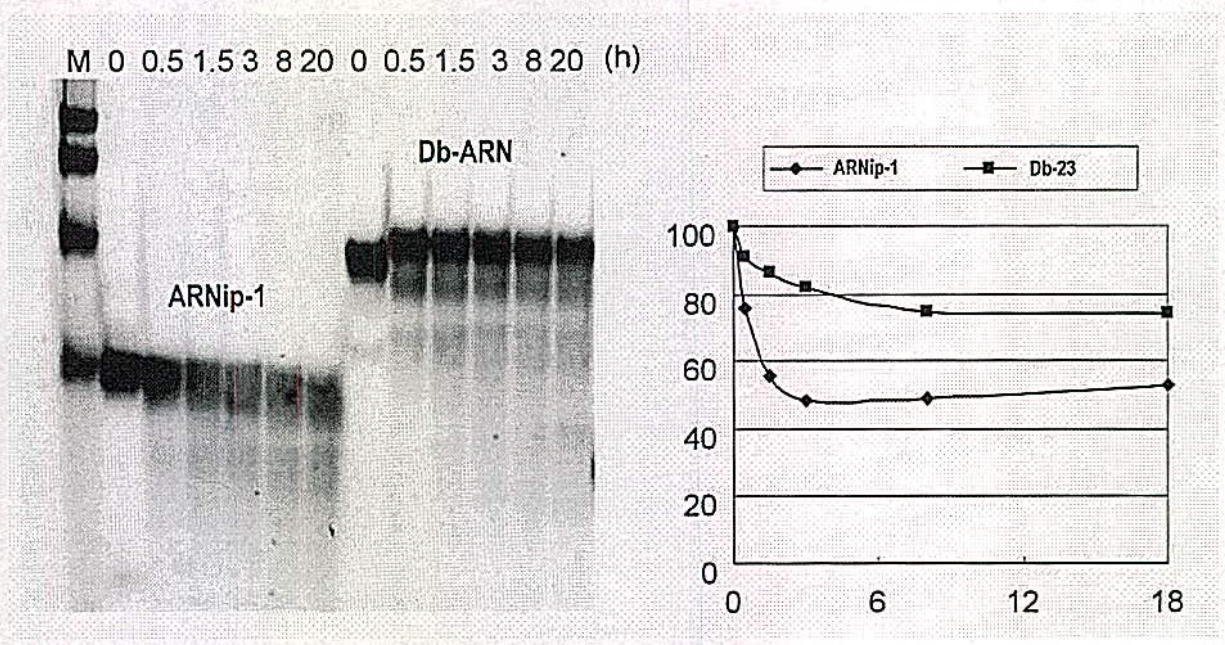


Fig. 7



Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 2

DE LA ESCRITURA NUMERO:
FECHA: 27/Noviembre/2009

6261

ACTO O CONTRATO:
PODER GENERAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
ROSA MARGARITA SANTA CRUZ



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 6281 —
 SEIS MIL DOSCIENTOS OCHENTA Y UNO — — —
FECHA: NOVIEMBRE VEINTISIETE (27) — — —
 DEL AÑO DOS MIL NUEVE (2009) — — —
NOTARIA SEXTA (6ª) DE BOGOTA
D.C. — — —

CLASE DE ACTO: PODER ESPECIAL

RAZON SOCIAL: CAVELIER ABOGADOS NIT : 860.041.367-3

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, ante mí JAIME VARGAS —
 CHAMBO — — — — — Notaria Sexta (6a) ENCARGADO — de
 éste Círculo Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en
 los siguientes términos: — — — — —

**CONSTANCIA SOBRE COMPARECENCIA Y DECLARACIONES ANTE
 EL NOTARIO :** — — — — —

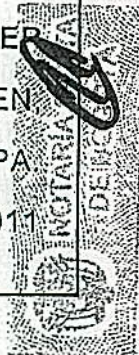
COMPARECIO : Con minuta (correo electrónico) compareció el señor
CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO, mayor de edad, vecino de
 esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No.
 19.066.425 de Bogotá, y dijo: — — — — —

ESTIPULACIONES:

PRIMERA. Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad
 denominada **CAVELIER ABOGADOS**, NIT : 860.041.367-3 domiciliada
 en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. — — — — —

SEGUNDA: Que **RIKEN**, sociedad constituida y existente bajo las leyes
 de Japón, domiciliada en 2-1, Hirosawa, Wako-shi, Saitama 351-0198
 Japón, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para
 la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar
 apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de
 representación que se protocoliza. — — — — —

TERCERA. Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER
 ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **RIKEN**
 confiere poder a los abogados **ROSA MARGARITA SANTACRUZ**, T.P.A.
 No. 49.434, identificada con cédula de ciudadanía número 35.501.911



de Suba (Bogotá, D.E.), **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027, identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen y **GERMAN HUMBERTO MARIN RUALES**, T.P.A. No. 64.239, identificado con cédula de ciudadanía número 79.155.665 de Bogotá, mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo 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, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, 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, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. - - - - -

CUARTO. Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistirse, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. - - - - -

QUINTO. Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la

10

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

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

17393

RIKEN

domiciliado (s) 2-1, Hirosawa, Wako-shi, Saitama
en/of 351-0198 Japan

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circuito de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

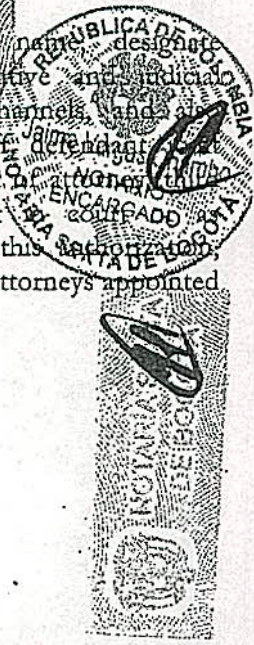
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any action or process that may be brought against us.

CDMO. NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ
CON EL ORIGINAL QUE SE TIENE A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
27 NOV 2009

The undersigned, our representative, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, litigant, representative without power of attorney, party, when summoned to appear, or to intervene ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed



...derados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 22nd day of October, 2009

En/in Tokyo, Japan

Por/by Ryoji NOYORI, President

Firma/Signature

Ryoji Noyori

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada*.

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante. El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized*.

In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

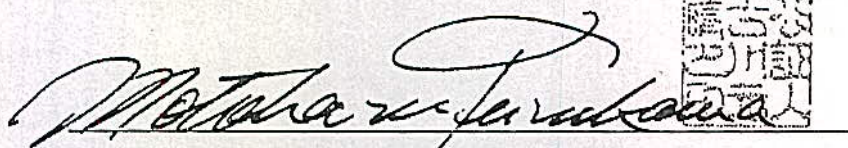


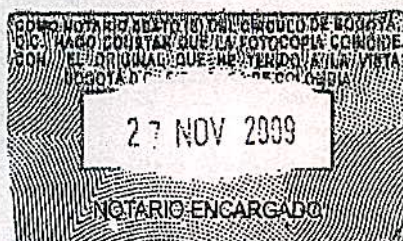
Registration No. 1865 of 2009

NOTARIAL CERTIFICATE

I, the undersigned, Notary in and for Tokyo, Japan, do hereby certify that Mr. Ryoji NOYORI who is President of RIKEN, a corporation duly organized and existing under the Laws of Japan, located at 2-1, Hirosawa, Wako-shi, Saitama 351-0198 Japan and who is authorized to sign the attached document for and on behalf of said corporation, has acknowledged himself that signature on the foregoing document is his own.

Tokyo, Japan; on this 22nd day of October, 2009.


Notary: MOTOHARU FURUKAWA



平成21年登簿第 7865 号

認 証

嘱託人 独立行政法人理化学研究所（主たる事務所 埼玉県和光市
広沢2番1号）理事長 野依良治 は、日本国法に基づいて設立さ
れた同法人を代表しその権限に基づき添付証書に署名した旨、本
公証人に対し自認した。

よって、これを認証する。

平成21年 10 月 2 日、本公証人役場において

東京都千代田区麹町5丁目2番地1

東京法務局所属

公 証 人
Notary

MOTOHARU FURUKAWA

証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成21年10月22日

東京法務局長

山 鋪 弥 一 郎

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

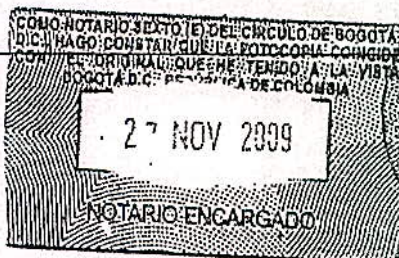
1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by MOTOHARU FURUKAWA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of MOTOHARU FURUKAWA, Notary
Certified
5. at Tokyo
6. 22nd October 2009
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 09-NQ 029210
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



TRADUCCIÓN OFICIAL 313/2009 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS
 REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL
 APROBADO POR RESOLUCION 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976
 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA Y
 DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES DE COLOMBIA, POR EL CUAL RIKEN DOMICILIADA EN 2-1,
 HIROSAWA, WAKO-SHI, SAITAMA 351-0198. JAPÓN, OTORGA
 REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS RELACIONADOS CON PROPIEDAD
 INDUSTRIAL A CAVELIER ABOGADOS.

DADO Y FIRMADO HOY 22 DE OCTUBRE DE 2009 EN TOKIO, JAPÓN POR
 RYOJI NOYORI, PRESIDENTE. FIRMA ILEGIBLE

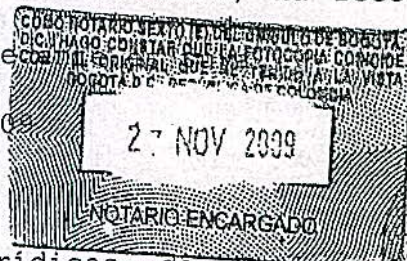
REGISTRO 1865 DE 2009

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El notario abajo firmante, de Tokio, Japón por la presente
 certifico que el señor RYOJI NOYORI, presidente de RIKEN, una
 sociedad debidamente organizada y existente de conformidad
 con las leyes de JAPÓN, situada en 2-1, HIROSAWA, WAKO-SHI,
 SAITAMA 351-0198 Japón y quien está autorizado para firmar el
 documento adjunto a nombre de dicha sociedad, ha reconocido
 que la firma en el documento precede a la presente certificación
 Tokio, Japón, 22 de octubre de 2009

Firmado: MOTOHARU FURUKAWA

Sello: Oficina de asuntos jurídicos de Tokio.
 notarial. 5-2-1, KOJIMAICHI, CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN



APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Eduardo Calado N.

2. Este documento público ha sido firmado por MOTOHARU FURUKAWA
 3. quien actúa en su calidad de NOTARIO DE LA OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO
 4. lleva el sello/estampilla de MOTOHARU FURUKAWA, NOTARIO CERTIFICADO
 5. En TOKIO 6. el 22 de octubre de 2009
 7. Por el Ministerio de Asuntos Exteriores
 8. No. 029210
 9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN
 10. Firma: KAZUTOYO OYABE, A NOMBRE DEL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
- ECN\ECN\ID-161797\WPCL002G
- COLO-17281-841-001-8
- Bogotá, 25 de noviembre de 2009.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DE TEXTO

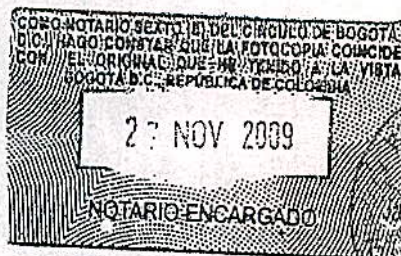
2009 NOV 26 A 10:46

SE E
RELACIONES
BOGOTÁ D.C.

Edmundo Calisto N.
Edmundo Calisto Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Idioma: Español - Inglés
Lec. Del 23 de febrero de 1976

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

148177
Edmundo Calisto
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES DE NOTARIO





01



* 8 7 3 7 4 5 3 3 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

23 DE NOVIEMBRE DE 2009 HORA 11:02:25

09NLA1123120

PAGINA: 1 de 3

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
 N.I.T. : 860041367-3
 DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA) .-

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO. 71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006 BOGOTA	D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006 BOGOTA	D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006 BOGOTA	D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006 BOGOTA	D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006 BOGOTA	D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006 BOGOTA	D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006 BOGOTA	D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006 BOGOTA	D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006 BOGOTA	D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006 BOGOTA	D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006 BOGOTA	D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006 BOGOTA	D.C.	2009/10/21	00012243

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568



01



* 8 7 3 7 4 5 3 4 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

23 DE NOVIEMBRE DE 2009

HORA 11:02:25

09NLA1123120

PAGINA: 2 de 3

* * * * *

NO. CUOTAS: 8,800.00	VALOR: \$8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00	VALOR: \$1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)	
CHAVARRO JORGE	C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA	C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
PEÑA VALENZUELA DANIEL	C.C. 000000079518915
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO	C.C. 000000079155665
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
TOTALES	
NO. CUOTAS: 10,000.00	VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO)	



C.C. 000000019066425

NOMBRE

IDENTIFICATION

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL

RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO

C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE : * * *

* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,



01



* 8 7 3 7 4 5 3 5 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

23 DE NOVIEMBRE DE 2009

HORA 11:02:25

09NLA1123120

PAGINA: 3 de 3

VALOR : \$ 3,500

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban Q



AA 42355593



constitución y personería de la sociedad
CAVELIER ABOGADOS, igualmente
protocoliza copia autenticada del documento
de representación otorgado el día **veintidos**
(22) de octubre de dos mil nueve (2009) por
por la Sociedad **RIKEN** documento que está

debidamente legalizado por apostille.-----

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado
en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que
está conforme con el contenido de esta escritura pública.-----

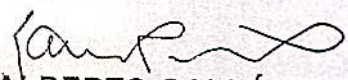
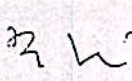
HASTA AQUI LA MINUTA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION : Leída la presente escritura
pública por el Compareciente y habiéndosele hecho las advertencias
sobre los trámites y formalidades de rigor le impartió su aprobación y en
constancia la firma por ante mí el Notario que **AUTORIZA**.

DERECHOS NOTARIALES : RESOLUCION 9500 del 31 de diciembre
año 2008, \$ 41,610 ----- IVA. \$ 14,297 <-----

PAPEL NOTARIAL : Esta escritura se extendió en las hojas de papel
sellado números : AA- 42355594 / 42355593 / -----

EN BLANCO... EN BLANCO


CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO
CC.No. **19.066421** 
Representante legal **CAVELIER ABOGADOS**





JAIME VARGAS CHAMBO

NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTÁ D.C.

NOTARIO ENCARGADO

ELABORO : Mac.09-poder-7135

ES FIEL EL Y SEGUNDA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 6281 DE FECHA 27 DE NOVIEMBRE DE 2009. COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 11 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTA DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTAD.C. NOVIEMBRE 27 DE 2009

RESOLUCION 01 DE 2009

POR LA NOTARIA SEXTA



Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 2

DE LA ESCRITURA NUMERO:
FECHA: 27/Noviembre/2009

6282

ACTO O CONTRATO:
PODER GENERAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 6282 _____

SEIS MIL DOSCIENTOS OCHENTA Y DOS _____

FECHA: NOVIEMBRE VEINTISIETE (27) _____

DEL AÑO DOS MIL NUEVE (2009) -----

NOTARIA SEXTA (6ª) DE BOGOTA

D.C.-----

CLASE DE ACTO: PODER ESPECIAL

RAZON SOCIAL : CAVELIER ABOGADOS NIT : 860.041.367-3

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, ante mí JAIME VARGAS /-----

CHAMBO -----Notaria Sexta (6a) ENCARGADO /----- de

éste Círculo Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: -----

CONSTANCIA SOBRE COMPARECENCIA Y DECLARACIONES ANTE EL NOTARIO : -----

COMPARECIO : Con minuta (correo electrónico) compareció el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo: -----

ESTIPULACIONES:

PRIMERA. Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS**, NIT : 860.041.367-3 domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. -----

SEGUNDA: Que **HAYASHI KASEI CO., LTD.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón, domiciliada en 2-7, Tenjinbashi 1-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 530-0041 Japón, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -----

TERCERA. Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **HAYASHI KASEI CO., LTD**, confiere poder a los abogados **ROSA MARGARITA** -----

SANTACRUZ, T.P.A. No. 49.434, identificada con cédula de ciudadanía número 35.501.911 de Suba (Bogotá, D.E.), **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027, identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen y **GERMAN HUMBERTO MARIN RUALES**, T.P.A. No. 64.239, identificado con cédula de ciudadanía número 79.155.665 de Bogotá, mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo 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, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, 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, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. - - - - -

CUARTO. Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. - - - - -

QUINTO. Que protocoliza con la presente escritura, un certificado

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35

BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

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

HAYASHI KASEI CO., LTD.

domiciliado (s) 2-7, Tenjinbashi 1-chome, Kita-ku,
en/of Osaka-shi, Osaka 530-0041 Japan

REPRESENTATION

173984

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circuito de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions or against us.

The representative may also designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court means, and also procedurally in our name as plaintiffs, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear, or as interveners ad excludendum. Under this authority, the representative may empower the attorneys app

© CAVELIER ABOGADOS

WPC17281 / ID.159129

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ, D.C., NOTO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE SE TIENE A LA VISTA BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

27 NOV 2009



apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

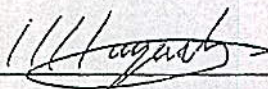
thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 30th day of October, 2009

En/in Tokyo, Japan

Por/by Hirotake HAYASHI, Managing Director

Firma/Signature



Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada*.

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante. El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized*.

In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.





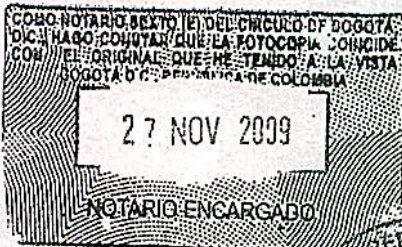
Registration No. 2276 of 2009

NOTARIAL CERTIFICATE

I, the undersigned, Notary in and for Tokyo, Japan, do hereby certify that Mr. Hirotake HAYASHI who is Managing Director of HAYASHI KASEI CO., LTD., a corporation duly organized and existing under the Laws of Japan, located at 2-7, Tenjinbashi 1-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 530-0041 Japan and who is authorized to sign the attached document for and on behalf of said corporation, has acknowledged himself that signature on the foregoing document is his own.

Tokyo, Japan; on this 30th day of October, 2009

Shoji Mizoguchi
Notary: SHOJI MIZOGUCHI



平成21年登簿第 5176 号

認 証



嘱託人 林化成株式会社（本店 大阪市北区天神橋1丁目2番7号）
常務取締役 林 宏剛 は、日本国法に基づいて設立された同会社を代表し、その権限に基づき添付証書に署名した旨、本公証人に対し自認した。

よって、これを認証する。
平成21年 10 月 30 日、本公証人役場において
東京都千代田区麹町5丁目2番地1
東京法務局所属

公 証 人
Notary

溝口 昭 将
SHOJI MIZOGUCHI

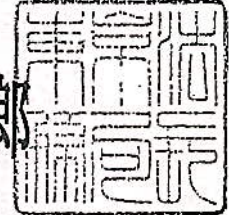
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成21年 10月 30 日

東京法務局長

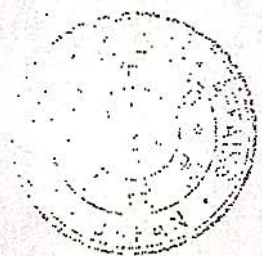
山 鋪 弥 一 郎



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Country: JAPAN
This public document
- 2. has been signed by SHOJI MIZOGUCHI
- 3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
- 4. bears the seal/stamp of SHOJI MIZOGUCHI, Notary
Certified
- 5. at Tokyo
- 6. 30th October, 2009
- 7. by the Ministry of Foreign Affairs
- 8. 09-NO 030084
- 9. Seal/stamp:
- 10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs



TRADUCCIÓN OFICIAL 312/2009 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS
 REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL
 APROBADO POR RESOLUCION 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976
 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA Y
 DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES DE COLOMBIA, POR EL CUAL HAYASHI KASEI CO., LTD.
 DOMICILIADA EN 2-7, TENJINBASHI 1-CHOME, KITA-KU, OSAKA-SHI,
 OSAKA, 530-0041, JAPÓN, OTORGA REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS
 RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL A CAVELIER ABOGADOS.
 DADO Y FIRMADO HOY 30 DE OCTUBRE DE 2009 EN TOKIO, JAPÓN POR
 HIROTAKE HAYASHI, DIRECTOR GERENTE.

REGISTRO NO. 2276 DE 2009

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El notario abajo firmante, de Tokio, Japón por la presente
 certifico que el señor HIROTAKE HAYASHI, director gerencial
 de HAYASHI KASEI CO., LTD, una sociedad debidamente
 organizada y existente de conformidad con las leyes de JAPÓN,
 situada en 2-7, Tenjinbashi, 1-chome, Kita-ku, Osaka-shi,
 Osaka 530-0041, Japón y quien está autorizado para firmar el
 documento adjunto a nombre de dicha sociedad, ha reconocido
 que la firma en el documento precedente
 Tokio, Japón, 30 de octubre de 2009

Firmado: SHOJI MIZOGUCHI

Sello: Oficina de asuntos jurídicos de Tokio.
 notarial. 5-2-1, KOJIMAICHI, CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN



APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Eduardo Calado N.
 Eduardo Calado Noguera
 Traductor Oficial
 Registrado en el
 Ministerio de Justicia
 de Colombia

2. Este documento público ha sido firmado por SHOJI MIZOGUCHI
 3. quien actúa en su calidad de NOTARIO DE LA OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO
 4. lleva el sello/estampilla de SHOJI MIZOGUCHI, NOTARIO CERTIFICADO
 5. En TOKIO 6. el 30 de octubre de 2009
 7. Por el Ministerio de Asuntos Exteriores
 8. No. 030084
 9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN
 10. Firma: KAZUTOYO OYABE, A NOMBRE DEL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
- COLO-15277-841-001-8
- ECN\ECN\ID-161791\WPCL002G
- Bogotá, 25 de noviembre de 2009.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
EL TEXTO

2009 NOV 26 A 10:46

JE-E
LEGATACIONES
BOGOTÁ D.C.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCCION OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 5412 de 1976

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

148178
Eduardo Calado
COPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FIRMAS INSCRITAS





01



* 8 6 5 4 4 3 0 4 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

29 DE OCTUBRE DE 2009

HORA 11:45:41

09NEB1029138

PAGINA: 1 de 3

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA) .-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.

FECHA

NOTARIA

INSCRIPCION

842

10-V-1.977

18. BTA.

27-V-1.977-NO. 46.204

3.430

1-VII-1.980

6A. BTA.

3-IX-1.980-NO. 89.582

4.844

10-IX-1.980

6A. BTA.

8-X-1.980-NO. 91.261

432

10-II-1.983

6A. BTA.

1-III-1.983-NO.129.337

COMO NOTARIO SEXTO DE LA CAMARA DE BOGOTA
D.C. HA CONSTATADO QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE ME TENGO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

27 NOV 2009

NOTARIO ENCARGADO



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

CERTIFICA:
VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024.
NOTARIO ENCARGADO

CERTIFICA:
OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:
CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :
- SOCIO CAPITALISTA (S)
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568



01



* 8 5 5 4 4 3 0 5 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

29 DE OCTUBRE DE 2009

HORA 11:45:41

09NEB1029138

PAGINA: 2 de 3

NO. CUOTAS: 8,800.00	VALOR: \$8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00	VALOR: \$1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)	
CHAVARRO JORGE	C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA	C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
PEÑA VALENZUELA DANIEL	C.C. 000000079518915
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO	C.C. 000000079155665
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
TOTALES	
NO. CUOTAS: 10,000.00	VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACIÓN

DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO)



C.C. 000000019066425

NOMBRE

IDENTIFICACION

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

*** REVISOR FISCAL ***

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL

RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO

C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

RECEBIÓ EL ACTO DE FIRMADO DE LOS ACTOS DE LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE
FIRMADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES
DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE
RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE

* * * NOTARIO ENCARGADO DE LA FAMILIA EN CUALQUIER CASO

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO.



01



* 8 6 5 4 4 3 0 6 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

29 DE OCTUBRE DE 2009

HORA 11:45:41

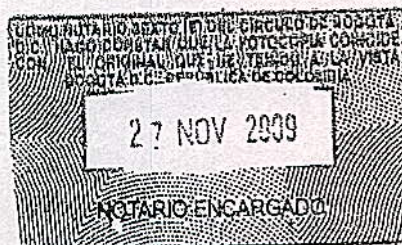
09NEB1029138

PAGINA: 3 de 3

VALOR : \$ 3,500

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA
 POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO
 DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A
 CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban D





expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad CAVELIER ABOGADOS, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día treinta (30) de octubre de

dos mil nueve (2009) por la Sociedad HAYASHI KASEI CO., LTD. documento que está debidamente legalizado por Apostille. - - - - -

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. - - - - -

HASTA AQUI LA MINUTA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION : Leída la presente escritura pública por el Compareciente y habiéndosele hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartió su aprobación y en constancia la firma por ante mí el Notario que AUTORIZA.

DERECHOS NOTARIALES : RESOLUCION 9500 del 31 de diciembre año 2008, \$ 41,610 / - - - - - IVA. \$ 14,617 / - - - - -

PAPEL NOTARIAL : Esta escritura se extendió en las hojas de papel sellado números : AA- 42355975 / - 42355598 / - - - - -

EN BLANCO... EN BLANCO

Carlo
CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

CC.No. *19 066 68 Rm*

Representante legal **CAVELIER ABOGADOS**





JAIME VARGAS CHAMBO

NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTÁ D.C.

NOTARIO ENCARGADO

ELABORO : Mac.09-poder-

ES FIEL EL Y SEGUNDA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 6282 DE FECHA 27 DE NOVIEMBRE DE 2009. COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 11 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTA DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTAD.C. NOVIEMBRE 27 DE 2009

RESOLUCION 01 DE 2009

POR LA NOTARIA SEXTA



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIAWEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.comTELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

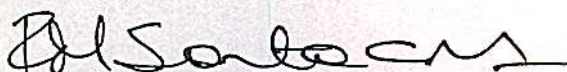
Asunto : Solicitud de la patente ARN CIRCULAR
MONOCATENARIO Y METODO PARA PRODUCIRLO.

Solicitante : RIKEN; AND HAYASHI KASEI CO., LTD.

Yo, ROSA MARGARITA SANTACRUZ, obrando en mi calidad de apoderada principal del solicitante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que no ejerceré el poder otorgado y sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor OSCAR CORREA, Abogado con Tarjeta Profesional N° 71.027, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



ROSAMARGARITA SANTACRUZ

T.P.A. No.49.434

C.C. No.35.501.911 de Suba (Bogotá, D.E.)

Acepto:



OSCAR CORREA

T.P.A. No. 71.027

C.C. No.79.524.634 de Bogotá

Colo 17281-841-001-8

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

03 DIC 2009

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Compareció(aron)

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

94

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

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

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

domiciliado (s) en/of 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome,

Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan

14055
5933

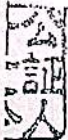
por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4° N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como 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 su reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento mporal 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 primero o segundo suplentes, 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, enseññas, nombres de dominio, 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;

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciled at Carrera 4° 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) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, transfer, change of name or domicile, the above rights; b)





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, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by 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 a power of attorney.

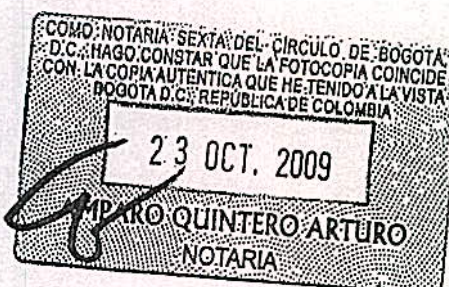
Dado y firmado hoy/Given and signed this 26th of June, 2009

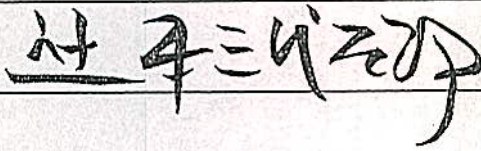
en/in Japan

por/by Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department

Firma

Signature



登簿平成 21 年第 387 号	
当公証人は次の認証をする。	
大 塚 製 薬 株 式 会 社	
知的財産部部長 鮫澤由夫	
上記の者は代理人 三 枝 英 二 により	
当公証人の面前でこの証書の署名を自認した。	
上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町 2	
丁目 9 番地に所在し日本の法律に基づいて設立	
された会社であることを東京法務局発行の証明	
書によって相違ないことが認められるものであ	
る。 _____	
平成 21 年 6 月 26 日当公証人役場において	
大阪市中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号(沢の鶴ル内)	
大阪法務局所属	
公 証 人	 
 	

大阪法務局所属 公証人役場



Registration No. 387-2009

CERTIFICATE

I, the undersigned, hereby certify :

that Eiji SAEGUSA, a proxy for Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Yoshio SAMEZAWA on the attached REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY.

that the abovementioned company is a corporation located at 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan; and was established under the laws of Japan ; as verified by the certificate issued by Tokyo District Legal Affairs Bureau.

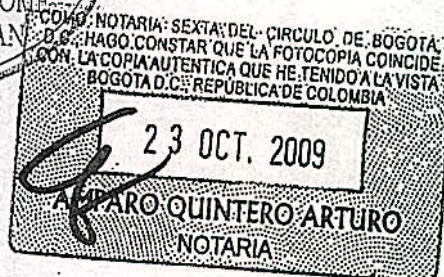
Dated on this 26th day of June, 2009

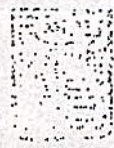
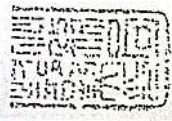
Miyotaro Tsujimoto

Miyotaro TSUJIMOTO

Notary

Osaka Legal Affairs Bureau





総 第 2833 号

証 明

大阪法務局所属公証人

辻本 三代太郎

平成 21 年 6 月 26 日付

平成 21 年 登簿 第 387 号

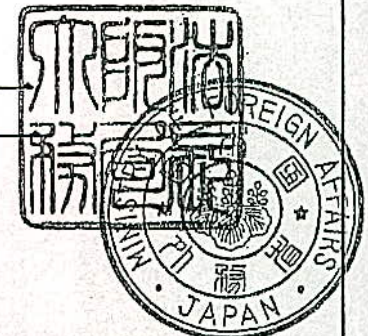
この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

For legalization by the foreign consul in Japan,
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.
Osaka, JUN. 26 2009

平成 21 年 6 月 26 日 日

Official
Ministry of Foreign Affairs. ...
(Consular Service Division)

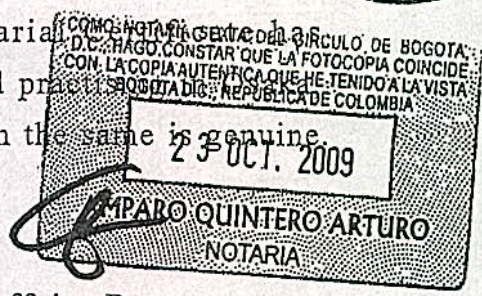
大阪法務局長 白石 研



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial ...
been executed by Notary, duly authorized and practising in ...
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date JUN. 26. 2009



Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

016576

Jose Diaz
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 AGO -3 A 10:12

REGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

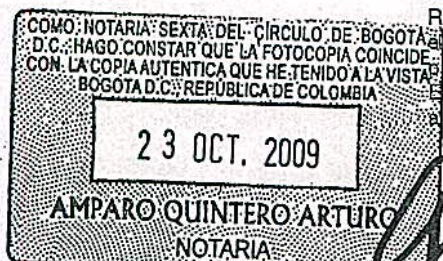
Tokio, Japón, JUNIO 30, 2009

No. 173

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) NORIKO KAWAHITO, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPON y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.



Firma del Encargado de Funciones Consulares

JOSE FRANCISCO DIAZ VALLOA
Segundo Secretario
Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$30.00

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.04/09b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón, otorga derechos de representación y poder a los Doctores Luz Clemencia de Páez, 23555; Daniel Peña, tpa. 65620 y Germán Marín, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 26 de junio de 2009 en Japón por Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual.

Firma Firma Ilegible

Registro No. 387 - 2009

CERTIFICADO

Yo, el suscrito, por el presente certifico:

que el señor Eiji SAEGUSA, apoderado de Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., ha declarado en mi presencia que Eiji SEAGUSA ha reconocido como verdadera la firma del señor Yoshio SAMEWAZA en el adjunto documento de Representación y Poder.

que la anterior compañía es una sociedad 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, To 1018535, Japón y que fue constituida de conformidad con las 10 constata el certificado expedido por la Oficina de Asuntos Legales de Tokio.

Fechado hoy 26 de junio de 2009



Diego F. Vargas
Diego F. Vargas
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
 RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
 MINISTERIO DE JUSTICIA

Firma ilegible

Miyotaro TSUJIMOTO
Notario
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Sello: Oficina de Asuntos Legales de Osaka
NOTARIO
1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN

TEXTO EN JAPONÉS

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo fue suscrito por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha JUN.-26.2009

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Se anexa certificación No.173 expedida por la Sección Consular de la Embajada de Colombia en Tokio, Japón con fecha del 30 de junio de 2009 en donde se certifica la firma anterior del señor NORIKO KAWAHITO como funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores, Japón, así como el sello que aparece en el documento anexo. Certificación firmada por José Francisco Díaz Ulloa, Segundo Secretario de las Funciones Consulares. Pagados los Derechos Consulares.

Legalización de la firma anterior por
Legalizaciones en Bogotá D.C. del Ministerio de Relaciones
Exteriores con número 016576 con fecha del 30 de junio de 2009



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

DVZ\DVZ\ID-155360\WPCL002H\COLO 14055-841-003-5

Díaz Ulloa
TRAMITADO
ESPANOL-BOGOTA - BOGOTA
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

019140

2009 AGO 11 A 9:27

DICGO VARGAS
CITA PARA QUE EN EL
DOCUMENTO SE EMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

COPIA DE LEGALIZACIONES
EN OTRO PAIS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

RECIBO LEGALIZACION 3/3

No. 981183746596.

COMO: NOTARIA: SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON LA COPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

23 OCT. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Asunto : Solicitud de la patente ARN CIRCULAR
MONOCATENARIO Y METODO PARA PRODUCIRLO.

Solicitante : OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Yo, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, obrando en mi calidad de apoderada principal del solicitante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted y sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor OSCAR CORREA, Abogado con Tarjeta Profesional N° 71.027, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N. 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

Acepto:

Oscar Correa

OSCAR CORREA

T.P.A. No. 71.027

C.C. No. 79.524.634 de Bogotá

Colo 17281-841-001-8

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO, C 2009
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Compareció(eron) *[Firma]*
[Firma]
[Firma]
 Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
[Firma] TP# 23555
[Firma] TP# 71027
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Luz Clemencia Solís
 TP# 23555 C.S.

[Firma]



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIAWEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.comTELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Asunto : Solicitud de la patente ARN CIRCULAR
MONOCATENARIO Y METODO PARA PRODUCIRLO.

Solicitante : OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Yo, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, obrando en mi calidad de apoderada principal del solicitante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted y sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor OSCAR CORREA, Abogado con Tarjeta Profesional N° 71.027, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N. 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

Acepto:

Oscar Correa

OSCAR CORREA

T.P.A. No. 71.027

C.C. No. 79.524.634 de Bogotá

Colo 17281-841-001-8

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **07 DIC 2009**
 Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Compareció(ron) *[Firma]*
[Firma]
[Firma]
 Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
[Firma] **TP# 23555**
[Firma] **CS.**
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Luz Clemencia Soler
 TP# 23555 CS.

[Firma]



, Febrero 6 de 2013 - 16:35:02

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0011570

Bogotá D.C., Febrero 06 de 2013 - 09:15:43

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495399892	05/02/2013	6.035.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	30.000.00
				\$30.000.00

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-140877- -00007-0000

Fecha: 2013-02-07 16:14:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 93

Colo: 17281-841-002-6

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

, Febrero 6 de 2013 - 09:15:47