



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-108511-00000-0000
Fecha: 2011-08-25 12:32:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 69

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
DERIVADO COLESTANOL PARA USO COMBINADO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD, y NATIONAL UNIVERSITY
CORPORATION GUNMA UNIVERITY

DOMICILIO _____
TOKYO, JAPON y GUNMA, JAPON, RESPECTIVAMENTE

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PB

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-108511- -00000-0000

Fecha: 2011-08-25 12:32:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

Act. 411 PRESENTACION

Folios 68

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: OTSUKA PHARMACEUTICAL
CO., LTD. y NATIONAL UNIVERSITY
CORPORATION GUNMA UNIVERSITYSociedades constituidas y existentes bajo
las leyes de Japón, respectivamente.Dirección: 9, Kanda-Tsukasa-machi,
Chiyoda-ku,
Tokyo 1018535,
Japón

y

4-2 Aramaki-machi,
Maebashi-shi,
Gunma 371-8510,
Japón

Respectivamente

Domicilio: Tokyo,
Japón

y

Gunma,
Japón

Respectivamente

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

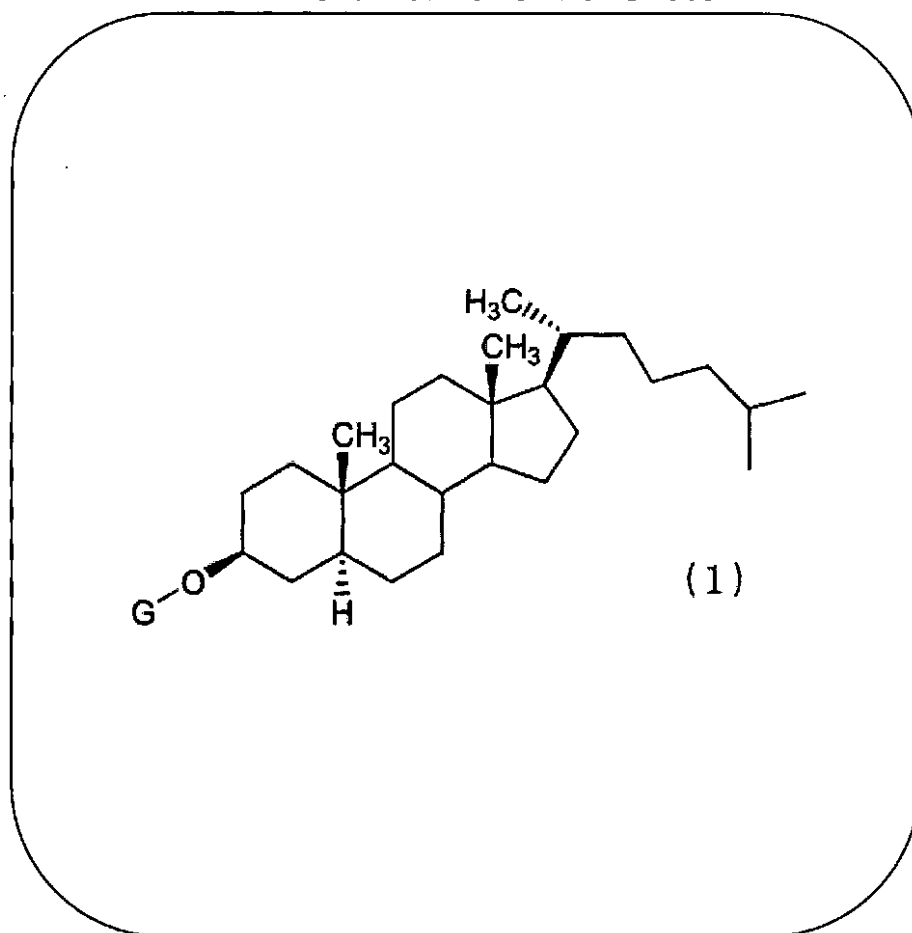
**INVENTOR (ES)
(72)****1. Shin YAZAWA**c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
1-7-1, Dosho-machi,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541-0045,
Japón**3. Takayuki ASAO**2-17-2-505, Shimokoide-machi,
Maebashi-shi,
Gunma 371-0031,
Japón**2. Tokyo NISHIMURA**c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
1-7-1, Dosho-machi,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541-0045,
Japón

2

5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/JP2009/004353</u> Fecha: <u>03 de septiembre de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/100686 A1</u> Fecha: <u>10 de septiembre de 2009</u>										
6	Título (54) <u>DERIVADO COLESTANOL PARA USO COMBINADO</u>										
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 031/704</u>										
8	<table border="1"><tr><td>Prioridad</td><td>(33) País de Origen</td><td>(32) Fecha</td><td>(31) Número de Solicitud</td></tr><tr><td>SI ☒ NO ☐</td><td><u>JP</u></td><td><u>04 de marzo de 2009</u></td><td><u>PCT/JP2009/000985</u></td></tr></table>	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud	SI ☒ NO ☐	<u>JP</u>	<u>04 de marzo de 2009</u>	<u>PCT/JP2009/000985</u>		
Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud								
SI ☒ NO ☐	<u>JP</u>	<u>04 de marzo de 2009</u>	<u>PCT/JP2009/000985</u>								
9	<table><tr><td>Comprobante de pago No.: <u>11-0078913</u></td><td>Fecha: <u>16 de agosto de 2011</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.: <u>11-0073998</u></td><td>Fecha: <u>02 de agosto de 2011</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.: <u>11-0076299</u></td><td>Fecha: <u>08 de agosto de 2011</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.: <u>11-0076300</u></td><td>Fecha: <u>08 de agosto de 2011</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.: <u>11-0081402</u></td><td>Fecha: <u>22 de agosto de 2011</u></td></tr></table>	Comprobante de pago No.: <u>11-0078913</u>	Fecha: <u>16 de agosto de 2011</u>	Comprobante de pago No.: <u>11-0073998</u>	Fecha: <u>02 de agosto de 2011</u>	Comprobante de pago No.: <u>11-0076299</u>	Fecha: <u>08 de agosto de 2011</u>	Comprobante de pago No.: <u>11-0076300</u>	Fecha: <u>08 de agosto de 2011</u>	Comprobante de pago No.: <u>11-0081402</u>	Fecha: <u>22 de agosto de 2011</u>
Comprobante de pago No.: <u>11-0078913</u>	Fecha: <u>16 de agosto de 2011</u>										
Comprobante de pago No.: <u>11-0073998</u>	Fecha: <u>02 de agosto de 2011</u>										
Comprobante de pago No.: <u>11-0076299</u>	Fecha: <u>08 de agosto de 2011</u>										
Comprobante de pago No.: <u>11-0076300</u>	Fecha: <u>08 de agosto de 2011</u>										
Comprobante de pago No.: <u>11-0081402</u>	Fecha: <u>22 de agosto de 2011</u>										
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00. ☒ Comprobante de pago por 4 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$108.000.00. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes de las sociedades OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. y NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUMMA UNIVERSITY. ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/100686 A1. ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☒ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS										

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/100686 A1

Descripción:

Páginas 21 en español

Reivindicaciones: Número (s) 14

Figuras: Número (s) 9

2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

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

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,

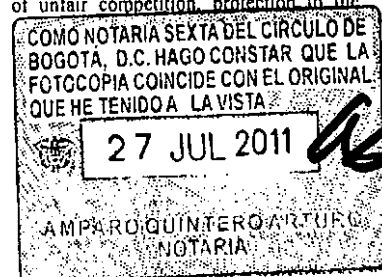
Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan

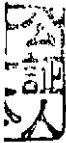
por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su 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, enseñas, 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 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) 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; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the





6

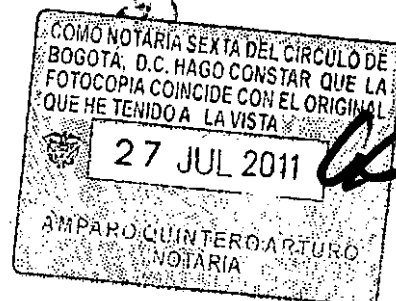
b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso 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



三
代
太
郎



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。

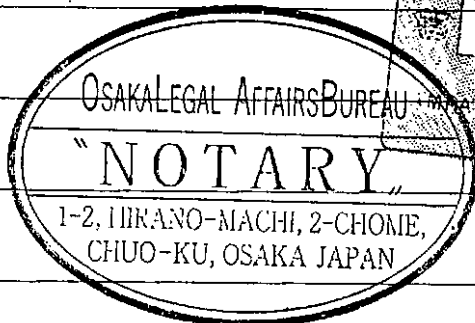
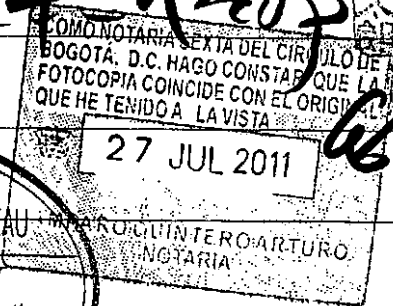
平成 21 年 6 月 26 日当公証人役場において

大阪市中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号 (沢の鶴ビル内)

大阪法務局所属

公証人

三枝英二



大阪法務局所属 公証人役場

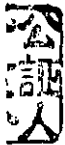
公証人
侯太郎

[Faint, mostly illegible text, likely a notarial record or certificate]

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 JUL 2011
AMPARO QUINTERO
NOTARIA



[Faint text at the bottom of the page]



Registration No. 387-2009

CERTIFICATE

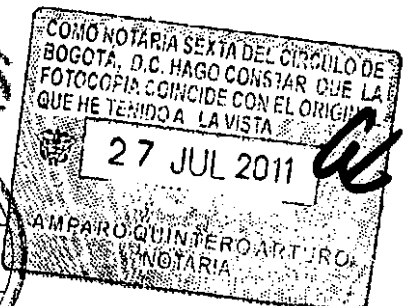
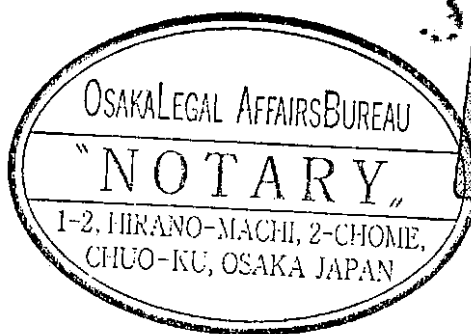
I, the undersigned, hereby certify :

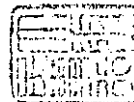
that Eiji SAEGUSA, a proxy for Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Yoshio SAMEZAWA on the attached REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY.

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
Notary
Osaka Legal Affairs Bureau

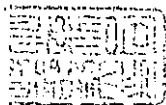




COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 JUL 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



8

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。

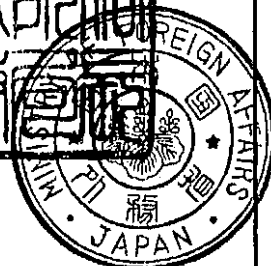
For legalization by the foreign consul in Japan,
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.

Osaka, JUN. 26 2009

平成 21 年 6 月 26 日
平成 年 月 日

Official
Ministry of Foreign Affairs
(Consular Service Division)

大阪法務局長 白石 研二

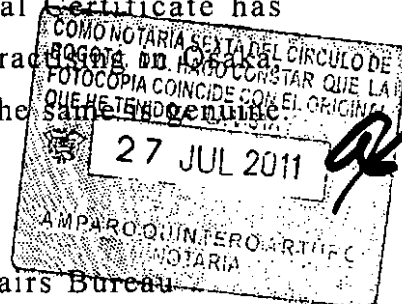


CERTIFICATE

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

Date JUN. 26. 2009

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



BOGOTÁ
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

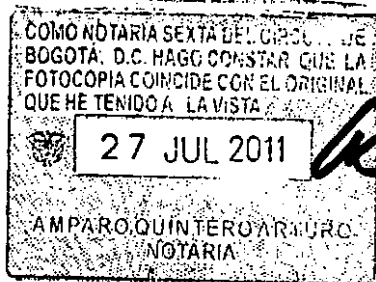
016576

Jose Diaz
CUBA FIRMA ADECECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES CONSULARES

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 AGO -3 A 10:12

COLOMBIA
BOGOTÁ 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 VILLOA
Segundo Secretario

Derechos: US\$30.00 Encargado de Funciones Consulares

9

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.

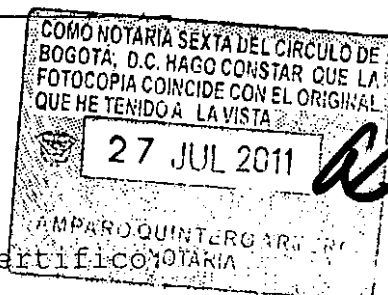
Dado y firmado el 26 de junio de 2009 en Japón por Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual.

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 domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón; y que fue constituida de conformidad con las leyes de Japón; como lo 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 NOT.
TRADUCCIONES OFICIALES EN
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

10

Firma ilegible

Miyotaro TSUJIMOTO

Notario

Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Sello: Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO

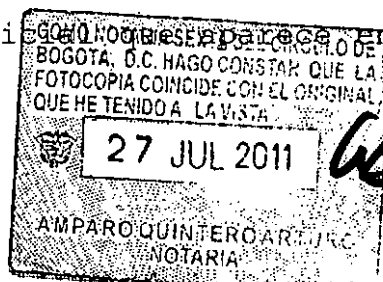
1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME,

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 parte del Jefe de Legalizaciones en Bogotá D.C. del Ministerio de Relaciones Exteriores con número **016576** con fecha del 3 de agosto de 2004.

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

D. F. V. S.
ESPAÑA, 14 DE JUNIO DE 2011
RES. 016576 DE AGOSTO 4 DE 2004
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 AGO 11 A 9:27

019140

RECIBO DE LEGALIZACION
DICEO VARGAS
BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

RECIBO DE LEGALIZACION 3/3

Nº. 985583746596

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 JUL 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

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

NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY

Domiciliado en/of 4-2 Aramaki-machi, Maebashi-shi

Gunma 371-8510 Japan

por el presente nombramos a Luz Clemencia de PAEZ tpa. 23.555, Nidia OSORIO LOPEZ tpa. 73.366, Oscar CORREA BARBOSA tpa. 71.027, Edna SARMIENTO CHARRY tpa. 65.794 y Jorge CHAVARRO tpa. 40.119 domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su 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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint Luz Clemencia de PAEZ tpa. 23.555, Nidia OSORIO LOPEZ tpa. 73.366, Oscar CORREA BARBOSA tpa. 71.027, Edna SARMIENTO CHARRY tpa. 65.794 and Jorge CHAVARRO tpa. 40.119 domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by any of the appointees 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

COMUNISTADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 JUL 2011

AMPAÑO QUINTERO ARTURO

todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, 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; 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 officiosos.

UYDU77 12
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; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the 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.

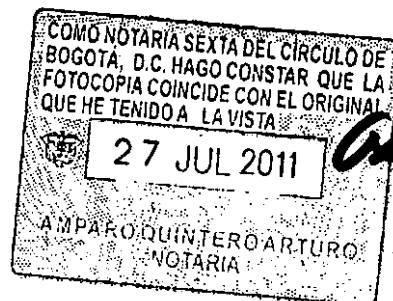
Dado y firmado hoy/Given and signed this 19th day of August, 2010

en/in Gunma, Japan

por/by Kuniaki TAKATA, President

Firma/Signature

Kuniaki Takata

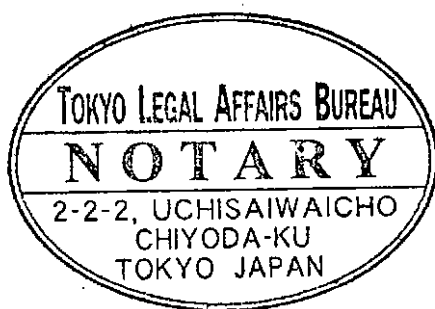


Registration No. 1486, 2010

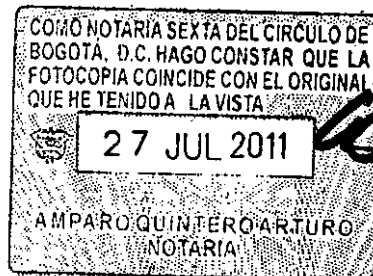
NOTARIAL CERTIFICATE

I, the undersigned Notary, do hereby certify that Daisuke ANDO, an agent of Kuniaki TAKATA, President of NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY who has been authorized to sign the attached document, has stated in my very presence that said Kuniaki TAKATA acknowledged himself to have signed the attached document, and that his signature is true and genuine.

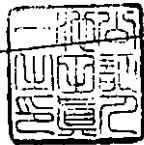
AUG 24 2010



Makazu Ikeda
MAKAZU IKEDA
NOTARY



囑託人国立大学法人群馬大学学長高田邦明の代理人安藤大輔は、本公証人に対し、囑託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。
平成22年 8 月 24 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号
東京法務局所属

公 証 人
Notary

池田真一



MAKAZU IKEDA

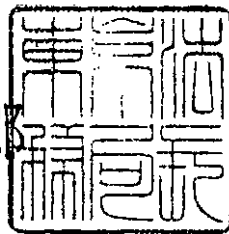
証 明

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22年 8 月 24 日

東京法務局長

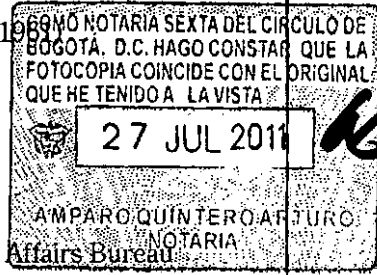
山舗 弥一郎



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by MAKAZU IKEDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of MAKAZU IKEDA, NOTARY
Certified
5. at Tokyo
6. AUG 24 2010
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 10- NO 000468
9. Seal/stamp:
10. Signature



Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs

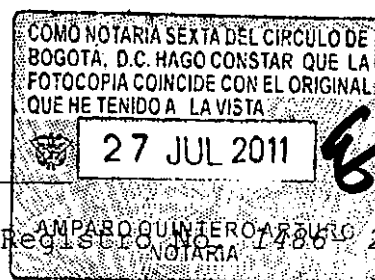
15

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 09.01/10 realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual **NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY**, domiciliada 4-2 Aramaki-machi, Maebashi-shi, Gunma 371-8510, Japón, otorga derechos de representación y poder a los Doctores Luz Clemencia de Páez, tpa. 23.555, Nidia Osorio, tpa. 73.366 y Oscar Correa Barbosa, tpa. 71.027 y Jorge Chávarro, tpa. 40.119, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 19 de agosto de 2010 en Gunma, Japón por Kuniaki TAKATA, Presidente.

Firma Ilegible



CERTIFICADO NOTARIAL

Yo, el suscrito Notario, por el presente certifico que Daisuke ANDO, agente de Kuniaki TAKATA, Presidente de NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY, quien está autorizado para firmar el adjunto documento, ha declarado en presencia mía, que el mencionado Kuniaki TAKATA reconoció haber firmado él mismo el documento adjunto y que su firma es auténtica y verdadera.

AGO 24 2010

Firma ilegible
MAKAZU IKEDA
Oficina de Asuntos Legales de Tokio
NOTARIO

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

2-2-2 UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKIO, JAPÓN

Sellos rojos al lado de la firma y parcial en la parte superior del documento.

Documento anterior en idioma japonés

Texto en Japonés

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por **MAKAZU IKEDA**

3. actuando en calidad de **Notario Público de la Oficina de
Asuntos Legales de Tokio**

4. lleva el sello/estampilla de **MAKAZU IKEDA, NOTARIO**

Certificado

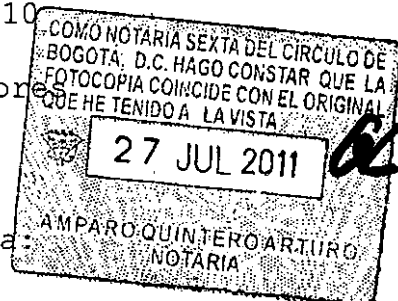
5. en Tokio 6. **AGO.24.2010**

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. **10-No.000468**

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Kazutoyo OYABE

Por el Ministro de Relaciones Exteriores



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

DVZ\DVZ\ID-177459\WPCL002H\COLO 17862-841-001-5
CP:316 TMIN: 45

9.

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

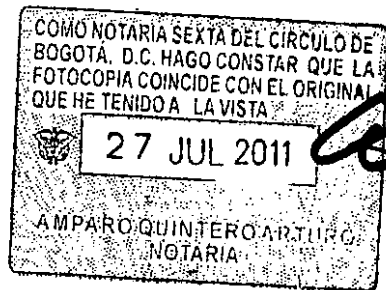
100-443887-100

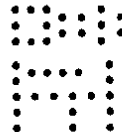
~~700 SET-A b: 04~~

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

200

Deep Vag

[illegible]



CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1.
2.
3.
4.
5.
6.

domiciliado(s) en

1.
2.
3.

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin
reservación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía
queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención
correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Shin YAZAWA
2. Toyo NISHIMURA
3. Takayuki ASAO
4.
5.
6.

of

1. c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 1-7-1, Dosho-machi,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan
2. c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 1-7-1, Dosho-machi,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan
3. 2-17-2-505, Shimokoide-machi, Maebashi-shi, Gunma
371-0031 Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

Cholesterol Derivative for Combined Use

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

(1) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(2) NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA
UNIVERSITY

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Japan

domiciled in (1) 2-9, Kanda-Tsukasa-machi, Chiyoda-ku,
Tokyo 101-8535 Japan
(2) 4-2, Aramaki-machi, Maebashi-shi, Gunma
371-8510 Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company
hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention,
in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

20th day of June 2011
en/in Japan

Firma/Signature

1. Shin YAZAWA

3. Takayuki ASAO

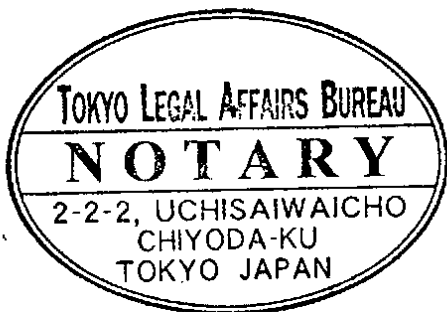
2. Toyo NISHIMURA

Registration No. 12/3, 20 11

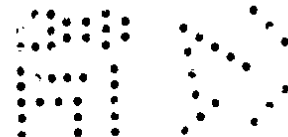
NOTARIAL CERTIFICATE

I, the undersigned Notary, do hereby certify that Yoshihiro SHIGEIZUMI, an agent of Shin YAZAWA, Toyo NISHIMURA and Takayuki ASAO who have been authorized to sign the attached document has stated in my presence that Shin YAZAWA, Toyo NISHIMURA and Takayuki ASAO acknowledged themselves to have signed the attached document, and that their signatures are true and genuine.

Dated: on this 29th day of June, 2011



Toichi Fujiwara
 TOICHI FUJIWARA
 NOTARY



19

嘱託人矢澤伸、西村東洋及び浅尾高行の代理人重泉吉宏は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成 23 年 6 月 29 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町 2 丁目 2 番 2 号

東京法務局所属

公証人
Notary

藤 東 洋 一



TOICHI FUJIWARA

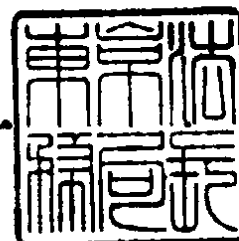
証 明

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 23 年 6 月 29 日

東京法務局長

相澤 恵 一



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by **TOICHI FUJIWARA**
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of **TOICHI FUJIWARA, NOTARY**
Certified
5. at Tokyo
6. **JUN 29 2011**
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 11- N^o 033322
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

Cesión: SHIN, YAZAWA

Registro No. 1213, 2011

CERTIFICADO NOTARIAL

Yo, el Notario abajo firmante por este medio certifico que Yoshihiro SHIGEIZUMI, un agente de Shin YAZAWA, Toyo NISHIMURA y Takayuki ASAO quienes han sido autorizados para que firmen el documento anexo, ha declarado en mi presencia que Shin YAZAWA, Toyo NISHIMURA y Takayuki ASAO reconocen ellos mismos que han firmado el documento anexo, y que sus firmas son verdaderas y genuinas.

Fechado en este día 29 de junio de 2011

/Firma/
TOICHI FUJIWARA
NOTARIO

Sello: OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO
NOTARIO
2-2-2 UCHISAWAICHO CHIYODA-KU
TOKIO JAPÓN

La presente es traducción oficial realizada por GABRIEL RUEDA CHADID
This is an official translation by GABRIEL RUEDA CHADID.


GABRIEL RUEDA CHADID
Traductor e Interprete Oficial
Res. 5996 de 1982 del Min. de Justicia
Min. de Relaciones Exteriores

APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: Japón
Este documento público
2. ha sido firmado por **TOICHI FUJIWARA**
3. actuando en su condición de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. porta el sello/timbre de **TOICHI FUJIWARA, NOTARIO**

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2011 AGO -1 4:10:01
JEFE DE LEGALIA
BOGOTA

Certificado

5. en Tokio
6. **Junio 29 de 2011**
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. 11- No. 033322
9. Sello/Timbre:
10. Firma /Firma/
 Kazutoyo OYABE
 Por el Ministro de Relaciones Exteriores

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
0305218 12.1-
LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDE
OFICINA DE ASUNTOS LEGALES

Sello: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
JAPÓN

La presente es traducción oficial realizada por GABRIEL RUEDA CHADID
This is an official translation by GABRIEL RUEDA CHADID.

GABRIEL RUEDA CHADID
Traductor e Interprete Oficial
Ley 5996 de 1982 del Min. de Justicia
Min. de Relaciones Exteriores

22

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010 年 9 月 10 日(10.09.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/100686 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/704 (2006.01) A61K 33/24 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01) C07J 9/00 (2006.01)

3710031 群馬県前橋市下小出町 2-17-2-505 Gunma (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 8 号沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/004353

(22) 国際出願日: 2009 年 9 月 3 日(03.09.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
PCT/JP2009/000985 2009 年 3 月 4 日(04.03.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018535 東京都千代田区神田司町 2-9 Tokyo (JP). 国立大学法人群馬大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒3718510 群馬県前橋市荒牧町 4-2 Gunma (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

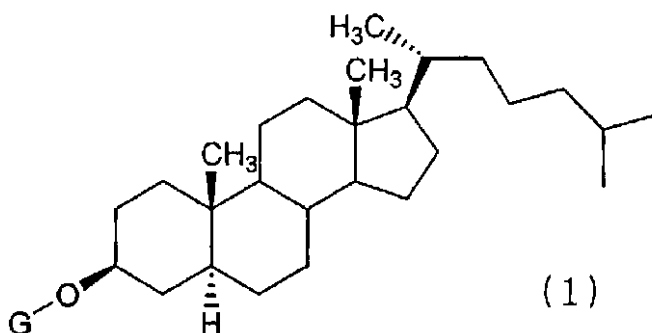
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: COMBINATION USE OF CHOLESTANOL DERIVATIVE

(54) 発明の名称: コレスタノール誘導体の併用用途



(57) Abstract: Disclosed is a cancer chemotherapeutic agent having reduced adverse side effects and excellent efficacy. The cancer chemotherapeutic agent comprises a combination of a cholesterol derivative represented by general formula (1) [wherein G represents GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal- or GlcNAc-] or a cyclodextrin inclusion compound thereof and an anti-cancer agent.

(57) 要約: 副作用が軽減され且つ優れた有効性を発揮する癌化学療法剤の提供。 下記一般式 (1) [式中、Gは、GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-又はGlcNAc-を示す。] で表されるコレスタノール誘導体又はそのシクロデキストリン包接体と抗癌剤とを組み合わせる癌化学療法剤。

WO 2010/100686 A1

Descripción

DERIVADO COLESTANOL PARA USO COMBINADO

5 Campo de la Invención

[0001]

La presente invención se relaciona con un agente quimioterapéutico para el cáncer (denominado de aquí en adelante como un "agente quimioterapéutico para el cáncer") y, más particularmente, con un agente quimioterapéutico para el cáncer que emplea un derivado de colestanol y un agente anti-neoplásico en combinación.

Técnica Antecedente

[0002]

Hasta ahora se ha desarrollado una variedad de agentes anti-neoplásicos utilizados en quimioterapia para cáncer, que es un modo de terapia contra el cáncer, y clasificado con base en la estructura, mecanismo de acción, etc. Sin embargo, la eficacia de tal un agente anti-neoplásico empleado como un agente único es insatisfactoria. En su lugar, la terapia multifármaco que emplea una pluralidad de agentes anti-neoplásicos se ha llevado a cabo predominantemente en años recientes desde el punto de vista de la supresión los efectos colaterales adversos, y se ha reconocido la eficacia de la terapia multifármaco.

Bajo tales circunstancias, el desarrollo de nueva quimioterapia de combinación anti-neoplásica, que tiene menos efectos colaterales adversos y mayor eficacia que las quimioterapias convencionales, y se desea el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos para uso en la quimioterapia.

[0003]

Entre tanto, un derivado de colestanol, en el que una cadena de azúcar tal como GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc- se une al colestanol (el compuesto en que se satura el enlace doble en el anillo B del

colesterol), se encuentra previamente que tiene excelente actividad anti-neoplásica (Documentos de Patente 1 a 4).

Sin embargo, no se han reportado casos en los que se empleen los
5 derivados de colestanol mencionados anteriormente y otros agentes anti-neoplásicos en combinación.

[Documento de Patente 1]	JP-A-2000-191685
[Documento de Patente 2]	JP-A-1999-60592
10 [Documento de Patente 3]	WO 2005/007172 (folleto)
[Documento de Patente 4]	WO 2007/026869 (folleto)

Descripción de la invención

15 Problemas a Ser Resueltos por la Invención

[0004]

Así, la presente invención se dirige al suministro de un agente
quimioterapéutico para el cáncer que tiene pocos efectos colaterales y excelente
20 eficacia.

Medios para Resolver los Problemas

[0005]

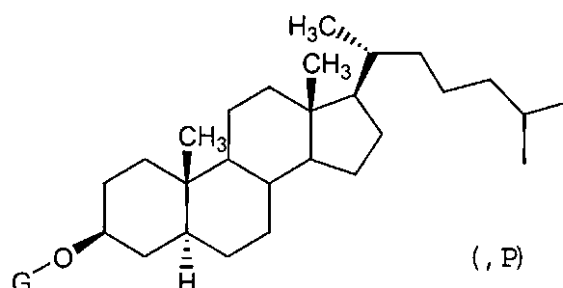
En vista de lo anterior, los actuales inventores han llevado a cabo estudios
25 extensivos, y han encontrado que se puede lograr un efecto anti-neoplásico sobresalientemente potenciado a través del empleo, en combinación, de un derivado de colestanol representado por la Fórmula (1) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo y un agente quimioterapéutico conocido (agente anti-neoplásico), y así es muy útil el uso combinado de estos agentes
30 farmacéuticos en la quimioterapia contra el cáncer.

[0006]

De acuerdo con lo anterior, la presente invención se dirige a los siguientes (1) a (14).

- 5 (1) Un agente quimioterapéutico para el cáncer que comprende, en combinación, un derivado de colestanol representado por la Fórmula (1):

[0007]



10 [0008]

(en donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina, y un agente anti-neoplásico.

- 15 (2) Un agente quimioterapéutico para el cáncer de acuerdo con (1) anterior, en donde, en la Fórmula (1), G es GlcNAc-Gal- o GlcNAc-.

- (3) Un agente quimioterapéutico para el cáncer de acuerdo con (1) o (2) anterior, en donde el agente anti-neoplásico es una o más especies seleccionadas del grupo que consiste de un agente anti-neoplásico taxano, un agente anti-neoplásico de complejo platino, un compuesto pemetrexado, y fluorouracilo.
- 20

- (4) Un agente quimioterapéutico para el cáncer de acuerdo con (3) anterior, en donde el agente anti-neoplásico es una o más especies seleccionadas del grupo que consiste de Paclitaxel, Docetaxcel, Pemetrexed, 5-FU, Cisplatina, Oxaliplatina, Ciclofosfamida, y Irinotecan.
- 25

(5) Un agente quimioterapéutico para el cáncer de acuerdo con (1) o (2) anterior, en donde el agente anti-neoplásico es una o más especies seleccionadas del grupo que consiste de un agente anti-neoplásico taxano, un compuesto pemetrexado, y fluorouracilo.

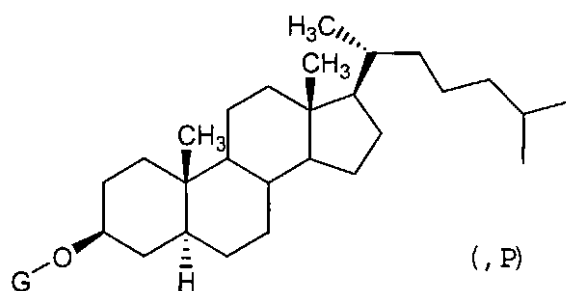
(6) Un agente quimioterapéutico para el cáncer de acuerdo con (5) anterior, en donde el agente anti-neoplásico es una o más especies seleccionadas del grupo que consiste de Paclitaxel, Docetaxcel, Pemetrexed, 5-FU, Ciclofosfamida, y Irinotecan.

(7) Un agente quimioterapéutico para el cáncer de acuerdo con cualquiera de (1) a (6) anterior, que es un agente compuesto.

(8) Un agente quimioterapéutico para el cáncer de acuerdo con cualquiera de (1) a (6) anterior, que está en la forma de un equipo que incluye un fármaco que contiene un derivado de colestanol y un fármaco que contiene un agente anti-neoplásico.

(9) Un agente quimioterapéutico para el cáncer de acuerdo con (8) anterior, en donde el fármaco que contiene un derivado de colestanol es una formulación liposómica.

(10) Uso, en combinación, de un derivado de colestanol representado por la Fórmula (1):
[0009]



[0010]

(en donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o

5 GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina y un agente anti-neoplásico, para producir un agente quimioterapéutico para el cáncer.

(11) Uso de acuerdo con (10) anterior, en donde el agente anti-neoplásico es una o más especies seleccionadas del grupo que consiste de un agente anti-

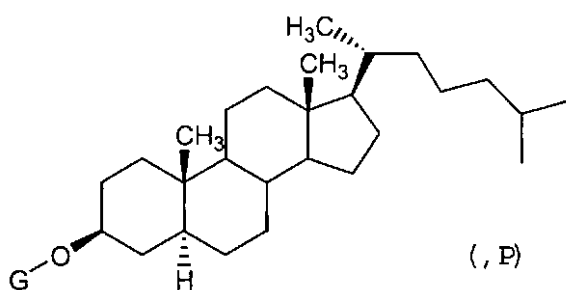
10 neoplásico taxano, un compuesto pemetrexado, y fluorouracilo.

(12) Uso de acuerdo con (11) anterior, en donde el agente anti-neoplásico es una o más especies seleccionadas del grupo que consiste de Paclitaxel, Docetaxcel, Pemetrexed, 5-FU, Ciclofosfamida, y Irinotecan.

15

(13) Una quimioterapia contra el cáncer, caracterizado porque que comprende administrar, en combinación, un derivado de colestanol representado por la Fórmula (1):

[0011]



20

[0012]

(en donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina y un agente anti-neoplásico, a un paciente en necesidad de este.

- 5 (14) Una quimioterapia contra el cáncer de acuerdo con (13) anterior, en donde el derivado colestanol o un compuesto de inclusión de ciclodextrina y el agente anti-neoplásico se administran a un paciente en necesidad de este simultáneamente, o separadamente en intervalos.

10 Efectos de la invención

[0013]

A través del empleo del agente quimioterapéutico para el cáncer y la quimioterapia contra el cáncer de acuerdo con la presente invención, la prevención y el tratamiento del cáncer se puede realizar con seguridad y mayor eficacia.

15

Breve Descripción de los Dibujos

[0014]

Figura 1-A es una gráfica que muestra los efectos inhibidores de la proliferación celular de un agente anti-neoplásico (CDDP o L-OHP), GC-CD, y el
20 agente anti-neoplásico + GC-CD en células 26 de colon;

Figura 1-B es una gráfica que muestra los efectos inhibidores de la proliferación celular de un agente anti-neoplásico (5-FU, PTX, DTX, o CPT), GC-CD, y el agente anti-neoplásico + GC-CD en células 26 de colon;

25

Figura 1-C es una gráfica que muestra los efectos inhibidores de la proliferación celular de CPA, GC-CD, y CPA + GC-CD en células 26 de colon;

Figura 2 es una gráfica que muestra los efectos inhibidores de la
30 proliferación celular de CDDP, GC-CD, y CDDP + GC-CD en células MKN45,

células NCIH226, o células colo201;

Figura 3 es una gráfica que muestra los efectos inhibidores de la proliferación celular de CDDP, GGC-CD, y CDDP + GGC-CD en células 26 de colon, células MKN45, células NCIH226, o células colo201;

Figura 4 es una gráfica que muestra el efecto anti-tumor de la administración única de CDDP, GC-CD, y CDDP + GC-CD contra la diseminación peritoneal originada por células 26 de colon inoculadas intraperitonealmente en ratones;

Figura 5 es una gráfica que muestra el efecto anti-tumor de la administración múltiple de CDDP, GC-CD, y CDDP + GC-CD contra la diseminación peritoneal originada por células 26 de colon inoculadas intraperitonealmente en ratones;

Figura 6 es una gráfica que muestra el efecto anti-tumor de la administración retrasada, única de CDDP, GC-CD, y CDDP + GC-CD contra la diseminación peritoneal originada por células 26 de colon inoculadas intraperitonealmente en ratones, después de la confirmación de la diseminación peritoneal en el mesotelio de ratones;

Figura 7 es una gráfica que muestra el índice de supervivencia de los ratones en los que se inoculan células 26 de colon intraperitonealmente, luego de la administración única de CDDP, GC-CD, o CDDP + GC-CD (administración única de CDDP y administración doble de GC-CD, respectivamente);

Figura 8 es una gráfica que muestra el efecto de suprimir o reducir el crecimiento de tumor en el que células 26 de colon se inoculan subcutáneamente en ratones, luego de la administración única de CDDP, GGC-CD, o CDDP + GGC-

CD; y

Figura 9 es una gráfica que muestra el efecto de inhibición de la metástasis de células 26 de colon al pulmón, luego de la administración única de CDDP, GC-
5 CD, GGC-CD, CDDP + GC-CD, y CDDP + GGC-CD.

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

[0015]

Los derivados de colestanol específicos representados por la Fórmula (1) y
10 empleados en la presente invención todos son compuestos conocidos.

Entre los derivados de colestanol que se representan por la Fórmula (1) y en los que G es GlcNAc-Gal-, G es preferiblemente GlcNAc β 1,3-Gal β - o GlcNAc β 1,4-Gal β -. Entre los derivados de colestanol (1) en los que G es GlcNAc-
15 Gal-Glc-, G es preferiblemente GlcNAc β 1,3-Gal β 1,4-Glc-. Entre los derivados de colestanol (1) en los que G es Fuc-Gal-, G es preferiblemente Fuc α 1,3Gal-. Entre los derivados de colestanol (1) en los que G es Gal-Glc-, G es preferiblemente Gal β 1,4Glc β -. Entre los derivados de colestanol (1) en los que G es Gal-, G es preferiblemente Gal β -. Entre los derivados de colestanol (1) en los que G es
20 GlcNAc-, G es preferiblemente GlcNAc β -.

De estos, las especies en las que G es GlcNAc-Gal- y GlcNAc- son más preferidas, con aquellas en las que G es GlcNAc β 1,4-Gal β - y GlcNAc β - son aún más preferidas.

Se pueden producir los derivados de colestanol mencionados anteriormente a través de un método, por ejemplo, descritos en los Documentos de Patente 1-4 mencionados anteriormente o un método similar.

[0016]

El derivado colestanol representado por (1) forma fácilmente un complejo

de inclusión con una ciclodextrina o un derivado de la misma. Así, el derivado colestanol empleado en la presente invención puede ser un compuesto de inclusión de ciclodextrina de la misma. En la formación de tales compuestos de inclusión, se pueden tener en consideración el tamaño de la molécula huésped que se va a incluir, la interacción de Van der Waals entre la molécula huésped y ciclodextrina, y el enlace de hidrógeno entre los grupos hidroxilo de ciclodextrina y la molécula huésped. Por lo tanto, los compuestos huéspedes insolubles no siempre forman los compuestos de inclusión correspondientes. Sin embargo, el derivado colestanol de la presente invención puede formar buenos complejos de inclusión con la ciclodextrina.

[0017]

Ejemplos de la ciclodextrina que forman el compuesto de inclusión ciclodextrina de la presente invención incluyen ciclodextrinas tal como α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, y γ -ciclodextrina; y derivados ciclodextrina tal como metil- β -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, monoacetil- β -ciclodextrina, y 2-hidroxipropil- γ -ciclodextrina. De estos, se prefiere 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina para obtener solubilidad mejorada.

[0018]

Se puede preparar el compuesto de inclusión de ciclodextrina a través, por ejemplo, del siguiente procedimiento: se prepara una solución acuosa de una ciclodextrina o un derivado de la misma que tiene una concentración apropiada (por ejemplo, 20 a 40%), y se agrega el derivado colestanol de la presente invención a la solución acuosa, seguido por agitación de la mezcla resultante.

[0019]

No se impone limitación particular sobre la concentración de la solución del derivado colestanol (1), mientras que el derivado colestanol puede formar un compuesto de inclusión con ciclodextrina. De manera general, la concentración es aproximadamente 1 a aproximadamente 50 % de masa, preferiblemente aproximadamente 10 a aproximadamente 30 % de masa.

[0020]

El compuesto de inclusión de ciclodextrina así producido es altamente soluble en agua y, por lo tanto, exhibe efectivamente el efecto del huésped in vivo. Otra ventaja del compuesto de inclusión de ciclodextrina es asegurar los resultados de la prueba in vitro consistentes.

5 [0021]

Alternativamente, el derivado colestanol (1) se puede preparar en una formulación liposómica, por la cual el derivado colestanol se puede suministrar más efectivamente al sitio de expresión de acción. Otra ventaja del compuesto de inclusión de ciclodextrina es asegurar los resultados de prueba in vitro consistentes.

10

Preferiblemente, la formulación liposómica incluye el derivado colestanol de la presente invención, un componente de membrana, y una amina alifática o aromática.

15

El contenido del derivado colestanol en la formulación liposómica es preferiblemente 0.3 a 2.0 mol, más preferiblemente 0.8 a 1.5 mol, con respecto a 1 mol del componente de membrana.

[0022]

20

El componente de membrana puede ser un fosfolípido. Ejemplos específicos de los fosfolípidos preferiblemente empleados incluyen fosfolípidos naturales y sintéticos tal como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, y ácido fosfatídico; mezclas de los mismos; y fosfolípidos naturales modificados tal como lecitina acuosa. Ejemplos de las especies más preferidas incluyen fosfatidilcolina (1 α -dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC)).

25

[0023]

Se emplea la amina aromática o alifática principalmente para cargar positivamente la superficie de la membrana de lípido. Ejemplos de tales aminas incluyen aminas alifáticas tal como estearilamina y oleilamina; y aminas aromáticas tal como fluorenilamina. Entre ellas, se emplea preferiblemente

30

particularmente estearilamina.

Preferiblemente, la amina está contenida en una cantidad de 0.04 a 0.15 mol, más preferiblemente 0.1 a 0.15 mol, con respecto a 1 mol del componente de

5 membrana (fosfolípido).

[0024]

En adición a los componentes mencionados anteriormente, si se requiere, la liposoma puede contener adicionalmente un estabilizador de la estructura de membrana tal como colesterol, ácido graso, fosfato diacetilo, etc.

10 [0025]

La solución acuosa que emplea para dispersar el componente de membrana es preferiblemente agua, solución salina fisiológica, regulador, solución de azúcar acuosa, o una mezcla de los mismos. Se puede utilizar un regulador orgánico o inorgánico, mientras que el regulador tiene una acción reguladora en la

15 vecindad de la concentración del ión de hidrógeno de fluido corporal. Ejemplos de tales reguladores incluyen regulador de fosfato.

[0026]

No se impone limitación particular sobre el método de preparar la formulación liposómica, y se pueden seleccionar métodos empleados de manera

20 general. Ejemplos del método que se puede emplear incluyen los métodos descritos en JP-A-1982-82310, JP-A-1985-12127, JP-A-1985-58915, JP-A-1989-117824, JP-A-1989-167218, JP-A-1992-29925, y JP-A-1997-87168; un método descrito en Methods of Biochemical Analysis (1988) 33, p.337; o un método descrito en "Liposome" (publicado por Nankodo).

25 [0027]

No se impone limitación particular sobre el agente anti-neoplásico que se utiliza en combinación con el derivado colestanol representado por la Fórmula (1) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo, y se pueden utilizar agentes quimioterapéuticos conocidos contra el cáncer. Se emplean

30 preferiblemente los agentes terapéuticos estándar que se han establecido con

respecto al cáncer del objetivo de la terapia.

Ejemplos específicos incluyen agentes alquilantes tal como Ciclofosfamida, Ifosfamida, Melfalan (L-PAM), Busulfan, y Carboquiona; antagonistas del metabolismo tal como 6-Mercaptopurina (6-MP), Metotrexato (MTX), 5-Fluorouracilo (5-FU), Tegafur, Enocitabina (BHAC), y compuestos Pemetrexed (pemetrexed , MTA), etc.); antibióticos carcinostáticos tal como Actinomicina D, Daunorubicina, Bleomicina, Peplomycin, Mitomicina C, Aclarubicina, y Neocarzinostatina (NCS); alcaloides de plantas tal como Vincristina, Vindesina, Vinblastina, agentes anti-neoplásicos taxano (Taxotere (Docetaxel) y Taxol (Paclitaxel, TXL), etc.), e Irinotecan (CPT-11); y compuestos platino tal como Cisplatina (CDDP), Carboplatina, y Oxaliplatina (L-OHP). Se pueden utilizar estos agentes anti-neoplásicos solos o en combinación de dos o más especies.

[0028]

Como se muestra en los Ejemplos descritos aquí adelante, cuando se utiliza el derivado colestanol representado por la Fórmula (1) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina en combinación con un agente anti-neoplásico, la proliferación de las células de cáncer de varios tipos se suprime fuertemente, cuando se compara con el caso de la administración de solo cada agente. Por lo tanto, esta quimioterapia combinada puede mejorar drásticamente la eficacia terapéutica y la mitigación de los efectos colaterales adversos, y un producto farmacéutico que contiene estos ingredientes es un agente quimioterapéutico para el cáncer útil.

No se impone limitación particular sobre el cáncer que se puede tratar efectivamente al administrar el agente quimioterapéutico para el cáncer de la presente invención. Ejemplos del cáncer objetivo incluyen tumores malignos tal como cáncer gástrico, cáncer de intestino grueso, cáncer pancreático, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de mama, mesotelioma, y cáncer prostático.

[0029]

La forma del agente quimioterapéutico para el cáncer de la presente invención puede ser un agente compuesto en el que se mezclan los ingredientes mencionados anteriormente en una relación apropiada, cada uno en una cantidad efectiva, para dar una forma de dosificación única (tipo formulación única), o puede ser un equipo que consiste de la forma de dosificación respectiva de los ingredientes mencionados anteriormente, cada uno de los cuales se forma independientemente e incluye cada cantidad efectiva, y que le permite a las formas de dosificación ser administradas simultáneamente o separadamente en intervalos (tipo de formulación doble).

[0030]

Similar a las formulaciones farmacéuticas generales, no se impone limitación particular en la forma de dosificación de la formulación descrita anteriormente, y la forma puede ser cualquiera de las formas sólidas tal como comprimido, forma líquida tal como inyección, polvo seco para disolver antes de uso, etc.

No se impone limitación particular en la ruta de administración de la formulación, y se puede determinar una ruta apropiada dependiendo de la forma de dosificación de los agentes. Por ejemplo, se puede administrar una solución de inyección intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, intradérmicamente, o interperitonealmente, y una forma sólida oralmente o entéricamente.

[0031]

La formulación se puede preparar a través de un método conocido en la técnica. También se pueden emplear todos los portadores farmacéuticamente aceptables (excipientes o diluyentes tal como un relleno, un agente formador de volumen, y un ligador) empleado de manera general en la técnica.

Por ejemplo, se puede preparar una forma sólida peroral a través de la

mezcla de los ingredientes de fármaco de la presente invención con un excipiente, y con un ligador opcional, desintegrante, lubricante, colorante, agente saborizante, desodorizante, etc., y formar la mezcla en comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvo, cápsulas, etc. a través de un método conocido en la técnica.

5 Estos aditivos pueden ser aquellos empleados de manera general en la técnica. Ejemplos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microcristalina, y ácido silícico. Ejemplos del ligador incluyen agua, etanol, propanol, jarabe simple, glucosa líquida, almidón líquido, gelatina líquida, carboximetil celulosa, hidroxipropil
10 celulosa, almidón hidroxipropilo, metil celulosa, etil celulosa, shellac, fosfato de calcio, y povidona. Ejemplos del desintegrante incluyen almidón seco, alginato de sodio, polvo agar, hidrogencarbonato de sodio, carbonato de calcio, lauril sulfato de sodio, monogliceril estearato, y lactosa. Ejemplos del lubricante incluyen talco purificado, sales estearato, bórax, y polietilenglicol. Ejemplos del agente
15 saborizante incluyen sacarosa, corteza de naranja, ácido cítrico, y ácido tartárico.

[0032]

Se puede preparar una formulación líquida oral al mezclar los ingredientes de fármaco de la presente invención con un agente saborizante, regulador, estabilizante, desodorante, etc., y formar la mezcla en agente líquido interno,
20 jarabe, elixir, etc. a través de un método conocido en la técnica. El agente saborizante empleado en la preparación puede ser cualquiera de los miembros mencionados anteriormente. Ejemplos del regulador incluyen citrato de sodio. Ejemplos del estabilizante incluyen tragacanto, goma arábica y gelatina.

[0033]

25 Se pueden preparar soluciones de inyección al mezclar los ingredientes de fármaco de la presente invención con aditivos tal como una regulador de pH, regulador, estabilizante, agente de tonicidad, y agentes anestésico local, etc., y formar la mezcla a través de un método conocido en la técnica, para proporcionar por lo tanto líquidos para inyección subcutánea, intramuscular, e intravenosa.

30 Ejemplos del regulador de pH y regulador incluyen citrato de sodio, EDTA, ácido

tioglicólico, y ácido tioláctico. Ejemplos del anestésico local incluyen clorhidrato de procaína y clorhidrato de lidocaína. Ejemplos de agente de tonicidad incluyen cloruro de sodio y glucosa.

[0034]

5 Se pueden preparar supositorios al mezcla los ingredientes de fármaco de la presente invención con un portador para la formulación conocida en la técnica tal como polietilenglicol, lanolina, manteca de cacao, y triglicérido de ácido graso, y con un tensoactivo opcional tal como Tween (marca comercial registrada), y formar la mezcla en supositorios a través de un método conocido en la técnica.

10 [0035]

Se pueden prepara ungüentos al mezclar los ingredientes de fármaco de la presente invención con aditivos opcionales de manera general empleados en la técnica tal como una base, estabilizante, humectante, y conservante, y formar la mezcla en ungüentos a través de un método conocido en la técnica. Ejemplos de la base incluyen parafina líquida, petrolato blanco, cera de abejas blanca, alcohol octildodecilo, y parafina. Ejemplos del conservante incluyen metil p-hidroxibenzoato, etil p-hidroxibenzoato, y propil p-hidroxibenzoato.

[0036]

20 Se pueden preparar cataplasmas al aplicar en ungüento mencionado anteriormente, crema, gel, pasta, etc. a un soporte empleado de manera general a través de un método de rutina. Ejemplos de soportes apropiados incluyen tela tejida y no tejida hecha de algodón, materia prima de fibras, o fibra química, y película y lámina espumada hecha de cloruro vinilo blando, polietileno, poliuretano, etc.

25 [0037]

De forma general, la formulación se prepara preferiblemente con el fin de tener un contenido de derivado de colestanol y un contenido de agente anti-neoplásico de 0.0001 a 80 % en peso (como ingrediente efectivo).

[0038]

30 Cuando se proporciona el agente quimioterapéutico para el cáncer de la

presente invención como un equipo, el equipo se puede diseñar para empacar independientemente la forma de dosificación respectiva que incluye separadamente el derivado colestanol representado por la Fórmula (1) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina y un agente anti-neoplásico, cada uno de los cuales se ha preparado de la forma anteriormente, y que se va a utilizar cada formulación farmacéutica tomada separadamente del empaque respectivo correspondiente antes de uso. Alternativamente, cada formulación farmacéutica se puede mantener en un empaque adecuado para cada momento de administración combinada.

10 [0039]

La dosis del agente quimioterapéutico para el cáncer de la presente invención varía dependiente del peso corporal, edad, sexo, síntomas de un paciente en necesidad de la misma, ruta y frecuencia de administración a un paciente en necesidad de este, etc. De forma general, por ejemplo, la dosis diaria para un adulto es aproximadamente 0.1 a 30 mg/kg como el derivado colestanol (1), preferiblemente 3 a 10 mg/kg. La dosis del agente anti-neoplásico puede caer dentro de un rango establecido con respecto al agente, o puede ser menor que el rango.

20 No se impone limitación particular en la frecuencia de administración, y el agente se puede administrar una vez o varias veces al día. Se prefiere para la administración única un día. Cuando se utiliza el equipo, se pueden administrar simultáneamente o intermitentemente cada una de las formulaciones que incluyen ingredientes de fármaco separados.

25 [0040]

Luego se describirá la presente invención en más detalle a través de los ejemplos, que no se deben constituir como limitantes de la invención.

Ejemplos

30 [0041]

Ejemplo 1

Efecto de la adición de fármaco en la inhibición de la proliferación celular del cáncer

5 Se inoculan células 26 de colon (derivadas de cáncer de colon de ratón) en una placa de 96 pozos (1×10^4 células/50 μ L, 10% de medio FCS-RPMI /pozo), y se incuban a 37°C durante 16 horas. A cada pozo, se agrega un agente anti-neoplásico bien conocido (Cisplatina (abreviado como "CDDP"), Oxaliplatina (abreviado como "L-OHP"), Fluorouracilo (5-FU), Paclitaxel (TXL; abreviado como "PTX"), Docetaxel (TXT; abreviado como "DTX"), Irinotecan (CPT-11; abreviado como "CPT"), o Ciclofosfamida (abreviado como "CPA")) y/o un compuesto de inclusión de ciclodextrina (abreviado como "GC-CD") de un derivado de colestanol en el que G en la Fórmula (1) es GlcNAc β - (abreviado como "GC") (dilución múltiples veces por medio FCS(-): concentración final: $\leq 500 \mu$ M, 50 μ L), seguido por incubación a 37°C durante dos días. Se prepara GC-CD de acuerdo con un método descrito en el Ejemplo 1(2) del Documento de Patente 4. Específicamente, se prepara una solución acuosa al 40% de hidroxipropil- β -ciclodextrina, y se agrega GC a la solución, seguido por mezcla con agitación (80°C durante 30 minutos), para preparar por lo tanto GC-CD.

20

Como un control, se emplean los pozos a los que solo se ha agregado medio FCS (-). Se realiza conteo viable por medio de un equipo de conteo de células (producto de Dojin).

25 Se calcula el índice (%9 de la inhibición de la proliferación celular (CPI) mediante la siguiente ecuación. La Figura 1 (Figs. 1-A, 1-B, y 1-C) muestra los resultados.

[0042]

$$\text{Índice CPI (\%)} = \left(1 - \frac{\text{Células tratadas } OD_{450-650}}{\text{Células no tratadas } OD_{450-650}} \right) \times 100$$

[0043]

Ejemplo 2

Efecto de la inhibición de la proliferación de varias células de cáncer

5

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se cambian células 26 de colon a MKN45 (derivadas de cáncer gástrico humano), NCIH226 (derivadas de cáncer de pulmón humano), y Colo201 (derivadas de cáncer de colon humano). Se determina el índice CPI (%) en una forma similar. La Figura 2 muestra los resultados.

10

En el Ejemplo 2, también se utiliza un compuesto de inclusión de ciclodextrina (abreviado como "GGC-CD") de un derivado de colestanol en el que G en la Fórmula (1) es GlcNAc β 1,4-Gal β - (abreviado como "GGC"). Se produce GGC-CD en una forma similar al método como el método de producción GC-CD mencionado anteriormente, excepto que se cambia el compuesto colestanol a GGC. Se determina el índice CPI con respecto a las células de cáncer. La Figura 3 muestra los resultados.

15

[0044]

20 Ejemplo 3

Efecto de la adición de fármaco sobre la inhibición de la proliferación de células de cáncer in vivo

25

En los siguientes Ejemplos, se emplean ratones Balb/c (6 semanas de edad, hembra) como animales de prueba.

30

(1) Se inoculan células 26 de colon (1×10^4 células/ratón) intraperitonealmente en los ratones (día 0). Al siguiente día después de inoculación (día 1), se ajusta CDDP y/o GC-CD con solución salina fisiológica (solución salina normal Otsuka) en una concentración de interés, y CDDP, GC-CD,

o se administra intraperitonealmente CDDP + GC-CD (500 μ L) a los ratones, seguido por selección. En el día 19, los ratones se disecan, y se mide el peso del mesenterio y el epiplón mayor. Al grupo de control, solo se administra solución salina fisiológica (500 μ L) (n=10; 10 ratones/grupo).

5

La Figura 4 muestra los resultados.

[0045]

(2) Se inoculan células 26 de colon (1×10^4 células/ratón) intraperitonealmente a los ratones (día 0). En el día 1, día 2, día 3, día 6, día 7, y día 8, se ajusta CDDP y/o GC-CD con solución salina fisiológica (solución salina normal de Otsuka) en una concentración de interés, y Se administra intraperitonealmente CDDP, GC-CD, o CDDP + GC-CD (500 μ L) a los ratones, luego de selección. En el día 21, los ratones se disecan, y se mide el peso del mesenterio y el epiplón mayor. Al grupo de control, solo se administra solución salina fisiológica (500 μ L) (n=10; 10 ratones/grupo).

La Figura 5 muestra los resultados.

[0046]

(3) Se inoculan células 26 de colon (1×10^4 células/ratón) intraperitonealmente a los ratones (día 0). En el día 7, Se ajusta el CDDP y/o GC-CD con solución salina fisiológica (Solución salina normal de Otsuka) en una concentración de interés, y Se administra intraperitonealmente CDDP, GC-CD, o CDDP + GC-CD (500 μ L) a los ratones, luego de selección. En el día 18, los ratones se disecan, y se mide el peso del mesenterio y el epiplón mayor. Al grupo de control, solo se administra solución salina fisiológica (500 μ L) (n=10; 10 ratones/grupo).

La Figura 6 muestra los resultados.

30 [0047]

Ejemplo 4

Efecto anti-tumor mediante la adición del fármaco

Se emplean ratones Balb/c (6 semanas de edad, hembras) como animales de prueba. Se inoculan células 26 de colon (1×10^4 células/ratón) intraperitonealmente a los ratones (día 0). En el día 2 y/o día 3, Se ajusta el CDDP y/o GC-CD con solución salina fisiológica (Solución salina normal de Otsuka) en una concentración de interés, y se administra intraperitonealmente CDDP, GC-CD, o CDDP + GC-CD (500 μ L) a los ratones (ver el título de la Figura 7 para el cronograma de administración), luego de selección. La duración de la supervivencia (días) se cuenta en el día 43. Al grupo de control, solo solución salina fisiológica (500 μ L) se administra (n=10; 10 ratones/grupo).

La Figura 7 muestra los resultados.

[0048]

Ejemplo 5

Efecto anti-tumor mediante la adición de fármaco

Se emplean ratones Balb/c (6 semanas de edad, hembras) como animales de prueba. Se inoculan subcutáneamente células 26 de colon (5×10^4 células/ratón) a los ratones (día 0). Después de la confirmación que el tamaño del tumor alcanza aproximadamente 4 mm (día 7 a 10 después de inoculación), se ajusta el CDDP y/o GGC-CD con solución salina fisiológica (solución salina normal de Otsuka) en una concentración de interés, y CDDP, GGC-CD, o CDDP + GGC-CD (200 μ L) se administra a los ratones a través de la vena de la cola, luego de selección. El cambio dependiente de tiempo en el tamaño del tumor se monitorea en el día 21, y se determina el volumen de tumor correspondiente. Al grupo de control, solo se administra solución salina fisiológica (200 μ L) (n=7; 7 ratones/grupo).

La Figura 8 muestra los resultados.

[0049]

5 Ejemplo 6

Efecto inhibidor en metástasis de cáncer mediante la adición del fármaco

Se emplean ratones Balb/c (6 semanas de edad, hembras) como animales de prueba. Se inoculan células 26 de colon (5×10^4 células/ratón) intraperitonealmente a los ratones (día 0). Inmediatamente después de inoculación, se ajusta el CDDP y/o GC-CD o GGC-CD con solución salina fisiológica (solución salina normal de Otsuka) en una concentración de interés, y CDDP, GC-CD (o GGC-CD), o CDDP + GC-CD (o GGC-CD) (200 μ L) se administra a los ratones a través de la vena de la cola, luego de selección. En el día 14, los ratones se disecan, y se cuentan los nodos de tumor en los pulmones. Al grupo de control, no se administra la sustancia (n=10; 10 ratones/grupo).

La Figura 9 muestra los resultados.

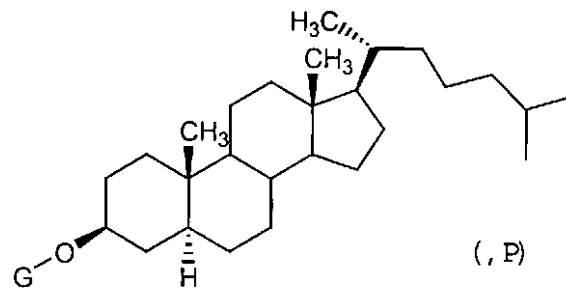
20 [0050]

Como se describió aquí anteriormente, a través del empleo, en combinación, del derivado colestanol de la presente invención o un compuesto de inclusión de ciclodextrina y un agente anti-neoplásico, se inhibe fuertemente la proliferación de varias células de cáncer, y se puede obtener el efecto sinérgico y/o el efecto de potenciar la acción anti-tumor de un agente anti-neoplásico conocido.

REIVINDICACIONES

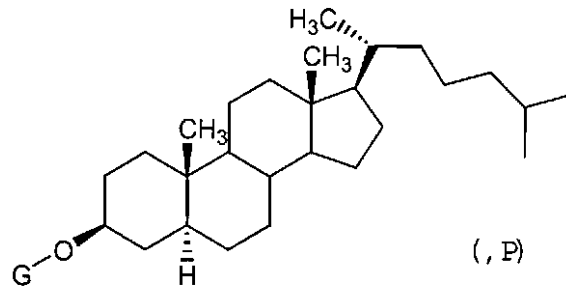
Lo que se reivindica es:

- 5 1. Un agente quimioterapéutico para el cáncer que comprende, en combinación, un derivado de colestanol representado por la Fórmula (1):



- 10 (en donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina, y un agente anti-neoplásico.
- 15 2. Un agente quimioterapéutico para el cáncer de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la Fórmula (1), G es GlcNAc-Gal- o GlcNAc-.
3. Un agente quimioterapéutico para el cáncer de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el agente anti-neoplásico es una o más especies seleccionadas del grupo que consiste de un agente anti-
- 20 neoplásico taxano, un agente anti-neoplásico de complejo platino, un compuesto pemetrexado, y fluorouracilo.
4. Un agente quimioterapéutico para el cáncer de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el agente anti-neoplásico es una o más especies
- 25 seleccionadas del grupo que consiste de Paclitaxel, Docetaxcel, Alimta, 5-FU, Cisplatina, Oxaliplatina, Ciclofosfamida, e Irinotecan.

5. Un agente quimioterapéutico para el cáncer de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el agente anti-neoplásico es una o más especies seleccionadas del grupo que consiste de un agente anti-neoplásico taxano, un compuesto pemetrexado, y fluorouracilo.
5
6. Un agente quimioterapéutico para el cáncer de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el agente anti-neoplásico es una o más especies seleccionadas del grupo que consiste de Paclitaxel, Docetaxcel, Pemetrexed, 5-FU, Ciclofosfamida, e Irinotecan.
10
7. Un agente quimioterapéutico para el cáncer de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es un agente compuesto.
- 15 8. Un agente quimioterapéutico para el cáncer de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que está en la forma de un equipo que incluye un fármaco que contiene un derivado de colestanol y un fármaco que contiene un agente anti-neoplásico.
- 20 9. Un agente quimioterapéutico para el cáncer de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el fármaco que contiene un derivado de colestanol es una formulación liposómica.
10. Uso, en combinación, de un derivado de colestanol representado por la
25 Fórmula (1):

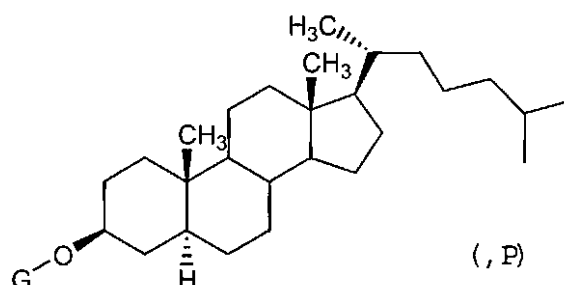


(en donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina y un agente anti-neoplásico, para producir un agente quimioterapéutico para el cáncer.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el agente anti-neoplásico es una o más especies seleccionadas del grupo que consiste de un agente anti-neoplásico taxano, un compuesto pemetrexado, y fluorouracilo.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el agente anti-neoplásico es una o más especies seleccionadas del grupo que consiste de Paclitaxel, Docetaxcel, Pemetrexed, 5-FU, Ciclofosfamida, e Irinotecan.

13. Una quimioterapia contra el cáncer, caracterizado porque comprende administrar, en combinación, un derivado de colestanol representado por la Fórmula (1):



(en donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina y un agente

anti-neoplásico, a un paciente en necesidad de este.

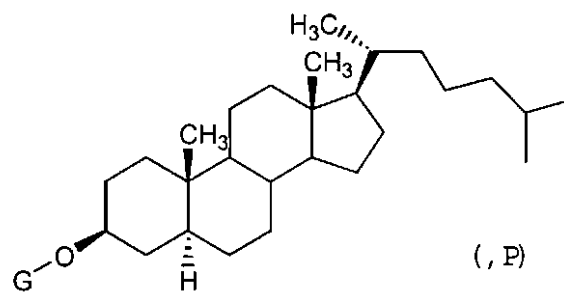
- 5 14. Una quimioterapia contra el cáncer de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el derivado colestanol o un compuesto de inclusión de ciclodextrina y el agente anti-neoplásico se administran a un paciente en necesidad de este simultáneamente, o separadamente y intermitentemente.

RESUMEN

La invención proporciona un agente quimioterapéutico para el cáncer que tiene pocos efectos colaterales y excelente eficacia.

5

El agente quimioterapéutico para el cáncer de la invención incluye un derivado de colestanol representado por la Fórmula (1):

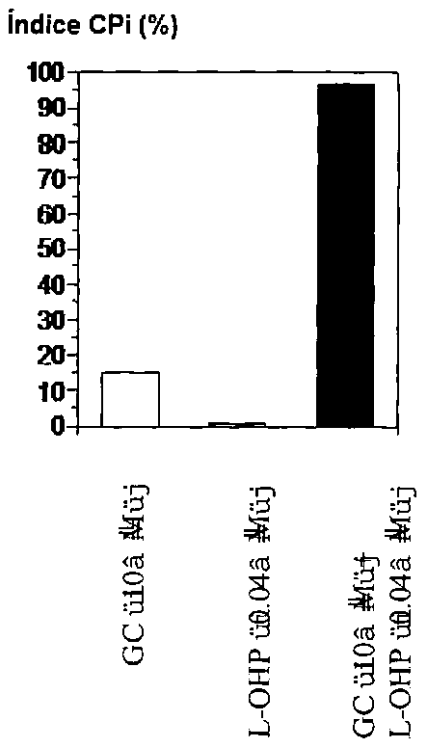
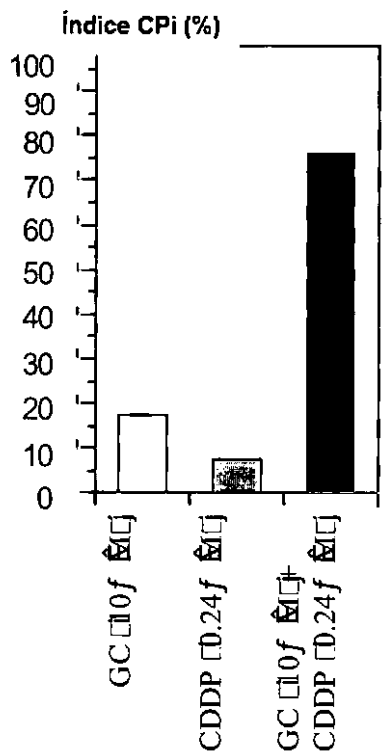


10

(en donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina, y un agente anti-neoplásico.

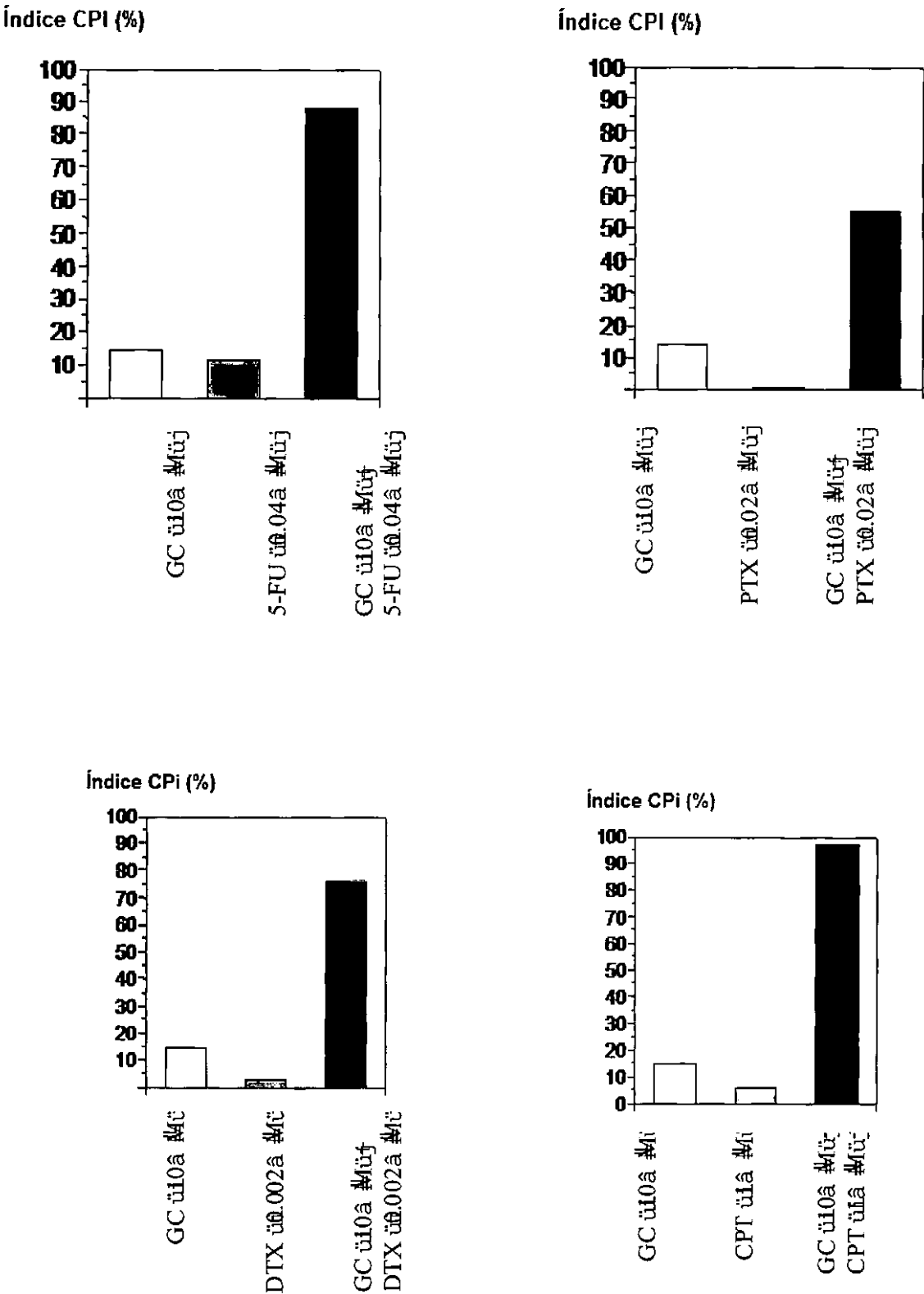
49

Figura 1-A



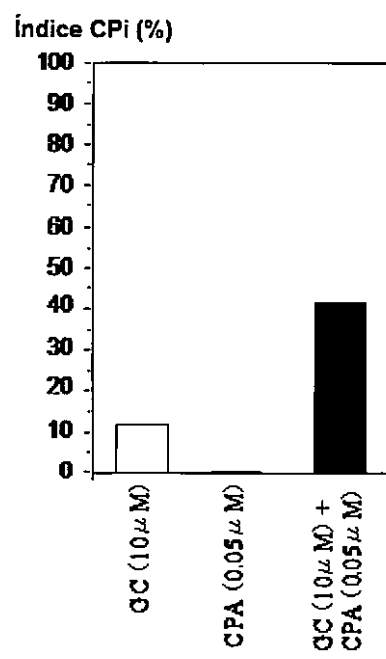
80

Figura 1-B



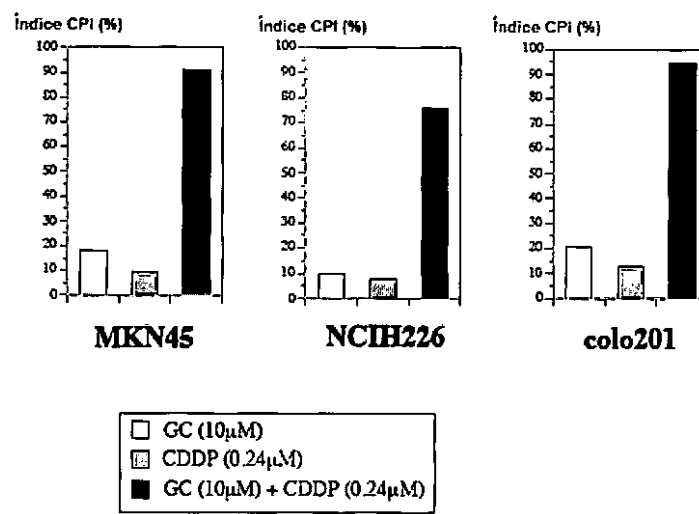
51

Figura 1-C



S2

Figura 2



S3

Figura 3

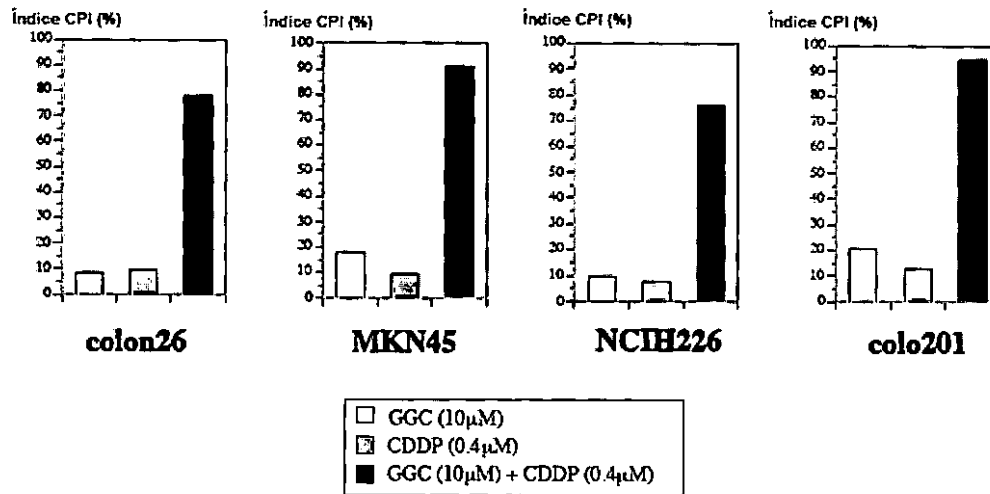


Figura 4

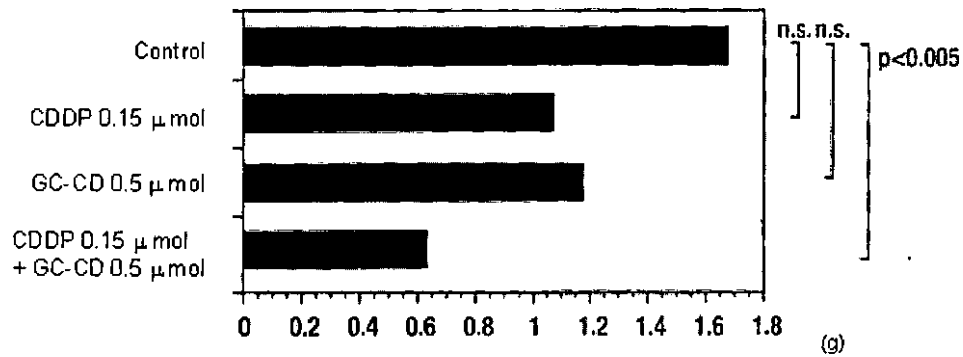


Figura 5

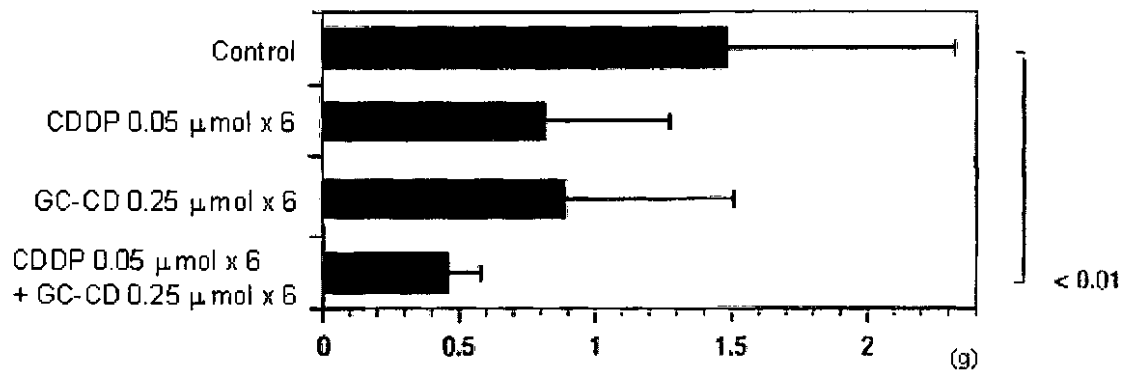
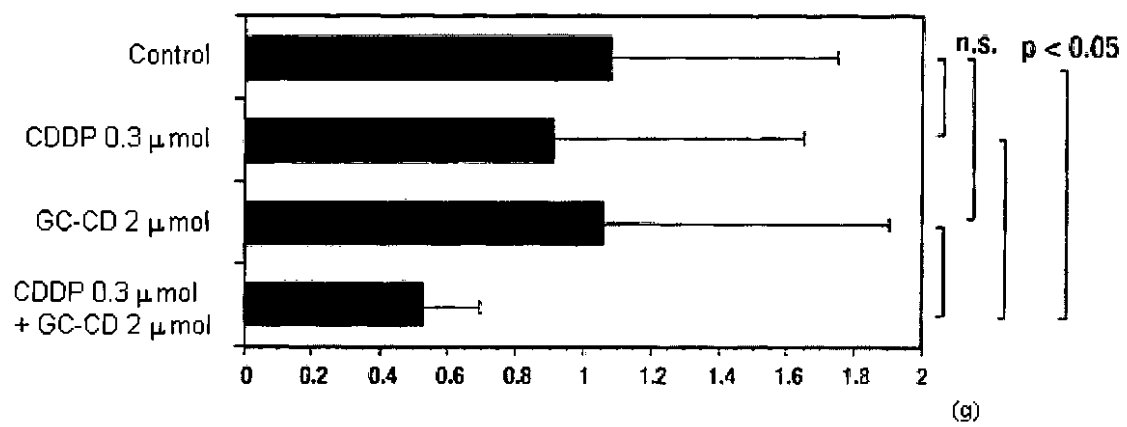


Figura 6



SS

Figura 7

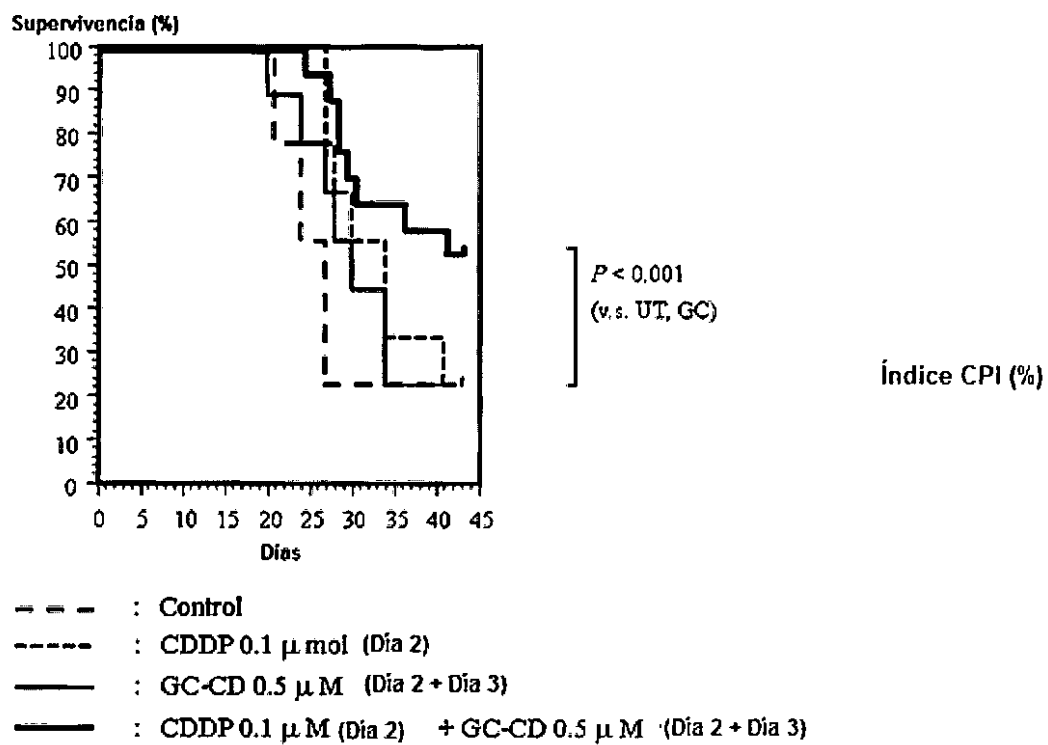
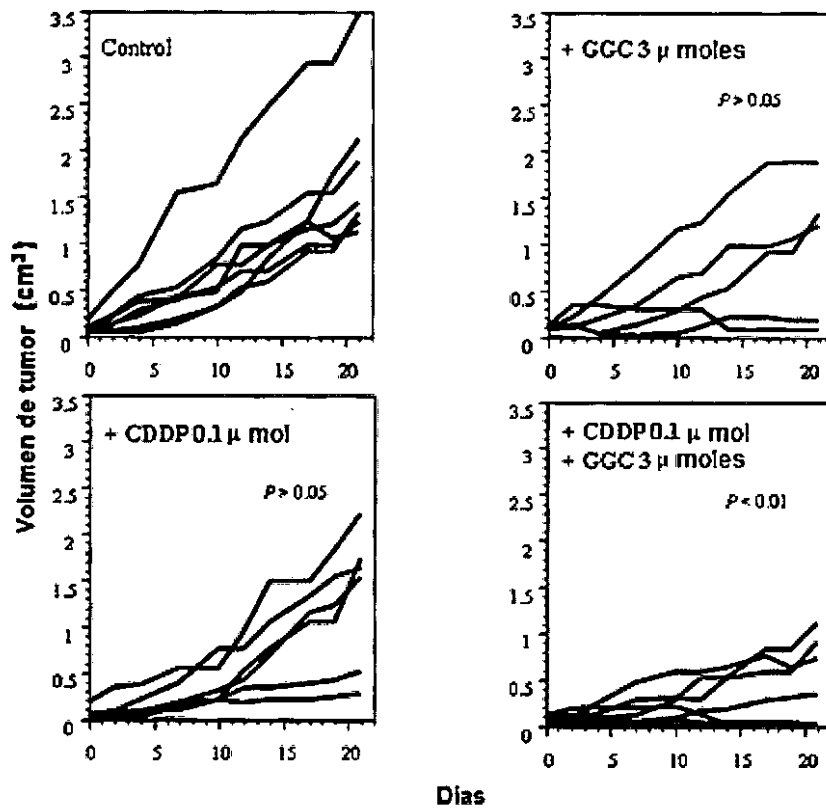
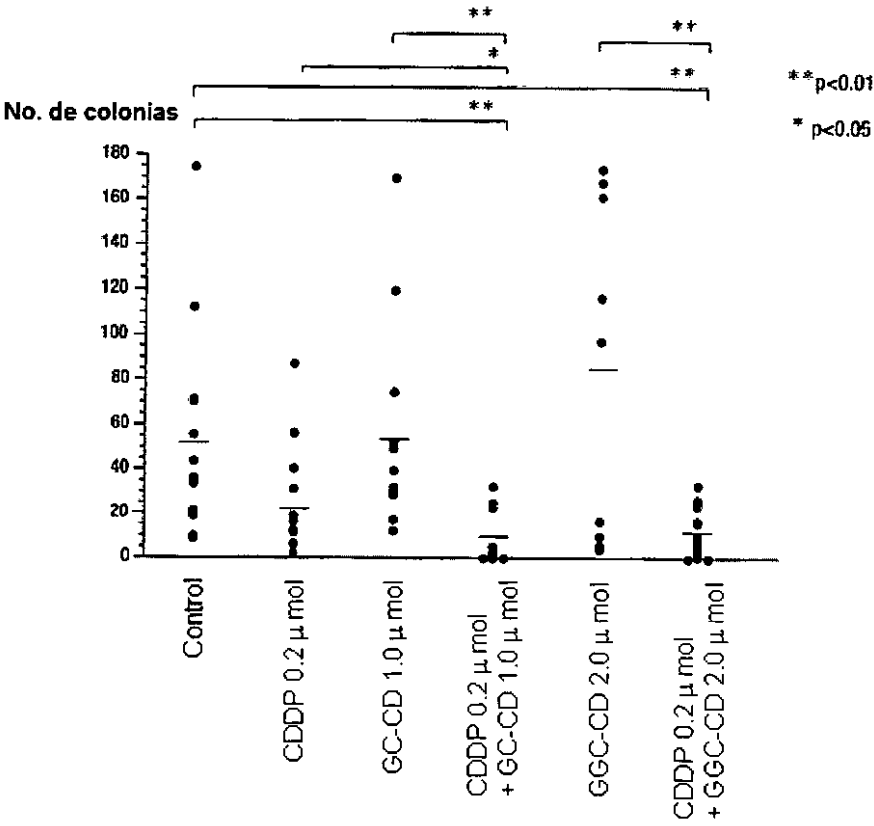


Figura 8



57

Figura 9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/004353

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/704(2006.01)i, A61K31/282(2006.01)i, A61K31/337(2006.01)i,
 A61K31/519(2006.01)i, A61K31/7072(2006.01)i, A61K33/24(2006.01)i,
 A61K45/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/704, A61K31/282, A61K31/337, A61K31/519, A61K31/7072, A61K33/24,
 A61K45/00, A61P35/00, A61P43/00, C07J9/00

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-191685 A (Japan Immuno Research Laboratories Co., Ltd.), 11 July, 2000 (11.07.00), Full text (Family: none)	1-12
Y	JP 11-060592 A (Japan Immuno Research Laboratories Co., Ltd.), 02 March, 1999 (02.03.99), Full text (Family: none)	1-12
Y	WO 2005/07172 A1 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 January, 2005 (27.01.05), Full text & US 2006/0193903 A1 & EP 1647277 A1	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 18 September, 2009 (18.09.09)

Date of mailing of the international search report
 06 October, 2009 (06.10.09)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

59

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/004353

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/026869 A1 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 March, 2007 (08.03.07), Full text & EP 1921086 A1 & CA 2621377 A	1-12
Y	WO 2005/118071 A2 (Nycomed GmbH), 15 December, 2005 (15.12.05), Pages 153 and 154 & JP 2008-500993 A & US 2007/0244112 A1 & EP 1753512 A	1-12

60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/004353

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07J9/00(2006.01)i

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/004353

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☒ Claims Nos.: 13, 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 13 and 14 include the methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy.
- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest the
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
 - ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

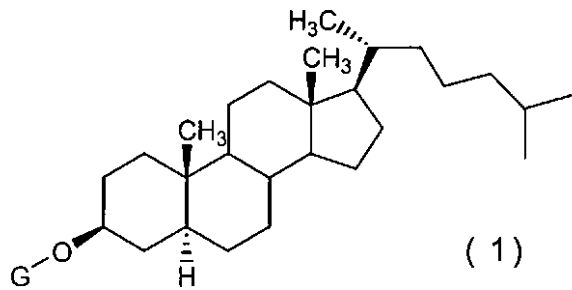
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País PCT/JP2009/000985 04/03/2009 JP		(51) Int Cl: A61K 031/704 (71) Solicitante(s) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. y NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY (72) Inventor(es) SHIN YAZAWA Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 04/10/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 03/09/2009 No. de solicitud PCT//JP2009/004353		(87) Publicación internacional Fecha: 10/09/2010 N° publicación: WO 2010/100686 A1	
(54) Titulo: DERIVADO COLESTANOL PARA USO COMBINADO			

Resumen:

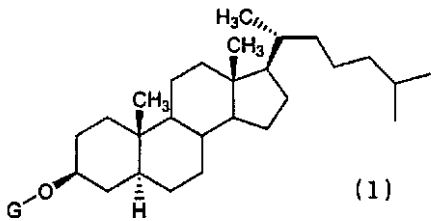
La invención proporciona un agente quimioterapéutico para el cáncer que tiene pocos efectos colaterales y excelente eficacia.

El agente quimioterapéutico para el cáncer de la invención incluye un derivado de colestanol representado por la Fórmula

(1):



(en donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina, y un agente anti-neoplásico.



Sobre

con

Arta

64

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0078913
		Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:18:01

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	411764091	16/08/2011	55.696.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00 571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-108511- -00000-0000
Fecha: 2011-08-25 12:32:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

COLO: 17862-841-002-3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

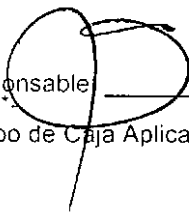
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0073998
		Bogotá D.C., Agosto 02 de 2011 - 07:43:46

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	411764150	01/08/2011	41.188.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000.00
				\$20.000.00
=====				

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-108511-00000-0000
Fecha: 2011-08-25 12:32:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

COD: 17862-841-002-3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0076299

Bogotá D.C., Agosto 08 de 2011 - 16:50:34

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	411764135	08/08/2011	48.753.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LUNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-108511- -00000-0000

Fecha: 2011-08-25 12:32:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

Ccco: 17662-841-002-3

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

Agosto 8 de 2011 - 16:50:46

67

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0076300
		Bogotá D.C., Agosto 08 de 2011 - 16:50:34

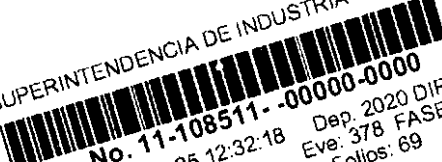
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764135	08/08/2011	48.753.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00 1.000.00
			\$1.000.00
			=====

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-108511-00000-0000
Fecha: 2011-08-25 12:32:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

COO: 17862-841-002-3

68

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0081402

Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 17:01:47

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	411764102	22/08/2011	56.093.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	86.000.00	86.000.00
		1608 N. CREACION PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL		\$86.000.00
			=====	=====

SON: **OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-108511- -00000-0000

Fecha: 2011-08-25 12:32:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

COLO:17662-841-002-3

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

Agosto 22 de 2011 - 17:01:59



No. 11-108511- -00000-0000

Fecha: 2011-08-25 12:32:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

Act.411 PRESENTACION Folios: 69

PATENTE DE INVENCION

☐

MODELO DE U1

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

PATENTE DE INVENCION PCT

☒

MODELO DE UTILIDAD PCT

☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☒

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

ESQUEMA DE TRAZADO

☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐