

CAVELIER
ABOGADOS

369

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

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

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 547-3170

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04083750 00000004 Folios: 76
Fecha (MIB): 2005-01-07 17:04:32
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 444 RESPUESTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Trámite :011
Evento :379
Actuación :444

Referencia : Expediente No. 04.083.750
Asunto : Solicitud de patente para
"COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA MODULAR
HEMICANALES DE CONEXINA"
Solicitante : WYETH
Fecha de Solicitud : 26 de agosto de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 08475, notificado por fijación en lista el 10 de septiembre de 2004. Para atender la anterior providencia solicité un plazo por medio de mi memorial número 04083750 00000003 radicado el 10 de noviembre de 2004.

2. Me permito atender el oficio número 08475 en referencia de la manera siguiente:

2.1. Documento de Cesión. Presento el documento de cesión otorgado por los Inventores de la solicitud de patente en referencia, debidamente legalizado por Apostilla y junto con su correspondiente traducción oficial al español.

Con relación al Documento de Cesión quiero resaltar que el mismo está dirigido a la compañía Zealand Pharma A/S, que era la solicitante original para la presente solicitud de patente, y hace referencia a la solicitud de patente provisional U.S. No. 10/353,549 que corresponde a la solicitud U.S. No. 60/352,717, de la cual se reivindica prioridad en la presente solicitud.

Como se indicó en una anterior oportunidad el cambio de solicitante de Zealand Pharma A/S a Wyeth se llevó a cabo durante la fase internacional de solicitud de patente PCT ante la Oficina de Patentes Europea.

A manera de complemento del Documento de Cesión que aquí presento me permito presentar el documento de cesión de la invención de la compañía Zealand Pharma A/S a la compañía Wyeth, debidamente autenticado y legalizado por Apostilla.

2.2. Reivindicaciones. Presento copia de la traducción de las reivindicaciones y los dibujos, tal y como fueron modificados en la fase Internacional de la presente solicitud de patente en estudio (folios 161 a 181).

3. Puesto que se ha atendido a cabalidad las observaciones de carácter formal hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito a ustedes que se continúe su tramitación.

Bogotá, - 7 ENE. 2005
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

 COLO 13665 841 001 8
DLM/DLM/ID-000014/WPC13665

✓ 371

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by N. Williams

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-third of August, 2004

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 04026638-2

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Fernesia T. Crawford
Fernesia T. Crawford

372

A 1203916

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

August 03, 2004

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
JUNE 12, 2003**

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**




N. WILLIAMS
Certifying Officer

373

Docket No.: 56770 (45487)

FORM PTO-136 (Rev. 03-01)
Off. No. 0851-0077 (Rev. 03/1/2002)
PREVIOUS EDITIONS

06-16-2003

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office



To the Honorable Director of the United States Patent and Trademark Office **102473868**

the attached original documents or copy there

1. Name of conveying party(ies):
**Peter Holme Jensen; Bjarne Due Larsen;
Lars Bo Laurenberg Hansen; Jorgen Soberg Petersen;
Soren Neve; Morten Schak Nielsen; Eddi Meler;
and Eva Steiness.**

Additional name(s) of conveying party(ies) ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:
☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Other
Execution Date: 03/29/03; 03/24/03; 03/29/03;
03/24/03; 04/03/03; 03/27/03;
03/27/03; 03/27/03, respectively.

2. Name and address of receiving party(ies):
Name: **Zealand Pharma A/S**
Address: **Smedeland 26B**
City: **Glestrup** State/Prov.:
Country: **Denmark** ZIP: **DK-2600**
Additional name(s) & address(es) ☐ Yes ☒ No

4. Application number(s) or patent numbers(s):
If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:
Patent Application No. Filing date
10/353,549 **January 29, 2003**

B. Patent No.(s)

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:
Name: **Robert L. Buchanan**
Registration No. **40,927**
Address: **EDWARDS & ANGELL, LLP**
P. O. Box 9169
06/12/2003 10:02:11 00000130 10352549
01 FEB 0021 40.00 0P
City: **Boston** State/Prov.: **MA**
Country: **USA** ZIP: **02209**

6. Total number of applications and patents involved: **1**
7. Total fee (37 CFR 3.41): \$ **40.00**
☒ Enclosed - Any excess or insufficiency should be credited or debited to deposit account
☐ Authorized to be charged to deposit account
8. Deposit account number:
04-1105
(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

9. Statement and signature.
To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.
Robert L. Buchanan Signature **10 June 03** Date
Name of Person Signing **5**

Total number of pages including cover sheet, attachments, and
Mail documents to be recorded with required cover sheet information in
Mail Stop Assignment Recordation Services
Director of the United States Patent and Trademark Office

PATENT
REEL: 014163 FRAME: 0037

374

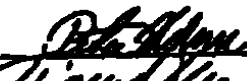
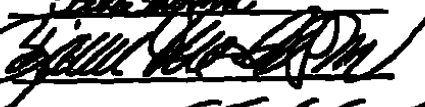
Docket No. 56770 (45487)

ASSIGNMENT

We, Peter Holme Jensen, Bjarne Due Larsen, Lars Bo Laurenborg Hansen, Jørgen Søberg Petersen, Søren Neve, Morten Schak Nielsen, Eddi Meier, and Eva Steinness, residing at Classensgade 9HJ 11, 3. tv., DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark; Arildsgaard 5, 1. th., DK-2700 Brønshøj, Denmark; Pøberhaven 19, st. tv., DK-2730 Herlev, Denmark; Hellebakken 1, DK-3150 Hellebæk, Denmark; Ellevevænget 4, DK-2800 Lyngby, Denmark; Egebjergvej 51A, DK-2750 Ballerup, Denmark; Bringebacken 88, DK-3500 Værløse, Denmark; and Somarkevej 11, DK-2900 Hellerup, Denmark; respectively, for good and valuable consideration from Zealand Pharma A/S, a corporation organized under the laws of Denmark, having its principal place of business at Smedeland 26B, DK-2600 Glostrup, Denmark, hereinafter called the Assignee, receipt of which is hereby acknowledged, do hereby sell, assign and transfer unto the Assignee, its successors and assigns, the entire right, title and interest in, to and under an application for Letters Patent of the United States, entitled COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING CONNEXIN HEMICHANNELS having a U.S. Serial No. of 10/353,549, filed on January 29, 2003, including all priority rights ensuing therefrom, and the inventions and any of them therein set forth and described, and any and all Letters Patent of the United States and of countries foreign thereto which may be granted thereon or therefor, together with the right to apply for such Letters Patent.

And for the above consideration, we agree promptly upon request of the Assignee, its successors or assigns, to execute and deliver without further compensation any power of attorney, assignment, application, whether original, divisional, continuation or reissue, or other papers which may be necessary or desirable fully to secure to the Assignee, its successors and assigns, the inventions and any of the them described in said application and all patent rights therein, in the United States and in any country foreign thereto.

IN WITNESS WHEREOF, I, Peter Holme Jensen, hereunto set my hand and seal this 29th day of March, 2003, I, Bjarne Due Larsen, hereunto set my hand and seal this 29th day of March, 2003, I, Lars Bo Laurenborg Hansen, hereunto set my hand and seal this 29th day of March, 2003, I, Jørgen Søberg Petersen, hereunto set my hand and seal this 29th day of March, 2003, I, Søren Neve, hereunto set my hand and seal this 3rd day of April, 2003, I, Morten Schak Nielsen, hereunto set my hand and seal this 27th day of March, 2003, I, Eddi Meier, hereunto set my hand and seal this 27th day of March, 2003, and I, Eva Steinness, hereunto set my hand and seal this 27th day of March, 2003.

Peter Holme JENSEN Bjarne Due LARSEN Lars Bo Laurenborg HANSEN 

375

Jørgen Seberg PETERSEN

Søren NEVE

Morten Schak NIELSEN

Eddi MEIER

Eva STEINNESS

6527332

376

TRADUCCIÓN OFICIAL 223/2004 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN IDIOMA
INGLES REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL
APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A quien corresponda:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE ESTADOS UNIDOS

3 de agosto de 2004

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE LA ADJUNTA ES UNA COPIA VERÍDICA
TOMADA DE LOS REGISTROS EXISTENTES EN ESTA OFICINA DE UN
DOCUMENTO REGISTRADO EL 12 DE JUNIO DE 2003.

POR AUTORIZACIÓN DEL COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

FIRMADO: N. WILLIAMS

FUNCIONARIO CERTIFICADOR

SELLO: OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE ESTADOS UNIDOS,
DEPARTAMENTO DE COMERCIO.

EXPEDIENTE 56770 (45487)

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS, OFICINA DE MARCAS Y
PATENTES

AL HONORABLE DIRECTOR DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE
ESTADOS UNIDOS:

NOMBRE DEL CEDENTE:

PETER HOLME JENSEN; BJARNE DUE LARSEN; LARS BO LAURENBORG HANSEN;
JORGEN SOBERG PETERSEN; SOREN NEVE; MORTEN SCHAK NIELSEN; EDDI
MEIER Y EVA STEINESS

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL CESIONARIO:

2
377

NOMBRE: ZEALAND PHARMA A/S, DIRECCIÓN: SMEDELAND 26B

NOMBRES ADICIONALES DE LOS CEDENTES: NO

NATURALEZA DE LA TRANSFERENCIA: CESIÓN. CIUDAD DE GOLSTRUP, PAÍS:
DINAMARCA. ZIP DK-2600. FECHA DE FIRMA: 03/29/03; 02/24/03;
03/29/03; 03/24/03; 04/03/03; 03/27/03; 03/27/03; 03/27/03,
respectivamente.

Nombres y direcciones adicionales: No.

4. Números de solicitud o de patente:

Solicitud de patente 10/353,549. Fecha de presentación 29 de
enero de 2003.

Números adicionales: no.

5. Nombre y dirección de la parte a la cual debe enviarse
correspondencia por correo:

Nombre: Robert L. Buchanan. Número de registro 40,927. Dirección:
EDWARD & ANGELL, LLP, P.O.BOX 9169.

Total de solicitudes y patentes implicadas: 1

Total honorarios: \$40,00 que se adjuntan.

Ciudad: Boston, Estado Massachusetts. Condado : Estados Unidos de
América. Código postal 02209.

Cuenta de depósito: 04-1105

9. Declaración y firma:

A mi leal saber y entender, la anterior información es verídica y
correcta y cualquier copia adjunta es una copia verídica del
documento original.

Robert L. Buchanan. Firma ilegible. Fecha 10 de junio de 2003.

Número de páginas incluyendo la portada y los anexos: 5.

3 378
Enviar por correo los documentos a ser registrados junto con la portada requerida y la información a MAIL STOP ASSIGNMENT RECORDATION SERVICES

DIRECTOR DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE ESTADOS UNIDOS

PATENTE: CARRETE 014163, CUADRO 0037

CESIÓN

EXPEDIENTE 56770(45487)

Nosotros, Pete Holme Jensen, Bjarne Due Larsen, Lars Bo Laurenborg Hansen,

Jorgen Soberg Petersen, Soren Neve, Morten Schak Nielsen, Eddi Meier y Eva Steiness, residentes en Classensgade 11, 3. tv., DK-2100 Copenhague O, Dinamarca; Arildsgaard 5, 1. th. DK-2700 Bronshøj, Dinamarca; Peberhaven 19, st. Tv., DK-2730 Herlev, Dinamarca; Hellebakken 1, DK-3150 Hellebaek, Dinamarca; Ellevaenget 4, DK-2800 Lyngby, Dinamarca; Egebjergvej 51A, DK-2750 Ballerup, Dinamarca, respectivamente, a cambio de una contraprestación adecuada y valiosa recibida de Zealand Pharma A/S, una empresa constituida bajo las leyes de Dinamarca, con sede principal de negocios en Smedeland 26B, DK-2600 Glostrup, Dinamarca, que a continuación se llama el cesionario, de la cual se acusa recibo por la presente, por la presente vende, cede y transfiere al cesionario, sus sucesores y cesionarios, todo el derecho, título e interés en y sobre una solicitud de patentes de Estados Unidos llamada COMPOSICIÓN Y MÉTODOS PARA MODULAR HEMICANALES DE CONEXINA, identificada con número de serie de Estados Unidos, número 10/353,549, presentada el 29 de enero de 2003, incluyendo todos los derechos de prioridad que surgieren, y sobre las invenciones estipuladas y descritas en la misma, y

sobre todas las patentes de Estados Unidos y de los países
extranjeros al mismo, que puedan ser concedidos para ellos, junto
con el derecho a solicitar dicha patente.

Y con base en las reflexiones anteriores, acordamos prontamente,
cuando lo solicite el cesionario, sus sucesores o cesionarios,
firmar y entregar sin compensación adicional cualquier poder,
cesión, solicitud, ya sea original, solicitud fraccionada,
continuación o nueva publicación, u otros documentos que fueren
necesarios o deseables para asegurar al cesionario, sus sucesores
y cesionarios, los inventos y cada uno de los descritos en dicha
solicitud y todos los derechos de patente sobre ellos, ya sea en
los Estados Unidos o en cualquier extranjero a dicho país.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR, yo, Peter Holme Jensen, firmo y
sello hoy 29 de marzo de 2003, yo, Bjarne Due Larsen, firmo y
sello hoy 24 de marzo de 2003, yo, Lars Bo Laurenborg Hansen,
firmo y sello hoy 24 de marzo de 2003, yo Jorgen Soberg
Petersen, firmo y sello hoy 24 de marzo de 2003, yo Soren Neve,
por el presente firmo y sello hoy 3 de abril de 2003, yo , Morten
Schak Nielsen, por el presente firmo y sello hoy 27 de marzo de
2003, yo, Eddi Meier, firmo y sello hoy 27 de marzo de 2003, y
yo, Eva Steiness, firmo y sello hoy 27 de marzo de 2003.

Peter Holme JENSEN (firma ilegible)

Bjarne Due LARSEN (firma ilegible)

Lars Bo Laurenborg HANSEN (firma ilegible)

Jorgen Seberg PETERSEN (firma ilegible)

Soren NEVE (firma ilegible)

Morten Schak NIELSEN (firma ilegible)

Eddi MEIER (firma ilegible)

379

Eva STEINESS (firma ilegible)

380

APOSTILLA:

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

1. Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por N. WILLIAM

3. quien actúa en su calidad de FUNCIONARIO CERTIFICADOR

4. lleva el sello de la OFICINA DE MARCAS Y PATENTES

CERTIFICADO

5. en Washington, D.C.

6. el 23 de agosto de 2004

7. por el funcionario asistente administrativo, Departamento
de Estado de Estados Unidos

8. Número 04026638-2

9. Sello: (dato en blanco)

10. Firma: Fernesia T. Crawford

COLO-13665-841-001-6

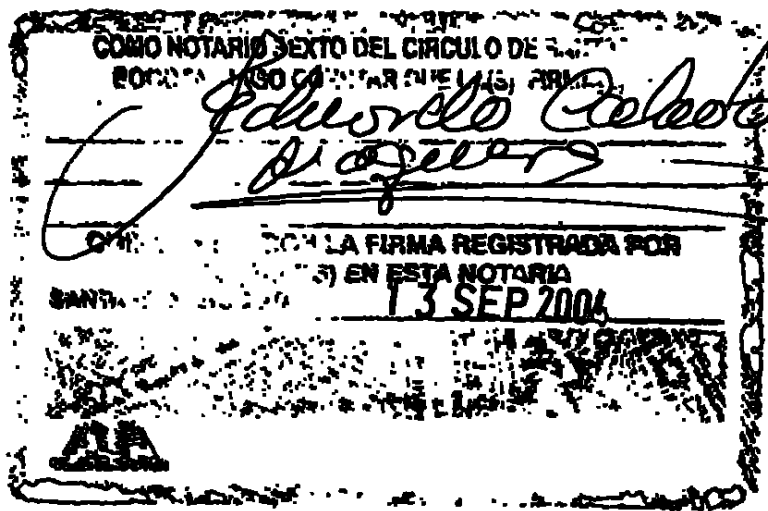
WPCL002G ID 5955

Bogotá, 13 de septiembre de 2004.

Eduardo Calado N.

Eduardo Calado Noguera
TRADUCCIONES OFICIALES
BOGOTÁ - COLOMBIA
Desde 1980

12



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

76A SET 13 P 2:28

Lucas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

261364
Eduardo Celado
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

1
381

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York 6 the 17th day of September 2004

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10129028B

9. Seal/Stamp 10 Signature



James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

382

For: ☒ U.S. and/or ☒ Foreign Rights
For: ☒ U.S. Application or ☐ U.S. Patent

TO BE USED IN Columbia

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,

ASSIGNOR: **Zealand Pharma A/S** a corporation organized and existing under the laws of Denmark and having a principal place of business at Smedeland 26B, DK-2600 Glostrup, Denmark, hereby sells, assigns and transfers to

ASSIGNEE: **Wyeth**, a corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America having a principal place of business at Five Giralda Farms, Madison, New Jersey, 07940 United States of America

and the successors, assigns and legal representatives of the **ASSIGNEE** its entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING CONNEXIN HEMICHANNELS

and which is found in

- ☒ U.S. application Serial No. 60/352,717 filed on 29 January 2002;
U.S. application Serial No. 10/353,549 filed on 29 January 2003; and
PCT application No. PCT/DK03/00056 filed 29 January 2003

- ☒ and any legal equivalents thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, extension, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes **ASSIGNEE** to make applications for and to receive Letters Patent for said invention in any of said countries in its own name, or in **ASSIGNOR'S** name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefor and to, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE** deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefor in **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE** execute any continuations, continuations-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications for Letters Patent for said invention or any part or parts thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby

383

assigned to **ASSIGNEE**, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its **ASSIGNEE**.

Zealand Pharma A/S



Type Name	Eva Steiness
Title	President, CEO
Date	16 August 2004

Witnessed by:



Type Name	Maj Hilligsøe
Date	16 August 2004

S:\PATENTS\Brady\U S CORPORATE ASSIGNMENT\AM101613 U S PCT Assignment Zealand to Wyeth.doc

State of New York
County of New York, } ss.:

N. 39693, 384 Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Alicia A. Russo

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

SEP 17 2006

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

385

State of New York)

County of New York)

On this 15th day of September 2004, Eva Steiness, proved to me, a notary public and registered attorney in and for the State and County aforesaid, on the basis of satisfactory evidence to be the individual whose name is subscribed to the attached instrument and acknowledged to me that she executed the same in her capacity, that by her signature on the instrument, the said Eva Steiness executed the instrument.

WITNESS my hand and notarial seal, this 15th day of September 2004.


Notary Public

NY_MAIN 448138v1

ALICIA A. RUSSO
Notary Public, State of New York
No. 91-02RU000003
Qualified in New York County
Commission Expires September 18, 20 07

TRADUCCIÓN OFICIAL 002/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN IDIOMA
INGLES REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL
APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA.

EXPEDIENTE AM10163

PATENTE

PARA DERECHOS EN ESTADOS UNIDOS Y EN EL EXTRANJERO

PARA SOLICITUD EN ESTADOS UNIDOS

TRASPASO DE INVENCION

Como compensación por el pago por parte de un CESIONARIO a un
CEDENTE de una suma adecuada y valiosa, de la cual se acusa
recibo por el presente,

EL CEDENTE: ZEALAND PHARMA A/S, una empresa constituida y
existente de acuerdo con las leyes de Dinamarca y con lugar
principal de negocios en Smedeland 26B, DK-2600 Glostrup,
Dinamarca, por el presente vende, cede y transfiere a

EL CESIONARIO: WYETH, una sociedad constituida y existente de
acuerdo con las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de
América con sede principal de negocios en Five Giralda Farms,
Madison, New Jersey, 07940, Estados Unidos de América y los
sucesores, cesionarios y representantes legales del CESIONARIO,
todo su derecho, título e interés en los Estados Unidos y sus
posesiones territoriales y en todos los países extranjeros,
incluyendo todos los derechos a reclamar prioridad, sobre el
invento titulado:

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA HEMICANALES DE CONEXINA

Y que se encuentra en

☐ Solicitud de marca estadounidense con número de serie 60/352.717 presentada el 29 de enero de 2002.

Solicitud de marca estadounidense con número de serie 10/352,549 presentada el 29 de enero de 2003

Solicitud PCT (Tratado de Cooperación patentaria) número PCT/DK03/00056 presentada el 29 de enero de 2003

☐ y cualquier equivalente legal de las mismas en un país extranjero a Estados Unidos,

incluyendo el derecho a reclamar prioridad, y cualquier mejora revelada del mismo, y sobre todas las patentes a obtenerse para dicha invención por la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, continuación, solicitud fraccionaria, renovación, ampliación o sustituto de la misma y con respecto a patentes, cualquier nueva publicación o re-examen de la misma.

EL CEDENTE por la presente acuerda que ninguna cesión, venta, convenio o afectación se ha realizado ni se realizará de forma tal que pueda entrar en conflicto con este traspaso.

EL CEDENTE autoriza al cesionario a presentar solicitudes para recibir patentes por dicha invención en cualquiera de dichos países a su propio nombre, o en nombre del CEDENTE, a su arbitrio.

El CEDENTE acuerda firmar u obtener seguridades adicionales necesarias con respecto al título de dicho invento y sobre cualesquiera patentes que pudiese expedir y en cualquier momento a solicitud y por cuenta del CESIONARIO entregar cualquier testimonio sobre cualquier transferencia, litigio o actuación relacionada con ellas y firmar todos los documentos que sean

necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier patente que pueda otorgarse por ellos al CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales, y que en cualquier momento, a solicitud y por cuenta del CESIONARIO firme cualquier continuación, continuación parcial, solicitud fraccionaria, renovación o sustituto de las mismas, y en cuanto a patentes, nuevas publicaciones o revisiones de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de patente para dicha invención, parte o partes de las mismas, todas las cuales por la presente se transfieren al CESIONARIO, y harán todos los juramentos jurídicos o declaraciones, y realizarán todos los actos jurídicos, requeridos para obtener los mismos, sin compensación adicional, pero por cuenta del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

EL CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las patentes sobre dicho invento, que resultaren de dichas solicitudes a su CESIONARIO.

ZEALAND PHARMA A/S

Eva Steiness

Presidente, Director General

Firma ilegible, 16 de agosto de 2004

Atestiguado por:

Maj Hilligsøe

FIRMA ILEGIBLE,

Fecha: 16 de agosto de 2004

Estado de Nueva York, condado de Nueva York. Declaración juramentada. 396932

Yo, Norman Goodman, escribano del condado y de la corte suprema del estado de Nueva York, en y para el condado de Nueva York, un tribunal de registro que por ley posee un sello, por la presente certifico que de acuerdo con la Ley ejecutiva del estado de Nueva York ALICIA A. RUSSO, cuyo nombre aparece firmado en la declaración jurada, certificado de reconocimiento o prueba adjuntos, era al momento de tomar la misma un notario público para el estado de Nueva York, debidamente nombrado, juramentado y calificado para actuar como tal; que de acuerdo con la ley, un nombramiento o certificado de su carácter oficial, junto con su firma autógrafa se han radicado en mi oficina; que al momento de tomar dicha prueba, reconocimiento o juramento, el estaba debidamente autorizado para tomar la misma; que conozco bien la caligrafía de dicho notario público o que he comparado la firma en el documento adjunto con su firma autógrafa depositada en mi oficina, y que creo que dicha firma es genuina.

En testimonio de lo anterior, he firmado y fijado mi sello hoy 17 de septiembre de 2004. Firmado: Norman Goodman

Estado de Nueva York, Condado de Nueva York

Hoy 15 de septiembre de 2004, Eva Steiness, demostró ante mi, notario público y abogado registrado en el estado y condado arriba nombrados, con base en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre aparece firmado en el documento adjunto y reconoció ante mí haber firmado el mismo en su calidad y que mediante su firma en el documento, la arriba nombrada Eva Steiness firmó el dicho documento.

ATESTIGUO mediante mi firma y sello notarial hoy 15 de septiembre de 2004. Firmado: Alicia A. Russo, notario público

SELLO: ALICIA A. RUSSO, notario público, estado de Nueva York
No. 31-02RU6098583, Calificado en el condado de Nueva York
Mi cargo vence el 15 de septiembre de 2007.

APOSTILLA:

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

1. Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por NORMAN GOODMAN
3. quien actúa en su calidad de SECRETARIO DEL CONDADO
4. lleva el sello del condado de NUEVA YORK

CERTIFICADO

5. en Nueva York, Nueva York
6. el 17 de septiembre de 2004
7. por el Secretario de estado especial suplente, estado de Nueva York
8. Número NYC-10129028B
9. Sello: (DATO EN BLANCO)
10. Firma: James Bizzarri, secretario de estado especial suplente.

COLO 13665 841 001 06

WPCL002G ID 5952

Bogotá, 5 de enero de 2005.

Eduardo Calado
Eduardo Calado
TRABAJADOR SOCIAL
CIBO - 1972
Bos. Sta. Roberto de Nino

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
015122
Eduardo Calado
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO INSCRITO
LAS FUNCIONES DE SECRETARIO

NO SE
RESPONDE
SANTAFÉ
VER DE LIAISON
JAN - b P

21

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S)

Pedro Calderon Leora
Calderon Leora

CONCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA. 06 ENE 2005



391

What is claimed is:

- 5 1. A method of closing a hemichannel in a cell, tissue or organ exposed to stress, the method comprising contacting the stressed cell, tissue or organ with a therapeutically effective amount of at least one compound selected from the group consisting of compounds represented as Formula I or II, wherein the contact is sufficient to close the hemichannel in the stressed cell, tissue or organ.
- 10 2. The method of claim 1, wherein the method further comprises phosphorylating a tyrosine residue of connexin 43 (Cx 43) and closing the hemichannel.
- 15 3. A method for opening a hemichannel in a cell, tissue or organ, the method comprising contacting the cell, tissue or organ with a therapeutically effective amount of at least one compound selected from the group consisting of compounds represented as Formula I or II, wherein the contact is sufficient to open the hemichannel in the cell, tissue or organ.
- 20 4. The method of claim 3, wherein the method further comprises dephosphorylating a serine residue of connexin 43 (Cx 43) and opening the hemichannel.
- 25 5. A method of preventing or treating tissue or organ stress in a mammal, the method comprising administering a therapeutically effective amount of at least one compound selected from the group consisting of compounds represented as Formula I or II as described above, wherein the contact is sufficient to prevent or treat the stress in tissue or organ.
6. The method of claim 5, wherein the method further comprises phosphorylating a tyrosine residue of connexin 43 (Cx 43) and closing the hemichannel.
- 30 7. A method of increasing gap junction intracellular communication (GJIC) in a cell, tissue or organ, the method comprising administering a therapeutically effective amount of at least one

392

compound selected from the group consisting of compounds represented as Formula I or II, wherein the contact is sufficient to increase the GJIC in the cell, tissue or organ.

- 5 8. A method of treatment of burns comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to Formula I or II that blocks connexin hemichannel opening.
- 10 9. A method of treatment of thromboses comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to Formula I or II that blocks connexin hemichannel opening.
- 15 10. A method of treatment of respiratory and metabolic acidosis comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to Formula I or II that blocks connexin hemichannel opening.
- 20 12. A method of treating and preventing cell and tissue damage resulting from elevated levels of blood glucose comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to Formula I or II that blocks connexin hemichannel opening.
- 25 13. A method of treatment of chronic atrial fibrillation comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to Formula I or II that blocks connexin hemichannel opening.
- 30 14. A method of treatment of epilepsia comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to Formula I or II that promotes connexin hemichannel opening.

393

15. A method for screening candidate compounds that modulate hemichannel function, the method comprising contacting cells with at least one compound selected from the group consisting of antiarrhythmic peptides and compounds represented as Formula I or II, the contacting being under conditions conducive to modulating phosphorylation of connexin 43 (Cx43); and detecting a change in Cx43 phosphorylation, wherein the change in phosphorylation is taken to be indicative of a hemichannel modulating compound.
16. The method of claim 15, wherein the testing step further comprises testing the candidate compound in an immunological or cell sorting-based assay.
17. The method of claim 16, wherein the immunological assay comprises contacting cells with the candidate compound under conditions sufficient to increase or decrease phosphorylation of the Cx43, producing a lysate of the cells; and detecting increased or decreased Cx43 phosphorylation in the cell lysate as being indicative of the hemichannel modulating compound.
18. The method of claims 16-17, wherein the immunological assay is an ELISA assay.
19. The method of claim 18, wherein the ELISA method further comprises:
- a) coating a solid support with a first antibody that specifically binds the connexin,
 - b) contacting the cell lysate to the solid support under conditions conducive to forming a binding complex between the first antibody and the connexin,
 - c) contacting the first antibody:connexin binding complex with a second antibody, the contacting being under conditions sufficient to form a specific binding complex between the second antibody and any phosphorylated connexin in the first antibody:connexin binding complex,
 - d) contacting the first antibody:connexin:second antibody binding complex with a detectably-labeled third antibody that binds the second antibody; and

394

e) detecting presence of the third detectably-labeled antibody on the solid support as being further indicative of the compound.

20. The method of claim 19, wherein the third antibody is detectably-labeled with at least one of biotin, FITC, TRITC, radioactive iodine or peroxidase.

21. The method of claims 19-20, wherein the second antibody is an anti-phosphotyrosine antibody.

22. The method of claims 19-21, wherein the second antibody is an anti-phosphoserine antibody.

23. The method of claims 19-22, wherein the detectably-labeled third antibody is detected by radioscintillation counting.

24. The method of claim 16, wherein the immunological method is a radioimmunoassay (RIA)

25. The method of claim 24, wherein the immunological method is an RIA assay and the method further comprises:

a) detectably-labeling the cells before producing the cell lysate, wherein the labeling is under conditions conducive to labeling phosphorylated connexin,

b) contacting the cell lysate with an antibody that forms a specific binding complex with the connexin,

c) separating the binding complex from the detectably-labeled cell lysate; and

d) detecting the labelled and phosphorylated connexin as being further indicative of the gap junction modulating compound.

26. The method of claim 25, wherein the antibody is an anti-connexin antibody.

295

27. The method of claims 25-26, wherein the detection step further comprises performing a Western immunoblot assay.

28. The method of claims 25-27, wherein the detectable label is radioactive phosphorous.

29. The method of claims 15-29, wherein the method is performed in a high throughput or ultra high throughput screening format.

30. The method of claims 1-30, wherein the compound facilitates phosphorylation of Cx43 intracellular C-terminal region.

31. The method of claims 1-30, wherein the compound facilitates dephosphorylation of Cx43 C-terminal region.

32. The method of claim 31, wherein the phosphorylation site is a tyrosine residue.

33. The method of claim 32, wherein the dephosphorylation site is a serine residue.

34. A method of screening candidate compounds that modulate hemichannel function, the method comprising:

- 1) culturing a population of cells, a tissue or an organ such as those derived from the heart or muscle,
- 2) stressing the cells, tissue or the organ preferably by oxygen deprivation or metabolic inhibition such as by adding a glucose derivative,
- 3) adding a known or candidate hemichannel modulating compound represented by Formula I or II,
- 4) adding a detectable reporter such as a fluorescent, chemiluminescent, or phosphorescent compound such as fluorescent dye such as calcein and related compounds,

396

- 5) detecting a change in uptake of the detectable reporter into the cells, tissue or organ relative to a suitable control; and
- 6) optionally measuring the change as being indicative of a compound that modulates hemichannel function.

35. A method of screening candidate compounds that modulate hemichannel function, the method comprising:

- 1) culturing a population of cells, a tissue or an organ such as those derived from the heart or muscle,
- 2) loading the cells, tissue or organ with a detectable reporter such as a fluorescent, chemiluminescent, or phosphorescent compound such as dye, such as calcein or a related compound,
- 3) estimating the volume of the cells, tissue or organ by detecting and quantifying signal from the detectable reporter,
- 4) adding a known or candidate hemichannel modulating compound represented by Formula I or II ,
- 5) stressing the cells, tissue or the organ preferably by oxygen deprivation or metabolic inhibition such as by adding a glucose derivative,
- 6) detecting a change in cell volume relative to a suitable control; and
- 7) optionally measuring the change as being indicative of a compound that modulates hemichannel function and optionally gap junction function.

36. A method of cytoprotecting tissue or an organ of a mammal in need of such treatment, the method comprising administering a therapeutically effective amount of at least one compound selected from the group consisting of the compounds represented by Formula I or II.

37. The method of claim 37, wherein the method further comprises exposing the tissue or organ of the mammal to ischemic conditions.

397

38 The method of claim 38 wherein the organ to be cytoprotected is associated with a fibrous capsule or bone.

39 The method of claim 39 wherein the organ is heart, kidney brain, spinal cord or bone marrow

40 The method of claim 40 wherein the heart has been subjected to an infarction and the ischemia is associated with myocardial cell swelling.

41 The method of claim 41 wherein the compound is Ac-D Tyr D Pro-D-4Hyp-Gly D-Ala-Gly-NH₂ (Compound 1) or (Ac-Gly Asn Tyr-NH₂) Compound 2

42 A method of preventing or treating reperfusion injury in a mammal, the method comprising administering a therapeutically effective amount of at least one compound selected from the group consisting of the compounds represented by Formula I or II

43 The method of claim 43 wherein the method further comprises exposing the heart of the mammal to infarct conditions and establishing coronary perfusion

44 The method of claim 44 wherein the method further comprises administering a thrombolytic agent or providing coronary angioplasty to facilitate coronary perfusion into the infarcted heart.

45 The method of claim 45 wherein the compound is Ac-D Tyr-D-Pro-D-4Hyp-Gly D Ala-Gly NH₂ (Compound 1) or (Ac-Gly-Asn Tyr NH₂) Compound 2

Lo que se reivindica es:

1. Un método para cerrar un hemicanal en una célula, tejido u órgano expuesto a esfuerzo, el método comprende poner en contacto la célula estresada, el tejido o el órgano estresados con una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de compuestos representados como formulas I o II, en donde el contacto es suficiente para cerrar los hemicanales en las células, tejido u órganos estresados.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el método comprende adicionalmente fosforilar un residuo de tirosina de la conexina 43 (Cx 43) y cerrar el hemicanal.
3. Un método para abrir un hemicanal en una célula, tejido u órgano, el método comprende poner en contacto la célula, tejido u órgano con una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de compuestos representados

como formula I o II, en donde el contacto es suficiente para abrir el hemicanal en la célula, tejido u órgano.

4. El método de la reivindicación 3, en donde el método comprende adicionalmente defosforilar un residuo de serina de la conexina 43 (Cx 43) y abrir el hemicanal.
5. Un método para impedir o tratar tejido u órgano estresado en un mamífero, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de compuestos representados como formula I o II según se describió anteriormente, en donde el contacto es suficiente para impedir o tratar el estrés en el tejido u órgano.
6. El método de la reivindicación 5, en donde el método comprende adicionalmente fosforilar un residuo de tirosina de la conexina 43 (Cx 43) y cerrar el hemicanal.

7. Un método para incrementar la comunicación intracelular de la unión de espacios (GJIC) en una célula, tejido u órgano, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de compuestos representados como formula I o II, en donde el contacto es suficiente para incrementar el GJIC en la célula, tejido u órgano.
8. Un método para tratar quemaduras que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de acuerdo con la formula I o II que bloquea la abertura del hemicanal de la conexina.
9. Un método de tratar trombosis que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con formula I o II que bloquea la abertura del hemicanal de conexina.

10. Un método de tratar la acidosis respiratoria y metabólica que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto con la formula I o II que bloque la abertura del hemicanal de conexina.
11. Un método de tratar arritmia focal que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con formula I o II que bloquea la abertura del hemicanal de conexina.
12. Un método de tratar e impedir daño celular y en tejidos un resultante de niveles elevados de glucosa en la sangre que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la formula I o II que bloquea la abertura del hemicanal de conexina.

13. Un método para tratar la fibrilación atrial crónica que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la formula I o II que bloquea la abertura del hemicanal de conexina.
14. Un método de tratar epilepsia que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la formula I o II que promueve la abertura del hemicanal de conexina.
15. Un método para tamizar compuestos candidatos que modulan la función del hemicanal, el método comprende poner en contacto células con por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de péptidos antiarrítmicos y compuestos representados como formula I o II, el contacto se hace bajo condiciones conducentes a modular la fosforilación de la conexina 43 (Cx43); y detectar un cambio en la fosforilación de la Cx43, en donde el cambio en

la fosforilación es tomado como indicación de un compuesto modulador del hemicanal.

16. El método de la reivindicación 15, en donde la etapa de ensayo comprende adicionalmente ensayar el compuesto candidato en un ensayo con base en escogencia inmunología o celular.
17. El método de la reivindicación 16, en donde el ensayo inmunológico comprende poner en contacto células con el compuesto candidato bajo condiciones suficientes para incrementar o disminuir la fosforilación del Cx43, producir un lisato de las células; y detectar fosforilación de las Cx43 incrementada o disminuida en el lisato de células como indicativo del compuesto modulador del hemicanal.
18. El método de las reivindicaciones 16-17, en donde el ensayo inmunológico es un ensayo ELISA.

19. El método de la reivindicación 18, en donde el método ELISA comprende adicionalmente:

- a) recubrir un soporte sólido con un primer anticuerpo que liga específicamente la conexina,
- b) poner en contacto el lisato de células con el soporte sólido bajo condiciones conducentes para formar un complejo de ligado entre el primer anticuerpo y la conexina,
- c) Poner en contacto el primer complejo ligado de anticuerpo: conexina con un segundo anticuerpo, el contacto se hace bajo condiciones suficientes para formar un complejo ligado específico entre el segundo anticuerpo y cualquier conexina fosforilada en el primer complejo de ligado anticuerpo: conexina,
- d) El complejo del primer anticuerpo: conexina: segundo anticuerpo con un tercer anticuerpo marcado detectablemente que liga el segundo anticuerpo; y

405

- e) Detectar la presencia del tercer anticuerpo marcado detectablemente sobre el soporte sólido como indicativo adicional del compuesto.
20. El método de la reivindicación 19, en donde el tercer anticuerpo es marcado detectablemente con por lo menos una entre biotina FITC, TRITC, yodina radioactiva, o peroxidasa.
21. El método de las reivindicaciones 19-20. en donde el segundo anticuerpo es un anticuerpo anti-fosfotirosina.
22. El método de las reivindicaciones 19-21, en donde el segundo anticuerpo es un anticuerpo anti-fosfoserina.
23. El método de las reivindicaciones 19-22, en donde el tercer anticuerpo marcado detectablemente es detectado por cuenta de radiocintilación.

24. El método de la reivindicación 16, en donde el método inmunológico es un radioinmunoensayo (RIA).
25. El método de la reivindicación 24, en donde el método inmunológico es un ensayo RIA y el método comprende adicionalmente:
- a) marcar detectablemente las células antes de producir el lisato de células, en donde la marcación se hace bajo condiciones conducentes a marcar conexina fosforilada,
 - b) Poner en contacto el lisato de células con un anticuerpo que forma un complejo de ligado específico con la conexina,
 - c) Separar el complejo ligado del lisado de células marcado detectablemente; y
 - d) Detectar la conexina marcada y fosforilada como indicativo adicional del compuesto modulador de la unión de espacios.

26. El método de la reivindicación 25, en donde el anticuerpo es un anticuerpo anti-conexina.
27. El método de las reivindicaciones 25-26, en donde la etapa de detección comprende adicionalmente llevar a cabo un ensayo de immunoblot Western.
28. El método de las reivindicaciones 25-27, en donde el marcado detectable es fosforoso radioactivo.
29. El método de las reivindicaciones 15-29, en donde el método es llevado a cabo en un formato de tamizado de alta salida o ultra alta salida.
30. El método de las reivindicaciones 1-30. en donde el compuesto facilita la fosforilación del Cx43 en la región de terminal C intracelular.
31. El método de las reivindicaciones 1-30. en donde el compuesto facilita la desfosforilación del Cx43 en la región de terminal C

32. El método de la reivindicación 31, en donde el sitio de fosforilación es un residuo de tirosina.
33. El método de la reivindicación 32, en donde el sitio de fosforilación es un residuo de serina.
34. Un método para tamizar o escoger compuestos candidatos que modulan la función del hemicanal, el método comprende:
- 1) Cultivar una población de células, un tejido o un órgano tal como aquellos del corazón o de los músculos,
 - 2) estresar las células, el tejido u órganos preferiblemente por eliminación de oxígeno o inhibición metabólica tal como por medio de agregar un derivado de glucosa,
 - 3) Agregar un compuesto modulador del hemicanal conocido o candidato representado por las formula I o II.

- 4) Agregar un reportero detectable tal como un compuesto fluorescente, quimiolumincente, o fosforescente tal como una tinta fluorescente como la calceína y compuestos relacionados,
 - 5) Detectar un cambio en la toma del reportero detectable en las células, tejidos u órgano con relación a un control adecuado;
 - 6) Medir opcionalmente el cambio como indicativo de un compuesto que modula la función del hemicanal.
35. Un método para tamizar o escoger compuestos candidatos que modulan la función hemicanal, el método comprende:
- 1) Cultivar una población de células, un tejido o un órgano como aquellos del corazón o de los músculos,
 - 2) Cargar las células, el tejido u órganos con un reportero detectable tal como un compuesto fluorescente, quimiolumincente, o

fosforescente tal como una tinta, como la calceína o compuestos relacionados,

- 3) estimar el volumen de las células, tejidos u órgano por medio de detectar y cuantificar la señal del reportero detectable,
- 4) Agregar un compuesto modulador conocido o candidato del hemicanal representado por las formula I o II.
- 5) Someter a esfuerzo las células, tejido u órgano preferiblemente por privarlo de oxígeno o inhibición metabólica de modo tal como por medio de agregar un derivado de glucosa,
- 6) Detectar un cambio en el volumen de la célula en relación a un control adecuado;
- 7) Medir opcionalmente el cambio como indicativo de un compuesto que modula la función del hemicanal y opcionalmente la función de la unión de espacio.

36. Un método de citoproteger tejido o un órgano de un mamífero en necesidad de tal tratamiento, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de los compuestos representados por formula I o II.
37. El método de la reivindicación 36, en donde el método comprende adicionalmente exponer el tejido u órgano del mamífero a las condiciones isquémicas.
38. El método de la reivindicación 37, en donde el órgano al ser citoprotegido esta asociado con una cápsula fibrosa o hueso.
39. El método de la reivindicación 38, en donde el órgano es el corazón, riñón, cerebro, medula espinal o medula ósea.
40. El método de la reivindicación 39, en donde el corazón ha sido sometido a un infarto y la

isquemia esta asociada con hinchamiento de las células miocárdiales.

41. El método de la reivindicación 40. en donde el compuesto es Ac-D-Tyr-D-Pro-D-4Hyp-Gly-D-Ala-Gly-NH₂ (compuesto 1) o (Ac-Gly-Asn-Tyr-NH₂) compuesto 2.
42. Un método para impedir o tratar el daño por repercusión en un mamífero, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de los compuestos representados por formula I o II.
43. El método de la reivindicación 42, en donde el método comprende adicionalmente exponer el corazón del mamífero a condiciones de infarto y establecer la perfusión coronaria.
44. El método de la reivindicación 43, en donde el método comprende adicionalmente administrar un agente trombolítico o suministrando

angioplastia coronaria para facilitar la perfusión coronaria en el corazón infartado.

45. El método de la reivindicación 44, en donde el compuesto es Ac-D-Tyr-D-Pro-D-4Hyp-Gly-D-Ala-Gly-NH₂ (compuesto 1) o (Ac-Gly-Asn-Tyr-NH₂) compuesto 2.

415

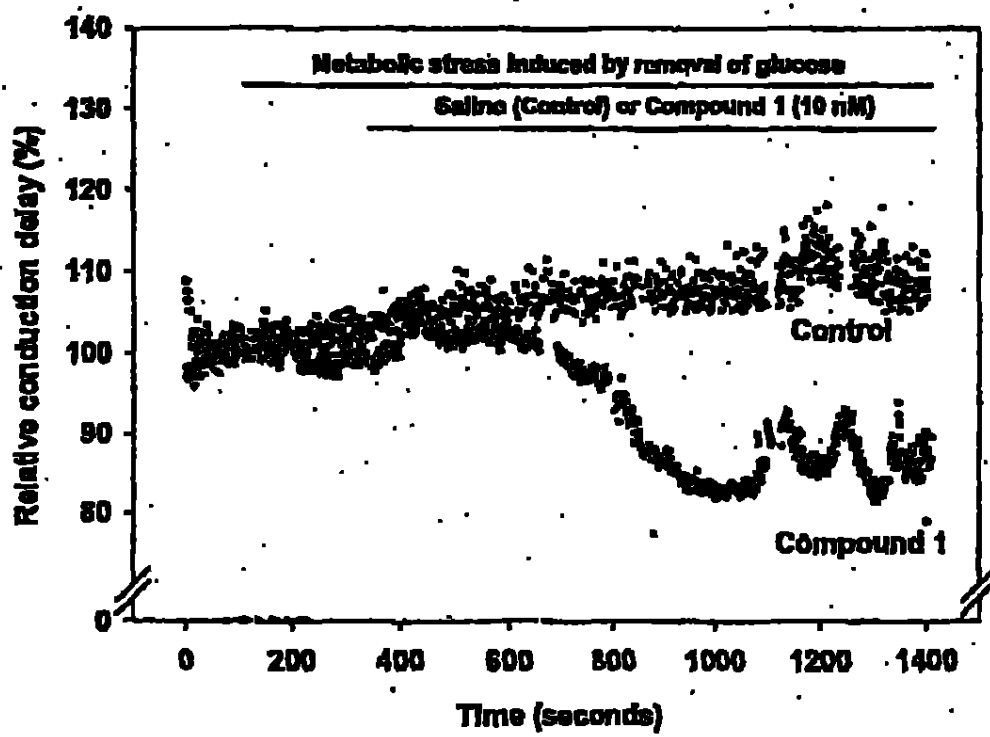


Figure 2

nM 0 1 10 50 100
Compound 1



Figure 3A

← Cx 43 fragment

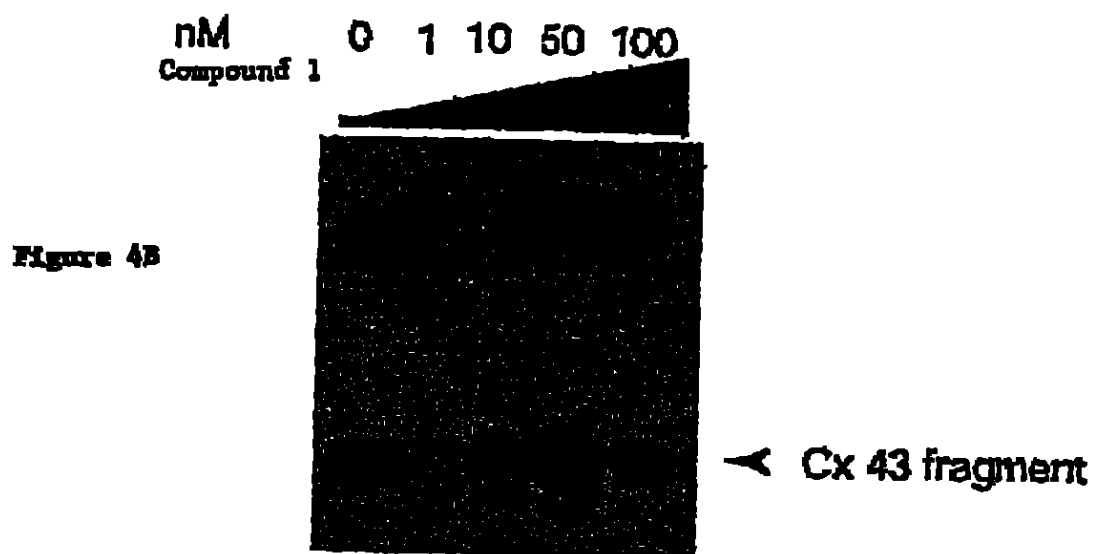
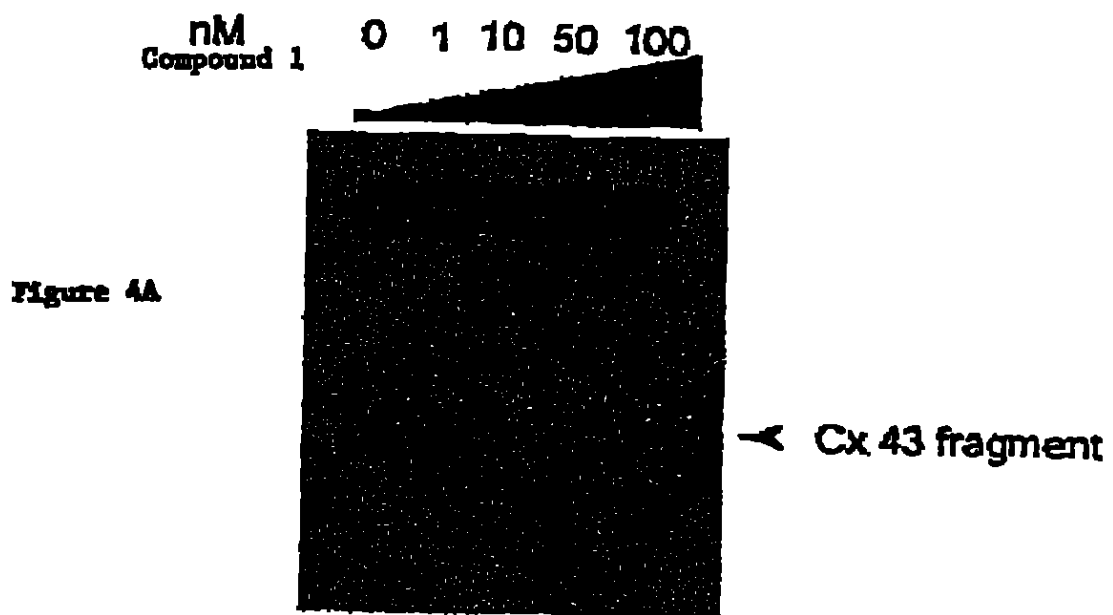
nM Compound 1 Compound 2
0 1 10 50 100 0 1 10 50 100



Figure 3B

← Cx 43 fragment

417



418

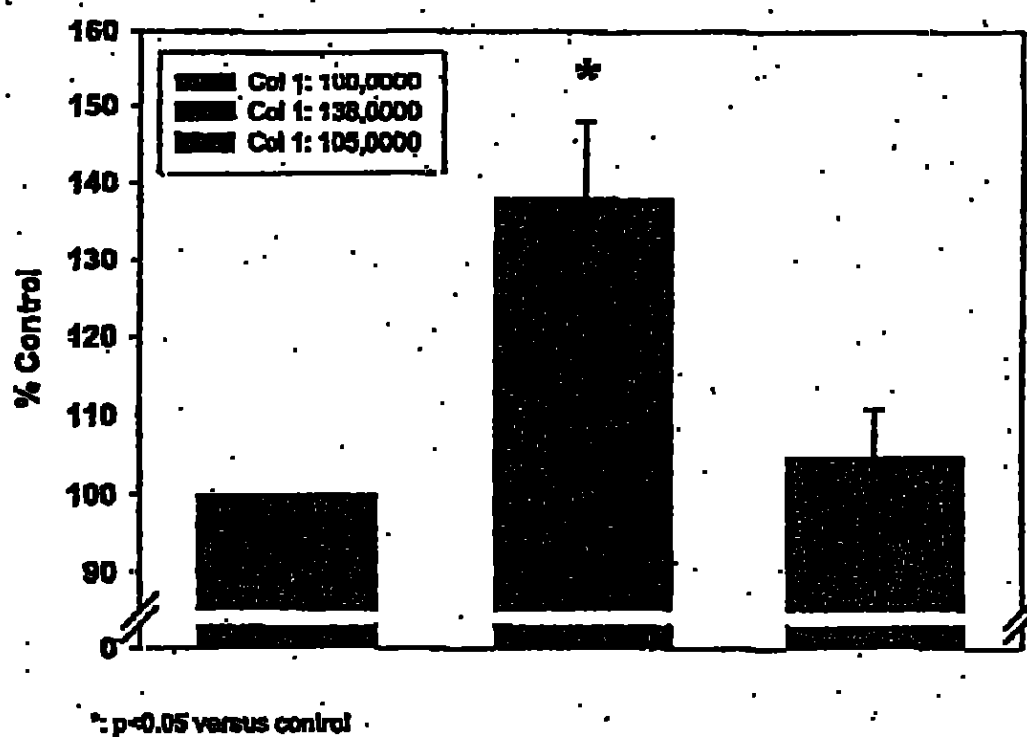


Figure 5

419

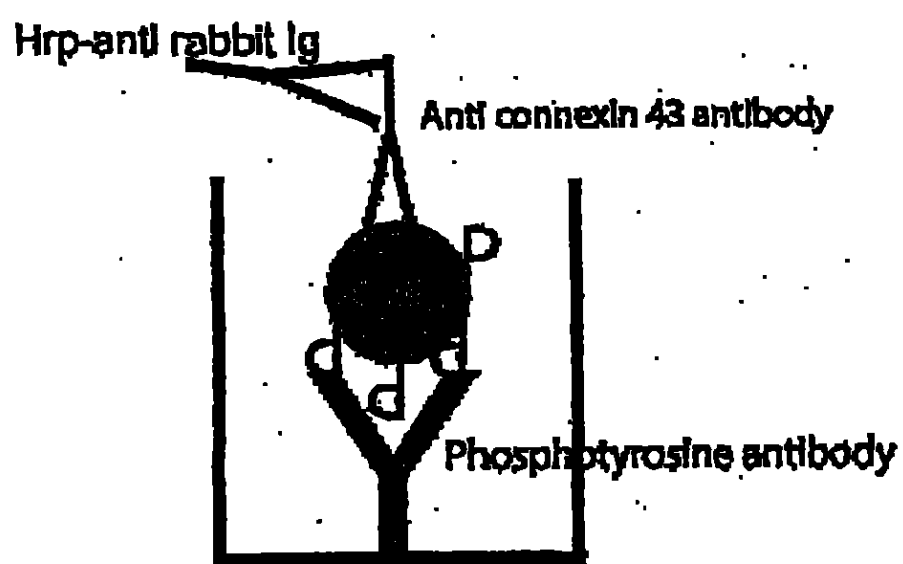


Figure 6A

420

7/14

ELISA of phosphorylated Cx43 at Tyr-P in HeLa cells

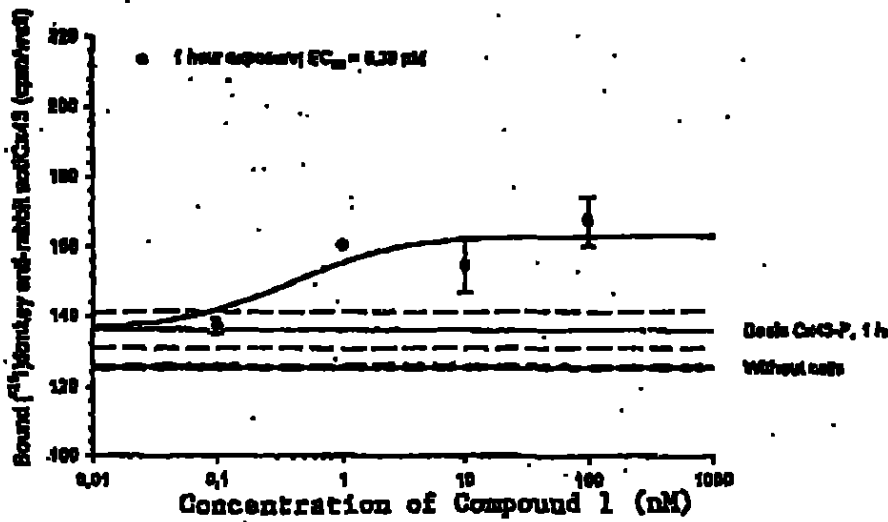


Figure 6B

ELISA of phosphorylated Cx43 at Tyr-P in CHO cells

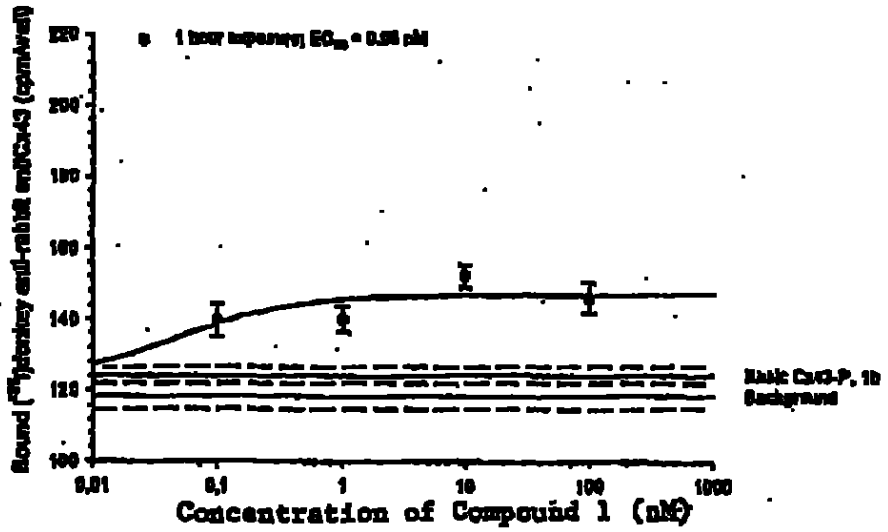


Figure 6C

421



Fig. 7A



Fig. 7B



Fig. 7C

422

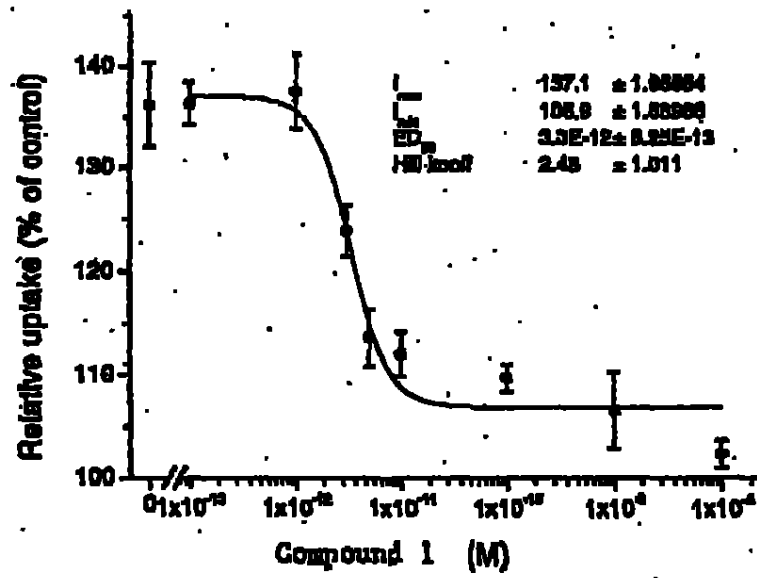


Fig. 8

423

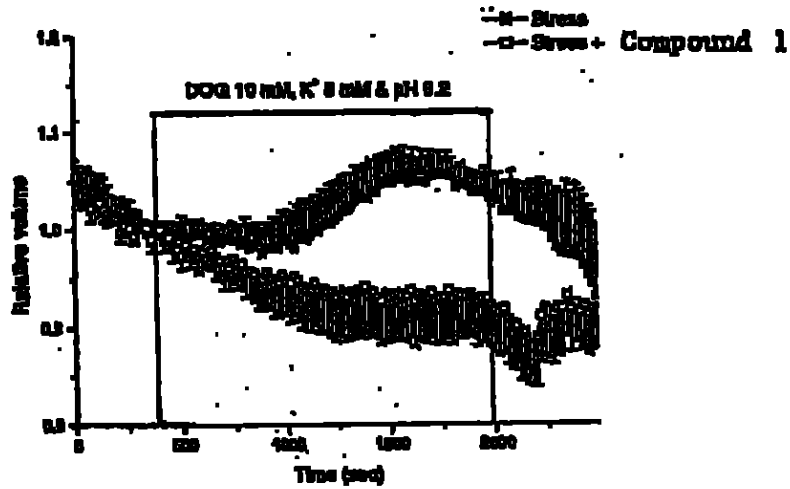


Fig. 9A

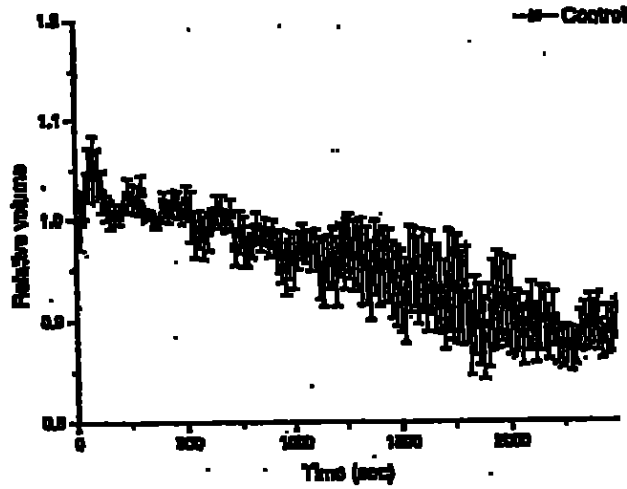


Fig. 9B

424

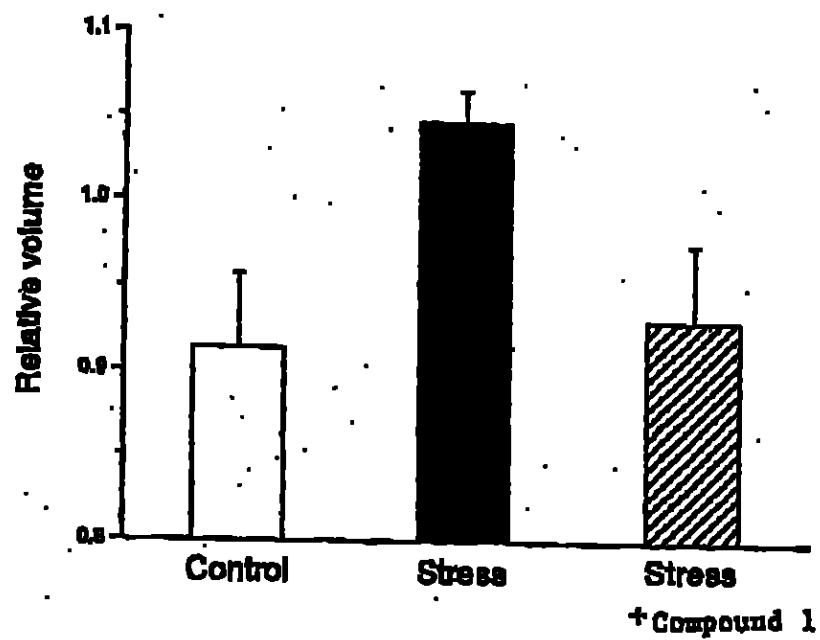


Fig. 10

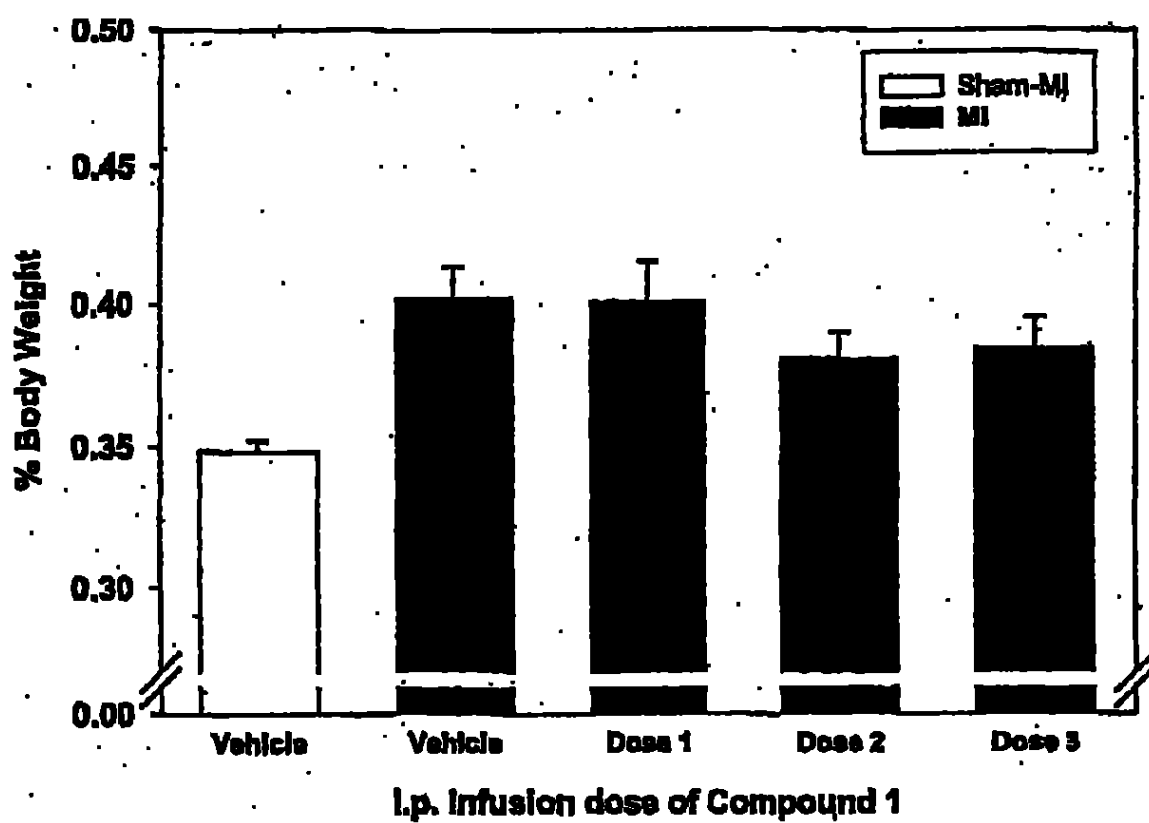
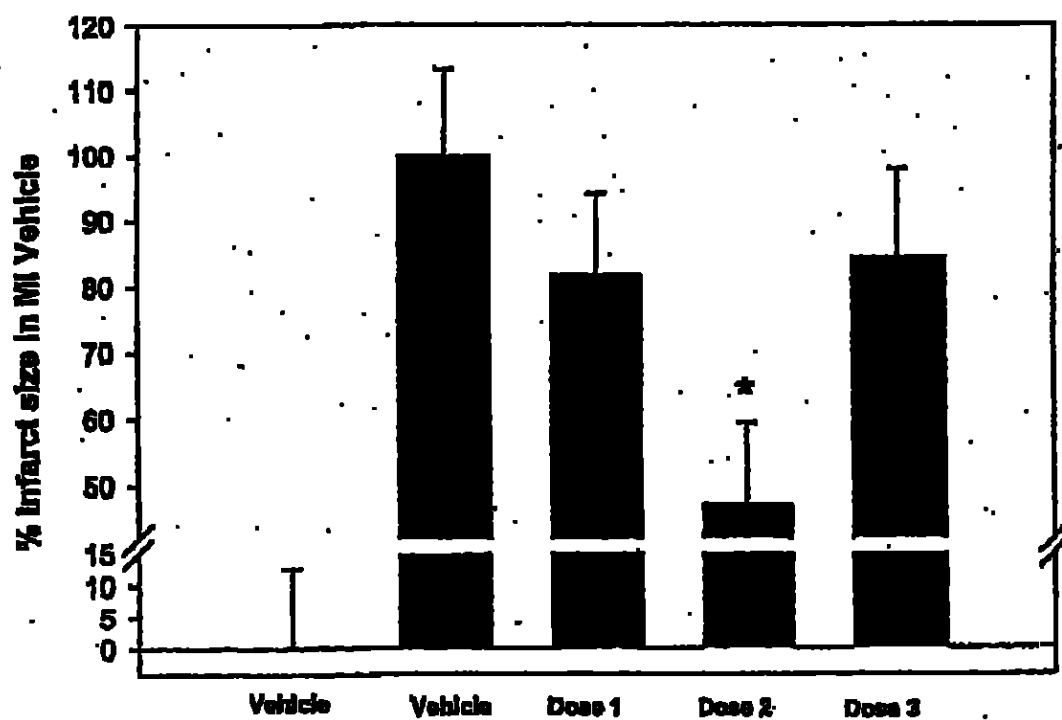


Fig. 11

426



*: $p < 0.05$ versus MI Vehicle

Fig. 12

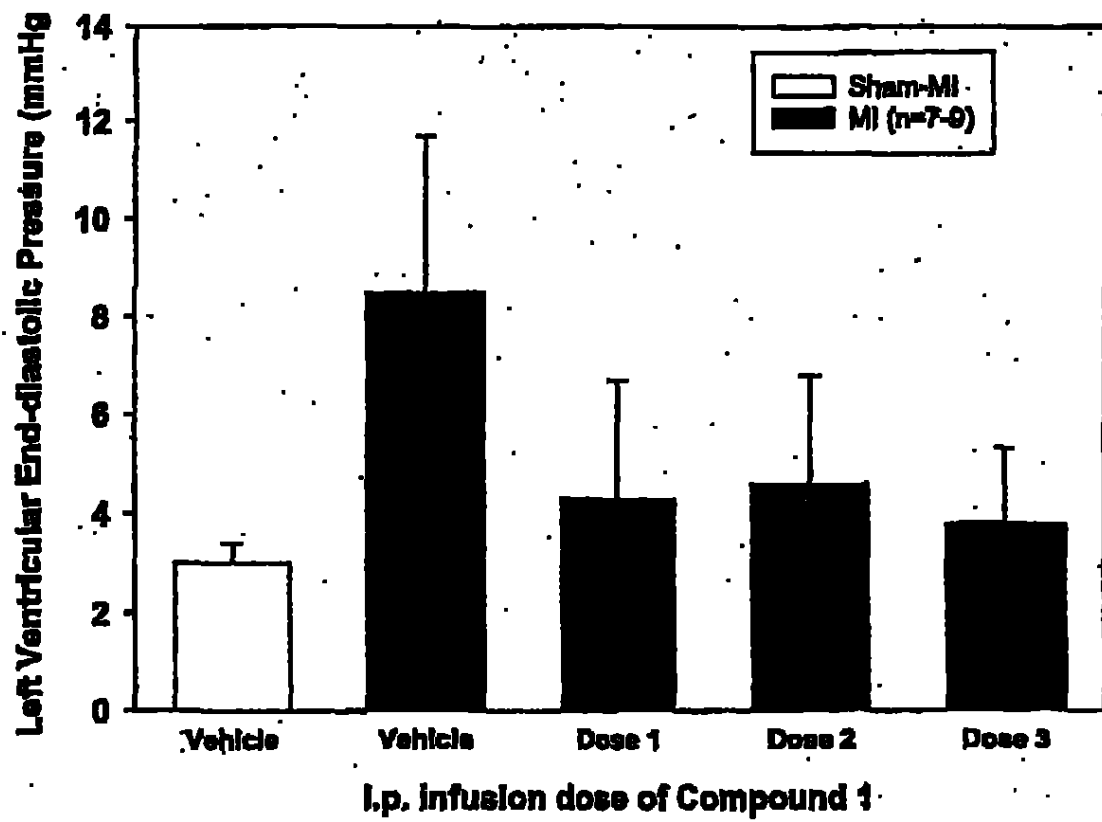


Fig. 13

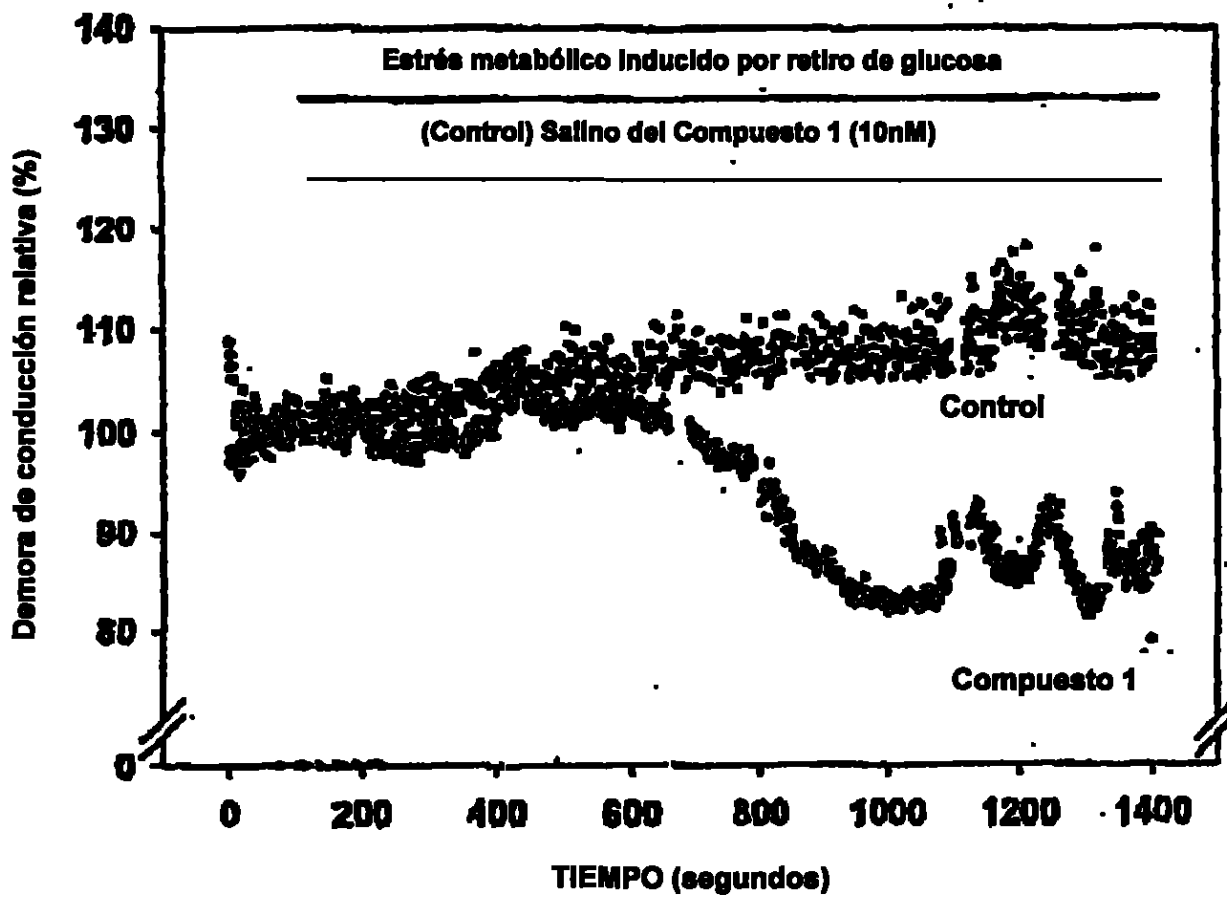
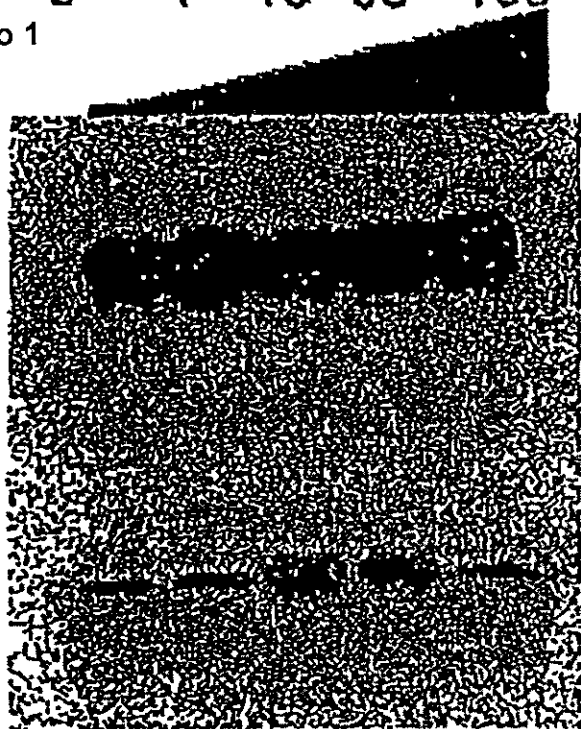


Figura 2

430

nM 0 1 10 50 100
Compuesto 1

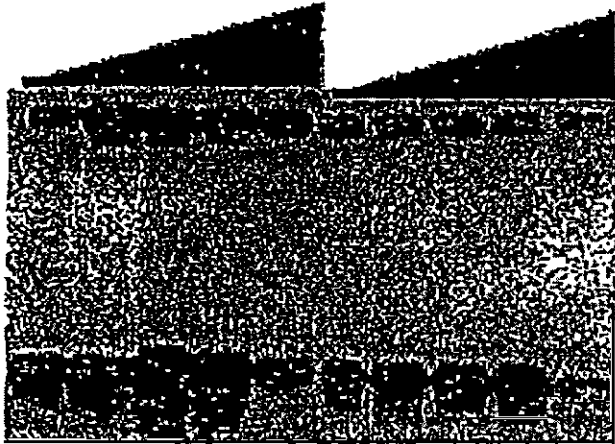


Fragmento Cx43

Figura 3A

431

nm/ Compuesto 1 Compuesto 2
0 1 10 50 100 0 1 10 50 100



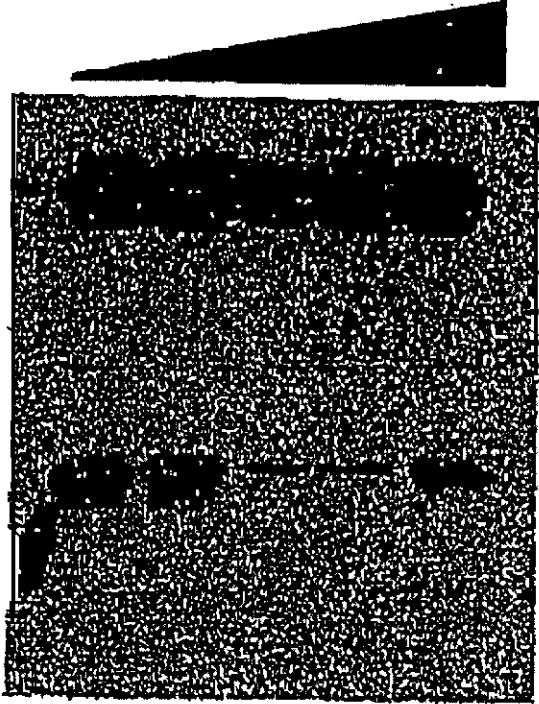
Fragmento Cx43

Figura 3B

432

nM
Compuesto 1

0 1 10 50 100



Fragmento Cx43

Figura 4A

433

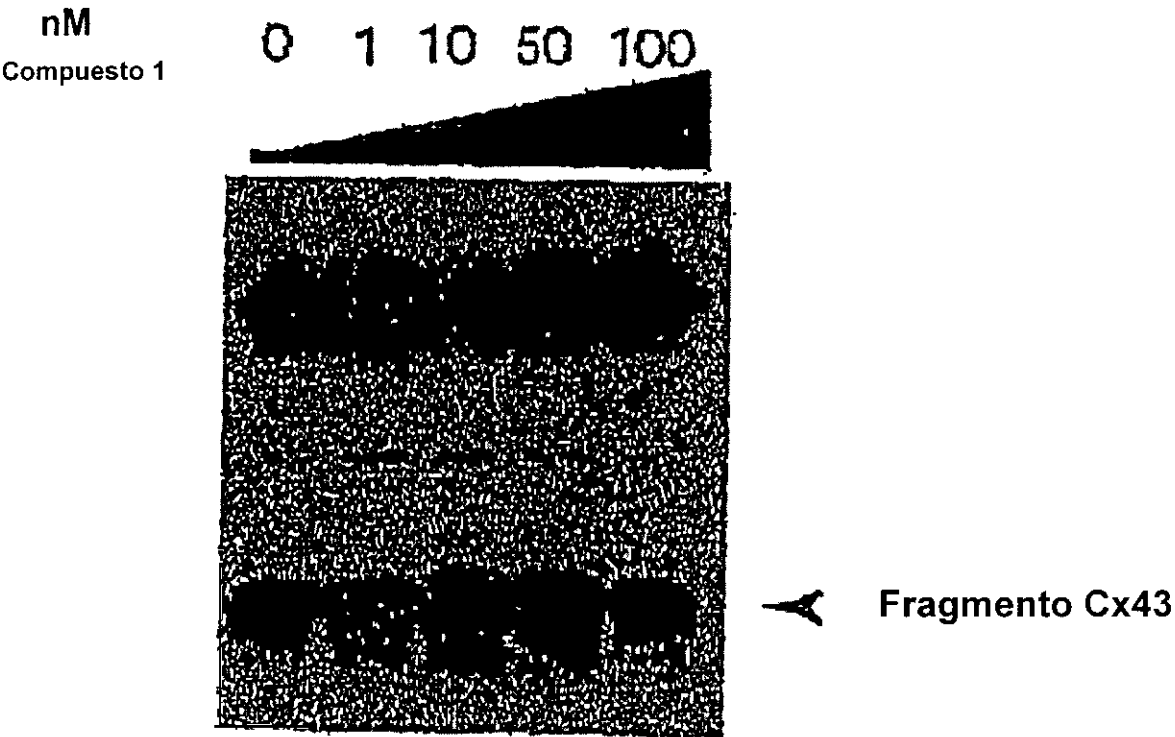


Figura 4B

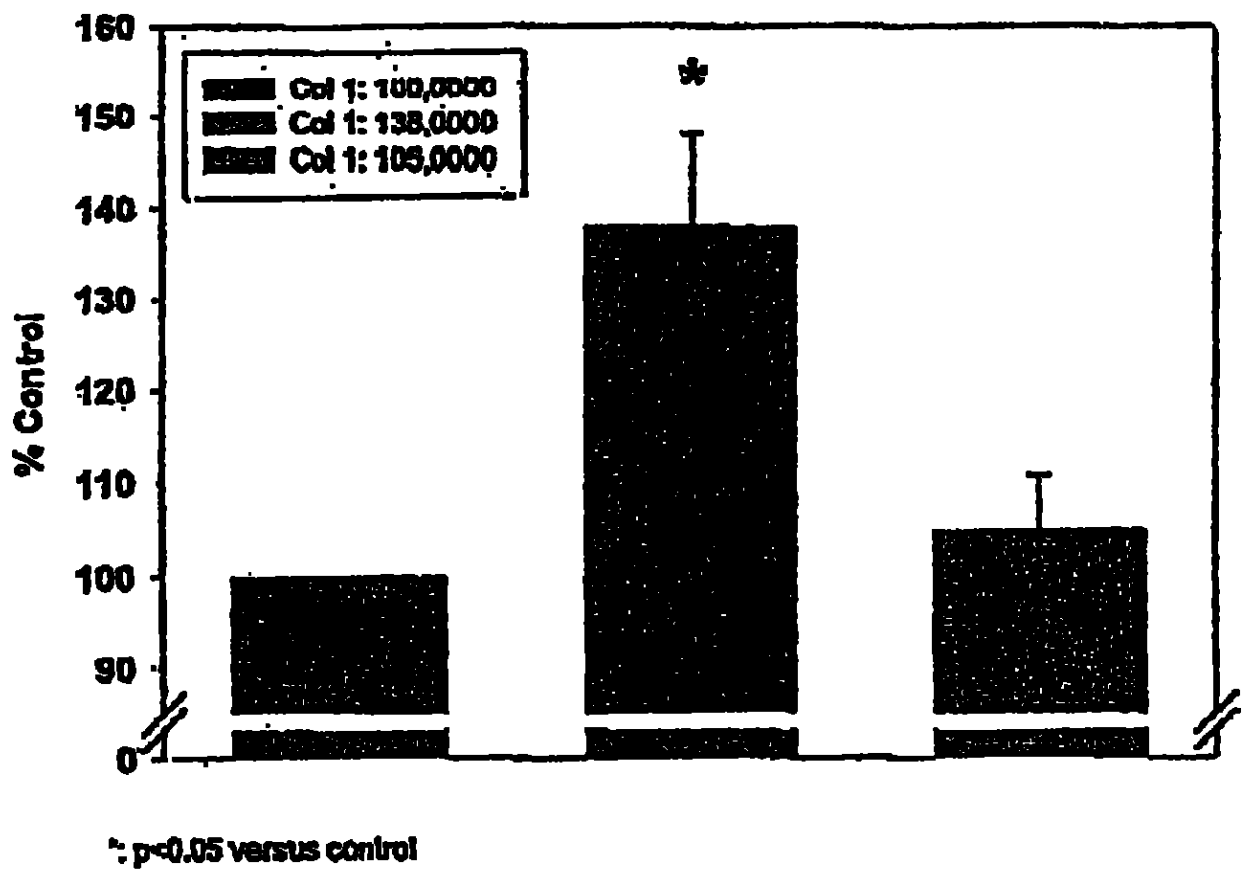


Figura 5

Hrp- Inmunoglobulinas (Ig) anti-conejo

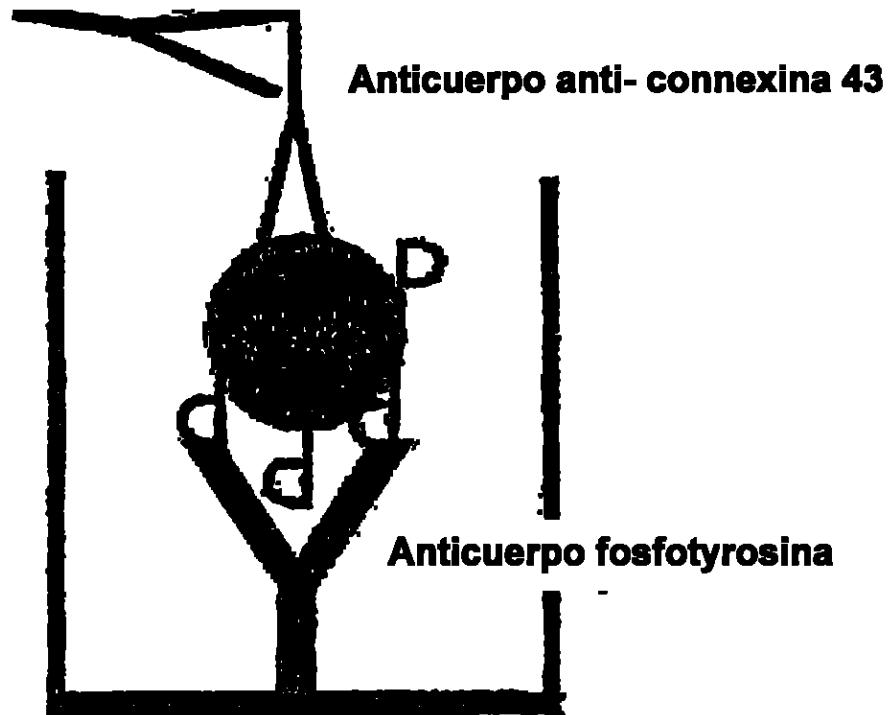


Figura 6A

436

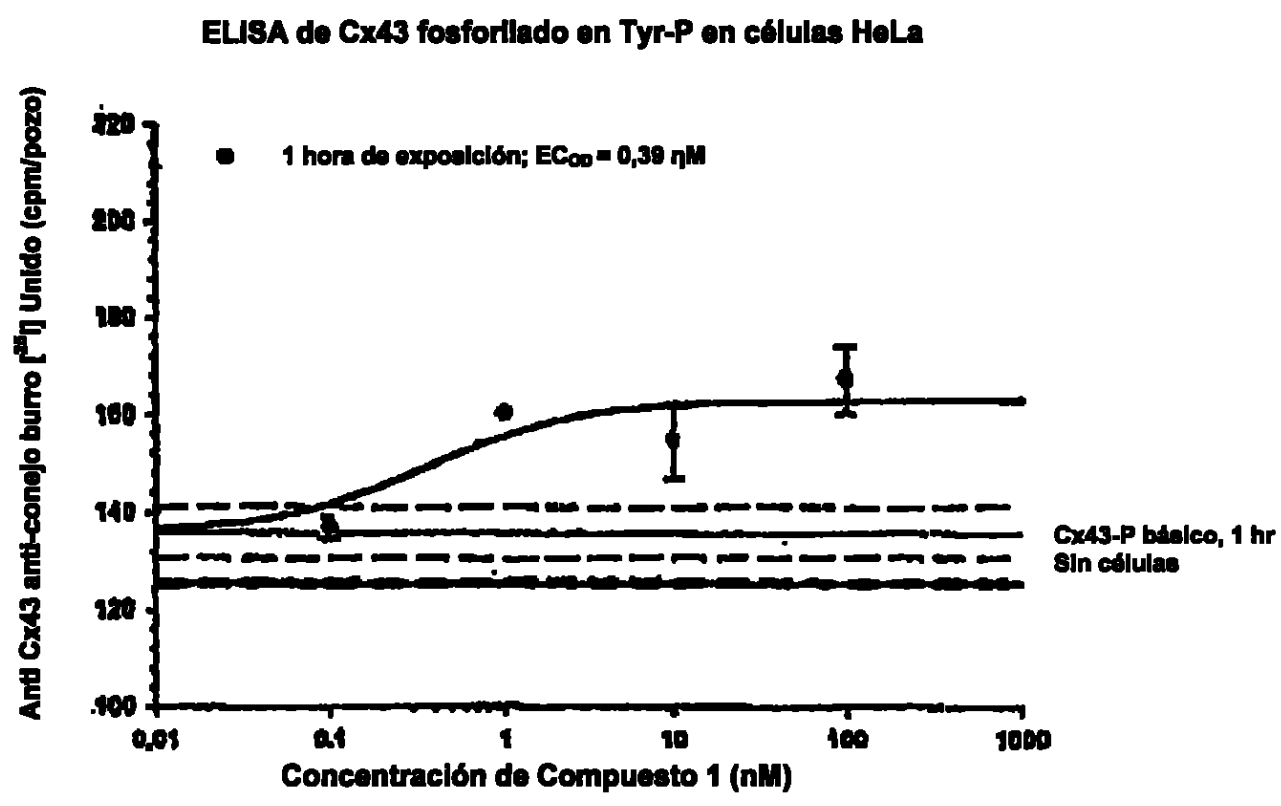


Figura 6B

437

ELISA de Cx43 fosforilado en Tyr-P en células CHO

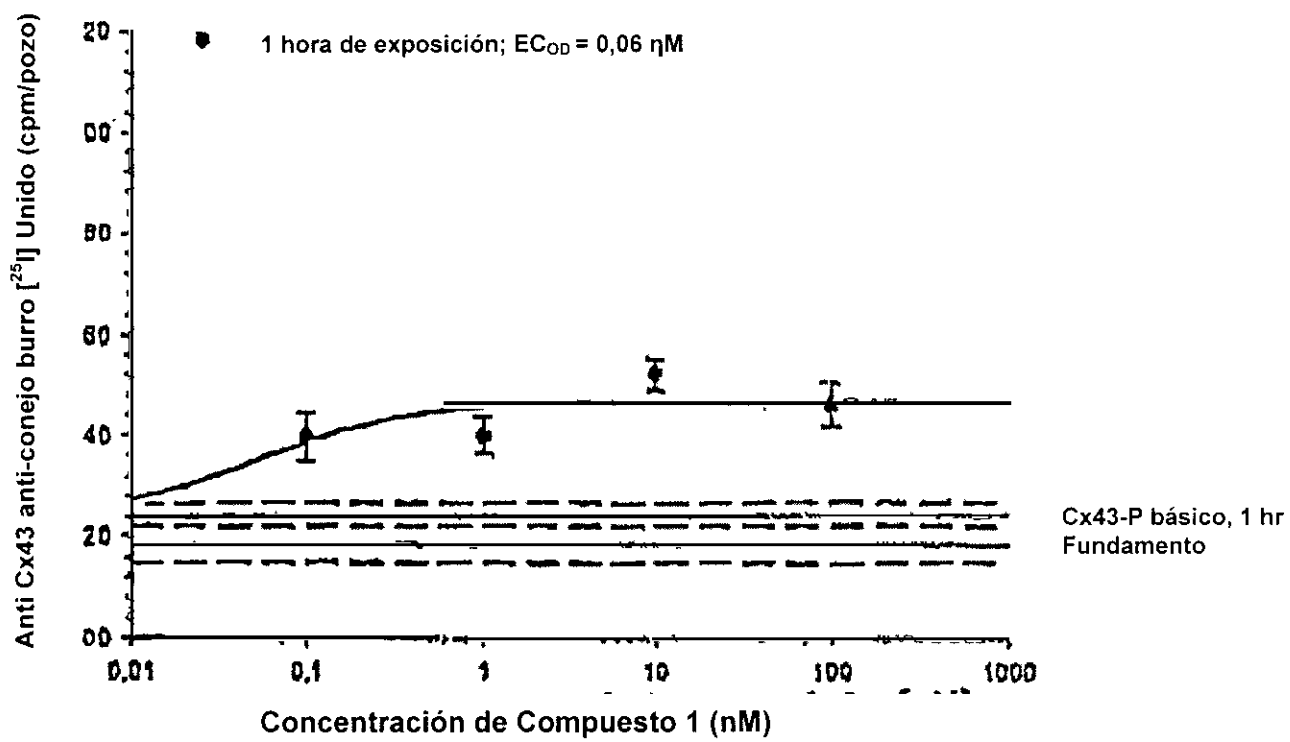


Figura 6C



Fig. 7A



Fig. 7B



Fig. 7C

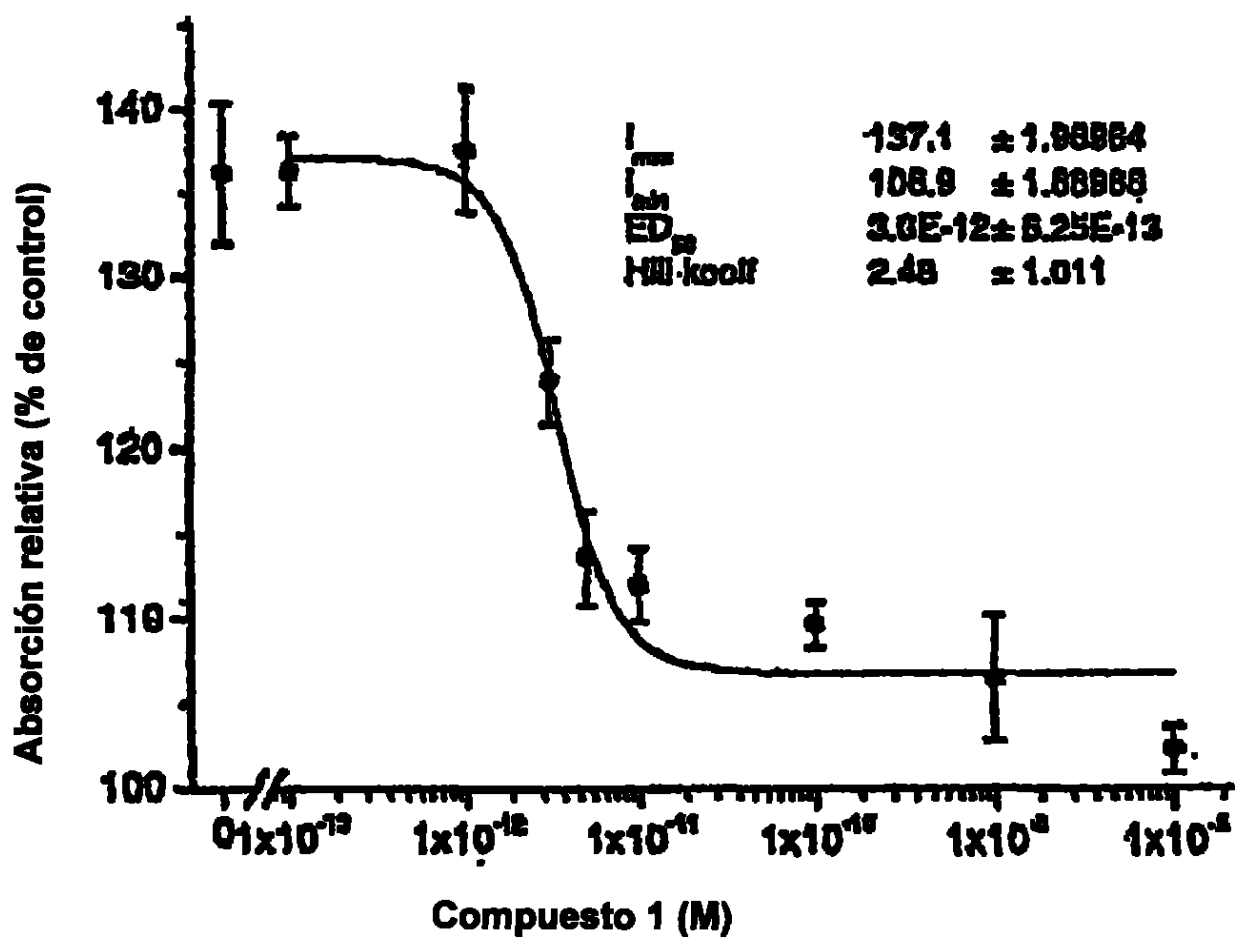


Figura 8

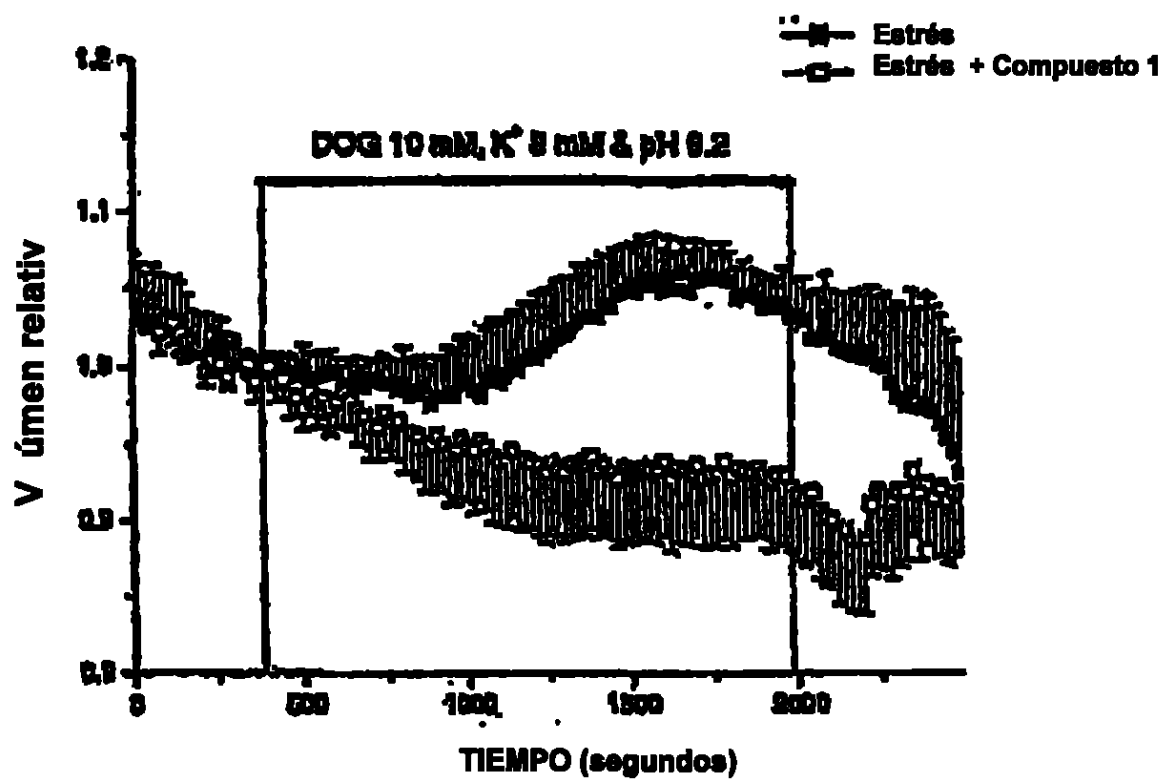


Figura 9A

441

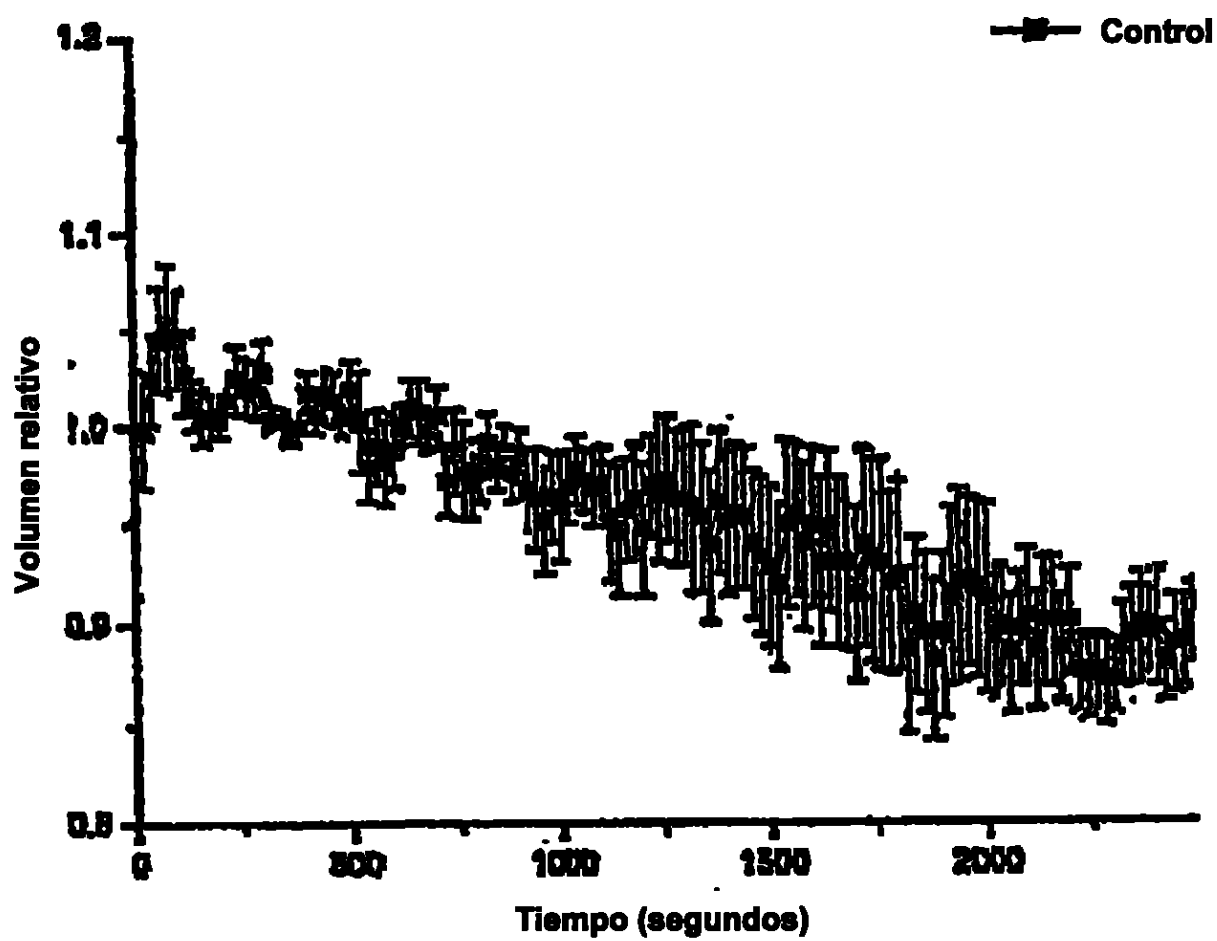


Figura 9B

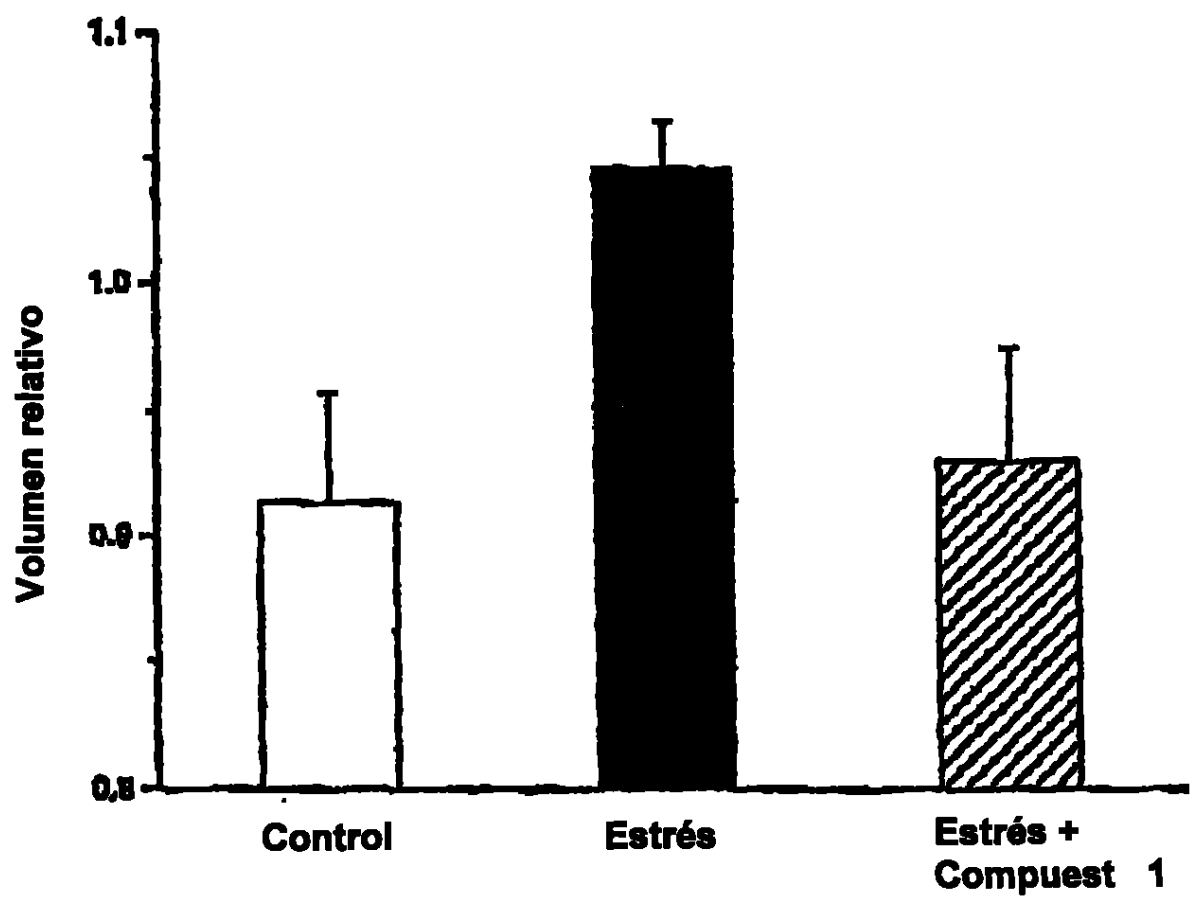


Figura 10

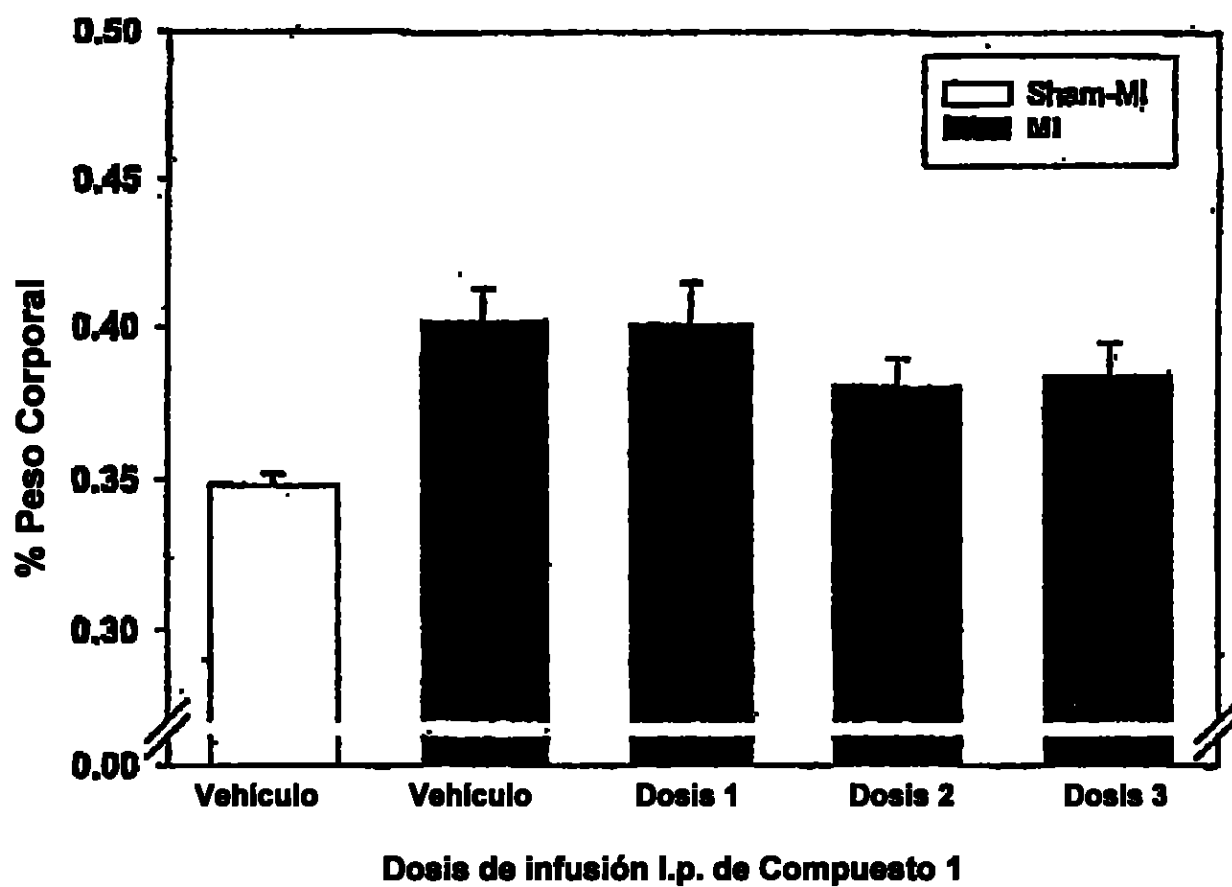
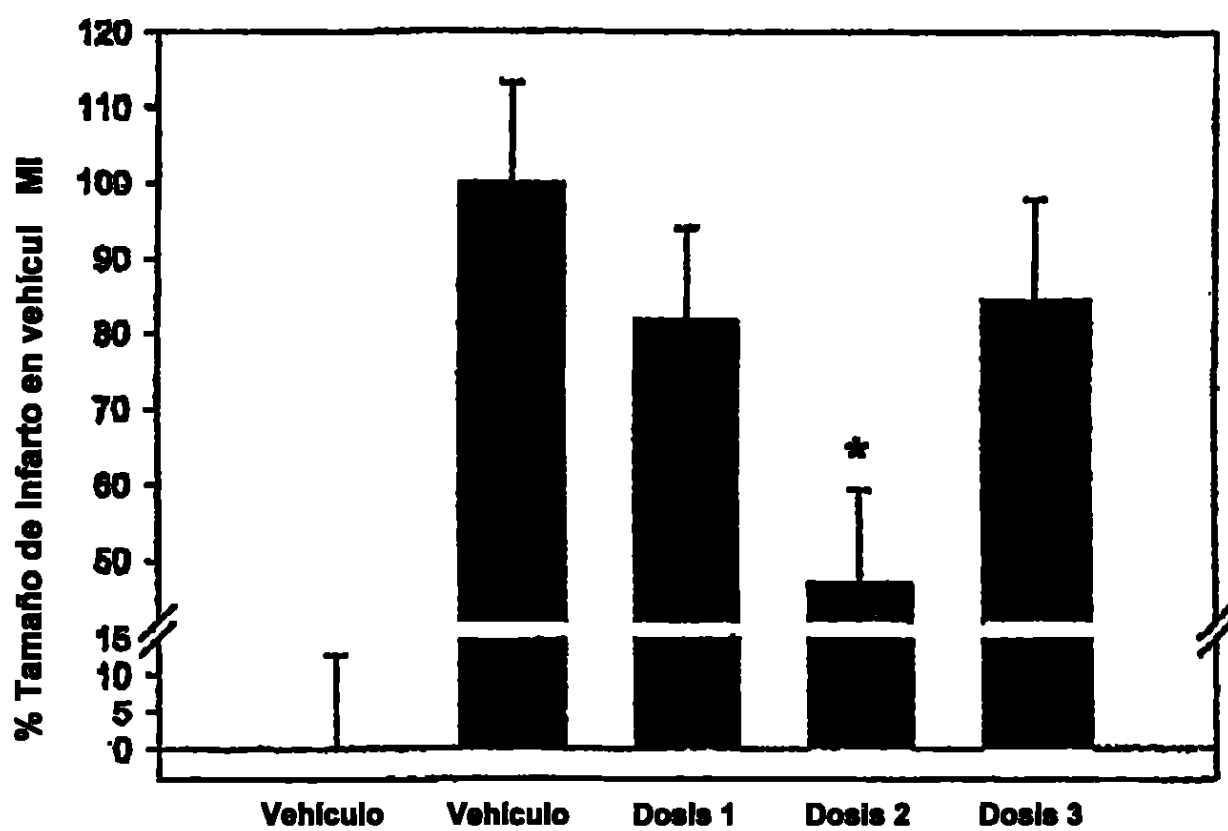


Figura 11



* : $p < 0.05$ versus Vehículo MI

Figura 12

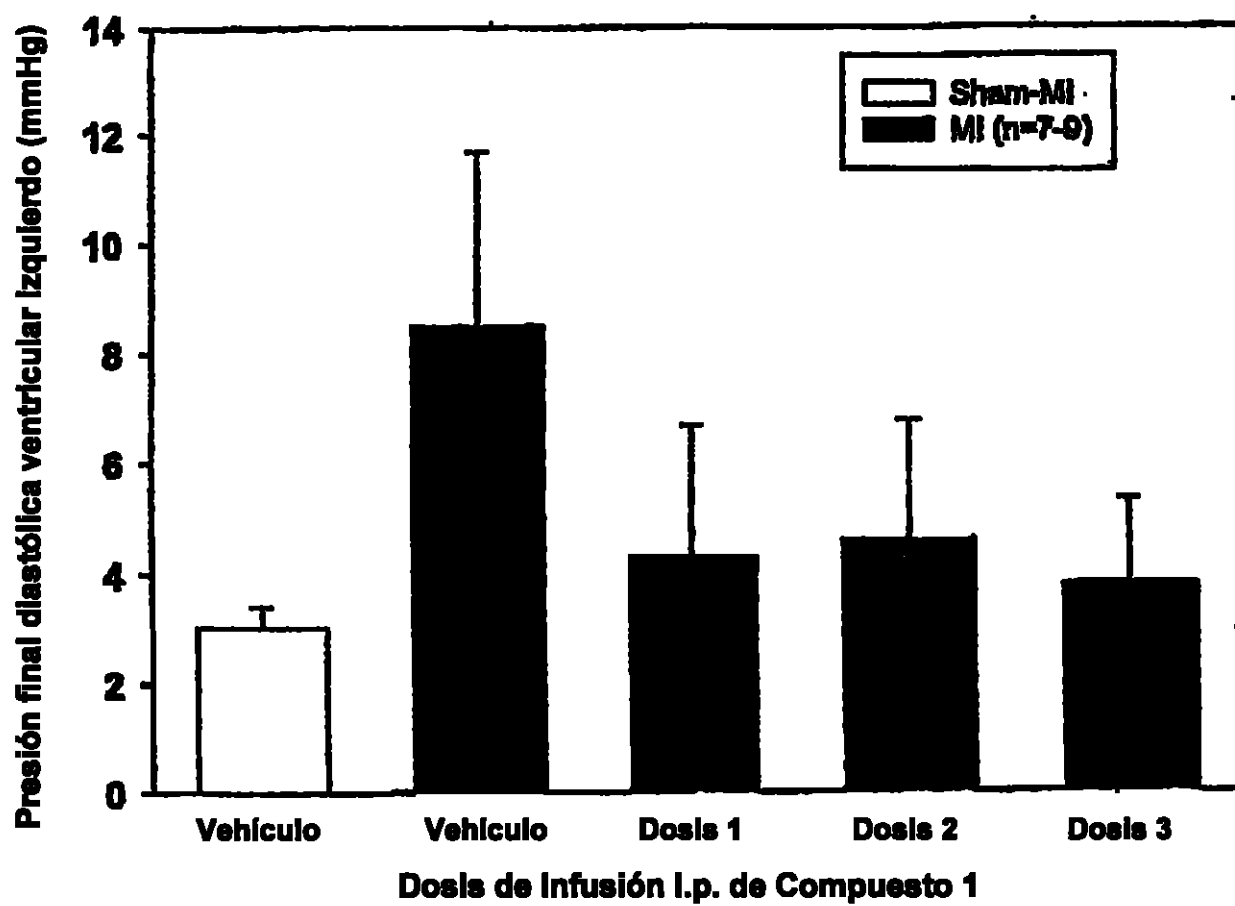


Figura 13

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO.
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	04-83750
	Solicitud internacional	PCT/DK03/00056
	Fecha limite de inicio en fase nacional	29/08/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1219
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en el asunto, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y comercio, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo dispone el artículo 40 de la referida Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C, 09 NOV. 2005


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202028

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia