

Industria y
SUPERINTE

DELEGATURA DE PROF

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-063781- -00000-0000

Fecha: 2013-04-02 16:54:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35 36

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-127727- -00010-0000

Fecha: 2013-04-02 16:54:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 35 36

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ INHIBIDOR DE MMP-2 Y/O MMP-9

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD

DOMICILIO _____ TOKYO, JAPON

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 d e Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-063781- -00000-0000

Fecha: 2013-04-02 16:54:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35/36

DIRECCIÓN DE NUEVA
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FU

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-127727- -00010-0000

Fecha: 2013-04-02 16:54:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 35/36

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro

☐

Pequeña

☐

Mediana

☐

Otra

☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	9, kanda Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535	Tokyo,
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

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

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación

C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

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

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 10.127.727
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-0029723 Fecha: 2013/04/01

6. Anexos

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

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$

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

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

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

253

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 10.127.727. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 14 de octubre de 2010 y la prioridad que allí se reivindica el 14 de marzo de 2008.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 10.127.727

DESCRIPCION

INHIBIDOR DE MMP-2 Y/O MMP-9

CAMPO TECNICO

La presente invención se refiere a una metaloproteasa de matriz (en adelante "MMP")-2 y/o un inhibidor de la MMP-9.

Antecedentes de la técnica

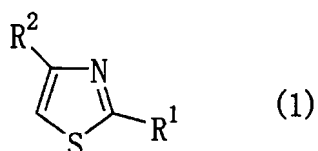
"Metaloproteasa matriz" es un término colectivo para las enzimas degradadoras de la matriz extracelular, que contiene un ion de zinc (II) en su sitio activo. El recambio de la matriz extracelular está controlado principalmente por el equilibrio entre las MMPs y un inhibidor de tejido de metaloproteasa (TIMP) específico para las MMPs.

Las MMPs están compuestas por diez o más especies enzimáticas, tales como colagenasa (MMP-1 y MMP-8), estromelisina (MMP-3), gelatinasa (MMP-2 y MMP-9), etc., y son producidas en muchos tipos de células.

Entre las MMPs, es sabido que el grupo de las gelatinasas (MMP-2 y MMP-9) no sólo posee actividad degradadora de la gelatina, sino también digiere el colágeno de tipo IV, la fibronectina, la vitronectina, etc.

Sin embargo, preparaciones farmacéuticas altamente seguras que inhiben MMP-2 y/o MMP-9 y que son eficaces en el tratamiento de enfermedades causadas por estas MMPs, todavía no han sido lanzadas al mercado.

Es sabido que los derivados de tiazol representados por la fórmula:



en la cual R¹ representa un grupo fenilo que puede tener entre 1 y 3 grupos alcoxi inferior como sustituyentes en el anillo de fenilo, y R² representa un grupo piridilo que puede tener entre 1 y 3 grupos carboxilo como sustituyentes en el anillo de piridina, o sus sales, poseen acción inhibitoria contra la producción de superóxido (O₂), la producción de citoquinas y la adherencia de las células, además de una acción beneficiosa en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (por ejemplo, la Publicación de Patente de Invención Japonesa No Examinada No. H5-51318, la Publicación de Patente de Invención Japonesa No Examinada H10-152437, la Publicación de Patente de Invención Japonesa No Examinada No. 2003-104890, etc.).

Sin embargo, actualmente se desconoce por completo que los derivados de tiazol representados por la fórmula (1) anterior o sus sales ejerzan una actividad inhibitoria de MMP-2 y/o MMP-9 que sea completamente diferente de las actividades farmacológicas enumeradas anteriormente.

Descripción de la invención

Problemas a ser resueltos en el invento

Un objeto de la presente invención es brindar una preparación farmacéutica eficaz y altamente segura para la enfermedad causada por MMP-2 y/o MMP-9.

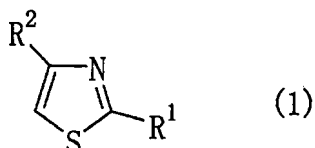
Medios para resolver los problemas

5/10/6

Los inventores de la presente llevaron a cabo una extensa investigación para lograr el objeto anterior, y hallaron que los derivados de tiazol, que según se divulga en las publicaciones de patente anteriores poseen actividad inhibitoria de la producción de O_2^- , actividad inhibitoria de la producción de citoquinas, actividad inhibitoria de la adherencia y actividad para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, también poseen actividad inhibitoria de MMP-2 y/o MMP-9, la cual no es esperada por el experto en el técnica de las actividades farmacológicas enumeradas anteriormente. La presente invención se ha logrado en base a dichos hallazgos.

La presente invención brinda un inhibidor de MMP-2 y/o MMP-9 de acuerdo con los siguientes ítems 1 a 4.

Ítem 1. Un inhibidor de MMP-2 y/o MMP-9 que comprende, como ingrediente activo, al menos un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por derivados de tiazol representados por la Fórmula (1):



en la cual R¹ representa un grupo fenilo que puede tener entre 1 y 3 grupos alcoxi inferior como sustituyentes en el anillo de fenilo, y R² representa un grupo piridilo que puede tener entre 1 y 3 grupos carboxilo como sustituyentes en el anillo de piridina, y sales del mismo.

Ítem 2. El inhibidor de MMP-2 y/o MMP-9 de acuerdo con el ítem 1, donde el derivado de tiazol es ácido 6-[2-(3,4-

6
11
2

dietoxifenil)thiazol-4-il]piridina-2-carboxílico o una sal de éste.

Ítem 3. El inhibidor de MMP-2 y/o MMP-9 de acuerdo con el ítem 1 ó 2, para uso en el tratamiento de la fibrosis.

Ítem 4. El inhibidor de MMP-2 y/o MMP-9 de acuerdo con el ítem 1 ó 2, para uso en el tratamiento de enfisema pulmonar.

Los derivados de thiazol representados por la Fórmula (1) de la presente invención son compuestos conocidos, que se pueden producir, por ejemplo, a través del método que se divulga en la Publicación de Patente de Invención Japonesa No Examinada No. H5-51318.

Los ejemplos específicos de los grupos que se muestran en la Fórmula (1) son, respectivamente, los siguientes.

Los ejemplos de grupos fenilo que pueden tener entre 1 y 3 grupos alcoxi inferior como sustituyentes en el anillo de fenilo incluyen grupos fenilo que pueden tener entre 1 y 3 grupos alcoxi de cadena recta o ramificada que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono como sustituyentes en el anillo de fenilo, tales como fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 4-pentiloxifenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo, 4-hexiloxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3-propoxi-4-metoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3,4-dipentiloxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3-metoxi-4-etoxifenilo, y similares.

Los ejemplos de grupos piridilo que pueden tener entre 1 y 3 grupos carboxilo como sustituyentes en el anillo de piridina incluyen piridilo, 2-carboxipiridilo, 3-carboxipiridilo, 4-carboxipiridilo, 2,3-dicarboxilpiridilo,

3,4-dicarboxilpiridilo, 2,4-dicarboxilpiridilo, 3,5-dicarboxilpiridilo, 3,6-dicarboxilpiridilo, 2,6-dicarboxilpiridilo, 2,4,6-tricarboxilpiridilo, y similares.

Entre los derivados de tiazol representados por la Fórmula (1) de la presente invención, los compuestos que tienen un grupo básico reaccionan fácilmente con un ácido farmacológicamente aceptable habitual para formar una sal. Los ejemplos de dichos ácidos incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídricos y similares; y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido etanosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido benzoico y similares.

Entre los derivados de tiazol representados por la Fórmula (1) de la presente invención, los compuestos que tienen un grupo ácido reaccionan fácilmente con un compuesto básico farmacéuticamente aceptable para formar una sal. Los ejemplos de dichos compuestos básicos incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y similares.

Los derivados tiazol de la presente invención tienen isómeros ópticos.

Los compuestos representados por la Fórmula (1) se utilizan habitualmente en la forma de una preparación farmacéutica general. Dicha preparación farmacéutica se puede preparar con diluyentes o excipientes comúnmente utilizados, tales como cargas, diluyentes, aglutinantes, humectantes, desintegrantes, surfactantes, lubricantes y similares.

La preparación farmacéutica puede presentar varias formas, según el fin del tratamiento. Los ejemplos típicos de dichas formas incluyen comprimidos, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (soluciones, suspensiones, etc.), inhalaciones, y similares.

Para obtener una preparación farmacéutica en forma de comprimido, se pueden utilizar varios tipos de portadores que son conocidos en el técnica. Los ejemplos de dichos portadores incluyen excipientes, tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido salicílico, y similares; aglutinantes, tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidonas y similares; desintegrantes, tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, laminaran en polvo, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, lauril sulfato de sodio, monoglicérido del ácido esteárico, almidón, lactosa, y similares; inhibidores de la desintegración, tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao, aceite hidrogenado, y similares; promotores de la absorción, tales como base de amonio cuaternario, lauril sulfato de sodio, y similares; humectantes, tales como glicerol, almidón, y similares; absorbentes, tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita, sílice coloidal, y similares; y lubricantes, tales como talco purificado, estearato, ácido bórico en polvo,

polietilenglicoles, y similares. Los comprimidos también pueden estar recubiertos, según sea necesario, por materiales de recubrimiento comunes para obtener, por ejemplo, comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina, comprimidos recubiertos entéricos, comprimidos recubiertos con una película, o comprimidos de doble capa o múltiples capas.

Para obtener una preparación farmacéutica en forma de píldora, se pueden emplear varios tipos de portadores que son conocidos en la técnica. Los ejemplos de portadores incluyen excipientes, tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín, talco, y similares; aglutinantes, tales como goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina, etanol, y similares; y desintegrantes, tales como laminaran, agar, y similares.

Para obtener una preparación farmacéutica en forma de supositorio, se pueden emplear varios tipos de portadores conocidos la técnica. Los ejemplos de portadores incluyen polietilenglicoles, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, y similares.

Las cápsulas se pueden preparar de acuerdo con un método conocido, mezclando el ingrediente activo habitual con varios tipos de portadores ejemplificados anteriormente, y colocando la mezcla en cápsulas de gelatina dura, cápsulas de elasticidad, etc.

Para obtener una preparación farmacéutica en forma de inyección, se prefiere que las soluciones, las emulsiones y las suspensiones se esterilicen y se tornen isotónicas con la

sangre. Para obtener preparaciones farmacéuticas que presentan dichas formas, se puede utilizar cualquier diluyente convencionalmente utilizado en la técnica. Los ejemplos de dichos diluyentes incluyen agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcoholes isoestearílicos polioxilados, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, y similares. En este caso, las preparaciones farmacéuticas pueden contener sal, glucosa o glicerol en una cantidad suficiente para convertir a las preparaciones resultantes en isotónicas. Además, también se pueden agregar solubilizantes habituales, buffers, agentes suavizantes, etc.

Además, también se pueden agregar, de ser necesario, colorantes, conservantes, saborizantes, aromatizantes, edulcorantes, etc., y otros fármacos, a las preparaciones farmacéuticas.

Las preparaciones para inhalación se pueden preparar de acuerdo con un método conocido. Específicamente, las preparaciones para inhalación se pueden preparar convirtiendo un ingrediente activo en una forma en polvo o una forma líquida, agregando el polvo o líquido obtenido a un propelente para inhalación y/o portador, y colocando la mezcla en un recipiente para inhalación adecuado. Cuando el ingrediente activo se presenta en forma de polvo, se utiliza un inhalador de polvo mecánico general. Cuando el ingrediente activo se presenta en forma líquida, se puede utilizar un inhalador, tal como un nebulizador, etc. Como propelentes para inhalación, se pueden utilizar inhalaciones conocidas. Los ejemplos incluyen fluorocarburos, tales como flon 11,

~~12~~
12

flon 12, flon 21, flon 22, flon 113, flon 114, flon 123, flon 142c, flon 134a, flon 227, flon C318, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, etc.; hidrocarburos, tales como propano, isobutano, n-butano, etc.; éteres, tales como éter dietílico, etc.; y gases comprimidos, tales como gas de nitrógeno, gas de dióxido de carbono, etc.

También se pueden agregar, convenientemente, surfactantes, aceites, condimentos, ciclodextrina o sus derivados, etc., convencionalmente utilizados a la preparación para inhalación de la presente invención, de ser necesario. Los ejemplos de dichos surfactantes incluyen ácido oleico, lecitina, dioleato de dietilenglicol, oleato de tetrahidrofurfurilo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, trioleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monoricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, polietilenglicol 400, cloruro de cetilpiridinio, trioleato de sorbitán (nombre comercial: span 85) monooleato de sorbitán (nombre comercial: span 80), monolaurato de sorbitán (nombre comercial: span 20), aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (nombre comercial: HCO-60), monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán (nombre comercial: Tween 20), monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (nombre comercial: Tween 80), lecitina derivada de fuentes naturales (nombre comercial: Epikuron), éter de oleil polioxietileno (2) (nombre comercial: Brij 92), éter de estearil polioxietileno (2) (nombre comercial: Brij 72), éter de lauril polioxietileno (4) (nombre comercial: Brij 30), éter de oleil polioxietileno (2) (nombre comercial:

Genapol 0-020), copolímero de bloques de oxietileno y oxipropileno (nombre comercial: Synperonic), etc. Los ejemplos de aceites incluyen aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de girasol, etc.

Al preparar el ingrediente activo de la presente invención en forma líquida, el ingrediente activo se puede disolver, por ejemplo, en un portador en forma líquida. Los ejemplos de dichos portadores en forma líquida incluyen agua, agua salina, solventes orgánicos, etc. Entre éstos, se prefiere el agua. Durante la disolución, se pueden agregar convenientemente surfactantes, tales como polietilenglicol que tiene un peso molecular de 200 a 5000, monooleato de polioxietileno (20) sorbitán, etc.; carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, etc.

Al preparar el ingrediente activo de la presente invención en forma de polvo, la pulverización se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido. Por ejemplo, se prefiere que el ingrediente activo sea pulverizado con lactosa, almidón, etc., y agitado para formar un polvo uniformemente mezclado.

La cantidad de ingrediente activo contenido en las preparaciones terapéuticas de la presente invención no está limitada, y se puede ajustar en un amplio rango. Habitualmente, se prefiere que la composición de la preparación contenga entre aproximadamente 1 y aproximadamente 70% en peso del ingrediente activo.

Los métodos de administración de las preparaciones terapéuticas de la presente invención no están específicamente limitadas, y se pueden administrar según la forma del fármaco, la edad, el sexo y otras condiciones del paciente, las condiciones de enfermedad del paciente y similares. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras, las soluciones, las suspensiones, las emulsiones, los gránulos y las cápsulas se administran oralmente. Las preparaciones para inyección se administran por vía intravenosa en forma individual o en combinación con reinfusiones, tales como glucosa, aminoácido, etc.; y de ser necesario, las preparaciones para inyección se administran individualmente por vía intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal. Los supositorios se administran por vía intrarectal. Las preparaciones para inhalación son inhaladas en la cavidad oral.

La dosificación de las preparaciones terapéuticas de la presente invención se selecciona adecuadamente de acuerdo con el uso, la edad, el sexo y otras condiciones del paciente, las condiciones de enfermedad del paciente, y similares, pero oscila habitualmente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día en términos del ingrediente activo habitual.

Efecto de la invención.

La presente invención brinda una preparación farmacéutica altamente segura que es eficaz como tratamiento de las enfermedades causadas por MMP-2 y/o MMP-9.

El inhibidor de MMP-2 y/o MMP-9 de la presente invención inhibe selectivamente MMP-2 y/o MMP-9. Más específicamente, el inhibidor de MMP-2 y/o MMP-9 de la presente invención inhibe la expresión de MMP-2 y/o MMP-9. Los ejemplos de indicaciones eficaces del inhibidor de MMP-2 y/o MMP-9 de la presente invención incluyen Ras y enfermedades óseas, tales como artritis reumatoide, artritis, artrosis, enfermedad ósea, osteoporosis, lesión ósea, osteoartritis, disbolismo óseo, etc.; inflamaciones tales como enfermedad de Crohn, inflamación ocular, enfermedad intestinal inflamatoria, anafilaxis, síndrome de intestino irritable, infección bacteriana, enfermedad periodontal, otitis, úlcera, colitis ulcerativa, mucitis, neumonía, inflamación abdominal, cistitis, etc.; cánceres, tales como linfoma, tumor gástrico, efusión pleural cancerosa, ascitis cancerosa, carcinoma sólido, melanoma, metástasis ósea, tumor del canal alimentario, cáncer de esófago, glioma, cáncer de células renales, astrocitoma, tumor de próstata, mieloma múltiple, metástasis, tumor de cabeza y cuello, sarcoma, cáncer de mama, tumor cerebral, tumor de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ojo, tumor de ovario, glioblastoma, tumor de páncreas, etc.; enfermedades sanguíneas y endocrinas, tales como diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus insulino-independiente, hiperfosfatemia, síndrome mielodisplásico, diabetes mellitus, leucemia, etc.; enfermedades cardiovasculares, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario arterial agudo, trastorno de vascularización, restenosis, infarto cardíaco, trastornos cardiovasculares,

cardiopatía, insuficiencia cardíaca, aneurisma aórtico, nefropatía diabética, isquemia cerebrovascular, e infarto cerebral, etc.; trastornos oculares y neurológicos, tales como degeneración macular relacionada con la edad, lesión de córnea, úlcera de córnea, enfermedades infecciosas en el campo oftalmológico, sensación de ojos secos, enfermedades oculares, enfermedades neurológicas, enfermedades neurodegenerativas, esclerosis múltiple, retinopatía diabética, degeneración macular retinal, pterigium, enfermedad de las glándulas lagrimales, etc.; enfermedades infecciosas, tales como infección por VIH, infección por *Clostridium botulinum*, infección oral, infección del tracto respiratorio por bacterias, infección por *Plasmodium falciparum*, infección por *Clostridium tetani*, fiebre séptica, shock séptico, etc.; enfermedades respiratorias, tales como asma, enfermedad del sistema respiratorio, enfisema pulmonar, etc.; enfermedades cutáneas, tales como dermatitis atópica, sarcoma de Kaposi, soriasis, acné, rosácea, quemaduras de la piel, enfermedad de la piel, tejido cicatricial, úlcera cutánea crónica, etc.; y otras enfermedades, tales como enfermedad de Alzheimer, proteinuria, epilepsia, enfermedad de injerto vs. huésped, lesión por inducción de quimioterapia, enfermedad renal, fibrosis, curación de heridas, complicaciones diabéticas, envenenamiento por toxinas, shock endotóxico, daño cerebral, daño pulmonar, anemia, dolor, etc.

El inhibidor de MMP-2 y/o MMP-9 de la presente invención ejerce una eficacia terapéutica significativamente alta, en particular para la fibrosis pulmonar y el enfisema pulmonar.

2x
16
17

MANERA IDEAL PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

A continuación, siguen Ejemplos de Formulación y Ejemplos de Prueba. En adelante, el "Compuesto A" se refiere al ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico.

Ejemplo de Formulación 1

Compuesto A	150 g
Avicel (marca comercial, producido por Asahi Kasei Corporation)	40 g
Almidón de maíz	30 g
Estearato de magnesio	2 g
Hidroxipropilmetilcelulosa	10 g
Polietilenglicol 6000	3 g
Aceite de ricino	40 g
Etanol	40 g

El Compuesto A, Avicel, el almidón de maíz y el estearato de magnesio se mezclaron y trituraron. La mezcla resultante se formó en comprimidos utilizando un mazo (R 10 mm) para el recubrimiento con azúcar. Los comprimidos obtenidos se recubrieron con un agente de recubrimiento con película que contenía hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, aceite de ricino y etanol. De este modo, se prepararon comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo de Formulación 2

Compuesto A	150 g
Ácido cítrico	1,0 g

17
18

Lactosa	33,5 g
Fosforato Dicálcico	70,0 g
Pluronic F-68	30,0 g
Lauril Sulfato de Sodio	15,0 g
Polivinilpirrolidona	15,0 g
Polietilenglicol (Carbowax 1500)	4,5 g
Polietilenglicol (Carbowax 6000)	45,0 g
Almidón de Maíz	30,0 g
Estearato de Sodio Seco	3,0 g
Estearato de Magnesio Seco	3,0 g
Etanol	c.s.p.

El Compuesto A, el ácido cítrico, la lactosa, el fosforato dicálcico, Pluronic F-68 y el lauril sulfato de sodio se mezclaron entre sí.

La mezcla resultante se tamizó a través de una malla No. 60. La mezcla tamizada se granuló en húmedo con una solución alcohólica que contenía polivinilpirrolidona, Carbowax 1500 y Carbowax 6000. Se agregó alcohol, según fuera necesario, al polvo granulado en húmedo resultante, que luego se convirtió en una masa de tipo pasta. Posteriormente, se agregó almidón de maíz a la masa de tipo pasta resultante, y se llevó a cabo una operación de mezclado hasta lograr la formación de partículas uniformes. La mezcla de partículas resultantes se tamizó a través de una malla No. 10, se colocó sobre una bandeja y se secó en un horno a 100 °C durante 12 a 14 horas. Las partículas secadas se tamizaron a través de una malla No. 16. Posteriormente, se agregaron lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio seco a las partículas tamizadas obtenidas y se mezclaron entre sí. Luego, la mezcla

18
25/9

resultante se comprimió en comprimidos de núcleo que tenían la forma deseada, por medio de una máquina formadora de comprimidos.

Los comprimidos de núcleo obtenidos se trataron con barniz y se pulverizó talco sobre ellos para evitar la absorción de humedad. Se aplicó una capa base sobre las superficies de los comprimidos de núcleo resultantes. Luego, se aplicó barniz a la capa base un número de veces suficiente a fin de preparar los comprimidos para uso interno. Para que los comprimidos recubiertos resultantes sean completamente redondos y lisos, también se aplicaron una capa base y una capa lisa sobre ellos. Luego, se aplicó una capa de color para que la superficie del comprimido tenga un color deseado. Los comprimidos recubiertos se secaron y luego se pulieron para obtener comprimidos de un brillo uniforme.

Ejemplo de Formulación 3

Compuesto A	5 g
Polietilenglicol (peso molecular: 4000)	0,3 g
Cloruro de Sodio	0,9 g
Monooleato de Polioxietileno Sorbitán	0,4 g
Metabisulfito de Sodio	0,1 g
Metilparabeno	0,18 g
Propilparabeno	0,02 g
Agua Destilada para Inyección	10,0 ml

Los parabenos anteriormente enumerados, metabisulfito de sodio y cloruro de sodio se disolvieron en aproximadamente la mitad del volumen del agua destilada antes mencionada a 80 °C con agitación. La solución resultante se enfrió a 40 °C.

Luego, el Compuesto A, posteriormente polietilenglicol y monooleato de polioxietileno sorbitán se disolvieron en la solución. A la solución obtenida se agregó otra mitad del volumen del agua destilada para inyección, a fin de ajustar la solución para obtener un volumen final. La solución obtenida se esterilizó sometiéndola a filtración esterilizadora utilizando un papel filtro apropiado. De este modo, se preparó una inyección.

Ejemplo de Prueba (Modelo de Lesión Pulmonar inducida con Elastasa en Conejos)

Procedimientos de Prueba:

Los conejos se dividieron en tres grupos (n = 10 animales/grupo). Se administraron por vía intratraqueal 200 U/kg de elastasa pancreática porcina (PPE) en los pulmones de los animales del grupo con Vehículo y del grupo con Compuesto A. Se administró a los animales del grupo Control por vía intratraqueal el mismo volumen de solución salina en lugar de PPE. Los conejos se diseccionaron 28 días después de la administración de PPE. El tejido pulmonar de cada conejo se fijó en formalina para preparar secciones histológicas de él. Dos horas antes de la administración de PPE, se administró oralmente a los conejos del grupo con Vehículo y del grupo con Compuesto A Vehículo (0,5% de tragacanto) o Compuesto A (10 mg/kg), respectivamente; a partir del día siguiente, la administración oral de Vehículo o Compuesto A continuó una vez al día, 5 días a la semana hasta finalizar el experimento.

Las secciones histológicas se tiñeron inmunohistoquímicamente utilizando los anticuerpos respectivos contra MMP-2 o MMP-9. Luego, bajo un microscopio, se evaluó el grado de expresión de MMP-2 o MMP-9, y se expresó como puntuación. También se observó el grado de cambios fibróticos en la región subepitelial de las vías aéreas y el grado de destrucción alveolar.

Resultados de la prueba

La Tabla 1 resume la expresión de MMP en los pulmones de los animales en los grupos respectivos. El grupo con Vehículo demostró puntuaciones de expresión de MMP-2 y MMP-9 significativamente mayores (ambos son $p < 0,01$) en comparación con los del grupo Control. Además, también se observó la capa subepitelial de las vías aéreas engrosada y cambios fibróticos en los pulmones del grupo con Vehículo. Por el contrario, las puntuaciones de expresión de MMP-2 y MMP-9 del grupo de Compuesto A fueron significativamente menores que los del grupo con Vehículo (MMP-2: $p < 0,05$; y MMP-9: $p < 0,01$). Además, el engrosamiento de la capa subepitelial de las vías aéreas producido como resultado de los cambios fibróticos se redujo, y la destrucción alveolar fue suprimida significativamente. La Tabla 2 muestra el interceptación lineal promedio, un parámetro típico del aumento del espacio alveolar. En base a los resultados que se han descrito anteriormente, se demuestra que el Compuesto A redujo significativamente la expresión de MMP-2 y MMP-9.

28
21
20

Tabla 1

Puntuación de la Expresión de MMP Evaluada Utilizando

Especímenes Patológicos

Grupo	Número	Puntuación (Promedio ± Desviación Estándar)	
		MMP-2	MMP-9
Grupo Control	10	0,58 ± 0,04	0,73 ± 0,06
Grupo con Vehículo	10	2,02 ± 0,18 **	2,40 ± 0,03 **
Grupo con Compuesto A	10	1,49 ± 0,12 #	1,81 ± 0,03 ##

Las diferencias entre los grupos Control y con Vehículo, y entre los grupos con Vehículo y con Compuesto A se analizaron mediante pruebas de comparación múltiples. En la Tabla 1, **: p < 0,01, vs. Control, #: p < 0,05, vs. Vehículo, y ##: p < 0,01, vs. Vehículo.

22
23

Tabla 2
Intercepción Lineal Promedio Alveolar

Grupo	Ejemplos	Intercepción Lineal Promedio Alveolar (Promedio ± Desviación Estándar)
Grupo Control	10	48,7 ± 1,0 µm
Grupo con Vehículo	10	104,5 ± 6,2 µm **
Grupo con Compuesto A	10	72,8 ± 2,6 µm ##

Las comparaciones de la intercepción lineal promedio entre los grupos Control y con Vehículo, y entre los grupos con Vehículo y con Compuesto A se llevaron a cabo por medio de múltiples pruebas de comparación. En la Tabla 2, **: p < 0,01, vs. Control, ##: p < 0,01, vs. Vehículo.

Discusión sobre la Relación entre Fibrosis y Expresión de MMP

La fibrosis producida en varios tejidos es una enfermedad grave con bajo pronóstico. Las características histológicas principales son la lesión de las células endoteliales y epiteliales; la inflamación comprende la infiltración de neutrófilos, macrófagos y linfocitos; la proliferación de los fibroblastos; y la síntesis excesiva y deposición de componentes de la matriz extracelular (ECM), tales como colágeno. En particular, se considera que la síntesis y deposición excesiva de ECM es causada por la disrupción del equilibrio entre MMPs, enzimas que degradan la ECM selectivamente, y TIMP (inhibidor de tejido de

28
23
24

metaloproteasa), una sustancia que controla la actividad de la ECM *in vivo*. Sin embargo, los detalles de su mecanismo no son del todo claro aún. Por otro lado, se informó que los niveles de expresión de MMP (en particular, MMP-2 y MMP-9) aumentaron en el tejido pulmonar y el fluido de lavado broncoalveolar en pacientes con fibrosis de pulmón, y también se informaron resultados similares en modelos animales de fibrosis de pulmón. Otros informes demostraron que en el modelo animal de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina o asbestos, la administración de inhibidores de MMP, tales como batimastat o GM6001, suprimieron el aumento de la actividad de MMP y el número de glóbulos blancos infiltrados en el fluido de lavado broncoalveolar; como resultado, la fibrosis pulmonar fue suprimida en los aspectos histológicos y bioquímicos. Estos resultados ilustran que el aumento de la actividad de las enzimas MMP o del grado de expresión induce cambios fibróticos en los tejidos. En base a esta evidencia, es posible que la supresión de la actividad de MMP en los tejidos tenga como resultado la inhibición de la fibrosis de los tejidos.

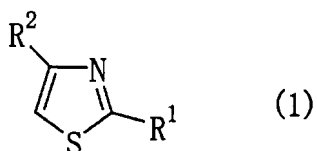
Considerando todo ello, se sugiere considerablemente que el compuesto que suprime la expresión de MMP puede inhibir la fibrosis del tejido. Desde el punto de vista de los resultados anteriores, que ilustran que el Compuesto A inhibe la expresión tanto de MMP-2 como de MMP-9 en el tejido pulmonar, además de la supresión de la destrucción alveolar y los cambios fibróticos en la región subepitelial de las vías aéreas, podemos observar claramente que los compuestos representados por la Fórmula (1) de la presente invención o

24/25

sus sales son marcadamente eficaces como preparación terapéutica para la fibrosis, en particular, para una fibrosis pulmonar, y/o enfisema pulmonar.

23
26**REIVINDICACIONES**

1. Un inhibidor de MMP-2 y/o MMP-9 que comprende, como ingrediente activo, al menos un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por derivados de tiazol representados por la Fórmula (1):



- en la cual R¹ representa un grupo fenilo que puede tener entre 1 y 3 grupos alcoxi inferior como sustituyentes en el anillo de fenilo, y R² representa un grupo piridilo que puede tener entre 1 y 3 grupos carboxilo como sustituyentes en el anillo de piridina, y sus sales.
2. El inhibidor de MMP-2 y/o MMP-9 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de tiazol es ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico o una sal de éste.
 3. El inhibidor de MMP-2 y/o MMP-9 de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, para uso en el tratamiento de la fibrosis.
 4. El inhibidor de MMP-2 y/o MMP-9 de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, para uso en el tratamiento del enfisema pulmonar.

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, Kandatsukasacho 2-chome,
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan

140 55
5933

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 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 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 (emos) 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; 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

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

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

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.

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 November, 2003

en/in Japan

por/by Shuji YAMASHITA, Operating Officer of OISUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Firma

Signature

20
33
29



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Miyotaro TSUJIMOTO

3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Miyotaro TSUJIMOTO, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. DEC. 10. 2003

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04300

9. Seal/stamp:

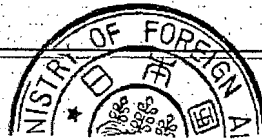


10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

29
34
70



登簿平成 15 年第 728 号

当公証人は次の認証をする。

大塚製薬株式会社

執行役員 山下 修司

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

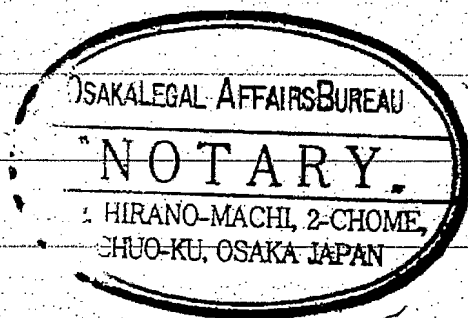
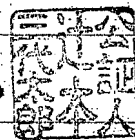
設立された会社であることを東京法務局
発行の証明書によって相違ないことが認められ
るものである。_____

平成 15 年 12 月 9 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



登 平 知 事 第 857 号

当 公 証 人 の 公 証 文 書

大 阪 商 事 會 社

大 阪 市 東 區 平 野 町 丁 第 一 番 地

土 居 公 証 人 の 公 証 文 書

。 大 阪 市 東 區 平 野 町 丁 第 一 番 地

土 居 公 証 人 の 公 証 文 書

。 大 阪 市 東 區 平 野 町 丁 第 一 番 地

土 居 公 証 人 の 公 証 文 書

。 大 阪 市 東 區 平 野 町 丁 第 一 番 地

土 居 公 証 人 の 公 証 文 書

。 大 阪 市 東 區 平 野 町 丁 第 一 番 地

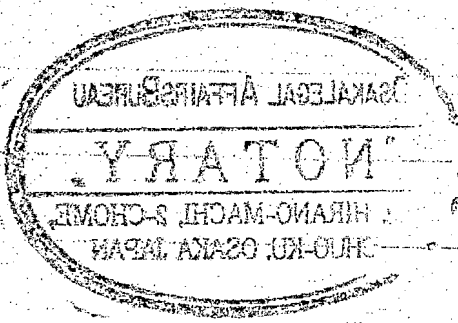
土 居 公 証 人 の 公 証 文 書

大 阪 商 事 會 社

公 証 人



Handwritten signature or name in Japanese characters.



大 阪 商 事 會 社 公 証 人 登 記

30
25 71

Registration No. 728-2003

CERTIFICATE

I, the undersigned, hereby certify :

that Eiji SAEGUSA, a proxy for Shuji YAMASHITA, Operating Officer of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Shuji YAMASHITA on the attached REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY ;

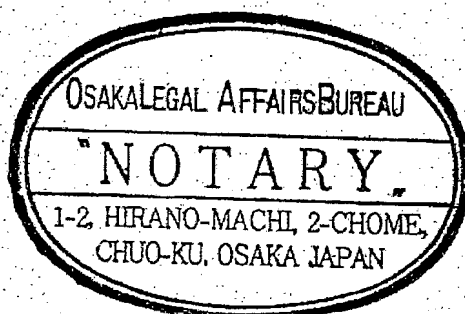
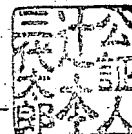
that the abovementioned company is a corporation located at 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-85353, Japan and was established under the laws of Japan, as verified by the certificate issued by Tokyo Legal Affairs Bureau.

Dated on this 9th day of December, 2003.

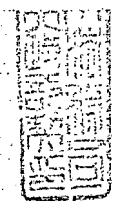
Miyotaro Tsujimoto
Miyotaro TSUJIMOTO

Notary

Osaka Legal Affairs Bureau



31
25
J2



総第 2828 号

証 明

大阪法務局所属公証人 辻本 三代太郎

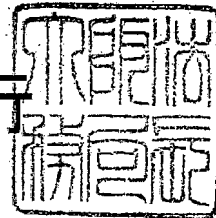
平成 15 年 12 月 9 日付

平成 15 年 登簿 第 728 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。

平成 15 年 12 月 10 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 小池 信 行



CERTIFICATE

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

Date 03.12.10

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

32
28
3

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 28.12/03 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español mediante el cual OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., domiciliada en 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón, otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ y GERMAN CAVELIER.

Dado y firmado el 19 noviembre de 2003 en Japón.

Por: Shuji YAMASHITA, Director de Operaciones de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Firma: (Ilegible)

Registro No. 728 - 2003

CERTIFICADO

Yo, el abajo firmante, por el presente se certifico:

Que Eiji SAEGUSA, apoderado de Shuji YAMASHITA, Director de Operaciones de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., ha declarado en mi presencia que Eiji SAEGUSA ha reconocido como genuina la firma de Shiji YAMASHITA impuesta en el documento de REPRESENTACIÓN Y PODER anexo;

Que la sociedad arriba mencionada es una sociedad ubicada en 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón, y fue establecida bajo las leyes de Japón, según verificación del certificado expedido por la Oficina de Asuntos Jurídicos de Tokio.

Dado hoy 9 de diciembre de 2003

(Firma) Miyotaro TSUJIMOTO

Notario

Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka

(Sello ovalado de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Tokio)

OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA

NOTARIO

1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME, CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN

CERTIFICADO

Por el presente se certifica que el Certificado Notarial anexo ha sido ejecutado por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el Sello Oficial que allí aparece es genuino.

Fecha: 03.12.10

APOSTILLA

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

1. País: Japón

Este documento público:

2. ha sido firmado por Miyotaro TSUJIMOTO

3. Actuando en su capacidad de Notario Público de Osaka

4. Lleva el sello/timbre de Miyotaro TSUJIMOTO, Notario Público

CERTIFICADO

5. En Osaka

6. el 10 de diciembre de 2003

7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 04300 ✓

9. Sello/timbre: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN.

10. Firma (Firma) Tsutomu HIGUCHI, por el Ministro de Relaciones Exteriores.

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

COLO 14055-841-001-9

WPCL 002F - ID 2263

DIC 31/03

Maria E. Martelo
TRADUCCION No. 28.12.03
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 JAN -5 P 12:07

PPS
OFICINA DE LEGALIZACIONES
GOBIERNO DE BOGOTÁ D.C.

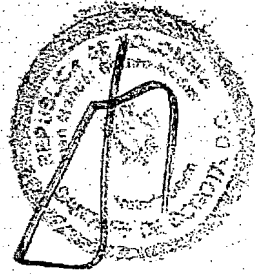
MINISTERIO DE JUSTICIA

400221

En un Montelo
GOBIERNO DE BOGOTÁ D.C.
LAS FINANZAS DEL MUNICIPIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LAS FINANCAS DEL MUNICIPIO DE BOGOTÁ, D.C. CONCORDAN CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (LOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTÁ, 05 ENE. 2004

Yguer Pleyra



74
27
75

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

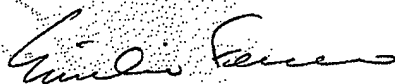
Poderdante : OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Poder conferido el : 19/11/2003

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

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

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO, 04 NOV 2008
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Compareció(eron) Emilio Ferrero
 William son Luz Clemencia
 Stanz de Paer
 Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
 438019 TP 31929
 35456344 TP 23355
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrero
Luz Clemencia Stanz de Paer



36

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0029723
		Bogotá D.C., Abril 01 de 2013 - 16:32:19

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	19247	27/02/2013		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	27790	20/03/2013		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	27828	20/03/2013		425.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
			\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-127727- -00010-0000
Fecha: 2013-04-02 16:54:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 35 36

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-063781- -00000-0000
Fecha: 2013-04-02 16:54:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35 36

COLO: 14055 - 841 - 026 - 4