

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **13-156117**

54. TÍTULO FAMILIA DE COMPUESTOS ARILETILAMIDAS POLIAMINADOS, Y SUS
APLICACIONES COSMETICAS O DERMOCOSMETICAS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE EXSYMOL S.A.M.

DOMICILIO MONACO

74. APODERADO GERMAN CASTILLO GRAU

22. BOGOTÁ, D.C., 2.013

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO o de radicación  No. 13-156117- -00000-0000 Fecha: 2013-07-03 08:27:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO Act. 411 PRESENTACION Folios: 40
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD DE PATENTE - NACIONAL

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)			3	CIP Clasificación Internacional de Patentes
FAMILIA DE COMPUESTOS ARILETILAMIDAS POLIAMINADOS, Y SUS APLICACIONES COSMÉTICAS O DERMOCOSMÉTICAS					
4	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE		IDENTIFICACIÓN	
1	EXSYMBOL S.A.M.				
5	DATOS DEL SOLICITANTE				
DIRECCIÓN		4, avenue Albert II		No. TELÉFONO	
CIUDAD		98000 Mónaco		CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO				NACIONALIDAD O	
PAÍS DE RESIDENCIA		Principado de Mónaco		LUGAR DE CONSTITUCIÓN Principado de Mónaco	
6	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
APELLIDOS		NOMBRES		NACIONALIDAD	
1.	Seguin	Marie-Christine		Mónaco	
2.					
3.					
4.					
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:					
7	DATOS INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO		CIUDAD	
1	Mónaco			Mónaco	
2					
3					
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)					
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.					
8	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO				
APELLIDOS		NOMBRES		IDENTIFICACIÓN	
GERMAN		CASTILLO GRAU		C.C. 17.017.671 de Bogotá T.P. 2.978 del C.S.J.	
DIRECCIÓN		Carrera 13 No. 37-43 Piso 12		No. TELÉFONO 285 7460	
CIUDAD		Bogotá, D.C.,		CORREO ELECTRÓNICO info@castillograu.com	
PAÍS		Colombia		No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
9	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO				
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS		(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1	Mónaco			002588	Julio 2, 2012
2.					

10	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o numero de registro, expedido por la Autoridad competente.				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o numero de registro.				
12	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
13	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	PARA PUBLICAR A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN O DE LA PRIORIDAD INVOCADA:		15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO
☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses		☐ 6 meses ☐ 12 meses	N° 65311	
☐ Otro Cual:		☐ Otro Cual:	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
GERMAN CASTILLO GRAU				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
1. X Descripción N° de folios:		11. X Poderes, si fuera el caso, copia auténtica		
2. X Reivindicaciones N° Reivindicaciones:		12. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. Dibujos y/o figuras N° folios:		13. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o numero de registro, si fuera el caso.		
4. X Resumen.		14. ☐ Copia de la licencia o autorización de conocimientos tradicionales, o certificado o numero de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Documento de Prioridad.		15. Reducción de tasas		
6. ☐ Traducción del documento de prioridad.		Micro, pequeñas o medinas empresas		
7. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
9. Arte final 12 x 12.		Universidades públicas o privadas		
10. ☐ Anexo formato digital.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		16. X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		17. X Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		18. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		19. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT
(21) No. De solicitud	(51) int. Cl:
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) EXSYMOL S.A.M.
(30) Prioridad	(72) Inventores
(31) No. Prioridad 002588	Marie-Christine Seguin
(32) Fecha Julio 2, 2012	
(33) País Mónaco	(74) Apoderado (s) GERMAN CASTILLO GRAU
(54) Título FAMILIA DE COMPUESTOS ARILETILAMIDAS POLIAMINADOS, Y SUS APLICACIONES COSMÉTICAS O DERMOCOSMÉTICAS	
<i>Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT</i>	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud <i>Fecha</i> <i>No. de solicitud</i>	(87) Publicación internacional Fecha No. Publicación
Resumen reivindicación (es): La invención se refiere a una familia de compuestos estables ariletilamidas poliaminados, y la utilización de estos compuestos como agentes inhibidores de los daños del ADN inducidos por los subproductos de la glicosilación no enzimática de los tejidos cutáneos. La invención concierne igualmente composiciones cosméticas o dermocosméticas destinadas a luchar contra los desórdenes cutáneos asociados a estos mismos subproductos de glicosilación.	

FOR PATENTS AND TRADEMARKS IN

COLOMBIA

PODER GENERAL

(1)

domiciliado en (2)

nombra al Dr. Germán Castillo Grau y/o Adriana
 Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone

con oficinas en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12
en Santafé de Bogotá, D.C., Colombia como sus
representantes con poder especial amplio y
suficiente, para recabar de las oficinas y
autoridades Colombianas, administrativas,
judiciales o de policía, en primera o segunda
instancia, la Obtención de Patentes de
Invención, Registro de Marcas, de Diseños
Industriales, de Nombres y Enseñas
Comerciales, de Registros Sanitarios, Nombres
de Dominio, lo mismo que traspasos,
extensiones, renovaciones, cambios de nombre
y domicilio, registro de licencias de explotación y
registro de licencias de uso referentes a tales
actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar
ante dichas autoridades todos los pasos
necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes,
formular descripciones, enmiendas, protestas,
declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar
la aplicación de medidas cautelares, aceptar en
nuestro nombre y representación la Cesión de
derechos de invención y de patente de invención
que se nos haga por cualquier persona, abonar
todos los impuestos cuotas y pagos
determinados por la ley, recibir todos los
documentos y valores dando el descargo
respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos,
desistir y tomar en fin todas las medidas que
creyeren conducentes al resguardo de nuestros
intereses y en caso de presentarse oposiciones
para que intervengam como demandantes o
como demandados con todas las demás
facultades legales necesarias. Este poder
comprende además las facultades de recibir,
desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar
sustituciones, recibir notificaciones y nombrar
apoderados judiciales o extra-judiciales

Dado y en (4)

Firma/Signature

Corporate Seal to be Affixed

POWER OF ATTORNEY

(1) EXSYMOL S.A.M.

domiciled in (2) 4, avenue Albert II – 98000
Monaco, Principality of Monaco
hereby appoint Dr. Germán Castillo Grau and/or
Adriana Castillo-Gibsone and/or Luis Felipe
Castillo-Gibsone

with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12th Floor in
Bogotá, Colombia as our representatives with
special ample and sufficient power to obtain from
the offices and Colombian authorities,
administrative, judicial and police, in first or in
second instance, Patents of Invention,
registration of Trade or Service Marks, Industrial
Designs, of Commercial Names and Ensigns,
Health and Sanitary Registrations, Domain
Names, as well as assignments, extensions,
renewals, changes of names and addresses,
registration of licences of exploitation and
licences of use referring to said actions who are
empowered to take before said authorities all of
the necessary steps for the purposes indicated,
to file applications, to formulate descriptions,
corrections, protests, declarations, appeals and
claims, apply for precautionary measures, to
accept on our behalf and representation the
assignment of rights on invention and titles of
invention that may be done to us by any person,
to pay all taxes, quotas and payments
prescribed by law, to receive all the documents
and proceeds giving the respective acquittance
or receipt, to fulfill any other requisites to desist
and take in fact any other measures that may be
deemed conducive to the safeguard of our
interests, and in case oppositions are presented
to intervene as plaintiff or defendant, with all
necessary legal faculties. This power includes
the faculties to receive, desist, compromise,
transact, substitute it in all or in part, to revoke
substitutions, to receive notifications and to
appoint judicial or extra-judicial attorneys.

Vu pour la certification simple-
ment matérielle de la signature de
Madame Marie-Christine SEGUIN
(Carte d'Identité Monégasque
N°18423) apposée ci-dessous, sans
conférer au document un caractère
d'acte authentique.

Given and signed in (4)
Monaco

EXSYMOL S.A.M.

4, avenue Albert II
MC 98000 MONACO
Tél. +377 92 05 66 77
R.C.I. 72 S 1352

HENRY REY
NOTAIRE
PRINCIPAUTÉ DE MONACO

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays : PRINCIPAUTÉ DE MONACO

Le présent acte public

2. a été signé par Me Henry REY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de l'étude de Me Henry REY

ATTESTÉ

5. à Monaco

6. le 27/04/2007

7. par Martine PROVENCE, Secrétaire Général de la Direction des
Services Judiciaires

8. sous le n° 911/07

9. Sceau/Timbre 10. Signature :



REPERTOIRE DU COMMERCE
ET DE L'INDUSTRIE

LOI N° 721 DU 27 DECEMBRE 1961

EXTRAIT
DES INSCRIPTIONS PORTEES
AU REPERTOIRE DU COMMERCE ET DE L'INDUSTRIE

à la date du **MERCREDI 17 JANVIER 2007**
sous le n° **72 S 01352**

AU NOM DE
EXSYMOL

à MONACO.



* Toute modification ou falsification *
* du présent extrait expose à des *
* poursuites pénales *

1 - Date de l'immatriculation : LUNDI 19 JUIN 1972

Page 2

2 - Forme juridique : société anonyme

3 - CAPITAL SOCIAL : 180.000,00 DE EUR .

4 - Raison sociale ou dénomination :
EXSYMOL

Sigle :

5 - Activité exercée :
LA SOCIETE A POUR OBJET :
L'EXTRACTION ET LA SYNTHESE DE PRODUITS DE BASE, LA FABRICATION DE
PRODUITS DERIVES INTERMEDIAIRES OU FINIS ET LEUR COMMERCIALISATION
SOUS QUELQUE FORME QUE CE SOIT, A L'EXCLUSION DE TOUS MEDICAMENTS.
TESTS ET TOUS CONTROLES SIGNIFIANTS SE RAPPORTANT A L'ACTIVITE../...

6 - Adresse du siège social : 4, AVENUE ALBERT II

MC MONACO

7 - Administration de la Société:

M. GUEYNE CHARLES
LE VIEUX CHATEAU
33420 GENISSAC
F

ADMINISTRATEUR
né(e) le 23 07 1923
à PERIGUEUX F nat : F

MME SEGUIN MARIE-CHRISTINE
44, BOULEVARD D'ITALIE
MONACO

PRESIDENT DELEGUE
né(e) le 30 11 1933
à BORDEAUX F nat : MC

MME RUELLET SYLVIE
RUE SAIGE
MC 98000 MONACO VILLE

ADMINISTRATEUR
né(e) le 11 08 1952
à MENTON F nat : MC

M. PIERRE BONDON
6, LACETS SAINT-LEON
98000 MONACO
MC

ADMINISTRATEUR
né(e) le 07 11 1966
à BORDEAUX F nat : F



8 - Durée de la Société : du 29 05 1972 au 29 05 2071 Page 3
Dépot des statuts : Publication au J.O. : 02 06 1972
9 - Date début de l'exploitation principale :

10 - Mode d'exploitation : **propriétaire exploitant**

11 - Etablissements secondaires exploités en Principauté :

- 4 ET 6, AVENUE ALBERT II local annexe
B-3 LOTS 2ET3 - R+6 LOTS 649A652 propriétaire exploitant
ACQUISITION DE DROIT AU BAIL LE 23/10/1998
PRECEDENT EXPLOITANT: JIMAILLE
ACTE RECU PAR ME HENRY REY EN DATE DU 8 SEPTEMBRE 1998 REITERE LE
13 OCTOBRE 1998.
A USAGE DE LABORATOIRE DE RECHERCHE.



13 - Observations:
- ARRETE MINISTERIEL N° 12.431 EN DATE DU 26 MAI 1972 PORTANT AUTORISATION ET APPROBATION DES STATUTS DE LA SOCIETE.

5 - Activité principale (suite) :

CI-DESSUS.

ET, GNERALEMENT, TOUTES OPERATIONS MOBILIERES ET IMMOBILIERES
SE RAPPORTANT A L'OBJET SOCIAL CI-DESSUS.

Vu pour légalisation de la signature
de Madame Karine FALOPPA,
Attachée à la Chambre de
Développement Economique de Monaco
apposée *ci-dessus*
Monaco, le 18 MAI 2007
P. le Ministre d'Etat et p.o.



Le Secrétaire Général du Ministère d'Etat
Le Secrétaire

Marc VASSALLO

[Signature]

Mme Christine SEGUIN
Présidente Déléguée

000866

18 MAI 2007



Vu exclusivement pour certification matérielle
de la signature de M. SEGUIN

Monaco, le 18/05/07

(Seen exclusively to certify the above signature)

POUR LE PRESIDENT DE LA CHAMBRE
DE DEVELOPPEMENT ECONOMIQUE DE MONACO

[Signature]
K. FALOPPA



POUR EXTRAIT CERTIFIE CONFORME
à MONACO, LE 17 JAN. 2007
LE DIRECTEUR,

[Signature]

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays : PRINCIPALITE DE MONACO

Le présent acte public

2. a été signé par *M^{re} MARIA DERI*

3. agissant en qualité de *CHIEF DE BUREAU A LA DIRECTION DE L'EXPANSION ECONOMIQUE*

4. est revêtu du sceau/timbre *PRINCIPALITE DE MONACO DIRECTION DE L'EXPANSION ECONOMIQUE*

ATTESTÉ

5. à Monaco

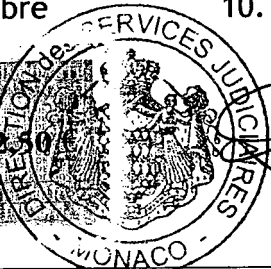
6. le *21/05/2007*

7. par Martine PROVENCE, Secrétaire Général de la Direction des
Services Judiciaires

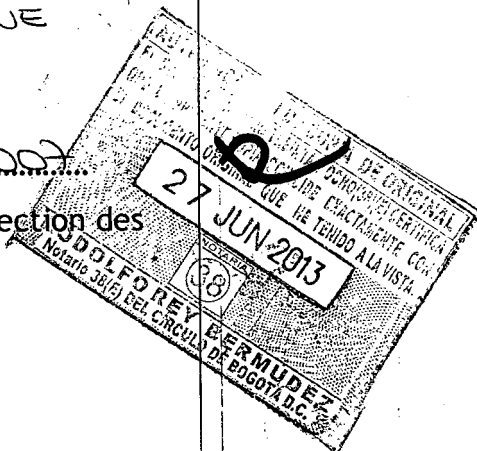
8. sous le n° *1086/07*

9. Sceau/Timbre

10. Signature :



Martine



9

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 171/07 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 30 DE MAYO DE 2007 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No.2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un poder general para marcas y patentes concedido en inglés y español por EXSYMOL S.A.M., domiciliada en 4, avenue Albert II – 98000 Mónaco, y otorgado a los Doctores Germán Castillo Grau y/o Adriana Castillo-Gibsone y/o Luis Felipe Castillo-Gibsone, domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 13 No. 37 – 43 (Piso 12).

Dado en Mónaco. Firma ilegible de la Señora Marie-Christine SEGUIN.

Certificación de la firma de la Señora Marie-Christine SEGUIN, con cédula de ciudadanía de Mónaco No. 18423. Firma y sello de Henri Rey, Notario, Principado de Mónaco.

Sello: EXSYMOL S.A.M. – 4, avenue Albert II MC 98000 MÓNACO – Tel: +377 92 05 66 77 – R.C.I. 72 S 1352.

APOSTILLA

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

País: Principado de Mónaco

El presente documento público

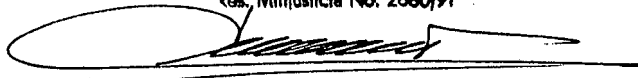
2. - ha sido firmado por Henry Rey

3. - obrando en calidad de Notario

4. - con sello/estampilla de la Notaria del Señor Henri Rey

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado para su autenticación.
Bogotá, D.C. Colombia
- 5 JUN. 2007
GONZALO L. DELGADO CASTRO
NOTARIO 26 ENCARGADO

Traducción Oficial No. 171/07
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



20

CERTIFICADO

- 5. - En Mónaco
- 6. - El 27 de abril 2007
- 7.- Por Martine PROVENCE, Secretaria General de la Dirección de los Servicios Judiciales
- 8. - Bajo el número 911/07
- 9. - Sello: Dirección de los Servicios Judiciales - Mónaco. Estampilla por valor de 2.50 €.
- 10. - Firma ilegible.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 171/07

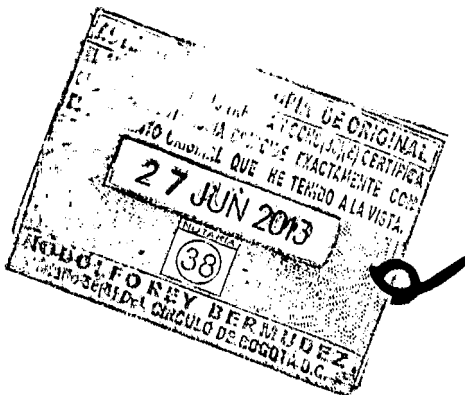
Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 30 de mayo de 2007

Traducción Oficial No. 171/07
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOES - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

MINISTERIO DE JUSTICIA
SECRETARIA DE JUSTICIA
b 1 2 4 8 9
A conlucres.

NO CLASIFICADO
REPOSICION DE TEXTO
2007-05-05 P 12:24
WAS
JEF. DE ORGANIZACIONES
BOGOTA D.C.



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 172/07 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS,
EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL
TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 30 DE
MAYO DE 2007 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ,
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No.2680/91 DEL 19
DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA.

PRINCIPADO DE MÓNACO

EXTRACTOS
SOCIEDADES
MODELO E BIS

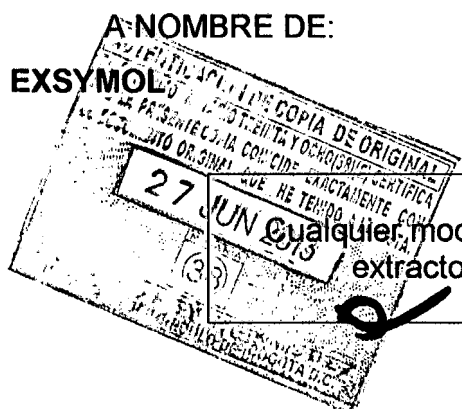
REPERTORIO DE INDUSTRIA Y COMERCIO

LEY Nº 721 DEL 27 DE DICIEMBRE DE 1961

EXTRACTO
DE LAS INSCRIPCIONES LLEVADAS
EN EL REPERTORIO DE INDUSTRIA Y COMEMRCIO

con fecha del **MIERCOLES 17 DE ENERO DE 2007**
bajo el nº **72 S 01352**

A NOMBRE DE:
EXSYMOL



Cualquier modificación o falsificación del presente
extracto expone a diligencias penales

1 – Fecha de matrícula: **LUNES 19 DE JUNIO DE 1972**

2 – Forma jurídica: **sociedad anónima**

3 – CAPITAL SOCIAL: **180.000.00 EUROS**

4 – Razón social o denominación: **EXSYMOL**

Sigla: (en blanco)

5 – Actividad ejercida:

LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO:

LA EXTRACCIÓN Y SÍNTESIS DE PRODUCTOS BÁSICOS, LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS DERIVADOS INTERMEDIARIOS O TERMINADOS Y SU COMERCIALIZACIÓN BAJO CUALQUER FORMA, CON EXCEPCIÓN DE CUALQUIER MEDICAMENTO, EXAMEN Y CONTROL SIGNIFICANTE RELACIONADO CON LA ACTIVIDAD.../..

6 – Dirección de la sede principal: **4, AVENUE ALBERT II – MC – MÓNACO**

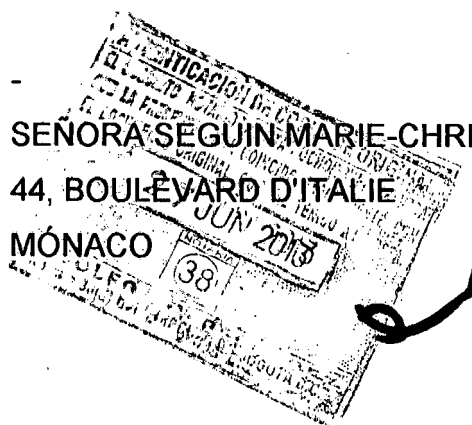
7 – Administración de Sociedad:

SEÑOR GUEYNE CHARLES
LE VIEUX CHATEAU
33420 GENISSAC

ADMINISTRADOR
nacido el 23/07/1923
en PÉRIGUEUX F nac: F

SEÑORA SEGUIN MARIE-CHRISTINE
44, BOULEVARD D'ITALIE
MÓNACO

PRESIDENTE ENCARGADA
nacida el 30/11/1933
en BURDEOS F nac: MC



SEÑORA RUELLET SYLVIE
5, RUE SAIGE
MC 98000 MONACO VILLE

ADMINISTRADORA
nacida el 11/08/1952
en MENTON F nac: MC

SEÑOR PIERRE BONDON
6, LACETS SAINT-LEON
98000 MONACO – MC.

ADMINISTRADOR
nacido el 07/11/1966
en BURDEOS F nac: F

8 – Duración de la sociedad: del **29/05/1972** al **29/05/2071**

Presentación de los estatutos: Publicación en el D.O.: 02/06/1972

9 – Fecha de principio de explotación principal:

10 – Modo de explotación: **propietario comerciante**

11 – Establecimientos secundarios explotados en el Principado:

- 4 Y 6, AVENUE ALBERT II local anexo
B-3 LOTES 2 Y 3 – R+6 LOTES 649 A 652 propietario comerciante
ADQUISICIÓN DE DERECHO PARA ARRIENDO EL 23/10/1998
COMERCIANTE ANTERIOR JIMAILLE
ACTA RECIBIDA POR EL SEÑOR HENRI REY, EL 8 DE SEPTIEMBRE DE
1998 REITERADA EL 13 DE OCTUBRE DE 1998
PARA USO DEL LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN

13 – Observaciones:

- RESOLUCIÓN MINISTERIAL Nº 72.131 CON FECHA DEL 26 DE MAYO DE 1972
QUE INCLUYE AUTORIZACIÓN Y APROBACIÓN DE LOS ESTATUTOS DE LA
SOCIEDAD.

14

LLAMADA DE LOS RUBROS ANTERIORES

5 – Actividad principal (continuación):

ANTERIOR

Y EN GENERAL, CUALQUIER OPERACIÓN MOBILIARIA E INMOBILIARIA
RELACIONADA CON EL OBJETO SOCIAL ANTERIOR.

Firma ilegible de Marie-Christine SEGUIN, Presidente Encargada.

Extracto certificado de conformidad. Dado en Mónaco, el 17 de enero de 2007. Firma ilegible del Director.

Sello: Principado de Mónaco – Dirección de la expansión económica.

Certificación material de la firma de Marie-Christine SEGUIN. Dado en Mónaco, el 18 de mayo de 2007. Por el Presidente de la Cámara de Desarrollo Económico de Mónaco, bajo el No. 000866 del 18 de mayo de 2007. Firma ilegible de K. FALOPPA.

Sello: Principado de Mónaco – Cámara de Desarrollo Económico.

Certificación de la firma de la Señora Karine FALOPPA, agregado a la Cámara de Desarrollo Económico de Mónaco. Dado en Mónaco, el 18 de mayo de 2007. Por el Ministro de Estado y p.o. Por el Secretario General del Ministerio de Estado, el Secretario, firma ilegible de Marc VASSALLO.

Sello: Principado de Mónaco – Legalización – 2.50 €.

APOSTILLA

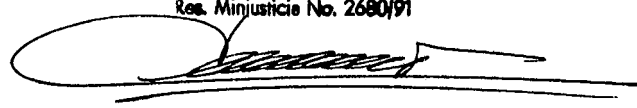
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Principado de Mónaco



172/07

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticie No. 2680/91



El presente documento público

- 2. - ha sido firmado por Maria Deri
- 3. - obrando en calidad de Jefe de la Oficina en la Dirección de la Expansión Económica
- 4. - con sello/estampilla del Principado de Mónaco, Dirección de la Expansión Económica

CERTIFICADO

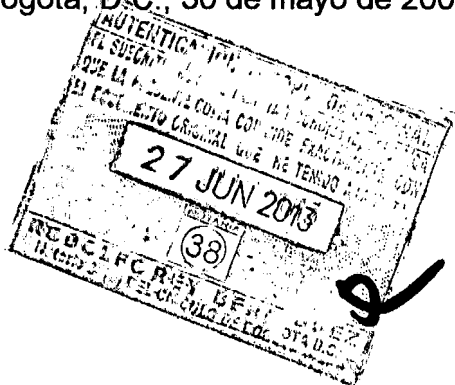
- 5. - En Mónaco
- 6. - El 21 de mayo 2007
- 7.- Por Martine PROVENCE, Secretaria General de la Dirección de los Servicios Judiciales
- 8. - Bajo el número 1086/07
- 9. - Sello: Dirección de los Servicios Judiciales - Mónaco. Estampilla por valor de 2.50 €
- 10. - Firma ilegible.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 172/07

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 30 de mayo de 2007



Traducción Oficial No. 172/07
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

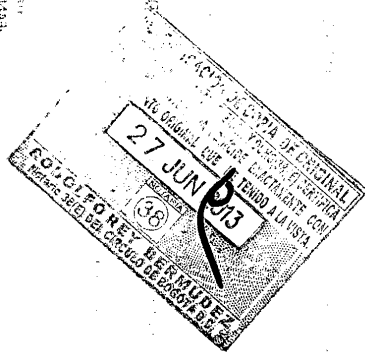
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

612480
Doques Totpm
COTA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DEL SISTEMA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN -5 P 12:14

ucs
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



6

**FAMILIA DE COMPUESTOS ARILETILAMIDAS POLIAMINADOS, Y
SUS APLICACIONES COSMÉTICAS O DERMOCOSMÉTICAS**

5

La invención se refiere a una familia de compuestos estables ariletilamidas poliaminados, y la utilización de estos compuestos como agentes inhibidores de los daños del ADN inducido por los subproductos de la glicosilación no enzimática de los tejidos cutáneos.

La invención concierne igualmente composiciones cosméticas o dermocosméticas destinadas a luchar contra los desórdenes cutáneos asociados a estos mismos subproductos de glicosilación.

15

El proceso de glicosilación no enzimática de las proteínas es un fenómeno identificado desde hace mucho tiempo, consiste inicialmente en la condensación espontánea de azúcares reductoras, tales como la glucosa o la fructosa, con las funciones aminas N-terminales de ciertos constituyentes proteico o lipoproteicos, tales como los aminoácidos : lisina y arginina. A la diferencia del proceso de glicosilación enzimática, genéticamente programado, un tal proceso conduce desfavorablemente, después de una sucesión de reacciones en cadena y de reordenamientos moleculares complejos, a alteraciones irreversibles de las proteínas.

El daño de estas alteraciones sobre los tejidos biológicos, y las células que lo componen, está claramente establecido, con consecuencias fisiológicas múltiples: alteraciones funcionales de las proteínas que conducen a disfunciones del metabolismo celular (perturbaciones de las actividades enzimáticas), alteraciones de las propiedades mecánicas de ciertos tejidos de sostén, desencadenando procesos inflamatorios o de estrés oxidativo con la producción de citoquinas o de especies reactivas derivadas del oxígeno, daños al proceso de reparación, etc. Es además demostrado que tales modificaciones de las proteínas juegan un papel esencial en el desarrollo o la aceleración de ciertas patologías,

especialmente ligadas a la edad, como la diabetes mellitus, la aterosclerosis, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la insuficiencia renal, etc (J. Uribarri y col., J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. (2007), vol.62, pp.437-433).

- 5 Con respecto a la piel de manera específica, el impacto del proceso de glicosilación no enzimática de las proteínas, en particular sobre su envejecimiento, es, indudable. En efecto, una vez glicadas por la condensación espontánea del azúcar, las proteínas cutáneas, en particular las de estructura tal y
10 como el colágeno o la elastina, se rigidifican con la acumulación de enlaces cruzados covalentes interfibras. Las propiedades visco-elásticas de la piel se encuentran entonces disminuidas, acentuando las arrugas nacientes o formadas. La renovación de estas proteínas cutáneas es igualmente reducida
15 (Dyer D.G. y col., J. Clin. Invest. (1993), vol.91, pp.2463-9).

- Un otro conocimiento bien adquirido actualmente, y no de los menores, sobre el proceso de glicosilación no enzimática de las proteínas es que este proceso complejo libera también
20 sustancias, que se designan a menudo por el término de "subproductos de glicosilación", que se comportan como verdaderas toxinas. Por otra parte, como en un reciente artículo y de su título « *¿Glicotoxinas : una posible amenaza para la salud?* » (Odetti P. y col., Mediterr. J. Nutr. Metab.,
25 (2008), vol.1, pp. 63-67), es cada vez más señalado en la literatura, y tal como expuesto en la invención a continuación, la terminología más sugestiva de "glicotoxinas" para designar el conjunto de los productos deletéreos que resultan de procesos de glicosilación no enzimática de las
30 proteínas (Koschinski T. y col., Proc Natl. Acad. Sci. USA (1997), vol.94, pp.6474-6479). Se trata de un conjunto mal definido de sustancias entre las cuales podemos sin embargo distinguir los compuestos α -cetoaldehídos tal y como el glioxal, el metilglioxal o la desoxiglucosona.

- 35 Una característica de las glicotoxinas, particularmente perjudicial para los organismos vivientes, es su capacidad a dañar el ADN de las células. En efecto, tales modificaciones pueden inducir mutaciones génicas responsables de una inestabilidad genómica. A título de ejemplo, ha sido reportado

así el carácter mutágeno de los subproductos formados cuando la proteína albúmina bovina (BSA) es incubada *in vitro* con la glucosa (Ogata M. y col., J. Clin. Biochem. Nutr. (2006), vol.38, pp.176-179). Varios α -cetoaldehídos, y en particular los glioxal y metilglioxal susodichos, son anunciados capaces de inducir mutaciones sobre los genes de cepa bacteriana y de células humanas (Ueno H. y col., Mutat. Res. (1991), vol. 251, pp.99-107). Más recientemente, ha sido reportado el potencial genotóxico de las glicotoxinas susceptibles de conllevar a la formación de aductos estables por reacción con ciertos nucleósidos constitutivos del ADN (Ahmad S., Biochem. Biophys. Res. Commun. (2011), vol.15, pp.568-74). El metilglioxal se dirige así particularmente a las guanosinas del ADN de las cadenas nucleosídicas, conllevando entonces, en la ausencia de una reparación eficaz, a la aparición de mutaciones durante el proceso de replicación del ADN (Wuenschell G.E. y col., Biochemistry (2010), vol.49, pp.1814-1821).

En consecuencia, considerando estos diferentes resultados, la solicitante se ha centrado en la identificación de sustancias, orientadas a la cosmética o la dermocosmética, capaces de interferir sobre el proceso de glicosilación no enzimática de las proteínas, con el objetivo mayor de evitar todo daño que afecte al ADN de las células cutáneas y consecuente de la producción de glicotoxinas. Es en efecto un enfoque hoy en la industria cosmética, particularmente en la lucha contra la senescencia prematura de las células cutáneas, de proteger el ADN genómico de células tales como los queratinocitos o los fibroblastos.

Con este objetivo, la solicitante ha buscado más precisamente estructuras originales capaces de secuestrar, durante el proceso de glicosilación no enzimática de las proteínas, los subproductos de glicosilación tales como las glicotoxinas genotóxicas descritas arriba, vigilando que los aductos (glicotoxina-secuestrante) formados no sean genotóxicos, pero también que estos mismos aductos no puedan evolucionar hacia la formación de productos ellos mismos genotóxicos. Es en efecto de primera importancia en el marco de una finalidad cosmética o dermocosmética de asegurarse,

además de la inocuidad de las sustancias, igualmente de la inocuidad de los subproductos reaccionales resultante de la actividad cosmética buscada.

Referente al estado de la técnica ligada a los objetivos de la solicitante, el arte anterior revela esencialmente, al conocimiento de ésta, sustancias o preparaciones que muestran un simple perfil preventivo o inhibidor en la formación de productos de glicosilación. Así, como ejemplo, las sustancias de la familia de las guanidinas como el aminoguanidina y la metformina son de interés terapéutico por su capacidad a ligarse a los subproductos precoces de la glicosilación (Matsuki K. y col., Atherosclerosis (2009), vol.206, pp.434-8). Muchas sales de tiazolio, particularmente el bromuro de N-fenacil-tiazolio o "PTB", serían también de interés terapéutico por motivo de su capacidad a romper los enlaces cruzados entre proteínas (Ulrich P. y col., Diabetología (1997), vol.40, pp.S157-S159).

En materia de cuidado cutáneo, ciertos derivados hidroxilados del benzofurano son utilizados con fines cosméticos por sus propiedades limitantes, anunciadas como inhibidoras, de la reacción de glicosilación no enzimática de proteínas dérmicas o queratínicas (patente FR 2833165). Los solicitantes de las patentes FR 2802425 y WO 2010/010248 llegaron a identificar extractos vegetales, respectivamente de la familia de los Ericaceae y Sapotaceae, para la protección de células y proteínas cutáneas con un mismo resultado limitante o inhibidor. Pero es a subrayar que ninguno de estos documentos no aporta en combinación, y una enseñanza sobre un beneficio en contra del ADN de las células cutáneas con respecto específicamente de las glicotoxinas genotóxicas, y una enseñanza sobre el devenir de los subproductos de glicosilación destoxificados. Más ampliamente, es citado igualmente las propiedades antioxidantes de productos que poseen un grupo imidazol, objetos de la petición de patente W095/12581 depositada por la solicitante, explotadas para diversas aplicaciones terapéuticas y cosmetológicas.

20

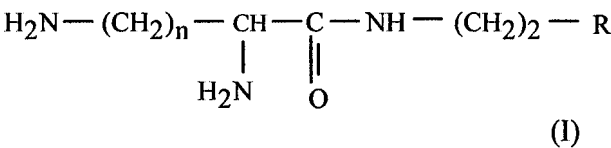
Teniendo como base inicial de obtener una estructura poliamina lineal como por ejemplo las sustancias espermina y espermidina de interés contra la glicosilación no enzimática de ciertas proteínas (Gugliucci A. y col. Life Sciences 5 (2003), vol.72, pp.2603-2616), la solicitante ha descubierto así que una familia limitada de compuestos, obtenidos por reacción de acoplamiento entre un panel de ácidos aminoalcanoicos y de etilaminas primarias que llevan un núcleo aromático o un heterociclo aromático, presentaba un 10 comportamiento general inhibidor de los daños al ADN inducido por los subproductos deletéreos de glicosilación como las glicotoxinas. Los compuestos de la invención presentan las propiedades ventajosas siguientes:

- 15 - una capacidad para proteger una proteína nuclear, blanco privilegiado de las glicotoxinas, las histonas [cf. prueba 1 a continuación]. Las histonas constituyen las proteínas esenciales al enrollamiento del ADN alrededor del nucleosoma, pues orquestan el nivel de compactación o de relajación de la cromatina, forma bajo la cual se presenta 20 el ADN en el núcleo y quien permite una accesibilidad de los sistemas de reparación al sitio de daños del ADN (Roberts y col., Mut. Res. (2003), vol.522, pp.45-56) ;
- 25 - una capacidad a suprimir el carácter mutágeno de los subproductos genotóxicos derivados de la glicosilación no enzimática de una proteína por la fructosa, reflejada por una capacidad a reducir significativamente, incluso totalmente, el número de mutaciones (llamadas "reversiones") inducidas en una procariota de referencia [cf. prueba 2 a continuación] ;
- 30 - una capacidad a suprimir el carácter mutágeno de una glicotoxina de referencia, el metilglioxal [cf. prueba 3 a continuación] ;
- 35 - una capacidad a interferir sobre el proceso de glicosilación no enzimática con la propiedad de no formar, en condiciones glicosilantes, subproductos genotóxicos, o de no evolucionar en esas condiciones hacia la formación de tales subproductos [cf. prueba 4 a continuación].

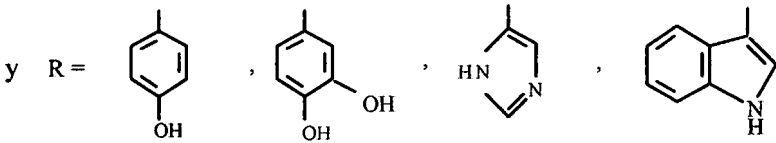
2

La invención tiene pues como primer objeto una familia de compuestos estables ariletilamidas poliaminados, caracterizada en que la susodicha familia es representada por la fórmula general (I) siguiente :

5



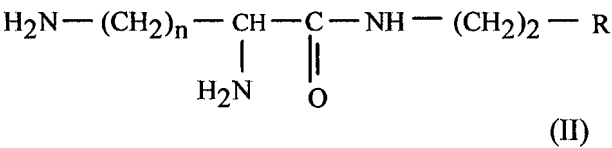
en la cual : n = 1 a 4



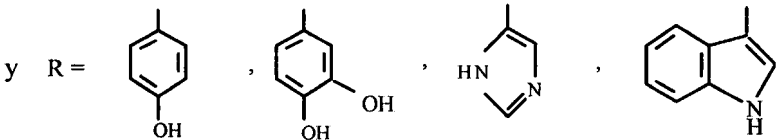
Con excepción del compuesto donde n = 3 y R = imidazol.

10

Siguiendo un modo de realización preferido de la invención, los compuestos de la invención son representados por la fórmula (II) a continuación :



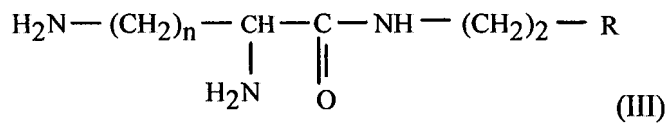
en la cual : n = 1 a 2



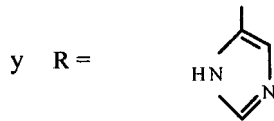
15

Siguiendo otro modo de realización preferido de la invención, los compuestos de la invención son representados por la fórmula (III) a continuación :

20



en la cual: $n = 1 \text{ a } 2$



A título de ejemplos no limitativos de compuestos ariletilamidas poliaminados de formula (I), se pueden citar
5 los siguientes compuestos, y más especialmente :

- N-((4-imidazolil)etil)-L-lisinamida
- N-((4-imidazolil)etil)- α,γ -diaminobutanamida
- N-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida
- N-((3-indolil)étyl)- α,β -diaminopropanamida
- 10 - N-((4-hidroxifenil)etil)- α,β -diaminopropanamida
- N-((3,4-dihidroxifenil)etil)- α,β -diaminopropanamida

A título de ejemplos no limitativos de los compuestos ariletilamidas poliaminados de formula (II), se puede citar
más especialmente los compuestos siguientes :

- 15 - N-((4-imidazolil)etil)- α,γ -diaminobutanamida
- N-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida
- N-((3-indolil)etil)- α,β -diaminopropanamida
- N-((4-hidroxifenil)etil)- α,β -diaminopropanamida
- N-((3,4-dihidroxifenil)etil)- α,β -diaminopropanamida

20 Los compuestos ariletilamidas poliaminados de formula (III) son los siguientes :

- N-((4-imidazolil)etil)- α,γ -diaminobutanamida
- N-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida.

Siguiendo un modo de realización todavía más ventajoso de
25 la invención, las fórmulas (I), (II) y (III) susodichas se refieren más especialmente a los compuestos ariletilamidas poliaminados N-((4-imidazolil)etil)- α,γ -diaminobutanamida y N-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida, más especialmente el compuesto N-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida.

30 Los compuestos según la invención pueden ser sintetizados bajo la forma base o sales según los métodos bien conocidos del hombre del oficio, como las vías químicas clásicas de protección, acoplamiento y desprotección.

M

Según un segundo aspecto, la invención se extiende igualmente a una composición, para uso cosmético o dermocosmético, destinada a prevenir o limitar el "riesgo genotóxico" asociado al proceso de glicosilación no enzimática, y en particular asociado a la formación de subproductos de glicosilación genotóxicos (glicotoxinas). La susodicha composición comprende en asociación con todo coadyuvante fisiológicamente compatible con la piel, a título de ingrediente activo principal, un compuesto de fórmula general (I), (II), o (III) tal que definido anteriormente, presentándose bajo forma sólida pulverulenta, soluble en medio acuoso o hidro-alcohólico pero insoluble en el etanol, estable sobre una amplia gama de pH (3-9).

En el marco de la presente invención, se entiende por "ingrediente activo principal" una sustancia activa capaz de destoxificar las glicotoxinas y de oponerse a su formación y a sus efectos deletéreos.

Ventajosamente, la cantidad de compuesto de fórmula general (I) en la composición anterior es comprendida entre 0,01 % y 1 % en peso con respecto al peso total de la composición, de preferencia entre 0,01 % y 0,5 % en peso, y más especialmente todavía entre 0,02 % y 0,2 % en peso.

Las composiciones según la invención son adaptadas a una administración por vía tópica cutánea, presentadas bajo todas las formas normalmente utilizadas para tal administración. A título indicativo y no limitativo, las composiciones pueden presentarse en forma de suspensiones, lociones, cremas, geles acuosos o hidro-alcohólicos, polvos y emulsiones múltiples que pueden ser eventualmente micro-emulsiones o nano-emulsiones, etc.

Las composiciones según la invención pueden ser formuladas también para una administración por vía oral ilustrada de modo no limitativo por un comprimido, una tableta, una cápsula, una pastilla, una bolsita, una pasta, un líquido (emulsionado o no) etc.

24

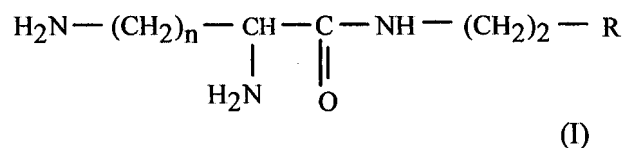
Las composiciones según la invención pueden contener como coadyuvante fisiológicamente aceptable por lo menos un coadyuvante conocido del hombre del arte y aceptable en los dominios cosmético o dermo-cosméticos, escogido entre los aceites, las ceras, los elastómeros de silicona, los tensio-activos, los co-tensio-activos, los espesantes y/o gelificantes, los humectantes, los emolientes, los filtros solares orgánicos o inorgánicos, los foto-estabilizantes, los conservantes con excepción de los conservantes donadores de aldehídos, los colorantes, los agentes matificantes, los agentes tensores, los secuestrantes, los perfumes, etc., y sus mezclas.

Las composiciones según la invención pueden comprender además uno o varios activos adicionales, el hombre del arte debe cuidar sin embargo a que estos eventuales compuestos complementarios activos, lo mismo que sus proporciones, sean elegidos de tal manera a que las propiedades ventajosas reconocidas a las composiciones según la invención no sean alteradas. Estos activos adicionales pueden ser elegidos, sin que esta lista no sea limitativa, entre los agentes desglicantes, los agentes que estimulan la síntesis de colágeno o de elastina o que previenen su degradación, los agentes que estimulan la síntesis de glicosaminoglicanos o de proteoglicanos o previenen su degradación, los agentes que aumentan la proliferación celular, los agentes despigmentantes o pro-pigmentantes, los agentes antioxidantes o anti-radicales o anti-polución, los agentes hidratantes, los agentes que estimulan la lipólisis, los agentes drenantes o des-toxificantes, los agentes anti-inflamatorios, los agentes aceleradores de penetración, los agentes descamantes, los agentes aliviantes y/o anti-irritantes, los agentes astringentes, los agentes que actúan sobre la microcirculación, etc., y sus mezclas.

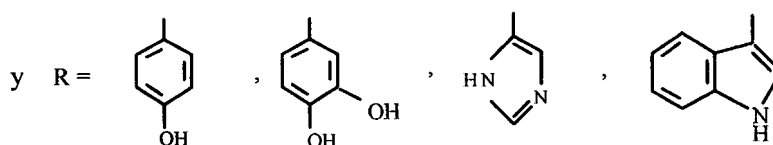
Las composiciones según la invención tienen como objetivo prevenir o luchar contra todo desorden cutáneo asociado al proceso de glicosilación no enzimática de las proteínas y a la formación de glicotoxinas genotóxicas, escogido entre la senescencia prematura de las células cutáneas, la aclaración

de la piel, etc. En tales composiciones, el compuesto ariletilamida poliaminado es preferentemente de fórmula (III), particularmente más todavía el compuesto *N*-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida.

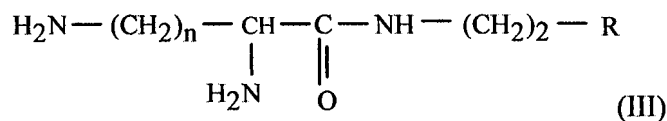
- 5 Otro objeto de la invención concierne la utilización cosmética o dermocosmética de un compuesto ariletilamida poliaminado como agente inhibidor de los daños al ADN inducido por las glicotoxinas genotóxicas, el susodicho compuesto ariletilamida poliaminado que es de fórmula general siguiente
- 10 (I) :



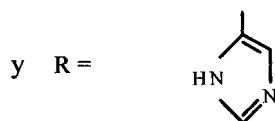
en la cual : $n = 1 \text{ a } 4$



- De preferencia en la utilización anterior, es seleccionado
- 15 un compuesto de fórmula (III) siguiente:



en la cual : $n = 1 \text{ a } 2$



- y de manera preferida el compuesto *N*-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida.
- 20

- Otro objeto de la invención concierne un método de tratamiento cosmético que comprende la aplicación sobre por lo menos una parte de la piel del cuerpo, de una composición
- 25 cosmética tal y como definida anteriormente en cantidad eficaz para luchar contra los desórdenes cutáneos asociados a los

subproductos de glicosilación no enzimática de los tejidos cutáneos.

Ejemplo 1 :

5 A título de ilustración, es mencionado a continuación dos ejemplos de formulación de composición según la invención, que contienen un compuesto ariletilamida poliaminado de fórmula general (I) precitada :

10 Formule A (crema)

	N-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida	0,05 %
	Poli-isobuteno hidrogenado	7 %
	Miristato de isobutilo	3 %
15	Palmitato de cetilo	7 %
	Monoestearato de etilenglicol	5 %
	Laurato de sorbitano	2 %
	Polisorbato 20	2 %
	Carbomero (copolímero de acrilato/acrilamida & aceite mineral)	0,3 %
20	Fenoxietanol	0,5 %
	Agua	qsp 100%

Formule B (gel)

25	N-((4-imidazolil)etil)- α,γ -diaminobutanamida	0,1 %
	Carbomero (copolímero de acrilato/acrilamida & aceite mineral)	1,5 %
	Benzoato de sodio	0,2 %
	Acido sórbico	1 %
	1,3-butanodiol	10 %
30	Glicerina	5 %
	Solución de hidróxido de sodio a 30 %	0,13 %
	Fenoxietanol	0,9 %
	Agua	qsp 100%

35

Ejemplo 2 :

La invención es ilustrada a continuación, a título puramente indicativo, por los siguientes tests evocados más alto en la descripción de la invención (pruebas 1 a 4).

40 Es también a señalar que los primeros resultados de estudios *in vivo* llevados sobre el hombre (pruebas de aplicaciones repetidas bajo patch, proveedor : Sociedad Evic Rumania) indican una buena tolerancia cutánea de un compuesto ariletilamida poliaminado según la presente invención.

45

Prueba 1 : puesta en evidencia de la capacidad de los compuestos ariletilamidas poliaminados de fórmula general (I)

2

a proteger las proteínas esenciales al enrollamiento del ADN nuclear, las histonas, con respecto a una glicotoxina de referencia, el metilglioal (MGO)

Una solución de histonas purificadas (5mg/ml), enriquecida en histone H1, es incubada en presencia de la glicotoxina de referencia MGO (10mM) durante 24 h a 37 °C bajo agitación. Para seguir específicamente la fluorescencia de los productos formados por la glicosilación no enzimática de las histonas, es necesario liberarse de la fluorescencia del MGO, lo mismo que de aquella de los productos glicotoxina-secuestrante, para eso la mezcla de reacción es dializada. La mezcla es introducida en un cassette de diálisis y sufrirá 3 baños sucesivos de 3 horas cada uno en una solución tampón NaH₂PO₄ (83,3mM), en la cual es diluido el MGO. La fluorescencia de la mezcla dializada, indicativa de los daños de las histonas por reacción con el MGO (formación de aductos) es medida por fluorimetría (λ de excitación: 340nm ; λ de emisión: 470nm. La unidad de medida corresponde a de los RFU (del Inglés : Relative fluorescence Unit).

Compuesto	RFU
histonas + MGO 10 mM (referencia)	62231
N-((4-imidazolil)etil)-α,β-diaminopropanamida 10 mM + histonas + MGO 10 mM	20441
N-((4-imidazolil)etil)-α,γ-diaminobutanamida 10 mM + histonas + MGO 10 mM	21526

Los resultados subrayan, para los compuestos N-((4-imidazolil)etil)-α,β-diaminopropanamida y N-((4-imidazolil)etil)-α,γ-diaminobutanamida según la invención, una capacidad a disminuir fuertemente la formación de productos de glicosilación no enzimática generados por la reacción de la glicotoxina con las histonas.

Prueba 2 : puesta en evidencia de la capacidad de los compuestos ariletilamidas poliaminados de fórmula general (I) para destoxificar las glicotoxinas liberadas por una proteína glicosilada

AD

El estudio ha sido realizado sobre una cepa bacteriana *Salmonella typhimurium* (TA 100) perteneciente a las cepas de referencia utilizada para el test reglamentario de Ames (ICH steering committee, 19 Juillet 1995, Guidance on specific aspect of regulatory genotoxicity tests for pharmaceuticals), el objetivo es de determinar en las colonias de cepas mutadas el número de reversiones, indicadoras de la mutagénesis, del sistema caseína-fructosa, en presencia o en ausencia de un compuesto según la invención.

Experimentalmente, 2,7g de D-(+)-fructosa son solubilizados a temperatura ambiente en 100 mL de tampón fosfato. Después de tomar una muestra de 20g de la solución límpida incolora, ($C_{\text{fructose}} = 150\text{mM}$), 0,600g de caseinato de sodio son introducidos hasta solubilización completa. La solución es introducida después en 2 tubos de ensayo de 10 mL con tapas de rosca, luego colocados en un baño de aceite a 120 °C durante 1 h.

Paralelamente la cepa TA 100 es puesta en cultivo en el nutriente Broth Oxoid N°2 (NBO2) suplementado en Ampicilina. El cultivo es puesto una noche a 37°C en un agitador orbital (88 tr/min) de manera que las bacterias se encuentren en fase exponencial de crecimiento (10^7 à 10^9 bacterias/ml). Por otro lado, 0,92g del compuesto según la invención, el N-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida es solubilizado en una solución tampón de fosfato salino (PBS) recientemente preparada. A diferentes concentraciones (400 μl) de compuesto según la invención son añadidos sucesivamente 500 μl de caseína glicada susodicha y 100 μl de la suspensión bacteriana susodicha, la mezcla resultante siendo incubada 30 minutos a 37 °C bajo agitación orbital, 122 tr/mi. 2 ml de agar blanda suplementada en Histidina Biotina y mantenida a 45 °C son añadidos y, después de mezclarlos al vórtice, son depositados sobre una caja de petri que contiene de la gelosa dura Vogel-Bonner. Después de solidificación las cajas han sido trasladadas en la incubadora a 37 °C durante 48 a 72 h.

La prueba ha sido realizada en ausencia de activador metabólico según el método de pre-incubación sobre la cepa TA

29

100. La cuenta de las colonias es realizada después manualmente.

Los resultados son presentados en la tabla 2 a continuación, en comparación con un testigo negativo (tampón fosfato PBS).

5

Tabla 2

Compuesto	Número de reversiones	R
referencia (PBS)	84	1
caseína fructosilada	138	1,64
N-((4-imidazolil)etil)-α,β-diaminopropanamida (7,5 mM)	119	1,42
N-((4-imidazolil)etil)-α,β-diaminopropanamida (15 mM)	93	1,11

Los resultados subrayan que el compuesto N-((4-imidazolil)etil)-α,β-diaminopropanamida según la invención es capaz de disminuir fuertemente la toxicidad de las glicotoxinas formadas. Un efecto dosis es además observado.

Prueba 3 : puesta en evidencia de la capacidad de los compuestos ariletilamidas poliaminados de fórmula general (I) a destoxificar una glicotoxina de referencia, el metilglioxal (MGO)

El estudio ha sido realizado de manera casi-idéntica a la prueba 2 anterior, con sin embargo una solución de MGO a la concentración de 140 μM que vienen a reemplazar los 500 μl de caseína glicada. Además del compuesto N-((4-imidazolil)etil)-α,β-diaminopropanamida, hemos probado igualmente los siguiente compuestos según la invención, a diferentes concentraciones :

- N-((4-hidroxifenil)etil)-α,β-diaminopropanamida
- N-((4-imidazolil)etil)-α,γ-diaminobutanamida
- N-((3,4-dihidroxifenil)etil)-α,β-diaminopropanamida
- N-((4-imidazolil)etil)-L-lisinamida.

Los resultados son reunidos en la tabla 3 a continuación, en comparación a un testigo negativo (tampón fosfato PBS).

3

21

Tabla 3

Compuesto	Número de reversiones
Referencia (PBS)	72
Metilglioxal 280 µM	308
N-((4-imidazolil)etil)-α,β-diaminopropanamida (75 µM)	141
N-((4-imidazolil)etil)-α,β-diaminopropanamida (750 µM)	95

Compuesto	Número de reversiones
Referencia (PBS)	91
Metilglioxal 140 µM	161
N-((4-hydroxyphényl)etil)-α,β-diaminopropanamida (75 µM)	152

Compuesto	Número de reversiones
Referencia (PBS)	91
Metilglioxal 140 µM	161
N-((4-imidazolil)etil)-α,γ-diaminobutanamida (75 µM)	154
N-((4-imidazolil)etil)-α,γ-diaminobutanamida (750 µM)	116

5

Compuesto	Número de reversiones
Referencia (PBS)	91
Metilglioxal 140 µM	161
N-((3,4-dihidroxifenil)etil)-α,β-diaminopropanamida (75 µM)	161
N-((3,4- dihidroxifenil)etil)-α,β-diaminopropanamida (750 µM)	111

✓
3

Compuesto	Número de reversiones
Referencia (PBS)	91
Metilglioxal 140 µM	161
N-((4-imidazolil)etil)-L-lisinamida (75 µM)	141
N-((4-imidazolil)etil)-L-lisinamida (750 µM)	132

Los resultados subrayan que un panel bastante vasto de compuestos según la invención es capaz de reducir fuertemente la mutagenicidad del metilgloxal.

Prueba 4 : puesta en evidencia de la capacidad de los compuestos ariletilamidas poliaminados de fórmula general (I) a interferir sobre el proceso de glicosilación no enzimática sin formar subproductos mutágenos

El estudio ha sido realizado de manera casi-idéntica a la prueba 2 anterior, con sin embargo la D-glucosa que viene reemplazar la D-(+)-fructosa y según las siguientes condiciones. Experimentalmente, 18,02 g de D-glucosa son solubilizados a temperatura ambiente en 100mL de agua. Después de tomar una muestra de 10 mL de la solución, 10 mM del compuesto según la invención, el N-((4-imidazolil)etil)-a,β-diaminopropanamida, son introducidos con ajuste del pH por adición de una solución de hidróxido de sodio. La mezcla reaccional resultante es introducido entonces en un tubo de ensayo con tapa de rosca, luego calentada 80 minutos a 100 °C.

Paralelamente, la cepa TA 100 es puesta en cultivo en el Nutriente Broth Oxoid N°2 (NBO2) suplementado en Ampicilina. El cultivo es colocado una noche a 37 °C en un agitador orbital, 88 tr/min, de manera que las bacterias se encuentren en fase exponencial de crecimiento (10⁷ à 10⁹ bacterias/ml).

A 100 µl de solución de prueba son añadidos 100 µl de la suspensión bacteriana susodicha y 500 µl de tampón fosfato PBS, la mezcla obtenida es incubada 1 h a 37 °C bajo agitación orbital (122 tr/min). 2 ml de gelosa blanda suplementada con Histidina Biotina y mantenido a 45 °C son añadidos y, después

My

de mezclarlos al vórtice, son depositados en cajas de petri que contienen gelosa sólida Vogel-Bonner. Después de solidificación las cajas han sido trasladadas al incubador a 37 °C por 48-72 h.

5

La prueba ha sido realizada en ausencia de activador metabólico según el método de pre-incubación sobre la cepa TA 100. La cuenta de las colonias es realizada después manualmente. Los resultados son presentados en la tabla 4 a

10 continuación, en comparación con dos referencias : una referencia negativa (tampón fosfato PBS) y una referencia positiva mutagénica (nitruro de sodio NaN3).

Tabla 4

Compuesto	Número de reversiones
Referencia (PBS) (reversiones espontáneas)	88
Referencia (NaN ₃) (referencia positiva)	211
N-((4-imidazolil)etil)-α,β-diaminopropanamida (1,667 µl/caja)	104
N-((4-imidazolil)etil)-α,β-diaminopropanamida (25 µl/caja)	95
N-((4-imidazolil)etil)-α,β-diaminopropanamida (50 µl/caja)	90
N-((4-dihidroxifenil)etil)-α,β-diaminopropanamida (50 µl/caja)	93
N-((4-imidazolil)etil)-α,γ-diaminobutanamida (50 µl/caja)	93
N-((4-imidazolil)etil)-L-lisinamida (50 µl/caja)	99

15

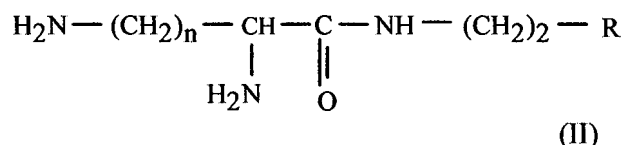
Los resultados subrayan que los compuestos ariletilamidas poliaminados de formula general (I) según la invención no engendran, a pesar de las condiciones glicosilantes, subproductos mutágenos.

20

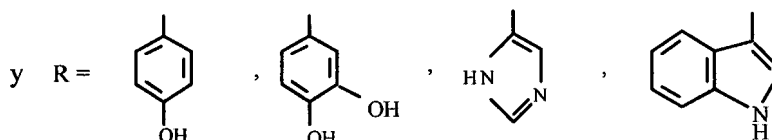
74

REIVINDICACIONES

1. Compuesto ariletilamida poliaminado, caracterizado en lo
5 que es representado por la formula general (II) siguiente:



en la cual: $n = 1 \text{ a } 2$



2. Compuesto ariletilamida poliaminado según la reivindicación
10 1, caracterizado en lo se trata del *N*-((4-imidazolil)etil)- α,γ -diaminobutanamida o *N*-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida.

3. Compuesto ariletilamida poliaminado según la reivindicación
15 2, caracterizado en lo que se trata del *N*-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida.

4. Composición cosmética o dermocosmética, caracterizada en lo
que incluye, en asociación con todo adyuvante fisiológicamente
20 compatible con la piel, a título de ingrediente activo principal, un compuesto tal como definido en algunas de las reivindicaciones 1 a 3.

5. Composición según la reivindicación 4, caracterizada en lo
25 que el dicho compuesto de formula general (II) es elegido dentro del *N*-((4-imidazolil)etil)- α,γ -diaminobutanamida y el *N*-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida.

6. Composición según la reivindicación 5, caracterizada en lo
30 que el dicho compuesto de formula general (II) es el *N*-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida.

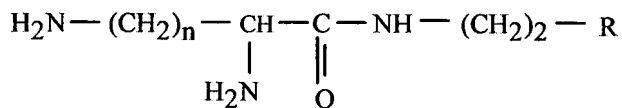
5
7

7. Composición según una o cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizada en lo que la cantidad del dicho compuesto de formula general (II) es incluida entre 0,01 % y 1 % en peso con respecto al peso total de la composición.

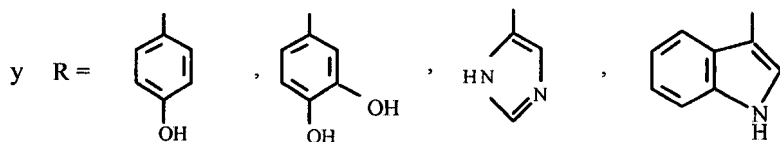
5

8. Composición según una o cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizada en lo que incluye además uno o varios activos elegidos dentro de los agentes desglucantes, los agentes que estimulan la síntesis de colágeno o de elastina o previenen su degradación, los agentes que estimulan la síntesis de glicosaminoglicanos o de proteoglicanos o previenen su degradación, los agentes que aumentan la proliferación celular, los agentes despigmentantes o propigmentantes, los agentes antioxidantes o anti-radicales o anti-polución, los agentes hidratantes, los agentes que estimulan el lipólisis, los agentes drenantes o detoxificantes, los agentes antiinflamatorios, los agentes aceleradores de la penetración, los agentes descamantes, los agentes aliviantes y/o anti-irritantes, los agentes astringentes, los agentes que actúan sobre la microcirculación, y sus mezclas.

9. Utilización en una composición cosmética o dermocosmética o para la preparación de una tal composición, de un compuesto de formula general (II), tal como un ingrediente activo, para luchar o limitar los desórdenes cutáneos asociados a la formación de subproductos de glicosilación no enzimática y de glicotoxinas genotóxicas :



(II)

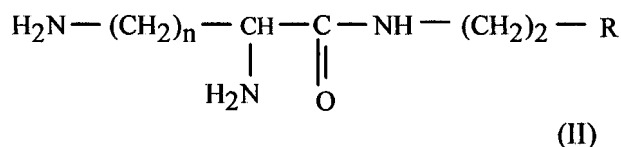
en la cual : $n = 1 \text{ a } 2$ 

10. Utilización según la reivindicación 9, para luchar contra la senescencia prematura de las células cutáneas y la aclaración de la piel.

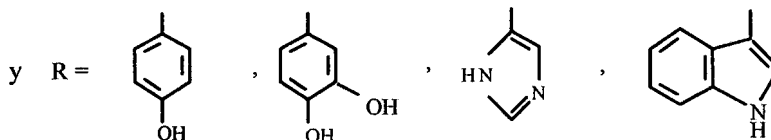
5 11. Utilización según la reivindicación 9 o 10, en la cual el compuesto de formula general (II) es el *N*-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida o *N*-((4-imidazolil)etil)- α,γ -diaminobutanamida.

10 12. Utilización según la reivindicación 11, en la cual el compuesto de formula general (II) es el *N*-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida.

13. Utilización en una composición cosmética o dermocosmética
15 o para la preparación de una tal composición, de un compuesto de formula general (II), tal como un ingrediente activo, como agente inhibidor de los daños del ADN inducidos por las glicotoxinas genotóxicas :

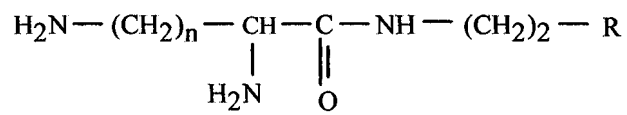


en la cual : $n = 1 \text{ a } 2$

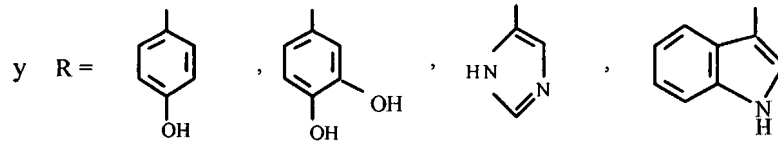


20

14. Utilización en una composición cosmética o dermocosmética
o para la preparación de una tal composición, de un compuesto
de formula general (II), tal como un ingrediente activo, como
25 un agente capaz de oponerse a los efectos mutágenos de las glicotoxinas :



(II)

en la cual: $n = 1 \text{ a } 2$ 

15. Utilización según la reivindicación 13 o 14, en la cual el compuesto de formula general (II) es el N-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida o N-((4-imidazolil)etil)- α,γ -diaminobutanamida.

16. Utilización según la reivindicación 15, en la cual el compuesto de formula general (II) es el N-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida.

37

RESUMEN

La invención se refiere a una familia de compuestos
5 estables ariletilamidas poliaminados, y la utilización de
estos compuestos como agentes inhibidores de los daños del ADN
inducidos por los subproductos de la glicosilación no
enzimática de los tejidos cutáneos.

La invención concierne igualmente composiciones cosméticas
10 o dermocosméticas destinadas a luchar contra los desórdenes
cutáneos asociados a estos mismos subproductos de
glicosilación.

39

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0065311

Bogotá D.C., Julio 02 de 2013 - 15:38:17

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA. NI 800.098.704

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	524773476	02/07/2013	12.285.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	175.000.00	175.000.00
				\$175.000.00

SON: **CIENTO SETENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-156117- -00000-0000

Fecha: 2013-07-03 08:27:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Julio 2 de 2013 - 15:38:20

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0065310

Bogotá D.C., Julio 02 de 2013 - 15:38:17

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA. NI 800.098.704

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	524773476	02/07/2013	12.285.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-156117- -00000-0000

Fecha: 2013-07-03 08:27:21
Tra 2 PATENTES
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 1 REGDEPOSITO
Folios: 40

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 2 de 2013 - 15:38:20



No. 13-156117- -00000-0000

INES

Fecha: 2013-07-03 08:27:21

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 2 PATENTES

Eve: 1 REGDEPOSITO

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 40

36/00

PATENTE DE INVENCION ☐

MOI

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐