



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-148039-00000-0000

Fecha: 2015-06-26 17:13:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 42

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-103881-00005-0000

Fecha: 2015-06-26 17:13:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 42

DELEGATURA DE PROPIEDAD

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO UN MEDICAMENTO PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DEL OJO ANTERIOR
QUE COMPRENDE REBAMIPIDA Y UN AGENTE DE RETENCIÓN DE LÁGRIMAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO TOKYO, JAPON

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

22. BOGOTÁ, D.C., _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-103881- -00005-0000 Fecha: 2015-06-26 17:13:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 851 DIVISIONAL Folios: 42	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO7  No. 15-148039- -00000-0000 Fecha: 2015-06-26 17:13:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 42
--	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

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 Tsukasa-machi 2-Chome, Chiyoda-ku, Tokyo, 1018535, Japón	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 : 14.103.881

De:

A:

FUSION

Expediente

De:

A:

5.

Comprobante de Pago No. 15-0070972
Comprobante de Pago No. 15-0070973

Fecha: 2015/06/23
Fecha: 2015/06/23

6.

Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$478.000.

☒ Comprobante de pago por una reivindicación adicional después de la décima reivindicación por \$32.000.

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

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

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 DE Usaquén

Firma
Luz Clemencia De Paez
Tarjeta Profesional 23.555

m6m CPTISDC\ID-AF281137WPC14055

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **14.103.881**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 1422 notificado por fijación en lista del 17 de febrero de 2015. 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 mayo de 2014 y la prioridad que allí se reivindica el 01 de noviembre de 2011.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **14.103.881**

UN MEDICAMENTO PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DEL OJO ANTERIOR
QUE COMPRENDE REBAMIPIDA Y UN AGENTE DE RETENCIÓN DE
LÁGRIMAS

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del ojo anterior que comprende rebamipida y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial.

TÉCNICA ANTECEDENTE

La superficie de la córnea o la conjuntiva de los pacientes que sufren de enfermedades del ojo anterior que incluyen enfermedades de la córnea y enfermedades conjuntivales tales como el ojo seco, se daña debido a varias razones. En particular, varios factores en el ojo seco tales como el volumen disminuido de la lágrima o la evaporación de la lágrima pueden causar sequedad del ojo (denominada "ojo seco") y dañar el ojo. De este modo, el ojo seco tiene el riesgo de causar úlcera de córnea o pérdida visual si no se trata, y se utilizan clínicamente varias terapias. Los métodos para curar las lesiones originadas por el ojo seco incluyen los siguientes tres tipos; terapias médicas, tapones lagrimales, y cirugías. Se usan para la terapia médica del ojo seco un fármaco que tiene capacidad para retener las lágrimas tal como el hialuronato de sodio, un fármaco que aumenta el nivel de mucina conjuntival tal como el diquafosol tetrasódico, y una lágrima artificial que imita la composición de las lágrimas naturales.

Recientemente, la rebamipida (ácido 2-(4-clorobenzoílamino)-3-[2-(1H)-quinolin-4-il]propiónico) que promueve la secreción de mucina de las células

epiteliales de la córnea y las células caliciformes conjuntivales y la proliferación de las células caliciformes se desarrolló como un fármaco novedoso basado en un modo novedoso de acción. La rebamipida cura los daños sobre la superficie de la córnea y la conjuntiva y alivia los síntomas subjetivos en el ojo seco promoviendo la secreción de mucina de las células epiteliales de la córnea y las células caliciformes conjuntivales para estabilizar el fluido lagrimal y mejorar el daño epitelial de la córnea (Referencia de Patente 1).

El hialuronato de sodio que asiste en la retención de lágrimas y mejora los daños sobre la córnea está disponible en el comercio como Hyalein® 0.1 % y 0.3 % (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.).

Muchas producciones de lágrimas artificiales que imitan la composición de las lágrimas naturales para mejorar la sequedad del ojo, la sensación de cuerpos extraños, y similares, están disponibles en el comercio.

No hay informes respecto a que las enfermedades del ojo anterior tales como el ojo seco sean/hayan sido tratadas con una combinación de rebamipida o una de sus sales y un agente que tenga una capacidad de retención de lágrimas o una lágrima artificial.

Documentos de la técnica anterior

[Referencia de patente 1] WO 1997/013515

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La evaluación de la utilidad de dicha combinación de rebamipida que tiene la novedosa acción o una de sus sales y un agente que retiene las lágrimas o una lágrima artificial como medicamento para el tratamiento de las enfermedades del ojo anterior es una cuestión absolutamente atractiva.

Los actuales inventores han estudiado intensamente la posibilidad de

desarrollar una combinación de rebamipida y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial como medicamento para el tratamiento de las enfermedades del ojo anterior tales como el ojo seco, y han hallado que la capacidad de retención de lágrimas en la superficie ocular y la mejora del daño epitelial en la córnea pueden ser mejoradas por esta combinación. Sobre la base de los nuevos hallazgos, la presente invención se ha completado. Se demostró que dicha combinación de rebamipida y un agente de retención de lágrimas, mejora de forma marcada la capacidad de retención de lágrimas en la superficie ocular y la mejora del daño epitelial en la córnea. El detalle de los métodos experimentales y el resultado se describirán en la sección de los experimentos farmacológicos que están a continuación. Además, el presente medicamento para el tratamiento de una enfermedad del ojo anterior también puede ser convenientemente usado para la prevención del ojo seco y el tratamiento de enfermedades además del ojo seco en las cuales la córnea o la conjuntiva está dañada.

La presente invención abarca los siguientes aspectos.

[1] Un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del ojo anterior que comprende una combinación de rebamipida o una de sus sales, y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial.

[2] Un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del ojo anterior que comprende una combinación de rebamipida o una de sus sales, y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial, en donde el efecto de cada ingrediente se suplementa y/o mejora mutuamente.

[3] El medicamento para el tratamiento de una enfermedad del ojo anterior que se describe en [1] ó [2] que comprende una combinación de rebamipida o una de sus sales, y un agente de retención de lágrimas.

[4] Un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del ojo anterior que comprende rebamipida o una de sus sales en una combinación con

un agente de retención de lágrimas.

[5] El medicamento para el tratamiento de una enfermedad del ojo anterior que se describe en [3] ó [4] en donde el agente de retención de lágrimas es ácido hialurónico o una de sus sales, o ácido condroitín sulfúrico o una de sus sales.

[6] El medicamento para el tratamiento de una enfermedad del ojo anterior que se describe en cualquiera de [1] a [5] en donde la enfermedad del ojo anterior es una enfermedad de la córnea o una enfermedad conjuntival.

[7] El medicamento para el tratamiento de una enfermedad del ojo anterior que se describe en cualquiera de [1] a [5] en donde la enfermedad del ojo anterior es el ojo seco.

[8] Una solución oftálmica que comprende rebamipida o una de sus sales, y hialuronato.

[9] La solución oftálmica que se describe en [8] que comprende además un compuesto de zinc.

[10] La solución oftálmica que se describe en [9] en donde el compuesto de zinc es cloruro de zinc y/o sulfato de zinc.

[11] La solución oftálmica que se describe en cualquiera de [8] a [10] que comprende además un solubilizante, un aminoácido, y un amortiguador.

[12] La solución oftálmica que se describe en cualquiera de [8] a [11] que comprende además un agente isotónico.

[13] La solución oftálmica que se describe en cualquiera de [8] a [12] en donde el pH es 7 a 9.

[14] La solución oftálmica que se describe en [12] ó [13] en donde la concentración del compuesto de zinc es 0.000001 % (p/v) a 0.0001 % (p/v) en términos de la concentración de zinc.

[15] La solución oftálmica que se describe en cualquiera de [8] a [14]

en donde las concentraciones de rebamipida y hialuronato son 1 (p/v) a 3% (p/v) y 0.1 (p/v) a 0.3% (p/v), respectivamente.

[16] Un método para el tratamiento de una enfermedad del ojo anterior que comprende la administración de una combinación de rebamipida o una de sus sales, y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial a un paciente que necesita dicho tratamiento.

[17] Una combinación de rebamipida o una de sus sales, y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial para tratamiento de una enfermedad del ojo anterior.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra un gráfico del volumen de lágrimas retenido para cada solución de los compuestos de prueba en el experimento farmacológico 1.

La figura 2 muestra un gráfico del daño epitelial de la córnea (puntuaciones) para cada solución de los compuestos de prueba en el experimento farmacológico 1.

La figura 3 muestra un gráfico del volumen de lágrimas retenido para cada solución de los compuestos de prueba en el experimento farmacológico 2.

La figura 4 muestra un gráfico del daño epitelial de la córnea (puntuaciones) para cada solución de los compuestos de prueba en el experimento farmacológico 2.

La figura 5 muestra un gráfico del volumen de lágrimas retenido para cada solución de los compuestos de prueba en el experimento farmacológico 3.

La figura 6 muestra un gráfico del daño epitelial de la córnea (puntuaciones) para cada solución de los compuestos de prueba en el experimento farmacológico 3.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un medicamento para el tratamiento de enfermedad(es) del ojo anterior tales como el ojo seco que comprende una combinación de rebamipida o una de sus sales, y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial, en donde el efecto de cada ingrediente se puede suplementar y/o mejorar mutuamente.

Para el tratamiento de una enfermedad del ojo anterior, la rebamipida o una de sus sales, y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial pueden ser combinados y administrados como una formulación simple (es decir, una combinación de fármaco), o pueden formularse y administrarse de forma separada (es decir, una administración combinada).

Como la sal de rebamipida, se puede usar una sal de rebamipida aceptable para uso fisiológico o farmacéutico. Los ejemplos de la sal incluyen una sal formada con una base típica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trometamol (tris[hidroximetil]aminometano), monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, meglumina, o similares.

El agente de retención de lágrimas puede tener la forma de una sal. Los ejemplos de la sal incluyen una sal de un ácido inorgánico con una base tal como sodio y potasio, en particular, se prefiere una sal de sodio.

La presente invención está caracterizada por el uso de la combinación de rebamipida o una de sus sales, y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial para tratamiento de una enfermedad del ojo anterior. El agente de retención de lágrimas que se usa en la presente no está limitado a uno específico en la medida que tenga una capacidad de retención de lágrimas o una capacidad de suplemento de lágrimas y es útil para el tratamiento

de una enfermedad del ojo anterior. Los ejemplos del agente de retención de lágrimas incluyen hialuronato de sodio, condroitín sulfato de sodio y similares, y en particular, el hialuronato de sodio que ya está disponible en el comercio es el preferido. Estos agentes de retención de lágrimas, de hecho, pueden o no tener la forma de una sal o éster.

Las lágrimas artificiales comprenden ingredientes que son similares a los de las lágrimas naturales. Varias lágrimas artificiales que se pueden utilizar para la presente invención están disponibles en el comercio.

Para llevar a cabo la presente invención, la rebamipida o una de sus sales, y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial se pueden combinar en una formulación simple, o se pueden formular en formulaciones separadas. Estas formulaciones se pueden preparar mediante el uso de una técnica convencional en la técnica sin el requerimiento de una técnica especial. Los modos de administración preferidos incluyen la administración tópica, y las formas de dosificación preferidas incluyen una gota ocular, ungüento ocular, y similares.

La rebamipida o una de sus sales, y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial se pueden formular de forma separada de acuerdo con una técnica bien conocida. Por ejemplo, las formulaciones de rebamipida que se describen en WO 2009/154304, WO 2008/050896 y WO 2006/052018, o los productos de rebamipida disponibles en el comercio se pueden usar para la presente invención. La formulación de un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial se puede preparar por referencia a las publicaciones de patentes antes mencionadas. El Hyalein® (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), el Chondron® (Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.), y el Tearbalance® (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.) disponibles en el comercio, que ya han estado en el mercado como medicamento para el tratamiento de una enfermedad del ojo anterior, pueden

usarse como la formulación de un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial.

Las formulaciones que comprenden rebamipida o una de sus sales, y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial se pueden preparar de acuerdo con las técnicas bien conocidas. Cuando la formulación tiene la forma de una gota ocular, se pueden usar si fuera necesario un compuesto de zinc tal como cloruro de zinc y sulfato de zinc; un solubilizante tal como polivinilpirrolidona; un aminoácido tal como meglumina; un agente isotónico tal como cloruro de sodio, glicerina concentrada y similares; un amortiguador tal como fosfato de sodio, acetato de sodio, ácido bórico y similares; un agente tensoactivo tal como polioxietilen sorbitan monooleato, polioxil 40 estearato, polioxietilen aceite de ricino hidrogenado y similares; un estabilizante tales como citrato de sodio, edetato de sodio y similares; un agente de suspensión tal como alcohol polivinílico; un agente de ajuste del pH tal como ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y similares; un conservante tal como cloruro de benzalconio, parabeno, zinc y similares. El pH de la formulación debe estar en un intervalo oftalmológicamente aceptable, y preferentemente en el intervalo de 4 a 9, más preferentemente 7 a 9. Cuando la presente invención se prepara en una solución oftálmica que comprende un compuesto de zinc, la concentración del compuesto de zinc es 0.000001 % (p/v) a 0.0001 % (p/v), preferentemente 0.000003 % (p/v) a 0.0001 % (p/v) en lo que se refiere a la concentración de zinc. Los ejemplos no limitantes de la formulación se describirán en la sección de ejemplos de trabajo que está a continuación.

La dosificación de rebamipida o una de sus sales, y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial se determinará de acuerdo con los síntomas, las edades de los pacientes, la forma de dosificación, la vía de administración y similares. Por ejemplo, la rebamipida se administra por vía tópica en una dosificación diaria de 0.2 a 8 mg por ojo en una única aplicación o en

aplicaciones divididas varias veces, preferentemente 4 a 6 veces al día. La dosificación del agente de retención de lágrimas puede variar dependiendo del tipo del agente, y debería determinarse basada en la dosificación estándar que se usa clínicamente, la cual puede ajustarse opcionalmente dependiendo de los síntomas objetivos y similares. La dosificación diaria es de 20 a 2000 μg para un ojo en una aplicación única o en aplicaciones divididas varias veces. Por ejemplo, en general se emplea la dosificación diaria de 100 a 1500 μg para el hialuronato de sodio, sin embargo, la dosificación puede ajustarse opcionalmente dependiendo de los síntomas objetivos y similares. La dosificación de los otros agentes de retención de lágrimas puede determinarse de forma similar. Estas dosificaciones se emplean cuando la rebamipida o una de sus sales, y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial se administran como una administración combinada. Cuando la rebamipida y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial se combinan para una única formulación, el índice de composición de cada ingrediente en la formulación se ajusta de modo que la cantidad diaria para la administración tópica sea igual o inferior a la cantidad de cada ingrediente que se describió anteriormente, y la formulación se administra tópicamente en una única aplicación o en aplicaciones divididas varias veces al día.

Cuando la presente invención se prepara en una solución oftálmica que comprende rebamipida y hialuronato, las concentraciones de rebamipida y hialuronato son 1 (p/v) a 3 % (p/v) y 0.05 (p/v) a 0.4 % (p/v), preferentemente 1.5 (p/v) a 2.5 % (p/v) y 0.1 (p/v) a 0.3 % (p/v), respectivamente.

EJEMPLOS

De aquí en adelante, la presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos de las formulaciones y los experimentos farmacológicos, pero no debe interpretarse como que se limitan a ellos.

A continuación se muestra un ejemplo típico de una gota ocular en la presente invención que comprende rebamipida o una de sus sales, y un agente de retención de lágrimas.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 1

A una solución de hialuronato de sodio (0.1 g), alcohol polivinílico (1 g), cloruro de sodio (0.8 g) y citrato de sodio (0.2 g) en agua purificada (c.s.p.) se agregó rebamipida (2 g), y posteriormente se agregó agua purificada a la misma para preparar 100 ml de una suspensión.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 2

Se disolvieron rebamipida (20 g), polivinilpirrolidona (30 g), meglumina (42 g), ácido bórico (10 g), cloruro de zinc (0.00104 g), hialuronato de sodio (1 g), y glicerina (12 g), en agua purificada (c.s.p.) y posteriormente se agregó más agua purificada para preparar 1000 ml de una solución.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 3

Se disolvieron rebamipida (20 g), polivinilpirrolidona (30 g), meglumina (42 g), ácido bórico (10 g), cloruro de zinc (0.001456 g), hialuronato de sodio (1 g), y glicerina (12 g), en agua purificada (c.s.p) y posteriormente se agregó más agua purificada para preparar 1000 ml de una solución.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 4

Se disolvieron rebamipida (20 g), polivinilpirrolidona (30 g), meglumina (42 g), ácido bórico (10 g), cloruro de zinc (0.00208 g), hialuronato de sodio (1 g), y glicerina (12 g), en agua purificada (c.s.p.) y posteriormente se agregó más agua purificada para preparar 1000 ml de una solución.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 5

Se disolvieron rebamipida (20 g), polivinilpirrolidona (30 g), meglumina (42 g), ácido bórico (10 g), cloruro de zinc (0.00208 g), y hialuronato de sodio (1 g), en agua purificada (c.s.p.) y posteriormente se agregó más agua purificada para preparar 1000 ml de una solución.

Las pruebas de efectividad antimicrobiana de acuerdo con la Farmacopea Japonesa y la Farmacopea Estadounidense se llevaron a cabo usando los ejemplos de formulación 1, 3 y 4, y los resultados fueron todos aceptables.

EXPERIMENTO FARMACOLÓGICO 1

Para evaluar el efecto de una combinación de rebamipida y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial, se administraron rebamipida y hialuronato de sodio en combinación con un modelo de ratón para el ojo seco, y se midió el volumen lagrimal en la superficie ocular y se evaluó el daño epitelial en la córnea.

(Solución del compuesto de prueba)

Se administró rebamipida en la forma de gota ocular de rebamipida al 2 % (una gota ocular que comprende 2 % de rebamipida). Se administró hialuronato de sodio en la forma de solución oftálmica Hyalein Mini® al 0.1% (una gota ocular que comprende una solución de hialuronato de sodio al 0.1 %).

(Grupo modelo control)

Se usó como grupo modelo control un grupo no de ojo seco.

(Grupo modelo de ojo seco)

Los grupos modelo de ojo seco se usaron en la forma de cuatro grupos: es decir, grupo "sin tratamiento", grupo "tratado con rebamipida", grupo "tratado con hialuronato de sodio" y grupo "tratado con rebamipida + hialuronato de sodio".

(Preparación de un modelo de ratón para el ojo seco)

El modelo de ratón para el ojo seco se preparó mediante la administración subcutánea diaria de una solución de escopolamina (un parasimpatolítico) en solución salina a ratones C57BL en una dosis de 0.5 mg/ 0.1 ml/ individuo cuatro veces por día.

(Modo de administración)

Diaria, 2 µl de cada solución de fármaco para un ojo se administró por vía tópica a los ratones del grupo "tratado con 2% de rebamipida) (4 veces/día)", el grupo "tratado con 0.1% de hialuronato de sodio" (6 veces/día), y el grupo "tratado con 2% de rebamipida (4 veces/día) + 0.1% de hialuronato de sodio (6 veces/día)". Para la administración de la combinación, se administró 0.1% de hialuronato de sodio al menos 5 minutos después de la administración del 2% de rebamipida.

(Medición de los volúmenes lagrimales)

Los volúmenes lagrimales se midieron como índice de la capacidad de retención de lágrimas por la prueba de hilo impregnado de rojo fenol. Al sexto día desde el inicio de la administración de la solución del compuesto de prueba, se colocó un hilo de algodón en la conjuntiva temporal del ratón, y se midió el volumen lagrimal 10 minutos después de la administración tópica durante 30 segundos.

El volumen lagrimal (mm) se definió como la longitud de la parte del hilo de algodón donde el color cambiaba por la lágrima.

(Evaluación del daño epitelial en la córnea)

El daño epitelial en la córnea se evaluó aplicando fluoresceína de sodio bajo un filtro de color azul. Al sexto día desde el inicio de la administración de la solución del compuesto de prueba, se aplicó al ojo por vía tópica 1 µl de solución de fluoresceína de sodio al 1%, y posteriormente los ojos se lavaron con solución salina. El grado de tinción de la córnea se clasificó como 0 a 9.

(Resultado)

Los resultados se muestran en las figuras 1 y 2.

(Discusión)

Como se muestra en la figura 1, el volumen lagrimal del grupo "tratado con rebamipida + hialuronato de sodio" fue significativamente más alto que el del grupo "tratado con rebamipida" y el del grupo "tratado con hialuronato de sodio". Además, como se muestra en la figura 2, el daño epitelial de la córnea en el grupo "tratado con rebamipida + hialuronato de sodio" mejoró significativamente cuando se comparó con el grupo "sin tratamiento". Estos

resultados demuestran que la combinación de rebamipida y hialuronato de sodio proporciona una retención lagrimal superior y una marcada mejora de los daños epiteliales en la córnea.

EXPERIMENTO FARMACOLÓGICO 2

De la misma manera que el experimento farmacológico 1, se administró una combinación del fármaco de rebamipida y hialuronato de sodio, y se midió el volumen lagrimal en la superficie ocular y se evaluó el daño epitelial en la córnea.

(Solución del compuesto de prueba)

Se administró rebamipida en la forma de gota ocular de rebamipida al 2 % (una gota ocular que comprende 2 % de rebamipida). Se administró hialuronato de sodio en la forma de solución oftálmica Hyalein Mini® al 0.1% (una gota ocular que comprende una solución de hialuronato de sodio al 0.1 %). Con respecto a la administración de una combinación de fármacos, se usó la combinación de fármacos que se preparó en el ejemplo de formulación 4.

(Grupo modelo control)

Se usó como grupo modelo control un grupo no de ojo seco.

(Grupo modelo de ojo seco)

Los grupos modelo de ojo seco se usaron en la forma de cuatro grupos: es decir, grupo "sin tratamiento", grupo "tratado con rebamipida", grupo "tratado con hialuronato de sodio" y grupo "tratado con rebamipida + hialuronato de sodio" (usando la combinación de fármacos que se preparó en el ejemplo de

formulación 4).

(Preparación de un modelo de ratón para el ojo seco)

El modelo de ratón para el ojo seco se preparó mediante administración subcutánea diaria de una solución de escopolamina (un parasimpatolítico) en solución salina para ratones C57BL en una dosis de 0.5 mg/0.1 ml/ individuo cuatro veces por día.

(Modo de administración)

Diaria, 2 µl de cada solución de fármaco para un ojo se administró por vía tópica a los ratones del grupo "tratado con 2% de rebamipida) (4 veces/día), el grupo "tratado con 0.1% de hialuronato de sodio" (6 veces/día), y el grupo "tratado con rebamipida + hialuronato de sodio (4 veces/día)".

(Medición de los volúmenes lagrimales)

Los volúmenes lagrimales se midieron como índice de la capacidad de retención de lágrimas por la prueba de hilo impregnado de rojo fenol. Al sexto día desde el inicio de la administración de la solución del compuesto de prueba, se colocó un hilo de algodón en la conjuntiva temporal del ratón, y se midió el volumen lagrimal 10 minutos después de la administración tópica durante 30 segundos.

El volumen lagrimal (mm) se definió como la longitud de la parte del hilo de algodón donde el color cambiaba por la lágrima.

(Evaluación del daño epitelial en la córnea)

El daño epitelial en la córnea se evaluó aplicando fluoresceína de sodio bajo un filtro de color azul. Al sexto día desde el inicio de la administración

de la solución del compuesto de prueba, se aplicó al ojo por vía tópica 1 µl de solución de fluoresceína de sodio al 1%, y posteriormente los ojos se lavaron con solución salina. El grado de tinción de la córnea se clasificó como 0 a 9.

(Resultado)

Los resultados se muestran en las figuras 3 y 4.

(Discusión)

Como se muestra en la figura 3, el volumen lagrimal del grupo "tratado con rebamipida + hialuronato de sodio" fue significativamente más alto que el del grupo "sin tratamiento". Además, como se muestra en la figura 4, el daño epitelial de la córnea en el grupo "tratado con rebamipida + hialuronato de sodio" mejoró significativamente cuando se compara con el grupo "sin tratamiento". Estos resultados demuestran que la combinación de fármacos de rebamipida y hialuronato de sodio proporciona una retención lagrimal superior y una marcada mejora de los daños epiteliales en la córnea.

EXPERIMENTO FARMACOLÓGICO 3

Para evaluar la utilidad de una combinación de rebamipida y un agente de retención de lágrimas o una lágrima artificial, se administraron rebamipida y hialuronato de sodio en combinación con un modelo de rata falta de lágrimas, y se midió el volumen lagrimal y se evaluó el daño epitelial en la córnea. Las pruebas se llevaron a cabo en administración única y en administración repetida.

(Solución del compuesto de prueba)

Se administró rebamipida en la forma de gota ocular de rebamipida al 2 % (una gota ocular que comprende 2 % de rebamipida). Se administró hialuronato de sodio en la forma de solución oftálmica Hyalein Mini® al 0.1% (una gota ocular que comprende una solución de hialuronato de sodio al 0.1 %).

(Grupo modelo control)

Se usó como grupo modelo control un grupo de volumen lagrimal no disminuido.

(Modelo de rata falta de lágrimas)

Los grupos modelo de rata falta de lágrimas se usaron en la forma de cuatro grupos: es decir, grupo "sin tratamiento", grupo "tratado con rebamipida", grupo "tratado con hialuronato de sodio" y grupo "tratado con rebamipida + hialuronato de sodio".

(Preparación de un modelo de rata falta de lágrimas)

Se administró capsaicina (50 mg/kg) a una rata Wister/ST de 4 días de vida, y 4 semanas más tarde la rata se usó como modelo de rata falta de lágrimas.

(Modo de administración)

Para la prueba de administración única, 5 µl de cada solución de fármaco para un ojo se administraron por vía tópica a las ratas del grupo "tratado con 2% de rebamipida", el grupo "tratado con 0.1% de hialuronato de sodio", y el grupo "tratado con 2% de rebamipida + 0.1% de hialuronato de sodio. Para la administración de la combinación, se administró 0.1% de hialuronato de sodio 5 minutos después de la administración del 2% de rebamipida.

Para la administración repetida, se administró por vía tópica 5 µl de cada solución de fármaco para un ojo a las ratas del grupo "tratado con 2% de rebamipida (4 veces/día)", el grupo "tratado con 0.1% de hialuronato de sodio" (6 veces/día), y el grupo "tratado con 2% de rebamipida (4 veces/día) + 0.1% de hialuronato de sodio (6 veces/día)". Para la administración de la combinación, se administró 0.1% de hialuronato de sodio al menos 5 minutos después de la administración del 2% de rebamipida.

(Medición de los volúmenes lagrimales)

Los volúmenes lag se midieron como índice de la capacidad de retención de lágrimas mediante la prueba de Schirmer. Un papel Schirmer (1.5 mm) se colocó en la conjuntiva inferior de la rata, y se midió el volumen lagrimal durante un minuto.

(Evaluación del daño epitelial en la córnea)

El daño epitelial en la córnea se evaluó mediante fluoresceína de sodio bajo un filtro de color azul. Al décimo día desde el inicio de la administración de la solución del compuesto de prueba, se aplicó al ojo por vía tópica 1 µl de solución de fluoresceína de sodio al 1%, y posteriormente los ojos se lavaron con solución salina. El grado de tinción de la córnea se clasificó como 0 a 9.

(Resultado)

Los resultados se muestran en las figuras 5 y 6.

(Discusión)

Como se muestra en la figura 5, para la prueba de administración única, los volúmenes lagrimales del grupo "tratado con rebamipida + hialuronato

de sodio" y el grupo "tratado con hialuronato de sodio" fueron significativamente más altos que los del grupo "sin tratamiento". Para la prueba de la administración repetida, los volúmenes lagrimales del grupo "tratado con rebamipida + hialuronato de sodio", el grupo "tratado con hialuronato de sodio" y el grupo "tratado con rebamipida" fueron significativamente más altos que los del grupo "sin tratamiento". Además, como se muestra en la figura 6, el daño epitelial en la córnea en el grupo "tratado con rebamipida + hialuronato de sodio" mejoró significativamente cuando se compara con el grupo "sin tratamiento". Estos resultados demuestran que la combinación de rebamipida y hialuronato de sodio proporciona una retención lagrimal de rápida acción y una marcada mejora de los daños epiteliales en la córnea.

Aplicabilidad industrial

Una combinación de rebamipida y un agente de retención de lágrimas tal como el hialuronato de sodio o una lágrima artificial proporcionaron una retención de lágrimas superior y una marcada mejora de los daños epiteliales en la córnea. De este modo, la presente combinación de rebamipida y un agente de retención de lágrimas tal como el hialuronato de sodio o una lágrima artificial es útil para el tratamiento de la enfermedad del ojo anterior tal como el ojo seco.

REIVINDICACIONES-SOLICITUD DIVISIONAL

1.- Una composición para el tratamiento de una enfermedad del ojo anterior que comprende una combinación de (1) rebamipida o una de sus sales, y (2) ácido sulfúrico de condroitina o una sal de las mismas..

2.- Una composición para el tratamiento de una enfermedad del ojo anterior que comprende rebamipida o una sal de las mismas en una combinación con ácido sulfúrico de condroitina o una sal de las mismas.

3.- Una composición para el tratamiento de una enfermedad de la córnea o una enfermedad conjuntival que comprende una combinación de (1) rebamipida o una sal de la misma, y (2) ácido sulfúrico de condroitina o una sal del mismo.

4.- Una composición para el tratamiento de una enfermedad del ojo seco que comprende una combinación de (1) rebamipida o una sal de la misma, y (2) ácido sulfúrico de condroitina o una sal del mismo. 5.- Una solución oftálmica que comprende (1) rebamipida o una sal de la misma, (2) ácido hialurónico o una sal del mismo, ácido sulfúrico de condroitina o una sal del mismo, o una lágrima artificial, y (3) un compuesto de zinc.

6.- La solución oftálmica de conformidad con la reivindicación 5, donde el compuesto de zinc es cloruro de zinc y/o sulfato de zinc.

7.- La solución oftálmica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, caracterizada además porque comprende un solubilizante, un aminoácido, y un amortiguador.

8.- La solución oftálmica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizada además porque comprende un agente isotónico.

9.- La solución oftálmica de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 5 a 8, caracterizada además porque el pH es 7 a 9.

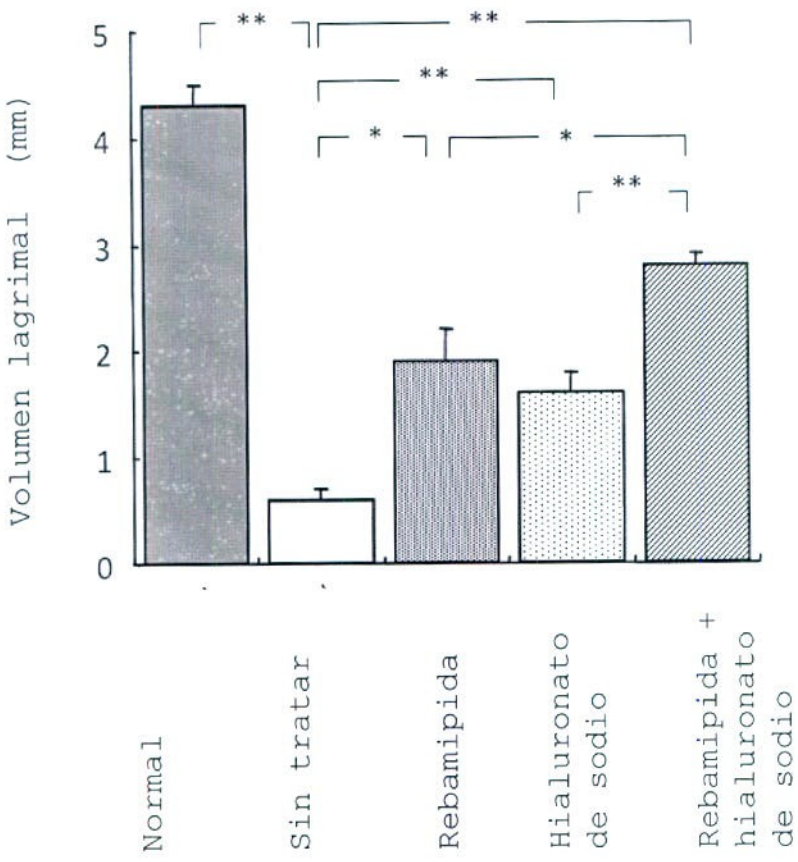
10.- La solución oftálmica de conformidad con la reivindicación 8 ó 9, caracterizada además porque la concentración del compuesto de zinc es 0.000001 % (p/v) a 0.0001 % (p/v) en términos de la concentración de zinc.

11. -La solución oftálmica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10 donde las concentraciones de rebamipida y hialuronato son 1 (p/v) a 3% (p/v) y 0.1 (p/v) a 0.3% (p/v), respectivamente.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una combinación de rebamipida y un agente de retención de lágrimas como medicamento para el tratamiento de enfermedades del ojo anterior.

Figura 1



Media+SE (n=5-6)
*p<0.05, ** p<0.01 prueba t

Figura 2

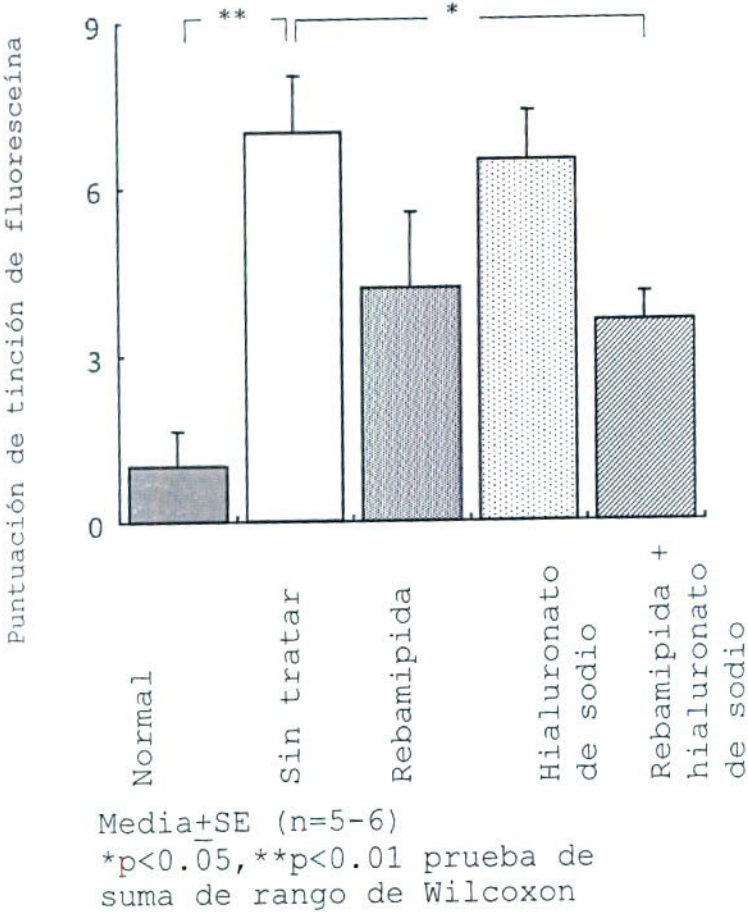
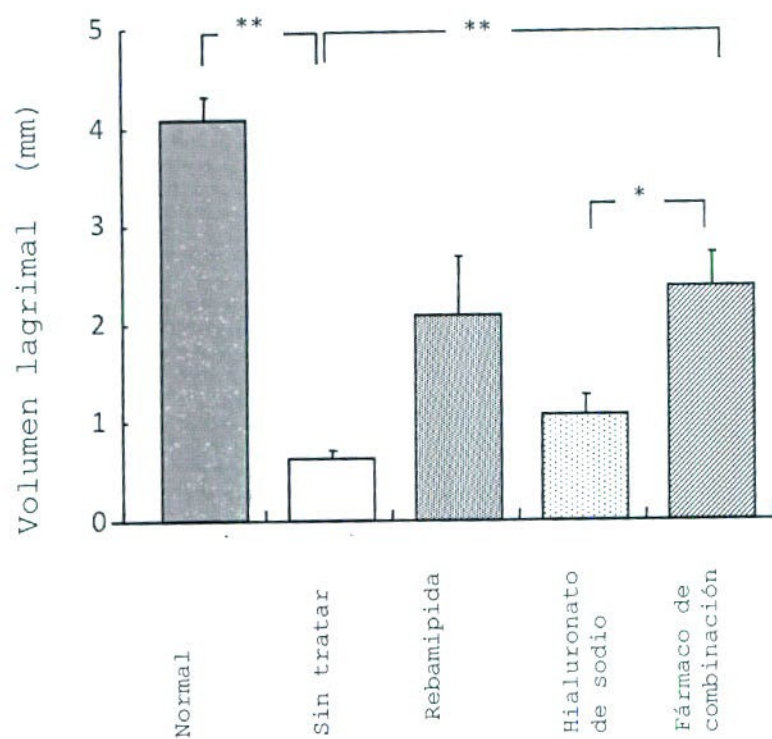


Figura 3



Media+SE (n=6-8)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ prueba t

Figura 4

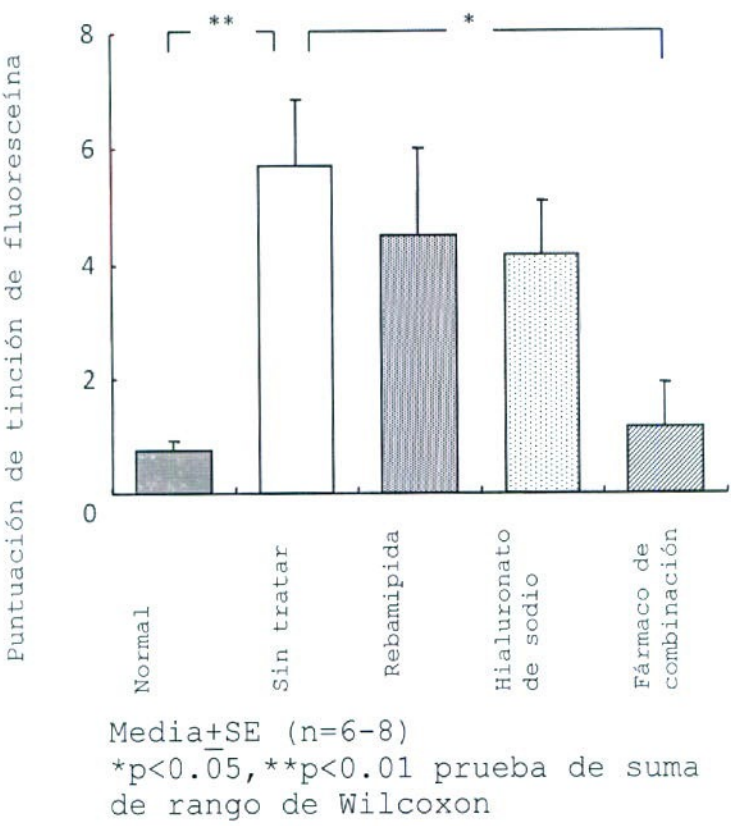


Figura 5

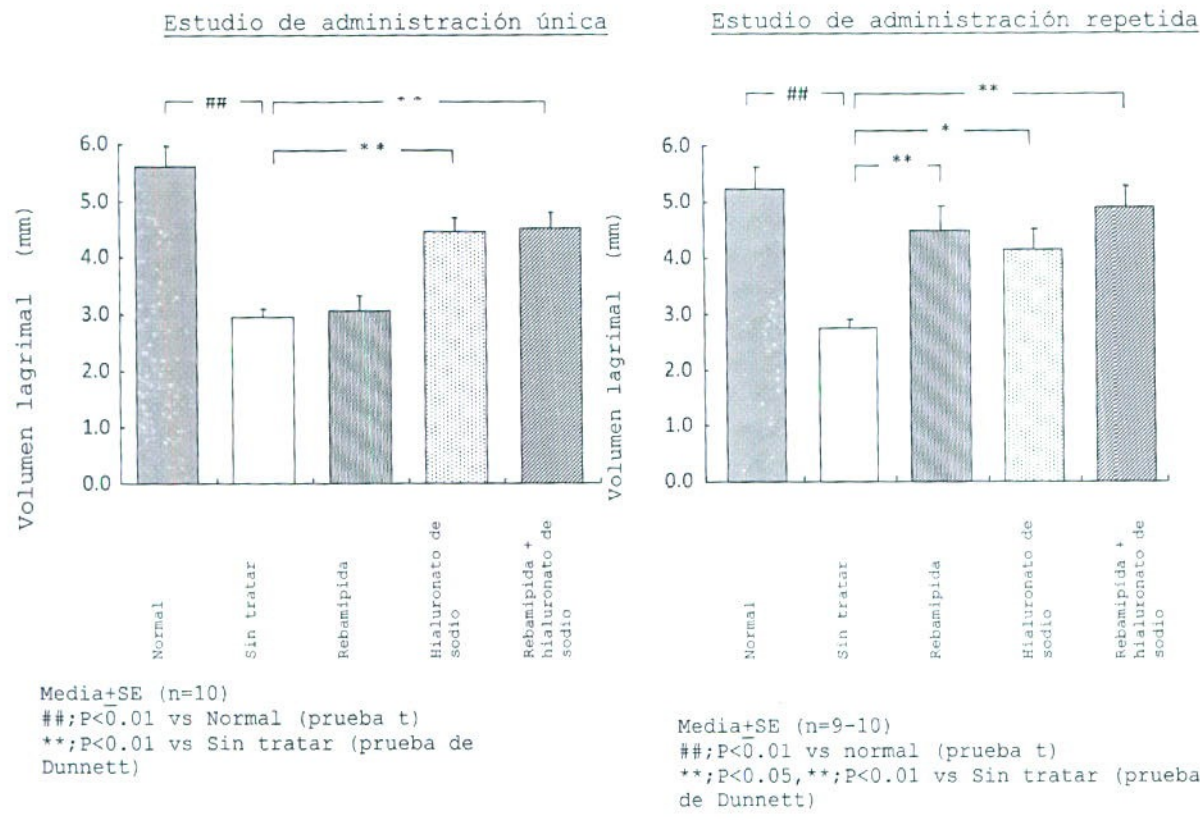
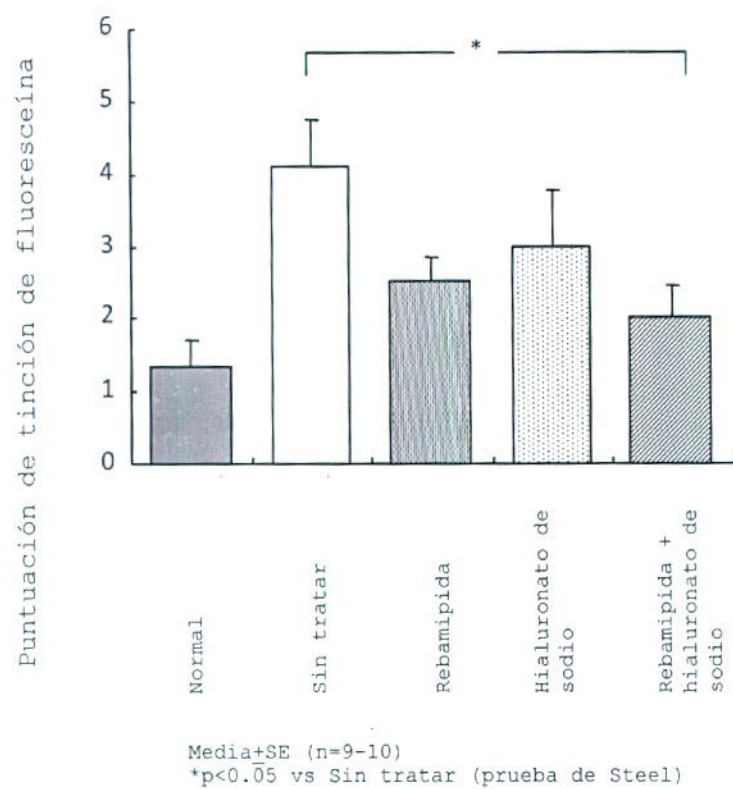


Figura 6

CPT\CPTID-406208\WPC14055

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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

Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan.

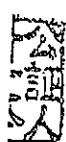
14055
5933

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enséñās, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

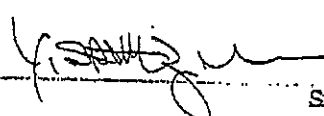
In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the

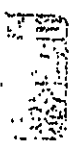


b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan suscribir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suit relating to these rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

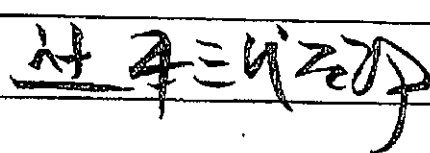
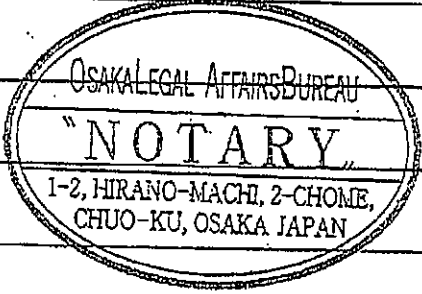
Dado y firmado hoy/Given and signed this 26th of June, 2009
en/ia Japan
por/by Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department

Firma  Signature

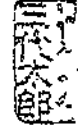
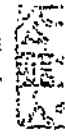
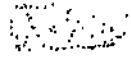


公証人

証人

登簿平成 21 年第 387 号
当公証人は次の認証をする。
大塚製薬株式会社
知的財産部部長 鮫澤由夫
上記の者は代理人 三枝英二により
当公証人の前でこの証書の署名を自認した。
上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町 2
丁目 9 番地に所在し日本の法律に基づいて設立
された会社であることを東京法務局発行の証明
書によって相違ないことが認められるものであ
る。
平成 21 年 6 月 26 日当公証人役場において
大阪市中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号 (沢の館内)
大阪法務局所属
公証人  


大阪法務局所属 公証人役場



第 738 号 昭和 12 年 12 月 25 日

。各社、各機関、各個人、各公署

に 送 付 申 上 せ 願 申 上 せ 願 申 上 せ 願

文 山 廣 報 社 謹 啓

（ 1 ） 本 報 社 人 員 各 氏 へ

。本報は、本日の新聞に、この新聞の、人、公、署

と、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞

。新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞

。新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞

。新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞

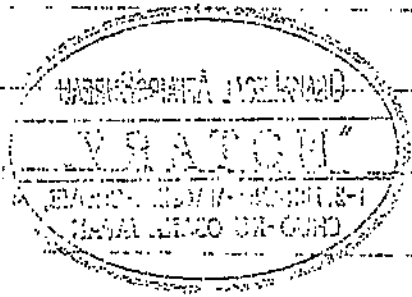
。新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞

。新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞

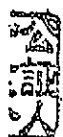
。新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞

昭和十二年十二月二十五日

人、公、署



新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞、新聞



Registration No. 387-2009

CERTIFICATE

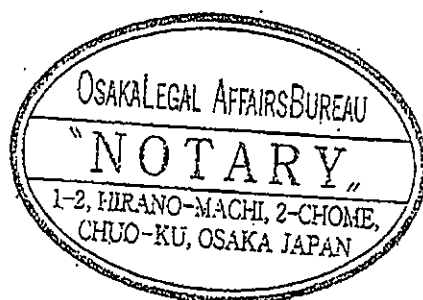
I, the undersigned, hereby certify :

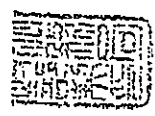
that Eiji SAEGUSA, a proxy for Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Yoshio SAMEZAWA on the attached REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY.

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

Dated on this 26th day of June, 2009

Miyotaro Tsujimoto
Miyotaro TSUJIMOTO
Notary
Osaka Legal Affairs Bureau





総 第 2833 号

証 明

大阪法務局所属公証人

辻本 三代太郎

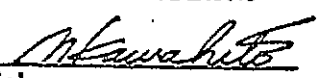
平成 21 年 6 月 26 日付

平成 21 年 登録 第 387 号

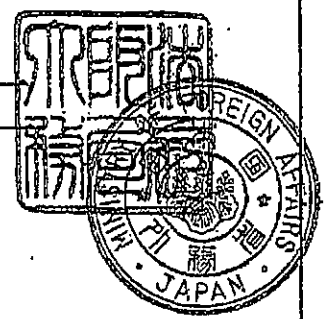
この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

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

平成 21 年 6 月 26 日 日


Official
Ministry of Foreign Affairs
(Consular Service Division)

大阪法務局長 白石 研二



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 JUN. 26. 2009

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

016576

Jose Diaz
Cuya firma aparece en el
documento de la p. 1.
LAS FUNCIONES INDICADAS.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 IGO - 3 A 10: 12

OFICINA DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, JUNIO 30, 2009

No. 173

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

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

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

Firma del Encargado de Funciones Consulares

JOSE FRANCISCO DIAZ
Segundo Secretario

Derechos: US\$30.00

Encargado de Funciones Consulares

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

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

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

Firma Firma Ilegible

Registro No. 387 - 2009

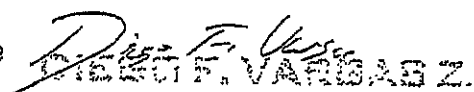
CERTIFICADO

Yo, el suscrito, por el presente certifico:

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

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

Fechado hoy 26 de junio de 2009


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

Firma ilegible
 Miyotaro TSUJIMOTO
 Notario
 Oficina de Asuntos Legales de Osaka

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

TEXTO EN JAPONÉS

CERTIFICADO

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

Fecha JUN.-26.2009

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

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

Legalización de la firma anterior por parte del Jefe de Legalizaciones en Bogotá D.C. del Ministerio de Relaciones Exteriores con número 016576 con fecha del 3 de agosto de 2004.

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

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

D. F. V. S.
 TRADUCCION E INTERPRETACION OFICIAL
 ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
 RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
 MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2009 AGO 11 A 9:27

019140

JEFE DE LEGALIZACIONES
CUGOTA R.R.

DILEO VARGAS
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

RECIBO LEGALIZACION 3/3

No. 981183746596

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0070972

Bogotá D.C., Junio 23 de 2015 - 16:46:07

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	67690	16/06/2015	435.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	67691	16/06/2015	435.000.00

*** Conceptos Pagados ***

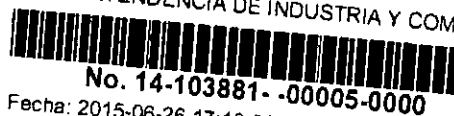
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
			\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-103881- -00005-0000

Fecha: 2015-06-26 17:13:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 42

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-148039- -00000-0000

Fecha: 2015-06-26 17:13:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 42

0010-14055-841-054-8

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

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

Junio 23 de 2015 - 16:46:09

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0070973

Bogotá D.C., Junio 23 de 2015 - 16:46:07

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	67690	16/06/2015	435.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	67691	16/06/2015	435.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	32.000.00
			\$32.000.00

SON: **TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-103881- -00005-0000

Fecha: 2015-06-26 17:13:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 42

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO7



No. 15-148039- -00000-0000

Fecha: 2015-06-26 17:13:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 42

2010-14055-841-054-8

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

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

Junio 23 de 2015 - 16:46:10

Indust
SUPER

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-103881-00005-0000

Fecha: 2015-06-26 17:13:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 42

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO7

LI:

No. 15-148039-00000-0000

Fecha: 2015-06-26 17:13:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 42

PATENTE DE IN

☐

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 Lo 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 ☐

PI02-F08 (2009-11-18)