



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD I

División de Nuevas Creaci

SOLICITUD PATENTE DE INVE



No. 10-123058-00018-0000

Fecha: 2015-08-03 16:58:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 53

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 15-180171-00000-0000

Fecha: 2015-08-03 16:58:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO USO COMBIANDO DE UN DERIVADO DEL COLESTEROL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

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

DOMICILIO Tokyo y Gunma, Japón, respectivamente

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

22. BOGOTÁ, D.C., _____

CAVELIER ABOGADOS  Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 10-123058- -00018-0000 Fecha: 2015-08-03 16:58:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 851 DIVISIONAL Folios: 53
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN

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. y NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY					
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	2-9 Kanda-Tsukasa-machi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japón			Tokyo	
y	y			y	
Japón	4-2 Aramaki-machi, Maebashi-shi, Gunma 371-8510, Japón			Gunma	
Respectivamente	Respectivamente			Respectivamente	
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	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : **10.123.058**
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No. 15-0085727

Fecha. 2015/08/03

6. Anexos

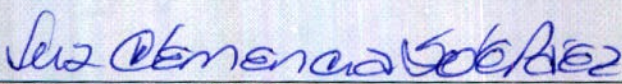
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$478.000.

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

☒ Poderes de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. y NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY

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

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

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

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **10.123.058**. 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. **2856** notificado por fijación en lista del 24 de marzo 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 05 de octubre de 2010 y la prioridad que allí se reivindica el 05 de marzo de 2008.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **10.123.058**

Descripción

Uso combinado de un Derivado del Colestanol

Campo de la Invención

[0001]

La presente invención se refiere a un agente quimioterapéutico contra el cáncer (de aquí en adelante denominado como "agente quimioterapéutico de cáncer") y, más particularmente, a un agente quimioterapéutico de cáncer empleando un derivado de colestanol y un agente contra el cáncer en combinación.

Antecedentes

[0002]

Una variedad de agentes contra el cáncer subutilizados en quimioterapia contra el cáncer, que es una forma de terapia contra el cáncer, han sido desarrollados hasta ahora y clasificados en base a la estructura, mecanismo de acción, etc. Sin embargo, la eficacia de tal agente contra el cáncer empleado como un solo agente no es satisfactoria. En cambio, una terapia multi droga empleando una variedad de agentes contra el cáncer ha sido predominantemente llevada a cabo en años recientes desde el punto de vista de suprimir los efectos secundarios adversos, y la eficacia de la terapia multi droga ha sido reconocida.

Ante tales circunstancias, tanto el desarrollo de nuevas combinaciones de quimioterapias anticancerígenas, que tienen menos efectos secundarios adversos y mayor eficacia que quimioterapias convencionales, y el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos para el uso en las quimioterapias son deseados.

[0003]

Mientras tanto, un derivado del colestanol, en el cual una cadena de azúcar tal como GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc- se enlaza al colestanol (el compuesto que el enlace doble en el anillo B del colesterol es saturado), se encontró anteriormente que tenía excelente actividad anti tumores (Patent Documents 1 al 4).

Sin embargo, no se han reportado causas en las cuales los derivados de colestanol mencionados anteriormente y otros agentes contra el cáncer se emplean en combinación.

[Patent Document 1] JP-A-2000-191685

[Patent Document 2] JP-A-1999-60592

[Patent Document 3] WO 2005/007172 (panfleto)

[Patent Document 4] WO 2007/026869 (panfleto)

Revelación de la Invención

Problemas que deben ser resueltos por la invención

[0004]

Por lo tanto, la presente invención está dirigida a la provisión de un agente quimioterapéutico de cáncer que tiene menos efectos secundarios y una excelente eficacia.

Medios para resolver los problemas

[0005]

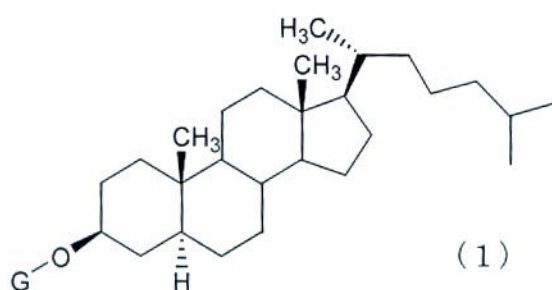
En vista de lo siguiente, los presentes inventores han realizado estudios extensivos, y han encontrado que un efecto anticancerígeno notablemente potenciado puede ser obtenido a través del empleo, en combinación, de un derivado de colestanol representado por la fórmula (1) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo y un agente quimioterapéutico conocido (agente contra el cáncer), y por lo tanto el uso combinado de estos agentes farmacéuticos en la quimioterapia contra el cáncer es muy útil.

[0006]

Por consiguiente, la presente invención está dirigida a los siguientes (1) a (10).

(1) Un agente quimioterapéutico contra el cáncer que comprende, en combinación, un derivado de colestanol representado por la fórmula (1):

[0007]



[0008]

(en donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo, y un agente contra el cáncer.

(2) Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con (1) anterior, en donde, en la fórmula (1), G es GlcNAc-Gal- or GlcNAc-.

(3) Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con (1) o (2) anteriores, en donde el agente contra el cáncer es una o más especies seleccionadas del grupo que consiste de un agente contra el cáncer taxano, un agente contra el cáncer de complejo de platino, un compuesto de pemetrexed, y fluorouracilo.

(4) Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con (3) anterior, en donde el agente contra el cáncer es una o más especies seleccionadas del grupo consistente de Paclitaxel, Docetaxcel, Alimta, 5-FU, Cisplatino y Oxaliplatino.

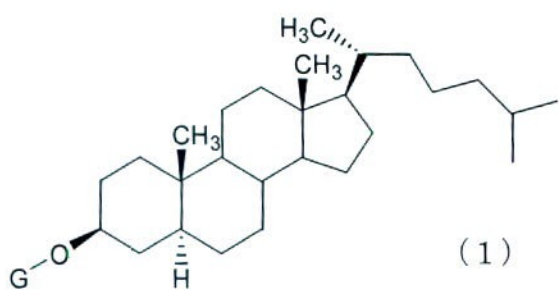
(5) Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con cualquiera de (1) a (4) anteriores, que es un agente de compuesto.

(6) Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con cualquiera de (1) a (4) anteriores, que es en la forma de un kit que incluye una droga que contiene un derivado del colestanol y una droga que contiene un agente contra el cáncer.

(7) Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con (6) anterior, en donde la droga que contiene un derivado del colestanol es una formulación liposomal.

(8) El uso, en combinación, de un derivado del colestanol representado por la fórmula (1):

[0009]

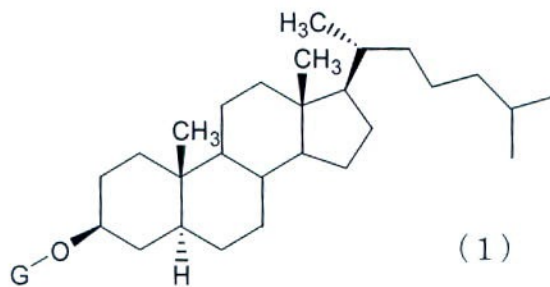


[0010]

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

(9) Una quimioterapia contra el cáncer, caracterizada comprender la administración, en combinación, de un derivado del colestanol representado por la fórmula (1):

[0011]



[0012]

(en donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo y un agente contra el cáncer, a un paciente en necesidad de los mismos.

(10) Una quimioterapia contra el cáncer de acuerdo con (9) anterior, en donde el derivado del colestanol o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo y el agente contra el cáncer son administrados a un paciente en necesidad de los mismos simultáneamente, o separadamente en intervalos.

Efectos de la Invención

[0013]

A través del empleo del agente quimioterapéutico contra el cáncer y la quimioterapia contra el cáncer de acuerdo con la presente invención, la prevención y tratamiento contra el cáncer puede ser realizado con seguridad y más alta eficacia.

Breve Descripción de los Dibujos

[0014]

La Fig. 1 es una gráfica que muestra el efecto inhibidor de proliferación celular de CDDP, GC-CD, y CDDP + GC-CD en células de colon 26;

La Fig. 2 es una gráfica que muestra el efecto inhibidor de proliferación celular de CDDP, GC-CD, y CDDP + GC-CD en células MKN45, células NCIH226, o células colo201;

La Fig. 3 es una gráfica que muestra el efecto inhibidor de proliferación celular de CDDP, GGC-CD, y CDDP + GGC-CD en células colon26, células MKN45, células NCIH226, o células colo201;

La Fig. 4 es una gráfica que muestra el efecto anti tumor de una sola aplicación de CDDP, GC-CD, y CDDP + GC-CD en contra de la diseminación peritoneal causada por las células colon26 inoculadas intra-peritonealmente en ratones;

La Fig. 5 es una gráfica que muestra el efecto anti tumor de aplicaciones múltiples de CDDP, GC-CD, y CDDP + GC-CD en contra de la diseminación peritoneal causada por las células colon26 inoculadas intra-peritonealmente en ratones;

La Fig. 6 es una gráfica que muestra el efecto anti tumor de una sola aplicación demorada de CDDP, GC-CD, y CDDP + GC-CD en contra de la diseminación peritoneal causada por las células colon26 inoculadas intra-

peritonealmente en ratones, después de la confirmación de diseminación peritoneal del mesotelio de ratones;

La Fig. 7 es una gráfica que muestra la proporción de supervivencia de ratones a los cuales las células colon26 fueron inoculadas intra-peritonealmente, ante una sola aplicación de CDDP, GC-CD, o CDDP + GC-CD (una sola aplicación de CDDP y doble aplicación de GC-CD, respectivamente);

La Fig. 8 es una gráfica que muestra el efecto de suprimir o reducir el crecimiento de tumor al cual las células colon26 fueron inoculadas subcutáneamente en ratones, tras una sola aplicación de CDDP, GGC-CD, o CDDP + GGC-CD; y

y es que la inician la Fig. 9 es una gráfica que muestra el efecto de inhibir la metástasis de células colon26 a los pulmones, tras una sola aplicación de CDDP, GC-CD, GGC-CD, CDDP + GC-CD, y CDDP + GGC-CD.

Descripción Detallada de Materializaciones Preferidas

[0015]

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

Entre los derivados de colestanol que están representados por la fórmula (1) y en los cuales G es GlcNAc-Gal-, G es preferiblemente GlcNAc β 1,3-Gal β - o GlcNAc β 1,4-Gal β -. Entre los derivados de colestanol (1) en los cuales G es GlcNAc-Gal-Glc-, G es preferiblemente GlcNAc β 1,3-Gal β 1,4-Glc-. Entre los derivados de colestanol (1) en los cuales G es Fuc-Gal-, G es preferiblemente Fuc α 1,3Gal-. Entre los derivados de colestanol (1) en los cuales G es Gal-Glc-, G es preferiblemente Gal β 1,4Glc β -. Entre los derivados de colestanol (1) en los

cuales G es Gal-, G es preferiblemente Gal β -. Entre los derivados de colestanol (1) en los cuales G es GlcNAc-, G es preferiblemente GlcNAc β -.

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

Los derivados de colestanol mencionados anteriormente pueden ser producidos por medio de un método, por ejemplo, revelado en los Patent Documents 1 a 4 mencionados anteriormente o un método similar.

[0016]

El derivado de colestanol representado por (1) rápidamente forma complejo de inclusión con una ciclodextrina o un derivado de la misma. Por lo tanto, el derivado de colestanol empleado en la presente invención puede ser compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo. En la formación de tales compuestos de inclusión, el tamaño de la molécula huésped que va a ser incluida, la interacción Van der Waals entre la molécula huésped y la ciclodextrina, y el enlace de hidrógeno entre los grupos de hidroxilo de la ciclodextrina y la molécula huésped deben ser tenidos en consideración. Por lo tanto, los compuestos huéspedes insolubles no siempre forman los compuestos de inclusión correspondientes. Sin embargo, el derivado de colestanol de la presente invención puede formar buenos complejos de inclusión con la ciclodextrina.

[0017]

Ejemplos de la ciclodextrina formando el compuesto de inclusión de ciclodextrina de la presente invención incluye ciclodextrinas como la α -ciclodextrina, β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina; y los derivados de ciclodextrina tales como la metilo- β -ciclodextrina, 2-hidroxipropilo- β -ciclodextrina, monoacetilo- β -ciclodextrina, y 2-hidroxipropilo- γ -ciclodextrina. De éstos, 2-hidroxipropilo- β -ciclodextrina es preferido para obtener una solubilidad mejorada.

[0018]

El compuesto de inclusión de ciclodextrina puede ser preparado por medio de, por ejemplo, el siguiente procedimiento: una solución acuosa de ciclodextrina o un derivado de la misma que tenga una concentración apropiada (por ejemplo, 20 a 40%) es preparada, y el derivado de colestanol de la presente invención es añadido a la solución acuosa, seguido de agitación de la mezcla resultante.

[0019]

No se impone una limitación particular en la concentración de la solución del derivado de colestanol (1), en tanto que el derivado de colestanol pueda formar un compuesto de inclusión con la ciclodextrina. Generalmente, la concentración es entre un 1 a un 50% de masa, preferiblemente entre un 10 a un 30% de masa.

[0020]

El compuesto de inclusión de ciclodextrina que por lo tanto es producido es altamente soluble en agua y, por lo tanto, exhibe efectivamente el efecto de huésped in vivo. Otra ventaja del compuesto de inclusión de ciclodextrina es asegurar una consistencia en resultados de pruebas in vitro.

[0021]

Alternativamente, el derivado de colestanol (1) puede ser preparado en una formulación liposomal, en donde el derivado de colestanol puede ser suministrado efectivamente al lugar de expresión de la acción. Otra ventaja del compuesto de inclusión de ciclodextrina es asegurar una consistencia en los resultados de las pruebas in vitro.

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

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

[0022]

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

[0023]

La amina alifática o aromática es empleada principalmente para cargar positivamente la superficie de la membrana del lípido. Ejemplos de tales aminas incluyen aminas alifáticas como estearilamina y oleylamine; y aminas aromáticas como fluorenethylamine. Entre estos, es particularmente preferentemente empleada la estearilamina.

Preferiblemente, la amina es contenida en una cantidad de 0.04 a 0.15 mol, más preferiblemente de 0.1 a 0.15 mol, con respecto a 1 mol del componente de membrana (fosfolípido).

[0024]

En adición a los componentes mencionados anteriormente, de ser requerido, el liposoma puede además contener un estabilizador de la estructura de membrana como el colesterol, ácido graso, fosfato diacetil, etc.

[0025]

La solución acuosa empleada para dispersar el componente de membrana es preferiblemente agua, solución fisiológica salina, tapón, solución acuosa de azúcar, o una mezcla de los mismos. Un tapón ya sea orgánico o inorgánico

puede ser utilizado, en tanto que el tapón tenga una acción taponamiento en las proximidades de concentración del ion de hidrógeno del fluido del cuerpo. Ejemplos de tales tapones incluyen un tapón de fosfato.

[0026]

No se impone una limitación particular al método de la preparación de la formulación liposomal, y métodos que son empleados generalmente pueden ser seleccionados. Ejemplos de los métodos que se pueden utilizar incluyen métodos revelados en JP-A-1982-82310, JP-A-1985-12127, JP-A-1985-58915, JP-A-1989-117824, JP-A-1989-167218, JP-A-1992-29925, y JP-A-1997-87168; un método revelado en *Methods of Biochemical Analysis* (1988) 33, p.337; un método revelado en "Liposome" (publicado por Nankodo).

[0027]

no se impone una limitación particular en el agente contra el cáncer que es utilizado en combinación con el derivado de colestanol representado por la fórmula (1) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo, y se pueden utilizar agentes quimioterapéuticos contra el cáncer conocidos. Agentes terapéuticos estándar que han sido establecidos con respecto al cáncer objetivo de la terapia son preferiblemente empleados.

Ejemplos específicos incluyen agentes alquilantes como la Ciclofosfamida, Ifosfamida, Melfalán (L-PAM), Busulfán, y Carboquione; antagonistas metabólicos como el 6-Mercaptopurina (6-MP), Metotrexato (MTX), el 5-Fluorouracilo (5-FU), Tegafur, Enocitabine (BHAC), y antagonistas de metabolismo del ácido fólico (compuestos pemetrexed (Alimta, MTA), etc); antibióticos carcinostáticos como la Actinomicina D, Daunorrubicina, Bleomicina, Peplomycin, Mitomicina C, Aclarubicin y Neocarzinostatin (NCS); alcaloides de plantas como Vincristina, Vindesina, Vinblastina, y agentes taxanos contra el cáncer (Taxotere (Docetaxel) y Taxol (Paclitaxel, TXL), etc), y compuestos de platino como el Cisplatino (CDDP) y

Carboplatino, Oxaliplatino (L-OHP). Estos agentes contra el cáncer pueden ser utilizados solos o en combinación de dos o más especies.

[0028]

Como se muestra en los Ejemplos descritos más adelante, cuando el derivado del colestanol representado por la fórmula (1) un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo es utilizado en combinación con un agente contra el cáncer, la proliferación de células cancerígenas de varios tipos es fuertemente suprimida, comparado con el caso de la aplicación de solamente cada agente. Por lo tanto, esta quimioterapia combinada puede mejorar drásticamente la eficacia terapéutica y mitigar los efectos secundarios adversos, y un producto farmacéutico que contenga estos ingredientes es un agente quimioterapéutico útil contra el cáncer.

No se impone una limitación particular en el cáncer que puede ser efectivamente tratado por la aplicación del agente quimioterapéutico contra el cáncer de la presente invención. Ejemplos del cáncer objetivo incluyen tumores malignos tales como el cáncer gástrico, cáncer del intestino grueso, cáncer pancreático, cáncer del útero, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del esófago, cáncer del hígado, cáncer de mamas, mesotelioma, y cáncer de la próstata.

[0029]

La forma del agente quimioterapéutico contra el cáncer de la presente invención puede ser un agente de compuesto en el cual los ingredientes antes mencionados son mezclados en una proporción apropiada, cada uno en una cantidad efectiva, para formar una sola dosis (tipo de formulación simple), o puede ser en un kit que consiste de la forma de dosis respectiva de los ingredientes antes mencionados, cada uno de los cuales está formado independientemente incluyendo cada cantidad efectiva, y que permite que las formas de dosis sean

administradas simultáneamente o por separado en intervalos de tiempo (tipo de formulación doble).

[0030]

De forma similar a las formulaciones farmacéuticas generales, no se imponen limitaciones particulares en la forma de dosis de la formulación antes descrita, y la forma puede ser cualquiera de las formas sólidas tales como una tableta, forma líquida tal como una inyección, polvo seco para disolver antes de ser utilizado, etc.

No se impone limitación particular en la ruta de administración de la formulación, y la ruta apropiada puede ser determinada dependiendo en la forma de dosis de los agentes. Por ejemplo, una solución de inyección puede ser aplicada de forma intravenosa, de forma intramuscular, de forma subcutánea, de forma intradérmica, o de forma intraperitoneal, y una forma sólida puede ser administrada oralmente o por vía enteral.

[0031]

La formulación puede ser preparada a través de un método conocido en el arte. Todos los portadores farmacéuticamente aceptables (excipientes o diluyentes tales como un relleno, un agente de volumen, y un aglutinante) generalmente empleados en el arte también pueden ser utilizados.

Por ejemplo, una forma sólida peroral puede ser preparada por medio de mezclar los ingredientes de la droga de la presente invención con un excipiente, y con un aglutinante opcional, un disgregante, un lubricante, un colorante, un agente saborizante, un desodorante, etc., y formando la mezcla en tabletas, tabletas recubiertas, gránulos, polvo, cápsulas, etc. por medio de un método conocido en el arte. Estos aditivos pueden ser aquellos generalmente empleados en el arte. Ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microcristalina, y ácido silícico.

Ejemplos de un aglutinante incluyen agua, etanol, propanol, jarabe simple, glucosa líquida, almidón líquido, la gelatina líquida, celulosa de carboximetil, celulosa de hidroxipropil, almidón de hidroxipropil, celulosa de metil, etilcelulosa, laca de goma, fosfato de calcio y polivinilpirrolidona. Ejemplos de los disgregantes incluyen almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, sulfato de lauril sódico, estearato monoglicerilo, y la lactosa. Ejemplos del lubricante incluyen talco purificado, sales de magnesio, bórax, y el glicol de polietileno. Ejemplos del agente saborizante incluyen la sacarosa, cáscara de naranja, ácido cítrico y ácido tartárico.

[0032]

Una formulación líquida oral puede ser preparada mezclando los ingredientes de la droga de la presente invención con un agente saborizantes, un tapón, un estabilizante, un desodorante, etc., y formando la mezcla en un agente líquido interno, jarabe, elixir, etc. por medio de un método conocido en el arte. El agente saborizantes empleado en la preparación puede ser cualquiera de los miembros mencionados anteriormente. Ejemplos del tapón incluyen el citrato de sodio. Ejemplos del estabilizante incluyen traganth, la goma árabe, y la gelatina.

[0033]

Las soluciones de inyección puede ser preparadas mezclando los ingredientes de la droga de la presente invención con aditivos tales como un regulador de pH, un tapón, un estabilizador, un agente de tonicidad, y un agente anestésico local, etc., y formando la mezcla a través de un método conocido en el arte, para por lo tanto proveer líquidos de inyección subcutáneos, intramusculares, e intravenosos. Ejemplos del regulador de pH y del tapón incluyen citrato de sodio, EDTA, el ácido tioglicólico, y el ácido thioláctico. Ejemplos de la anestesia local incluyen el clorhidrato de procaína y el clorhidrato de lidocaína. Ejemplos de la agente tonificante incluyen el cloruro de sodio y la glucosa.

[0034]

Supositorios puede ser preparados mezclando los ingredientes de la droga de la presente invención con un portador para formulación conocido en el arte tal como el glicol de polietileno, la lanolina, la manteca de cacao, y los ácidos grasos triglicéridos, y con un surfactante opcional como Tween (marca registrada), y la formación de la mezcla en supositorios a través de un método conocido en el arte.

[0035]

Ungüentos pueden ser preparados mezclando los ingredientes de la droga de la presente invención con aditivos opcionales generalmente utilizados en el arte tales como una base, un estabilizante, un humectante, y preservativos, y formando la mezcla en ungüentos a través de un método conocido en el arte. Ejemplos de la base incluyen parafina líquida, vaselina, cera de abejas blanca, alcohol octildodecilo, y parafina. Ejemplos de los preservativos incluyen metil p-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato de etilo, y propil p-hidroxibenzoato.

[0036]

Cataplasmas puede ser preparados aplicando el ungüento, gel, crema, pasta, etc. mencionados anteriormente a un soporte generalmente utilizado a través de un método de rutina. Ejemplos de soportes apropiados incluyen tela tejida y no tejida hecha de algodón, de fibras discontinuas, o de fibras químicas, y película y hoja de espuma hecha de cloruro de vinilo flexible, polietileno, poliuretano, etc.

[0037]

Generalmente, la formulación es preferiblemente preparada de tal forma que tenga un contenido de derivado del colestanol y un contenido de agente contra el cáncer de entre 0.0001 a 80% de peso (como ingrediente efectivo).

[0038]

Cuando el agente quimioterapéutico contra el cáncer de la presente invención se provee como un kit, el kit puede ser diseñado para empacar independientemente las respectivas formas de dosis incluyendo el derivado de colestanol representado por la fórmula (1) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo y un agente contra el cáncer separadamente, cada uno de los cuales han sido preparados de la forma mencionada anteriormente, y para ser utilizados cada formulación farmacéutica es tomada separadamente del respectivo empaque correspondiente antes de ser utilizado. Alternativamente, cada formulación farmacéutica puede ser contenida en un empaque apropiado para cada vez que se aplica de forma combinada.

[0039]

La dosis del agente quimioterapéutico contra cáncer de la presente invención varía dependiendo en el peso corporal, edad, sexo, síntomas de un paciente que necesite de éstos, ruta y frecuencia de la aplicación a un paciente en necesidad de éstos, etc. Generalmente, por ejemplo, la dosis diaria para un adulto está entre un 0.1 a unos 30 mg/kg como el derivado de colestanol (1), preferiblemente entre unos 3 a unos 10 mg/kg. La dosis del agente contra el cáncer puede estar entre un rango establecido con respecto al agente, o puede ser más bajo que ese rango.

No se impone una limitación particular en la frecuencia de la aplicación, y el agente puede ser administrado una vez o varias veces en un día. Una sola aplicación en el día es preferida. Cuando el kit es utilizado, cada una de las formulaciones incluyendo ingredientes de droga separados pueden ser administradas simultáneamente o de forma intermitente.

[0040]

La presente invención ahora será descrita en mayor detalle por medio de ejemplos, los cuales no deben ser interpretados como limitantes de la invención.

Ejemplos

[0041]

Ejemplo 1

Efecto de la adición de la droga en la inhibición de proliferación de células cancerígenas

Células colon26 (derivadas del cáncer de colon de ratón) fueron inoculadas a un pozo de plato 96 (1×10^4 cells/50 μ L, 10%FCS-RPMI medio/pozo), e incubados a 37°C por 16 horas. A cada pozo, cisplatina (abreviado como "CDDP") y/o un compuesto de inclusión de ciclodextrina (abreviado como "GC-CD") de un derivado del colestanol en el cual G en la fórmula "1" es GlcNAc β - (abreviado como "GC") fueron añadidos (dilución de múltiples veces (-) -medio: concentración final: $\leq 500 \mu$ M, 50 μ L), seguido por una incubación a 37 °C durante dos días. GC-CD fue preparado de acuerdo con un método revelado en el Ejemplo 1 (2) en el Patent Document 4. Específicamente, una solución acuosa al 40% de hidroxipropilo- β -ciclodextrina fue preparado, y GC fue añadido a la solución, seguido por una mezcla con agitación (a unos 80 °C durante 30 minutos), para por lo tanto preparar GC-CD.

Como un control, los pozos a los cuales solamente se les añadió el FCS(-)-medio fueron utilizados. Conteos viables fueron llevados a cabo por medio de un kit de conteo de células (producto de Dojin).

La proporción (%) de inhibición de proliferación de células (CPI) fue calculada por la siguiente ecuación. La Fig. 1 muestra los resultados.

[0042]

$$\text{Proporción (\%) CPI} = \left(1 - \frac{\text{treated cells } OD_{450-650}}{\text{untreated cells } OD_{450-650}}\right) \times 100$$

[0043]

Ejemplo 2

El procedimiento del Ejemplo 1 fue repetido, excepto que las células colon26 fueron cambiadas por MKN45 (derivadas del cáncer gástrico humano), NCIH226 (derivadas del cáncer de pulmón humano), y Colo201 (derivadas del cáncer de colon humano). La proporción (%) de CPI fue determinada de una forma similar. La Fig. 2 muestra los resultados.

En el Ejemplo 2, un compuesto de inclusión de ciclodextrina (abreviado como "GGC-CD") de un derivado del colestanol en el cual G en la fórmula (1) es GlcNAc β 1,4-Gal β - (abreviado como "GGC") también fue utilizado. GGC-CD fue producido de una forma similar a el método como el método de producción GC-CD mencionado anteriormente, excepto que el compuesto de colestanol fue cambiado por GGC. La proporción de CPI con respecto a las células de cáncer fue determinado. La Fig. 3 muestra los resultados.

[0044]

Ejemplo 3

Efecto de la adición de droga en la inhibición de proliferación de las células de cáncer in vivo

En los siguientes Ejemplos, los ratones Balb/c (de seis semanas de edad, y sexo femenino) fueron utilizados como animales de prueba.

(1) células colon26 (1×10^4 células/ratón) fueron inoculadas intraperitonealmente a los ratones (día 0). En el siguiente día después de la inoculación (día 1), CDDP y/o GC-CD fueron ajustados con solución salina fisiológica (solución salina normal Otsuka) a una concentración de interés, y el CDDP, GC-CD, o CDDP + GC-CD (500 μ L) fueron administrados intraperitonealmente a los ratones, seguido por reproducción. En el día 19, los

ratones fueron diseccionados, y el peso del mesenterio y del epiplón mayor fue medido. Al grupo de control, sólo una solución salina fisiológica (500 µL) les fue administrada (n=10; 10 ratones/grupo).

La Fig. 4 muestra los resultados.

[0045]

(2) células colon26 (1×10^4 células/ratón) fueron inoculadas intraperitonealmente a los ratones (día 0). En el día 1, el día 2, el día 3, el día 6, el día 7, y el día 8, el CDDP y/o GC-CD fue ajustado con una solución salina fisiológica (solución salina normal Otsuka) a concentraciones de interés, y el CDDP, GC-CD, o CDDP + GC-CD (500 µL) fue administrado intraperitonealmente a los ratones, seguido por reproducción. En el día 21, los ratones fueron diseccionados, y el peso del mesenterio y del epiplón mayor fue medido. Al grupo de control, sólo una solución salina fisiológica (500 µL) les fue administrada (n=10; 10 ratones/grupo).

La Fig. 5 muestra los resultados.

[0046]

(3) células colon26 (1×10^4 células/ratón) fueron inoculadas intraperitonealmente a los ratones (día 0). En el día 7, el CDDP y/o GC-CD fue ajustado con una solución salina fisiológica (solución salina normal Otsuka) a concentraciones de interés, y el CDDP, GC-CD, o CDDP + GC-CD (500 µL) fue administrado intraperitonealmente a los ratones, seguido por reproducción. En el día 18, los ratones fueron diseccionados, y el peso del mesenterio y del epiplón mayor fue medido. Al grupo de control, sólo una solución salina fisiológica (500 µL) les fue administrada (n=10; 10 ratones/grupo).

La Fig. 6 muestra los resultados.

[0047]

Ejemplo 4

Efecto anti tumor por la adición de droga

Ratones Balb/c (de seis semanas de edad, y sexo femenino) fueron utilizados como animales de prueba. Células colon26 (1×10^4 células/ratón) fueron inoculadas intraperitonealmente a los ratones (día 0). En el día 2 y/o el día 3, el CDDP y/o GC-CD fue ajustado con una solución salina fisiológica (solución salina normal Otsuka) a concentraciones de interés, y el CDDP (una vez, en el día 2), GC-CD (dos veces, en los días 2 y 3), o CDDP (una vez, en el día 2) + GC-CD (dos veces, en los días 2 y 3) (500 μ L) fue administrado intraperitonealmente a los ratones, seguido por reproducción. La duración de supervivencia (en días) fue contada hasta el día 43. Al grupo de control, sólo una solución salina fisiológica (500 μ L) les fue administrada (n=10; 10 ratones/grupo).

La Fig. 7 muestra los resultados.

[0048]

Ejemplo 5

Efecto anti tumor por la adición de droga

Ratones Balb/c (de seis semanas de edad, y sexo femenino) fueron utilizados como animales de prueba. Células colon26 (1×10^4 células/ratón) fueron inoculadas subcutáneamente a los ratones (día 0). Después de la confirmación que el tamaño del tumor había alcanzado unos 4 mm (entre el día 7 a el día 10 después de inoculación), el CDDP y/o GC-CD fue ajustado con una solución salina fisiológica (solución salina normal Otsuka) a concentraciones de interés, y el CDDP, GGC-CD, o CDDP + GGC-CD (200 μ L) fue administrado a los ratones a través de la vena de la cola, seguido por reproducción. El cambio en el tamaño del tumor dependiente del tiempo fue monitoreado hasta el día 21, y el correspondiente volumen del tumor fue determinado. Al grupo de control, sólo una solución salina fisiológica (200 μ L) les fue administrada (n=7; 7 ratones/grupo).

La Fig. 8 muestra los resultados.

[0049]

Ejemplo 6

Efecto de inhibición de metástasis del cáncer por la adición de droga

Ratones Balb/c (de seis semanas de edad, y sexo femenino) fueron utilizados como animales de prueba. Células colon26 (5×10^4 células/ratón) fueron inoculadas intraperitonealmente a los ratones (día 0). Inmediatamente después de la inoculación, el CDDP y/o GC-CD o GGC-CD fue ajustado con una solución salina fisiológica (solución salina normal Otsuka) a concentraciones de interés, y el CDDP, GC-CD (o GGC-CD), o CDDP + GC-CD (o GGC-CD) (200 μ L) fue administrado a los ratones a través de la vena caudal, seguido por reproducción. En el día 14, los ratones fueron diseccionados, y los nódulos de tumor en los pulmones fueron contados. Al grupo de control, no les fue administrada ninguna sustancia (n=10; 10 ratones/grupo).

La Fig. 9 muestra los resultados.

[0050]

Como se describió anteriormente, través del empleo, en combinación, del deriva de colestanol de la presente inversión o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo y un agente contra el cáncer, la proliferación de varias células cancerígenas es fuertemente inhibida, y al efecto sinérgico y/o el efecto de la acción potenciante anti tumor de un agente contra cáncer conocido puede ser obtenida.

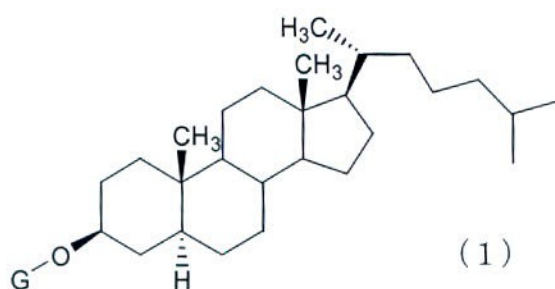
Lo que se Reivindica es:

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque es en la forma de un kit que incluye una droga que contiene un derivado del colestanol y una droga que contiene un agente contra el cáncer.

Resumen

La inversión provee un agente quimioterapéutico contra el cáncer que tiene menos efectos secundarios y excelente eficacia.

El agente quimioterapéutico contra el cáncer de la invención incluye un derivado del colestanol representado por la fórmula (1):



(En donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo, y un agente contra el cáncer.

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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

Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan

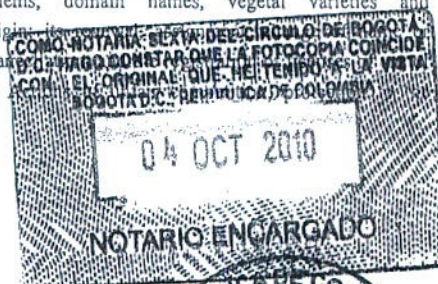
por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento

temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

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

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





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

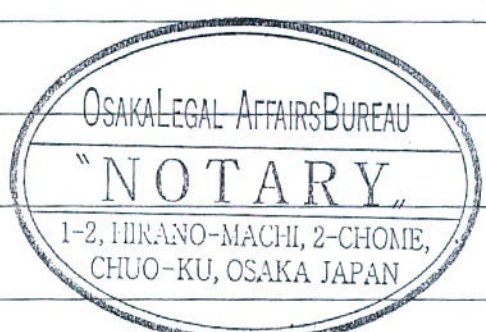
consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by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

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

Firma  Signature





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

大阪法務局所属 役場

大印

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
-04-OCT-2010
NOTARIO ENCARGADO





Registration No. 387-2009

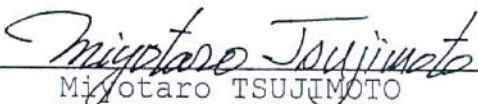
CERTIFICATE

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


Mirotaro TSUJIMOTO
Notary
Osaka Legal Affairs Bureau





証 明

大阪法務局所属公証人

辻本 三代太郎

平成 21 年 6 月 26 日付

平成 21 年 登簿 第 387 号

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

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

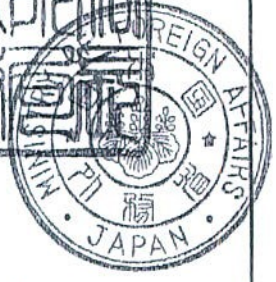
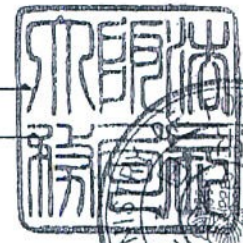
Osaka, JUN. 26 2009



平成 21 年 6 月 26 日 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
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 desempeña
las funciones indicadas

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 AGO -3 A 10:12

BOGOTÁ D.C.
BOGOTÁ D.C.

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, JUNIO 30, 2009

No. 173

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

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

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



Firma del Encargado de Funciones Consulares

JOSE FRANCISCO DIAZ VILLOA

Segundo Secretario

Encargado de Funciones Consulares

US\$30.00

32

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 que Eiji SEAGUSA ha reconocido como verdadera la firma de Yoshio SAMEWAZA en el adjunto documento de Rep.

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

Fechado hoy 26 de junio de 2009



Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCCION 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 a  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, Secretario de Relaciones Exteriores Funciones Consulares. Pagados los Derechos Consulares.

Legalización de la firma anterior por parte de  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


ESPACIO PARA EL SELLO DE LA OFICINA 2
RES. CUBI DE ENCARO A LA 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

019140

2009 AGO 11 A 9:27

DIEGO VARGAS
CITA PARA VER EN EL
DOCUMENTO DE EMPENA
LAS FIRMAS INDICADAS

RECIBO LEGALIZACION
BOGOTA D.C.

RECIBO LEGALIZACION 3/3

No. 985583746596.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
04 OCT 2010
NOTARIO ENCARGADO



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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY

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

Gunma 371-8510 Japan

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

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



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, enseñanzas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

UPPO01-179 35
matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

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

en/in Guruma, Japan

por/by Kuniaki TAKATA, President

Firma/Signature

Kuniaki Takata



Registration No. 1486, 2010

NOTARIAL CERTIFICATE

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

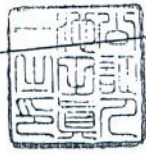
AUG 24 2010



Makazu Ikeda
MAKAZU IKEDA
NOTARY



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



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

公 証 人
Notary

池田真一



MAKAZU IKEDA

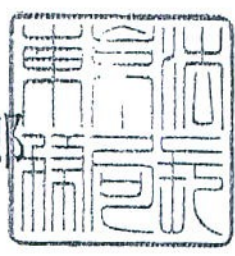
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成22年 8 月 24 日

東京法務局長

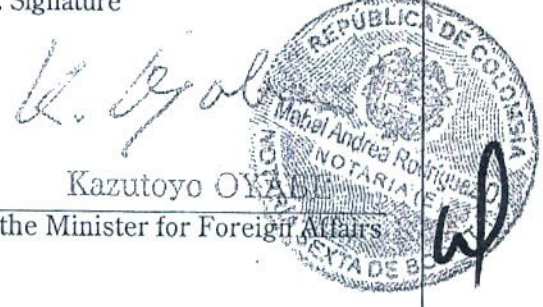
山舗 弥一郎



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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



Kazutoyo OYAMA
For the Minister for Foreign Affairs

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

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

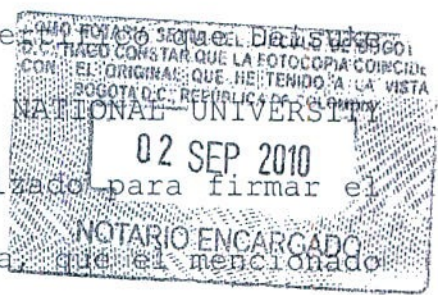
Dado y firmado el 19 de agosto de 2010 en Gunma, Japón por Kuniaki TAKATA, Presidente.

Firma Ilegible

Registro No. 1486- 2010

CERTIFICADO NOTARIAL

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



AGO 24 2010

Firma ilegible
MAKAZU IKEDA
Oficina de Asuntos Legales de Tokio
NOTARIO

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

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

Documento anterior en idioma japonés

Texto en Japonés

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: JAPÓN
- Este documento público
- 2. ha sido firmado por MAKAZU IKEDA
- 3. actuando en calidad de Notario Público de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
- 4. lleva el sello/estampilla de MAKAZU IKEDA, NOTARIO

Certificado

- 5. en Tokio
- 6. AGO.24.2010
- 7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- 8. 10-No.000468
- 9. Sello/estampilla
- 10. Firma:



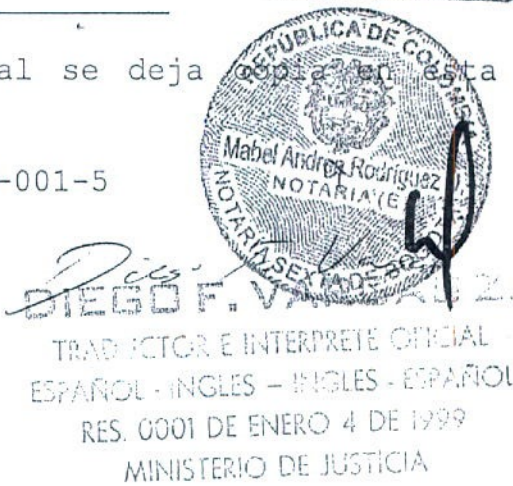
Firma Ilegible

Kazutoyo OYABE
Por el Ministro de Relaciones Exteriores



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

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



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 SET 11 A 6:04

JEFE DE LEYANIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

030921

Diego Vargo
COPIA DE LA FOTOCOPIA DE LA
DOCUMENTACIÓN DE LA
ASIGNACIÓN INDICADA

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

02 SEP 2010

NOTARIO ENCARGADO



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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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

Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante

volente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento poral o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

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

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





41

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

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

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

Firma

Signature



三
代
太
朗

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

04 OCT 2010

NOTARIO ENCARGADO



公証人

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

当公証人の面前でこの証書の署名を自認した。

上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町 2
丁目 9 番地に所在し日本の法律に基づいて設立
された会社であることを東京法務局発行の証明
書によって相違ないことが認められるものであ
る。

平成 21 年 6 月 26 日当公証人役場において

大阪市中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号 (沢の鶴ビル内)

大阪法務局所属

公証人

三枝英二



大阪法務局所属 証書



43

Registration No. 387-2009

CERTIFICATE

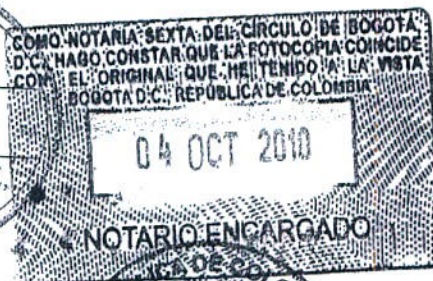
I, the undersigned, hereby certify :

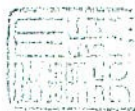
that Eiji SAEGUSA, a proxy for Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Yoshio SAMEZAWA on the attached REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY.

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

Dated on this 26th day of June, 2009


Miyotaro TSUJIMOTO
Notary
Osaka Legal Affairs Bureau





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

04 OCT 2010

NOTARIO ENCARGADO



証 明

大阪法務局所属公証人

辻本 三代太郎

平成 21 年 6 月 26 日付

平成 21 年 登簿 第 387 号

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

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

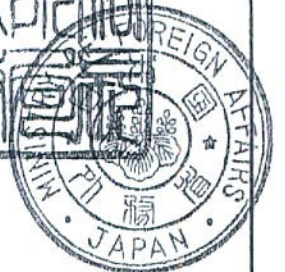
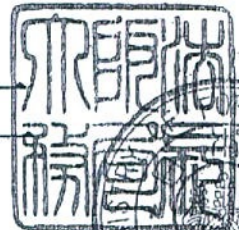
Osaka, JUN. 26 2009



平成 21 年 6 月 26 日
平成 21 年 6 月 日

Official
Ministry of Foreign Affairs
(Consular Service Division)

大阪法務局長 白石 研二



CERTIFICATE

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

Date JUN, 26, 2009

Director of the Osaka Legal Affairs Division



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

016576

2009 AGO -3 A 10:12

Jose Diaz
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

BOGOTÁ D.C.
COLOMBIA

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.

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

04 OCT 2010



Firma del Encargado de Funciones Consulares

JOSE FRANCISCO DIAZ VILDA
Segundo Secretario

Encargado de Funciones Consulares

US\$30.00

45

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 que la firma de Eiji SEAGUSA ha reconocido como verdadera la firma de Yoshio SAMEWAZA en el adjunto documento de Rep.



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

Fechado hoy 26 de junio de 2009

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE
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 de  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, Secretario de Consular, Sección Consular, 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


ESPANOL
REC. 04 DE ENERO 4 DE 2009
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

RECIBO DE
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2009 AGO 11 A 9:27 019140

DIEGO VAZQUEZ
CIRA DEL CIRCULO DE BOGOTA
DOCUMENTO DE EMPEÑO
LAS FUENTES INMOBILIARIAS

RECIBO DE LEGALIZACION
BOGOTA D.C.

RECIBO DE LEGALIZACION 3/3
No. 985583746596

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
04 OCT 2010
NOTARIO ENCARGADO



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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY

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

Gunma 371-8510 Japan

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

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



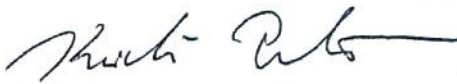
todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

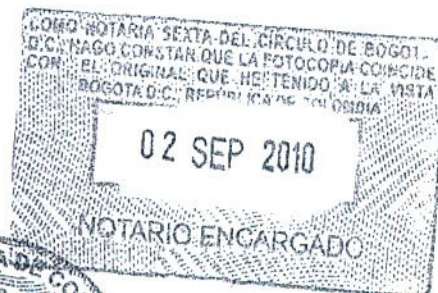
UY007748
matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

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

por/by Kuniaki TAKATA, President

Firma/Signature





Registration No. 1486, 2010

NOTARIAL CERTIFICATE

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

AUG 24 2010

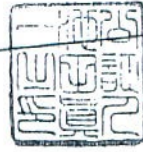


Makazu Ikeda
MAKAZU IKEDA
NOTARY



認 証

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



よって、これを認証する。

平成22年 8 月 24 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号
東京法務局所属

公 証 人
Notary

池田眞一



MAKAZU IKEDA

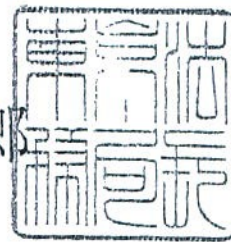
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成22年 8 月 24 日

東京法務局長

山舗 弥一郎



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by MAKAZU IKEDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of MAKAZU IKEDA, NOTARY
Certified
5. at Tokyo
6. AUG 24 2010
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 10-N^o 000468
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Gal
Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs



51

Firma Ilegible

CERTIFICADO NOTARIAL

02 SEP 2010

el mismo documento
 adera.
 República de Colombia
 Mabel Andrea Rodríguez
 NOTARIA (E)
 TRADUCCIÓN
 ESPAÑOL - INGLÉS
 RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

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

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

Documento anterior en idioma japonés

Texto en Japonés

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por MAKAZU IKEDA

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

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

Certificado

5. en Tokio

6. AGO.24.2010

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

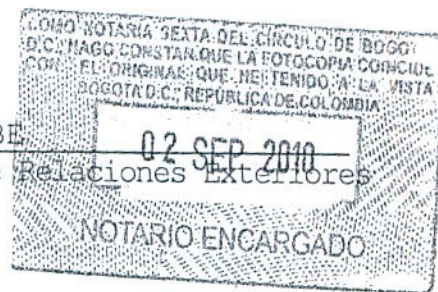
8. 10-No.000468

9. Sello/estampilla

10. Firma:

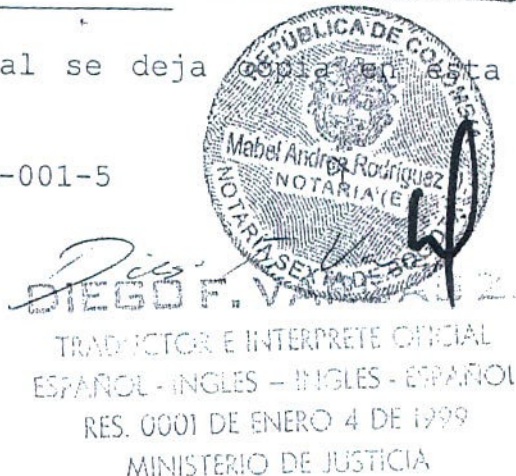
Firma Ilegible

Kazutoyo OYABE
Por el Ministro de Relaciones Exteriores



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

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



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 SET - 11 A 6:04

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

030921

Diego Vargo
BOGOTÁ D.C.
BOGOTÁ D.C.
BOGOTÁ D.C.
BOGOTÁ D.C.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0085727

Bogotá D.C., Agosto 03 de 2015 - 10:02:06

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	83937	28/07/2015	119.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	83938	28/07/2015	119.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	83949	28/07/2015	530.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	83950	28/07/2015	530.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	83953	28/07/2015	536.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	83954	28/07/2015	536.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	83961	28/07/2015	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. 10-123058-00018-0000

Fecha: 2015-08-03 16:58:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 53

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-180171-00000-0000

Fecha: 2015-08-03 16:58:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

C010-17862-841-003-1

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

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

, Agosto 3 de 2015 - 10:02:15