

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00222431 00000001

Folios: 27

Fecha (AMD): 2000-05-30 16:51:10

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-GRUNENTHAL GmbH.- Solicitud de Patente de Invención
para "SOLUCION ACUOSA ESTABLE DE EM 12, Y
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DICHA
SOLUCION".- Clase A61J.-Expediente número 00-022.431.-

1. Me refiero a mi solicitud arriba mencionada de fecha 29 de Marzo de 2000.

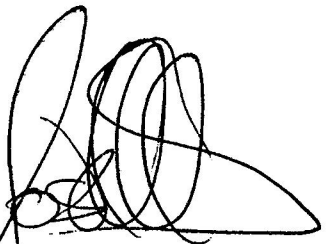
2. Anexos me permito presentar a usted:

- (1) Copia autentica de la primera solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud alemana número 199 14 621.7 de 31 de Marzo de 1999, junto con su traducción oficial No. 7517, **correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento;**
- (2) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora Luz Arriaga de Herber quien elaboró la traducción de la solicitud alemana número 199 14 621.7, respecto de la cual se reivindica prioridad en el presente caso.
- (3) Documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia hacen a favor de mi poderdante, de sus derechos sobre el mismo, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 161413 de 9 de Mayo de 2000.

- (4) Traducción Oficial No. 7579, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 161659 de 16 de Mayo de 2000, correspondiente a las legalizaciones de dicho documento de traspaso.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

26

**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

CERTIFICA

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma de la señora LUZ ARRIAGA DE HERBER como traductora e intérprete oficial para los idiomas ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN según resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978.

La anterior certificación se expide a solicitud de la ^{INT-SEXTO DE} quien se identificó con cédula de extranjería No. ^{COMO NOTARIO SEXTO DE} pedida en Bogotá. ^{SANTAFE DE BOGOTA}

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los veintiseis ^{QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA} ^{AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA} ^{23 SET 1997} mes de febrero de 1997. ^{SANTAFE DE BOGOTA}

[Signature]
CARLOS GUILLERMO DIAZ BUITRAGO
Jefe Area de Legalizaciones

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
15 MAY 1998
ALFONSO MENDEZ BARAJA

El Notario 34 del Circuito de Bogotá
TESTIFICA: Que la presente copia
coincide exactamente con la original
MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

25 JUL 1997

EUCU

TRADUCCION OFICIAL NO. 7517

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA
Certificación

La Grünenthal GmbH domiciliada en Aachen/Alemania presentó, el 31 de marzo de 1999 ante la Oficina Alemana de Patentes una solicitud de patente bajo el título

"Solución acuosa estable de EM 12"

Las hojas anexas son una reproducción correcta y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente.

La solicitud recibió provisionalmente en la Oficina Alemana de Marcas y Patentes el símbolo A 61 K 31/445 de la Clasificación Internacional de Patentes.

Munich, 10 de enero 2000

Oficina Alemana de Marcas y Patentes

El Presidente

p.e. Fdo.: firma ilegible

Brand

(Cinta y sello de oblea).

Número de expediente: 199 14 621.7

LUZ ARZ
TRADUCTORA OFICIAL
Resolución No. 111/1999

Reivindicaciones

- 1) Solución acuosa estable según la solicitud de patente DE 197 43 968.3 que contiene EM 12 para administración parenteral, en la cual el EM 12 está disuelto en solución de glucosa isotónica y el pH de la solución es menor o igual a 5,5.
- 2) Solución acuosa estable según la reivindicación 1, caracterizada porque tiene un contenido de ingrediente activo de al menos 0,2 mg/ml.
- 3) Proceso para la preparación de la solución acuosa estable según la reivindicación 1, caracterizado porque el EM 12 se mezcla a una solución isotónica de glucosa con un pH de 4 hasta 5 y esta mezcla se agita hasta su completa disolución y/o porque para reducir el tiempo de preparación seguidamente se trata con ultrasonido y se filtra en condiciones asépticas.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 29 de marzo 2000

LUZ ARRIAGA DE HENDEB
TRADUCCION Y CONFIRMACION ORIGINAL
Luz Arriaga de Hendeb



Bescheinigung

Die Grünenthal GmbH in Aachen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

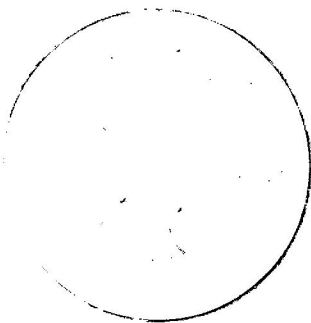
"Stabile wässrige Lösung von EM 12"

als Zusatz zur Patentanmeldung 197 43 968.3

am 31. März 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 31/445 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.



München, den 10. Januar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag



Brand

Aktenzeichen: 199 14 621.7

5

10

15

20

Zusatzpatentanmeldung der Grünenthal GmbH,
D-52078 Aachen, zur Hauptpatentanmeldung DE 197 43 968.3
(eigenes Zeichen G 2905)

25

Stabile wässrige Lösung von EM 12

30

Die Erfindung betrifft eine parenterale Applikationsform des Thalidomid-Derivates EM 12 sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Diese Applikationsform kann zur Therapie entzündlicher und hämatologisch-onkologischer Erkrankungen eingesetzt werden

35

Die überschießende Bildung der proinflammatorischen Zytokine TNF- α (Tumornekrosefaktor) und Interleukin (IL)-12 durch phagozytäre Zellen (z.B. Monozyten) spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese verschied-

dener entzündlicher Erkrankungen (Trinchieri 1995. Ann.Rev.Immunol. 13: 251).

5 Ein Ansatz für die Therapie dieser Erkrankungen besteht
in der gezielten Unterdrückung der Bildung dieser pro-
inflammatorischen Zytokine durch Gabe immunmodulieren-
der Wirkstoffe, wie zum Beispiel Dexamethason oder
Thalidomid bzw. des Thalidomid-Derivates EM 12. Während
10 Kortikoide wie Dexamethason in injizierbaren Formen
vorliegen, ist dies für das immunmodulatorisch wirksame
Derivat EM 12 bisher nicht der Fall. Für Thalidomid
wurde in DE 197 43 968.3 eine parenterale Applikations-
form vorgeschlagen.

15 Thalidomid hat sich in der Behandlung schwerer
aphthöser Stomatitis im Vergleich zu den klassischen
Immunsuppressiva als überlegen herausgestellt. Weitere
Beispiele von Erkrankungen, in denen Thalidomid eine
gute Wirksamkeit zeigte, ohne zu einer generellen
20 Immunsuppression zu führen, sind kutaner Lupus
erythematodes, Pyoderma gangränosum und urogenitale
Ulcera bei Morbus Behçet sowie histologisch von
aphthösen Ulzera nicht abweichende Ulzerationen bei
HIV-Infizierten, in denen - anders als bei der Mehrzahl
25 der HIV-assoziierten mukokutanen Läsionen - keine
mikrobiellen Erreger nachgewiesen werden können. Diese
zum Teil auch die Grösse von Major-Aphthen annehmenden
Läsionen können im Unterschied zur Stomatitis aphthosa
im gesamten Verdauungstrakt auftreten und bei Lokalisa-
30 tion im Rachenraum oder der Speiseröhre durch ihre
Schmerz verursachende Wirkung die Nahrungsaufnahme,
aber auch die orale Medikamenten-Einnahme erschweren.

35 Für schwere Fälle pharyngealer oder ösophagealer
Ulzera, bei denen die orale Einnahme erschwert, wenn
nicht sogar unmöglich sein kann, und für Fälle HIV-
assoziiierter Pathologie, bei denen schwere Durchfall-

symptomatik die orale Einnahme unberechenbar macht, bietet sich die parenterale Wirkstoffgabe an. Der geringen Wasserlöslichkeit von Thalidomid (Arch. Pharm. 321, 371 (1988)) steht jedoch der parenteralen Applikation dieser Wirkstoffe entgegen. Es fehlte deshalb nicht an Versuchen, wasserlösliche Applikationsformen zu entwickeln.

Aus DE 42 11 812 sind wasserlösliche Thalidomidderivate bekannt, die im Vergleich zu Thalidomid eine deutlich höhere Wasserlöslichkeit aufweisen und zur parenteralen Applikation geeignet sind.

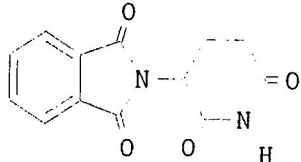
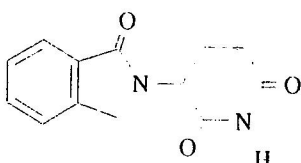
Weiterhin wurden für die parenterale Applikation Thalidomid-Prodrugs vorgeschlagen, die im physiologischen pH-Wertbereich wasserlöslich applizierbar und toxikologisch unbedenklich sind (DE 196 13 976). Nachteilig ist, daß beide Arten der o.g. Verbindungen in ihrer Herstellung aufwendiger sind als die Herstellung von Thalidomid.

Da das Thalidomid-Derivat EM 12 hinsichtlich seiner Löslichkeit in wässrigem Medium und seiner Neigung zu spontaner Hydrolyse ähnlich ungünstige Eigenschaften aufweist wie Thalidomid, bestand die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe in der Entwicklung einer wasserlöslichen Applikationsform für dieses immunmodulatorisch wirksame Thalidomid-Derivat. Darüber hinaus soll die zu entwickelnde Applikationsform in wässrig gelöster Form stabil sein und durch unphysiologische physikalisch-chemische Eigenschaften sollen keine toxiologischen Wirkungen hervorgerufen werden.

Es wurde gefunden, daß die Herstellung wässriger Lösungen durch die Neigung von EM 12 zur spontanen Hydrolyse nicht praktikabel ist. Liegen die pH-Werte von wässri-

gen Lösungen jedoch im Bereich von pH kleiner/gleich 5,5 bleibt die Hydrolyse aus.

5 Tabelle 1. Struktur der Substanzen Thalidomid und EM 12

Substanz	Struktur	Name
Thalidomid		2-(2,6-Dioxo- piperidin-3-yl)- isoindol-1,3-dion
EM 12		3-(1-oxo-1,3- dihydro-isoindol- 2-yl)-piperidin- 2,6-dion

10

Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend eine zur parenteralen Applikation geeignete Lösung von EM 12, wobei diese Lösung eine wässrige mit einem pH-Wert kleiner oder gleich 5,5 ist und als Bestandteil Glukose enthält. Erfindungsgemäß ist EM 12 entweder als Racemat oder in Form eines der Enantiomeren in isotonischer Glukoselösung gelöst. Derartige Lösungen können für die parenterale, insbesondere für die intravenöse, Applikation genutzt werden.

20

Als injizierbare Applikationsformen von EM 12 eignen sich solche, die einen Wirkstoffgehalt von mindestens 0,2 mg/ml aufweisen.

25

Weiterer Erfindungsgegenstand ist ein Verfahren zur Herstellung der wässrigen EM-12-Lösung. Dabei wird erfindungsgemäß EM 12 in eine isotonische Glukoselösung

mit einem pH-Wert von 4 bis 5 gegeben und diese Mischung bis zur vollständigen Auflösung von EM 12 geschüttelt, und/oder zur Verkürzung der Herstellungszeit anschließend mit Ultraschall behandelt und unter
5 aseptischen Bedingungen filtriert.

Die erfindungsgemäße Applikationsform ist sowohl bei schneller als auch bei langsamer Infusion (10 ml/min) toxikologisch unbedenklich.

10

Erfindungsgemäße Arzneimittel enthalten neben EM 12 noch Glukose. Gegebenenfalls können der EM 12-Lösung weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden. Die Auswahl weiterer Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen
15 hängen davon ab, wie das Arzneimittel genau appliziert werden soll.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge, die vom Gewicht des Patienten, von der parenteralen Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung abhängt, liegt üblicherweise zwischen 0,1 und 1 mg/kg.

20

Parenterale EM 12-Lösungen können wie auch Thalidomid-Lösungen zur Therapie von Erkrankungen, bei denen eine überschießende Produktion von TNF- α und IL-12 für die Pathogenese verantwortlich gemacht wird (u.a. Erkrankungen des Darmes, der Haut, der Schleimhäute, der Gefäße sowie von Autoimmunerkrankungen), eingesetzt werden, ferner, aufgrund der anti-angiogenetischen Wirkung auch zur Therapie von hämatologischen Erkrankungen und weiteren onkologischen Erkrankungen.

25

30

Zu den Erkrankungen oben genannter Formenkreise zählen unter anderem Entzündungen der Haut (z.B. atopische Dermatitis, Psoriasis, Ekzeme), Entzündungen der Atemwege (z.B. Bronchitis, Pneumonie, Asthma bronchiale,

35

ARDS (adult respiratory distress syndrome), Sarkoidose, Silikose/Fibrose), Entzündungen des Gastrointestinaltraktes (z.B. gastroduodenale Ulcera, Morbus Crohn, ulcerative Colitis), ferner Erkrankungen wie Hepatitis, Pankreatitis, Appendizitis, Peritonitis, Nephritis, Aphthosis, Konjunktivitis, Keratitis, Uveitis, Rhinitis.

Die Autoimmunerkrankungen umfassen z.B. Erkrankungen des arthritischen Formenkreises (z.B. rheumatoide Arthritis, HLA-B27 assoziierte Erkrankungen), ferner Multiple Sklerose, jugendlicher Diabetes oder Lupus erythematosus.

Weitere Indikationen sind Sepsis, bakterielle Meningitis, Kachexie, Transplantat-Abstoßungsreaktionen Graft-versus-Host Reaktionen sowie das Reperfusions-syndrom und Atherosklerose.

Ferner gehören hämatologische Erkrankungen wie multiples Myelom und Leukämien sowie weitere onkologische Erkrankungen wie Glioblastom, Prostatacarcinom sowie Mammacarcinom zu den Krankheitsbildern.

25

Beispiel

Zur Herstellung von Infusionslösung in einer Konzentration von 200 µg/ml wurden 70 mg racemisches EM 12 in 350 ml einer 5%igen Glukoselösung für Infusionen (pH 4 bis 5) in einer gläsernen Infusionsflasche gegeben. Die Mischung wurde gründlich geschüttelt und 15 Minuten mit Ultraschall behandelt. Da die erreichte gelöste EM 12-Konzentration von der Intensität des Schüttelns und der Ultraschallbehandlung abhängt, wurden beide Schritte bis zur vollständigen Lösung wiederholt. Die Wassertem-

peratur im Ultraschallbad erreichte maximal 33° C. Die Lösung wurde unter aseptischen Bedingungen durch einen Millex GS Sterilfilter mit 0,22 µm Porengrösse (Millipore S.A., Molsheim, Frankreich) in eine sterile gläserne Infusionsflasche filtriert. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur aufbewahrt.

Der pH-Wert der fertigen Lösung betrug 5,5.

Stabilitätsprüfung

Über einen Zeitraum von 2 Wochen wurden den Lösungen mehrfach Teilmengen zur Analyse entnommen.

Nach 2 Wochen lag das EM 12 noch mit voller biologischer Wirksamkeit vor.

Nachweis der immunmodulatorischen Wirksamkeit

Zur Untersuchung der immunmodulatorischen Wirksamkeit der hergestellten Lösungen wurden humane Monozyten aus peripheren Blut-mononucleären Zellen (PBMC) isoliert und mit bakteriellem LPS (Lipopolysaccharid) aktiviert. Die Konzentration von TNF-α und IL-12 in den Zellkulturüberständen wurde mittels Sandwich-ELISAs (Biosource Europe, Fleurus, Belgien) bestimmt.

Tabelle 2. Der Einfluß einer gemäß vorstehendem Beispiel hergestellten EM 12-Lösung auf die TNF- α und IL-12 Produktion von LPS-aktivierten Monozyten.

5

	$\emptyset$		EM 12 10 $\mu\text{g/ml}$		EM 12 2 $\mu\text{g/ml}$	
	pg/ml	%Inh*	pg/ml	%Inh*	pg/ml	%Inh*
TNF- α	23678	0	9548	61	9915	60
IL-12	2534	0	464	79	528	74

* %Inh. = % Inhibition der TNF- α oder IL-12 Produktion der Kontrolle ohne Inhibitoren

10

Patentansprüche

- 5 1) Stabile wässrige Lösung nach Patentanmeldung DE 197 43 968.3 enthaltend EM 12 zur parenteralen Verabreichung, wobei das EM 12 in isotonischer Glukoselösung gelöst ist und der pH-Wert der Lösung kleiner oder gleich 5,5 ist.
- 10 2) Stabile wässrige Lösung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Wirkstoffgehalt von mindestens 0,2 mg/ml aufweist.
- 15 3) Verfahren zur Herstellung der stabilen wässrigen Lösung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß EM 12 in eine isotonische Glukoselösung mit einem pH-Wert von 4 bis 5 gegeben und diese Mischung bis zur vollständigen Auflösung geschüttelt, und/oder zur Verkürzung der Herstellungszeit anschließend mit Ultraschall behandelt und unter
20 aseptischen Bedingungen filtriert wird.

Zusammenfassung

- 5 Es wird eine wässrige EM 12-Lösung, die sich als parenterale, insbesondere als intravenöse, Applikationsform von EM 12 zur Therapie immunologischer und hämatologisch-onkologischer Erkrankungen eignet, sowie ein Verfahren zur Herstellung der entsprechenden EM 12-Lösung beschrieben.

TRADUCCION OFICIAL No. 7579

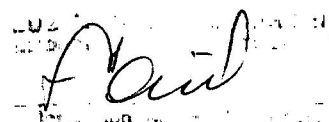
de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación de un documento escrito en español e inglés, por el cual se ceden derechos y títulos a Grünenthal GmbH, domiciliada en Zieglerstr. 6, 52078 Aachen, Alemania, sobre la invención denominada " A stable aqueous solution of EM 12" relacionada con la DE 199 14.621.7 del 31 de marzo 1999. La Ceionaria acepta dicho traspaso y otorga poder a Lloreda Camacho & Co., domiciliados en la Calle 72 No. 5-83, Piso 6, Santa Fe de Bogotá, Colombia. Dado y firmado en Aachen, Alemania, el 31 de agosto de 12998, por los señores Dr. Pâques y Dr. Hellfeldt y en página adicional por los señores Dr. Tieno Germann y Heinrich Kugelmann)

Protocolo notarial No. 210 del 2000

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. **Dr. Eric Paul Pâques,**
nacido el 16 de junio 1954,



domiciliado en Ronheider Berg 255, 520076 Aachen, a quien conozco en persona y quien aquí obra en nombre de la firma Grünenthal GmbH, domiciliada en Aachen, inscrita en el Registro de Comercio de Aachen bajo HR B 3564,

así como las firmas antecedentes puestas ante mi por los señores

2. **Dr. Tieno Heiner German**

nacido el 27 de abril 1959

domiciliado en Forensberger Straße 16, 52134 Herzogenrath, a quien conozco en persona,

3. **Karl Heinrich Kugelman**

nacido el 14 de septiembre 1954

domiciliado en Blücherplatz 7, 52068 Aachen,

quien se identificó con su documento oficial de identificación.

Aachen, 14 de febrero 2000

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve:)

Johannes Schneider - Notario de Aachen

1024
f. Schneider
Rev. 01/01/00

Protocolo notarial No. 244 del 2000

Certifico la autenticidad de la firmas antecedentes puestas
ante mí por los señores

Dr. Klaus Dieter Kurt Hellfeldt

nacido el 31 de julio 1951,

domiciliado en Hahnenweg 2, 51061 Colonia,

a quien conozco en persona y quien aquí obra en nombre

de la firma Grünenthal GmbH, domiciliada en Aachen,

inscrita en el Registro de Comercio de Aachen bajo HR B

3564.

Aachen, 17 de febrero 2000

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve:)

Johannes Schneider - Notario de Aachen

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr.
Schneider, notario de Aachen, y la del sello oficial que la
acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario
está facultado para realizar ese acto oficial.

Aachen, 21 de febrero 2000

El Presidente del Tribunal Regional

102 47 01
Recebo


40 37
4
p.e.

Fdo.: firma ilegible

(Zerbes)

(sello redondo en tinta)

EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE AACHEN

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes hasta por el Consulado de Colombia en Bonn bajo los números 044 y 167 del 10 de abril 2000 y por el Ministerio de Relaciones de Colombia bajo los números 161412 y 161413 del 09 2000.

Pagados Impuesto de timbre y derechos consulares US\$ 107,-- y 22,--, respectivamente.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 12 de mayo 2000.

Proz. Amador Arf-se
Tribunal

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

161659
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAY 16 P 12:42

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTO DE BOGOTÁ D.C.



El (los) suscritor(s)
ver anexo

en consideración al pago de la suma de
() que he(mos) recibido, por el
presente documento cedo (cedemos) a
Grünenthal GmbH

una compañía constituida de conformi-
dad con las leyes de la Rep. Fed. de
Alemania
con oficinas en
Zieglerstr. 6, 52078 Aachen, Alemania

todos los derechos y títulos sobre la Invención
denominada Solución Acuosa estable
de EM 12, y Procedimiento de
Preparación de dicha Solución

EL CESIONARIO firma también al presente y
declara que acepta dicha cesión y que con-
fiere poder especial pero amplio y bastante
cuanto en derecho se requiere a
Lloreda Camacho & Co.

domicilados en
Calle 72 No. 5-83 Piso 6
Santa Fè de Bogotá

para que conjunta o sepradamente gestionen ante
las competentes Oficinas o Autoridades
Nacionales de Colombia la obtención del
correspondiente certificado de patente para
dicha invención.

Los apoderados mencionados podrán realizar
todós los actos necesarios o convenientes para
fines indicados y con este fin autorizamos a
dichos apoderados para que nos representen
ante cualesquiera autoridades o personas de
los órdenes administrativo, contencioso-
administrativo y judicial en todo lo relacionado
con los siguientes actos y gestiones: a) obtención
de patentes de invención, diseños industriales y
modelos de utilidad; su prórroga, inscripción
de su traspaso y cambio de nombre o domicilio,
cancelación voluntaria y el registro de licencias
de uso de esos derechos; b) acciones de oposición,
cancelación, nulidad, medidas cautelares y en
general los juicios civiles, penales, administrati-
vos o contencioso-administrativos que promovamos
o se nos promuevan pudiendo en todos los actos
y gestiones arriba determinados sustituir este
mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar,
renunciar, aceptar notificaciones y nombrar
apoderados judiciales o extrajudiciales.

JOSE LLORED G 2905 CO **Grünenthal**
00.022.431
OR 119

ASSIGNMENT AND POWER OF ATTORNEY

The undersigned
see encl.

In consideration of the sum of
(), the receipt of which is hereby acknowle-
dged, by these presents do sell, assign and transfer unto
Grünenthal GmbH

a corporation organized under the laws of
Germany

having a place of business at
Zieglerstr. 6, 52078 Aachen, Alemania

all rights and title to the invention related to
"A stable aqueous solution of EM 12" relating to
DE 199 14 621.7 of 31. March 1999

THE ASSIGNEE signs these presents and declares
that accepts the aforesaid assingment and that grants
special power of attorney, full and suficient as required
by law to

Lloreda Camacho & Co.

domiciled in **Calle 72 No. 5-83 Piso 6**
Santa Fè de Bogotá

to represent the company, jointly or
seprately, before the competent National Offices
and Authorities of Colombia to apply for and obtain
the corresponding letters Patent for said invention.

The said attorneys shall be empowered to take all
steps that might be convenient or necessary for the
purpose above stated, for which purpose we authorize
said attorneys to represent us before any authorities
or persons, specially those administrative, adminis-
trative contentious and judicial, in all matters
concerning the following: a) Obtainment of patents,
utility models and Industrial designs, its extension,
recordal of assignments, change of name or domicile,
voluntary cancellation; and the registration of
licenses of use of the above rights; b) Actions of
oposition, cancellation, nullity, infringement,
granting of licenses; and in general the civil,
penal and administrative suits relating to those
rights; actions and suits instituted by us or against
us; and that in all the above matters they may
substitute this Power of Attorney, compromise,
desist, cancel, receive, renounce, accept notifica-
tions and appoint attorneys in fact in or out Court.

Grünenthal GmbH

Dr. Pâques
(General Manager)

i. V. Hellfeldt
i. V. Dr. Hellfeldt
(Head of Patent Department)

42 39

G 2905 CO

Dr. Tieno Germann
Forensberger Straße 16
D-52134 Herzogenrath

Tieno

Heinrich Kugelman
Blücherplatz 7
D-52068 Aachen

Kugelmann

43 40

Urkundenrolle Nummer 210 für 2000

Die vorstehende, vor mir gefertigte Unterschrift von

1. **Herrn Dr. Eric Paul Pâques,**
geboren 16. Juni 1954,
wohnhaft Ronheider Berg 255 in 52076 Aachen,
von Person bekannt,

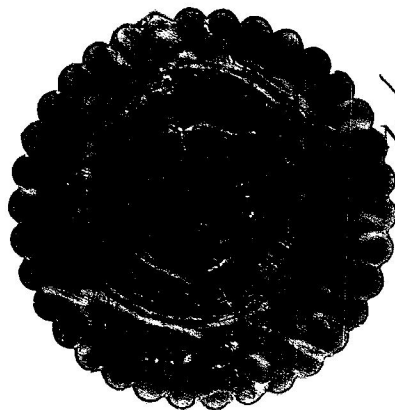
hier handelnd für die im Handelsregister Aachen unter HR B 3564 eingetragene Grüenthal GmbH in Aachen,

sowie die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften von

2. **Herrn Dr. Tieno Heiner German,**
geboren 27. April 1959,
wohnhaft Forensberger Straße 16 in 52134 Herzogenrath,
von Person bekannt,
3. **Herrn Karl Heinrich Kugelman,**
geboren 14. September 1954,
wohnhaft Blücherplatz 7 in 52068 Aachen,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis,

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 14. Februar 2000



Schmidt

Notar

Urkundenrolle Nummer 244 für 2000

41
#1

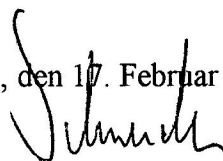
Die vorstehende, vor mir gefertigte Unterschrift von

Herrn Dr. Klaus Dieter Kurt Hellfeldt,
geboren 31. Juli 1951,
wohnhaft Hahnenweg 2 in 51061 Köln,
von Person bekannt,

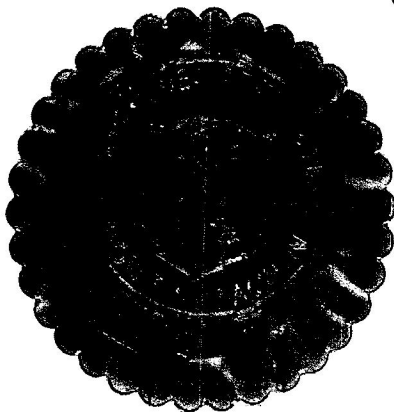
hier handelnd für die im Handelsregister Aachen unter HR B 3564 eingetragene Grünenthal GmbH in Aachen

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 17. Februar 2000



Notar



Die Echtheit der Unterschriften des Notars
Schneider in Aachen und die Echtheit der
Dienstsiegel werden beglaubigt. Zugleich
wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur
Vornahme der Amtshandlung nach den deutschen
Gesetzen befugt ist.

Aachen, den 21. Februar 2000

Der ~~Präsident~~ des Landgerichts

In Vertretung



(Zerbes)

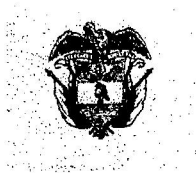
43

76

CONSULADO DE COLOMBIA

Konsulat von Kolumbien

BONN



CERTIFICACION No. 044

El suscrito Consejero Encargado de Funciones Consulares en Bonn, Alemania

CERTIFICA:

1. Que el señor HELMUT ZERBES, quien da fe de los apoderados abajo mencionados, ejercía las funciones de Vicepresidente del Tribunal Regional de Aachen, en la fecha indicada y que la firma y el sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
2. Que la sociedad GRÜNENTHAL GMBH domiciliada en Aachen, Alemania, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple con su objeto conforme a las mismas.
3. Que los Doctores. Erich Paul Pâques, y Klaus Dieter Kurt Hellfeldt cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor SCHNIEDER, notario de Aachen, son sus representantes legales en este país.

Certificación expedida a petición de la parte interesada, en Bonn, República Federal de Alemania, a los diez días del mes de abril del año dos mil (2.000).

DERECHOS: US-\$ 107,- = DM 235,40

Dr. IVAN OROZCO ABAD

Consejero

Encargado de Funciones Consulares

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Turn
161412

010220
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAY -9 *May 12: 18*

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CONSULADO DE COLOMBIA

Konsulat von Kolumbien

BONN



Johanniter Str. 14 53113 Bonn
Tel.: 0228/230900 Fax.: 0228/230290

FECHA: 10 de Abril del 2000

NUMERO: 167

**EL CONSEJERO ENCARGADO DE FUNCIONES CONSULARES
DE COLOMBIA**

en Bonn, República Federal de Alemania

CERTIFICA

que el señor HELMUT ZERBES que autoriza el presente documento, ejercía en la fecha allí expresada las funciones de Vicepresidente del Tribunal Regional de Aachen, Alemania y la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales. No se asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Dr. Iván Orozco Abad

Consejero

Encargado de Funciones Consulares

Derechos cancelados en US Dólares	22,-
Impuesto de Timbre:	7,-
Fondo Rotatorio:	15,-

28

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

J. Van

161413

Ortiz
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAY -9 12:18

May
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

LUZ ALIRIACA DE JEROME
TRADUCTORA INTERPRETE
Resolución No. 100-15794
Ortiz



67- folio 21

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-06-22

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

969
00 022. 431
A 61K 31/445 || 31/475 || 9/08

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Junio 22, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007