

110-106

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 60040826 00000004 Folios 21
Fecha (AMB): 2005-03-02 16:34:33
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRAL/ 329 COMPLETOS
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E S D

J

Re P1 -SANOFI-AVENTIS -Solicitud de Patente para "FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACEUTICA PARA LIBERACIÓN CONTROLADA QUE PRODUCEN AL MENOS UN IMPULSO CÍCLICO" -Clase A.61 -Expediente numero 00-048 056 -

1 Me refiero a mi memorial de sustitución presentado el 31 de Agosto de 2004

2 Por medio del presente escrito me permito informar a ese Despacho que la solicitud de la referencia fue presentada a nombre de la sociedad **SANOFI-SYNTHELABO** Recientemente, ésta sociedad cambió su nombre a **SANOFI-AVENTIS**, quedando esta última como titular de la presente solicitud

En consecuencia, anexo me permito presentar a copia debidamente legalizada del documento que acredita el cambio de nombre de la sociedad solicitante **SANOFI-SYNTHELABO** a **SANOFI-AVENTIS**, debidamente apostillado y junto con su Traducción Oficial No 330/04 efectuada el 22 de Octubre de 2004 debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 276247 de 25 de Octubre de 2004

3 Anexos me permito presentar

(a) Recibo No 05-14,434, que acredita el pago de la tasa de modificación, y,

107 110
111

(b) Formulario único de modificaciones y correcciones

4 Así mismo, por medio del presente escrito, me permito presentar a ese Despacho fotocopia, debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, del documento que acredita a la suscrita ALICIA LLOREDA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO, y/o a la doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o a al doctor ENRIQUE ALVAREZ, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **SANOFI-AVENTIS**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia y domiciliada en París, Francia

5 En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocirme personería, en este asunto, de conformidad con los documentos de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **SANOFI-AVENTIS**, otorgados a favor de la suscrita ALICIA LLOREDA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ de acuerdo con las copias debidamente autenticadas ante Notario Publico que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones)

6 Con el texto del documento mencionado presento fotocopias, debidamente autenticadas por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de

- (a)** Certificado Notarial expedido el 3 de Diciembre de 2004 que acredita la existencia y representación del solicitante, debidamente apostillado, y,
- (b)** Copia auténtica de la Traducción Oficial No 437/04 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el

Ministerio de Relaciones Exteriores bajo los números 299762
y 299763 de 22 de Diciembre de 2004

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

109
#3

TRADUCCIÓN OFICIAL No 330/04 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 22 DE OCTUBRE DE 2004 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C E 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

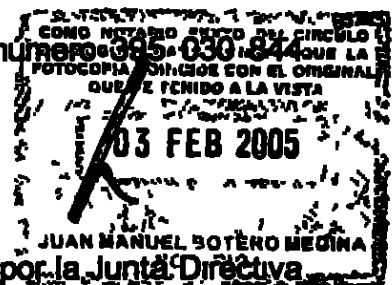
SANOFI-AVENTIS

DECISIÓN

CON FECHA DEL 20 DE AGOSTO DE 2004

El suscrito, Jean-François Dehecq,

Obrando en su calidad de Presidente y Director General de Sanofi-Synthelabo, una sociedad anónima con un capital de 2 748 900 914 euros, con sede social en 174, avenue de France, 75013 Paris, matriculada bajo el número 385 030 844 RCS Paris (la "Sociedad"),



Y en virtud de la delegación de poderes que le fue confienda por la Junta Directiva de la Sociedad reunida el 23 de Junio de 2004, en las condiciones como sigue,

Indica que

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

330/04

110
114

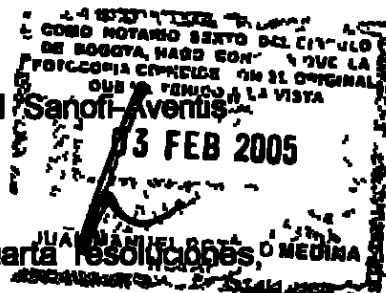
- 1 Mediante votación de la decimaquinta resolución que le fue sometida, la Asamblea General de los Accionistas de la Sociedad, reunida el 23 de Junio de 2004, decidió

/

- cambiar la denominación social de la Sociedad, para adoptar aquella de "Sanofi-Aventis", bajo la condición suspensiva de la realización de la liquidación-entrega de las ofertas iniciadas por la sociedad en Francia (la "Oferta"), en Alemania y en los Estados Unidos de América sobre los títulos Aventis (juntos las "Ofertas") y con efecto a esta fecha, y
- por consiguiente sustituir, bajo las mismas reservas y con efecto a la misma fecha, a la redacción actual del artículo 2 de los estatutos, la siguiente redacción

"Artículo 2 – Denominación

La sociedad tiene como denominación social **Sanofi-Aventis**



- 2 Mediante votación de las vigésimo séptima a trigésimo cuarta resoluciones, la Asamblea General de los Accionistas de la Sociedad reunida el 23 de Junio de 2004 nombró a Jean-Marc Bruel, Jürgen Dornann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle y Hermann Scholl en calidad de administradores, bajo la condición suspensiva de la realización de la liquidación-entrega de las Ofertas, y con efecto a esta

330/04

111
#5

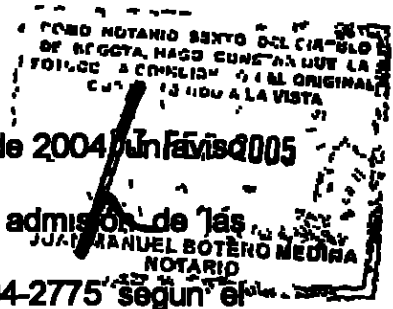
fecha, por un periodo de cuatro años el cual vencerá luego de la Asamblea llamada a estatuir sobre las cuentas del ejercicio 2007

- 3 Durante su sesión del 23 de Junio de 2004, la Junta Directiva de Sanofi-Synthelabo otorgó poder a su Presidente y Director General, el Señor Jean-François Dehecq, para hacer constar el levantamiento de la condición suspensiva a la cual eran sometidas las decisiones de la Asamblea General anteriormente mencionadas

El cierre de las Ofertas se produjo el 30 de Julio de 2004

La Autondad de los mercados financieros publicó los resultados de la Oferta iniciada por Sanofi-Syntheabo sobre los títulos Aventis el 12 de Agosto de 2004 en una decisión n°204C1006 La Oferta tiene una continuación positiva

- 4 Euronext Paris S A publicó, con fecha del 12 de Agosto de 2004 un aviso de resultado, de liquidación-entrega de la Oferta y de admisión de las acciones nuevas Sanofi-Synthelabo bajo el numero 2004-2775 según el cual la liquidación-entrega de la Oferta ha sido establecida con fecha del 20 de Agosto de 2004



Por consiguiente,

330/04

Traducción Oficial No.
SAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS ESPANOL
Ces. Mexicana No. 2582/97

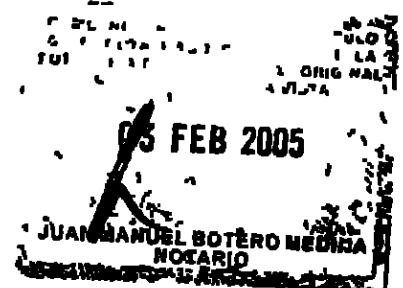
112
46

- certifica que la liquidación-entrega de la Oferta se produjo el 20 de Agosto de 2004,
- hace constar el levantamiento de la condición suspensiva a la cual se encontraban sometidas las decisiones de la Asamblea General anteriormente señaladas, y
- hace constar

(i) el cambio de denominación social de la Sociedad en "Sanofi-Aventis" con efecto al 20 de Agosto del 2004, fecha de la liquidación-entrega de la Oferta,

(ii) en consecuencia del cambio de denominación social, que la redacción siguiente

"Artículo 2 – Denominación



(iii) Jean-Marc Bruel, Jürgen Dornann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle y Hermann Scholl fueron nombrados en calidad de administradores, con efecto al 20 de Agosto de 2004, fecha de la liquidación-entrega de la Oferta, por un periodo de cuatro años el cual

330/04

113
H7

vencerá luego de la Asamblea llamada a estatuir sobre las
cuentas del ejercicio 2007, y,

- confiere amplios poderes al portador de un extracto o de una copia de la presente acta para los fines de cumplir con todos los requisitos de presentación, publicidad y otros que serán convenientes

Firma ilegible de Jean-François Dehecq, Presidente y Director General

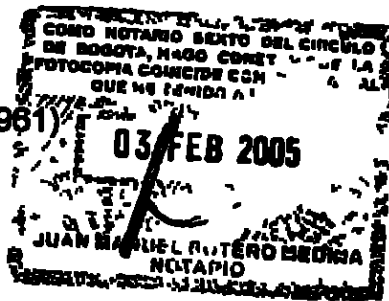
Copia certificada por el Notario Alain Koenig Firma ilegible del Notario

Sello en tinta Alain Koenig – Notario – 20, rue de la Paix, 75004 – Paris Cedex 02

Sello seco Alain Koenig – Notario en Paris – Tribunal Superior – Republica
Francesa

APOSTILLA

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



- 1 - Republica Francesa

El presente documento publico

- 2 - ha sido firmado por el Señor Koenig
- 3 - obrando en calidad de Notario
- 4 - con sello de su Notaria

CERTIFICADO

- 5 - En Paris
- 6 - El 12 de octubre de 2004

Traducción Oficial No. 330/04
SAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Reg. Minusculas No. 2680/91

114
118

- 7 - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior
- 8 - Bajo el numero 130519/2004
- 9 - Sello Tribunal Superior de Paris – Procurador General - Republica Francesa
- 10 - Firma ilegible

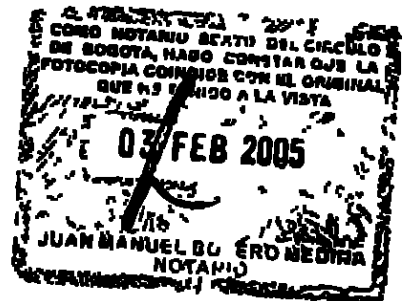
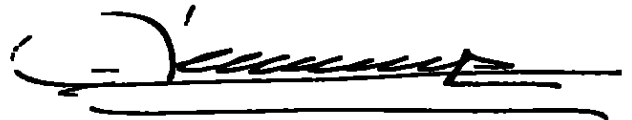
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito

Traducción oficial No 330/04

Traductor Jean-Jacques Turpin

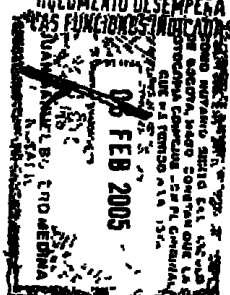
Bogotá, D C , 22 de octubre de 2004

Traducción Oficial No. 330/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS ESPAROL
Ces. Notarique No. 2680/P1



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

276247
Jean Turpin
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

OCT 25 A 11 39

MCS
SPECIALIZACIONES
ESTAD C

SANOFI-AVENTIS

DECISION
EN DATE DU 20 AOUT 2004

115
1419
Photocopie certifiée conforme à l'original qui m'a été représenté



Le soussigné Jean-François Dehecq

Agissant en qualité de Président Directeur Général de Sanofi-Synthelabo, société anonyme au capital de 2 748 900 914 euros ayant son siège social 174, avenue de France, 75013 Paris, immatriculée sous le numéro 395 030 844 RCS Paris (la « Société »),

Et en vertu de la délégation de pouvoirs qui lui a été conférée par le Conseil d'administration de la Société réuni le 23 juin 2004, dans les conditions rappelées ci-après,

Rappelle que

1 Par le vote de la quinzième résolution qui lui était soumise, l'assemblée générale des actionnaires de la Société réunie le 23 juin 2004 a

- décidé de changer la dénomination sociale de la Société, pour adopter celle de « Sanofi-Aventis », sous condition suspensive de la réalisation du règlement-livraison des offres initiées par la société en France (l'« Offre »), en Allemagne et aux Etats-Unis d'Amérique sur les titres Aventis (ensemble les « Offres »), et avec effet à cette date, et
- a décidé, en conséquence, sous les mêmes réserves et avec effet à la même date, de substituer à la rédaction actuelle de l'article 2 des statuts, la rédaction suivante

« Article 2 - Dénomination

La société a pour dénomination sociale Sanofi-Aventis

2 Par le vote des vingt-septième à trente-quatrième résolutions, l'assemblée générale des actionnaires de la Société réunie le 23 juin 2004 a nommé Jean-Marc Bruei, Jürgen Dörmann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pöhle et Hermann Scholl en qualité d'administrateurs, sous condition suspensive de la réalisation du règlement-livraison des Offres et avec effet à cette date, pour une période de quatre ans qui viendra à expiration à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2007

3 Le Conseil d'administration de Sanofi-Synthelabo, dans sa séance du 23 juin 2004, a délégué à son Président Directeur Général Monsieur Jean-François Dehecq le pouvoir pour constater la levée de la condition suspensive à laquelle étaient soumises les décisions de l'assemblée générale précitées

La clôture des Offres a eu lieu le 30 juillet 2004

APOSFILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1 - République Française
Le présent acte public

2 - a été signé par *Y. Koenig*

3 - agissant en qualité de *NOTAIRE*

4 - est revêtu du sceau *dem G. TUDÉ*
ALBERT

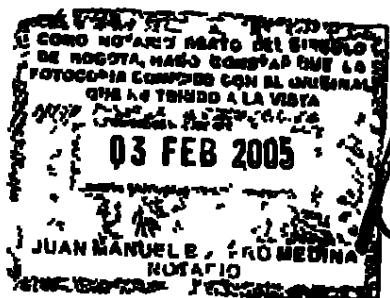
5 - à Paris *12 Octobre 2004*

7 - Par le Procureur Général pres la Cour d'Appel

8 - Sous N° *130 519 / 2004*
signature



[Handwritten signature]



L'Autorité des marchés financiers a publié les résultats de l'Offre initiée par Sanofi-Synthelabo sur les titres Aventis le 12 août 2004 dans une décision n°204C1006. L'Offre a une suite positive.

- 4 Euronext Paris S.A. a publié en date du 12 août 2004, un avis de résultat, de règlement-livraison de l'Offre et d'admission des actions nouvelles Sanofi-Synthelabo sous le numéro 2004-2775 aux termes duquel le règlement-livraison de l'Offre a été fixé à la date du 20 août 2004.

En conséquence

- atteste que le règlement-livraison de l'Offre a eu lieu le 20 août 2004,
- constate la levée de la condition suspensive à laquelle étaient soumises les décisions de l'assemblée générale visées ci-dessus et,
- constate -

(i) le changement de dénomination sociale de la Société en « Sanofi-Aventis » avec effet au 20 août 2004, date du règlement-livraison de l'Offre,

(ii) en conséquence du changement de dénomination sociale, que la rédaction suivante

« Article 2 - Dénomination

La société a pour dénomination sociale « Sanofi-Aventis », a été substituée à la rédaction actuelle de l'article 2 des statuts, et que

(iii) Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle et Hermann Scholl ont été nommés en qualité d'administrateurs, avec effet 20 août 2004, date du règlement-livraison de l'Offre, pour une période de quatre ans qui viendra à expiration à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2007, et

- confère tous pouvoirs au porteur d'un extrait ou d'une copie du présent procès-verbal aux fins d'accomplir toutes formalités de dépôt, de publicité et autres au 20 août 2004.

Jean-François Dehecq

Président Directeur Général

117
121

SANOFI-AVENTIS

DECISION DATED 20 AUGUST 2004

The undersigned, Jean-François Dehecq,

Acting in his capacity as Chairman and Managing Director of Sanofi-Synthelabo, a *société anonyme* with a capital of EUR 2 748 900 914, with registered office at 174, avenue de France, 75013 Paris, registered under number 395 030 844 RCS Paris (the "Company"),

And by virtue of the conferral of powers upon him by the Board of Directors of the Company at its meeting held on 23 June 2004, under the conditions set forth below,

Hereby states that

1 By a vote on the fifteenth resolution, which was subject to it, the General Assembly of Shareholders of the Company, meeting on 23 June 2004

- decided to change the trade name of the Company and to adopt that of "Sanofi-Aventis", subject to the suspensive condition of completion of the settlement/delivery of offers initiated by the company in the form of a "Offer", Germany and the United States of America for the account of Aventis (together, the "Offers"), and with effect on that date, and 03 FEB 2005
- consequently decided, with the same reserves and with effect on the same date, to replace the current wording of Article 2 of the Articles of Association, with the following

"Article 2 - Name

The Company shall have the trade name "Sanofi-Aventis"

2 By a vote on the twenty-seventh to thirty-fourth resolutions, the General Meeting of Shareholders of the Company, meeting on 23 June 2004,

appointed Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle and Hermann Scholl as directors, subject to the suspensive condition of completion of the settlement/delivery of the Offers, and with effect on that date, for a period of four years to expire after the meeting called to rule on the accounts for the 2007 financial year

- 3 The Board of Directors of Sanofi-Synthélabo, at its meeting of 23 June 2004, conferred upon its Chairman and Managing Director, Jean-François Dehecq, the power to record lifting of the suspensive condition to which the decisions of the above-mentioned General Meeting were subject

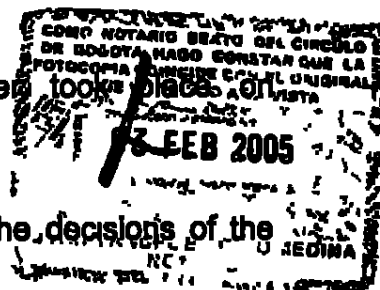
Offers closed on 30 July 2004

The Financial Markets Authority published the results of the Offer initiated by Sanofi-Synthélabo for the account of Aventis on 12 August 2004 in decision No 204C1006 The Offer was received positively

- 4 Euronext Paris S A published, on 12 August 2004, an opinion on the result, settlement/delivery of the Offer and admission of the new Sanofi-Synthélabo shares under number 2004-2775, under the terms of which the settlement/delivery of the Offer was set for 20 August 2004

Consequently,

- confirms that the settlement/delivery of the Offer took place on 20 August 2004,
- records lifting of the suspensive condition to which the decisions of the above-mentioned General Meeting were subject, and
- records
 - (i) the change of the Company's trade name to "Sanofi-Aventis", with effect from 20 August 2004, the date of the settlement/delivery of the Offer,



- (ii) as a consequence of the change of trade name, that the following wording

"Article 2 - Name

The Company shall have the trade name "Sanofi-Aventis", replaced the current text of Article 2 of the Articles of Association, and that

- (iii) Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle and Hermann Scholl were appointed as directors, with effect from 20 August 2004, the date of the settlement/delivery of the Offer, for a period of four years expiring after the Meeting called to rule on the accounts for the 2007 financial year, and

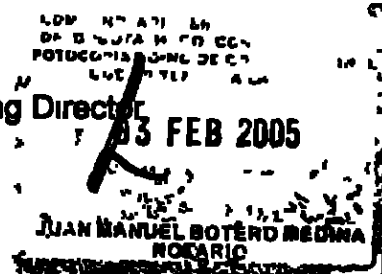
- confers all powers on the bearer of an extract from or of a copy of the present minutes for the purposes of fulfilling all formalities in respect of filing, announcements, and the like, that may pertain



an- François Dehecq

[signature]

Chairman and Managing Director



120

124

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 05 - 14.434
FECHA FEBRERO 24 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30609493	24/02/2005	6 195,000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	91,000 00
		TOTAL	\$ 91,000 00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1

SOLICITUD DE

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación a una Solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre **SANOFI-AVENTIS, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Francia**

Dirección **174 Avenue de France, FR-75013 Paris**

Teléfono **3 264270** Fax. **6 069701**

E-mail **jllcco@lloredacamacho.com**

Domicilio **Paris, Francia**

IDENTIFICACION

CC

☐

NIT

☐

CE

☐

Otro

☐

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre **ALICIA LLORED A RICAURTE**

Dirección **Calle 72 No 5-83 5° Piso**

Teléfono **3 264270** Fax **6 069701**

E-mail **jllcco@lloredacamacho.com**

IDENTIFICACION

CC

☒

NIT

☐

CE

☐

Otro

☐

Número **39 690 713** TP **53 215**

4

Número de expediente

00-048.056

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada Cambio de nombre de SANOFI-SYNTHELABO a SANOFI-AVENTIS

6

Comprobante de pago No **05-14,443**

Fecha **Febrero 24 de 2005**

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa

☐

☐

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

8

NOMBRE **ALICIA LLORED A RICAURTE**

FIRMA



CC **39 690 713**

53 215

122
126

TRADUCCIÓN OFICIAL No 437/04 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 21 DE DICIEMBRE DE 2004 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C E 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de poder confendo en francés y español por SANOFI-AVENTIS, domiciliada en 174, avenue de France, FR-75013 PARIS y otorgado a los Doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ÁLVAREZ, todos domiciliados en Bogotá, Calle 72 No 5 – 83, 6º piso

Dado en Paris, el 29 de Noviembre de 2004 Firma ilegible de la Señora Elizabeth THOURET-LEMAITRE, Directora Patentes

Sello SANOFI-AVENTIS, 174, avenue de France, 75013 PARIS – FRANCIA – 395 030 844 RCS PARIS

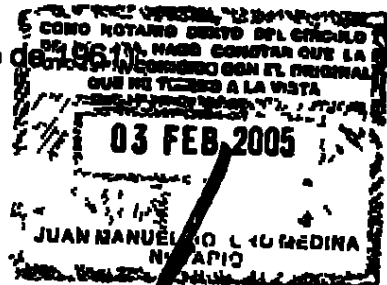
Legalización de la firma de la Señora Elizabeth THOURET-LEMAITRE por el Señor Alain KOENIG, Notano en Paris Firma ilegible del Notano

Sello seco Alain Koenig - Notano en Paris – Tribunal Superior – Republica Francesa

APOSTILLA

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

- 1 - Republica Francesa
El presente documento publico
- 2 - ha sido firmado por el Señor Alain Koenig



Traducción Oficial No. 437/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Ministerio No. 2680/91

123

127

- 3 - obrando en calidad de Notario
- 4 - con sello de su Notaria

CERTIFICADO

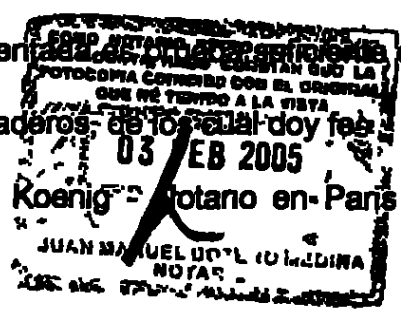
- 5 - En Paris
- 6 - El 08 de diciembre de 2004
- 7 - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior
- 8 - Bajo el numero 143338/2004
- 9 - Sello Tribunal Superior de Paris - Republica Francesa
- 10 - Firma ilegible

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Legalización por parte del suscrito Notario de la firma de la Señora Elizabeth THOURET-LEMAITRE quien desempeña el cargo de Directora de Patentes de la compañía sanofi-aventis, una sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Francia, domiciliada en Paris, Francia. Además, dicho Notario certifica que el signatario, según las leyes de Francia, tiene facultad para otorgar el presente documento.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Paris, Francia, con fecha del 16 de septiembre de 2004 y certifica que, de conformidad con la legislación de dicho país, la anterior declaración juramentada es cierta y verdadera, de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos. De los cual doy fe.

Dado el 3 de diciembre de 2004 Sello seco Alain Koenig - Notario en Paris - Tribunal Superior - Republica Francesa

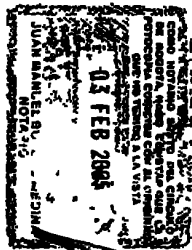


437/04

Traducción Oficial No.
SAN - JACQUES H. TUPPIN
Traductor e Interpretador Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Reg. Ministerio No. 2680/91

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

299762
Juan Turpin
CITA F. MA. APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 DIC 22 A 10:39

ucs
Jefe de Legalizaciones
63601AD C

124
128

APOSTILLA

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

1 - Republica Francesa

El presente documento publico

2 - ha sido firmado por el Señor Alain Koenig

3 - obrando en calidad de Notario

4 - con sello de su Notaria

CERTIFICADO

5 - En Paris

6 - El 08 de diciembre de 2004

7 - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior

8 - Bajo el numero 143337/2004

9 - Sello Tribunal Superior de Paris - República Francesa

10 - Firma ilegible

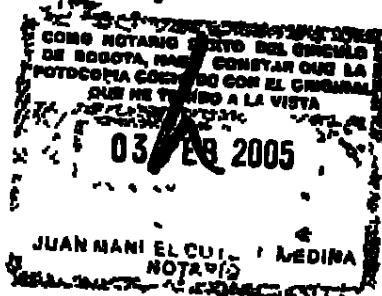
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito

Traducción oficial No 437/04

Traductor Jean-Jacques Turpin

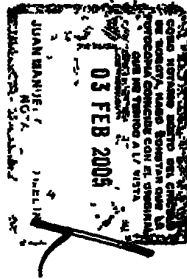
Bogotá, D C , 21 de diciembre de 2004

Traducción Oficial No. 437/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Marquillon No. 2480/91



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

299763
Jean Turpin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 DIC 22 A D 39

LOS
EFE CE LEGALIZACIONES
TUCUTIA C

Los abajo firmados
Sanofi-Aventis, una sociedad organizada y
existente bajo las leyes de Francia
con domicilio en
174 avenue de France
FR-75013 Paris

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No
5-83 piso 6o nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de
1971

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ o los apoderados que cualquiera de ellos
designa, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad Industrial a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley recibir todos los documentos
y valores dando el descargo respectivo, llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeran conducentes al resguardo
de nuestros intereses y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar,
someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con
todas las demás facultades que resulten necesarias,
y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro

Dado y firmado Paris

sanofi-aventis
174, avenue de France
75013 PARIS - FRANCE
395 030 844 RCS PARIS

Vu pour certification
Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. THOURET LEMAITRE
du 22 novembre 2004

Nous, soussignés
sanofi-aventis
domiciliés à
174 avenue de France
FR-75013 PARIS

par le présent document désignons ALICIA
LLOREDA et/ou GUSTAVO TAMAYO et/ou
IGNACIO SANTAMARIA et/ou ENRIQUE ALVAREZ,
domiciliés à Bogotá Colombie dont le cabinet est
situé dans cette ville Calle 72 No 5 - 83 (6^e piso)
comme nos représentants légaux et véritables à
Bogotá, habilités à recevoir des notifications et à
nommer des fondés de pouvoirs judiciaires ou
extrajudiciaires, aux fins d'exécution du paragraphe
1^{er} de l'article 543 du Décret 410 de 1971

Maîtres ALICIA LLOREDA et/ou GUSTAVO
TAMAYO et/ou IGNACIO SANTAMARIA et/ou
ENRIQUE ALVAREZ ou tout fondé de pouvoirs
désigné par eux, seront spécialement autorisés à
nous représenter devant les autorités colombiennes
administratives, judiciaires ou policières, dans toutes
les démarches liées à la Propriété Industrielle À cet
effet, nous les autorisons à effectuer devant ces
autorités toutes les démarches nécessaires en vue
de l'objet indiqué, déposer des sollicitudes, des
déclarations, des réclamations, des recours et
présenter des desistements formuler des
descriptions, des amendements, limiter la portée des
solicitudes, déposer des oppositions et interjeter des
appels, instaurer des radiations, renoncer totalement
ou partiellement aux enregistrements, payer toute
taxe et quote-part et effectuer tout autre paiement
établi par la loi, recevoir tous documents et valeurs,
en donnant la quittance respective satisfaire à toute
autre condition requise et prendre, enfin, toutes les
mesures qu'ils jugeront nécessaires en défense de
nos intérêts, et en cas d'opposition, en produisant les
antécédents aux tribunaux, ils seront autorisés à
intervenir en qualité de demandeurs ou de
défendeurs devant les Juges compétents, et pourront
effectuer des transactions, soumettre à arbitrage, se
desister, percevoir et faire appel, avec toutes les
autres facultés nécessaires, et par le présent
document nous déclarons que le présent document est
bon tout ce que lesdits représentants et/ou fondés de
pouvoirs désignés par nous ont fait ou feront en
notre profit

03/FEB 2005

De même, nous autorisons Maîtres ALICIA
LLOREDA et/ou GUSTAVO TAMAYO et/ou
IGNACIO SANTAMARIA et/ou ENRIQUE ALVAREZ,
à solliciter à l'Office de Propriété Industrielle que le
présent document et tout pouvoir que l'un d'entre eux
concèdera en notre nom soit déposé au rand des
minutes

Fait et signé à Paris, le 29 novembre
2004

Elisabeth Thouret Lemaître

Elisabeth THOURET-LEMAITRE
Directeur Brevets / Patent Director

A. JAVILLÉ
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

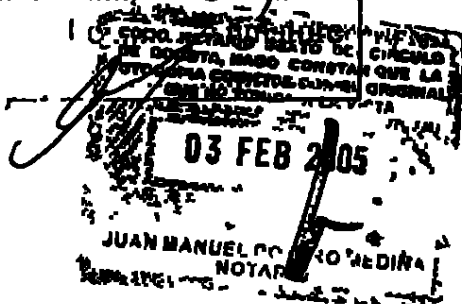
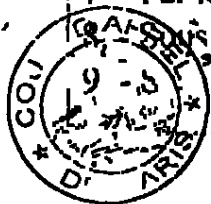
- 1 - République Française
- Le présent acte public
- 2 - a été signé par M^r KARIM B.
- 3 - en tant que qualifié de *NOTAIRE*
- 4 - est en possession du sceau de *Not. Étude*

ATTESTE

5 - à Paris

le 8 DEC 2004

7 - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel



Notaire
174 Avenue de la République
75013 PARIS - FRANCE
01 43 33 38 19

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

CERTIFICAT NOTARIAL (SOCIÉTÉ)

126

130

Estado de Francia {ss
Condado de
Hoy 3 de Diciembre de 2004, compareció
E Thourret Lemaitre, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Director de Patentes

de Sinofi Avantis
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Francia Estados
Unidos de América domiciliada en la ciudad de
Paris Condado de

Estado de Francia, Estados Unidos de
América legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social, conforme a las leyes del Estado de
Francia, Estados Unidos de América,
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
oficial de ella y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Paris
Estado de Francia, con fecha 16 de Diciembre de 2004, y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe

Etat de FRANCE

Comté de _____

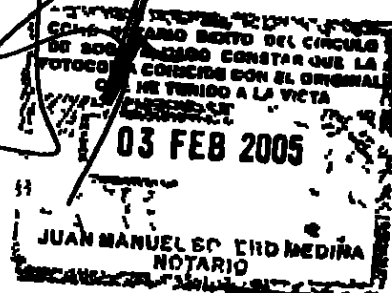
Aujourd'hui, 3 décembre 2004, a
comparu devant moi E THOURRET-LEMAITRE
dont je connais l'identité et dont je fais foi
qu'il s'agit de la personne ayant signé le document ci-
dessus et qui, dans une déclaration dûment faite
sous serment, a déclaré être le Patent Director
de la société nommée dans le document qui
précède, une société dûment organisée et existant
selon les lois de l'État de FRANCE
Etats-Unis d'Amérique, domiciliée dans la
ville de PARIS, comté de _____

État de France,
légalement constituée pour un durée n'ayant pas
encore terminé et exerçant son objet social,
conformément aux lois de l'État de France,
que le déclarant est
autorisé par cette société à conférer le présent
pouvoir; que le sceau apposé par lui au pied du
présent pouvoir, au nom et en représentation de la
société précitée, est bien le sceau officiel de cette
dernière, et que l'objet pour lequel est conféré le
présent instrument est compris dans celui de la
société

Je, soussigné le Notaire au vu des statuts de la
société signés à Paris, État de
France en date du 16 décembre
2004 certifie que conformément à
la législation de cet État la déclaration sous serment
ci-dessus est une preuve suffisante que les faits sur
lesquels elle porte sont certains et véritables, ce dont
je fais foi

Notaire public

Notary Public (Notario Público)



(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1 - République Française

1 - acte public

2 - *sup* *de* *koenig*

3 - *de* *NOTAIRE*

4 - *AM ETURE*

5 - *TE*

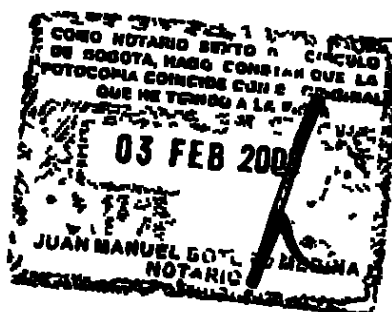
le - 8 DEC. 2004

7 - *Procureur* *pres* *la* *Cour* *d'Appel*

8 - *N°* *143 339* *12004*

9 - *Se* *la* *signature*

[Signature]



PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau International

131

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ A61K 31/55, 9/50	A1	(11) Numéro de publication internationale- WO 97/23219 (43) Date de publication internationale: 3 juillet 1997 (03.07 97)
(21) Numéro de la demande internationale- PCT/FR96/02040 (22) Date de dépôt international 23 décembre 1996 (23.12.96) (30) Données relatives à la priorité 95/15361 22 décembre 1995 (22.12.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US) LABO- RATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM [FR/FR] 21 rue Saint Mathieu F 78550 Houdan (FR) (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement). DEBREGEAS Patrice [FR/FR] 30 rue des Saints Pères, F 75007 Paris (FR). LEDUC Gérard [FR/FR] La Grange, Labrousse, F-45330 Malcherbes (FR) OURY Pascal [FR/FR] 47 boule- vard Saint-Germain F 75005 Paris (FR) SUPLIE, Pascal [FR/FR] 11 rue du 8 Mai 1945 F-27400 Montauve (FR) (74) Mandataires- MARTIN Jean-Jacques etc Cabinet Regim beau 26 avenue Kléber F 75116 Paris (FR).	(81) Etats désignés AL, AM AT AU AZ, BB BG BR BY CA CH CN CU CZ, DE, DK EE, ES FI GB GE, HU IL, IS JP KE, KG KP KR KZ, LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO, NZ, PL, PT RO RU SD SE, SG SI SK, TJ TM, TR, TT UA UG US UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS MW, SD, SZ, UG) brevet eurasien (AM, AZ, BY KG KZ, MD RU TJ TM), brevet européen (AT BE, CH, DE, DK, ES FI FR GB GR, IE, IT LU MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF BJ CF CG CI CM, GA GN ML, MR, NE, SN TD TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications sera republiée si de telles modifications sont requises	
(54) Title. SUSTAINED-RELEASE MICROGRANULES CONTAINING DILTIAZEM AS THE ACTIVE PRINCIPLE		
(54) Titre MICROGRANULES A LIBERATION PROLONGÉE CONTENANT DU DILTIAZEM COMME PRINCIPE ACTIF		
(57) Abstract		
Novel forms of sustained-release microgranules (LP) containing diltiazem are disclosed. The microgranules consist of a neutral granular carrier coated with an active layer including diltiazem or a pharmaceutically acceptable salt thereof as the active principle, a surfactant and a binder and an outer layer providing sustained release of the active principle (layer LP).		
(57) Abrégé		
L'invention concerne de nouvelles formes de microgranules à libération prolongée (LP) contenant du diltiazem. Les microgranules sont constitués par un support granulaire neutre, enrobé par une couche active comprenant du diltiazem ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier en tant que principe actif, un agent tensio-actif et un agent liant et une couche externe assurant la libération prolongée du principe actif (couche LP).		

La couche active comprenant le diltiazem peut également comprendre d'autres additifs usuels, tels qu'un agent plastifiant

D'une manière générale, le rapport pondéral principe actif / support granulaire neutre est voisin de 4/1 Par principe actif, on entend le
5 diltiazem ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce dernier

D'une manière avantageuse, le rapport pondéral principe actif / agent tensio-actif est compris entre 99/1 et 95/5, de préférence d'environ 98/2

Le rapport pondéral principe actif / agent liant est pour sa
10 part compris entre 99/1 et 90/10, de préférence voisin de 97/3

De préférence, les microgranules monocouche selon l'invention comprennent pour le support et la couche active les éléments suivants, les pourcentages étant donnés en poids pour un total de 100

15	- support granulaire neutre	20 - 25 %
	- <u>principe actif</u>	70 - 75 %
	- <u>agent tensio-actif</u>	0,5 - 5 %
	- <u>agent liant</u>	0,5 - 10 %
	- agent plastifiant	0 - 5 %

De préférence, les microgranules double couche selon
20 l'invention comprennent pour le support et les couches actives les éléments suivants, les pourcentages étant donnés en poids pour un total de 100

25	- support granulaire neutre	10 - 20 %
	- <u>principe actif</u>	75 - 85 %
	- <u>agent tensio-actif</u>	0,5 - 5 %
	- <u>agent liant</u>	0,5 - 10 %
	- agent plastifiant	0,5 - 5 %

Chaque couche LP est constituée par un agent d'enrobage assurant la libération prolongée, éventuellement associé à un ou plusieurs additifs usuels, en particulier un adjuvant de biodisponibilité et/ou un agent
30 plastifiant et/ou un agent lubrifiant

De préférence, l'agent d'enrobage assurant la libération prolongée est un polymère filmogène insoluble dans l'eau tel que les poly-méthacrylates (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2de Ed, The Pharmaceutical Press, London, 1994), en particulier les poly(éthyl acrylate, méthyl méthacrylate, chlorure de triméthylammonioéthyl méthacrylate), commercialisés sous la marque Eudragit® RS

REVENDICATIONS

1/ Microgranules à libération prolongée (LP) contenant du diltiazem, caractérisés en ce qu'ils comprennent

- 5 - un support granulaire neutre enrobé par une couche active comprenant du diltiazem ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier en tant que principe actif,
un agent tensio-actif, et
un agent liant,
10 - et une ^{capa}couche assurant la libération prolongée du principe actif (couche LP)

2/ Microgranules selon la revendication 1, caractérisés en ce que la couche LP assure une libération prolongée lente du principe actif

- 3/ Microgranules selon la revendication 1, caractérisés en ce que
15 la couche LP assure une libération prolongée rapide du principe actif

4/ Microgranules selon la revendication 2, caractérisés en ce que la couche LP assurant la libération prolongée lente du principe actif est enrobée à son tour par une autre couche active comprenant

- 20 du diltiazem ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier en tant que principe actif,
un agent tensio-actif, et
un agent liant

elle-même enrobée d'une couche externe assurant une libération prolongée rapide du principe actif contenu dans cette couche active

- 25 5/ Microgranules selon la revendication 4, caractérisés en ce qu'ils comprennent en outre une couche intercalaire entre la couche LP assurant la libération lente du principe actif et la couche active enrobant cette couche LP

- 30 6/ Microgranules selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que l'agent tensio-actif est un tensio-actif anionique, non-ionique, cationique ou amphotère

- 7/ Microgranules selon la revendication 6, caractérisés en ce que l'agent tensio-actif est un tensio-actif anionique, en particulier choisi parmi les alkylsulfates de métal alcalin en C₁₀-C₂₀, de préférence le laurylsulfate de sodium, les alkylsulfonates de métal alcalin en C₁₀-C₂₀, ou encore les alkyl-
35 benzènesulfonates de métal alcalin en C₁₀-C₂₀

130
134

8/ Microgranules selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que l'agent liant est constitué par tout agent liant pharmaceutiquement acceptable utile pour l'enrobage des supports granulaires neutres, en particulier des polymères pharmaceutiquement acceptables tels que les polyvinylpyrrolidones

9/ Microgranules selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que chaque couche active comprend également un agent plastifiant, de préférence un ester de l'acide phtalique

10/ Microgranules selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisés en ce que le rapport pondéral principe actif / agent tensio-actif est compris entre 99/1 et 95/5, de préférence d'environ 98/2

11/ Microgranules selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisés en ce que le rapport pondéral principe actif / agent liant est compris entre 99/1 et 90/10, de préférence voisin de 97/3

12/ Microgranules selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce qu'ils comprennent pour le support et la couche active les éléments suivants, les pourcentages étant donnés en poids pour un total de 100

20	- support granulaire neutre	20 - 25 %
	- principe actif	70 - 75 %
	- <u>agent tensio-actif</u>	0,5 - 5 %
	- agent liant	0,5 - 10 %
	- agent plastifiant	0 - 5 %

13/ Microgranules selon la revendication 4, caractérisés en ce qu'ils comprennent pour le support et les couches actives les éléments suivants, les pourcentages étant donnés en poids pour un total de 100

30	- support granulaire neutre	10 - 20 %
	- principe actif	75 - 85 %
	- <u>agent tensio-actif</u>	0,5 - 5 %
	- agent liant	0,5 - 10 %
	- agent plastifiant	0,5 - 5 %

14/ Microgranules selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisés en ce que chaque couche LP est constituée par un agent d'enrobage assurant la libération prolongée, éventuellement associé à un ou plusieurs additifs usuels, en particulier un adjuvant de biodisponibilité et/ou un agent plastifiant et/ou un agent lubrifiant

135 (3)

15/ Microgranules selon la revendication 14, caractérisés en ce que l'agent d'enrobage assurant la libération prolongée est un polymère filmogène insoluble dans l'eau, tel que les polyméthacrylates

5 16/ Microgranules selon l'une des revendications 14 ou 15, caractérisés en ce que l'adjuvant de biodisponibilité est de préférence un ester d'acide gras et de polyoxyéthylène, en particulier ceux décrits sous le nom de polysorbate

17/ Microgranules selon l'une des revendications 14 à 16, caractérisés en ce que l'agent lubrifiant est du talc

10 18/ Microgranules selon l'une des revendications 14 à 17, caractérisés en ce que l'agent plastifiant est un agent plastifiant usuel pharmaceutiquement acceptable employé pour la préparation de microgranules, en particulier les esters des acides citrique, phthalique et cébacique, tels que le citrate de triéthyle, le sebaçate de dibutyle ou le phtalate de diéthyle, et leurs mélanges

15 19/ Microgranules selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce qu'ils ont la composition finale suivante, les pourcentages étant exprimés en poids sec pour un total de 100 %

	- support granulaire neutre	10 - 20 %
20	• couche active	
	- <u>principe actif</u>	45 - 65 %
	- <u>agent liant</u>	0,5 - 2 %
	- <u>agent tensio-actif</u>	0,5 - 1 %
	- <u>agent plastifiant</u>	0,5 - 1 %
25	• couche LP	
	- agent d'enrobage	10 - 30 %
	- adjuvant de biodisponibilité	0,05 - 0,15 %
	- agent plastifiant	2 - 10 %
	- agent lubrifiant	2 - 10 %
30	20/ Microgranules selon la revendication 4, caractérisés en ce qu'ils ont la composition finale suivante, les pourcentages étant exprimés en poids sec pour un total de 100 %	
	- support granulaire neutre	5 - 15 %
	• couches actives	
35	- <u>principe actif</u>	45 - 60 %
	- <u>agent liant</u>	0,5 - 2,5 %
	- <u>agent tensio-actif</u>	0,75 - 1,25 %
	- <u>agent plastifiant</u>	0,75 - 1,25 %

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau132
D2
136

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: A61K 31/47, 9/50, 9/16	A1	(11) International Publication Number WO 95/03052 (43) International Publication Date 2 February 1995 (02.02.95)
(21) International Application Number: PCT/US94/08009 (22) International Filing Date: 18 July 1994 (18.07.94) (30) Priority Data: 08/096,140 22 July 1993 (22.07.93) US (71) Applicant: WARNER LAMBERT COMPANY [US/US] 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US) (72) Inventors: YANG, S., Shirley; 3 Joseph Lane, Succasunna, NJ 07870 (US) BOISVERT, Wayne, 10 Chester Avenue, Randolph, NJ 07869 (US). MUHAMMAD Nouman, A.; 44 Quail Run, Long Valley NJ 07853 (US) WEISS, Jay 63 Independence Drive, East Brunswick, NJ 08810 (US). (74) Agents: ALMER, Charles, W., III, Warner-Lambert Company, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US) et al.	(81) Designated States: CA, JP European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT LU MC, NL, PT SE). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	

(54) Title: CONTROLLED RELEASE TACRINE DRUG DELIVERY SYSTEMS AND METHODS FOR PREPARING SAME

(57) Abstract

The present invention pertains to controlled release tacrine drug delivery systems comprising an immediate release composition and a sustained release composition wherein (1) the immediate release composition comprises in percentages by weight of the immediate release composition, (A) immediate release pellets comprising: (a) nonpareil seeds in an amount from about 25 % to about 75 %, (b) tacrine in an amount from about 10 % to about 80 %; and (c) a binding agent in an amount from about 1 % to about 10 %; and (B) a sealing layer over the immediate release pellets comprising: (a) a sealing agent in an amount up to about 6 %, and (b) a first plasticizing agent in an amount up to about 5 %, and (2) the sustained release composition comprises in percentages by weight of the sustained release composition, (A) the immediate release composition, and (B) a sustaining layer over the immediate release composition comprising: (a) a water-insoluble polymer in an amount from about 40 % to about 90 %, (b) a water-soluble polymer in an amount up to about 10 % and (c) a second plasticizing agent in an amount up to about 10 % wherein the sustaining layer and the immediate release composition are present in the sustained release composition in a ratio by weight from about 1:9 to about 4:6, respectively and the immediate release composition and the sustained release composition are present in the drug delivery system in a ratio by weight from about 0.01:1 to about 1:1, respectively

núcleo, pellets

(2) Compos de liberac sostenida contiene:

(A) compos de liberac inmediata

(B) capa de liberac sostenida, sobre la compos de liberac inmediata que comprende:

(a) un polímero insoluble en agua

(b) un polímero soluble en agua

(c) (un) plastificante

(1) Compos de liberación inmediata contienen

(A) Pellets de liberación inmediata a' comprenden (a) ~~un~~ a tacrina (b) ~~un~~ núcleo (c) agente enlazante

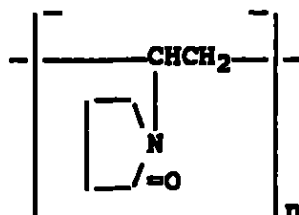
(B) Recubrimiento = (a) agente saliente (b) agente plastificante (otro).

- 7 -

molecular weights ranging from about 10 000 to about 700,000 Povidone may be represented by the formula.

5

10



15

20

25

The amount of binding agent in the immediate release pellets is an effective amount to prepare immediate release pellets. An effective amount of binding agent is an amount which will bind tacrine to the nonpareil seeds and thereby provide an immediate release composition. The amount of binding agent is a matter of preference, subject to such factors as the type of nonpareil seeds employed, the exact type and amount of povidone employed, and the other ingredients in the drug delivery system. Thus, the amount of binding agent may be varied in order to obtain the result desired in the final product. In general, the binding agent will be present in an amount from about 1% to about 10%, and preferably from about 2% to about 8%, and more preferably from about 2% to about 5%, by weight of the immediate release composition.

30

35

In a preferred embodiment, the immediate release composition further comprises an anti-adhering agent. Anti-adhering agents (anti-adherents, dispersing agents) are surface-active agents which may be added to a suspension to promote uniform separation of extremely fine (colloidal) solid particles. Suitable anti-adhering agents in the present invention include polymeric electrolytes, condensed silicates, polyphosphates, lignin derivatives including aluminum stearate, aluminum laurate, magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, talc, kaolin, fumed silica, and the like, and mixtures thereof. Preferably, the anti-adhering agent is talc. The anti-adhering agent, when present in the immediate release composition, will be present in an amount up to about 20%, preferably from about 2% to about 15%, and more preferably from about 5% to about 10%, by weight of the immediate release composition.

40

As set out above, the immediate release pellets of the drug delivery system are covered by a sealing layer to improve flow, prevent drug loss by attrition, and reduce electrostatic charge during processing. The sealing layer comprises a sealing agent and a first plasticizing agent.

- 8 -

Suitable sealing agents (sealers) in the present invention include cellulose derivatives such as hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, and the like, and mixtures thereof. Preferably, the sealing agent is hydroxypropyl methylcellulose. The sealing agent is present in an amount up to about 6%, preferably up to about 4%, and more preferably from about 0.5% to about 3%, by weight of the immediate release composition.

The sealing layer also comprises a first plasticizing agent. Plasticizing agents (plasticizers) are organic molecules added to polymers to facilitate processing by increasing the flexibility and toughness of the final product by internally modifying (solvating) the polymer molecule. Plasticizing agents should be soluble in the polymer they are designed to plasticize and should be safe for the intended use. Suitable first plasticizing agents in the present invention are nonvolatile organic liquids and low melting solids, such as esters of phthalic acid, adipic acid, and sebacic acid, and polyols such as ethylene glycol, polyethylene glycol, and their derivatives, tricresyl phosphate, castor oil, and the like, and mixtures thereof. Other suitable partly water-soluble to water-insoluble first plasticizing agents that may be employed are dibutyl sebacate, triethyl citrate, tributyl citrate, triacetin, and acetylated mono-, di- and triglycerides, and the like, and mixtures thereof. Other suitable first plasticizing agents include acetyl triethyl citrate, triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, tributyl citrate, and the like, and mixtures thereof. Preferably, the first plasticizing agent is polyethylene glycol. The first plasticizing agent is present in an amount up to about 5%, preferably up to about 4%, and more preferably from about 0.1% to about 1%, by weight of the immediate release composition.

In addition to the immediate release composition, the controlled release tacrine drug delivery systems of the present invention also include a sustained release composition. The sustained release composition consists of the immediate release composition covered by a sustaining layer. The sustaining layer comprises a water-insoluble polymer, a water-soluble polymer, and a second plasticizing agent.

The water-insoluble polymers useful in the sustaining layer are film forming polymers, which are preferably available as aqueous colloidal dispersions containing spherical, solid or semisolid particles less than about one (1) micron in diameter, and typically less than about 0.1 micron in diameter. Aqueous colloidal mixtures are generally very fluid at concentrations from about 20% to about 40%.

- 9 -

Suitable film forming polymers in the present invention include cellulose derivatives such as ethylcellulose, and the like, and mixtures thereof. Other suitable film forming polymers in the present invention include aqueous acrylic resin dispersions such as polyacrylamide, polyacryldextran, polyalkyl cyanoacrylate, polymethyl methacrylate, and the like, and mixtures thereof. In a preferred embodiment, the film forming polymer is a cellulose derivative such as ethylcellulose. In a more preferred embodiment, the film forming polymer is the commercially available aqueous polymeric dispersion manufactured under the tradename AQUACOAT (24.5%-30% ethyl cellulose), by FMC Corporation, Princeton, New Jersey. In another more preferred embodiment, the film forming polymer is the commercially available aqueous polymeric dispersion manufactured under the tradename SURELEASE (containing 24.5%-29.5% ethyl cellulose, dibutyl sebacate and oleic acid as plasticizing agents, and fumed silica as an anti-adherent), by Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania.

Other water-insoluble polymers useful in the sustaining layer are pH-independent water-insoluble polymers such as acrylic polymers. Suitable water-insoluble polymers include aqueous acrylic resin dispersions such as polyacrylamide, polyacryldextran, polyalkyl cyanoacrylate, polymethyl methacrylate, methacrylic resin copolymer, and the like, and mixtures thereof. Preferred resins are the Eudragits™ (methacrylic resin copolymer), made by Rohm Pharma. Eudragit NE30D™ is highly preferred.

The amount of water-insoluble polymer in the sustained release composition is an effective amount to prepare a sustaining layer. An effective amount of a water-insoluble polymer is an amount which will provide a satisfactory diffusion barrier for tacrine and thereby control its release rate. The amount of water-insoluble polymer is a matter of preference, subject to such factors as the type of water-insoluble polymer employed, the exact type and amount of water-soluble polymer employed, and the other ingredients in the drug delivery system. Thus, the amount of water-insoluble polymer may be varied in order to obtain the result desired in the final product. In general, the water-insoluble polymer will be present in an amount from about 40% to about 90%, preferably from about 45% to about 85%, and more preferably from about 50% to about 80%, by weight of the sustained release composition.

The water-soluble polymers useful in the sustaining layer include cellulose derivatives such as hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and the like, and mixtures

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number 90302287 9

57 Int. Cl. A61K 9/52, A61K 9/54

22 Date of filing 05.03.90

23 Priority 10.03.89 JP 58884/89

4 Date of publication of application
12.09.90 Bulletin 90/37

64 Designated Contracting States
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

2 Applicant YAMANOUCI PHARMACEUTICAL
 CO. LTD.
 No. 3-11 Nihonbashi-Honcho, 2-chome
 Chuo-ku
 Tokyo(JP)

27 Inventor Ohmura, Tadayoshi
 2-3-11, Takayanagi
 Fujiedashi, Shizuoka 426(JP)
 Inventor Fukui, Munao
 5-13-14, Minamisurugadai
 Fujiedashi, Shizuoka 426(JP)
 Inventor Sugura, Hiroshi
 46 Kamikosugi, Ohigawacho
 Shidagun, Shizuoka 421-02(JP)
 Inventor Hosono, Toshiharu
 4-11-8-10A Yahata
 Shizuokashi, Shizuoka 422(JP)
 Inventor Kajiyama, Atsushi
 382-3, Gokahorinouchi
 Yaizushi, Shizuoka 425(JP)
 Inventor Yoneya, Satoru,
 4-15-214, Satsukicho
 Shizuokashi, Shizuoka 422(JP)

28 Representative Geering, Keith Edwin et al
 REDDIE & GROSE 16 Theobalds Road
 London WC1X 8PL(GB)

34 A drug release controlling coating material for long acting formulations.

EP 0 386 967 A2

37 A coating material for controlling drug release
 useful for long acting formulations (e.g. for once-a-
 day administration) and a long acting granular com-
 position comprising a drug (especially one conven-
 tionally difficult to prepare in long acting form) coated
 with the coating material. This composition may be
 mixed with other granular drug formulations.

The drug-release controlling coating material
 may comprise in a specific ratio specific water-
 insoluble and low water-permeability polymer and
 two materials differing from each other in the pH-
 dependency of their solubility (pH-dependant poly-

mer materials)

A DRUG RELEASE CONTROLLING COATING MATERIAL FOR LONG ACTING FORMULATIONS

This invention relates to a coating material for controlling drug release useful for long acting formulations - e.g. for once-a-day administration and to a long acting granular composition comprising a drug (especially one conventionally difficult to prepare in long acting form) coated with said coating material. This composition may be mixed with other granular drug formulations e.g. of different maintenance and/or initial rate or delay of drug release such as granular semi long acting pharmaceutical preparations and/or granular gastric juice-soluble pharmaceutical preparations.

Long acting formulations have many advantages for medical treatment since the dosing frequency is decreased and this increases compliance with the prescribed dosing regime. Various types of formulation have been investigated in order to develop a long acting formulation. However for many drugs it has not been easy to develop a sufficiently long acting formulation especially one which gives effective drug concentration in the blood rapidly after administration and maintains constant drug concentration in the blood for a long time.

The residence time of orally administered drugs in the small intestine is about 2 to 8 hours and absorption rate through the gastrointestinal tract varies greatly along the tract. Generally drugs are poorly absorbed in the gastric portion and are mainly absorbed in the small intestine. The drug absorption rate decreases in the order of duodenum, jejunum and ileum and the drug is absorbed in the large intestine (specifically colon) hardly at all or at a very low rate. Hence in designing a long acting formulation consideration must be given to the kind of drug and to the absorption characteristics of the gastrointestinal tract. Various methods have hitherto been investigated in attempts to solve such problems.

A typical example is the binary thermodynamic penetration device of Alza Corp. (Japan Kokai No 41809 (1985)). The device provides a penetration chamber having a partition wall and composed of at least partially semi-permeable material. The formed separated chambers contain first and second penetration compositions respectively. A passageway passes through the chamber from the outside to the first penetration composition to send the drug outside. The device can continuously send out a definite amount of the drug at a desired site of the body and independent from the pH in the body (the 0 order release). However drugs which are highly dependent on the properties of the absorption site or liable to be metabolized cannot be sufficiently absorbed by the 0 order release type long acting pharmaceutical preparations.

Nicardipine (generic name) hydrochloride is deemed difficult to formulate as a long acting preparation but we have previously obtained a somewhat long acting formulation (see unexamined Japanese Patent Publication No Sho.58-116414) by coating small granular nuclei such as Nonparel [trade name] with nicardipine hydrochloride entero- and/or gastro-soluble base material and a surface active agent and further coating the product with a drug-release controlling material such as Eudragit RL [trade name made by Rohm and Haas Co. a 1 2 0.2 ethylacrylate:methylmethacrylate/trimethylammonioethylmethacrylatechloride copolymer]. This granular formulation has been put to practical use as a fairly long acting preparation for twice-a-day administration but cannot be used satisfactorily for once-a-day administration. We have made various investigations for the purpose of obtaining a once-a-day oral administration-type formulation for drugs which are difficult to prepare in satisfactory long acting form and have obtained a drug-release controlling coating material by mixing in a specific ratio specific water-insoluble and low water-permeability polymers [a] and at least two materials (usually polymers) [b] and [c] differing from each other in the pH-dependency of their solubility namely pH-dependent materials (e.g. being soluble only at pH values above 8 and 7 respectively), and have discovered that the thus obtained drug release controlling coating material unexpectedly can give excellent medicament-dissolution results.

All parts and percentages herein are by weight unless otherwise specified.

The present invention provides a drug-release controlling coating material consisting essentially of

a) 80 parts to 85 parts of ethylacrylate:methylmethacrylate:trimethylammonioethylmethacrylatechloride (1 2 0.1 molar ratio) copolymer

b) methylmethacrylate:methacrylic acid (1 1 molar ratio) copolymer

c) methylmethacrylate:methacrylic acid (2 1 molar ratio) copolymer

the total amount of the materials [b] and [c] being 15 40 parts and optionally

d) ethylacrylate:methylmethacrylate:trimethylammonioethylmethacrylatechloride (1 2 0.2 molar ratio) copolymer

In an amount of 0-30 parts per 100 parts of the total amount of the materials [a] [b] and [c]

The drug-release rate of coating material of the present invention at pH 7.2 is 20 - 70% (preferably 30 - 50%) in 3 hours and the coating material

137
141
Pueden ser pequeños núcleos con nicardipina-HCl material base entero y gastro soluble y un agente T.A. y una cubierta adicional con un material de liberación controlada tal como Eudragit

138
142

gives rapid drug release after 3 hours said rate at pH 7.5 is above 50% (preferably above 70%) in 2 hours. The coating material of the present invention thus has ideal drug-release properties.

The above copolymer [a] is suitably a water-insoluble high molecular weight material (e.g. molecular weight about 150 000) having small permeability to water. Suitable copolymer [a] is commercially available under trade name Eudragit RS (for example Eudragit RS 100). The copolymers [b] and [c] are suitably high molecular weight materials (e.g. molecular weight about 135 000) they preferably differ in the pH-dependency of their solutions - e.g. copolymer [b] having solubility only at pH above 6.0 and copolymer [c] solubility only at pH above 7.0 the copolymers being insoluble or poorly soluble below these respective pH values. Suitable copolymers [b] and [c] are also commercially available under trade names Eudragit L (for example Eudragit L 100) and Eudragit S (for example Eudragit S 100) respectively and are in practical use as entero-soluble base materials. The copolymer [d] is suitably a water-insoluble high molecular weight material (e.g. molecular weight about 150 000) showing greater swelling and penetration by water than copolymer [a]. Suitable copolymer [d] is commercially available under trade name Eudragit RL (for example Eudragit RL 100L - former name Eudragit RL 100).

The amount of [c] is preferably 0.4 to 2.3 times that of [b]. If desired plasticizers, lubricants, flavouring materials, odorants etc. (namely the usual additives for conventional formulations) may be added to the coating material of the present invention. The amount of such additives is usually less than 20% preferably less than 10%.

As apparent from the dissolution test below [(Test Example 1)] some drug-release controlling coating material of the present invention shows low dissolution rate at pH 1.2 (about 5 to 20% in 3 hours), but at pH 7.2 such coating material has a controlled dissolution rate of 30 to 50% in 3 hours and has rapid dissolution character after 3 hours and at pH 7.5 the dissolution rate is above 70% in 2 hours. Thus coating material of the present invention can show unique dissolution properties, so that drug release is inhibited in the gastro tract is moderate in a neutral pH range and is rapid in the alkaline range (pH 7.2 - 7.8) - i.e. at such alkaline pH a large amount of the drug is released in a short time. This is one typical dissolution behaviour profile of the invention, based on Test Example 1 but the invention is not limited to coating material showing these dissolution properties.

Thus by the present invention it has become possible to control drug release in different portions of the gastro-intestinal tract.

Drugs difficult to prepare in long acting form

are termed herein "difficultly prolonged"

The drug-release controlling coating material of the present invention is useful for preparing long-acting formulations of drugs which are difficultly prolonged because they have any of the following characteristics:

1) short biological half life (in blood)

2) absorbability varying along the gastro-intestinal tract so as to impair long-lasting action

3) sparingly soluble in the high pH range

Examples of drugs having such characteristics are amosulalol, nifedipine, propranolol, diltiazem, nifedipine, isosorbide nitrate, cephalixin etc.

A drug having the characteristic [4] that it is sensitive to the first pass effect in the liver in addition to an above-mentioned characteristic [1], [2] or [3] is particularly difficult to prepare in long acting form and such drug is termed herein "very difficultly prolonged" an example of such drug is nifedipine.

Hereinafter there are explained in greater detail long acting granular preparations formed by coating granules (or pellets) containing difficultly prolonged drug with a drug release controlling coating material of the present invention and also mixed granules or pellets comprising such a granular preparation and any other granular drug preparation(s) - the latter usually comprising less long acting and/or more rapid release material(s) to give a composite formulation providing overall a desirable initial and sustained drug release.

There is no particular restriction on the granules (or pellets) containing difficultly prolonged drug.

The granules or pellets according to the invention dependent upon the nature of the drug used may also contain any of gastro-soluble base material, entero-soluble base material, organic acid, surfactant, excipient, binder etc.

For instance when the drug is sparingly soluble in the alkaline range and its absorption rate in the lower part of the gastro-intestinal tract is low (for example nifedipine hydrochloride) the granules or pellets are preferably formed by coating fine particle nuclei with the foregoing drug, entero-soluble base material and/or gastro-soluble base material and surface active agent; and for another drug such as amosulalol hydrochloride the granules or pellets preferably contain pharmaceutically acceptable organic acid.

As entero-soluble base material for use as above there are for example, high molecular weight materials soluble at the pH in the intestines examples being the beforementioned Eudragit L and Eudragit S as well as hydroxypropylmethyl cellulose, phthalate, cellulose acetate, phthalate, shellac etc.

As gastro-soluble base materials for use as

139
143

kneaded The kneaded mixture was granulated rounded and dried to give granules containing amosulalol

Five hundred gram of the granules were coated by fluidized coating with 400 g of a mixed solution of methanol methylene chloride (1 : 1 w/w) containing 24.5 g of Eudragit RS 100, 8.2 g of Eudragit RL100 (novel name RS100L), 4.1 g of Eudragit S100, 1.8 g of Eudragit L100 and 1.8 g of Macrogol 400 to form a drug release control film dried at 40°C for four hours and filled into capsules in conventional manner

Claims

1. A drug release control composition for long acting pharmaceutical formulations the composition containing
 - [a] 80-85 parts by weight of copolymer of ethyl acetate methyl methacrylate and trimethylammonioethyl methacrylate chloride in a molar ratio of 1 : 2 : 0.1 and a total of 15-40 parts by weight of [b] and [c] wherein
 - [b] is a copolymer of methyl methacrylate and methacrylic acid in a molar ratio of 1 : 1 and [c] is a copolymer of methyl methacrylate and methacrylic acid in a molar ratio of 2 : 1 and optionally
 - [d] a copolymer of ethyl acrylate methyl methacrylate and trimethylammonioethyl methacrylate chloride in a molar ratio of 1 : 2 : 0.2 the amount of [d] being 0-30 parts by weight per 100 parts of the combined weight of [a] + [b] + [c].
2. A granular pharmaceutical preparation comprising drug-containing granules or pellets coated with a composition according to claim 1
3. A granular preparation according to claim 2 wherein the granules or pellets comprise fine particle nuclei coated with a mixture of
 - i) drug and
 - ii) enteric base and/or gastric juice-soluble base and surface active agent.
4. A granular preparation according to claim 2 or 3 wherein the granules or pellets contain drug selected from nifedipine and salts thereof
5. A granular preparation according to claim 2 wherein the granules or pellets comprise
 - i) drug and
 - ii) pharmaceutically acceptable organic acid
6. A granular preparation according to claim 5 wherein the granules or pellets contain amosulalol hydrochloride
7. A granular preparation according to any of claims 2 to 6 including other drug-containing granules or pellets

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D C , Junio 24 de 2005

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación No	00 048 056
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	
	Folios	0 05817

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico

1 Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 5 - 31 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 32 - 37 de la solicitud en estudio

2 Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en

Las reivindicaciones 1 - 12 se refieren a un núcleo que contiene la sustancia activa (diltiazem, propranolol, nicardipina y otros 56 compuestos activos) y uno ó más tensioactivos y tiene un recubrimiento para liberación difusa de uno o más copolímeros de amonio metacrilato

Las reivindicaciones 13 - 22 se refieren a una forma de dosificación farmacéutica que comprende al menos un núcleo de liberación difusa de acuerdo con las reivindicaciones 1 -12 caracterizado porque puede ser un comprimido, un comprimido multicapa, un comprimido con múltiples recubrimientos ó una cápsula

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar formas de dosificación de liberación controlada que producen al menos un impulso cíclico (osea una liberación controlada y rápida de una sustancia farmacéutica en un tiempo fijo después de la administración)

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un núcleo que contiene la sustancia activa y uno ó más tensioactivos y tiene un recubrimiento para liberación difusa de uno o más copolímeros de amonio metacrilato

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC A 61 K 9/22

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente EPO 99401606 1 de junio 28 de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido

3 Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida"*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40"

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es junio 28 de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

No	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 97 23219	Microgránulos de liberación sostenida que contienen diltazem como principio activo	Jul 3, 1997
D2	WO 95 03052	Sistemas de liberación controlada de Tacrine y métodos para prepararlas	Feb 2 1995
D3	EP 0 388 967	Material de cubierta de liberación controlada de la droga para formulaciones de larga actividad	Sep 12 1990

4 Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*

Las reivindicaciones 1 - 12 se refieren a un núcleo que contiene la sustancia activa (diltiazem, propranolol, nicardipina u otros 56 compuestos activos) y uno ó más tensioactivos y tiene un recubrimiento para liberación diferida de uno o más copolímeros de amonio metacrilato

Las reivindicaciones 13 - 22 se refieren a una forma de dosificación farmacéutica que comprende al menos un núcleo de liberación diferida de acuerdo con las reivindicaciones 1 -12 caracterizado porque puede ser un comprimido, un comprimido multicapa, un comprimido con múltiples recubrimientos ó una cápsula

D1 enseña microgranulos de liberación prolongada que contienen Diltiazem como principio activo, un agente tensioactivo y tiene un recubrimiento para liberación diferida (ver folios 132 y 133)

D2 enseña un núcleo que contiene la sustancia activa y uno ó más tensioactivos y tiene un recubrimiento para liberación diferida de uno o más polímeros solubles en agua, insolubles en agua y agente plastificante (ver folios 137 y 138)

D3 enseña un núcleo que contiene la sustancia activa (p ej diltiazem, propranolol, nicardipina) y un recubrimiento para liberación diferida de uno o más copolímeros (ver folios 141, 142 y 143)

Se observa que la combinación de las enseñanzas de estas antenondades D1 que enseña microgránulos de liberación prolongada que contienen Diltiazem como principio activo, un agente tensioactivo y tiene un recubrimiento para liberación diferida ó D2 que enseña un núcleo que contiene la sustancia activa y uno ó mas tensioactivos y tiene un recubrimiento para liberación diferida de uno o más polímeros solubles en agua, insolubles en agua y agente plastificante, junto con D3 que enseña un núcleo que contiene la sustancia activa (p ej diltiazem, propranolol, nicardipina) y un recubrimiento para liberación diferida de uno o más copolímeros, sugiere el núcleo que contiene la sustancia activa (diltiazem, propranolol, nicardipina u otros 56 compuestos activos) y uno ó más tensioactivos y tiene un recubrimiento para liberación diferida, que es objeto de esta solicitud. Las reivindicaciones no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a la composición, así que esta es obvia y evidente para una persona versada en la materia. Entonces debido a que (a) la conformación de las composiciones de esta solicitud, a partir de las antenondades, es evidente para una persona conocedora de la materia, porque siendo bien conocidos los núcleos que contienen la sustancia activa (diltiazem, propranolol, nicardipina u otros 56 compuestos activos) y uno ó más tensioactivos con un recubrimiento para liberación diferida, para una persona conocedora de la materia era evidente el elaborarlos de manera similar, (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a las composiciones, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, porque las antenondades ya enseñaban los núcleos que contienen la sustancia activa (diltiazem, propranolol, nicardipina u otros 56 compuestos activos) y uno ó más tensioactivos y un recubrimiento para liberación diferida, así que estas son obvios para una persona versada en la materia y (c) el problema planteado en esta solicitud era la necesidad de

proporcionar formas de dosificación de liberación controlada que producen al menos un impulso cíclico (es decir una liberación controlada y rápida de una sustancia farmacéutica en un tiempo fijo después de la administración) y puesto que para resolver este problema técnico la solicitud proporciona un núcleo que contiene la sustancia activa (diltiazem, propanolol, nicardipina u otros 56 compuestos activos) y uno ó más tensioactivos y tiene un recubrimiento para liberación difusa, es decir de manera similar a como se resolvía en las antenondades D1, D2 ó D3, entonces esta solicitud no tiene nivel inventivo

Con referencia expresa a D3 se observa que lo solicitado difiere de la antenondad en que contiene tensioactivo en el núcleo, pero como se observa en D1 y D2 se menciona este tipo de compuesto dentro del núcleo, de manera que con base en las enseñanzas de cualquiera de estas dos antenondades, una persona conocedora de la materia hubiera logrado de forma lógica a la composición que se reivindica aquí Así que no hay nivel inventivo

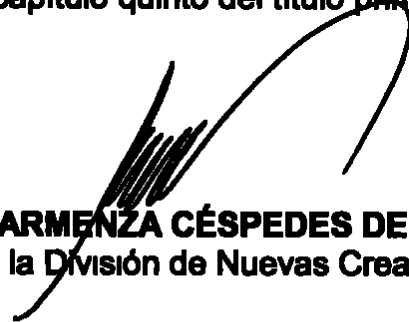
5 Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 97 23219	1 - 22	Nivel inventivo
D2	WO 95 03052	1 - 22	Nivel inventivo
D3	EP 0 386 867	1 - 22	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No 10 de 2001


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 14 JUL 2005

CONCEPTO TÉCNICO No 955	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
-----------------------------------	--