



04.398

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONTESTACION A REPAROS - OBSERVACIONES
APORTACION DE NUEVA DOCUMENTACION A
UNA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION O
MODELO DE UTILIDAD O DISEÑO INDUSTRIAL

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00058801 00000001

Folios: 37

Fecha (AMD): 2000-11-08 16:38.14

Tramite : 002-PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Solicitud de Patente
Expediente No. 00 058.801

CONTESTACION Reparos ☐
Observaciones ☐
Otros ☐
NUEVA DOCUMENTACION APORTADA ☒

☒ PATENTE ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL

TITULO

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

SOLICITANTE

AstraZeneca AB

INDICE DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

- ☒ 1 Fotocopia autenticada del documento de poder con ☐ el Ministerio de Relaciones Exteriores.
☐ cesión conferido por el solicitante, debidamente ☒ 2 Copia certificada por la Oficina de Patentes de Gran
☐ legalizado y autenticado ante Cónsul Colombiano ☐ Bretaña de la primera solicitud presentada para la
☐ y autenticado ante el Ministerio de Relaciones ☐ misma invención, de la cual REIVINDICAMOS PRIORIDAD,
☐ Exteriores, junto con su correspondiente traduc- ☐ junto con su correspondiente traducción al español.
☐ ción oficial al español, debidamente avalada por ☐

APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE Código 340

DOMICILIO Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

TEL 2-812424

FIRMA

NUMERO DE HOJAS 37

RADICADO POR Nombres y Apellidos

Noviembre 8, 2000
CPB/hsr.



04398



CO
28
27

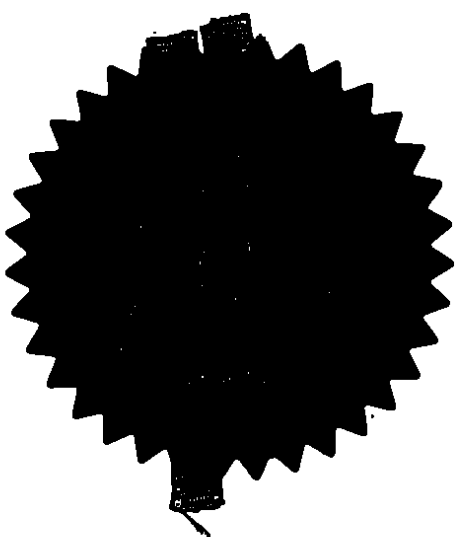
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

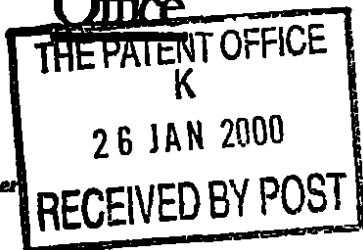
In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.



Signed *R. Mahoney*
Dated 12 JUL 2000

The
Patent
Office



26 JAN 2000 E507786-2 002934
P01/7700 0.00-0001621.2

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form.)

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP23 5RH

1 Your reference	PHM 00-005/GB/P
2 Patent application number (The Patent Office will fill in this part)	26 JAN 2000

0001621.2

3 Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)	AstraZeneca AB Global Intellectual Property F-151 85 Sodertalje
--	--

Patents ADP number (if you know it)

782247001

If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation

4 Title of the invention	PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
--------------------------	-----------------------------

5 Name of your agent (if you have one)	BRYANT, Tracey
"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)	Global Intellectual Property, Patents ASTRAZENECA UK Limited Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
Patents ADP number (if you know it)	697590002

697590004

6 If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number	Country	Priority application number (if you know it)	Date of filing (day / month / year)
---	---------	---	--

7 If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application	Date of filing (day / month / year)
--	-------------------------------	--

8 Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? (Answer 'Yes' if:

a) any applicant named in part 3 is not an inventor or

b) there is an inventor who is not named as an applicant, or

c) any named applicant is a corporate body.

See note (d))

Patents Form 1/77

- 9 Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form
Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form

Description

Claim(s)

Abstract

Drawing(s)

- 10 If you are also filing any of the following, state how many against each item

Priority documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (Patents Form 7/77)

Request for preliminary examination and search (Patents Form 9/77)

Request for substantive examination (Patents Form 10/77)

Any other documents
(please specify)

11

I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Signature

[Signature] Date 25th January 2000
DE FILED
AstraZeneca AB Authorised Signatory

- 12 Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom

Mrs L Slack - tel 01625 516173

Warning

After an application for a patent has been filed the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

- If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505
- Write your answers in capital letters using black ink or you may type them
- If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form
- If you have answered "Yes" Patents Form 7/77 will need to be filed
- Once you have filled in the form you must remember to sign and date it
- For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office

Patents Form 1/77

30
29

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

The present invention relates to pharmaceutical compositions and more particularly to a pharmaceutical composition containing bis[(E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-
5 [methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R, 5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid] calcium salt (of the formula I hereinafter and referred to hereinafter as "the Agent")

The Agent is disclosed as an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase (HMG CoA reductase) in European Patent Application, Publication No 0521471 and in Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444 and is useful in the treatment of
10 hypercholesterolemia, hyperlipidproteinemia and atherosclerosis

A problem associated with the Agent is that it undergoes degradation under certain conditions. This makes it difficult to formulate the product and provide a pharmaceutical composition with adequate storage life. The major degradation products formed are the corresponding (3R, 5S) lactone (hereinafter referred to as "the lactone") and an oxidation
15 product (hereinafter referred to as "B2") in which the hydroxy group adjacent to the carbon-carbon double bond is oxidised to a ketone functionality

It is therefore important to find a pharmaceutical composition of the Agent which remains stable over a prolonged period. It is also preferable that such a composition has a good flow rate to assist processing into unit dosage forms for oral administration, for example
20 into tablets, and good disintegration and dissolution characteristics when processed into tablets for oral administration, which tablets can be in different dosage strengths

We have now discovered a pharmaceutical composition of the Agent which has advantageous properties

Accordingly, a first aspect of the invention comprises a pharmaceutical composition
25 comprising the Agent and a tribasic phosphate salt in which the cation is multivalent

A tribasic phosphate salt in which the cation is multivalent includes, for example, tribasic calcium phosphate, tribasic magnesium phosphate and tribasic aluminium phosphate. Tribasic calcium phosphate is especially preferred.

Preferably the pharmaceutical composition of the invention is formulated into an oral
30 dosage form, such as a tablet. Accordingly a further aspect of the invention comprises a pharmaceutical composition comprising the Agent, a tribasic phosphate salt in which the cation is multivalent, and one or more fillers, binders, disintegrants or lubricants

Suitable fillers include, for example, lactose, sugar, starches, modified starches, mannitol, sorbitol, inorganic salts, cellulose derivatives (e g microcrystalline cellulose, cellulose), calcium sulfate, xylitol and lactitol

Suitable binders include, for example, polyvinylpyrrolidone, lactose, starches,
5 modified starches, sugars, gum acacia, gum tragacanth, guar gum, pectin, wax binders, microcrystalline cellulose, methylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, copolyvidone, gelatin and sodium alginate

Suitable disintegrants include, for example, crosscarmellose sodium, crospovidone,
10 polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycolate, corn starch, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl methylcellulose and hydroxypropyl cellulose

Suitable lubricants include, for example, magnesium stearate, stearic acid, palmitic acid, calcium stearate, talc, carnauba wax, hydrogenated vegetable oils, mineral oil, polyethylene glycols and sodium stearyl fumarate

15 Additional conventional excipients which may be added include preservatives, stabilisers, anti-oxidants, silica flow conditioners, antiadherents or glidants

Other suitable fillers, binders, disintegrants, lubricants and additional excipients which may be used are described in *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2nd Edition, American Pharmaceutical Association, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2nd Edition,
20 Lachman, Leon, 1976, *Pharmaceutical Dosage Forms Tablets Volume 1*, 2nd Edition, Lieberman, Hebert A , et al, 1989, *Modern Pharmaceutics*, Banker, Gilbert and Rhodes, Christopher T, 1979 and *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15th Edition, 1975

Typically the Agent will be present in an amount within the range of 1 to 50%, and
25 preferably from 1 to 20% (especially 2 to 15%) by weight of the composition

Typically the tribasic phosphate salt, such as tribasic calcium phosphate, will be present in an amount within the range of 1 to 25%, for example 1 to 20%, such as 5 to 18% by weight

Typically one or more fillers will be present in an amount 30 to 90% by weight

30 Typically one or more binders will be present in an amount 2 to 90% by weight

Typically one or more disintegrants will be present in an amount 2 to 10%, and especially 4 to 6% by weight

3/30

It will be appreciated that a particular excipient may act as both a binder and a filler, or as a binder, a filler and a disintegrant. Typically the combined amount of filler, binder and disintegrant comprises, for example, 70 to 90% by weight of the composition.

Typically one or more lubricants will be present in an amount 0.5 to 3%, and especially 1 to 2% by weight.

Preferred compositions of the invention include, for example, those comprising the Agent, tribasic calcium phosphate and excipients selected from lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, povidone, crospovidone, sodium starch glycolate and magnesium stearate. Preferred independent compositions of the invention include, for example, compositions comprising the Agent, tribasic calcium phosphate, microcrystalline cellulose, lactose, sodium starch glycolate, butylated hydroxytoluene and magnesium stearate, compositions comprising the Agent, povidone, tribasic calcium phosphate, microcrystalline cellulose, mannitol, sodium starch glycolate, butylated hydroxytoluene and magnesium stearate, compositions comprising the Agent, tribasic calcium phosphate, crospovidone, lactose and magnesium stearate, and compositions comprising the Agent, povidone, tribasic calcium phosphate, microcrystalline cellulose, lactose, sodium starch glycolate, magnesium stearate and butylated hydroxytoluene. Where lactose and microcrystalline cellulose are used, these are preferably present in the ratio of 1:1 to 3:1 by weight.

Compositions of the invention which are of particular interest include, for example, the specific embodiments set out hereinafter in the accompanying Examples.

The pharmaceutical composition of the invention may be prepared, using standard techniques and manufacturing processes generally known in the art, for example by dry blending the components. For example, the Agent, one or more fillers, one or more binders and one or more disintegrants, as well as other additional excipients if desired are blended together. The components of the blend prior to blending, or the blend itself, may be passed through a mesh screen, for example a 400-700 μ m mesh screen. A lubricant, which may also be screened, is then added to the blend and blending continued until a homogeneous mixture is obtained. The mixture is then compressed into tablets. Alternatively, a wet granulation technique can be employed. For example, the Agent, one or more fillers, one or more binders and a portion of a disintegrant, as well as other additional excipients if desired, are blended together, for example by using a granulator, and the powder blend is granulated with a small volume of purified water. The granulate is dried and passed through a mill. The remainder of

the disintegrant and a lubricant are added to the milled granulation and after blending the resultant homogeneous mixture is compressed into tablets. It will be appreciated that modifications of the dry blending and wet granulation techniques, including the order of addition of the components and their screening and blending prior to compression into tablets, may be carried out according to principles well known in the art.

A tablet coating may then be applied, for example by spray-coating, with a water-based film coating formulation. The coating may comprise, for example, lactose, hydroxypropyl methylcellulose, triacetin, titanium dioxide and ferric oxides. Coating ingredient combinations are commercially available, such as those described in the Examples hereinafter. The coating may comprise, for example, 0.5 to 10% by weight of the tablet composition, particularly 1 to 6%, and preferably 2 to 3%. Coatings containing ferric oxides are especially preferred as they reduce the rate of formation of photodegradation products of the Agent.

The following pharmaceutical compositions are intended to illustrate the invention without being limitative in any way.

Example 1

	The Agent	2.50 mg
20	Tribasic calcium phosphate	20.0 mg
	Microcrystalline cellulose	47.0 mg
	Lactose monohydrate	47.0 mg
	Sodium starch glycollate	3.00 mg
	Butylated hydroxytoluene	0.05 mg
25	Magnesium stearate	1.00 mg

The Agent, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, sodium starch glycolate, tribasic calcium phosphate, and butylated hydroxytoluene were blended together for 10 minutes. Magnesium stearate was screened through a #40 mesh (425 μ m) screen and added to the blend and blending continued for a further three minutes. The resulting homogeneous mixture was compressed into tablets.

The tablets were stored at 70°C/80% relative humidity for one week. After one week there was found to be only 0.11%w/w of the oxidation product B2 formed and only 0.50%w/w of the lactone. By comparison a similar formulation in which 20.0 mg of tribasic calcium phosphate was replaced by 20.0 mg of dibasic calcium phosphate, 0.23%w/w of B2 was formed and 15.61%w/w of the lactone.

Example 2

	The Agent	2.50 mg
10	Povidone	2.50 mg
	Tribasic calcium phosphate	20.0 mg
	Microcrystalline cellulose	47.0 mg
	Mannitol	47.0 mg
	Sodium starch glycollate	3.00 mg
15	Butylated hydroxytoluene	0.05 mg
	Magnesium stearate	1.00 mg

The Agent, povidone, mannitol, microcrystalline cellulose, butylated hydroxytoluene and sodium starch glycollate (in the amounts given below) were blended for 5 to 60 minutes. Magnesium stearate was screened through a #40 mesh (425 um) screen and added to the blend and blending continued for a further three minutes. The resulting homogeneous mixture was compressed into tablets. The compressed tablets were coated by spraying with a mixture of hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene glycol 400, titanium dioxide and ferric oxide (sold as Spectrablend by Warner-Jenkinson)) and water in a coating pan. The weight gain provided by the coating was 1 to 6%w/w, and preferably 2 to 3 %w/w.

The tablets were stored at 70°C/80% relative humidity for one week. After one week there was found to be only 0.06%w/w of the oxidation product B2 formed and only 2.22%w/w of the lactone.

Example 3

The Agent	2 60 mg
Crospovidone	3 75 mg
5 Tribasic calcium phosphate	5 66 mg
Microcrystalline cellulose	15 5 mg
Lactose monohydrate	46 5 mg
Magnesium stearate	0 94 mg

- 10 The Agent and crospovidone were blended together for 5 minutes and the blend then passed through a 400-700um screen. A small portion of the microcrystalline cellulose was passed through the screen afterwards. The screened material was blended with the other ingredients, excluding the lubricant, for 10 minutes. Magnesium stearate was passed through a #40 mesh (425 um) screen and added to the blend and the mixture was blended for a further
- 15 3 minutes. The resulting homogeneous mixture was compressed into tablets. The compressed tablets were coated by spraying with a mixture of lactose monohydrate, hydroxypropyl methylcellulose, triacetin and ferric oxide (sold as Opadry II by Colorcon) and water in a coating pan. The weight gain provided by the coating 1 to 6%w/w, and preferably 2 to 3%w/w.
- 20 The tablets were stored at 70°C/80% relative humidity for one week. After this time only 0 19%w/w of the oxidation product B2 had formed and only 2 71%w/w of the lactone

Example 4

25 The Agent	2 50 mg
Povidone	2 50 mg
Tribasic calcium phosphate	20 0 mg
Microcrystalline cellulose	34 5 mg
Lactose monohydrate	34 0 mg
30 Sodium starch glycollate	6 00 mg
Magnesium stearate	1 00 mg
Butylated hydroxytoluene	0 05 mg

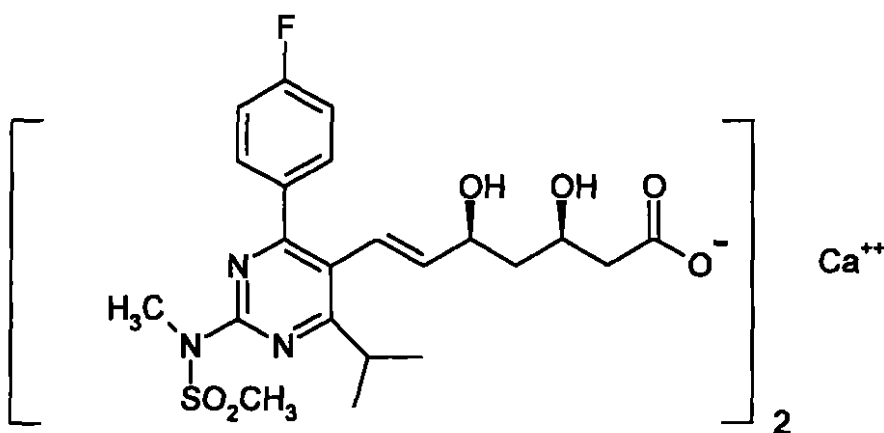
B3
32

A portion of the tribasic calcium phosphate and butylated hydroxytoluene were blended for 30 seconds in a bag. The Agent, povidone, remainder of the tribasic calcium phosphate, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, tribasic calcium

- 5 phosphate/butylated hydroxytoluene mixture and a portion of the sodium starch glycolate were blended in a granulator for 30 seconds. The powder blend was granulated with purified water for 1 minute at the addition rate of 70 mg/tablet/minute. The granulation is dried in a fluidized bed drier at 50°C until the loss on drying is less than 2% w/w. The dried granulation is passed through a mill (e.g. Comil). The milled granulation and the remainder of the sodium
- 10 starch glycolate was blended for approximately 5 minutes. Magnesium stearate was screened through a #40 mesh (425 µm) screen and added to the blend and blending continued for a further three minutes. The resulting homogeneous mixture was compressed into tablets.

The tablets were stored at 70°C/80% relative humidity for one week. After this time only 0.23 %w/w of the oxidation product B2 had formed and only 0.28%w/w of the lactone

- 15 By comparison a similar formulation in which 20.0 mg of tribasic calcium phosphate was replaced by 20.0 mg of dibasic calcium phosphate, 0.19 %w/w of B2 was formed and 28.15 %w/w of the lactone



Formula I

34
33

(TRADUCCION DEL INGLES AL ESPAÑOL)

La Oficina de Patentes

Patentes

Diseños

Derechos de Autor

Marcas Comerciales

La Oficina de Patentes

Concept House

Cardiff Road

Newport

South Wales

NP10 8QQ

Yo, el suscrito, siendo un funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley Exterior de Contratación & Desregulación de 1994, para firmar y expedir certificados a nombre del Contralor-General, por medio del presente certifico que anexo a la presente está una fiel copia de los documentos tal como fueron originalmente presentados en conexión con la solicitud de patente identificada aquí en la presente

De acuerdo con las Reglas de Patentes (Re-registro de Compañías) de 1982, si una compañía nombrada en este certificado y cualesquiera documentos que la acompañan ha sido re-registrado bajo la Ley de Compañías de 1980 con el mismo nombre como aquel con el cual ésta fue registrada inmediatamente anterior al registro salvo por la sustitución como, o inclusión como, la última parte del nombre de las palabras "compañía pública limitada" o sus equivalentes en Galés, las referencias al nombre de la compañía en este certificado y cualesquiera documentos que la acompañan serán tratadas como referencias al nombre con el cual ésta es así re-registrada

De acuerdo con las reglas, las palabras "compañía pública limitada" pueden ser reemplazadas por p l c , plc, P L C o PLC

El re-registro bajo la Ley de Compañías no constituye una nueva entidad legal sino que meramente somete a la compañía a ciertas reglas adicionales legales de compañía

Firmado Firma ilegible

Fecha 12 de JULIO DEL AÑO 2000

SELLO EN RELIEVE

+++++

La Oficina de Patentes

Forma de Patentes 1/77

Ley de Patentes de 1977

(Regla 16)

Solicitud para el otorgamiento de una patente (ver las notas en la parte trasera de esta forma Usted puede también lograr una hoja suelta explicatoria de la Oficina de Patentes para ayudarlo a usted a llenar esta forma)

La Oficina de Patentes
K
26 DE ENE DEL 2000
RECIBIDO POR CORREO

La Oficina de Patentes
Cardiff Road
New Port
Gwent NP9 1RH

1	Su referencia	PHM 00-005/GB/P
2	Solicitud de patente número (La Oficina de Patentes llenará en esta parte	26 ENE DEL 2000 0001621 2
3	Nombre completo, dirección y código postal de la o de cada solicitante (subraye todos los apellidos)	AstraZeneca AB Global Intellectual Property F-151 85 Sodertalje

36
35

Número de patentes ADP

(si usted lo conoce)

7822448001

Si la solicitante es un cuerpo corporativo,
dar el país/estado de Incorporación

4	Título de la Invención	COMPOSICIONES FARMACEUTICAS
---	------------------------	--------------------------------

5	Nombre de su agente (si usted tiene uno) "Dirección para servicio" en el Reino Unido a la cual toda la correspondencia debería ser enviada (Incluyendo el código postal)	BRYANT, Tracey Global Intellectual Property Patents ASTRAZENECA UK Limited Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG Reino Unido
---	--	--

Número de patentes ADP

(si usted lo conoce)

6975908004

6	Si usted está declarando País una prioridad de una o más solicitudes de patentes recientes, dar el país y la fecha de presentación de la o de cada una de esas solicitudes recientes y (si usted lo conoce) el o número de solicitud	Número de solicitud (Si usted lo conoce)	Fecha de Presentación (día/més/año)
---	--	---	--

7	Si esta solicitud es dividida o de otra manera derivada de una solicitud más reciente del RU, dar el número y la fecha de presentación de la solicitud más reciente	Número de Solicitud más reciente	Fecha de Presentación (día/més/año)
---	--	-------------------------------------	--

8	Es una declaración de inventoría y de
---	---------------------------------------

BA
36

derecho de otorgamiento de una patente
requerido en sustentación de esta solicitud?

(Responda "SI" si

- a) cualquier solicitante nombrado en la parte
3 no es un inventor, o
- b) hay un inventor que no es nombrado como un
solicitante, o
- c) cualquier solicitante nombrado es un cuerpo
corporativo

Ver nota (d))

-
- 9 Anote el número de hojas para cada uno de los
siguientes artículos que usted está presentando
con esta forma

No cuente copias del mismo documento

Hojas de continuación de esta forma

7 / a

Descripción

Reivindicación(es)

Resumen

Dibujo(s)

-
- 10 Si usted está también presentando cualquiera
de lo siguiente, declare como mucho contra
cada artículo

Documentos de prioridad

Traducciones de los documentos de prioridad

Declaración de Inventoría y derecho para el
otorgamiento de una patente (Forma de Patentes 7/77)

Solicitud para examen preliminar y búsqueda
(Forma de Patentes 9/77)

Solicitud para examen sustantivo
(Forma de Patentes 10/77)

Cualesquiera otros documentos

(Favor especificar)

-
- 11 Yo,/Nosotros solicitamos el otorgamiento de una patente
sobre la base de esta solicitud

Firma Firma ilegible (Firmado) Fecha 25 de Enero/2000

38
37**AstraZeneca AB Signatario Autorizado**

**12 Nombre y número de teléfono de día de la
persona para contacto en el Reino Unido**

Sra L Slack-tel 01625 516173

Advertencia

Después de que una solicitud para una patente ha sido presentada, el contralor de la Oficina de Patentes considerará si la publicación o la comunicación de la invención sería prohibida o restringida bajo la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1977. Usted será informado si es necesario prohibir o restringir su invención en esta forma. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 de la Ley de Patentes de 1977 lo detendrá de solicitar para una patente amplia sin primero conseguir permiso escrito de la Oficina de Patentes a menos que una solicitud haya sido presentada por lo menos con 6 semanas de anterioridad en el Reino Unido para una patente para la misma invención y no haya dirección prohibiendo la publicación o comunicación que ha sido dada, o que cualquier tal dirección haya sido revocada.

Notas

- a) Si usted necesita ayuda para llenar esta forma o usted tiene cualesquiera preguntas, favor contactar a la Oficina de Patentes en el 0645 500505
- b) Escriba sus respuestas en letras mayúsculas usando tinta negra o si usted puede escribirlas a máquina
- c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles pertinentes sobre cualquier parte de esta forma, favor continuar en una hoja de papel separada y escribir "ver hoja de continuación" en la parte(s) pertinente. Una hoja de continuación debería ser unida a esta forma
- d) Si usted ha respondido "Sí" a la Forma de Patentes 7/77 necesitará ser presentada
- e) Una vez usted haya presentado en la forma su mayor recuerdo para firmar y fecharla

338

- f) Para detalles de honorario y forma de pago favor contactar a la Oficina de Patentes

+++++

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y más particularmente a una composición farmacéutica que contiene bis[(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il)]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enólico] sal de calcio (de la fórmula I de aquí en adelante y referida para referirse como "el Agente"

El Agente está revelado como un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (HMG CoA reductasa) en la Solicitud de Patentes Europea, Publicación No 0521471 y en la Química Medicinal y Bioorgánica, (1997), 5(2), 437-444 y es útil en el tratamiento de la hipercolesterolemia, hiperlipidproteinemia y arteroesclerosis

Un problema asociado con este Agente es que éste sufre degradación bajo ciertas condiciones. Esto hace difícil formular el producto y proporcionar una composición farmacéutica con vida adecuada de almacenamiento. La mayor degradación de los productos formado son las correspondientes (3R, 5S) lactona (de aquí en adelante referida como "la lactona") y un producto de oxidación (de aquí en adelante referido como "B2") en el cual el grupo hidroxil adyacente a la unión doble de carbono-carbono es oxidado para una funcionalidad quetona

Es por consiguiente importante encontrar una composición farmacéutica del Agente la cual permanezca estable sobre un período prolongado. Es también preferible que tal composición tenga un buen promedio de flujo para ayudar al procesamiento en formas de dosificación de unidad para administración oral, por ejemplo en tabletas, y buenas características de desintegración y disolución cuando son procesadas en tabletas para administración

40
39

oral, dichas tabletas pueden ser en diferentes fuerzas de dosificación

Hemos ahora descubierto una composición farmacéutica del Agente la cual tiene propiedades ventajosas

Por consiguiente, un primer aspecto de la invención comprende una composición farmacéutica que comprende el Agente y una sal de fosfato tribásica en la cual el catión es multivalente

Una sal de fosfato tribásica en la cual el catión es multivalente incluye, por ejemplo, fosfato de calcio tribásico, fosfato de magnesio tribásico y fosfato de aluminio tribásico. El fosfato de calcio tribásico es especialmente preferido

Preferiblemente la composición farmacéutica de la invención es formulada en una forma de dosificación oral, tal como una tableta. Por consiguiente un aspecto más de la invención comprende una composición farmacéutica que comprende el Agente, una sal de fosfato tribásica en la cual el catión es multivalente, y uno o más rellenos, aglomerantes, desintegrantes o lubricantes

Los rellenos adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidones, almidones modificados, manitol, solvitol, sales inorgánicas, derivados de celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina, celulosa), sulfato de calcio, xilitol y lactitol

Los aglomerantes adecuados incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona, lactosa, almidones, almidones modificados, azúcares, goma acacia, goma tragacanto, goma guar, pectina, aglomerantes de cera, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa de hidroxipropilo, celulosa de hidroxietilo, celulosa hidroxipropilo, copolividona, gelatina y alginato de sodio

Los desintegrantes adecuados incluyen, por ejemplo, sodio de croscarmillose, crospovidona, polivinilpirrolidona, glicolato de almidón de sodio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, metilcelulosa de hidroxipropilo y celulosa de hidroxipropilo

Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de calcio,

21/40

talco, cera de carnauba, aceites vegetales hidrogenados, aceite mineral, glicoles de polietileno y fumarato de estearilo de sodio

Los excipientes convencionales adicionales los cuales pueden ser agregados incluyen preservativos, estabilizadores, antioxidantes, acondicionadores de flujo de sílice, antiadherentes o glidantes

Otros rellenos adecuados, aglomerantes, desintegrantes, lubricantes y excipientes adicionales los cuales pueden ser usados está descritos en el Manual de Excipientes Farmacéuticos, 2da Edición, Asociación Farmacéutica Americana, La Teoría y Práctica de Farmacia Industrial, 2da Edición, Lachman, Leon, 1976, Formas de Dosificación Farmacéuticas Volumen de Tabletas 1, 2da Edición, Lieberman, Hebert A, y otros, 1989, Farmacéuticos Modernos, Banker, Gilbert y Rhodes, Christopher T, 1979 y Ciencias Farmacéuticas de Remington, 15ava Edición, 1975

Típicamente el Agente estará presente en una cantidad dentro del rango de 1 hasta 50%, y preferiblemente desde 1 hasta 20% (especialmente 2 hasta 15%) por peso de la composición

Típicamente la sal de fosfato tribásica, tal como un fosfato de calcio tribásico, estará presente en una cantidad dentro del rango de 1 hasta 25%, por ejemplo 1 hasta 20%, tal como 5 hasta 18% por peso

Típicamente uno o más rellenos estarán presentes en una cantidad de 30 hasta 90% por peso

Típicamente uno o más aglomerantes estarán presentes en una cantidad de 2 hasta 90% por peso

Típicamente uno o más desintegrantes estarán presentes en una cantidad de 2 hasta 10%, especialmente 4 hasta 6% por peso

Se apreciará que un excipiente particular puede actuar como ya sea un aglomerante y un relleno, o como un aglomerante, un relleno o un desintegrante. Típicamente, la cantidad combinada de relleno, aglomerante y desintegrante comprende, por ejemplo, 70 hasta 90% por peso de la composición

Típicamente uno o más lubricantes estarán presentes en una cantidad de 0.5 hasta 3%, y especialmente 1 hasta 2% por peso

42
41

Las composiciones preferidas de la invención incluyen, por ejemplo, aquellas que comprenden el Agente, fosfato de calcio tribásico y excipiente seleccionados de lactosa, manitol, celulosa microcristalina, povidona, crespovidona, glicolato de almidón de sodio y estearato de magnesio. Las composiciones independientes preferidas de la invención incluyen, por ejemplo, composiciones que comprenden el Agente, fosfato de calcio tribásico, celulosa microcristalina, lactosa, glicolato de almidón de sodio, hidroxitolueno butilado y estearato de magnesio, composiciones que comprenden el Agente, povidona, fosfato de calcio tribásico, celulosa microcristalina, manitol, glicolato de almidón de sodio, hidrotolueno butilado y estearato de magnesio, composiciones que comprenden el Agente, fosfato de calcio tribásico, crespovidona, lactosa y estearato de magnesio, y composiciones que comprenden el Agente, povidona, fosfato de calcio tribásico, celulosa microcristalina, lactosa, glicolato de almidón de sodio, estearato de magnesio e hidroxitolueno butilado. Donde la lactosa y la celulosa microcristalina son usadas, esas están preferiblemente presentes en el promedio de 1:1 hasta 3:1 por peso.

Las composiciones de la invención las cuales son de particular interés incluyen, por ejemplo, las modalidades específicas estipuladas de aquí en adelante en los Ejemplos que acompañan.

La composición farmacéutica de la invención puede ser preparada, usando técnicas normales y procesos de fabricación generalmente conocidos en el arte, por ejemplo por mezclas de componentes secos. Por ejemplo, el Agente uno o más rellenos, uno o más aglomerantes y uno o más desintegrantes, así como también otros excipientes adicionales si se desea son mezclados juntos. Los componentes de la mezcla anterior al mezclado, o la mezcla por sí misma, puede ser pasada a través de un tamiz de malla, por ejemplo un tamiz de malla de 400-700 μ m. Un lubricante, el cual puede también ser tamizado, es entonces agregado a la mezcla y el mezclado es continuado hasta que una mezcla homogénea es obtenida. La mezcla es entonces comprimida en tabletas. Alternativamente, una técnica de granulación húmeda

puede ser empleada. Por ejemplo, el Agente, uno o más rellenos, uno o más aglomerantes y una parte de un desintegrante, así como también otros excipientes adicionales si se desea, son mezclados juntos, por ejemplo usando un granulador, y la mezcla de polvo es granulada con un pequeño volumen de agua purificada. El granulado es secado y pasado a través de un molino. El restante del desintegrante y un lubricante son agregados a la granulación molida y después del mezclado la mezcla homogénea resultante es comprimida en tabletas. Se apreciará que modificaciones del mezclado seco y las técnicas de granulación húmeda, incluyendo el orden de adición de los componentes y su tamizado y mezclado anterior a la compresión en tabletas, puede ser llevado a cabo de acuerdo con los principios bien conocidos en el arte.

Un revestimiento de tableta puede entonces ser aplicado, por ejemplo por revestimiento de rociado con una película a base de agua revistiendo la formulación. El revestimiento puede comprender, por ejemplo, lactosa, metilcelulosa de hidroxipropilo, triacetina, dióxido de titanio y óxidos férricos. Las combinaciones de ingredientes de revestimiento están comercialmente disponibles, tales como aquellas descritas en los Ejemplos de aquí en adelante. El revestimiento puede comprender, por ejemplo, 0.5 hasta 10% por peso de la composición de la tableta, particularmente 1 hasta 6% y preferiblemente 2 hasta 3%. Los revestimientos que contienen óxidos férricos son especialmente preferidos según ellos reducen el promedio de formación de productos de fotodegradación del Agente.

Las siguientes composiciones farmacéuticas están destinadas para ilustrar la invención sin ser limitativas en ninguna forma.

Ejemplo 1

El Agente	250 mg
Fosfato de calcio tribásico	200 mg
Celulosa microcristalina	470 mg
Monohidrato de lactosa	470 mg

~~44~~
43

Glicolato de almidón de sodio	3 00 mg
Hidroxitolueno butilado	0 05 mg
Estearato de magnesio	1 00 mg

El Agente, celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, glicolato de almidón de sodio, fosfato de calcio tribásico, e hidrotolueno butilado fueron mezclados juntos durante 10 minutos. Estearato de magnesio fue tamizado a través de un tamiz de malla #40 (425 um) y agregado a la mezcla y el mezclado continuado por tres minutos más. La mezcla homogénea resultante fue comprimida en tabletas.

Las tabletas fueron almacenadas a humedad relativa de 70% C/80% durante una semana. Después de una semana se encontró ser solamente 0 11%w/w del producto de oxidación B2 formado y solamente 0 50%w/w de lactona. Por comparación de una formulación similar en la cual 20 0 mg de fosfato de calcio tribásico fue reemplazada por 20 0 mg de fosfato de calcio dibásico, 0 23%w/w de B2 fue formado y 15 61%w/w de la lactona.

Ejemplo 2

El Agente	2 50 mg
Povidona	2 50 mg
Fosfato de calcio tribásico	20 0 mg
Celulosa microcristalina	47 0 mg
Manitol	47 0 mg
Glicolato de almidón de sodio	3 00 mg
Hidroxitolueno butilado	0 05 mg
Estearato de magnesio	1 00 mg

El Agente, povidona, manitol, celulosa microcristalina, hidrotolueno butilado y glicolato de almidón de sodio (en las cantidades dadas a bajo) fueron mezclados durante 5 hasta 60 minutos. Estearato de magnesio fue tamizado a través de un tamiz de malla #40 (425 um) y agregado a la mezcla y el mezclado

45
44

continuado por tres minutos más. La mezcla homogénea resultante fue comprimida en tabletas. Las tabletas comprimidas fueron revestidas por rociado con una mezcla de metilcelulosa de hidroxipropilo, glicol de polietileno 400, dióxido de titanio y óxido férrico (vendido como Spectrablend por Warner-Jenkinson)) y agua en una lata de revestimiento. El peso logrado provisto por el revestimiento fue de 1 hasta 6%w/w, y preferiblemente 2 hasta 3%w/w.

Las tabletas fueron almacenadas a humedad relativa de 70° C/80% durante una semana. Después de una semana se encontró ser solamente 0.06%w/w del producto de oxidación B2 formado y solamente 2.22%w/w de lactona.

Ejemplo 3

El Agente	2.60 mg
Crospovidona	3.75 mg
Fosfato de calcio tribásico	5.66 mg
Celulosa microcristalina	15.5 mg
Monohidrato de lactosa	46.5 mg
Estearato de magnesio	0.94 mg

El Agente y la crospovidona fueron mezclados durante 5 minutos y la mezcla fue entonces pasada a través de un tamiz de 400-700 μ m. Una pequeña parte de la celulosa microcristalina fue pasada a través del tamiz mucho tiempo después. El material tamizado fue mezclado con los otros ingredientes, excluyendo el lubricante, durante 10 minutos. Estearato de magnesio fue pasado a través de un tamiz de malla #40 (425 μ m) y agregado a la mezcla y la mezcla fue mezclada durante 3 minutos más. La mezcla homogénea resultante fue comprimida en tabletas. Las tabletas comprimidas fueron revestidas por rociado con una mezcla de monohidrato de lactosa, metilcelulosa de hidroxipropilo, triacetina y óxido férrico (vendido como Opadry II por Colorcon) y agua en una

46
25

lata de revestimiento El peso logrado provisto por el revestimiento fue de 1 hasta 6%w/w, y preferiblemente 2 hasta 3%w/w

Las tabletas fueron almacenadas a humedad relativa de 70° C/80% durante una semana Después de este tiempo solamente 0 19%w/w del producto de oxidación B2 se había formado y solamente 2 71%w/w de la lactona

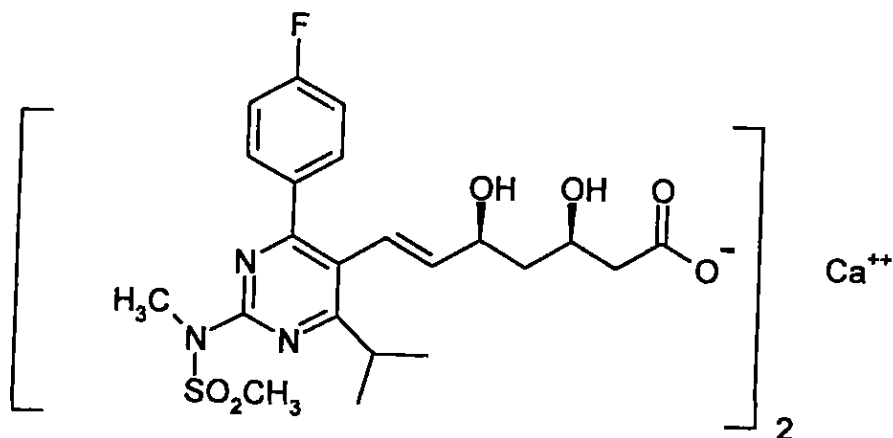
Ejemplo 4

El Agente	2 50 mg
Povidona	2 50 mg
Fosfato de calcio tribásico	20 0 mg
Celulosa microcristalina	34 5 mg
Monohidrato de lactosa	34 0 mg
Glicolato de almidón de sodio	6 00 mg
Estearato de magnesio	1 00 mg
Hidroxitolueno butilado	0 05 mg

Una parte del fosfato de calcio tribásico e hidroxitolueno butilado fue mezclada durante 30 segundos en una bolsa El Agente, povidona, restante del fosfato de calcio tribásico, celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, mezcla de hidroxitolueno butilado/fosfato de calcio tribásico y una parte del glicolato de almidón de sodio fue mezclada en un granulador durante 30 segundos El polvo mezclado fue granulado con agua purificada durante 1 minuto al promedio de adición de 70 mg/tableta/minuto La granulación es secada en un secador de cama fluidizada a 50°C hasta cuando la pérdida sobre secamiento es de menos del 2%w/w La granulación seca es pasada a través de un molino (por ejemplo Comil) La granulación molida y el restante del glicolato de almidón de sodio fue mezclado durante aproximadamente 5 minutos Estearato de magnesio fue tamizado a través de un tamiz de malla #40 (425 um) y agregado a la mezcla y el mezclado continuado durante tres minutos más La mezcla homogénea resultante fue comprimida en tabletas

47
46

Las tabletas fueron almacenadas a humedad relativa de 70% C/80% durante una semana. Después de este tiempo solamente 0.23%w/w del producto de oxidación B2 se había formado y solamente 0.28%w/w de la lactona. Por comparación una formulación similar en la cual 20.0 mg de fosfato de calcio tribásico fue reemplazada por 20.0 mg de fosfato de calcio dibásico, 0.19%w/w de B2 fue formado y 28.15%w/w de la lactona.



Formula I

++++
ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS
ADJUNTOS



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15 19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1P 7FB
TELEPHONE 020 7637 8893 TELEFAX 020 7637 5904
E MAIL CONSULCO@CONSULCO DEMON CO UK

4398
2A

48
47

La suscrita Cónsul General (E) de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este Despacho,

CERTIFICA

Que, **JOHN B HODGSON**, Notario Publico de Macclesfield, Cheshire, Inglaterra, autentico la firma del Documento precedente y su firma se encuentra certificada por **J.B. CLARK**, Oficial del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que a su vez se encuentra registrada en este Consulado General

Que, **ASTRAZENECA AB**, es una Sociedad organizada y existente en Sodertalje, Suecia, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país

Que, **LYNDA MAY SLACK**, en su calidad de Representante Legal de la mencionada Sociedad, debidamente autorizada otorga el documento precedente y su firma se encuentra autenticada por **JOHN B. HODGSON**, Notario Publico de Macclesfield, Cheshire, Inglaterra, Gran Bretaña

La Cónsul General (E) no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento

Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los cuatro (04) días del mes de Septiembre de 2000

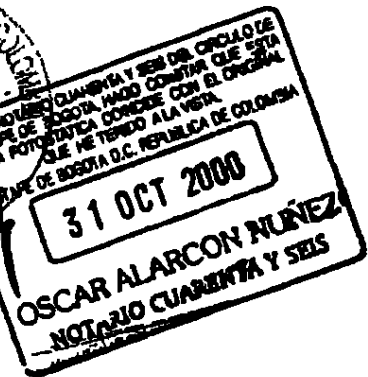
Certificación No 09/1308
Derechos US\$ 106,00 CANCELADOS


ANA GEORGINA CHARRY
Cónsul General (E)

IH



HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Reg. 1975 al 1993


31 OCT 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

MINISTERIO DE JUSTICIA
FOLIO 453166
FOLIO 453166
JUDICIAL DE PRIMERA INSTANCIA
LAS FUNCIONES INDICADAS

INSTRUMENTO
RESPUESTA A LA DEMANDA
2000 OCT 12
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

21 OCT 2000
JUDICIAL DE PRIMERA INSTANCIA
LAS FUNCIONES INDICADAS

6
OCTUBRE 2000
OCT 31 2000
OSCAR ALARCÓN NUÑEZ
NOTARIO PUBLICO Y SEIS

POWER WITH ASSIGNMENT
COLOMBIA

The undersigned

JOSEPH RICHARD CREEKMORE
NORMAN ALFRED WIGGINS

residing at

1800 Concorde Pike, Wilmington, Delaware 19850-9437, U S A

hereby appoint

RAMIRO CASTRO and HECTOR GOMEZ
Carrera 7 No 16-56 Pisos 9 & 10
Apartado Aereo 3692
Bogota, COLOMBIA

as attorney/s with special and sufficient powers to apply for and obtain from the competent national offices and authorities of COLOMBIA a Letters Patent for

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

to be issued in the name of
AstraZeneca AB

of

S-151 85, Sodertalje, Sweden

to whom assignment has been made of all right and title to the said invention for the territory of COLOMBIA foresaid, without any restriction whatever. The assignee/s also sign these presents in token of acceptance of the said assignment and hereby authorize the said attorney/s to take all necessary steps before the said offices and authorities for the purposes above stated; to make petitions, declarations and claims; to draw and sign specifications, amendments and appeals; to pay all fees and instalments and to make all payments required by law and withdraw the same if necessary, to receive all documents and securities giving proper receipts therefor; to deal and to fulfill all other requisites and, finally, to use, all means which said attorney/s shall deem proper for the safeguard of the interests of the constituents, who hereby ratify and confirm all and whatsoever the said attorney/s shall lawfully do by virtue of these presents, with full powers of substitution and revocation

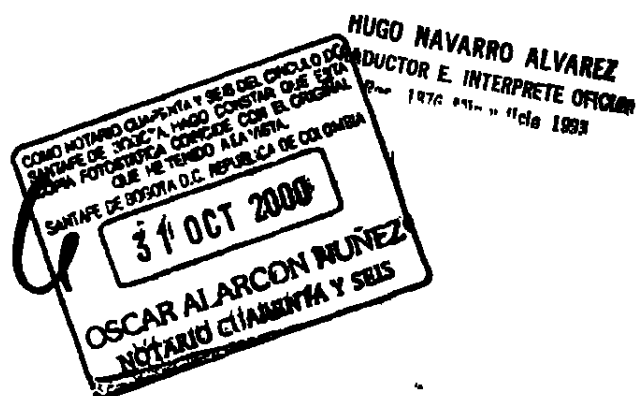
Assignee/s

Lynda May Slack

LYNDA MAY SLACK
(Authorized Signatory)
AstraZeneca AB

NOTARY PUBLIC

conbrisa.doc Updated 17/09/98 - FL



(2)

49



JOSEPH RICHARD CREEKMORE

NORMAN ALFRED WIGGINS

NOTARIAL CERTIFICATION

- (1) I, a Notary Public, certify that
 (2) on the 11 day of JULY 2000
 before me personally appeared
 (3) to me known and known to me to
 be of legal capacity and
 acknowledged their signatures
 appearing on the foregoing
 instrument and ratified the same.

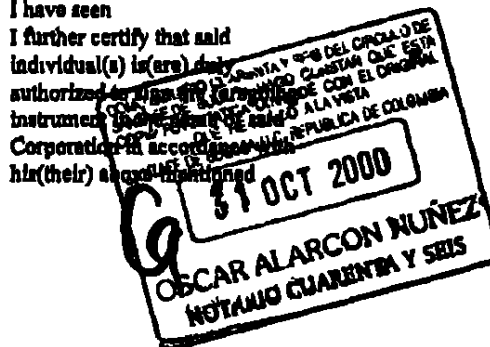
Marie M Greloch
 MARIE M GRELOCH
 NOTARY PUBLIC OF DELAWARE
 APPOINTED JULY 22, 1999
 TERM 2 YEARS

NOTARY PUBLIC

NOTARIAL CERTIFICATION

- I certify that ~~Mr (Monsieur)~~ *Mr*
 (4) LYNDIA MAY SLACK
 who signed the foregoing
 instrument on behalf of
 (5) ASTRAZENCA AB
 a corporation duly organized and
 legally existing under the laws
 (6) of the State of Sweden
 (7) domiciled at Sweden
 is(are) its legitimate Attorney
 (8)
 in accordance with the appointment
 issued in the City of Sodertalje
 (9)
 (10) On 3 January 2000
 by the Board of Directors of
 said corporation, which appointment
 I have seen
 I further certify that said
 individual(s) is(are) duly
 authorized to sign and execute the
 instrument in accordance with the
 Corporation in accordance with
 his(their) appointment

HUGO HAYERO ALVAREZ
 ADOCTOR E INTERPRETE OFICIALE
 P. No. 12/99 M. 11/11/99



conbripa doc Updated 17/09/98 - FL

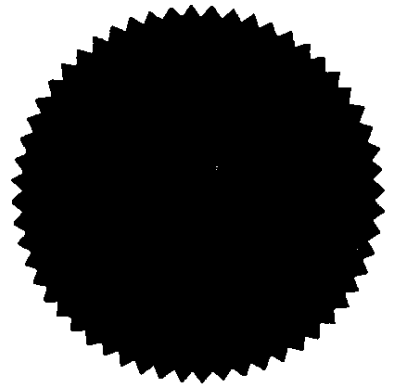


(3)

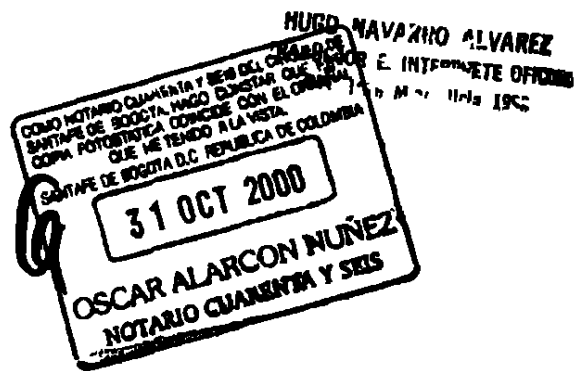
- position(s) and/or with a resolution of said corporation
- (11) taken on
 - (12) in the City of
which I have seen
I finally certify that the purposes for which said instrument is granted are within the scope of the object or activities of said corporation, in accordance with the Act of Incorporation
 - (13) issued in the City of Stockholm
 - (14) and dated 13 January 2000
 - (15) and/or the By-Laws issued in the City of
 - (16) dated
which both I have seen.
I attest
 - (17) Signed in Macclesfield, Cheshire
 - (18) Dated on: 31 August 2000

NOTARY PUBLIC

[Handwritten signature]



conbripa.doc Updated 17/09/98 - FL



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No **D631392**

Date **1 September, 2000**

NOTARIO MAYORADO ALVAREZ
RADU - R F INTERPRETE OFICIA
Bos. 18/6 Minjusticia 1999

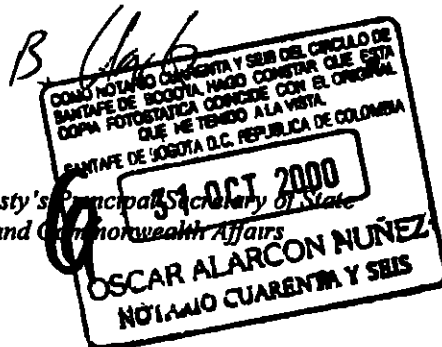
This document bears
the signature / seal of **J B Hodgson**

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by **B J Clark**



For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs





52A
52

CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C

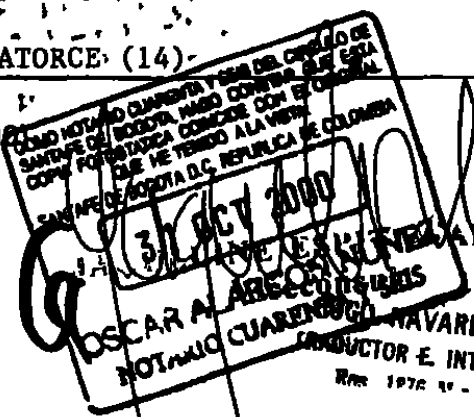
No. 2103

EL CONSULADO DE COLOMBIA
CERTIFICA

Que es auténtica la firma de PATRICK O. HATCHETT
quien el día 7 AGOSTO DEL 2000
desempeñaba las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES DEPARTAMENTO DE ESTADO
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con PODER.

Dado en Washington, D.C. a los CATORCE (14) días del mes de AGOSTO del año dos mil (2000)

Pagado Impuesto de Timbre 2
Pagado Derecho Consular 15
Total 22



(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

OSCAR ALARCON
NOTARIO CUARENTERO
CONDUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Reg. 1978 40 - 4120 1477

United States of America



DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:



I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the Secretary of State of the State(s) of Delaware, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit *

In testimony whereof, I, Madeleine K Albright, Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this seventh day of August, 2000

By M. Albright Secretary of State
Hugo Navarro Alvarez Assistant Authentication Officer,
 Department of State
 31 OCT 2000
 OSCAR ALARCON NUNEZ
 NOTARY PUBLIC

Issued pursuant to CHXIV State of
 Sept 15 1789 1 Stat 68-69 22
 USC 2657 22 USC 2651a, 5 USC
 301 28 USE 1733 et seq 8 USC
 1443(f), RULE 44 Federal Rules of
 Civil Procedure.

*For the contents of the annexed document, the Department assumes no responsibility

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

HUGO NAVARRO ALVAREZ
 TRANSLATOR E. INTERPRETE OFTODAY
 Reg. 1876 Ministerio 1998



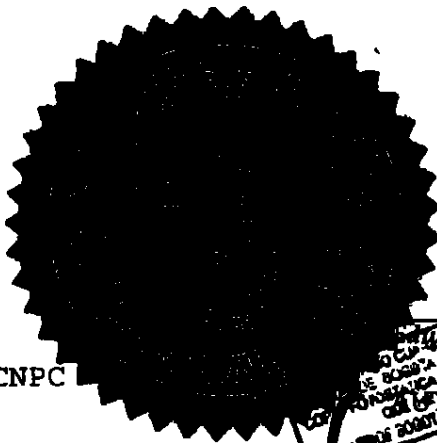
State of Delaware
Office of the Secretary of State

PAGE 1

54

I, EDWARD J FREEL, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THAT MARIE M GRELOCH, WHOSE GENUINE SIGNATURE APPEARS ON THE ABOVE AND FOREGOING DOCUMENT WAS AT THE TIME OF MAKING AND NOW IS A NOTARY PUBLIC FOR THE STATE OF DELAWARE IN AND FOR NEW CASTLE COUNTY DULY APPOINTED, COMMISSIONED AND QUALIFIED, AND THAT FULL FAITH AND CREDIT ARE, AND OUGHT TO BE, GIVEN TO ALL OF HIS OFFICIAL ACTS AS SUCH

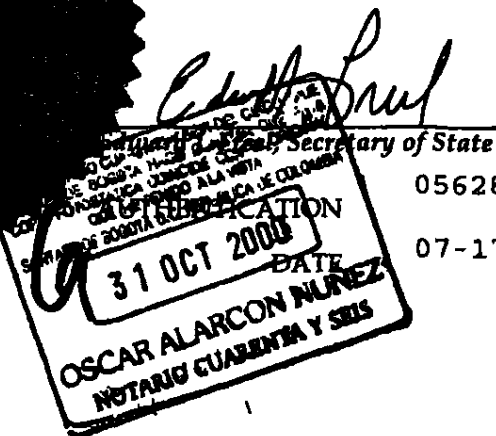
IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE HEREUNTO SET MY HAND AND AFFIXED MY OFFICIAL SEAL OF OFFICE AT DOVER ON THE SEVENTEENTH DAY OF JULY, A D 2000, AT 3 46 P M



HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIA
Rev. 1976, modificada 1999

200045025UCNPC

001360551



0562872

07-17-00

SS

TRADUCCION OFICIAL No. 389/2000 de un Poder con Cesión otorgado por JOSEPH RICHARD CREEKMORE, y NORMAN ALFRED WIGGINS, residentes en 1800 Concerde Pike, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América al doctor **RAMIRO CASTRO y HECTOR GOMEZ, de Carrera 7 No 16-56 Pisos 9 & 10, Apartado Aéreo 3692, Bogotá, Colombia, con Cesión a AstraZeneca AB de S-151 85 Södertälje, Suecia de la invención titulada **COMPOSICIONES FARMACEUTICAS**, del inglés al español, el cual para su identificación se sella con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente -**

+++++

ANEXOS: El Poder con Cesión arriba mencionado, Certificación Notarial, Certificación por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad Para los Asuntos de la Comunidad y el Extranjero en Londres, Inglaterra, Certificación del Departamento de Estado de los Estados Unidos de América, Certificación del Secretario de Estado del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, Certificación del Consulado General de Colombia en Londres, Inglaterra, Legalización del Consulado de Colombia en Washington, D C , Estados Unidos de América, Autenticaciones por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia -

+++++

PHM 70701/CO

**PODER CON CESION
COLOMBIA**

Los suscritos

JOSEPH RICHARD CREEKMORE

NORMAN ALFRED WIGGINS

residentes en

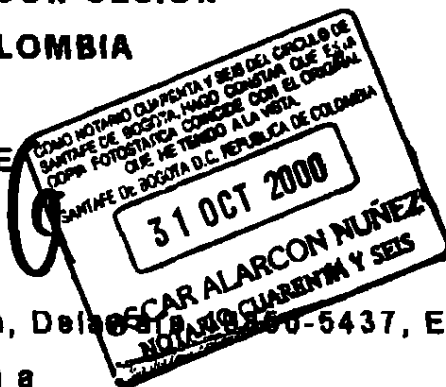
1800 Concerde Pike, Wilmington, Delaware 19850-5437, E U A
por medio del presente nombran a

RAMIRO CASTRO y HECTOR GOMEZ

Carrera 7 No 16-56 Pisos 9 & 10

Apartado Aéreo 3692

HUGO NAVARRO ALVAREZ
(RADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL)
Res. 1876 Minjusticia 1998



Bogotá, COLOMBIA

como abogado/s con poderes especiales y suficientes para solicitar para y obtener de las oficinas y autoridades nacionales competentes de COLOMBIA unos Títulos de Patente para

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

para ser expedidos en el nombre de:

AstraZeneca AB

de:

S-151 85 Sodertälje, Suecia

a quien esta cesión ha sido hecha de todo derecho y título a la dicha invención para el territorio de COLOMBIA anteriormente mencionado, sin ninguna restricción cualquiera que sea. La cesionaria/s también firma estas presentes en prueba de aceptación de la dicha cesión y por medio del presente autoriza al dicho abogado/s para tomar todos los pasos necesarios ante las dichas oficinas y autoridades para los propósitos arriba declarados; para hacer peticiones, declaraciones y reclamos; para hacer y firmar especificaciones, enmiendas y apelaciones; pagar todos los honorarios e instalaciones y hacer todos los pagos requeridos por la ley y retirar los mismos si es necesario; recibir todos los documentos y valores dando recibos apropiados por éstos; desistir y llenar todos los otros requisitos y, finalmente, usar, todos los medios los cuales dicho abogado/s considere convenientes para la salvaguarda de los intereses de los cesionarios, quienes por medio del presente ratifican y confirman que no tienen ni tendrán, en el futuro, ninguna otra cosa que dicho abogado/s legalmente hiciera o hiciere en sus presentes, con plenos poderes de sustitución y revocación.

Cesionaria/s

Lynda May Slack (Firmado)

LYNDA MAY SLACK

(Signatario Autorizado)

HUGO NAVARRO ALVAREZ
 (TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL)
 Dec. 1876 Minjusticia 1999

AsiraZeneca AB

Firma Illegible (Firmado)

NOTARIO PUBLICO

SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

Cedente/s

Firma Illegible (Firmado)

JOSEPH RICHARD CREEKMORE

Firma Illegible (Firmado)

NORMAN ALFRED WIGGINS

Firma Illegible (Firmado)

NOTARIO PUBLICO

SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

CERTIFICACION NOTARIAL

- (1) Yo, un Notario Público certifico que .
 (2) el día 11 de Julio del año 2000 ante
 mí personalmente comparecieron

- (3) a . quien me son
 con capacidad legal y
 re . y me son
 en . y me son
 las mis . y ratificaron

Firma Illegible (Firmado)

MARIE M. GRELOCH

NOTARIO PUBLICO DE DELAWARE

NOMBRADO EN JULIO 22 DE 1999

HUGO NAVARRO ALVAREZ
 (RADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
 Res. 1876 Minjusticia 1999

TERMINO 2 AÑOS
NOTARIO PUBLICO
SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

CERTIFICACION NOTARIAL

- Certifico que la Sra
- (4) **LYNDA MAY SLACK**
quien firmó el instrumento anterior a
nombre de
- (5) **ASTRAZENECA AB**
una compañía debidamente
organizada y legalmente existente
bajo las leyes
- (6) del Estado de Suecia
- (7) domiciliada en Suecia es(son) su
legítimo Apoderado
- (8)
de acuerdo con el nombramiento
expedido en la Ciudad de Sodertalje
- (9)
- (10) En Enero 10 del año 2000.
Por la Junta Directiva de dicha
compañía, dicho nombramiento he
visto.
- Además que dicho
individuo debidamente
autorizado el instrumento
anterior el de dicha
Compañía de dicha
posición arriba mencionada y/o
con una resolución de dicha compañía
- (11) tomada en
- (12) la Ciudad de
la cual he visto.

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjusticia 1999

Finalmente certifico que los propósitos para los cuales dicho instrumento está otorgado están dentro del alcance del objeto o actividades de dicha compañía, de acuerdo con la Ley de Incorporación

(13) expedida en la Ciudad de Estocolmo
(14) y fechada el 13 de Enero del año 2000.

(15) y/o por los Estatutos expedidos en la Ciudad de

(16) fechados
ambos los cuales he visto.

Atesto.

(17) Firmado en Macclesfield, Cheshire,

(18) Fechado en: 30 de Agosto del año 2000

Firma ilegible (Firmado)

NOTARIO PUBLICO

SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

+++++

**REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL
NORTE**

No. D631392

Fecha...1 de Septiembre del año 2000

Este documento porta

la firma/sello de

J. B. ...

actuando en la capacidad

Notario Público

Firmado por: B.J. Clark

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjusticia 1998



**Por el Secretario de Estado Principal de
Su Majestad para los Asuntos de la
Comunidad y el Extranjero**

+++++

EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia en Londres, Inglaterra bajo el Número de Certificación 09/1308 de fecha 04 de Septiembre del año 2000, Autenticación Hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Número 453166 de fecha 12 de Octubre del año 2000

(Pagados Derechos por valor de \$106 00 Dólares)

+++++

PAGINA 1

Oficina del Secretario de Estado

HUGO NAVARRO ALVÁREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 Reg. 1876 Minjusticia 1958

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, HE FIRMADO EL PRESENTE
DE MI PUÑO Y LETRA Y FIJADO MI SELLO OFICIAL DE CARGO
EN DOVER EL DECIMO SEPTIMO DIA DE JULIO DEL A D DEL
AÑO 2000, A LAS 3 46 P M

Firma ilegible (Firmado)

Edward J. Freel, Secretario de Estado

AUTENTICACIÓN 0562872

FECHA 07-17-00

200045025UCNPC

001360551

SELLO EN RELIEVE

+++++

00043207-11

**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
DEPARTAMENTO DE ESTADO**

A todos aquellos a quienes estas presentes llegaren,
Saludos

Certifico que el documento aquí anexo al presente está
bajo el Sello del Secretario de Estado del Estado(s) de Delaware, y
que tal Sello(s) merece plena fe y crédito *

En testimonio de lo cual, yo, Madeleine K
Albright, Secretaria de Estado, he causado
que se le fije el sello del
Departamento de Estado y que mi nombre
sea **EDWARD J. FREEL** y que mi nombre
Autenticación **EDWARD J. FREEL** Funcionario de
la ciudad de **DOVER** Departamento, en
Columbia, en el Distrito de
Washington, en el Distrito de
Columbia, este séptimo día de Agosto del
año 2000

Secretaria de Estado

Funcionario de Autenticaciones

**Asistente, Departamento de
Estado**

**Por los contenidos del documento anexo, el
Departamento no asume ninguna responsabilidad**

SELLO EN RELIEVE

Este certificado no es válido si se remueve o altera en cualquier forma cualquiera que sea

+++++

EN ESPAÑOL: La Legalización del Consulado de Colombia en Washington, D C , Estados Unidos de América bajo el número 2103 de fecha 7 de Agosto del año 2000, Autenticación hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Número 453167 de fecha 12 de Octubre del año 2000

(Pagado Impuesto de Timbre por valor de \$7 oo Dólares
y Derechos Consulares por Valor de \$15 oo Dólares)

+++++

**ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS
ADJUNTOS**

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE
 Res. 1876 Miraflores de la Sierra, Lima 1, Peru

Res. 1876 ML-1000
COMO NOTARIO CLAVIERO Y A
SANTAFE DE BOGOTA, NAGO BOGOTA
COPIA FOTOSTATICA COPIADA CON EL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
2000

Resolución Número 1876 del Minsu
Fecha 19 de Octubre del año 2004

31 OCT 2006
OSCAR ALARCON MUNEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

462101

LEADS TO:

CUBA FILES APACHE EX EL

DODGE AUTO OF CALIFORNIA

LAS FU 710-55-1001-8015

NO SE HANNE O
RESPUESTA BRINDADO EL EXTID
2000 OCT 310 11 32 14
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ D. C.

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado

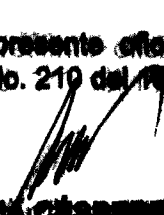
REFERENCIA:	Radicación No	00-58801
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	1352
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

• El título no define en forma breve y precisa el objeto de la invención. Este debe ubicar al lector en el sector técnico y estar acorde con la descripción y las reivindicaciones

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001


ALFONSO MENA GÓMEZ DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El presente requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

03 MAYO 2001

20027/20002

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia