

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

1

OPOSICION A:

- | | |
|---|---|
| ☒ Patente de Invención | ☐ Marca Colectiva |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad | ☐ Marca de Certificación |
| ☐ Diseño Industrial | ☐ Lema Comercial |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios | |

2

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 00 058 178
Solicitante: BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT
Apoderado: EMILIO FERRERO
Título de la nueva creación o denominación del signo:
"FORMULACIÓN DE SAL COMÚN Y MOXIFLOXACINA"
Gaceta: 519 de 29/08/2002, Página 240 – Número de Publicación 677

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR	Nombre: (2) Lafranco S.A.	IDENTIFICACION
	Dirección: (2) Diag. 107 No. 36-45	C.C. ☐ NIT ☒
	Teléfono: (2) 622.04.66	C.E. ☐ Otro ☐
	Fax: (2) 236.55.34	Número: (2) 890 301 463 -8
	Domicilio: (1) Cali (2) Bogotá, D.C.	
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar	IDENTIFICACION
	Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205	C.C. ☒ NIT ☐
	Teléfono: 621.26.31	C.E. ☐ Otro ☐
	Fax: 621.25.42	Número: 79'152.473 de Usaquén
	E-mail: jltrevesv@colomsat.net.co	TP 44655
	Domicilio: Bogotá, D.C.	

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

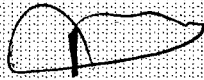
Causal: Incumplimiento de los requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los Arts. 14 (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial), 16 (una invención se considera nueva cuando no es obvia ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica) y 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia).

Justificación: Una formulación farmacéutica compuesta por clorhidrato de moxifloxacina con cloruro de sodio carece de nivel inventivo en virtud de lo revelado en la publicación PCT WO/0018386. Así mismo es conocida la existencia de formulaciones de fármacos antimicrobianos de la familia de las quinolonas, que se presentan en forma de inyectables para ser administrados en forma parenteral.

25
109

5	Comprobante de pago No.	0278956	(Oposición)	Fecha
		02-78960	(Prórroga)	Fecha
		26 nov - 2007		

6	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa
☒	Poderes, si fuere el caso
☒	Pruebas de los fundamentos de la oposición
☐	Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso
☒	Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas
☒	Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7	
	NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR
	FIRMA: 
	C.C. 79.152.473 T.P. 44655

76
40

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 00-058-178

TÍTULO SOLICITADO: "Formulación de sal común y moxifloxacin".

PUBLICACIÓN: Gaceta 519 de 29-08-2002, número de publicación 677

SOLICITANTE: Bayer Aktiengesellschaft

APODERADO: Emilio Ferrero

TRÁMITE: Presentación de Oposición

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **LAFRANCOL S.A.**, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 00-058-178 por no cumplir con lo dispuesto por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486, con base en los fundamentos que me permito exponer a continuación.

II. FUNDAMENTO DE LA OPOSICIÓN

La solicitud en curso, se refiere a una formulación acuosa que contiene clorhidrato de moxifloxacin y cloruro sódico, a la formulación para su uso como medicamento para administración parenteral, o como medicamento para la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas en hombres o animales.

2.1 La publicación PCT equivalente a la solicitud colombiana CO-00-058-178 encuentra afectada su novedad y nivel inventivo por anterioridades clase X y P

El Informe Internacional de Búsqueda practicado por la Oficina Europea de Patentes a la aplicación internacional PCT/WO01/10465, publicada en 15-02-2001, la cual reivindica prioridad sobre la aplicación alemana DE 199 37 116.4 de 06-07-99, esto es, sobre la misma prioridad de la solicitud colombiana CO-00-058-178, establece que las

H 22

reivindicaciones 1, 2 y 6 se encuentran afectadas por el documento **WO/0018386**, publicado el 06-04-00. La afectación en categoría "P" significa que el documento PCT fue publicado antes de la fecha de presentación de la solicitud internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada. Por su parte, la clasificación en categoría "X" significa que el documento tiene particular relevancia pues se considera que la invención reivindicada no puede ser considerada novedosa ni inventiva cuando el documento en cuestión se toma individualmente.

Sea lo primero recordar que el Moxifloxacino es un antimicrobiano perteneciente a la familia de las Quinolonas, cuya primera patente americana es la US 4,990,517 publicada en Febrero 5 de 1991 (presentada en Junio 30 de 1989). De igual manera, la patente americana US 5,607,942, concedida en marzo 4 de 1997, revela en detalle la estructura, proceso de síntesis y propiedades físicas de Moxifloxacino. Lo anterior para significar que esta molécula pertenece al estado de la técnica, al igual que su proceso de obtención, sus usos como antimicrobiano y sus propiedades físicas.

Con lo anterior en mente, veamos de qué manera la publicación internacional **WO/0018386** revela una composición tópica oftálmica, ótica o nasal que comprende una cantidad efectiva de MOXIFLOXACINO y una cantidad efectiva de un antiinflamatorio. El ejemplo 2, página 11 de la publicación mencionada revela la inclusión del Cloruro de Sodio en un porcentaje de 0.3% en una formulación que contiene como principio activo a MOXIFLOXACINO en un porcentaje de 0.3%, junto con otros auxiliares de formulación.

La misma publicación PCT/WO 00/18386, revela que las composiciones oftálmicas para ser formuladas deben tener un valor osmótico que sea compatible con el humor acuoso del ojo y del tejido ocular; tales valores osmóticos se encuentran generalmente en un rango de aproximadamente 200 a 400 miliosmoles por kilogramo de agua (mOsm/kg) y preferiblemente 300 mOsm/kg. Lo anterior afecta el nivel inventivo de la solicitud en curso, pues no sólo las soluciones oftálmicas deben tener una osmolaridad adecuada para poder ser administradas, sino que también las soluciones óticas, nasales y parenterales (sean para administración intravenosa -IV-, intramuscular -IM-, etc), deben presentar una osmolaridad adecuada con el fin de evitar daño de los eritrocitos o irritación de los tejidos.

Lo anterior muestra que ya existía en el estado de la técnica la posibilidad de administrar formulaciones que aunque no son de uso parenteral, sí contienen Moxifloxacino y Cloruro de sodio en porcentajes como los revelados en la solicitud colombiana. Esta es la razón por la cual la formulación revelada en la solicitud CO-00-058-178, carece de nivel inventivo en la medida en que para una persona versada en la materia y por obra de lo expuesto anteriormente, es obvia la posibilidad de utilizar una solución salina como vehículo de formulaciones que requieran para ser administradas una osmolaridad adecuada y

compatible con la vía de administración y su presencia en una formulación con clorhidrato de moxifloxacin.

2.2 La utilización del cloruro de sodio en una formulación farmacéutica para ser administrada en forma parenteral, carece de nivel inventivo.

La reivindicación 8 de la solicitud colombiana, pretende obtener privilegio de patente sobre el uso de una disolución acuosa de clorhidrato de moxifloxacin en agua con una concentración de clorhidrato de moxifloxacin de mas de 0,4% a 2,4% para la preparación de un medicamento para administración parenteral.

La utilización del cloruro de sodio es ampliamente extendida y empleada a nivel hospitalario como vehículo en soluciones de gran volumen para la infusión de fármacos o como parte de formulaciones inyectables.

Así mismo, hago notar que la posibilidad de administrar formulaciones farmacéuticas en forma parenteral, es una práctica ampliamente conocida, especialmente en el tratamiento de pacientes que no estén capacitados para la toma oral. Una infusión administrable parenteralmente se hace en forma intravenosa, subcutánea, intramuscular e intraarticular, entre otras. La forma de administración seleccionada dependerá de cada formulación; por ejemplo, una suspensión no será administrada directamente en el corriente sanguíneo por el riesgo de que las partículas insolubles bloqueen los capilares.

Lo anterior con el fin de resaltar que es común en la práctica farmacéutica, administrar un determinado volumen de una formulación en forma parenteral, con la presencia de cloruro de sodio. REMINGTON revela que uno de los fluidos más comunes para ser utilizados en formulaciones para ser administradas en forma intravenosa, es el cloruro de sodio en concentraciones de 0.45%, 0.9%, 3% y hasta 5%. Esto demuestra, sin más, que era predecible para una persona versada en química farmacéutica, establecer unos rangos casi idénticos a los revelados en una publicación ampliamente conocida en la ciencia y en la práctica farmacéutica, y por lo tanto la utilización del cloruro de sodio en esas proporciones para hacer una formulación farmacéutica que lo contiene junto con clorhidrato de moxifloxacin, carece de nivel inventivo a la luz del artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

Por último, vale la pena resaltar que existen en el mercado muchos fármacos antimicrobianos que además de encontrarse en forma de comprimidos, se presentan en forma inyectable. Para ilustración del despacho, incluimos algunos ejemplos de antimicrobianos, pertenecientes a la familia de las quinolonas que pueden ser inyectables u

H3 79

oftálmicos y que usan como vehículo o como integrante de la formulación al Cloruro de Sodio¹:

- QUINOPRON inyectable ®: Contiene Ciprofloxacina para administración intravenosa, la cual debe diluirse a razón de 1 vial ml en 100 ml de dextrosa al 5% o en **solución salina** 0.9%.
- CIPRO solución para infusión ®: Cada 100 ml contiene 0.2g Ciprofloxacina.
- FLOXSTAT inyectable: Contiene Ofloxacina (perteneciente a la familia de las Quinolonas)
- OFLOX ® oftálmico: Contiene ofloxacina al 0.3%, cloruro de benzalconio al 0.005% como preservativo, cloruro de sodio y agua purificada. Posee una osmolaridad de 300 mOsm/kg.
- LEVAQUIN inyectable ®: Cada vial de 20 ml contiene 25 mg/ml de Levofloxacina equivalente a 500 mg de levofloxacina. Las soluciones intravenosas compatibles para la preparación de una solución con este principio activo son: Solución de cloruro de sodio 0.9%; Solución de Dextrosa al 5%; Solución de cloruro de sodio 0.9% Dextrosa 5%.

Como puede observarse, son muchos los antimicrobianos que se encuentran para administración parenteral y que pertenecen al grupo de las quinolonas, por tanto, el proponer a Moxifloxacino en una solución salina para administración parenteral, carece por completo de nivel inventivo.

III. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 16 y 18 (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

IV. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de sesenta días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente.

¹ PLM. Diccionario de Especialidades farmacéuticas. Edición 27 colombiana 1999. Impresa en noviembre de 1998. Editorial PLM. S.A. Pág 388-390, 578-580, 735-738, 871-872, 965-966

H4
80**V. PRUEBAS**

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de aquellas que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, la siguiente:

5.1 Copia íntegra de la publicación PCT WO/0018386 del 06-04-00

VI. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos:

1. Certificado de existencia y representación legal de Lafrancol S.A.
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2° de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. Las mencionadas en el acápite de pruebas

VII. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. Lafrancol S.A. las recibirá en sus oficinas localizadas en la Diagonal 107 No 36-45 de Bogotá.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén
T.P. 44655 de C.S.J.

249831

PAGINA 01

FFCHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

REPUBLICA DE COLOMBIA

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A :

NOMBRE:

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

AFILIADO

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL: CR. 1 No. 46 84

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CR. 1 No. 46 84

CIUDAD: CALI

MATRICULA NRO: 005233-04

C E R T I F I C A :

NIT No. 890,301,463-8

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
Como Notario 25 (E) del Circuito de Santafé de Bogotá CERTIFICO que, previo el boteo respectivo, la presente copia coincide exactamente con el original tenido a la vista.

26 Nov 2002

PEDRO LEON CABARCAS SANTOYA
NOTARIO 25 (E)

C E R T I F I C A :

CONSTITUCION: POR ESCRITURA NRO 1434 DEL 29 DE
SEPTIEMBRE DEL AÑO 1958, NOTARIA CUARTA DE CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTUBRE DEL AÑO
1958 BAJO EL NRO 18319 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA
SOCIEDAD DENOMINADA
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

C E R T I F I C A :

REFORMAS:

ESCRITURA No	FECHA	NOTARIA	FECHA	No	INS	LIBRO
1104	30-06-1959	04 CALI	07-07-1959	19467		
2309	26-12-1959	04 CALI	29-12-1959	20089		
1725	24-07-1962	04 CALI	26-07-1962	24528		
1824	31-07-1963	04 CALI	14-08-1963	26360		
2422	25-10-1963	04 CALI	28-10-1963	26717		

FECHA: 15-DE-NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05.49 0020534419

1720	16-09-1964 04 CALI	22-09-1964 28406
101	31-01-1966 04 CALI	01-02-1966 31039
552	21-03-1968 04 CALI	01-04-1968 35711
4964	12-12-1972 04 CALI	16-01-1973 02975 IX
1956	30-05-1973 04 CALI	13-06-1973 04337 IX
4964	12-12-1972 04 CALI	28-11-1973 05994 IX
5579	12-11-1973 04 CALI	28-11-1973 05995 IX
4406	30-09-1974 04 CALI	28-11-1974 10887 IX
192	03-02-1978 04 CALI	14-02-1978 25355 IX
3479	07-09-1979 04 CALI	19-09-1979 34204 IX
4274	12-12-1984 09 CALI	19-12-1984 73088 IX
1155	21-05-1985 07 CALI	03-06-1985 76917 IX
1553	20-06-1986 07 CALI	08-07-1986 85997 IX
1458	09-06-1987 07 CALI	24-12-1987 03508 IX
7222	14-12-1988 03 CALI	19-12-1988 13847 IX
4530	04-09-1989 03 CALI	07-09-1989 21508 IX
3865	02-08-1990 03 CALI	13-08-1990 31708 IX
8305	13-12-1995 03 CALI	23-01-1996 00557 IX
4559	16-11-1999 03 CALI	26-11-1999 07911 IX

C E R T I F I C A :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES
HASTA EL 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

C E R T I F I C A :

OBJETO SOCIAL SE OCUPA EN: A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS Y FISIOLOGICOS, REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACION DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACION, IMPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACION DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAICES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAICES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD, DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

C E R T I F I C A :

249831

PAGINA 03

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

46 82

C E R T I F I C A :

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION: 1) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2) JUNTA DIRECTIVA; 3) GERENCIA GENERAL. TAMBIEN TENDRA UN REVISOR FISCAL. ADMINISTRACION: LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DE UN GERENTE, DESIGNADO POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS.

PARAGRAFO PRIMERO. SUPLENTES: EL GERENTE TENDRA TRES SUPLENTES, PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO QUE LO REEMPLAZARAN EN LOS CASOS DE FALTA TEMPORAL Y EN LAS ABSOLUTAS, MIENTRAS SE PROVEE EL CARGO.

PARAGRAFO SEGUNDO. FALTA ABSOLUTA: ENTIENDESE POR FALTA ABSOLUTA DEL GERENTE, SU MUERTE, SU RENUNCIA ACEPTADA, SU SEPARACION DEL PUESTO SIN LICENCIA Y POR MAS DE TREINTA (30) DIAS.

PARAGRAFO. EL TERCER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL ESTARA LIMITADO EN SUS FUNCIONES A COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE. COLOMBIANA (\$700.000.000.00), CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO. SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA) EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE COLOMBIANA (\$700.000.000.00), CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTIAS NECESARIOS.

FUNCIONES DEL GERENTE: A) B) EJECUTAR Y HACER CUMPLIR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZON SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICIA, ADUANALES, POSTALES, ETC. G) LLEVAR A CABO LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA. H) TENDRA LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRA CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS. EN EL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, EL GERENTE PUEDE: 1. COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GENERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. 2. ENAJENAR A CUALQUIER TITULO Y COMPRAR BIENES MUEBLES, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE

249831 PAGINA 04
FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

COMPRA Y VENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS), EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS O SOCIEDADES CIVILES Y COMERCIALES CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y SU CUANTIA, CON AMPLIAS FACULTADES QUE EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS, Y GARANTIAS NECESARIAS. CONTRATAR PRESTAMOS CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTIA, CELEBRAR EL CONTRATO COMERCIAL DE MUTUO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y COMPROMISOS RESPECTIVOS. HACER DEPOSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARES, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASI COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS, PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC.

C E R T I F I C A :

NOMBRAMIENTOS:

DOCUMENTO: ESCRITURA NRO: 1553

FECHA: 1986/07/08

ORIGEN: NOTARIA SEPTIMA DE CALI

FECHA INSCRIPCION: 1986/07/08 NRO. 85997

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 81

FECHA: 1993/09/15

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1993/09/21 NRO. 70162

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 86

FECHA: 1995/12/27

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1996/02/26 NRO. 01691

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 91

FECHA: 1999/01/04

ORIGEN: ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1999/01/07 NRO. 00099

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ESTHER VENTURA DE RENDON

C.C. 38,979,831

PRESIDENTE

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ

C.C. 17,125,100

GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL

MAURICE M. VENTURA PAULY

249831

PAGINA 05

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

C. E. 119

VICEPRESIDENTE

ESTHER VENTURA DE RENDON

C. C. 38,979,831

PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE

ROBERTO M. VENTURA CRISPINO

C. C. 9,086,003

SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE

LEONARDO GASTON DE BERNAL MORALES

C. C. 19,396,975

TERCER SUPLENTE DEL GERENTE

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 80

FECHA: 1993/03/30

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1993/09/14 NRO: 69919

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

SUPLENTES

ARTURO VELEZ GIL

DAVID VENTURA CRISPINO

C. C. 2,429,792

C. C. 14,439,023

ALVARO VISBAL NAVARRO

ALVARO VELEZ VICTORIA

C. C. 7,425,050

C. C. 14,940,176

ROBERTO S. VENTURA PAULY

MAURICE M. VENTURA PAULY

C. C. 16,697,614

C. E. 119

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 86

FECHA: 1995/12/27

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1996/02/26 NRO: 01691

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

PAGINA-506

ALFREDO LOPEZ Y CIA
REVISOR FISCAL

C-E-R-T-I-F-I-C-A :

DOCUMENTO: DCTOR PRIVADO NRO: S/N
FECHA: 1996/02/28
FECHA INSCRIPCION: 1996/03/06 NRO: 01965 LIBRO: 09

LA FIRMA ALFREDO LOPEZ Y CIA
NOMBRE A:

VIVIANA ESPINOSA ORTEGA
C.C. 31,939,154
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

ALFREDO LOPEZ CAMPO
C.C.: 8,241,912
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A T E :

CAPITAL:	NRO. DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO		
\$1,500,000,000.00	150,000,000	\$10.00
SUSCRITO		
\$903,756,830.00	90,375,683	\$10.00
PAGADO		
\$903,756,830.00	90,375,683	\$10.00

CERTIFICATE :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO 005234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN LA:
CR. 1 No. 46-84
DE CALI
Y RENOVÓ POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A T E

249831 PAGINA 07
FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO. 369809-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A
UBICADO EN LA:
CR. 1A No. 46-80
DE CALI
Y RENOVÓ POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO. 369810-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A
UBICADO EN LA:
CR. 1A No. 46-32
DE CALI
Y RENOVÓ POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

RENOVACION MATRICULA: QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE
SU MATRICULA MERCANTIL EL 31 DE MARZO DEL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O
PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO.

LOS ACTOS DE REGISTRO QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES
DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO, DENTRO
DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA
GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION
IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO,
LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ
PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

***** CONTINUA *****

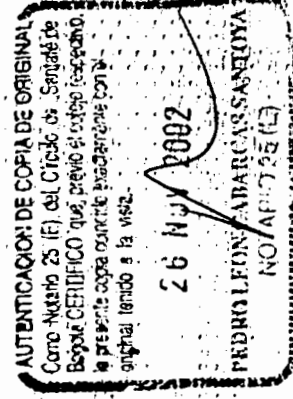
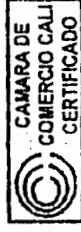
249831

PAGINA 08

FECHA 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA 15:15:05:49 0020534419

DADO EN CALI A LOS 15 DIAS DEL MES DE NOVIEMBRE
DEL AÑO 2001 HORA 15:15:05:49

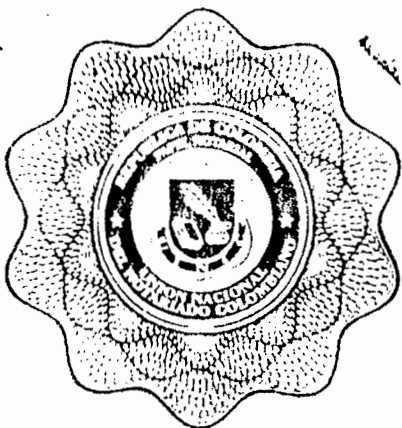
EL SECRETARIO



1658 B

AA 8567146

49 83



REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.
ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1 6 5 8
- - MIL SEISCIENTOS CINCUENTA Y OCHO - -
FECHA DE OTORGAMIENTO: CUATRO (4) DE
JULIO - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DOS (2002). -----
ACTO: -----
1.- PODER ESPECIAL.-----
OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A., con Nit. No. - - -
890.301.463-8 - - - - -
a favor de: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, con C.C.No.
79.152.473 de Usaquén - Bogotá.-----
DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTA D.C.
EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,
ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ, - - - - -
NOTARIA TREINTA Y TRES (33) - - - - -
DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA QUE
SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS:-----
COMPARECIO: JUAN MARIA RENDON, mayor de edad,
vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de
ciudadanía número 17.125.100 - - -
Expedida en Bogotá - - - - -
Y manifestó:-----
PRIMERO: Que obra en su carácter de Representante
Legal de en nombre y representación de LAFRANCOL
S.A, sociedad comercial organizada y existente
conforme a las leyes colombianas, con domicilio y
sede principal en Cali - Valle, constituida mediante
escritura pública número

Como Notario 25 (B) del Circuito de Notarios de Bogotá D.C. Hago constar que esta fotocopia coincide a una copia auténtica que he tenido a la vista.
26 NOV 2002
PEDRO LEON CABARCAS SANTANA

De la Notaría

De fecha

Reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali - Valle.-----

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE a **JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR**, mayor de edad, vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.152.473 de Usaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P.No. 446 55 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C, República de Colombia, con dirección en la carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección los derechos de propiedad industrial y de libre competencia de Lafrancol S.A., a cuyo efecto lo autorizo, par que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las el orden administrativo, contencioso, administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:-----

a.- Obtención, formulación de oberservaciones y oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de licencias de uso de esos derechos.-----

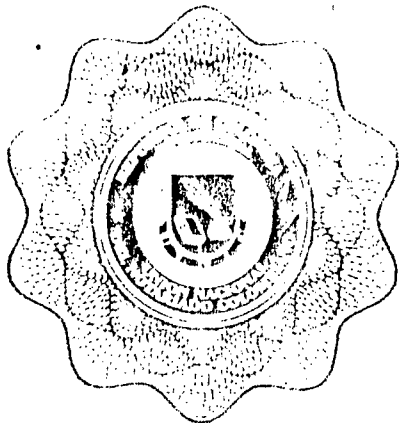
b.- Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos relacionados con estos derechos o otros de diferente naturaleza, acciones y procesos

Como Notario 25 (E) del Circuito de Santafé de Bogotá D.C. certifico que esta fotocopia coincide a una copia auténtica que he tenido a la vista.

26 NOV 2002

PEDRO LEON BARRACAS SANTONA

NOTARIO 25 (E)



10533

AA 8567152

120
86

promueva Lafrancol S.A., o se promuevan contra esta y.-----

c.- Para que en todos los asuntos arriba determinados, tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios

de la decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C. pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir contratos de cesión y de licencia, inscripción de prendas, levantamiento de prendas, inscribir derechos de retención y en general todos los asuntos que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio.-----

Manifestamos que de la veracidad de las declaraciones del contenido y autenticidad de los documentos anexos en éste instrumento público sólo respondemos los comparecientes.--

HASTA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente instrumento Público por los comparecientes y advertidos de la formalidad de su contenido, dentro del término legal, lo hallaron conforme con sus intenciones y lo aprobaron en todas sus partes y firmaron junto con la Suscrita Notaria quien da fe y lo autoriza. ----

Se utilizaron las hojas de
AA 8567146, 8567152.

Como Notario 25 (E) del Circulo de Santaró de Bogotá D.C. Hago constar que esta fotocopia es una copia auténtica del original a la vista.
26 NOV 2002
PEDRO LEONARDO ARCA
NOTARIO

9

DERECHOS NOTARIALES: \$ 49.600.00

RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001

JUAN MARIA RENDON

C.C. No. 17.125.100 de Bogotá

LAFRANCOL S.A.

Nit. No. 890.301.463-8

TEL: 622-04-66.

ACEPTO :

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 79.152.473

TEL: 621-2631

Como Notario 25 (E) del Círculo de Santafé de Bogotá D.C. Hago constar que esta fotocopia coincide a una copia auténtica que he tenido a la vista.

26 NOV 2002

PEDRO LEON CARRASQUINO
NOTARIO

DIANA BEATRIZ LOPEZ

DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

n.c.a.

Es segunda COPIA (FOTOCOPIA)

tomada de su original que se expide conforme al

Artículo 79 del Decreto 960 de 1970 en 06

hojas útiles con destino a Jose Luis Reyes

Villamizar Dpto. 1772/79

Santafé de Bogotá D.C. 05 JUL. 2002

Qui Amun



124
87

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 31/00	A2	(11) International Publication Number: WO 00/18386 (43) International Publication Date: 6 April 2000 (06.04.00)
(21) International Application Number: PCT/US99/22622 (22) International Filing Date: 29 September 1999 (29.09.99) (30) Priority Data: 60/102,504 30 September 1998 (30.09.98) US 60/102,506 30 September 1998 (30.09.98) US (71) Applicant (for all designated States except US): ALCON LABORATORIES, INC. [US/US]; 6201 South Freeway, Mail Code Q-148, Fort Worth, TX 76134-2099 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): CAGLE, Gerald [US/US]; No. 6309 Greenway, Fort Worth, TX 76116 (US). AB- SHIRE, Robert, L. [US/US]; 3001 Gunnison Trail, Fort Worth, TX 76116 (US). STROMAN, David, W. [US/US]; 2603 Waterford, Irving, TX 75063 (US). YANNI, John, M. [US/US]; 2821 Donnybrook Drive, Burleson, TX 76028 (US). (74) Agents: BROWN, Gregg, C. et al.; Alcon Laboratories, Inc., R & D Counsel, Mail Code Q-148, 6201 South Freeway, Fort Worth, TX 76134-2099 (US).		(81) Designated States: AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, TR, US, ZA, European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published <i>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i>
(54) Title: ANTIBIOTIC COMPOSITIONS FOR TREATMENT OF THE EYE, EAR AND NOSE (57) Abstract Ophthalmic, otic and nasal compositions containing a new class of antibiotics (e.g., moxifloxacin) are disclosed. The compositions preferably also contain one or more anti-inflammatory agents. The compositions may be utilized to treat ophthalmic, otic and nasal conditions by topically applying the compositions to the affected tissues.		

122
88

5

**ANTIBIOTIC COMPOSITIONS FOR
TREATMENT OF THE EYE, EAR AND NOSE**

Background of the Invention

10 The present invention is directed to the provision of topical antibiotic pharmaceutical compositions for the treatment of ophthalmic, otic and nasal infections, particularly bacterial infections, and to methods of treating ophthalmic, otic and nasal infections by applying those compositions to the affected tissues. The compositions and methods of the invention are based on the use of a new class of antibiotics. The

15 compositions of the present invention may also contain one or more anti-inflammatory agents.

 The use of quinolone antibiotics to treat infections represents the current state of the art in the field of ophthalmic pharmaceutical compositions and methods of treatment.

20 For example, a topical ophthalmic composition containing the quinolone ciprofloxacin is marketed by Alcon Laboratories, Inc. under the name CILOXAN™ (Ciprofloxacin 0.3%) Ophthalmic Solution. The following quinolones have also been utilized in ophthalmic antibiotic compositions:

<u>Quinolone</u>	<u>Product</u>	<u>Manufacturer</u>
Ofloxacin	OCUFLOX™	Allergan
Norfloxacin	CHIBROXIN™	Merck
Lomefloxacin	LOMEFLOX™	Senju

25 The foregoing quinolone antibiotic compositions are generally effective in treating ophthalmic infections, and have distinct advantages over prior ophthalmic antibiotic compositions, particularly those having relatively limited spectrums of antimicrobial activity, such as: neomycin, polymyxin B, gentamicin and tobramycin,

123
89

which are primarily useful against gram negative pathogens; and bacitracin, gramicidin, and erythromycin, which are primarily active against gram positive pathogens. However, despite the general efficacy of the ophthalmic quinolone therapies currently available, there is a need for improved compositions and methods of treatment based on the use of antibiotics that are more effective than existing antibiotics against key ophthalmic pathogens, and less prone to the development of resistance by those pathogens.

There is an even greater need for effective topical compositions and methods for treating otic and nasal infections, particularly bacterial infections. The use of oral antibiotics to treat otic infections in children has limited efficacy, and creates a serious risk of pathogen resistance to the orally administered antibiotics.

Ophthalmic, otic and nasal infections are frequently accompanied by inflammation of the infected ophthalmic, otic and nasal tissues and perhaps even surrounding tissues. Similarly, ophthalmic, otic and nasal surgical procedures that create a risk of microbial infections frequently also cause inflammation of the affected tissues. Thus, there is also a need for ophthalmic, otic and nasal pharmaceutical compositions that combine the anti-infective activity of one or more antibiotics with the anti-inflammatory activity of one or more steroid or non-steroid agents in a single composition.

Summary of the Invention

The invention is based on the use of a potent new class of antibiotics to treat ophthalmic, otic and nasal infections, as well as the prophylactic use of these antibiotics following surgery or other trauma to ophthalmic, otic or nasal tissues. The compositions of the present invention may also be administered to the affected tissues during ophthalmic, otic or nasal surgical procedures to prevent or alleviate post-surgical infection.

The compositions preferably also contain one or more anti-inflammatory agents to treat inflammation associated with infections of ophthalmic, otic or nasal tissues. The

124
90

anti-inflammatory component of the compositions is also useful in treating inflammation associated with physical trauma to ophthalmic, otic or nasal tissues, including inflammation resulting from surgical procedures. The compositions of the present invention are therefore particularly useful in treating inflammation associated with

5 trauma to ophthalmic, otic or nasal tissues wherein there is either an infection or a risk of an infection resulting from the trauma.

Examples of ophthalmic conditions that may be treated with the compositions of the present invention include conjunctivitis, keratitis, blepharitis, dacryocystitis,

10 hordeolum and corneal ulcers. The compositions of the invention may also be used prophylactically in connection with various ophthalmic surgical procedures that create a risk of infection.

Examples of otic conditions that may be treated with the compositions of the present invention include otitis externa and otitis media. With respect to the treatment of

15 otitis media, the compositions of the present invention are primarily useful in cases where the tympanic membrane has ruptured or tympanostomy tubes have been implanted. The compositions may also be used to treat infections associated with otic surgical procedures, such as tympanostomy, or to prevent such infections.

20

The compositions of the present invention are specially formulated for topical application to ophthalmic, otic and nasal tissues. The compositions are preferably sterile, and have physical properties (e.g., osmolality and pH) that are specially suited for application to ophthalmic, otic and nasal tissues, including tissues that have been

25 compromised as the result of preexisting disease, trauma, surgery or other physical conditions.

wherein:

Y is O or CH₂;

5 R³ is C₂-C₅ alkoxy, CH₂-CO-C₆H₅, CH₂CH₂CO₂R', R'O₂C-CH=C-CO₂R',
CH=CH-CO₂R' or CH₂CH₂-CN,

wherein:

10 R' is H or C₁ to C₃ alkyl;

R⁴ is H, C₁ to C₃ alkyl, C₂-C₅ alkoxy, CH₂-CO-C₆H₅, CH₂CH₂CO₂R',
R'O₂C-CH=C-CO₂R', CH=CH-CO₂R', CH₂CH₂-CN or 5-methyl-2-oxo-
1,3-dioxol-4-yl-methyl,

15

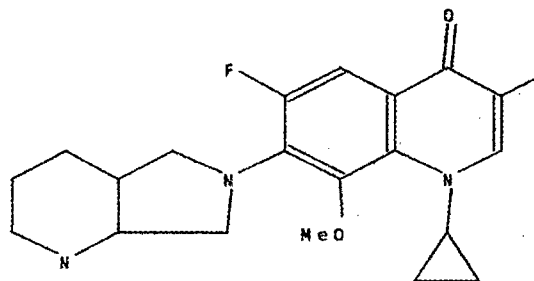
wherein:

R' is H or C₁ to C₃ alkyl; and

20 their pharmaceutically useful hydrates and salts.

The compound Moxifloxacin is most preferred. Moxifloxacin has the following
structure:

25



35

Further details regarding the structure, preparation, and physical properties of
Moxifloxacin and other compounds of formula (I) are provided in United States Patent
No. 5,607,942.

The concentrations of the antibiotics of formula (I) in the compositions of the
present invention will vary depending on the intended use of the compositions (e.g.,
treatment of existing infections or prevention of post-surgical infections), and the relative

antimicrobial activity of the specific antibiotic selected. The antimicrobial activity of antibiotics is generally expressed as the minimum concentration required to inhibit the growth of a specified pathogen. This concentration is also referred to as the "minimum inhibitory concentration" or "MIC". The term "MIC90" refers to the minimum concentration of antibiotic required to inhibit the growth of ninety percent (90%) of the strains of a species. The concentration of an antibiotic required to totally kill a specified bacteria is referred to as the "minimum bactericidal concentration" or "MBC". The minimum inhibitory concentration of Moxifloxacin for several bacteria commonly associated with ophthalmic, otic and nasal infections are provided in the following table:

10

	<u>Microorganism</u>	<u>MIC₉₀</u>
	S. aureus/methicillin sensitive	0.13
	S. aureus/methicillin resistant	4.0
15	S. aureus/quinolone resistant	4.0
	S. epidermidis/methicillin sensitive	0.25
	S. epidermidis/methicillin resistant	4.0
	S. pneumoniae/penicillin sensitive	0.25
	S. pneumoniae/penicillin resistant	0.25
20	P. aeruginosa	8.0
	H. influenzae/ β -lactamase positive	0.06
	H influenzae/ β lactamase negative	0.06

All of the foregoing concentrations are expressed as micrograms per milliliter ("mcg/ml").

25

12
93

The appropriate antibiotic concentration for ophthalmic compositions will generally be an amount of one or more antibiotics of formula (I) sufficient to provide a concentration in the aqueous humor and lacrimal fluid of the eye equal to or greater than the MIC90 level for the selected antibiotic(s), relative to gram-negative and gram-positive organisms commonly associated with ophthalmic infections. The appropriate concentration for otic and nasal compositions will generally be an amount of one or more antibiotics of formula (I) sufficient to provide a concentration in the infected tissues equal to or greater than the MIC90 level for the selected antibiotic(s), relative to gram-negative and gram-positive organisms commonly associated with otic or nasal infections.

Such amounts are referred to herein as "an antimicrobial effective amount". The compositions of the present invention will typically contain one or more compounds of formula (I) in a concentration of from about 0.1 to about 1.0 percent by weight ("wt. %") of the compositions.

The compositions of the present invention may also contain one or more anti-inflammatory agents. The anti-inflammatory agents utilized in the present invention are broadly classified as steroidal or non-steroidal. The preferred steroidal anti-inflammatory agents are glucocorticoids.

The preferred glucocorticoids for ophthalmic and otic use include dexamethasone, loteprednol, rimexolone, prednisolone, fluorometholone, and hydrocortisone. The preferred glucocorticoids for nasal use include mometasone, fluticasone, beclomethasone, flunisolide, triamcinolone and budesonide.

The dexamethasone derivatives described in U.S. Patent No. 5,223,493 (Boltralik) are also preferred steroidal anti-inflammatory agents, particularly with respect to compositions for treating ophthalmic inflammation. The following compounds are especially preferred:

128
Q4

The concentrations of the anti-inflammatory agents contained in the compositions of the present invention will vary based on the agent or agents selected and the type of inflammation being treated. The concentrations will be sufficient to reduce inflammation in the targeted ophthalmic, otic or nasal tissues following topical application of the compositions to those tissues. Such an amount is referred to herein as "an anti-inflammatory effective amount". The compositions of the present invention will typically contain one or more anti-inflammatory agents in an amount of from about 0.01 to about 1.0 wt.%. 5

The compositions are typically administered to the affected ophthalmic, otic or nasal tissues by topically applying one to four drops of a sterile solution or suspension, or a comparable amount of an ointment, gel or other solid or semisolid composition, one to four times per day. However, the compositions may also be formulated as irrigating solutions that are applied to the affected ophthalmic, otic or nasal tissues during surgical procedures. 10

15

The ophthalmic, otic and nasal compositions of the present invention will contain one or more compounds of formula (I) and preferably one or more anti-inflammatory agents, in pharmaceutically acceptable vehicles. The compositions will typically have a pH in the range of 4.5 to 8.0. The ophthalmic compositions must also be formulated to have osmotic values that are compatible with the aqueous humor of the eye and ophthalmic tissues. Such osmotic values will generally be in the range of from about 200 to about 400 milliosmoles per kilogram of water ("mOsm/kg"), but will preferably be about 300 mOsm/kg. 20

25

Ophthalmic, otic and nasal pharmaceutical products are typically packaged in multidose form. Preservatives are thus required to prevent microbial contamination during use. Suitable preservatives include: polyquaternium-1, benzalkonium chloride, thimerosal, chlorobutanol, methyl paraben, propyl paraben, phenylethyl alcohol, edetate disodium, sorbic acid, or other agents known to those skilled in the art. The use of polyquaternium-1 as the antimicrobial preservative is preferred. Typically such preservatives are employed at a level of from 0.001% to 1.0% by weight. 30