

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



01 40781 0

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 01040781 00000000
Fecha (G3): 2001-05-22 16:23:25
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTE
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 30

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención ✓		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. ✓ Dirección: Via Palermo, 26/A Parma, Italia ✓ Teléfono: Fax: E. Mail: Domicilio: Parma, Italia ✓	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO _____	
3) REPRESENTANTE APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN ✓ Dirección: Carrera 11 N°. 83-43 Of. 404 Santafé de Bogotá D.C. ✓ Teléfono: 6350835 Fax: 6350824 E. Mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ	
4) INVENTOR (ES)	Nombre: 1) Lewis David ✓ 2) Ganderton David 3) Meakin Brian 4) Brambilla Gaetano 5) Ferraris Alessandra Dirección: Todos los anteriores: Via Palermo, 26/A Parma, Italia Domicilio: Parma, Italia ✓	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO _____	
5) Título (54) FORMULACIONES FARMACÉUTICAS EN SOLUCIÓN ESTABLE PARA INHALADORES PRESURIZADOS CON MEDICIÓN DE DOSIS ✓			
6) Clasificación Internacional (51) A61K9/12			
7) PRIORIDAD	33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐		Mayo 22, 2000 ✓	PCT/EP00/04635
8) Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los: 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐			
9) Comprobante de pago N°. 1-24,528 Fecha: Abril 18 de 2.001 1-24,532 Abril 18 de 2.001			



2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 24,528
FECHA : ABRIL 18 DE 2001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01046741 60000000 Folios: 30
Fecha (REC): 2001-05-22 16:23:25
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3145892	18/04/2001	1,369,920.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
		TOTAL :	\$ 356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 24,532
FECHA : ABRIL 18 DE 2001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01040781 03000000 Folios: 30
Fecha (RF): 2001-05-22 16:23:25
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: EC20 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE NODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3145892	18/04/2001	1,369,920.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SOM: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

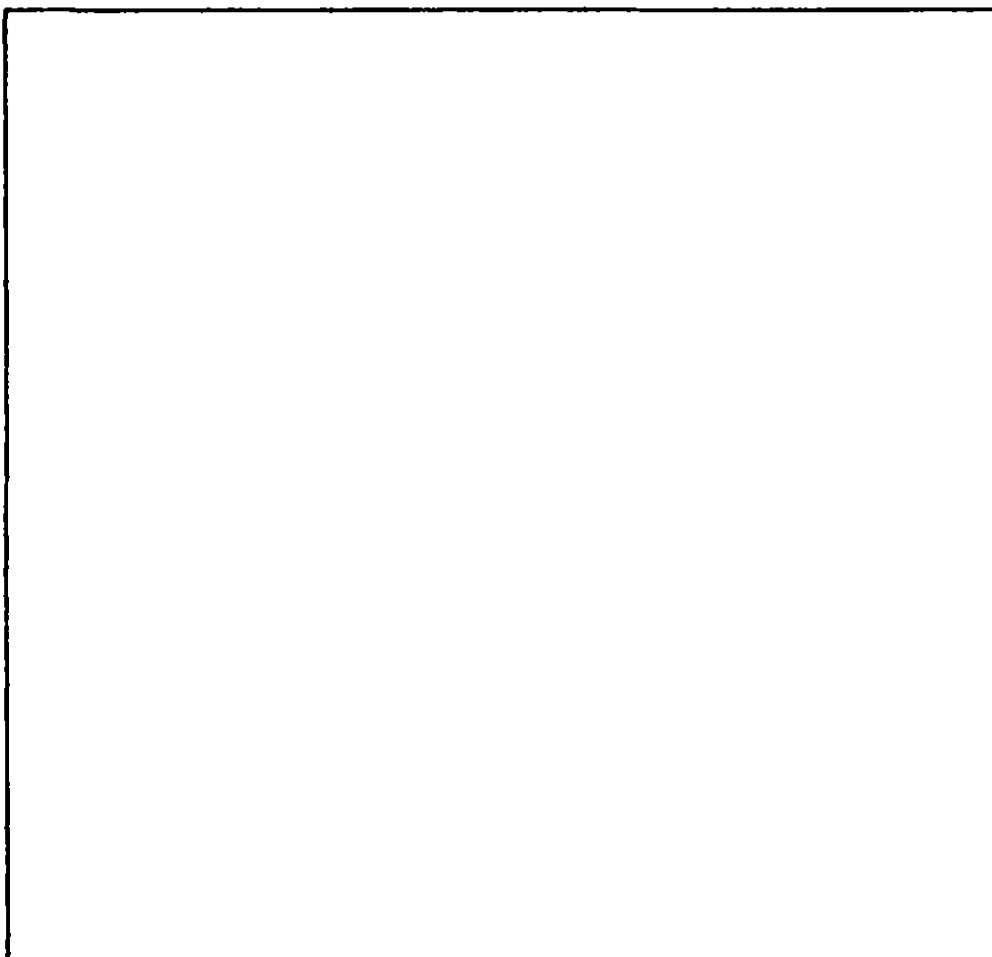
Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y /o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12)

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA



C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

5

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS EN SOLUCIÓN ESTABLE PARA INHALADORES PRESURIZADOS CON MEDICIÓN DE DOSIS

La invención se refiere a una solución farmacéutica estable para usar con inhaladores presurizados con medición de dosis (MDIs) apropiados para la administración de aerosoles. En particular, la invención se refiere a una solución para usar con inhaladores presurizados con medición de dosis (MDIs), apropiada para la administración de aerosoles que contienen β_2 -agonistas y estables a temperatura ambiente para una vida útil en escaparaté farmacéuticamente aceptable.

Los inhaladores presurizados con medición de dosis son dispositivos bien conocidos para administrar productos farmacéuticos por inhalación al tracto respiratorio.

Las drogas comúnmente entregadas por inhalación incluyen broncodilatadores como β_2 -agonistas y anticolinérgicos, corticosteroides, antileucotrienos, antialérgicos y otros materiales que se pueden administrar eficientemente por inhalación, aumentando de esa manera el índice terapéutico y reduciendo los efectos secundarios del material ingrediente activo.

MDI utiliza un propelente para expeler las gotitas que contienen el producto farmacéutico hacia el tracto respiratorio en forma de un aerosol. Las formulaciones para la administración de aerosoles por medio de MDIs pueden ser soluciones o suspensiones. Las formulaciones en solución ofrecen la ventaja de ser homogéneas con el ingrediente activo y los excipientes se disuelven completamente en el vehículo propelente o su mezcla con cosolventes apropiados como por ejemplo etanol. Las formulaciones en solución también obvian los problemas de estabilidad física que se asocian a las formulaciones en suspensión asegurando de esa manera una administración con una uniformidad de dosaje más consistente.

Durante muchos años los propelentes preferidos utilizados en aerosoles para uso farmacéutico fueron un grupo de clorofluorocarbonos que comúnmente se llaman Freones o CFCs, como por ejemplo CCl_3F (Freon 11 o CFC-11), CCl_2F_2



(Freon 12 o CFC-12), y $\text{CClF}_2\text{--CClF}_2$ (Freon 114 o CFC-114).

Recientemente, se encontró relación entre los propelentes clorofluorocarbono (CFC) como por ejemplo Freon 11 y Freon 12 y la destrucción de la capa de ozono y su producción está siendo discontinuada por etapas.

Los hidrofluoroalcanos [(HFAs) conocidos también como hidro-fluoro-carbonos (HFCs)] no contienen cloro y se consideran menos destructivos para el ozono y se proponen para sustituir a los CFCs.

Los HFAs y en particular 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) fueron reconocidos como los mejores candidatos para propelentes sin CFC y se han revelado varias formulaciones medicinales en aerosol usando dichos sistemas propelentes HFA.

Debido a la mayor polaridad de los propelentes HFAs, en particular de HFA 134a (constante dieléctrica $D > 9,5$), con respecto a los vehículos CFC ($D < 2,3$), las formulaciones en solución de HFA pueden sufrir en mayor grado de problemas de estabilidad química con respecto a las correspondientes formulaciones en CFC.

La preparación de formulaciones en solución estable de HFA es aún más crítica cuando se hallan involucrados broncodilatadores β_2 -agonistas pertenecientes a la clase de los derivados fenilalquilamino; dichas drogas, como el formoterol y el salbutamol (albuterol), pueden sufrir problemas inherentes de estabilidad química debido a su susceptibilidad a condiciones oxidantes; además, en vista de la presencia de algunos grupos funcionales como formamida, una mayor polaridad del vehículo puede acelerar la velocidad de las reacciones de solvólisis.

Con respecto al formoterol, la formulación en solución de CFC actualmente comercializada (Foradil®) muestra por cierto una vida útil en escaparate limitada, es decir 12 meses a temperatura de heladera, $4 \pm 2^\circ\text{C}$, y solamente 3 meses a temperatura ambiente.

Con respecto al salbutamol, no hay actualmente en el mercado ninguna formulación como Solución en HFA para la administración de aerosoles.

Tomando en consideración de problemas bosquejados, sería altamente

2

ventajoso proporcionar una formulación en forma de solución en HFA para administrar mediante MDIs dirigida a proporcionar dosis farmacéuticas de β_2 -agonistas caracterizadas por una vida útil en escape adecuada.

OBJETO DE LA INVENCION

Un objeto de la invención consiste en proporcionar una formulación en forma de solución en HFA para administrar mediante MDIs para proporcionar dosis farmacéuticas de β_2 -agonistas en el tracto respiratorio inferior de pacientes que sufren de enfermedades pulmonares como por ejemplo asma, caracterizada por una vida útil en escape adecuada. En particular, un objeto de la invención consiste en proporcionar una formulación en forma de solución en HFA para administrar mediante MDIs, para proporcionar dosis farmacéuticas de formoterol con una mayor vida útil en escape que la de la formulación actualmente en el mercado.

De acuerdo con la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un β_2 -agonista perteneciente a la clase de derivados fenilalquilamino en una solución de un propelente HFA licuado, un cosolvente seleccionado de entre alcoholes farmacéuticamente aceptables, solución cuyo pH aparente se ha ajustado a entre 2,5 y 5,0 por adición de pequeñas cantidades de un ácido mineral. La composición de la invención debe hallarse contenida en un MDI presurizado que tiene parte o todas sus superficies metálicas internas hechas de acero inoxidable, aluminio anodizado o recubiertas con un recubrimiento orgánico inerte.

De hecho, se ha encontrado que, en el caso de ciertos ingredientes activos como por ejemplo β_2 -agonistas, su estabilidad química en formulaciones en solución de HFA se podrían mejorar mucho mediante una selección correcta y combinada de la clase de envases tanto como del rango del pH aparente. El atributo de "aparente" se utiliza debido a que el pH es por cierto característico de líquidos acuosos, donde el agua es el componente predominante (Fracción Molar > 0,95). En solventes relativamente apróticos, como los vehículos HFA-etanol utilizados en dichos estudios, los protones no se encuentran hidratados; su

coeficientes de actividad difieren significativamente de los mismos en solución acuosa. Aunque se aplica la ecuación de Nernst respecto de EMF y el pHímetro con sistema de electrodo vidrio generará una salida variable del orden del milivoltios de acuerdo con la concentración de protones y la polaridad del vehículo, la lectura del pHímetro no es un valor verdadero del pH. La lectura del medidor representa un pH aparente o función de acidez (pH').

Cuando el ingrediente activo se tituló con un ácido fuerte en un sistema modelo de vehículo disponible comercialmente (HFA 43-10MEE, Vertrel XF, Dupont), el perfil de la pH' muestra un valle negativo hasta aproximadamente $\text{pH}'=5,5$; de allí en adelante, la función de acidez cae en forma abrupta. Sorprendentemente las correspondientes Formulaciones en HFA se tomaron mucho más estables por debajo de la $\text{pH}'=5,5$.

Por otro lado, el uso de envases inertes permite evitar la infiltración de iones metálicos o alcalinos como consecuencia de la acción del ácido contenido en la formulación sobre las paredes interiores de la envases. A su vez, iones metálicos como Al^{3+} o de metales alcalinos que derivan respectivamente de los envases convencionales de aluminio o vidrio podrían catalizar oxidaciones por radicales u otras reacciones químicas del ingrediente activo que originan la formación de productos de degradación.

De acuerdo con una forma de realización en particular de la invención también se proporciona una composición farmacéutica que además contiene un componente de baja volatilidad de tal forma de, aumentar al mismo tiempo el diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) de las partículas del aerosol al accionar el inhalador como se explica a continuación, mejorando además la estabilidad de la formulación. De hecho, el agregado de un componente de baja volatilidad con una polaridad reducida con respecto al cosolvente como por ejemplo un éster puede permitir reducir tanto la cantidad de ácido que se debe agregar para ajustar el pH y disminuir la polaridad del medio limitando de esa manera la posible absorción de agua del ambiente. En el caso de ingredientes activos como por ejemplo formoterol, se sabe bien que la última (por ejemplo la humedad) podría ser



perjudicial para la estabilidad del ingrediente activo durante el almacenamiento. Por lo tanto, también se proporciona un MDI presurizado para administrar dosis farmacéuticas, que consiste en un envase de aluminio anodizado llenado con una composición farmacéutica que consiste en una solución en HFA 134a de fumarato de formoterol como propelente que a la vez contiene 12% p/p de etanol como cosolvente y 1,0% p/p de miristato de isopropilo como componente de baja volatilidad, con el pH aparente de dicha solución ajustado a entre 3,0 y 3,5 por adición de pequeñas cantidades de ácido clorhídrico. La expresión '% p/p' significa el porcentaje en peso del componente en respecto al peso total de la composición.

Se podría predecir que la vida útil en escaparate de la formulación que se pone en el dispositivo de la invención sería mayor que dos años a temperatura de heladera (4–10°C) y tres meses a temperatura ambiente.

Una persona suficientemente experimentada en el arte puede aplicar fácilmente la descripción de la presente invención a la preparación de formulaciones en solución de HFA que contienen otros ingredientes activos que poseen grupos funcionales, sensibles a reacciones de hidrólisis y/o de oxidación, como por ejemplo, respectivamente formamida y catecol.

En WO 97/47286, EP 513127, EP 504112, WO 93/11747, WO 94/21228, WO 94/21229, WO 96/18384, WO 96/19198, WO 96/19968, WO 98/05302, WO 98/34595 y WO 00/07567 se revelan formulaciones en HFA en forma de suspensiones en que se dan como ejemplos y/o reivindican β_2 -agonistas como por ejemplo formoterol y salbutamol.

WO 99/65464 se refiere a formulaciones en HFA que contienen dos o más ingredientes activos de los cuales por lo menos uno se encuentra en suspensión. Las formulaciones preferidas comprenden sulfato de salbutamol en suspensión.

En WO 98/34596, el Postulante describe composiciones en solución para usar en un inhalador en aerosol, que comprende un material activo, un propelente que contiene un hidrofluoroalcano (HFA), un cosolvente y que además comprende un componente de baja volatilidad para aumentar el diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) de las partículas del aerosol al accionar el inhalador. Dicha

solicitud no se refiere al problema técnico de la estabilidad química del ingrediente activo sino que más bien se refiere a la entrega de la droga a los pulmones.

En la Solicitud Internacional N° PCT/EP99/09002 presentada el 23/11/99 el Postulante revela MDIs presurizados para dispensar una solución de un ingrediente activo en un propelente de hidrofluorocarburo, un cosolvente y opcionalmente un componente de baja volatilidad caracterizado porque parte o todas las superficies internas de dichos inhaladores son de acero inoxidable, aluminio anodizado o se hallan recubiertas con un recubrimiento orgánico inerte. Los ejemplos se refieren solamente a esteroides y agentes anticolinérgicos y no se prevén soluciones acidificadas. Como se demuestra en el Ejemplo 1 de la presente Solicitud, el uso de envases recubiertos, aún en presencia de un ácido orgánico, no es suficiente para proporcionar formulaciones en solución estable de un derivado fenilalquilamino como por ejemplo salbutamol.

En EP 673240 se propone el uso de ácidos como estabilizadores para impedir la degradación química del ingrediente activo en aerosoles de formulaciones en solución que comprenden HFAs. La mayor parte de los ejemplos se relacionan con un bromuro de ipratropio, una droga anticolinérgica y solamente se presenta un ejemplo de un β_2 -agonista, es decir fenoterol. No se proporcionan formulaciones como ejemplos para el salbutamol. A partir de los datos informados en el Ejemplo 1 de la presente solicitud, es evidente que de ninguna manera se puede estabilizar el salbutamol por adición de ácidos orgánicos aún cuando se almacena en envases recubiertos. Además, aparte del bromuro de ipratropio, en EP 673240 no se da orientación con respecto a la cantidad de ácido que se debe agregar para estabilizar los medicamentos sin comprometer la estabilidad de toda la composición del envase. La única alusión se puede encontrar en la página 5, líneas 15 a 16 donde dice que se debería agregar una cantidad de un ácido orgánico para obtener un valor de pH entre 1 y 7, un rango muy amplio y genérico.

WO 98/34596 se refiere a formulaciones en solución que contienen un propelente y un polímero fisiológicamente aceptable que podrían contribuir a tanto a la solubilización y como a la estabilidad de los ingredientes activos.

WO 00/06121 se refiere a mezclas propelentes para aerosol de monóxido de dinitrógeno y un hidrofluoroalcano para la preparación de aerosoles de suspensiones y soluciones. El uso de monóxido de dinitrógeno puede mejorar la estabilidad ante el almacenamiento de ingredientes activos sensibles a la oxidación. En cuanto a β_2 -agonista como por ejemplo sulfato de levosalbutamol, fumarato de formoterol y xinafoato de salmeterol, solamente se informan ejemplos que se refieren a suspensiones.

WO 99/65460 reivindica MDIs presurizados que contienen formulaciones estables de una droga β -agonista en suspensión o solución. Los ejemplos se refieren a soluciones de fumarato de formoterol que contienen un propelente HFA y etanol como cosolvente, llenados en envases convencionales de aluminio o vidrio recubiertos de plástico.

Las muestras almacenadas bajo condiciones aceleradas (40°C, 75% humedad relativa ambiente) durante un período de tiempo muy corto, un mes, mostraron una pérdida de droga de aproximadamente un 10%. De acuerdo con los lineamientos farmacéuticos sobre estabilidad, una pérdida de ingrediente activo del 10% no alcanza los criterios de aceptación. Además, como es evidente a partir de los datos informados en el Ejemplo 2 de la presente solicitud, siguiente la descripción de WO 99/65460 no se pueden proporcionar formulaciones de formoterol estables en solución. El Postulante ha demostrado por cierto que la presencia de componentes de baja volatilidad no afecta sustancialmente la estabilidad química de la composiciones. En algunos casos, los mismos aún podrían mejorarla.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para llenar un inhalador en aerosol con una composición de la invención, dicho método comprende:

- (a) Preparación de una solución de uno o más ingredientes activos en uno o más cosolventes que opcionalmente contienen una cantidad apropiada de un componente de baja volatilidad.
- (b) Llenar del dispositivo con dicha solución.

12

- (c) Agregar a cantidad determinada de un ácido mineral fuerte.
- (d) Agregar un propelente que contiene un hidrofluoroalcano (HFA).
- (e) Fijar válvulas una presión y llenar con gas.

Los ingredientes activos que se pueden utilizar en las composiciones en aerosol de la invención son agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta y prolongada como por ejemplo salbutamol, formoterol, salmeterol, TA 2005, sales de los mismos y sus combinaciones con esteroides como por ejemplo dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida y su epímero 22R. Se pueden usar ventajosamente otras drogas del tipo amino que poseen grupos funcionales sensibles a reacciones de hidrólisis y/o de oxidación.

Preferiblemente la composición estará contenida en envases de aluminio anodizado. También se puede utilizar un dispositivo recubierto apropiado.

Preferiblemente se pueden utilizar válvulas medidoras equipadas con juntas hechas de gomas a base de cloropreno para reducir el ingreso de humedad que, como se mencionó anteriormente, puede afectar en forma adversa la estabilidad de la droga durante el almacenamiento. Opcionalmente, se puede conseguir protección adicional empaquetando el producto en un sobre sellado de aluminio.

El propelente de hidrofluorocarburo se selecciona preferiblemente de entre el grupo de HFA 134a, HFA 227 y mezclas de los mismos.

El cosolvente es usualmente un alcohol, preferiblemente etanol.

El componente de baja volatilidad, cuando se halle presente, tiene una presión de vapor a 25°C inferior a 0,1kPa, preferiblemente inferior a 0,05kPa. Se podría seleccionar de entre el grupo de los glicoles, en particular propilenglicol, polietilenglicol y glicerol, ésteres, por ejemplo palmitato de ascorbilo, miristato de isopropilo y ésteres de tocoferol.

La composiciones de la invención pueden contener entre 0,2 y 10% p/p de dicho componente de baja volatilidad, preferiblemente entre 0,5 y 2,0% p/p.

Los componentes de baja volatilidad preferidos son propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y ésteres.

La función del componente de baja volatilidad es modular el MMAD de las

partículas del aerosol y preferiblemente mejorar además la estabilidad de la formulación. Con respecto al último aspecto, se prefiere en particular el uso de miristato de isopropilo.

El rango del pH aparente se halla comprendido ventajosamente entre 2,5 y 5,0, preferiblemente entre 3,0 y 4,5, aún más preferiblemente entre 3,0 y 3,5. Para ajustar el pH aparente, se utilizan preferiblemente ácidos minerales fuertes como por ejemplo clorhídrico, nítrico o fosfórico.

La cantidad de ácido que se debe agregar para alcanzar el pH aparente deseado estará predeterminada por el vehículo modelo informado anteriormente y dependerá del tipo y concentración del ingrediente activo. En el caso del formoterol, se debería agregar preferiblemente una cantidad comprendido entre 3 y 3,5µl de ácido clorhídrico 1,0M.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1

Estabilidad de la solución de salbutamol (100µg/dosis)–HFA 134a como tal y en presencia de diferentes ácidos orgánicos.

Se almacenaron composiciones con 24mg de salbutamol (100µg/dosis), 10–20% (p/p) de etanol en HFA 134^a, en envases de 12ml laqueados con resina epoxi–fenólica, con o sin adición de diferentes ácidos orgánicos a 40–50°C.

en la Tabla 1 se informan los resultados en términos de estabilidad expresada como porcentaje de droga remanente, determinados por HPLC.

Tabla 1

% SALBUTAMOL		
Ácido	t=42días	t=1,5 meses a 4°C
Ninguno	69%	–
Oleico	69–70%	-
Xinafoico	70%	-
Clítrico (0,41 p/p)	–	40,0
Clítrico (0,02 p/p)	–	55,1

VA

30% Ácido acético (0,4% p/p)	–	49,6
30% Ácido acético (0,14% p/p)	–	73,8

Los resultados muestran que el agregado de ácidos orgánicos no mejora la estabilidad del salbutamol aún cuando se utilizan envases recubiertos.

Ejemplo 2

Estabilidad de composiciones de formoterol (12µg/100µl) –HFA 134a en envases laqueados con resina epoxi–fenólica.

Se prepararon formulaciones en solución disolviendo 1,44mg de fumarato de formoterol en HFA 134a que a su vez contiene 15% p/p de etanol y 1,3% p/p de glicerol. Los pMDIs se almacenaron en posición vertical sobre el rango de 4–50°C durante hasta 28 días. Se determinó el contenido de formoterol por HPLC y se calcularon las concentraciones residuales porcentuales con respecto a la dosis nominal de 12µg/aplicación. La concentración residual porcentual de formoterol se informa en la Tabla 2. Se utilizaron Parámetros de Arrhenius derivados para estimar las constantes de velocidad a temperatura ambiente (18–25°) y de soluciones almacenadas en una heladera doméstica (4–10°); dichas constantes de velocidad se utilizaron para calcular predicción de vida útil en escaparate para 5% y 10% de degradación de formoterol (Tabla 3).

Los datos calculados de vida útil en escaparate de la Tabla 3 indican que el formoterol no es estable en este vehículo HFA 134a–etanol–glicerol.

Tabla 2: Degradación

Soluciones pMDI (12µg/100µl)

Vehículo: HFA 134a con 1,3% p/p de Glicerol, 15,0% p/p Etanol

Envases laqueados con epoxi–fenol almacenados en posición vertical

Tiempo (días)	Concentración Porcentual Residual de Formoterol				
	50°C	43°C	40°C	25°C	4°C
Inicial	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7
2	92,5	–	–	–	–

15

4	87,2	89,4	–	–	–
6	80,6	–	–	–	–
7	–	–	89,0	–	–
10	74,9	–	–	–	–
12	72,1	79,4	–	–	–
14	67,0	–	81,7	92,0	–
16	64,4	75,7	–	–	–
18	59,5	–	–	–	–
20	59,5	74,5	–	–	–
24	54,6	68,6	–	–	–
28	47,2	63,3	71,3	86,6	96,7
R	0.995	0.989	0.993	0.997	–
Constante de velocidad (día ⁻¹ ×10 ²)	2,53	1,49	1,17	0,51	0,11
Parámetros de gráfica de Arrhenius: $K=Ae^{E/RT}$ $A=2,28 \times 10^8 \text{ día}^{-1}$: $E=49,4 \text{ kJ.mol}^{-1}$; $r=0,996$					

Tabla 3:

Datos de predicción de vida útil en escaparate para Formoterol–HFA

134a pMDI

Soluciones (12µg/100µl)

Vehículo: HFA 134a con 1,3% p/p de Glicerol, 15% p/p de Etanol

Envases laqueados con epoxi–fenol almacenados en posición vertical

Temperatura	Constante de velocidad (día ⁻¹ ×10 ³)	Vida útil en escaparate (días)	
		t _{10%}	t _{5%}
4°C	1,10	95	47
10°C	1,74	60	29

20°C	3,51	30	15
25°C	4,93	21	10

Ejemplo 3

Efecto del ácido clorhídrico sobre el pH' de la solución (función acidez)

(a) se agregó ácido clorhídrico 1,0M por incrementos a 50ml de HFA 43-10MEE (Vertrel XF) con 20% p/p de etanol y se midió la pH' después de cada alícuota de ácido. La Figura 1 muestra the curva de titulación resultante normalizada para el volumen usual de llenado de un envase pMDI (12ml). El perfil d la pH' muestra una suave pendiente negativa hasta aproximadamente pH'=5,5; de allí en adelante, la función de acidez cae en forma abrupta.

(b) Se repitió el experimento (a) con formulaciones de formoterol que contienen una menor concentración de etanol (12% p/p) y con el agregado de un 1,0% de miristato de isopropilo. El perfil de pH resultante, para soluciones globales replicadas, que se muestra en la Figura 2 es similar en forma a la caída abrupta de la pH' por cada unidad de incremento de ácido comenzando nuevamente a aproximadamente pH'=5,5. Sin embargo, se requiere aproximadamente sólo la mitad del ácido para conseguir la misma reducción de la pH'. Esto se debe principalmente a la reducción del contenido de etanol; la Figura 2 también muestra la similitud de los perfiles obtenida con y sin miristato de isopropilo.

Ejemplo 4

Efecto de la pH' sobre la estabilidad de soluciones de formoterol en HFA 43-10MEE con 20% p/p de etanol

Se agregaron alícuotas de ácido clorhídrico 1,0M a 12ml de solución de formoterol en viales de vidrio. Después de la medición del pH, se adosaron las válvulas y los viales se almacenaron en posición vertical a 50°C. Sobre las muestras en viales con diferentes concentraciones de ácido se hicieron ensayos de medición del formoterol residual después de 10 y 20 días de almacenamiento. Después de 40 días de almacenamiento, se determinó la pH' de un tercer vial. Los resultados se muestran en la Tabla 4. La Tabla 4 muestra cambios en el pH durante el almacenamiento; probablemente asociados con la infiltración de álcali

del vidrio blando de los viales. Sin embargo, la consideración general de los datos de la pH' y del contenido de formoterol implica que la estabilidad de una formulación de la droga en solución en HFA se puede mejorar mediante el agregado de ácido mineral, para proporcionar una formulación con pH' entre 2,5–5,0.

Tabla 4:

**pH' y Contenido de formoterol de Soluciones Formoterol–Vertrel
XF/HFA (12µg/100µl)**

Vehículo: Vertrel XF/HFA con 20% de Etanol y Ácido Clorhídrico

Viales de vidrio St. Gobain almacenados en posición vertical

Función de acidez (pH')		Conc. Percent. Residual de Formoterol		
Inicial	40 días	Inicial	10 días	20 días
1,8	2,8	100	4,8	No
2,1	4,4	100	75,1	70,7
2,6	4,2	100	97,2	86,7
3,3	4,2	100	97,1	89,9
5,6	6,6	100	95,8	92,1
7,4	6,7	100	85,4	67,2

Ejemplo 5

Estabilidad de soluciones formoterol–HFA 134a acidificadas, en envases anodizados

Se prepararon formulaciones de formoterol (12µg/100µl) disolviendo 1,44mg de fumarato de formoterol en HFA 134a con 12% p/p de etanol con y sin 1,0% p/p de miristato de isopropilo. La última se incluyó como un excipiente no volátil con el potencial de aumentar el MMAD se desea. También mejora la solubilidad del formoterol en el vehículo y reduce la polaridad del vehículo en comparación con el agregado de glicerol.

Se almacenaron envases pMDI con 3,1–3,4µl de ácido clorhídrico 1,0M, en posición vertical e invertidos, a entre 4°C y 50°C y a intervalos apropiados se

196

tomaron muestras para el análisis del contenido de formoterol.

Los datos de estabilidad obtenidos después de 70 días de almacenamiento se dan en la Tabla 5.

Se preparó una matriz de formulaciones con 1,44mg (12µg/100µl) de fumarato de formoterol en HFA 134a con 12,0% p/p de etanol con o sin 1,0% p/p de miristato de isopropilo como excipiente no volátil. Se transfirieron alícuotas del concentrado de la droga a envases anodizados y se agregaron 3,15–3,35µl de ácido clorhídrico 1,0M antes de fijar con válvulas de 50µl y de llenar con gas las entre 22 y 28 réplicas de cada fuerza de ácido que se prepararon.

Para determinar el formoterol residual, se descargaron 30 disparos de 50µl en tubos DUSA. Se anticipó que el rango de acidez seleccionado daría valores de la pH' de 3,0–3,5 y que determinaría la sensibilidad de la formulación a pequeños cambios en concentración del ácido. Los envases se almacenaron en posición vertical e invertidos (con la válvula hacia arriba y abajo respectivamente) a 25–50°C.

La Tabla 5 muestra los resultados obtenidos a 40° y 50° después de un almacenamiento de 11–40 días. Cada valor (expresado como concentración porcentual nominal de la droga) se obtiene de un envase diferentes.

Los valores iniciales se obtuvieron para dos envases a cada fuerza de ácido. El análisis de los datos muestra todos los valores del ensayo dentro de la reproducibilidad del ensayo HPLC e independientes de la fuerza de ácido. Se llegó a una conclusión similar por el punto del tiempo de almacenamiento de las réplicas, es decir, independiente de la fuerza del ácido (3,2–3,3µl) tanto para los envases que se almacenaron en posición vertical como para los que se almacenaron invertidos. Consecuentemente con cálculos de la cinética se utilizó el valor promedio para los puntos de tiempo Inicial (n=10) y subsiguiente (n=6).

En la tabla 6 se informan los parámetros de Arrhenius junto con las vidas en escapate estimadas a 4, 10 y 25°C. Se predice que el $t_{5\%}$ será mayor que 3 meses a temperatura ambiente y aproximadamente 2 años a 4°C.

Tabla 5:



Datos de estabilidad para soluciones de fumarato de formoterol (12µg/100µl) en HFA 134a con 12,0% de Etanol ± 1,0% Miristato de Isopropilo (los valores se expresan como porcentaje nominal)

Envases anodizados equipadas con válvulas de 50µl/30dosis recolectadas por envase

En cada condición se estimaron diferentes envases

Los envases se almacenaron en posición vertical (* invertido)

Tabla 6:

¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.

Predicción de vida útil en escarapate para solución acidificada de Fumarato de formoterol (12µg/100µl) en HFA 134a con 12% p/p de Etanol ± 1,0% p/p miristato de isopropilo (IPM)

Envases de aluminio anodizado

TIEMPO	FUMARATO DE FORMOTEROL			
	(porcent. nominal)			
(días)			40°C	
	Sin IPM	1% IPM	Sin IPM	1% IPM
0	99,1	99,6	99,1	99,6
11	95,4	95,1	–	–
31	–	90,7	–	–
33	91,0	–	–	94,9
40	–	–	94,1	–
Const. de Vel. (día ⁻¹ x10 ³)	2,52	2,94	1,29	1,46
Parámetros de Arrhenius		Factor de Frecuencia (día ⁻¹)		Energía de Activación (kJ mol ⁻¹)
Sin IPM		3,19x10 ⁶		56,3
1% p/p de IPM		9,63x10 ⁶		58,9

TEMPERATURA	Sin IPM			1,0% p/p de IPM		
	proporción	t _{10%}	t _{5%}	proporción	t _{10%}	t _{5%}
	(día ⁻¹)	(días)		(día ⁻¹)	(días)	
4°C	7,8x10 ⁻⁵	1344	657	7,8x10 ⁻⁵	1360	664
10°C	1,3x10 ⁻⁴	802	392	1,3x10 ⁻⁴	789	386
25°C	4,4x10 ⁻⁴	240	117	4,4x10 ⁻⁴	225	110

REVINDICACIONES

1. Una composición en aerosol que comprende una droga del tipo amino **CARACTERIZADA PORQUE** posee un grupo funcional sensible a reacciones de oxidación y/o hidrólisis en una solución de un propelente HFA licuado, un cosolvente seleccionado de entre alcoholes farmacéuticamente aceptables, donde el pH de la solución se ha ajustado a entre 2,5 y 5,0 por adición de pequeñas cantidades de un ácido mineral como por ejemplo ácido clorhídrico, nítrico o fosfórico.
2. Una composición de acuerdo con la Cláusula 1, **CARACTERIZADA PORQUE** el pH de la solución se ha ajustado a entre 3,0 y 3,5.
3. Una composición de acuerdo con las Cláusulas 1–2, **CARACTERIZADA PORQUE** la solución incluye un componente de baja volatilidad con una presión de vapor a 25°C de no más de 0,1kPa, preferiblemente de no más de 0,05kPa.
4. Una composición de acuerdo con cualquier Cláusula precedente, **CARACTERIZADA PORQUE** la solución incluye por lo menos un 0,2% en peso del componente de baja volatilidad y no más de un 10% en peso.
5. Una composición de acuerdo con las Cláusulas 1–4, **CARACTERIZADA PORQUE** el cosolvente es un alcohol, preferiblemente etanol.
6. Una composición de acuerdo con cualquier Cláusula precedente, **CARACTERIZADA PORQUE** el componente de baja volatilidad se selecciona de entre un glicol o un éster.
7. Una composición de acuerdo con la Cláusula 6, **CARACTERIZADA PORQUE** el componente de baja volatilidad es miristato de isopropilo.
8. Una composición de acuerdo con cualquier Cláusula precedente, **CARACTERIZADA PORQUE** el propelente incluye uno o más HFAs seleccionado/s de entre el grupo que comprende HFA 134a y HFA 227.
9. Una composición de acuerdo con cualquier Cláusula precedente **CARACTERIZADA PORQUE** el ingrediente activo es un β_2 -agonista seleccionado de entre salbutamol, formoterol, salmeterol y TA-2005, sales de los mismos o su combinación con esteroides como por ejemplo dipropionato de beclometasona,



propionato de fluticasona, budesonida y su epímero 22R.

10. Un inhalador presurizado con medición de dosis para la administración de aerosoles **CHARACTERIZADO PORQUE** consiste en un envase que tiene parte o todas sus superficies metálicas internas hechas de acero inoxidable, aluminio anodizado o recubiertas con un recubrimiento orgánico inerte, que contiene una composición de acuerdo con las Cláusulas 1–9.

11. Un método para llenar el inhalador de la Cláusula 10, dicho método **CHARACTERIZADO PORQUE** comprende:

- a) preparar una solución de uno o más ingredientes activos en uno o más cosolventes que opcionalmente contienen una cantidad apropiada de un componente de baja volatilidad;
- (b) llenar el dispositivo con dicha solución;
- (c) agregar a cantidad predeterminada de un ácido fuerte mineral;
- (d) agregar un propelente que contiene un hidrofluoroalcano (HFA);
- (e) fijar con válvulas y llenar con gas.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS EN SOLUCIÓN ESTABLE PARA
INHALADORES PRESURIZADOS CON MEDICIÓN DE DOSIS

RESUMEN

Una composición de aerosol en solución para usar en un inhalador en aerosol, que comprende un material activo, un propelente que contiene un hidrofluoroalcano, un cosolvente y opcionalmente un componente de baja volatilidad para aumentar el diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) de las partículas del aerosol al accionar el inhalador.

La composición se estabiliza usando una pequeña cantidad de ácido mineral y un envase apropiado que tiene parte o todas sus superficies metálicas internas hechas de acero inoxidable, aluminio anodizado o recubiertas con un recubrimiento orgánico inerte.

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER
OTORGADO POR CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. UNA SOCIEDAD
ORGANIZADA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE
ITALIA DOMICILIADA EN VIA PALERMO, 26/A - PARMA, ITALIA
A LAS DOCTORAS DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA
LUCIA CARO RAMIREZ.

OTORGADO Y FIRMADO EN PARMA, ITALIA, ESTE DIA 31 DE
ENERO DE 2000

FIRMADO: ILEGIBLE.

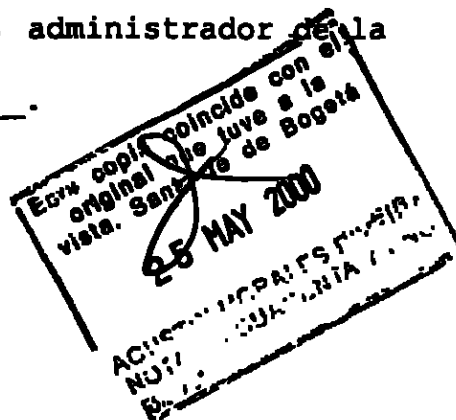
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDADES)

PODERES OTORGADOS EN: EL SALVADOR, ESTADOS UNIDOS,
MEXICO Y VENEZUELA.

A los 31 días de Enero de 2000 el Notario que suscribe
DA FE que:

1. PAOLO CHIESI mayor de edad y domiciliado en Parma,
via Palermo n, 26, firmó de su puño y letra el
documento que antecede.
2. Conoce al otorgante y que este está legalmente
capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en
su carácter de Vicepresidente, administrador de la
persona jurídica _____.

[Handwritten signature]



25

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

4. La citada persona jurídica con sede en Parma, Via Palermo n. 26, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que ésta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5 me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

FIRMADO: GIULIO ALMANSI, NOTARIO.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

PROCURADURÍA DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE PARMA

APOSTILLA

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 05/10/61

1. PAIS: ITALIA

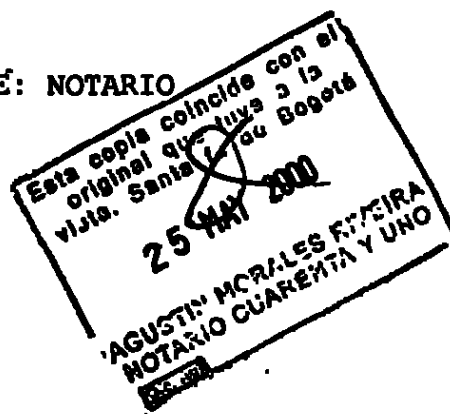
EL PRESENTE ACTO PUBLICO

2. EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO HAY SIDO FIRMADO
POR: GIULIO ALMANSI

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO

Handwritten signature

2



26

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

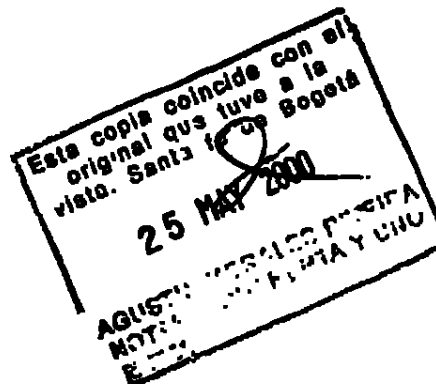
4. LLEVA EL SELLO DE GIULIO ALMANSI FU GIORGIO,
NOTARIO DE PARMA
5. CERTIFICADO EN PARMA
6. EL 15 DE FEBRERO DE 2000
7. POR EL PROCURADOR DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE
PARMA
8. BAJO EL NO 88/2000
9. SELLO: DE LA PROCURADURÍA - TRIBUNAL DE PARMA
10. FIRMADO: GIOVANNI PANEBIANCO. HAY SELLO DE LA
PROCURADURÍA DE LA REPUBLICA.

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA QUE PRECEDE EFECTUADA
POR EL CONSULADO DE COLOMBIA EN MILÁN BAJO EL NO. 374 Y
AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNSUL EFECTUADA POR EL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN SANTA FE DE
BOGOTÁ BAJO EL NO. 028688 DEL 10 DE MARZO DE 2000.-

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



Esta copia coincide con el
original que lleva a la
Vista. Santa Fe de Bogotá
25 MAY 2000
AGUSTIN MC JAI TS RIVERA
NOTARIO CUARELITA Y UNO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
032682
CUBA TIENE AFECTADO
DOCUMENTO DESTINADO
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 MAR 21
JEFE DELEGACION
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

27

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

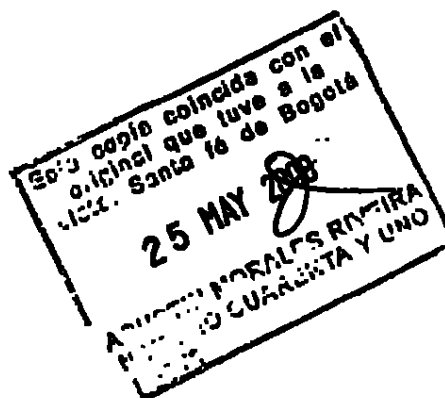
SIGUE CERTIFICACIÓN EN ESPAÑOL EXPEDIDA POR EL
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN BAJO EL NO. 172
SOBRE LA EXISTENCIA LEGAL DE CHIESI FARMACETICIS S.p.A.
Y DEL CARGO DEL SEÑOR PAOLO CHIESI.

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNSUL EFECTUADA
POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN SANTAFE
DE BOGOTA, BAJO EL NO. 028689 DEL 10 DE MARZO DE 2000.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



AGENCIA EL TIPO
210 MAR 21 PM 1966
JEFE DE LEGACIONES
SANTO DOMINGO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
03/26/66
CONFIRMA RECEPCION
DOCUMENTO DESEMPAQUE
LES FUNCIONARIOS

25 MAR 1966
Copia enviada con el
original que se le
entrega a la Oficina
de Relaciones Exteriores
de la Embajada de Santo
Domingo, R.D.

Clarke, Modet & Co. Colombia Ltda.

PROPIEDAD INDUSTRIAL y DERECHOS DE AUTOR

Apartado Aéreo 92397
Sede de Bogotá, Colombia

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legal(es) de
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
ITALIA

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

VIA PALERMO, 26/A, Parma, Italia

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y **CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Turja, y tp. 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrán intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistír, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 6) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 7) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

Parma, Italia

a los 31 de diciembre de 2000 de

Diliana Rodriguez D'Alaman

Pericari

Firma / signature

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of **CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.**

an organization existing under the laws of **Italy**

and in present execution of its business activity, domiciled at

Via Palermo, 26/A - PARMA, Italy

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, Identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and **CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ**, tp. 36448, Identification card No. 40.017.374 of Turja, residing in Santa Fé de Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, or courts, and/or any other, in all matters concern the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models, Designs, vegetal varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the right granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 6) To ratify or not the official agency.
- 7) I (we) hereby appoint the above-mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute the Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at

on this 31st

day of January

of 2000

25 MAY 2001

PARMA ITALY

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

BY: DILIANA RODRIGUEZ D'ALEMAN

Diliana Rodriguez D'Alaman

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____
firmó de su puño
y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____ está

legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante
y que este está legalmente capacitado para el
otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Consul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia en el infumo de que tuvo a la vista las pruebas que acreditan tales circunstancias.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 31st _____ day of January 2000
the undersigned Notary CERTIFIES that

1. PAOLO CHIESI
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled
in Parma, Via Palermo n. 21
set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Vice President
of the juridical person Administrator

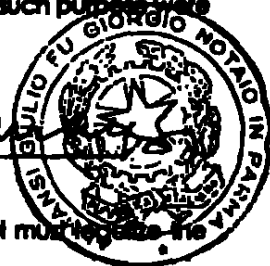
4. The mentioned juridical person with place of business in Parma, Via Palermo n. 21

is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purposes were exhibited to me.

Giulio Al...
Notary Public



NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____
signed in his presence
the foregoing document, the grantor is to him
personally known and that he/she has legal capacity to
execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing these circumstances were exhibited to him.

29

**PROCURA DELLA REPUBBLICA
PRESSO IL TRIBUNALE
PARMA**

APOSTILLE
(Convenzione dell'Aja del 05/10/61)

1. PAESE : ITALIA
2. I. *Giulio Oliva*
Notario

*Giulio Oliva fu Giorgio Notario in
Parma*

5. *15 FEB. 2000*

8. *88/2000*

9. Tribunale di Parma

10. Firma

IL PROCURATORE della REPUBBLICA
Don GIOVANNI PANEBIANCO

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN
MARZO 01 2000 N. 374

El suscrito **CONSUL GENERAL** CERTIFICA
que **Don GIOVANNI PANEBIANCO** que autoriza
el presente documento, ejercera lealmente
en la fe de las funciones
de **PROCURADOR REPUBLICA**
EN PARMA

y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usen sus
actos oficiales.

El Consul no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.

Fernando Azate Donoso
Fernando Azate Donoso
Cónsul General de Colombia

Esta es la copia con el
original de la
Sanc. *25*
AGUSTIN CRISTIAN RIVERA
NOT. 17 CINCUENTA Y UNO

PAGAD IMPUESTO DE TIMBRE *1077*
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO *65465*

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESIGNADO LAS FUNCIONES INDICADAS

0011
1767

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Certificación N 191

(Expedida de conformidad con el Artículo 480 del Código del Comercio de la República de Colombia)

El suscrito CONSUL GENERAL de la REPUBLICA DE COLOMBIA en MILAN, ITALIA con base en los documentos exhibidos por el interesado y depositados en el archivo de esta sede, a saber

Certificado N° VIS/47357/2000/CMI1679 de fecha 29 de febrero del 2000 expedido por la CAMARA DE COMERCIO DE MILAN

CERTIFICA que la compañía CHIESI FARMACEUTICI S P A con sede en PARMA, Italia Via Palermo 26/A CAP 43100 con sede en PARMA Italia Via Palermo 26/A CAP 43100

es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de Italia y cumple su objeto conforme a las mismas Que el Señor PAOLO CHIESI

quien en su carácter de CONSEJERO DELEGADO

de la citada compañía confiere el poder precedente y cuya firma fué autenticada ante el Notario GIULIO ALMANSI de la ciudad de PARMA (ITALIA)

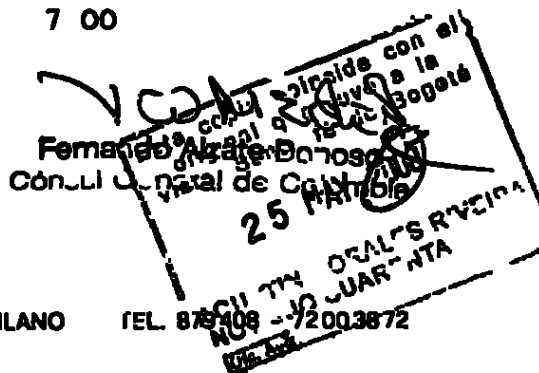
de este país

El Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del documento

Se expide esta certificación a solicitud del interesado en la ciudad de Milán Italia en fecha 02 de marzo de del año 200

DERECHOS FONDO ROTATORIO US\$ 100,00

DERECHOS PARA LA NACION US\$ 7 00



FORO BUONAPARTE 12

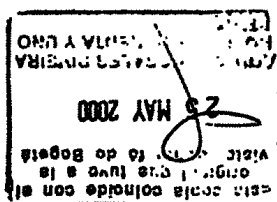
20121 MILANO

TEL. 82

NO 82 2003872

[illegible]

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
98882020
CIVIL EXERCISES
DO NOT WRITE IN THESE SPACES
LAS RELACIONES EXTERIORES



REQUISITOS MINIMOS PARA AÍ

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 01040781 00000000

Folios: 30

Fecha (AMD): 2001-05-22 16:23:25

Trámite: 642 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- Descripción de la invención [☒]
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []



Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. Colombia



34
32

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctora
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
Apoderada

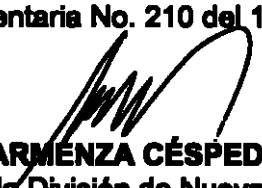
REFERENCIA:	Radicación No.	01-40781
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1826
	Folios	001

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:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

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.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 JUN. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

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