



No. 10-002343-00004-0000

Fecha: 2011-07-19 09:28:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 36

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN 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**

Numero del expediente: 10 - 002343

Solicitante: NOVARTIS AG

Apoderado: CARLOS REYNALDO OLARTE GARCIA

Título de la nueva creación o denominación del signo: "SOLUCIONES
FARMACEUTICAS ORALES QUE CONTIENEN TELBIVUDINA"

Gaceta: 627

③ **OPOSICIÓN PRESENTADA POR:**

SOLICITANTE

Nombre: LABORATORIOS SYNTHESIS
S.A.S.

Dirección: Carrera 44 N° 20 C 73

Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA
Lugar de Constitución: BOGOTA

Teléfono: 3692222 Fax: 3693542
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☒

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Numero 860.000.760-1

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ELINA ISAURA MORENO
BOHORQUEZ

Dirección: CARRERA 104 N°119-95 OF 104

Teléfono: 2131213 Fax: 6121979
E-mail: negocios@optimum-co.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Numero 51.975.664 TP 83823

④ **FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:**

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la
misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

2

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.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ

FIRMA:



C.C. 51'975.664

TP. 83823



Señor **Optimum**

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 10 02343
 Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
 "SOLUCIONES FARMACEUTICAS ORALES QUE
 CONTIENEN TELBIVUDINA"
 Solicitante : NOVARTIS AG.
 Opositora : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
 N° 627 del 20 de abril de 2011

Yo, **ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. **83823** del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** Conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "SOLUCIONES FARMACEUTICAS ORALES QUE CONTIENEN TELBIVUDINA", cuyos titulares son NOVARTIS AG, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en

particular de la Ley 1712 de 2014. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

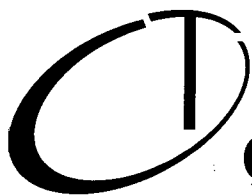
2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 12 de enero de 2010 reivindicando prioridad bajo la solicitud EP20070112381 del 2007-07-12; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 627 del 20 de abril de 2011, cuya publicación internacional corresponde a la WO 2009007426 del 2008-01-15.

2.2. La solicitud colombiana 10 02343 objeto de la presente oposición se refiere a una solución oral que comprende de 20 a 50 miligramos/mililitro de telbivudina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sacarina de sodio, cuando menos un agente mejorador/enmascarador de sabor, ácido benzoico, y regulador de citrato.

2.3. Con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN que consagra: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*, tenemos que las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afectan la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: US 2004087541 publicada el 06 de mayo de 2004.

2.4. Ahora bien, el documento D1, revela formas físicas de telbivudina (beta-L-2'-desoxitimidina) que se caracteriza por la apariencia física, los niveles de pureza, la espectroscopias infrarroja y Raman, patrones de difracción de rayos X en polvo, las propiedades térmicas, y los métodos de fabricación. El mismo documento D1 enseña que la composición puede ser administrada por vía oral o en forma líquida,



Optimum

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

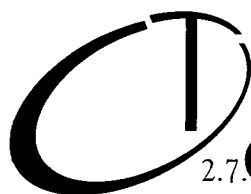
se prepara para ser preparado como jarabe puede contener agentes endulzantes, preservativos, colorantes, y saborizantes, donde menciona además, el metil parabeno como uno de estos. Adicionalmente según dicho documento D1, estas formas de telbivudina se pueden utilizar en la fabricación de otras formas de elvibudina, o en composiciones farmacéuticas y menciona el uso de la composición en el tratamiento de la hepatitis B; la solicitud objeto de la presente oposición no es novedosa pues lo reclamado ya era parte de arte anterior.

2.5. Tomando el documento D1 como el estado del arte más cercano a la solicitud objeto de la presente oposición, no es posible reconocer altura inventiva, ya que, sería obvio para un experto en la materia a partir del documento D1 por sí solo, concebir una solución oral que comprende de 20 a 50 miligramos/mililitro de telbivudina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sacarina de sodio, cuando menos un agente mejorador/enmascarador de sabor, ácido benzoico, y regulador de citrato.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 10 02343 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la ~~solicitud~~ pretendida se tiene que:

2.7.1. **CARENCIA DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."* A la fecha de prioridad, 12 de julio de 2007 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una composición en forma de solución oral de telbivudina, para el tratamiento de la hepatitis B; sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.



Optimum

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

2.7. ALTA ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la

Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”* A la fecha de prioridad, 12 de abril de 2007, a partir del documento D1 por sí solo, un experto en la materia puede llegar de manera evidente a concebir una solución oral que comprende de 20 a 50 miligramos/mililitro de telbivudina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sacarina de sodio, cuando menos un agente mejorador/enmascarador de sabor, ácido benzoico, y regulador de citrato; sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

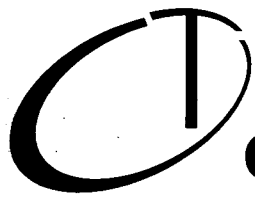
2.8. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”* La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada *“SOLUCIONES FARMACEUTICAS ORALES QUE CONTIENEN TELBIVUDINA”*, cuyos titulares son NOVARTIS AG, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 627 del 20 de abril de 2011.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: US 2004087541 publicada el 06 de mayo de 2004.



Optimum

FUNDAMENTO DE DERECHO

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

7

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

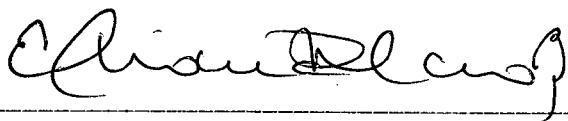
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - DI: US 2004087541 publicada el 06 de mayo de 2004.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ
C.C. 51'975.664 de Bogotá
T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

9

~~PODER ESPECIAL~~

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Bogotá (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Bogotá (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 10 002.343, titulada "SOLUCIONES FARMACÉUTICAS ORALES QUE CONTIENEN TELBIVUDINA", cuyo titular NOVARTIS AG publicada en la gaceta No. 627 del 20 de abril de 2011.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

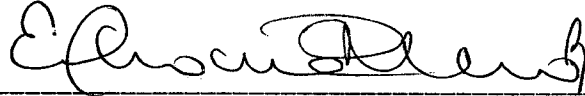
De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Bogotá (Colombia) a los 7 días del mes de julio de 2011.



LUIS ALBERTO PALACIOS ARAGÓN
Cédula de Extranjería: No. E319788.
Representante Legal
Laboratorios Synthesis S.A.S.

Acepto:


ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ
C.C. 51'975.664 de Bogotá
T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Compareció ante el Notario 18 del Circulo de Bogota, **LUIS ALBERTO PALACIOS**

ARAGON

quien exhibio la C.C. **E 319988**

Expedida en [redacted] y
declaró que la firma y huella que
aparecen en el presente documento
son suyas y que el contenido del mismo
es cierto.

07 JUL 2011

BOGOTA, D.C.

FIRMA

EL NOTARIO



HUELLA DEL
INDICE DERECHO

NOTARIA DIECIOCHO DEL
CIRCULO DE BOGOTA D.C.
LA HUELLA SE AUTENTICA POR
SOLICITUD DEL INTERESADO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0065665

Bogotá D.C., Julio 07 de 2011 - 09:49:43

RECIBIDO DE : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. NI 860.000.760

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	420390541	06/07/2011	2.432.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	304.000.00	304.000.00
				<u>\$304.000.00</u>
				=====

SON: **TRESCIENTOS CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

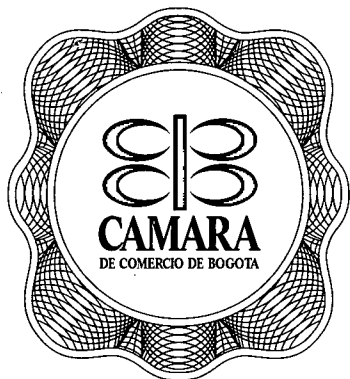
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002343- -00004-0000

Fecha: 2011-07-19 09:28:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 36



01



* 1 0 4 3 0 8 3 2 5 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HORÁ 09:05:06

R032000738

PAGINA: 1 de 5

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL

CERTIFICA:

NOMBRE : LABORATORIOS SYNTHESIS S A S

N.I.T. : 860000760-1

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

MATRICULA NO: 00008059 DEL 23 DE MARZO DE 1972

CERTIFICA:

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL DE NOTIFICACION JUDICIAL : synthe@synthesis.com.co

DIRECCION COMERCIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL COMERCIAL : synthe@synthesis.com.co

CERTIFICA:

CONSTITUCION: ESCRITURA PUBLICA NO.2078, NOTARIA 8 BOGOTA, DEL 27 DE JULIO DE 1.950, INSCRITA EL 10 DE AGOSTO DE 1.950, BAJO EL NO. 21.766 DEL LIBRO RESPECTIVO ACLARADA POR ESCRITURA NO. 3608 DEL 8 DE OCTUBRE DE 1.956 NOTARIA 8 DE BOGOTA INSCRITA EN ESTA - CAMARA DE COMERCIO EL 19 DE OCTUBRE DE 1.956 BAJO EL NO. 35.547 DEL LIBRO RESPECTIVO, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA: "LABORATORIOS BALBAG".

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3997 OTORGADA EN LA NOTARIA 8 DE BOGOTA EL 24 DE NOVIEMBRE DE 1.952, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 1 DE DICIEMBRE DE 1.952, BAJO EL NUMERO 26.158 DEL LIBRO RESPECTIVO, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: "LABORATORIOS --- BALBAG" POR EL DE "LABORATORIO SYNTHESIS" E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 6491 OTORGADA EN LA NOTARIA 1. - DE BOGOTA EL 24 DE DICIEMBRE DE 1.981, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 12 DE MARZO DE 1.982, BAJO EL NUMERO 113.297 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE "LABORATORIOS SYNTHESIS - BALAVOINE Y CIA. S.C.A" POR EL DE "LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA. Y CIA. S.C.A" E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 8580 OTORGADA EN LA NOTARIA 3 DE BOGOTA EL 4 DE DICIEMBRE DE 1.973, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 7 DE ENERO DE 1.974, BAJO EL NUMERO 14.478 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRASFORMO DE LIMITADA EN COMANDITA POR ACCIONES BAJO EL NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS BALAVOINE Y CIA. S.C.A.

CERTIFICA:

QUE POR ACTA NO. 117 DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, DEL 30 DE ABRIL DE 2010, INSCRITA EL 10 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NÚMERO 1390261 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD EN COMANDITA POR ACCIONES A SOCIEDAD POR ACCIONES SIMPLIFICADA BAJO EL NOMBRE DE: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO.5.435 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DE 1.996, NOTARIA PRIMERA DE SANTA FE DE BOGOTA, INSCRITA EL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1.996, BAJO EL NO.556.909 DEL LIBRO IX, ADICIONADA POR LOS REGISTROS 557 146 DEL 1 DE OCTUBRE DE 1.996, Y 557.301 DEL 2 DE OCTUBRE DE 1996 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA COMUNICO QUE SE FUSIONO, ABSORBIENDO A LA SOCIEDAD "SYNTHESIS VETERINARIA LTDA Y CIA S C A"

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO.1024 DEL 28 DE FEBRERO DE 1997, DE LA NOTARIA 1. DE SANTA FE DE BOGOTA, INSCRITA EL 31 DE MARZO DE 1997, BAJO EL NUMERO 579245 DEL LIBRO IX, CELEBRO ACUERDO DE FUSIÓN CON LA SOCIEDAD PRODUCTOS DIETÉTICAS DIETESYN S.A, DONDE LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA FUE LA ABSORBENTE.

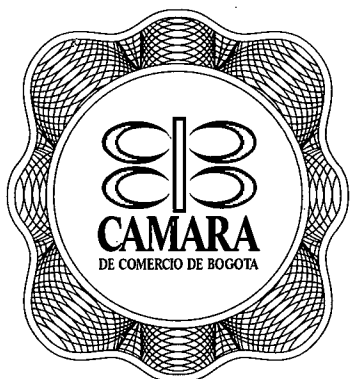
CERTIFICA:

QUE POR ACTA NO. 120 DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 29 DE JULIO DE 2010, INSCRITA EL 19 DE NOVIEMBRE DE 2010 BAJO EL NUMERO 01429837 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA (ABSORBENTE) ABSORBE MEDIANTE FUSIÓN A LAS SOCIEDADES INMUNOSYN SAS Y GYNOPHARM SAS LAS CUALES SE DISUELVEN SIN LIQUIDARSE.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
4471	18-XII-1.956	8 BTA.	22-XII-1.956 NO. 36.077
3322	31-XII-1.958	8 BTA.	12-I-1.959 NO. 42.034
2322	22-IX-1.961	8 BTA.	29-IX-1.961 NO. 51.161
290	2-II-1.967	6 BTA.	24-II-1.967 NO. 71.304
8545	16-XII-1.967	6 BTA.	26-I-1.968 NO. 75.041
4679	20-XII-1.967	8 BTA.	26-I-1.968 NO. 75.042
3010	14-V-1.968	6 BTA.	30-V-1.968 NO. 76.244
2931	4-V-1.970	6 BTA.	18-V-1.970 NO. 84.983
5656	13-VII-1.970	6 BTA.	13-VIII-1.970 NO. 86.126
3487	15-VII-1.971	3 BTA.	29-VII-1.971 NO. 90.980
4638	10-VII-1.984	11 BTA.	27-VIII-1.984 NO.157.001
1443	14-III-1.985	11 BTA.	26- III-1.985 NO.167.627
724	11- II-1.985	1 BTA.	21- II-1.985 NO.165.940
4836	11-VIII-1986	1 BTA.	23- IX -1.986 NO.197.784
5659	15- IX -1986	1 BTA.	23- IX -1.986 NO.197.784
6326	16- X -1987	1 BTA.	23- X -1.987 NO.221.604
5164	21-VIII-1990	1 BTA.	3- IX -1.990 NO.303.579
9244	23-XII- 1991	1 STAFE.BTA.	8-I -1.992 NO.351.255
8145	15- X - 1992	1 STAFE.BTA.	16- X-1.992 NO.382.488
1374	26- III-1993	1 STAFE.BTA.	19- III-1993 NO.399972
3120	01-VI-1.995	1A.STAFE BTA	23-VI- 1.995 NO.498.060
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	30-IX- 1.996 NO.556.909
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	01- X- 1.996 NO.557.146
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	02- X- 1.996 NO.557.301
5942	7-X -1.996	1A.STAFE BTA	11- X- 1.996 NO.558.222
6305	24-X--1.996	1A.STAFE BTA	07-XI--1.996 NO.561.207
6929	25-XI-1.996	1A.STAFE BTA	12-XII-1.996 NO.565.961
787	19-II-1.997	1A.STAFE BTA	25-II -1.997 NO.575.141



01



* 1 0 4 3 0 8 3 2 6 *

12

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HORA 09:05:06

R032000738

PAGINA: 2 de 5

* * * * *

1024

28-II-1.997 1A.STAFE BTA 31-III-1.997 NO.579.245

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0007110	1997/10/28	0001	BOGOTA D.C.	1997/11/06	00609204
0001896	1998/03/16	0001	BOGOTA D.C.	1998/04/01	00628368
0002924	1998/04/21	0001	BOGOTA D.C.	1998/05/18	00634309
0002377	2000/06/14	0001	BOGOTA D.C.	2000/06/20	00733626
0000SIN	2004/06/22	0000	BOGOTA D.C.	2004/06/28	00940785
117	2010/04/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/06/10	01390261
120	2010/08/18	0000	BOGOTA D.C.	2010/08/26	01409241
120	2010/08/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/09/13	01413659
120	2010/07/29	0000	BOGOTA D.C.	2010/11/19	01429837
139	2011/06/07	0000	BOGOTA D.C.	2011/06/20	01489422

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 27 DE JULIO DE 2040

CERTIFICA:

OBJETO. SOCIAL: EL OBJETO DE LA SOCIEDAD ES EL EJERCICIO DE TODAS LAS ACTIVIDADES COMERCIALES PARA: 1) LA IMPORTACIÓN, EXPORTACIÓN, FABRICACIÓN, COMERCIALIZACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, HIGIÉNICOS, VETERINARIOS E IMPLEMENTOS MÉDICOS. 2) CUALQUIER OTRA ACTIVIDAD LÍCITA DE COMERCIO RELACIONADA CON SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL Y TODO LO QUE SE RELACIONA CON LA IMPORTACIÓN DE LOS BIENES Y EQUIPOS NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL. 3) TENER LA REPRESENTACIÓN EN COLOMBIA DE EMPRESAS O SOCIEDADES ESTABLECIDAS FUERA DEL TERRITORIO COLOMBIANO, CUYO OBJETO SEA SIMILAR O COMPLEMENTARIO. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL, LA SOCIEDAD PODRÁ ADELANTAR Y CELEBRAR LOS SIGUIENTES ACTOS Y CONTRATOS: A) EXPORTAR E IMPORTAR, AGENCIAR, DISTRIBUIR, COMERCIALIZAR, COMPRAR O VENDER A COMISIÓN O CONSIGNACIÓN O DE CUALQUIER OTRA FORMA O MODALIDAD, TODA CLASE DE EQUIPOS, APARATOS, BIENES AL POR MAYOR O AL DETAL, Y SERVICIOS RELACIONADOS CON SU ACTIVIDAD. B) GRAVAR EN CUALQUIER FORMA LOS BIENES DE SU PROPIEDAD MUEBLES O INMUEBLES, DAR EN PRENDA LOS PRIMEROS O HIPOTECAR LOS SEGUNDOS PARA GARANTIZAR OBLIGACIONES DE LA SOCIEDAD. C) CONSTITUIR APODERADOS QUE LE REPRESENTEN, ASOCIARSE CON OTRAS COMPAÑÍAS DE LA MISMA O PARECIDA NATURALEZA Y EN GENERAL REALIZAR TODA CLASE DE OPERACIONES COMERCIALES O CIVILES Y EJECUTAR O CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS O ACTOS DEL MISMO ORDEN, YA SEAN INDUSTRIALES, COMERCIALES O FINANCIEROS ENCAMINADOS A ALCANZAR LOS FINES QUE SE PROPONEN. D) ADQUIRIR, ENAJENAR, ADMINISTRAR, RECIBIR O DAR EN ARRENDATARIO O A CUALQUIER TÍTULO, TODA CLASE DE BIENES MUEBLES E INMUEBLES. E) INTERVENIR ANTE TERCEROS O ANTE LOS ACCIONISTAS MISMOS COMO ACREEDORA O COMO DEUDORA EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS

~~GARANTÍAS DEL CASO, CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS; F) EFECTUAR CUALQUIER CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO ACTIVO O PASIVO, TALES COMO CONSTITUIR DEPÓSITOS, EFECTUAR PRESTAMOS. OTORGAR O RECIBIR DOCUMENTOS NEGOCIABLES, GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TÍTULOS VALORES RECIBIRLOS EN PAGO; G) CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEAN CONDUCTENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES.~~

CERTIFICA:

CAPITAL:

**** CAPITAL AUTORIZADO ****

VALOR : \$20,000,000,000.00
NO. DE ACCIONES : 20,000,000.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

**** CAPITAL SUSCRITO ****

VALOR : \$18,091,180,000.00
NO. DE ACCIONES : 18,091,180.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

**** CAPITAL PAGADO ****

VALOR : \$18,091,180,000.00
NO. DE ACCIONES : 18,091,180.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: LA SOCIEDAD CONTARÁ CON UN GERENTE, QUIEN TENDRÁ DOS SUPLENTE DENOMINADOS SUBGERENTES, QUIENES LO REEMPLAZARÁN EN LAS FALTAS OCASIONALES, TEMPORALES O ABSOLUTAS DE AQUEL.

CERTIFICA:

**** NOMBRAMIENTOS ****

QUE POR ACTA NO. 127 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 12 DE NOVIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 23 DE NOVIEMBRE DE 2010 BAJO EL NUMERO 01430759 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
--------	----------------

GERENTE

PALACIOS LUIS ALBERTO	C.E. 000000000319788
-----------------------	----------------------

QUE POR ACTA NO. 117 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 30 DE ABRIL DE 2010, INSCRITA EL 10 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01390261 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
--------	----------------

SUBGERENTE

MUÑOZ MARTINEZ ORLANDO	C.C. 000000008317044
------------------------	----------------------

QUE POR ACTA NO. 139 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 7 DE JUNIO DE 2011, INSCRITA EL 20 DE JUNIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01489425 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

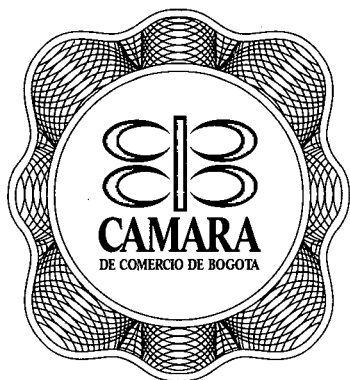
NOMBRE	IDENTIFICACION
--------	----------------

SUBGERENTE

PICART LAURENZ FRANCISCO JAVIER	P.P. 000000036717704
---------------------------------	----------------------

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: EL GERENTE DE LA SOCIEDAD TIENE A SU CARGO LA ADMINISTRACIÓN INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, ASÍ COMO LA REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA MISMA Y EN TAL VIRTUD LE ESTÁN ASIGNADAS LAS SIGUIENTES FUNCIONES Y ATRIBUCIONES: A) LLEVAR LA REPRESENTACIÓN DE LA ENTIDAD, TANTO JUDICIAL COMO EXTRAJUDICIALMENTE. B) EJECUTAR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. C)



01



* 1 0 4 3 0 8 3 2 7 *

13

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HORA 09:05:06

R032000738

PAGINA: 3 de 5

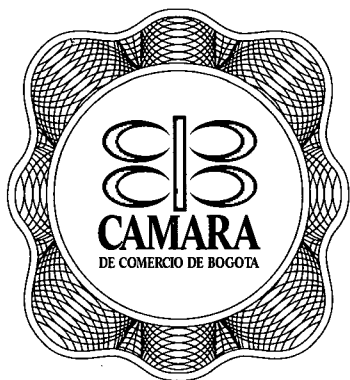
* * * * *

CONSTITUIR, PARA CASOS ESPECIALES, APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES. D) CELEBRAR LOS ACTOS, OPERACIONES Y CONTRATOS CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DEL OBJETO DE LA SOCIEDAD. E) CUIDAR DE LA RECAUDACIÓN E INVERSIÓN DE LOS FONDOS DE LA SOCIEDAD. F) PRESENTAR A LA REUNIÓN ORDINARIA ANUAL DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EL INVENTARIO Y LOS ESTADOS FINANCIEROS DE PROPÓSITO GENERAL DE FIN DE EJERCICIO, JUNTO CON UN INFORME ESCRITO RELACIONADO CON LA SITUACIÓN Y LA MARCHA DE LA ENTIDAD. G) CREAR LOS EMPLEADOS NECESARIOS PARA LA DEBIDA MARCHA DE LA SOCIEDAD, SEÑALAR SUS FUNCIONES Y ASIGNACIONES Y HACER LOS NOMBRAMIENTOS CORRESPONDIENTES. H) CONVOCAR A LA ASAMBLEA GENERAL CUANDO PROCEDA HACERLO CONFORME A LA LEY O A ESTOS ESTATUTOS. I) PRESENTAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, CUANDO ASÍ LO SOLICITE, ESTADOS FINANCIEROS MENSUALES DE PRUEBA E INFORMES. J) EJERCER LAS FUNCIONES QUE LE DELEGUE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. K) CUMPLIR Y HACER QUE SE CUMPLAN EN OPORTUNIDAD Y DEBIDAMENTE TODAS LAS EXIGENCIAS DE LAS LEYES EN RELACIÓN CON EL FUNCIONAMIENTO Y LAS ACTIVIDADES DE LA INSTITUCIÓN. L) LAS DEMÁS QUE LE CORRESPONDAN CONFORME A LA LEY Y A ESTOS ESTATUTOS. EL GERENTE DE LA SOCIEDAD DEBERÁ CONTAR CON AUTORIZACIÓN PREVIA DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, CUANDO PRETENDA SUSCRIBIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD (I) ACTOS O CONTRATOS PARA ADQUIRIR, ENAJENAR, RECIBIR O DAR EN ARRENDAMIENTO O A CUALQUIER OTRO TÍTULO, TODA CLASE DE BIENES INMUEBLES DE LA SOCIEDAD O BIENES MUEBLES DIFERENTES A LOS PRODUCTOS COMERCIALIZADOS ORDINARIAMENTE POR LA SOCIEDAD, ASÍ COMO (II) ACTOS O CONTRATOS, INDEPENDIENTE DE SU OBJETO, QUE SUPERE EN CUANTÍA EL EQUIVALENTE A 300 SMLMV (TRESCIENTOS SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES).

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 654 DE LA NOTARIA 01 DE BOGOTA D.C., DEL 20 DE FEBRERO DE 2009, INSCRITA EL 02 DE MARZO DE 2009 BAJO EL NO. 15209 DEL LIBRO V, COMPARECIO ORLANDO MUÑOZ MARTINEZ IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NO. 8.317.044 EN SU CALIDAD DE DELEGADO GENERAL SUPLENTE DEL SOCIO GESTOR LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA., POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL SEÑOR ANDRES FERNANDO MOLLAJOLI CENTURION, IDENTIFICADO CON CÉDULA DE EXTRANJERÍA NO. 351.283 QUE EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD QUE REPRESENTO, ACTUÉ CON LAS MÁS AMPLIAS FACULTADES EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA, EN LOS SIGUIENTES ASUNTOS 1. PARTICIPAR EN CALIDAD DE SOCIO, ACCIONISTA O EMPRESARIO EN PERSONAS JURÍDICAS COLOMBIANAS, CONSTITUIDAS O POR CONSTITUIRSE, EN EL PORCENTAJE QUE LA APODERADA AQUÍ NOMBRADA ESTIME CONVENIENTE A NUESTROS INTERESES, CON FACULTAD PARA ENTREGAR LAS SUMAS CORRESPONDIENTES AL PAGO DEL MISMO; 2. DILIGENCIAR Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS NECESARIOS PARA EL REGISTRO DE INVERSIONES EXTRANJERAS ANTE LAS AUTORIDADES COLOMBIANAS; 3. REPRESENTAR A LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA & CIA S.C.A., EN LAS

~~REUNIONES ASAMBLEA GENERAL O JUNTAS EN LAS CUALES TENGA INTERÉS;~~ 4. EFECTUAR CUALQUIER CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO ACTIVO O PASIVO, TALES COMO CONSTITUIR DEPÓSITOS, EFECTUAR PRÉSTAMOS DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTÍAS DEL CASO, CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS, OTORGAR O RECIBIR DOCUMENTOS NEGOCIABLES, GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR, Y NEGOCIAR EN GENERAL TÍTULOS VALORES Y RECIBIRLOS EN PAGO; 5. CELEBRAR ASÍ MISMO OPERACIONES RELACIONADAS CON LA PROTECCIÓN DE SUS BIENES, NEGOCIOS Y PERSONAS A SU SERVICIO; 6. CELEBRAR CONTRATOS DE CUENTAS EN PARTICIPACIÓN, SEA COMO PARTÍCIPE ACTIVA O COMO PARTÍCIPE INACTIVA; 7. TRANSIGIR, DESISTIR Y APELAR DECISIONES DE ÁRBITROS O DE AMIGABLES COMPONEDORES EN LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERÉS FRENTE A TERCEROS, A LOS ASOCIADOS MISMO O A SUS ADMINISTRADORES; 8. ADQUIRIR MARCAS, PATENTES, PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN, EXPLOTADAS EN CUALQUIER FORMA, YA SEA UTILIZÁNDOLOS DIRECTAMENTE O PERMITIENDO SU EXPLOTACIÓN POR OTRAS PERSONAS NATURALES O JURÍDICAS CONTRA EL PAGO DE REGALÍAS O PARTICIPACIONES. 9. CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEA CONDUCTENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES; 10. RECIBIR NOTIFICACIONES DE CUALESQUIERA TIPO DE ACTOS EMANADOS DE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JUDICIALES. 11. NOTIFICARSE VÁLIDAMENTE DE AQUELLOS ACTOS DEL ORDEN ADMINISTRATIVO O JUDICIAL QUE SE FORMULEN CONTRA LA SOCIEDAD, ASÍ COMO ABSOLVER INTERROGATORIOS CON CAPACIDAD PARA CONFESAR; 12. ADMINISTRAR LOS BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE PROPIEDAD DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA & CIA S.C.A. 12. ADMINISTRAR LOS BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE PROPIEDAD DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SÍNTESIS LTDA. & CIA S.C.A., RECAUDAR O RECIBIR POR SUS FRUTOS Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS RELACIONADOS CON LA ADMINISTRACIÓN. 13. ENAJENAR, ADQUIRIR, PERMUTAR, GRAVAR, ARRENDAR BIENES MUEBLES, PRESENTES O FUTUROS DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTIIESIS LTDA & CIA S.C.A, SIN LÍMITE DE CUANTIA. 14. ENAJENAR, PERMUTAR, ADQUIRIR, GRAVAR, ARRENDAR BIENES MUEBLES E INMUEBLES PRESENTES O FUTUROS DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA & CIA S.C.A., CUANDO LA CUANTÍA DE CADA OPERACIÓN INDIVIDUALMENTE CONSIDERADA NO EXCEDA DE SEISCIENTAS VECES EL SALARIO MÍNIMO LEGAL MENSUAL MAS ALTO EN LA FECHA DE CELEBRACIÓN Y TENGA RELACIÓN DIRECTA CON EL DESARROLLO SOCIAL, ASÍ COMO LAS QUE EXCEDAN DE ESTA SUMA CON LA EXPRESA AUTORIZACIÓN DE LA SOCIEDAD GESTORA. 15. TOMAR DINERO EN MUTUO, CON FACULTAD PARA ESTIPULAR TODO TIPO DE INTERESES, PLAZOS Y DEMÁS CONDICIONES Y CELEBRAR CONTRATOS DE CUENTA CORRIENTE; 16. GIRAR, ORDENAR GIRAR, ENDOSAR, PROTESTAR, OTORGAR, ACEPTAR ORDENAR AVALÚOS Y HACER TODA CLASE DE NEGOCIOS RELACIONADOS CON TÍTULOS VALORES CUANDO LA CUANTÍA DE CADA OPERACIÓN INDIVIDUALMENTE CONSIDERADA NO EXCEDA DE SEISCIENTAS VECES EL SALARIO MÍNIMO LEGAL MENSUAL MÁS ALTO EN LA FECHA DE SU CELEBRACIÓN, SÍ COMO LAS QUE EXCEDAN DE ESTA SUMA CON LA EXPRESA AUTORIZACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD GESTORA. 17. PRESENTAR DECLARACIÓN DE RENTA, PATRIMONIO, IMPUESTOS A LAS VENTAS EN ADMINISTRACIÓN DE IMPUESTOS NACIONALES Y MUNICIPALES E INTERPONER LOS RECURSOS Y DECLARACIONES PERTINENTES CONTRA ACTOS DE DICHA ADMINISTRACIÓN CON FACULTAD PARA DEFENDER LOS INTERESES DE LA SOCIEDAD EN ÉSTA MATERIA. 18. DESIGNAR APODERADO ESPECIAL PARA CADA PROCESO JUDICIAL O ADMINISTRATIVO. 19. PRÉSENTAR RECURSOS POR VÍA ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, RENUNCIAR A TÉRMINOS, DESISTIR, CONCILIAR, TRANSIGIR Y MODIFICAR 20. ELEVAR PETICIONES Y SOLICITAR INFORMACIÓN A LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JURISDICCIONALES 21. PRESENTAR DEMANDAS



01



* 1 0 4 3 0 8 3 2 8 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HORA 09:05:06

R032000738

PAGINA: 4 de 5

* * * * *

ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES 22. SUSTITUIR EL PRESENTE PODER Y REVOCAR TAL SUSTITUCIÓN DENTRO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 3511 DE LA NOTARIA 18 DE BOGOTA D.C., DEL 8 DE SEPTIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 1 DE OCTUBRE DE 2010 BAJO EL NO. 00018604 DEL LIBRO V, COMPARECIO JOSE ANTONIO JAIME ESCOBAR IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.262.407 DE BOGOTA, EN SU CALIDAD DE GERENTE DE LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA., POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL A OLGA VICTORIA PRIETO ZAMORA, IDENTIFICADA CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 52.780.308 DE BOGOTA PARA QUE EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S., PROMUEVA Y DEFienda LOS INTERESES DE LA SOCIEDAD JUDICIAL Y EXTRAJUDICIALMENTE, EN TODA ESPECIE DE GESTIONES Y ACTUACIONES ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JURISDICCIONALES Y EN ESPECIAL PARA: A. DILIGENCIAR Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS NECESARIOS PARA EL REGISTRO DE INVERSIONES EXTRANJERAS ANTE LAS AUTORIDADES COLOMBIANAS. B. TRANSIGIR, DESISTIR Y APELAR A DECISIONES DE ÁRBITROS O DE AMIGABLES COMPONEDORES EN LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERÉS FRENTE A TERCEROS, A LOS ASOCIADOS MISMOS O A SUS ADMINISTRADORES. C. ADELANTAR CUALQUIER TIPO DE TRÁMITE ANTE EL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES. D. RECIBIR NOTIFICACIÓN DE TODAS LAS PROVIDENCIAS QUE SE EXPIDAN DENTRO DE LOS DIFERENTES TRÁMITES E INTERPONER LOS RECURSOS PROPIOS DE LA VÍA GUBERNATIVA. E. REPRESENTAR Y VIGILAR ANTE LOS FUNCIONARIOS, OFICINAS Y DEPENDENCIAS DEL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES, TODAS LAS SOLICITUDES QUE CONTENGAN TRÁMITES A NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. F. SOLICITAR, OBTENER, REVISAR Y MODIFICAR REGISTROS SANITARIOS. G. OBTENER ANTE LAS OFICINAS Y AUTORIDADES NACIONALES QUE CORRESPONDAN Y EN ESPECIAL DE LA DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, REGISTROS DE MARCAS, RENOVACIÓN DE REGISTROS MARCARIOS, ANOTACIÓN DE TRASPASOS Y CAMBIO DE NOMBRE, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE DE OPOSICIONES, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE DE RECURSOS POR LA VÍA GUBERNATIVA Y DEMÁS DILIGENCIAS RELACIONADAS, A CUYO EFECTO LA FACULTA PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES, PARA ELEVAR SOLICITUDES, FORMULAR DESCRIPCIONES, APELACIONES Y RECLAMOS, SOLICITAR TESTIMONIO, RECIBIR, DESISTIR, SUSTITUIR, CANCELAR, TRANSIGIR, RENUNCIAR, ACEPTAR NOTIFICACIONES Y NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES. H. ADQUIRIR MARCAS, PATENTES, PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN, EXPLOTADAS EN CUALQUIER FORMA, YA SEA UTILIZÁNDOLOS DIRECTAMENTE O PERMITIENDO SU EXPLOTACIÓN POR OTRAS PERSONAS NATURALES O JURÍDICAS CONTRA EL PAGO DE REGALÍAS O PARTICIPACIONES. I. CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE

~~RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEAN CONDUCTORES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES. J. RECIBIR NOTIFICACIONES DE CUALESQUIERA TIPO DE ACTOS EMANADOS DE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JUDICIALES. K. PRESENTAR RECURSOS POR LA VÍA ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, RENUNCIAR A TÉRMINOS, DESISTIR, CONCILIAR, TRANSIGIR Y MODIFICAR. I. ELEVAR PETICIONES Y SOLICITAR INFORMACIÓN A LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JURISDICCIONALES. M. PRESENTAR DEMANDAS ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES. N. SUSTITUIR EL PRESENTE PODER Y REVOCAR TAL SUSTITUCIÓN DENTRO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA.~~

CERTIFICA:

**** REVISOR FISCAL ****

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REVISOR FISCAL DEL 28 DE JUNIO DE 2010, INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01397034 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PRINCIPAL	
AGUILLON ROJAS SANDRA MILENA	C.C. 000000047436442
REVISOR FISCAL SUPLENTE	

PRADA SANCHEZ NUBIA MARCELA	C.C. 000001032358923
-----------------------------	----------------------

QUE POR ACTA NO. 119 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 22 DE JUNIO DE 2010, INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01397026 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PERSONA JURIDICA	
DELOITTE & TOUCHE LTDA	N.I.T. 000008600058134

CERTIFICA:

PERMISO DE FUNCIONAMIENTO:QUE POR RESOLUCION NO.05952 DEL 11 DE JUNIO DE 1.985, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 8 DE JULIO DE 1.985 BAJO EL NO. 172.879 DEL LIBRO IX, LA SUPERINTENDENCIA - DE SOCIEDADES CONCEDIO PERMISO DEFINITIVO DE FUNCIONAMIENTO A LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

QUE POR RESOLUCION NO.09006 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1.986 SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES INSCRITA EL 16 DE ENERO DE 1.987 BAJO EL NO.204.133 DEL LIBRO IX, SE AUTORIZO A LA SOCIEDAD PARA COLOCAR SETENTA Y CUATRO MIL (\$74.000) ACCIONES DE LAS QUE TIENE EN RESERVA, A SU VALOR NOMINAL DE CIENTO PESOS (\$100.00) M/CTE., CADA UNA.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REPRESENTANTE LEGAL DEL 28 DE JUNIO DE 2011, INSCRITO EL 1 DE JULIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01492789 DEL LIBRO IX, SE COMUNICO QUE SE HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL POR PARTE DE LA SOCIEDAD MATRIZ: LABORATORIOS SYNTHESIS S A S, RESPECTO DE LAS SIGUIENTES SOCIEDADES SUBORDINADAS:

- SOCIEDAD PARA LA ENSEÑANZA DE LA HOMEOPATIA CLINICA S A S QUIEN SE IDENTIFICARA CON LA SIGLA S E C H

DOMICILIO: BOGOTA D.C.

FECHA DE CONFIGURACION DE LA SITUACION DE CONTROL : 2011-05-31

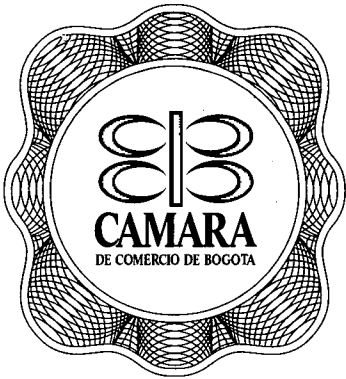
CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REPRESENTANTE LEGAL DEL 9 DE MARZO DE 2011, INSCRITO EL 18 DE MARZO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01462396 DEL LIBRO IX, COMUNICO LA SOCIEDAD MATRIZ:

- EUROPEAN CHEMICALS & CO

DOMICILIO: (FUERA DEL PAIS)

QUE SE HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL CON LA SOCIEDAD DE LA



01



* 1 0 4 3 0 8 3 2 9 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HORA 09:05:06

R032000738

PAGINA: 5 de 5

* * * * *

REFERENCIA.

CERTIFICA:

*** ACLARACIÓN SITUACIÓN DE CONTROL Y DE GRUPO EMPRESARIAL ***
SE ACLARA LA SITUACIÓN DE CONTROL Y GRUPO EMPRESARIAL INSCRITA CON EL
NO. 01462396 DEL 9 DE MARZO DE 2011 DEL LIBRO IX EN EL SENTIDO DE
INDICAR QUE SE CONFIGURÓ DESDE EL 19 DE NOVIEMBRE DE 2010.

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS:

NOMBRE : CARDIOPHARM

MATRICULA NO : 00537358 DE 3 DE MARZO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GENERICS

MATRICULA NO : 00664623 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : MASCOTT

MATRICULA NO : 00664622 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : ONCOPHARM

MATRICULA NO : 00625764 DE 13 DE DICIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GASTROPHARM

MATRICULA NO : 00621442 DE 2 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GYNECOPHARM

MATRICULA NO : 00621245 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : ENTEROPHARM

MATRICULA NO : 00621244 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : EQUIPHARMA

MATRICULA NO : 00556630 DE 21 DE JULIO DE 1993

~~RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011~~

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

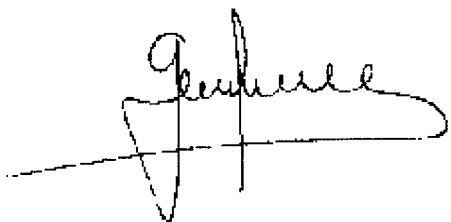
* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,700

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'García', written over a horizontal line.



US 20040087541A1

16

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**

Jonaitis et al.

(10) **Pub. No.: US 2004/0087541 A1**

(43) **Pub. Date: May 6, 2004**

(54) **CRYSTALLINE AND AMORPHOUS FORMS OF BETA-L-2'-DEOXYTHYMIDINE**

Publication Classification

(76) Inventors: **David Jonaitis**, West Lafayette, IN (US); **Richard Storer**, Kent (GB)

(51) **Int. Cl.⁷** **C07H 19/067**; A61K 31/7072

(52) **U.S. Cl.** **514/50**; 536/28.54

Correspondence Address:

KING & SPALDING
191 PEACHTREE STREET, N.E.
ATLANTA, GA 30303-1763 (US)

(57) **ABSTRACT**

(21) Appl. No.: **10/636,349**

(22) Filed: **Aug. 6, 2003**

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 60/401,318, filed on Aug. 6, 2002.

Physical forms of beta-L-2'-deoxythymidine are disclosed that can be characterized by physical appearance, purity levels, Infra-Red and Raman spectroscopy, X-ray powder diffraction patterns, thermal properties, and methods of manufacture. These forms of beta-L-2'-deoxythymidine can be used in the manufacture of other forms of beta-L-2'-deoxythymidine, or in pharmaceutical compositions. Particularly preferred uses are in the treatment of hepatitis B.

Figure 1. XRPD patterns of crystalline L-dT and amorphous L-dT

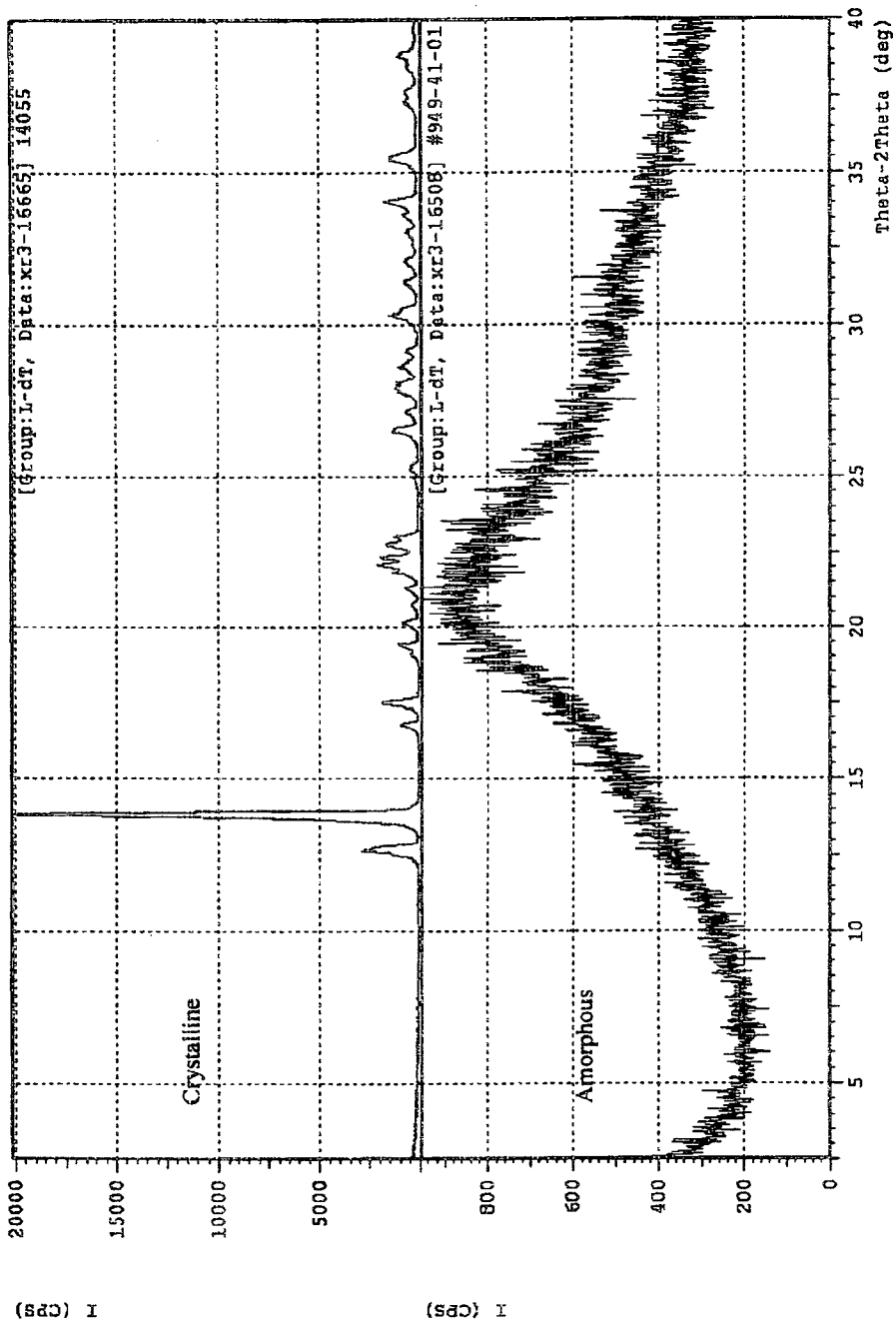


Figure 2. IR spectra for crystalline and amorphous L-dT

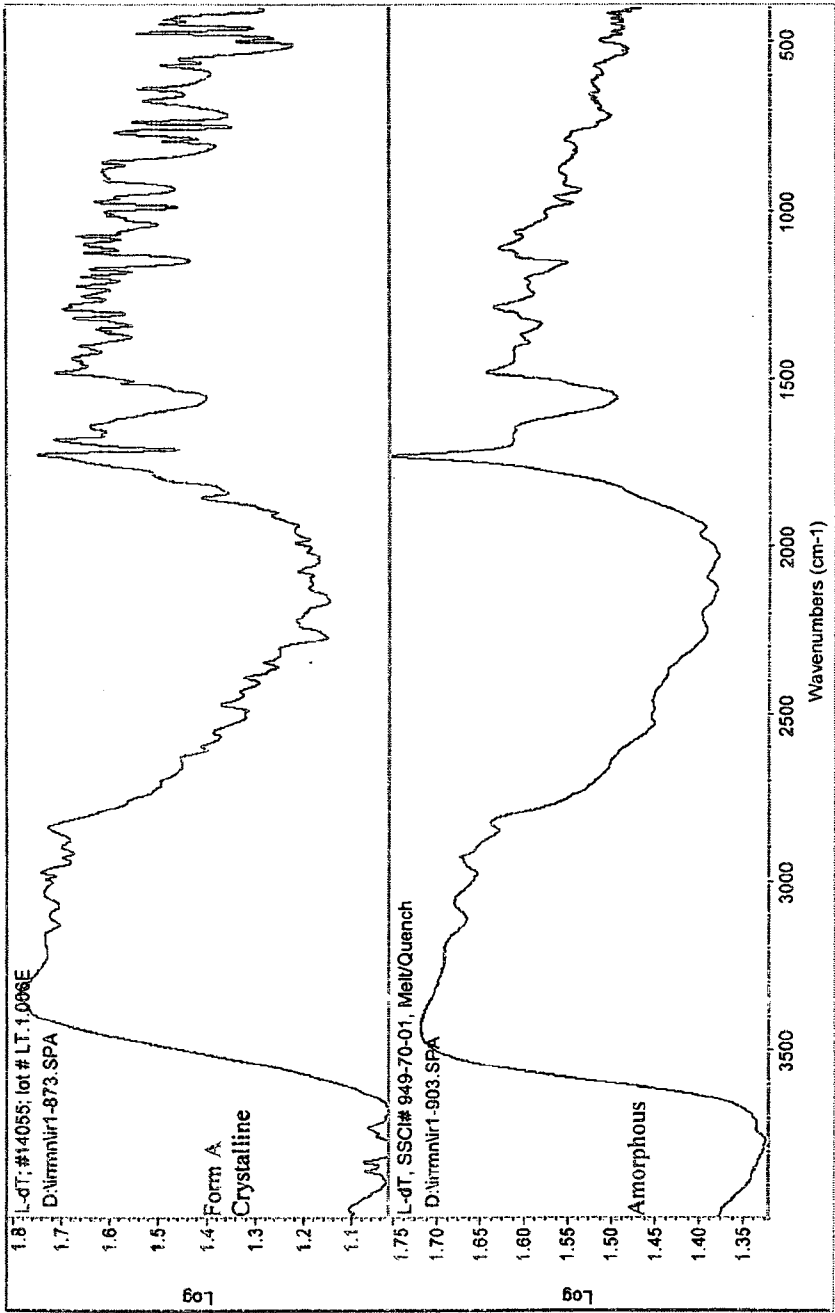


Figure 3. Raman spectra for crystalline and amorphous L-dT

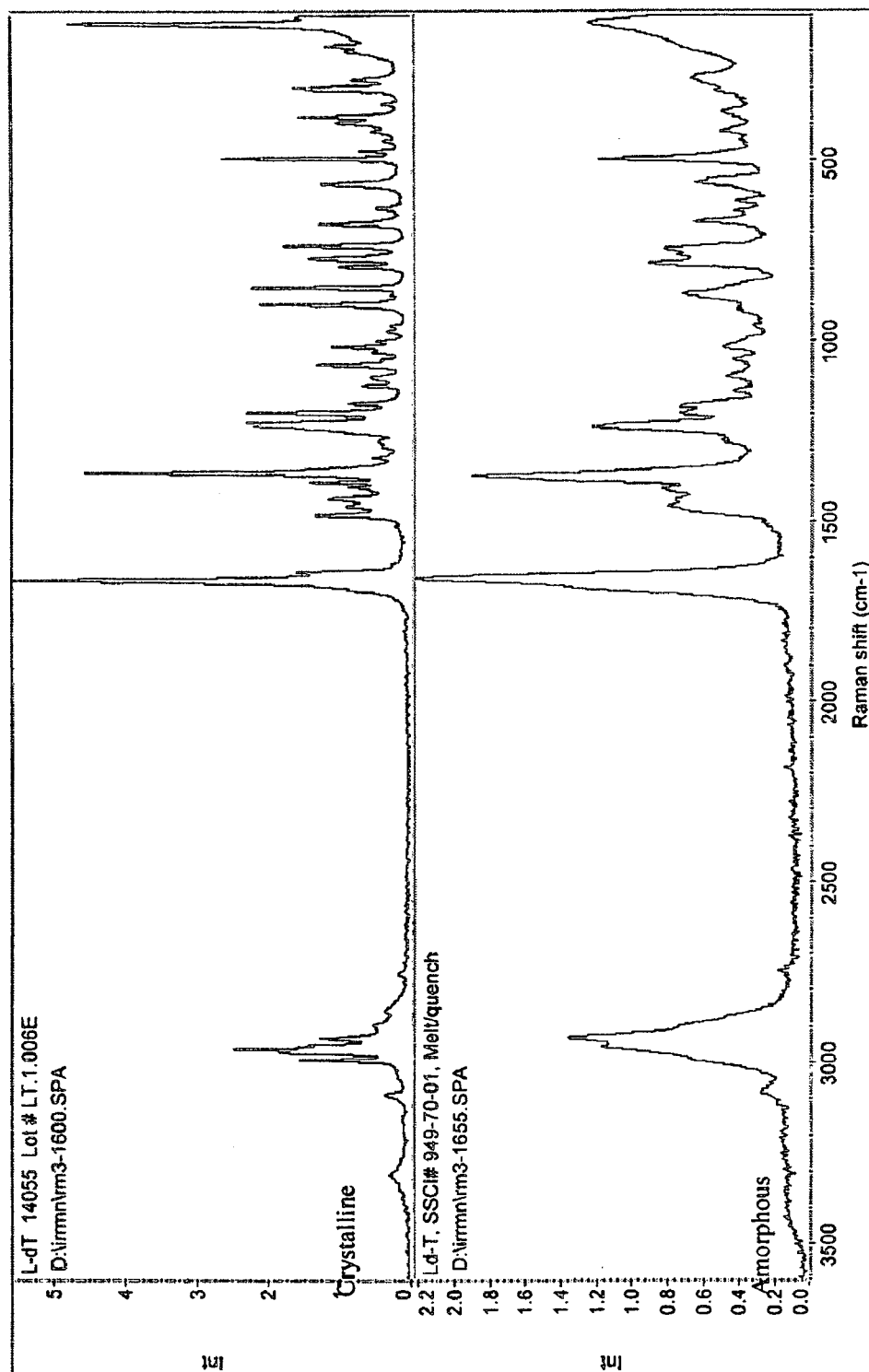
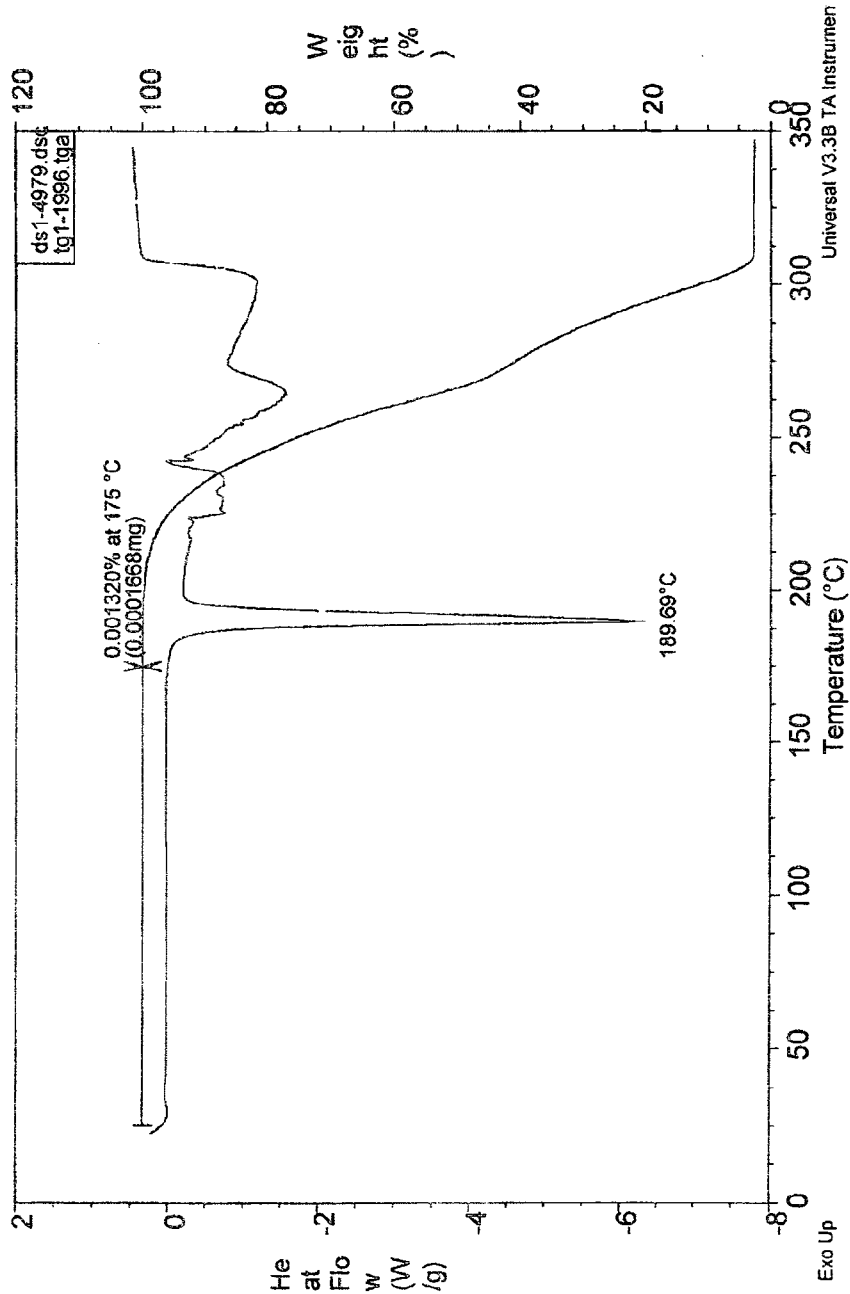


Figure 4. TG and DSC curves for crystalline L-dT



21

Figure 5. Moisture sorption data for crystalline L-dT

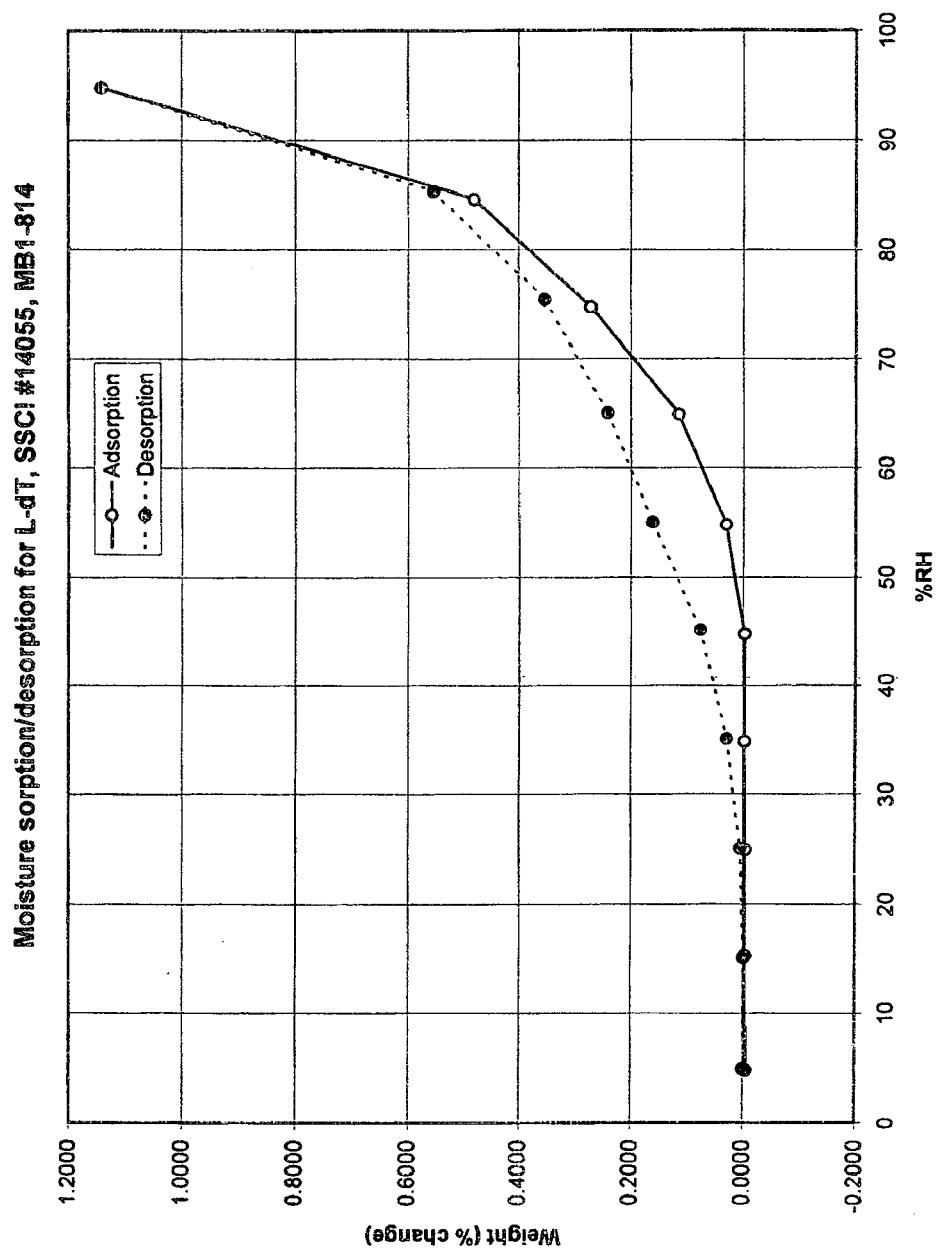


Figure 6, TG (top) and DSC (bottom) curves for amorphous L-dT

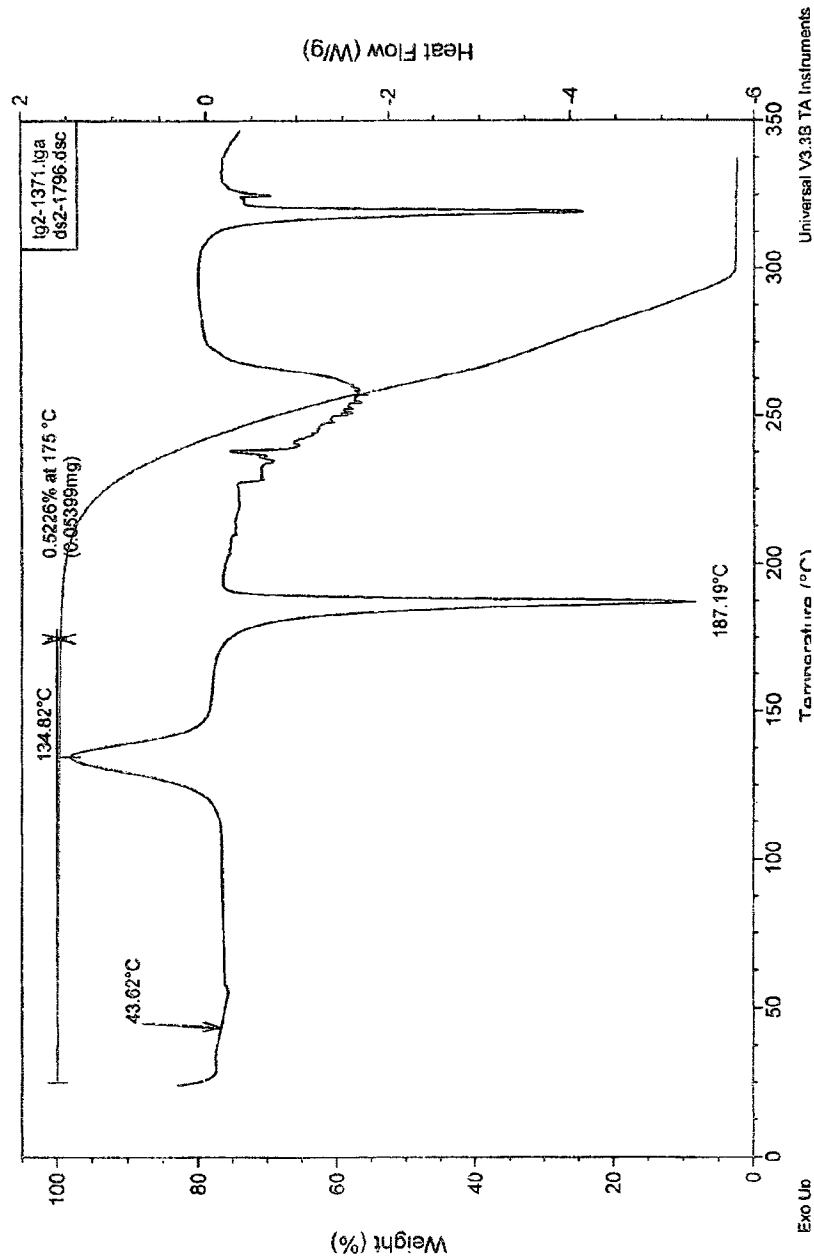
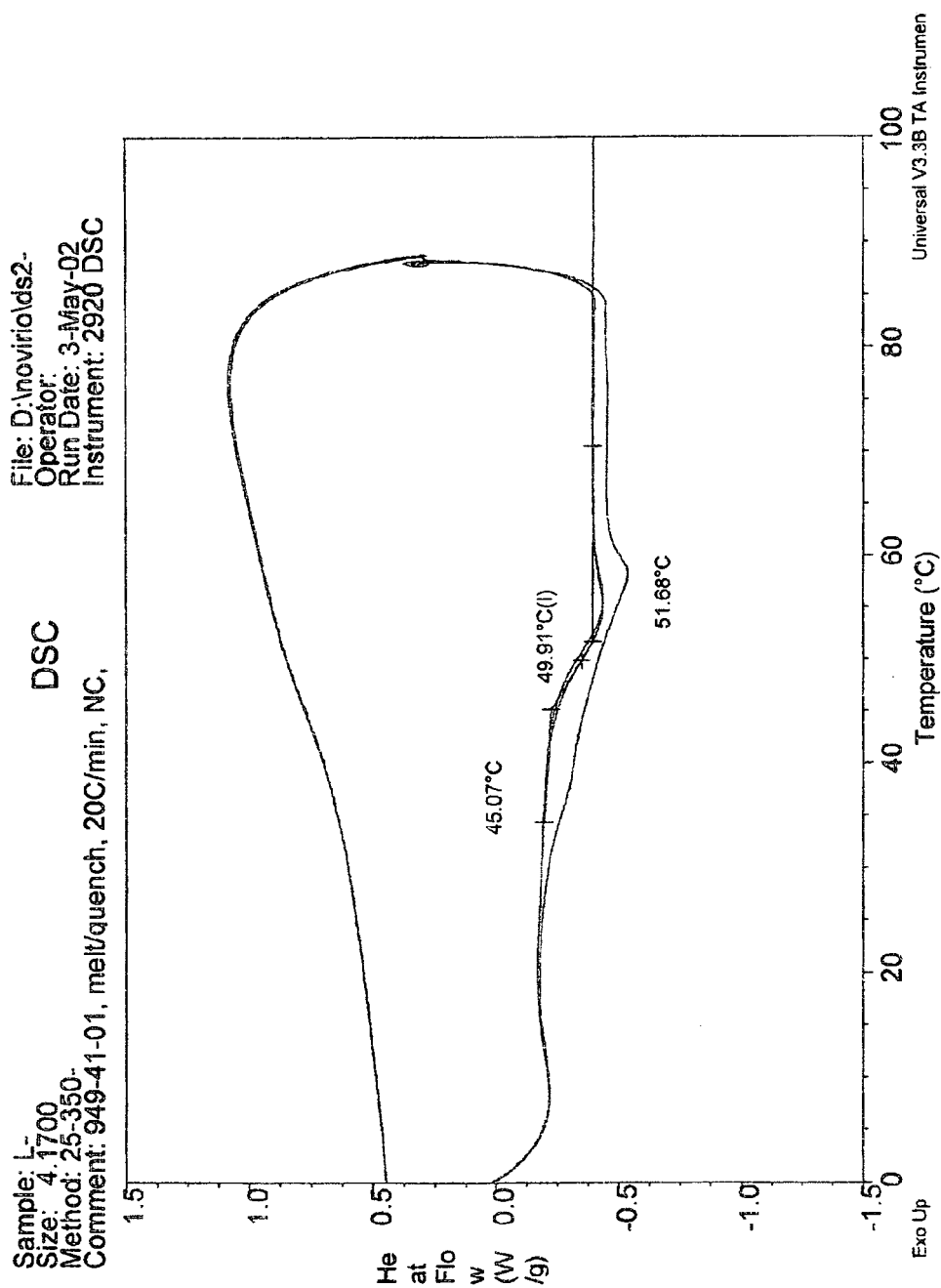
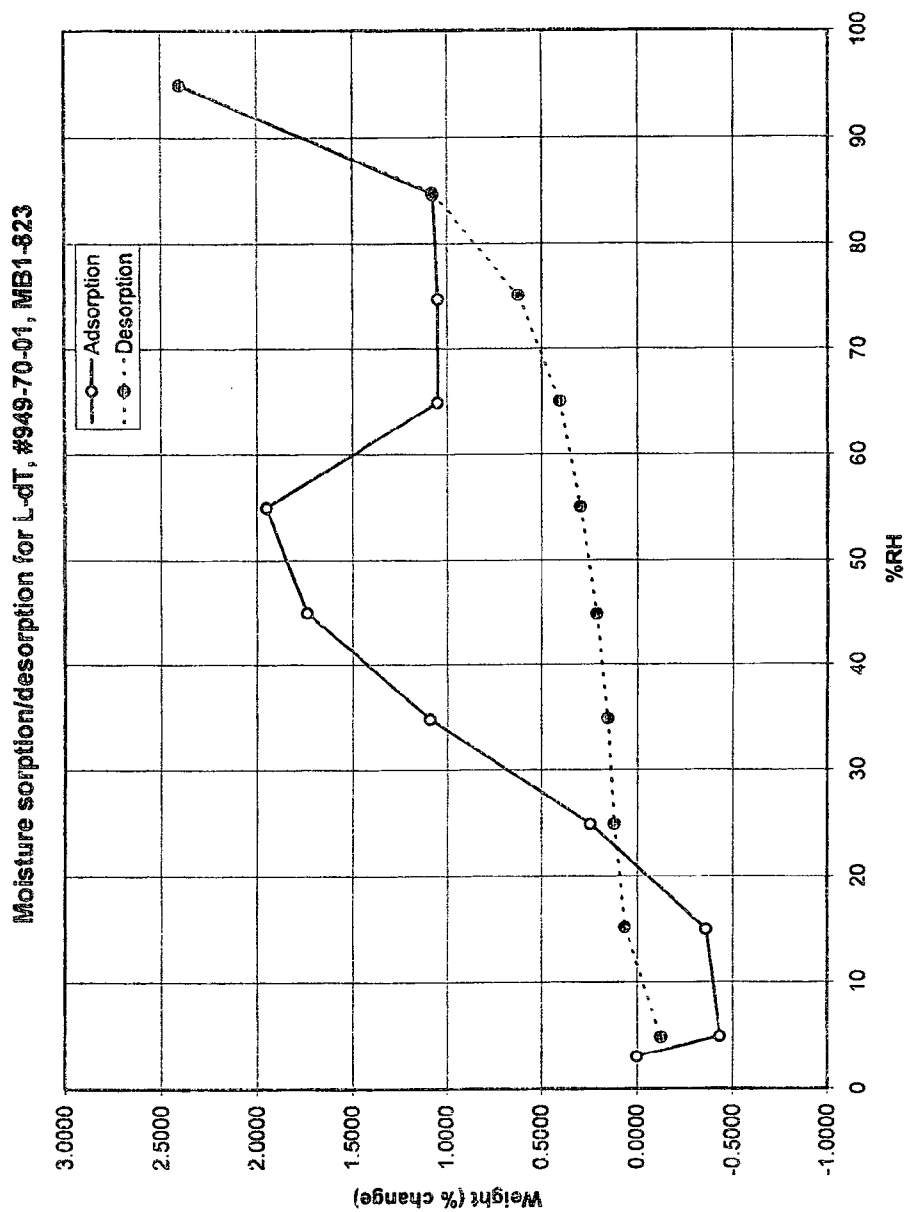


Figure 7. DSC temperature cycling experiments on amorphous L-dT



24

Figure 8. Moisture sorption/desorption curves for amorphous L-dT



CRYSTALLINE AND AMORPHOUS FORMS OF BETA-L-2'-DEOXYTHYMIDINE

CROSS-REFERENCE OF THE INVENTION

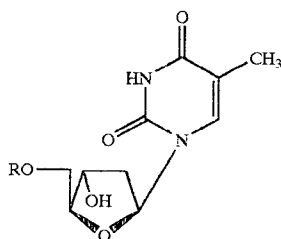
[0001] This application claims priority to U.S. Provisional Application Serial No. 60/401,318, filed on Aug. 6, 2002.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The present invention describes crystalline and amorphous forms of beta-L-2'-deoxythymidine and mixtures thereof, substantially pure crystalline and amorphous forms of beta-L-2'-deoxythymidine, analytical methods for confirming the presence and crystalline purity of beta-L-2'-deoxythymidine, pharmaceutical compositions thereof, and uses for such compositions.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] The synthetic nucleoside beta-L-2'-deoxythymidine (L-dT) is known in the art. Antonin Holy first disclosed beta-L-2'-deoxythymidine and methods for preparing beta-L-2'-deoxythymidine in 1972 in "Nucleic Acid Components and Their Analogs. CLIII. Preparation of 2'-deoxy-L-Ribonucleosides of the Pyrimidine Series," *Collect. Czech. Chem. Commun.* (1972), 37(12), 4072-87. The compound is represented by the following chemical structure:



[0004] wherein R is H.

[0005] Several authors have reported antiviral activity of beta-L-2'-deoxythymidine against herpes simplex virus. See, e.g., Iotti et al., WO 92/08727; and Spadari et al., *J. Med. Chem.* (1992), 35(22), 4214-20.

[0006] More recently, Gilles Gosselin, Jean-Louis Imbach and Martin Bryant disclosed that the compound and its derivatives and analogues have useful properties against the hepatitis B virus. See WO 00/09531; PCT US01/17301 and PCT US01/19147; U.S. Pat. Nos. 6,395,716; 6,569,837; 6,444,652; and 6,566,344. L-dT is currently in advanced clinical development by Idenix Pharmaceuticals, Inc. (Cambridge, Mass.).

[0007] Each of the foregoing references discloses a synthetic process for producing L-dT that relies upon crystallizing the compound from ethanol. None of the references disclose the particular crystalline or physical form of the L-dT that was obtained, or the water content of such L-dT. However, it has been recognized that crystalline, amorphous, hydrated, and various physical forms of the same compound can vary substantially in their biological properties, and in their ease of processing, manufacturing and/or pharmaceutical formulation. In addition, some forms are unstable under ambient conditions and thus require special storage and handling conditions to be maintained, or must be avoided altogether.

[0008] Given the commercial importance of beta-L-2'-deoxythymidine, it would be useful to have additional forms and phases of beta-L-2'-deoxythymidine that may exhibit beneficial properties in manufacturing or other applications. It is therefore an objective of this invention to provide novel forms and phases of beta-L-2'-deoxythymidine.

[0009] It is another objective to provide novel methods for the preparation and isolation of forms and phases of beta-L-2'-deoxythymidine.

[0010] It is still another objective of the invention to provide therapeutic uses of such forms and phases of beta-L-2'-deoxythymidine.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0011] As a result of studies into the crystalline structure and various physical forms of L-dT, Applicants have unexpectedly made a number of significant discoveries. In particular, Applicants have discovered:

[0012] structural forms of crystalline L-dT that can be characterized by their physical appearance;

[0013] an amorphous form of L-dT; and

[0014] mixtures of these two forms.

[0015] These discoveries lead to the production of a form of L-dT that is substantially devoid of water and can be maintained for a period of time, or shelf life, of at least 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 11 or 12 months or more, by maintaining the compound under appropriate conditions of low humidity. Given that nucleosides in general are polar, water soluble compounds, and that L-dT in particular contains a pyrimidine ring and two free hydroxy groups, it could not be predicted that L-dT, when substantially devoid of waters of hydration, could be maintained for an extended shelf-life.

[0016] In addition, Applicants have discovered methods of analyzing the purity of crystalline L-dT for contamination by amorphous L-dT. These analytical methods include diffractational, vibrational, thermal, and other analytical techniques. In still other embodiments the invention includes methods of making the foregoing forms of L-dT.

[0017] These forms of L-dT have advantageous properties in the preparation of pharmaceutical compositions and in the treatment of hepatitis B. Beneficial properties can be attributed to these different physical forms including increased solubility, improved bioavailability, ease of chemical processing and/or ease of pharmaceutical formulation.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

[0018] FIG. 1 is a XRPD ("X-ray powder diffraction") pattern of crystalline beta-L-2'-deoxythymidine and amorphous beta-L-2'-deoxythymidine.

[0019] FIG. 2 is a graphical depiction of the Infra-Red (IR) spectra of crystalline beta-L-2'-deoxythymidine and amorphous beta-L-2'-deoxythymidine.

[0020] FIG. 3 is a graphical depiction of the Raman spectra of crystalline beta-L-2'-deoxythymidine and amorphous beta-L-2'-deoxythymidine.

[0021] FIG. 4 is a graphical depiction of a TGA ("thermogravimetric analysis") scan of crystalline beta-L-2'-deoxythymidine superimposed over a typical DSC ("differential scanning calorimetry") thermogram of the same crystalline beta-L-2'-deoxythymidine, with an endotherm at 189.69° C.

[0022] FIG. 5 depicts in graphical form the moisture sorption and desorption data for crystalline beta-L-2'-deoxythymidine.

[0023] FIG. 6 is a graphical depiction of a TGA scan of amorphous beta-L-2'-deoxythymidine superimposed over a typical DSC thermogram of the same amorphous beta-L-2'-deoxythymidine, with an endotherm at 187.19° C.

[0024] FIG. 7 depicts a DSC thermogram obtained from temperature cycling experiments on amorphous beta-L-2'-deoxythymidine.

[0025] FIG. 8 depicts in graphical form the moisture sorption and desorption data for amorphous beta-L-2'-deoxythymidine.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0026] Anhydrous L-dT Unassociated with Water

[0027] A principal embodiment of the present invention derives from the discovery of crystalline beta-L-2'-deoxythymidine, and to methods of preventing the formation of hydrous forms that could affect the stability of the product. The inventors have surprisingly discovered that L-dT, crystallized from ethanol, and then maintained in an environment of less than or equal to about 45% relative humidity, and is substantially impervious to water. The resulting crystalline L-dT is non-solvated and free of adsorbed or absorbed water. As shown from the TG and DK curves in FIG. 4, when L-dT is crystallized and dried in an environment lacking humidity, it is devoid of waters of hydration and association (hence the lack of an endotherm until the substance melts at about 189° C.). As FIG. 5 shows, however, crystalline L-dT will associate with water (via adsorption, absorption or hydration) as the relative humidity exceeds about 45% to 55% relative humidity.

[0028] The fact that L-dT devoid of waters of hydration or association can even be obtained is surprising in view of the fact that L-dT is frequently crystallized from ethanol, which necessarily contains water as an impurity at levels greater than about 1, 2, or 3 vol. %, frequently up to about 5, 7, or 10 volume percent. These discoveries led to the invention of L-dT which is substantially devoid of water for a period of time, or shelf life, of at least 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 or 12 months or more, by maintaining the compound under appropriate conditions of humidity. Because nucleosides in general are polar, water soluble compounds, and L-dT in particular contains a pyrimidinedione ring and two free hydroxy groups, two carbonyls, a secondary amine, a tertiary amine, and an internal ether linkage, it could not be predicted that L-dT that is devoid of waters of hydration or association could be maintained for an extended shelf-life.

[0029] Therefore, in one embodiment the invention provides crystalline L-dT that is substantially devoid of waters of hydration or association, for periods of time exceeding 4, 6, 8, 10, or even 12 months. In another embodiment the invention provides a method of using crystalline L-dT is substantially devoid of water at the end of the time period. The L-dT is preferably administered to a human after such time period. Humid environments include environments in which the relative humidity exceeds greater than about 10%, 20%, 30%, 40%, or 50%, but preferably not more than about 75%, 65%, or 55% relative humidity. The periods of time during which the L-dT can be exposed to such humid environments are greater than 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, or even 12 months, but preferably not more than 3 years, 2

years, or 1½ years. The term "humid environment" means the general ambient conditions to which L-dT or a container of L-dT is exposed. Relative humidities are taken as an average over the recited period of time.

[0030] This non-solvated crystalline form of beta-L-2'-deoxythymidine is prepared by crystallizing beta-L-2'-deoxythymidine from solution, optionally filtering said crystallized beta-L-2'-deoxythymidine, and drying said beta-L-2'-deoxythymidine in an environment that lacks humidity (i.e. less than 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, or 10% relative humidity). The substance is preferably present in the substantial absence of amorphous L-dT.

[0031] The term hydrous, when used herein to describe a material, means that the weight of the material is increased by association with water, regardless of the mechanism of association. Thus, the term includes hydrated forms of the material, in addition to material in which water is absorbed or adsorbed. Potential hydrated forms include the monohydrate, the dihydrate, the trihydrate, and the quaternary hydrate.

[0032] As used herein, the term, "substantially pure," when used in reference to a physical form, phase or crystalline form of beta-L-2'-deoxythymidine, refers to a phase or form of beta-L-2'-deoxythymidine which is greater than about 95% pure. This means that the phase or form of beta-L-2'-deoxythymidine does not contain more than about 5% of any other compound and, in one embodiment, does not contain more than about 5% of any other phase[s] or form[s] of beta-L-2'-deoxythymidine. In another embodiment, the term "substantially pure" includes a phase or form of beta-L-2'-deoxythymidine that is greater than about 96% pure. In still another embodiment the term "substantially pure" includes a phase or form of beta-L-2'-deoxythymidine that is greater than about 97%, 99%, 99.5%, or 99.8% pure.

[0033] Similarly, the term "substantially in the absence of a second component" or "substantially free of a second component" when used in reference to a physical form, phase or crystalline form of beta-L-2'-deoxythymidine, refers to a phase or crystalline form of beta-L-2'-deoxythymidine that does not contain more than about 5% of the second component. More preferably, the term "substantially in the absence of a second component" refers to a phase or form of beta-L-2'-deoxythymidine that does not contain more than about 4% of the second component, and even more preferably no more than about 3%, 1%, 0.5%, or 0.2% of the second component.

[0034] Physical Forms of Crystalline L-dT Characterized by their Physical Appearance

[0035] In another principal embodiment the invention provides crystalline beta-L-2'-deoxythymidine in various physical forms. Preferred physical forms can be obtained using the methods more fully described in the Examples hereto and include:

- [0036] white flakes;
- [0037] clear aciculars;
- [0038] white aciculars;
- [0039] white solid;
- [0040] white powder;
- [0041] needles;
- [0042] white chunks;
- [0043] white fibers; and
- [0044] white plates.

[0045] As used herein, the term "flake" is defined as a small flocculent mass of crystals typically in the form of a thin flattened piece or layer. The term "acicular" means a material which incorporates within itself fine, needlelike crystals. A "powder" is a substance composed of fine particles. "Needles" refer to slender pointed objects. A "chunk" refers to a short thick piece often crudely or roughly formed. A "fiber" refers to a structure or object resembling a thread. "Plates" refer to smooth, substantially flat and relatively thin pieces of material. A "solid" material refers to a uniform continuous mass of material obtained upon vaporization of solvent.

[0046] The differing physical properties of these physical forms can give rise to numerous unexpectedly beneficial properties including increased solubility, improved bioavailability, ease of chemical processing, and/or ease of pharmaceutical formulation.

[0047] In a preferred embodiment, one or more of the foregoing forms is present in its preferred orientation. Preferred orientation is the tendency for crystals, usually plates or needles, to align themselves with some degree of order. In various embodiments, the foregoing physical forms are further characterized by purity levels. For example, in one embodiment the crystalline beta-L-2'-deoxythymidine is substantially free of amorphous beta-L-2'-deoxythymidine.

[0048] Still other embodiments relate to methods of manufacturing the foregoing physical forms of beta-L-2'-deoxythymidine. These methods generally require dissolution of beta-L-2'-deoxythymidine in an appropriate solvent, followed by crystallization using one of various techniques. A particularly preferred solvent is ethanol, and especially absolute ethanol, although other solvents can be employed including acetone, acetonitrile, dichloromethane, N,N-dimethylformamide, ethyl acetate, ethyl ether, 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol, hexane, isopropanol, methanol, tetrahydrofuran, toluene, 2,2,2-trifluoroethanol, and water, or mixtures of the foregoing solvents with water.

[0049] While numerous methods for crystallizing a solute are known and can be employed in the practice of this invention, particularly preferred methods of recrystallization include:

[0050] crystallizing said dissolved beta-L-2'-deoxythymidine via fast evaporation (i.e. evaporation in an open container under ambient conditions);

[0051] crystallizing said dissolved beta-L-2'-deoxythymidine via slow evaporation (i.e. evaporation in a substantially closed container containing only small holes for escape of vapors under ambient conditions);

[0052] crystallizing said dissolved beta-L-2'-deoxythymidine via slow cooling from an elevated temperature (preferably of about 45-60° C.) under substantially ambient conditions (the dissolution is preferably performed at an elevated temperature, followed by rapid filtration of the dissolved beta-L-2'-deoxythymidine before the slow cooling);

[0053] crystallizing said dissolved beta-L-2'-deoxythymidine via crash cooling;

[0054] crystallizing said dissolved beta-L-2'-deoxythymidine via slurry methods.

[0055] Ambient conditions in any of the methods of crystallization can be altered in terms of temperature (i.e. greater than 10° C., 20° C., or 30° C. than room temperature), or humidity (i.e. less than 45%, 35%, or 25% relative humidity).

[0056] Amorphous L-dT

[0057] An amorphous and hygroscopic form of beta-L-2'-deoxythymidine is also disclosed that can be distinguished from crystalline beta-L-2'-deoxythymidine by Infra-Red and Raman spectroscopy, X-ray powder diffraction patterns, thermal properties, and methods of manufacture. The amorphous phase of beta-L-2'-deoxythymidine exhibits significant hygroscopicity and improved solubility when compared to crystalline beta-L-2'-deoxythymidine, a fact which could result in enhanced bioavailability in vivo. This form of beta-L-2'-deoxythymidine can be used in the manufacture of other forms of beta-L-2'-deoxythymidine, or in pharmaceutical compositions. Particularly preferred uses of this form are the treatment of hepatitis B.

[0058] The amorphous and hygroscopic form of beta-L-2'-deoxythymidine is characterized by the IR and Raman spectra in FIGS. 2 and 3, the TGA and DSC curves in FIG. 6, the DSC temperature cycling characteristics shown in FIG. 7, the moisture sorption data shown in FIG. 8, and/or the X-ray powder diffraction pattern in FIG. 1. This form should be contrasted with crystalline beta-L-2'-deoxythymidine, which can be characterized by the IR and Raman spectra in FIGS. 2 and 3, the TGA and DSC curves in FIG. 4, the moisture sorption data shown in FIG. 5, and/or the X-ray powder diffraction pattern shown in FIG. 1. Amorphous and crystalline forms of beta-L-2'-deoxythymidine are further characterized in the Examples contained herein.

[0059] Thus, the invention further provides:

[0060] a) an amorphous and hygroscopic phase of beta-L-2'-deoxythymidine, as characterized by X-ray powder diffraction analysis, physical properties, and methods of manufacture;

[0061] b) processes for making an amorphous and hygroscopic phase of beta-L-2'-deoxythymidine;

[0062] c) therapeutic and/or pharmaceutical compositions of the amorphous and hygroscopic phase of beta-L-2'-deoxythymidine, optionally in the presence of a pharmaceutically acceptable carrier; and

[0063] d) novel therapeutic uses for the amorphous and hygroscopic phase of beta-L-2'-deoxythymidine, especially in the treatment of viral diseases such as hepatitis B.

[0064] Amorphous beta-L-2'-deoxythymidine is obtained when melted beta-L-2'-deoxythymidine is rapidly quenched to below about 40 or 50° C. A DSC temperature cycling thermogram of amorphous beta-L-2'-deoxythymidine is presented in FIG. 7, which shows that the glass transition temperature for this phase is about 50° C.

[0065] Low temperatures and low levels of humidity are preferably observed when storing amorphous beta-L-2'-deoxythymidine. For example, it is preferred to store amorphous beta-L-2'-deoxythymidine at temperatures below 50, 40, 30, 20, 10, or 0° C. Moreover, it is preferred to store the

amorphous beta-L-2'-deoxythymidine at relative humidities of less than 25%, 20%, 15%, 10%, or 5%.

[0066] In another embodiment, the invention provides amorphous beta-L-2'-deoxythymidine in substantially pure form i.e., in the absence of crystalline beta-L-2'-deoxythymidine. In still another embodiment the invention provides a pharmaceutical composition that comprises amorphous beta-L-2'-deoxythymidine, further comprising a pharmaceutically acceptable carrier.

[0067] Analytical Methods of Assuring the Purity of Crystalline L-dT

[0068] In view of the stability issues surrounding amorphous beta-L-2'-deoxythymidine, it is very important to ensure during the manufacturing process that batches of crystalline L-dT are not inadvertently contaminated by the amorphous form. Thus, other embodiments of the present invention relate to methods of detecting crystalline beta-L-2'-deoxythymidine contaminated by the amorphous form of beta-L-2'-deoxythymidine, and to methods of manufacturing crystalline beta-L-2'-deoxythymidine that is substantially free of amorphous beta-L-2'-deoxythymidine. As can be seen by a comparison of FIGS. 2 and 3, crystalline and amorphous beta-L-2'-deoxythymidine can each be characterized by IR and Raman spectrometry, and the two forms can be distinguished by peak broadening that occurs from the crystalline to the amorphous form. These peak broadenings are observed between 2200-2600, 1600-1800, 1000-1500, or 500-1000 cm^{-1} in an IR spectra, and between 2800-3200, 1600-1675, 1300-1500, or 700-900 in a Raman spectra.

[0069] Therefore, in various embodiments the invention provides a method of detecting amorphous contamination of beta-L-2'-deoxythymidine, or distinguishing between crystalline and amorphous beta-L-2'-deoxythymidine, comprising:

[0070] subjecting a material that contains beta-L-2'-deoxythymidine to IR spectrometry; and

[0071] evaluating breadth of peaks displayed between 2200-2600, 1600-1800, 1000-1500, or 500-1000 cm^{-1} by reference to a known IR spectra for crystalline beta-L-2'-deoxythymidine.

[0072] In other embodiments the invention provides a method of detecting amorphous contamination of beta-L-2'-deoxythymidine, or distinguishing between crystalline and amorphous beta-L-2'-deoxythymidine, comprising:

[0073] subjecting a material that contains beta-L-2'-deoxythymidine to Raman spectrometry; and

[0074] evaluating the breadth of peaks displayed between 2800-3200, 1600-1675, 1300-1500, or 700-900 cm^{-1} by reference to a known Raman spectra for crystalline beta-L-2'-deoxythymidine.

[0075] In still other embodiments the invention relates to the manufacture of pharmaceutical compositions of crystalline beta-L-2'-deoxythymidine substantially in the absence of the amorphous form. Thus, the invention provides a method of manufacturing pharmaceutical formulations of crystalline beta-L-2'-deoxythymidine comprising:

[0076] crystallizing two or more batches of beta-L-2'-deoxythymidine from solution;

[0077] subjecting the batches to IR spectrometry;

[0078] selecting for further processing the batches that do not display significant breadth of peaks (i.e. breadth consistent with the presence of amorphous L-dT) between 2200-2600, 1600-1800, 1000-1500, or 500-1000 cm^{-1} from a known IR spectra for crystalline beta-L-2'-deoxythymidine; and

[0079] formulating said selected batches into pharmaceutical formulations of beta-L-2'-deoxythymidine.

[0080] In another embodiment, the invention provides a method of manufacturing pharmaceutical formulations of crystalline beta-L-2'-deoxythymidine comprising:

[0081] crystallizing two or more batches of beta-L-2'-deoxythymidine from solution;

[0082] subjecting the batches to Raman spectrometry;

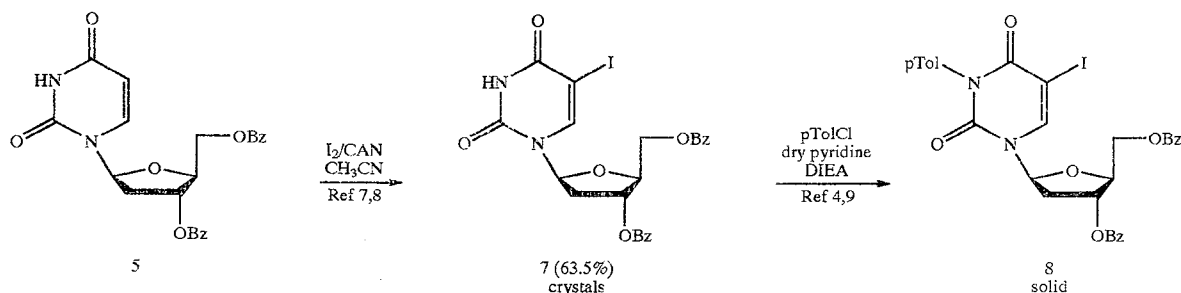
[0083] selecting for further processing the batches do not display significant breadth of peaks (i.e. breadth consistent with the presence of amorphous L-dT) between 2800-3200, 1600-1675, 1300-1500, or 700-900 cm^{-1} from a known Raman spectra of crystalline beta-L-2'-deoxythymidine; and

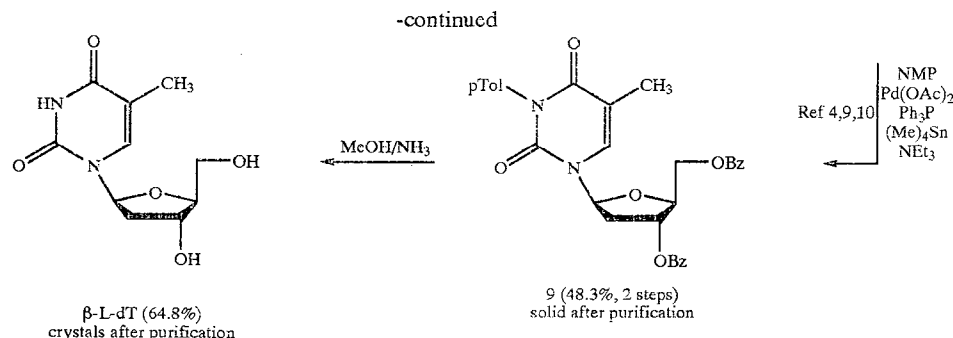
[0084] formulating said selected batches into pharmaceutical formulations of beta-L-2'-deoxythymidine.

EXAMPLES

[0085]

Example 1—Stereoselective Chemical synthesis of beta-L-2'-deoxythymidine





[0086] 3',5'-Di-O-benzoyl-2'-deoxy-5-iodo- β -L-uridine (7)

[0087] A mixture of compound 5 (105.8 g, 0.242 mol), iodine (76.8 g), CAN (66.4 g) and acetonitrile (2550 ml) was stirred at 80° C. for 3 h then the reaction mixture was cooled at room temperature leading to crystallization of compound 7 (86.6 g, 63.5%); m. p. 192-194° C.; ¹H NMR (DMSO) δ ppm 0.8.34 (s, 1H, NH), 8.2-7.2 (m, 1H, 2 C₆H₅CO, H-6), 6.31 (q, 1H, H-1', J=5.5 Hz and J=8.7 Hz), 5.5 (m, 1H, H-3'), 4.7 (m, 2H, H-5', H-5''), 4.5 (m, 1H, H-4'), 2.7 (m, 1H, H-2'), 2.3 (m, 1H, H-2''); FAB<0, (GT) m/e 561 (M-H)⁻, 237 (B)⁻; FAB>0 (GT) 563 (M+H)⁺; [α]_D²⁰+39.05 (c=1.05 in DMSO); UV (EtOH 95) ν_{max} =281 nm (ϵ =9000), ν_{min} =254 nm (ϵ =4000), ν_{max} =229 nm (ϵ =31000); Anal. Calcd for C₂₃H₁₉IN₂O₇: C, 49.13H, 3.41 N, 4.98 I, 22.57. Found: C, 49.31H, 3.53 N, 5.05 I, 22.36.

[0088] Reagents:

[0089] Iodine: Fluka, 99.8%, ref 57650

[0090] Cerium ammonium nitrate (CAN): Aldrich, >98.5%, ref 21,547-3

[0091] 3',5'-Di-O-benzoyl-2'-deoxy-3-N-toluoyl- β -L-thymidine (9)

[0092] To a solution of compound 7 (86.6 g, 0.154 mol) in anhydrous pyridine (1530 ml) containing N-ethyldiisopropylamine (53.6 ml) was added, portionwise at 0° C., p-toluoyl chloride (40.6 ml). The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature, then water was added to stop the reaction and the reaction mixture was extracted with methylene chloride. The organic phase was washed with water, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness to give crude 3',5'-di-O-benzoyl-2'-deoxy-3-N-toluoyl-5-iodo- β -L-uridine (8) which can be used for the next step without further purification.

[0093] A solution of the crude mixture 8, palladium acetate (3.44 g), triphenylphosphine (8.0 g) in N-methylpyrrolidinone (1375 ml) with triethylamine (4.3 ml) was stirred at room temperature for 45 min. Then, tetramethyltin (42.4 ml) was added dropwise at 0° C. under argon. After stirring at 100-110° C. overnight, the reaction mixture was poured into water and extracted with diethyl ether. The organic solution was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by a silica gel column chromatography [eluant: stepwise gradient of ethyl acetate (0-10%) in toluene] to give compound 9 as a foam (42.3 g, 48.3% for the 2 steps). ¹H NMR (DMSO) δ ppm 0.8.3-7.2 (m, 15H, 2 C₆H₅CO, 1 CH₃C₆H₄CO, H-6),

6.29 (t, 1H, H-1', J=7.0 Hz), 5.7 (m, 1H, H-3'), 4.7-4.5 (m, 3H, H-5', H-5'', H-4'), 2.7-2.6 (m, 2H, H-2', H-2''); FAB<0, (GT) m/e 567 (M-H)⁻, 449 (M-CH₃C₆H₄CO)⁻, 243 (B)⁻, 121 (C₆H₅COO)⁻; FAB>0 (GT) 1137 (2M+H)⁺, 569 (M+H)⁺, 325 (M-B)⁻, 245 (B+2H)⁺, 119 (CH₃C₆H₅CO)⁺.

[0094] Reagents:

[0095] p-Toluoyl chloride, Aldrich, 98%, ref 10,663-1

[0096] Diisopropylethylamine: Aldrich, >99.5%, ref 38,764-9

[0097] N-methylpyrrolidinone: Aldrich, >99%, ref 44,377-8

[0098] Palladium acetate: Aldrich, >99.98%, ref 37,987-5

[0099] Triphenylphosphine: Fluka, >97%, ref 93092

[0100] Tetramethyltin: Aldrich, >99%, ref 14,647-1

[0101] 2'-Deoxy- β -L-thymidine

[0102] A solution of compound 9 (42.3 g, 0.074 mol) in methanol saturated with ammonia (1850 ml) was stirred at room temperature for two days. After evaporation of the solvent, the residue was diluted with water and washed several times with ethyl acetate. The aqueous layer was separated, evaporated under reduced pressure and the residue was purified by a silica gel column chromatography [eluant: stepwise gradient of methanol (0-10%) in methylene chloride] to give pure 2'-deoxy- β -L-thymidine (11.62 g, 64.8%) which was crystallized from ethanol; m. p. 185-188° C.; ¹H NMR (DMSO) δ ppm 11.3 (s, 1H, NH), 7.70 (s, 1H, H-6), 6.2 (pt, 1H, H-1'), 5.24 (d, 1H, OH-3', J=4.2 Hz), 5.08 (t, 1H, OH-5', J=5.1 Hz), 4.2 (m, 1H, H-3'), 3.7 (m, 1H, H-4'), 3.5-3.6 (m, 2H, H-5', H-5''), 2.1-2.0 (m, 2H, H-2', H-2''); FAB<0, (GT) m/e 483 (2M-H)⁻, 349 (M+T-H)⁻, 241 (M-H)⁻, 125 (B)⁻; FAB>0 (GT) 243 (M+H)⁺, 127 (B+2H)⁺; [α]_D²⁰-13.0 (c=1.0 in DMSO); UV (pH 1) ν_{max} =267 nm (ϵ =9700), ν_{min} =234 nm (ϵ =2000).

[0103] Reagent:

[0104] Methanolic ammonia: previously saturated at -5° C., tightly stoppered, and kept in a freezer.

EXAMPLE 2

Characterization of Physical Forms of L-dT

[0105] Experimental Methods

[0106] Crystallization Studies

[0107] A weighed sample of L-dT (usually 20-30 mg) was treated with aliquots of the test solvent. Solvents were either

reagent or HPLC grade. The aliquots were usually 100 μ L or 500 μ L. Between additions the mixture was sonicated. When the solids dissolved, as judged by visual inspection, the solution was filtered, then left in an open vial under ambient conditions (fast evaporation). The procedure was repeated, and the resulting solution was left under ambient conditions in a vial with aluminum foil containing pinholes (slow evaporation). Samples were also generated by filtering a warm solution of L-dT into a cold antisolvent (cold precipitation).

[0108] Solubilities were estimated from these experiments based on the total solvent used to give a solution. Note that actual solubilities may be greater than those calculated because of the use of too-large solvent aliquots or a slow rate of dissolution. If the dissolution did not occur during the experiment the solubility is expressed as "less than." If the solid dissolved before the whole aliquot of solvent was added the solubility is listed as "greater than."

[0109] The solid was also dissolved in a test solvent at an elevated temperature (either 45 or 60° C.). The resulting solution was rapidly filtered into a vial kept on the same hotplate. The heat source was then turned off and the hotplate and vial were allowed to cool to room temperature (slow cool). The vial was then allowed to stand at ambient temperature overnight. The presence or absence of undissolved solids was noted; if there were no solids present, or an amount of solid judged too small for XRPD analysis, the vial was placed in a refrigerator overnight. Again the presence or absence of undissolved solids was noted and, if there were none, the vial was placed in a freezer overnight. Solids were removed by filtration and allowed to dry in the air.

[0110] Slurry experiments were carried out by making saturated solutions containing excess solid. The slurries were agitated at ambient temperature. The insoluble solids were recovered by filtration. Crystallizations using antisolvent addition were also performed. Solid was dissolved in a solvent and filtered into an antisolvent at either 0° C. or -78° C. If no solids immediately formed, the samples were either left to stand under ambient conditions and/or the solvent was removed by rotary evaporation. Any solids formed were removed by filtration and air-dried. Vapor diffusion experiments involved placing a saturated solution of L-dT in a vial. The vial was placed in a larger vial containing an antisolvent which was then sealed and kept at ambient temperature. Samples were also generated by cooling of a melt of L-dT to room temperature and also lyophilization using water.

[0111] All samples generated as described above were air-dried and analyzed by X-ray powder diffraction (XRPD).

[0112] X-Ray Powder Diffraction

[0113] X-ray powder diffraction (XRPD) analyses were performed using a Shimadzu XRD-6000 X-ray powder diffractometer using Cu K α radiation. The instrument is equipped with a fine focus X-ray tube. The tube voltage and amperage were set to 40 kV and 40 mA, respectively. The divergence and scattering slits were set at 1° and the receiving slit was set at 0.15 mm. Diffracted radiation was detected by a NaI scintillation detector. A theta-two theta continuous scan at 3°/min (0.4 sec/0.02° step) from 2.5 to 40 2 θ was used. A silicon standard was analyzed to check the instrument alignment. Data were collected and analyzed using XRD-6000 v. 4.1. Samples were prepared for analysis by placing them in a silicon sample holder or aluminum holder with silicon insert.

[0114] Characteristic powder X-ray diffraction pattern peak positions are reported for crystalline forms in terms of the angular positions (two theta) within an allowable variability of plus or minus 0.1°. This allowable variability is specified by the US Pharmacopeia, pages 1843-1844 (1995). The variability of plus or minus 0.1° is intended to be used when comparing two powder X-ray diffraction patterns. In practice, if a diffraction pattern peak from one pattern is assigned a range of angular positions (two theta) which is a measured peak position plus or minus 0.1° and a diffraction pattern peak from the other pattern is assigned a range of angular positions (two theta) which is the measured peak position plus or minus 0.1° and if those ranges of peak positions overlap, then the two peaks are considered to have the same angular position (two theta). For example, if a diffraction pattern peak from one pattern is determined to have a peak position of 5.20°, for comparison purposes the allowable variability allows the peak to be assigned a position in the range of 5.10°-5.30°. If a comparison peak from the other diffraction pattern is determined to have a peak position of 5.35°, for comparison purposes the allowable variability allows the peak to be assigned a position in the range of 5.25°-5.45°. Because there is overlap between the two ranges of peak positions, the two peaks being compared are considered to have the same angular position (two theta).

[0115] Thermal Analysis

[0116] Thermogravimetric (TG) analyses were performed using a TA Instruments 2050 or 2950 thermogravimetric analyzer. Each sample was placed in an aluminum sample pan and inserted into the TG furnace. Samples were first equilibrated at 25° C., then heated under nitrogen at a rate of 10° C./min, up to a final temperature of 350° C. Nickel and Alumel™ were used as the calibration standards.

[0117] Differential scanning calorimetry (DSC) was performed using a TA Instruments differential scanning calorimeter 2920. The sample was placed into an aluminum DSC pan, and the weight accurately recorded. The pan was covered with a lid and left uncrimped. Each sample was equilibrated at 25° C. and heated under a nitrogen purge at a rate of 10° C./min, up to a final temperature of 350° C. For studies of the glass transition temperature (T_g) of the amorphous material, the sample was heated at a rate of 20° C./min, up to 90° C. and held there for 3 minutes. The sample was then allowed to cool and equilibrate at 0° C. The sample was again heated at a rate of 20° C./min, up to 90° C., held there for 3 minutes, and then cooled to 0° C. The sample was then heated at 20° C./min up to a final temperature of 225° C. Indium metal was used as the calibration standard.

[0118] Hot stage microscopy was performed using a Linkam hot stage (model FTIR 600) mounted on a Leica DMLP microscope equipped with a Sony DXC-970MD 3CCD camera for collecting images. A 10 $\times$ objective was used with cross polarizers to view samples. Samples were placed on a glass coverslip. A coverslip was then placed over the sample. Each sample was visually observed as the stage was heated. Images were captured using Linksys version 2.27 (Linkam). The hot stage was calibrated using USP melting point standards.

[0119] Spectroscopy

[0120] Infrared spectra were acquired on a Magna-IR 560®/or 860® Fourier transform infrared (FT-IR) spectro-

photometer (Thermo Nicolet) equipped with an Ever-Glo mid/far IR source, potassium bromide (KBr) beamsplitter, and a deuterated triglycine sulfate (DTGS) detector. A diffuse reflectance accessory (the Collector™, Thermo Spectra-Tech) was used for sampling. Each spectrum represents 256 co-added scans collected at a spectral resolution of 4 cm⁻¹. Sample preparation consisted of placing the sample into a 3-mm diameter cup and leveling the material with a frosted glass slide. A background data set was acquired with an alignment mirror in place. A Log 1/R(R=reflectance) spectrum was acquired by taking a ratio of these two data sets against each other. Wavelength calibration was performed using polystyrene.

[0121] FT-Raman spectra were acquired on an FT-Raman 960 spectrometer (Thermo Nicolet). This spectrometer uses an excitation wavelength of 1064 nm. Approximately 0.5 W of Nd:YVO₄ laser power was used to irradiate the sample. The Raman spectra were measured with an indium gallium arsenide (InGaAs) detector. The samples were prepared for analysis by placing the material in a glass tube and positioning the tube in a gold-coated tube holder in the accessory. A total of 256 sample scans were collected from 100-3600 cm⁻¹ at a spectral resolution of 4 cm⁻¹, using Happ-Genzel apodization. Wavelength calibration was performed using sulfur and cyclohexane.

[0122] Moisture Sorption/Desorption

[0123] Moisture sorption/desorption data were collected on a VTI SGA-100 Vapor Sorption Analyzer. Sorption and desorption data were collected over a range of 5% to 95% relative humidity (RH) at 10% RH intervals under a nitrogen purge. Samples were not dried prior to analysis. Equilibrium criteria used for analysis were less than 0.0100% weight change in 5 minutes, with a maximum equilibration time of 3 hours if the weight criterion was not met. Data were not corrected for the initial moisture content of the samples. NaCl and PVP were used as calibration standards.

Results

[0124] Approximate Solubilities

[0125] Approximate solubilities of L-dT in various solvents at ambient temperature were determined during the crystalline screen, and are summarized in Table 1. L-dT was found to be most soluble in 1:1 THF:water (127 mg/mL), followed by N,N-dimethylformamide (72 mg/mL), 1:1 methanol:water (58 mg/mL), 4:1 acetone:water (51 mg/mL), water (32 mg/mL), 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (22 mg/mL), methanol (11 mg/mL), 2,2,2-trifluoroethanol (8 mg/mL) and EtOH (>4 mg/mL). L-dT is sparingly soluble in acetone, acetonitrile, ethyl acetate, diethyl ether, isopropanol, methylene chloride, and toluene

[0126] Crystallization Studies

[0127] Crystallization studies were also carried out to generate different solid forms of L-dT. The technique involved generation of solid L-dT under a variety of conditions and characterization of the resulting samples by XRPD. The experiments performed are summarized in Tables 2 and 3. One distinct crystalline XRPD pattern was found, termed crystalline L-dT, as well as an amorphous form. Amorphous material was generated by quenching a melt of the material on a cold countertop or lyophilization from aqueous solution. Many of the generated samples

exhibited preferred orientation. Preferred orientation can affect peak intensities, but not peak positions, in XRPD patterns. The sections below summarize the characterization of the crystalline and amorphous materials.

[0128] Characterization of Crystalline Form

[0129] The XRPD pattern of the initial material received for the crystallization screen is shown in FIG. 1, and was termed representative of crystalline L-dT. Almost all of the crystallizations performed during the course of the screen resulted in crystalline L-dT material. The IR and Raman spectra for crystalline L-dT are shown in FIGS. 2 and 3, respectively.

[0130] The thermal data for crystalline L-dT is shown in FIG. 4 and listed in Table 4. The TG curve displays minimal weight loss up to 175° C., indicating an unsolvated material. The DSC curve displays an endotherm at 190° C. The moisture sorption data for crystalline L-dT is shown in FIG. 5 and summarized in Table 5. The material gains a relatively small amount of weight up to 45% RH, but above this point the material gains weight up to a total of 1.1% at 95% RH. All of this weight is lost upon lowering the relative humidity to 5% RH.

[0131] Characterization of Amorphous Form

[0132] Amorphous material was prepared by quenching a melt of the material to room temperature or by lyophilization from aqueous solutions. The IR and Raman spectra of amorphous are shown in FIG. 2 and FIG. 3, respectively. The IR spectra for the amorphous material differs from the crystalline material in that the peaks from the amorphous material are broader and vary in shape between 1500-1900 cm⁻¹. The peaks in the Raman spectrum of the amorphous material also are broader than those seen for the crystalline material; however, the amorphous Raman spectrum displays significant peak shifts around 2800-3200, 1600-1675, 1300-1500, and 700-900 cm⁻¹.

[0133] The thermal data for the amorphous is shown in FIG. 6. The TG curve shows a 0.5% weight loss up to 175° C. The material displays an exothermic event at about 135° C., which is likely a crystallization, followed by a melting endotherm at about 187° C. A DSC temperature cycling experiment, shown in FIG. 7, demonstrates that the glass transition temperature for the amorphous material is ~50° C.

[0134] The moisture sorption data for amorphous L-dT is shown in FIG. 8. The material loses ~0.4% of its weight upon equilibration at about 5% RH, and gains ~2.3% up to about 55% RH. Above this point, the material loses some of this weight and continues to gain weight above about 85% RH. The material loses almost all of this weight upon lowering the relative humidity from about 95% RH to about 5% RH. The XRPD pattern of the material after the experiment matches that of crystalline L-dT. It is likely that the sudden weight drop above about 55% RH is indicative of a recrystallization and the concomitant loss of water.

TABLE 1

Approximate Solubilities of crystalline L-dT	
Solvent	Solubility (mg/mL) ^a
acetone	<4
acetone:water (4:1)	51
acetonitrile (ACN)	<4

TABLE 1-continued

Approximate Solubilities of crystalline L-dT	
Solvent	Solubility (mg/mL) ^a
dichloromethane	<3
N,N-dimethylformamide (DMF)	72
ethanol (EtOH)	>3.6*
ethyl acetate (EtOAc)	<4
ethyl ether	<3
1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol	22
hexane	<4
isopropanol (IPA)	<3
methanol (MeOH)	11
MeOH:water (1:1)	58
tetrahydrofuran (THF)	4
THF:water (1:1)	127
toluene	<4
2,2,2-trifluoroethanol	8
water	32

^aSolubilities are calculated based on the total solvent used to give a solution; actual solubilities may be greater because of the volume of the solvent portions utilized or a slow rate of dissolution. If a clear solution was not obtained the values for the solubilities are listed as "less than." If the solid dissolved before the whole aliquot of solvent was added the solubility is listed as "greater than." Values are rounded to the nearest mg/mL. *after 2 hours, all solid was dissolved.

[0135]

TABLE 2

Crystallization Screen of L-dT			
Solvent	Conditions ^a	Habit	XRPD Results ^b
acetone	slurry	small white aciculars	crystalline
acetone	1 day slurry (50° C.)	needles	crystalline
acetone:water (4:1)	FE	unknown	crystalline
	1 day slurry (50° C.)	needles	crystalline
acetonitrile	slurry	small white aciculars	crystalline
	1 day slurry (50° C.)	needles	crystalline
dichloromethane	slurry	small white aciculars	crystalline
diethyl ether	slurry	small white aciculars	crystalline
N,N-dimethylformamide (DMF)	FE	white chunks	crystalline
	SE	white needles, chunks	crystalline (FO)
ethanol	SC (60° C.)	no solid	—
	FE	white flakes, chunks	crystalline
	SE	clear aciculars	crystalline
	SC (60° C.)	Unknown white solid	crystalline
	CC	white solid	crystalline
	1 day slurry (50° C.)	needles	crystalline
ethyl acetate	slurry	small white plates	crystalline
hexafluoroisopropanol	FE	small white flakes	crystalline
	SE	white flakes	crystalline
	SC (60° C.)	no solid	—
	rotovap	white solid	crystalline
hexanes	slurry	small white aciculars	crystalline
isopropanol	slurry	white powder	crystalline
	1 day slurry (50° C.)	needles	crystalline
methanol	FE	white needles	crystalline
	SE	white needles, flakes	crystalline

TABLE 2-continued

Crystallization Screen of L-dT			
Solvent	Conditions ^a	Habit	XRPD Results ^b
	SC (60° C.)	white chunks	crystalline
	CC	white solid	crystalline
	rotovap	white solid	crystalline
MeOH:water (1:1)	FE	needles	crystalline
	1 day slurry (50° C.)	no solids	—
	CC	no solids	—
	freezer		
toluene	slurry	white powder	crystalline
tetrahydrofuran (THF)	FE	clumps of white fibers	crystalline
	SE	white aciculars	crystalline (PO)
	SC (60° C.)	white needles	crystalline
	CC	white solid	crystalline
	rotovap	white solid	crystalline
THF:Water (1:1)	FE	needles	crystalline
	1 day slurry (50° C.)	no solids	—
	CC	no solids	—
	freezer		
2,2,2-trifluoroethanol	FE	white needles, flakes	crystalline
	SE	white needles	crystalline
	SC (60° C.)	no solid	—
	rotovap	white solid	crystalline
water	FE	unknown white solid	crystalline
	SE	clear aciculars	crystalline
	SC (60° C.)	no solid	—
	1 day slurry (50° C.)	needles	crystalline
	freeze dry	white solid	crystalline
	freeze dry	fluffy white solid	amorphous
	freeze dry	—	crystalline
	melt/quench	clear solid	amorphous
	melt/quench	clear solid	crystalline + amorphous
	melt/quench	clear solid	amorphous
	melt/quench	clear solid	amorphous
	melt/quench	clear solid	amorphous

^aFE = fast evaporation; SE = slow evaporation; SC = slow cool, CC = crash cool, rotovap = rotary evaporator
^bPO = preferred orientation; LC = low crystallinity; SS = small sample; IS = insufficient sample

[0136]

TABLE 3

Cold Precipitation Crystallizations			
Solvent	Anti-solvent	Habit	XRPD Results
N,N-dimethylformamide	acetone	no solid	—
ethanol	toluene	white solid	crystalline
	acetone	no solid	—
	ethyl acetate	white solid	crystalline
methanol	acetone	no solid	—
	dichloromethane	white solid	crystalline
	diethyl ether	white solid	crystalline
tetrahydrofuran	acetone	no solid	—
	diethyl ether	white solid	crystalline
	hexanes	white solid	crystalline
water	acetone	no solid	—
	acetonitrile	no solid	—
	isopropanol	no solid	—

*solid dissolved in solvent at 60° C., hot filtered into vial containing cold antisolvent (cooled in dry-ice/acetone slurry) None of these yielded solid immediately, solid formed after samples had been in freezer several days.

[0137]

TABLE 4

Thermal Data for L-dT Forms		
Form	DSC Results (° C.) ^a	TG Results ^b
crystalline	endo 190	<0.1
amorphous	transition ~44, exo 135, endo 187	0.5
amorphous	T _g ~50	---

^amaximum temperature reported; endo = endotherm; exo = exotherm; T_g = glass transition
^bpercent volatiles measured at 175° C.

[0138]

TABLE 5

Summary of Moisture Sorption/Desorption Data for Crystalline L-dT Solid Forms		
Lot No.	Moisture Balance Results	XPFD Results
1	<0.1% weight loss at 5% RH 1.1% weight gain at 95% RH 1.1% loss from 95–5% RH	crystalline
2	–0.4% weight loss at 5% RH 2.8% weight gain at 95% RH 2.7% loss from 95–5% RH	crystalline

Pharmaceutical Compositions

[0139] Humans suffering from viral diseases such as HBV can be treated by administering to the patient an effective amount of the forms of the compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable prodrug or salt thereof in the presence of a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The active materials can be administered by any appropriate route, for example, orally, parenterally, or intravenously, in liquid or solid form.

[0140] A preferred dose of the compound for HBV will be in the range from about 1 to 75 mg/kg, preferably 1 to 50 or 20 mg/kg, of body weight per day, more generally 0.1 to about 100 mg per kilogram body weight of the recipient per day. The effective dosage range of the pharmaceutically acceptable salts and prodrugs can be calculated based on the weight of the parent nucleoside to be delivered. If the salt or prodrug exhibits activity in itself, the effective dosage can be estimated as above using the weight of the salt or prodrug, or by other means known to those skilled in the art.

[0141] The compound is conveniently administered in any suitable dosage form, including but not limited to one containing 7 to 3000 mg, preferably 70 to 1400 mg of active ingredient per unit dosage form. An oral dosage of 50-1000 mg is usually convenient.

[0142] Ideally the active ingredient should be administered to achieve peak plasma concentrations of the active compound of from about 0.2 to 70 μ M, preferably about 1.0 to 10 μ M. This may be achieved, for example, by the intravenous injection of a 0.1 to 5% solution of the active ingredient, optionally in saline, or administered as a bolus of the active ingredient.

[0143] The concentration of active compound in the drug composition will depend on absorption, inactivation, and excretion rates of the drug as well as other factors known to those of skill in the art. It is to be noted that dosage values will also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions, and that the concentration ranges set forth herein are exemplary only and are not intended to limit the scope or practice of the claimed composition. The active ingredient may be administered at once, or may be divided into a number of smaller doses to be administered at varying intervals of time.

[0144] A preferred mode of administration of the active compound is oral. Oral compositions will generally include an inert diluent or an edible carrier. They may be enclosed in gelatin capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, the active compound can be incorporated with excipients and used in the form of tablets, troches, or capsules. Pharmaceutically compatible binding agents, and/or adjuvant materials can be included as part of the composition.

[0145] The tablets, pills, capsules, troches and the like can contain any of the following ingredients, or compounds of a similar nature: a binder such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; an excipient such as starch or lactose, a disintegrating agent such as alginic acid, Primogel, or corn starch; a lubricant such as magnesium stearate or Sterotes; a glidant such as colloidal silicon dioxide; a sweetening agent such as sucrose or saccharin; or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate, or orange flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it can contain, in addition to material of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil. In addition, dosage unit forms can contain various other materials which modify the physical form of the dosage unit, for example, coatings of sugar, shellac, or other enteric agents.

[0146] The compound can be administered as a component of an elixir, suspension, syrup, wafer, chewing gum or the like. A syrup may contain, in addition to the active compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and flavors.

[0147] The compound or a pharmaceutically acceptable prodrug or salts thereof can also be mixed with other active materials that do not impair the desired action, or with materials that supplement the desired action, such as antibiotics, antifungals, anti-inflammatories, or other antivirals, including other nucleoside compounds. Solutions or suspensions used for parenteral, intradermal, subcutaneous, or topical application can include the following components: a sterile diluent such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl parabens; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite; chelating agents such as ethylenediaminetetraacetic acid; buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride or dextrose. The parental preparation can be enclosed in ampoules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic.

[0148] If administered intravenously, preferred carriers are physiological saline or phosphate buffered saline (PBS).

[0149] In a preferred embodiment, the active compounds are prepared with carriers that will protect the compound against rapid elimination from the body, such as a controlled release formulation, including implants and microencapsulated delivery systems. Biodegradable, biocompatible polymers can be used, such as ethylene vinyl acetate, polyanhydrides, polyglycolic acid, collagen, polyorthoesters, and polylactic acid. Methods for preparation of such formulations will be apparent to those skilled in the art. The materials can also be obtained commercially from Alza Corporation.

[0150] Liposomal suspensions (including liposomes targeted to infected cells with monoclonal antibodies to viral antigens) are also preferred as pharmaceutically acceptable carriers. These may be prepared according to methods known to those skilled in the art, for example, as described in U.S. Pat. No. 4,522,811 (which is incorporated herein by reference in its entirety). For example, liposome formulations may be prepared by dissolving appropriate lipid(s) (such as stearyl phosphatidyl ethanolamine, stearyl phosphatidyl choline, arachadoyl phosphatidyl choline, and cholesterol) in an inorganic solvent that is then evaporated, leaving behind a thin film of dried lipid on the surface of the container. An aqueous solution of the active compound or its monophosphate, diphosphate, and/or triphosphate derivatives is then introduced into the container. The container is then swirled by hand to free lipid material from the sides of the container and to disperse lipid aggregates, thereby forming the liposomal suspension.

[0151] It will be apparent to those skilled in the art that various modifications and variations can be made in the present invention without departing from the scope or spirit of the invention. Other embodiments of the invention will be apparent to those skilled in the art from consideration of the specification and practice of the invention disclosed herein. It is intended that the specification and examples be considered as exemplary only, with a true scope and spirit of the invention being indicated by the following claims.

We claim:

1. A non-solvated crystalline form of beta-L-2'-deoxythymidine devoid of waters of association.
2. A non-solvated crystalline form of beta-L-2'-deoxythymidine substantially in the absence of amorphous beta-L-2'-deoxythymidine.
3. Amorphous beta-L-2'-deoxythymidine.
4. Amorphous beta-L-2'-deoxythymidine in substantially pure form.
5. A substantially pure phase of beta-L-2'-deoxythymidine prepared by quenching cooling the melted beta-L-2'-deoxythymidine.
6. The beta-L-2'-deoxythymidine of claim 1 prepared by crystallizing beta-L-2'-deoxythymidine from solution, optionally filtering said crystallized beta-L-2'-deoxythymidine, and drying said beta-L-2'-deoxythymidine in an environment comprising less than about 40% relative humidity.
7. A physical crystalline form of beta-L-2'-deoxythymidine in the form of white flakes.
8. A physical crystalline form of beta-L-2'-deoxythymidine in the form of clear aciculars.

9. A physical crystalline form of beta-L-2'-deoxythymidine in the form of white aciculars.

10. A physical crystalline form of beta-L-2'-deoxythymidine in the form of a white solid.

11. A physical crystalline form of beta-L-2'-deoxythymidine in the form of a white powder.

12. A physical crystalline form of beta-L-2'-deoxythymidine in the form of needles.

13. A physical crystalline form of beta-L-2'-deoxythymidine in the form of white chunks.

14. A physical crystalline form of beta-L-2'-deoxythymidine in the form of white plates.

15. A method of detecting amorphous contamination of beta-L-2'-deoxythymidine, or distinguishing between crystalline and amorphous beta-L-2'-deoxythymidine, comprising:

a) subjecting a material that contains beta-L-2'-deoxythymidine to IR spectrometry;

b) evaluating breadth of peaks displayed between 2200-2600, 1600-1800, 1000-1500, or 500-1000 cm^{-1} by reference to a known IR spectra for crystalline beta-L-2'-deoxythymidine.

16. A method of detecting amorphous contamination of beta-L-2'-deoxythymidine, or distinguishing between crystalline and amorphous beta-L-2'-deoxythymidine, comprising:

a) subjecting a material that contains beta-L-2'-deoxythymidine to Raman spectrometry;

b) evaluating the breadth of peaks displayed between 2800-3200, 1600-1675, 1300-1500, or 700-900 cm^{-1} by reference to a known Raman spectra for crystalline beta-L-2'-deoxythymidine.

17. A process of manufacturing pharmaceutical formulations of crystalline beta-L-2'-deoxythymidine comprising:

a) crystallizing two or more batches of beta-L-2'-deoxythymidine from solution;

b) subjecting the batches to IR spectrometry;

c) selecting for further processing the batches that do not display significant breadth of peaks between 2200-2600, 1600-1800, 1000-1500, or 500-1000 cm^{-1} from a known IR spectra for crystalline beta-L-2'-deoxythymidine; and

d) formulating said selected batches into pharmaceutical formulations of beta-L-2'-deoxythymidine.

18. A process of manufacturing pharmaceutical formulations of crystalline beta-L-2'-deoxythymidine comprising:

a) crystallizing two or more batches of beta-L-2'-deoxythymidine from solution;

b) subjecting the batches to Raman spectrometry;

c) selecting for further processing the batches that do not display significant breadth of peaks between 2800-3200, 1600-1675, 1300-1500, or 700-900 cm^{-1} from a known Raman spectra of crystalline beta-L-2'-deoxythymidine; and

d) formulating said selected batches into pharmaceutical formulations of beta-L-2'-deoxythymidine.

19. A pharmaceutical formulation of crystalline beta 2'-deoxythymidine prepared by the process of claim 17 or 18.

20. A process of making a non-solvated crystalline form of beta-L-2'-deoxythymidine that is devoid of waters of association, comprising:

- a) crystallizing beta-L-2'-deoxythymidine from solution;
- b) optionally filtering said crystallized beta-L-2'-deoxythymidine; and
- c) drying said filtered beta-L-2'-deoxythymidine in an environment comprising less than about 40% relative humidity.

21. A process of preparing substantially pure amorphous beta-L-2'-deoxythymidine comprising:

- a) melting a beta-L-2'-deoxythymidine, and
- b) quench cooling the melt to avoid recrystallization.

22. The process of claim 21 further comprising cooling the beta-L-2'-deoxythymidine to below about 50° C.

23. The process of claim 21 further comprising maintaining the relative humidity below about 20%.

24. A pharmaceutical composition comprising the compound or composition of any one of claims 1-8, 13, 14, or 16-19, and a pharmaceutically acceptable carrier.

25. A method of treating hepatitis B virus comprising administering to a patient afflicted with the disease a treatment effective amount of the compound of any one of claims 1-8, 13, 14, or 16-19.

26. β-L-dT which is substantially devoid of water for a period of time of at least 4 months.

27. β-L-dT which is substantially devoid of water for a period of time of at least 6 months.

28. β-L-dT which is substantially devoid of water for a period of time of at least 8 months.

29. β-L-dT which is substantially devoid of water for a period of time of at least 10 months.

30. β-L-dT which is substantially devoid of water for a period of time of at least 12 months.

31. A method of manufacturing a form of β-L-dT comprising exposing said β-L-dT to an environment comprising not more than 10% relative humidity for a period of time of at least 4 months, wherein said L-dT is substantially devoid of water at the end of the 4 months.

32. A method of manufacturing a form of β-L-dT comprising exposing said L-dT to an environment comprising not more than 20% relative humidity for a period of time of at least 4 months, wherein said L-dT is substantially devoid of water at the end of the 4 months.

33. A method of manufacturing a form of β-L-dT comprising exposing said L-dT to an environment comprising not more than 30% relative humidity for a period of time of at least 4 months, wherein said L-dT is substantially devoid of water at the end of the 4 months.

34. The method of claim 33 further comprising, after the 4 month time period, administering said L-dT to a human.

* * * * *

Señor Director,

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002343- -00004-0000

Fecha: 2011-07-19 09:28:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 36

Referencia : Expediente N° 10 02343
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"SOLUCIONES FARMACEUTICAS ORALES QUE
CONTIENEN TELBIVUDINA"
Solicitante : NOVARTIS AG.
Opositora : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 627 del 20 de abril de 2011

Yo, *ELLANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. *83823* del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** Conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "SOLUCIONES FARMACEUTICAS ORALES QUE CONTIENEN TELBIVUDINA", cuyos titulares son **NOVARTIS AG**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en

particular TELBIVUDINA. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 12 de enero de 2010 reivindicando prioridad bajo la solicitud EP20070112381 del 2007-07-12; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 627 del 20 de abril de 2011, cuya publicación internacional corresponde a la WO 2009007426 del 2008-01-15.

2.2. La solicitud colombiana 10 02343 objeto de la presente oposición se refiere a una solución oral que comprende de 20 a 50 miligramos/mililitro de telbivudina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sacarina de sodio, cuando menos un agente mejorador/enmascarador de sabor, ácido benzoico, y regulador de citrato.

2.3. Con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN que consagra: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*, tenemos que las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afectan la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: US 2004087541 publicada el 06 de mayo de 2004.

2.4. Ahora bien, el documento D1, revela formas físicas de telbivudina (beta-L-2'-desoxitimidina) que se caracteriza por la apariencia física, los niveles de pureza, la espectroscopias infrarroja y Raman, patrones de difracción de rayos X en polvo, las propiedades térmicas, y los métodos de fabricación. El mismo documento D1 enseña que la composición puede ser administrada por vía oral o en forma líquida,

y muestra como al ser preparado como jarabe puede contener agentes endulcolorantes, preservativos, colorantes, y saborizantes, donde menciona además, el metil parabeno como uno de estos. Adicionalmente según dicho documento D1, estas formas de telbivudina se pueden utilizar en la fabricación de otras formas de elvibudina, o en composiciones farmacéuticas y menciona el uso de la composición en el tratamiento de la hepatitis B; la solicitud objeto de la presente oposición no es novedosa pues lo reclamado ya era parte de arte anterior.

2.5. Tomando el documento D1 como el estado del arte más cercano a la solicitud objeto de la presente oposición, no es posible reconocer altura inventiva, ya que, sería obvio para un experto en la materia a partir del documento D1 por sí solo, concebir una solución oral que comprende de 20 a 50 miligramos/mililitro de telbivudina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sacarina de sodio, cuando menos un agente mejorador/enmascarador de sabor, ácido benzoico, y regulador de citrato.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 10 02343 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.7.1. **CARENCIA DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 12 de julio de 2007 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una composición en forma de solución oral de telbivudina, para el tratamiento de la hepatitis B; sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.7.2. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*. A la fecha de prioridad, 12 de abril de 2007, a partir del documento D1 por sí solo, un experto en la materia puede llegar de manera evidente a concebir una solución oral que comprende de 20 a 50 miligramos/mililitro de telbivudina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sacarina de sodio, cuando menos un agente mejorador/enmascarador de sabor, ácido benzoico, y regulador de citrato; sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada **“SOLUCIONES FARMACEUTICAS ORALES QUE CONTIENEN TELBIVUDINA”**, cuyos titulares son NOVARTIS AG, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 627 del 20 de abril de 2011.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: US 2004087541 publicada el 06 de mayo de 2004.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: US 2004087541 publicada el 06 de mayo de 2004.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Director,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ
C.C. 51'975.664 de Bogotá
T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos Reinaldo Olarte García
Apoderado

Oficio N°: **1136 13**

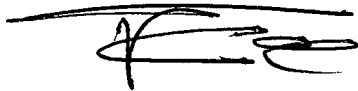
ASUNTO:

Radicación PCT N°	10-2343
Trámite	011
Evento	378
Actuación	440
Folios	007

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de Laboratorios Synthesis S.A.S., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C).

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, 02 SET. 2011.

20202

