



No. 10-041381- -00004-0000

Fecha: 2011-06-16 15:57:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 39

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

Numero del expediente: 10 - 041.381

Solicitante: AVENTIS PHARMA S.A.

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Apoderado: LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ

Título de la nueva creación o denominación del signo: "COMPOSICIONES
INYECTABLES EN FORMA DE EMULSION QUE CONTIENEN DERIVADOS DE LA CLASE DE TAXANOS"

Gaceta: 626

③ **OPOSICIÓN PRESENTADA POR:**

SOLICITANTE	Nombre: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: Carrera 44 N° 20 C 73 Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA Lugar de Constitución: BOGOTA	C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual <u> </u>	
	Teléfono: 3692222 Fax: 3693542 E-mail: <u> </u>	Número 860.000.760-1	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELINA ISAURA MORENO BOHORQUEZ	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CARRERA 104 N°119-95 OF 104 Teléfono: 2131213 Fax: 6121979 E-mail: negocios@optimum-co.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual <u> </u>	
		Número 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 _____

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:

Elencio I. Moreno B

FIRMA:

[Firma manuscrita]

C.C. 51.975.664

TP. 83823

Señor Jefe,
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 10 041.381
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMPOSICIONES INYECTABLES EN FORMA DE
EMULSIÓN QUE CONTIENEN DERIVADOS DE LA
CLASE DE TAXANOS"
Solicitante : AVENTIS PHARMA S.A.
Opositora : LABORATORIOS SYNTHESYS S.A.S.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 626 del 22 de marzo 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 SYNTHESYS 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 "COMPOSICIONES INYECTABLES EN FORMA DE EMULSIÓN QUE CONTIENEN DERIVADOS DE LA CLASE DE TAXANOS", cuyos titulares son

AVENTIS PHARMA S.A, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

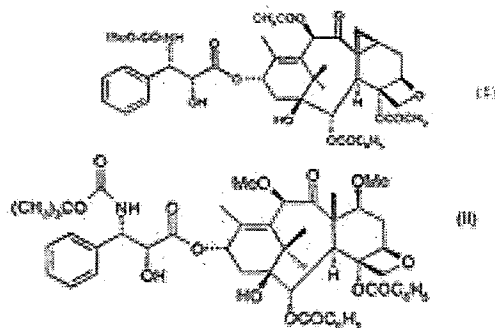
1. INTERÉS PARA ACTUAR

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 taxanos. 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 09 de abril de 2010 reivindicando prioridad bajo la solicitud FR20070007092 del 2007-10-10 y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 626 del 22 de marzo de 2011, cuya publicación internacional corresponde a la WO 2009083664 del 2009-07-09.
- 2.2. La solicitud colombiana 10 041.381 objeto de la presente oposición se refiere a composiciones inyectables en forma de emulsión que contienen derivados de la

clase de taxanos compuestos por una emulsión a base de un aceite farmacéuticamente aceptable en agua y de la composición de lecitina en la que el taxano está disuelto y responde a las fórmulas generales (I) o (II) siguientes:



caracterizadas por que contienen además un agente tensioactivo aniónico.

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: WO2005014048 publicada el 07 de agosto de 2003.

2.4. Ahora bien, el documento D1, se refiere a composiciones auto-microemulsificadores para la administración de taxoides que comprende al menos un taxoide, por lo menos un cosurfactante, aceite y un tensioactivo. Particularmente, D1 describe una composición que comprende compuestos de fórmula (I) o (II) fosfatidilcolina, un aceite que contiene ácidos grasos, que deben ser considerados como tensioactivos aniónicos (aceite de coco, aceite de cártamo) para la administración a un paciente que lo necesite (véase página 9, en la

composición de fosfolípidos, al final de la tabla 1). Como se puede derivar a partir de D1, el objeto de la reivindicación 1 se describe una composición de taxoides que comprende microemulsificadores que comprende al menos un taxoide, por lo menos un cosurfactante, aceite y un tensioactivo. La diferencia radica en la forma de dosificación, pero a partir de la presente anterioridad D1, cualquier persona versada en la materia podría llegar de manera evidente a conformar una dosis inyectable de una composición de taxoides con microemulsificadores, aceites, cosurfactante y tensioactivos, con base en la fórmula revelada en dicho documento D1. Por lo tanto, el objeto de la presente solicitud no comprende no comprende altura o nivel inventivo.

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana **10 041.381** no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.6.1. **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, 10 de octubre de 2007, a partir del documento D1 por sí solo, un experto en la materia puede llegar de manera evidente a conformar una emulsión inyectable a base de al menos un taxoide, por lo menos un cosurfactante, aceite y un tensioactivo; sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.7. 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 uno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.8. 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 **“COMPOSICIONES INYECTABLES EN FORMA DE EMULSIÓN QUE CONTIENEN DERIVADOS DE LA CLASE DE TAXANOS”**, cuyos titulares son **AVENTIS PHARMA S.A.**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 626 del 22 de marzo 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: **WO2005014048** publicada el 07 de agosto de 2003.

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

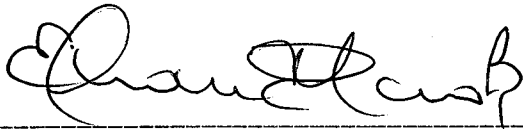
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

- 5.1 Poder para actuar en el presente.
- 5.2 Documento que acredita al representante legal de **LABORATORIOS
SYNTHESYS S.A.S.**
- 5.3 Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
- 5.4 Copias de los documentos:
 - o D1: **WO2005014048** publicada el 07 de agosto de 2003.

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.

PODER ESPECIAL

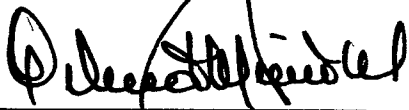
Yo, **ORLANDO MUÑOZ MARTINEZ**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Bogotá (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** sociedad legalmente constituida y domiciliada 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. 10 041.381, titulada **"COMPOSICIONES INYECTABLES EN FORMA DE EMULSIÓN QUE CONTIENEN DERIVADOS DE LA CLASE DE TAXANOS"**, cuyo titular AVENTIS PHARMA S.A publicada en la gaceta No. 626 del 22 de marzo 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 09 días del mes de junio de 2011

LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

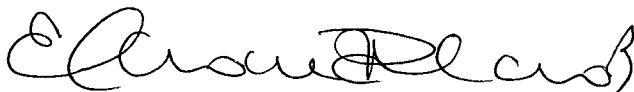


C.C. 8.317.044 de Medellín

NIT: 860.000.760-1

Representante Legal

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 Circuito de Bogotá, *Orlando Muñoz Martínez*

quien exhibió la C.C. *8317044*

Expedida en *Medellín*

declaró que la firma y huella que

aparecen en el presente documento

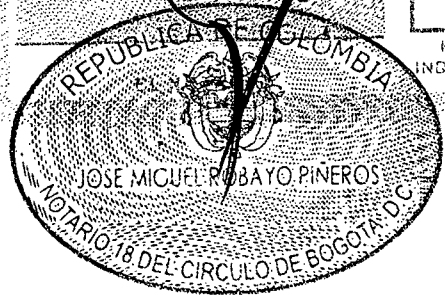
son suyas y que el contenido del mismo

es cierto.

BOGOTÁ, D.C.

11 JUN 2011

[Signature]



HUELLA DEL INDICE DERECHO

NOTARIA DIECIOCHO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ 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 - 0045357

Bogotá D.C., Mayo 12 de 2011 - 10:23:08

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	382600072	10/05/2011	1.824.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-041381- -00004-0000

Fecha: 2011-06-16 15:57:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 39

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 12 de 2011 - 10:23:09



01



* 1 0 4 2 4 9 4 1 5 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

10 DE JUNIO DE 2011 HORA 09:57:28

R031725466

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 SNTAFE 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 SNTAFE 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.

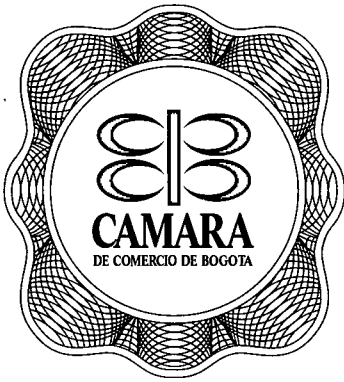
CERTIFICA:

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 2 4 9 4 1 6 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

10 DE JUNIO DE 2011

HORA 09:57:28

R031725466

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

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 ADELANTE 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

ALA CALIDAD
DE LA GESTIÓN

~~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 : \$17,633,742,000.00
NO. DE ACCIONES : 17,633,742.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

**** CAPITAL PAGADO ****

VALOR : \$17,633,742,000.00
NO. DE ACCIONES : 17,633,742.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: GERENCIA LA CUAL SERÁ ASUMIDA POR UN GERENTE Y UN SUBGERENTE QUIENES TENDRÁN REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA SOCIEDAD.

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

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) CONSTITUIR, PARA CASOS ESPECIALES, APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES. D) CELEBRAR LOS ACTOS, OPERACIONES Y CONTRATOS CONDUCTENTES 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



01

* 1 0 4 2 4 9 4 1 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

10 DE JUNIO DE 2011

HORA 09:57:28

R031725466

PAGINA: 3 de 5

* * * * *

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:

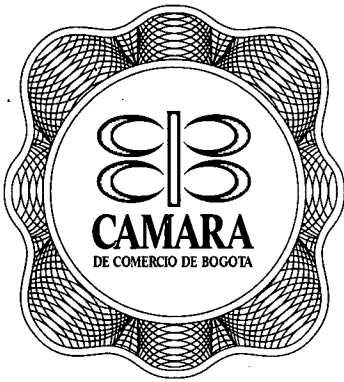
QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 654 DE LA NOTARIA 01 DE BOGOTA D.C., DEL 20 DE FEBRERO DE 2009, INSCRITA EL 02 DE MARZO DE 2009 BAJO EL NO. 15209 DEL LIBRO V, COMPARECIO ORLANDO MUÑOZ MARTINEZ IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NO. 8.317.044 EN SU CALIDAD DE DELEGADO GENERAL SUPLENTE DEL SOCIO GESTOR 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, ACTÚE 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

[illegible]

~~PARTICIPACIÓN, SEA COMO PARTICIPE ACTIVA O COMO PARTICIPE 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 MISMOS 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 CONDUCENTES 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 CÓMO 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 NACIONES 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 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



01



* 1 0 4 2 4 9 4 1 8 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

10 DE JUNIO DE 2011

HORA 09:57:28

R031725466

PAGINA: 4 de 5

* * * * *

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 CONDUCENTES 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.

ALA CAJON
DE CAJON

~~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 CIENTOS PESOS (\$100.00) M/CTE., CADA UNA.

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 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



01



* 1 0 4 2 4 9 4 1 9 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

10 DE JUNIO DE 2011

HORA 09:57:28

R031725466

PAGINA: 5 de 5

* * * * *

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.

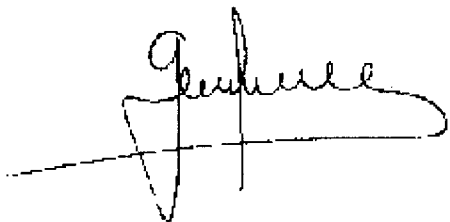


RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

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 'Garcia', written over a horizontal line.

ANEXO

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 February 2005 (17.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/014048 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 47/44**,
9/107, 47/14, 31/337

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/008550

(22) International Filing Date: 15 July 2004 (15.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03291798.1 18 July 2003 (18.07.2003) EP

(71) Applicant: **AVENTIS PHARMA S.A.** [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR).

(72) Inventors: **PERACCHIA, Maria-Teresa**; 18 rue Cuvier, F-75005 PARIS (FR). **COTE, Sophie**; 22 rue Pasteur, F-92160 ANTONY (FR). **GAUDEL, Gilbert**; 155 boulevard Vincent Auriol, F-75013 PARIS (FR).

(74) Agent: **LE PENNEC, Magali**; AVENTIS PHARMA S.A., Patent Department - LEO/144, 20 avenue Raymond Aron, F-92165 ANTONY CEDEX (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SELF-EMULSIFYING AND SELF-MICROEMULSIFYING FORMULATIONS FOR THE ORAL ADMINISTRATION OF TAXOIDS

(57) Abstract: Self-emulsifying and self-microemulsifying formulations for the oral administration of taxoids. The present invention relates to novel formulations of taxoids for oral administration.

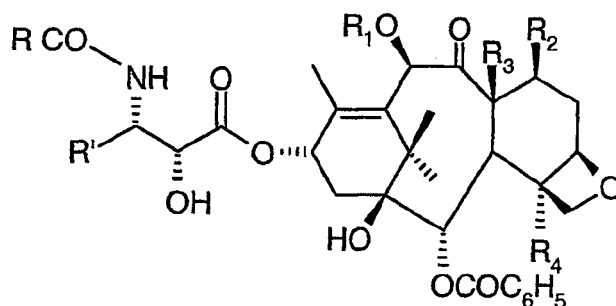
WO 2005/014048 A1

18

SELF-EMULSIFYING AND SELF-MICROEMULSIFYING FORMULATIONS
FOR THE ORAL ADMINISTRATION OF TAXOIDS

The present invention relates to oral formulations of taxoids.

The taxoids used in the formulations according to the invention are preferably
 5 of the general formula (I)



wherein

R₁ is H, acyl (C₂-C₄), alkyl (C₁-C₃),

R₂ is OH, alkoxy or R₂ and R₃ are methylene,

10 R₃ is CH₃ or R₂ and R₃ are methylene,

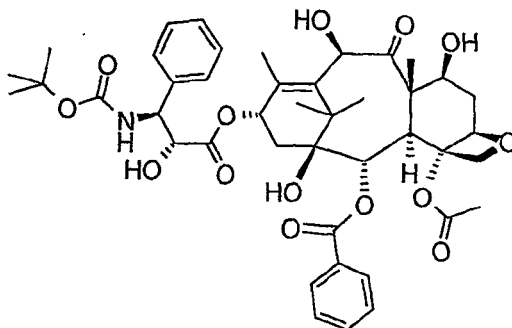
R₄ is OCOCH₃ or OCOOCH₃,

R is phenyl or alkoxy (C₃-C₄) or alkenyloxy (C₃-C₄), preferably phenyl or tert-butoxy,

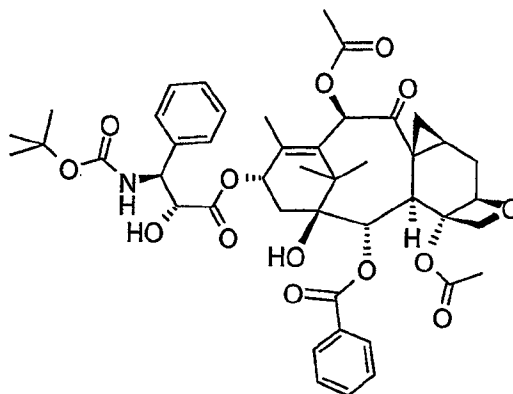
15 R' is aryl, preferably phenyl, optionally substituted or alkyl (C₂-C₄) or alkylene (C₂-C₄).

The taxoids used in the formulations according to the invention are for example the taxoids of formula (Ia) to (If) below

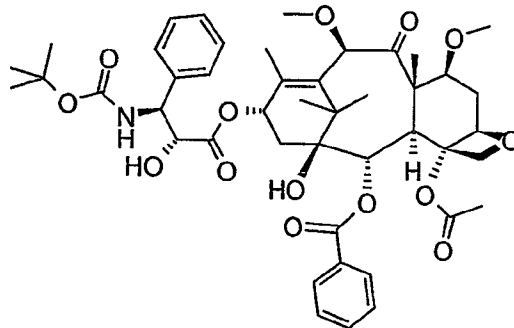
Formula Ia : (Docetaxel)



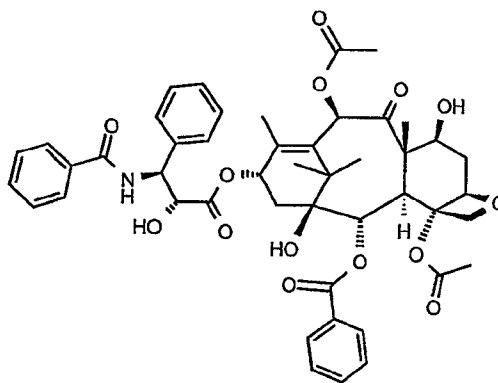
Formula Ib :



Formula Ic :

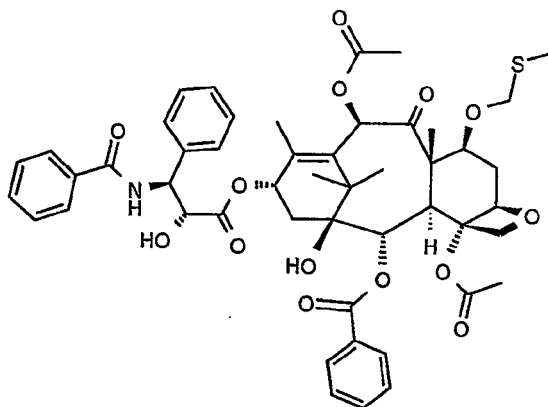


5 Formula Id : (Paclitaxel)

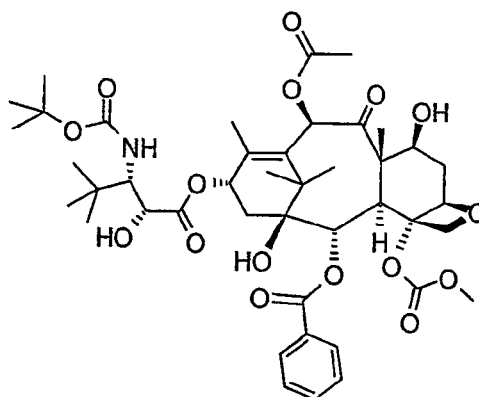


3

Formula Ie :



Formula If :



5 Taxoids of general formula (Ia) to (If) and their applications are known. These taxoids are particularly advantageous for their use as chemotherapeutic agents. Unfortunately, taxoids are poorly water-soluble compounds. The molecules are slightly lipophilic with a relatively high molecular weight. Up until now taxoids are administered intravenously, in particular using formulations consisting of PS80 or cremophor at high content. It was the aim of the current invention to develop taxoid formulations for oral administration.

10

Oral administration of PS80 or cremophor formulations of taxoids led to an extremely low bioavailability in animals probably because of a high metabolism rate, like e.g. dogs. In addition, formulations consisting of a high content of PS80 (e.g. less than 40 mg taxoid/g PS80) are not desirable for oral administration because of the potential toxicity of PS80 in contact with the intestinal mucosa. Furthermore, a dose escalation study would not be possible with the expected doses because of the solubility limit and as a consequence the limited PS80 solubilisation capacity for taxoids in gastro-intestinal fluids. Finally, the pharmaceutical development of a drug dosage form

15

would be a main issue: indeed, the extemporary dilution of the PS80 solution with an aqueous medium is not envisageable for the oral administration of a cytotoxic agent.

Numerous documents describe systems suitable for solubilising and/or enhancing the bioavailability of hydrophobic active ingredients. However, the systems tested have
5 so far proved ineffective for the preparation of pharmaceutical compositions containing taxoids which are stable and bioavailable and in which the taxoid can be administered orally at an effective concentration.

WO 95/24893 describes delivery systems for hydrophobic drugs. This application describes compositions comprising a digestible oil, a lipophilic
10 surfactant and a hydrophilic surfactant that are intended for the formulation of hydrophobic active ingredients and for the enhancement of their bioavailability.

WO 99/49848 describes pharmaceutical dosage forms for anticancer drugs, e.g. paclitaxel in which the active drug is formulated as stable self-emulsifying
15 preconcentrate. WO 99/49848 describes compositions comprising an anticancer drug in a carrier system comprising at least one hydrophobic component selected from tri-, di- or monoglycerides, free fatty acids, fatty acid esters or derivatives thereof, and a hydrophilic component selected from hydroxyalkane, dihydroxyalkane or polyethylene glycol (PEG), and comprising at least one surfactant.

EP 0 152 945 B1 describes transparent multi-component systems for pharmaceutical
20 application containing one or several active ingredients in a system composed of an oil component, surfactants, co-surfactant and optionally water.

EP 0 670 715 B1 describes compositions for pharmaceutical use intended to be
25 ingested, able to form a microemulsion, comprising at least an active ingredient, a lipophilic phase, a surfactant, a co-surfactant and a hydrophilic phase of special composition.

EP 0 334 777 B1 describes a micro-emulsion with pharmaceutical use comprising a water-soluble phase and a lipidic phase, comprising at least one surface-active agent based on Polyethylenglycol and at least one co-surfactant based on polyglycerol.

It has now been found, and that is what constitutes the subject of the present
30 invention, that it is possible to prepare chemically and physically stable formulations of taxoid for oral administration. The present invention relates to a self-emulsifying

formulation for the oral administration of taxoids comprising at least one taxoid and at least one amphiphilic surfactant with hydrophilic character that is preferably Labrasol® (glyceride of PEG and saturated fatty acids).

In a preferred embodiment of the invention the formulation contains a taxoid up to
5 200 mg/ml Labrasol®, for example 150 mg taxoid per ml Labrasol®, preferably between 5 and 100 mg taxoid per ml Labrasol®, e.g. 5 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml, 60 mg/ml, 70 mg/ml, 80 mg/ml, 90 mg/ml or 100 mg/ml.

The taxoid/ Labrasol® formulation may comprise further certain additional additives,
10 the latter may be stabilizing agents, preservatives, agents which make it possible to adjust the viscosity, or agents that can modify, for example, the organoleptic properties.

In another aspect the invention relates to a self-microemulsifying (SMES) formulation for the oral administration of taxoids comprising at least one taxoid,
15 Cremophor EL® (POE hydrogenated castor oil), at least one co-surfactant and at least one oil.

The co-surfactant is an amphiphilic surfactant with lipophilic character with an HLB (HLB stands for hydrophilic-lipophilic balance) of less than 10. The co-surfactant is preferably chosen from Peceol® (Glyceryl monooleate), Lauroglycol 129® (PG monolaurate), Capryol 90® (Polyethylenglycol monocaprylate), Maisine 35-1® (Glyceryl mono-dicaprylate) and Imwitor 988® (Glyceryl mono-dicapryl).
20

The oil is preferably a medium-chain triglyceride. The medium-chain triglyceride is preferably Miglyol 812N®.

The amount of co-surfactant is preferably less than 50 % (weight percent), more
25 preferable less 40 %, for example 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % or 5 %. The oil concentration is preferably less than 40 %, more preferably less than 30 %, for example 25 %, 20 %, 15 %, 10 % or 5 %. In a preferred embodiment of the invention the ratio of surfactant to co-surfactant is 3:1 or higher (i.e. 5:1 or 6:1) and the oil concentration is 20%.

30 In a preferred embodiment of the invention the SMES formulation contains a taxoid in an amount comprised between 5 and 50 mg/g, preferably closer to 50 mg/g.

In a preferred embodiment of the invention the formulation has one of the following compositions:

- Cremophor EL/Maisine/Miglyol 812N or
- Cremophor EL/Lauroglycol 90/Miglyol 812N or
- 5 - Cremophor EL/Capryol 90/Miglyol 812N or
- Cremophor EL/Peceol/Miglyol 812N or
- Cremophor EL/Imwitor 988/Miglyol 812N.

In a preferred embodiment of the invention the formulation has one of the following compositions:

- 10 - Cremophor EL/Maisine/Miglyol 812N at 50 mg/g or
- Cremophor EL/Lauroglycol 90/Miglyol 812N at 50 mg/g or
- Cremophor EL/Capryol 90/Miglyol 812N at 50 mg/g or
- Cremophor EL/Peceol/Miglyol 812N at 50 mg/g or
- Cremophor EL/Imwitor 988/Miglyol 812N at 50 mg/g SMES(5)

- 15 In a preferred embodiment of the invention the SMES contains 50 mg taxoid per g formulation, wherein the formulation comprises 60% Cremophor EL, 20% Imwitor 888 and 20% Miglyol 812N (weight percent).

The taxoid/SMES formulation may comprise further certain additional additives, the latter may be stabilizing agents, preservatives, agents which make it possible to adjust
20 the viscosity, or agents that can modify, for example, the organoleptic properties.

In another aspect the invention relates to a process for preparing said self-emulsifying formulation, wherein there is prepared, where appropriate, the mixture of principal excipients, after heating, if necessary, in the case of the solid or semisolid excipients, and then, if necessary, the mixture with the additional additives, and then the taxoid
25 and stirring is maintained in order to obtain a homogeneous mixture.

The strategy has been to obtain a formulation able to enhance taxoid solubilisation in aqueous medium by using amphiphilic- and lipid-based formulations able to form a colloidal system (fine emulsion or micellar solution) *in vivo*.

Among amphiphilic and lipid-based formulations, 3 categories were identified:

Amphiphilic polymers (micelle or emulsion formation)

Phospholipids (lipidic vesicles formation)

SMES (self-microemulsifying systems): oil + surfactant + co-surfactant
5 (microemulsion formation)

After a first selection of proper excipients (in terms of safety and developability), the solubility of taxoids in the excipient was the first screening step for the choice of the excipient and the selection of the prototypes. Then, the prototypes (liquid or semi-solid) were manufactured, and characterized in terms of *in vitro* behaviour in
10 simulated GI media and chemical stability. Finally, the physical properties and stability of the semi-solid prototypes have been investigated.

Different categories of excipients described in the literature as components of amphiphilic and lipid-based formulations have been tested for the solubility of taxoids:

- 15 1. Oils (medium-chain triglycerides, fatty acids, ...)
2. Amphiphilic surfactants with hydrophilic character (HLB>10) (PEO sorbitan fatty acids, castor oil ethoxylates, fatty acid ethoxylates.)
3. Amphiphilic surfactants with lipophilic character (HLB<10) (glycerides of fatty acids: glyceryl oleate/linoleate, oleoyl macrogol glycerides; derivatives of
20 propylene glycol: PG caprylate/linoleate,)
4. Phospholipids (lecithins)
5. Hydrophilic solvents (PEG 400,...)

All the selected excipients are described as safe for oral administration, and they are developable (alone or as mixture) as pharmaceutical dosage form (soft or
25 hard capsule).

The chemical composition of the selected excipients in liquid form at room temperature, as well as the solubility of taxoid of formula Ib, are reported in table 1 below.

Table 1: Solubility data of a taxoid of formula Ib in liquid excipients

Commercial name	Chemical description	Solubility (mg/g)
Medium-chain triglycerides		
Miglyol 812N	caprylic/capric triglyceride	65
Soybean oil	glycerides (linoleic acid 50-57%)	16
Amphiphilic surfactants with lipophilic character (HLB <10)		
Crossential O94	Oleic acid	37
Labrafil M1944 CS	oleyl macrogol-6-glycerides	52
Edenor C8 98-100	Caprylic acid	138
Plurol diisostearic		23
Peceol	Glyceryl monooleate	106
Lauroglycol 129	PG monolaurate	129
Capryol 90	Polyethyleneglycol monocaprylate	281
Maisine 35-1	Glyceryl linoleate	129
Plurol oleic CC497	Polyglyceryl 6 oleate	42
Amphiphilic surfactants with hydrophilic character (HLB >10)		
PS 80 VG	POE monooleate	144
PS 80 VG pH 6	POE monooleate	135
Cremophor EL	POE hydrogenated castor oil	94
Labrasol	Caprylocaproyl macrogol-8 glycerides	244
Solvents, cosolvents		
Ethanol		250
HP β cyclodextrin		0.28
Transcutol	Diethylene glycol monoethyl ether	197
PEG 400	polyethylene glycol 400	121

Phospholipids		
Phosal 50 SA	Phosphatidylcholine $50 \pm 3\%$ in alcohol, safflower oil, glyceryl stearate, coconut oil and ascorbyl palmitate	97
Phosal 75 SA	Phosphatidylcholine $75 \pm 3\%$ in alcohol, safflower oil, glyceryl stearate, coconut oil and ascorbyl palmitate	122
Phosal 50 PG	Phosphatidylcholine $\geq 50\%$ in propylene glycol	27

The following table 2 reports the chemical composition of the selected excipients in semi-solid form at room temperature, as well as the solubility of a taxoid of formula Ib. Excipients had been previously melted up to 70°C for drug dissolution.

Table 2: Solubility data in semi-solid excipients (at the melted state) and solid excipients

Commercial name	Chemical description	solubility (mg/g)
Amphiphilic surfactants with lipophilic character (HLB <10)		
Imwitor 988	Glyceryl mono-dicaprylate	283
Hydrophilic surfactants and amphiphilic surfactants with hydrophilic character (HLB >10)		
PEG 4000	polyethylene glycol 1500	>50*
Myrj 45	POE stearate	128
Phospholipids		
Phospholipon 90H	Phosphatidylcholine 93%	Not done

- 5 The solubility of taxoid of formula Ib at room temperature has been determined by X ray diffraction.

Taking into account the solubility of a taxoid of formula Ib, for the 3 categories of drug delivery systems the following excipients were retained:

Phosal 75SA and Phospholipon 90H for lipidic vesicle formation

- 10 Labrasol for emulsion formation

Microemulsion formation: as surfactant Myrj 45, PS80, Cremophor EL, Labrasol; as co-surfactant: Maisine, Capryol 90, Peceol, Lauroglycol 90, Imwitor 988; as oil: Miglyol 812N, Edenor.

For the first 2 categories, the excipients were formulated as binary systems with the drug, at the following concentrations:

Phosal 75SA (solution): 100 mg/g formulation

Phospholipon 90H (solid powder): 50, 100 mg/g formulation

Labrasol (solution): 50, 100, 200 mg/g formulation

For the SMES category (3-components system), a first screening of the excipients as oil, surfactant (HLB>10) and co-surfactant (HLB<10), combined together at different ratios without the presence of the active, was necessary for identifying the formulations able to form a microemulsion (droplet size <30 nm) after infinite dilution with water. With this screening the following SMES were identified:

- Cremophor EL/Maisine/Miglyol 812N at 50 mg/g
- 15 Cremophor EL/Lauroglycol 90/Miglyol 812N at 50 mg/g
- Cremophor EL/Capryol 90/Miglyol 812N at 50 mg/g
- Cremophor EL/Peceol/Miglyol 812N at 50 mg/g
- Cremophor EL/Imwitor 988/Miglyol 812N at 50 mg/g

The ratio between the excipients in the retained formulations was as follow: ratio surfactant to co-surfactant 3:1 and with oil concentration of 20%.

It is understood that the dosage may vary according to the degree or the nature of the condition to be treated. Thus, the quantity of active product in a composition according to the invention will be determined such that a suitable dosage can be prescribed. As a result, the quantity of taxoids varies as a function of its solubility in the mixture and also as a function of the appropriate dosage for the treatment of patients. Preferably, care should be taken not to load more than 10% w/w of taxoid drug so as to avoid microemulsion destabilization to occur.

It is understood that, to choose the most appropriate daily dosage in humans, there should be taken into account the weight of the patient, his general state of health, his age and all factors which may influence the efficacy of the treatment. Preferably, the

compositions are prepared such that a unit dose contains from 0.1 to 50 mg of active product.

In the alternative, where a second active ingredient is introduced, the compositions may comprise 0.2 to 50 mg. However, this quantity may optionally be lower and may
5 vary from 0.2 to 10 mg.

When the composition further comprises certain additional additives, the latter may be stabilizing agents, preservatives, agents which make it possible to adjust the viscosity, or agents that can modify, for example, the organoleptic properties.

The stabilizing agents may be, for example, antioxidants chosen in particular from
10 α -tocopherol, ascorbyl palmitate, BHT (butyl hydroxytoluene), BHA (butyl hydroxyanisole), propyl gallate or malic acid for example.

The preservatives may, by way of example, be chosen from sodium metabisulfite, propylene glycol, ethanol or glycerin.

Among the agents capable of adjusting the viscosity, there may be mentioned, for
15 example, lecithins, phospholipids, propylene glycol alginate, sodium alginate or glycerin.

The agents capable of modifying the organoleptic properties of the composition are, by way of example, malic acid, fumaric acid, glycerin, vanillin or menthol.

When such additives are used, the latter may constitute from 0.001 % to 5 % by
20 weight of the total composition.

According to the invention, the pharmaceutical composition may be obtained by mixing, where appropriate, the principal excipients (after heating if necessary, in the case of solid or semisolid excipients), and then, if necessary, mixing with the additional additives, followed by the addition of the taxoid and maintaining stirred in
25 order to obtain a homogeneous mixture.

The compositions according to the invention may be provided in the liquid, state. They are particularly suitable for presentation in the form of hard gelatin capsules or soft gelatin capsules, or in the form of an oral solution.

The compositions according to the invention are particularly advantageous because of their good stability, both physically and chemically, and the enhancement of the bioavailability which they offer upon oral administration of taxoids.

5 The following examples, given without limitation, illustrate formulations according to the present invention.

FIGURES

Figure 1 : Taxoid of formula Ib release profile of different formulations at 100 mg/g in simulated gastric medium

10 Figure 2 : Taxoid of formula Ib release profile of self-microemulsifying system (SMES) at 50 mg/g in simulated gastric medium

Figure 3 : Particle size of Taxoid of formula Ib formulations in simulated gastric medium

Figure 4 : Particle size of Taxoid of formula Ib formulations leading to droplets <50 nm in simulated gastric medium

15 Figure 5 : Taxoid of formula Ib – PK profiles with the PS80 formulation

Figure 6 : Taxoid of formula Ib – PK profiles with the SMES formulation

Figure 7 : Taxoid of formula Ib – PK profiles of nanocrystals of Taxoid of formula Ib

Figure 8 : Taxoid of formula Ib – PK profiles of the 3 formulations in dog no 1

Figure 9 : Taxoid of formula Ib – PK profiles of the 3 formulations in dog no 2

20 Figure 10 : Taxoid of formula Ib – PK profiles of the 3 formulations in dog no 3

Figure 11 : Taxoid of formula Ib – Comparison of plasma radioactivity C_{max} of different formulations in Beagle dogs.

Figure 12 : Taxoid of formula Ib – Comparison of plasma radioactivity AUC of different formulations in Beagle dogs.

25 EXAMPLES

Example 1 : Preparation of Prototypes

1.1 Materials

Taxoid of formula Ib

Miglyol 812N (Condea Vista Company, Cranford, NJ, USA)

- Labrasol (Gattefossé, Saint Priest, F)
Cremophor EL (BASF AG, Ludwigshafen, DE)
Capryol 90 (Gattefossé, Saint Priest, F)
Lauroglycol 90 (Gattefossé, Saint Priest, F)
5 Peceol (Gattefossé, Saint Priest, F)
Maisine 35-1 (Gattefossé, Saint Priest, F)
Imwitor 988 (Condea Vista Company, Cranford, NJ, USA)
Phosal 75SA (Nattermann, Cologne, DE)
Phospholipon 90H (Nattermann, Cologne, DE)
10 PS80 VG DF (Seppic, Paris, France)

1.2 Preparation of the solutions

- The weighed drug was dispersed in the excipient, and then maintained under mechanical stirring until complete dissolution (approximately 3-5 hours). In the case of the SMES formulations, the drug was dissolved in the mix of the 3 excipients previously homogenized together.
15

1.3 Preparation of the solid dispersions

- The drug and the excipient (Phospholipon 90H) were dispersed in absolute ethanol (0.1 g drug, 0.9 g excipient, 6 g: ethanol) in a balloon reactor, than heated at 50°C until dissolution. The solvent evaporation by Rotavap (150-200 mbar, 1h30, 110 rpm rotation) led to the formation of a fluffy white powder.
20

1.4 Chemical stability

- The chemical stability of the different formulations is a key parameter. Prototypes were stored in bulk (glass vial) for up to 3 months at +5°C ($\pm 3^\circ\text{C}$), 25°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) and 30°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) under 60% ($\pm 5\%$) relative humidity (RH) and 40°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) under 75% ($\pm 5\%$) RH.
25

The stability was evaluated by mean of the potency determined by HPLC, as well as evaluation of relative substances. The prototypes analysed for drug dosage and stability studies are showed in the table below.

Table 3 : Prototypes of taxoid of formula Ib formulations for stability study

PROTOTYPE	DRUG CONCENTRATION mg/g formulation
PS 80	100
Capryol 90	250
Labrasol	100
Labrasol	200
Phosal 75 SA	100
CremophorEL-Miglyol 812N-Peceol	50
CremophorEL-Miglyol 812N-Maisine	50
CremophorEL-Miglyol 812N-Lauroglycol 90	50
Cremophor EL-Miglyol 812N-Capryol 90	50
Cremophor EL-Miglyol 812N-Imwitor 988	50
Phospholipon 90 H	50
Phospholipon 90 H	100

All the formulations are stable 3 months at 40°C under 75% RH, except the SMES formulations. Indeed, the SMES are stable 1 month at 25°C, whereas at 40°C the impurity taxoid of formula Ib (hydrolysis) appears (1.15-3.88% at t_1 month, depending on the nature of the co-surfactant). The 3 months analysis of the sample allowed to evaluate if this impurity increase was critical: after 3 months, an increase of taxoid of formula Ib impurity content was noticed. The SMES is stable at 5°C during 7 months.

Example 2 : in vitro behaviour in simulated gi media

Release profiles after incubation in simulated gi media

10 Composition of the simulated fluids

The following simulated media were selected for the present experiment:

Gastric medium USP, pH 1.2

Fasted intestinal medium, pH 6.8 (ref. Dressman et al., Pharm. Res., 1998)

Fed intestinal medium, pH 5 (ref. Dressman et al., Pharm. Res., 1998)

Table 4 : Composition of the simulated gastro-intestinal media

Gastric medium (G)		
Sodium chloride	2 g	
Hydrogen chloride 1N	100 ml approximately	
Demineralised water	qsp 1000 ml	
Fasted intestinal medium (Fassif)		For 500 ml
Potassium hydrogenophosphate	0.029 M	1.97 g
Sodium hydroxide	qs pH 6.8	qs pH 6.8
Sodium Taurocholate	5 mM	1.34 g
Lecithin (Phospholipon 90G)	1.5 mM	0.58 g
Potassium chloride	0.22 M	8.2 g
Demineralised water	qsp 1l	qsp 500 ml
Fed intestinal medium (Fessif)		For 500 ml
Acetic acid	0.144 M	4.33 g
Sodium hydroxide	qs pH 5	qs pH 5
Sodium Taurocholate	15 mM	4.03 g
Lecithin (Phospholipon 90G)	4 mM	1.55 g
Potassium chloride	0.19 M	7.08 g
Demineralised water	qsp 1l	qsp 500 ml

2.1 Experimental conditions

In a first step of experiments, the formulations (100 mg drug/g formulation, 500 mg formulation in a hard gelatin capsule) were diluted 1:500 in the gastric medium (1 capsule/250 mL), then incubated 2 hours at 37°C under stirring (50 rpm) in a USP standard dissolution apparatus.

The same experiment has been carried out in gastric medium with 2 capsules loaded with less concentrated formulations (50 mg drug/g formulation), in order to study the effect of the drug/excipient and excipient/medium ratio on the release profile.

In a second step of experiments, a first incubation of 1 hour in gastric medium was followed by 2 hours incubation in fasted intestinal or fed intestinal medium, in order to simulate the gastric emptying process.

Samples were taken after 5-15-30-60 min and 2h. The drug concentration was determined by HPLC after centrifugation (6000 rpm, 10 min). Homogeneity of the medium was evaluated by sampling bottom, medium and top of the vessel.

2.2 Results

Drug release profiles in gastric medium of formulations at 100 mg/g are shown in the figure 1.

The profile obtained with formulation data from Phosal is not very representative, since these formulations led to the formation of a very heterogeneous mixture after incubation. The Labrasol formulation led to the formation of a very homogeneous emulsion with the medium, despite the low amount of drug recovered after centrifugation (see release profile), suggesting that for a coarse emulsion the centrifugation (determining the collapse of the emulsion) could sub-estimate its *in vitro* performance. The experiment with Phospholipon 90H was stopped (no data collection) since the powder floating did not allow the formation of a homogeneous suspension.

The *in vitro* profiles of all the 5 self-microemulsifying systems (SMES) tested exhibited a 100% "release" in a few minutes (figure 2). However, the fact that the centrifugation does not allow to separate the aqueous and oily phase of the SMES means that the SMES is still finely dispersed in the aqueous phase (gastric medium) after centrifugation, and the drug is still solubilised into the tiny microemulsion droplets. Nevertheless, the SMES system is definitely extremely interesting, even if the chemical stability could be an issue (effect of the presence of hygroscopic surfactant or co-surfactant on the drug chemical stability to investigate).

Example 3 : particle size analysis after incubation in gastric medium (USP)

The aim of this part of the study was to evaluate, by particle size measurement, the colloidal stability and the self-emulsifying properties of the emulsion/microemulsion/micellar solution of taxoid of formula Ib formulations after incubation in the gastric medium.

3.1 Experimental conditions

The formulations (concentration 100 mg drug/g formulation, 100 mg formulation) were diluted 1:500 in the gastric medium (50 mL), then incubated 2 hours at 37°C under mechanical stirring (300 rpm).

The sample was diluted immediately with water for size measurement or filtered onto 2 µm if necessary. The filtration allowed to retain oil droplets >2 µm, as well as drug crystals >2 µm, in order to allow the particle size measurement by QELS (quasi-elastic light scattering) (Nanosizer N4+, Beckmann-Coulter).

3.2 Results

As shown in the figures 3 and 4, a particle size <50 nm was obtained only in the case of the formulations with active concentration of 50 mg/g: the 5 microemulsions (nevertheless their composition).

- 5 The results suggest using the formulations able to form small and monodisperse droplets in gastric medium in order to have a better performance *in vivo*. Further experiments in simulated intestinal media should be performed in order to evaluate the effect of biliary salts on the size and colloidal stability of the formulations.

3.3 Preliminary conclusions on the evaluation of taxoid of formula Ib

10 formulations

All the results concerning the *in vitro* behaviour in simulated GI fluids of the formulations for oral administration of taxoid of formula Ib, as well as the chemical stability in accelerated conditions, are summarized in the tables below.

Table 5: Summary of the *in vitro* behaviour of the formulations at 50 mg/g

Formulation	Chemical Stability	Droplet size <i>in vitro</i> (2 h at 37°C in gastric medium)	Homogeneity <i>in vitro</i> (2 h at 37°C in gastric medium)	% released drug <i>in vitro</i> after 2 h in gastric medium)	% released drug <i>in vitro</i> after 1 h gastric + 2 h Fassif
Labrasol	Not done	Not done	Good	2%	23%
SMES (5)	7 months at 5°C	<30 nm	Good	>90%	100%

- 15 Since the *in vitro* behaviour of the 5 SMES is almost identical, the recommended SMES for further evaluation is the one containing Imwitor 988 as co-surfactant: indeed, this excipient is described as able to prevent the lipolysis inhibition that generally occurs with hydrophilic surfactants (such as Cremophor) and should allow the digestion of the lipid (Miglyol) for drug release and absorption. Since the
- 20 absorption of taxoid of formula Ib is not a critical step, a delayed lipolysis (to enhance the uptake of intact droplets by the lymphatic pathway) is not desirable.

Table 6: Summary of the *in vitro* behaviour of the formulations at 100 mg/g

Formulation	Chemical Stability	Droplet size <i>in vitro</i> (2 h at 37°C in gastric medium)	Homogeneity <i>in vitro</i> (2 h at 37°C in gastric medium)	% released drug <i>in vitro</i> after 2 h in gastric medium)	% released drug <i>in vitro</i> after 1h gastric + 2 h Fassif
Labrasol	>3 months at 40°C/75%RH	>1 µm	Good	1-11%	5-14%
SMES (5)	Not done	>1 µm (no microemulsion)	Not done	Not done	Not done

At 100 mg/g, only Labrasol formulation exhibited a promising behaviour (in terms of release profile and droplet size).

4. Conclusions and further studies

- 5 Table 7 : Comparative properties of the recommended formulations according to the selection criteria

Criteria	FORMULATION	
	SMES	Labrasol
Safety excipients	Yes	Yes
Registrability excipients	Yes	Yes
Developpability/registrability formulation	Yes	Yes
Conc. >50 mg/g	Yes (up to 50)	Yes (up to 200)
Chemical Stability t_3 months	5°C t_7 months	40°C/75%RH
Solubilisation in GI media	Very good	Good
Fine droplet size (GI media)	Yes (25 nm)	No (>1 µm)
Physical Stability t_1 months	Not determined	Not determined

Example 5 : Taxoid of formula Ib –

Comparison of different formulation in beagle dogs :

Three male Beagle dogs were tested with a dose of 0.5 mg/kg with the following formulations: Polysorbate 80; Self-microemulsifying system (SMES) at 50 mg/g
5 (composition Cremophor EL 60%, Imwitor 988 20%, Miglyol 812N 20%); Nanocrystal suspension of ¹⁴C-taxoid of formula Ib. The Plasma radioactivity profiles were determined by LSC.

Results :

10 The plasma radioactivity concentration in the Beagle dogs after a single oral administration of C-14-taxoid of formula Ib at 0,5 mg/kg of a PS 80 formulation was determined (figure 5).

The plasma radioactivity concentration in the Beagle dogs after a single oral administration of C-14-taxoid of formula Ib at 0,5 mg/kg of the SMES formulation was determined (figure 6).

15 The plasma radioactivity concentration in the Beagle dogs after a single oral administration of C-14-taxoid of formula Ib at 0,5 mg/kg of a nanocrystal formulation was determined (figure 7).

The plasma radioactivity concentration in the Beagle dog N°1 after a single oral administration of C-14-taxoid of formula Ib at 0.5 mg/kg was determined (figure 8).

20 The plasma radioactivity concentration in the Beagle dog N°2 after a single oral administration of C-14-taxoid of formula Ib at 0.5 mg/kg was determined (figure 9).

The plasma radioactivity concentration in the Beagle dog N°3 after a single oral administration of C-14-taxoid of formula Ib at 0.5 mg/kg was determined (figure 10).

25 The maximum plasma radioactivity concentrations (C_{max}) in the beagle dogs after a single oral administration of C-14-taxoid of formula Ib at 0.5 mg/kg were determined (figure 11). No difference was demonstrated in plasma radioactivity C_{max} for PS80 and SMES formulations. Significant differences were demonstrated for PS80 or SMES and nanocrystal formulations.

30 The² plasma radioactivity exposure (AUC (0-48 h)) in the Beagle dogs after a single oral administration of C-14-taxoid of formula Ib at 0.5 mg/kg was determined (figure 12). No difference was demonstrated in plasma radioactivity AUC for PS80 and

SMES formulations. PS80 or SMES means AUC were 1.6-fold higher than that of nanocrystal.

The results can be summarized as follows :

- 5 • Rapid absorption of radioactivity (t_{max} 0.5-2h) and low variability of radioactivity concentrations (C.V. <11% for C_{max}) for PS80 and self-microemulsifying formulations were observed.
- Rapid to slow absorption (t_{max} 0.5-4h) of radioactivity and high variability of radioactivity concentrations (C.V. 49% for C_{max}) for nanocrystal formulation were observed.
- 10 • No difference was demonstrated in plasma radioactivity C_{max} and AUC for PS80 and self-microemulsifying formulations (320 ± 25 vs 366 ± 57 ng eq.h/mL, respectively)
- Plasma radioactivity mean C_{max} and AUC for PS80 or self-microemulsifying formulations are at least 1.6-fold higher than that of nanocrystal.

CLAIMS

1. Self-microemulsifying formulation for the oral administration of taxoids comprising at least one taxoid, at least one co-surfactant, at least one oil and a surfactant (Cremophor EL®).
- 5 2. Self-microemulsifying formulation for the oral administration of taxoids comprising at least one taxoid, at least one co-surfactant, at least one oil, one surfactant (Cremophor EL®) and at least one additional additive chosen from stabilizing agents, preservatives, agents which make it possible to adjust the viscosity, or agents that can modify the organoleptic properties.
- 10 3. Self-microemulsifying formulation as claimed in claims 1 or 2, wherein the co-surfactant is an amphiphilic surfactant with lipophilic character with an HLB of less than 10.
4. Self-microemulsifying formulation as claimed in claims 1 to 3, wherein the co-surfactant is chosen from Peceol®, Lauroglycol 129®, Capryol 90®, Maisine 35-
15 1® and Imwitor 988®.
5. Self-microemulsifying formulation as claimed in claims 1 to 4, wherein the oil is Miglyol 812N®.
6. Self-microemulsifying formulation as claimed in claims 1 to 5, wherein the amount of co-surfactant is less than 50 % (weight percent).
- 20 7. Self-microemulsifying formulation as claimed in claims 1 to 6, wherein the oil concentration is less than 40 %.
8. Self-microemulsifying formulation as claimed in claims 1 to 7, wherein the ratio of surfactant to co-surfactant is 3:1 and the oil concentration is 20%.
9. Self-microemulsifying formulation as claimed in claims 1 to 8, wherein the
25 taxoid concentration is not over 10% w/w.
10. Self-microemulsifying formulation as claimed in claim 9, wherein the taxoid concentration is from 1 to 50 mg/g.

11. Self-microemulsifying formulation as claimed in claims 1 to 10, wherein the formulation comprises 60% Cremophor EL, 20% Inwitor 888 and 20% Miglycol 812N (weight percent).

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. PCT 10-41381

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **626** DE

FECHA **22 DE MARZO DE 2011** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **17 DE JUNIO DE 2011**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Luz Clemencia De Páez.
Apoderada

Oficio N°: 010888

ASUNTO:	Radicación PCT N°	10-041381
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	440
	Folios	008

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.


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO.
Profesional Universitario 2044-09 (P).
Con asignación de funciones de la
Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha,

14 JUL. 2011

2020103