



No. 10-021190- -00004-0000

Fecha: 2011-06-16 16:05:20 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
Tra. 11 PATEINTEI/II Eje. 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folio: 27

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

Número del expediente: 10 - 021.190

Solicitante: ALZA CORPORATION

Apoderado: DILIA MARIA RODRIGUEZ D' ALEMAN

Título de la nueva creación o denominación del signo: "FORMULACIONES
DE LIPOSOMAS DE COMPUESTOS DE ACIDO BORONICO"

Gaceta: 626

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: PROCAPS S.A.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 890.106.527-5
	Dirección: CALLE 80 No. 78b-201 Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA Lugar de Constitución: BARRANQUILLA Teléfono: 371 99 00 Fax: 373 0815 E-mail: _____	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELIANA 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 _____ 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 de

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 acredite la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE

Elvira I. Moreno B.

Firma

Elvira I. Moreno B.

51.75.664

TP. 83823

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

Referencia : Expediente N° 10 21190
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"FORMULACIONES DE LIPOSOMAS DE COMPUESTOS
DE ACIDO BORONICO"
Solicitante : ALZA CORPORATION.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 626 del 22 de marzo de 2011

Yo, **ELIANA ISAUARA 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 **PROCAPS S.A.** 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 "FORMULACIONES DE LIPOSOMAS DE COMPUESTOS DE ACIDO BORONICO", cuyo titular es **ALZA CORPORATION**, 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 CAI, 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 LIPOSOMAS DE COMPUESTOS DE ACIDO BORONICO. 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 23 de febrero de 2010 reivindicando prioridad bajo la solicitud US20070957049 del 2007-08-21; 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 2009026430 del 2009-02-26.

2.2. La solicitud colombiana 10 21190 objeto de la presente oposición se refiere a una composición de liposoma que comprende liposomas con un compuesto inhibidor de la proteasoma con un péptido de ácido borónico atrapado en los liposomas. Dichos liposomas que tienen un compuesto de la Fórmula I ó II atrapado en el compartimento acuoso interior se cargan con un compuesto peptídico de ácido

borónico, para formar un compuesto de éster boronato dentro del compartimento acuoso liposomal.

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: WO 2006052733 publicada el 18 de mayo de 2006.

2.4. Ahora bien, el documento D1, se refiere a una composición de liposoma formado por liposomas con un compuesto de ácido bórico, inhibidor del proteasoma, (bortezomib) atrapado en los liposomas. El compuesto de ácido bórico es atrapado en los liposomas en la forma de un éster boronato, con posterioridad a la interacción con un poliol atrapado en liposomas.

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 composición de liposoma donde los liposomas con el compuesto atrapado que está en el compartimento acuoso interior se cargan con un compuesto peptídico de ácido borónico, para formar un compuesto de éster boronato dentro del compartimento acuoso liposomal.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 10 21190 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.

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

2.8. 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, 21 de agosto de 2007, a partir del documento D1, un experto en la materia puede llegar de manera evidente a una composición de liposoma que comprende liposomas con un compuesto inhibidor de la proteasoma con un péptido de ácido borónico atrapado en los liposomas, donde los liposomas con compuesto atrapado en el compartimento acuoso interior se cargan con un compuesto peptídico de ácido borónico, para formar un compuesto de éster boronato dentro del compartimento acuoso liposomal, sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.9. 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.

2.10. 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 “FORMULACIONES DE LIPOSOMAS DE COMPUESTOS DE ACIDO BORONICO”, cuyo titular es ALZA CORPORATION, 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: WO 2006052733 publicada el 18 de mayo de 2006.

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

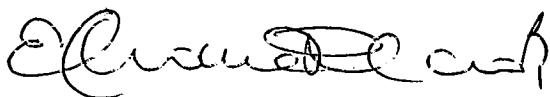
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: WO 2006052733 publicada el 18 de mayo de 2006.

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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 300.176.039-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0058321

Bogotá D.C., Junio 16 de 2011 - 15:39:53

RECIBIDO DE : PROCAPS S.A.

NII 890.106.527

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VP PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	382186195	16/06/2011	304.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-021190-00004-0000

Fecha: 2011-06-16 16:08:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 400 QPOSIOBSERVTER Folios: 37

Sed: 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) 5670000 Fax: (571) 5670234 Lin: 012000-910165 Cel: Centro: (571) 6513240

Junio 16 de 2011 - 15:39:54



PODER ESPECIAL

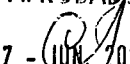
Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, 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. **10 021.190**, titulada **"FORMULACIONES DE LIPOSOMAS DE COMPUESTOS DE ÁCIDO BORÓNICO"**, cuyo titular es **ALZA CORPORATION**, 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 administrativamente 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.

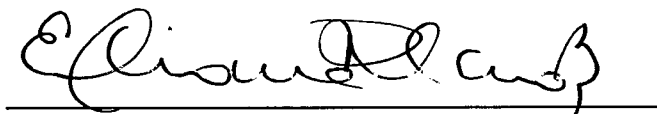
De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 8 días del mes de Junio de 2011.


PROCAPS S.A.
C.C. N° 16'251.923
NIT: 890.106.527-5
Representante Legal

APROBADO
7 - JUN 2011

PROCAPS S.A.

Acepto:


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

NOTARIA
NOTARIA TERCERA DEL CIRCULO DE BARRANQUILLA
DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Ante el Notario Tercero de Barranquilla se presento:
Walter Tarazona Takecawa
identificado con: C: 16251923 palma
Y declaro que el contenido del anterior Documento es cierto
y suya la firma que lo refrenda.
Barranquilla: 09 JUN 2011

[Handwritten signature]

[Handwritten initials]





***** Pag. 1

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

03*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

=====

FECHUEVE SU MATRICULA MERCANTIL ANTES DEL 31 DE MARZO DE 2011. SI NO ESTA AL DIA EN AÑOS ANTERIORES, ACOJASE A LOS BENEFICIOS TEMPORALES DE LA LEY DE FORMALIZACION. ¡PREGUNTE POR ELLOS!. MAS INFORMACIÓN EN NUESTRA LINEA DE ATENCION AL CLIENTE: 3617555

=====

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al rason social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

"PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A. "PROCAPS S.A." -----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A -----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla	9,452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla	13,112	1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533	1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416	1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554	1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230	1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad	24,995	1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla	33,909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	36,101	1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43,993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50,582	1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18
710	2009/05/05	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130	2009/06/30
1,054	2009/06/25	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130	2009/06/30

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 2

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

03*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

Correo electrónico: mlosada@procaps.com.co

Pagina Web:

Telefono:

3719272

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a) La fabricacion, importacion y comercializacion de alimentos procesados y suplementos dietarios. b) La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. c) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. d) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. e) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. f) La compra, venta, exportacion, fabricacion, importacion, distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. g) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas,

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c), d) y e) antes descritos. h) Prestar los servicios de asesorias y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, alimenticios, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. i) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, alimenticios, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables, comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles, designar representantes apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de sus obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,298,000,000	*****1,298,000	*****1,000
Pagado		
\$*****1,298,000,000	*****1,298,000	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 3

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

03*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva.

La sociedad tendra un Presidente, quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo

***** CONTINUA *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben

CC.*****7,463,982

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

03*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

2. Minski Gontovnik Meyer

CC.*****7,461,324

3. Minski Gontovnik Jose

CC.*****8,671,834

Suplentes

1. Minski Sirberblum Elliot

CC.*****75,219,541

2. Minski Deitel Daniel

3. Minski Sharon

PA.*990,112,082,805

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente.	
Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70,073,754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

Tanaka Tatekawa Walter

CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre

Identificación

Revisor Fiscal Ppal.

Vargas Pertuz Ana Isabel

CC.*****32,696,645

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 151 del 31 de Marzo de 2009 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 30 de Julio de 2009 bajo el No. 151,129 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre

Identificación

Suplente del Revisor Fiscal.

Duarte Diaz David

CC.*****73,115,965

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2ª de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo;

y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, 3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, 3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I.

NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y Representante Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo

Organo Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN

MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con

las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de

naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria, tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar

pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en

los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir, renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios,

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

03*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales, cualquiera que sea su cuantia, para lo cual las apoderadas deben aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin ----- representacion legal de la sociedad. FODEPES ESPECIALES: a.- Se ---- confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US\$800.000.00), ----- liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el dia que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANAYA TATEKAWA CC.No.16.351.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO ----- CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLORES CC.No.22.434.044, IVAN ----- VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.301.749, CARMEN ALICIA HERRERA ----- DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO ----- CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HUETADO CC.No.79.715.772, JAIME FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial ---- amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERFA ----- CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de PROCAPS ---- S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas, como tambien los demas documentos relacionados con ellas, ----- notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias. c.- Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON ---- TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERFA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de ----- PROCAPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier documento relacionado con los tramites o registros de Comercio ---- Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d) Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN ---- ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER NANAYA TATEKAWA, CC.No.16.351.923, para que en nombre y ----- representacion de PROCAPS S.A.; endosen los titulos valores de la sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS ----- (1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: El representante legal de la ---- sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General ---- Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de las disposiciones legales y estatutarias.-----

***** CONTINUA *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008 bajo el No. 3,748 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que comparece en su condicion de Presidente y Representante Legal de la Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento -----
publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA -----
ESCAFFI PARDO, C.C. No. 32.758.420, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto queda -----
facultada para firmar, como tambien los demas documentos -----
relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las -----
pruebas que sean necesarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 09 de Abril de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 20 de Abril de 2010 bajo el Nro 4,201 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, ----
quien obra en el caracter de Presidente y/o Representante legal de la sociedad PROCAPS S.A., que por medio de este instrumento -----
publico, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a la Doctora ----
MONICA DE HART DE OCHOA, identificada con C.C. No. 32.676.025, para que en nombre y representacion de la sociedad, Endose las Facturas Nacionales e Internacionales hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS (\$1.000.000.000.00)M.L. La doctora Monica de Hart de Ochoa, queda facultada para realizar todo acto o tramite necesario para el cabal cumplimiento del presente mandato.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 10 de Junio de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 13 de Julio de 2010 bajo el Nro 4,228 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MISNKI GONTOVNIK, cc. No. 7.463.982 en su condicion de Presidente y representante legal de PROCAPS S.A., ----
confiere poder especial, amplio y suficiente al señor RICARDO DORADO HURTADO cc. No. 79.715.772 para que represente a la sociedad, ante el INVIMA, Fondo Nnacional de estupefacientes e ICA, con el fin que gestione, tramite o presente las diferentes solicitudes y -----
peticiones de la empresa, segun la competencia de estas entidades. Por lo anterior, el Señor RICARDO DORADO HURTADO, queda facultado para presentar, gestionar, tramitar y firmar las diferentes -----
solicitudes y peticiones de la empresa, segun la competencia de ----
estas entidades, como tambien presentar y firmar todo los -----
documentos relacionados con estas solicitudes, notificarse de -----
cualquier acto administrativo que expidan, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias, desistir, y en general a realizar todo

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 6

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

03*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

tramite o acto necesario de tal forma que la sociedad en ningun ----
momento quede sin representación legal ante estas entidades, en ----
cumplimiento fiel al mandato otorgado.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 03 de Agosto de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 24 de Agosto de 2010 bajo el Nro 4,258 del libro respectivo,-----
consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de Representante legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S. A., conforme a las -----
facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, todo lo cual -----
demuestro con el certificado de existencia y representación legal expedido por la Cámara de Comercio de Barranquilla, que adjunto a este escrito, me permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente al señor MARIO LÓPEZ LEÓN, varón, mayor de -----
edad, de esta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.72.311.558, expedida en Puerto Colombia (Atlántico), para que en nombre y representación de la sociedad, realice los siguientes -----
actos: 1. Endosar las Facturas Nacionales e Internacionales de esas compañías hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
(\$1.000.000.000.00) Moneda Legal. 2. Suscribir Declaraciones -----
Cambiarias, Aduaneras y Tributarias a las que esta obligada la -----
sociedad en el giro ordinario de sus negocios, quedando facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas relacionados con las declaraciones Cambiarias. El señor MARIO LÓPEZ LEÓN, queda -----
facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas, presentar escritos en caso que resulte necesario en general a realizar todo acto, diligencia o trámite que considere indispensable para el -----
cabal cumplimiento del presente mandato.-----

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 31 de Marzo de 2011.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles despues de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

m. Rojas

OFICINA DE
COMERCIO
DE MARRAQUILLA

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 May 2006 (18.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/052733 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/127 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2005/039972

(22) International Filing Date:

4 November 2005 (04.11.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/625,216 5 November 2004 (05.11.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ALZA CORPORATION** [US/US]; 1900 Charleston Road, Mountain View, CA 94043 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ZALIPSKY, Samuel** [US/US]; 1202 Truman Street, Redwood City, CA 94061 (US). **MARTIN, Francis** [US/US]; 160 San Fernando Way, San Francisco, CA 94127 (US).

(74) Agents: **MOHR, Judy et al.**; Perkins Coie LLP, P.O. Box 2168, Menlo Park, CA 94026 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HP, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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): AFIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MP, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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: LIPOSOMAL FORMULATION OF BORTEZOMIB (P3-341)

(57) Abstract: A liposome composition comprised of liposomes having the peptide boronic acid proteasome inhibitor compound bortezomib entrapped in the liposome is described. The boronic acid compound is entrapped in the liposomes in the form of a boronate ester, subsequent to interaction with a liposome-entrapped polyol. In one embodiment, the liposomes have an outer coating of hydrophilic polymer chains and are used to treat a solid tumor in a subject.

WO 2006/052733 A1

LIPOSOMAL FORMULATION OF BORTEZOMIB (PS-341)

Technical Field

The subject matter described herein relates to a liposome composition
5 comprising a peptide boronic acid compound, and in particular containing the
peptide boronic acid compound bortezomib.

Background

Liposomes, or lipid bilayer vesicles, are spherical vesicles comprised of
10 concentrically ordered lipid bilayers that encapsulate an aqueous phase.
Liposomes serve as a delivery vehicle for therapeutic and diagnostic agents
contained in the aqueous phase or in the lipid bilayers. Delivery of drugs in
liposome-entrapped form can provide a variety of advantages, depending on the
drug, including, for example, a decreased drug toxicity, altered pharmacokinetics,
15 or improved drug solubility. Liposomes when formulated to include a surface
coating of hydrophilic polymer chains, so-called Stealth® or long-circulating
liposomes, offer the further advantage of a long blood circulation lifetime, due in
part to reduced removal of the liposomes by the mononuclear phagocyte system.
Often an extended lifetime is necessary in order for the liposomes to reach their
20 desired target region or cell from the site of injection.

Ideally, such liposomes can be prepared to include an entrapped therapeutic
or diagnostic compound (i) with high loading efficiency, (ii) at a high concentration of
entrapped compound, and (iii) in a stable form, *i.e.*, with little compound leakage on
storage.

25 Methods for forming liposomes under conditions in which the compound to be
entrapped is passively loaded into the liposomes are well known. Typically, a dried
lipid film is hydrated with an aqueous phase medium, to form multi-lamellar vesicles
that passively entrap compound during liposome formation. The compound may be
either a lipophilic compound included in the dried lipid film, or a water-soluble
30 compound contained in the hydrating medium. For water-soluble compounds, this
method gives rather poor encapsulation efficiencies, in which typically only 5-20% of
the total compound in the final liposome suspension is in encapsulated form.
Additional compound may be lost if the vesicles are further processed, *i.e.*, by
extrusion, to produce smaller, more uniformly sized liposomes. The poor

encapsulation efficiency limits the amount of compound that can be loaded into the liposomes, and can present costly compound-recovery costs in manufacturing.

A variety of other passive entrapment methods for forming compound-loaded liposomes, including solvent injection methods and a reverse-evaporation phase approach have been proposed (Szoka, F. and Papahadjopoulos, D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75:4194-4198, (1978)). These methods tend to suffer from relatively poor loading efficiencies and/or difficult solvent handling problems.

It has also been proposed to passively load compounds into liposomes by incubating the compound with preformed liposomes at an elevated temperature at which the compound is relatively soluble, allowing the compound to equilibrate into the liposomes at this temperature, then lowering the temperature of the liposomes to precipitate compound within the liposomes. This method is limited by the relatively poor encapsulation efficiencies which are characteristic of passive loading methods. Also, the compound may be quickly lost from the liposomes at elevated temperature, e.g., body temperature.

Compound loading against an inside-to-outside pH or electrochemical liposome gradient has proven useful for loading ionizable compounds into liposomes. In theory, very high loading efficiencies can be achieved by employing suitable gradients, e.g., pH gradients of 2-4 units, and by proper selection of initial loading conditions (Nichols and Deamer, *Biochim. Biophys. Acta* 455:269-171, (1976)). With this method, compound leakage from the liposomes will follow the loss of ion gradient from the liposomes. Therefore, compound can be stably retained in liposome-encapsulated form only as long as the ion gradient is maintained.

This gradient stability problem was addressed, and at least partially solved, by employing an ammonium salt gradient for compound loading (Haran, G. *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta* 1151:201-215, (1993)). Excess ammonium ions, which act as a source of protons in the liposomes, function as a battery to replenish protons lost during storage, thus increasing the lifetime of the proton gradient, and therefore reducing the rate of leakage from the liposomes. The method is limited to ionizable amine compounds.

The gradient stability problem has also been addressed by including an ionizable trapping agent in the liposomes, to serve as a counterion to the ionizable compound and to form an ionization complex and a precipitate therewith (U.S. Patent No. 6,110,491). Another approach described in the art for loading and retaining a

weakly acidic compound containing at least one carboxyl group inside liposomes is to include a cation in the liposomes that will salt out or precipitate the compound (U.S. Patent No. 5,939,096).

U.S. Patent No. 5,380,531 describes liposomes having an entrapped amino
5 acid or peptide, where the C-terminus of the amino acid or peptide is modified to a non-acidic group, such as an amide or a methyl ester and the modified amino acid or peptide is loaded into the liposomes against a transmembrane ion gradient. The modified amino acid or peptide acts as a weak base and the compound is driven into the liposomes by virtue of a low internal liposome pH and a high external liposome
10 pH gradient. The compound protonates upon reaching the internal liposome space and is retained in the liposome in protonated form.

Despite these various approaches to loading therapeutic compounds into liposomes, some compounds remain difficult to load into a liposome, particularly in a high drug to lipid ratio for clinical efficacy.

15 Peptide boronic acid compounds are derivatives of usually short 2-4 amino acid peptides containing aminoboronic acid at the acidic end, C-terminal end, of the sequence (Zembower *et al.*, *Int. J. Pept. Protein Res.*, 47(5):405-413 (1996)). Due to the ability to form a stable tetrahedral borate complex between the boronic acid group and the active site serine or histidine moiety, peptide boronic acids are
20 powerful serine-protease inhibitors. This activity is often enhanced and made highly specific towards a particular protease by varying the sequence of the peptide boronic acids and introducing unnatural amino acid residues and other substituents. This led to the selection of peptide boronic acids with powerful antiviral (Priestley, E. S. and Decicco, C. P., *Org. Lett.*, 2(20):3095-3097 (2000);
25 Bukhtiyarova, M. *et al.*, *Antivir. Chem. Chemother.*, 12(6):367-73 (2001); Archer, S. J. *et al.*, *Chem. Biol.*, 9(1):79-92 (2002); Priestley, E. S. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12(21):3199-202 (2002)) and cytotoxic activities. (Teicher, B. A. *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 5(9):2638-2645 (1999); Frankel *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 6(9):3719-3728 (2000); Lightcap, E. S. *et al.*, *Clin. Chem.*, 46(5):673-683 (2000);
30 Adams, J., *Semin. Oncol.*, 28(6):613-619 (2001); Cusack, J. C., Jr. *et al.*, *Cancer Res.*, 61(9):3535-3540 (2001); Shah, S. A. *et al.*, *J. Cell Biochem.*, 82(1):110-122 (2001); Adams, J., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 6(4):493-500 (2002); Orlowski, R. Z. and Dees, E. C., *Breast Cancer Res.*, 5(1):1-7 (2002); Orlowski, R. Z. *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 20(22):4420-4427 (2002); Schenkein, D., *Clin. Lymphoma*, 3(1):49-

55 (2002); Ling, Y. H., *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 9(3):1145-1154 (2003)). These derivatives suffer from the same problems as other short peptides, most notably very fast clearance and inability to reach the *in vivo* target site.

One such compound is bortezomib, previously known as PS-341 (Velcade[®],
5 Millennium Pharmaceuticals, Inc, Cambridge, MA). Bortezomib is a dipeptide boronic acid derivative and was synthesized as a highly selective, potent, reversible proteasome inhibitor with a K_i of 0.6 nM/L (Adams, *et al.*, *Semin. Oncol.*, 28(6):613-619 (2001)). Using the National Cancer Institute's *in vitro* screen, bortezomib showed cytotoxicity against a range of tumor lines (Adams, *Id.*)
10 and had antitumor activity in human prostate (Frankel *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 6(9):3719-3728 (2000); DiPaola *et al.*, *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 15(3):509-524 (2001)) and lung cancer xenograft models (Oyaizu *et al.*, *Oncol. Rep.*, 8(4):825-829 (2001)).

It would be desirable to entrap bortezomib into a liposomal carrier.
15 However, there are difficulties associated with how to efficiently load this relatively non-polar dipeptide. Judging from its structure and the absence of easily ionizable amino groups, the compound is not likely to accumulate in liposomes via pH gradient or ammonium gradient methods, discussed above. Passive encapsulation is an option, but given the non-polar nature of the compound, it is
20 likely to pass through the lipid membrane with ease and thus encapsulated drug will be released with time and upon dilution.

The foregoing examples of the related art and limitations related therewith are intended to be illustrative and not exclusive. Other limitations of the related art will become apparent to those of skill in the art upon a reading of the specification and a
25 study of the drawings.

Summary

Accordingly, in one aspect, a liposome composition comprising the peptide boronic acid compound bortezomib stably entrapped in the liposomes is provided.
30 In another aspect, a suspension of liposomes having bortezomib entrapped in the liposomes in the form of a peptide boronate ester is provided.

In one aspect, the subject matter described herein relates to a composition comprising liposomes formed of a vesicle-forming lipid, and entrapped in the liposomes, a boronate ester compound prepared from bortezomib and a polyol.

In another embodiment, the polyol is a compound having a cis 1,2-diol or 1,3-diol functionality. An exemplary polyol is polyvinylalcohol. Another exemplary polyol is a catecol. Other exemplary polyols are a monosaccharide, a disaccharide, an oligosaccharide, and a polysaccharide. The monosaccharide can be, for example, maltose, glucose, ribose, fructose, or sorbitol. The polyol can also be glycerol or polyglycerol or an aminopolyol, such as an aminosorbitol. In particular, copolymers of vinyl alcohol and vinyl amines are contemplated.

In another embodiment, the liposomes further comprise a higher inside / lower outside ion gradient. The ion gradient can be, for example, a hydrogen ion (pH) gradient. When the ion gradient is a pH gradient, the inside pH of the liposomes can be between about 7.5-8.5 and the pH of the environment outside the liposomes can be between about 6-7.

In another embodiment, the liposomes further include between about 1-20 mole percent of a hydrophobic moiety derivatized with a hydrophilic polymer.

In embodiments where the liposomes includes a hydrophobic moiety covalently linked to a hydrophilic polymer, a preferred polymer is polyethylene glycol. A preferred hydrophobic moiety is a lipid, and is preferably a vesicle-forming lipid.

In another aspect, a treatment method is provided. The method is comprised of preparing a suspension of liposomes in an aqueous solution, the liposomes having entrapped therein a boronate ester of bortezomib prepared by reacting bortezomib and a polyol, and administering the suspension of liposomes to a subject.

In one embodiment, the liposomes are administered by injection.

In still another aspect, a method of selectively destroying tumor tissue in a tumor-bearing subject undergoing radiation therapy is disclosed. The method comprises administering to a tumor-bearing subject, liposomes having in entrapped form, bortezomib covalently attached to a polyol to form a peptidyl boronate ester compound and an isotope of boron; and subjecting the subject to neutron-radiation therapy.

In one embodiment, the isotope of boron is in the bortezomib compound, such as ^{10}B .

In addition to the exemplary aspects and embodiments described above, further aspects and embodiments will become apparent by reference to the

drawings and by study of the following descriptions.

Brief Description of the Drawings

Figs. 1A-1Q show structures of various peptide boronic acid compounds;

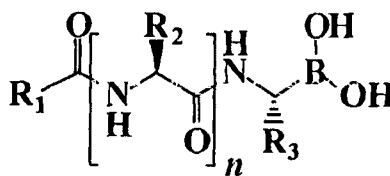
- 5 Fig. 2 illustrates loading of bortezomib into a liposome against a higher inside/lower outside pH gradient for reaction with an entrapped polyol and formation of a boronate ester compound inside the liposome.

Detailed Description

10 I. Definitions

"Polyol" intends a compound having more than one hydroxyl (-OH) group.

"Peptide boronic acid compound" intends a compound of the form



- 15 where R^1 , R^2 , and R^3 are independently selected moieties that can be the same or different from each other, and n is from 1-8, preferably 1-4. Exemplary compounds are provided in Figs. 1A-1Q.

- Bortezomib refers to a monomeric boronic acid compound having the chemical name [(1R)-3-methyl-1-[[[(2S)-1-oxo-3-phenyl-2-
20 [pyrazinylcarbonyl)amino]propyl]amino]butyl]boronic acid.

- A "hydrophilic polymer" intends a polymer having some amount of solubility in water at room temperature. Exemplary hydrophilic polymers include polyvinylpyrrolidone, polyvinylmethylether, polymethyloxazoline, polyethyloxazoline, polyhydroxypropyloxazoline,
25 polyhydroxypropylmethacrylamide, polymethacrylamide, polydimethylacrylamide, polyhydroxypropylmethacrylate, polyhydroxyethylacrylate, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, polyethyleneglycol, polyaspartamide and hydrophilic peptide sequences. The polymers may be employed as homopolymers or as block or random copolymers. A preferred hydrophilic polymer chain is
30 polyethyleneglycol (PEG), preferably as a PEG chain having a molecular weight between 500-10,000 daltons, more preferably between 750-10,000 daltons, still

more preferably between 750-5000 daltons.

"Higher inside / lower outside pH gradient" refers to a transmembrane pH gradient between the interior of liposomes (higher pH) and the external medium (lower pH) in which the liposomes are suspended. Typically, the interior liposome pH is at least 1 pH unit greater than the external medium pH, and preferably 2-4 units greater.

"Liposome entrapped" intends refers to a compound being sequestered in the central aqueous compartment of liposomes, in the aqueous space between liposome lipid bilayers, or within the bilayer itself.

10

II. Liposome Formulation

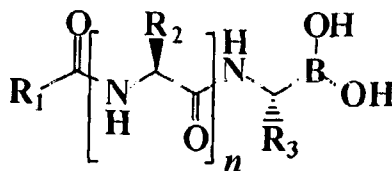
In one aspect, the invention provides a liposome composition having bortezomib entrapped in the liposomes in modified form peptide boronic acid compound. In this section, the liposome composition and method of preparation will be described.

15

A. Liposome Components

As noted above, the liposome formulation is comprised of liposomes containing bortezomib in the form of a boronate ester. Peptide boronic acid compounds, such as bortezomib, are peptides containing an α -aminoboronic acid at the acidic, or C-terminal, end of the peptide sequence. In general, peptide boronic acid compounds are of the form:

20



where R^1 , R^2 , and R^3 are independently selected moieties that can be the same or different from each other, and n is from 1-8, preferably 1-4. Compounds having an aspartic acid or glutamic acid residue with a boronic acid as a side chain are also contemplated.

Preferably, R^1 , R^2 , and R^3 are independently selected from hydrogen, alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, cycloalkyl, or heterocycle; or any of R^1 , R^2 , and R^3 may form a heterocyclic ring with an adjacent nitrogen atom in the peptide

30

backbone. Alkyl, including the alkyl component of alkoxy, aralkyl and aralkoxy, is preferably 1 to 10 carbon atoms, more preferably 1 to 6 carbon atoms, and may be linear or branched. Aryl, including the aryl component of aryloxy, aralkyl, and aralkoxy, is preferably mononuclear or binuclear (*i.e.* two fused rings), more preferably mononuclear, such as benzyl, benzyloxy, or phenyl. Aryl also includes heteroaryl, *i.e.* an aromatic ring having one or more nitrogen, oxygen, or sulfur atoms in the ring, such as furyl, pyrrole, pyridine, pyrazine, or indole. Cycloalkyl is preferably 3 to 6 carbon atoms. Heterocycle refers to a non-aromatic ring having one or more nitrogen, oxygen, or sulfur atoms in the ring, preferably a 5- to 7-membered ring having include 3 to 6 carbon atoms. Such heterocycles include, for example, pyrrolidine, piperidine, piperazine, and morpholine. Either of cycloalkyl or heterocycle may be combined with alkyl; *e.g.* cyclohexylmethyl.

Any of the above groups (excluding hydrogen) may be substituted with one or more substituents selected from halogen, preferably fluoro or chloro, hydroxy; lower alkyl; lower alkoxy, such as methoxy or ethoxy; keto; aldehyde; carboxylic acid, ester, amide, carbonate, or carbamate; sulfonic acid or ester; cyano; primary, secondary, or tertiary amino; nitro; amidino; and thio or alkylthio. Preferably, the group includes at most two such substituents.

Various peptide boronic acid compounds are shown in Figs. 1A-1Q. Specific examples of R¹, R², and R³ shown in Figs. 1A-1Q include n-butyl, isobutyl, and neopentyl (alkyl); phenyl or pyrazyl (aryl); 4-((t-butoxycarbonyl)amino)butyl, 3-(nitroamidino)propyl, and (1-cyclopentyl-9-cyano)nonyl (substituted alkyl); naphthylmethyl and benzyl (aralkyl); benzyloxy (aralkoxy); and pyrrolidine (R² forms a heterocyclic ring with an adjacent nitrogen atom).

In general, the peptide boronic acid compound can be a mono-peptide, di-peptide, tri-peptide, or a higher order peptide compound. Other peptide boronic acid compounds are described in U.S. Patent Nos. 6,083,903, 6,297,217, 6,617,317, which are incorporated by reference herein.

Many peptide boronic acid compounds lack an easily ionizable amino group, or are very polar, and thus are difficult to load into a liposome using conventional remote loading procedures discussed above. Thus, a loading method for peptide boronic acid compounds has been designed, to provide a liposome formulation where the peptide boronic acid compound is entrapped in the liposome in the form of a peptide boronate ester, as will now be described with respect to Fig. 2.

Fig. 2 shows a liposome 10 having a lipid bilayer membrane represented by a single solid line 12. It will be appreciated that in multilamellar liposomes the lipid bilayer membrane is comprised of multiple lipid bilayers with intervening aqueous spaces. Liposome 10 is suspended in an external medium 14, where the pH of the external medium is about 7.0 or lower, in one embodiment being less than 7.0, and in other embodiments being between about 5.5-7.0, more generally between about 6.0-7.0. Liposome 10 has an internal aqueous compartment 16 defined by the lipid bilayer membrane. Entrapped within the internal aqueous compartment is a polyol 18, examples of which are given below. The pH of the internal aqueous compartment is preferably greater than about 7.0, more preferably between about 7.1-9.0, still more preferably between about 7.5 and about 8.5.

Also entrapped in the liposome is the peptide boronic acid compound bortezomib. It will be appreciated that bortezomib when entrapped in the liposome in the form of a boronate ester compound is a modified form of native bortezomib, since one or more hydroxyl moieties on bortezomib have covalently reacted with the polyol to form an ester bond. Reference herein to bortezomib includes bortezomib in native form and in modified form after reaction with a polyol. It will also be appreciated that the polyol after reaction with bortezomib is in a modified form, since one or more hydrogen atoms are removed from one or more hydroxyl groups on the polyol. Reference herein to a polyol as a compound having more than one hydroxyl (-OH) group intends the polyol prior to reaction with a peptide boronic acid compound, since subsequent to reaction the polyol may have no remaining hydroxyl groups, one remaining hydroxyl group, or more than one hydroxyl group. A modified polyol intends a polyol having at least one hydrogen atom removed from a hydroxyl group. With continuing reference to Fig. 2, the compound bortezomib is shown in the external aqueous medium, prior to passage across the lipid bilayer membrane. In the external aqueous medium, the compound is uncharged, due to the slightly acidic medium. In its uncharged state, the compound is freely permeable across the lipid bilayer. Formation of a boronate ester shifts the equilibrium to cause additional compound to permeate from the external medium across the lipid bilayer, leading to accumulation of the compound in the liposome. In another embodiment, the lower pH in the external suspension medium and the somewhat higher pH on the liposomal interior, combined with the polyol inside the liposome, induces drug accumulation into the

liposome's aqueous internal compartment. Once inside the liposome, the compound reacts with the polyol to form a boronate ester. The boronate ester is essentially unable to cross the liposome bilayer, so that the drug compound, in the form of a boronate ester formed from the native compound and the polyol, accumulates inside the liposome.

The concentration of polyol inside the liposomes is preferably such that the concentration of charged groups, e.g., hydroxyl groups, is greater than the concentration of boronic acid compound. In a composition having a final drug concentration of 100 mM, for example, the internal compound concentration of the polymer charged groups will typically be at least this great.

The polyol is present at a high-internal/low-external concentration; that is, there is a concentration gradient of polyol across the liposome lipid bilayer membrane. If the polyol is present in significant amounts in the external bulk phase, the polyol reacts with the peptide boronic acid compound in the external medium, slowing accumulation of the compound inside the liposome. Thus, preferably, the liposomes are prepared, as described below, so that the composition is substantially free of polyol in the bulk phase (outside aqueous phase).

As noted above, a polyol as used herein intends a compound having more than one hydroxyl group. Monomeric and polymeric compounds containing alcoholic hydroxyl groups are contemplated. The polyol can be an aliphatic compound, a ring compound diol, a polyphenol, or the like, and examples are given below.

Non-limiting examples of monomeric polyols include sugars, glycerol, glycols, carbohydrates, amino-sugars (especially amino-sorbitol), sugar-alcohols, deoxysorbitol, gluconic acid, tartaric acid, gallic acid, etc.. Simple sugars such as maltose, glucose, ribose, fructose, and sorbitol all are known to form boronate esters, with an increasing propensity for the ester formation in the listed order (Myohanen, T. A., *Biochem. J.*, 197(3):683-688 (1981)). 1-amino-2-deoxysorbitol has an even higher tendency for boronate ester formation (Shiino, D. *et al.*, *Biomaterials*, 15:121-128 (1994)). It is also contemplated that the reactivity differences among the listed sugars can be used to prepare liposome formulations with a gradient of entrapment strengths, thus fine-tuning the drug release characteristics.

Non-limiting examples of polymeric polyols include copolymers of vinyl alcohol and vinyl amine, polyethers, polyglycols, polyesters, polyalcohols, and the like. Specific examples of polymeric polyols include but are not limited to oligosaccharides, polysaccharides, polyglycerol (Hebel, A. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 5 67(26):9452-9455 (2002)), poly(vinyl alcohol) (Kitano, S. *et al.*, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, 12:227-233 (1991)). Polyol polymers are a preferred trapping agent because upon binding of one or several drug molecules they do not tend to change their properties, such as their solubility and their ability to cross the bilayer lipid membrane.

10 Polyphenols as the polyol are also suitable, particularly those with an ortho diol, such as a catechol (catechins, flavenols). In one embodiment, green tea polyphenols, alone or admixed in any combination, are contemplated for use as the polyol. At least about six catechins are found in green tea, with (-)-epigallocatechin 3-gallate in abundance. Polyphenols from red wine are also 15 suitable.

A preferred polyol compound is one having a plurality of cis 1,2- and/or 1,3-diol groups.

To identify a suitable polyol, a selected polyol, for example, one having a cis 1,2- and/or 1,3- diol functionality, is solubilized in a suitable solvent, typically water, at 20 a desired concentration and at a selected pH typically around 6-8. The selected boronic acid compound is added to the solubilized polyol, at a concentration corresponding to the desired liposome-entrapped concentration. After a suitable incubation time, the mixture is inspected for formation of a boronate ester, such as by visual inspection for a precipitate or by an analytical technique. In one embodiment, 25 formation of a precipitate of a boronate ester, exclusive of a precipitate of a weak acid salt inside the liposomes, is contemplated. This method of identifying a suitable polyol is particularly suited for identification of polymeric polyols.

The liposomes in the composition are composed primarily of vesicle-forming lipids. Such a vesicle-forming lipid is one that can form spontaneously into bilayer 30 vesicles in water, as exemplified by the phospholipids, with its hydrophobic moiety in contact with the interior, hydrophobic region of the bilayer membrane, and its head group moiety oriented toward the exterior, polar surface of the membrane. Lipids capable of stable incorporation into lipid bilayers, such as cholesterol and its various analogues, can also be used in the liposomes. The vesicle-forming lipids

are preferably lipids having two hydrocarbon chains, typically acyl chains, and a head group, either polar or nonpolar. There are a variety of synthetic vesicle-forming lipids and naturally-occurring vesicle-forming lipids, including the phospholipids, such as phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, 5 phosphatidic acid, phosphatidylinositol, and sphingomyelin, where the two hydrocarbon chains are typically between about 14-22 carbon atoms in length, and have varying degrees of unsaturation. The above-described lipids and phospholipids whose aliphatic chains have varying degrees of saturation can be obtained commercially or prepared according to published methods. Other 10 suitable lipids include glycolipids, cerebrosides and sterols, such as cholesterol.

The vesicle-forming lipid can be selected to achieve a specified degree of fluidity or rigidity, to control the stability of the liposome in serum, and/or to control the rate of release of the entrapped agent in the liposome. Liposomes having a more rigid lipid bilayer, or a liquid crystalline bilayer, are achieved by incorporation 15 of a relatively rigid lipid, e.g., a lipid having a relatively high phase transition temperature, e.g., up to 60°C. Rigid, *i.e.*, saturated, lipids contribute to greater membrane rigidity in the lipid bilayer. Other lipid components, such as cholesterol, are also known to contribute to membrane rigidity in lipid bilayer structures. On the other hand, lipid fluidity is achieved by incorporation of a relatively fluid lipid, 20 typically one having a lipid phase with a relatively low liquid to liquid-crystalline phase transition temperature, e.g., at or below room temperature.

The liposomes can optionally include a vesicle-forming lipid covalently linked to a hydrophilic polymer. As has been described, for example in U.S. Pat. No. 5,013,556, including such a polymer-derivatized lipid in the liposome 25 composition forms a surface coating of hydrophilic polymer chains around the liposome. The surface coating of hydrophilic polymer chains is effective to increase the *in vivo* blood circulation lifetime of the liposomes when compared to liposomes lacking such a coating. Polymer-derivatized lipids comprised of methoxy(polyethylene glycol) (mPEG) and a phosphatidylethanolamine (e.g., 30 dimyristoyl phosphatidylethanolamine, dipalmitoyl phosphatidylethanolamine, distearoyl phosphatidylethanolamine (DSPE), or dioleoyl phosphatidylethanolamine) can be obtained from Avanti Polar Lipids, Inc. (Alabaster, AL) at various mPEG molecular weights (350, 550, 750, 1000, 2000, 3000, 5000 Daltons). Lipopolymers of mPEG-ceramide can also be purchased

from Avanti Polar Lipids, Inc. Preparation of lipid-polymer conjugates is also described in the literature, see U.S. Patent Nos. 5,631,016, 6,586,001, and 5,013,556; Zalipsky, S. *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 8:111 (1997); Zalipsky, S. *et al.*, *Meth. Enzymol.*, 387:50 (2004). These lipopolymers can be prepared as well-defined, homogeneous materials of high purity, with minimal molecular weight dispersity (Zalipsky, S. *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 8:111 (1997); Wong, J. *et al.*, *Science*, 275:820 (1997)). The lipopolymer can also be a "neutral" lipopolymer, such as a polymer-distearoyl conjugate, as described in U.S. Patent No. 6,586,001, incorporated by reference herein.

When a lipid-polymer conjugate is included in the liposomes, typically between 1-20 mole percent of the lipid-polymer conjugate is incorporated into the total lipid mixture (see, for example, U.S. Patent No. 5,013,556).

The liposomes can additionally include a lipopolymer modified to include a ligand, forming a lipid-polymer-ligand conjugate, also referred to herein as a 'lipopolymer-ligand conjugate'. The ligand can be a therapeutic molecule, such as a drug or a biological molecule having activity *in vivo*, a diagnostic molecule, such as a contrast agent or a biological molecule, or a targeting molecule having binding affinity for a binding partner, preferably a binding partner on the surface of a cell. A preferred ligand has binding affinity for the surface of a cell and facilitates entry of the liposome into the cytoplasm of a cell via internalization. A ligand present in liposomes that include such a lipopolymer-ligand is oriented outwardly from the liposome surface, and therefore available for interaction with its cognate receptor.

Methods for attaching ligands to lipopolymers are known, where the polymer can be functionalized for subsequent reaction with a selected ligand. (U.S. Patent No. 6,180,134; Zalipsky, S. *et al.*, *FEBS Lett.*, 353:71 (1994); Zalipsky, S. *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 4:296 (1993); Zalipsky, S. *et al.*, *J. Control. Rel.*, 39:153 (1996); Zalipsky, S. *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 8(2):111 (1997); Zalipsky, S. *et al.*, *Meth. Enzymol.*, 387:50 (2004)). Functionalized polymer-lipid conjugates can also be obtained commercially, such as end-functionalized PEG-lipid conjugates (Avanti Polar Lipids, Inc.). The linkage between the ligand and the polymer can be a stable covalent linkage or a releasable linkage that is cleaved in response to a stimulus, such as a change in pH or presence of a reducing agent.

The ligand can be a molecule that has binding affinity for a cell receptor or for a pathogen circulating in the blood. The ligand can also be a therapeutic or diagnostic molecule, in particular molecules that when administered in free form have a short blood circulation lifetime. In one embodiment, the ligand is a biological ligand, and preferably is one having binding affinity for a cell receptor. Exemplary biological ligands are molecules having binding affinity to receptors for CD4, folate, insulin, LDL, vitamins, transferrin, asialoglycoprotein, selectins, such as E, L, and P selectins, Flk-1,2, FGF, EGF, integrins, in particular, $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$ integrins, HER2, and others. Preferred ligands include proteins and peptides, including antibodies and antibody fragments, such as $F(ab')_2$, $F(ab)_2$, Fab' , Fab , Fv (fragments consisting of the variable regions of the heavy and light chains), and $scFv$ (recombinant single chain polypeptide molecules in which light and heavy variable regions are connected by a peptide linker), and the like. The ligand can also be a small molecule peptidomimetic. It will be appreciated that a cell surface receptor, or fragment thereof, can serve as the ligand. Other exemplary targeting ligands include, but are not limited to vitamin molecules (e. g., biotin, folate, cyanocobalamine), oligopeptides, oligosaccharides. Other exemplary ligands are presented in U.S. Patent Nos. 6,214,388; 6,316,024; 6,056,973; 6,043,094, which are herein incorporated by reference.

B. Preparation of Liposome Formulation

The compound bortezomib is accumulated and trapped inside the liposomes by formation of a boronate ester between the hydroxyl functionalities on a liposome-entrapped polyol and bortezomib. In brief, a polyol is disposed inside the liposomes, bortezomib is diffused across the liposome lipid bilayer membrane, the compound reacts with the entrapped polyol to form a boronate ester compound, thereby entrapping bortezomib (in modified form) in the liposome.

In one embodiment, the process is driven by pH, where a lower pH (e.g. pH 6-7) outside the liposome and somewhat higher pH (pH 7.5-8.5) on the interior of the liposome, combined with the presence of a polyol, induces accumulation and loading of the compound. In this embodiment, the composition is prepared by formulating liposomes having a higher-inside/lower-outside gradient of a polyol. An aqueous solution of the polyol, selected as described above, is prepared at a desired

concentration, determined as described above. It is preferred that the polyol solution has a viscosity suitable for lipid hydration, described below. The pH of the aqueous polyol solution is preferably greater than about 7.0.

The aqueous polyol solution is used for hydration of a dried lipid film, prepared
5 from the desired mixture of vesicle-forming lipids, non-vesicle-forming lipids (such as cholesterol, DOPE, etc.), lipopolymer, such as mPEG-DSPE, and any other desired lipid bilayer components. A dried lipid film is prepared by dissolving the selected lipids in a suitable solvent, typically a volatile organic solvent, and evaporating the solvent to leave a dried film. The lipid film is hydrated with a solution containing the
10 polyol, adjusted to a pH of greater than about 7.0, to form liposomes.

Example 1 describes preparation liposomes composed of the lipids egg phosphatidylcholine (PC), cholesterol (CHOL) and polyethylene glycol derivatized distearolphosphatidyl ethanolamine (PEG-DSPE). The lipids, at a molar ratio of
15 10:5:1 PC:CHOL:PEG-DSPE are dissolved in chloroform and the solvent is evaporated to form a lipid film. The lipid film is hydrated with an aqueous solution of polyvinyl alcohol, pH 7.5, to form liposomes having the polyol entrapped inside.

After liposome formation, the liposomes can be sized to obtain a population of liposomes having a substantially homogeneous size range, typically between about 0.01 to 0.5 microns, more preferably between 0.03-0.40 microns. One
20 effective sizing method for REVs and MLVs involves extruding an aqueous suspension of the liposomes through a series of polycarbonate membranes having a selected uniform pore size in the range of 0.03 to 0.2 micron, typically 0.05, 0.08, 0.1, or 0.2 microns. The pore size of the membrane corresponds roughly to the largest sizes of liposomes produced by extrusion through that membrane,
25 particularly where the preparation is extruded two or more times through the same membrane. Homogenization methods are also useful for down-sizing liposomes to sizes of 100 nm or less (Martin, F. J., in SPECIALIZED DRUG DELIVERY SYSTEMS – MANUFACTURING AND PRODUCTION TECHNOLOGY, P. Tyle, Ed., Marcel Dekker, New York, pp. 267-316 (1990)).

30 After sizing, unencapsulated bulk phase polyol is removed by a suitable technique, such as diafiltration, dialysis, centrifugation, size exclusion chromatography, or ion exchange, to achieve a suspension of liposomes having a high concentration of polyol inside and preferably little to no polyol outside. Also after liposome formation, the external phase of the liposomes is adjusted, by titration,

dialysis or the like, to a pH of less than about 7.0.

Bortezomib is then added to the liposome dispersion for active loading into the liposomes. The amount of bortezomib added may be determined from the total amount of drug to be encapsulated, assuming 100% encapsulation efficiency, *i.e.*,
5 where all of the added compound is eventually loaded into liposomes in the form of boronate ester.

The mixture of the compound and liposome dispersion are incubated under conditions that allow uptake of the compound bortezomib by the liposomes to a compound concentration that is several times that of the compound in the bulk
10 medium, as evidence for example by the formation of precipitate in the liposomes. The latter may be confirmed, for example, by standard electron microscopy or x-ray diffraction techniques. Typically, the incubating is carried out at an elevated temperature, and preferably at or above the main phase transition temperature T_m of the liposome lipids. For high-phase transition lipids having a T_m of 55°C, for
15 example, incubation may be carried out at between about 55-70°C, more preferably between about 60-70°C. The incubation time may vary from between an hour or less to up to 12 hours or more, depending on incubation temperature.

At the end of this incubation step, the suspension may be further treated to remove free (non-encapsulated) compound, *e.g.*, using any of the methods
20 mentioned above for removing free polymer from the initial liposome dispersion containing entrapped polyol.

Example 2 describes a method of preparing liposomes comprising a boronate ester compound prepared from bortezomib and a polyol, where the polyol is sorbitol. In this example, a thin lipid film of egg PC and cholesterol is prepared. The lipid film
25 is hydrated with a solution of sorbitol to form liposomes having sorbitol entrapped in the internal aqueous compartment. Unentrapped sorbitol is removed by a suitable technique, such as dialysis, centrifugation, size exclusion chromatography, or ion exchange, to achieve a suspension of liposomes having a high concentration of polyol inside and preferably little to no polyol outside. Then, the bortezomib
30 compound is added to the external medium. The compound in its unionized state is freely permeable across the liposomal lipid bilayers. Once inside the liposomes, the compound reacts with the entrapped polyol to form a boronate ester, shifting the equilibrium toward passage of more drug across the lipid bilayer. In this way, the compound accumulates in the liposomes and is stably entrapped therein.

IT IS CLAIMED:

1. A composition, comprising
liposomes formed of a vesicle-forming lipid, and
5 entrapped in said liposomes, a boronate ester compound prepared from
bortezomib and a polyol.
2. The composition of claim 1, wherein said polyol is a compound
having a cis 1,2-diol functionality or a 1,3-diol functionality.
- 10 3. The composition of claim 1, wherein said polyol is polyvinylalcohol.
4. The composition of claim 1, wherein said polyol is a
monosaccharide, a disaccharide, an oligosaccharide, or a polysaccharide.
- 15 5. The composition of claim 4, wherein said polyol is a monosaccharide
selected from maltose, glucose, ribose, fructose, and sorbitol.
6. The composition of claim 1, wherein said polyol is glycerol or
20 polyglycerol.
7. The composition of claim 1, wherein said polyol is an aminopolyol.
8. The composition of claim 7, wherein said aminopolyol is an
25 aminosorbitol.
9. The composition of claim 7, wherein said aminopolyol is a copolymer
of vinyl alcohol and vinyl amine.
- 30 10. The composition of claim 1, wherein said liposomes further comprise
a higher inside / lower outside ion gradient.
11. The composition of claim 10, wherein said ion gradient is a hydrogen
ion gradient.

145

12. The composition of claim 11, wherein said hydrogen ion gradient provides an inside pH of between about 7.5-8.5 and an outside pH of between about 6-7.

5 13. The composition of claim 1, wherein said liposomes further comprise between about 1-20 mole percent of a hydrophobic moiety derivatized with a hydrophilic polymer.

10 14. The composition of claim 13, wherein said hydrophobic moiety derivatized with a hydrophilic polymer is a hydrophobic moiety derivatized with polyethylene glycol.

15 15. The composition of claim 14, wherein said hydrophobic moiety is a lipid.

16. A composition for use in treating a malignancy comprising liposomes having a composition according to any one of claims 1-15.

20 17. The composition of claim 16, wherein said malignancy is a hematologic malignancy.

18. The composition of claim 16, wherein said composition is administered via injection.

25 19. A composition for use in selectively destroying tumor tissue in a tumor-bearing subject undergoing radiation therapy, comprising liposomes having (i) a composition according to any one of claims 1-15 and (ii) an isotope of boron.

30 20. The composition of claim 19, wherein said isotope of boron is on bortezomib.

21. The composition of claim 19, wherein said isotope of boron is a ^{10}B .

38



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. PCT 10-21190

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:
Dilia María Rodríguez D'Aleman.
Apoderada

Oficio N°: 0.10882

ASUNTO:	Radicación PCT N°	10-21190
	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 PROCAPS S.A., 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