



No. 10-055401- -00003-0000

Fecha: 2011-07-19 09:30:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 375 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Fojos: 37

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 - 055401
Solicitante: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Apoderado: DILIA MARIA RODRIGUEZ D' ALEMAN
Título de la nueva creación o denominación del signo: "SUSPENSION
PEDIATRICA ESTABILIZADA DE CARISBAMATO"
Gaceta: 627

③

OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

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

FIRMA: 

C.C. 51'975.664 TP. 83823



Optimum

Señor Director,

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

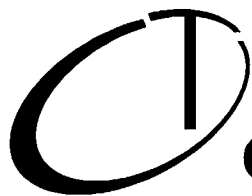
Referencia : Expediente N° 10 55401
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"SUSPENSION PEDIATRICA ESTABILIZADA DE
CARISBAMATO"
Solicitante : JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Opositora : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

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

Yo, **ELLANA ISaura MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. **83823** del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** Conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "SUSPENSION PEDIATRICA ESTABILIZADA DE CARISBAMATO", cuyos titulares son **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, 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,



Optimum

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

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 CAPISBAMATO. 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

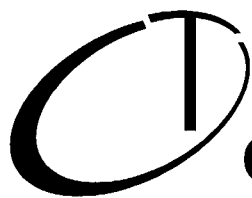
2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 10 de mayo de 2010 reivindicando prioridad bajo la solicitud US20070984144 del 2007-10-31; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 627 del 20 de abril de WO 2009056980 del 2009-05-07.

2.2. La solicitud colombiana 10 55401 objeto de la presente oposición se refiere a una suspensión farmacéutica estabilizada de carisbamato para uso pediátrico y en adultos. Más en particular, la composición se estabiliza con hipromelosa (HPMC) para evitar el crecimiento de cristales de las partículas suspendidas y para evitar la recristalización del producto farmacológico con cambio a la forma polimórfica. La cantidad de carisbamato es de 10 a 30 mg/ml.

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 0113904 publicada el 01 de marzo de 2001.

2.4. Ahora bien, el documento D1, revela una composición farmacéutica que comprende una combinación de un material tramadol y un fármaco anticonvulsivo y para el uso farmacológico de la composición en el tratamiento



Optimum

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

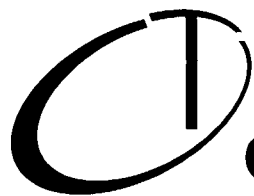
de condiciones de dolor y trastornos neurológicos o psiquiátricos. Dicho documento D1 describe una composición farmacéutica que comprende una combinación de tramadol y un fármaco anticonvulsivo como carisbamato, en donde la dosis de carisbamato usada es de hasta 9 mg / ml, preparados en una suspensión de 0,5% de hidroxipropilmetilcelulosa (5 mg / ml) en agua destilada, dicha composición se utiliza en el tratamiento de trastornos neurológicos o psiquiátricos en los mamíferos.

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 10 55401 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 13.- *"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, 31 de octubre de 2007, a partir del documento D1, que revela una composición farmacéutica que comprende una combinación de tramadol y un fármaco anticonvulsivo como carisbamato, en donde la dosis de carisbamato usada es de hasta 9 mg / ml; concebir una combinación de tramadol y un fármaco anticonvulsivo como carisbamato, donde la cantidad de carisbamato es de entre 10-30 mg/ml, teniendo en cuenta que se diferencia de la cantidad de carisbamato revelada en D1 en apenas 1 mg/ml; 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"*



Optimum

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

aplicación industrial. La solicitud pretendida no cumple 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 "SUSPENSION PEDIATRICA ESTABILIZADA DE CARISBAMATO", cuyos titulares son JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 627 del 20 de abril de 2011.

3. PRUEBAS

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

- D1: WO 0113904 publicada el 01 de marzo de 2001.

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.

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

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **LABORATORIOS
SYNTHESIS S.A.S.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: **WO 0113904** publicada el 01 de marzo de 2001.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

6. NOTIFICACIONES

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

Señor Director,

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

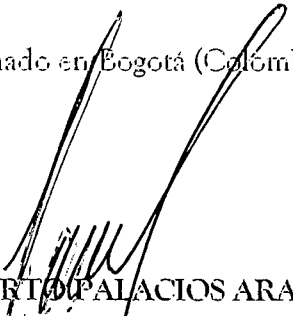
Poder Especial

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Bogotá (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Bogotá (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 10 055.401, titulada **"SUSPENSIÓN PEDIÁTRICA ESTABILIZADA DE CARISBAMATO"**, cuyo titular **JANSSÉN PHARMACEUTICA N.V** publicada en la gaceta No. 627 del 26 de abril de 2011.

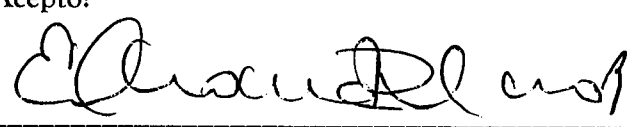
Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados.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

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

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


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

Acepto:


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

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Compareció ante el Notario 18 del Circuito de Bogotá, **LUIS ALBERTO PARRA**

ARAGON E 319788

quien exhibió la C.C. y
Expedida en
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.

07 JUL 2011
FIRMA



HUELLA DEL INDICE DERECHO

EL NOTARIO

OTARIA DIECIOCHO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. 18
HUELLA SE AUTENTICA POR SOLICITUD DEL INTERESADO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0065669

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

RECIBIDO DE : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

III 860.000.760

*** Soporte del Pago ***

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

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	PERIÓDICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACIÓN DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	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. 10-055401 - 00003-0000

Fecha: 2011-07-18 09:30:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Evt. 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPQSIQBSERVTER Folios: 37

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5070000 Fax: (571) 5070204 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513210

Julio 7 de 2011 - 09:49:44



01



* 1 0 4 3 0 8 3 1 0 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE FALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HOFA 09:05:06

R032000738

PAGINA: 1 de 5

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

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

CERTIFICA:

NOMBRE : LABORATORIOS SYNTHESIS S A S

N.I.T. : 860000760-1

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

MATRICULA NO: 00008059 DEL 23 DE MARZO DE 1972

CERTIFICA:

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CPA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

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

DIRECCION COMERCIAL : CPA 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 - CAMAPA 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 CAMAPA 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 CAMAPA 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 3530 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 SANTAFE 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 SANTAFE DE BOGOTA, INSCRITA EL 31 DE MARZO DE 1997, BAJO EL NUMERO 579245 DEL LIBRO IX, CELEBRO ACUERDO DE FUSIÓN CON LA SOCIEDAD PRODUCTOS DIETÉTICAS DIETESYN S.A, DONDE LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA FUE LA ABSORBENTE.

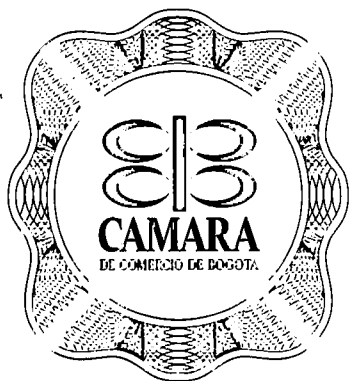
CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

REFORMAS:

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



01



* 1 0 4 3 0 8 3 1 1 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HORA 09:05:06

P032000738

PAGINA: 2 de 5

* * * * *

1024

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

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.F. 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	00622368
0002924	1998/04/21	0001	BOGOTA D.C.	1998/05/18	00634309
0002377	2000/06/14	0001	BOGOTA D.C.	2000/06/20	00733626
00000SIN	2004/06/22	0000	BOGOTA D.C.	2004/06/28	00940785
117	2010/04/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/06/10	01390261
120	2010/08/18	0000	BOGOTA D.C.	2010/08/26	01409241
120	2010/08/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/09/13	01413659
120	2010/07/29	0000	BOGOTA D.C.	2010/11/19	01429837
139	2011/06/07	0000	BOGOTA D.C.	2011/06/20	01489422

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: EL OBJETO DE LA SOCIEDAD ES EL EJERCICIO DE TODAS LAS ACTIVIDADES COMERCIALES PARA: 1) LA IMPORTACIÓN, EXPORTACIÓN, FABRICACIÓN, COMERCIALIZACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, HIGIÉNICOS, VETERINARIOS E IMPLEMENTOS MÉDICOS. 2) CUALQUIER OTRA ACTIVIDAD LÍCITA DE COMERCIO RELACIONADA CON SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL Y TODO LO QUE SE RELACIONA CON LA IMPORTACIÓN DE LOS BIENES Y EQUIPOS NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL. 3) TENER LA REPRESENTACIÓN EN COLOMBIA DE EMPRESAS O SOCIEDADES ESTABLECIDAS FUERA DEL TERRITORIO COLOMBIANO, CUYO OBJETO SEA SIMILAR O COMPLEMENTARIO. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL, LA SOCIEDAD PODRÁ 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 CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO ACTIVO O PASIVO, TALES COMO CONSTITUIR DEPÓSITOS, EFECTUAR PRESTAMOS. OTORGAR O RECIBIR DOCUMENTOS NEGOCIABLES, GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TÍTULOS VALORES RECIBIRLOS EN PAGO; G) CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEAN CONDUCTENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES.~~

CERTIFICA:

CAPITAL:

**** CAPITAL AUTORIZADO ****

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

**** CAPITAL SUSCRITO ****

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

**** CAPITAL PAGADO ****

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

**** NOMBRAMIENTOS ****

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

NOMBRE
GERENTE

IDENTIFICACION

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
SUBGERENTE

IDENTIFICACION

MUÑOZ MARTINEZ ORLANDO

C.C. 000000008317044

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

NOMBRE
SUBGERENTE

IDENTIFICACION

PICART LAURENZ FRANCISCO JAVIER

P.P. 000000036717704

CERTIFICA:

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



01



* 1 0 4 9 0 8 3 1 2 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HOFA 09:05:06

R032000738

PAGINA: 3 de 5

* * * * *

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 654 DE LA NOTARIA 01 DE BOGOTA D.C., DEL 20 DE FEBRERO DE 2009, INSCRITA EL 02 DE MARZO DE 2009 BAJO EL NO. 15209 DEL LIBRO V, COMPARECIÓ OFELANDO MUÑOZ MARTINEZ IDENTIFICADO CON CÉDULA DE CIUDADANÍA 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 ANDRÉS FERNANDO MOLLAJOLI CENTURION, IDENTIFICADO CON CÉDULA DE EXTRANJERÍA NO. 351.383 QUE EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD QUE REPRESENTO, ACTUÉ CON LAS MÁS AMPLIAS FACULTADES EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA, EN LOS SIGUIENTES ASUNTOS 1. PARTICIPAR EN CALIDAD DE SOCIO, ACCIONISTA O EMPRESARIO EN PERSONAS JURÍDICAS COLOMBIANAS, CONSTITUIDAS O POR CONSTITUIRSE, EN EL PORCENTAJE QUE LA APODERADA AQUÍ NOMBRADA ESTIME CONVENIENTE A NUESTROS INTERESES, CON FACULTAD PARA ENTREGAR LAS SUMAS CORRESPONDIENTES AL PAGO DEL MISMO; 2. DILIGENCIAR Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS NECESARIOS PARA EL REGISTRO DE INVERSIONES EXTRANJERAS ANTE LAS AUTORIDADES COLOMBIANAS; 3. REPRESENTAR A LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA & CIA S.C.A., EN LAS

~~REUNIONES ASAMBLEA GENERAL O JUNTAS EN LAS CUALES TENGA INTERÉS;~~ 4. EFECTUAR CUALQUIER CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO ACTIVO O PASIVO, TALES COMO CONSTITUIR DEPÓSITOS, EFECTUAR PRÉSTAMOS DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTÍAS DEL CASO, CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS, OTORGAR O RECIBIR DOCUMENTOS NEGOCIABLES, GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR, Y NEGOCIAR EN GENERAL TÍTULOS VALORES Y RECIBIRLOS EN PAGO; 5. CELEBRAR ASÍ MISMO OPERACIONES RELACIONADAS CON LA PROTECCIÓN DE SUS BIENES, NEGOCIOS Y PERSONAS A SU SERVICIO; 6. CELEBRAR CONTRATOS DE CUENTAS EN PARTICIPACIÓN, SEA COMO PARTÍCIPE ACTIVA O COMO PARTÍCIPE INACTIVA; 7. TRANSIGIR, DESISTIR Y APELAR DECISIONES DE ÁRBITROS O DE AMIGABLES COMPONEDORES EN LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERÉS FRENTE A TERCEROS, A LOS ASOCIADOS 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 NACIONALES Y MUNICIPALES E INTERPONER LOS RECURSOS Y DECLARACIONES PERTINENTES CONTRA ACTOS DE DICHA ADMINISTRACIÓN CON FACULTAD PARA DEFENDER LOS INTERESES DE LA SOCIEDAD EN ÉSTA MATERIA. 18. DESIGNAR APODERADO ESPECIAL PARA CADA PROCESO JUDICIAL O ADMINISTRATIVO. 19. PRÉSENTAR RECURSOS POR VÍA ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, RENUNCIAR A TÉRMINOS, DESISTIR, CONCILIAR, TRANSIGIR Y MODIFICAR 20. ELEVAR PETICIONES Y SOLICITAR INFORMACIÓN A LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JURISDICCIONALES 21. PRESENTAR DEMANDAS



01



* 1 0 4 3 0 8 3 1 3 *

14

CAMARA-DE-COMERCIO-DE-BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HOPA 09:05:06

P032000738

PAGINA: 4 de 5

* * * * *

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 3511 DE LA NOTARIA 18 DE BOGOTA D.C., DEL 8 DE SEPTIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 1 DE OCTUBRE DE 2010 BAJO EL NO. 00018604 DEL LIBRO V, COMPARECIO JOSE ANTONIO JAIME ESCOBAR IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.262.407 DE BOGOTA, EN SU CALIDAD DE GERENTE DE LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA., POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL A CLGA 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 COMPADRORES 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 UTILIZÁNDOSLOS 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. 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 28 DE JUNIO DE 2011, INSCRITO EL 1 DE JULIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01492789 DEL LIBRO IX, SE COMUNICO QUE SE HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL POR PARTE DE LA SOCIEDAD MATRIZ: LABORATORIOS SYNTHESIS S A S, RESPECTO DE LAS SIGUIENTES SOCIEDADES SUBORDINADAS:

- SOCIEDAD PARA LA ENSEÑANZA DE LA HOMEOPATIA CLINICA S A S QUIEN SE IDENTIFICARA CON LA SIGLA S E C H
DOMICILIO: BOGOTA D.C.

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

CERTIFICA:

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

- EUROPEAN CHEMICALS & CO
DOMICILIO: (FUERA DEL PAIS)

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



01



* 1 0 4 3 0 8 3 1 4 *

15

CAMARA-DE-COMERCIO-DE-BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HORA 09:05:06

R032000738

PAGINA: 5 de 5

* * * * *

REFERENCIA.

CERTIFICA:

*** ACLAPACIÓN SITUACIÓN DE CONTROL Y DE GRUPO EMPRESARIAL ***
SE ACLAPA LA SITUACIÓN DE CONTROL Y GRUPO EMPRESARIAL INSCRITA CON EL
NO. 01463396 DEL 9 DE MARZO DE 2011 DEL LIBRO IX EN EL SENTIDO DE
INDICAR QUE SE CONFIGURÓ DESDE EL 19 DE NOVIEMBRE DE 2010.

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS:

NOMBRE : CARDIOPHARM

MATRICULA NO : 00537358 DE 3 DE MARZO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GENERICS

MATRICULA NO : 00664623 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : MASCOTT

MATRICULA NO : 00664622 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : ONCOPHARM

MATRICULA NO : 00625764 DE 13 DE DICIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GASTROPHARM

MATRICULA NO : 00621442 DE 2 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GYNECOPHARM

MATRICULA NO : 00621245 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : ENTEROPHARM

MATRICULA NO : 00621244 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : EQUIPHARMA

MATRICULA NO : 00556630 DE 21 DE JULIO DE 1993

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

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

CERTIFICA:

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

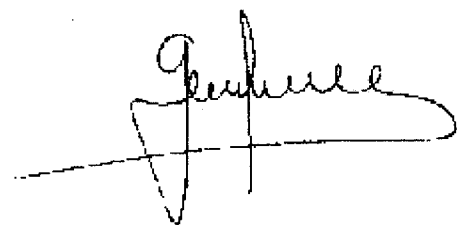
* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

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

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

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

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

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

ANEXO

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 March 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/13904 A2

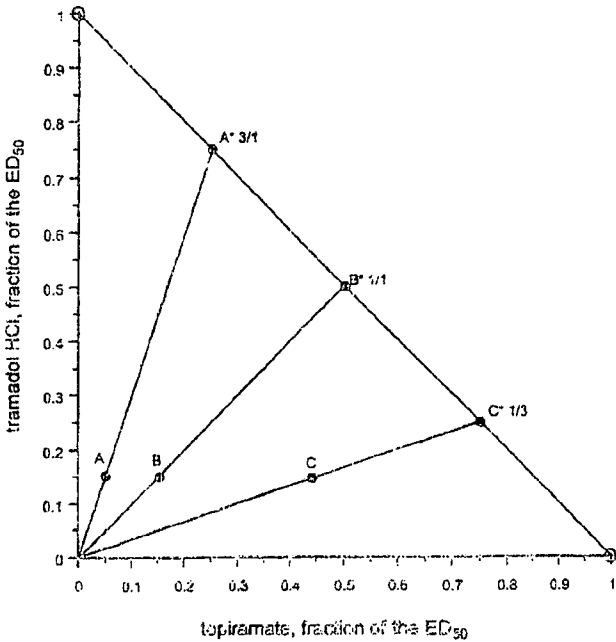
- (51) International Patent Classification: A61K 31/00
- (21) International Application Number: PCT/US00/21622
- (22) International Filing Date: 9 August 2000 (09.08.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/150,261 20 August 1999 (20.08.1999) US
- (71) Applicant: ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC. [US/US]; U.S. P.O. Box #202, P.O. Box 300, Paritan, NJ 08869-0602 (US).
- (72) Inventors: CODD, Ellen, E.; 736 Calicart Road, Blue Bell, PA 19422 (US). MARTINEZ, Rebecca, P.; 2156 Glendale Ave., Abington, PA 19001 (US). ROGERS, Kathryn, E.; 4036 Redwing Lane, Audubon, PA 19403 (US).
- (74) Agents: CIAMPORCERO, Audley, A., Jr. et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08923 (US).

- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CI, CP, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GE, GD, GH, GM, HP, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MY, MZ, NO, NZ, PL, PT, PQ, PU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, EG, EE, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, ME, NE, NI, TD, TG).

Published:
— Without international search report and to be republished upon receipt of that 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: COMPOSITION COMPRISING A TRAMADOL MATERIAL AND AN ANTICONVULSANT DRUG



(57) Abstract: This invention relates to a pharmaceutical composition comprising a combination of a tramadol material and an anticonvulsant drug and to the pharmacological use of the composition in treating conditions of pain and neurologic or psychiatric disorders. The composition produces a combination product having improved properties, requiring less of each ingredient and producing a synergistic effect.

WO 01/13904 A2

COMPOSITION COMPRISING A TRAMADOL MATERIAL
AND AN ANTICONVULSANT DRUG

FIELD OF THE INVENTION

5

The present invention is directed to a pharmaceutical composition useful in the treatment of pain. More particularly, this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising a combination of a tramadol material and an anticonvulsant drug.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

Throughout this disclosure, various publications are cited and are herein incorporated by reference to describe more fully the state of the art to which this invention pertains.

15

United States Patent No. 3,652,589 discloses a class of analgesic cycloalkanol-substituted phenol esters having a basic amine group in the cycloalkyl ring. The compound (1*R*,2*R* or 1*S*,2*S*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, commonly known as tramadol, is specifically disclosed therein. A series of articles pertaining to the pharmacology, toxicology and clinical studies of tramadol are found in *Arzneim. Forsch.*, (Drug Res.), **1978**, 28(1), 114. Tramadol produces its analgesic effect through a mechanism that is neither fully opioid-like nor non-opioid-like (Driessen, et al., *Arch. Pharmacol.*, **1990**, 341, R104). The Abstracts of the VIth World Congress on Pain, April 1-6 (1990), disclose that tramadol hydrochloride is an orally active pure agonist opioid analgesic. However, clinical experience indicates that tramadol lacks many of the typical side effects of opioid agonists, e.g., respiratory depression (W. Vogel et al., *Arzneim. Forsch.*, (Drug Res.), **1978**, 28(1), 183), constipation (I. Arend et al., *Arzneim. Forsch.*, (Drug Res.), **1978**, 28(1), 199), tolerance (L. Flohe et al., *Arzneim. Forsch.*, (Drug Res.), **1978**, 28(1), 213) and abuse liability (T. Yanagita, *Arzneim. Forsch.*, (Drug Res.), **1978**, 28(1), 158). When given at a dose of 50 mg by rapid i.v. injection,

20

25

30

17

tramadol may produce certain side effects unique to tramadol including hot flushes and sweating. Despite these side effects, tramadol's 'atypical' combination of non-opioid and opioid activity makes tramadol a very unique drug. Tramadol is currently marketed as an analgesic.

5

Opioids have for many years been used as analgesics to treat severe pain. They, however, produce undesirable side effects and, as a result, cannot always be given repeatedly or at high doses. The side effect problems are well documented in the literature. See, for example, T. Reisine and G. Pasternak in
10 "Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics", 9th edition; Hardman et al.; McGraw-Hill, New York, 1996; Chapter 23; pages 521-555 wherein it is disclosed that morphine and its congeners, e.g., codeine, hydrocodone and oxycodone are opioid agonist analgesics that exhibit side effects such as respiratory depression, constipation, tolerance and abuse
15 liability.

To reduce the side effect problems of opioids, opioids have been combined with other drugs, including non-opioid analgesic agents, which lower the amount of opioid needed to produce an equivalent degree of analgesia. It
20 has been claimed that some of these combination products also have the advantage of requiring less of each ingredient while producing a synergistic analgesic effect. Compositions including combinations of opioid analgesics with drugs other than analgesics exhibit a variety of effects, i.e., subadditive (inhibitory), additive or superadditive (A. Takemori, *Annals New York Acad. Sci.*, 1976, 281, 262). A combination of morphine and methadone, another
25 opioid analgesic, exhibits an additive effect (R. Taber, et al., *J. Pharm. Expt. Thera.*, 1969, 169(1), 29). United States Patent No. 4,571,400 discloses that the combination of dihydrocodeine, an opioid analgesic, and ibuprofen, a non-opioid analgesic, provides superadditive effects when the components are
30 within certain ratios. See also, U.S. Patent Nos. 4,587,252 and 4,569,937 which disclose other ibuprofen opioid combinations. Superadditive analgesia with a 1:125 mixture of butorphanol:acetaminophen (an opioid analgesic combined with a non-opioid analgesic) has been reported, whereas a 1:10

mixture did not show any statistically significant superadditive analgesia (A. Pircio, et al., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1973, 235, 116).

As an analgesic, tramadol has been combined with both opioid and non-opioid analgesic drugs. Such compositions have exhibited synergistic effects in treating pain while using less of each ingredient to produce an equivalent degree of analgesia. Specifically, U.S. Patent No. 5,516,803 discloses the composition of tramadol and a NSAID, particularly ibuprofen. United States Patent No. 5,468,744 discloses tramadol plus any of oxycodone, codeine or hydrocodone and U.S. Patent No. 5,336,691 discloses tramadol in combination with acetaminophen.

As a class, anticonvulsant drugs are not known to be useful in the treatment of pain. However, certain anticonvulsant drugs have been found useful in the treatment of neuropathic pain. United States Patent No. 4,513,006 discloses a class of anticonvulsant drugs including the 2,3,4,5-bis-O-(1-methylethylidene)- β -D-fructopyranose sulfamates known as topiramate. United States Patent No. 5,760,007, which is herein incorporated by reference, further discloses topiramate as useful for the treatment of neuropathic pain.

In addition, anticonvulsant drugs have been combined with non-toxic blockers for the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor. Such compositions have been described as useful in the treatment of neuropathic pain. For example, WO 93/07447 broadly discloses the combination of a neuropathic pain alleviating amount of an anticonvulsant drug, including gabapentin, lamotrigine, valproic acid, topiramate, famotidine, phenobarbital, diphenylhydantoin, phenytoin, mephentyoin, ethotoin, mephobarbital, primidone, carbamazepine, ethosuximide, methsuximide, phensuximide, trimethadione, benzodiazepine, phenacetamide, acetazolamide, progabide, clonazepam, divalproex sodium, magnesium sulfate injection, metharbital, paramethadione, phenytoin sodium, valproate sodium, clobazam, sulthiame, dilantin, diphenylan or L-5-hydroxytryptophan and an anticonvulsant potentiating amount of a non-toxic blocker for the NMDA receptor. This reference,

however, does not teach the synergistic composition of the present invention.

Anticonvulsant drugs combined with NSAIDS or narcotic analgesics have also been described as useful in the treatment of pain. WO 99/12537
5 discloses a composition of the anticonvulsant compounds gabapentin or pregabalin in combination with the NSAID naproxen or with narcotic analgesics. Combinations of anticonvulsants and other drugs with opioid analgesics have been suggested (Donnadieu, S., et al., Pain Relief, *Presse Medicale*, 1998, 27/39, 2062-2069). These references, however, also do not
10 teach the synergistic composition of the present invention.

Heretofore, no reference has disclosed a pharmaceutical composition comprising a combination of the centrally acting analgesic tramadol and an anticonvulsant drug demonstrating that such a composition has a synergistic
15 effect while using less of each ingredient for treating conditions of pain and neurological or psychiatric disorders in mammals.

Therefore, it is an object of the present invention to produce a combination product with a tramadol material having improved properties. It is
20 also an object of the present invention to produce a combination product with a tramadol material and an anticonvulsant drug wherein the combination has a synergistic effect while using less of each ingredient. It is another object of the present invention to produce a combination product with tramadol hydrochloride and an anticonvulsant drug selected from, but not limited to,
25 topiramate, gabapentin, lamotrigine or RWJ-333369; wherein the combination has a synergistic effect while using less of each ingredient. A further object of the present invention is to provide a method for treating conditions of pain and neurological or psychiatric disorders in mammals.

30 SUMMARY OF THE INVENTION

Briefly, according to the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a combination of a tramadol material

and an anticonvulsant drug, wherein the tramadol material and the anticonvulsant drug are present in a ratio based on a fraction of their respective 50% effective dose (ED_{50}) values, which ratio is from about 1:1 to about 300:1 or from about 1:1 to about 1:300.

5

An embodiment of the pharmaceutical composition of the present invention comprises a combination of a tramadol material and an anticonvulsant drug, wherein the tramadol material and the anticonvulsant drug are present in a ratio based on a fraction of their respective ED_{50} values, which
10 ratio is from about 1:1 to about 100:1 or from about 1:1 to about 1:100.

Another embodiment of the pharmaceutical composition of the present invention comprises a combination of a tramadol material and an anticonvulsant drug, wherein the tramadol material and the anticonvulsant drug
15 are present in a ratio based on a fraction of their respective ED_{50} values, which ratio is from about 1:1 to about 50:1 or from about 1:1 to about 1:30.

The pharmaceutical composition of the present invention is exemplified by a combination of a tramadol material and the anticonvulsant drug
20 topiramate, wherein the tramadol material and topiramate are present in a ratio based on a fraction of their respective ED_{50} values, which ratio is from about 1:1 to about 20:1.

The pharmaceutical composition of the present invention is also
25 exemplified by a combination of a tramadol material and the anticonvulsant drug gabapentin, wherein the tramadol material and gabapentin are present in a ratio based on a fraction of their respective ED_{50} values, which ratio is from about 2:1 to about 20:1.

30 The pharmaceutical composition of the present invention is further exemplified by a combination of a tramadol material and the anticonvulsant drug lamotrigine, wherein the tramadol material and lamotrigine are present in a ratio based on a fraction of their respective ED_{50} values, which ratio is from

Animals

Pathogen-free, male albino Sprague-Dawley rats, 200 g, were purchased from Harlan Industries (Indianapolis, IN) and maintained on a 12-h light/dark cycle (lights on at 06:00 h) in a climate-controlled room with food and water available

5 *ad libitum*.

Surgical Procedure and Measurement of Allodynia

The rats were anesthetized with isoflurane inhalant anesthesia. The left lumbar spinal nerve at the level of L5 was tightly ligated (4-0 silk suture) distal to the dorsal root ganglion and prior to entrance into the sciatic nerve, as described by Kim and Chung. The incisions were closed and the rats were allowed to recover under conditions described above. This procedure results

10 in mechanical allodynia in the left hind paw. The sham operation, when performed, consisted of a similar surgical procedure lacking only the final ligation of the spinal nerve. Mechanical (tactile) allodynia was assessed by recording the pressure at which the affected paw (ipsilateral to the site of nerve injury) was withdrawn from graded stimuli (von Frey filaments ranging from 4.0 to 148.1 mN) applied perpendicularly to the plantar surface of the paw (between the footpads) through wire-mesh observation cages. A paw

15 withdrawal threshold (PWT) was determined by sequentially increasing and decreasing the stimulus strength and analyzing withdrawal data using a Dixon non-parametric test (Chaplan, et al). Normal rats, sham operated rats, and the contralateral paw of L5 ligated rats withstand at least 148.1 mN (equivalent to 15 g) of pressure without responding. Spinal nerve ligated rats respond to as

20 little as 4.0 mN (equivalent to 0.41 g) of pressure on the affected paw. Rats were included in the study only if they did not exhibit motor dysfunction (e.g., paw dragging or dropping) and their PWT was below 39.2 mN (equivalent to 4.0 g).

30 *Preparation of the Composition Doses of a Tramadol Material and an Anticonvulsant Drug*

The dosing materials were all prepared in the vehicle, a suspension of 0.5% hydroxypropyl methylcellulose in distilled water; drug weights were calculated

as the free base. The tramadol solution was prepared first, and the appropriate volume of this solution was added to a neat amount of the anticonvulsant to give the final dosing suspension. Drug weights were calculated as the free base, and the ratios used were based on the respective ED_{50} values of tramadol and the anticonvulsant. The necessary doses for each ratio were prepared separately and dosed orally in a volume of 10 mL/kg per rat.

Animal Dosing

The Chung Model rats were all dosed orally with the composition comprising a combination of tramadol hydrochloride (calculated as the base) and the anticonvulsant drug (calculated as the base) or the composition of each agent separately dissolved in distilled water or dissolved in a suspension of 0.5% hydroxypropyl methylcellulose in distilled water. The dosing volume was 10 mL/kg.

The rats were intubated with various doses of tramadol hydrochloride alone, anticonvulsant drug alone, combined doses of tramadol hydrochloride and anticonvulsant or vehicle such as distilled water or a suspension of 0.5% hydroxypropyl methylcellulose in distilled water.

Within a certain time after the oral administration of tramadol hydrochloride alone, the anticonvulsant drug alone, the composition comprising a combination of tramadol hydrochloride and the anticonvulsant drug or vehicle alone, the PWT test was commenced. Each rat was used in the evaluation of only a single dose-ratio.

The analysis of possible synergistic effect for the compositions at each fixed ratio was determined (R. J. Tallarida, et al., *Life Sci.*, 1989, 45, 947). This procedure involves the determination of the total amount in the mixture that is required to produce a specified synergistic antiallodynic effect at the 50% dose level (that is, the ED_{50mix} or Z_{mix}) and the corresponding total amount that would be expected under simple additivity (ED_{50add} or Z_{add}). Where it is established

that $Z_{mix} < Z_{add}$ for a specific fixed-ratio, then that composition has a synergistic antiallodynamic effect. Both the quantities ED_{50mix} and ED_{50add} are random variables. ED_{50mix} was determined from the dose-response curve for a specific fixed-ratio of the components; ED_{50add} was calculated from the ED_{50} values for the individual drugs. Z_{mix} was then compared to Z_{add} via a Student's t-test.

The interaction between tramadol hydrochloride and the anticonvulsant drug was determined at precise ratios of tramadol hydrochloride and the anticonvulsant drug. Multiple (typically 4-6) coded doses of each selected combination were studied for synergistic antiallodynamic effect using an experimental design which permitted the complete randomization of the separate dosage forms tested.

Example A1

15 *Synergistic Effect of the Tramadol/Topiramate Composition*

The interaction of selected, precise ratios based on a fraction of the ED_{50} values of tramadol hydrochloride and topiramate for each ratio dosed in the Chung model are shown by the data in Table 1 and illustrated in the isobologram in Figure 1.

20

In Figure 1, the fraction of the ED_{50} values for the individual drugs alone lie on their respective axes. For example, the ED_{50} value of tramadol alone at 2 hours post-dosing was 94.47 mg/kg and is illustrated in Figure 1 at the value of 1. The ED_{50} value of topiramate alone at 2 hours post-dosing was 98.04 mg/kg and is illustrated in Figure 1 at the value of 1. Therefore, the line joining the ED_{50} value of the two separate drugs represents the calculated simple additivity of the antiallodynamic effect at different ratios.

25

Accordingly, for each combination studied, the point at the asterisked letter (e.g., A*) represents the theoretical additive ED_{50} value (Z_{add}) for a particular dose ratio. Further, the points labeled A, B and C represent the actual, experimentally determined fraction of the ED_{50} values (Z_{mix}) for the tramadol hydrochloride and topiramate combinations in the ratios of 3:1, 1:1 and 1:3,

30

respectively.

Each of the fixed ratio combinations tested revealed significant antiallodynic synergism (using the Student's t-test at the points A and B, 0.01 level and at point C, 0.05 level). Thus, the synergy is pronounced (e.g., the Z_{add}/Z_{mix} ratio for A*/A was 4.87 and for C*/C was 1.69) and was observed over a wide range of dose ratios.

27

WE CLAIM:

1. A pharmaceutical composition comprising a combination of a tramadol material and an anticonvulsant drug, wherein the tramadol material and the anticonvulsant drug are present in a ratio based on a fraction of their
5 respective ED₅₀ values, which ratio is from about 1:1 to about 300:1 or from about 1:1 to about 1:300.
2. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the tramadol material and the anticonvulsant drug are present in a ratio based on a
10 fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 1:1 to about 100:1 or from about 1:1 to about 1:100.
3. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the tramadol material and the anticonvulsant drug are present in a ratio based on a
15 fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 1:1 to about 30:1 or from about 1:1 to about 1:30.
4. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the tramadol material is selected from the group consisting of
20 (1*R*,2*R*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, (1*S*,2*S*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, a racemic mixture of (1*R*,2*R*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol and (1*S*,2*S*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, a N-oxide derivative of
25 (1*R*,2*R*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, a N-oxide derivative of (1*S*,2*S*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, racemic mixtures of a N-oxide derivative of (1*R*,2*R*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol and a N-oxide derivative of (1*S*,2*S*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, an O-desmethyl derivative of
30 (1*R*,2*R*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, an O-desmethyl derivative of (1*S*,2*S*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, racemic mixtures of an O-desmethyl

derivative of (1*R*,2*R*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol and an O-desmethyl derivative of (1*S*,2*S*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, solvates, polymorphs and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5

5. The pharmaceutical composition of claim 4, wherein the tramadol material is tramadol hydrochloride.

10

6. The pharmaceutical composition of claim 5, wherein the tramadol hydrochloride is racemic.

7. The pharmaceutical composition of claim 6, wherein the tramadol hydrochloride is an enantiomer.

15

8. The pharmaceutical composition of claim 4, wherein the tramadol material is O-desmethyl tramadol.

9. The pharmaceutical composition of claim 8, wherein the O-desmethyl tramadol is racemic.

20

10. The pharmaceutical composition of claim 9, wherein the O-desmethyl tramadol is an enantiomer.

25

11. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the anticonvulsant drug is at least one member selected from the group consisting of topiramate, RWJ-333369, gabapentin, lamotrigine, pregabalin, carbamazepine, phenytoin, fosphenytoin, mephentyoin, ethosoin, valproic acid, famotidine, phenobarbital, mephobarbital, metharbital, diphenylhydantoin, primidone, ethosuximide, methsuximide, phensuximide, trimethadione, benzodiazepine, phenacemide, acetazolamide, progabide, clonazepam, divalproex sodium, magnesium sulfate injection, paramethadione, phenytoin sodium, valproate sodium, clobazam, sulthizime, dilantin, diphenylan and L-5-hydroxytryptophan;

30

and salts thereof, complexes thereof and mixtures of any of the foregoing.

- 5
12. The pharmaceutical composition of claim 11, wherein the anticonvulsant drug is topiramate.
- 10
13. The pharmaceutical composition of claim 12, wherein the tramadol material and topiramate are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 1:1 to about 20:1.
- 15
14. The pharmaceutical composition of claim 12, wherein the tramadol material and topiramate are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 1.5:1 to about 10:1.
- 20
15. The pharmaceutical composition of claim 12, wherein the tramadol material and topiramate are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 3:1 to about 5:1.
- 25
16. The pharmaceutical composition of claim 11, wherein the anticonvulsant drug is gabapentin.
- 30
17. The pharmaceutical composition of claim 16, wherein the tramadol material and gabapentin are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 2:1 to about 20:1.
- 35
18. The pharmaceutical composition of claim 16, wherein the tramadol material and gabapentin are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 9:1 to about 15:1.
- 40
19. The pharmaceutical composition of claim 11, wherein the anticonvulsant drug is lamotrigine.
- 45
20. The pharmaceutical composition of claim 19, wherein the tramadol

material and lamotrigine are present in a ratio based on a fraction of their respective ED_{50} values, which ratio is from about 1:2 to about 1:8.

21. The pharmaceutical composition of claim 19, wherein the tramadol
5 material and lamotrigine are present in a ratio based on a fraction of their respective ED_{50} values, which ratio is about 1:3.
22. The pharmaceutical composition of claim 11, wherein the anticonvulsant
10 drug is RWJ-333369.
23. The pharmaceutical composition of claim 22, wherein the tramadol
material and RWJ-333369 are present in a ratio based on a fraction of
their respective ED_{50} values, which ratio is from about 1:1 to about 20:1
or from about 1:1 to about 1:20.
24. The pharmaceutical composition of claim 22, wherein the tramadol
15 material and RWJ-333369 are present in a ratio based on a fraction of their respective ED_{50} values, which ratio is from about 1:1 to about 10:1
or from about 1:1 to about 1:10.
25. The pharmaceutical composition of claim 22, wherein the tramadol
20 material and RWJ-333369 are present in a ratio based on a fraction of their respective ED_{50} values, which ratio is from about 1:1 to about 4:1 or
from about 1:1 to about 1:4.
26. The pharmaceutical composition of claim 1, further comprising a
25 pharmaceutically acceptable carrier.
27. A method for treating a condition of pain or a neurological or psychiatric
30 disorder in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal a therapeutically effective dose of a pharmaceutical
composition for treating the condition of pain or the neurological or
psychiatric disorder comprising a combination of a tramadol material and

an anticonvulsant drug, wherein the tramadol material and the anticonvulsant drug are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 1:1 to about 300:1 or from about 1:1 to about 1:300.

5

28. The method of claim 27, wherein the tramadol material and the anticonvulsant drug are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 1:1 to about 100:1 or from about 1:1 to about 1:100.

10

29. The method of claim 27, wherein the tramadol material and the anticonvulsant drug are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 1:1 to about 30:1 or from about 1:1 to about 1:30.

15

30. The method of claim 27, wherein the tramadol material is selected from the group consisting of (1*R*,2*R*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, (1*S*,2*S*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, a racemic mixture of (1*R*,2*R*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol and (1*S*,2*S*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, a N-oxide derivative of (1*R*,2*R*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, a N-oxide derivative of (1*S*,2*S*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, racemic mixtures of a N-oxide derivative of (1*R*,2*R*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol and a N-oxide derivative of (1*S*,2*S*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, an O-desmethyl derivative of (1*R*,2*R*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, an O-desmethyl derivative of (1*S*,2*S*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, racemic mixtures of an O-desmethyl derivative of (1*R*,2*R*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol and an O-desmethyl derivative of

25

30

(1S,2S)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, solvates, polymorphs and pharmaceutically acceptable salts thereof.

31. The method of claim 30, wherein the tramadol material is tramadol hydrochloride.
32. The method of claim 31, wherein the tramadol hydrochloride is racemic.
33. The method of claim 32, wherein the tramadol hydrochloride is an enantiomer.
34. The method of claim 30, wherein the tramadol material is O-desmethyl tramadol.
35. The method of claim 34, wherein the O-desmethyl tramadol is racemic.
36. The method of claim 35, wherein the O-desmethyl tramadol is an enantiomer.
37. The method of claim 27, wherein the anticonvulsant drug is at least one member selected from the group consisting of topiramate, RWJ-333369, gabapentin, lamotrigine, pregabalin, carbamazepine, phenytoin, fosphenytoin, mephentyoin, ethosoin, valproic acid, famotidine, phenobarbital, mephobarbital, metharbital, diphenylhydantoin, primidone, ethosuximide, methsuximide, phensuximide, trimethadione, benzodiazepine, phenacetamide, acetazolamide, progabide, clonazepam, divalproex sodium, magnesium sulfate injection, paramethadione, phenytoin sodium, valproate sodium, clobazam, sulthiame, dilantin, diphenylan and L-5-hydroxytryptophan; and salts thereof, complexes thereof and mixtures of any of the foregoing.
38. The method of claim 37, wherein the anticonvulsant drug is topiramate.

39. The method of claim 38, wherein the tramadol material and topiramate are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 1:1 to about 20:1.
- 5 40. The method of claim 38, wherein the tramadol material and topiramate are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 1.5:1 to about 10:1.
- 10 41. The method of claim 38, wherein the tramadol material and topiramate are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 3:1 to about 5:1.
42. The method of claim 37, wherein the anticonvulsant drug is gabapentin.
- 15 43. The method of claim 42, wherein the tramadol material and gabapentin are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 2:1 to about 20:1.
- 20 44. The method of claim 42, wherein the tramadol material and gabapentin are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 9:1 to about 15:1.
45. The method of claim 37, wherein the anticonvulsant drug is lamotrigine.
- 25 46. The method of claim 45, wherein the tramadol material and lamotrigine are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 1:2 to about 1:8.
- 30 47. The method of claim 45, wherein the tramadol material and lamotrigine are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is about 1:3.
48. The method of claim 37, wherein the anticonvulsant drug is

RWJ-333369.

- 49. The method of claim 48, wherein the tramadol material and RWJ-333369 are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 1:1 to about 20:1 or from about 1:1 to about 1:20.
5
- 50. The method of claim 48, wherein the tramadol material and RWJ-333369 are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 1:1 to about 10:1 or from about 1:1 to about 1:10.
10
- 51. The method of claim 48, wherein the tramadol material and RWJ-333369 are present in a ratio based on a fraction of their respective ED₅₀ values, which ratio is from about 1:1 to about 4:1 or from about 1:1 to about 1:4.
15
- 52. The method of claim 27, wherein the therapeutically effective dose of the pharmaceutical composition is from about 5 mg/day to about 8000 mg/day.
20
- 53. The method of claim 27, wherein the tramadol material and the anticonvulsant drug are administered individually at about the same time.
25
- 54. The method of claim 27, wherein the anticonvulsant drug further comprises at least two of the anticonvulsant drugs of claim 13 administered individually at about the same time.
- 30 55. The method of claim 27, wherein the tramadol material and the anticonvulsant drug are administered in a single tablet.
- 56. The method of claim 27, wherein the tramadol material and the

anticonvulsant drug of claim 54 are administered in a single tablet.

57. The method of claim 27, wherein the condition of pain is selected from pain that is centrally mediated, pain that is peripherally mediated, neuropathic pain, pain that is caused by structural tissue injury, pain that is caused by soft tissue injury or pain that is caused by progressive disease.
58. The method of claim 27, wherein the condition of pain is selected from acute pain, chronic pain or pain caused by an inflammatory condition.
59. The method of claim 58, wherein the acute pain is selected from pain caused by acute injury, trauma or surgery.
60. The method of claim 58, wherein the chronic pain is selected from pain caused by neuropathic conditions, diabetic peripheral neuropathy, post-herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, post-stroke pain syndromes or cluster or migraine headaches.
61. The method of claim 58, wherein the pain caused by an inflammatory condition is selected from pain caused by osteoarthritis, rheumatoid arthritis or as sequela to disease, acute injury or trauma.
62. The method of claim 27, wherein the neurological or psychiatric disorder is selected from bipolar disorder, psychosis, post-traumatic stress disorder, social phobia, obsessive-compulsive disorder, movement disorder or neurodegeneration.
63. The method of claim 62, wherein the movement disorder is selected from akathisia, restless leg syndrome, tardive dyskinesia or central tremor.
64. The method of claim 62, wherein the neurodegeneration is selected

from neurodegeneration due to acute ischemia, delayed ischemia, recovery ischemia or degeneration of nervous system cells due to Alzheimer's disease, Parkinson's disease or surgery.

- 5 65. The method of claim 64, wherein the surgery is open-chest surgery.
66. The method of claim 65, wherein the open-chest surgery is selected from open-heart or bypass surgery.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Dilia María Rodríguez D'Aleman
Apoderada

Oficio N°:

1.13613

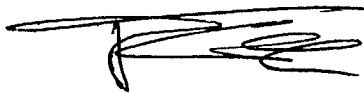
ASUNTO:

Radicación PCT N°	10-55401
Trámite	011
Evento	378
Actuación	440
Folios	007

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

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

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



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

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

10 2 SEI. 2021

2020

