



No. 10-154615-00001-0000

Fecha: 2011-08-19 11:28:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 39

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

SOLICITUD
PUBLICADA

Número del expediente: 10-154615
Solicitante: SANOFI - AVENTIS
Apoderado: LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ
Título de la nueva creación o denominación del signo: "DRONEDARONA
PARA LA PREVENCIÓN DE LA CARDIOVERSION"
Gaceta: 628

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: BOGOTÁ

Teléfono: 3692222 Fax: 3693542
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☒

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 860.990.760-1

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:

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

11-0050499

Fecha

26-05-11

⑥ ANEXOS

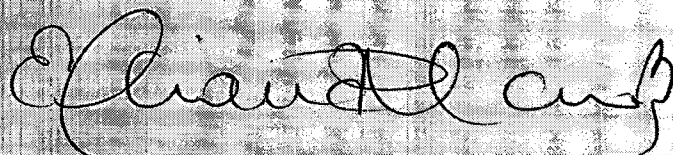
- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE:

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA:



C.C. 51'975.664

TP. 83823



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señor Director,
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 10 154615 ✓
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"DRONEDARONA PARA LA PREVENCIÓN DE LA
CARDIOVERSION"
Solicitante : SANOFI - AVENTIS
Opositora : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 628 del 20 de mayo de 2011

Yo, *ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ*, ✓ abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Bogotá, 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 "DRONEDARONA PARA LA PREVENCIÓN DE LA CARDIOVERSION", cuyo titular es **SANOFI - AVENTIS**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR ✓

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

comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular DRONEDARONA. 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 9 de DICIEMBRE de 2010, reivindicando prioridad bajo la solicitud EP20080290532 del 2008-06-10; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 628 del 20 de mayo de 2011, cuya publicación internacional corresponde a la WO 2009150534 del 2009-12-17.

2.2. La solicitud colombiana 10 154615 objeto de la presente oposición, se refiere al uso de dronedarona para la preparación de un medicamento para uso en la prevención de la cardioversión, en particular la cardioversión eléctrica. El 2-n-Butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi) benzoil]-5-metilsulfonamido-benzofurano, o dronedarona, y sus sales aceptables. La dronedarona es un bloqueante multicanal que ejerce influencia sobre los canales de calcio, potasio y sodio y tiene propiedades anti-adrenérgicas. La dronedarona es un agente anti-aritmico para el tratamiento de pacientes con un historial de fibrilación auricular o aleteo auricular. Se ha usado la terapia eléctrica, para tratar una variedad de afecciones desde el siglo 18 y ha conducido al desarrollo de la cardioversión eléctrica de corriente directa trans-torácica. Ahora es el tratamiento de elección para muchas arritmias cardíacas.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)", los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- "No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales". Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz

de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“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”*. Así las cosas, 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 afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: MXPA03005221 del 26 de marzo de 2004.

2.5. Ahora bien, además de pretender la presente solicitud el uso que no es objeto de protección en el país, el activo objeto de uso, también es ampliamente conocido. Así lo demuestra el documento D1, que se refiere a formulaciones farmacéuticas de composición farmacéutica para administración parenteral, caracterizada porque comprende: dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo; una solución de tampón fisiológicamente aceptable capaz de mantener el pH de la composición entre 3 y 5, un derivado hidrosoluble de γ -ciclodextrina fisiológicamente aceptable. Como se define en la página 1, líneas 16 y 17, la dronedarona tiene dominio cardiovascular, que se muestra particularmente interesante, notablemente como agente antiarrítmico. En la página 4 líneas 18 a 23 se refiere a que la dronedarona, preferentemente bajo forma de dicho documento D1, de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, clorhidrato, está presente en las composiciones reveladas en razón de 0.01 % a 4%, por ejemplo, en razón de 0.1 % a 0.8%. también define en este aparte que las composiciones preferidas contienen, sin embargo, de 0.4% a 0.8% de dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, dichas formas a las que hace referencia la presente solicitud objeto de observación, no pueden ser objeto de una nueva patente pues su conocimiento como activo de uso cardiovascular, es ampliamente destacado antes de la fecha de prioridad como se establece en este documento D1.

2.6. En conclusión, la presente no puede comprender patente toda vez que no comprende el requisito de NOVEDAD, dado que lo que pretende ya es ampliamente conocido en el arte anterior.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 10 154615 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.8.1. CARECE DE NOVEDAD: Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 10 de junio de 2008 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, el uso del activo dronedarona para uso en enfermedades cardiovasculares, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“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”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

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 dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada *“DRONEDARONA PARA LA PREVENCION DE LA CARDIOVERSION”*, cuyo titular es **SANOFI - AVENTIS**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 628 del 20 de mayo de 2011.

3. PRUEBAS

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

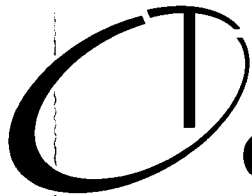
- D1: MXPA03005221 del 26 de marzo de 2004.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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

5. ANEXOS



Optimum

Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

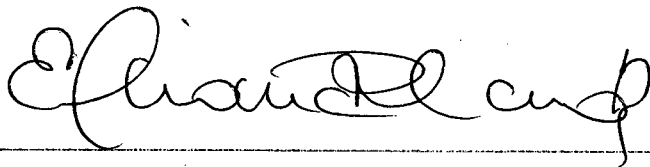
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

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: MXPA03005221 del 26 de marzo de 2004.

6. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

10

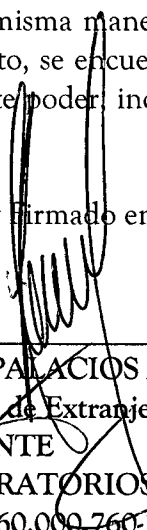
PODER ESPECIAL

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 Gerente 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. 10 154.615, titulada "**DRONEDARONA PARA LA PREVENCIÓN DE LA CARDIOVERSION**", cuyo titular **SANOFL-AVENTIS** publicada en la gaceta No. 628 del 20 de mayo de 2011.

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

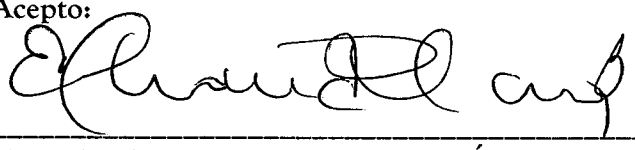
De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Bogotá (Colombia) a los 09 días del mes de agosto de 2011.



LUIS PALACIOS ARAGÓN
Cédula de Extranjería: No. E319788.
GERENTE
LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.
NIT: 860.000.760-1

Acepto:



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





DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Compareció ante el Notario 18 del Circulo de Bogotá, *2013*

Palacios Aragon
quien exhibió la C.E. *319788*

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

10 AGO 2011

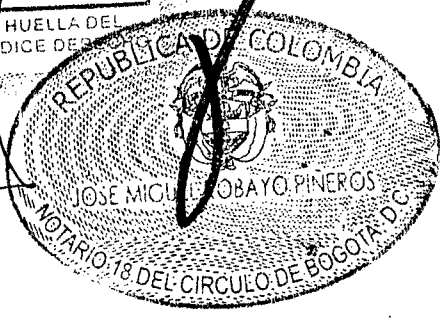
BOGOTÁ, D.C.
FIRMA



HUELLA DEL
INDICE DE LA MANO DERECHA

EL NOTARIO

NOTARIA DIECIOCHO DEL 48
CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
LA HUELLA SE AUTENTICA POR
SOLICITUD DEL INTERESADO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0050499

Bogotá D.C., Mayo 26 de 2011 - 10:25:46

RECIBIDO DE : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

NI 860.000.760

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	435179146	25/05/2011	2.128.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



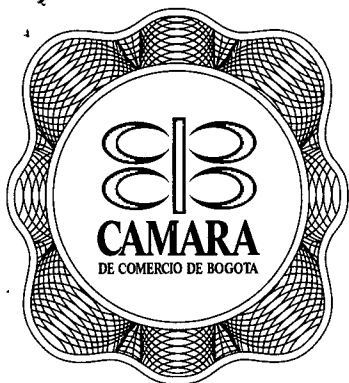
No. 10-154615- -00001-0000

Fecha: 2011-08-19 11:28:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSRVTER Folios: 39

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

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

Mayo 26 de 2011 - 10:25:47



01



* 1 0 7 1 1 7 1 5 5 *

12

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

10 DE AGOSTO DE 2011

HORA 14:11:32

R032272191

PAGINA: 1 de 5

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

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

CERTIFICA:

NOMBRE : LABORATORIOS SYNTHESIS S A S

N.I.T. : 860000760-1

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

MATRICULA NO: 00008059 DEL 23 DE MARZO DE 1972

CERTIFICA:

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

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

DIRECCION COMERCIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL COMERCIAL : synthe@synthesis.com.co

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA :

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

CERTIFICA:

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

ALCAIDIA
DE BOGOTA

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.

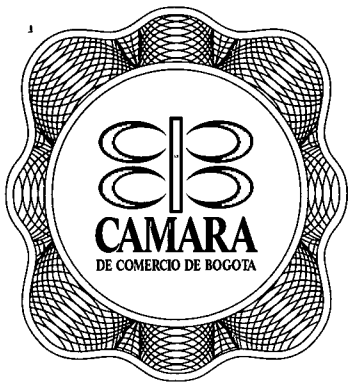
CERTIFICA:

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 7 1 1 7 1 5 6 *

13

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

10 DE AGOSTO DE 2011

HORA 14:11:32

R032272191

PAGINA: 2 de 5

* * * * *

1024

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

CERTIFICA:

REFORMAS:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: EL OBJETO DE LA SOCIEDAD ES EL EJERCICIO DE TODAS LAS ACTIVIDADES COMERCIALES PARA: 1) LA IMPORTACIÓN, EXPORTACIÓN, FABRICACIÓN, COMERCIALIZACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, HIGIÉNICOS, VETERINARIOS E IMPLEMENTOS MÉDICOS. 2) CUALQUIER OTRA ACTIVIDAD LÍCITA DE COMERCIO RELACIONADA CON SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL Y TODO LO QUE SE RELACIONA CON LA IMPORTACIÓN DE LOS BIENES Y EQUIPOS NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL. 3) TENER LA REPRESENTACIÓN EN COLOMBIA DE EMPRESAS O SOCIEDADES ESTABLECIDAS FUERA DEL TERRITORIO COLOMBIANO, CUYO OBJETO SEA SIMILAR O COMPLEMENTARIO. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL, LA SOCIEDAD PODRÁ 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

ALACIAD
DE LA GESTION

~~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 AQUÉL.

CERTIFICA:

**** NOMBRAMIENTOS ****

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

NOMBRE	IDENTIFICACION
GERENTE	
PALACIOS LUIS ALBERTO	C.E. 000000000319788

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

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUBGERENTE	

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

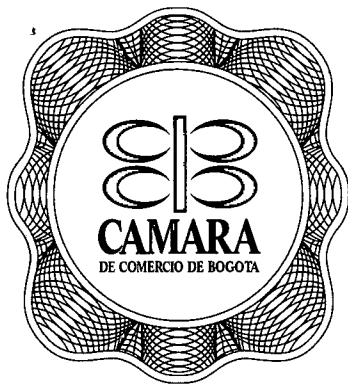
QUE POR ACTA NO. 139 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 7 DE JUNIO DE 2011, INSCRITA EL 20 DE JUNIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01489425 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUBGERENTE	

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

CERTIFICA:

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



01



* 1 0 7 1 1 7 1 5 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

10 DE AGOSTO DE 2011

HORA 14:11:32

R032272191

PAGINA: 3 de 5

* * * * *

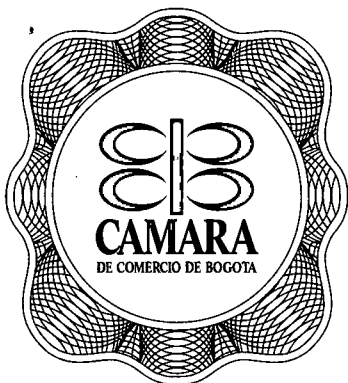
CONSTITUIR, PARA CASOS ESPECIALES, APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES. D) CELEBRAR LOS ACTOS, OPERACIONES Y CONTRATOS CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DEL OBJETO DE LA SOCIEDAD. E) CUIDAR DE LA RECAUDACIÓN E INVERSIÓN DE LOS FONDOS DE LA SOCIEDAD. F) PRESENTAR A LA REUNIÓN ORDINARIA ANUAL DE LA ASAMBLEA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

CERTIFICA:

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

EN LA CALIDAD
DE LA SECCIÓN

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 7 1 1 7 1 5 8 *

5

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

10 DE AGOSTO DE 2011

HORA 14:11:32

R032272191

PAGINA: 4 de 5

* * * * *

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 3511 DE LA NOTARIA 18 DE BOGOTA D.C., DEL 8 DE SEPTIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 1 DE OCTUBRE DE 2010 BAJO EL NO. 00018604 DEL LIBRO V, COMPARECIO JOSE ANTONIO JAIME ESCOBAR IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.262.407 DE BOGOTA, EN SU CALIDAD DE GERENTE DE LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA., POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL A OLGA VICTORIA PRIETO ZAMORA, IDENTIFICADA CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 52.780.303 DE BOGOTA PARA QUE EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S., PROMUEVA Y DEFienda LOS INTERESES DE LA SOCIEDAD JUDICIAL Y EXTRAJUDICIALMENTE, EN TODA ESPECIE DE GESTIONES Y ACTUACIONES ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JURISDICCIONALES Y EN ESPECIAL PARA: A. DILIGENCIAR Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS NECESARIOS PARA EL REGISTRO DE INVERSIONES EXTRANJERAS ANTE LAS AUTORIDADES COLOMBIANAS. B. TRANSIGIR, DESISTIR Y APELAR A DECISIONES DE ÁRBITROS O DE AMIGABLES COMPONEDORES EN LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERÉS FRENTE A TERCEROS, A LOS ASOCIADOS MISMOS O A SUS ADMINISTRADORES. C. ADELANTAR CUALQUIER TIPO DE TRÁMITE ANTE EL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES. D. RECIBIR NOTIFICACIÓN DE TODAS LAS PROVIDENCIAS QUE SE EXPIDAN DENTRO DE LOS DIFERENTES TRÁMITES E INTERPONER LOS RECURSOS PROPIOS DE LA VÍA GUBERNATIVA. E. REPRESENTAR Y VIGILAR ANTE LOS FUNCIONARIOS, OFICINAS Y DEPENDENCIAS DEL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES, TODAS LAS SOLICITUDES QUE CONTENGAN TRÁMITES A NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. F. SOLICITAR, OBTENER, REVISAR Y MODIFICAR REGISTROS SANITARIOS. G. OBTENER ANTE LAS OFICINAS Y AUTORIDADES NACIONALES QUE CORRESPONDAN Y EN ESPECIAL DE LA DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, REGISTROS DE MARCAS, RENOVACIÓN DE REGISTROS MARCARIOS, ANOTACIÓN DE TRASPASOS Y CAMBIO DE NOMBRE, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE DE OPOSICIONES, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE DE RECURSOS POR LA VÍA GUBERNATIVA Y DEMÁS DILIGENCIAS RELACIONADAS, A CUYO EFECTO LA FACULTA PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES, PARA ELEVAR SOLICITUDES, FORMULAR DESCRIPCIONES, APELACIONES Y RECLAMOS, SOLICITAR TESTIMONIO, RECIBIR, DESISTIR, SUSTITUIR, CANCELAR, TRANSIGIR, RENUNCIAR, ACEPTAR NOTIFICACIONES Y NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES. H. ADQUIRIR MARCAS, PATENTES, PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN, EXPLOTADAS EN CUALQUIER FORMA, YA SEA UTILIZÁNDOLOS DIRECTAMENTE O PERMITIENDO SU EXPLOTACIÓN POR OTRAS PERSONAS NATURALES O JURÍDICAS CONTRA EL PAGO DE REGALÍAS O PARTICIPACIONES. I. CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE

ALCALDIA
DE LA CIUDAD

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

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

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

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PRINCIPAL	
AGUILLON ROJAS SANDRA MILENA	C.C. 000000047436442
REVISOR FISCAL SUPLENTE	
PRADA SANCHEZ NUBIA MARCELA	C.C. 000001032358923

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

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

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

DOMICILIO: BOGOTA D.C.

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

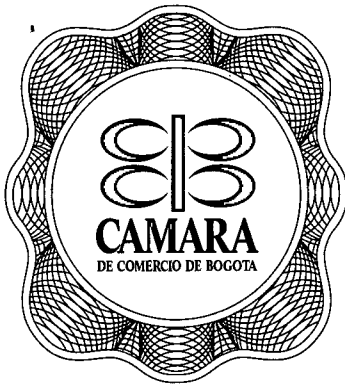
CERTIFICA:

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

- EUROPEAN CHEMICALS & CO

DOMICILIO: (FUERA DEL PAIS)

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



01



* 1 0 7 1 1 7 1 5 9 *

16

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

10 DE AGOSTO DE 2011

HORA 14:11:32

R032272191

PAGINA: 5 de 5

* * * * *

REFERENCIA.

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS:

NOMBRE : CARDIOPHARM

MATRICULA NO : 00537358 DE 3 DE MARZO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GENERICS

MATRICULA NO : 00664623 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : MASCOTT

MATRICULA NO : 00664622 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : ONCOPHARM

MATRICULA NO : 00625764 DE 13 DE DICIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GASTROPHARM

MATRICULA NO : 00621442 DE 2 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GYNECOPHARM

MATRICULA NO : 00621245 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : ENTEROPHARM

MATRICULA NO : 00621244 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : EQUIPHARMA

MATRICULA NO : 00556630 DE 21 DE JULIO DE 1993



RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

CERTIFICA:

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

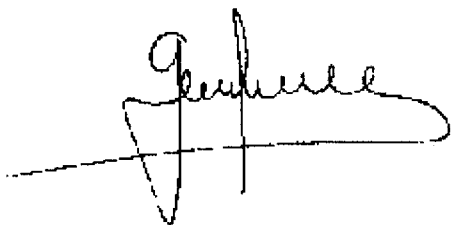
* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

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

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

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

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





(12)

SOLICITUD de PATENTE

(43) Fecha de publicación: 26/03/2004 (51) Int. Cl. 7: **A61K 47/12, A61K 47/40, A61K 09/08**
(22) Fecha de presentación: 11/06/2003
(21) Número de solicitud: **PA03005221** (86) Número de solicitud PCT: **FR 01/03903**
(87) Número de publicación PCT: **WO 02/47660 (20/06/2002)**

(30) Prioridad(es): **11/12/2000 FR 00/16071**

(71) Solicitante:
SANOFI-SYNTHELABO
174, avenue de France F-75013 Paris. FR

(72) Inventor(es):
THIERRY BREUL
Le Village Ferrieres les Verreries F-34190 FR

(74) Representante:
SERGIO L. OLIVARES RODRIGUEZ*
Pedro Luis Ogazon 17 Alvaro Obregon Distrito
Federal 01000 MX

(54) Título: **COMPOSICION FARMACEUTICA DE DRONEDARONA PARA ADMINISTRACION PARENTERAL.**
(54) Title: **PHARMACEUTICAL DRONEDARONE COMPOSITION FOR PARENTERAL ADMINISTRATION.**

(57) **Resumen**

La invencion tiene por objeto una composicion farmaceutica para administracion parenteral, caracterizada porque comprende: la dronedarona o una de sus sales farmaceuticamente aceptables como principio activo; una solucion de tampon fisiologicamente aceptable capaz de mantener el pH de la composicion entre 3 y 5, un derivado hidrosoluble de γ -ciclodextrina fisiologicamente aceptable.

(57) **Abstract**

The invention concerns a pharmaceutical composition for parenteral administration, characterised in that it comprises: dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts as active principle; a physiologically acceptable buffer solution capable of maintaining the pH of the composition between 3 and 5; a physiologically acceptable water-soluble γ -cyclodextrin derivative.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
20 juin 2002 (20.06.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/47660 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 9/08,
47/12, 47/40

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/03903

(22) Date de dépôt international :
10 décembre 2001 (10.12.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/16071 11 décembre 2000 (11.12.2000) FR

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

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 Avenue de
France, 75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : BOUR-
RIAGUE-SEVE, Frédérique [FR/FR]; Le Village,
F-34190 Ferrières les Verreries (FR). BREUL, Thierry
[FR/FR]; 118, avenue F. de Lesseps, F-34110 Frontignan
(FR).

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: PHARMACEUTICAL DRONEDARONE COMPOSITION FOR PARENTERAL ADMINISTRATION

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DE DRONEDARONE POUR ADMINISTRATION PARENTERALE

(57) Abstract: The invention concerns a pharmaceutical composition for parenteral administration, characterised in that it comprises: dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts as active principle; a physiologically acceptable buffer solution capable of maintaining the pH of the composition between 3 and 5; a physiologically acceptable water-soluble β -cyclodextrin derivative.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet une composition pharmaceutique pour administration parentérale, caractérisée en ce qu'elle comprend: la dronedarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en tant que principe actif; une solution tampon physiologiquement acceptable capable de maintenir le pH de la composition entre 3 et 5; un dérivé hydrosoluble de β -cyclodextrine physiologiquement acceptable.

WO 02/47660 A1

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE DRONEDARONA PARA
ADMINISTRACIÓN PARENTERAL**

La presente invención se refiere, de una manera general, a
5 una nueva composición farmacéutica que contiene como principio activo un
derivado de benzoil-benzofurano.

En particular, la invención se refiere a una composición
farmacéutica para administración parenteral que contiene como principio
activo el 2-butil-3-(4-[[3-(dibutilamino)propoxi]]benzoil)-5-
10 metanosulfonamido-benzofurano igualmente denominado dronedarona, o
una de sus sales farmacéuticamente aceptables de preferencia su
clorhidrato.

Este derivado de metanosulfonamido-benzofurano así como
sus sales farmacéuticamente aceptables se han descrito en la patente EP
15 0471609 así como sus aplicaciones terapéuticas.

En el dominio cardiovascular, este compuesto se muestra
particularmente interesante, notablemente como agente antiarrítmico.

La dronedarona, bajo forma de su clorhidrato, presenta una
solubilidad limitada en medio acuoso: a temperatura ambiente, es de 0.5
20 mg/ml a pH = 4.85. En la gama de pH teniendo de 1.5 a 5, esta solubilidad
es prácticamente constante volviéndose después casi despreciable a los
pH superiores a 5.5.

Sin embargo, la solubilidad de clorhidrato de dronedarona se
aumenta en presencia de un tampón de fosfato monosódico (NaH_2PO_4): a
25 temperatura ambiente, varía de 2 mg/ml a 2.25 mg/ml en la gama de pH

teniendo de 1.5 a 5 mientras disminuye para volverse casi nula a pH = 5.5.

Estas pruebas efectuadas en la rata durante varios días con una formulación acuosa que contiene 1.065 mg/ml de clorhidrato de dronedarona en presencia de un tampón de fosfato han mostrado, sin embargo, una mala tolerancia local de esta composición al contrario de una formulación idéntica excepto de este clorhidrato.

Por otra parte, la dronedarona se dota de propiedades tensoactivas iónicas poderosas que provocan, en solución acuosa, una disminución marcada de la tensión superficial. Este carácter tensoactivo se revela por otra parte también poderoso en presencia que en la ausencia de un tampón de fosfato y puede tomarse como parcialmente responsable de una auto-agregación de moléculas de dronedarona en solución acuosa. De hecho, esta organización supramolecular en solución se debe a la formación de dímeros dispuestos pies contra cabeza y apilados en capas superpuestas. Estos dímeros, cuando su administración por inyección, provocan la ruptura de la membrana celular y, por vía de consecuencia, la aparición de inflamaciones en el sitio de inyección. De manera general, estas propiedades tensoactivas de la dronedarona pueden considerarse como responsables de una mala tolerancia de la composición que las contienen.

Se ha reportado, en la patente US n° 4727064, que las soluciones acuosas de derivados de ciclodextrina notablemente hidroxipropil- β -ciclodextrina son capaces de aumentar la solubilidad de principios activos medicamentosos, estas soluciones de derivados de ciclodextrina no provocan irritación local. Sin embargo, no existe ninguna

indicación no figura del sujeto de la tolerancia local de tales soluciones de derivados β -ciclodextrina que contienen igualmente un principio activo medicamentoso.

En el cuadro de la invención, hemos emitido la hipótesis de
5 que los derivados de ciclodextrinas presentes en una formulación acuosa de dronedarona, bajo forma, por ejemplo de su clorhidrato, podrán mejorar la tolerancia de este principio activo cuando una administración parenteral.

En esta óptica, las pruebas se han efectuado en la rata durante varios días con una formulación acuosa que contiene 1.065 mg/ml
10 de clorhidrato de dronedarona en presencia de un derivado de ciclodextrina en la ocurrencia de hidroxipropil- β -ciclodextrina. Sin embargo, la administración de tal composición ha mostrado una tolerancia marcada en el sitio de inyección cuando una formulación idéntica, sin embargo exenta de clorhidrato de dronedarona, se revela bien tolerada.

15 La búsqueda de una formulación inyectable de dronedarona, de preferencia bajo forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables tal como su clorhidrato, que sea a la vez suficientemente concentrada para una utilización terapéutica y desprovista de desventajas reportadas precedentemente permanece por consiguiente en un interés
20 incontestable.

O, también hemos descubierto, de manera sorprendente según la invención, que es posible preparar soluciones acuosas de dronedarona, en particular bajo forma de su clorhidrato, a la vez concentradas y provistas de una tolerancia aceptable cuando su administración.

25 De hecho, hemos podido poner en evidencia que los derivados

de β -ciclodextrina, cuando se asocian a un medio de tampón apropiado, son capaces de aumentar la solubilidad de la dronedarona o de sus sales farmacéuticamente aceptables y de prevenir su auto-agregación.

En consecuencia, la invención se refiere a una composición
5 farmacéutica para la administración parenteral que comprende:

- la dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo.
- una solución de tampón fisiológicamente aceptable capaz de mantener el pH de la composición entre 3 y 5.
- 10 • un derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina fisiológicamente aceptable.

En la siguiente descripción como en las reivindicaciones y salvo las indicaciones contrarias, los porcentajes de diferentes
constituyentes que forman las composiciones de la invención, a saber el
15 principio activo, el medio de tampón, el derivado de β -ciclodextrina o todo otro ingrediente complementario, expresan todas las proporciones ponderales a saber de % en peso de la composición final.

La dronedarona, preferentemente bajo forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, clorhidrato, está
20 presente en las composiciones de la invención en razón de 0.01% a 4%, por ejemplo, en razón de 0.1% a 0.8%. Las composiciones preferidas contienen, sin embargo, de 0.4% a 0.8% de dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En general, hemos elegido la solución de tampón entre las
25 soluciones acuosas fisiológicamente aceptables capaces, a la vez, de

disolver el principio activo y mantener el pH de las composiciones entre 3 y 5.

Así, las soluciones de tampón utilizables en el cuadro de la invención pueden ser por ejemplo, las soluciones acuosas que contienen

5 un sistema de tampón elegido entre los siguientes:

- ácido acético/acetato de metal alcalino,
- ácido fumárico/fumarato de metal alcalino,
- ácido succínico/succinato de metal alcalino,
- ácido cítrico/citrato de metal alcalino,
- 10 • ácido tártrico/tartrato de metal alcalino,
- ácido láctico/lactato de metal alcalino,
- ácido maléico/maleato de metal alcalino,
- ácido metanosulfónico/metanosulfonato de metal alcalino,
- fosfato monometálico alcalino,

15 el metal alcalino en cada una de estas sales anteriores siendo, por ejemplo, sodio o potasio.

A manera preferencial, se utiliza como tampón un fosfato monometálico alcalino, por ejemplo, fosfato monosódico o monopotásico. Este tampón es capaz de mantener el pH de la composición a 4.5, pH a
20 partir del cual un aumento de éste provoca una disminución drástica de la solubilidad acuosa de la dronedarona, en particular, su clorhidrato.

En la mayoría de los casos, la fuerza iónica de la solución de tampón se comprenderá entre 0.005 molar y 0.5 molar de preferencia entre 0.01 y 0.2 molar, por ejemplo, de 0.05 a 0.15 molar. Más allá de 0.5
25 molar, la concentración en sales en el medio corre el peligro de perturbar

la estabilidad de las composiciones de la invención y ocasionar una hipertonia de formulaciones cuando a una concentración inferior a 0.005 molar el efecto tampón se vuelve inexistente.

A manera de ejemplo, se pueden citar las soluciones acuosas de tampón 0.05 a 0.15 molar en fosfato monometálico alcalino, por ejemplo, monosódico o monopotásico.

En cuanto a un derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina, lo hemos elegido entre los compuestos de este tipo fisiológicamente aceptable, este derivado siendo generalmente más soluble en el agua que β -ciclodextrina. Esta última se revela, por otra parte, inutilizable en razón de su baja solubilidad acuosa y su toxicidad.

A manera de ejemplo de derivados de β -ciclodextrina utilizables en las composiciones de la invención, se puede citar el derivado de sulfobutil éter de β -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, trimetil- β -ciclodextrina así como sus mezclas. Sin embargo, se prefiere utilizar hidroxipropil- β -ciclodextrina.

En general, el derivado de β -ciclodextrina se incorpora en las composiciones parenterales en razón de 0.5% a 50% de preferencia de 1% a 10%, por ejemplo 5% y de 5 a 20 veces el peso de dronedarona o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de preferencia de 10 a 15 veces este peso y más particularmente de 12 a 13 veces este peso.

Como se indica precedentemente, los derivados de β -ciclodextrina anteriores, cuando se asocian con un tampón apropiado, por ejemplo un tampón de fosfato, en las composiciones de la invención, permiten notablemente aumentar la solubilidad acuosa de la dronedarona o

de sus sales farmacéuticamente aceptables. En el caso, por ejemplo, de clorhidrato de dronedarona, la solubilidad puede aumentarse en estas condiciones hasta aproximadamente 6.5 mg/ml en presencia de un tampón de fosfato 100 mmolar y de 5% de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

5 Por otro lado, estos derivados de β -ciclodextrina, en particular hidroxipropil- β -ciclodextrina, se revelan aptos para prevenir la auto-asociación de moléculas de dronedarona o de sus sales farmacéuticamente aceptables, por formación de un complejo de encapsulación de principio activo. Este complejo de encapsulación molecular se revela entonces
10 capaz de atravesar la membrana celular manteniéndola intacta y, por consiguiente, remediar los problemas de intolerancia local puestos en evidencia con las composiciones que contienen ya sea un tampón apropiado o un derivado de β -ciclodextrina.

Si es necesario, las composiciones de la invención pueden
15 comprender uno o varios ingredientes complementarios notablemente un agente conservador o protector tal como un bactericida o un compuesto que permite mantener isotonicidad de la composición tal como manitol.

Las composiciones de la invención así formadas, se caracterizan por una estabilidad importante que permite a la vez
20 conservarlas de manera durable y utilizarlas eficazmente para una administración por inyección.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden obtenerse de manera clásica al calentar a una temperatura de 50°C a 60°C, de preferencia a 55°C, un medio acuoso formado del sistema de
25 tampón apropiado, de derivado soluble de β -ciclodextrina y de eventuales

excipientes complementarios introduciendo además, a esta temperatura, el principio activo.

Las características y ventajas de las composiciones según la invención aparecerán a la luz de la siguiente descripción a partir de las composiciones proporcionadas a manera de ejemplos.

I. Tolerancia local en el animal

Las pruebas se han practicado a fin de evaluar la tolerancia local de diferentes composiciones acuosas que contienen el clorhidrato de dronedarona o únicamente el vehículo que corresponde a manera de placebo.

Para este efecto, se han administrado diariamente, por vía intravenosa en lotes de 5 ratas macho durante 5 horas, una dosis de una de las composiciones acuosas anteriores. Se ha practicado la inyección en la vena caudal, de preferencia, en zona distal, después en zona mediana y finalmente en zona próxima.

Se sacrificaron entonces a los animales el octavo día y se han tomado las colas en vista de un examen microscópico eventual.

Se han obtenido los siguientes resultados:

a) Composiciones de 0.1% de dronedarona base

- Dosis administrada: 5 ml/kg o 5 mg/kg/día
- Composiciones probadas

INGREDIENTES	COMPOSICIÓN (en mg)					
	A	B	C	D	E	F
5 Clorhidrato de dronedarona (que corresponde a 1 mg de dronedarona base)	1.065	-	1.065	-	1.065	-
Hidroxiopropil-β-ciclodextrina	50	50	50	50	-	-
10 Fosfato monosódico anhidro	12	12	-	-	12	12
Manitol de apirogen	8	8	45	45	20	20

15 Estos ingredientes se agregan a la cantidad suficiente de agua para obtener un volumen de 1 ml.

Las composiciones A, B, E y F tienen un pH de 4.5 y las composiciones C y D, un pH comprendido entre 4, 5 y 6.5.

1) Composición A (o composición que contiene un derivado de β-ciclodextrina y un tampón de fosfato)

20 Ninguna señal clínica local se ha observado.

La tolerancia local de esta formulación puede considerarse como muy buena.

2) Composiciones B, D y F (o composiciones placebo)

Ninguna señal clínica local se ha registrado.

25 3) Composición C (o composición que contiene un derivado de

β-ciclodextrina pero no tampón de fosfato)

Después de una sola inyección, la cola de todos los animales ha presentado machas rojas locales y ha sido de consistencia dura. A partir de la segunda inyección, las siguientes se revelan dolorosas y se han efectuado en el segmento medio después de la próxima (base) de la cola.

Tomando en cuenta el estado de la cola, ya no fue posible realizar enseguida las inyecciones. Así, 2 animales no han podido recibir más que 3 inyecciones, 2 no han recibido más que 4 mientras que uno solo ha podido tratarse durante los 5 días. El quinto día, las colas de 4 animales aparecen negras (probable necrosis).

La intolerancia local de esta composición se considera como severa.

4) Composición E (o composición que contiene un tampón de fosfato pero no un derivado de β-ciclodextrina)

Después de 1 ó 3 inyecciones, la cola de los animales ha presentado manchas rojas locales sobre toda la longitud. El cuarto día, 2 animales han recibido la inyección en el segmento mediano (y no más en el distal). El quinto día, las dificultades técnicas debido al mal estado de las colas han impedido el tratamiento de 4 animales y la cola de todos los animales siendo de consistencia dura.

La intolerancia local de esta formulación se considera como marcada.

En conclusión, el ensamble de estos resultados muestra claramente que entre las composiciones que contienen el clorhidrato de

29

dronedarona, solo la formulación que se hace llamar a la vez tampón como un derivado de β -ciclodextrina ha mostrado una tolerancia local satisfactoria.

b) Composiciones a 0.4% de dronedarona base

- 5
- Dosis administrada: 2 ml/kg o 2 mg/kg/día
 - Composiciones probadas

10

INGREDIENTES	COMPOSICIÓN (en mg)			
	G	H	I	J
Clorhidrato de dronedarona (que corresponde a 4 mg de dronedarona base)	4,260	-	4.260	-
15 Hidroxipropil- β -ciclodextrina	50	50	-	-
Mezcla de derivados metilados de β -ciclodextrina	-	-	50	50
20 Fosfato monosódico anhidro	12	12	12	-12
Manitol de apirogen	8	8	8	8

Estos ingredientes se agregan a la cantidad suficiente de agua para obtener un volumen de 1 ml.

25

Las cuatro composiciones tienen un pH de 4.5.

1) Composiciones G e I (o composiciones que contienen un derivado de β -ciclodextrina y un tampón de fosfato)

Ninguna señal clínica local se ha observado.

2) Composición H y J (o composición placebo)

5 Ninguna señal clínica local se ha registrado.

La tolerancia local de estas formulaciones puede considerarse como muy buena y equivalente.

Estos resultados muestran una nueva tolerancia local excelente de las composiciones que contienen el clorhidrato de dronedarona cuando incluyen a la vez un tampón apropiado y un derivado de β -ciclodextrina.

II. Tolerancia local en el hombre

Las pruebas comparativas se han efectuado a fin de evaluar la tolerancia local de dos formulaciones de clorhidrato de dronedarona, una conteniendo un tampón de fosfato pero no un derivado de β -ciclodextrina en la ocurrencia de la Composición E, y la otra incluyendo dos compuestos a saber:

INGREDIENTES	COMPOSICIÓN K (en mg)
20 Clorhidrato de dronedarona (que corresponde a 4 mg de dronedarona base)	4.26
Manitol de apirogen	8.0
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	50.0
25 Fosfato monosódico dihidratado	15.6

Estos ingredientes se agregan a la cantidad suficiente de agua para obtener un volumen de 1 ml.

A) En una primer serie de pruebas, se han utilizado 28 sujetos sanos de sexo masculino repartidos en 7 grupos de 4 sujetos:

- 5 • 3 sujetos de cada grupo han recibido; a partir de la Composición E administrada por perfusión en la vena antecubital, una dosis de clorhidrato de dronedarona que corresponde a 5, 10, 20 o 40 mg de dronedarona base y que, en 30 minutos o una dosis de clorhidrato de
- 10 dronedarona que corresponde a 40, 60 u 80 mg de dronedarona base y que, en 60 minutos, 1 sujeto por grupo habiendo recibido el placebo igualmente por perfusión.

Esta composición E se ha utilizado después de la dilución en una solución de 5% de dextrosa a manera de obtener para cada una de las

15 pruebas, una concentración de principio activo de 0.333 mg/ml. Por consiguiente, el volumen de perfusión y la velocidad de administración por minuto ha cambiado para cada dosis probada.

Enseguida de esas perfusiones, 2 sujetos que han recibido su dosis en 30 minutos han presentado una flebitis que ha desaparecido

20 dejarse persistir un endurecimiento de la vena siempre presente después de 8 horas.

Ninguno de los sujetos que ha recibido el placebo ha manifestado reacción en el sitio de perfusión.

B) En una segunda serie de pruebas, se han utilizado 32

25 sujetos sanos de sexo masculino repartidos en 5 grupos.

- 3 sujetos de 2 grupos han recibido, a partir de la Composición K administrada por perfusión en la vena antecubital, una dosis de clorhidrato de dronedarona que corresponde a 10 o 20 mg de dronedarona base y que, en 5 30 minutos, 1 sujeto por grupo habiendo recibido el placebo igualmente por perfusión.
- 6 sujetos de 3 grupos han recibido, a partir de la Composición K administrada por perfusión en la vena antecubital, una dosis de clorhidrato de dronedarona que 10 corresponde a 40, 60 u 80 mg de dronedarona base y que, en 30 minutos, 2 sujetos por grupo habiendo recibido el placebo igualmente por perfusión.

Esta Composición K se ha utilizado después de la dilución en una solución de 5% de dextrosa. Por otro lado, se ha fijado el volumen de 15 perfusión a 120 ml y la velocidad de administración a 4 ml/minuto.

Por consiguiente, la concentración en clorhidrato de dronedarona a aumentando en el líquido de perfusión según la dosis de principio activo a administrar pasando de 0.083 mg/ml para una dosis de 10 mg a 0.666 mg/ml para una dosis de 80 mg.

20 Enseguida de estas perfusiones, la tolerancia local parece mejorar con la Composición E aunque ninguna flebitis ni vena se ha registrado para cada una de las dosis probadas.

Comparativamente a la Composición E, los resultados registrados con la Composición K son particularmente remarcables a las 25 dosis de 40, 60 y 80 mg ya que la duración de perfusión ha sido demasiado

corta (30 minutos en lugar de 60 minutos para la Composición E) y la concentración de líquido de perfusión administrado más elevada.

En efecto, a la dosis de 80 mg, la concentración de clorhidrato de dronedarona en la Composición K de perfusión fue de 0.666 mg/ml en lugar de 0.333 mg/ml el caso de la Composición E.

Estos resultados confirman, en el ser humano, la muy buena tolerancia de composiciones que contienen clorhidrato de dronedarona, un tampón apropiado y un derivado de β -ciclodextrina con respecto a las composiciones análogas desprovistas de un tampón.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

Composición inyectable de clorhidrato de dronedarona

Se prepara una composición farmacéutica inyectable que responde a la siguiente formulación:

- | | | |
|----|--|-------------------------------|
| 15 | Clorhidrato de dronedarona (que corresponde a | |
| | 4 mg de dronedarona base) | 4.26 mg |
| | Hidroxipropil- β -ciclodextrina | 50.00 mg |
| | Fosfato monosódico dihidratado | 15.60 mg |
| | Manitol | 8.00 mg |
| 20 | Agua | cantidad suficiente para 1 ml |
| | (para preparación inyectable) | |
| | por aplicación del procedimiento descrito abajo. | |

Se solubilizan 50 mg de hidroxipropil- β -ciclodextrina, 15.6 mg de fosfato monosódico dihidratado en 8 mg de manitol en 75% del agua para la preparación inyectable total. Se calienta a 55°C la solución

obtenida después, bajo agitación magnética, se introducen 4.26 mg de clorhidrato de dronedarona. Se prosigue la agitación magnética durante 30 minutos, después se completa la solución hasta 100% del volumen final con agua para preparación inyectable. Se filtra la solución de clorhidrato de dronedarona sobre membrana de porosidad de 0.22 mm y se verifica la nitidez de esta solución, el pH y osmolalidad.

Se han obtenido los siguientes resultados:

Turbidez: 1.1 NTU (unidad de turbidez nefelométrica)

pH: 4.5

10 Osmolalidad: 311 mosmol./kg

La solución así obtenida es nítida e isotónica. Puede llevarse en autoclave a 121°C durante 35 minutos. Es estable durante 6 meses a 5°C, 25°C y 40°C y diluible en solución en 5% de glucosa y 0.9% de cloruro de sodio-

15 **EJEMPLOS 2 a 4**

Siguiendo el mismo método que en el Ejemplo 1, se han preparado las siguientes composiciones:

Ej.2 Clorhidrato de dronedarona (que corresponde a

4 mg de dronedarona base) 4.26 mg

20 Hidroxipropil-β-ciclodextrina 50.00 mg

Fosfato monosódico anhidro 12.00 mg

Manitol 8.00 mg

Agua cantidad suficiente para 1 ml

(para preparación inyectable)

25 Ej.3 Clorhidrato de dronedarona (que corresponde a

	1 mg de dronedarona base)	1.065 mg
	Hidroxipropil-β-ciclodextrina	50.00 mg
	Fosfato monosódico anhidro	12.00 mg
	Manitol	8.00 mg
5	Agua	cantidad suficiente para 1 ml

(para preparación inyectable)

Ej.4	Clorhidrato de dronedarona (que corresponde a	
	4 mg de dronedarona base)	4.26 mg
	Mezclas de derivados de	
10	Metilos de β-ciclodextrina	50.00 mg
	Manitol	8.00 mg
	Agua	cantidad suficiente para 1 ml

(para preparación inyectable)

EJEMPLO 5

15 **Unidad de dosis para administración inyectable de clorhidrato de dronedarona**

Se esteriliza en autoclave a 121°C durante 35 minutos, una ampolleta de vidrio de un volumen total de 3 ml que contiene 1 ml de una composición de clorhidrato de dronedarona tal como se prepara en el

20 **Ejemplo 1.**

Se sella entonces la ampolleta bajo asepsia a manera de constituir una unidad de dosis que contiene 4.26 mg de clorhidrato de dronedarona equivalente a 0.4% de dronedarona base.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para administración parenteral, caracterizada porque comprende:

- la dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo,
- una solución de tampón fisiológicamente aceptable capaz de mantener el pH de la composición entre 3 y 5,
- un derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina fisiológicamente aceptable.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene de 0.01% a 4% de principio activo.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada porque contiene de 0.4 a 0.8% de principio activo.

4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la solución de tampón es una solución acuosa que contiene un sistema de tampón elegido entre los siguientes:

- ácido acético/acetato de metal alcalino
- ácido fumárico/fumarato de metal alcalino
- ácido succínico/succinato de metal alcalino
- ácido cítrico/citrato de metal alcalino
- ácido tártrico/tartrato de metal alcalino
- ácido láctico/lactato de metal alcalino
- ácido maléico/maleato de metal alcalino
- ácido metanosulfónico/metanosulfonato de metal alcalino

- fosfato monometálico alcalino

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada porque el sistema de tampón es un fosfato monometálico alcalino.

5 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada porque la solución de tampón de fosfato monometálico alcalino mantiene el pH a 4.5.

7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la fuerza iónica de la solución
10 de tampón se comprende entre 0.005 molar y 0.5 molar.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque la fuerza iónica de la solución de tampón se comprende entre 0.01 molar y 0.2 molar.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 7 u 8,
15 caracterizada porque la fuerza iónica de la solución de tampón se comprende entre 0.05 y 0.15 molar.

10. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la solución de tampón es una solución acuosa 0.05 a 0.15 molar en fosfato monometálico alcalino.

20 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, 5, 6 ó 10, caracterizada porque el metal alcalino es sodio o potasio.

12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque el derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina se elige entre hidroxipropil- β -ciclodextrina, el derivado de
25 sulfobutil éter de β -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, trimetil- β -

ciclodextrina así como sus mezclas.

13. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina es hidroxipropil- β -ciclodextrina.

5 14. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina está presente en razón de 0.5 a 50%.

15. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque el derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina está presente en razón de 5 a 20 veces el peso de
10 dronedarona o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, caracterizada porque el derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina está presente en razón de 12 a 13 veces el peso de dronedarona o de una de
15 sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizada porque contiene por otro lado un agente conservador o protector.

18. Composición farmacéutica según cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 17, caracterizada porque contiene por otro lado un compuesto que permite mantener la isotonicidad.

19. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque el principio activo es clorhidrato de dronedarona.

RESUMEN

La invención tiene por objeto una composición farmacéutica para administración parenteral, caracterizada porque comprende: la dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como
5 principio activo; una solución de tampón fisiológicamente aceptable capaz de mantener el pH de la composición entre 3 y 5, un derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina fisiológicamente aceptable.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Luz Clemencia de Páez
Apoderada

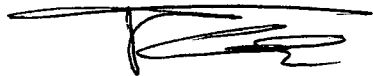
Oficio N°: 15034

ASUNTO:	Radicación PCT N°	10-154615
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	440
	Folios	008

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

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

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



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

23 SET. 2011

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

202021

