

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

1 OPOSICION 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: 04.044.562 Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. Apoderado: Carlos R. Olarte Título de la nueva creación o denominación del signo: "FORMULACIONES DE ACITROMICINA DIRECTAMENTE COMPRESIBLES" Gaceta: 543 de 01-09-2004, Página 382. Número de Publicación: 229		
3 OPOSICION PRESENTADA POR:		
OPOSITOR	Nombre: Lafranco S.A. Dirección: Carrera 1 No. 48-84 Teléfono: (092) 448.30.51 Fax: Domicilio: Cali - Valle	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890 301 463 -8
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: 621.26.31 E-mail: info@reyes-abogados.com Fax: 621.25.42 Domicilio: Bogotá, D.C.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquén TP 44655
4 FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION: Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial), 16 (una invención se considera nueva cuando no es obvia, ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica), 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia) y 21 (Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica , de conformidad con el art 16 de la decisión 486 de 2000 , no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial) Justificación: VER ANEXO		
5 Comprobante de pago No. 04-92-337 (Oposición) Fecha 29-11-2004 04-92-346 (Prórroga) Fecha 29-11-2004		

6

Anexos:

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

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR**FIRMA:** **C.C. No. 79.152.473 T.P. No. 44655.**

131

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: EXPEDIENTE 04-044-562

TÍTULO SOLICITADO: "Formulaciones de azitromicina directamente compresibles"

PUBLICACIÓN: Gaceta 543 de 01-09-2004, número de publicación 229

PRIORIDAD: US60/343,480 de Diciembre 21 de 2001

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **LAFRANCOL S.A.**, en desarrollo de lo dispuesto por los artículos 42 y siguientes de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina de Naciones, me permito solicitarle, muy respetuosamente, dar curso a la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **02-044-562**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16, 18 y 21 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **LAFRANCOL S.A.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas carentes de novedad y nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud colombiana **04-044-562** en trámite carece de novedad y nivel inventivo. En primer término es necesario tener en cuenta lo revelado en algunas patentes extranjeras relacionadas con formas cristalinas de Azitromicina, tal como se describe a continuación:

Solicitud Colombiana 04-044-562 equivalente a la PCT WO 03/053416 (3/07/2003)	US 4,474,768 publicada en octubre 2 de 1984	EP 0 298 650 A2 publicada en enero 11 de 1989
Azitromicina no dihidratada seleccionada de las formas B, D, E, F, G, H, J, M, N, O, P, Q y R y sus mezclas	Forma cristalina monohidrato higroscópica de azitromicina.	Forma cristalina dihidrato no higroscópica de azitromicina (Ver ejemplo 1, Pág. 3-4). Forma cristalina monohidrato higroscópica (Ver preparación 1, Pág. 4-5)

Como se puede observar, y luego de una sencilla comparación entre los documentos citados se evidencia que las 13 formas cristalinas de la sustancia **Azitromicina** reveladas en la solicitud en trámite carecen por completo de nivel inventivo si se tiene en cuenta que la US 4.474.768 y la EP 0 298 650 A2, ya revelaban la misma sustancia "**AZITROMICINA**" en las formas cristalinas monohidratada y dihidratada de la misma.

En el mismo sentido, me permito citar la aplicación europea **EP 1 103 558 A2** (que a pesar de haber sido publicada en mayo 30 de 2001, tiene prioridad ES9902620 de noviembre 26 de 1999) en cuya parte descriptiva, más específicamente en la

tabla citada en la página 4, resume los diferentes procesos para la preparación de las formas cristalinas de azitromicina.

En el mismo sentido, me permito resaltar que si bien es cierto, las otras dos anterioridades mencionadas no se refieren exactamente a las formas cristalinas aquí descritas, es evidente que las 13 formas cristalinas pretendidas carecen de nivel inventivo, pues según reiteradas decisiones de ese Despacho, las mismas son simples formas de presentación de materia conocida, excluidas de la posibilidad de obtener patente.

Vale reiterar, frente a la pretensión de obtener protección sobre ciertas formas cristalinas de una sustancia activa, que independientemente del compuesto de que se trate, dichas formas no son más que manifestaciones inherentes a la molécula misma, en este caso conocida en el estado de la técnica, como es AZITROMICINA.

3.2. De igual manera, la solicitud colombiana 04-044-562 en trámite, carece de novedad y nivel inventivo si se tiene en cuenta que la aplicación internacional WO 95/30422 publicada en noviembre 16 de 1995 revela en la página 4, líneas 26 a 28, que la Azitromicina puede ser empleada en formas de sus sales farmacéuticamente aceptables, y también en su forma ANHIDRA así como en forma hidratada.

Adicionalmente, describe que la cantidad de azitromicina contenida en una forma de dosificación preferiblemente es de al menos 1 gramo y puede ser tan alta como 7 gramos o más. La cantidad preferida se encuentra entre 1.5 y 4 gramos, más preferiblemente entre 1.5 y 3 gramos, cuya forma de dosificación puede ser unitaria como en el caso de bolus, o dividida, por ej., constituida por 2 o más unidades (tales como cápsulas o tabletas).

En el caso de las dosis descritas en la WO 95/30422 se podría pensar que son tan altas debido a que se refieren a formas de dosificación de liberación controlada del principio activo Azitromicina, mientras que las dosis reveladas en la solicitud colombiana son mucho menores, las cuales oscilan entre 250 y 600mg y al parecer constituyen formas farmacéuticas de liberación convencional.

No obstante, es importante resaltar que si bien es cierto la aplicación internacional no revela las mismas dosis de la solicitud en trámite, no lo es menos, que la eventual concesión de patente con base en los rangos de dosificación del principio activo "Azitromicina", supondría restringir a los médicos y desarrolladores de medicamentos la posibilidad de proponer y utilizar formulaciones de dicho agente entre 250 y 600mg. La definición de los rangos de dosis presentes en una forma es un paso previo a la formulación, obvio para una persona con medianos conocimientos técnicos en la materia y carente por ello de nivel inventivo.

Ahora bien, para complementar lo anteriormente descrito, me permito mostrar a ese Despacho que según la aprobación de la FDA, la Azitromicina dihidrato (Zithromax® de Pfizer) se presenta en cápsulas de 250mg base (aprobado en noviembre 1 de 1991), en tabletas de 250, 500 y 600mg base (aprobado en julio 18 de 1996, mayo 24 de 2002 y junio 12 de 1996, respectivamente); inyectable de 500mg base/vial (aprobado en enero 30 de 1997) y suspensiones de 100mg base/5ml, 200mg base/5ml y 1g base/packet (aprobado en octubre 19 de 1995 y septiembre 28 de 1994 respectivamente).

Aunque el principio activo se refiere a su forma dihidratada según la FDA, se están revelando las mismas dosis en forma de tabletas que las descritas en la Solicitud colombiana en trámite, hecho que notoriamente demuestra la falta de novedad y de nivel inventivo de la misma; vale la pena recordar que de igual manera, los sólidos pueden existir, de acuerdo con su estructura u ordenamiento interno, en forma cristalina, polimórfica, solvatada o amorfa, sin que ello signifique que nos estemos refiriendo a un compuesto o sustancia química diferente.

Lo anterior puede ser fácilmente comprendido mediante lo expuesto en la figura 1:

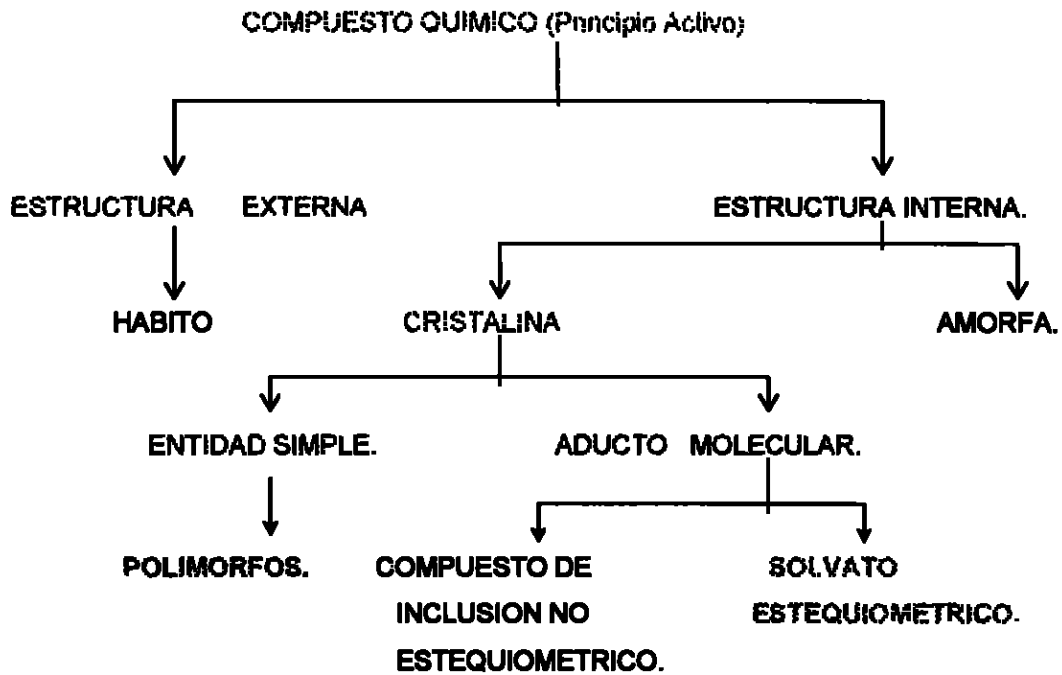


Figura No. 1 Hábitos y modificaciones cristalinas del estado sólido¹

En consecuencia, es de amplio conocimiento que la diferencia entre usar una forma solvatada o una forma anhidra radique en que dichas formas influyen en la velocidad de disolución de un fármaco y ocasionalmente en su solubilidad, dado el grado de solvatación puesto que los solventes y entre ellos el agua, pueden quedar atrapados dentro de la red de un compuesto cristalino, o entrar a formar parte de esta por el proceso mismo de cristalización. A diferencia de los compuestos inorgánicos, los hidratos de los compuestos orgánicos se disuelven más lentamente que sus correspondientes formas anhidras, causando diferencias a niveles sanguíneos.

3.3. En cuanto a la pretensión de proteger una mezcla en seco para formar comprimidos de Azitromicina no dihidratada por compresión directa de dicho principio activo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, me permito anotar que esta, además de carecer de nivel inventivo y de novedad, puede constituir un segundo uso, expresamente excluido de patentabilidad por las normas vigentes..

En efecto, la pretensión de atribuirse exclusiva sobre "la compresión directa de un principio activo", en tanto consiste en un procedimiento notoriamente conocido en

¹ Tomado de "Tecnología Farmacéutica Volumen I". José Luis Vila Jato. Editorial Síntesis S.A., Madrid. Página 45.

la industria farmacéutica, empleado con frecuencia respecto de otros principios activos, riñe con la dispuesto en el artículo 21 de la Decisión 486 de 2000, el cual se refiere a que los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica y que de conformidad con el artículo 16 de la misma, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al comprendido por la patente original.

En el caso particular estaríamos hablando de un procedimiento ampliamente divulgado y usado, que sólo se diferencia por ejemplo, de la patente americana US 5,047,246 de octubre 10 de 1991 que se refiere a una **tableta por compresión directa de Ciclofosfamida**, en que este tipo de procedimiento es usado ahora para la fabricación de un comprimido de azitromicina no dihidratada.

De otro lado, es bien sabido que en el ámbito farmacéutico, la etapa de preformulación generalmente incluye estudios rigurosos para determinar la forma y la composición más adecuada para el principio activo deseado, algunos de los parámetros investigados en forma rutinaria consisten en la determinación de la cantidad de polimorfos presentes, el grado relativo de estabilidad de cada uno, presencia de un estado amorfo, estabilización de las metaestables, rangos de estabilidad térmica, solubilidades, tamaños de partícula, método de preparación de cada forma, efectos de micronización o compresión y la integración con los componentes de la formulación, entre otros.

Por tal razón y en el caso que nos ocupa, resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia, la existencia de distintos procedimientos o métodos para de obtener una comprimido farmacéutico y tal como se mencionó anteriormente, en la industria farmacéutica y en la literatura científica se destacan y son de amplio uso, la compresión directa vía seca y la compresión vía húmeda.

De igual forma el empleo de excipientes farmacéuticos con características especiales permite impartir a la formulación los requisitos necesarios para la producción de una tableta por compresión directa, por tanto el hecho de, es esta ocasión hacer uso de una sustancia como la Azitromicina no dihidratada, no representa un avance sorprendente que demuestre las ventajas frente a lo ya revelado en el estado del arte y que por ende, amerite el patentamiento de la solicitud en cuestión.

3.4. En cuanto a los tamaños de partícula revelados en las reivindicaciones 5 a 8, me permito decir que, cada aplicación farmacéutica exige un tamaño de partícula condicionada por el uso y destino de la misma. Por tanto, si se quiere elaborar tabletas o cápsulas, las materias primas deben tener una forma adecuada- polvo- para ser mezclada con los demás componentes de la formulación y llegar a la forma farmacéutica deseada, cuestión que es obvia para cualquier persona medianamente versada en la materia.

Al respecto me permito hacer notar, sin perjuicio de reconocer que cada solicitud de patente debe examinarse separadamente, que la Superintendencia de Industria y Comercio, en la Decisión contenida en la resolución N° 30887 del 26 de septiembre de 2002, por la cual se niega la patente de invención a la solicitud 98005805 "Tabletas de Oxcarbazepina recubiertas de una película y método para la producción de estas formulaciones", señaló que "no se traduce en ningún avance sobre el estado de la técnica el modificar una propiedad física de un sólido, como es su tamaño de partícula, con el fin de variar su perfil de disolución y determinar la variación de la biodisponibilidad, puesto que este fenómeno es perfectamente conocido y se encuentra al alcance de cualquier persona con mediana formación farmacotécnica"

Continúa la Resolución citada diciendo que "Toda persona medianamente formada en las ciencias químicas sabe que el área superficial efectiva de un fármaco se aumenta enormemente por la reducción de su tamaño de partícula (debido a que la disolución se lleva a cabo en la superficie del soluto), a mayor área, mayor velocidad de disolución. Por lo tanto, es de común conocimiento que el menor tamaño de partícula brinda una mayor área superficial, que aumenta la penetración de solvente en las partículas, incrementando la velocidad de disolución, resultando por supuesto mucho más representativo este hecho para compuestos hidrofóbicos, con muy poca solubilidad en agua, como resulta ser el perfil de solubilidad de Oxcarbazepina" (Subrayado fuera del texto).

Adicionalmente, la Farmacia de Remington² señala que "En la bibliografía existen muchas investigaciones que demuestran la importancia del tamaño de las partículas. Se comprobó que el tiempo de disolución, el tiempo de absorción, la uniformidad de contenido, el color, sabor, textura y estabilidad, dependen en

² Remington Farmacia. Editorial médica panamericana. Buenos Aires. 17ª edición. volumen 2. 1987. pp 1909.

grados variables del tamaño y distribución de las partículas (...)" (Subrayado fuera del texto).

Lo anterior necesariamente lleva a concluir – en tanto se está frente a la misma hipótesis-, que los tamaños de partícula revelados y en consecuencia su biodisponibilidad, corresponde simplemente a un **FENÓMENO QUE ES CONOCIDO, QUE NO TRADUCE NINGÚN AVANCE SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA, Y QUE ES EL RESULTADO DE UN PROCESO RUTINARIO DE PRE-FORMULACIÓN, CONSISTENTE EN REALIZAR LA DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA MÁS ADECUADO PARA LA COMPRESIÓN Y ENSAYOS SOBRE DISOLUCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA OBTENIDA.**

Por lo expuesto respetuosamente llamo la atención sobre el hecho de que la solicitud de la referencia, en todas sus reivindicaciones, no cumple con los requisitos dispuestos en la Decisión 486 de 2000, por tal razón no puede ser objeto de privilegio de patente de invención.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 16, 18 y 21 (Requisitos de Patentabilidad), el artículo 30 (Reivindicaciones) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En Desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de 2 meses para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente a esta solicitud.

VI. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de que el Despacho considere oficiosamente, en particular de las allegadas por el suscrito a los expedientes mencionados en este escrito, las siguientes:

- Copia frontal, apartes de la materia descriptiva y reivindicaciones de la aplicación internacional WO 95/30422 de noviembre 16 de 1995.

VII. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos:

1. Certificados de existencia y representación legal de Lafranco S.A.
2. Poderes para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Las mencionadas en el acápite de pruebas

VIII. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. Lafranco S.A., las recibirá en sus oficinas localizadas en la Carrera 1 N° 46-84 de Cali.

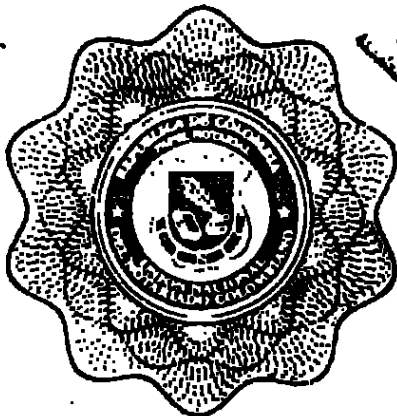
Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P. 44.655 de C.S.J.



1658 B

AA 8567146

140

REPUBLICA DE COLOMBIA

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1 6 5 8

- - MIL SEISCIENTOS CINCUENTA Y OCHO - -

FECHA DE OTORGAMIENTO: CUATRO (4) DE

JULIO - - -

DEL AÑO DOS MIL DOS (2002).

ACTO: - - - - -

1.- PODER ESPECIAL. - - - - -

OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A., con N.º

890.301.463-8 - - - - -

a favor de: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, con C.C.N .

79.152.473 de Usaquén - Bogotá. - - - - -

DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTA D.C.

EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,

DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,

ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ, - - - - -

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) - - - - -

DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA QUE

SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS: - - - - -

COMPARECIO: JUAN MARIA RENDON, mayor de edad,
vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de
ciudadanía número 17.125.100 - - - - -

Expedida en Bogotá - - - - -

Y manifestó: - - - - -

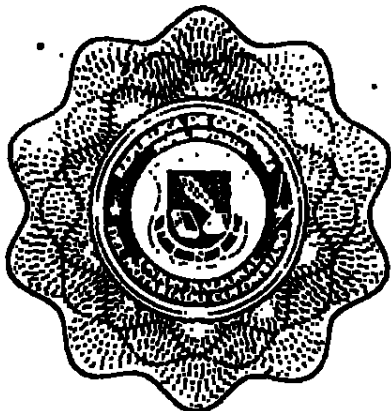
PRIMERO: Que obra en su carácter de Representante
Legal de en nombre y representación de LAFRANCOL
S.A, sociedad comercial organizada y existente
conforme a las leyes colombianas, con domicilio y
sede principal en Cali - Valle, constituida mediante
escritura pública número

Cofe Notario Váltulo del Circulo de
Bogota, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogota D.C. Colombia.

-26-NOV-2004-

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
No. NOTARIO VENTIDOS

De la Notaría
De fecha
Reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali - Valle.-----
SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR , mayor de edad, vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.152.473 de Usaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P.No. 446 55 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C, República de Colombia, con dirección en la carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección los derechos de propiedad industrial y de libre competencia de Lafrancol S.A., a cuyo efecto lo autorizo, par que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las el orden administrativo, contencioso, administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:-----
a.- Obtención, formulación de oberservaciones y oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de licencias de uso de esos derechos.-----
b.- Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos relacionados con estos derechos u otros de diferente naturaleza, acciones y procesos que



1658

AA 8567152

141

promueva Lafrancol S.A., o se
promuevan contra esta y.-----

c.- Para que en todos los asuntos
arriba determinados, tanto en
los términos señalados por los
artículos 42 y complementarios

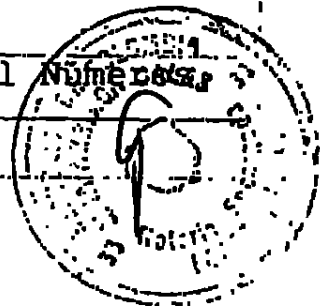
de la decisión 486 de la Comunidad Andina como del
artículo 70 del C.P.C. pueda sustituir este
mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y
ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a
título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir
contratos de cesión y de licencia, inscripción de
prendas, levantamiento de prendas, inscribir
derechos de retención y en general todos los asuntos
que se deban tramitar ante la Superintendencia de
Industria y Comercio.-----

Manifestamos que de la veracidad de las
declaraciones del contenido y autenticidad de los
documentos anexos en éste instrumento público sólo
respondemos los comparecientes.--

HASTA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente
instrumento Público por los comparecientes y
advertidos de la formalidad de su contenido, dentro
del término legal, lo hallaron conforme con sus
intenciones y lo aprobaron en todas sus partes y
firmaron junto con la Suscrita Notaria quien da fe y
lo autoriza. -----

Se utilizaron las hojas de papel Notarial Números
AA 8567146, 8567152.



DERECHOS NOTARIALES: \$ 49.600.00

RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001

JUAN MARIA RENDON

C.C. No. 17.125.100 de Bogotá

LAFRANCOL S.A.

Nit. No. 890.301.463-8

TEL: 622-04-66.

ACEPTO :

Como Notario Venticésimo del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia concuerda con original que se ha presentado Bogotá D.C., Colombia.

26 NOV 2004

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VENTISES

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 29.152.473

TEL: 621-2631

DIANA BEATRIZ LOPEZ
DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

n.c.a.

Es segunda COPIA (FOTOCOPIA)

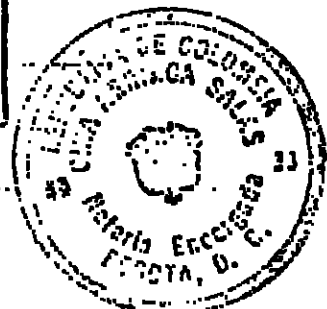
tomada de su original que se expide conforme al

Artículo 79 del Decreto 960 de 1970 en 06

hojas útiles con destino a Jose Luis Reyes Villamizar

Villamizar SEC. 1772/79
05 JUL 2002

Qui Almu



FECHA: LUNES 27 SEPTIEMBRE 2004 12:12:50

REPUBLICA DE COLOMBIA
CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CERTIFICA

NOMBRE: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
DOMICILIO: CALI VALLE
DIRECCION COMERCIAL :-K 1 46 84
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL:-K 1 46 84
CIUDAD: CALI
MATRICULA MERCANTIL NRO. 5233 - 4 FECHA MATRICULA : 02 DE OCTUBRE DE 1958
DIRECCION ELECTRONICA : ech_compras@lafrancol.com y miguelozada@lafranc
AFILIADO

CERTIFICA

NIT : 890301463-8

CERTIFICA

SE POR ESCRITURA NRO. 1434 DEL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1958 NOTARIA CUARTA DE CALI
, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTUBRE DE 1958 BAJO EL NRO. 18319 DEL
LIBRO IX , SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
S.A.

CERTIFICA

REFORMAS
DOCUMENTO

FECHA.DOC ORIGEN

E.P. 1104	30/06/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 2309	26/12/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 1725	24/07/1962	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 1824	31/07/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 2422	25/10/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 1720	16/09/1964	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 101	31/01/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 552	21/03/1968	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 1956	30/05/1973	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 5579	12/11/1973	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 4406	30/09/1974	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 192	03/02/1978	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 3479	07/09/1979	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 4274	12/12/1984	NOTARIA NOVENA DE CALI
E.P. 1155	21/05/1985	NOTARIA SEPTIMA DE CALI
E.P. 1553	20/06/1986	NOTARIA SEPTIMA DE CALI
E.P. 1458	09/06/1987	NOTARIA SEPTIMA DE CALI
E.P. 7222	14/12/1988	NOTARIA TERCERA DE CALI
E.P. 4530	04/09/1989	NOTARIA TERCERA DE CALI
E.P. 3865	02/08/1990	NOTARIA TERCERA DE CALI
E.P. 8305	13/12/1995	NOTARIA TERCERA DE CALI
E.P. 4559	16/11/1999	NOTARIA TERCERA DE CALI

FECHA.INS NRO.INS LIBRO

07/07/1959	19467	
29/12/1959	20089	
26/07/1962	24528	
14/08/1963	26360	
28/10/1963	26717	
22/09/1964	28406	
01/02/1966	31039	
01/04/1968	35711	
16/01/1973	2975	IX
13/06/1973	4337	IX
28/11/1973	5994	IX
28/11/1973	5995	IX
28/11/1974	10887	IX
14/02/1978	25355	IX
19/09/1979	34204	IX
19/12/1984	73088	IX
03/06/1985	76917	IX
08/07/1986	85997	IX
24/12/1987	3508	IX
19/12/1988	13847	IX
07/09/1989	21508	IX
13/08/1990	31708	IX
23/01/1996	557	IX
26/11/1999	7911	IX

CERTIFICA

VIGENCIA: 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

CERTIFICA

OBJETO SOCIAL. SE OCUPA EN: A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS Y FISIOLOGICOS, REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACION DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACION, IMPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACION DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAICES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAICES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD; DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

CERTIFICA

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION: 1) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2) JUNTA DIRECTIVA; 3) GERENCIA GENERAL. TAMBIEN TENDRA UN REVISOR FISCAL.

ADMINISTRACION: LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DE UN GERENTE, DESIGNADO POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS.

PARAGRAFO PRIMERO. SUPLENTES: EL GERENTE TENDRA TRES SUPLENTES, PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO QUE LO REEMPLAZARAN EN LOS CASOS DE FALTA TEMPORAL Y EN LAS ABSOLUTAS, MIENTRAS SE PROVEE EL CARGO.

PARAGRAFO SEGUNDO. FALTA ABSOLUTA: ENTIENDESE POR FALTA ABSOLUTA DEL GERENTE, SU MUERTE, SU RENUNCIA ACEPTADA, SU SEPARACION DEL PUESTO SIN LICENCIA Y POR MAS DE TREINTA (30) DIAS.

PARAGRAFO: EL TERCER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL ESTARA LIMITADO EN SUS FUNCIONES A: COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE. COLOMBIANA (\$700.000.000.00), CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO. SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA). EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE. COLOMBIANA (\$700.000.000.00), CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTIAS NECESARIOS.

FUNCIONES DEL GERENTE: A) ... B) EJECUTAR Y HACER CUMPLIR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZON SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICIA, ADUANALES, POSTALES, ETC. G) LLEVAR A CABO LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA. H) TENDRA LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRA CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS.

EN EL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, EL GERENTE PUEDE: 1.- COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GENERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. 2.- ENAJENAR A CUALQUIER TITULO Y COMPRAR BIENES MUEBLES, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRA Y VENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS), EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS O SOCIEDADES CIVILES Y COMERCIALES CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y SU CUANTIA, CON AMPLIAS FACULTADES QUE EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS, Y GARANTIAS NECESARIAS. CONTRATAR PRESTAMOS CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTIA, CELEBRAR EL CONTRATO COMERCIAL DE MUTUO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y COMPROMISOS RESPECTIVOS. HACER DEPOSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARES, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASI COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS, PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC.

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARZO DE 2002
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 09 DE SEPTIEMBRE DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX

FUE(RON) NOMBRADO(S):

GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE
ROBERTO M. VENTURA CRISPINO
C.C.9086003

PRESIDENTE
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

VICEPRESIDENTE
BERTO S. VENTURA-PAULY
C.C.16697614

TERCER SUPLENTE DEL GERENTE
CARLOS ANTONIO ESPINOSA PEREZ
C.C.16684716

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARZO DE 2002
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 09 DE SEPTIEMBRE DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX

FUE(RON) _NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

SEGUNDO RENGLON
ROSA VICTORIA VENTURA DE VISBAL
C.C.38992048

TERCER RENGLON
CARLOS ANTONIO ESPINOSA PEREZ
C.C.16684716

SUPLENTES

PRIMER RENGLON

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

SEGUNDO RENGLO
ROBERTO M. VENTURA CRISPINO
C.C.9086003

TERCER RENGLO
ROBERTO S. VENTURA-PAULY
C.C.16697614

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARZO DE 2002
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 09 DE SEPTIEMBRE DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL
ALFREDO LOPEZ & CIA. LIMITADA
NIT.800026893

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 30 DE AGOSTO DE 2002
ORIGEN: ALFREDO LOPEZ & CIA LTDA
INSCRIPCION: 09 DE SEPTIEMBRE DE 2002 No. 14678 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL PRINCIPAL
ALFREDO LOPEZ CAMPO
C.C.8241912

REVISOR FISCAL SUPLENTE
YAMILEC OSPINA MORALES
C.C.31996911

CERTIFICA

CAPITAL AUTORIZADO: \$1,500,000,000
NUMERO DE ACCIONES: 150,000,000
VALOR NOMINAL: \$10
CAPITAL SUSCRITO: \$903,756,830
NUMERO DE ACCIONES: 90,375,683
VALOR NOMINAL: \$10
CAPITAL PAGADO: \$903,756,830
NUMERO DE ACCIONES: 90,375,683
VALOR NOMINAL: \$10

CERTIFICA

QUE EL 03 DE MAYO DE 2004 BAJO LOS NROS. 4859, 4860 Y 4861 DEL LIBRO IX, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO UN DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA ABRIL 30 DE 2004 RELATIVO A LA DECLARACION DE UN GRUPO EMPRESARIAL, EN EL CUAL CONSTA:

CONTROLANTE: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: A) LA FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACION DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACION, IMPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACION DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PUEDE LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAICES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAICES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD, DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

DE ACUERDO CON EL NUMERAL 3, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 QUE SE TRANSCRIBE: CUANDO LA MATRIZ, DIRECTAMENTE O POR INTERMEDIO O CON EL CONCURSO DE LAS SUBORDINADAS, EN RAZON DE UN ACTO O NEGOCIO CON LA SOCIEDAD CONTROLADA O CON SUS SOCIOS, EJERZA INFLUENCIA DOMINANTE EN LAS DECISIONES DE LOS ORGANOS DE ADMINISTRACION DE LA SOCIEDAD.

SUBORDINADA: LABORATORIOS PAULY PHARMACEUTICAL S.A.

NIT. 800.097.402-6

DOMICILIO: CALI

ACTIVIDAD PRINCIPAL: DISTRIBUCION Y COMERCIALIZACION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS DE USO HUMANO.

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 3, ARTICULO 27 DE LA LEY 222.

SUBORDINADA: AMERICAN GENERICS S.A.

NIT. 800.223.214-9

DOMICILIO: CALI

ACTIVIDAD PRINCIPAL: DISTRIBUCION Y COMERCIALIZACION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS DE USO HUMANO.

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 3, ARTICULO 27 DE LA LEY 222.

SUBORDINADA: LAFRANCOL INTERNACIONAL S.A.

NIT. 815.003.912-2

DOMICILIO: ZONA FRANCA DEL PACIFICO BODEGA 6 PISO 2 KM 6 VIA YUMBO AEROPUERTO PALMIRA

ACTIVIDAD PRINCIPAL: REALIZACION DE ACTIVIDADES DESDE LA ZONA FRANCA, LAS CUALES CONSISTEN EN LA PRESTACION DE TODO TIPO DE SERVICIOS ASI COMO DISTRIBUIR, VENDER, COMPRAR, IMPORTAR, EXPORTAR Y ALMACENAR TODO TIPO DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTOS TERMINADOS Y SEMITERMINADOS RELACIONADOS CON LA INDUSTRIA DE ALIMENTOS, COSMETICA Y FARMACEUTICA.

PRESUPUESTO DE CONTROL: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. POSEE EL 40% Y LABORATORIOS PAULY PHARMACEUTICAL S.A. POSEE EL 40% Y AMERICAN GENERICS S.A. POSEE EL 19.97%.

SUBORDINADA: LAFRANCOL PERU S.A.

REGISTRO UNICO DE CONTRIBUYENTE 20504784089

DOMICILIO: AVENIDA JAVIER PRADO OESTE 829 MAGDALENA, LIMA 17

ACTIVIDAD PRINCIPAL: DISTRIBUCION Y COMERCIALIZACION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS DE USO HUMANO.

PRESUPUESTO DE CONTROL: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. POSEE EL 93.0%.

SUBORDINADA: LAFRANCOL (USA) CORP.

NUMERO DE DOCUMENTO: P 00000090126

DOMICILIO: 2121 PONCE DE LEON BLVD. STE 240 CORAL GABLES FL 33134

ACTIVIDAD PRINCIPAL: DISTRIBUCION Y COMERCIALIZACION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS DE USO HUMANO.

HUMANO.

PRESUPUESTO DE CONTROL: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL POSEE EL 65.25%.

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.5234-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL UBICADO EN: -K 1 46 84 DE CALI
RENOVO : POR EL AÑO 2004

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.369809-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A UBICADO EN: CRA. 1 NRO. 46A 70 DE CALI
FECHA MATRICULA : 29 DE ABRIL DE 1994
RENOVO : POR EL AÑO 2004

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.369810-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A UBICADO EN: -K 1 46 32 DE CALI
FECHA MATRICULA : 29 DE ABRIL DE 1994
RENOVO : POR EL AÑO 2004

CERTIFICA

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 25 DE MARZO DE 2004

CERTIFICA

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO.

LOS ACTOS Y DOCUMENTOS REGISTRADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE SU PUBLICACION EN EL BOLETIN NOTICIAS DE INSCRIPCIONES, SIEMPRE Y CUANDO DENTRO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

DADO EN CALI A LOS 27 DIAS DEL MES DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2004 HORA: 12:11:50

EL SECRETARIO




Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. - Colombia

26 NOV 2004

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

(51) International Patent Classification 6 : A61K 31/71, 9/00, 9/20, 9/28	A1	(11) International Publication Number: WO 95/30422 (43) International Publication Date: 16 November 1995 (16.11.95)
(21) International Application Number: PCT/IB95/00264 (22) International Filing Date: 13 April 1995 (13.04.95) (30) Priority Data: 08/239,094 6 May 1994 (06.05.94) US (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 08/239,094 (CIP) Filed on 6 May 1994 (06.05.94) (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): CURATOLO, William, J. [US/US]; 18 Patrick Place, Niantic, CT 06357 (US). FRIED- MAN, Hylar, L. [US/US]; P.O. Box 1623, Brattleboro, VT 05301 (US). KORSMEYER, Richard, W. [US/US]; 51 Still Lane, Old Lyme, CT 06371 (US). LE MOTT, Steven, R. [US/US]; 38 Charter Oak Drive, East Lyme, CT 06333 (US). (74) Agents: SPISGEL, Allen, J. et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).	(81) Designated States: AU, BG, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.	
(54) Title: CONTROLLED-RELEASE DOSAGE FORMS OF AZITHROMYCIN (57) Abstract A controlled-release dosage form of azithromycin having an improved side effect profile; a process for preparing the dosage form; and a method of treating a microbial infection, comprising administering azithromycin in such a controlled-release dosage form to a mammal, including a human patient, in need of such treatment.		

enough to provide therapeutic efficacy, that is, a therapeutically sufficient amount of azithromycin should be delivered from the dosage form before the dosage form is excreted with the feces.

For example, FIGURE 1 displays hypothetical release profiles 3 and 4 for a dosage form which is within the scope of the invention. The thick bolded stair-step profile 1 in fact defines the release profile of the temporal criteria. Profile 2 represents a hypothetical release profile outside the scope of the invention.

It is noted that, although the temporal and weight criteria define a release profile extending for as long as 6 hours, a dosage form according to the invention can release substantially all of its azithromycin well before 6 hours, so long as it otherwise fits within the defined rates. Dosage forms according to the invention which contain relatively low amounts of azithromycin (e.g., less than 1000mg) may well release substantially all their azithromycin within a few hours.

The term "ingestion" as used herein is essentially synonymous with "swallowing".

The invention is particularly useful for administering relatively large amounts of azithromycin to a patient. The amount of azithromycin contained within the dosage form is preferably at least 1 gram, and can be as high as 7 grams or more. The amount contained in the dosage form is preferably 1.5 to 4 grams, most preferably 1.5 to 3 grams. The dosage form can be unitary as in the case of a bolus, or divided e.g., constituted by two or more units (such as capsules or tablets) which are taken at or about the same time.

Azithromycin can be employed in the dosage forms of this invention in the form of its pharmaceutically acceptable salts, and also in anhydrous as well as hydrated forms. All such forms are within the scope of this invention. The azithromycin employed is preferably the dihydrate, disclosed for example in published European Patent Application 0 298 650 A2. Reference to "azithromycin" in terms of therapeutic amounts or in release rates in the claims is to active azithromycin, i.e., the non-salt, non-hydrated macrolide molecule having a molecular weight of 749.

The dosage forms which constitute the subject matter of the invention are, as mentioned, controlled release formulations.

146

Table 13-1. Example 13A satisfies the *in vitro* release criteria and is a sustained release embodiment of the invention.

TABLE 13-1

5

<i>In Vitro</i> Sustained Release Dissolution Criteria		Q _{0.25} ≤ 200	Q ₁ ≤ 800	Q ₂ ≤ 1,000	Q ₄ ≤ 1,800	Q ₆ ≤ 2,000	
Example	Solids Coating (%)	Q _{0.25} mgA	Q ₁ mgA	Q ₂ mgA	Q ₄ mgA	Q ₆ mgA	Initial Dose Tested mgAm
13A	23.1	-----	-----	180	-----	238	250 mgA Capsule

Example 14

This example illustrates a process for making sustained release azithromycin hydrophilic matrix tablets which release azithromycin at different rates depending on their composition. The process comprised (1) blending all components except for magnesium stearate; (2) screening and reblending the same components; (3) adding and blending magnesium stearate; and (4) compressing the final blend into tablets.

In batch sizes of 150 grams, azithromycin was shaken for about 15 minutes in a suitably large jar with all other components except magnesium stearate using a Turbula shaker system (Basel, Switzerland). Next, the blend was passed through a 40 mesh sieve and shaken again for ten minutes. Then, magnesium stearate was added and the blend was shaken for five minutes. Using a Manesty type F press (Manesty Machines, Liverpool, England) , the final blend was compressed into tablets using either 13/32 inch standard round concave (SRC) punches for Examples 14A through 14I or 3/4 inch standard round flat faced punches for Examples 14J and 14K. A summary of compositions of Examples 14A through 14K is shown in Table 14-1.

25

TABLE 14-1
Sustained Release Hydrophilic Matrix Tablet Compositions

Example	% Azithromycin Compound	% Lactose	% HPMC¹	% PVP²	% Microcrystalline Cellulose³	% Magnesium Stearate
14A	54	18	30	---	---	1
14B	54	20	25	---	---	1
14C	54	24.5	20	---	---	1.5
14D	54	29.5	15	---	---	1.5
14E	54	34.5	10	---	---	1.5
14F	70	---	28.5	---	---	1.5
14G	70	---	15	13.5	---	1.5
14H	70	---	20	8.5	---	1.5
14I	70	---	15	---	13.5	1.5
14J	70	---	15	13.5	---	1.5
14K	70	---	15	---	13.5	1.5

- 5 ¹ HPMC means hydroxypropyl methylcellulose. All Examples used Dow Methocel K4M-CR (Dow Chemical, Midland, MI)
- ² PVP means polyvinylpyrrolidone. Kollidon 17 (BASF Corp., Parsippany NJ)
- ³ Microcrystalline Cellulose that was used was Avicel[®] PH-102 (FMC Corp.)

10 Finished sustained release tablets were tested using the *in vitro* sustained release dosage test procedure and the results are presented in Table 14-2. Examples 14A through 14K satisfy the dissolution criteria and are sustained release embodiments of this invention.

147

TABLE 14-2
Sustained Release Hydrophilic Matrix Tablet Compositions

<i>In Vitro</i> Sustained Release Dissolution Criteria		$Q_{0.25}$ ≤ 200	Q_1 ≤ 500	Q_2 $\leq 1,000$	Q_4 $\leq 1,500$	Q_6 $\leq 2,000$	
Example		$Q_{0.25}$ (mgA)	Q_1 (mgA)	Q_2 (mgA)	Q_4 (mgA)	Q_6 (mgA)	Initial Dose Tested
8A		----	37	----	69	85	Tablet 250mgAm
8B		----	42	----	92	111	Tablet 250mgAm
8C		----	----	69	105	124	Tablet 250mgAm
8D		----	----	113	158	200	Tablet 250 mgAm
8E		----	148	178	236	249	Tablet 250 mgAm
8F		----	----	52	----	84	Tablet 250 mgAm
8G		----	----	51	----	91	Tablet 250 mgAm
8H		----	----	167	218	233	Tablet 250 mgAm
8I		----	----	109	135	150	Tablet 250 mgAm
8J		80	201	276	413	481	Tablet 1000 mgAm
8K		88	144	183	245	280	Tablet 1000 mgAm

5 **Example 15**

10 This example illustrates a process for making multiparticulates for use in making delayed-release dosage forms designed to release azithromycin predominantly below the duodenum. The process comprised (1) preparing uncoated azithromycin multiparticulate cores; (2) applying a first, sustained-release coating over the cores; and (3) applying a second, pH-sensitive, delayed-release coating over the first coat. This example further illustrates

TABLE 15-1

In Vitro Delayed Release Dosage Test Dissolution Criteria		Q_{0.25} ≤ 10 %	Q_{0.5} ≤ Q_{0.25} +10 %	Initial Dose (mgAm)
Example	Formulation Composition (%)	Q_{0.25} (Acid Stage)	Q_{0.5} (Buffer Stage)	
15A	Immediate-Release Capsule	81 %	98 %	250
15B	Sustained + Delayed- Release Multiparticulate	0.6 %	0.7 %	250
	43.6 % azithromycin			
	4.4 % Opadry® Solids			
	32.0 % Surelease® Solids			
	12.9 % Eudragit® Solids			
	6.2 % Talc			
	1.5 % Triethyl Citrate			
15C	Sustained + Delayed- Release Multiparticulate	0.5 %	6.2 %	250
	42.2 % azithromycin			
	4.2 % Opadry® Solids			
	19.9 % Surelease® Solids			
	20.8 % Eudragit® Solids			
	10.4 % Talc			
	2.5 % Triethyl Citrate			

Example 16

- 5 This example illustrates a process for making sustained release azithromycin hydrophilic matrix tablets which release azithromycin at different rates depending on the extent of surface coating coverage by an aqueous insoluble polymeric barrier material as well as the composition of the hydrophilic matrix tablet core.
- 10 Tablet cores were made first by shaking (Turbula System) in a suitable size jar for about 15 minutes the following: 105 g azithromycin, 15 g. hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, Dow Methocel® E4M-CR) and 27.75 g microcrystalline cellulose (Avicel PH-102, FMC Corp.). The resulting blend was then passed through a 40 mesh sieve and shaken for
- 15 ten additional minutes. Then, 2.25 g of magnesium stearate was added and the mixture was shaken for five minutes. Using a Manesty type F press fitted with 13/32 inch standard round concave (SRC) punches, the final blend was compressed into tablet cores.

148

Next, the insoluble polymeric barrier material was prepared by adding 159 g HPMC (Dow Methocel® K100LV premium CR) to a Hobart mixer. While mixing at medium speed, 27 g castor oil was slowly added and the mixing was continued 15 minutes. An ethylcellulose solution was prepared in a separate container by slowly adding 10 g ethylcellulose (Dow Ethocel® S 10) to 190 g ethanol while stirring. After the ethylcellulose went into solution, the 200 g of ethylcellulose solution was slowly added to the Hobart and the contents were mixed for 15 minutes. The resultant wet mass was spread out on a polyethylene lined tray and dried in a forced hot air dryer at 50°C for four hours. After drying, 78 g of the dried mass was forced through a 25 mesh sieve and collected in a jar. Magnesium stearate (2 g) and colloidal silicon dioxide (1 g) were added to the jar and the jar was shaken for five minutes.

Using a Manesty type F press and 13/32 inch standard round concave (SRC) punches, the polymeric barrier material was compressed in a variety of configurations over the matrix tablet cores. In one configuration, the core was placed in the punch and various amounts of polymeric barrier material were compressed on top of the matrix tablet core. Finished tablets produced in this way had a polymeric barrier coat on the top of the matrix tablet core. In a second configuration, different amounts of polymeric barrier material were placed in the die of the punch underneath the matrix core as well as on top of the matrix core and the composite was compressed into final tablets. Finished tablets produced in this second way had a polymeric barrier coat on both the top and bottom surfaces of the matrix tablet core.

In another process for making polymeric barrier coated hydrophilic matrix tablets, an adhesive polymer (Epoxy-Patch, Hysol Corp. Olean, NY) was used as the polymeric barrier material and was applied to various surfaces of the matrix tablet cores. Polymeric barrier coatings were not only applied to the top and/or bottom surfaces of the matrix tablet core, but also around the sides of the tablet.

Example 17

This example illustrates a process for making delayed release azithromycin hydrophilic matrix tablets which are designed to release azithromycin predominantly below the duodenum.

Tablet cores were made first by shaking (Turbula System) for about 15 minutes in a jar 105 g azithromycin, 15 g. hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, Dow Methocel® E4M-CR) and 27.75 g microcrystalline cellulose (Avicel PH-102, FMC Corp.). This blend was then passed through a 40 mesh sieve and shaken for ten minutes. Then, 2.25 g of magnesium stearate was added and the mixture was shaken for five minutes. Using a Manesty type F press fitted with 13/32 inch standard round concave (SRC) punches, the final blend was compressed into tablet cores.

A delayed-release coating suspension containing 12.3 % methacrylic acid copolymers (Eudragit® L 30 D-55), 6.2 % talc, 1.5 % triethyl citrate and 80 % water was prepared and applied as a 10 % coating, using an HCT-30 HI-Coater (Vector-Freund) to spray the solution onto the matrix tablet cores. Because the coating is soluble in environments where the pH is greater than 5.5, the tablets thus prepared release azithromycin from the hydrophilic matrix tablet cores below the stomach where the pH is greater than 5.5, and the cores do so in a sustained manner that delivers azithromycin predominantly below the duodenum.

Example 18

This example illustrates a process for making an osmotic azithromycin sustained release tablet with a bilayer (two compartment) core surrounded by a semipermeable membrane with a passage through its surface. One tablet core layer has an osmotically effective composition containing azithromycin and the second tablet core layer contains an expanding hydrogel.

The first tablet core layer material was prepared by Turbula blending for about 15 minutes 70 g polyethylene oxide having a molecular weight of 5,000,000 (Polyox® Coagulant), 23 g sodium chloride and 5 g hydroxypropyl methylcellulose (Dow Methocel® E4M) in a jar. The contents were passed through a 60 mesh sieve and collected in a jar. Then, 2 g of magnesium stearate were added and the mixture Turbula blended for 5 minutes.

The second tablet core layer material containing azithromycin was prepared by Turbula blending for about 15 minutes 50 g azithromycin, 150 g polyethylene oxide having a molecular weight of 100,000 (Polyox® N-20, Union Carbide Corp., Danbury, CT) and 10 g hydroxypropyl methylcellulose (Dow Methocel® E4M) in a jar. The contents were passed

149

through a 60 mesh sieve and collected in a jar. Then, 4 g of magnesium stearate were added and the mixture Turbula blended for 5 minutes.

To make a bilayer tablet core, a Manesty type F press with 13/32 inch standard round concave (SRC) punches was used. First, the first tablet core layer material was partially compressed in the punch. Then, the second tablet core layer material containing azithromycin was filled on top of the first layer and full compression was applied to form bilayer tablet cores.

A coating solution was prepared with 68 % methylene chloride, 28.5 % methanol, 3.3 % cellulose acetate (Eastman CA-398-10) and 1.7 % polyethylene glycol 3350. An HCT-30 Hi-Coater (Vector-Freund) was used to spray the coating solution onto the bilayer tablet cores. Sufficient coating was applied to form a wall around the tablet core of about 0.006 inch thickness. After coating, the coater rotation was reduced and the cores were dried for five minutes. The coating forms a semipermeable barrier wall around the tablet core which is permeable to water and impermeable to azithromycin and other tablet core excipients.

A 0.5mm hole was mechanically drilled through the coating to expose the azithromycin-containing layer to the use environment.

20 Example 19

This example illustrates a process for making an osmotic azithromycin sustained release tablet which was designed with a core containing an osmotically effective composition surrounded by a semipermeable membrane with a passage through its surface.

25 Tablet cores were made first by Turbula blending for about 10 minutes in a jar 30 g azithromycin fumarate with 70 g lactose. The contents were passed through a 40 mesh sieve and collected in the jar. Then, 2 g magnesium stearate were added and the mixture Turbula blended for 5 minutes. Using a Manesty type F press, the final blend was compressed 30 into tablet cores using 13/32 inch standard round concave (SRC) punches.

A coating solution was prepared with 68 % methylene chloride, 28.5 % methanol, 3.3 % cellulose acetate (Eastman CA-398-10) and 0.2 % polyethylene glycol 3350. An HCT-30 Hi-Coater (Vector-Freund) was used to spray the coating solution onto the tablet cores. Sufficient coating 35 was applied to form a wall around the tablet core of about 0.006 inch thickness. After coating, the coater rotation was reduced and the cores were dried for five minutes. The coating forms a semipermeable barrier wall

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 84044562 00000001 Folios: 21
Fecha (MM): 2004-11-29 15:55:30
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 92,345
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2004

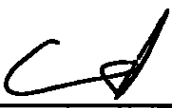
XXXX CONSIGNACION XXXX

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JOSE LUIS REVEZ VILLAMIZA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35848606	29/11/2004	1,148,000.00
JOSE LUIS REVEZ VILLAMIZA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35848652	29/11/2004	1,148,000.00

XXXX CONCEPTO XXXX

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	63,000.00
		31 PRORROGA DE TERMINOS	63,000.00
		TOTAL :	\$ 63,000.00

SOM: SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

27

151

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04044562 00000001

Folios: 23

Fecha (AMD): 2004-11-29 15:55:38

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 400 OPOSICION

Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 92,337
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE LUIS REYEZ VILLAMIZA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35848606	29/11/2004	1,148,000.00
JOSE LUIS REYEZ VILLAMIZA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35848652	29/11/2004	1,148,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	224,000.00
	TOTAL :	\$ 224,000.00

SON: DOSCIENTOS VEINTICUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____