

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

Señores
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

Radicación : 84055278 00000003 Folios: 39
Fecha (ANO): 2005-02-04 11:48:18
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re.: Código 011-379-444
Expediente No. 04-95.278
Fase nacional de Solicitud
de Patente PCT
EURO-CELTIQUE S.A.

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. Adjunto una copia auténtica del poder conferido por mi representada debidamente legalizado, junto con una copia auténtica de la certificación sobre existencia y representación de la sociedad la cual se encuentra legalizada y oficialmente traducida.
2. Acompaño el documento que acredita la cesión de los inventores a la sociedad solicitante, debidamente legalizado y oficialmente traducido.
3. Igualmente acompaño el reporte del examen preliminar internacional traducido al español. Este reporte dice que lleva anexos que constan de 6 páginas, las cuales, vienen a ser las reivindicaciones 1 a 40 modificadas presentadas el 14 de Junio de 2004, según consta en el punto I 1.) del reporte.

Este nuevo capítulo reivindicatorio contiene 6 páginas en idioma inglés, y es el mismo capítulo que se ha presentado con la solicitud de patente nacional en Colombia.

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

Para su mayor ilustración acompaño también una copia del capítulo reivindicatorio mencionado en su idioma original.

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito ordenar la publicación de esta solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial.

De Ustedes Atentamente,


LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

2

Castillo Grau & Associates

LAW OFFICES
P.O. BOX 251473
BOGOTA, COLOMBIA

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN
COLOMBIA

PODER GENERAL

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(1) EURO-CELTIQUE S.A.

(1) EURO-CELTIQUE S.A.

1 Applicant's name

domiciliado en (2)
122, Boulevard de la Petrusse
Luxemburgo / Luxembourg

domiciled in (2)
122, Boulevard de la Petrusse
Luxembourg / Luxembourg

2 Applicant's Address

nombra al Dr. (3) German Castillo Grau y/o Adriana
Castillo Gibeone y/o Luis Felipe Castillo Gibeone. ...

hereby appoint Dr. (3) German Castillo Grau and/or
Adriana Castillo Gibeone and/or Luis Felipe Castillo
Gibeone

3 Leave blank

..... con oficinas en la
Carrera 13 No. 37 -43 Piso 12 en Bogotá,
Colombia como sus representantes con poder
especial amplio y suficiente, para recabar de
las oficinas y autoridades Colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en
primera o segunda instancia, la obtención de
Patentes de Invención, Registro de Marcas, de
Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres
Comerciales y Enseñas, lo mismo que
traspasos, extensiones, renovaciones, cambios
de nombre, registro de licencias de explotación
y registro de licencias de uso referentes a tales
actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar
ante dichas autoridades todos los pasos
necesarios al objeto indicado, elevar
solicitudes, formular descripciones, enmiendas,
protestas, declaraciones, apelaciones y
reclamos, solicitar la aplicación de medidas
cautelares, aceptar en nuestro nombre y
representación la Cesión de derechos de
Invención y de patente de Invención que se nos
haga por cualquier persona, abonar todos los
impuestos, cuotas y pagos determinados por la
ley, recibir todos los documentos y valores
dando el descargo respectivo, llenar
cualesquiera otros requisitos, desistír y tomar
en fin todas las medidas que creyeren
conducentes al resguardo de nuestros
intereses y en caso de presentarse oposiciones
para que intervengan como demandantes o
como demandados, con todas las demás
facultades legales necesarias. Este poder
comprende además las facultades de recibir,
desistír, transigir, comprometer, sustituir,
revocar sustituciones, recibir notificaciones y
nombrar apoderados judiciales o extra-
judiciales.

..... With
offices at Carrera 13 No. 37 -43 Piso 12 en
Bogotá, Colombia as our representatives with
special, ample and sufficient power to obtain
from the offices and Colombian authorities,
administrative, judicial and police, in first or in
second instance, Patents of Invention,
registration of trade Marks, of Models and
Industrial Drawings, of Commercial Names and
ensigns, as well as assignments, extensions,
renewals, changes of name, registration of
licences of exploitation and of licences of use
referring to said actions who are empowered to
take before said authorities all of the necessary
steps for the purposes indicated, to file
applications, to formulate descriptions,
corrections, protests, declarations, appeals and
claims, apply for precautionary measures, to
accept on our behalf and representation the
assignment of rights of invention and titles of
invention that may be done to us by any
person, to pay all taxes, quotas and payments
prescribed by law, to receive all the documents
and proceeds giving the respective acquittance
or receipt, to fulfill any other requisites to desist
and take in fact any other measures that may
be deemed conducive to the safeguard of our
interests, and in case oppositions are
presented to intervene as complainant and
defendant, with all necessary legal faculties.
This power of attorney includes the faculties to
receive, desist, compromise, transact,
substitute it in all or in part, to revoke
substitutions, to receive notifications and to
appoint extra-judicial or judicial attorneys.

4 Date

5 Applicant's signature

The applicant's signature
must be attested by a Notary
Public through the
NOTARIAL CERTIFICATE
in the "(Individual)", when
the signer is a natural
person; and in the
"(Corporations)", when is a
legal one. The Notary's
signature must then be
legalized by a Colombian
Consular Officer.

La firma del solicitante
debe ser atestada por un
Notario Público por medio
de la DECLARACION
NOTARIAL en la "(Indivi-
dual)", cuando el firmante
es una persona natural; y
en la de "(Sociedades)",
cuando es una persona
jurídica. La firma del
notario deberá ser lega-
lizada por el Consulado
Colombiano.

Dado y firmado en (4)
Como Notario Vaindido del Círculo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C., Colombia.
2 FEB 2005
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VENTISER
Gustavo Fischer
Director
24 November 2004

Corporate Seal to be affixed

La declaración Notarial a la vuelta.
Notarial acknowledgement on other side.

13

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los. días del mes. de 19.
comparecí. personalmente ante mí, No-
tario Público.

a quien(es) doy fé de conocer y me consta que
es (son) la(s) persona(s) descritas y fir-
mante(s) del documento que precede, decla-
rando ante mí que otorga(n) el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan.

El Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this. day of. 19. personally
appeared before me, a Notary Public

to me known, and known to me be the
person(s) described in and who executed the
foregoing document, and he (they) duly ack-
nowledged to me that he (they) executed same
for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

(Sociedades)

El Infrascrito Notario Certifica: que la firma
que antecede y dice.

es auténtica; que el signatario desempeña
actualmente el cargo de

de

que tiene facultad para otorgar este poder y
que dicha compañía está domiciliada en

y actualmente existe y está organizada de
acuerdo a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan por
haber examinado los documentos respectivos
y de todo ello da fé.

Dado y firmado en

El Notario Público

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies; that
the preceding signature reading

is authentic; that the signor at present fills the
post of

of

and that he is empowered to grant this power;
and that said company is domiciled in

and actually exists and is organized in accor-
dance with the laws of

all the foregoing facts are known to the No-
tary due to his having examined the respective
documents to which he, the Notary attests

Granted and signed in

Notary Public

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

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

2 FEB 2005

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

(Con legalización Consular)

(With Consular legalization)

Official Certification

Seen for authentication of the reverse side signature, acknowledged in our presence by

Mr. Georg Fischer, born 30.08.1951, citizen of Grosswangen LU, residing at Frohburgstrasse 21, 8832 Wollerau, according to his information, who has identified himself by identity card.

This certification does not certify the contents of the document and confirm the validity of the legal transaction.

Zurich, this 24. november 2004

B No. 3983
Fee: Fr. 20.--



NOTARIAT WIEDIKON-ZÜRICH

Andreas Widmer, Notariat Wiedikon-Zürich

Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C., Colombia.
2 FEB 2005
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

APOSTILHA APOSTOLICA
(Convenio de La Haya de 5 de Outubro 1961)
(Convenção de Haia de 5 de Outubro de 1961)

1. País: Confederação Suíça, cantão de Zurich
Confederação Suíça, Cantão de Zurich
El presente documento público / Este documento público

2. Ha sido firmado por Georg Fischer
foi assinado por Andreas Widmer

3. Actuando en calidad de Notario
na sua qualidade de Notariatsbevollmächtigter

4. Se halla sellado/timbado con/está provisto do selo/ carimbo do (da)
Notariat Wiedikon-Zürich

5. En/Vem ECSC Zurich/Zuriqua 6. El/ho día 25. Nov. 2004

7. Por la Cancillería de Estado del Cantón de Zurich
pela Chancelaria do Estado do Cantão de Zurich

8. Con el número/with the No. 1898/2004

9. Sello/timbre/selo/carimbo H. 39

10. Firma/Assinatura L. Schärer



Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C., Colombia.
2 FEB 2005
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EXTRAIT

EURO - CELTIQUE S.A.

Numéro d'immatriculation : B 17846

Date d'immatriculation/d'inscription : 19/11/1980

Dénomination(s) ou raison(s) sociale(s) :
EURO - CELTIQUE S.A.

Forme juridique : Société anonyme

Siège social :
122, Boulevard de la Pétrusse
L - 2330 Luxembourg

Indication de l'objet social : La société a pour objet l'acquisition, la vente, le dépôt et la gestion de brevets et de marques y compris la concession de licences. Société de Participations Financières. (*)

Capital social / fonds social :

Montant : 30.986,69 EUR

Etat de libération: Entièrement libéré

Date de constitution : 07/11/1980

Durée :
Illimitée

Administrateur(s)/gérant(s) :

Régime de signature statutaire : La société sera engagée par la seule signature d'un des administrateurs de la société.

Organe : Conseil d'administration

Nom : FISCHER Prénom(s) : Jörg
Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

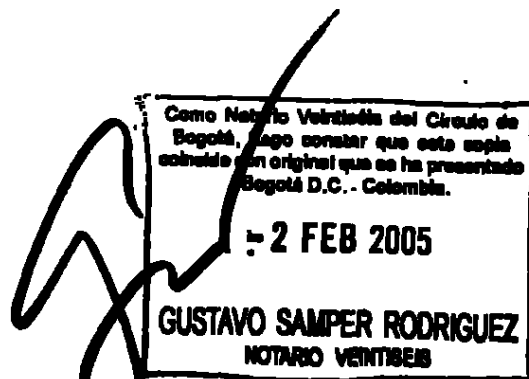
Im Tiergarten 7 - Postfach 770, CH - 8055 Zürich

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 29/05/2003

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2004

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.





Nom : MITCHELL Prénom(s) : Christopher B.

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

15, North Audley Street, GB - W1K 6WZ Londres

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 29/05/2003

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2004

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

Nom : DOCHERTY Prénom(s) : Douglas

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

14, Par-le-Ville Place, BER - HMJX Hamilton, Bermuda

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 29/05/2003

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2004

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

Personne(s) chargée(s) du contrôle des comptes:

Nom : JONES Prénom(s) : Marc

Fonction : Commissaire

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

122, Boulevard de la Pétrusse, L - 2330 Luxembourg

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 29/05/2003

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2004

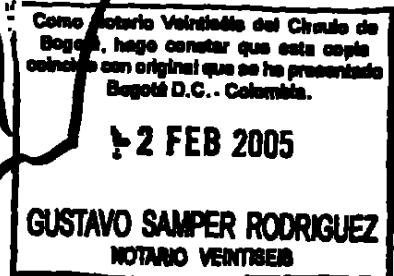
(*) Extrait de l'inscription : Pour le détail prière de se reporter au dossier.

Pour extrait conforme

Luxembourg, le 09/12/2004

Pour le gestionnaire du registre de commerce et des sociétés

Lonien
Philippe LONIEN



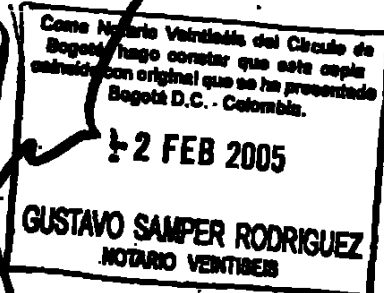
la Haye du 5 octobre 1993
Notaire de Luxembourg
Le notaire public
a été nommé par M. Philippe Lonin
a agi sans en qualité de commissaire RCC
est revêtu du sceau/timbre de

Attesté

à Luxembourg le 16 DEC 2004
par Ministère
des Affaires Etrangères
sous N° 2787/Alc.

Sceau/timbre:

10. Signature:



SEBASTIEN BACH
Préposé
du Service des Passeports,
Visas et Légalisations

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 015/05 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 25 DE ENERO DE 2005 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No.2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA.

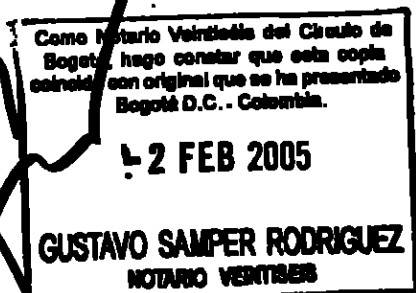
Registro de Comercio y Sociedades - R C S

Luxemburgo

EXTRACTO

EURO – CELTIQUE S.A.

Número de matrícula	: B 17846
Fecha de matrícula/inscripción	: 19/11/1980
Denominación(nes) o razón(es) social(es)	: EURO – CELTIQUE S.A.
Forma jurídica	: Sociedad anónima
Sede social	: 122, Boulevard de la Pétrusse L – 2330 Luxemburgo
Indicación del objeto social	: La sociedad tiene por objeto la adquisición, venta, presentación de solicitud y gestión de patentes y marcas, incluyendo la concesión de licencias. Sociedad de Participaciones Financieras. (*)
Capital social / fondo social	: Valor: 30.986,69 EUROS



Estado de liberación : Totalmente liberado
Fecha de constitución : 07/11/1980
Duración : ilimitada
Administrador(es) / gerente(s) : Régimen de firma estatutaria: la sociedad será comprometida con la sola firma de un de los administradores de la compañía.

Órgano: Junta Directiva

Apellido: FISCHER **Nombre:** Jörg

Cargo: Administrador

Dirección domicilio o profesional de la persona natural:

Im Tiergarten 7 – Postfach 770, CH – 8055 Zurich

Duración del mandato: Determinada **Fecha de nombramiento:** 29/05/2003

Hasta la Asamblea General la cual tendrá
lugar en 2004

Poder de firma: Firma individual de uno de los administradores de la sociedad

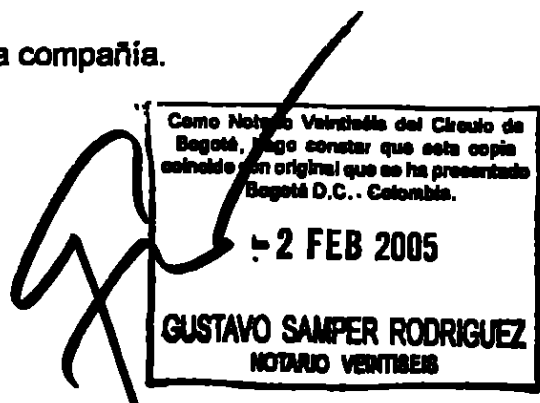
Apellido: MITCHELL **Nombre:** Christopher B.

Cargo: Administrador

Dirección domicilio o profesional de la persona natural:

15, North Audley Street, GB – W1K 6WZ Londres

Duración del mandato: Determinada **Fecha de nombramiento:** 29/05/2003



Hasta la Asamblea General la cual tendrá
lugar en 2004

Poder de firma: Firma individual de uno de los administradores de la sociedad

Apellido: DOCHERTY

Nombre: Douglas

Cargo: Administrador

Dirección domicilio o profesional de la persona natural:

14, Par-le-Ville Place, BER – HMJX Hamilton, Bermuda

Duración del mandato: Determinada

Fecha de nombramiento: 29/05/2003

Hasta la Asamblea General la cual tendrá
lugar en 2004

Poder de firma: Firma individual de uno de los administradores de la sociedad

Persona(s) a cargo del control de las cuentas:

Apellido: JONES

Nombre: Marc

Cargo: Revisor fiscal

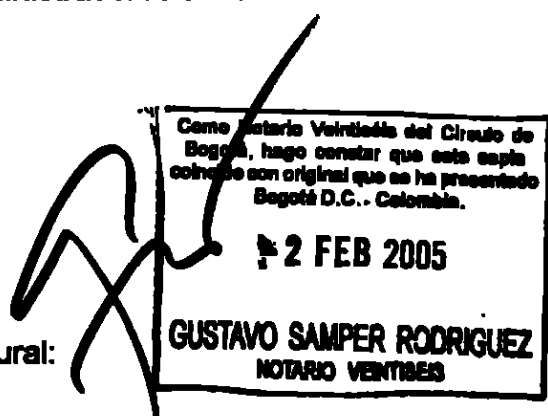
Dirección domicilio o profesional de la persona natural:

122, Boulevard de la Pétrusse, L – 2330 Luxemburgo

Duración del mandato: Determinada

Fecha de nombramiento: 29/05/2003

Hasta la Asamblea General la cual tendrá
lugar en 2004



(**) Extracto de la inscripción: Para obtener el detalle, favor consultar al expediente.

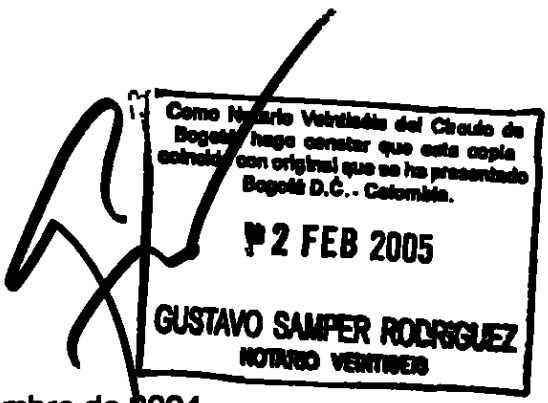
Copia establecida de conformidad, Luxemburgo, el 09/12/2004.

Por el administrador del registro de comercio y sociedades, firma de Philippe LONIEN.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. - País: Gran Ducado de Luxemburgo
- El presente documento público
- 2. - ha sido firmado por el Señor Philippe Lonien
- 3. - obrando en calidad de funcionario R.C.S.
- 4. - con sello de (en blanco)



CERTIFICADO

- 5. - En Luxemburgo
- 6. - El 16 de diciembre de 2004
- 7. - Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- 8. - Bajo el número 27877A/04
- 9. - Gran Ducado de Luxemburgo – Cancillería de Estado.
- 10. - Firma ilegible de Bernard BACH, funcionario del Servicio de Pasaportes, Visas y Legalizaciones

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 015/05
Traductor: Jean-Jacques Turpin.
Bogotá, D.C., el 25 de enero de 2005.

Traducción Oficial No. 015/05
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPAROL
Res. Minjucia No. 2680/91

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -1 A 9 23

ucs
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

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

- 2 FEB 2005

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

310116
Jean Turpin
CUYA FIRMA ATUECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

PATENT F INVENTION ASSIGNMENT

The undersigned Bianca BROGMANN - Silke MUHLAU - Christof SPITZLEY

domiciled in Hinter dem Brot 4, Ulm, Germany - Basaltring 19, Dietz, Germany
- Ringstrasse 7a, Elbtal-Heuchelheim, Germany

hereby appoint(s) Dr. GERMAN CASTILLO GRAU, and/or Dr. ADRIANA CASTILLO GIBSONE and/or Dr. LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE, domiciled in Bogotá, Colombia, with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12th Floor in Bogotá, as attorney with ample and sufficient power, including that of receiving notifications and appointing judicial and extra-judicial attorneys, to apply for and obtain from the Colombian offices and authorities the Patent of Invention for **MATRIX FOR SUSTAINED, INVARIANT AND INDEPENDENT RELEASE OF ACTIVE COMPOUNDS**

to be issued in the name of

EURO-CELTIQUE S.A.

domiciled in 122, Boulevard de la Petrusse, Luxembourg / Luxembourg

to whom assignment has been made of all rights and titles on said invention/creation for the territory of Colombia, without any restriction whatsoever.

Given and signed in

	Place/Date	Name	Signature
Inventor(s),	Ulm, 26.10.04	Bianca BROGMANN	<i>Bianca Brogmann</i>
	Hinter dem Brot, 11/11/04	Silke MUHLAU	<i>Silke Muhlau</i>
	Elbtal, 16.11.04	Christof SPITZLEY	<i>Christof Spitzley</i>

Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

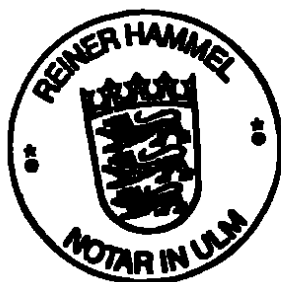
Frau Dr. Anna Bianca Brögmann,
geboren am 17.04.1958,
wohnhaft in 89073 Ulm, Hinter dem Brot 4,

- ausgewiesen durch Personalausweis -

beglaubige ich.

Ulm, den 26.10.2004

Notarvertreter



Wolfgang Diebel

als amtlich bestellter Vertreter des Notars Reiner Hammel

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land. Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Herrn Diebel

3. in seiner Eigenschaft als

**amtlich bestellter Vertreter des
öffentlichen Notars Hammel in Ulm**

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
des Notars Reiner Hammel in Ulm

Bestätigt

5. in 89014 Ulm (Donau) 6. am 27.10.2004

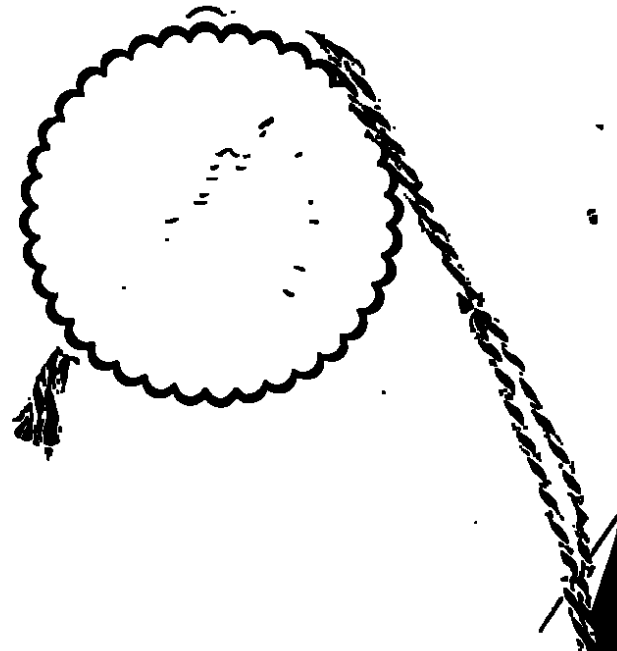
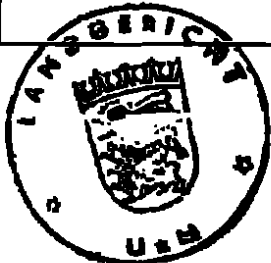
7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Ulm

8. unter Nr. 910 a - 760/2004

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift

(Manfred Schmitz)



Urkundenrolle Nr. 164 Jahr 2004 L

Der Notar fragte nach einer Vorbefassung i. S. von § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG.
Sie wurde von der Unterzeichnerin verneint.

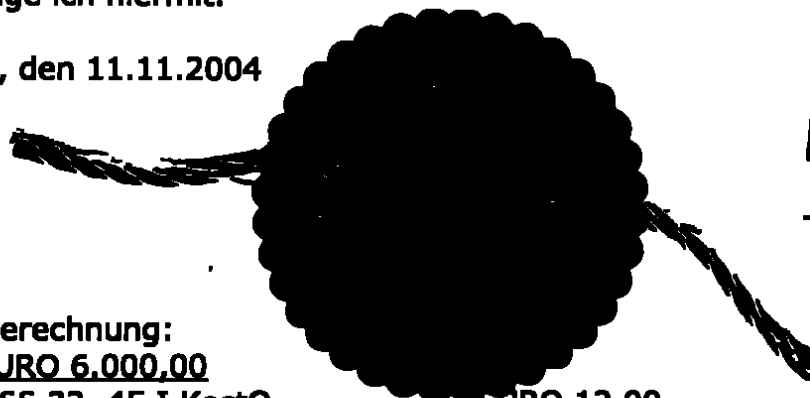
Die umseitig befindliche, vor mir vollzogene Namensunterschrift der

Frau Dr. Silke Mühlau, geb. Decker,
geb. am 15.04.1964,
wohnhaft: Hirschgraben 51, 22089 Hamburg

- ausgewiesen durch gültigen Lichtbildausweis -

beglaubige ich hiermit.

Reinbek, den 11.11.2004



[Handwritten signature]

- Notar -

Kostenberechnung:

Wert: EURO 6.000,00

Gebühr §§ 32, 45 I KostO

EURO 12,00

Gebühr §§ 32, 58 I KostO

EURO 12,00

16 % Mehrwertsteuer

EURO 3,84

EURO 24,84

=====

[Handwritten signature]

- Notar -

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von ..Marcus.Schmid-Löbberg.....
3. in seiner Eigenschaft als ..Notar.....
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der)
.....Notars.Marcus.Schmid-Löbberg.in.Reinbek.....

Bestätigt

5. in ...Lübeck..... 6. am ...17. November 2004.....
7. durch ...den Präsidenten des Landgerichts Lübeck.....
8. unter Nr. ...910a - 979/2004.....
9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:
In Vertretung,

Rolf Gilden
(Rolf Gilden)



Urkundenrolle Nr. 200/2004 für das Jahr 2004

Der Notar fragt zunächst nach einer Vorbefassung im Sinne von § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG. Sie wurde von de. Erschienenen verneint.

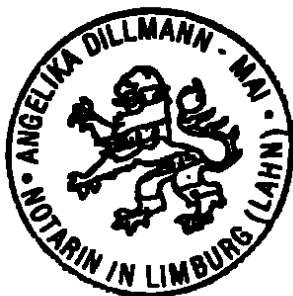
Umstehende, vor mir persönlich gefertigte Unterschrift des

**Herrn Christof Spitzley, geb .am 07.11.1963,
derzeit wohnhaft Am Linsengraben 2 in 65627 Elbtal-Elbgrund**

beglaubige ich hiermit.

Der Erschienene wies sich aus durch Vorlage seines gültigen Reisepasses.

Limburg, den 26. November 2004




Notarvertreter





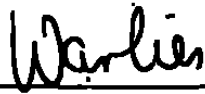
[Faint, illegible handwritten text, possibly a signature or date, located in the lower center of the page.]

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde—
2. ist unterschrieben von Rechtsanwalt Albert Balmert in Limburg a. d. Lahn
3. in seiner Eigenschaft als Notarvertreter der Notarin Angelika Dillmann-Mai in Limburg a. d. Lahn
4. ist sie versehen mit dem Stempel der Notarin Angelika Dillmann-Mai in Limburg a. d. Lahn

Bestätigt

- | | |
|---|---|
| 5. in Limburg a. d. Lahn | 6. am 29.11.2004 |
| 7. durch den Präsidenten des Landgerichts | |
| 8. unter Nr. 91 a I E – 850 Nr. 655 / 2004 | |
| 9.  Stempel | 10. Unterschrift |
| | Der Präsident des Landgerichts |
| | i.A. |
| |  |
| | (Warlies, Vors. Richter) |

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 9646 UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, realizada por Maria Mercedes Uricoechea T., Traductora/Intérprete Oficial según Res. 10607 del 31 de Dbre/81 del Ministerio de Justicia. Bogotá, 15 de diciembre de 2004.

CESIÓN PATENTE DE INVENCION A NOMBRE DE EURO-CELTIQUE S.A.
Legalizaciones subsiguientes.

CESIÓN PATENTE DE INVENCION

Los suscritos Bianca BROGMANN – Silke MUHLAU – Christof SPITZLEY

Domiciliados en Hinter dem Brot 4, Ulm, Alemania – Basaltring 19, Dietz, Alemania – Ringstrasse 7 a, Elbtal-Heuchelheim, Alemania

Por la presente nombran al DR. GERMAN CASTILLO GRAU, y/o DR. ADRIANA CASTILLO GIBSONE y/o DR. LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas situadas en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12, en Bogotá, como nuestros apoderados con poder amplio y suficiente, incluido el de recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales, para que soliciten y obtengan de las oficinas y autoridades colombianas la Patente de invención para:

MATRIZ PARA LA LIBERACIÓN SOSTENIDA, INVARIANTE E INDEPENDIENTE DE COMPUESTOS ACTIVOS

[MATRIZ FOR SUSTAINED, INVARIANT AND INDEPENDENT RELEASE OF ACTIVE COMPOUNDS]

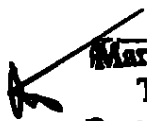
Y expedirse a nombre de

EURO-CELTIQUE S.A.

con domicilio en 122, Boulevard de la Petrusse, Luxemburgo, a la cual hemos cedido todos los derechos y títulos en dicha invención/creación para el territorio de Colombia, sin ninguna restricción de ninguna clase.

Dado y firmado en:

Ulm 26.10.04 Bianca BRÖGMANN


 Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

Traducción Oficial No. 9646

11.11.04 Silke MÜHLAU

16.11.04 Christof SPITZLEY

RECONOCIMIENTO NOTARIAL (firma Dr. Anna Bianca Brögmann)

En alemán. Fecha: 26.10.2004

APOSTILLE (En alemán) Fecha: 27.10.2004 – No. 910 a – 760/2004

RECONOCIMIENTO NOTARIAL (firma Dr. Silke Mühlau)

En alemán. Fecha: 11.11.2004

APOSTILLE (En alemán) Fecha: 17.11. – No. 910 a – 979/2004

RECONOCIMIENTO NOTARIAL (firma Dr. Herrn Christoff Spitzley)

En alemán. Fecha: 07.11.2004

APOSTILLE (En alemán) Fecha: 29.11.2004 – No. 91 a – I E – 849 No.
655/2004

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN LOS ARCHIVOS
DE LA CALLE 84 NO. 18-38 OF. 201. PARA SU CONFRONTACIÓN. TEL. 623 3301.

MARIA MERCEDES URICOECHEA T.

C.C. 41.319,274 BOGOTA

TRADUCTORA/INTERPRETE OFICIAL

RES. 10607 DEL 31 DE DBRE/81, MINJUSTICIA

FIN DE LA TRADUCCIÓN NO. 9646

Maria Mercedes
Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia
2

TRADUCCION OFICIAL No. 10530

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de las legalizaciones y sellos en Alemán que se encuentran a continuación de un documento de Poder con Cesión, escrito en español e Inglés, por medio del cual los señores Brögmann, Mühlau y Spitzley, domiciliados en Alemania, nombran como sus representantes a los doctores GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA CASTILLO GIBSONE y/o LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE, domiciliados en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12, en Bogotá en relación de la cesión de la invención "Matriz for sustained, Invariant and Independent release of active compounds" a EURO-CELTIQUE S.A., domiciliada en Luxemburgo.

Protocolo notarial No. 4927 / 2004

UZ5559 / 2004

Certifico la autenticidad de la firma antecedente puesta ante mí por la

Dra. Anna Blanca Brögmann,
nacida el 17.04.1958,
domiciliada en 89073 Ulm, Hinter dem Brot 4,

- Identificada con su cédula de ciudadanía -

Ulm, 26.10.2004

Suplente del notario
Fdo.: firma ilegible

Wolfgang Diebel
Como representante oficial del notario Reiner Hammel

(Hilo y oblaa notarial en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el señor Diebel

3. Actuando en calidad de Como representante oficial del notario de Ulm, Reiner Hammel

4. Lleva el sello oficial del notario de Ulm, Reiner Hammel

LUZ ARRIAGA DE HERBEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Firma No. 10530 ...

Certificado

5. en 89014 Ulm (Danubio)

6. el 27.10.2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional de Ulm

8. bajo el No. 910 a – 780/2004

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Ulm

Fdo.: ilegible

(Manfred Schmitzl)

Protocolo notarial No. 164 del año 2004 I

El notario preguntó por una actuación previa en el sentido del Art. 3 inciso 1 numeral 7 de la Ley de Legalizaciones, lo cual fue respondido negativamente.

Certifico la autenticidad de la firma antecedente puesta ante mí por la
Dra. Silke Mühlau, apellido de soltera Decker,
domiciliada en Hirschgraben 51, 22089 Hamburgo,
- identificada con su documento de identidad provisto de fotografía -

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
018110
Luz
CIVILIZACION APARECE EN EL
DOCUMENTO DESAPARECE
LAS FUNCIONES INHUMANAS

Reinbek, 11.11.2004

Fdo.: firma ilegible

- Notario -

(Hilo y oblaa notarial en relieve)

Costas:

Valor: EURO 8.000,00

Derechos Arts. 32, 41 I KostO

EURO 12,00

Derechos Arts. 32, 58 I KostO

EURO 12,00

18% IVA

EURO 3,84

EURO 24,84

Fdo.: firma ilegible

- Notario -

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 JAN 14 P 11:18
Luz
- JEF. DE LEGALIZACIONES
- JEF. DE BUREAU D.C.

LUZ ABRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
F. D. B. D.
Resolución No. 698 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

078171
Luz Arriaga
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Marcus Schmid-Loßberg

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Reinbek, Marcus Schmid-Loßberg

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JAN 11 P 11:16
Luz
DIRECCIÓN DE LEGALIZACIONES
SECRETARÍA DE GOBIERNO D.F.

Certificado

5. en Lübeck

6. el 17 de noviembre de 2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional de Lübeck

8. bajo el No. 910 a - 979/2004

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Lübeck

Fdo.: ilegible

(sello No. 37)

(Rolf Wicken)

Protocolo notarial No. 200/2004 del año 2004

El notario preguntó por una actuación previa en el sentido del Art. 3 inciso 1 numeral 7 de la Ley de Legalizaciones, lo cual fue respondido negativamente.

Certifico la autenticidad de la firma antecedente puesta ante mí por el señor

Christof Spitzley, nacido el 07.11.1963,
domiciliado actualmente en Am Linsengraben 2, 65627 Elbtal-Elbgrund.

El compareciente se identificó mediante presentación de su pasaporte vigente

Limburg, 26 de noviembre 2004

Fdo.: firma ilegible
Suplente del notario

(sello redondo en tinta)
Angelika Dittmann-Mai
Notaria de Limburg (Lahn)

LUZ ARRIAGA DE HERNANDEZ
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.599 Minjusticia

[Firma]

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

078172
Luz Arriaga
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESENTENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JAN 14 P 11:18
Luz
Jefe de Legación
Embajada de Bogotá D.C.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el abogado Albert Balmert, en Limburg a.d.Lahn

3. Actuando en calidad de representante de la notaria Angelika Dillmann-Mai

Notaria de Limburg a. d. Lahn

4. Lleva el sello oficial de la notaria Angelika Dillmann-Mai

Notaria de Limburg a. d. Lahn

Certificado

5. en Limburg a. d. Lahn

6. el 29.11.2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No. 91 a l E - 850 No. 655 / 2004

9. Sello

Tribunal Regional de Lübeck

(sello No. 1)

10. Firma

Fdo.: ilegible

El Presidente del Tribunal Regional

I.A. (Warles, Juez presidente)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas
oficinas para su confrontación.

Bogotá, 13 de enero de 2005

C. 4388

LUZ ARRIAGA DE HERSES
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 658 Vinjevalde

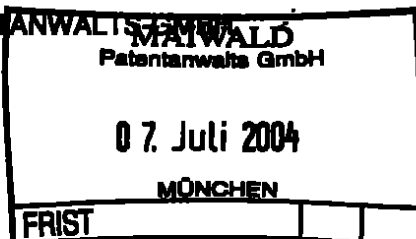
PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Maibwald, Walter
MAIWALD PATENTANWALT
Eisenhof
Eisenstrasse 3
D-80335 München
ALLEMAGNE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

06.07.2004

Applicant's or agent's file reference
E 7794/WM/

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP 03/03541

International filing date (day/month/year)
04.04.2003

Priority date (day/month/year)
05.04.2002

Applicant
EURO-CELTIQUE S.A.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the International application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx. 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Ruiz Fernandez, J
Tel. +49 89 2399-7960



22

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference E 7794/WM/		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/18)	
International application No. PCT/EP 03/03541	International filing date (day/month/year) 04.04.2003	Priority date (day/month/year) 05.04.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/16			
Applicant EURO-CELTIQUE S.A.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 6 sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 26.08.2003		Date of completion of this report 06.07.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized Officer Felder, C Telephone No. +49 89 2399-7852 	



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP 03/03541

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-58 as originally filed

Claims, Numbers

1-40 received on 14.06.2004 with letter of 14.06.2004

Drawings, Sheets

1-19 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/03541**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	11-15,25-40
	No: Claims	1-10,16-24
Inventive step (IS)	Yes: Claims	11-15,25,26,33-40
	No: Claims	1-10,16-24,27-32
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-40
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, Inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 699 436 (EURO CELTIQUE SA) 6 March 1996 (1996-03-06)

D2: EP-A-0 631 781 (EURO CELTIQUE SA) 4 January 1995 (1995-01-04)

The present invention discloses storage stable pharmaceutical dosage forms and methods of preparations thereof. Particularly, the invention relates to storage stable pharmaceutical dosage forms which comprise at least two pharmaceutically active agent in a (non-swelling) diffusion matrix wherein the matrix is determined with respect to its essential release characteristics by ethylcellulose or an ethylcellulose-based polymer and at least one fatty alcohol and wherein the active compounds are released from the matrix in a sustained, invariant and, where several compounds are present, independent manner.

1. Novelty

Document D2 (citations see ISR) discloses pharmaceutical dosage forms which comprises opioids and combinations of at least two opioids (e.g. one mu-agonist and one mu-antagonist (see page 3, line 20-line 23)) in a matrix, said matrix comprises Surelease®, a commercial product containing for example ethylcellulose and dibutyl sebacate (as also used in the present application). Another suitable controlled-release matrix comprise an alkylcellulose (especially ethyl cellulose), a aliphatic alcohol, such as lauryl- or myristyl alcohol and, optionally a polyalkylene glycol, such as PEG. In addition to the above mentioned ingredients, a controlled release matrix may also contain suitable quantities of other materials, e.g. diluents, fillers, binders, glidants (e.g. dibutyl sebacate) etc. Naloxone, used in the present application is nowhere mentioned in D2. Therefore, present claims 1-10 and 16-24 seem to be not novel over the prior art D2. On the other hand, the subject-matter of claims 11-15 and 25-40 seems to be novel.

2. Inventive step

A person skilled in the art with the problem to develop a sustained release matrix dosage form of a combination of two opioids would start with document D2 since it is dealing with sustained release dosage forms of opioids and even with oxycodone in combination with a mu-antagonist. The methods for producing said storage stable pharmaceutical compositions, as claimed in claims 27-32 are

tb

common knowledge to a person skilled in the art and would be part of a regular development procedure. Therefore, the subject matter of present claims 1-10, 16-24 and 27-32 seems to not involve an inventive step.

2. Industrial applicability

Present claims 1-40 are all industrial applicable.

27

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
[PATENT COOPERATION TREATY]

A: MAIWALD PATENTANWALTS GMBH Elisenhof Elisenstrasse 3 D-803335 Munich ALEMANIA		PCT NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DE INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL (REGLA PCT 71.1)	
		Fecha de envío por correo: 06. 07. 2004	
Archivo de referencia del Solicitante o agente E 7794/WM/		AVISO IMPORTANTE	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/03541	Fecha radicación internacional 04. 04. 2003	Fecha de prioridad 05. 04. 2002	
Solicitante: EURO-CELTIQUE S.A.			
1. Por el presente se notifica al solicitante que esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional transmite por este medio el informe de examen preliminar internacional y los anexos que tuviere, creado sobre la solicitud internacional. 2. Una copia del informe y los anexos que hubiere, son transmitidos a la Oficina Internacional para ser comunicado a todas las Oficinas elegidas. 3. Cuando así lo requiera cualquiera de las Oficinas elegidas, la Oficina Internacional elaborará una traducción en inglés del informe (pero no de sus anexos) y enviará dicha traducción a dichas oficinas. 4. RECORDATORIO El solicitante deberá ingresar la fase nacional antes de cada oficina elegida mediante ciertos actos (radicación de traducciones y pago de comisiones) dentro de 30 meses siguientes a la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39(1)(ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con la Forma PCT/IB/301) Cuando se deba enviar una solicitud internacional a una Oficina elegida, la traducción deberá incluir una traducción de cualquiera de los anexos del informe de examen preliminar internacional. El solicitante será responsable por elaborar y entregar dicha traducción directamente a cada Oficina elegida que corresponda. Para mayores detalles acerca de los límites de tiempo aplicables y requisitos de las Oficinas elegidas, ver Volumen II de la Guía de Solicitantes PCT.			
Nombre y dirección de la autoridad examinadora European Patent Office D-80298 Munich Tel: +49 89 2399 - 0 tx 523 656 Fax +49 89 2399 - 4465		Funcionario autorizado (Firma) Ruiz Fernandez, J. Tel: +49 89 2399 7960	

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo PCT 36 y Regla 70)

Referencia archivo solicitante o Agente E 7794/WM/	PARA ACCIÓN POSTERIOR Ver notificación de Transmisión del Informe del Examen Preliminar Internacional. (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/03541	Fecha radicación internacional 04. 04. 2003	Fecha de Prioridad 05. 04. 2002
Clasificación Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K9/16		
Solicitante EURO-CELTIQUE S.A.		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido elaborado por la Autoridad Examinadora Internacional Preliminar y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este INFORME consta de 5 hojas, incluida esta portada ☒ Este informe también contiene ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que hayan sido modificados y que formen la base de este informe, y/u hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.18 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT) Estos anexos constan de 6 hojas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos: I. ☒ Base de este informe II. ☐ Prioridad III. ☒ No se establece concepto con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial. IV. ☐ Falta de unidad de la invención V. ☒ Declaración motivada conforme al Artículo 35(2) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración. VI. ☐ Algunos documentos citados VII. ☒ Ciertos defectos en la solicitud internacional. VIII. ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional.		
Fecha de entrega 26.08.2003	Fecha de terminación de este informe: 06.07.2004	
Nombre y dirección de la autoridad examinadora European Patent Office D-80298 Munich Tel: +49 89 2399 - 0 tx 523 656 Fax +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado (Firma) Ruiz Fernandez, J. Tel: +49 89 2399 7960	

**INFORME DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud Int. No. PCT/EP 03/03541

I. Base del informe

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional: *

Descripción, páginas

1 – 58 tales como fueron presentadas originalmente.

Reivindicaciones, números

1-40 Recibidas el 14.06.2004 con carta de 14.06.2004.

Dibujos, hojas

1-19 tal como fueron presentados originalmente.

PUNTOS 2, 3, 4, y 6 (SIN NINGUNA ANOTACIÓN)

V. Declaración motivada conforme al Artículo 35(2) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración.

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 11-15, 25-40
Paso Inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones 11-15, 25,26, 33-40
Aplicabilidad Industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1 - 40

2. CITAS Y EXPLICACIONES

Ver hoja separada.

152

V. Declaración motivada conforme a LA Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: EP-A-0 699 436 (EURO CELTIQUE SA) 6 de marzo de 1996 (1996-03-06)

D1: EP-A-0 631 781 (EURO CELTIQUE SA) 4 de enero de 1995 (1995-01-04)

La presente invención divulga formas de dosificación farmacéutica de almacenamiento estable y métodos para prepararlas. En particular, la invención se refiere a formas de dosificación farmacéutica de almacenamiento estable que comprenden al menos dos agentes farmacéuticamente activos en una matriz de difusión (no hinchable), en donde la matriz se determina con respecto a sus características esenciales de liberación por etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa, y al menos un alcohol graso, y en donde los compuestos activos son liberados de la matriz de manera sostenida e invariante, y en donde varios compuestos están presentes, independiente de la manera.

1. Novedad

El documento D2 (citaciones ver ISR) divulga formas de dosificación farmacéutica que comprenden opioides y combinaciones de al menos dos opioides (por ej: un mu-agonista y un mu-antagonista (ver página 3, líneas 20-23)) en una matriz; dicha matriz comprende Surelease®, un producto comercial que contiene por ejemplo, etilcelulosa y dibutil sebacato (como también se usa en la presente solicitud). Otra matriz apropiada de liberación controlada comprende alquilcelulosa (especialmente etil celulosa), un alcohol alifático, tal como alcohol laurílico o miristílico, y opcionalmente, un polialquilen glicol, tal como PEG. Además de los ingredientes mencionados, una matriz de liberación controlada también puede contener cantidades apropiadas de otros materiales, por ej: diluyentes, rellenos, enlazantes, etc. (por ej: dibutil sebacato) etc. Naloxone, que se utiliza en la presente solicitud no lo menciona el D2 en ninguna parte. Por lo tanto, las presentes reivindicaciones 1-10 y 16-24 parecen no ser novedosas sobre la técnica anterior (D2). De otra parte, el objeto materia de las reivindicaciones 11-15 y 25-40 parece ser novedoso.

2. Paso inventivo

Una persona versada en la técnica con el problema de desarrollar una forma de dosificación de matriz de liberación sostenida de una combinación de dos opioides comenzaría con el D2 ya que éste trata de formas de dosificación de liberación controlada de ovoides y aún con oxycodona en combinación con un mu-antagonista. Los métodos para producir dichas composiciones farmacéuticas de almacenamiento estable, según las reivindicaciones 27-32

31

son conocidas para la persona versada en la técnica y serían parte de un procedimiento de desarrollo ordinario. Por lo tanto, el objeto materia de las reivindicaciones 1-10 presentes, 16-24 y 27-32 parece que no implican un paso inventivo.

2. Aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones presentes 1-40 son de aplicación industrial.

14 June 2004

New Claims

1. Storage stable pharmaceutical formulation comprising at least two pharmaceutically active compounds in a diffusion matrix,
characterized in that the matrix is determined with respect to its essential release characteristics by ethylcellulose or an ethylcellulose-based polymer and at least one fatty alcohol and that the active compounds are released from the substantially non-swelling diffusion matrix in a sustained, invariant and independent manner.
2. Pharmaceutical formulation according to claim 1,
characterized in that the fatty alcohol comprises lauryl, myristyl, stearyl, cetylstearyl, ceryl and/or cetylalcohol, preferably stearyl alcohol.
3. Pharmaceutical formulation according to claim 1 or 2,
characterized in that the formulation comprises ethylcellulose.
4. Pharmaceutical formulation according to one of the preceding claims,
characterized in that the formulation does not comprise relevant amounts of alkaline and/or water-swelling substances, particularly derivatives of acrylic acid and/or hydroxyalkylcelluloses.
5. Pharmaceutical formulation according to one of the preceding claims,
characterized in that the formulation comprises common pharmaceutical excipients, particularly fillers, lubricants, flowing agents and/or plasticizers.
6. Pharmaceutical formulation according to claim 5,
characterized in that the fillers are selected from the group comprising sugars, preferably lactose, glucose and/or saccharose, starches and hydrolysates thereof, preferably micro-crystalline cellulose and/or cellactose, sugar alcohols, preferably sorbitol and/or

WM:HG:bm

AMENDED SHEET

54

mannitol, poorly soluble calcium salts, preferably calcium hydrogenphosphate, dicalciumphosphate or tricalciumphosphate and/or povidone.

7. Pharmaceutical formulation according to claim 5, characterized in that it comprises magnesium stearate, calcium stearate and/or calcium laureate and/or fatty acids, preferably stearic acid as lubricant.

8. Pharmaceutical formulation according to claim 5, characterized in that it comprises highly dispersed silica, preferably Aerosil®, talcum, corn starch, magnesium oxide, magnesium and/or calciumstearate as flowing agent.

9. Pharmaceutical formulation according to claim 5, characterized in that it comprises dibutyl sebacate as plasticizer.

10. Pharmaceutical preparation according to one of the preceding claims, characterized in that the formulation can be stored over a period of at least two years under standard conditions (60% relative humidity, 25°C) in accordance with admission guidelines.

11. Pharmaceutical preparation according to one of the preceding claims, characterized in that it comprises as the pharmaceutically active compounds at least one opioid analgesic selected from the group comprising morphine, oxycodone, hydromorphone, propoxyphene, nicomorphine, dihydrocodeine, diamorphine, papaveretum, codeine, ethylmorphine, phenylpiperidine and derivatives thereof, methadone, dextropropoxyphene, buprenorphine, pentazocin, tilidine, tramadol and hydrocodone and at least one opioid antagonist, selected from the group comprising naltrexone, naloxone, nalmeffene, nalorphine, nalbuphin, naloxonazinene, methylnaltrexone, ketylcyclazocine, norbinaltorphimine, naltrindol, 6-β-naloxol and 6-β-naltrexol.

12. Pharmaceutical formulation according to claim 11, characterized in that the opioid analgesic and the antagonist are present in the form of their pharmaceutically acceptable and equally active derivatives, such as the free base, salts

AMENDED SHEET

and the like, preferably as the hydrochloride, sulfate, bisulfate, tetrates, nitrate, citrate, bitartrate, phosphate, malate, maleate, hydrobromide, hydroiodide, fumarate or succinate.

13. Pharmaceutical formulation according to claim 11 or 12, characterized in that the formulation comprises oxycodone and naloxone, and wherein oxycodone is present in an amount ranging from 10 to 150 mg, preferably from 10 to 80 mg and naloxone is present in an amount ranging from 1 to 50 mg per unit dosage.

14. Pharmaceutical formulation according to claim 13, characterized in that it comprises oxycodone and naloxone in a weight ratio ranging from maximal 25:1, preferably maximal 20:1, 15:1 and more preferably from 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 and 1:1.

15. Pharmaceutical formulation according to claim 11 or 12, characterized in that it contains oxycodone and naloxone with oxycodone being present in an amount ranging from 10 to 150 mg, preferably from 10 to 80 mg and naloxone being present in an amount ranging from 1 to 50 mg.

16. Pharmaceutical preparation according to one of the preceding claims, characterized in that the formulation is a tablet, preferably a multi-layered tablet, a capsule, a dragée, a granulate and/or a powder.

17. Pharmaceutical formulation according to claim 16, characterized in that the pharmaceutical preparation is suitable for oral, nasal and/or rectal application.

18. Pharmaceutical formulation according to one of the preceding claims, characterized in that the formulation is produced by build-up and/or break-down granulation, preferably by spray granulation.

19. Pharmaceutical formulation according to one of claims 1 to 17, characterized in that the formulation is produced by extrusion.

AMENDED SHEET

36

20. Storage stable pharmaceutical formulation comprising at least two active compounds in a sustained release matrix,

characterized in that the matrix is a substantially non-swellable diffusion matrix whose release characteristics are determined by amounts of ethylcellulose or an ethylcellulose-based polymer and at least one fatty alcohol as matrix components, and by extrusion or granulation of the matrix materials together with the amount of the active compounds for formation of an active compound-containing matrix.

21. Storage stable pharmaceutical formulation according to claim 20, wherein the diffusion matrix is a substantially non-erosive matrix.

22. Storage stable pharmaceutical formulation according to claim 20 or 21, wherein the matrix material contains ethylcellulose.

23. Storage stable pharmaceutical formulation according to one of claims 20 to 22, wherein the matrix is formed by extrusion, particularly by melt extrusion.

24. Storage stable pharmaceutical formulation having an effective amount of an opioid agonist and an opioid antagonist in a substantially non-swellable and non-erosive diffusion matrix, whose release characteristics are determined by amounts of ethylcellulose or an ethylcellulose-based polymer and at least one fatty alcohol.

25. Storage stable pharmaceutical formulation according to claim 24 having an effective amount of oxycodone and naloxone, with oxycodone being present in an amount ranging from 10 to 150 mg, preferably from 10 to 80 mg and naloxone being present in an amount ranging from 1 to 50 mg per unit dosage.

26. Storage stable pharmaceutical formulation according to claim 24 or 25 having an effective amount of oxycodone and naloxone, wherein oxycodone and naloxone are present in a weight ratio ranging from maximal 25:1, preferably maximal 20:1, 15:1, particularly preferably 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 and 1:1.

AMENDED SHEET

37

27. Method for producing a formulation according to one of claims 1 to 26, characterized in that granulation, preferably build-up and/or break-down granulation, particularly preferably spray granulation is used.

28. Method of producing a formulation according to one of claims 1 to 26, being an extrusion method, wherein counter-rotating or co-rotating single or multiple screw extruders with/without kneading elements are used.

29. Method according to claim 28, being an extrusion method wherein counter-rotating twin-screw extruders, preferably without kneading elements, are used.

30. Method according to claim 28 or 29, characterized in that the temperature of the heating zones of the extruders is between 20°-120°C, preferably between 50°-100°C, more preferably between 50°-90°C and even more preferably between 50°-70°C.

31. Method according to one of claims 28 to 30, characterized in that the diameter of the nozzle on the extruder is between 1 to 10 mm, preferably between 2 to 8 mm and particularly preferably between 3 to 5 mm.

32. Method according to one of claims 28 to 31, characterized in that the resulting temperature in the extruder does not influence the stability of the active compounds.

33. Method of producing a pharmaceutical dosage form for the treatment of opioid-induced side effects, characterized in that the pharmaceutical dosage form comprises a pharmaceutical formulation according to one of claims 1 to 10.

AMENDED SHEET

34. Method according to claim 33,
characterized in that the preparation is used for treatment of opioid-induced
obstipation and preferably for treatment of opioid-induced pruritus.

35. Method of producing a pharmaceutical dosage form for the treatment of
idiopathic syndromes,
characterized in that the pharmaceutical dosage form comprises a pharmaceutical
formulation according to one of claims 1 to 10.

36. Method according to claim 35,
characterized in that the preparation is used for treatment irritable bowel syndrome,
preferably for treatment of idiopathic pruritus or pruritus due to cholestasia and/or renal
dysfunction.

37. Method according to one of claims 33 to 36,
characterized in that the matrix is a substantially non-swellable diffusion matrix
whose release characteristics are determined by amounts of ethylcellulose or an
ethylcellulose-based polymer and of at least one fatty alcohol.

38. Method according to one of claims 33 to 37,
characterized in that the preparation comprises between approximately 1 to 50 mg
naloxone, preferably between approximately 5 to 30 mg naloxone and even more preferably
between approximately 5 to 20 mg naloxone.

39. Method according to one of claims 33 to 38,
characterized in that naloxone is present in the form of its pharmaceutically
acceptable and equally active derivatives, such as the free base, salts and the like, preferably
as the hydrochloride, sulfate, bisulfate, tatarate, nitrate, citrate, bitartrate, phosphate, malate,
maleate, hydrobromide, hydroiodide, fumarate or succinate.

40. Method according to one of claims 33 to 39,
characterized in that the matrix is produced by extrusion.

AMENDED SHEET

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON.
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	04-95278
	Solicitud Internacional	PCT/EP03/03541
	Fecha límite fase nacional	05/11/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1485
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C,

28 NOV. 2005


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones

202051

111

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 04-95278

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 581, DE
FECHA 28 DE FEBRERO DE 2006, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA
LEY EXPIRA EL 30 DE MAYO DE 2006.

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI

NO X