



No. 05-067473-00003-0000

Fecha: 2007-07-30 15:08:25 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act: 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 36

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: 05-067-473

Solicitante: H LUNDBECK A/S.

Apoderado: EMILIO FERRERO

Título de la nueva creación o denominación del signo:

"BROMHIDRATO DE ESCITALOPRAM Y UN MÉTODO PARA SU
PREPARACIÓN."

GACETA No. 575 de 30 de Abril de 2007, N° de publicación: 1425

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR	Nombre: Lafranco S.A.	IDENTIFICACION	
	Dirección: Carrera 1 No. 46-84	C.C. ☐	NIT ☒
	Teléfono: (092) 449.30.51	C.E. ☐	Otro ☐
	Fax:	Número: 890 301 463 -8	
	Domicilio: Cali - Valle		
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar	IDENTIFICACION	
	Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono: 621.26.31	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: info@reyes-abogados.com	Número: 79'152.473 de Usaquén	
	Fax: 621.25.42	TP 44655	
	Domicilio: Bogotá, D.C.		

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causa: 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), 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia) 20-d (los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales).

Justificación: VER ANEXO

5

Comprobante de pago No.

07-61,261

(Oposición) Fecha Julio 30 de 2007

07-61,264

(Prórroga) Fecha Julio 30 de 2007

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

REYES & REYES

A B O G A D O S

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF:

EXPEDIENTE 05-067-473

TÍTULO SOLICITADO: "BROMHIDRATO DE ESCITALOPRAM Y UN MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN."

PUBLICACIÓN:

GACETA No. 575 de 30 de Abril de 2007, N° de publicación: 1425

SOLICITANTE:

H LUNDBECK A/S.

PRIORIDAD:

PA 2002/02005 de Diciembre 23 de 2002.

APODERADO:

EMILIO FERRERO

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 LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO, 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 05-067-473, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 18 y 20-d 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 **LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO, 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 nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud en trámite 05-067-473, la cual pretende reivindicar un proceso de obtención de la sal bromhidrato de escitalopram (S-citalopram) en forma sólida y cristalina, así como formulaciones farmacéuticas que contienen dicha sal para emplearla en el tratamiento de diversos trastornos neurológicos, en especial el tratamiento de pacientes con depresión que no han respondido a un tratamiento inicial con SSRI convencional, carece al menos de nivel inventivo, como se demuestra con los siguientes argumentos:

- Para cualquier persona medianamente versada en la materia es obvio que la formación de sales de los fármacos permite obtener cambios en la biodisponibilidad de los mismos, en especial en principios activos donde la previa disolución en fluidos acuosos (como en el caso del fluido gástrico) es un factor limitante en la posterior absorción de dicho fármaco. Así las cosas, no se puede pretender proteger mediante patente la formación de una sal como el bromhidrato de Citalopram, pues como se mencionó anteriormente, la formación de sales de fármacos se encuentra reconocida con bastante anterioridad en el estado de la técnica, se emplea extendidamente en la industria farmacéutica y por lo tanto, no supone nivel inventivo de ninguna índole.
- De la misma forma, y ya que el solicitante menciona que dicha sal se obtiene en forma sólida y cristalina, cabe resaltarse que la obtención de cristales de sólidos a través de la solubilización y posterior cristalización con solventes donde dicha sustancia sea insoluble, como se expone en el capítulo descriptivo

de la solicitud colombiana en trámite, es una práctica igualmente reconocida y ampliamente utilizada en el estado de la arte, por tanto no tiene fundamento pretender reclamar novedad y/o nivel inventivo en la manera de obtención de cristales de la mencionada sal de escitalopram.

- De otro lado, la solicitud internacional WO 01/03694 publicada el 18 de enero del 2001 y titulada "TREATMENT OF NEUROTIC DISORDERS" y la solicitud internacional WO 02/087566 publicada el 7 de Noviembre de 2002 y titulada "THE USE OF ENANTIOMERIC PURE ESCITALOPRAM" se refieren *al uso del compuesto Escitalopram (nombre INN), el cual es el enantiómero S del conocido fármaco antidepresivo Citalopram, (S)-1-[3-(diethyl-amino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de medicamentos para el tratamiento de desórdenes neuróticos y depresión, respectivamente.*

Como vemos, la sustancia (S)-Citalopram puede encontrarse como base o en forma de sal farmacéuticamente aceptable (afirmación amplia y que cobija cualquier tipo de sal posible, incluso podría entenderse que la sal bromhidrato está incluida) y el uso de todas estas en el tratamiento de trastornos neuróticos como los mencionados en la solicitud colombiana en trámite, y en especial en las reivindicación 5 del respectivo capítulo reivindicatorio.

- Por su parte, la patente europea EP 0347066 publicada el 20 de diciembre de 1989 y titulada "NEW ENANTIOMERS AND THEIR INSOLATION" se refiere a los dos nuevos enantiómeros del fármaco antidepresivo 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile (citalopram) de fórmula (I):

QuickTime™ and a
TIFF (LZW) decompressor
are needed to see this picture.

y al uso de
esos enantiómeros como compuestos antidepresivos así como también su posible
uso como geriátricos o en la cura de la obesidad o el alcoholismo.

Además, revela que la invención incluye sales farmacéuticamente aceptables
de los enantiómeros del compuesto (I), formadas con ácidos orgánicos o
inorgánicos no tóxicos y las cuales son fácilmente preparadas por métodos
conocidos en el estado del arte.

Como ejemplos de las sales orgánicas se encuentran las procedentes del ácido
maléico, fumárico, benzóico, ascórbico, pamóico, succínico, oxálico, salicílico,
metransulfónico, etandisulfónico, acético, propiónico, tartárico, entre otras; y como
ejemplo de las sales inorgánicas se mencionan las provenientes del ácido
clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

Hasta este punto observamos no solo la existencia de los enantiómeros de
Citalopram, sino las posibles sales que se pueden formar, entre ellas la sal
bromhidrato de (+) y (-) Citalopram y el uso de dichas sales en el tratamiento de la
depresión y la obesidad, así como en trastornos de abstinencia como el del
alcoholismo, tal y como se menciona en las reivindicaciones 1 y 5 de la solicitud
colombiana en trámite.

También es importante resaltar que esta anterioridad hace especial referencia al
enantiómero (+) de 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydroiso-
benzofuran-5-carbonitrile así como sus sales ácidas de adición y a
intermediarios y métodos para la preparación de dicho enantiómero. Si tenemos
en cuenta que en la nomenclatura científica el fármaco Escitalopram es conocido
como S-(+)-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(p-fluorophenyl)-5-
phthalancarbonitrile, y que en ambos casos la sustancia se caracteriza por la
rotación o por su configuración relativa (+), podríamos pensar que desde 1989

ya se revelaba a (S)-(+)-Citalopram y así mismo su sal bromhidrato-entre otras-, lo que se confirma mediante lo descrito en la página 9 líneas 54 a 58, y que demuestra al menos la ausencia de nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite:

As previously stated, when isolating the enantiomers of citalopram in the form of an acid addition salt the acid is preferably selected so as to contain an anion which is a non-toxic and pharmacologically acceptable, at least in usual therapeutic doses. Representative salts which are included in this preferred group are the hydrochlorides, hydrobromides, sulphates, acetates, phosphates, nitrates, methanesulphonates, ethane-sulphonates, lactates, citrates, tartrates or bitartrates, pantoates and maleates of the

- La patente europea EP 1 152 000 publicada el 7 de Noviembre de 2001 y titulada "CITALOPRAM HYDROBROMIDE CRYSTAL AND METHOD FOR CRYSTALLIZATION THEREOF" revela:

(57) According to the present invention, citalopram hydrobromide dissolved in a solvent containing at least one member selected from the group consisting of alcohol having 1 to 3 carbon atoms, water and acetone is crystallized or recrystallized while controlling the cooling rate, thereby to 1) provide an industrial method for crys-

talizing citalopram hydrobromide, which enables easy control of the crystal characteristics, such as particle size, particle size distribution and aspect ratio and the like of the crystal, and 2) provide citalopram hydrobromide crystal having crystal characteristics useful as a pharmaceutical bulk.

(...)

[0006] It is therefore an object of the present invention to provide

- (1) a method for industrially crystallizing citalopram hydrobromide which method affords easy control of crystal characteristics, such as particle size, particle size distribution and aspect ratio of the crystals, and
- (2) citalopram hydrobromide crystals having crystal characteristics useful as a pharmaceutical bulk.

(...)

(A1) dissolving, by heating, citalopram hydrobromide in a solvent containing at least one member selected from the group consisting of alcohol having 1 to 3 carbon atoms, water and acetone and

(...)

Reference Example 1

[0051] Citalopram base (167 g) was dissolved in acetone (837 ml). Thereafter was blown in a hydrobromic acid gas at 15°C - 40°C to make the pH of the solution 3. When about 1/2 of the hydrobromic acid gas was blown in, crystals began to precipitate. The reaction mixture was stirred at 25°C - 35°C for 1 hour, and at 0°C - 5°C for 1 hour. The resulting crystals were filtered, washed with cold acetone (167 ml) and dried in vacuo at 50°C - 70°C (5 Torr - 30 Torr) for 3 hours to give citalopram hydrobromide crystals (162 g). The crystals had an HPLC purity of 97.3% (254 nm).

(...)

De lo anterior podemos decir que en el estado de la técnica se encuentra no solo la sal Bromhidrato en este caso de Citalopram sino el método de obtención de la sal en forma cristalina y el empleo de algunos de los solventes utilizados en la recrystalización ya sea de Bromhidato de Citalopram (EP 1152000) o del bromhidrato de escitalopram (solicitud colombiana en trámite), por ejemplo el isopropanol, tolueno, THF, entre otros.

Precipitation of escitalopram hydrobromide from different solvents

Solvent	Yield	Purity (HPLC)	Melting Point
Toluene	81 %	99,1 %	131 °C
MTBE/IPA (200:55)	72 %	98,3 %	132 °C
IPA	67 %	99,4 %	133 °C
MTBE	93,4 %	99,2 %	131,6 °C
THF	54,5 %	99,95 %	133,9 °C
Butanone	30 %	100 %	133-134 °C
<i>n</i> -Butanol	67 %	99,9 %	133-134 °C
<i>iso</i> -Butanol	66 %	99,6 %	133-134 °C
<i>tert</i> - Butanol/IPA (4:1)	82 %	99,9 %	133-134 °C
2-Butanol	85 %	100 %	133-134 °C
MIBK	75 %	100 %	-
2-methyl-THF	84 %	100 %	-
1,4-Dioxane	65 %	100 %	-
Ether	91 %	100 %	-
EtOAc	88 %	100 %	-

MTBE = methyl *t*-butyl ether; IPA = *iso*-propanol; MIBK = methyl *iso*-butyl ketone;

THF = tetrahydrofuran; EtOAc = ethyl acetate.

(Equivalente WO 04/056791)

Pese a que esta patente europea hace referencia a Citalopram y no a Escitalopram, es evidente para cualquier persona medianamente versada en la materia que Citalopram es la mezcla racémica de sus dos enantiómeros. Si a lo anterior se suma lo revelado en los documentos expuestos anteriormente y en la EP 1152000, es necesario concluir que en el estado de la técnica se encuentran revelados los enantiómeros, en especial el (+) Citalopram, la posibilidad de formar sales ácidas de adición y la existencia del Bromhidrato de Citalopram, razón por la cual es necesario concluir que la solicitud en curso carece por completo de Nivel Inventivo. Se reitera que una persona versada en la materia, conociendo las anterioridades mencionadas, derivaría en forma evidente la materia ahora reivindicada, particularmente el enantiómero de Escitalopram en forma de la sal

Bromhidrato –entre otras-, para ser usado en el tratamiento de la depresión y trastornos relacionados.

Por último, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud colombiana en curso, dirigida al uso de una composición, es inaceptable a la luz de la Decisión 486.

En efecto, a la luz de la normativa subregional resulta inaceptable pretender atribuirse exclusiva sobre un "Uso", categoría no incluida en el concepto de "Productos o Procedimientos" que establece el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000. Lo anterior, además, en consonancia con la reiterada interpretación de la SIC sobre este punto.

Sin perjuicio de lo anterior me permito hacer notar que aún si los usos o métodos terapéuticos fueran permitidos en nuestro medio, éstos deberían cumplir necesariamente con los requisitos materiales de patentabilidad, novedad, nivel Inventivo y Aplicación Industrial.

Aunque a la ausencia de uno de ellos nos hemos referido ya, cabe desde ahora anotar que el último resulta de imposible cumplimiento, en tanto la *reproducción industrial* del uso separado, combinado o secuencial de medicamentos para tratar ciertas patologías es del resorte de la profesión médica y no de las actividades industriales.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente reitero la solicitud para que su despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 18 y 20-d (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

VI PRUEBAS

Ruego que se tenga como tal, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- La solicitud internacional WO 01/03694 publicada el 18 de enero del 2001 y titulada "TREATMENT OF NEUROTIC DISORDERS" página 1 y capítulo reivindicatorio.
- La solicitud internacional WO 02/087566 publicada el 07 de Noviembre de 2002 y titulada "THE USE OF ENANTIOMERIC PURE ESCITALOPRAM" pagina 1 y capítulo reivindicatorio.
- La patente europea EP 0347066 publicada el 20 de diciembre de 1989 y titulada "NEW ENANTIOMERS AND THEIR INSOLATION" paginas 2, 9 y capítulo reivindicatorio.
- La patente europea EP 1 152 000 publicada el 07 de Noviembre de 2001 y titulada "CITALOPRAM HYDROBROMIDE CRYSTAL AND METHOD FOR CRYSTALLIZATION THEREOF" paginas 2, 7 y capítulo reivindicatorio.

VII. ANEXOS

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

1. Certificado de existencia y representación legal de Lafrancol S.A.
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. El mencionado en el acápite de pruebas.

VIII. NOTIFICACIONES

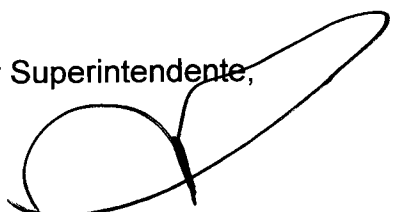
El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta

6. El mencionado 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. LAFRANCOL 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.A. 44.655 de C.S.J.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 January 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/03694 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/343, A61P 25/00, 25/22
- (21) International Application Number: PCT/DK00/00377
- (22) International Filing Date: 7 July 2000 (07.07.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
PA 1999 00991 8 July 1999 (08.07.1999) DK
- (71) Applicant (for all designated States except US): H. LUNDBECK A/S [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby Copenhagen (DK).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): SANCHEZ, Connie [DK/DK]; Østerager 58, DK-2600 Glostrup (DK). HOGG, Sandra [GB/DK]; Thorvaldsensvej 19, st tv, DK-1871 Frederiksberg (DK).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— With international search report.
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 01/03694 A1

(54) Title: TREATMENT OF NEUROTIC DISORDERS

(57) Abstract: Use of the escitalopram (the S-(+)-enantiomer of citalopram) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament useful in the treatment of neurotic disorders is provided, including anxiety states, in particular generalised anxiety disorder and social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder and panic attacks.

TREATMENT OF NEUROTIC DISORDERS

Field of invention

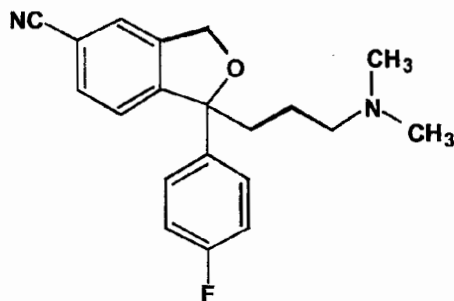
- 5 The present invention relates to the use of the compound escitalopram (INN-name), which is the S-enantiomer of the well-known antidepressant drug citalopram, i.e. (S)-1-[3-(dimethyl-amino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of medicaments for the treatment of neurotic disorders, including anxiety states and panic attacks.

10

Background of the Invention

Citalopram is a well-known antidepressant drug that has now been on the market for some years and has the following structure:

15



Formula I

- It is a selective, centrally acting serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) reuptake inhibitor, accordingly having antidepressant activities. The antidepressant activity of the compound has been reported in several publications, eg. J. Hyttel, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, **1982**, 6, 277-295 and A. Gravem, *Acta Psychiatr. Scand.*, **1987**, 75, 478-486, and it is now marketed for the treatment of depression and panic disorders. The compound has further been disclosed to show effects in the treatment of dementia and cerebrovascular disorders, EP-A 474580.

25

Escitalopram and a method for its preparation are disclosed in US Patent No 4,943,590. The stereo selectivity of citalopram, i.e. the 5-HT-reuptake inhibition in the S-enantiomer, and accordingly, the antidepressant effect of said enantiomer is also disclosed. S-citalopram is now in development as an antidepressant.

30

67 15-

10. Use of any of Claim 8, **characterised in**, that the medicament is for the treatment of specific phobias.
11. Use of any of Claim 8, **characterised in**, that the medicament is for the treatment of
5 social phobia.
12. Use of any of Claim 8, **characterised in**, that the medicament is for the treatment of agoraphobia.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 November 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/087566 A1

(51) International Patent Classification: **A61K 31/343**,
A61P 25/00, 25/22, 25/24

(21) International Application Number: PCT/DK02/00281

(22) International Filing Date: 1 May 2002 (01.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2001 00684 1 May 2001 (01.05.2001) DK

(71) Applicant (for all designated States except US): **H. LUNDBECK A/S** [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SANCHEZ, Connie** [DK/DK]; Østerager 58, DK-2600 Glostrup (DK). **LYNG JENSEN, Jesper** [DK/DK]; Jenslevvej 68, DK-4070 Kirke Hyllinge (DK). **MØRK, Arne** [NO/DK]; Parkladden 23, DK-2760 Måløv (DK).

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

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

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/087566 A1

(54) Title: THE USE OF ENANTIOMERIC PURE ESCITALOPRAM

(57) Abstract: The present invention relates to the use of enantiomeric pure escitalopram and/or of low dose medicaments thereof for the improved treatment of depression, in particular major depression disorder, neurotic disorders, acute stress disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, pre-menstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder or drug abuse. The medicaments may also be used in the treatment of major depression disorder in "treatment resistant" patients.

CLAIMS

1. Use of escitalopram comprising less than 3% w/w of R-citalopram for the preparation of a pharmaceutical composition.
2. The use according to claim 1, characterised in that escitalopram is used as an oxalate salt, preferably a crystalline oxalate salt.
3. The use according to claim 1 or 2, characterised in that escitalopram comprising not more than 2% w/w R-citalopram is used.
4. The use according to claim 3, characterised in that escitalopram comprising not more than 1% w/w.
5. The use according to any of Claims 1 – 4, characterised in that the pharmaceutical composition is for treatment of depression, in particular major depression disorder, neurotic disorders, acute stress disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, pre-menstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder or drug abuse.
6. The use according to Claim 5, characterised in that the pharmaceutical composition is for treatment of major depression disorder.
7. The use according to Claim 5, characterised in that the medicament is for treatment of a neurotic disorder.
8. The use according to any of Claims 5 to 7, characterised in that the pharmaceutical composition is for treatment of patients who have failed to respond to initial treatment with a conventional SSRI.
9. The use according to Claims 8, characterised in that the pharmaceutical composition is for treatment of patients with major depression disorder who have failed to

respond to initial treatment with a conventional SSRI.

10. Pharmaceutical composition, characterised in that it comprises escitalopram with less than 3% w/w of R-citalopram as an active ingredient.
- 5 11. Pharmaceutical composition of claim 10, characterised in that it comprises escitalopram with not more than 2% w/w of R-citalopram as an active ingredient.
- 10 12. Pharmaceutical composition according to claim 11, characterised in that it comprises escitalopram with not more than 1% w/w.
13. Pharmaceutical composition according to any of claims 10 to 12, characterised in that it is a unit dose preparation containing 2.5 to 20 mg escitalopram.
- 15 14. Pharmaceutical composition according to claim 13, characterised in that it is a unit dose preparation containing not more than 10 mg escitalopram.
15. Pharmaceutical composition according to claim 14, characterised in that it is a unit dose preparation containing not more than 7.5 mg escitalopram, preferably 5.0 mg.
- 20 16. Pharmaceutical composition according to any of claims 10 to 15, characterised in that it is a oral formulation, preferably a tablet.
- 25 17. Use of escitalopram for the treatment of major depression disorder characterised in that it is used in a daily dose of less than 10 mg of escitalopram.
18. Use of escitalopram for the treatment of major depression disorder characterised in that it is used in a daily dose of 7,5 mg or less of escitalopram.
- 30 19. Use of escitalopram for the treatment of major depression disorder characterised in that it is used in a daily dose of 5.0 mg of escitalopram.

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number: **89305532.7**

51 Int. Cl.4: **C07D 307/87 , A61K 31/34 ,**
//C07B57/00,C07C121/80,
C07C143/68

22 Date of filing: **01.06.89**

30 Priority: **14.06.88 GB 8814057**

43 Date of publication of application:
20.12.89 Bulletin 89/51

54 Designated Contracting States:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Applicant: **H. LUNDBECK A/S**
Ottillavej 7-9
DK-2500 Kobenhavn-Valby(DK)

72 Inventor: **Boegesoe, Klaus Peter**
15, Moelleaaparken
DK-2800 Lyngby(DK)
Inventor: **Perregaard, Jens**
22, Thyrasvej
DK-3630 Jaegerspris(DK)

74 Representative: **Wilkinson, Stephen John et al**
c/o Stevens, Hewlett & Perkins 5 Quality
Court Chancery Lane
London WC2A 1HZ(GB)

54 **New enantiomers and their isolation.**

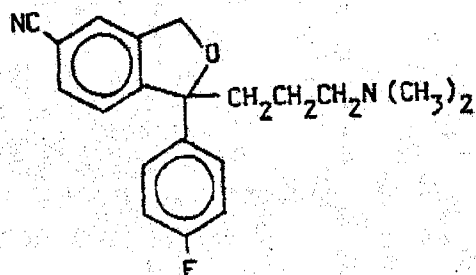
57 The novel (+)-enantiomer of 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile as well as acid addition salts thereof are described as valuable antidepressants, geriatrics or in the treatment of obesity and alcoholism.

Novel intermediates and a method for the preparation of the (+)-enantiomer as well as the racemic mixture are described.

EP 0 347 066 A1

NEW ENANTIOMERS AND THEIR ISOLATION

The present invention relates to the two novel enantiomers of the antidepressant drug 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile (citalopram) of the following formula I:



I

and to the use of these enantiomers as antidepressant compounds as well as the possible use as geriatrics or in the cure of obesity or alcoholism.

This invention also includes pharmaceutically acceptable salts of the enantiomers of compound I formed with non-toxic organic or inorganic acids. Such salts are easily prepared by methods known to the art. The base is reacted with either the calculated amount of organic or inorganic acid in an aqueous miscible solvent, such as acetone or ethanol, with isolation of the salt by concentration and cooling or an excess of the acid in aqueous immiscible solvent, such as ethyl ether, ethyl acetate or dichloromethane, with the desired salt separating directly. Exemplary of such organic salt are those with maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, pantoic, succinic, oxalic, salicylic, methanesulfonic, ethanedithionyl, acetic, propionic, tartaric, citric, gluconic, lactic, malic, mandelic, cinnamic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-amino-benzoic, glutamic, benzene sulfonic and theophylline acetic acid, as well as the 8-halotheophyllines, for example 8-bromotheophylline.

Exemplary of such inorganic salts are those with hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric and nitric acids. Of course, these salts may also be prepared by the conventional method of double decomposition of appropriate salts, which is well-known to the art.

Furthermore it was found that non-hygroscopic acid addition salts might be obtained by conventional freeze drying techniques from water solutions of appropriate salts of the above mentioned kinds.

The invention is also concerned with a method to resolve the racemate of I into the individual isomers.

Citalopram, which has been disclosed in eg. US Patent No. 4,136,193, has proven to be an efficient antidepressant compound in man (Ref.: A. Graven et al., Acta psychiat. Scand., No. 75, p. 478-486 (1987)). All work in the development of this compound has been made with the racemate. Citalopram has been shown pharmacologically to be a very selective inhibitor of 5-HT reuptake. Previous attempts to crystallize diastereomeric salts of citalopram enantiomers have failed.

Surprisingly, it has now proven possible to resolve the intermediate 4-(4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-(hydroxybutyl)-3-(hydroxymethyl)benzonitrile, II, into its enantiomers and finally in a stereoselective way to convert these enantiomers to the corresponding citalopram enantiomers. Likewise, monoesters of II formed by optically active carboxylic acids could be separated into the corresponding diastereomers and subsequently converted directly into citalopram enantiomers in a stereoselective ring-closure reaction. The intermediate diol, II, has been disclosed in eg. US Patent No. 4,650,864 as a racemic mixture.

2) Tablets containing 50 milligrams of (+)-citalopram calculated as the free base:

(+)-citalopram	50 mg
Lactose	16 mg
Potato starch	45 mg
Saccharose	106 mg
Sorbitol	6 mg
Talcum	9 mg
Gelatine	4 mg
Povidone	3 mg
Magnesium stearate	0.6 mg

3) Syrup containing per milliliter:

(+)-citalopram	10 mg
Sorbitol	500 mg
Tragacanth	7 mg
Glycerol	50 mg
Methyl-paraben	1 mg
Propyl-paraben	0.1 mg
Ethanol	0.005 ml
Water	ad 1 ml

4) Solution for injection containing per milliliter:

(+)-citalopram	50 mg
Acetic acid	17.9 mg
Sterile water	ad 1 ml

5) Solution for injection containing per milliliter:

(+)-citalopram	10 mg
Sorbitol	42.9 mg
Acetic acid	0.63 mg
Sodium hydroxide	22 mg
Sterile water	ad 1 ml

Any other pharmaceutical tableting adjuvants may be used provided that they are compatible with the active ingredient, and additional compositions and dosage forms may be similar to those presently used for neuroleptics, analgesics or antidepressants.

Also combinations of (+)-citalopram as well as its non-toxic acid salts with other active ingredients, especially other neuroleptics, thymoleptics, tranquilizers, analgetics or the like, fall within the scope of the present invention.

As previously stated, when isolating the enantiomers of citalopram in the form of an acid addition salt the acid is preferably selected so as to contain an anion which is a non-toxic and pharmacologically acceptable, at least in usual therapeutic doses. Representative salts which are included in this preferred group are the hydrochlorides, hydrobromides, sulphates, acetates, phosphates, nitrates, methanesulphonates, ethane-sulphonates, lactates, citrates, tartrates or bitartrates, pamoates and maleates of the

amines of Formula I. Other acids are likewise suitable and may be employed if desired. For example: fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, salicylic, bismethylenesalicylic, propionic, gluconic, malic, malonic, mandelic, cinnamic, citraconic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, benzenesulphonic, and sulphamic acids may also be employed as acid addition saltforming acids.

When it is desired to isolate a compound of the invention in the form of the free base, this may be done according to conventional procedure as by dissolving the isolated or unisolated salt in water, treating with a suitable alkaline material, extracting the liberated free base with a suitable organic solvent drying the extract and evaporating to dryness or fractionally distilling to effect isolation of the free basic amine.

The invention also comprises a method for the alleviation, palliation, mitigation or inhibition of the manifestations of certain physiological-psychological abnormalities of animals, especially depressions by administering to a living animal body, including human beings, an adequate quantity of (+)-citalopram or a non-toxic acid addition salt thereof. An adequate quantity would be from about 0.001 mg to about 10 mg per kg of body weight in each unit dosage, and from about 0.003 milligrams to about 7 milligrams/kg of body weight per day.

It is to be understood that the invention is not limited to the exact details of operation or exact compound or compositions shown and described, as obvious modifications and equivalents will be apparent to one skilled in the art.

Claims

-1- (+)-1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile and non-toxic acid addition salts thereof.

-2- The pamoic acid salt of (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile.

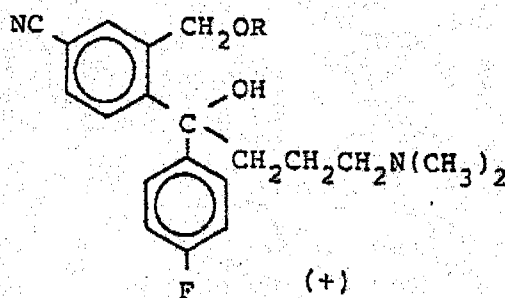
-3- A pharmaceutical composition in unit dosage form comprising as an active ingredient, a compound as defined in claim 1.

-4- A pharmaceutical composition in unit dosage form comprising, as an active ingredient, the compound of claim 2.

-5- A pharmaceutical composition in unit dosage form, according to claim 3 or 4, wherein the active ingredient is present in an amount from 0.1 to 100 milligram per unit dose.

-6- A method for the preparation of a compound as defined in claim 1, which comprises, converting (+)-4-(4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-(hydroxybutyl)-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile or a monoester thereof in a stereoselective way to (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile which is isolated as such or as a non-toxic acid addition salt thereof.

-7-



wherein R is hydrogen or F, a labile ester group.

-8- A method for the preparation of 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile in the form of a racemic mixture which comprises treating 4-(4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-(hydroxybutyl)-3-(hydroxymethyl) benzonitrile, esterified at the primary alcohol group with an acid, forming a labile ester, with an agent causing ringclosure and isolating the compound formed as the free base or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 152 000 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:

07.11.2001 Bulletin 2001/45

(51) Int Cl.7: C07D 307/87

(21) Application number: 01108914.1

(22) Date of filing: 10.04.2001

(84) Designated Contracting States:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR

Designated Extension States:

AL LT LV MK RO SI

• Arai, Nobuhiro, Sumika Fine Chem.,
Centr.Res.Labs.

Osaka-shi, Osaka 555-0021 (JP)

• Igi, Masami, Sumika Fine Chem.Co.,
Centr.Res.Labs.

Osaka-shi, Osaka 555-0021 (JP)

(30) Priority: 02.05.2000 JP 2000133995

(71) Applicant: SUMIKA FINE CHEMICALS Co., Ltd.
Osaka-shi, Osaka 555-0021 (JP)

(74) Representative:

von Kreisler, Alek, Dipl.-Chem. et al
Patentanwälte,

von Kreisler-Selting-Werner,
Bahnhofsvorplatz 1 (Deichmannhaus)
50667 Köln (DE)

(72) Inventors:

• Ikemoto, Tetsuya, Sumika Fine Chem.,
Centr.Res.Lab
Osaka-shi, Osaka 555-0021 (JP)

(54) **Citalopram hydrobromide crystal and method for crystallization thereof**

(57) According to the present invention, citalopram hydrobromide dissolved in a solvent containing at least one member selected from the group consisting of alcohol having 1 - 3 carbon atoms, water and acetone is crystallized or recrystallized while controlling the cooling rate, thereby to 1) provide an industrial method for crys-

tallizing citalopram hydrobromide, which enables easy control of the crystal characteristics, such as particle size, particle size distribution and aspect ratio and the like of the crystal, and 2) provide citalopram hydrobromide crystal having crystal characteristics useful as a pharmaceutical bulk.

EP 1 152 000 A1

26

[0044] The citalopram hydrobromide crystals having an average aspect ratio of generally not less than 2.0, preferably not less than 3, and more preferably not less than 4.5, and generally not more than 9.0, preferably not more than 7, and more preferably not more than 6.0, can improve the problems such as poor filtering performance after crystallization for the preparation of a pharmaceutical bulk and poor fluidity when crystals are being taken out, and can be advantageously used for the production of citalopram hydrobromide and the production of pharmaceutical products. From this viewpoint, the crystals having an average aspect ratio of not less than 4.5 and not more than 6.0 are particularly preferable. These crystals can be obtained by each method as follows.

[0045] In Method 1, the average cooling rate of the solution in the temperature range of 20°C - 40°C in (B1) is controlled to not less than 0.5°C/hour and not more than 60°C/hour, and preferably the stirring speed is set for 10 rpm - 250 rpm in (B1). In (B1), the speed at the tip of an agitation part is generally set to 0.1 m/s - 2.5 m/s, preferably 0.5 m/s - 2.0 m/s.

[0046] In Method 2, the cooling rate of the solution within the temperature range of from (heating temperature in (C2)) to (this heating temperature - 30°C) is controlled to not less than 1°C/hour and not more than 90°C/hour in (D2), and preferably the stirring speed is set for 10 rpm - 250 rpm in (B2) and (D2). In (B2) and (D2), the speed at the tip of an agitation part is generally set to 0.1 m/s - 2.5 m/s, preferably 0.5 m/s - 2.0 m/s.

[0047] By setting the speed at the tip of an agitation part to generally from not less than 2.5 m/s to less than 5.0 m/s, preferably from not less than 3.0 m/s to not more than 4.0 m/s, in (B1) in Method 1 and (B2) and (D2) in Method 2, crystals having an average aspect ratio of not less than 2.5 and less than 4.5 can be obtained. The crystals having an average aspect ratio of not less than 2.5 and less than 4.5 are preferable because they can be used as they are as a pharmaceutical preparation.

[0048] The citalopram hydrobromide to be used may be any that can be obtained by any method. It is preferably purified by active charcoal and the like before being subjected to the crystallization according to the present invention. The citalopram hydrobromide can be obtained, for example, according to the disclosure in, for example, US4650884.

[0049] The present invention is explained in more detail in the following by referring to Examples that do not limit the present invention in any way.

[0050] The powder X-ray crystal diffraction and average particle size were measured in the following Reference Example, Examples and Comparative Example, according to the following methods.

Powder X-ray crystal diffraction: Rigaku Corporation
MiniFlex
Irradiated X-ray CuK α

Average particle size: SHIMADZU CORPORATION SALD1100
(medium : diisopropyl ether)

Reference Example 1

[0051] Citalopram base (167 g) was dissolved in acetone (837 ml). Thereto was blown in a hydrobromic acid gas at 15°C - 40°C to make the pH of the solution 3. When about 1/2 of the hydrobromic acid gas was blown in, crystals began to precipitate. The reaction mixture was stirred at 25°C - 35°C for 1 hour, and at 0°C - 5°C for 1 hour. The resulting crystals were filtered, washed with cold acetone (167 ml) and dried in vacuo at 50°C - 70°C (5 Torr - 30 Torr) for 3 hours to give citalopram hydrobromide crystals (162 g). The crystals had an HPLC purity of 97.3% (254 nm).

melting point 180.3°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): shown in Figure 1.

Powder X-ray crystal diffraction pattern: shown in Figure 2.

Example 1

[0052] Citalopram hydrobromide (5.0 g) was synthesized according to Reference Example 1 and dissolved in methanol (15 ml) at 60°C. Thereto was added active charcoal (0.5 g) and the mixture was stirred for 15 minutes. The active charcoal was filtered off and isopropyl alcohol (25 ml) was added. The mixture was heated to 58°C to dissolve the crystals. When the mixture was cooled to 43°C while stirring at 200 rpm (propeller diameter: 0.05 m, speed at the tip of propeller: $0.05 \times (200/6) \times 3.14 = \text{ca. } 0.5 \text{ m/s}$), the seed crystal (about 0.1 mg) of citalopram hydrobromide was added. The mixture was cooled to 40°C over 15 minutes and then cooled from 40°C to 20°C over 5 hours while stirring at 200 rpm to make the cooling rate almost the same (average cooling rate: 4°C/hour). The cooled suspension was stirred at 20°C for 18 hours (retention time at 20°C) at 200 rpm and the resulting crystals were filtrated. The crystals were dried at 50°C (0.67 kPa - 1.33 kPa) for 3 hours in vacuo while stirring them at 30 rpm, and stood for drying at

crystal particle size distribution

less than 5 μm 12.6%,
not less than 5 μm and less than 10 μm 20.2%,
not less than 10 μm and less than 20 μm 35.5%,
not less than 20 μm and less than 40 μm 29.3%,
not less than 40 μm 2.4% (shown in Figure 11)

average particle size: 14.6 μm
micrograph (400 magnifications): shown in Figure 15.
average aspect ratio: 3.0
bulk density: 0.2 g/ml
tap density 0.42 g/ml

Comparative Example 1

[0061] Citalopram hydrobromide (5.0 g) was synthesized according to Reference Example 1 and dissolved in methanol (15 ml) at 50°C. Thereto was added active charcoal (0.5 g) and the mixture was stirred for 15 minutes. The active charcoal was filtered off and isopropyl alcohol (25 ml) was added. The mixture was heated to 58°C to dissolve the crystals. The mixture was cooled to 40°C over 5 min and then cooled from 40°C to 20°C over 5 min with stirring at 200 rpm. When the mixture was cooled to 20°C, the seed crystal (0.1 mg) was added. The mixture was stirred at the same temperature for 20 hours and the crystals were filtrated. The crystals were dried at 50°C (0.67 kPa - 1.33 kPa) for 3 hours in vacuo with stirring at 30 rpm, and stood for drying at 70°C (0.4 kPa - 0.8 kPa) for 15 hours.

[0062] The obtained citalopram hydrobromide crystals weighed 4.3 g and the crystals had an HPLC purity of 99.9% (254 nm) and a melting point of 184.2°C.

powder X-ray crystal diffraction pattern: shown in Figure 5
crystal particle size distribution

less than 5 μm 41.9%,
not less than 5 μm and less than 10 μm 30.2%,
not less than 10 μm and less than 20 μm 23.9%,
not less than 20 μm and less than 40 μm 4.0%,
not less than 40 μm 0% (shown in Figure 12)

average particle size: 6.3 μm
micrograph (400 magnifications): shown in Figure 16

[0063] According to the method of the present invention, the crystal characteristics of citalopram hydrobromide, such as particle size, particle size distribution, aspect ratio and the like, can be controlled easily and industrially. In addition, citalopram hydrobromide crystals having crystal characteristics useful as a pharmaceutical bulk can be provided.

Claims

1. Citalopram hydrobromide crystals containing crystals having a particle size of less than 5 μm in a proportion of 35% at most.
2. The citalopram hydrobromide crystals of claim 1, which comprise crystals having a particle size of not less than 20 μm in a proportion of not less than 10%.
3. The citalopram hydrobromide crystals of claim 1, which have an average aspect ratio of not less than 2.0 and not more than 9.0.
4. The citalopram hydrobromide crystals of claim 1, which have an average aspect ratio of not less than 2.5 and less than 4.5.
5. The citalopram hydrobromide crystals of claim 1, which have an average aspect ratio of not less than 4.5 and not

more than 6.0.

6. Citalopram hydrobromide crystals having an average aspect ratio of not less than 2.0 and not more than 9.0.

7. Citalopram hydrobromide crystals having an average aspect ratio of not less than 2.5 and less than 4.5.

8. Citalopram hydrobromide crystals having an average aspect ratio of not less than 4.5 and not more than 6.0.

9. A method for crystallizing citalopram hydrobromide, which comprises the steps of

(A1) dissolving, by heating, citalopram hydrobromide in a solvent comprising at least one member selected from the group consisting of alcohol having 1 to 3 carbon atoms, water and acetone and

(B1) cooling the resulting product to allow for crystallization while controlling a cooling rate.

10. The method of claim 9, which comprises controlling the cooling rate of the solution in a temperature range of from 0°C to 80°C.

11. The method of claim 9, which comprises controlling an average cooling rate of the solution in the temperature range of from 20°C to 40°C to not less than 30°C/hour and not more than 60°C/hour.

12. The method of claim 9, which comprises controlling an average cooling rate of the solution in a temperature range of from 20°C to 40°C to not less than 0.5°C/hour and less than 30°C/hour.

13. The method of claim 9, which comprises, after cooling to a temperature range of from not less than 30°C to less than 48°C, adding a seed crystal of citalopram hydrobromide for crystallization.

14. A method for crystallizing citalopram hydrobromide, which comprises the steps of

(A2) dissolving, by heating, citalopram hydrobromide in a solvent comprising at least one member selected from the group consisting of alcohol having 1 to 3 carbon atoms, water and acetone,

(B2) cooling the obtained solution to achieve crystallization,

(C2) dissolving a part of the obtained crystals by heating, and

(D2) recrystallizing while controlling a cooling rate.

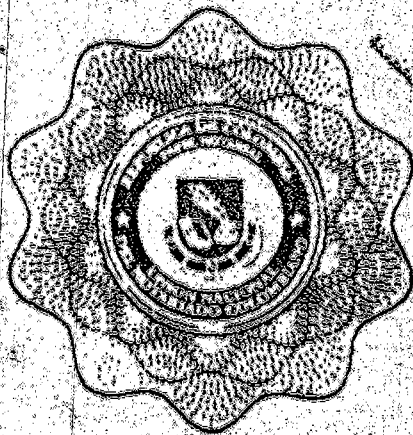
15. The method according to claim 14, which comprises cooling to a temperature range of from not less than 30°C to less than 48°C in (B2).

16. The method according to claim 14, which comprises, after cooling to a temperature range of from not less than 30°C to less than 48°C, adding a seed crystal of citalopram hydrobromide for crystallization in (B2).

17. The method according to claim 14, which comprises dissolving a part of the crystals by heating to not less than 48°C and not more than 60°C in (C2).

18. The method according to claim 14, which comprises controlling the average cooling rate of the solution in the temperature range of from (heating temperature in (C2)) to (said heating temperature - 30°C) to not less than 30°C/hour and not more than 90°C/hour in (D2).

19. The method according to claim 14, which comprises controlling the average cooling rate of the solution in the temperature range of from (heating temperature in (C2)) to (said heating temperature - 30°C) to not less than 1°C/hour and less than 30°C/hour in (D2).



1658 B

AA 8567146

27
29

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: -----

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

1.- PODER ESPECIAL.-----

20 DIC 2005

OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A., con N.º. No. - - -

890.301.463-8 - - -

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS -

a favor de: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, con C.C.No.

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

De la Notaría

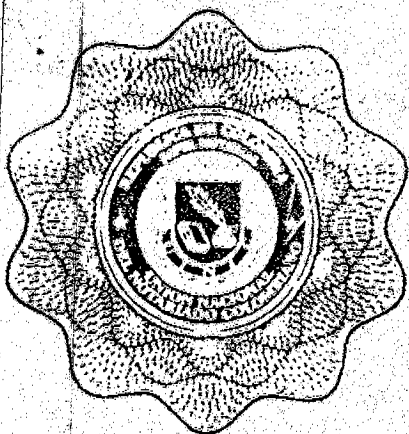
De fecha

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 Lafrancoi 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 observaciones 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

1658³

AA 8567152

30
80

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.-----

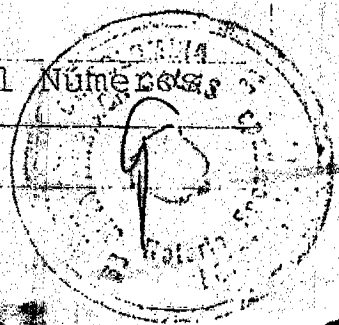
Manifestamos que de la veracidad de las
declaraciones del contenido y autenticidad de los
documentos anexos en éste instrumento público sólo
respondemos los comparecientes.-

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. 14.125.100 de Bogotá

LAFRANCOL S.A.

Nit. No. 890.301.463-8

TEL: 622-04-66.

ACEPTO :

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

20 DIC 2005

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 99.152.473

TEL: 621-2631

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

Santa Fe

100: Deto. 1772/79
05 JUL 2002

Qui Quin



FECHA: JUEVES 03 MARZO 2005 11:12:08

REPUBLICA DE COLOMBIA
CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO

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

QUE 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	FECHA.INS	NRO.INS	LIBRO
E.P. 1104	30/06/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	07/07/1959	19467	
E.P. 2309	26/12/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	29/12/1959	20089	
E.P. 1725	24/07/1962	NOTARIA CUARTA DE CALI	26/07/1962	24528	
E.P. 1824	31/07/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	14/08/1963	26360	
E.P. 2422	25/10/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/10/1963	26717	
E.P. 1720	16/09/1964	NOTARIA CUARTA DE CALI	22/09/1964	28406	
E.P. 101	31/01/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	01/02/1966	31039	
E.P. 552	21/03/1968	NOTARIA CUARTA DE CALI	01/04/1968	35711	
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA CUARTA DE CALI	16/01/1973	2975	IX
E.P. 1956	30/05/1973	NOTARIA CUARTA DE CALI	13/06/1973	4337	IX
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/11/1973	5994	IX
E.P. 5579	12/11/1973	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/11/1973	5995	IX
E.P. 4406	30/09/1974	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/11/1974	10887	IX
E.P. 192	03/02/1978	NOTARIA CUARTA DE CALI	14/02/1978	25355	IX
E.P. 3479	07/09/1979	NOTARIA CUARTA DE CALI	19/09/1979	34204	IX
E.P. 4274	12/12/1984	NOTARIA NOVENA DE CALI	19/12/1984	73088	IX
E.P. 1155	21/05/1985	NOTARIA SEPTIMA DE CALI	03/06/1985	76917	IX
E.P. 1553	20/06/1986	NOTARIA SEPTIMA DE CALI	08/07/1986	85997	IX
E.P. 1458	09/06/1987	NOTARIA SEPTIMA DE CALI	24/12/1987	3508	IX
E.P. 7222	14/12/1988	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/12/1988	13847	IX
E.P. 4530	04/09/1989	NOTARIA TERCERA DE CALI	07/09/1989	21508	IX
E.P. 3865	02/08/1990	NOTARIA TERCERA DE CALI	13/08/1990	31708	IX
E.P. 8305	13/12/1995	NOTARIA TERCERA DE CALI	23/01/1996	557	IX
E.P. 4559	16/11/1999	NOTARIA TERCERA DE CALI	26/11/1999	7911	IX
E.P. 6.004	02/12/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI	14/12/2004	13371	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 ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMETICOS 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, PARA PERIODOS DE DE DOS (2) AÑOS REELEGIBLE INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLE LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO.

PARAGRAFO PRIMERO. SUPLENTES: EL GERENTE Y REPRESENTANTE LEGAL TENDRA LOS SIGUIENTES SUPLENTES: PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO QUE LO REEMPLAZARAN EN LOS CASOS DE AUSENCIAS ACCIDENTAL, TEMPORAL Y ABSOLUTA CON LAS LIMITACIONES QUE MAS ADELANTE SE ESTABLECEN.

PARAGRAFO SEGUNDO. EL TERCER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL ESTARA LIMITADO EN SUS FUNCIONES A: COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTIA NO SUPERIOR A CUATRO MIL DOSCIENTOS SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (4.200 SMMLV); 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 CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTIAS NECESARIOS HASTA LA CUANTIA ANTES MENCIONADA.

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

CCC11090812

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):

VICEPRESIDENTE
ROBERTO S. VENTURA PAULY
C.C.16697614

PRESIDENTE
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

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

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 105 DEL 09 DE NOVIEMBRE DE 2004
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 17 DE FEBRERO DE 2005 No. 2032 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S):

TERCER SUPLENTE DEL GERENTE
JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR
C.C.80419709

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

DOCUMENTO: ACTA No. 105 DEL 09 DE NOVIEMBRE DE 2004
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 17 DE FEBRERO DE 2005 No. 2031 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

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

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

TERCER RENGLO
JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR
C.C.80419709

SUPLENTE

PRIMER RENGLO
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 LÓPEZ 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.

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.

CCC11090814

DADO EN CALI A LOS 03 DIAS DEL MES DE MARZO

DEL AÑO 2005 HORA: 11:04:33

EL SECRETARIO

Claudia Villalobos de Buitrago



CAMARA DE
COMERCIO DE
BOGOTÁ

Como Nota de Veintidós (22) Circulo de
Bogotá, se constata que esta copia
ocurre con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

20 OCT 2005

GUSTAVO SANCHEZ RODRIGUEZ
NOTARIO VILLALBA

34
24