



No. 06-099744- -00004-0000

Fecha: 2008-03-28 09:26:03 Dep. 2020 NUECRLACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 30

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

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

②

Numero del expediente: 06-99744

Solicitante: MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA

SOLICITUD
PUBLICADA

Apoderado: DILIA MARIA RODRIGUEZ

Título de la nueva creación o denominación del signo: "TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL 1-AMINO CICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER"

Gaceta: 584

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: <u>GYNOPHARM S.A</u> Dirección: <u>CALLE 80 No. 78B -201</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u> Lugar de Constitución: <u>BARRANQUILLA</u> Teléfono: <u>(571)3719900</u> Fax: <u>(571)3730818</u> E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>802.006.279-4</u>
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ</u> Dirección: <u>CARRERA 13 No. 119-95 OF 104</u> Teléfono: <u>(571)2131213</u> Fax: <u>(571)6121979</u> E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>51.975.664</u> TP <u>83823</u>

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

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

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

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

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA: _____

C.C. 51.975.664

TP. 83823

27/11
269

República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL 1-AMINO CICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER", cuyo titular es MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular Memantina. Por lo tanto, solicito respetuosamente a esc

272³
750

Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 3 de octubre de 2006, reivindicando prioridad bajo la solicitud US20040550171P del 2004-03-03; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 584 del 31 de diciembre de 2007, cuya publicación internacional corresponde a la WO2005084655 del 2005-09-15.
- 2.2. La solicitud colombiana **06099744** objeto de la presente oposición, se refiere a un método para tratar un trastorno de conducta en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad efectiva de un 1-amino ciclohexano en un vehículo adecuado para uso farmacéutico; donde el 1-amino ciclohexano se selecciona entre memantina y neramexano, y las sales de los mismos adecuadas para uso farmacéutico; donde el 1-amino ciclohexano es clorhidrato de memantina; donde el trastorno de conducta se selecciona del grupo integrado por ilusiones, alucinaciones, agitación/agresión, depresión/disforia, ansiedad, elación/euforia, apatía/ indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad, actividad motora aberrante, conductas nocturnas, y cambios en apetito/ingesta; donde comprende

273
271

además administrar un inhibidor de la acetilcolinesterasa o un antipsicótico; donde el inhibidor de la acetilcolinesterasa es el donepezil; donde el antipsicótico es un antipsicótico atípico; donde el método para el tratamiento de la agitación en un sujeto que lo necesite además comprende administrar una cantidad efectiva de un 1-amino ciclohexano en un vehículo adecuado para uso farmacéutico; donde el 1-amino ciclohexano se selecciona entre memantina y neramexano.

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

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: “Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la

274
272

tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial". Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO03101458 publicada el 11 de diciembre de 2003.

2.5. Ahora bien, no obstante la utilización reivindicada en la presente solicitud no es objeto de protección en Colombia, tampoco lo es la composición sobre la cual caracteriza esta invención, dado que el documento D1 revela una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un inhibidor acetilcolinesterasa y una cantidad eficaz de NMDA-antagonista. Particularmente, en la página 3 línea 31 a página 6 línea 26 composiciones para administración consecutiva de un antagonista de NMDA tal como la memantina (ver cláusula 4) así como un inhibidor de acetilcolinesterasa (página 6 línea 22 a línea 26) para tratar los síntomas de la enfermedad de alzheimer tales como la demencia o los déficit cognitivos o el deterioro progresivo de la memoria y funciones cognitivas. Por lo tanto, con base en esta anterioridad D1 no sólo se demuestra que no es novedoso el uso y el método terapéutico, la composición tampoco es novedosa a la luz de esta anterioridad D1.

acetilcolinesterasa y una cantidad eficaz de memantina, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486

de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: "Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación

280 12
727

PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **06.099.744**, titulada "**TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL 1-AMINO CICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.**", cuyo titular es **MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA**, publicada en la gaceta No. 584 del 31 de Diciembre de 2007.

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

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

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 12 días del mes de Marzo de 2008.

GYNOPHARM S.A.

Cédula de Extranjería: No. 319788.

NIT: 802.006.279-4

Representante Legal

Acepto:

Eliana Bohorquez

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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

RECONOCIMIENTO DE DOCUMENTO PRIVADO

Ante mi, NIBARDO AGUSTIN FUERTES MORALES,
Notario Veintidueno del Círculo de Bogotá (E),
comparece

luis Palacios Arango

CE 319788 Bta

y declara que la firma puesta en el presente
instrumento privado es suya, que el contenido
del mismo es cierto.
Bogotá D.C.

12 MAR 2008

FIRMA

[Signature]

[Signature]

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante la
NOTARIA DIECICHO DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

personalmente por **E. Rana. Liana**

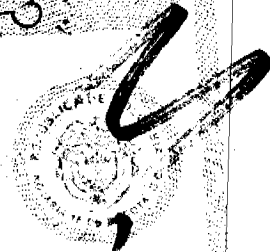
quien exhibió la c.c. **8060007409002**

y Tarjeta Profesional No. **83827** C.S.J.

Fecha **13 MAR 2008**

HECTOR FABIO CORREAS DIAZ
NOTARIO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

[Signature]

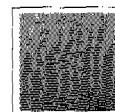




01



* 6 8 1 9 2 3 2 4 *



13
281
277

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 1

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ JUNTA DIRECTIVA DE LA CÁMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACIÓN DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 3303911.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,551 del 17 de Dic/bre de 1997, otorgada en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 18 de Dic/bre de 1997 bajo el No. 72,965 del libro respectivo, fue constituida la sociedad-----
anonima denominada GYNOPHARM S.A.-----

C E R T I F I C A

C E R T I F I C A

.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representación de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.---

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
532	1999/03/25	Notaria 3a. de Barranquilla	80,373	1999/04/13

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

GYNOPHARM S.A.-----

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 802.006.279-4.

MATRICULA MERCANTIL: 245,470.

C E R T I F I C A

*** CONTINUA ***

SECRETARÍA DE COMERCIO Y INDUSTRIA

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 2

Direccion para notificaciones judiciales:
CL 80 No 78 B - 201.
De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 16 de Diciembre de 2047.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: a) La fabricacion de capsulas y otro productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. b) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. c) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos, medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. e) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualesquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c) y d) antes transcritos. f) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativa, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de GYNOPHARM S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. g) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresas o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto; comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar,

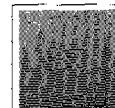
*** CONTINUA ***



01



* 6 8 1 9 2 3 2 5 *

17
282
180

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 3

vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el país y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor protección de sus intereses corporativos o lo de sus socios.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acci?n
Autorizado		
\$*****4,000,000,000	*****4,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****2,672,646,000	*****2,672,646	*****1,000
Pagado		
\$*****2,672,646,000	*****2,672,646	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: Seran funciones de la junta directiva, entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion y para enajenar o gravar bienes inmuebles y demas activos fijos de la sociedad, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion. Las demas que le sean propias y no esten atribuidas a otro organo social y las que le correspondan en virtud de la ley. la sociedad tendra un Gerente General, quien ejercera la administracion y representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones, entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto. Para enajenar, a cualquier titulo, bienes inmuebles de la sociedad o constituir gravámenes sobre los mismos, deba obtener la aprobacion de la junta directiva, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion; o las demas funciones que le correspondan como representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la junta directiva. El Gerente General tendra un suplente, designado por la junta directiva, quien lo reemplazara con identicas facultades en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal.-----

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 4

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 15 del 18 de Febrero de 2008 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Bogota, de la sociedad:

GYNOPHARM S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 25 de Febrero de 2008 bajo el No. 137,919 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Llobet Poal Manuel	CC.*****14,670,196
2. Zanatta Reheman Leonardo Andres	CC.*****2,760,271
3. Munoz Marroquin Diego	CC.*****7,688,292
4. Montealegre Gonzalez Andres Leonardo	CC.*****79,950,262

Suplentes

1. Agudelo Pelaez Luis Hernando	CC.*****14,238,997
2. Aroca Almanza Arleth Ayelina	CC.*****36,718,415
3. Penaranda Urbina Adriana Paola	CC.*****53,120,683
4. tovar Vasquez Ruth	CC.*****52,175,756

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 18 del 30 de Octubre de 2003 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 06 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Gerente General.	
Palacios Aragon Luis Alberto	CE.*****319,788

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 49 del 03 de Marzo de 2008 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 11 de Marzo de 2008 bajo el No. 138,342 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Suplente del Gerente.	
Mollajoli Centurion Andres Fernando	CE.*****351,283

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 2 del 13 de Enero de 1998 correspondiente a la

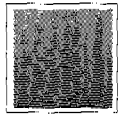
*** CONTINUA ***



01



* 6 8 1 9 2 3 2 6 *



15
283
281

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 5

Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 20 de Enero de 1998 bajo el No. 73,393 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Revisor Fiscal Ppal.	
Barros Cera William Alberto	CC.*****8,715,941
Suplente del Revisor Fiscal.	
Duarte Diaz David	CC.*****73,115,965

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 23 de Noviembre del 2.000 bajo el No. 1.872 del libro respectivo, consta que el senor RUBEN MINSKI GONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 12 de junio del 2.002, bajo el 2.164 del libro respectivo, consta que el senor JORGE CASTELLANOS MARTINEZ, identificado con C.C.No.19.460.089, actuando como representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, identificada con la cedula de ciudadanía No.32.732.070 de Barranquilla, mediante documento privado de octubre 10/2000, inscrito en la Camara de Comercio de Barranquilla bajo el No.1.872 del libro respectivo, para que en representacion de GYNOPHARM S.A, suscriba las declaraciones cambiarias a los que esta obligada GYNOPHARM S.A. en el giro ordinario de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARS.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 6

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 23 de Marzo de 2007.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles después de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

mka jor

287
11

A combination of an NMDA-antagonist and acetylcholine esterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease.

- 5 The present invention provides a treatment for mild cognitive impairment (MCI) and for dementia of different types such as dementia of Alzheimer's type, vascular dementia, Lewy body dementia, AIDS dementia and frontotemporal dementia by administration of medicaments having dual mechanism of action.
- 10 Dementia of different origin are a growing problem in the world. Among the elderly, Alzheimer's disease is the most common type of dementia. The prevalence of the disease raises from 2% of the people aged 65-70 to as high as 20% of the people aged 80 and older. Though perhaps not the only contributing factor, the increased life expectancy and the increased elderly population explains the raise in the frequency of
- 15 the disease.

Alzheimer's disease is a slowly progressing neurodegenerative disease characterised by significant loss of function in more than one cognitive domain. Associated diseases such as psychiatric illness and change in behaviour or personality are common.

20

- Presently, the disease cannot be cured. Current treatment gives for some patients a delay in the symptoms, for others a modest cognitive improvement and a dramatic improvement in only a small number of patients. A slower progression of the disease is also desirable for improving the life quality for the patient and the patient's
- 25 relatives. However, experience with the current treatment with Alzheimer's therapy, still 30% of the patients do not respond to the treatment. Consequently, a great need for improvement in the treatment of Alzheimer's disease exists.

- The mechanisms behind the different types of dementia, including Alzheimer's
- 30 disease, are not fully understood. Of medicaments available for treatment, which presently is only slowing the progression of the disease, they represent different mechanism of action in the central nervous system.

20
288
786

One group of medicaments are represented by the acetylcholinesterase inhibitors, of which medicaments like Donepezil, Rivastigmine, Galantamine and Tacrine are pharmaceuticals having this particular activity. The acetylcholinesterase inhibitors are presently approved in many countries for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease.

Another group of medicaments are the NMDA antagonist of which Memantine is a representative. Memantine was recently approved in the EU for treatment of moderate severe to severe Alzheimer's disease.

Though of very different mechanisms of action, both types of medicaments are useful in the treatment of Alzheimer's disease, though in different stages of the disease progression.

The invention thus provides the combined treatment of a patient suffering from a dementia syndrome with a first component which is an acetylcholinesterase inhibitor(s) and a second component which is an NMDA antagonist.

The invention also provides a pharmaceutical composition which comprises a first component which is an acetylcholinesterase inhibitor(s) and a second component which is an NMDA antagonist.

The acetylcholinesterase inhibitors include, but are not limited to:

Donepezil, a known compound described in EP 296560 and US 4895841.

Galantamines use in the treatment of Alzheimer's disease is described in EP236684 and US 4663318.

Rivastigmine as described in national applications corresponding to US 5602176 and GB 2203040.

21
289
-187

Tacrine as used in the treatment of cholinergic deficit state, such as Alzheimer's disease, is described in EP 328535 and US 4816456.

Similarly, when the invention is regarded in its broadest sense, the second component is a compound which functions as an NMDA antagonist or partial antagonist of which
5 assays like Ebert et. al *European Journal of Pharmacology* **1997**, 333 , 99-104 exists for determining this activity. Other compounds than the compounds mentioned here have the desired effect. It is intended to include compounds which show antagonisme in the assay described above.

10 In the present invention, the combination of one compound of the group of acetylcholinesterase inhibitors with one compound of the group of NMDA antagonist is included. Likewise, the combination of two compounds of the first group with one or two or the compounds selected from the second group is also within the present invention and *vice versa*.

15 While all combinations of first and second group compounds are useful the following combinations are considered as the preferred combinations:

Memantine/Donepezil, Memantine/Galantamine, Memantine/Rivastigmine and
20 Memantine/Tacrine.

Where the compounds exists as different polymorphs, isomers, enantiomers or tautomers the present invention also embraces these variations as well as different salts or solvates etc.

25 Active metabolites of the compounds described are also embraced by the invention.

Alzheimer's Disease

30 Characteristics of Alzheimer's Disease are some of the following symptoms occurring:

- Dementia

- Deficits in cognition (such as language, memory, motor skills and perception ie. aphasia, apraxia, agnosia)
- Progressive worsening of memory and cognitive functions

5 Some of the following associated symptoms often occur:

Depression, insomnia, incontinence, delusions, illusion, hallucinations, emotional or physical outbursts, shouting, wandering, aggression, agitation, apathy, abnormal eating, sexual disorders and weight loss.

10

Increased motor tone, myoclonus or gait disorder in the late stages of the disease progression.

Since Alzheimer's disease is not curable at present, the complexity of the disease
15 progression and the associated symptoms often gives rise to a multiplicity of diseases, which all need medical treatment. Such treatment regimens and side-effects are difficult to administerable for the patient as well as for the health carer.

Consequently, a positive outcome of an Alzheimer's treatment is an improved
20 cognitive function. A slower progression of the disease, or a delay in the normal disease progression is a positive outcome of a treatment.

Improvements could also be measured in the secondary or associated symptoms of more psychiatric character. Diminished intake or complete stop in the intake of for
25 example antipsychotic, antidepressive, tranquilising or sedative medication will also be signs of a positive response to the treatment of the underlying cause of the dementia, ie. the Alzheimer's Disease.

When combination treatment is evaluated a synergistic effect of the combined
30 administration could be evaluated and the total dose of the combination treatment of individual compounds relative to the doses used for single compound administration could be lowered.

291
27
789

5

The present invention covers treatment of mild cognitive impairment and dementia regardless of the underlying cause. For example the dementia can be Alzheimer's disease, vascular dementia, Lewy body dementia, AIDS dementia or frontotemporal dementia.

5

In the context of this invention, Alzheimer's disease includes all stages of the disease, ie. mild, moderate and severe Alzheimer's disease.

In the context of this invention, mild cognitive impairment are characterised by
10 symptoms defined by Petersen et. al.

Pharmaceutical compositions:

15 To prepare the pharmaceutical compositions of this invention, an effective amount of the active ingredients, in acid or base addition salt form or base form, is combined in intimate admixture with a pharmaceutically acceptable carrier, which can take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration. These pharmaceutical compositions are desirably in unitary dosage form suitable, for
20 administration orally, nasal, rectally, percutaneously or by parenteral injection. For example, in preparing the compositions in oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be employed, such as, for example, water, glycols, oils, alcohols and the like in the case of oral liquid preparations such as suspensions, syrups, elixirs and solutions; or solid carriers such as starches, sugars, kaolin,
25 lubricants, binders, disintegrating agents and the like in the case of powders, pills, capsules and tablets. Because of their ease in administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit form, in which case solid pharmaceutical carriers are obviously employed. For parenteral compositions, the carrier will usually comprise sterile water, at least in large part, though other
30 ingredients, for example, to aid solubility, may be included.

It is especially advantageous to formulate the aforementioned pharmaceutical compositions in dosage unit form for ease of administration and uniformity of dosage.

292²¹
290

Dosage unit form as used in the specification and claims herein refer to physically discrete units suitable as unitary dosages, each unit containing a predetermined quantity of active ingredient calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with the required pharmaceutical carrier. Examples of such dosage unit forms are tablets (including scored or coated tablets), capsules, pills, powder packets, wafers, injectable solutions or suspensions, teaspoonfuls, tablespoonfuls and the like, and segregated multiples thereof.

The NMDA antagonist may be administered before, during or after the administration of the acetylcholinesterase inhibitor provided that the time between the administration of the acetylcholinesterase inhibitor and the administration of the acetylcholinesterase inhibitor is such that ingredients are allowed to act synergistically on the CNS.

When simultaneous administration of NMDA antagonist and an acetylcholinesterase inhibitor is envisaged, a composition containing both an acetylcholinesterase inhibitor and an NMDA antagonist may be particularly convenient. The compositions may be prepared as described herein above.

Simultaneous administration may also be accomplished by administration of the active ingredients in two separate unit dosage forms.

When sequential administration of the NMDA antagonist is envisaged, the pharmaceutical composition may comprise, for example, a kit including discrete unit dosage forms containing the NMDA antagonist and discrete unit dosage forms containing an acetylcholinesterase inhibitor, all contained in the same container or pack, e.g. a blister pack.

Dose Ranges

30

The selection of dosage of the first and second component is that which gives the patient relief of the symptoms of the disease. The dosage depends on several factors such as the potency of the selected compounds, the mode of administration, the age

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DK 03/00342

296
24

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 31/55, A61K 31/13, A61P 25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: A61K, C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI DATA, EPO-INTERNAL, EMBASE, MEDLINE, CHEM.ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	International Clinical Psychopharmacology, Volume 18, No 2, 2003, Susanne Hartman et al, "Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy", page 81 - page 85, 18 February 2003 --	2-4,9-11
X	Acetylcholinesterase Inhibitors vs. Memantine, Volume 66, No 12, 2000, Gary L. Wenk et al, "NO INTERACTION OF MEMANTINE WITH ACETYL CHOLINESTERASE INHIBITORS APPROVED FOR CLINICAL USE" page 1079 - page 1083 -- -----	2-4,9-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

22 August 2003

25-08-2003

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Susanna Lindfors/MP

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK03/00342

29
297
285

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1, 5-8, 12-15
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See extra sheet

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



No. 06-099744- -00005-0000

Fecha: 2008-03-31 16:07:42 Dep. 2020 NULCREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 61

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: 06-099-744
Solicitante: MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA
Apoderado: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN
Título de la nueva creación o denominación del signo:
**TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL 1-AMINO
CICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE
CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.**
Gaceta 584 de 28 de diciembre de 2007, número de publicación 1137.

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:

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, 16 (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) y 20 literal d).

Justificación: VER ANEXO

5

Comprobante de pago No. 28-26.130 (Oposición) Fecha Marzo 31 de 2008
(Prórroga) Fecha _____

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF:

Expediente 06-099-744

TÍTULO SOLICITADO: TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL 1-AMINO CICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

PUBLICACIÓN: Gaceta 584 de 28 de diciembre de 2007, número de publicación 1137.

PRIORIDAD: US 60/550,171 de 03/03/2004

SOLICITANTE: MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA

APODERADO: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICION ✓

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, actuando como agente oficioso, en nombre de la sociedad **LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A.**, de conformidad con la caución prestada, y estando dentro del plazo establecido por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Sírvase, señor Superintendente, proceder a negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **06-099-744**, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000. Lo anterior, con base en los argumentos, fundamentos y pruebas

que dentro del término de la prórroga de sesenta días que en la fecha he solicitado, oportunamente presentaré a ese Despacho.

Carrera 17 No. 88-23 Of. 205 Tels.: +57 1 655 7795, +57 1 621 2631, Fax: +57 1 621 2542
info@reyesabogados.com - www.reyesabogados.com - Bogotá, Colombia.

303
301

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A. – LAFRANCOL S.A.** legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría, en forma contraria al Régimen Común Andino de Propiedad Industrial, el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud colombiana de la referencia, que se encuentra actualmente en trámite y que se refiere a un método para tratar un trastorno de conducta asociado a la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar una cantidad efectiva de un 1-aminociclohexano (memantina o neramexano) en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de acetilcolinesterasa (Donepezil) o un antipsicótico atípico, incumple con los requisitos necesarios para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal y como se demuestra con los siguientes argumentos:

3.1 Primero que todo, la solicitud colombiana en trámite anteriormente referenciada incurre claramente en una improcedencia de patentabilidad, ya que como se puede observar en lo expuesto en su capítulo reivindicatorio, dicha solicitud se refiere específicamente en todas sus 20 reivindicaciones, a un método de tratamiento que involucra una combinación de principios activos, lo cual es inadmisibles por lo contenido en el artículo 20 literal d) del título II capítulo I de la decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina de Naciones en la cual se expone claramente que *“No serán patentables: 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.”*

3.2 En segundo lugar, y por si no fuera suficiente con que la solicitud en trámite incurra directamente en una improcedencia de patentabilidad como se expuso anteriormente, existen diversos documentos que pueden desvirtuar tanto la novedad como el nivel inventivo de lo reivindicado por dicha solicitud en trámite, veamos:

- La Publicación internacional WO 03/101458 publicada el 11 de diciembre de 2003 y titulada “A COMBINATION OF AN NMDA-ANTAGONIST AND ACETYLCHOLINE ESTERASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF

304
302

ALZHEIMER'S DISEASE" revela un tratamiento para el deterioro cognitivo leve o (MCI) y para demencia de diferentes tipos tales como la demencia tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia-SIDA y demencia frontotemporal por administración de medicamentos que tienen mecanismo de acción dual.

Uno de los grupos de medicamentos allí mencionados son los inhibidores de acetilcolinesterasa entre los que se encuentran **Donepezil**, Rivastigmina, Galantamina y tacrina y, que han sido aprobados en muchos países para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve a moderada.

Otro grupo de medicamentos revelados en la anterioridad mencionada son los antagonistas de NMDA de los cuales Memantina es el más representativo y que recientemente fue aprobado en estados Unidos para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer moderada a severa.

En el documento encontramos además que, la combinación revelada en la solicitud colombiana en trámite ya había sido sugerida, así como el régimen de dosificación de Memantina y Donepezil, veamos:

The invention thus provides the combined treatment of a patient suffering from a dementia syndrome with a first component which is an acetylcholinesterase inhibitor(s) and a second component which is an NMDA antagonist.

(...)

While all combinations of first and second group compounds are useful the following combinations are considered as the preferred combinations:

Memantine/Donepezil, Memantine/Galantamine, Memantine/Rivastigmine and Memantine/Tacrine.

(...)

The dosage ranges for the NMDA antagonist, Memantine are 0.1mg -500mg of active ingredient pr. dosage. More preferred are 1- 50 mg and most preferred are 2 - 25 mg. Presently the preferred dosage administered is 20mg.

Presently, the dosage regime for the available acetylcholinesterase inhibitor are the following:

Tacrine 10-40 mg four times a day

Donepezil 5-10 mg per day

Rivastigmine 3-12 mg per day

Galantamine 4-24 mg per day