



No. 08-079827- -00005-0000

Fecha: 2010-05-03 16:47:05 Dep. 2020 DIR NULVASCN
No. 11 PAT/NULIYII Lva. 378 FASLNACIONAL
Act. 400 OPOSIOBSLRVIER Folios: 33

FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12

1

OPOSICION A:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Diseño Industrial



Esquema de Trazado para Circuitos Integrados



Marcas de Productos o Servicios



Marca Colectiva



Marca de Certificación



Lema Comercial

2

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 08 079.827

Solicitante: FERRER INTERNATIONAL, S.A.

Apoderado: CARLOS HUMBERTO PALACIO EASTMAN.

Título de la nueva creación o denominación del signo:

**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA LA ERRADICACION DE
HELICOBACTER PYLORI.**

Gaceta 612 de 29/01/2010, número de publicación 1129.

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR

Nombre: Laboratorios Legrand S.A.

Dirección: Calle 21 # 68 B - 50

Teléfono: 618-5855

411-0336

Fax: 622-8583

Domicilio: Bogotá, D.C.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número: 890.300.466-5

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: José Luis Reyes Villamizar

Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205

Teléfono: (1) 621.26.31

E-mail: info@reyes-abogados.com

Fax: (1) 621.25.42

Domicilio: Bogotá, D.C.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número: 79'152.473 de Usaquén
TP 44655

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial) 16, 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia) y 20 literal d). Artículo 30 (Reivindicaciones) y artículo 42 (oposiciones) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Justificación: Ver Anexo

5

Comprobante de pago No.

10-34.332

(Oposición) Fecha

Mayo 3 de 2010

(Prórroga) 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



Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas



Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR**FIRMA:**

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: EXPEDIENTE 08 079.827 ✓

TÍTULO SOLICITADO: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA LA
ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI.

PUBLICACIÓN: Gaceta 612 de 29/01/2010 No. de publicación 1129. ✓

SOLICITANTE: FERRER INTERNATIONAL, S.A.

APODERADO: CARLOS HUMBERTO PALACIO EASTMAN.

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 **LABORATORIOS LEGRAND S.A.**, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Sírvase negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **08 079.827**, por no cumplir con lo dispuesto por los artículos 14, 15, 18 y 20 literal d) de la Decisión 486 de 2000, con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS ✓

Asiste a **LABORATORIOS LEGRAND S.A.** legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, composiciones farmacéuticas y métodos de

128
159

entrega de medicamentos carentes de novedad y nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud colombiana en trámite 08 079.827 que se refiere a una composición de granulado estratificado para administración oral que comprende un inhibidor de la bomba de protones en combinación con claritromicina y amoxicilina útil en el tratamiento de un trastornos gástrico asociado con *Helicobacter pylori*, no reúne los requisitos necesarios para otorgársele el privilegio de patente de invención, como se demuestra a través de los siguientes argumentos:

En primer lugar, y ante la reivindicación textual del uso de uso de la composición reivindicada en el tratamiento de trastornos asociados con infecciones por *Helicobacter pylori* en un mamífero humano o no humano, específicamente en sus reivindicaciones 23 y 24, es relevante señalar que dicha pretensión resulta inaceptable a la luz de la Decisión 486, en tanto los "usos" son una categoría excluida del concepto de "Productos o Procedimientos" que establece el artículo 14 de la norma citada. Lo anterior, además, en consonancia con reiteradas interpretaciones de la SIC sobre este punto.

Sin perjuicio de lo anterior me permito hacer notar que, aún si en gracia de discusión los usos o métodos terapéuticos fuesen permitidos en nuestro medio, éstos deberían cumplir necesariamente, y en forma simultánea, con los requisitos materiales de patentabilidad, es decir, novedad, nivel Inventivo y aplicación industrial. Además de anotar que respecto del pretendido "uso", el tercer requisito resulta de imposible cumplimiento, en tanto la reproducción industrial del uso separado, combinado o secuencial de medicamentos para tratar ciertas patologías sería del resorte de la profesión médica, y no, por supuesto, de las actividades industriales.

De la misma manera la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones en su aparte d) del artículo 20 del capítulo I, acerca de los requisitos de patentabilidad, menciona 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*", y si tenemos en cuenta que la solicitud en cuestión reivindica también un método de tratamiento contra trastornos asociados con *Helicobacter pylori*, tal como lo señala en sus reivindicaciones 21 y 22, queda claramente expuesta la improcedencia directa para otorgar el privilegio de patente de invención a esta solicitud.

Lo anterior tiene el mismo efecto sobre las reivindicaciones 2, 3 y 4 en donde se hace mención a la dosificación de los principios activos que hacen parte de la composición farmacéutica que se reivindica, dado que la dosificación de un fármaco no hace parte de la categoría de productos o procesos, sino la cantidad de un fármaco que es necesaria para que un medicamento sea efectivo a nivel terapéutico.

En primer lugar, y refiriéndonos a la carencia de nivel inventivo de la combinación farmacológica que expone la solicitud colombiana en trámite, específicamente entre inhibidores de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina, es relevante mencionar que existen documentos que exponen con anterioridad la utilidad terapéutica de dicha combinación, documentos tales como la publicación internacional WO/1997/02020 publicada el 23 de Enero de 1997, la publicación internacional WO/1996/24375 publicada el 15 de Agosto de 1996 y la publicación internacional WO/2005/074898 publicada el 18 de Agosto de 2005.

Teniendo en cuenta lo anterior, cualquier persona medianamente versada en la materia buscaría la manera de asociar dichos principios activos de una manera más práctica para su administración, en donde la inclusión de los principios activos en una misma formulación farmacéutica, como por ejemplo en una formulación tipo granulado estratificado, resulta de evidente utilidad.

En este mismo aspecto es relevante mencionar el concepto de la Doctora en Bioquímica Silvia Susana Giarcovich¹ en su opinión escrita a cerca de "Asociaciones y Patentes" en donde afirma que las asociaciones farmacológicas están restringidas por ciertos principios y lineamientos preestablecidos por varias entidades, puesto que dichas combinaciones deben estar bajo el precepto de eficacia, seguridad y eficiencia terapéutica, veamos:

"3.3.2. Lineamientos FDA:

A continuación se mencionarán lineamientos que la agencia sanitaria de EEUU ha establecido para el caso de los llamados "*Combination Drug Products*":

3.3.2.1. CFR

El CFR establece la política en relación a las combinaciones de drogas a dosis fija para humanos en 21CFR300.50. Allí se establece que dos o más drogas pueden ser combinadas en una única unidad posológica cuando cada componente hace una contribución al efecto propuesto y la dosis de cada componente es tal que la combinación es segura y efectiva (se consideran casos especiales cuando se busca

¹ Profesora Regular Adjunta del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA y Directora Técnica y Gerente de Estudios Clínicos de DIFFUCAP-EURAND SACIFI

aumentar la seguridad y eficacia del principal componente o minimizar su potencial abuso).

3.3.2.2. Guía "OTC Combination of Drug Products" [Docket No. 78D-0322]²:

Esta guía establece en detalle la política de la agencia para combinar dos o más ingredientes activos OTC, seguros y eficaces y caracteriza diferentes tipos de asociaciones de OTC:

- Ingredientes activos de diferentes categorías terapéuticas para tratar distintos síntomas simultáneamente: Sólo se acepta esta asociación si cada ingrediente está presente dentro de su rango de seguridad y eficacia.
- Ingredientes activos de la misma categoría terapéutica que tienen distintos mecanismos de acción para tratar los mismos síntomas o condición: Sólo se acepta esta asociación si es mejor o igual que cada ingrediente solo en su dosis terapéutica y también pueden usarse a dosis subterapéuticas si corresponde.
- Ingredientes activos de la misma categoría terapéutica que tienen el mismo mecanismo de acción: Estos no deberían ser combinados a menos que haya alguna ventaja con respecto a los ingredientes simples (mayor eficacia, seguridad, aceptación del paciente o calidad de la formulación).
- Ingredientes considerados adyuvantes, que aumenten o alteren el efecto de otro ingrediente activo, serán, considerados ingredientes activos.

3.3.2.3. Guía Draft "Current GMP for Combination Products":

Este documento provee una guía para la industria y para el *staff* de la FDA acerca de la aplicabilidad de la cGMP para las asociaciones (*combination products*) y define a un *combination product*, de acuerdo al CFR (21CFR3.2(e), de forma que no sólo involucra drogas sino *devices*.

Un producto combinado es un producto compuesto de cualquier combinación de una droga y un dispositivo; un producto biológico y un dispositivo; una droga y un producto biológico; o una droga, dispositivo, y un producto biológico. Bajo 21 CFR 3.2 (e), un producto de combinación incluye:

1. *Un producto que comprende dos o más componentes regulados (i.e., droga/dispositivo, biológico/dispositivo, droga/biológico, o droga/dispositivo/biológico) que son combinados físicamente, químicamente, o de otra forma, o mezclados y producidos como una entidad única;*

² Anunciada en el Federal Register (1978), Vol. 43, No. 229.

2. Dos o más productos separados, empaquetados juntos en un solo paquete, o como una unidad comprendiendo droga y productos del dispositivo, dispositivo y productos biológicos, o biológico y productos de droga;

3. Una droga, dispositivo, o producto biológico empaquetado separadamente que, de acuerdo a su plan de investigación o el etiquetado propuesto, es destinado para utilizarse únicamente con una droga, dispositivo, o producto biológico aprobada especificada individualmente, donde al mismo tiempo ambos son deben estar aceptados para la indicación o efecto y donde, luego de la aprobación del producto propuesto, el etiquetado del producto aprobado necesitaría ser cambiado (e.g., para reflejar un cambio en la indicación, forma farmacéutica, dosis, ruta de administración, cambio significativo en la posología); ó

4. Cualquier droga en investigación, dispositivo, o producto biológico empaquetado separadamente que, de acuerdo al etiquetado propuesto es para utilizarse únicamente con otra droga en investigación especificada, dispositivo, o producto biológico, donde a la vez se requiere que ambos sean aceptados para la misma indicación, uso y efecto.

Además, dentro de esta guía es muy interesante el concepto de "parte constitutiva de un *combination product*" porque especifica su identidad regulatoria como droga, *device* o producto biológico.

3.3.2.4. Guía Draft "Combination Products Timeliness of Premarket Reviews":

Esta guía provee información a un postulante a reclamar la resolución de una disputa acerca de la duración de la revisión de una postulación referida a un producto combinado. Es una guía referida simplemente a un problema administrativo que demuestra cuán regulado se halla este ámbito que tiene una oficina destinada, la Office of Combination Products.

3.3.3. Lineamientos EMEA: Guía "Fixed Combination Medicinal Products":

Esta guía propone evaluar las potenciales ventajas de la asociación en cuanto a mejoramiento de la relación riesgo/beneficio y a simplificación de la terapia. Asimismo, establece criterios a respetar y requisitos a cumplimentar, tanto generales como particulares. Dentro de los particulares hace especial referencia a:

- La indicación.
- Los estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos.
- Eficacia y Seguridad: En este caso diferencia dos escenarios concretos:

a) Cuando la combinación fija corresponde exactamente a combinaciones que están ya en uso difundido, un análisis de los datos bibliográficos bien fundamentados debería ser presentado. Con tal que los datos estén bien documentados, este análisis puede ser útil en reducir la cantidad de ensayos clínicos a ser realizada y podría facilitar la selección de dosis para cada sustancia y el rango de dosis propuesto en la combinación fija.

b) Cuando la combinación fija es esencialmente nueva (las sustancias activas no son usualmente combinadas, la composición cuantitativa es inusual entre sustancias usualmente combinadas o una sustancia enteramente nueva), los datos necesarios son similares a los de una nueva entidad química en la situación donde la combinación fija será propuesta (primero línea o segunda de la línea de terapia). La existencia de experiencia con las sustancias debería ser tenida en cuenta.

y especifica Régimen de dosis y Composición, Ensayos Terapéuticos y Aspectos de Seguridad.

- Paquetes combinados de diferentes productos medicinales para administración simultánea o secuencial.

Conclusión:

Las diferentes agencias sanitarias a nivel internacional han regulado fuertemente el registro de asociaciones de forma de garantizar la seguridad y eficacia de las mismas y la buena calidad en su elaboración. Todo estudio, investigación o análisis derivados de estos requisitos representan procedimientos de rutina y no originales ideas llevadas a la práctica."

Además, se puede considerar que todo efecto sinérgico o terapéutico entre fármacos no se refiere propiamente a una invención, sino que corresponde mejor a la categoría de un descubrimiento, dado que dicho efecto sinérgico o terapéutico conseguido mediante la combinación de fármacos ocurre dentro del organismo y se hace evidente a través de los respectivos ensayos preclínicos y/o clínicos por los que todo fármaco o combinación de fármacos se deben evaluar. Así mismo es importante volver a enfatizar en que la combinación de fármacos para tratar ciertas patologías, hace parte de las actividades de la profesión médica, y no de las actividades industriales.

Finalmente, también podemos demostrar la carencia de nivel inventivo del tipo de granulado en donde se incluye dicha combinación farmacológica, veamos:

La publicación internacional WO/2005/058282 publicada el 30 de Junio de 2005 y titulada "DOUBLE PELLET FORMULATION OF PROTON PUMP INHIBITORS AND CLARITHROMYCIN FOR THE TREATMENT OF GASTROINTESTINAL ULCER, AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME" revela:

Of combined therapies for eradicating *Helicobacter pylori*, active ingredient combinations listed below was clinically tested on the human body, and test methods thereof were already reported. Examples of combinations of more than two drugs are as follows:

(...)

- lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin;
- omeprazole, amoxicillin, clarithromycin
- pantoprazole, clarithromycin and amoxicillin;

(...)

The inventive double pellet formulation contains two or three active ingredients. In other words, the inventive formulation contains one proton pump inhibitor selected from the group consisting of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole, and one or two antibiotics selected from the group consisting of erythromycin, clarithromycin, azithromycin, tetracycline, tinidazole and metronidazole selectively.

(...)

into a hard capsule. Namely, it can be prepared either in the form of a multi-layer composite pellet by forming a layer containing a proton pump inhibitor, such as omeprazole, on an inert core, subjecting the coated core to protective coating and enteric coating, and then forming a layer containing an antibiotic, such as clarithromycin, on the enteric coating layer, or in the form of a composite tablet having different layers. Alternatively, it may also

(...)

Example 1

Coating with main drug 1

221 g of inert sugar particles are placed into a fluidized bed processor, and then the processor is operated to fluidize the particles to be coated. Meanwhile, 10 g of meglumine, an alkalizing agent, is dissolved in 1000 g of acetone, after which 20 g of omeprazole is added and dissolved completely in the solution, and then 25 g of hydroxypropylcellulose and 2.5 g of polyethylene glycol 6000 are added and dissolved completely in the solution. The resulting main drug-containing coating solution is

injected through the fluidized bed coater to coat the sugar particles with the drug. 157

Protective coating

After performing the main drug coating, a protective coating solution consisting of 20 g of hydroxypropylmethylcellulose and 2 g of polyethylene glycol 600 dissolved in a mixture of 400 g of ethanol and 400 g of dichloromethane is continuously injected onto the main drug-coated pellets to form a protective coating layer.

Enteric coating

30 g of Eudragit L100 and 3 g of triethyl citrate are added and dissolved completely in a mixture of 450 g of acetone and 450 g of isopropyl alcohol, and then injected to the protective-coated pellets to form an enteric coating layer.

Coating with main drug 2

500 g of clarithromycin is added and dissolved completely in a mixture of 1000 g of ethanol and 3000 g of dichloromethane, to which 30 g of hydroxypropylmethylcellulose and 3 g of polyethylene glycol 6000 are then added and dissolved, thus preparing a transparent coating solution of the main drug 2. The coating solution is injected onto the enteric-coated pellets to obtain main drug 2-coated pellets.

Final coating with film

30 g of hydroxypropylmethylcellulose and 3 g of polyethylene glycol 6000 are added and dissolved in a mixture of 300 g of ethanol and 300 g of dichloromethane, and then coated on the main drug 1- and main drug 2-coated pellets finally, thus preparing a double pellet formulation.

La patente americana US 2003/0180352 publicada el 25 de Septiembre de 2003 y titulada "SOLID CARRIERS FOR IMPROVED DELIVERY OF ACTIVE INGREDIENTS IN PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS" revela:

[0134] In one embodiment of the invention, anti-microbial agents are included in the pharmaceutical composition, preferably with an acid-labile active ingredient. They can be admixed with the active ingredient, for example in the encapsulation coat. Alternately, the anti-microbial agents can be separate from the active ingredient, for example in the substrate. A preferred class of anti-microbial agents are those that are active against *Helicobacter pylori*. These include, by way of illustration and not limitation, antibiotics, anti-mycobacterials, antiviral agents, bismuth salts, imidazole compounds, nitrofurans, quinolones, sulfonamides, systemic antifungal agents, other antimicrobial agents such as chloramphenicol, spectinomycin, polymyxin B (colistin), bacitracin, nitrofurantoin, methenamine mandelate, and methenamine hippurate; and combinations of any of the foregoing.

(...)

[0141] Preferred anti-microbial agents include, amoxicillin, clarithromycin, erythromycin, metronidazole, tetracycline, and combinations thereof.

(...)

[0381] The active ingredient can be a proton pump inhibitor such as lansoprazole, omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, rabeprazole, as well as a pharmaceutically acceptable salt, isomer or derivative thereof.

(...)

[0383] Exemplary combined dosing regimens for lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *H. pylori* eradication to reduce the risk of duodenal ulcer recurrence, is a twice daily dose of 30 mg lansoprazole, 1 g amoxicillin, and 500 mg clarithromycin. Exemplary combined dosing regimens for lansoprazole and amoxicillin for the same indication, is a thrice daily dose of 30 mg lansoprazole and 1 g amoxicillin.

(...)

[0389] Exemplary combined dosing regimens for esomeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *H. pylori* eradication to reduce the risk of duodenal ulcer recurrence, is a once daily dose of 40 mg esomeprazole and twice daily dose of 1000 mg amoxicillin, and 500 mg clarithromycin.

Como se puede apreciar, en estas anterioridades se hace mención de pellets que tienen varios estratos o capas, en donde se combinan inhibidores de la bomba de

protones junto a antibióticos eficientes en el tratamiento de infecciones por *Helicobacter pylori*. Dichos pellets no solo contienen los mismos principios activos, sino que además los estratos o capas en los cuales se distribuyen los diferentes principios activos y demás excipientes contienen en esencia las mismas características que los gránulos reivindicados por la solicitud en cuestión. Específicamente nos podemos referir a un núcleo que comprende el inhibidor de la bomba de protones, una capa protectora, una capa entérica, una capa que comprende los compuestos antibióticos y una capa externa final. Así mismo se hace mención del uso de agentes tensoactivos en dichas capas o estratos que conforman el pellets.

En otras palabras, estos dos documentos son una clara guía para cualquier persona medianamente versada en la materia que este buscando formular inhibidores de la bomba de protones junto a antibióticos tales como amoxicilina y claritromicina en forma de gránulos estratificados o con capas que contengan de manera adecuada dicha combinación farmacológica.

En conclusión, la solicitud colombiana en trámite carece de los requisitos fundamentales para concedérsele el privilegio de patente de invención, en primer lugar porque incurre en improcedencias directas de patentabilidad al reivindicar usos y métodos terapéuticos, y finalmente porque carece de nivel inventivo al reivindicar combinaciones farmacológicas ampliamente reconocidas en el estado de la técnica dentro de formulaciones farmacéuticas tipo gránulos estratificados o multicapas, formulaciones que también se habían descrito en el estado de la técnica con anterioridad.

Por todo lo expuesto reitero la petición de declarar fundada la presente oposición, de negar en consecuencia el privilegio solicitado, y de ordenar el archivo del expediente respectivo.

IV. PRUEBAS

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

- ❖ Portadas y capítulos reivindicatorios de la publicación internacional WO/1997/02020 publicada el 23 de Enero de 1997, la publicación internacional

WO/1996/24375 publicada el 15 de Agosto de 1996 y la publicación internacional WO/2005/074898 publicada el 18 de Agosto de 2005. 160

- ❖ Publicación internacional WO/2005/058282 paginas 4 a 15 y capitulo reivindicatorio.
- ❖ Patente americana US 2003/180352 paginas 2, 12, 13, 37, 39 y capitulo reivindicatorio.

V. ANEXOS

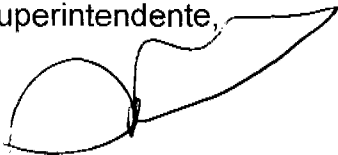
Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Poder para actuar.
2. Certificado de existencia y representación legal de LEGRAND S.A.
3. Copia para correr traslado al solicitante.
4. Los mencionados en el acápite de pruebas

VI. 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. Laboratorios Legrand S.A. las recibirá en la secretaría de su Despacho o en su sede localizada en la Calle 21 # 68 B - 50 de Bogotá.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P. 44655 de C.S.J.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



156

138

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 9/28, 9/50	A1	(11) International Publication Number: WO 97/02020 (43) International Publication Date: 23 January 1997 (23.01.97)
(21) International Application Number: PCT/EP96/02892 (22) International Filing Date: 2 July 1996 (02.07.96) (30) Priority Data: 08/498,386 5 July 1995 (05.07.95) US (71) Applicant: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE). (72) Inventors: DIETRICH, Rango; Im Tiergarten 16, D-78465 Konstanz (DE). SACHS, George; 17986 Boris Drive, Encino, CA 91312 (US). NEY, Hartmut; Peter-Thumb-Strasse 46, D-78464 Konstanz (DE). BENEDIKT, Gerald; Winterbergstrasse 2, D-78465 Konstanz (DE). (74) Common Representative: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).		(81) Designated States: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: ORAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING ANTIMICROBIAL ACTIVES AND SUSTAINED RELEASE PANTOPRAZOLE (57) Abstract An oral pharmaceutical composition of pantoprazole in pellet or tablet form, wherein the pantoprazole is at least partly in slow-release form, is distinguished, on combined administration with an antimicrobially-active ingredient, by an enhanced action of rapid onset against disorders caused by <i>Helicobacter</i> .		

15

139

162

WHAT IS CLAIMED IS:

1. An oral pharmaceutical composition for treating a disorder caused by *Helicobacter* comprising pantoprazole in combination with at least one antimicrobially-active ingredient, wherein at least part of the pantoprazole is in slow-release form.

2. An oral pharmaceutical composition as claimed in claim 1, wherein the pantoprazole, which is wholly or partly in slow-release form is in fixed combination with at least one antimicrobially-active ingredient in a single dosage unit.

3. An oral pharmaceutical composition as claimed in claim 2, wherein the pantoprazole is in pellet form together with at least one antimicrobially-active ingredient in a capsule as a dosage unit.

4. An oral pharmaceutical composition as claimed in claim 2, wherein the pantoprazole, which is wholly or partly in slow-release form is together with at least one antimicrobially-active ingredient in a multilayer tablet.

5. An oral pharmaceutical composition as claimed in claim 1, wherein the pantoprazole and at least one antimicrobially-active ingredient are in separate dosage units in a single package.

16
140
70

6. An oral pharmaceutical composition as claimed in claim 5, wherein the single package is a blister pack which is designed by the relative arrangement of individual components of the dosage units, by inscription and/or by coloring to communicate the dosage regimen to a patient.

7. An oral pharmaceutical composition as claimed in claim 1, wherein the slow-release form of pantoprazole has an alkaline pellet or tablet core, at least one intermediate layer controlling release of active ingredient, and an outer enteric layer which is soluble in the small intestine.

8. An oral pharmaceutical composition as claimed in claim 7, wherein at least one intermediate layer is formed from a water-insoluble, release-slowing film former.

9. An oral pharmaceutical composition as claimed in claim 8, wherein the film former has been applied from a solution or dispersion.

10. An oral pharmaceutical composition as claimed in claim 8, wherein the intermediate layer contains, as water-insoluble, release-slowing film former, water-insoluble cellulose ether and/or polyvinyl acetate.

17
147
101

11. An oral pharmaceutical composition as claimed in claim 8, wherein the intermediate layer contains, as water-insoluble, release-slowing film former, ethylcellulose, ammonio methacrylate copolymer (Eudragit® RS, Eudragit® RL) or polyvinyl alcohol.

12. An oral pharmaceutical composition as claimed in claim 11, wherein the outer enteric layer, which is soluble in the small intestine, comprises methacrylic acid/methyl methacrylate copolymer or methacrylic acid/ethyl methacrylate copolymer (Eudragit® L).

13. An oral pharmaceutical composition as claimed in claim 7, wherein the outer enteric layer comprises a cellulose-derivative coating.

14. An oral pharmaceutical composition as claimed in claim 13, wherein the cellulose derivative is a member selected from the group consisting of a carboxymethylethylcellulose, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate and hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate.

15. An oral pharmaceutical composition as claimed in claim 7, wherein a member selected from the group consisting of a pore former, plasticizer, buffer, base and pigment is additionally present in the intermediate layer.

16. A pharmaceutical as claimed in claim 1, wherein the antimicrobially-active ingredient is a member selected from the group consisting of bismuth subcitrate, bismuth subsalicylate, nitrofurazone, nitrofurantoin, furazolidone, metronidazole, tinidazole, nimorazole, gentamicin, neomycin, kanamycin, amikacin, streptomycin, erythromycin, azithromycin, clarithromycin, clindamycin, rifampicin, penicillin G, penicillin V, ampicillin, mezlocillin, amoxicillin, bacitracin, polymyxin, tetracycline, chlorotetracycline, oxytetracycline, minocycline, doxycycline, imipenem, loracarbef, meropenem, panipenem, cefalexin, cefoxitin, cefuroxime axetil, cefotaxime, cefpodoxime proxetil, cefaclor, cefadroxil, cephalothin, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin and chloramphenicol.

17. The use of pantoprazole in combination with at least one antimicrobially-active ingredient for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of disorders caused by Helicobacter wherein at least part of pantoprazole is in slow-release form.

14
143

18. A process for producing an oral pharmaceutical composition in pellet or tablet form for pantoprazole, as active ingredient, or for combined use thereof with at least one antimicrobially-active ingredient for treating a disorder caused by Helicobacter, which comprises a) incorporating the active ingredient as an alkaline salt and/or with addition of an alkaline substance in a pellet or tablet core, b) applying thereto at least one release-slowing intermediate layer essentially comprising a water-insoluble, release-slowing acidic film former and c) subsequently applying an outer enteric layer which is soluble in the small intestine.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶: A61K 45/06, 31/44, 31/71, 31/41, 31/43, 9/20, 9/48	A1	(11) International Publication Number: WO 96/24375 (43) International Publication Date: 15 August 1996 (15.08.96)
(21) International Application Number: PCT/SE96/00125 (22) International Filing Date: 2 February 1996 (02.02.96) (30) Priority Data: 9500422-2 6 February 1995 (06.02.95) SE (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 08/464,775 (CIP) Filed on 7 June 1995 (07.06.95) (71) Applicant (for all designated States except US): ASTRA AKTIEBOLAG [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DEPUI, Helene [FR/SE]; Wrangelsgatan 7B, S-416 62 Göteborg (SE). ROSINSKI, Adam [SE/SE]; Råvekärrsgatan 307, S-431 33 Mölndal (SE). (74) Agent: PATENT DEPARTMENT; Astra Aktiebolag, S-151 85 Södertälje (SE).	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>	
(54) Title: NEW ORAL PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM		
(57) Abstract An oral pharmaceutical dosage form comprising an acid susceptible proton pump inhibitor and one or more antibacterial compounds in a fixed formulation. The fixed formulation is intended for oral use and in the form of an enteric coating layered tablet, a capsule or a multiple unit tableted dosage form. The multiple unit dosage form is most preferred. The new fixed formulation is especially useful in the treatment of disorders associated with <i>Helicobacter</i> infections.		

2.1
145

168

CLAIMS

1. An oral pharmaceutical dosage form comprising an acid susceptible proton pump inhibitor together with at least one antibacterial compound and optionally pharmaceutically acceptable excipients, characterized in that the dosage form is in the form of a fixed unit dosage form comprising at least two pharmaceutically active components.
2. A dosage form according to claim 1, wherein the dosage form is a tablet formulation.
3. A dosage form according to claim 1, wherein the dosage form is a capsule formulation.
4. A dosage form according to claim 1, wherein the dosage form comprises an acid susceptible proton pump inhibitor and two antibacterial compounds.
5. A dosage form according to claim 1, wherein the proton pump inhibitor is omeprazole or its single enantiomers or an alkaline salt thereof.
6. A dosage form according to claim 1, wherein the proton pump inhibitor is (s)-omeprazole magnesium salt.
7. A dosage form according to claim 1, wherein the proton pump inhibitor is lansoprazole.
8. A dosage form according to any of claims 5 - 7, wherein the antibacterial compound is clarithromycin and/or metronidazole.
9. A dosage form according to any of claims 5 - 7, wherein the antibacterial compound is amoxicillin and/or clarithromycin or metronidazole.

10. A dosage form according to claim 1, wherein the amount of proton pump inhibitor is in the range of 10-80 mg and the amount of antibacterial compound(s) is in the range of 100-900 mg.
- 5 11. A dosage form according to claim 1, wherein the amount of proton pump inhibitor is in the range of 20-40 mg and the amount of antibacterial compound(s) is in the range of 250-650 mg.
12. A tableted dosage form according to claim 2, wherein the dosage form consists of
10 two separate layers, each one comprising different active substance(s).
13. A tableted dosage form according to claim 2, wherein the tablet formulation is a multiple unit tableted dosage form comprising the acid susceptible proton pump inhibitor in the form of individually enteric coating layered pellets compressed together with an
15 antibacterial granulation into a tablet, whereby the enteric coating layer covering the individual pellets has mechanical properties such that the tableting of the pellets together with the antibacterial granulation and optionally pharmaceutically acceptable excipients does not significantly affect the acid resistance of the individually enteric coating layered pellets.
- 20 14. A tableted dosage form according to claim 13, wherein the acid resistance of the individually enteric coating layered pellets is in coherence with the requirements on enteric coating layered articles defined in the United States Pharmacopeia.
- 25 15. A tableted dosage form according to 13, wherein the acid resistance of the individually enteric coating layered pellets does not decrease more than 10 % during the compression of the individual pellets into the multiple unit tableted dosage form.
16. A tableted dosage form according to claim 13, wherein the enteric coating of the
30 individual pellets comprises a plasticized enteric coating layer material.

23
197
115
170

17. A tableted dosage form according to claim 13, wherein the individually enteric coating layered pellets are further covered with an over-coating layer comprising pharmaceutically acceptable excipients.
- 5 18. A tableted dosage form according to claim 13, wherein the enteric coating layered pellets consist of a seed layered with the proton pump inhibitor.
19. A tableted dosage form according to claim 13, wherein the tablet is divisible.
- 10 20. A tableted dosage form according to claim 19, wherein the tablet is dispersible to a suspension of individually enteric coating layered pellets in an aqueous liquid.
21. A tableted dosage form according to claim 2, wherein the tablet is an enteric coating
15 layered tablet, optionally with a separating layer under the enteric coating layer and the tablet comprises at least two different pharmaceutically active substances in admixture with each other.
22. A process for the manufacture of a fixed dosage form comprising an acid
20 susceptible proton pump inhibitor and one or more antibacterial compounds in a capsule, characterized in that the proton pump inhibitor is prepared in the form of individually enteric coating layered pellets and the pellets are filled into a capsule together with the antibacterial compound(s) optionally mixed with pharmaceutically acceptable excipients.
- 25 23. A process for the manufacture of a fixed dosage form comprising an acid susceptible proton pump inhibitor and one or more antibacterial compounds in a multiple unit tableted dosage form, characterized in that the proton pump inhibitor is prepared in the form of individually enteric coating layered pellets and these pellets are mixed with a prepared antibacterial granulation and optionally pharmaceutically acceptable tablets
30 excipients whereafter the dry mixture is compressed into a multiple unit tablet without

giving any significant change of the acid resistance of the enteric coating layer covering the individually enteric coating layered pellets.

24. A process for the manufacture of a fixed dosage form comprising an acid
5 susceptible proton pump inhibitor and one or more antibacterial compound(s) in an enteric coating layered tablet characterized in that the proton pump inhibitor is admixed with the antibacterial compound(s) and pharmaceutically acceptable excipients whereafter the dry mixture is compressed into a tablet, which tablet is covered with an enteric coating layer and optionally a separating layer is applied onto the tablet before the enteric coating layer.
- 10 25. A dosage form according to any of claims 1 to 21 for use in the treatment of disorders associated with *Helicobacter* infections in mammals and man.
26. A dosage form according to claim 25, wherein the disorder is a gastric disorder
15 associated with *Helicobacter pylori* infections.
27. A method for the treatment of disorders associated with *Helicobacter* infections in mammals and man by administering to a host in need thereof a therapeutically effective dose of a multiple unit tableted dosage form according to any of claims 1 to 21.
- 20 28. A method according to claim 27, wherein the disorder is a gastric disorder associated with *Helicobacter pylori* infections.
29. Use of a dosage form according to any of claims 1 to 21 for the manufacture of a
25 medicament for the treatment of disorders associated with *Helicobacter* infections in mammals and man.
30. Use of a dosage form according to claim 29, wherein the disorder is a gastric disorder associated with *Helicobacter pylori* infections.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 August 2005 (18.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/074898 A2

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/00**

PII, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/050337

(22) International Filing Date: 27 January 2005 (27.01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04001756.8 28 January 2004 (28.01.2004) EP

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(71) Applicant (for all designated States except US): **ALTANA
PHARMA AG** [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Kon-
stanz (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HUBER, Rein-
hard** [DE/DE]; Ochmdwiesenweg 10, 78476 Allensbach
(DE). **KOHL, Bernhard** [DE/DE]; Zum Bruchl 9,
78465 Konstanz (DE). **KROMER, Wolfgang** [DE/DE];
Hinterhauserstr. 5, 78464 Konstanz (DE). **SIMON, Wolf-
gang-Alexander** [DE/DE]; Schubertstrasse 17, 78464
Konstanz (DE).

(74) Agents: **WOLF, Ulrich** et al.; ALTANA Pharma AG, Byk-
Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,

Published:

- without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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

WO 2005/074898 A2

(54) Title: NEW COMBINATION FOR THE TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI

(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical compositions and their use in treating or preventing gastrointestinal disorders, in particular disorders caused or exacerbated by helicobacter infection and secreted gastric acid.

26
150
173

Claims:

1. A pharmaceutical composition comprising a helicobacter-inhibiting anti-microbial agent and (S)-pantoprazole and/or its salt.
2. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the salt is the magnesium salt.
3. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the salt is the magnesium salt in the form of its dihydrate.
4. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 or 3, wherein the helicobacter-inhibiting antimicrobial agent is selected from one or more of bismuth salt, amoxicillin, clarithromycin, azithromycin, tetracycline, metronidazole, levofloxacin, rifabutin and tinidazole.
5. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 or 3, wherein the helicobacter-inhibiting antimicrobial agent is amoxicillin and clarithromycin.
6. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 5 for use in treating or preventing gastrointestinal disorders.
7. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 5 for use in *Helicobacter pylori* eradication and ulcer healing in patients with gastric ulcer.
8. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 5, wherein (S)-pantoprazole and/or its salt and the helicobacter-inhibiting antimicrobial agent are present in a fixed combination (fixed unit dosage form).
9. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 5, wherein (S)-pantoprazole and/or its salt and the helicobacter-inhibiting antimicrobial agent are present in a medicament pack comprising the two, three (in case of triple therapy) or four (in case of quadruple therapy) active ingredients as discrete separate dosage forms.
10. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 5, wherein (S)-pantoprazole and/or its salt and the helicobacter-inhibiting antimicrobial agent are present in a medicament pack with blister cards comprising the two, three (in case of triple therapy) or four (in case of quadruple therapy) active ingredients as discrete separate dosage forms.

AA 33996838



ESCRITURA PUBLICA NUMERO .. 07
CERO SETECIENTOS TREINTA Y SIETE
DE FECHA: VEINTISÉIS (26) DE MARZO
AÑO DOS MIL OCHO (2.008)
OTORGADA EN LA NOTARIA TREINTA
DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

SAUDRA ESPERANZA PENAPAEZ
SECRETARIA DE CORTE
Decreto 1739 de 1989

NOTARIA 30 DE BOGOTA

CODIGO NOTARIA: 1100100030

CONTRATO: PODER GENERAL

DE: LABORATORIOS LEGRAND S.A. NIT. 860531602-2

A: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR C.C.No. 79.152.473

T.P.A. 44.655 C.S.J.

JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR C.C.No. 80419709

T.P.A. 92189 C.S.J.

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, Republica de Colombia, EN LA NOTARIA TREINTA (30) DEL CIRCULO DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL, CUYO NOTARIO TITULAR es CESAR NEGRET MOSQUERA, a los veintiséis (26) días del mes de Marzo del año dos mil ocho (2.008)

Compareció: (con minuta escrita) GUILLERMO ALFREDO PARDO BARRERA, mayor de edad y vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de la firma y manifestó:

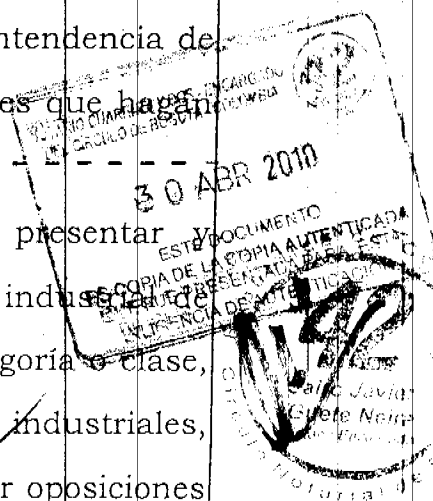
PRIMERO: Que debidamente facultado, obra en calidad de gerente en nombre y representación de LABORATORIOS LEGRAND S.A., sociedad comercial organizada y existente conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Bogotá D.C. constituida mediante escritura pública No. mil setecientos treinta y tres (1733) de la Notaria Decima (10) del Círculo de Bogotá, de fecha veintinueve (29) de mayo de mil novecientos ochenta y seis (1986), reformada en distintas oportunidades según consta en el certificado de existencia y representación legal expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá que se anexa a este

documento.

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, confiere poder general, amplio y suficiente a los Doctores **JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR** y **JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR**, mayores de edad y vecinos de Bogotá, identificados con las cédulas de ciudadanía números 79.152.473 de Usaquén y 80.419.709 de Usaquén abogados portadores, respectivamente, de las T.P.A. 44.655 y 92.189 del C. S. J., para que en nombre y representación de **LABORATORIOS LEGRAND S.A.** conjunta o separadamente asuman la gestión, tramitación y defensa de todos los derechos de propiedad industrial y contra la competencia desleal que a nombre de dicha empresa deban adelantarse o tramitarse ante cualesquiera personas o autoridades administrativas y judiciales de la República de Colombia, incluyendo sin limitarse la Superintendencia de Industria y Comercio y el Consejo de Estado o las entidades que hagan sus veces.

Los apoderados quedan ampliamente facultados para presentar y tramitar solicitudes de registro de derechos de propiedad industrial de toda índole y clase, en particular marcas de cualquier categoría o clase, patentes de invención y de modelo de utilidad, diseños industriales, nombres y enseñas comerciales, para presentar y responder oposiciones y solicitudes de cancelación, recibir títulos de registro, tramitar e inscribir cesiones, enajenaciones y afectaciones de cualquier índole, solicitar cancelaciones y anulaciones administrativas o judiciales de registros o títulos de Propiedad Industrial, promover, tramitar, notificarse y contestar acciones de competencia desleal y de infracción marcaria, solicitar medidas cautelares, y en general, para realizar cualquier diligencia que se relacione con el cabal cumplimiento de sus funciones.

De igual manera quedan investidos de las facultades mencionadas en el artículo 70 del C.P.C., en especial para admitir, ratificar, recibir, desistir, conciliar, transigir, sustituir, reasumir y presentar recursos, así como para realizar todas las demás actuaciones administrativa y judiciales inherentes al presente mandato.





HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA POR
ESCRITO-----

**NOTA 1. EL Notario les informa a los
otorgantes :-----**

Que únicamente responde de la regularidad
formal de (los) instrumento (s) que autoriza,

pero no de la veracidad de las Declaraciones de los interesados (**Art. 9º.
Decreto 960 de 1970**).-----

NOTA 2. El (Los) compareciente (s) hace (n) constar que:-----

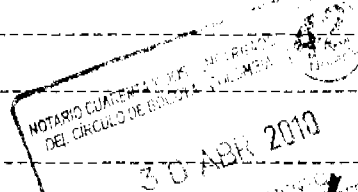
1. Ha (n) verificado cuidadosamente su (s) nombre (s) y apellido (s),
estado (s) civil (es), el número de su (s) documento (s) de identificación y
aprueba (n) esta escritura sin reserva alguna, en la forma como quedó
redactado.-----

2. Las declaraciones consignadas en esta escritura corresponden a la
verdad y en consecuencia asume (n) la responsabilidad de lo manifestado
en caso de utilizarse esta escritura con fines ilegales.-----

3.-Conoce (n) la Ley y sabe (n) que el notario responde de la regularidad
formal de (los) instrumento (s) que autoriza, pero no de la veracidad de
las declaraciones del (los) otorgante (s). Ni de la autenticidad del (los)
documento (s) que forma (n) parte de este instrumento.-----

EN CONSECUENCIA LA NOTARIA NO ASUME NINGUNA RESPONSABILIDAD
POR ERRORES O INEXACTITUDES ESTABLECIDAS CON POSTERIORIDAD A
LA FIRMA DEL (LOS) OTORGANTE (S) Y DE LA NOTARIA. EN TAL CASO,
ESTOS DEBEN SER CORREGIDOS DE LA MANERA PREVISTA EN EL
DECRETO 960 DE 1970.-----

CONSTANCIA NOTARIAL: (Artículo 9 Decreto Ley 960 de 1970). El
Notario responde de la regularidad formal del instrumento que autoriza,
pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados. Tampoco
responde de la capacidad o aptitud legal de estos para celebrar el acto o
contrato respectivo. -----



SANDRA ESPINOSA PEÑA PAZ
SECRETARIA DE COPIAS
Decreto 1334 de 1989
NOTARIA 30 DE BOGOTÁ

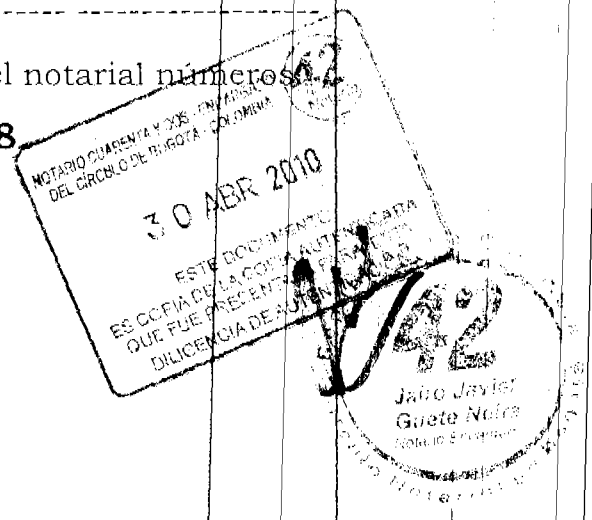
PARAGRAFO SOBRE IMPUESTO DE IVA: De conformidad con lo dispuesto en el Estatuto Tributario, por el otorgamiento de la presente escritura se cancela la suma de \$ 10.797.00-----

Se protocoliza fotocopia debidamente autenticada de la cédula de ciudadanía del Representante Legal de la Sociedad -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente instrumento por el(la) compareciente lo firma en prueba de su asentimiento, junto con el suscrito Notario, quién en esta forma lo autoriza. -----

La presente escritura se elaboró en las hojas de papel notarial número 42

AA 33996838- AA 33996839- AA 32920168



Derechos Notariales: \$ 39.630 =

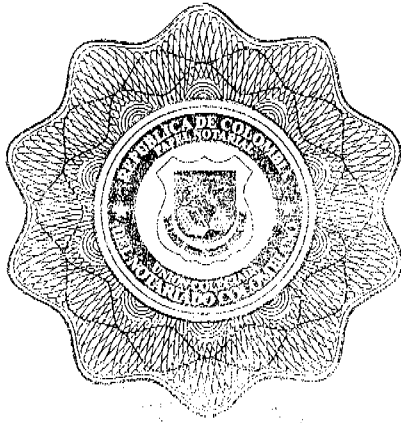
Recaudo Supernotariado: \$3.300

Recaudo Fondo Nacional de Notariado: \$3.300

Decreto 1681 de 1996

Resolución 8850 del 18 de Diciembre de 2007

AA 32920168



ESTA HOJA HACE PARTE DE LA ESCRITURA
 PUBLICA NUMERO 0 7 3
 CERO SETECIENTOS TREINTA Y SIETE
 DE FECHA: VEINTISÉIS (26) DE MARZO
 AÑO DOS MIL OCHO (2.008) -----
 OTORGADA EN LA NOTARIA TREINTA

SANDRA ESPERANZA PENA REA
 SECRETARIA DE COPIAS
 Decreto 1544 de 1989
 NOTARIA 30 DE BOGOTA

DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.-----

GUILLERMO ALFREDO PARDO BARRERA

HUELLA ÍNDICE DERECHO

C.C. No. 80.418.501

TEL. No. 6185855 EXT 121

DIRECCION: Calle 93B N° 1725 of 301

QUIEN OBRA EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD
 LABORATORIOS LEGRAND S.A.



Cesar Negret Mosquera
 CESAR NEGRET MOSQUERA

NOTARIO TREINTA (30) DE BOGOTA D.C.

30 ABR 2008

ESTE DOCUMENTO
 ES COPIA DE LA ORIGINAL
 QUE FUE PRESENTADO
 EN LA OFICINA DE
 DILIGENCIA

Jairo Jarama
 Gerente Notarial

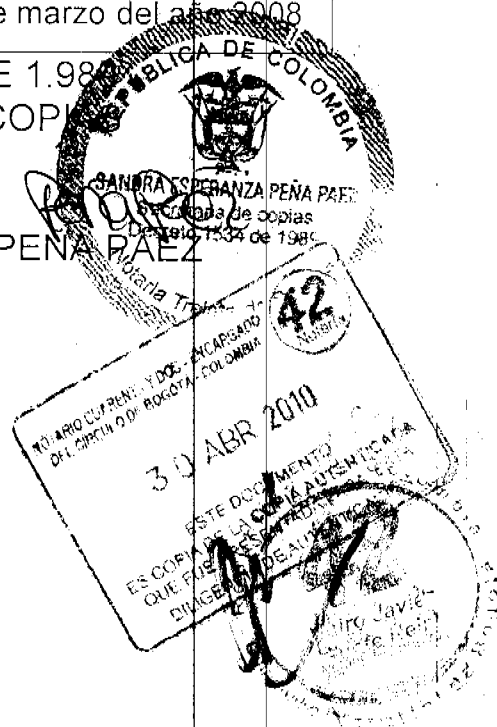
Es fiel y SEGUNDA (2a) copia de la escritura pública número 0737 de fecha 26 de marzo del año 2.008 tomada de su original la que expido y autorizo en 06 hojas útiles con Destino AL INTERESADO.-

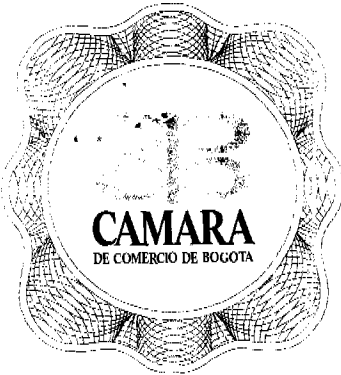
Dada en Bogotá D.C., a los 28 días del mes de marzo del año 2008

DECRETO 1534 DE 1.986

SECRETARIA DE COPIAS

Sandra Esperanza Peña Paez
SANDRA ESPERANZA PEÑA PÁEZ





01



30
154

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

3 DE MAYO DE 2010 HORA 10:49:19

R028256098

PAGINA: 1 de 3

* * * * *

* EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRAN JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL *
* DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA. LAS INSCRIPCIONES DE *
* CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. *
* PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL, QUINTO *
* PISO, O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 5941000 EXTENSION 2899.*

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

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

CERTIFICA:

NOMBRE : LABORATORIOS LEGRAND S A

N.I.T. : 860531602-2

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

MATRICULA NO: 00263786 DEL 3 DE JUNIO DE 1986

CERTIFICA:

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : Cra 19a 90 13 Oficina 901

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL DE NOTIFICACION JUDICIAL : contador@laboratorioslegrand.com

DIRECCION COMERCIAL : Cra 19a 90 13 Oficina 901

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL COMERCIAL : contador@laboratorioslegrand.com

CERTIFICA:

CONSTITUCION: E.P. NO. 1733 NOTARIA 10 DE BOGOTA DEL 29 DE MAYO -
DE 1.986 INSCRITA EL 3 DE JUNIO DE 1.986 BAJO EL NO. 191306 DEL -
LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD COMERCIAL DENOMINADA: "LABORA-
TORIOS LEGRAND S.A."

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
86	14-I- 1.988	10 BOGOTA	17-II-1.988 NO. 228.974
420	11-II-1.988	10 BOGOTA	17-II-1.988 NO. 228.974
2.293	5-VII-1.988	10 BOGOTA	6- X-1.988 NO. 247.430
1.586	28-V -1.993	10 STFE BTA	8-VII-1.993 NO. 411.794

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0001046	2005/08/16	0016	BOGOTA D.C.	2005/08/25	01007997
2784	2009/10/20	0030	BOGOTA D.C.	2009/12/18	01348482

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL
29 DE MAYO DE 2085

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: : EL OBJETO DE LA SOCIEDAD SERÁ FABRICA , IMPORTAR, EXPORTAR, COMPRAR VENDER DISTRIBUIR Y REPRESENTAR PREPARACIONES FARMACÉUTICAS, MEDICAS, QUÍMICAS, PLÁSTICAS, BIOLÓGICAS, INSECTICIDAS, HERBICIDAS, PRODUCTOS VETERINARIOS, PRODUCTOS VETERINARIOS, PRODUCTOS D CONTENIDO ALIMENTICIO, COSMÉTICOS, DROGAS MEDICINALES, ANTIBIÓTICOS, UNGÜENTOS, LINIMENTOS, SUEROS, VACUNAS, DULCES Y PRODUCTOS MATERNO INFANTILES, APARATOS DE CIRUGÍA, PRODUCTOS MÉDICOS Y EQUIPOS PAR HOSPITALES Y LA INVESTIGACIÓN DE TODO LO CONEXO CON LO ANTERIORMENTE EXPUESTOS. PODRÁ IGUALMENTE COMPRAR, VENDER, DISTRIBUIR, REPRESENTAR, IMPORTAR Y EXPORTAR TODAS LAS MAQUINARIAS Y EQUIPOS DESTINADOS A 1 PREPARACIÓN EN CUALQUIERA DE SUS FASES DE LOS PRODUCTOS ANTE ENUMERADOS Y REPRESENTAR FIRMAS NACIONALES O EXTRANJERAS DENTRO DE ESTE CAMPO. ASÍ MISMO, LA SOCIEDAD PODRÁ ARRENDAR DE MANERA PERIÓDICA AQUELLOS ACTIVOS FIJOS DE SU PROPIEDAD, DURANTE EL TIEMPO EN QUE POR CUALQUIER MOTIVO NO LOS ESTÉ UTILIZANDO PARA SU SERVICIO. EN DESARROLLO D SU OBJETO SOCIAL LA SOCIEDAD PODRÁ HACER TODA CLASE DE OPERACIONES CIVILES Y COMERCIALES SOBRE BIENES MUEBLES O INMUEBLES Y CONSTITUIR TODO TIPO D GRAVÁMENES SOBRE ELLOS; CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS CON PERSONA JURÍDICAS O NATURALES; EFECTUAR OPERACIONES DE CAMBIO, MUTUO, PRESTAMOS REDESCUENTOS, CUENTA CORRIENTE, RECIBIR Y DAR GARANTÍAS PERSONALES REALES, INCLUIDAS LAS HIPOTECAS, GIRAR, ENDOSAR Y DESCONTAR TODA CLASE D TÍTULOS VALORES, ADQUIRIR Y NEGOCIAR TODO TIPO DE CRÉDITOS, IMPORTAR Y EXPORTAR TODA CLASE DE BIENES, INCORPORARSE EN LOS NEGOCIOS DE CUALQUIER PERSONA O SOCIEDAD QUE SE PROPONGA UN OBJETO SIMILAR AL DE LA PRESENTE, DIRECTAMENTE O COMO AGENTE O REPRESENTANTE DE FIRMAS NACIONALES O EXTRANJERAS Y EN GENERAL TODA CLASE DE OPERACIONES TENDIENTES Y NECESARIAS AL DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL.

CERTIFICA:

CAPITAL:

**** CAPITAL AUTORIZADO ****

VALOR	: \$170,000,000.00
NO. DE ACCIONES	: 170,000.00
VALOR NOMINAL	: \$1,000.00

**** CAPITAL SUSCRITO ****

VALOR	: \$89,000,000.00
NO. DE ACCIONES	: 89,000.00
VALOR NOMINAL	: \$1,000.00

**** CAPITAL PAGADO ****

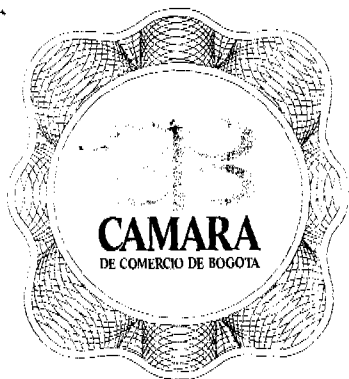
VALOR	: \$89,000,000.00
NO. DE ACCIONES	: 89,000.00
VALOR NOMINAL	: \$1,000.00

CERTIFICA:

**** JUNTA DIRECTIVA: PRINCIPAL (ES) ****

QUE POR ACTA NO. 40 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 26 DE MARZO DE 2009, INSCRITA EL 20 DE JUNIO DE 2009 BAJO EL NUMERO 01306841 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRIMER RENGLON	
QUIJANO PONCE DE LEON FERNANDO	C.C. 000000017190275
SEGUNDO RENGLON	
SALAZAR DE HEREDIA PABLO	C.C. 000000017149040
TERCER RENGLON	
QUIJANO PONCE DE LEON ALVARO	C.C. 000000017101983



01



* 9 2 5 3 3 2 8 9 *

31
155

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

3 DE MAYO DE 2010

HORA 10:49:19

R028256098

PAGINA: 2 de 3

* * * * *

CUARTO RENGLON

USECHE PONCE DE LEON CARLOS ALBERTO

C.C. 000000017158562

QUINTO RENGLON

MONTEJO FRANCO EDUARDO ALFONSO

C.C. 000000017010368

** JUNTA DIRECTIVA: SUPLENTE (S) **

QUE POR ACTA NO. 40 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 26 DE MARZO DE 2009, INSCRITA EL 20 DE JUNIO DE 2009 BAJO EL NUMERO 01306841 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

PRIMER RENGLON

QUIJANO MARCELA SALAZAR DE

C.C. 000000041566624

SEGUNDO RENGLON

SALAZAR APARICIO PEDRO ALEJANDRO

C.C. 000000079589917

TERCER RENGLON

QUIJANO BARRIGA JUAN PABLO

C.C. 000000079589041

CUARTO RENGLON

QUIJANO SALAZAR PAULA

C.C. 000000052647201

QUINTO RENGLON

ABAD GOMEZ IVAN RODRIGO

C.C. 000000079294828

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL GERENTE GENERAL SERA EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD. EL GERENTE GENERAL TENDRA DOS (2) SUPLENTES Y SERA REEMPLAZADO EN SUS FALTAS TEMPORALES O ABSOLUTAS POR DICHOS SUPLENTES EN EL ORDEN ESTABLECIDO Y ESTOS TENDRAN LAS MISMAS FACULTADES QUE EL GERENTE GENERAL.

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ACTA NO. 100 DE JUNTA DIRECTIVA DEL 10 DE DICIEMBRE DE 2009, INSCRITA EL 19 DE ENERO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01354927 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

GERENTE GENERAL

PARDO BARRERA GUILLERMO ALFREDO

C.C. 000000080415501

PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL

QUIJANO PONCE DE LEON FERNANDO

C.C. 000000017190275

SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL

REYES MELO LUZ MARINA

C.C. 000000051939804

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: SON ATRIBUCIONES Y FACULTADES DEL GERENTE GENERAL LAS SIGUIENTES: A) EJECUTAR Y CELEBRAR TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS NECESARIOS PARA EL CUMPLIMIENTO DEL OBJETO SOCIAL, CON LA LIMITACION ESTABLECIDA EN EL PUNTO 1, LITERAL H) DEL ARTICULO 27; B) CONSTITUIR APODERADOS ESPECIALES, BIEN SEA JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES; DAR Y RECIBIR DINERO EN MUTUO CON O SIN INTERESES CON LA LIMITACION SEÑALADA EN EL PUNTO 1, LITERAL H

) DEL ARTICULO 27; D) CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS Y OPERACIONES CON ENTIDADES BANCARIAS O CREDITICIAS, CON LA LIMITACION ESTABLECIDA EN EL PUNTO I, LITERAL H) DEL ARTICULO 27; E) EFECTUAR TODA CLASE DE OPERACIONES CON TITULOS VALORES CON LA LIMITACION ESTABLECIDA EN EL PUNTO I, LITERAL H) DEL ARTICULO 27; CUIDAR DEL RECAUDO E INVERSION DE LOS FONDOS DE LA EMPRESA; G) DAR Y RECIBIR BIENES MUEBLES E INMUEBLES EN CALIDAD DE ARRENDAMIENTO; H) OBTENER CREDITOS Y SUSCRIBIR LAS GARANTIAS CORRESPONDIENTES, CON LA LIMITACION ESTABLECIDA EN EL PUNTO I, LITERAL H) DEL ARTICULO 27; I) LAS DEMAS QUE LE SEÑALEN LOS ESTATUTOS, LA LEY, LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS O LA JUNTA DIRECTIVA. SON FUNCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA : AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA CELEBRAR CONTRATOS DE CUALQUIER NATURALEZA Y EN GENERAL CONTRAER OBLIGACIONES QUE EXCEDAN DE DOS MIL QUINIENTOS (2.500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES EN LA FECHA DE LA OPERACION RESPECTIVA. SON ATRIBUCIONES Y FACULTADES DEL PRESIDENTE LAS SIGUIENTES: AUTORIZAR AL GERENTE GENERAL PARA CELEBRAR TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS DE CUALQUIER NATURALEZA QUE SEAN NECESARIOS PARA EL CUMPLIMIENTO DEL OBJETO SOCIAL DE LA EMPRESA, CUYA CUANTIA EXCEDA DEL EQUIVALEN DE MIL (1. 000) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. AUTORIZAR AL GERENTE GENERAL PARA ADQUIRIR, ENAJENAR O GRAVAR BIENES MUEBLES O INMUEBLES PARA EL CUMPLIMIENTO DEL OBJETO SOCIAL, EXCEPTO CUANDO EXCEDAN DE LA LIMITACION ESTABLECIDA EN EL LITERAL F) DEL ARTICULO 25 ANTERIOR, CASO EN EL CUAL SE REQUERIRA LA AUTORIZACION DE LA JUNTA DIRECTIVA.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 40 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 26 DE MARZO DE 2009, INSCRITA EL 20 DE JUNIO DE 2009 BAJO EL NUMERO 01306842 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL PERSONA JURIDICA

LEONOR DE CAÑON Y CIA S A

N.I.T. 000008000411385

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO NO. 40 DE REVISOR FISCAL DEL 3 DE ABRIL DE 2009, INSCRITA EL 20 DE JUNIO DE 2009 BAJO EL NUMERO 01306843 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL PRINCIPAL

BOHORQUEZ DE CAÑON LEONOR

C.C. 000000041605710

REVISOR FISCAL SUPLENTE

VEGA VANEGAS ASTRID JOHANA

C.C. 000000052527156

CERTIFICA:

QUE POR RESOLUCION NO. AN 03689 DE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES DEL 29 DE MARZO DE 1988, INSCRITA EL 15 DE ABRIL DE 1988 BAJO EL NO. 233515 DEL LIBRO IX, SE CONCEDIO PERMISO DEFINITIVO DE FUNCIONAMIENTO A LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS:

NOMBRE : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

MATRICULA NO : 00288673 DE 2 DE ABRIL DE 1987

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 17 DE MARZO DE 2010

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE

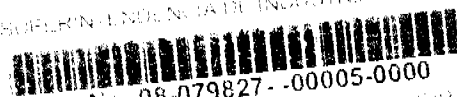
33
157

186

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176088

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-079827-00005-0000

Fecha: 2010/05/03 16:47:05 Day: 2020 DIR NULVASCN
Ley: 11 PATENTILYR Lvg: 378 PASLNACIONAL
Act: 400 OPOS/OBSERVIER LUGOS: 33

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 34,332
FECHA : MAYO 3 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353266130	03/05/2010	321,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
	TOTAL :	295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____