

As. 81.979

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. 00 016 957 – solicitud de patente de invención a favor de
SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.a.
ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI

Respuesta a oficio No. 11932 del 27 de enero del 2005

HECTOR GOMEZ MEJIA, portador de la tarjeta profesional No. 19436 del C.S.J., obrando en calidad de apoderado sustituto de las Sociedades SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.a., e ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI, domiciliadas en Roma y Milán, Italia respectivamente, según lo acredita los documentos de poder anexos al presente escrito, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 0073 notificado por fijación en lista de fecha 27 de enero del 2005.

Teniendo en cuenta las observaciones con respecto a la claridad de la solicitud nos permitimos presentar una nueva copia de la descripción en donde conforme a lo solicitado por el señor examinador se ha corregido el significado de los grupos R_4 , en relación con los términos objetados “grupo poliaminoalquilo” y “grupo glicosilo”, a “grupo poliaminoalquilo de fórmula - $(CH_2)_m-NR_{12}-(CH_2)_p-NR_{13}-(CH_2)_q-NH_2$, en donde m, p son enteros de 2 a 6 y q es un entero de 0 a 6, incluidos los extremos y R_{12} y R_{13} son un grupo (C_1 - C_8) alquilo lineal o ramificado” y “un grupo glicosilo seleccionado de 6-D-galactosilo, 6-D-glucosilo”, respectivamente. El soporte para estas correcciones se encuentra en la página 13, renglones 10-16 de la descripción.

Igualmente, en respuesta a las observaciones del señor examinador en cuanto a las excepciones a la patentabilidad estamos presentando un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual hemos eliminado las anteriores reivindicaciones 20 – 22 relativas al uso de los compuestos considerada materia no patentable y las reivindicaciones restantes han sido reenumeradas.

Considerando a las objeciones del señor examinador respecto al nivel inventivo de la solicitud, con base en los documentos: 1. WO 9731003 y 2. EP 0056692, citados como antecedente, nos permitimos argumentar:

El solicitante considera que la combinación de las referencias citadas no lleva a la invención reivindicada. De hecho, los grupos en la posición 7 enumerados en WO 9731003 son bastante diferentes del grupo reivindicado en la presente solicitud.

Más aun, no es cierto que la solicitud en estudio proporcione una comparación solo con el Topotecan, sino, más importante aun, proporciona una comparación con el arte previo más cercano, a saber el compuesto de la reivindicación 7 de EP 0056692, el cual, en la solicitud bajo estudio, se denomina CPT 181, ver páginas 23 – 27 de la descripción.

El compuesto CPT 181 representa el arte previo más cercano, lo cual se admite en la página 23 de la descripción, quinto párrafo.

Es inmediatamente aparente que los compuestos de acuerdo con la presente invención están provistos con propiedades sorprendidas y ventajosas, esto por si solo, debería ser argumento suficiente para ser utilizado como base del reconocimiento de un nivel inventivo en la presente solicitud.

De hecho, el solicitante realizó pruebas comparativas con el Topotecan y el CPT 181. Este último se empleó para demostrar la actividad inventiva de la presente invención, de acuerdo con la práctica de patentes. Sin embargo, debe subrayarse que expertos en el campo de los derivados de camptotecina, en otras palabras grupos de investigación industrial, médicos, reconocen el

Expediente No. 00 016 957 cont.

Topotecan como un estándar en la elaboración de nuevos derivados de la camptotecina.

En la solicitud en estudio hemos demostrado que los compuestos de la presente invención tienen una mejor actividad farmacológica que el CPT 181 y el Topotecan. En particular, la Tabla 1 en la página 25 muestra un tremendo aumento en la actividad del CPT 184, específicamente reivindicado en la reivindicación 8 y divulgado en el ejemplo 2. Se puede decir lo mismo para el CPT 172, específicamente reivindicado en la reivindicación 9 y divulgado en el ejemplo 1.

El CPT 172 demostró una eficacia contra los tumores **a dosis diferentes y con diferentes esquemas de tratamiento**; el CPT 184 reveló ser un compuesto muy activo **a dosis bajas y a esquemas de tratamiento diferentes**, en concordancia ambos compuestos tienen moléculas prometedoras para la aplicación clínica.

Las ventajas adicionales de estas moléculas pueden identificarse en el amplio intervalo de dosis efectivas, lo que indica un **incremento en el índice terapéutico y un manejo más elevado en el uso terapéutico**, en particular si se prevé una administración prolongada en el tiempo, sobre todo en las formulaciones inyectables, con el uso de esquemas y dosis variables. Para tales usos, el compuesto CPT 172 parece más favorable en relación con la toxicidad reducida, tal como se ha reportado en la evidencia adicionada, en la página 26 de la solicitud.

Los compuestos de la presente invención también presentan la ventaja inesperada de una reversibilidad casi completa del complejo ternario respecto al estado del arte (discusión y resultados se pueden ver en la descripción, páginas 26 y 27).

De acuerdo con lo anterior, solicitamos el reconocimiento del nivel inventivo para los compuestos de fórmula I, adicionalmente sobre la base de que la O-sustitución es un esencial factor de la invención.

188

191

Expediente No. 00 016 957 cont.

Por las razones anteriormente expuestas, nuestro poderdante considera que las reivindicaciones corregidas que estamos presentando se encuentran en condiciones de ser permitidas y respetuosamente solicita la aceptación de la presente solicitud. Para este propósito estamos anexando el recibo oficial de caja No. 05 – 14,671 por \$91 000.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



HECTOR GOMEZ MEJIA

T.P. No. 19.436 del C.S.J.

C.C. 22 720 de Bogotá

Carrera 7 No. 15-56 piso 9

Bogotá, 19 de abril del 2005

MEV/yg

Con anexos

\$ 189 ~~197~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 300173089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 14.671
FECHA : FEBRERO 24 DE 2005

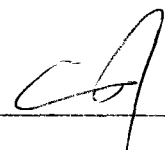
XXXX CONSIGNACION XXXX

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23030949	24/02/2005	19,983.000.00

XXXX CONCEPTO XXXX

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91.000.00
		TOTAL :	\$ 91.000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

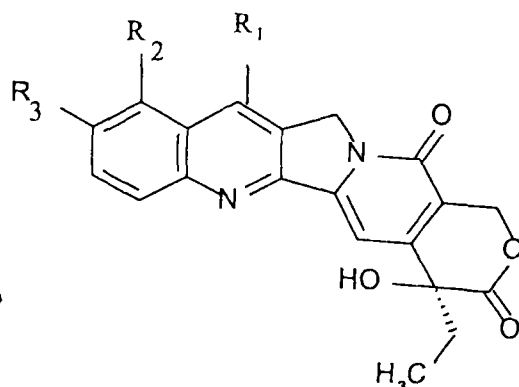
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

44
~~193~~
190

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



donde R_1 es un grupo $-C(R_5)=N-O_{(n)}R_4$, donde R_4 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado o un grupo alquenilo C_1-C_8 lineal o ramificado, o cicloalquilo C_3-C_{10} , o grupo cicloalquilo (C_3-C_{10}) - alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{14}) , o grupo arilo (C_6-C_{14}) - alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, o un grupo heterocíclico o heterociclo -alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, dicho grupo heterocíclico que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado a partir del grupo que consiste de átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C_1-C_8) , y/o oxígeno y/o azufre; dichos grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, ariloalquilo, heterocíclico o heterociclo alquilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, keto, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , fenilo, ciano, nitro, $-NR_6R_7$, donde R_6 y R_7 , iguales o diferentes entre ellos, son hidrógeno, alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado; el grupo $-COOH$ o uno de sus ésteres farmacéuticamente aceptables; o el grupo $-CONR_8R_9$ grupo, donde R_8 y R_9 , iguales o diferentes entre ellos, son hidrógeno, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, fenilo; o

~~45~~ ~~1919~~
191

R_4 es un grupo aroil (C_6-C_{10}) o arilsulfonil (C_6-C_{10}), opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, alcoxi (C_1-C_8) lineal o ramificado, fenilo, ciano, nitro, $NR_{10}R_{11}$, donde R_{10} y R_{11} , iguales o diferentes entre ellos son hidrógeno, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado;

R_4 es un grupo poliaminoalquilo de fórmula $-(CH_2)_m-NR_{12}-(CH_2)_p-NR_{13}-(CH_2)_q-NH_2$, en donde m , p son enteros de 2 a 6 y q es un entero de 0 a 6, incluidos los extremos y R_{12} y R_{13} son un grupo (C_1-C_8) alquilo lineal o ramificado; o

R_4 es un grupo glicosilo seleccionado de 6-D-galactosilo y 6-D-glucosilo;

n es el número 0 o 1;

R_5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, o alquenilo C_1-C_8 lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}) - alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{14}), arilo (C_6-C_{14}), - alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado;

R_2 y R_3 , iguales o diferentes entre ellos son hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 lineal o ramificado;

sus N_1 -óxidos, sus isómeros simples, en particular los isómeros sin y anti del grupo $-C(R_5)=N-O_{(n)}R_4$ grupo, sus posibles enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas relativas, sus sales farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que cuando R_5 , R_2 y R_3 son hidrógeno y n es 1, entonces R_4 es diferente de hidrógeno.

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 1.

3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 0.

46
192

4. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, seleccionados a partir del grupo que consiste de:

- 7-metoxiiminometilcamptotecina;
- 7- metoxiiminometil-10-hidroxycamptotecina;
- 7- (ter-butoxicarbonyl-2-propoxi)iminometilcamptotecina;
- 7-etoxiiminometilcamptotecina;
- 7-isopropoxiiminometilcamptotecina;
- 7-(2-metilbutoxi)iminometilcamptotecina;
- 7-t-butoxiiminometilcamptotecina;
- 7- t-butoxiiminometil- 1 0-hidroxycamptotecina;
- 7-t-butoxiiminometil- 1 0-metoxicamptotecina;
- 7- (4-hidroxibutoxi)iminometilcamptotecina;
- 7-trifenilometoxiiminometilcamptotecina;
- 7-carboximatoxiiminometilcamptotecina
- 7-(2-amino)etoxiiminometilcamptotecina;
- 7-(2-N,N-dimetilamino)etoxiiminometilcamptotecina;
- 7-aliloxiiminometilcamptotecina;
- 7-ciclohexyloxiiiminometilcamptotecina;
- 7-ciclohexylmetoxiiminometilcamptotecina;
- 7-ciclooctyloxiiiminometilcamptotecina;
- 7-ciclooctylmetoxiiminometilcamptotecina;
- 7-benciloxiiminometilcamptotecina;
- 7- [(1-benciloxiimino)-2-feniloetilcamptotecina;
- 7- (1-benciloxiimino)etilcamptotecina;
- 7- fenoxiiminometilcamptotecina,
- 7- (1-t-butoxiimino)etilcamptotecina.
- 7-p-nitrobenciloxiiminometilcamptotecina,
- 7-p-metilbenciloxiiminometilcamptotecina;
- 7-pentafluorobenciloxiiminometilcamptotecina;

7-p-fenilobenciloxiiminometilcamptotecina;
 7-[2-(2,4-difluorofenilo)etoxi]iminometilcamptotecina;
 7-(4-t-butilbenciloxi)iminometilcamptotecina;
 7-(1-adamantiloxi)iminometilcamptotecina;
 7-(1-adamantilmetoxi)iminometilcamptotecina;
 7-(2-naftiloxi)iminometilcamptotecina;
 7-(9-antrilmetoxi)iminometilcamptotecina;
 7-oxiranilmetoxiiminometilcamptotecina;
 7-(6-uracil)metoxiiminometilcamptotecina;
 7-[2-(1-uracil)etoxiliminometilcamptotecina;
 7-(4-piridil)metoxiiminometilcamptotecina;
 7-(2-tienil)metoxiiminometilcamptotecina;
 7-[(N-metil)-4-piperidinyllmetoxiiminometilcamptotecina;
 7-[2-(4-morpholininyllmetoxiliminometilcamptotecina;
 7-(benzoiloxiiminometil)camptotecina;
 7-[(1-hidroxiimino)-2-feniloetil)camptotecina;
 7-ter-butiloxiiminometilcamptotecina N-óxido;
 7-metoxiiminometilcamptotecina N-óxido.

5. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, seleccionados a partir del grupo que consiste de:

7-[N-(4-aminobutil)-2-aminoetoxiliminometilcamptotecina;
 7-[N-[N-(3-amino-1-propil)-4-amino-1-butill-3-aminopropil)
 iminometilcamptotecina.

6. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, seleccionados a partir del grupo que consiste de:

7-(1,2:3,4-di-O-isopropilydene-D-galactopiranosiloxi) imino metilcamptotecina;

7-(6-D-galactosiloxi)iminometilcamptotecina;
7-(6-D-glucosiloxi)iminometilcamptotecina.

7. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, seleccionados a partir del grupo que consiste de:

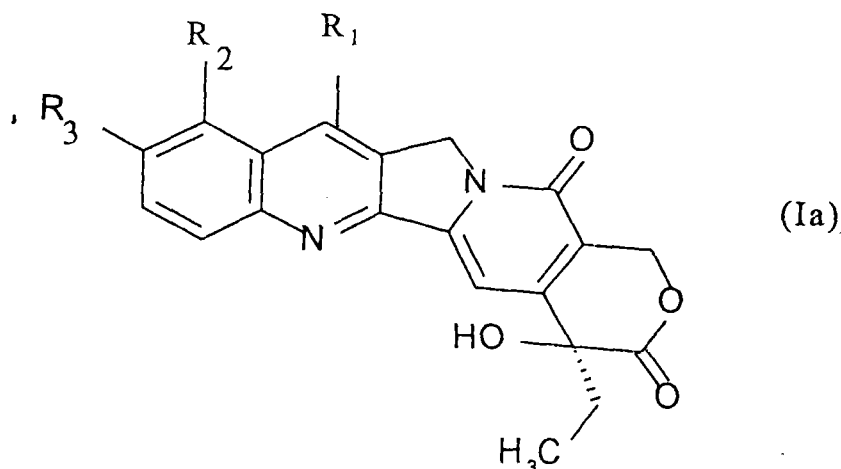
7-t-butiliminometilcamptotecina;
7-(4-amino)butiliminometilcamptotecina;
7-(4-hidroxi)butiliminometilcamptotecina;
7-(2-N,N-dimetilamino)etiliminometilcamptotecina;
7-aliliminometilcamptotecina;
7-ciclohexiliminometilcamptotecina;
7-feniloiminometilcamptotecina;
7-p-nitrofeniloiminometilcamptotecina;
7-benciliminometilcamptotecina;
7-(2-antrilmetil)iminometilcamptotecina;
7-(2-quinolilmetil)iminometilcamptotecina;
7-(2-thienyl)iminometilcamptotecina;
7-[N-[N-(3~amino-l-propil)-4-amino-l-butill-3-aminopropil)
iminometilcamptotecina;
7-(6-D-galactosil)iminometilcamptotecina.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, el cual es 7-(t-butoxi)iminometilcamptotecina.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, el cual es 7-benciloxiiminometilcamptotecina.

10. Un proceso para la preparación de los compuestos de la reivindicación 1, donde n es 1 y R₄ es como se definió arriba, con la

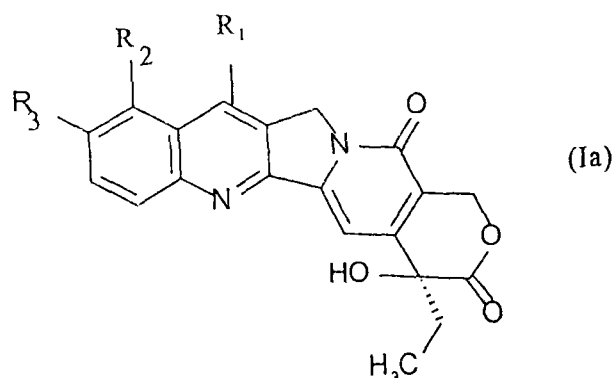
excepción de aroil y arilsulfonil, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (Ia)



donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=O$, y R_5 es como se definió para la fórmula (I), R_2 y R_3 son como se definió en la fórmula (I), con el compuesto de fórmula (IIa) R_4O-NH_2 , donde R_4 es como se definió arriba para dar los compuestos de fórmula (1), donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=NOR_4$, R_4 es definido como en la fórmula (I), excepto aroil y arilsulfonil.

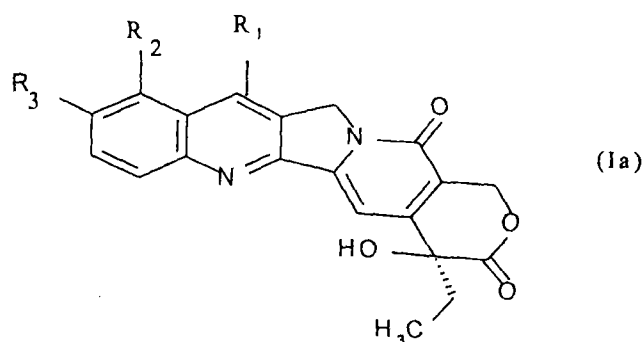
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, donde la proporción molar entre el compuesto de fórmula (Ia) y el compuesto de fórmula (IIa) está compuesta entre 1:3 y 3: 1.

12. El proceso para la preparación de los compuestos de la reivindicación 1, donde n es 1 y R_4 es tal como se definió arriba, con la excepción de aroil y arilsulfonil, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (Ia)



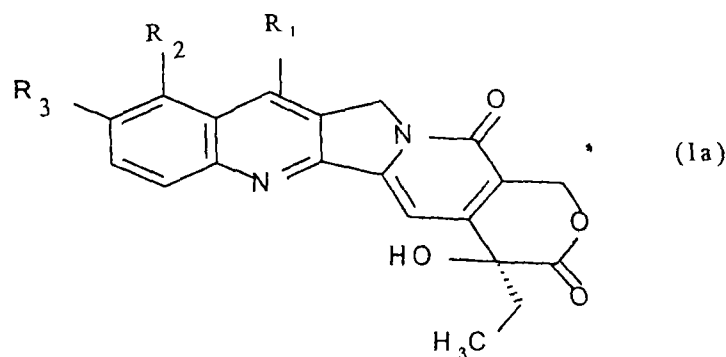
donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=N-OH$, y R_5 es como se definió para la fórmula (I), R_2 y R_3 son como se definió en la fórmula (I), con un haluro R_4-X , donde X es un halógeno y R_4 es como se definió arriba, para dar los compuestos de fórmula (I), donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=N-OR_4$, R_4 es como se definió en la fórmula (I), excepto aroil y arilsulfonil.

13. El proceso para la preparación de los compuestos de la reivindicación 1, donde n es 1 y R_4 es aroil o arilsulfonil, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (1a)



Donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=N-OH$, y R_5 es como se definió para la fórmula (I), R_2 y R_3 son como se definió en la fórmula (I), con un cloruro de acilo R_4-COCl , donde R_4 es aroil o arilsulfonil como arriba, para dar los compuestos de fórmula (I), donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=N-OR_4$, R_4 es aroil o arilsulfonil.

14. Un proceso para la preparación de los compuestos de la reivindicación 1, donde n es 0 y R_4 es como se definió arriba, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (1a)



~~7~~

51

197

~~250~~

donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=O$, y R_5 es como se definió para la fórmula (I), R_2 y R_3 son como se definió en la fórmula (I), con el compuesto de fórmula (IIb) R_4-NH_2 , donde R_4 es como arriba, para dar los compuestos de fórmula (I), donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=N-R_4$, R_4 es definido como en la fórmula (I).

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, donde la proporción molar entre el compuesto de fórmula (Ia) y el compuesto de fórmula (IIb) está comprendido entre 1:3 y 3:1.

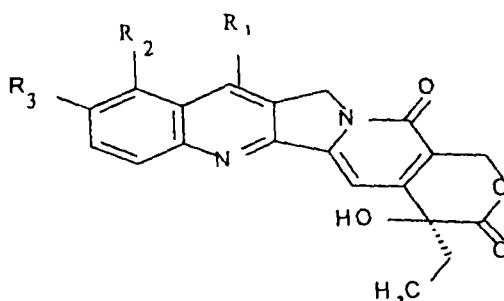
16. Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, como medicamentos.

17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de las reivindicaciones 1 a 9, en mezcla con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables.

18. La composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de las reivindicaciones 1 a 9, en mezcla con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente en combinación con otros ingredientes activos.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 donde dicho otro ingrediente activo es un anti tumores.

20. Los compuestos de fórmula (Ia)

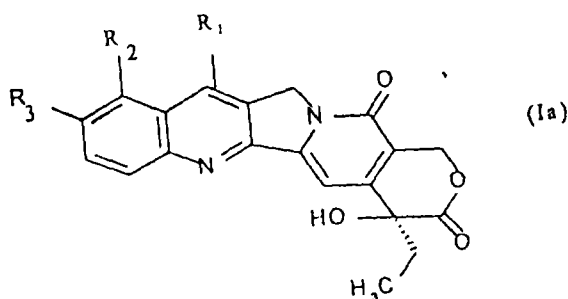


donde: R_1 es un grupo $-C(R_5)=N-OR_4$, donde R_4 es hidrógeno; o un grupo (C_6-C_{10}) aroil o arilsulfonil, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_8 lineal o ramificado, fenilo, ciano, nitro, $-NR_{10}R_{11}$, donde R_{10} y R_{11} , iguales o diferentes entre ellos, son hidrógeno, alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado;

R_2 y R_3 , iguales o diferentes entre ellos son hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 lineal o ramificado;

como intermediarios en el proceso de la reivindicación 12.

21. Compuestos de fórmula (Ia)



donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=O$, y R_5 es como se definió para la fórmula (I), R_2 y R_3 son como se definió en la fórmula (I), como intermediarios en el proceso de las reivindicaciones 10 o 14.

83297

Brigard & Castro

SANTAFÉ DE BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado (s) en

Nombro (amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA** de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso en cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro (amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA** domiciliado (s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

Hoy de de 2000

Firma

Nombre Cargo

POWER OF ATTORNEYI (we) **SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.**domiciled in **Viale Shakespeare, 47 - 00144 Rome - ITALIA**

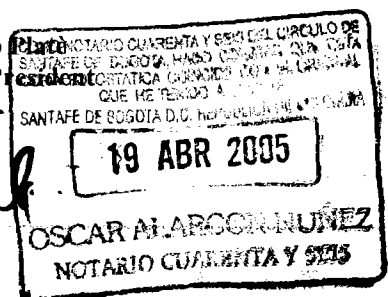
Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificate of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, actions of unfair competition; penal demands; actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models, in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm, desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (we) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in **POMEZIA**This **25th** day of **SEPTEMBER**, 2000

Signature

Name
TitleEmilio Plata
Vice-President

AUTENTICA DI FIRMA

L'anno duemila, il giorno venticinque del mese di settembre in Pomezia, nel mio studio, sito come appresso.

25 settembre 2000

Certifico io sottoscritto Dott. ANDREA LORUSSO CAPUTI, Notaio in Pomezia, con studio in Via Roma n.84, iscritto nel Ruolo dei Distretti Notarili di Roma, Velletri e Civitavecchia, omessa l'assistenza dei testimoni per espressa rinuncia del comparente e col mio consenso che il signor:

- Dott. EMILIO PLATE', nato a Piacenza il 22 marzo 1937 e domiciliato per la carica in Roma, ove appresso quale Vice Presidente Operativo della "SIGMA TAU - INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.", con sede in Roma, Viale Shakespeare n.47, della cui identità personale e qualifica, io Notaio sono certo, ha firmato la scrittura privata che precede.



[Handwritten signature]

PROCURA DELLA REPUBBLICA

presso il Tribunale di Roma

(art. 15 Legge 4 gennaio 1998 n. 15)

N. 1856

VISTO PER LA LEGALIZZAZIONE

della firma di Dott. Lorusso Caputi Andrea

nella qualità di Notario

Roma, il 16 OTT 2000



IL MINISTRATO AUTORIZZATO ALLA LEGALIZZAZIONE
Dott. *[Signature]*

13 OTT. 2000

N° 1991

**EL CONSUL GENERAL DE COLOMBIA
EN ROMA-ITALIA**

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este

documento es similar a la REGISTRADA
aquí por FERDINANDO COLLEA

LE-PROC. ROMA

19 ABR 2005

OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO AUTENTICA Y 1997

[Handwritten signature]
CARLOS G. LA ROTA LA ROTA
CONSUL GENERAL

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB 13 A 8:38

[Handwritten signature]
JEE DE LEGALIZACION
SANTAFE DE BOGOTA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

10 feb 72
[Handwritten signature]
CONVENIO MARCHELLO
DE INTERVENCIÓN DESEMPLEO
LAS PRINCIPALES INDICADAS

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE 377
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO 3415

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mi

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un periodo de duracion que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compa iapara conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada compa ía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

lo de
confecta

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de, compareció (eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que actúan en el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 25th day of September of 2000
personally appeared before me ANNEA LORUSS CAPRI:
IL DON-ERILLO PLATE'

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the VICE PRESIDENT OPERATIVE

of "S. ginseng-Inchukui Farm" with its
Rhinoceros

which is legally constituted for a term not yet expired, the deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in its name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of ITALY
under date of 25 September 2000

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.



Andreas Lenz

Public Notary (Seal)

page 0

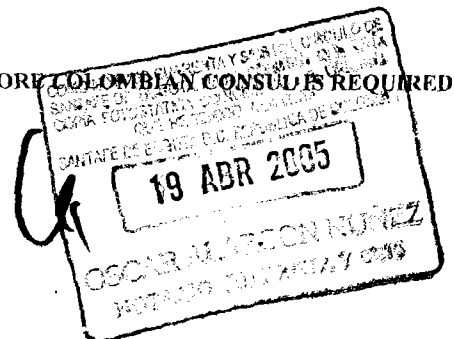
**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this day of of
personally appeared before me

who is (are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (seal)

LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED



PROCURA DELLA REPUBBLICA

presso il Consolato di Roma

(art. 15 Legge 9 gennaio 1982, n. 15)

N. 56

VISTO per la LEGALIZZAZIONE

della firma del Sig. Luigi Caputi Andrea

nella qualità di Notario

Roma, il 19 GEN. 2001



A FUNZIONARIO DELL'UFFICIO LEGITTIMAZIONE

Don. Francesco...

[Signature]

25 GEN. 2001

N° 88

EL CONSUL GENERAL DE COLOMBIA
EN ROMA-ITALIA

Previo la confrontación correspondiente DA

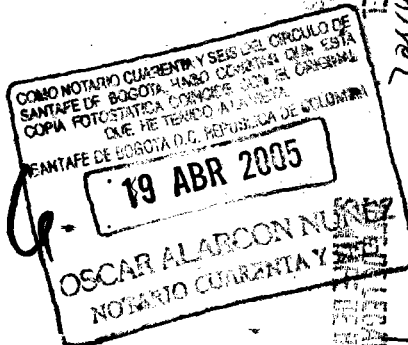
FE de que la firma que aparece en este

documento es similar a la REGISTRADA

aquí por Termino...

Comesce F. Pro...

MARTHA CECILIA RAMIREZ P.
CONSUL



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

106673

2001 FEB 13

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

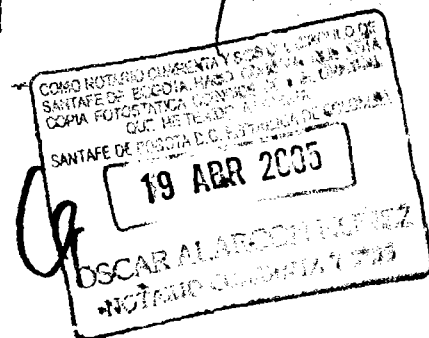
PAGADO IMPUESTO DE TIMBROS
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO

~~201~~

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN PODER OTORGADO POR LA FIRMA SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A., con domicilio en Viale Shakespeare 47 - 00144 Roma ITALIA-, a los señores RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA de Santafé de Bogotá, Colombia.

El texto del PODER se encuentra en idioma español e inglés. A continuación se traducen los sellos de legalización, que se encuentran en el reverso de la hoja, y cuyo texto es el siguiente :

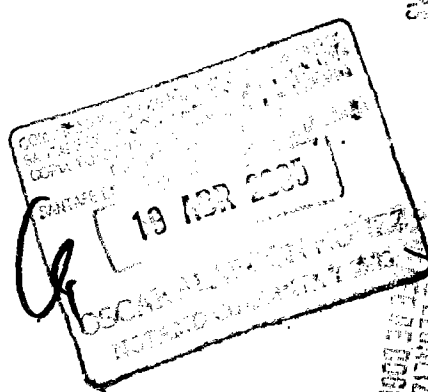
- Sello del NOTARIO de POMEZIA ANDREA LORUSSO CAPUTI, inscrito en el Circulo de Distritos Notariales de Roma, Velletri y Civitavecchia, quien omitiendo la asistencia de testigos por expresa renuncia del compareciente y con mi consentimiento, certifico acerca de la identidad personal y cargo del Dr. EMILIO PLATÉ, nacido en Piacenza el 22 de marzo de 1937 y con domicilio en Roma en razón de su cargo, quien obra como Vicepresidente Operativo de SIGMA TAU - INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.;
- Sello de la PROCURADURIA DE LA REPUBLICA ante el Tribunal de Roma, (Art. 15 Ley 4 enero 1968 n. 15), No. 1856, con el cual se legaliza la firma de LORUSSO CAPUTI ANDREA, Notario en Roma. Se firma el 6 de Octubre de 2000 por el Funcionario Facultado para la Legalización DR. FERDINANDO CORREALE;
- Sello del CONSULADO DE COLOMBIA EN ROMA, No. 1991 del 13 Octubre de 2000, con el cual se legaliza la firma del Funcionario de la PROCURADURIA DE ROMA FERDINANDO CORREALE. Firma el Cónsul General CARLOS G. LA ROTTÁ;
- Sello del MINSITERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, N. 106672 del 13.02.2001, con el cual se legaliza la firma del Funcionario del Consulado de Colombia en Roma.



~~702~~
202

- Sello de la PROCURADURIA DE LA REPUBLICA ante el Tribunal de Roma, (Art. 15 Ley 4 enero 1968 n. 15), No. 56, con el cual se legaliza la firma de LORUSSO CAPUTI ANDREA, Notario en Roma. Se firma el 19 de Enero de 2001 por el Funcionario Facultado para la Legalización DR. FERDINANDO CORREALE;
- Sello del CONSULADO DE COLOMBIA EN ROMA, No. 88 del 25 de Enero de 2001, con el cual se legaliza la firma del Funcionario de la PROCURADURIA DE ROMA FERDINANDO CORREALE. Firma el Cónsul MARTHA CECILIA RAMIREZ;
- Sello del MINSITERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, N. 106673 del 13.02.2001, con el cual se legaliza la firma del Funcionario del Consulado de Colombia en Roma.

Fernando Correale



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
00000000
Martha Cecilia Ramirez
RESPONSABLE DEL CONSU
2001 FEB 20 A LAS 13
DEPARTAMENTO DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Brigard & Castro

SANTAFÉ DE BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado (s) en

Nombro (amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA** de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro (amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA** domiciliado (s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

Hoy de de 2000

Firma

Nombre Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (we) **ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI**

domiciled in **Via Venezian, 1 - 20 133 Milan - ITALY**

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys, with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificate of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, an before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, actions of unfair competition; penal demands; actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models, in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (we) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

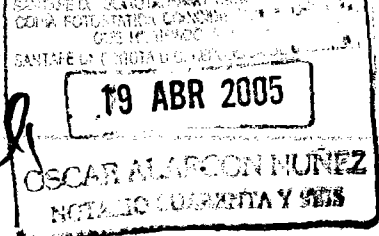
Granted and signed in

This day of 2000

Signature

Name
Title

Giovanni Locatelli
Executive Officer



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior
documento, debidamente juramentado declaró
y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un periodo de duración que
aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha
compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al
pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada
compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la
existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de, compareció (eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s)
firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que
otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

N.89667 Repertorio

On this 6 day of aprile of 2000 in Milano (ITA)
personally appeared before me Giuseppe Fossati
il signor Giovanni Locatelli
to me known, and known to me to be the person who signed the
foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and
say that he (she) is the Commissario Straordinario

of Istituto Nazionale per lo Studio e la
Cura dei Tumori

which is legally constituted for a term not yet expired, the
deponent is authorized by said Company to confer this Power of
Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the
name and on behalf of said Corporation is the corporate seal
thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the
documents that prove the existence of the company.

State of Italia

under date of 6 aprile 2000

and that he (she) who grants the present power of attorney is its
Representative.



Public Notary (Seal)

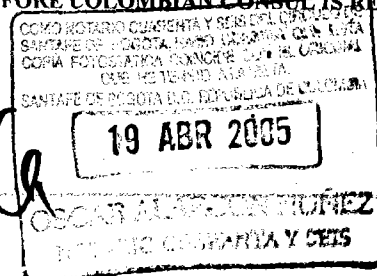
**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this day of of
personally appeared before me

who is (are) known to me and who I attest executed the foregoing
document and he (they) declared he (they) grant(s) the document
for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (seal)

LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1900 JUL - 7 P 12:04
Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

293551
RAFAEL Mc ALLISTER
Cuya firma aparece en el
documento de SAMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Giuseppe Fossati
Milano
17/4/2000
Adote H.

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN
Milan 13 de 2000 N. 981

El suscrito, Consul General CERTIFICA
que Stella Reggi que autoriza
el presente documento, ejerce legalmente,
en la fecha allí expresada, las funciones
de Prosc. Republica en
Milano

y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa en sus
actos oficiales.
El Consul no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.

Rafael McAllister Moreno
RAFAEL McALLISTER MORENO
Vicecónsul

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE: 6587.00
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO: 65815.00

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS AÑOS DE EJERCICIO
SANTAFE DE BOGOTA HAYO GARCIA DE LA HITA
CENA FOTOGRAFICA CONJUNTO DEL GOBIERNO
QUE HE TENIDO A SU DISPOSICION
SANTAFE DE BOGOTA D.C. DEL TRIBUNAL DE BOGOTA
19 ABR 2005
OSCAR ALARCON MOREZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

ADRIANA RIZZI
ABOGADA GENERAL
BOGOTÁ

205

TRADUCCION OFICIAL de las Legalizaciones que se encuentran a continuación de un Poder otorgado por el INSTITUTO NACIONAL PARA EL ESTUDIO Y LA CURACION DE TUMORES, sociedad domiciliada en Via Venezian, 1 - 20 133 Milan - Italia, al Dr. RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA de Santafé de Bogotá, del italiano al español, las cuales para su identificación se sellan con el sello del traductor al mismo tiempo que la presente.

Envés página certificado notarial:

1) Legalización firma de notario: FISCALIA DE LA REPUBLICA EN MILAN. Visto se legaliza la firma del Dr. Giuseppe Fossati, Notario de Milán. Milán a 17/4/2000.

Firma ilegible - El Sustituto Fiscal de la República (Dra. Ada Rizzi) - Sello Redondo de la FISCALIA DE LA REPUBLICA ANTE EL TRIBUNAL ORDINARIO DE MILAN.

2) LEGALIZACION N. 981 DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN DE FECHA 13 DE JUNIO DE 2000, legalizando la firma de la Dra. Ada Rizzi.

Firmado por el Dr. Rafael McAllister Moreno - Vicecónsul.

3) Legalización N° 293551 del Ministerio de Relaciones Exteriores, legalizando la firma del Dr. Rafael McAllister, con fecha julio 7 de 2000.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 JUL 18 A 10:54

ADRIANA RIZZI

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

Adriana Rizzi
ABOGADA GENERAL
BOGOTÁ

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

09/11/31

04/22

COPIA FIRMADA EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMANDO EN JEFE FUERZA ARMADA NACIONAL
ESTADO MAYOR GENERAL
CORPAC
BOGOTÁ

19 ABR 2005

OSCAR ALFONSO NÚÑEZ
TRADUCTOR JURADO Y CERT



ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

GARCIA A

206

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	X	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795	
País - Departamento - Municipio - Corregimiento a/o Inspección de Policía									
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.						NOTARIA 32.			

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción	
Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento a/o Inspección de Policía	
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.	
Fecha de la defunción	Hora
Año 2004 Mes 10 Día 30 04:10 PM	Número de certificado de defunción A- 2094375.
Presunción de muerte	
Juzgado que profiere la sentencia	Fecha de la sentencia
-----	Año Mes Día
Documento presentado	Nombre y cargo del funcionario
Autorización judicial ☐ Certificado Médico X	ANDRES DIAZ CAMPOS.- R.M. No. 79982662

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO H.	
Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	

Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
-----	-----

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	

Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
-----	-----

Fecha de inscripción	Nombre y firma del funcionario que autoriza
Año 2004 Mes 11 Día 02	BLANCA LUCIA RESTREPO NOTARIA

PADRES: ALFON SO CASTRO MERCEDES DUQUE.	ESPACIO PARA NOTAS
--	--------------------

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

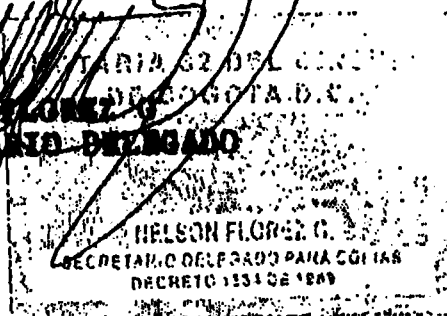
Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 5562241
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004

HELSON FLORES G.
SECRETARIO DELEGADO



207 210

375.
SIN Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 16957, realizado según el artículo 48 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 3-20
- . Ejemplos: folios 20-24
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 193-201
- . Se reivindica prioridad presentada en Europa, el 09.03.99, bajo el número 99830124.6

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 21 de la presente solicitud, se refiere a derivados de campotecina de fórmula (I), en donde los grupos R1, R2 y R3 están definidos en la descripción. Los compuestos tienen una actividad antitumor y muestran un buen índice terapéutico, se revelan además sus procesos de síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/435 // 31/40 // 31/35

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la Decisión 486 establece que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Teniendo en cuenta lo anterior y gracias al nuevo capítulo reivindicatorio enviado, la presente solicitud cumple con el requisito de claridad, de acuerdo con el art. 30 de la Decisión 486.

Evaluación de la unidad de invención

El Art. 25 de la decisión 486 dice *"La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo"*

De acuerdo a lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de unidad de invención, contemplado en el art. 25 de la Decisión 486.

208 7A

Es una invención

El objeto de la presente solicitud sí puede ser considerado una invención, de acuerdo al art. 15 de la Decisión 486.

Excepciones a la patentabilidad

El contenido de las reivindicaciones 1 a 21 de la presente solicitud no se encuentra comprendido dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas dentro del art. 20 de la Decisión 486.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 19.03.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	WO 9731003	“Derivados de campotecina y su uso como agentes antitumor”	28.08.97
2	EP 0056692	“Derivados de campotecina 7-sustituídos y proceso para su preparación”	28.07.82

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"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 industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la NOVEDAD

El artículo 16 de la decisión 486 establece *"una invención se considerará nueva cuando no está comprendida dentro del estado de la técnica"*

Se realizó el estudio de novedad y comparando elemento por elemento de la presente solicitud, no se encontraron compuestos iguales a las de la presente solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 21 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el art. 16 de la decisión 486.

209 20

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 dispone "*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*"

El estado de la técnica revela derivados de campotecina, pero no los derivados de campotecina con actividad mejorada antitumor de la presente solicitud, lo cual constituye una solución inesperada y nada obvia para una persona versada en la materia respecto a esta clase de composiciones.

En conclusión, los compuestos de las reivindicaciones 1 a 21 de la presente solicitud cumplen con el requisito de nivel inventivo, según el art. 18 de la decisión 486.

Evaluación de la aplicación industrial

El art. 19 de la Decisión 486 dispone "*Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido en la industria*"

De acuerdo a lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial, de acuerdo con el art. 19 de la Decisión 486.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **CONCEDER** el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1-21 (folios 193-201) de la presente solicitud.

CONCEPTO TÉCNICO Número 0775	Jefe de la División Nuevas creaciones	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
--	--	--

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-16957

EDICTO No. 8526

210

LA SECRETARÍA GENERAL ADHOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 14658 de 24-JUN-2005. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada:

" DERIVADOS DE CAMPTOTECINA QUE TIENEN ACTIVIDAD ANTI-TUMORES "

Clasificación IPC: A 61 K 31/435 // 31/40 // 31/35.

Reivindicación(es): 1 a 21 **Folio(s):** 193 a 201.

Titular(es): SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A., E
ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI.

Domicilio(s): Roma, Italia y Milán, Italia.

Inventor(es): Paolo Carminati, Sergio Penco, Lucio Merlini y Franco Zunino.

Prioridad N° EPO 99830124.6 **Fecha:** 09 de marzo de 1999

Vigente desde: 08 de marzo del 2000 **Hasta:** 08 de marzo de 2020

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y su privilegio caducará en las condiciones prescritas por las disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Héctor Gómez Mejía, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de las sociedades Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. e Istituto Nazionale Per Lo Studio E La Cura Dei Tumori., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede

el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 24 JUN. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIR RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 19-JUL-2005 Este edicto se desfija hoy 02-AGO-2005 a las cinco (5:00 p.m.)
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 8526