



No. 09-113200-00004-0000

Fecha: 2011-02-15 15:57:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 39

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

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

②

Número del expediente: **09 113.200**

Solicitante: **COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED**

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Apoderado: **LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ**

Título de la nueva creación o denominación del signo: **USO DE UNA COMPOSICION QUE
COMPRENDE FORMOTEROL Y DIPROPIANATO DE BECLOMETASONA PARA LA PREVENCION Y/O TRATAMIENTO
DE UNA EXACERBACION DE ASMA**

Gaceta: **622**

③

OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: LABRATORIOS SYNTHESIS S.A.S.	IDENTIFICACION	
	Dirección: Carrera 44 N° 20 C 73	C.C. ☐	NIT ☒
REPRESENTANTE O APODERADO	Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: BOGOTA	Cual 860.000.760-1	
	Telefono: 3692222 Fax: 3693542	Número 51.975.664 TP 83823	
	E-mail: negocios@optimum-co.com		

④

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

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

Causal: **No cumple con los requisitos de patentabilidad.**

Signo opositor: _____

Justificación:

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

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

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

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ

FIRMA: _____

C.C. 51.975.664

TP. 83823



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 09 113.200

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
*"USO DE UNA COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE
 FORMOTEROL Y DIPROPIONATO DE
 BECLOMETASONA PARA LA PREVENCIÓN Y/O
 TRATAMIENTO DE UNA EXACERBACIÓN DE ASMA"*

Solicitante : CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

Opositora : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 622 del 19 de Noviembre de 2010

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Bogotá, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada *"USO DE UNA COMPOSICION QUE COMPRENDE FORMOTEROL Y DIPROPIANATO DE BECLOMETASONA PARA LA PREVENCIÓN Y/O TRATAMIENTO DE UNA EXACERBACIÓN DE ASMA"*, cuyo titular es **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**, y

pedido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

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

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 13 de octubre de 2009, reivindicando prioridad bajo la solicitud EP20070007930 del 2007-04-19; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 622 del 19 de noviembre de 2010, cuya publicación internacional corresponde a la WO2008128685 del 2008-10-30.

2.2. La solicitud colombiana 09 113.200 objeto de la presente oposición, se refiere a el uso de una composición que comprende una combinación fija de a) formoterol, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de tal sal; y b) dipropionato de



beclometasona; para la fabricación de un medicamento para uso en la prevención y/o tratamiento de una exacerbación de asma, asma intermitente y/o episodios en asma crónica durante la terapia de mantenimiento de asma con la misma composición para alivio sintomático, cuando es necesario; en donde la proporción molar de (a) con respecto a (b), calculada como formoterol con respecto a dipropionato de beclometasona, es desde 1:1 hasta 1:500; en donde la proporción molar de (a) con respecto a (b), calculada como formoterol con respecto a dipropionato de beclometasona, es desde 1:1 hasta 1:100; en donde la proporción molar de (a) con respecto a (b), calculada como formoterol con respecto a dipropionato de beclometasona, es desde 1:3 hasta 1:30; en donde la proporción molar de (a) con respecto a (b), calculada como formoterol con respecto a dipropionato de beclometasona, es 1:12.8; en donde la proporción molar de (a) con respecto a (b), calculada como formoterol con respecto a dipropionato de beclometasona, es 1:25.6; en donde el primer ingrediente activo es fumarato de formoterol dihidratado; en donde el primer ingrediente activo es el enantiómero R,R de formoterol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato de tal sal; y, en donde la dosis diaria de formoterol para adultos, incluyendo terapia de mantenimiento, puede ser tan alta como 168 microgramos, preferiblemente 100 microgramos, y más preferiblemente 84 microgramos e incluso más preferiblemente 72 microgramos.

- 2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento*



humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales". Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".* Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO0228378 publicada el 11 de abril de 2002.

2.5. Ahora bien, adicionalmente que la solicitud se refiere a una materia que no es objeto de protección en Colombia, lo referido no es tampoco novedoso toda vez que el documento D1, particularmente en la descripción revela la inhalación de partículas que contengan, en una partícula individual, una combinación de un beta-2 agonista y un glucocorticoide en una proporción determinada y constante, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen las partículas de la inhalación donde según D1, las partículas tienen estrecha distribución de tamaño de partícula y de preferencia en la forma esférica de partículas cristalinas con una superficie áspera. Según se afirma en D1, las partículas son particularmente útiles en el tratamiento del asma y otros trastornos respiratorios. Es dudoso si la función "durante la terapia de mantenimiento del asma con la misma composición para el alivio sintomático" puede ser considerado

como un elemento limitante. Incluso hacerlo, para usar la combinación a largo plazo, no es novedad dado que se dice claramente en D2 que la administración se pueden hacer 1-4 veces por día. D2 revela adicionalmente que, normalmente, una administración de dos veces al día es suficiente, implícitamente diciendo que tres de las cuatro administraciones (desde la administración se pueden hacer 1-4 veces al día) podría ser necesario. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud tampoco es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 09 113.200 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.8. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.8.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”* A la fecha de prioridad, 19 de abril de 2007 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una combinación de un beta-2 agonista y un glucocorticoide en una proporción determinada y constante, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*”. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

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

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada “*USO DE UNA COMPOSICION QUE COMPRENDE FORMOTEROL Y DIPROPIANATO DE BECLOMETASONA PARA LA PREVENCION Y/O TRATAMIENTO DE UNA EXACERBACION DE ASMA*”, cuyo titular es **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 622 del 19 de Noviembre de 2010.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: WO0228378 publicada el 11 de abril de 2002.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

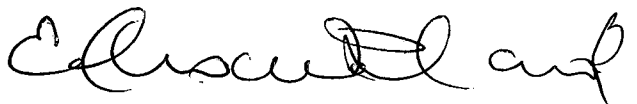
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **LABORATORIOS
SYNTHESIS S.A.S.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: WO0228378 publicada el 11 de abril de 2002.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0013907

Bogotá D.C., Febrero 15 de 2011 - 15:27:44

RECIBIDO DE : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S

NI 860.000.760

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	420217840	15/02/2011	1.216.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	304.000.00	304.000.00
				\$304.000.00

SON: **TRESCIENTOS CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-113200- -00004-0000

Fecha: 2011-02-15 15:57:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 39

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 15 de 2011 - 15:27:45

PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Bogotá (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Gerente de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Bogotá (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 09 113.200, titulada "USO DE UNA COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE FORMOTEROL Y DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA PARA LA PREVENCIÓN Y/O TRATAMIENTO DE UNA EXACERBACIÓN DE ASMA", cuyo titular es **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**, publicada en la gaceta No. 622 del 19 de noviembre de 2010.

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

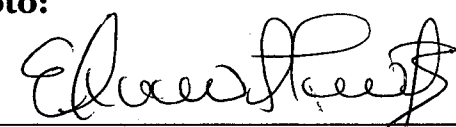
De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Bogotá (Colombia) a los ____ días del mes de ____ de 2011.

LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Cédula de Extranjería: No. 319788.
NIT: 860.000.760-1
Gerente

Acepto:


ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ
C.C. 51'975.664 de Bogotá
T.P.A. 83823 del C.S. de la J.



Law

REPUBLICA DE COLOMBIA

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Compareció ante el Notario 18 del Circulo de Bogotá,

LUIS PALACIOS
ARAGON

quien exhibió la C

E. 319788

Expedida en

y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

15 FEB 2011

BOGOTA, D.C.

FIRMA



HUELLA DEL INTERESADO

EL NOTARIO

NOTARIA DIECIOCHO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
LA HUELLA SE AUTENTICA POR SOLICITUD DEL INTERESADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
JOSE MIGUEL ROBAYO PINEROS
NOTARIO 18 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

QUE POR ACTA NO. 117 DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, DEL 30 DE ABRIL DE 2010, INSCRITA EL 10 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NÚMERO 1390261 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD EN COMANDITA POR ACCIONES A SOCIEDAD POR ACCIONES SIMPLIFICADA BAJO EL NOMBRE DE: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO.5.435 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DE 1.996, NOTARIA PRIMERA DE SANTAFE DE BOGOTA, INSCRITA EL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1.996, BAJO EL NO.556.909 DEL LIBRO IX, ADICIONADA POR LOS REGISTROS 557 146 DEL 1 DE OCTUBRE DE 1.996, Y 557.301 DEL 2 DE OCTUBRE DE 1996 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA COMUNICO QUE SE FUSIONO, ABSORBIENDO A LA SOCIEDAD "SYNTHESIS VETERINARIA LTDA Y CIA S C A"

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO.1024 DEL 28 DE FEBRERO DE 1997, DE LA NOTARIA 1. DE SANTAFE DE BOGOTA, INSCRITA EL 31 DE MARZO DE 1997, BAJO EL NUMERO 579245 DEL LIBRO IX, CELEBRO ACUERDO DE FUSIÓN CON LA SOCIEDAD PRODUCTOS DIETÉTICAS DIETESYN S.A, DONDE LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA FUE LA ABSORBENTE.

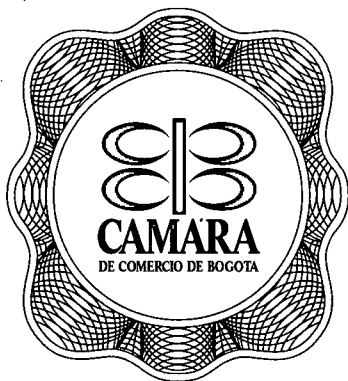
CERTIFICA:

QUE POR ACTA NO. 120 DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 29 DE JULIO DE 2010, INSCRITA EL 19 DE NOVIEMBRE DE 2010 BAJO EL NUMERO 01429837 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA (ABSORBENTE) ABSORBE MEDIANTE FUSIÓN A LAS SOCIEDADES INMUNOSYN SAS Y GYNOPHARM SAS LAS CUALES SE DISUELVEN SIN LIQUIDARSE.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
4471	18-XII-1.956	8 BTA.	22-XII-1.956 NO. 36.077
3322	31-XII-1.958	8 BTA.	12-I-1.959 NO. 42.034
2322	22-IX-1.961	8 BTA.	29-IX-1.961 NO. 51.161
290	2-II-1.967	6 BTA.	24-II-1.967 NO. 71.304
8545	16-XII-1.967	6 BTA.	26-I-1.968 NO. 75.041
4679	20-XII-1.967	8 BTA.	26-I-1.968 NO. 75.042
3010	14-V-1.968	6 BTA.	30-V-1.968 NO. 76.244
2931	4-V-1.970	6 BTA.	18-V-1.970 NO. 84.983
5656	13-VII-1.970	6 BTA.	13-VIII-1.970 NO. 86.126
3487	15-VII-1.971	3 BTA.	29-VII-1.971 NO. 90.980
4638	10-VII-1.984	11 BTA.	27-VIII-1.984 NO.157.001
1443	14-III-1.985	11 BTA.	26- III-1.985 NO.167.627
724	11- II-1.985	1 BTA.	21- II-1.985 NO.165.940
4836	11-VIII-1986	1 BTA.	23- IX -1.986 NO.197.784
5659	15- IX -1986	1 BTA.	23- IX -1.986 NO.197.784
6326	16- X -1987	1 BTA.	23- X -1.987 NO.221.604
5164	21-VIII-1990	1 BTA.	3- IX -1.990 NO.303.579
9244	23-XII- 1991	1 STAFE BTA.	8-I -1.992 NO.351.255
8145	15- X - 1992	1 STAFE BTA.	16- X-1.992 NO.382.488
1374	26- III-1993	1 STAFE BTA.	19- III-1993 NO.399972
3120	01-VI-1.995	1A.STAFE BTA	23-VI- 1.995 NO.498.060
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	30-IX- 1.996 NO.556.909
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	01- X- 1.996 NO.557.146
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	02- X- 1.996 NO.557.301
5942	7-X -1.996	1A.STAFE BTA	11- X- 1.996 NO.558.222
6305	24-X--1.996	1A.STAFE BTA	07-XI--1.996 NO.561.207
6929	25-XI-1.996	1A.STAFE BTA	12-XII-1.996 NO.565.961
787	19-II-1.997	1A.STAFE BTA	25-II -1.997 NO.575.141



01



* 9 9 9 1 8 6 8 3 *

15

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CENTRO

14 DE ENERO DE 2011

HORA 10:58:09

R030239456

PAGINA: 2 de 5

* * * * *

1024

28-II-1.997 1A.STAFE BTA 31-III-1.997 NO.579.245

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0007110	1997/10/28	0001	BOGOTA D.C.	1997/11/06	00609204
0001896	1998/03/16	0001	BOGOTA D.C.	1998/04/01	00628368
0002924	1998/04/21	0001	BOGOTA D.C.	1998/05/18	00634309
0002377	2000/06/14	0001	BOGOTA D.C.	2000/06/20	00733626
0000SIN	2004/06/22	0000	BOGOTA D.C.	2004/06/28	00940785
117	2010/04/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/06/10	01390261
120	2010/08/18	0000	BOGOTA D.C.	2010/08/26	01409241
120	2010/08/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/09/13	01413659
120	2010/07/29	0000	BOGOTA D.C.	2010/11/19	01429837

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 27 DE JULIO DE 2040

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: EL OBJETO DE LA SOCIEDAD ES EL EJERCICIO DE TODAS LAS ACTIVIDADES COMERCIALES PARA: 1) LA IMPORTACIÓN, EXPORTACIÓN, FABRICACIÓN, COMERCIALIZACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, HIGIÉNICOS, VETERINARIOS E IMPLEMENTOS MÉDICOS. 2) CUALQUIER OTRA ACTIVIDAD LÍCITA DE COMERCIO RELACIONADA CON SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL Y TODO LO QUE SE RELACIONA CON LA IMPORTACIÓN DE LOS BIENES Y EQUIPOS NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL. 3) TENER LA REPRESENTACIÓN EN COLOMBIA DE EMPRESAS O SOCIEDADES ESTABLECIDAS FUERA DEL TERRITORIO COLOMBIANO, CUYO OBJETO SEA SIMILAR O COMPLEMENTARIO. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL, LA SOCIEDAD PODRÁ ADELANTE Y CELEBRAR LOS SIGUIENTES ACTOS Y CONTRATOS: A) EXPORTAR E IMPORTAR, AGENCIAR, DISTRIBUIR, COMERCIALIZAR, COMPRAR O VENDER A COMISIÓN O CONSIGNACIÓN O DE CUALQUIER OTRA FORMA O MODALIDAD, TODA CLASE DE EQUIPOS, APARATOS, BIENES AL POR MAYOR O AL DETAL, Y SERVICIOS RELACIONADOS CON SU ACTIVIDAD. B) GRAVAR EN CUALQUIER FORMA LOS BIENES DE SU PROPIEDAD MUEBLES O INMUEBLES, DAR EN PRENDA LOS PRIMEROS O HIPOTECAR LOS SEGUNDOS PARA GARANTIZAR OBLIGACIONES DE LA SOCIEDAD. C) CONSTITUIR APODERADOS QUE LE REPRESENTEN, ASOCIARSE CON OTRAS COMPAÑÍAS DE LA MISMA O PARECIDA NATURALEZA Y EN GENERAL REALIZAR TODA CLASE DE OPERACIONES COMERCIALES O CIVILES Y EJECUTAR O CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS O ACTOS DEL MISMO ORDEN, YA SEAN INDUSTRIALES, COMERCIALES O FINANCIEROS ENCAMINADOS A ALCANZAR LOS FINES QUE SE PROPONEN. D) ADQUIRIR, ENAJENAR, ADMINISTRAR, RECIBIR O DAR EN ARRENDATARIO O A CUALQUIER TÍTULO, TODA CLASE DE BIENES MUEBLES E INMUEBLES. E) INTERVENIR ANTE TERCEROS O ANTE LOS ACCIONISTAS MISMOS COMO ACREEDORA O COMO DEUDORA EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTÍAS DEL CASO, CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS; F) EFECTUAR CUALQUIER

14

CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO ACTIVO O PASIVO, TALES COMO CONSTITUIR DEPÓSITOS, EFECTUAR PRESTAMOS. OTORGAR O RECIBIR DOCUMENTOS NEGOCIABLES, GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TÍTULOS VALORES RECIBIRLOS EN PAGO; G) CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEAN CONDUCTENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES.

CERTIFICA:

CAPITAL:

**** CAPITAL AUTORIZADO ****

VALOR : \$20,000,000,000.00
NO. DE ACCIONES : 20,000,000.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

**** CAPITAL SUSCRITO ****

VALOR : \$17,207,141,000.00
NO. DE ACCIONES : 17,207,141.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

**** CAPITAL PAGADO ****

VALOR : \$17,207,141,000.00
NO. DE ACCIONES : 17,207,141.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: GERENCIA LA CUAL SERÁ ASUMIDA POR UN GERENTE Y UN SUBGERENTE QUIENES TENDRÁN REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

**** NOMBRAMIENTOS ****

QUE POR ACTA NO. 127 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 12 DE NOVIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 23 DE NOVIEMBRE DE 2010 BAJO EL NUMERO 01430759 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

GERENTE

PALACIOS LUIS ALBERTO

C.E. 000000000319788

QUE POR ACTA NO. 117 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 30 DE ABRIL DE 2010, INSCRITA EL 10 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01390261 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

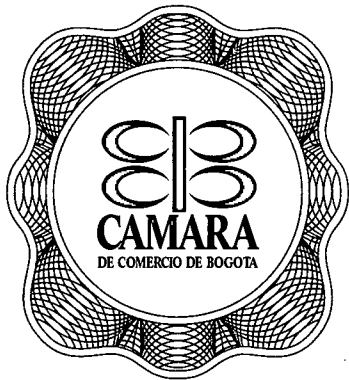
SUBGERENTE

MUÑOZ MARTINEZ ORLANDO

C.C. 000000008317044

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: EL GERENTE DE LA SOCIEDAD TIENE A SU CARGO LA ADMINISTRACIÓN INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, ASÍ COMO LA REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA MISMA Y EN TAL VIRTUD LE ESTÁN ASIGNADAS LAS SIGUIENTES FUNCIONES Y ATRIBUCIONES: A) LLEVAR LA REPRESENTACIÓN DE LA ENTIDAD, TANTO JUDICIAL COMO EXTRAJUDICIALMENTE. B) EJECUTAR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. C) CONSTITUIR, PARA CASOS ESPECIALES, APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES. D) CELEBRAR LOS ACTOS, OPERACIONES Y CONTRATOS CONDUCTENTES AL BUEN LOGRO DEL OBJETO DE LA SOCIEDAD. E) CUIDAR DE LA RECAUDACIÓN E INVERSIÓN DE LOS FONDOS DE LA SOCIEDAD. F) PRESENTAR A LA REUNIÓN ORDINARIA ANUAL DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EL INVENTARIO Y LOS ESTADOS FINANCIEROS DE PROPÓSITO GENERAL DE FIN DE EJERCICIO, JUNTO CON UN INFORME ESCRITO RELACIONADO CON LA SITUACIÓN Y LA MARCHA DE LA ENTIDAD. G) CREAR LOS EMPLEADOS NECESARIOS PARA LA



01



* 9 9 9 1 8 6 8 4 *

16

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CENTRO

14 DE ENERO DE 2011

HORA 10:58:09

R030239456

PAGINA: 3 de 5

* * * * *

DEBIDA MARCHA DE LA SOCIEDAD, SEÑALAR SUS FUNCIONES Y ASIGNACIONES Y HACER LOS NOMBRAMIENTOS CORRESPONDIENTES. H) CONVOCAR A LA ASAMBLEA GENERAL CUANDO PROCEDA HACERLO CONFORME A LA LEY O A ESTOS ESTATUTOS. I) PRESENTAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, CUANDO ASÍ LO SOLICITE, ESTADOS FINANCIEROS MENSUALES DE PRUEBA E INFORMES. J) EJERCER LAS FUNCIONES QUE LE DELEGUE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. K) CUMPLIR Y HACER QUE SE CUMPLAN EN OPORTUNIDAD Y DEBIDAMENTE TODAS LAS EXIGENCIAS DE LAS LEYES EN RELACIÓN CON EL FUNCIONAMIENTO Y LAS ACTIVIDADES DE LA INSTITUCIÓN. L) LAS DEMÁS QUE LE CORRESPONDAN CONFORME A LA LEY Y A ESTOS ESTATUTOS. EL GERENTE DE LA SOCIEDAD DEBERÁ CONTAR CON AUTORIZACIÓN PREVIA DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, CUANDO PRETENDA SUSCRIBIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD (I) ACTOS O CONTRATOS PARA ADQUIRIR, ENAJENAR, RECIBIR O DAR EN ARRENDAMIENTO O A CUALQUIER OTRO TÍTULO, TODA CLASE DE BIENES INMUEBLES DE LA SOCIEDAD O BIENES MUEBLES DIFERENTES A LOS PRODUCTOS COMERCIALIZADOS ORDINARIAMENTE POR LA SOCIEDAD, ASÍ COMO (II) ACTOS O CONTRATOS, INDEPENDIENTE DE SU OBJETO, QUE SUPERE EN CUANTÍA EL EQUIVALENTE A 300 SMLMV (TRESCIENTOS SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES).

CERTIFICA:

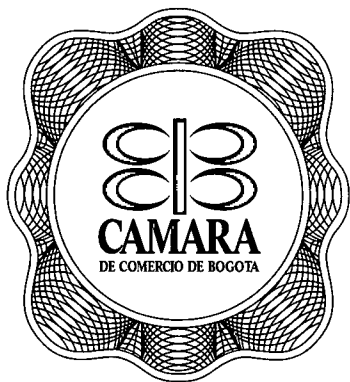
QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 654 DE LA NOTARIA 01 DE BOGOTA D.C., DEL 20 DE FEBRERO DE 2009, INSCRITA EL 02 DE MARZO DE 2009 BAJO EL NO. 15209 DEL LIBRO V, COMPARECIO ORLANDO MUÑOZ MARTINEZ IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NO. 8.317.044 EN SU CALIDAD DE DELEGADO GENERAL SUPLENTE DEL SOCIO GESTOR LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA., POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL SEÑOR ANDRES FERNANDO MOLLAJOLI CENTURION, IDENTIFICADO CON CÉDULA DE EXTRANJERÍA NO. 351.283 QUE EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD QUE REPRESENTO, ACTUÉ CON LAS MÁS AMPLIAS FACULTADES EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA, EN LOS SIGUIENTES ASUNTOS 1. PARTICIPAR EN CALIDAD DE SOCIO, ACCIONISTA O EMPRESARIO EN PERSONAS JURÍDICAS COLOMBIANAS, CONSTITUIDAS O POR CONSTITUIRSE, EN EL PORCENTAJE QUE LA APODERADA AQUÍ NOMBRADA ESTIME CONVENIENTE A NUESTROS INTERESES, CON FACULTAD PARA ENTREGAR LAS SUMAS CORRESPONDIENTES AL PAGO DEL MISMO; 2. DILIGENCIAR Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS NECESARIOS PARA EL REGISTRO DE INVERSIONES EXTRANJERAS ANTE LAS AUTORIDADES COLOMBIANAS; 3. REPRESENTAR A LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA & CIA S.C.A., EN LAS REUNIONES ASAMBLEA GENERAL O JUNTAS EN LAS CUALES TENGA INTERÉS; 4. EFECTUAR CUALQUIER CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO ACTIVO O PASIVO, TALES COMO CONSTITUIR DEPÓSITOS, EFECTUAR PRÉSTAMOS DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTÍAS DEL CASO, CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS, OTORGAR O RECIBIR DOCUMENTOS NEGOCIABLES, GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR, Y NEGOCIAR EN GENERAL TÍTULOS VALORES Y RECIBIRLOS EN PAGO; 5. CELEBRAR ASÍ MISMO OPERACIONES RELACIONADAS CON LA PROTECCIÓN DE SUS BIENES, NEGOCIOS Y PERSONAS A SU SERVICIO; 6. CELEBRAR CONTRATOS DE CUENTAS EN

5

PARTICIPACIÓN, SEA COMO PARTICÍPE ACTIVA O COMO PARTICÍPE INACTIVA; 7. TRANSIGIR, DESISTIR Y APELAR DECISIONES DE ÁRBITROS O DE AMIGABLES COMPONEDORES EN LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERÉS FRENTE A TERCEROS, A LOS ASOCIADOS MISMOS O A SUS ADMINISTRADORES; 8. ADQUIRIR MARCAS, PATENTES, PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN, EXPLOTADAS EN CUALQUIER FORMA, YA SEA UTILIZÁNDOLOS DIRECTAMENTE O PERMITIENDO SU EXPLOTACIÓN POR OTRAS PERSONAS NATURALES O JURÍDICAS CONTRA EL PAGO DE REGALÍAS O PARTICIPACIONES. 9. CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEA CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES; 10. RECIBIR NOTIFICACIONES DE CUALESQUIERA TIPO DE ACTOS EMANADOS DE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JUDICIALES. 11. NOTIFICARSE VÁLIDAMENTE DE AQUELLOS ACTOS DEL ORDEN ADMINISTRATIVO O JUDICIAL QUE SE FORMULEN CONTRA LA SOCIEDAD, ASÍ CÓMO ABSOLVER INTERROGATORIOS CON CAPACIDAD PARA CONFESAR; 12. ADMINISTRAR LOS BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE PROPIEDAD DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA & CIA S.C.A. 12. ADMINISTRAR LOS BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE PROPIEDAD DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SÍNTESIS LTDA. & CIA S.C.A., RECAUDAR O RECIBIR POR SUS FRUTOS Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS RELACIONADOS CON LA ADMINISTRACIÓN. 13. ENAJENAR, ADQUIRIR, PERMUTAR, GRAVAR, ARRENDAR BIENES MUEBLES, PRESENTES O FUTUROS DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTIIESIS LTDA & CIA S.C.A, SIN LÍMITE DE CUANTIA. 14. ENAJENAR, PERMUTAR, ADQUIRIR, GRAVAR, ARRENDAR BIENES MUEBLES E INMUEBLES PRESENTES O FUTUROS DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA & CIA S.C.A., CUANDO LA CUANTÍA DE CADA OPERACIÓN INDIVIDUALMENTE CONSIDERADA NO EXCEDA DE SEISCIENTAS VECES EL SALARIO MÍNIMO LEGAL MENSUAL MAS ALTO EN LA FECHA DE CELEBRACIÓN Y TENGA RELACIÓN DIRECTA CON EL DESARROLLO SOCIAL, ASÍ COMO LAS QUE EXCEDAN DE ESTA SUMA CON LA EXPRESA AUTORIZACIÓN DE LA SOCIEDAD GESTORA. 15. TOMAR DINERO EN MUTUO, CON FACULTAD PARA ESTIPULAR TODO TIPO DE INTERESES, PLAZOS Y DEMÁS CONDICIONES Y CELEBRAR CONTRATOS DE CUENTA CORRIENTE; 16. GIRAR, ORDENAR GIRAR, ENDOSAR, PROTESTAR, OTORGAR, ACEPTAR ORDENAR AVALÚOS Y HACER TODA CLASE DE NEGOCIOS RELACIONADOS CON TÍTULOS VALORES CUANDO LA CUANTÍA DE CADA OPERACIÓN INDIVIDUALMENTE CONSIDERADA NO EXCEDA DE SEISCIENTAS VECES EL SALARIO MÍNIMO LEGAL MENSUAL MÁS ALTO EN LA FECHA DE SU CELEBRACIÓN, SÍ COMO LAS QUE EXCEDAN DE ESTA SUMA CON LA EXPRESA AUTORIZACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD GESTORA. 17. PRESENTAR DECLARACIÓN DE RENTA, PATRIMONIO, IMPUESTOS A LAS VENTAS EN ADMINISTRACIÓN DE IMPUESTOS NACIONES Y MUNICIPALES E INTERPONER LOS RECURSOS Y DECLARACIONES PERTINENTES CONTRA ACTOS DE DICHA ADMINISTRACIÓN CON FACULTAD PARA DEFENDER LOS INTERESES DE LA SOCIEDAD EN ÉSTA MATERIA. 18. DESIGNAR APODERADO ESPECIAL PARA CADA PROCESO JUDICIAL O ADMINISTRATIVO. 19. PRÉSENTAR RECURSOS POR VÍA ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, RENUNCIAR A TÉRMINOS, DESISTIR, CONCILIAR, TRANSIGIR Y MODIFICAR 20. ELEVAR PETICIONES Y SOLICITAR INFORMACIÓN A LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JURISDICCIONALES 21. PRESENTAR DEMANDAS ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES 22. SUSTITUIR EL PRESENTE PODER Y REVOCAR TAL SUSTITUCIÓN DENTRO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 3511 DE LA NOTARIA 18 DE BOGOTA D.C., DEL 8 DE SEPTIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 1 DE OCTUBRE DE 2010 BAJO EL NO. 00018604 DEL LIBRO V, COMPARECIO JOSE ANTONIO JAIME ESCOBAR IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.262.407 DE



01



* 9 9 9 1 8 6 8 5 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CENTRO

14 DE ENERO DE 2011

HORA 10:58:09

R030239456

PAGINA: 4 de 5

* * * * *

BOGOTA, EN SU CALIDAD DE GERENTE DE LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA., POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL A OLGA VICTORIA PRIETO ZAMORA, IDENTIFICADA CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 52.780.308 DE BOGOTA PARA QUE EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S., PROMUEVA Y DEFienda LOS INTERESES DE LA SOCIEDAD JUDICIAL Y EXTRAJUDICIALMENTE, EN TODA ESPECIE DE GESTIONES Y ACTUACIONES ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JURISDICCIONALES Y EN ESPECIAL PARA: A. DILIGENCIAR Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS NECESARIOS PARA EL REGISTRO DE INVERSIONES EXTRANJERAS ANTE LAS AUTORIDADES COLOMBIANAS. B. TRANSIGIR, DESISTIR Y APELAR A DECISIONES DE ÁRBITROS O DE AMIGABLES COMPONEDORES EN LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERÉS FRENTE A TERCEROS, A LOS ASOCIADOS MISMOS O A SUS ADMINISTRADORES. C. ADELANSTAR CUALQUIER TIPO DE TRÁMITE ANTE EL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES. D. RECIBIR NOTIFICACIÓN DE TODAS LAS PROVIDENCIAS QUE SE EXPIDAN DENTRO DE LOS DIFERENTES TRÁMITES E INTERPONER LOS RECURSOS PROPIOS DE LA VÍA GUBERNATIVA. E. REPRESENTAR Y VIGILAR ANTE LOS FUNCIONARIOS, OFICINAS Y DEPENDENCIAS DEL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES, TODAS LAS SOLICITUDES QUE CONTENGAN TRÁMITES A NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. F. SOLICITAR, OBTENER, REVISAR Y MODIFICAR REGISTROS SANITARIOS. G. OBTENER ANTE LAS OFICINAS Y AUTORIDADES NACIONALES QUE CORRESPONDAN Y EN ESPECIAL DE LA DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, REGISTROS DE MARCAS, RENOVACIÓN DE REGISTROS MARCARIOS, ANOTACIÓN DE TRASPASOS Y CAMBIO DE NOMBRE, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE DE OPOSICIONES, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE DE RECURSOS POR LA VÍA GUBERNATIVA Y DEMÁS DILIGENCIAS RELACIONADAS, A CUYO EFECTO LA FACULTA PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES, PARA ELEVAR SOLICITUDES, FORMULAR DESCRIPCIONES, APELACIONES Y RECLAMOS, SOLICITAR TESTIMONIO, RECIBIR, DESISTIR, SUSTITUIR, CANCELAR, TRANSIGIR, RENUNCIAR, ACEPTAR NOTIFICACIONES Y NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES. H. ADQUIRIR MARCAS, PATENTES, PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN, EXPLOTADAS EN CUALQUIER FORMA, YA SEA UTILIZÁNDOLOS DIRECTAMENTE O PERMITIENDO SU EXPLOTACIÓN POR OTRAS PERSONAS NATURALES O JURÍDICAS CONTRA EL PAGO DE REGALÍAS O PARTICIPACIONES. I. CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEAN CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES. J. RECIBIR NOTIFICACIONES DE CUALESQUIERA TIPO DE ACTOS EMANADOS DE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JUDICIALES. K. PRESENTAR RECURSOS POR LA VÍA ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, RENUNCIAR A TÉRMINOS, DESISTIR, CONCILIAR, TRANSIGIR Y MODIFICAR. I. ELEVAR PETICIONES Y SOLICITAR INFORMACIÓN A LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JURISDICCIONALES. M. PRESENTAR DEMANDAS ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES.

N. SUSTITUIR EL PRESENTE PODER Y REVOCAR TAL SUSTITUCIÓN DENTRO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REVISOR FISCAL DEL 28 DE JUNIO DE 2010, INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01397034 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PRINCIPAL	
AGUILLON ROJAS SANDRA MILENA	C.C. 000000047436442
REVISOR FISCAL SUPLENTE	
PRADA SANCHEZ NUBIA MARCELA	C.C. 000001032358923

QUE POR ACTA NO. 119 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 22 DE JUNIO DE 2010, INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01397026 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PERSONA JURIDICA	
DELOITTE & TOUCHE LTDA	N.I.T. 000008600058134

CERTIFICA:

PERMISO DE FUNCIONAMIENTO: QUE POR RESOLUCION NO.05952 DEL 11 DE JUNIO DE 1.985, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 8 DE JULIO DE 1.985 BAJO EL NO. 172.879 DEL LIBRO IX, LA SUPERINTENDENCIA - DE SOCIEDADES CONCEDIO PERMISO DEFINITIVO DE FUNCIONAMIENTO A LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

QUE POR RESOLUCION NO.09006 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1.986 SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES INSCRITA EL 16 DE ENERO DE 1.987 BAJO EL NO.204.133 DEL LIBRO IX, SE AUTORIZO A LA SOCIEDAD PARA COLOCAR SETENTA Y CUATRO MIL (\$74.000) ACCIONES DE LAS QUE TIENE EN RESERVA, A SU VALOR NOMINAL DE CIEN PESOS (\$100.00) M/CTE., CADA UNA.

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS:

NOMBRE : CARDIOPHARM

MATRICULA NO : 00537358 DE 3 DE MARZO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE MARZO DE 2010

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

NOMBRE : GENERICS

MATRICULA NO : 00664623 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE MARZO DE 2010

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

NOMBRE : MASCOTT

MATRICULA NO : 00664622 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE MARZO DE 2010

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

NOMBRE : ONCOPHARM

MATRICULA NO : 00625764 DE 13 DE DICIEMBRE DE 1994

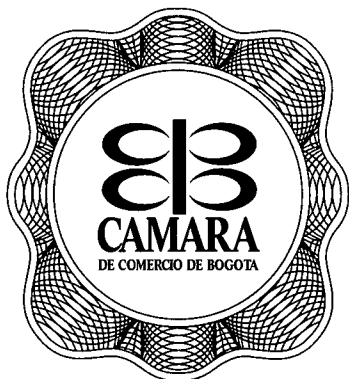
RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE MARZO DE 2010

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

NOMBRE : GASTROPHARM

MATRICULA NO : 00621442 DE 2 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE MARZO DE 2010



01



* 9 9 9 1 8 6 8 6 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CENTRO

14 DE ENERO DE 2011

HORA 10:58:09

R030239456

PAGINA: 5 de 5

* * * * *

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

NOMBRE : GYNECOPHARM

MATRICULA NO : 00621245 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE MARZO DE 2010

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

NOMBRE : ENTEROPHARM

MATRICULA NO : 00621244 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE MARZO DE 2010

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

NOMBRE : EQUIPHARMA

MATRICULA NO : 00556630 DE 21 DE JULIO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE MARZO DE 2010

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO

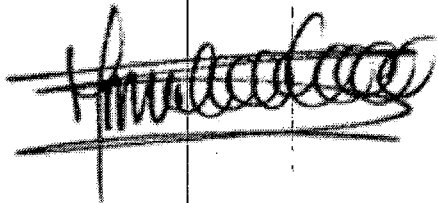
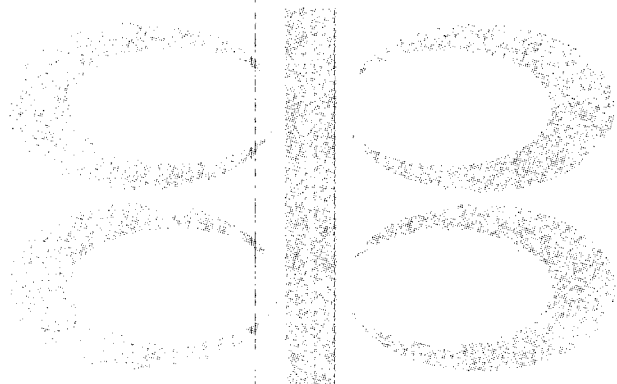
SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

VALOR : \$ 3,700

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

A handwritten signature in dark ink, appearing to be "H. M. L. C.", is written over a horizontal line. The signature is stylized and cursive.A large, faint, circular stamp is visible in the center of the page. It appears to be a watermark or a very light ink stamp, possibly containing text or a logo, but it is too faded to read clearly.

1a

Anexo 1

H

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 April 2002 (11.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/28378 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/72**, 9/14,
31/57, 31/165, A61P 11/06

(74) Agent: **ORION CORPORATION**; Orion Pharma, Industrial Property Rights, P.O.Box 65, FIN-02101 Espoo (FI).

(21) International Application Number: PCT/FI01/00864

(22) International Filing Date: 5 October 2001 (05.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
20002216 6 October 2000 (06.10.2000) FI

(71) Applicant (for all designated States except US): **ORION CORPORATION** [FI/FI]; Orionintie 1, FIN-02200 Espoo (FI).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **WATANABE, Wiwik** [ID/FI]; Vuorimiehentie 5 B 3, FIN-02150 Espoo (FI). **KAUPPINEN, Esko** [FI/FI]; Jousimiehentie 10 L 93, FIN-00740 Helsinki (FI). **AHONEN, Petri** [FI/FI]; Suomalantie 759, FIN-09630 Koisjärvi (FI). **BROWN, David** [US/FI]; Vaasankatu 7 B 28, FIN-00500 Helsinki (FI). **MUTTONEN, Esa** [FI/FI]; Meteorinkatu 4 B 34, FIN-02210 Espoo (FI).

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

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

Published:

— with international search report

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



WO 02/28378 A1

(54) Title: COMBINATION PARTICLES FOR THE TREATMENT OF ASTHMA

(57) Abstract: Inhalation particles incorporating, in an individual particle, a combination of a β_2 -agonist and a glucocorticosteroid in a predetermined and constant ratio, a process for the preparation thereof and pharmaceutical compositions comprising the inhalation particles are disclosed. The particles have narrow particle size distribution and are preferably in the form of spherical crystalline particles with a rough surface. The particles are particularly useful in the treatment of asthma and other respiratory disorders.

COMBINATION PARTICLES FOR THE TREATMENT OF ASTHMA

Field of the Invention

5 The present invention relates to inhalation particles and inhalation compositions suitable for pulmonary drug delivery and to methods for the preparation thereof. In particular, the present invention relates to inhalation particles incorporating a combination of two or more different active ingredients. The inhalation particles of the invention are particularly useful in the treatment of asthma
10 and other respiratory disorders.

Background of the Invention

15 Inhalation has become the primary route of administration in the treatment of asthma. This is because, besides providing direct access to the lungs, medication delivered through the respiratory tract provides rapid and predictable onset of action and requires lower dosages compared to the oral route. Typical delivery systems for inhalable drugs are the pressurized metered-dose inhaler (pMDI) comprising a suspension of fine drug particles in a propellant gas, and the dry powder inhaler
20 (DPI) comprising fine drug particles as dry powder typically admixed with coarser excipient such as lactose.

25 There have been recent advances in the treatment of asthma resulting from the recognition that asthma is a chronic inflammatory disease. Current asthma drugs can be classified into two classes, namely anti-inflammatory agents and bronchodilators. Anti-inflammatory drugs do not relieve asthma symptoms once they occur, rather they are used to control the inflammation. One of the drawbacks of anti-inflammatory drugs is that their onset of action is relatively slow. Therefore, patients often do not recognise any immediate therapeutic effects and tend to stop the medication. This
30 could cause the inflammation uncontrollable. On the other hand, bronchodilators are effective to relieve acute asthma symptoms. They have a potent bronchodilating activity and rapid onset of action.

35 A particularly advantageous group of anti-inflammatory agents is anti-inflammatory glucocorticosteroids, such as beclomethasone and budesonide.

A particularly advantageous group of bronchodilators is β_2 -agonists. The short-acting inhaled β_2 -agonists e.g. salbutamol and terbutaline, are important for an immediate symptomatic asthma relieve, while long-acting β_2 -agonists, e.g.

5 salmeterol, formoterol and procaterol, are important for the treatment of moderate and severe asthma. However, there are currently debates on the safety of a regular use of β_2 -agonists as well as efficiency of long-acting β_2 -agonists. Also, the short-acting nature of the drug requires more frequent drug administrations, which tend to cause patient compliance problem.

10

To overcome these problems, inhalation compositions comprising a combination of a bronchodilator agent and an anti-inflammatory glucocorticosteroid, have been proposed as described e.g. in patent publications EP 0416950, EP 0416951, WO 93/11773 and WO 98/15280. Such combinations include salmeterol with beclomethasone dipropionate, salmeterol with fluticasone propionate, and formoterol with budesonide. These patent publications disclose a method of mixing mechanically the two drug powders and optionally the carrier material in a certain proportion and placing the resulting inhalation powder into an inhaler device. When these combinations are used in dry powder inhalers, the consistency of drug proportion in each dose cannot be easily controlled. The ratio of drugs in each dose significantly depends on the forces existing in each drug, between the drugs, between the drug and carrier material, and between the drug and the dry powder container of the inhaler device. It is well acknowledged that the current powder manufacturing methods, especially the conventional methods, produce dry powder that is highly charged and therefore very cohesive. Hence, it is not easy to maintain the ratio of the drugs in each dose constant. The inconsistency of the dose could cause serious problems especially when a very potent drug is delivered in a much higher amount than expected.

A method for the preparation of inhalation particles by spray-drying a solution of one or several drugs has been disclosed in US 4,590,206. However, particles incorporating a combination of a β_2 -agonist and a glucocorticosteroid have not been disclosed. Furthermore the size and the morphology of the particles obtained are not optimal for pulmonary delivery by inhalation.

35 The object of the invention is to provide a composition that is better adapted than products of the prior art, for delivery of a drug combination into the lungs.

Summary of the Invention

It has been found that it is possible to prepare inhalation particles incorporating, in an individual particle, a combination of a β_2 -agonist and a glucocorticosteroid, in a predetermined and constant ratio, the particles being especially suitable to be administered by inhalation. The mean mass aerodynamic diameter of the particles is typically between about 0.5 - 10 μm , more typically between about 1 - 5 μm . The aerodynamic particle size distribution of said particles is typically between about 0.5 - 10 μm , more typically between about 1 - 5 μm .

10

The predetermined and constant molar ratio of the β_2 -agonist to the glucocorticosteroid in a particle of the invention may be from about 3:1 to about 1:3000, preferably from about 1:1 to about 1:1000. It has been found that particularly advantageous are particles, wherein the molar ratio of the β_2 -agonist to the glucocorticosteroid is from about 1:5 to about 1:100, especially from about 1:10 to about 1:60.

15

The particles provide more controlled delivery of the combination of a β_2 -agonist and a glucocorticosteroid by inhalation, since it is now possible to keep the ratio of the drugs in each dose constant. The particles exhibit good dispersibility and stability. The particles also have a narrow aerodynamic particle size distribution which is especially suitable for the preparation of compositions for dry powder inhalers. Moreover, their preparation by aerosol flow reactor method is simple and can be easily scaled-up to higher production rates.

20

In another aspect the present invention provides an inhalation composition comprising particles incorporating, in an individual particle, a combination of a β_2 -agonist and a glucocorticosteroid. The particles may be formulated into an inhalation composition together with one or more pharmaceutically acceptable additives, diluents or carriers. Preferably, the composition is provided in the form of dry inhalation powder

25

In still another aspect the present invention provides a method for preparing particles incorporating a combination of a β_2 -agonist and a glucocorticosteroid, comprising the steps of:
providing liquid feed stock comprising a β_2 -agonist and a glucocorticosteroid in a predetermined ratio;

30

atomising said liquid feed stock to create droplets;
suspending said droplets in a carrier gas;
passing said carrier gas and droplets suspended therein through a heated tube
flow reactor under predetermined residence time and temperature history; and
5 collecting the particles produced.

Brief Description of the Drawings

Figures 1a, 1b and 1c are schematic diagrams showing parts of the apparatus
10 used in the method of the invention.

Figure 2 is a schematic diagram of the electrostatic precipitator.

Figures 3a and 3b show the normalised and cumulative mass size distribution
of the drug combination particles of the invention.

Figure 4 shows the XRD pattern of the combination powder of the invention.

15 Figure 5 shows moisture absorption profile of the combination powder of the
invention when exposed in different humidity levels.

Figure 6 depicts a scanning electron microscopy image of the combination
powder of the invention.

20 Detailed Description of the Invention

Various combinations of a β_2 -agonist and a glucocorticosteroid can be used in
preparing particles of the invention. Particularly preferred are combinations, which
are typically used in the pulmonary delivery by inhalation in the treatment of asthma
25 and other respiratory diseases. Examples of β_2 -agonists include salbutamol, formote-
rol, fenoterol, procaterol, salmeterol, clenbuterol and the like and their salts and
hydrates. Examples of anti-inflammatory glucocorticosteroids include beclomethaso-
ne, budesonide, fluticasone, mometasone, betamethasone, triamcinolone, flunisonide
and the like and their salts and hydrates. Typical combinations include formoterol
30 fumarate with beclomethasone dipropionate, salbutamol with beclomethasone
dipropionate, formoterol fumarate with budesonide, salmeterol with fluticasone
propionate, and salmeterol with beclomethasone dipropionate.

The molar ratio of the β_2 -agonist to the glucocorticosteroid in a particle of the
35 invention may be selected from a broad range. For example, it may be from about 3:1
to about 1:3000, preferably from about 1:1 to about 1:1000. It has been found that
particularly advantageous are particles, wherein the molar ratio of the β_2 -agonist to

the glucocorticosteroid is from about 1:5 to about 1:100, especially from about 1:10 to about 1:60.

5 The mean mass aerodynamic diameter of the particles is generally between about 0.5-10 μm , preferably between about 1-5 μm . Particularly it is preferred that more than 98% of the mass is in particles having a diameter of 5 μm or less, and less than about 5% of the mass being in particles having a diameter of 0.5 μm or less. It is particularly preferred that the aerodynamic particle size distribution of said particles is between about 0.5-10 μm , more preferably between about 1-5 μm .

10

It has been found that it is particularly advantageous if the particles are in crystalline form, since this reduces the tendency of moisture adsorption and increases the stability. It is especially preferred, that the relative degree of crystallinity of an active ingredient is 90 % or higher, more preferably 95 % or higher, most preferably 99 % or higher.

15

It is also desired that the inhalation particles are essentially spherical in form. The spherical form reduces the contact areas between particles and thereby improves aerosolization and deagglomeration of the particles upon inhalation. The surface of the spherical particles is preferably rough. Rough surface is advantageous since it increases the effective separation distance of the particles, and thus improves aerosolization and deagglomeration properties of the particles.

20

If desired, various additives known in the art may be additionally incorporated in the particles together with the active ingredients. Such additives include e.g. diluents, carriers and stabilizers and the like. Examples of suitable solid diluents or carriers comprise lactose, dextran, mannitol and glucose, lactose being preferred. Also such additives incorporated in the particle are preferably in the crystalline form. It is particularly preferred that at least about 90 w-% of the total weight of the particle is in crystalline form.

25

30

However in order to reduce the amount of material other than the active ingredients potentially reaching the lungs, it is preferred that the active ingredients constitute at least 90 w-%, preferably at least 95 w-%, more preferably at least 99 w-%, of the total weight of particles. Most preferably the particles are free from other material than the active ingredients.

35

The particles of the invention may be formulated into an inhalation composition together with one or more pharmaceutically acceptable additives, diluents or carriers. Examples of suitable solid diluents or carriers comprise lactose, dextran, mannitol and glucose, lactose being preferred. Examples of aerosol carriers include non-chlorofluorocarbon-based carriers such as HFA (hydrofluoroalkane). The use of aqueous carriers is also possible. Typical additives include solubilizers, stabilizers, flavouring agents, coloring agents and preserving agents.

The particles of the invention are preferably administered in the form of a dry powder composition. The particles can be used for pulmonary drug delivery by inhalation as such, e.g. they can be filled directly into capsules, cartridges, blister packs or reservoirs of dry powder inhalers. However, if desired the particles may be adapted to form loose agglomerates of several individual particles, said agglomerates breaking into individual particles upon dispersion into the inhaled air stream. The particles may also be combined with pharmaceutically acceptable carrier materials or excipients typically used in dry inhalation powders. Such carriers may be used simply as bulking agents or to improve the dispersibility of the powder. For example, the particles may be used in admixture with carrier particles, e.g. lactose, having larger particle size than the active ingredients, typically in the range of 5 to 100 μm . If the composition contains a carrier, the total amount of the active ingredients is typically about 0.1 - 50 % (w/w), preferably about 1 - 10 % (w/w), based on total weight of the composition. Such compositions can be prepared by methods known in the art.

The particles of the invention can be also administered in the form of pressurized metered dose inhalation suspension, where the particles are suspended in pressurized aerosol carrier and delivered using pressurized metered dose inhaler (pMDI).

The particles of the present invention are preferably prepared by using an aerosol flow reactor method (aerosol synthesis method). It is a one-step continuous process, which can directly produce desirable particle size range. The method has been used to produce various materials, e.g. ceramic powder (US 5,061,682) or zirconia powder (US 4,999,182), at high operation temperatures. However, the method has not been used to produce pharmaceutical materials, which requires a significantly lower-temperature operation (less than 300 $^{\circ}\text{C}$).

7

Other methods commonly used in the preparation of inhalation particles for pulmonary drug delivery may also be suitable in the preparation of particles of the invention. Such methods include, but are not limited to, precipitation, crystallization, spray-drying, supercritical fluid technologies such as rapid expansion of supercritical solutions (RESS), supercritical antisolvent method (SAS), gas antisolvent method (GAS) and solution enhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS), which are all well known methods for one skilled in the art. However, the aerosol flow reactor method is the preferred method.

10 The aerosol flow reactor method comprises generally the following steps: (a) providing liquid feed stock comprising a β_2 -agonist and a glucocorticosteroid in a predetermined ratio, (b) atomising said liquid feed stock to create droplets, (c) suspending said droplets in a carrier gas, (d) passing said carrier gas and droplets suspended therein through a heated tube flow reactor under predetermined residence
15 time and temperature history, and (e) collecting the particles produced.

The above method differs significantly from the conventional spray-drying process. In spray-drying hot gas is used as a source of heat to evaporate the solvent. The spray-drying chamber is only used as a place for the heat transfer to occur, the
20 chamber itself is not heated. The temperature of the gas is changing across the chamber as heat transfer occurs between the cold feed and the hot gas. Furthermore, the evaporation is so rapid that it is not easy to properly control the temperature history and the residence time of each droplet and product particle. The crystalliza-
25 tion can not be easily controlled either, and therefore the particles formed are commonly amorphous.

In the present method the droplets are already suspended in the carrier gas before they are fed into the tubular flow reactor, which is placed in an oven set at a constant temperature. The carrier gas flows evenly in the tubular reactor with a
30 constant rate, uniform temperature field and non-circulating flow. Therefore, the temperature history and the residence time of each droplet and product particle can be properly controlled and excellent uniformity of the particles can be ensured. Accordingly, the method provides better control of the droplet size distribution, and thus the particle size distribution such that particles with optimal aerodynamic
35 particle size distribution typically between about 1-5 μm can be obtained. Furthermore, in contrast to spray drying, the method allows essentially complete crystallization of the particles. Thus, the method is able to produce consistent and

26

70

controlled particle properties, including particle size and size distribution, shape, crystallinity, polymorphic phase, surface roughness and chemical purity.

5 The liquid feed stock of step (a) may be prepared by mixing each active ingredient with a suitable liquid solution, e.g. solvent. The two liquid feed stocks are then mixed to form a solution, suspension, dispersion, gel, emulsion, slurry or the like, and is preferably homogenous to ensure uniform distribution of the components in the mixture. It is also possible to mix the active ingredients directly in one liquid feed stock. The liquid feed stock in the form of a solution is preferred.

10

Various solvents may be employed in the preparation of the liquid feed stock, including but not limited to, water, hydrocarbons, halogenated hydrocarbons, alcohols, ketones and the like. Examples of suitable solvents include water, hexane, perfluorohexane, ethanol, methanol, acetone, chloroform, methylene chloride and combinations thereof.

15

In case the liquid feed stock is a solution, the active ingredients should be sufficiently soluble in the solvent of the solution so as to obtain, from the atomized droplets of the liquid feed stock, uniform particles with the desired particle size, size distribution and drug ratio. The total solids dissolved may be present in wide range of concentrations, typically from about 0.1 % to about 10 % by weight, for example from about 1 % to about 5 % by weight. A liquid feed stock containing relatively low concentration of solids results in particles having relatively small diameter. The finding of suitable liquid feed stock concentrations for each active agents/solvent combinations is considered to be a routine to one skilled in the art. Usually, the liquid feed stock concentration is firstly chosen at its maximum solubility so as to obtain the largest particle size with the atomizer and atomizer conditions used. From the results, the liquid feed stock concentration required to obtain the desired particle size range with the atomizer and the atomizer conditions used can be approximated.

20
25
30

The liquid feed stock is atomized to create droplets in a suitable atomizer, which are well known in the art, such as a spray nozzle (e.g. a two fluid nozzle), an ultrasonic or air assisted nebuliser or a spinning disc, an ultrasonic nebulizer being preferred. Examples of the devices used in this process include ultrasonic generators sold under trademarks Omron NE-U12 and RBI Pyrosol 7901. While there are no special restrictions placed on the atomisers used in the process, it is recommended to use an atomiser, which can produce uniform droplets of constant composition and in

35

27

a specific size range. Such devices are suitable to produce dry powders of controlled composition and with particle size range suitable for dry powder inhalation.

The droplets of the liquid feed stock are suspended in a carrier gas before
5 passing through a heated tube flow reactor. The carrier gas must be inert with respect to the drug molecules and the solvent. It is recommended to use nitrogen gas or other inert gases. The temperature of the carrier gas is typically ambient. To maintain a uniform solution concentration in the droplets in the suspending phase, it is preferred to bubble the carrier gas through a bottle containing the same solvent as the liquid
10 feed stock before entering the atomizer.

Because the droplets are already suspended in the carrier gas when fed into the reactor (i.e. the droplet generation and flow reactor are separated), the temperature history and residence time of each droplet and product particle can be better controlled than in the conventional spray-drying method. Therefore, excellent uniformity
15 of the resulted particles and narrow particle size distribution can be ensured.

The droplets suspended in the carrier gas are passed through a tubular flow reactor, which is maintained at a constant temperature. The temperature and the flow
20 rate of the carrier gas are adjusted to evaporate the solvent and to allow the crystallisation process to complete. The particles formed are then collected using an electrostatic precipitator, a cyclone, a planar filter (e.g. nylon) or other particle collecting devices.

It is preferred that the aerosol flow reactor conditions are selected such that
25 crystalline spherical particles of homogeneous constituents having a narrow particle size distribution and rough surfaces are formed. Suitable mean mass aerodynamic diameter of the particles is between 0.5-10 μm , preferably between 1-5 μm . The aerodynamic particle size distribution between about 0.5-10 μm , especially between
30 about 1-5 μm , is preferred.

Generally, the particles obtained from the heated tube flow reactor are in a crystalline form. It is especially preferred, that the relative degree of crystallinity of an active ingredient is 90 % or higher, more preferably 95 % or higher, most
35 preferably 99 % or higher. Preferably the aerosol flow reactor conditions are selected such that all active ingredients in the particle are in a crystalline form. The relative degree of crystallinity can be determined based on the x-ray powder diffraction

patterns. The value of the relative degree of crystallinity can be estimated by a known method of broadening of the diffraction maxima (FWHM-values).

5 The aerosol flow reactor method generally produces particles which are essentially spherical, i.e. the spherical form is consistent and apparent when examined under the scanning electron microscope.

10 The surface of the obtained spherical particles is generally rough, i.e. the roughness is consistent over the entire surface of the particle and apparent when examined under the scanning electron microscope and the ratio of the maximum and minimum diameter of the particle is generally between 1.001 – 1.5, preferably between 1.002 – 1.2, more preferably between 1.01 – 1.1.

15 If desired, various additives known in the art may be additionally incorporated in the particles together with the active ingredients. Such additives include e.g. diluents, carriers and stabilizers and the like. In such case the additives are included in the liquid feed stock of the process together with the active ingredients. However, it is preferred that the active ingredients constitute at least 90 w-%, preferably at least 95 w-%, more preferably at least 99 w-%, of the total weight of particles. Most
20 preferably the particles are free from other material than the active ingredients.

The particle size may be controlled to any expected particle size ranges by selection of the atomizer and concentration of the liquid feed stock. It is also possible to employ a droplet size modification apparatus (e.g. impactor or virtual impactor, or
25 using size selective collection of particles, e.g. a cyclone) upstream and/or downstream of the flow reactor. Normally, however, this is not needed.

For the tubular flow reactor, while there are no particular restrictions, it is recommended to use a vertical, rather than horizontal configuration in order to
30 minimise buoyancy effects and related losses due to recirculating flow. A laminar flow is preferred. To ensure uniform temperature and flow fields in the hot zone of the reactor, CFD (Computational Fluid Dynamics) calculations have shown that it is preferable that the aerosol flows against gravity. Flow in any other direction tends to produce undesirable reactor conditions. The reactor tube is preferably placed inside
35 an oven to maintain a uniform reactor wall temperature during the process. The oven can be of any kind, which has sufficient temperature control (i.e. ± 1 °C or less) at low temperatures (less than 300 °C). The temperature of the oven is set such that the

materials being processed do not decompose. Typically the selected oven temperature is within the range of about 30 to 300 °C, more typically between about 70 to 200 °C. For the combination of beclomethasone dipropionate and formoterol fumarate, for example, since the melting point of beclomethasone dipropionate is about 210°C and the melting point of formoterol fumarate is about 138°C, the range of oven temperature used for the combination particle production may vary between 30 to 110 °C, preferably between 70 to 100 °C.

While there are no particular restrictions placed on the particle collection, it is recommended to use a system, which can be heated to prevent the re-condensation process. Electrostatic precipitators, cyclones and/or filters can be used for this purpose. Accordingly, the particle collection system and the line from the flow reactor outlet to the particle collection system are preferably heated to a temperature above the boiling point of the solution to prevent the re-condensation process to occur. However, the temperature should not be too high so as to cause material degradation. For example, for the combination of beclomethasone dipropionate and formoterol fumarate dissolved in ethanol, the temperature of the collection system and the line may be kept constant at a temperature between 80 to 100 °C, preferably between 80 and 90 °C. To further prevent the re-condensation process to occur, dry carrier gas may be flown to the particle collection system. The carrier gas is preferably heated at a temperature between 80 to 90 °C.

The particles obtained incorporate, in an individual particle, a combination of a β_2 -agonist and a glucocorticosteroid. An individual particle means here an unagglomerated particle.

Such individual (unagglomerated) particles are well suited for pulmonary drug delivery by inhalation as such, or they may be mixed with suitable carrier materials.

30

The invention is further illustrated by the following experiments, which are not meant to limit the scope of the invention.

Experiments

35

All compositions produced according to the present invention fulfill the strict specification for content and purity required for pharmaceutical products.

Example 1. Preparation of inhalation particles incorporating a combination of formoterol fumarate and beclomethasone dipropionate

5 Preparation of the liquid feed stock

Beclomethasone dipropionate is an anti-inflammatory glucocorticosteroid, which is practically insoluble in water, freely soluble in acetone and in chloroform, and sparingly soluble in alcohol. Thus, the solvent could be acetone, chloroform,
10 methanol, ethanol, or other alcohols. In the current experiments, ethanol was used as a solvent, not only because ethanol is cheap and readily available but it is also recommended for use in production of pharmaceutical agents because it is non-toxic.

The beclomethasone dipropionate liquid feed stock was prepared by
15 dissolving 1 gram of beclomethasone dipropionate powder in 40 ml of ethanol (99.5%) at room temperature.

Formoterol fumarate is a β_2 -agonist bronchodilator, which is freely soluble in glacial acetic acid, soluble in methanol, sparingly soluble in ethanol. Thus, the
20 solvent could be glacial acetic acid, methanol or ethanol. In the current experiments, ethanol was used as a solvent, not only because ethanol is cheap and readily available but it is also harmless and recommended for use in production of pharmaceuticals.

The formoterol fumarate liquid feed stock was prepared by dissolving 1 gram
25 of formoterol fumarate powder in 613 ml of ethanol (99.5%) at room temperature.

The two liquid feed stocks were then mixed in such a way that the ratio between beclomethasone dipropionate and formoterol fumarate in the mixture is 200:6 (weight basis), which was considered to be a suitable drug ratio the treatment
30 of asthma.

Aerosol Synthesis

Figure 1a shows the experimental set-up of the particle synthesis, and Fig. 1b
35 and 1c show optional configurations used for particle analysis. The liquid feed stock described above was atomised using an ultrasonic atomizer (2), sold under trademark RBI Pyrosol 7901. The resulted droplets, which were suspended into a carrier gas,

were then passed through a heated tube flow reactor (4). Nitrogen gas was used as a carrier gas, with a constant flow rate of 1.5 l/min. To maintain a uniform solution concentration in the atomizer, the carrier gas was bubbled through ethanol in a saturation bottle (1) before entering the atomizer. A vertical tube, which was inserted
5 into an oven (3), was used to dry up the droplets. The oven used was a WTB Binder FD/FED 400, which has temperature variations of ± 1 and $\pm 2^\circ\text{C}$ for temperature at 70 and 110°C , respectively. The tube was made of stainless steel, with an inner diameter and a heated length of 30 and 800 mm, respectively. The oven temperature was set at 100°C . The minimum particle residence time in the heated zone under the
10 selected process conditions was approximately 12 seconds. From the CFD calculation, it is shown that temperature field is uniform and the velocity is fully developed and non-circulating in the heated zone.

The resulted particles were then collected using an electrostatic precipitator
15 (ESP) (5) connected to a high voltage generator (6). A carrier gas, preferably nitrogen gas, may be flown to the ESP to further prevent the re-condensation process to occur. The exhaust gas was led from ESP via a dripping bottle (7) to exit (9). Figure 2 shows the schematic diagram of ESP having inlet (16) and exit for exhaust gas (19). The ESP was made of a tubular stainless steel collection plate (20) with
20 inside diameter and length of 10 and 50 cm, respectively. A 0.05 mm diameter tungsten wire was placed on the center axis of the collection plate and a high voltage (18) of 16 kV was applied between the wire and the plate. The high electric field formed a corona discharge (17) on the wire and charged the gas molecules. The gas ions were then formed. These ions migrated across the space between the wire and
25 the plate under the influence of the applied electric field. During the migration, the ions collided with the aerosol particles, which thus acquired charge. The charged particles then migrated toward the grounded surface electrode. When the particles struck the grounded plate, they lost their charges and adhered to the plate surface via surface forces. Therefore, the particles collected were not charged. Dry nitrogen gas
30 with a flow rate of 22.5 l/min was flowed into the ESP and temperature in the ESP and in the line from tubular tube outlet to the ESP were maintained at a constant temperature of 85°C , to avoid condensation of organic vapours and moisture to occur. Condensation particle counter (CPC) model 3022, shown as (8) in Fig. 1a, was used to determine efficiency of the ESP. Particles collected were then removed
35 from the plate surface of ESP by scraping, and then placed in a tight glass bottle to avoid moisture penetration or other contamination.

34

Characterisation*i. Particle size analysis*

5 Referring now to Fig. 1b, the particle size distribution was measured by an electrical low pressure impactor (12) (ELPI) connected to a vacuum (13). The particles exiting the tubular tube were passed into a diluter (10), with a dilution ratio of 1:10, before entering the ELPI. Exhaust gas exit (11) was arranged in the diluter. To minimize temperature gradient, and thus to reduce the moisture condensation, the
10 diluter, the line to the diluter and the gas line into the diluter were layered with heating elements, which were kept at a temperature higher than that of the solution dew point. Figures 3a and 3b show normalised and cumulative mass size distributions of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate particles, respectively, measured gravimetrically. It is shown that a narrow size distribution within the range
15 of aerodynamic particle size of interest, i.e. at around 1-5 μm , was obtained.

ii. Particle crystallinity

Crystallinity of the sample was studied by X-ray powder diffraction
20 (Diffractometer D500, Siemens GmbH, Karlsruhe, Germany). A copper target X-ray (wavelength 0.1541nm) tube was operated with the power of 40 kV x 40 mA.

For x-ray powder diffraction analysis, 500 mg of the powder was mounted to a cylindrical sample stage which has a diameter of 20 mm and height of
25 approximately 2 mm.

The relative degree crystallinity of the powder was also determined based on the x-ray powder diffraction patterns shown in Figure 4, wherein "A" means typical beclomethasone dipropionate, "B" means typical formoterol fumarate and "C" means
30 the (200:6) combination of beclomethasone dipropionate (BDP) and formoterol fumarate. It is noticed that the diffraction pattern of the combination of beclomethasone dipropionate (BDP) and formoterol fumarate resembles very much to the diffraction pattern of pure BDP. Hence, formoterol fumarate may be partly or totally in amorphous state. For BDP, it can be seen that the maximum intensities
35 were sharp and well above background intensities, which indicates that the BDP in the powder was well crystallised. The determined relative degree of crystallinity for

33

BDP was 100 %. The estimation was based on the broadening of the diffraction maxima (FWHM-values) positioned at 11.3° and 18.4°.

iii. *Powder stability*

5

The ratio of BDP to formoterol fumarate in the powder is 200:6 (formoterol fumarate is about 2.9 % w/w). As shown from the XRD pattern, formoterol fumarate in the powder may be in amorphous state. Despite of the small formoterol concentration in the powder, it was desirable to conduct stability tests to ensure that the powder remains stable in various conditions. The stability tests were carried out by observing moisture adsorption profiles of the powder when exposed to different relative humidity levels. From Figure 5, it can be seen that the combination powder of the invention is stable when exposed to different humidity levels, with a maximum weight increase of 0.02% when exposed to 80% relative humidity level for 24h.

15

iv. *Particle shape and surface structure*

Referring now to Fig. 1c, individual particles were collected on the surface of a holey carbon film TEM grid (14) connected to a vacuum (15) after particle collection. The morphology of the particles were then imaged using a field emission low voltage scanning electron microscope (FE-SEM) operated at 2 kV acceleration voltage. Figure 6 is a scanning electron microscope image of the powder (magnification x27000). It is shown that the particles are spherical with rough surfaces and diameter of about 2-3 µm.

20

25

v. *Chemical analysis*

The product purity was analysed using Hewlett-Packard HP 1090 Liquid Chromatograph equipped with diode array detector. The column used is Hewlett-Packard Hypersil ODS, 5 µm, 100×2.1 mm.

30

To analyse formoterol fumarate, the powder was dissolved into 25 ml of a mixture of water-methanol (25:75). The sample was then analysed using the high performance liquid chromatograph with diode array detector (wavelengths 200 nm and 214 nm), and the quantitative analyses were carried out using external standard method with four standard concentrations. Eluents used were 0.01M ammonium dihydrogen phosphate (NH₃ is added to obtain pH 8) (solvent A) and acetonitrile

35

(solvent B) with gradient elution of 40% B for 2 minutes followed by 100% B in 5 minutes. The flow rate and injection volume used were 0.4 ml/min and 5 μ l, respectively, and the oven temperature was set to 40°C.

- 5 To analyse beclomethasone dipropionate, the powder was dissolved into 25 ml of a mixture of water-methanol (25:75) and then diluted (1:50) using water-methanol (25:75). Samples were then analysed with the high performance liquid chromatograph using diode array detector (wavelength 241 nm) and quantitative analyses were carried using external standard method (four different standard
- 10 concentrations). Eluents used were water (solvent A) and acetonitrile (solvent B) with gradient elution of 65% B for 2 minutes followed by 100%B in 5 minutes. The flow rate and injection volume used were 0.4 ml/min and 8 μ l, respectively, and the oven temperature was set to 40°C.
- 15 The analysis results show beclomethasone dipropionate 97.1% and formoterol fumarate 2.9%, the same as concentration of solution precursor.

Example 2. Dry inhalation powder

20		<u>Per dose</u>
	Formoterol fumarate	6 μ g
	Beclomethasone dipropionate	200 μ g
	Lactose monohydrate Ph. Eur.	8 mg

- 25 Particles of Example 1 and part of lactose is added into a blender. The powder mixture is mixed until it is homogenous. The mixture is sieved to reduce the number of particle clusters present. Thereafter the rest of lactose is added and the powder is again mixed until it is homogenous. Powder is poured into a supply chamber of the multi-dose powder inhaler Easyhaler (Orion Corporation trademark)
- 30 for a supply of 200 doses.

Claims

1. Inhalation particles incorporating a combination of a β_2 -agonist and a
5 glucocorticosteroid in a predetermined and constant ratio.
2. Inhalation particles according to claim 1, wherein the mean mass
aerodynamic diameter of said particles is between 1 - 5 μm .
- 10 3. Inhalation particles according to claim 1 or 2, wherein the aerodynamic
particle size distribution of said particles is between 0.5 - 10 μm , preferably between
1 - 5 μm .
- 15 4. Inhalation particles according to any of claims 1 to 3, wherein the
predetermined and constant ratio of the β_2 -agonist to the glucocorticosteroid is from
about 3:1 to about 1:3000, preferably from about 1:1 to about 1:1000.
- 20 5. Inhalation particles according to claim 4, wherein the predetermined and
constant ratio of the β_2 -agonist to the glucocorticosteroid is from about 1:5 to about
1:100, preferably from about 1:10 to about 1:60.
6. Inhalation particles according to any of claims 1 to 5, wherein the particles
are spherical.
- 25 7. Inhalation particles according to any of claims 1 to 6, wherein the particles
are crystalline.
8. Inhalation particles according to any of claims 1 to 7, wherein the particles
have rough surface.
- 30 9. Inhalation particles according to any of claims 1 to 8, wherein the particles
are uncharged.
- 35 10. Inhalation particles according to any of claims 1 to 9 incorporating a
combination of formoterol fumarate and beclomethasone dipropionate.

33

11. Inhalation composition comprising particles incorporating a combination of a β_2 -agonist and a glucocorticosteroid and in a predetermined and constant ratio.

12. Inhalation composition according to claim 11 additionally comprising one
5 or more pharmaceutically acceptable additives, diluents or carriers.

13. Inhalation composition according to claim 11 or 12 in the form of dry inhalation powder.

10 14. Inhalation composition according to claim 11 or 12 in the form of pressurized metered dose inhalation suspension.

15 15. An inhaler device comprising inhalation composition according to any of claims 11 to 14.

15

16. A method for preparing particles incorporating a combination of a β_2 -agonist and a glucocorticosteroid, comprising the steps of:
providing liquid feed stock comprising a β_2 -agonist and a glucocorticosteroid in a predetermined ratio;

20

atomising said liquid feed stock to create droplets;
suspending said droplets in a carrier gas;
passing said carrier gas and droplets suspended therein through a heated tube flow reactor under predetermined residence time and temperature history; and
collecting the particles produced.

25

17. A method of claim 16 wherein the liquid feed stock, comprising a β_2 -agonist and a glucocorticosteroid in a predetermined ratio, is in the form of a solution.

30

18. A method according to claim 16 or 17, wherein the carrier gas is selected from nitrogen gas or an inert gas.

19. A method according to any of claims 16 to 18, wherein the particles are collected using a particle collection system selected from a group consisting of an
35 electrostatic precipitator, a cyclone or a filter.

34

20. A method according to claim 19, wherein the particle collection system is heated to a temperature above the dew point temperature of the solution to prevent condensation.
- 5 21. A method according to any of claims 16 to 20, wherein the active ingredients are formoterol fumarate and beclomethasone dipropionate.
22. A method according to claim 18, wherein the liquid feed stock comprises ethanol as a solvent.

Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-113200- -00004-0000

Fecha: 2011-02-15 15:57:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 39

Referencia : Expediente N° 09 113.200
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
*"USO DE UNA COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE
FORMOTEROL Y DIPROPIONATO DE
BECLOMETASONA PARA LA PREVENCIÓN Y/O
TRATAMIENTO DE UNA EXACERBACIÓN DE ASMA"*
Solicitante : CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.
Opositora : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 622 del 19 de Noviembre de 2010

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Bogotá, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada *"USO DE UNA COMPOSICION QUE COMPRENDE FORMOTEROL Y DIPROPIANATO DE BECLOMETASONA PARA LA PREVENCION Y/O TRATAMIENTO DE UNA EXACERBACION DE ASMA"*, cuyo titular es **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**, y

pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

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

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 13 de octubre de 2009, reivindicando prioridad bajo la solicitud EP20070007930 del 2007-04-19; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° **622 del 19 de noviembre de 2010**, cuya publicación internacional corresponde a la WO2008128685 del 2008-10-30.

2.2. La solicitud colombiana **09 113.200** objeto de la presente oposición, se refiere a el uso de una composición que comprende una combinación fija de a) formoterol, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de tal sal; y b) dipropionato de

beclometasona; para la fabricación de un medicamento para uso en la prevención y/o tratamiento de una exacerbación de asma, asma intermitente y/o episodios en asma crónica durante la terapia de mantenimiento de asma con la misma composición para alivio sintomático, cuando es necesario; en donde la proporción molar de (a) con respecto a (b), calculada como formoterol con respecto a dipropionato de beclometasona, es desde 1:1 hasta 1:500; en donde la proporción molar de (a) con respecto a (b), calculada como formoterol con respecto a dipropionato de beclometasona, es desde 1:1 hasta 1:100; en donde la proporción molar de (a) con respecto a (b), calculada como formoterol con respecto a dipropionato de beclometasona, es desde 1:3 hasta 1:30; en donde la proporción molar de (a) con respecto a (b), calculada como formoterol con respecto a dipropionato de beclometasona, es 1:12.8; en donde la proporción molar de (a) con respecto a (b), calculada como formoterol con respecto a dipropionato de beclometasona, es 1:25.6; en donde el primer ingrediente activo es fumarato de formoterol dihidratado; en donde el primer ingrediente activo es el enantiómero R,R de formoterol o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato de tal sal; y, en donde la dosis diaria de formoterol para adultos, incluyendo terapia de mantenimiento, puede ser tan alta como 168 microgramos, preferiblemente 100 microgramos, y más preferiblemente 84 microgramos e incluso más preferiblemente 72 microgramos.

- 2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento*

humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales". Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO0228378 publicada el 11 de abril de 2002.

2.5. Ahora bien, adicionalmente que la solicitud se refiere a una materia que no es objeto de protección en Colombia, lo referido no es tampoco novedoso toda vez que el documento D1, particularmente en la descripción revela la inhalación de partículas que contengan, en una partícula individual, una combinación de un beta-2 agonista y un glucocorticoide en una proporción determinada y constante, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen las partículas de la inhalación donde según D1, las partículas tienen estrecha distribución de tamaño de partícula y de preferencia en la forma esférica de partículas cristalinas con una superficie áspera. Según se afirma en D1, las partículas son particularmente útiles en el tratamiento del asma y otros trastornos respiratorios. Es dudoso si la función "durante la terapia de mantenimiento del asma con la misma composición para el alivio sintomático" puede ser considerado

como un elemento limitante. Incluso hacerlo, para usar la combinación a largo plazo, no es novedad dado que se dice claramente en D2 que la administración se pueden hacer 1-4 veces por día. D2 revela adicionalmente que, normalmente, una administración de dos veces al día es suficiente, implícitamente diciendo que tres de las cuatro administraciones (desde la administración se pueden hacer 1-4 veces al día) podría ser necesario. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud tampoco es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 09 113.200 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.8. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.8.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”* A la fecha de prioridad, 19 de abril de 2007 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una combinación de un beta-2 agonista y un glucocorticoide en una proporción determinada y constante, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*”. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

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

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada “*USO DE UNA COMPOSICION QUE COMPRENDE FORMOTEROL Y DIPROPIANATO DE BECLOMETASONA PARA LA PREVENCION Y/O TRATAMIENTO DE UNA EXACERBACION DE ASMA*”, cuyo titular es **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 622 del 19 de Noviembre de 2010.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: WO0228378 publicada el 11 de abril de 2002.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: WO0228378 publicada el 11 de abril de 2002.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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