



No. 10-001028- -00004-0000

Fecha: 2011-07-19 09:21:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 37

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

SOLICITUD
PUBLICADA

Número del expediente: 10 - 001028

Solicitante: BIOHEALTH LLC - UNIVERSIDAD DE CHILE

Apoderado: OSCAR CORREA BARBOSA - LUZ CLEMENCIA SUAREZ

Título de la nueva creación o denominación del signo: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

QUE CONTIENE UNA HORMONA DE ESTEROIDE, UN EXCIPIENTE ADHESIVO DE MUCOSA, FORMADO POR LA COMBINACIÓN
DE QUITOSÁN Y CARBOXIPOLIMETILENO, UN AGENTE DE DESINTEGRACIÓN, UN DILUYENTE Y UNA MEZCLA DE
LUBRICANTES"

Gaceta: 627

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE

Nombre: PROCAPS S.A.

Dirección: CALLE 80 No. 78b-201

Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA

Lugar de Constitución: BARRANQUILLA

Teléfono: 371 99 00 Fax: 373 0815

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☒

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 890.106.527-5

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ELIANA ISAURA MORENO
BOHORQUEZ

Dirección: CARRERA 104 N°119-95 OF 104

Teléfono: 2131213 Fax: 6121979

E-mail: negocios@optimum-co.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 51.975.664 TP 83823

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

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. 11-0014662 Fecha 1 de set 2011

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

NOMERE

Elana I Moreno B

LIBRARY

Clara D. Lang

C.C. 51,975,664

TP. 83823

Señor Jefe,

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 10 01028

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMPOSICIÓN FARMACEÚTICA QUE CONTIENE
UNA HORMONA DE ESTEROIDE, UN EXCIPIENTE
ADHESIVO DE MUCOSA, FORMADO POR LA
COMBINACIÓN DE QUITOSÁN Y
CARBOXIPOLIMETILENO, UN AGENTE DE
DESINTEGRACIÓN, UN DILUYENTE Y UNA MEZCLA
DE LUBRICANTES"

Solicitante : BIOHEALTH LLC y UNIVERSIDAD DE CHILE.

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la ~~Gaceta~~ de la Propiedad Industrial

N° 627 del 20 de abril de 2011

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 **PROCAPS S.A.** Conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la

concesión del registro de la Patente de Invención titulada "COMPOSICIÓN FARMACEÚTICA QUE CONTIENE UNA HORMONA DE ESTEROIDE, UN EXCIPIENTE ADHESIVO DE MUCOSA, FORMADO POR LA COMBINACIÓN DE QUITOSÁN Y CARBOXIPOLIMETILENO, UN AGENTE DE DESINTEGRACIÓN, UN DILUYENTE Y UNA MEZCLA DE LUBRICANTES", cuyos titulares son BIOHEALTH LLC y UNIVERSIDAD DE CHILE, 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 ESTRADIOL. 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 06 de enero de 2010 reivindicando prioridad bajo la solicitud CL20070001634 del 2007-06-06; y fue

publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 627 del 20 de abril de 2011, cuya publicación internacional corresponde a la WO2008154240 del 2008-12-18.

2.2. La solicitud colombiana 10 01028 objeto de la presente oposición se refiere a composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración vaginal de esteroides, para ser utilizados en una terapia de reemplazo de hormona, durante la menopausia y para soportar la fase lútea de ciclos de fertilización in vitro. Las composiciones son caracterizadas por la incorporación de polímeros y combinaciones desintegradoras, que permiten una adherencia de mucosa adecuada y biodisponibilidad de hormonas esteroides en el endometrio.

2.3. Con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN que consagra: *"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"*, tenemos que 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 afectan la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO 9740792 publicada el 06 de noviembre de 2011
- D2: US 2004132690 publicada el 08 de julio de 2004

2.4. Ahora bien, el documento D1, revela la administración transdérmica / transmucosa de una composición farmacéutica comprimida sólida caracterizada por

contener al menos una hormona esteroide que es progesterona y puede estar asociada a estradiol o un excipiente adhesivo mucoso formado por carboxipolimetileno (carbómero), un agente de desintegración, un diluyente y una mezcla de lubricantes.

2.5. El documento D2 por su parte, enseña de forma particular en el resumen, párrafos 001, 024 y 025, una composición farmacéutica que contiene gel a base de quitosano para la administración vaginal, donde dicho documento D2 revela adicionalmente la posibilidad de usar no solo quitosano, sino sus derivados con el fin de mejorar la biocompatibilidad y biodegradabilidad de la composición.

2.6. Tomando los documentos D1 y D2 como el estado del arte más cercano a la solicitud objeto de la presente oposición, no es posible reconocer altura inventiva, ya que, sería obvio para un experto en la materia incluir gel a base de quitosano para la administración vaginal como fue enseñado por el documento D2 en una composición farmacéutica comprimida sólida como la presentada en D1, con el fin de mejorar la biocompatibilidad y biodegradabilidad de la composición.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 10 01028 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.8.1. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia*

técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”. A la fecha de prioridad, 06 de junio de 2007, a partir de los documentos D1 y D2, un experto en la materia puede llegar de manera evidente a concebir composiciones farmacéuticas comprimidas sólidas, apropiadas para la administración vaginal de esteroides, caracterizadas por la incorporación de un gel a base de quitosano sus derivados, que permiten una adherencia de mucosa adecuada y biodisponibilidad de hormonas esteroides en el endometrio; sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

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 uno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada **“COMPOSICIÓN FARMACEÚTICA QUE CONTIENE UNA HORMONA DE ESTEROIDE, UN EXCIPIENTE ADHESIVO DE MUCOSA, FORMADO POR LA COMBINACIÓN DE QUITOSÁN Y CARBOXIPOLIMETILENO, UN AGENTE DE DESINTEGRACIÓN, UN DILUYENTE Y UNA MEZCLA DE LUBRICANTES”**, cuyos titulares son BIOHEALTH LLC y UNIVERSIDAD DE CHILE, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 627 del 20 de abril de 2011.



3. PRUEBAS

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

- D1: WO 9740792 publicada el 06 de noviembre de 2011
- D2: US 2004132690 publicada el 08 de julio de 2004

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 PROCAPS S.A.
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

4. Copias de los documentos:

- D1: WO 9740792 publicada el 06 de noviembre de 2011
- D2: US 2004132690 publicada el 08 de julio de 2004



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,

A handwritten signature in black ink, reading 'Eliana Isauro Moreno Bohorquez', followed by a checkmark.

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



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 10 001.028, titulada "**COMPOSICIÓN FARMACEÚTICA QUE CONTIENE UNA HORMONA DE ESTEROIDE, UN EXCIPIENTE ADHESIVO DE MUCOSA, FORMADO POR LA COMBINACIÓN DE QUITOSÁN Y CARBOXIPOLIMETILENO, UN AGENTE DE DESINTEGRACIÓN, UN DILUYENTE Y UNA MEZCLA DE LUBRICANTES**", cuyo titular es **BIOHEALTH LLC - UNIVERSIDAD DE CHILE**, publicada en la gaceta No. 627 del 20 de abril de 2011.

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 administrativamente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

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

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 7 días del mes de Julio de 2011.

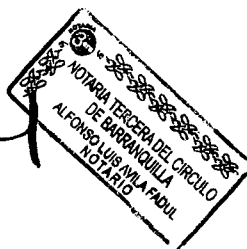

PROCAPS S.A.
C.C. N° 16'251.923
NIT: 890.106.527-5
Representante Legal

— atas

Acepto:


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

NOTARIA TERCERA DEL CIRCULO DE BARRANQUILLA
DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Ante el Notario Tercero de Barranquilla se presento:
Walter Tena Latakar
identificado con: cc 16251923 Palmira
Y declaro que el contenido del anterior Documento es cierto
y suya la firma que lo refrenda.
Barranquilla) 1 JUN. 2011



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0069662

Bogotá D.C., Julio 19 de 2011 - 08:46:46

RECIBIDO DE : PROCAPS S.A.

NI 890.106.527

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	407134932	17/07/2011	304.000.00

*** Conceptos Pagados ***

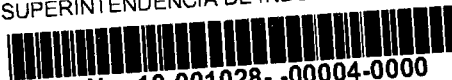
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	304.000.00	304.000.00
				\$304.000.00

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

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001028- -00004-0000

Fecha: 2011-07-19 09:21:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 37

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

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

Julio 19 de 2011 - 08:46:47



***** Pag. 1

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

09*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." "PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." "PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del

***** C O N T I N U A *****

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

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

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9,452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13,112	1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533	1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416	1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554	1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230	1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24,995	1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33,909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36,101	1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla.	43,993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla.	48,428	1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla.	50,582	1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla.	51,798	1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18
710	2009/05/05	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130	2009/06/30
1,054	2009/06/25	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130	2009/06/30

C E R T I F I C A

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

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.



***** Pag. 2

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

09*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

Correo

electrónico:

mlozada@procaps.com.co

Pagina Web:

Telefono:

3719272

C E R T I F I C A

DURACION. El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a) La fabricacion, importacion y comercializacion de alimentos procesados y suplementos dietarios. b) La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. c) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. d) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. e) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. f) La compra, venta, exportacion, fabricacion, importacion, distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. g) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c), d) y e) antes descritos. h) Prestar los servicios de asesorias y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas,

***** C O N T I N U A *****

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, alimenticios, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. i) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, alimenticios, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades, tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables, comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles, designar representantes apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de sus obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.

C E R T I F I C A

COMERCIO
DE BARRANQUILLA

CAPITAL

Autorizado

\$*****2,000,000,000 *****2,000,000 *****1,000

Suscrito

\$*****1,298,000,000 *****1,298,000 *****1,000

Pagado

\$*****1,298,000,000 *****1,298,000 *****1,000

Nro Acciones

Valor Acción

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente, quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribu-

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 3

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

09*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

ciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente,

***** C O N T I N U A *****

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

PROCAPS S.A.

NTT: 890.106.527-5.

designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente.



Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben
2. Minski Gontovnik Meyer
3. Minski Gontovnik Jose

CC.*****7,463,982
CC.*****7,461,324
CC.*****8,671,834

Suplentes

1. Minski Zirberblum Elliot
2. Minski Deitel Daniel
3. Minski Sharon

CC.*****72,219,541

PA.*990,212,082,805

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

09*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente.	
Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70,073,754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	
Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio,

***** C O N T I N U A *****

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Ppal. Vargas Pertuz Ana Isabel	CC.*****32,696,645

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 158 del 17 de Junio de 2011 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 23 de Junio de 2011 bajo el No. 170,929 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Suplente Rodriguez Rey Jose Luis	CC.*****72,001,912

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo, y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, 3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, 3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C./No. 17.463.982, obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I. NATURMEGA S.A., que obrando en su condición de Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo Organó Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con las facultades que se transcriben a continuación: a.- Para que representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria, tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar pruebas, recibir, notificarse, ejercer la acción de tutela, tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir, renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales, cualquiera que sea su cuantía, para lo cual las apoderadas deben aportar la autorización simple y escrita del Representante legal de la sociedad. d.- Podrán presentar solicitudes de devolución y/o compensación de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por las devoluciones y adelantar todo trámite o proceso administrativo ante la DIAN, de tal forma que en ningún momento quede sin

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

09*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ----
 confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se
 determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para
 que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías
 y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS
 MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), -----
 liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día
 que se realice la respectiva transacción. Grupo A. WALTER NANAKA
 TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO -----
 CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN -----
 VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA -----
 DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO -----
 CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME
 FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial ----
 amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA -----
 CC.No.8.715.941, para que en nombre y representación de PROCAPS ----
 S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a
 que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y
 operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas,
 como también los demás documentos relacionados con ellas, -----
 notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.
 c.- Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON ----
 TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS
 CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representación de -----
 PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier
 documento relacionado con los trámites o registros de Comercio ----
 Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d)
 Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN ----
 ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER
 TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y -----
 representación de PROCAPS S.A.; endosen los títulos valores de la
 sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
 (1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: El representante legal de la ----
 sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta
 que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General -----
 Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de
 las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008,
 otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente
 se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008
 bajo el No. 3,748 del libro respectivo,-----
 Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que

***** C O N T I N U A *****

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

comparece en su condicion de Presidente y Representante Legal de la Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento ----- publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA ----- ESCAFFI PARDO, C.C. No. 32.758.420, para que en nombre y ----- representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto queda ----- facultada para firmar, como tambien los demas documentos ----- relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las ----- pruebas que sean necesarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 09 de Abril de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 20 de Abril de 2010 bajo el Nro 4,201 del libro respectivo,----- Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, --- quien obra en el caracter de Presidente y/o Representante legal de la sociedad PROCAPS S.A., que por medio de este instrumento ----- publico, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a la Doctora ---- MONICA DE HART DE OCHOA, identificada con C.C. No. 32.676.025, para que en nombre y representacion de la sociedad, Endose las Facturas Nacionales e Internacionales hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS (\$1.000.000.000.00) M.L. La doctora Monica de Hart de Ochoa, queda facultada para realizar todo acto o tramite necesario para el cabal cumplimiento del presente mandato.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 10 de Junio de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 13 de Julio de 2010 bajo el Nro 4,228 del libro respectivo,----- consta que el señor RUBEN MISNKI GONTOVNIK, cc. No. 7.463.982 en su condicion de Presidente y representante legal de PROCAPS S.A., ----- confiere poder especial, amplio y suficiente al señor RICARDO DORADO HURTADO cc. No. 79.715.772 para que represente a la sociedad, ante el INVIMA, Fondo Nnacional de estupefacientes e ICA, con el fin que gestione, tramite o presente las diferentes solicitudes y ----- peticiones de la empresa, segun la competencia de estas entidades. Por lo anterior, el Señor RICARDO DÓRADO HURTADO, queda facultado para presentar, gestionar, tramitar y firmar las diferentes ----- solicitudes y peticiones de la empresa, segun la competencia de ---- estas entidades, como tambien presentar y firmar todo los ----- documentos relacionados con estas solicitudes, notificarse de ----- cualquier acto administrativo que expidan, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias, desistir, y en general a realizar todo tramite o acto necesario de tal forma que la sociedad en ningun ---- momento quede sin representacion legal ante estas entidades, en ---- cumplimiento fiel al mandato otorgado.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 03 de Agosto de 2010, otorgado en

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 6

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

09*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 24 de Agosto de 2010 bajo el Nro 4,258 del libro respectivo,-----
 consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de Representante legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S. A., conforme a las -----
 facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, todo lo cual -----
 demuestro con el certificado de existencia y representación legal expedido por la Cámara de Comercio de Barranquilla, que adjunto a este escrito, me permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente al señor MARIO LÓPEZ LEON, varón, mayor de -----
 edad, de esta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.72.311.558, expedida en Puerto Colombia (Atlántico), para que en nombre y representación de la sociedad, realice los siguientes -----
 actos: 1. Endosar las Facturas Nacionales e Internacionales de esas compañías hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
 (\$1.000.000.000.00) Moneda Legal. 2. Suscribir Declaraciones -----
 Cambiarias, Aduaneras y Tributarias a las que está obligada la ---
 sociedad en el giro ordinario de sus negocios, quedando facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas relacionados con las declaraciones Cambiarias. El señor MARIO LÓPEZ LEÓN, queda -----
 facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas, presentar escritos en caso que resulte necesario en general a realizar todo acto, diligencia o tramite que considere indispensable para el -----
 cabal cumplimiento del presente mandato.-----

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 31 de Marzo de 2011.

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

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles después de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de

***** C O N T I N U A *****

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

m. Rojas



ANEXO 1

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification⁶: A61F 13/02	A1	(11) International Publication Number: WO 97/40792 (43) International Publication Date: 6 November 1997 (06.11.97)
(21) International Application Number: PCT/US97/07104 (22) International Filing Date: 29 April 1997 (29.04.97) (30) Priority Data: 08/640,371 30 April 1996 (30.04.96) US (71) Applicant (for all designated States except US): THERATECH, INC. [US/US]; 417 Wakara Way, Salt Lake City, UT 84108 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): SRINIVASAN, Venkateshwaran [IN/US]; 2411 Emerson Avenue, Salt Lake City, UT 84108 (US). EBERT, Charles, D. [US/US]; 1515 S. Canterbury Drive, Salt Lake City, UT 84108 (US). (74) Agents: CIOTTI, Thomas, E. et al.; Morrison & Foerster LLP, 755 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-1018 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF STEROID HORMONES USING DIETHANOLAMIDES OF C ₁₂ -C ₁₈ FATTY ACIDS AS PERMEATION ENHANCERS (57) Abstract Matrix-type transdermal patches for administering steroids comprising a matrix of one or more steroid hormones, a pressure sensitive adhesive and a diethanolamide of a C₁₂-C₁₈ fatty acid as a permeation enhancer. These diethanolamides provide unexpectedly superior permeation enhancement as compared to related known enhancers in such patches.		

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece	ML	Mali	TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	MN	Mongolia	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MR	Mauritania	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexico	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	NE	Niger	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NL	Netherlands	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norway	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NZ	New Zealand	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	PL	Poland		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakhstan	RO	Romania		
CU	Cuba	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
CZ	Czech Republic	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Germany	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
DK	Denmark	LR	Liberia	SG	Singapore		
EE	Estonia						

**TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF STEROID HORMONES USING
DIETHANOLAMIDES OF C₁₂-C₁₈ FATTY ACIDS AS PERMEATION
ENHANCERS**

5

TECHNICAL FIELD

The present invention is in the field of transdermal/transmucosal drug delivery.
10 More particularly it concerns the use of dialkanolamides of fatty acids to enhance the
transdermal administration of steroid hormones from a pressure sensitive adhesive matrix.

BACKGROUND ART

Steroid hormones such as progestins, estrogens, and androgens have poor skin
15 permeability. Therefore, in order to administer steroids transdermally or transmucosally at
therapeutically effective rates through a reasonably sized area of skin or mucosa, it is
necessary to use permeation enhancers in combination with the steroid.

A number of patents describe using permeation enhancers to increase the
permeability of skin to steroid hormones. U.S. Patent Nos. 5,164,190 and 5,152,997
20 describe the use of a combination of subsaturation concentration and permeation enhancers
to increase the flux of steroid drugs across skin. The exemplified enhancers include
glycerol dioleate, glycerol monooleate, methyl laurate, oleic acid, and ethanol.

U.S. Patent Nos. 4,906,169 and 5,023,084 describe laminated composites for
coadministering an estrogen and progestin transdermally. The estrogen is contained in a
25 polymer layer and the progestin is contained in an underlying adhesive layer. Polyacrylic,
polyisobutylene and silicone adhesives are mentioned. These patents also teach that a
permeation enhancer can be included in the adhesive. "Saturated and unsaturated fatty
acids and their esters, alcohols, monoglycerides, acetate, diethanolamides and N,N-
dimethylamides . . ." are mentioned as enhancers. N-Decyl alcohol and capric acid are
30 taught as preferred enhancers.

U.S. Pat. Nos. 4,818,540 and 5,296,230 also describe laminated composites for administering estrogens or progestins transdermally. In these composites the steroid is contained in a polymer layer. An adhesive layer underlies the polymer layer for affixing the composite to the skin. The patent teaches that the adhesive layer may contain permeation enhancers. The same enhancers that are taught in the '169 and '084 patents discussed above are also described in these patents.

U.S. Patent No. 5,314,694 discloses transdermal delivery devices but not a matrix type as disclosed herein where the drug and permeation enhancer is dissolved or dispersed in an adhesive which also serves to also affix the patch to the skin. The devices disclosed in U.S. Patent No. 5,314,694 are typical reservoir type patches containing the drug and/or enhancer in a reservoir and a separate adhesive layer affixes the reservoir is referred to the skin. The disclosure does not teach that a diethanolamide of a C_{12} - C_{18} fatty acid is uniquely effective in enhancing the permeability of steroid hormones in a pressure sensitive adhesive matrix.

PCT Publication WO 94/21262 describes the use of diethanolamides of fatty acids as permeation enhancers in combination with alprazolam. The diethanolamide and alprazolam are formulated in a nonadhesive polymeric reservoir.

U.S. Patent No. 5,252,334 teaches away from the use of permeation enhancers for the transdermal delivery of steroids.

Even though various enhancers have been used previously to increase the rate at which steroids permeate through skin, there is still a need to find enhancers that permit even higher rates to be achieved. Better enhancers may allow the steroids, particularly testosterone, to be formulated in simple single matrix patches of relatively small size. This will enable less expensive patches that are more cosmetically acceptable.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

The present invention is based on applicants' discovery that diethanolamides of C_{12} - C_{18} fatty acids are unexpectedly superior to other permeation enhancers with respect to enhancing the permeability of steroid hormones that are administered transdermally from a pressure sensitive adhesive matrix.

Accordingly, one aspect of the invention is a method of enhancing the transdermal administration of a steroid hormone from a pressure sensitive adhesive matrix comprising coadministering a diethanolamide of a C_{12} - C_{18} fatty acid from said matrix.

Another aspect of this invention is the use of a highly pure composition of lauramide DEA for enhancing the transdermal administration of a steroid hormone from a pressure sensitive adhesive matrix.

Another aspect of the invention is a matrix for administering a steroid hormone transdermally comprising a mixture of: a) a pressure sensitive adhesive; b) a steroid hormone; and c) a diethanolamide of a C_{12} - C_{18} fatty acid.

Yet another aspect of the invention is a transdermal patch for administering a steroid hormone comprising a laminated composite of:

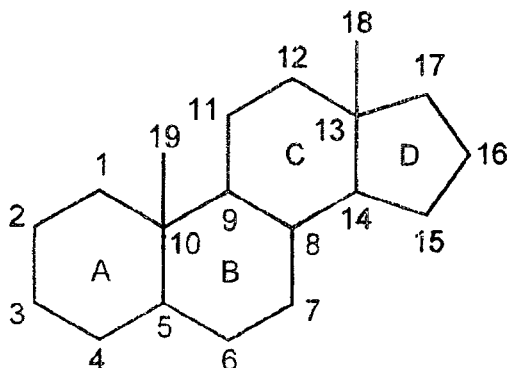
- a) a backing layer; and
- b) a matrix layer adapted to be placed in diffusional contact with skin or mucosa comprising a mixture of:

- (i) a pressure sensitive adhesive;
- (ii) a steroid hormone; and
- (iii) a diethanolamide of a C_{12} - C_{18} fatty acid.

MODES FOR CARRYING OUT THE INVENTION

As used herein the term "transdermal" intends percutaneous and transmucosal (e.g. transbuccal) administration, i.e., passage of steroid through unbroken skin or mucosa into circulation.

Structurally "steroids" are the class of compounds all related through the cyclic nuclei they contain, i.e., a partly or completely hydrogenated 17 H-cyclopentanophenanthrene nucleus, the general formula for which is given below:



4

Steroid hormones can be natural, synthetic or semi-synthetic and can be classified according to their biological function as:

5 Progestagens, examples of which are (without limitation) progesterone, norethindrone acetate, norgestrel, levo-norgestrel, norethindrone, desogestrel, and gestodene.

Glucocorticoids, examples of which are (without limitation) corticoid, corticoid, hydrocortisone, betamethasone, dexamethasone, prednisone, prednisolone and triamcinolone.

10 Mineralocorticoids, examples of which are (without limitation) aldosterone and desoxycorticosterone.

Estrogens, examples of which are (without limitation) 17 β estradiol and ethynyl estradiol.

15 Androgens, examples of which are (without limitation) testosterone, methyl testosterone, dihydrotestosterone and androstenedione.

Cardiac glycosides, examples of which are (without limitation) digoxin and digitoxin.

20 Depending upon the condition being treated, a combination of steroid hormones may be administered. For instance, in providing hormone replacement therapy to females combination of an estrogen and a progestagen or an estrogen and an androgen (e.g., estradiol and testosterone) may be used.

25 A "therapeutically effective amount" of steroid intends an amount that provides the desired pharmacological result. These amounts are known by those skilled in the art. For instance, in the case of administering testosterone to males, the therapeutically effective amount will typically be about 1 to 10 mg/day.

30 As used herein the terms "permeation enhancement" and "enhancement" are used interchangeably and describe an increase in the permeability of skin or mucosa to a steroid hormone. Permeation enhancement results in an increase in the flux of steroid through skin or mucosa. Skin flux may be measured in vitro using the procedure described in the examples, *infra*. A "skin/mucosa permeation enhancing amount" of diethanolamide of a C₁₂-C₁₈ fatty acid is intended to mean an amount that results in steroid flux increase of at

least about 15%, more usually 30% to 300% relative to steroid flux in the absence of an enhancer.

As used herein the term "diffusional contact" means that the matrix is either directly or indirectly in contact with the skin or mucosa in a manner in which there is a diffusional pathway by which the steroid(s) can migrate from the matrix to the skin or mucosa.

The adhesive component of this invention are referred to as "matrix patches" containing for example a hydrocarbon solvent-compatible polyacrylate or a hydrocarbon solvent compatible adhesive. The adhesive reservoir or matrix can be a pressure-sensitive adhesive such as polyisobutylene, silicone, polyacrylate or other pressure sensitive adhesive acceptable for use as a matrix for a transdermal patch. The adhesive component of the matrix is preferably a hydrocarbon solvent-compatible polyacrylate, particularly a copolymer of 2-ethylhexyl acrylate and one or more other monomers such as vinyl acetate, acrylic acid, N-vinyl-2-pyrrolidone, 2-hydroxyethyl acrylate, butylacrylate, octylacrylate, styrene, methyl methacrylate, methacrylic acid, maleic acid, acrylamide and N-methylol acrylamide. Embodiments of such adhesives are available commercially from a number of sources, e.g. GELVA® adhesives from Monsanto Chemical Co., MORSTIK® adhesives from Morton Thiokol, Inc., Duro-Tak® adhesives from National Starch, and TSR adhesive from Sekisui.

The diethanolamides that are employed as permeation enhancers in the invention are diethanolamides of C₁₂-C₁₈ fatty acids.

The fatty acid may be saturated or unsaturated and preferably has an even number of carbon atoms. Examples that are useful in the invention are the diethanolamides of lauric, tridecylic, myristic, pentadecylic, palmitic, stearic, palmitoleic, oleic and linoleic acids. A mixture of such diethanolamides may be used. Lauramide diethanol ("lauramide DEA") is preferred. The diethanolamide component of the matrix will typically constitute 0.5% to 50% of the matrix, preferably 2.5% to 15%. Percentage of the components of the matrix are expressed on a dry weight basis. It has been found that commercially available lauramide DEA have varying degrees of purity. Substantially pure compositions of lauramide DEA are preferred. As used herein, "substantially pure" is defined as having a greater than about 75% lauramide DEA in the composition wherein "%" refers to area percent as determined by HPLC according to Example 9, infra.. More preferred is a

composition containing greater than about 85% lauramide DEA and most preferred is greater than about 90% lauramide DEA.

The steroid will normally constitute 0.1% to 30%, preferably 0.5% to 10% of the matrix.

5 The matrix may be formulated by mixing the adhesive (which is typically obtained in solution), steroid(s), and diethanolamide in the appropriate proportions, casting the solution onto a substrate (e.g., a backing or release liner layer) and drying the cast layer of solution to drive off the solvent. The backing layer will typically comprise an occlusive polymer layer, combination of polymer layers, or combination of polymeric and metallic layers. Backing materials are well known in the transdermal patch art.

10 In addition to the matrix and backing, the transdermal patches of this invention will also include a release liner layer. Release liner materials are also well known in the transdermal patch art.

15 The invention is further illustrated by the following examples. These examples are not intended to limit the invention in any manner.

EXAMPLES

Adhesive Matrix Preparation

20 Pressure sensitive polyacrylate adhesive matrix systems containing steroids and in some cases additional components were prepared from acrylate copolymer solutions in organic solvents as follows. First, the solid content of the adhesive solution was determined by placing a known weight of solution in a weighed aluminum dish and evaporating the solvents overnight in a 70°C convection oven. The solid adhesive content
25 of the solution was calculated by dividing the adhesive solid weight after drying by the total solution weight. Second, a weighed quantity of adhesive solution was added to a glass bottle and the solid adhesive weight was calculated from the known solid fraction of the given adhesive solution. Steroid compounds and enhancers were weighed and mixed with the adhesive solution in the quantities necessary to achieve the desired dry matrix
30 composition. The solution containing the adhesive copolymer and other components was mixed (usually overnight). Next, approximately 8 ml of the solution was dispensed on a silanized polyester release liner and cast with a 10 mil (0.25 mm) gap casting knife. The

cast was dried in a 70°C convection oven for 15 minutes to yield a dried film of approximately 2 mil (0.05 mm) thickness, then 3 mil (0.08 mm) thick polyethylene film was laminated onto the dried adhesive cast. These matrix systems were then used to conduct *in vitro* skin flux experiments as described below.

5

Skin Flux Studies

In vitro skin flux studies were conducted using human cadaver epidermal membrane in modified Franz non-jacketed diffusion cells. The epidermal membrane (stratum corneum and epidermis) had been separated from the human cadaver whole skin (epidermal membrane and dermis) by the heat-separation method of Kligman and Christopher (*Arch. Dermatol.* 88:702 (1963)). This method involves the exposure of the full-thickness skin to water at 60 °C for a time period of 60 seconds. After this period, the epidermal membrane was gently peeled off the dermis and stored for later use in aluminum foil at -5 °C. Prior to skin permeation experiments, the silanized release liner was removed from the adhesive matrix system and the adhesive was affixed to the stratum corneum side of the thawed epidermal membrane which was then cut to an appropriate size and placed between the two halves of the diffusion cell with the stratum corneum facing the donor compartment. The receiver compartment was filled with an appropriate receiver medium to maintain sink conditions for the drug (e.g. 0.02% (w/v) sodium azide and 0.5% (w/v) Tween 40 for testosterone), and the diffusion cell was placed in a temperature controlled circulating water bath calibrated to maintain the surface temperature of the skin at 32 °C. The receiver compartment was constantly stirred by a magnetic stir-bar in the receiver compartment agitated by a magnetic stirring module placed under the water bath. At predetermined sampling intervals (usually 6, 12, and 24 hours), the entire contents of the receiver compartment were collected for drug quantitation and the receiver compartment was filled with fresh receiver solution, taking care to eliminate any air bubbles at the skin/solution interface.

30

The cumulative amount of drug permeated per unit area at any time t (Q_t , $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) was determined from the following equation:

$$Q_t = \sum_{i=0}^t \frac{C_i V}{A},$$

8

where C_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^3$) is the concentration of the receiver compartment at sample time t (h), V is the volume of the receiver compartment of the diffusion cell (6.3 cm^3), and A is the diffusional area of the cell (0.64 cm^2).

5

Example 1

Testosterone is a naturally occurring steroid hormone which is administered transdermally for treatment of primary or secondary hypogonadism in males. Pressure sensitive adhesive matrix systems containing testosterone and lauramide diethanol (DEA) as an enhancer were compared to systems using lauric acid, lauryl alcohol, glycolic acid, and esters of lauric acid. All matrix systems were prepared in a medical-grade acrylic adhesive (Duro-Tak 87-2516) according to the methods described above and contained 3% by weight testosterone and 10% by weight enhancer. The results of skin flux experiments using these matrix systems are summarized in Tables 1-3.

10

15

Table 1

Daily *In Vitro* Permeation of Testosterone, Mean $\pm$ SD, [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot 24\text{h})$]

20

All Systems are Duro-Tak 2516/Testosterone/Enhancer 87/3/10% (w/w)

Skin Characteristics *	Number of Diffusion Cells	Enhancer			
		Lauramide DEA	Lauric Acid	Lauryl Alcohol	Methyl Laurate
46 yr, Male RPL	4	52.1 $\pm$ 4.9	41.9 $\pm$ 2.1	40.8 $\pm$ 7.3	29.0 $\pm$ 2.8
66 yr, Male RPL	4	63.5 $\pm$ 14.0	39.1 $\pm$ 5.9	43.4 $\pm$ 5.8	27.0 $\pm$ 5.6
38 yr, Female LPL	4	49.1 $\pm$ 8.7	35.6 $\pm$ 5.8	39.0 $\pm$ 7.5	28.4 $\pm$ 6.7
65 yr, Male LPL	4	57.2 $\pm$ 6.1	57.6 $\pm$ 2.7	45.1 $\pm$ 5.9	46.7 $\pm$ 2.8
57 yr, Male LPL	4	68.8 $\pm$ 11.8	50.2 $\pm$ 5.5	80.2 $\pm$ 11.5	47.7 $\pm$ 5.3
63 yr, Male RPL	4	59.9 $\pm$ 2.4	37.4 $\pm$ 6.0	43.2 $\pm$ 11.9	26.8 $\pm$ 4.0
All Skins	24	58.4 $\pm$ 7.3	43.6 $\pm$ 8.6	48.6 $\pm$ 15.6	34.3 $\pm$ 10.1

* Age, Sex, Site (RPL=Right Posterior Leg, LPL=Left Posterior Leg)

22

CLAIMS

We claim:

1. A matrix type transdermal patch for administering a steroid hormone transdermally comprising:

- 5 a) a backing layer; and
- b) a matrix layer adapted to be placed in diffusional contact with skin or mucosa comprising a mixture of
- (i) a pressure sensitive adhesive;
- (ii) a therapeutically effective amount of a steroid hormone; and
- 10 (iii) a skin permeation enhancing amount of a diethanolamide of a C_{12} - C_{18} fatty acid.

2. The patch of claim 1 wherein the steroid hormone is a progestagen, estrogen, androgen, or combination thereof and the matrix is a hydrocarbon-compatible polyacrylate polymer.

15

3. The patch of claim 2 wherein the steroid hormone is testosterone, the polyacrylate is a copolymer of 2-ethylhexylacrylate and at least one other monomer, and the fatty acid is lauric acid.

20

4. The patch of claim 1, wherein the skin permeation enhancer is lauramide DEA.

5. The patch of claim 4 wherein the lauramide DEA is substantially pure.

25

6. A pressure sensitive adhesive matrix for use in administering a steroid hormone transdermally comprising a mixture of:

- a) a pressure sensitive adhesive;
- b) a therapeutically effective amount of a steroid hormone; and

23

c) a permeation enhancing amount of a diethanolamide of a C_{12} - C_{18} fatty acid.

5 7. The matrix of claim 6 wherein the steroid hormone is a progestagen, estrogen, androgen, or combination thereof, and the pressure sensitive adhesive matrix is a hydrocarbon compatible polyacrylate.

10 8. The matrix of claim 7 wherein the steroid hormone is testosterone, the polyacrylate is a copolymer of 2-ethylhexylacrylate and at least one other monomer, and the fatty acid is lauric acid.

15 9. A method of enhancing the transdermal administration of a steroid hormone from a pressure sensitive adhesive matrix comprising coadministering a permeation enhancing amount of a diethanolamide of a C_{12} - C_{18} fatty acid from said matrix.

20 10. The method of claim 9 wherein the steroid hormone is a progestagen, estrogen, androgen, or combination thereof, and the pressure sensitive adhesive matrix is a hydrocarbon compatible polyacrylate.

11. The method of claim 10 wherein the steroid hormone is testosterone, the polyacrylate is a copolymer of 2-ethylhexylacrylate and at least one other monomer, and the fatty acid is lauric acid.

Anexo 2



US 20040132690A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2004/0132690 A1**
Carmella et al. (43) **Pub. Date: Jul. 8, 2004**

(54) **COMPOSITIONS WITH CONTROLLED
RELEASE OF LACTIC ACID AT VAGINAL
LEVEL**

(22) PCT Filed: **Apr. 30, 2002**(86) PCT No.: **PCT/EP02/04748**

(76) Inventors: **Carla Marcella Carmella**, Pavia (IT);
Maria Cristina Bonferoni, Cava
 Manara (Province of Pavia) (IT); **Paolo**
Giunchedi, Cava Manara (Province of
 Pavia) (IT)

(30) **Foreign Application Priority Data**

May 4, 2001 (IT) MI01A000913

Publication Classification(51) **Int. Cl.⁷** **A61K 31/722**(52) **U.S. Cl.** **514/55**

Correspondence Address:

Caleb Pollack**Eitan Pearl Latzer & Cohen Zedek****Suite 1001****10 Rockefeller Plaza****New York, NY 10020 (US)**(57) **ABSTRACT**

Pharmaceutical composition for vaginal administration
 comprising a gel based on chitosan and lactic acid.

(21) Appl. No.: **10/476,642**

COMPOSITIONS WITH CONTROLLED RELEASE OF LACTIC ACID AT VAGINAL LEVEL

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention refers to pharmaceutical compositions, for the treatment of bacterial vaginosis, comprising a gel based on chitosan and lactic acid.

PRIOR ART

[0002] In the art, pathological situations that affect the vaginal mucosa are well known, such as bacterial infections, which give rise to a pathological increase of the pH and the destruction of the natural flora of lactobacilli which, in healthy vaginal mucosa, maintain an acid pH with the physiological production of lactic acid. An increase of the vaginal pH may also occur in post-menopause age (from 4-4.5 to as much as pH 7) with consequent possible colonising of the vaginal mucosa by pathogenic micro organisms and an increased risk of local infections. Irritation of the mucosa, with consequent itching, tenderness and unpleasant smell are the main consequences of these pathological situations. The treatment of the vaginal mucosa with pharmaceutical products of a topical type is an indubitable advantage in comparison with treatment by means of systemic administration, since it allows the avoiding of the possible collateral effects typical of that type of administration. Among the possible topical compositions, creams and gels present notable advantages in comparison with other types of pharmaceutical products, such as good compliance in administration by the patient and, thanks to their Theological characteristics, ease of distribution of the pharmaceutical product on the surface of the vaginal mucosa. Gels in particular, on account of the high water content in their structure, present the further advantage of a hydrating and lubricating action, which is particularly useful in pathological situations characterised by dryness of the vaginal mucosa.

[0003] There was therefore a need for pharmaceutical compositions, in particular for topical application at vaginal level, for the treatment of various types of bacterial vaginosis and for the restoring (recolonising) of the physiological flora of lactobacilli having good biodegradability and biocompatibility with the vaginal environment, with a pH that falls within the range of physiological values of the vaginal cavity, having improved muco-adhesive properties and avoiding undesired contraceptive effects.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0004] A new pharmaceutical composition has now been discovered, which is biodegradable and biocompatible with the vaginal cavity, comprising a gel of chitosan and lactic acid for the treatment of various types of bacterial vaginosis and for the restoring (recolonising) of the physiological flora of lactobacilli; this composition releases lactic acid gradually (at a constant rate), over a prolonged period of time (controlled release), an acid which is physiologically present on the vaginal mucosa, with improved muco-adhesive properties and avoiding undesired contraceptive effects.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

[0005] FIG. 1: curves of the release of lactic acid (mg/h) of the compositions according to the present invention,

containing 1.65% by weight of lactic acid (examples 1 and 3) and of the composition for comparison (example 5) containing hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and 1.65% by weight of lactic acid.

[0006] FIG. 2: curves of the release of lactic acid (mg/h) of the compositions according to the present invention containing 3% by weight of lactic acid (examples 2 and 4) and of the composition for comparison (example 6) containing hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and 3% by weight of lactic acid.

[0007] FIG. 3: curves of variation of the pH value of the phosphate buffer solution used as a reference medium, following the release, in said solution, of lactic acid by the compositions described in the examples 1, 2, 3 and 4, and by the compositions for comparison described in the examples 5 and 6.

[0008] FIG. 4: pH values of the compositions described in the examples 1, 2, 3 and 4, and of the compositions for comparison described in the examples 5 and 6 before and after the test of the release of lactic acid.

[0009] FIG. 5: comparison among the curves of the release of lactic acid of the compositions described in the examples 1, 2, 3 and 4 and the curve of the release of lactic acid of the commercial composition LACTAL®.

[0010] FIG. 6: graphic representation of the muco-adhesive capacities, expressed in milliNewton (mN) as the detaching force of the compositions described in the examples 1, 2, 3 and 4 the commercial compositions for comparison LACTAL® and REPLENS® from vaginal mucosa obtained from a pig.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0011] The object of the present invention is therefore a pharmaceutical composition for vaginal administration comprising a gel of chitosan and lactic acid.

[0012] In particular the weight ratio chitosan: lactic acid is between 1:1 and 2:1, and is preferably 1.8:1.

[0013] Said gel presents an improved muco-adhesive property, and the capacity of controlled release of lactic acid.

[0014] In particular the gel has a pH between 3 and 5, preferably between 3.5 and 4.5.

[0015] The gel, characterising the composition to which the present invention refers, has a chitosan concentration of between 1.5% and 5% of the weight, more preferably between 2% and 4% of the weight. The chitosan concentration of 3% by weight is the one most preferred.

[0016] The chitosan used in the preparation of the present compositions has a viscosity, measured for a solution of 1% by weight of chitosan in 1% acetic acid, comprised between 0.200 and 0.800 Pa.s at 37° C. and 20 s⁻¹. Preferably the viscosity of the chitosan is between 0.250 and 0.500 Pa.s at 37° C. and 20 s⁻¹; the viscosity of 0.300 Pa.s is particularly preferred.

[0017] In the present invention, the term "chitosan" is not limited to the product obtained by deacetylation of chitin, but encompasses any chitosan derivatives modified in order to improve their biocompatibility, biodegradability, or solu-

bility; such derivatives are known in the art, and are e.g. partially hydrolysed chitosans, partially reacylated chitosans, etc. Gels formed by mixing these derivatives with lactic acid are within the scope of the present invention.

[0018] The gel, which characterises the composition to which the present invention refers, has a concentration of lactic acid between 1% and 5% by weight, more preferably between 1.5% and 3% by weight. The concentration of lactic acid of 1.65% by weight is the one preferred.

[0019] The gel, which characterises the composition to which the present invention refers, has a viscosity between 2.00 Pa.s at 37° C. (20 s⁻¹) and 20.00 Pa.s at 37° C. (20 s⁻¹), preferably between 3.00 Pa.s at 37° C. (20 s⁻¹) and 15.00 Pa.s at 37° C. (20 s⁻¹). The gel, which characterises the composition to which the present invention refers, may comprise excipients with a stabilising action, preserving agents, diluting agents well known in the field of pharmaceutical compositions for topical application.

[0020] The pharmaceutical compositions according to the present invention comprise muco-adhesive gels formed by the combination, as basic components, of chitosan and lactic acid.

[0021] Chitosan (or poly 1-4 D-glucosamine) is a biodegradable and biocompatible polymer of natural origin, widely used in the pharmaceutical field as an excipient. It has basic characteristics, and is almost insoluble in water; due to its pH-dependent solubility it does not tend to gel in a neutral/alkaline watery environment.

[0022] Lactic acid (2-hydroxypropionic acid) is a colourless or pale yellow syrupy liquid, which may be mixed with water as defined in the Official Italian Pharmacopeia (ed. X).

[0023] In the compositions to which the present invention refers, the active principle (lactic acid) is combined, in gel form, with chitosan, which gives the characteristics that make it bioadhesive and the capacity to control the release of lactic acid, influencing the rate and duration of release.

[0024] In particular it has been observed that the combination of chitosan and lactic acid in the presence of water determines the formation of the corresponding lactate, which profoundly modifies the characteristics of the original basic polymer (chitosane). Chitosan lactate is a polymer which gels in contact with water, determining the formation of a viscous gel. This gel assumes characteristics which make it particularly suitable for transmucosal administration, since it assumes the capacity to control the release of the lactic acid that it contains, for periods of time and at a rate which depend on the intrinsic characteristics of the composition such as the molecular-weight (or viscosity) of chitosan, the lactic acid: polymer weight ratio, the percentage weights of the two essential components of the gel; i.e. lactic acid and chitosan; it also acquires improved bioadhesive properties, which make it particularly suitable (considering the biocompatibility and biodegradability of chitosan) for remaining in contact with the surface of a mucosa for prolonged periods of time, such as those of prolonged release.

[0025] Pharmaceutical compositions comprising a gel with a base of chitosan and lactic acid, according to the present invention, are suitable for administration at vaginal level, in combination with lactic acid, also of other active

principles, such as antimicrobial agents chosen from the group composed of antibacterial and/or antifungal agents.

[0026] The pharmaceutical compositions to which the present invention refers are obtained through processes of mixing and gelling that are well known in the field of production of drugs for topical application in the vaginal cavities.

[0027] The gel obtained in accordance with the present Invention can be administered as such or may be further formulated in other forms for vaginal administration, such as suppository or tablets. The techniques for preparing these delivery forms are known in the art. For example, in the case of suppositories, the gel of the invention can be dried by spray-drying, lyophilisation, etc, admixed with suitable excipients such as semisynthetic triglycerids, and cast into the suitable shape.

[0028] In the case of suppository and tablets, the muco-adhesive properties develop when the composition is hydrated by the physiological vaginal fluids.

[0029] Below are given some examples of the present invention for illustrative purposes, without limitation.

EXAMPLE 1

Composition LL 165%

[0030] 1.65 g of lactic acid and 3 g of chitosan with viscosity 0.302 Pa.s at 37° C. and 20 s⁻¹, measured for a solution with 1% by weight of chitosan in 1% acetic acid, are mixed together and brought to 100 g with water.

[0031] A gel is obtained having pH 4.3 and viscosity 4.11 Pa.s at 37° C. (20 s⁻¹).

EXAMPLE 2

Composition LL 3%

[0032] 3 g of lactic acid and 3 g of chitosan with viscosity 0.302 Pa.s at 37° C. and 20 s⁻¹, measured for a solution with 1% by weight of chitosan in 1% acetic acid, are mixed together and brought to 100 g with water.

[0033] A gel is obtained having pH 3.5 and viscosity 4.53 Pa.s at 37° C. (20 s⁻¹).

EXAMPLE 3

Composition H 1.65%

[0034] 1.65 g of lactic acid and 3 g of chitosan with viscosity 0.770 Pa.s at 37° C. and 20 s⁻¹ measured for a solution with 1% by weight of chitosan in 1% acetic acid, are mixed together and brought to 100 g with water.

[0035] A gel is obtained having pH 4.3 and viscosity 14.08 Pa.s at 37° C. (20 s⁻¹).

EXAMPLE 4

Composition H 3%

[0036] 3 g of lactic acid and 3 g of chitosan with viscosity 0.770 Pa.s at 37° C. and 20 s⁻¹, measured for a solution with 1% by weight of chitosan in 1% acetic acid, are mixed together and brought to 100 g with water.

[0037] A gel is obtained having pH 3.5 and viscosity 12.17 Pa.s at 37° C. (20 s⁻¹).

EXAMPLE 5

For Comparison

Composition HPMC 1.65%

[0038] 3 g of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC: Methocel K4M) and 1.65 g of lactic acid are mixed together and brought to 100 g with water.

[0039] A gel is obtained having pH 2.4 and viscosity 5.16 Pa.s at 37° C. at 20 s⁻¹.

EXAMPLE 6

For Comparison

Composition HPMC 3%

[0040] 3 g of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC: Methocel K4M) and 3 g of lactic acid are mixed together and brought to 100 g with water.

[0041] A gel is obtained having pH 2.3 and viscosity 5.15 Pa.s at 37° C. at 20 s⁻¹.

EXAMPLE 7

Measuring the Rate of Release of Lactic Acid and the Variation of the pH Values

[0042] Similar quantities (about 8 g) of the compositions described in the examples from 1 to 6 were placed in cylindrical containers having a surface of 11.6 cm² and immersed in beakers containing 50 ml of phosphate buffer 0.05 M, pH 6.8. The beakers were incubated at 37° C. in a tipping bath at minimum speed. At defined intervals of time, 500 μ l were taken for the dosing of lactic acid. At the same time the pH of the buffer was measured.

[0043] The concentration of lactic acid in the release medium was determined by means of HPLC.

[0044] FIG. 1 shows the curves of the release of lactic acid of the compositions according to the present invention, containing 1.65% by weight of lactic acid (examples 1 and 3) and of the composition for comparison (example 5) containing hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and 1.65% by weight of lactic acid.

[0045] FIG. 2 shows the curves of the release of lactic acid (mg/h) of the compositions according to the present invention containing 3% by weight of lactic acid (examples 2 and 4) and of the composition for comparison (example 6) containing hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and 3% by weight of lactic acid.

[0046] The results show that the presence of chitosan allows a better control of the release of lactic acid with respect to the compositions for comparison containing hydroxypropylmethylcellulose.

[0047] The effect of the present compositions on the pH of the release environment is so consistent with the profiles of release of lactic acid: the compositions with a base of HPMC lead to a more marked decrease of the pH with respect to those with a base of chitosan, which indicates a too sudden

release. The compositions described in the examples from 1 to 4 with a base of chitosan, in which the release of lactic acid involves a smaller lowering of the pH of the buffer used as a release medium, are advantageous for avoiding undesired contraceptive effects (see FIG. 3).

[0048] FIG. 4 shows the pH values, of the compositions described in the examples from 1 to 4 and of the compositions for comparison in examples 5 and 6 before and after the test of the release of lactic acid. The compositions in examples 1-4 with a base of chitosan all fall within the range of physiological values for the vaginal environment (3.5-5.0)

EXAMPLE 8

Comparison of the Profiles of the Release of Lactic Acid in Commercial Compositions

[0049] The comparison of the profiles of the release of lactic acid among the compositions described in the examples from 1 to 4 and a commercial composition INTILAC® or LACTAL® containing lactic acid, with a base of HPMC was carried out in Franz cells, using acetate buffer pH 5.0 as a release medium. At set intervals of time, amounts of 500 μ l were, taken. The dosing of lactic acid was carried out with HPLC.

[0050] The results are shown in FIG. 5. The compositions described in the examples from 1 to 4 release the incorporated lactic acid in a way that is quantitatively comparable with the compared commercial composition. Said composition INTILAC® or LACTAL® marketed by Tremedica AB, Sweden, is a vaginal gel containing lactic acid but with a base of hydroxypropylcellulose and as excipients: water, propylene glycol, soda and glycogen. However, the compositions described in the examples from 1 to 4 present releases of lactic acid at more constant speeds, compatible with release prolonged over time.

EXAMPLE 9

Muco-Adhesive Capacities

[0051] The muco-adhesive capacity was assessed by measuring the detaching force between the compositions proposed and isolated pig vaginal mucosa.

[0052] The muco-adhesive effect is greater, the greater the detaching force. The detaching force is measured by placing in contact for 3 minutes a section of vaginal mucosa obtained from a pig and 100 mg of composition (gel) supported on a disc of filter paper which in turn is glued onto a cylindrical probe. After 3 minutes, the probe is moved away from the mucosa at a constant speed by an instrument which is able to measure the force necessary (in mN) to detach the gel from the mucosa.

[0053] For comparison the commercial compositions INTILAC® or LACTAL® were assessed in the same way, and also a muco-adhesive gel (not containing lactic acid, based on polyacrylic acid) intended for the hydration of the vaginal environment, REPLENS®.

[0054] The results are shown in FIG. 6. In all cases the compositions proposed with a base of chitosan and lactic acid show muco-adhesive capacities greater than those of INTILAC® or LACTAL®, and some of them (ILL1.65%

and LL 3%) are comparable with those of REPLENS®. It may be noted that the muco-adhesive capacity decreases as the molecular weight of the chitosan increases.

1. Pharmaceutical composition for vaginal administration comprising a gel based on chitosan and lactic acid.

2. Pharmaceutical composition according to claim 1 in which the weight ratio chitosan: lactic acid is between 1:1 and 2:1.

3. Pharmaceutical composition according to claim 2 in which the weight ratio is 1.8:1.

4. Pharmaceutical composition according to claims 1-3 in which the gel has a pH between 3 and 5.

5. Pharmaceutical composition according to claim 4 in which the pH is between 3.5 and 4.5.

6. Pharmaceutical composition according to claims 1-5 in which the gel has a concentration of lactic acid between 1% and 5% by weight.

7. Pharmaceutical composition according to claim 6 in which the gel has a concentration of lactic acid between 1.5% and 3% by weight.

8. Pharmaceutical composition according to claim 7 in which the gel has a concentration of lactic acid of 1.65% by weight.

9. Composition according to claims 1-8 in which the chitosan has a viscosity, measured for a solution of 1% by weight of chitosan in 1% acetic acid, comprised between 0.200 and 0.800 Pa.s at 37° C. and 20 s⁻¹.

10. Pharmaceutical composition according to claim 9 in which the viscosity of the chitosan, is between 0.250 and 0.500 Pa.s at 37° C. and 20 s⁻¹.

11. Pharmaceutical composition according to claim 10 in which the viscosity of the chitosan measured for a solution of 1% by weight of chitosan in 1% acetic acid is 0.300 Pa.s at 37° C. and 20 s⁻¹.

12. Composition according to claims 1-11 in which the gel has a concentration of chitosan between 1.5% and 5% by weight.

13. Pharmaceutical composition according to claim 12 in which the gel has a concentration of chitosan between 2% and 4% by weight.

14. Pharmaceutical composition according to claim 13 in which the gel has a concentration of chitosan of 3% by weight.

15. Pharmaceutical composition according to claims 1-14 in which the gel has a viscosity between 2.00 Pa.s at 37° C. (20 s⁻¹) and 20.00 Pa.s at 37° C. (20 s⁻¹).

16. Pharmaceutical composition according to claim 15 in which the gel viscosity is between 3.00 Pa.s at 37° C. (20 s⁻¹) and 15.00 Pa.s at 37° C. (20 s⁻¹).

17. Pharmaceutical composition according to claims 1-16 in which the gel is combined with suitable excipients and/or pharmaceutically compatible diluting agents.

18. Pharmaceutical composition according to claims 1-17, wherein the gel is dried and further processed into a vaginal suppository or a vaginal tablet.

19. Pharmaceutical composition according to claims 1-18 for the prevention and treatment of vaginal infections.

20. Pharmaceutical composition according to claim 19 for the treatment of bacterial vaginosis and for the restoring (recolonising) of the physiological flora of lactobacilli.

21. Pharmaceutical composition according to claims 1-20 combined with antimicrobial agents chosen from the group composed of antibacterial and/or antifungal agents.

22. Use of a gel based on chitosan and lactic acid in the preparation of a pharmaceutical composition for the prevention and treatment of vaginal infections.

23. Use according to claim 22 for the treatment of bacterial vaginosis and for the restoring (recolonising) of the physiological flora of lactobacilli.

* * * * *