

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-098747-00003-0000

Fecha: 2011-09-16 12:07:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 21

①

OPOSICIÓN A:

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

②

Numero del expediente: 10-098747

Solicitante: CIPLA LIMITED

SOLICITUD
PUBLICADA

Apoderado: LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ

Título de la nueva creación o denominación del signo: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNA FORMA DE DOSIS UNITARIA SÓLIDA DE UNO O MÁS INGREDIENTES ACTIVOS Y UN POLÍMERO INSOLUBLE EN AGUA Y/O UN POLÍMERO SOLUBLE EN AGUA"

Gaceta:

629

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

Numero 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

Numero 51.975.664 Tp 83823

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art. 14, 16, 18, 28 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.

170091209

Fecha

16/09/2011

⑥ ANEXOS

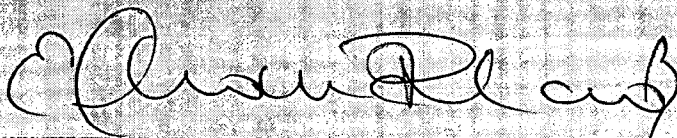
- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE:

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA:



C.C. 51.975.664

TP. 83823



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señor Director,

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 10 098747 ✓
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMPOSICIÓN FARMACEÚTICA QUE COMPRENDE
UNA FORMA DE DOSIS UNITARIA SÓLIDA DE UNO O
MÁS INGREDIENTES ACTIVOS Y UN POLÍMERO
INSOLUBLE EN AGUA Y/O UN POLÍMERO SOLUBLE
EN AGUA"
Solicitante : CIPLA LIMITED.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 629 del 20 de junio 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 COMPRENDE UNA FORMA DE DOSIS UNITARIA SÓLIDA DE UNO O MÁS INGREDIENTES ACTIVOS Y UN POLÍMERO INSOLUBLE EN AGUA Y/O UN POLÍMERO SOLUBLE EN AGUA", cuyos titulares son CIPLA LIMITED, 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 COMBINACIONES DE ACTIVOS CON POLIMEROS. 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 11 de agosto de 2010 reivindicando prioridad bajo la solicitud IN2008MU00089 del 2008-01-11; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 629 del 20 de junio de 2011, cuya publicación internacional corresponde a la WO 2009087410 del 2009-07-16.

2.2. La solicitud colombiana 10 098747 objeto de la presente oposición se refiere a una composición farmacéutica la cual comprende una forma sólida de dosis unitaria la cual comprende: uno o más de los ingredientes activos farmacéuticamente seleccionados de valaciclovir, olanzapina, voriconazol, topotecan, artesunato, amodiaquina, gugulosterona, ramipril, telmisartan, tibolona, atorvastatin, simvastatina, amlodipina, ezetimiba, fenofibrato, tacrolimus, valganciclovir, valsartan, clopidrogel, estradiol, trenbolona, efavirenz, metformina, pseudoefedrina, verapamil, felodipina, ácido valproico/valproato de sodio, mesalamina, hidroclorotiazida, levosulpirida, nelfinavir, cefixima y cefpodoxima proxetil en combinación con un polímero insoluble en agua y/o un polímero soluble en agua y describe también los métodos para hacer la composición farmacéutica.

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: US 6787157 publicada el 07 de septiembre de 2004.

2.4. Ahora bien, el documento D1, revela formulaciones solidas o semisólidas que contienen por lo menos dos fases de ingrediente activo en las que hay una incorporación de múltiples partículas de una de las dos fases en una matriz de la otra fase, y por lo menos una de las fases contiene al menos un ingrediente activo, que puede obtenerse mediante la introducción de partículas de una fase a la otra fase en estado plástico, y dar forma al material, mientras que todavía plástico. Finalmente dicho documento D1 describe los polímeros tanto solubles como insolubles que pueden ser utilizados para preparación de las fases.

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 10 098747 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con el más importante de los tres requisitos necesarios para su protección, “La Novedad”.

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

2.6.1. **CARENCIA 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, 11 de enero de 2008 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una composición farmacéutica la cual



Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

comprende una forma sólida de dosis unitaria la cual comprende: uno o más ingredientes activos en combinación con un polímero insoluble en agua y/o un polímero soluble en agua; sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.7. 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 el más importante de los tres requisitos necesarios para su protección, “la Novedad”.

2.8. 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 COMPRENDE UNA FORMA DE DOSIS UNITARIA SÓLIDA DE UNO O MÁS INGREDIENTES ACTIVOS Y UN POLÍMERO INSOLUBLE EN AGUA Y/O UN POLÍMERO SOLUBLE EN AGUA”**, cuyos titulares son CIPLA LIMITED, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 629 del 20 de junio 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: US 6787157 publicada el 07 de septiembre 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 acredite al representante legal de PROCAPS S.A. /
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa. /
4. Copias de los documentos: /
 - o D1: US 6787157 publicada el 07 de septiembre de 2004. /



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

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 Director,

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

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0091259

Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2011 - 11:34:47

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 BOGOTÁ	062754387	382192473	27/07/2011	2.432.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098747 - -00003-0000

Fecha: 2011-09-16 12:07:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 21

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

Septiembre 16 de 2011 - 11:34:48



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. 10 098.747, titulada "**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNA FORMA DE DOSIS UNITARIA SÓLIDA DE UNO O MÁS INGREDIENTES ACTIVOS Y UN POLÍMERO INSOLUBLE EN AGUA Y/O UN POLÍMERO SOLUBLE EN AGUA**", cuyo titular es **CIPLA LIMITED**, publicada en la gaceta No. 629 del 20 de Junio 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 8 días del mes de Septiembre de 2011.

PROCAPS S.A.

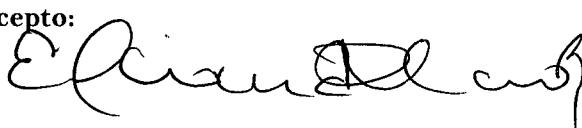

C.C. N° 16'251.923
NIT: 890.106.527-5
Representante Legal

APROBADO

- 8 SET. 2011

PROCAPS S.A.

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 TANAKA FSTERANA
identificado con: C.I.G. 21 922 24444
Y declaro que el contenido del anterior Documento es cierto
y suya la firma que lo refrenda.
Barranquilla: 12 SET. 2011

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

NOTARIA TERCERA DEL CIRCULO
DE BARRANQUILLA
ALFONSO MARTINEZ PACHE



***** Pag. 1

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

05*****

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:

Número	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

05*****

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

Dirección 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: Que la sociedad no se halla disuelta y su término de duración 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,

***** 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.

costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, 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.

COMERCIO
C E R T I F I C A D O
DE BARRANQUILLA

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
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

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 representa-

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



***** Pag. 3

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

05*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

cion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones 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, 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 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

***** 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.

o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, 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.

DE BARRANQUILLA
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, 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

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

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



***** Pag. 4

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

05*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

3. Minski Sharon

PA.*990,212,082,805

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

***** 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.

S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, 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 2ª 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. 7.463.982, 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 accion 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 autorizacion simple y escrita del Representante legal de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo

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



***** Pag. 5
 C A M A R A D E C O M E R C I O
 D E B A R R A N Q U I L L A
 05*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin -----
 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 HUERTADO 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 tramites 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,-----

***** 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.

Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que 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
COMERCIO
DE BARRANQUILLA

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 DORADO 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

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



***** Pag. 6

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

05*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

***** 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.

que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

Amoroso



(10) Patent No.: US 6,787,157 B1
(45) Date of Patent: Sep. 7, 2004

- ### 4 Claims, No Drawings

4,093,709	A	*	6/1978	Choi et al.
4,880,585	A	*	11/1989	Klimesch et al.
5,603,960	A	*	2/1997	O'Hagan et al.
5,741,521	A	*	4/1998	Knight et al.

MULTIPHASE ACTIVE INGREDIENT-CONTAINING FORMULATIONS

The present invention relates to solid, at least two-phase active ingredient-containing formulations in which there is multiparticulate incorporation of one of the two phases into a matrix of the other phase, and at least one of the phases contains at least one active ingredient, obtainable by introducing particles of one phase into the other phase in a plastic state, and shaping the material while still plastic. The invention furthermore relates to a process for producing such forms.

A problem which frequently occurs in pharmaceutical technology is to introduce mutually incompatible active ingredients into a drug form.

This is solved in the prior art by producing laminated or multilayered tablets. These tablet forms permit not only incompatible active ingredients to be separated but also the initial and maintenance doses to be separated in controlled release drug forms. These drug forms are normally obtained by conventional compressing. However, this requires specially designed tableting machines and at least two filing and compression stations (cf. "Pharmazeutische Technologie", Georg Thieme Verlag, 4th edition, 1993, pages 300 et seq.). This process is, however, elaborate and costly.

It is furthermore known to produce mixed granule tablets by compressing a mixture of differently pretreated granules. This entails, for example, processing untreated medicinal substances (initial dose) together with medicinal substances enveloped in fats or coated with lacquer (maintenance dose) (cf. R. Voigt, *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie*, 1987, page 225). This process is also relatively elaborate.

EP-A 580 860 discloses that it is possible to meter water or solvent in during the extrusion process. However, metering in of active ingredients is not described.

It is an object of the present invention to find a simple process for producing active ingredient-containing forms which permits the introduction of mutually incompatible active ingredients or active ingredients of different release into one drug form or the production of forms with multiphase release characteristics.

We have found that this object is achieved by the formulations defined at the outset.

It is preferred according to the invention to incorporate active ingredient-containing particles into a melt which may likewise contain active ingredient or else be free of active ingredient.

Possible particles according to the invention are granules, pellets or crystal particles, and crystal particles are preferably coated.

The particles can be obtained in a conventional way, for example by wet granulation of one or more active ingredients with conventional additives. If the active ingredient automatically results as granules in the preparation process, it can also be employed without further treatment with additives. Granules can also be obtained in a conventional way by melt extrusion of an active ingredient-containing polymer melt and subsequent shaping by hot or cold cut, prilling or drop-formation processes. Pellets can also be produced by conventional processes, for example by dry granulation. Coated or uncoated active ingredient crystals can also be obtained by processes known to the skilled worker. The particle size is not critical. For ease of handling of the particles it is advisable to use particles with a size of the order of from 0.01 to 3 mm, preferably 0.5 to 2 mm.

Particles for the purpose of this invention are also microtablets. Microtablets can likewise be produced in a conventional way.

As already mentioned, the particles can consist of pure active ingredient without containing other additives. If additive-containing particles are employed, the nature of the additives depends in particular on the release rate required for the particulate phase, ie. whether the particulate phase is to be rapid or slow release.

If coated active ingredient crystals are used, the coating may have purely stabilizing or else release-slowing properties. It is also possible to employ coatings which dissolve in particular pH ranges.

It is possible in this way to obtain combination drug forms in which the active ingredient(s) can be released from the particulate portions at various points in the digestive tract. Examples of possible coatings of this type are polyacrylates or methacrylic acid copolymers (Eudragit types).

The content of the aliquot added as particles can be from 0.01 to 90%, preferably 0.1 to 70%, particularly preferably 0.5 to 50%, of the total weight of the finished active ingredient-containing form.

In the formulation according to the invention there is multiparticulate incorporation of the particles in another phase. Thus the other phase forms the matrix for the particulate phase. The matrix phase may contain active ingredient or be free of active ingredient. An active ingredient-containing matrix phase is preferred.

It is possible in principle to employ all substances which can be melted or softened to constitute the matrix phase as long as they do not decompose under the processing conditions. The required thermoplasticity can also be brought out by adding suitable auxiliaries.

Examples of suitable constituents of the matrix are melt-processable polymeric binders. Suitable as such are uncrosslinked homo- or copolymers of N-vinylpyrrolidone with Fikentscher K values of from 12 to 120, preferably 20 to 100, with suitable comonomers preferably being vinyl esters such as vinyl propionate or vinyl butyrate or, in particular, vinyl acetate, or else N-vinylimidazole or N-vinylcaprolactam.

Further suitable binders are cellulose derivatives such as cellulose ethers, for example cellulose alkyl ethers such as methyl- or ethylcellulose or hydroxyalkylcelluloses such as hydroxypropylcellulose, also cellulose esters such as cellulose acetate, cellulose phthalate, cellulose acetate propionate, cellulose acetate phthalate or the like. Also suitable as binders are acrylate- or methacrylate-containing polymers, for example Eudragit types.

Also suitable according to the invention are matrix polymers which can be absorbed or degraded in the body. These include polylactic acid and copolymers thereof, poly(ortho)esters. Polyamides, polyphosphazenes or polyurethanes are also suitable.

Likewise suitable as matrix polymers are starch or dextrans.

Suitable matrixes according to the invention are also those composed of sugar alcohols such as erythritol, sorbitol, maltitol, mannitol, isomalt, mono- or disaccharides such as fructose or glucose.

Also suitable as matrix constituents are fatty acid glycerides and/or fatty acid polyethylene glycol esters. The latter can also be packed as semisolid extrudates with the incorporated particles into capsules. It is particularly advantageous that the softening point of these substances is relatively low and thus reliable metering in is ensured without the risk of melting the added particles. Such easily softening formulations are likewise suitable for producing suppositories and chewable compositions.

Suitable matrix polymers are also polyethylene glycols with molecular weights in the range from 1000 to 20,000.

It is furthermore possible to incorporate conventional physiologically tolerated ancillary substances into the matrix, for example bulking agents, lubricants, mold release agents, plasticizers, blowing agents, stabilizers, dyes, flavorings or flow regulators.

Examples of bulking agents are inorganic bulking agents such as the oxides of magnesium, aluminum, silicon, titanium etc. in a concentration of from 0.01 to 50, preferably from 0.20 to 20, % of the total weight of the drug form.

Examples of lubricants are stearates of aluminum, calcium and magnesium, and talc and silicones in a concentration of from 0.1 to 5, preferably from 0.1 to 3, % of the total weight of the form.

Examples of disintegration promoters which can be employed are sodium carboxymethyl starch and croscopolone. It is also possible to employ wetting agents such as sodium lauryl sulfate and sodium docusate. Salts such as Na_2CO_3 or NaHCO_3 can also be employed.

Examples of plasticizers comprise low molecular weight poly(alkylene oxides), such as poly(ethylene glycols), poly(propylene glycols), poly(ethylene/propylene glycols); organic plasticizers with a low molecular weight such as glycerol, pentaerythritol, glycerol monoacetate, diacetate or triacetate, propylene glycol, sodium diethyl sulfosuccinate and similar compounds added in concentrations of from 0.5 to 15, preferably from 0.5 to 5, % of the total weight of the drug form.

Different coloring of the various phases allows the forms to be made attractive with high recognizability. Examples of dyes are known azo dyes, organic and inorganic pigments, or coloring agents of natural origin. Inorganic pigments are preferred, in concentrations of from 0.001 to 10, preferably from 0.5 to 3, % of the total weight of the drug form.

Flavorings and aromas such as vanillin are preferably present in the carrier matrix.

It is also possible furthermore to add other additives which improve the flow properties of the mixture or act as mold release agents, eg. animal or vegetable fats, preferably in their hydrogenated form, especially those which are solid at room temperature. These fats preferably have a melting point of 50° C. or above. Triglycerides of C_{12} , C_{14} , C_{16} and C_{18} fatty acids are preferred. The same function can also be carried out by waxes such as carnauba wax. These additives can be added alone without addition of bulking agents or plasticizers. These fats and waxes can advantageously be admixed alone or together with mono- and/or diglycerides or phosphatides, especially lecithin. The mono- and diglycerides are preferably derived from the fat types described above, ie. C_{12} , C_{14} , C_{15} and C_{18} fatty acids. The total amount of fats, waxes, mono- and diglycerides and/or lecithins is 0.1–30, preferably 0.1–5, % of the total weight of the drug form.

Examples of flow regulators which can be used are aerosils or talc.

It is also possible furthermore to add stabilizers such as antioxidants, light stabilizers, hydroperoxide destroyers, radical scavengers and stabilizers against microbial attack.

Ancillary substances for the purpose of the invention also mean substances for producing a solid solution with the pharmaceutical active ingredient. Examples of these ancillary substances are pentaerythritol and pentaerythritol tetraacetate, polymers such as polyethylene oxides and polypropylene oxides and their block copolymers (poloxamers), phosphatides such as lecithin, homo- and copolymers of vinylpyrrolidone, surfactants such as polyoxyethylene 40 stearate, and citric and succinic acids, bile acids, sterols and others as indicated, for example, in J. L. Ford, *Pharm. Acta Helv.* 61, 69–88 (1986).

Bases or acids added to control the solubility of an active ingredient are also regarded as pharmaceutical ancillary substances (see, for example, K. Thoma et al., *Pharm. Ind.* 51, 98–101 (1989)).

Suitable active ingredients for the purpose of this invention are in principle all active ingredients which do not decompose under the processing conditions.

The process according to the invention is suitable, for example, for processing the following active ingredients:

10 acebutolol, acetylcysteine, acetylsalicylic acid, acyclovir, alprazolam, alfalcidol, allantoin, allopurinol, ambroxol, amikacin, amiloride, aminoacetic acid, amiodarone, amitriptyline, amlodipine, amoxicillin, ampicillin, ascorbic acid, aspartame, astemizole, atenolol, beclomethasone, benserazide, benzalkoniumhydrochloride, benzocaine, benzoic acid, betamethasone, bezafibrate, biotin, biperiden, bisoprolol, bromazepam, bromhexine, bromocriptine, budesonide, bufexamac, buflomedil, buspirone, caffeine, camphor, captopril, carbamazepine, 15 carbidopa, carboplatin, cefachlor, cefalexin, w cefadroxil, cefazolin, cefixime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime, selegiline, chloramphenicol, chlorhexidine, chlorpheniramine, chlortalidone, choline, cyclosporin, cilastatin, cimetidine, ciprofloxacin, cisapride, cisplatin, clarithromycin, clavulanic acid, clomipramine, clonazepam, clonidine, clotrimazole, codeine, cholestyramine, cromogly- 25 cic acid, cyanocobalamin, cyproterone, desogestrel, dexamethasone, dexpantenol, dextromethorphan, dextropropoxyphene, diazepam, diclofenac, digoxin, dihydrocodeine, dihydroergotamine, dihydroergotoxin, diltiazem, diphenhydramine, dipyrindamole, dipyrone, disopyramide, domperidone, dcpamine, doxycycline, enalapril, ephedrine, epinephrin, ergocalciferol, ergotamine, erythromycin, estradiol, ethinylestradiol, etoposide, Eucalyptus globulus, famotidine, felodipine, fenofibrate, fenoterol, fentanyl, flavin mononucleotide, fluconazole, flunarizine, fluorouracil, fluoxetine, flurbiprofen, furosemide, gallopamil, gemfibrozil, gentamicin, Gingko 35 biloba, glibenclamide, glipizide, clozapine, Glycyrrhiza glabra, griseofulvin, guaifenesin, haloperidol, heparin, hyaluronic acid, hydrochlorothiazide, hydrocodone, hydrocortisone, hydromorphone, ipratropium hydroxide, ibuprofen, imipenem, indomethacin, iohexol, iopamidol, isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, isotretinoin, 40 ketotifen, ketoconazole, ketoprofen, ketorolac, labetalol, lactulose, lecithin, levocarnitine, levodopa, levoglutamide, levonorgestrel, levothyroxine, lidocaine, lipase, imipramine, lisinopril, loperamide, lorazepam, lovastatin, medroxyprogesterone, meathol, methotrexate, methyl dopa, methylprednisolone, metoclopramide, metoprolol, miconazole, midazolam, minocycline, minoxidil, misoprostol, morphine, multivitamin mixtures or combina- 45 tions and mineral salts, n-methylephedrine, naftidrofuryl, naproxen, neomycin, nicardipine, nicergoline, nicotinamide, nicotine, nicotinic acid, nifedipine, nimodipine, nitrazepam, nitrendipine, nizatidine, norethisterone, norfloxacin, norgestrel, nortriptyline, nystatin, ofloxacin, omeprazole, ondansetron, pancreatin, panthenol, pantothenic acid, paracetamol, penicillin g, penicillin v, phenobarbital, pentoxifylline, phenoxymethylpenicillin, phenylephrine, phenylpropanolamine, phenytoin, piroxicam, polymyxin b, povidone-iodine, pravastatin, prazepam, prazosin, prednisolone, prednisone, propafenone, propranolol, proxiphylline, pseudoephedrine, pyridoxine, quinidine, 50 ramipril, ranitidine, reserpine, retinol, riboflavin, rifampicin, rutoside, saccharin, salbutamol, salcatonin, salicylic acid, simvastatin, somatropin, sotalol, spironolactone, sucralfate,

5

sulbactam, sulfamethoxazole, sulfasalazine, sulpiride, tamoxifen, tegafur, teprenone, terazosin, terbutaline, terfenadine, tetracycline, theophylline, thiamine, ticlopidine, timolol, tranexamic acid, tretinoin, triamcinolone acetonide, triamterene, trimethoprim, troxerutin, uracil, valproic acid, vancomycin, verapamil, vitamin e, folinic acid, zidovudine, zotepine.

Active ingredients for the purpose of the invention are also vitamins and minerals, and crop treatment agents and insecticides. The vitamins include vitamins of A group, of the B group, by which are meant, besides B₁, B₂, B₆ and B₁₂ and nicotinic acid and nicotinamide, also compounds with vitamin B properties such as adenine, choline, pantothenic acid, biotin, adenylic acid, folic acid, orotic acid, pangamic acid, carnitine, p-aminobenzoic acid, myo-inositol and lipoic acid, and vitamin C, vitamins of the D group, E group, F group, H group, I and J groups, K group and P group. Active ingredients for the purpose of the invention also include therapeutic peptides.

In a few cases there may be formation of solid solutions. The term "solid solution" is familiar to the skilled worker, for example from Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci. 60, 1281-1302 (1971). In solid solutions, the active ingredient is in the form of a molecular dispersion in the matrix.

The active ingredient content per dose unit and the concentration may be varied within wide limits depending on the activity and release rate. The only condition is that they are sufficient to achieve the required effect. Thus, the active ingredient concentration can be in the range from 0.1 to 90, preferably from 0.5 to 60, % by weight. These data likewise apply to the food supplement sector, such as vitamin products.

The formulations according to the invention can be produced as described below:

Firstly, the matrix components are converted into a plastic state. This may entail either a premix of all the components being plasticized, or first the polymeric binder being softened and then the other components, i.e. active ingredients and/or other ancillary substances, being added thereto. The plasticization is effected by input of energy. Depending on the composition of the matrix, the components soften in the range from 40 to 190° C., preferably 50 to 150° C. The suitable temperature range in each case depends on the glass transition temperature of the polymeric binders, the properties of the active ingredients which are added where appropriate, and any plasticizers which are added. This is preferably done in the absence of solvents such as water or organic solvents. However, it may also be advisable to add small amounts of water as plasticizer. The optimal temperature range can be established by a few simple tests. The mixture of matrix components should soften so that the corresponding plastic material has a specific viscosity of from 0.0007 to 10,000 Pa.s, preferably 0.001 to 3000 Pa.s (at 150° C.).

The softening process can take place in an extruder, a kneader or a mixing reactor, with the plastic material being homogenized by longitudinal and transverse mixing.

The plasticization preferably takes place in an extruder having one or more screws which may rotate in the same direction or opposite directions, especially in a twin screw extruder. The latter can be operated with or without kneading elements, but use of kneading elements is preferred because mixing is better.

The particulate phase is added during the plasticization process. On use of an extruder, this can take place in the hot zone (hot feed) or in the cold zone. The particles are preferably fed in continuously via weigh feeders.

6

The temperature at which addition of the particulate phase takes place depends on the nature of the active ingredients and the type of release profiles required. If, for example, pellets are added, it may be desirable for these to melt on the surface because this leads to an increase in the surface area, which facilitates onset of the diffusion process after administration. On the other hand, however, the temperature should be low enough for separate phases to be maintained. The required temperature can be established by a few simple tests.

After incorporation of the particulate phase into the matrix phase, the still plastic material is shaped to the required dosage forms.

If, for example, it is wished to incorporate the particulate phase into a crystalline sugar matrix, it is advisable for the plastic material to be cooled, before the shaping, with stirring to such an extent that it can still be shaped but extrusion does not result in a quenched, amorphous, glassy melt.

The still plastic material can be extruded through a die or breaker plate and then shaped in a conventional way to tablets, chewable tablets, pastilles, buccal tablets, sublingual tablets, chewing compositions such as chewing gum or suppositories, or be packed in capsules. Shaping preferably takes place by calendaring or by injection molding. Multilayer tablets can also be produced by the conventional coextrusion process. It is also possible to produce multilayer tablets by injection molding.

It is possible with the aid of the process according to the invention to produce in a simple manner dosage forms with very different release profiles.

The compositions have at least two phases, but may also contain several phases if different particulate phases are used.

It is thus possible, for example, to incorporate mutually incompatible active ingredients each as separate particulate phases. In this case, the surrounding matrix performs the function of an envelope and may be free of active ingredient.

In the case of active ingredients with very different physical properties, optimal particulate formulations of each can likewise be incorporated into one dosage form in a simple manner.

It is possible and particularly advantageous to produce dosage forms with stepped release profiles. Thus, for example, slow-release granules or pellets of an active ingredient can be incorporated into an instant release matrix, particularly beneficially into a solid solution, which likewise contains this active ingredient. It is possible in this way to achieve a rapid rise in level and a prolonged plateau-like release profile with one dosage form. Any desired sequence profiles can be adjusted by using granules of one and the same active ingredient but with different dissolving characteristics. It is also possible to adjust profiles with a delayed onset of release of active ingredient and repeat profiles.

Compared with conventional forms obtained by compression, the forms obtained from plasticized materials display better and, on production of solid forms, lower porosity and better mechanical stability.

EXAMPLES

General Method

The formulations according to the invention were produced in a twin screw extender (Werner & Pleiderer ZSK-40, Stuttgart). The extruder consisted of a total of five separate temperature-controllable sections. The last section immediately before the die was provided with a feed port which was open at the top and through which the material

7

was added to the plasticized melt. The melt was then extruded in the form of a ribbon through a 14 cm-wide slit die and passed immediately between two counter-rotating calender molding rolls. These molding rolls has on their surfaces depressions in the shape of half tablets, so that the ribbon of melt was shaped to a ribbon of tablets. The output of the extruder b was 20 kg/h. The screws rotated at from 80 to 130 revolutions per minute.

EXAMPLE 1

A mixture of 69% by weight of polyvinylpyrrolidone with a K value of 30, 30% by weight of ibuprofen and 1% by weight of highly disperse silica (Aerosil®200) was plasticized in the extruder at from 60 to 80° C. 6 kg/h of pure crystalline paracetamol were metered in through the feed port shortly before the die. The melt was transparent without added paracetamol, but became cloudy on addition of crystalline paracetamol, which did not dissolve therein. The melt was then shaped to oblong tablets with an average weight of 600 mg in the molding roll calender.

EXAMPLE 2

Oblong tablets were produced as in Example 1, but replacing pure crystalline paracetamol by crystalline paracetamol which had been film-coated with an isopropanolic solution of ethylcellulose.

EXAMPLE 3

A mixture of 25% by weight of ascorbic acid, 8% by weight of tocopherol acetate (TPSD 50 from BASF, 50% by weight formulation with a lactose/caseinate matrix), 30% by weight of hydroxypropylcellulose with an mw of 80,000 dalton (Klucel®EF from Aqualon), 14.4% by weight of

8

isomalt F (from Palatinit, Mannheim), 1% by weight of lecithin, 1% by weight of orange flavor and 0.6% by weight of aspartame was extruded at 100–120° C. 4 kg/h of beta-carotene pellets with particle sizes in the range from 100 to 900µ (Betavite® from BASF, starch-dusted, 10% by weight beta-carotene formulation with a gelatin/lactose matrix) were metered in through the feed port before the die. The extruded melt was shaped to-oblong tablets with an average weight of 1000 mg in the molding roll calender. The red beta-carotene pellets were visible as separate particles in the tablet.

What is claimed is:

1. A solid or pharmaceutical composition comprising at least two phases, wherein one phase forms a matrix which consists essentially of one or more components selected from the group consisting of homo- or copolymer of N-vinylpyrrolidone, cellulose ether, hydroxyalkylcellulose, celluloseester and an acrylate- or methacrylate containing polymer and which contains at least one pharmaceutically active ingredient in the form of a solid solution and at least one other phase containing at least one active ingredient is homogeneously incorporated in the form of particles into the matrix phase.
2. The composition as claimed in claim 1, wherein said particles are in the form of crystals, pellets, microtablets or granules.
3. The composition as claimed in claim 1, wherein a flavoring is present in the matrix phase.
4. The composition as claimed in claim 1, which is obtained by incorporating the particles of said other phase into the matrix phase during or after plasticization and shaping the material while still plastic.

* * * * *