



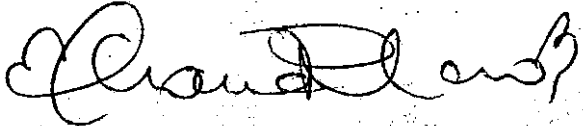
⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

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

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZFIRMA: 

C.C. 51'975.664

TP. 83823

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 107709

Bogotá D.C., Noviembre 02 de 2011 - 15:51:23

RECIBIDO DE : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. NI 860.000.760

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430324134	01/11/2011	3.040.000.00

*** 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. 10-159492- -00003-0000
Fecha: 2011-12-16 11:19:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 31

Señor Director,
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 10 159492
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"MATRIZ DE COMPRIMIDOS DE COMPRESION
DIRECTA Y RAPIDA DESINTEGRACION"
Solicitante : MERCK PATENT GMBH
Opositora : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 632 del 20 de septiembre 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 **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Bogotá, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "**MATRIZ DE COMPRIMIDOS DE COMPRESION DIRECTA Y RAPIDA DESINTEGRACION**", cuyo titular es **MERCK PATENT GMBH**, 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 MANITOL. 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 20 de diciembre de 2010, reivindicando prioridad bajo la solicitud EP20080011238 del 2008-06-20; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 632 del 20 de septiembre de 2011, cuya publicación internacional corresponde a la WO2009152922 del 2009-12-23.

2.2. La solicitud colombiana 10 159492 objeto de la presente oposición, se refiere a una co-mezcla para preparar comprimidos de rápida desintegración en un proceso de formación directa de comprimidos, compuesta de un manitol pulverizado, y una carboximetilcelulosa sódica, y caracterizada porque la co-mezcla presenta una superficie BET mayor que 1,5 m²/g. De manera particular la solicitud se refiere a una matriz, que puede ser moldeada por inyección directa, para la producción de tabletas, que se desintegran rápidamente en la presencia de humedad, principalmente en la boca.

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

- D1: WO2006097946 publicada el 21 de septiembre de 2006.

2.4. Ahora bien, el documento D1, revela composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo el topiramato, que son adecuados para la fabricación de las formulaciones de comprimidos por compresión directa. Las composiciones según la solicitud comprenden preferiblemente manitol granulado secado por aspersión y proporciona tabletas de friabilidad y dureza característica. Dicho documento D1 de forma particular en la descripción describe formulaciones directamente comprimibles que comprenden manitol pulverizado y celulosa reticulada en una relación de 30:70-70:30.

2.5. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de ALTURA INVENTIVA.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 10 159492 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.

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

2.7.1. 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, 20 de junio de 2008, a partir del documento D1, un experto en la materia puede llegar de manera evidente a una co-mezcla para preparar comprimidos de rápida desintegración en un proceso de formación directa de comprimidos, compuesta de un manitol pulverizado, y una carboximetilcelulosa sódica; sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8. 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.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada
“MATRIZ DE COMPRIMIDOS DE COMPRESION DIRECTA Y RAPIDA

DESINTEGRACION", cuyo titular es MERCK PATENT GMBH, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 632 del 20 de septiembre 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: WO2006097946 publicada el 21 de septiembre de 2006.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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

5. ANEXOS

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

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

- D1: WO2006097946 publicada el 21 de septiembre de 2006.



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 Superintendente,

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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

9

PODER ESPECIAL

Yo, **ORLANDO MUÑOZ MARTINEZ**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Bogotá (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Bogotá (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **10 159.492**, titulada **"MATRIZ DE COMPRIMIDOS DE COMPRESIÓN DIRECTA Y RÁPIDA DESINTEGRACIÓN"**, cuyo titular **MERCK PATENT GMBH** publicada en la gaceta No. 632 del 20 de septiembre de 2011.

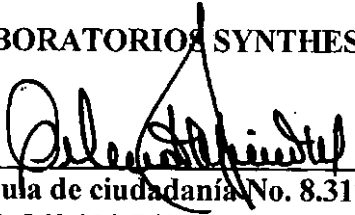
Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados.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

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

Dado y Firmado en Bogotá (Colombia) a los 07 días del mes de diciembre de 2011.

LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.




Cédula de ciudadanía No. 8.317.044 de Medellín
NIT: 860.000.760-1
Representante Legal



DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Comparación ante el Notario 18 del Circulo

de Bogotá

quien exhibió el D.C.

Expedido en

doctores que lo firma y rubrica que

aparecen en el presente documento

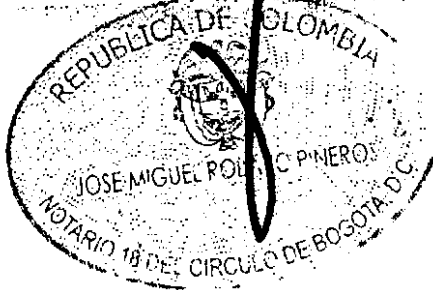
con suyas y que el contenido de

es cierto.

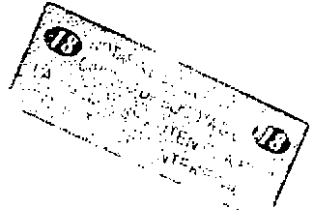
07 DIC 2011

[Handwritten signature]

EL NOTARIO



REPUBLICA DE COLOMBIA



INDICE DE ACTIVO



01



* 1 1 3 2 4 7 6 6 2 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE SALITRE

2 DE DICIEMBRE DE 2011 HORA 11:18:02

R033215772

PAGINA: 1 de 5

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

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

CERTIFICA:

NOMBRE : LABORATORIOS SYNTHESIS S A S

N.I.T. : 860000760-1

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

MATRICULA NO: 00008059 DEL 23 DE MARZO DE 1972

CERTIFICA:

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL DE NOTIFICACION JUDICIAL : synthe@synthesis.com.co

DIRECCION COMERCIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL COMERCIAL : synthe@synthesis.com.co

CERTIFICA:

CONSTITUCION: ESCRITURA PUBLICA NO.2078, NOTARIA 8 BOGOTA, DEL 27 DE JULIO DE 1.950, INSCRITA EL 10 DE AGOSTO DE 1.950, BAJO EL NO. 21.766 DEL LIBRO RESPECTIVO ACLARADA POR ESCRITURA NO. 3608 DEL 8 DE OCTUBRE DE 1.956 NOTARIA 8 DE BOGOTA INSCRITA EN ESTA - CAMARA DE COMERCIO EL 19 DE OCTUBRE DE 1.956 BAJO EL NO. 35.547 DEL LIBRO RESPECTIVO, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA: "LABORATORIOS BALBAG".

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3997 OTORGADA EN LA NOTARIA 8 DE BOGOTA EL 24 DE NOVIEMBRE DE 1.952, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 1 DE DICIEMBRE DE 1.952, BAJO EL NUMERO 26.158 DEL LIBRO RESPECTIVO, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: "LABORATORIOS --- BALBAG" POR EL DE "LABORATORIO SYNTHESIS" E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 6491 OTORGADA EN LA NOTARIA 1. - DE BOGOTA EL 24 DE DICIEMBRE DE 1.981, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 12 DE MARZO DE 1.982, BAJO EL NUMERO 113.297 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE "LABORATORIOS SYNTHESIS - BALAVOINE Y CIA. S.C.A" POR EL DE "LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA. Y CIA. S.C.A" E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 8580 OTORGADA EN LA NOTARIA 3 DE BOGOTA EL 4 DE DICIEMBRE DE 1.973, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 7 DE ENERO DE 1.974, BAJO EL NUMERO 14.478 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRASFORMO DE LIMITADA EN COMANDITA POR ACCIONES BAJO EL NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS BALAVOINE Y CIA. S.C.A.

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

REFORMAS:

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



01



* 1 1 3 2 4 7 6 6 3 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE SALITRE

2 DE DICIEMBRE DE 2011 HORA 11:18:02

R033215772

PAGINA: 2 de 5

* * * * *

1024

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

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0007110	1997/10/28	0001	BOGOTA D.C.	1997/11/06	00609204
0001896	1998/03/16	0001	BOGOTA D.C.	1998/04/01	00628368
0002924	1998/04/21	0001	BOGOTA D.C.	1998/05/18	00634309
0002377	2000/06/14	0001	BOGOTA D.C.	2000/06/20	00733626
0000SIN	2004/06/22	0000	BOGOTA D.C.	2004/06/28	00940785
117	2010/04/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/06/10	01390261
120	2010/08/18	0000	BOGOTA D.C.	2010/08/26	01409241
120	2010/08/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/09/13	01413659
120	2010/07/29	0000	BOGOTA D.C.	2010/11/19	01429837
139	2011/06/07	0000	BOGOTA D.C.	2011/06/20	01489422
146	2011/10/24	0000	BOGOTA D.C.	2011/11/30	01531828

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

~~EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS~~
GARANTÍAS DEL CASO, CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS; F) EFECTUAR CUALQUIER
CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO ACTIVO O PASIVO, TALES COMO CONSTITUIR
DEPÓSITOS, EFECTUAR PRESTAMOS. OTORGAR O RECIBIR DOCUMENTOS
NEGOCIABLES, GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR Y NEGOCIAR EN GENERAL
TÍTULOS VALORES RECIBIRLOS EN PAGO; G) CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL
TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O
ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA
EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEAN CONDUCENTES
AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES.

CERTIFICA:

CAPITAL:

**** CAPITAL AUTORIZADO ****

VALOR : \$22,000,000,000.00
NO. DE ACCIONES : 22,000,000.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

**** CAPITAL SUSCRITO ****

VALOR : \$20,362,200,000.00
NO. DE ACCIONES : 20,362,200.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

**** CAPITAL PAGADO ****

VALOR : \$20,362,200,000.00
NO. DE ACCIONES : 20,362,200.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: LA SOCIEDAD CONTARÁ CON UN GERENTE, QUIEN TENDRÁ
DOS SUPLENTE DENOMINADOS SUBGERENTES, QUIENES LO REEMPLAZARÁN EN LAS
FALTAS OCASIONALES, TEMPORALES O ABSOLUTAS DE AQUEL.

CERTIFICA:

**** NOMBRAMIENTOS ****

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

NOMBRE	IDENTIFICACION
GERENTE	
PALACIOS LUIS ALBERTO	C.E. 000000000319788

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

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUBGERENTE	
MUÑOZ MARTINEZ ORLANDO	C.C. 000000008317044

QUE POR ACTA NO. 139 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 7 DE JUNIO DE
2011, INSCRITA EL 20 DE JUNIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01489425 DEL
LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUBGERENTE	
PICART LAURENZ FRANCISCO JAVIER	C.E. 00000000E399661

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: EL GERENTE DE LA SOCIEDAD TIENE A
SU CARGO LA ADMINISTRACIÓN INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, ASÍ COMO LA
REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA MISMA Y EN TAL VIRTUD LE ESTÁN ASIGNADAS
LAS SIGUIENTES FUNCIONES Y ATRIBUCIONES: A) LLEVAR LA REPRESENTACIÓN
DE LA ENTIDAD, TANTO JUDICIAL COMO EXTRAJUDICIALMENTE. B) EJECUTAR LOS



01



* 1 1 3 2 4 7 6 6 4 *

12

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE SALITRE

2 DE DICIEMBRE DE 2011 HORA 11:18:02

R033215772

PAGINA: 3 de 5

* * * * *

ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. C) CONSTITUIR, PARA CASOS ESPECIALES, APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES. D) CELEBRAR LOS ACTOS, OPERACIONES Y CONTRATOS CONDUCTORES AL BUEN LOGRO DEL OBJETO DE LA SOCIEDAD. E) CUIDAR DE LA RECAUDACIÓN E INVERSIÓN DE LOS FONDOS DE LA SOCIEDAD. F) PRESENTAR A LA REUNIÓN ORDINARIA ANUAL DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EL INVENTARIO Y LOS ESTADOS FINANCIEROS DE PROPÓSITO GENERAL DE FIN DE EJERCICIO, JUNTO CON UN INFORME ESCRITO RELACIONADO CON LA SITUACIÓN Y LA MARCHA DE LA ENTIDAD. G) CREAR LOS EMPLEADOS NECESARIOS PARA LA DEBIDA MARCHA DE LA SOCIEDAD, SEÑALAR SUS FUNCIONES Y ASIGNACIONES Y HACER LOS NOMBRAMIENTOS CORRESPONDIENTES. H) CONVOCAR A LA ASAMBLEA GENERAL CUANDO PROCEDA HACERLO CONFORME A LA LEY O A ESTOS ESTATUTOS. I) PRESENTAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, CUANDO ASÍ LO SOLICITE, ESTADOS FINANCIEROS MENSUALES DE PRUEBA E INFORMES. J) EJERCER LAS FUNCIONES QUE LE DELEGUE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. K) CUMPLIR Y HACER QUE SE CUMPLAN EN OPORTUNIDAD Y DEBIDAMENTE TODAS LAS EXIGENCIAS DE LAS LEYES EN RELACIÓN CON EL FUNCIONAMIENTO Y LAS ACTIVIDADES DE LA INSTITUCIÓN. L) LAS DEMÁS QUE LE CORRESPONDAN CONFORME A LA LEY Y A ESTOS ESTATUTOS. EL GERENTE DE LA SOCIEDAD DEBERÁ CONTAR CON AUTORIZACIÓN PREVIA DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, CUANDO PRETENDA SUSCRIBIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD (I) ACTOS O CONTRATOS PARA ADQUIRIR, ENAJENAR, RECIBIR O DAR EN ARRENDAMIENTO O A CUALQUIER OTRO TÍTULO, TODA CLASE DE BIENES INMUEBLES DE LA SOCIEDAD O BIENES MUEBLES DIFERENTES A LOS PRODUCTOS COMERCIALIZADOS ORDINARIAMENTE POR LA SOCIEDAD, ASÍ COMO (II) ACTOS O CONTRATOS, INDEPENDIENTE DE SU OBJETO, QUE SUPERE EN CUANTÍA EL EQUIVALENTE A 300 SMLMV (TRESCIENTOS SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES).

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 3511 DE LA NOTARIA 18 DE BOGOTA D.C., DEL 8 DE SEPTIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 1 DE OCTUBRE DE 2010 BAJO EL NO. 00018604 DEL LIBRO V, COMPARECIO JOSE ANTONIO JAIME ESCOBAR IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.262.407 DE BOGOTA, EN SU CALIDAD DE GERENTE DE LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA., POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL A OLGA VICTORIA PRIETO ZAMORA, IDENTIFICADA CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 52.780.303 DE BOGOTA PARA QUE EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S., PROMUEVA Y DEFienda LOS INTERESES DE LA SOCIEDAD JUDICIAL Y EXTRAJUDICIALMENTE, EN TODA ESPECIE DE GESTIONES Y ACTUACIONES ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JURISDICCIONALES Y EN ESPECIAL PARA: A. DILIGENCIAR Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS NECESARIOS PARA EL REGISTRO DE INVERSIONES EXTRANJERAS ANTE LAS AUTORIDADES COLOMBIANAS. B. TRANSIGIR, DESISTIR Y APELAR A DECISIONES DE ÁRBITROS O DE AMIGABLES COMPONEDORES EN LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERÉS FRENTE A TERCEROS, A LOS ASOCIADOS MISMOS O A SUS ADMINISTRADORES. C.

~~ADELANTAR CUALQUIER TIPO DE TRÁMITE ANTE EL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE~~
MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES. D.
RECIBIR NOTIFICACIÓN DE TODAS LAS PROVIDENCIAS QUE SE EXPIDAN DENTRO
DE LOS DIFERENTES TRÁMITES E INTERPONER LOS RECURSOS PROPIOS DE LA VÍA
GUBERNATIVA. E. REPRESENTAR Y VIGILAR ANTE LOS FUNCIONARIOS, OFICINAS
Y DEPENDENCIAS DEL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS
INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES, TODAS LAS SOLICITUDES QUE
CONTENGAN TRÁMITES A NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. F.
SOLICITAR, OBTENER, REVISAR Y MODIFICAR REGISTROS SANITARIOS. G.
OBTENER ANTE LAS OFICINAS Y AUTORIDADES NACIONALES QUE CORRESPONDAN Y
EN ESPECIAL DE LA DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, REGISTROS DE MARCAS,
RENOVACIÓN DE REGISTROS MARCARIOS, ANOTACIÓN DE TRASPASOS Y CAMBIO DE
NOMBRE, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE DE OPOSICIONES, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE
DE RECURSOS POR LA VÍA GUBERNATIVA Y DEMÁS DILIGENCIAS RELACIONADAS, A
CUYO EFECTO LA FACULTA PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES, PARA ELEVAR
SOLICITUDES, FORMULAR DESCRIPCIONES, APELACIONES Y RECLAMOS, SOLICITAR
TESTIMONIO, RECIBIR, DESISTIR, SUSTITUIR, CANCELAR, TRANSIGIR,
RENUNCIAR, ACEPTAR NOTIFICACIONES Y NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES Y
EXTRAJUDICIALES. H. ADQUIRIR MARCAS, PATENTES, PROCEDIMIENTOS DE
FABRICACIÓN, EXPLOTADAS EN CUALQUIER FORMA, YA SEA UTILIZÁNDOLOS
DIRECTAMENTE O PERMITIENDO SU EXPLOTACIÓN POR OTRAS PERSONAS NATURALES
O JURÍDICAS CONTRA EL PAGO DE REGALÍAS O PARTICIPACIONES. I. CELEBRAR
Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS,
COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE
RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS
QUE SEAN CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES. J. RECIBIR
NOTIFICACIONES DE CUALESQUIERA TIPO DE ACTOS EMANADOS DE LAS
AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JUDICIALES. K. PRESENTAR RECURSOS POR LA
VÍA ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, RENUNCIAR A TÉRMINOS, DESISTIR,
CONCILIAR, TRANSIGIR Y MODIFICAR. L. ELEVAR PETICIONES Y SOLICITAR
INFORMACIÓN A LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JURISDICCIONALES. M.
PRESENTAR DEMANDAS ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES.
N. SUSTITUIR EL PRESENTE PODER Y REVOCAR TAL SUSTITUCIÓN DENTRO DE LA
REPÚBLICA DE COLOMBIA.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR CERTIFICACION DE REVISOR FISCAL DEL 4 DE OCTUBRE DE 2011,
INSCRITA EL 10 DE OCTUBRE DE 2011 BAJO EL NUMERO 01519171 DEL LIBRO
IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PRINCIPAL	

ARCILA SABOGAL DIANA YAMILE	C.C. 000000052828052
-----------------------------	----------------------

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

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL SUPLENTE	

PRADA SANCHEZ NUBIA MARCELA	C.C. 000001032358923
-----------------------------	----------------------

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

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PERSONA JURIDICA	

DELOITTE & TOUCHE LTDA	N.I.T. 000008600058134
------------------------	------------------------

CERTIFICA:



01



* 1 1 3 2 4 7 6 6 5 *

13

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE SALITRE

2 DE DICIEMBRE DE 2011 HORA 11:18:02

R033215772

PAGINA: 4 de 5

* * * * *

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REPRESENTANTE LEGAL DEL 28 DE JUNIO DE 2011, INSCRITO EL 1 DE JULIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01492789 DEL LIBRO IX, SE COMUNICO QUE SE HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL POR PARTE DE LA SOCIEDAD MATRIZ: LABORATORIOS SYNTHESIS S A S, RESPECTO DE LAS SIGUIENTES SOCIEDADES SUBORDINADAS:

- SOCIEDAD PARA LA ENSEÑANZA DE LA HOMEOPATIA CLINICA S A S QUIEN SE IDENTIFICARA CON LA SIGLA S E C H

DOMICILIO: BOGOTA D.C.

FECHA DE CONFIGURACION DE LA SITUACION DE CONTROL : 2011-05-31

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REPRESENTANTE LEGAL DEL 9 DE MARZO DE 2011, INSCRITO EL 18 DE MARZO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01462396 DEL LIBRO IX, COMUNICO LA SOCIEDAD MATRIZ:

- EUROPEAN CHEMICALS & CO

DOMICILIO: (FUERA DEL PAIS)

QUE SE HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL CON LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA.

CERTIFICA:

*** ACLARACIÓN SITUACIÓN DE CONTROL Y DE GRUPO EMPRESARIAL ***
SE ACLARA LA SITUACIÓN DE CONTROL Y GRUPO EMPRESARIAL INSCRITA CON EL NO. 01462396 DEL 9 DE MARZO DE 2011 DEL LIBRO IX EN EL SENTIDO DE INDICAR QUE SE CONFIGURÓ DESDE EL 19 DE NOVIEMBRE DE 2010.

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS:

NOMBRE : CARDIOPHARM

MATRICULA NO : 00537358 DE 3 DE MARZO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GENERICS

MATRICULA NO : 00664623 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : MASCOTT

MATRICULA NO : 00664622 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : ONCOPHARM

MATRICULA NO : 00625764 DE 13 DE DICIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GASTROPHARM

MATRICULA NO : 00621442 DE 2 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GYNECOPHARM

MATRICULA NO : 00621245 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : ENTEROPHARM

MATRICULA NO : 00621244 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : EQUIPHARMA

MATRICULA NO : 00556630 DE 21 DE JULIO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

CERTIFICA:

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

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

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

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

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,



01

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

* * * * *

VALOR : \$ 3,700

600

ANEXO

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 September 2006 (21.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/097946 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:
PCT/IS2006/000006

(22) International Filing Date: 17 March 2006 (17.03.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
7748 17 March 2005 (17.03.2005) IS

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

(71) Applicant (for all designated States except US): AC-TAVIS GROUP HF. [IS/IS]; Reykjavikurvegi 76, IS-220 Hafnarfjörður (IS).

Declaration under Rule 4.17:
— of inventorship (Rule 4.17(iv))

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): JOHANNSON, Fjalar [IS/IS]; Hvassaleiti 14, IS-103 Reykjavík (IS).

Published:
— with international search report

(74) Agent: A & P ARNASON; Bfstaleiti 5, IS-103 Reykjavík (IS).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM.

WO 2006/097946 A1

(54) Title: TOPIRAMATE TABLET FORMULATION

(57) Abstract: The invention provides pharmaceutical compositions comprising as active ingredient topiramate, which are suitable for manufacturing tablet formulations by direct compression. The compositions preferably comprise spray-dried granulated mannitol and provide tablets of desired friability and hardness.

Topiramate tablet formulation**FIELD OF INVENTION**

- 5 The present invention describes a formulation for solid tablet dosage forms containing topiramate and a process for producing said formulation. The dosage form is obtained by direct compression.

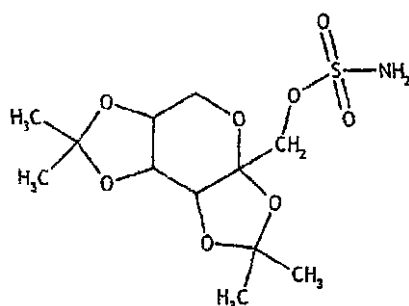
BACKGROUND

10

- The active drug topiramate is an anticonvulsant, intended for use as an antiepileptic drug. The exact mode of action of the drug is not known but it is shown to effectively calm neuronal activity and reduce epileptic seizures. It is considered a broad spectrum anti-epileptic drug (AED) because it works to prevent both partial onset and generalized seizures. The drug may also be useful for
- 15 treating conditions including seizures, mood disorders, post traumatic stress syndrome (PTSD), bipolar disorder, mania (all forms, such as acute mania, severe treatment-refractory mania, bipolar mania, etc.), depression, personality disorders, bipolar mood instability, schizophrenia, psychosis, bipolar spectrum disorders, rapid-cycling bipolar disorders, etc. Topiramate is also useful for treating patients with mood disorders that have not been adequately controlled by other
- 20 medications, such as lamotrigine and gabapentin, and for treating patients with bipolar mood disorders that have not responded to lithium and/or other mood-stabilizers.

- Topiramate is the nonproprietary name for the compound 2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethylidene)- β -D-fructopyranose sulfamate, having the molecular formula $C_{12}H_{21}NO_8S$ and the structural formula shown as Formula (I).

25



35

(I)

- Topiramate is a white crystalline powder soluble in alkaline solutions as well as in acetone, dimethylsulfoxide and ethanol, while the solubility in water is 9.8 mg/mL. Tablets containing topiramate are marketed under the trademark Topamax® by Ortho-McNeil Pharmaceuticals.
- 40 Topiramate may be produced according to the processes disclosed in US Patents No. 4,513,006 and 5,387,700. The compound has a very bitter taste and is sensitive to humidity, which causes degradation of the active compound. Degradation of topiramate can be readily detected by changes

in appearance (discoloration) and the formation of sulfate ions which can be readily detected, e.g. by HPLC.

To enhance the stability of topiramate tablets, the prior art has suggested the use of blister packaging (see, EP1284711). Commercially available topiramate tablets are frequently packaged in the particular blister packages described in EP1284711, which require careful drying of the tablets prior to packaging. WO 2004/054547 suggests making bi- or multiphasic tablets comprising in at least one of the phases a hygroscopic gum material, e.g. xanthan gum, and containing topiramate as the active ingredient in another phase than the gum material.

As is well known in the art the three general processes for making compressed tablets are wet granulation, direct compression, and dry granulation (slugging or roller compaction). The method of preparation and type of excipients are selected to allow rapid compression of the tablets, and to provide tablets with desired and necessary attributes with respect to appearance, hardness, disintegrating ability, and an acceptable dissolution profile. Choice of fillers and other excipients will depend on the chemical and physical properties of the active ingredient, required behavior of the mixture during processing, and the desired properties of the final tablets.

The dry granulation method may be used where one of the constituents, either the active ingredient or the diluent, has sufficient cohesive properties to be tableted. The method consists of blending, slugging the ingredients, dry screening, lubrication, and compression.

The wet granulation method is used to convert a powder mixture into granules with suitable flow and cohesive properties for tableting. The procedure consists of mixing the powders in a suitable blender followed by adding the granulating liquid under shear to the mixed powders to obtain a granulation. The damp mass is then screened through a suitable screen and dried by tray drying or fluidized bed drying. Alternatively, the wet mass may be dried and passed through a mill. The overall process includes: weighing, dry powder blending, wet granulating, drying, milling, blending, lubrication and compression. In general, powders do not have sufficient adhesive or cohesive properties to form hard, strong granules. Therefore, a binder is usually required to bond the powder particles together. However, heat sensitive drugs can usually not be compounded using wet granulation. Unfortunately, when compounding tablets using wet granulation, the large number of processing steps and processing time inherently increases the overall manufacturing costs.

Compounding tablets using direct compression, is a relatively quick process where the powdered materials are compressed directly without changing the physical and chemical properties of the drug. The active ingredient(s), excipients which can include auxiliary substances, such as a glidant and lubricant, are blended in a suitable blender before being compressed into tablets. This type of mixing was believed to be essential in order to prepare "pharmaceutically acceptable" dosage forms. For example, Remington's Pharmaceutical Sciences (RPS), pp 1203-1932 17th Ed. (1985), cautions pharmaceutical scientists that the manner in which a lubricant is added to a formulation must be carefully controlled. Accordingly, lubricants are usually added to a granulation by gentle mixing. RPS warns that prolonged blending of a lubricant with a granulation mix can materially

affect hardness and disintegration time for the resulting tablets. Furthermore, Ansel et al. (1995) Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th Ed. p. 199, indicate that excessive blending of lubricants with the granulate ingredients cause water proofing of the granule and reduces tablet hardness or strength of the compressed tablet.

5

The advantages of direct compression, are that few manufacturing steps are involved, (i.e. the overall process involves weighing of powders, blending and compression), and the elimination of heat and moisture.

10

Pharmaceutical manufacturers generally prefer direct compression techniques over wet or dry granulation methods because of quick processing time and low manufacturing cost. However, direct compression is usually limited to those situations where the drug or active ingredient has a crystalline structure and physical characteristics required to form pharmaceutically acceptable tablets. One or more excipients are combined with the active ingredient before the direct

15

compression method can be used, since few if any active ingredients harbor all the collective properties required for a finished pharmaceutical dosage form. Unfortunately, with each added excipient to the formulation, the tablet size of the final product increases, and consequently manufacturers are often limited to using the direct compression method in formulations designed for low dosage forms.

20

A high strength dosage form, can only be compounded if the active ingredient harbors physical characteristics (e.g. cohesiveness), which negates the need of harboring some other excipients. Consequently, tablet homogeneity can be a problem for certain ingredients owing to segregation, and there is little possibility for prior wetting of a hydrophobic compound and subsequent

25

dissolution enhancement, which is an effect obtained in wet granulation. For these reasons, direct compression is typically not a suitable formulation method for hydrophobic compounds that make up a substantial component (more than 10% wt, such as in particular 25 wt% or more) of the total formulation.

30

Stable economical topiramate tablets formulations obtainable by direct compression having a long shelf life and not requiring extensive pre-drying or specialized packaging would be much appreciated in the field.

35

SUMMARY OF INVENTION

40

The present inventor has surprisingly found that a topiramate formulation as disclosed herein, can be compounded into tablets by direct compression, with good friability and homogeneity. The tablet formulation of the invention comprises in the range of about 5-35 wt% topiramate and in useful embodiments a large relative amount of topiramate, such as in the range of 15-35 wt%, e.g. about 15 wt% or 20 wt%. The formulation further comprises in the range of about 25-70 wt% spray-dried granulated mannitol and preferably a further excipient such as a diluent, a disintegrant and/or a lubricant.

DETAILED DESCRIPTION

Terms

Unless otherwise indicated, all numbers expressing quantities of ingredients, reaction conditions, and so forth used in the specification and claims are to be understood as being modified in all instances by the term "about". Accordingly, unless indicated to the contrary, the numerical parameters set forth in the following specification and attached claims are approximations that may vary depending upon the desired properties sought to be obtained by the present invention. Generally, if not indicated otherwise, each numerical parameter should be construed in light of the number of significant digits and ordinary rounding approaches.

Notwithstanding that the numerical ranges and parameters setting forth the broad scope of the invention are approximations, the numerical values set forth in the specific examples are reported as precisely as possible. Any numerical value, however, inherently contains certain errors necessarily resulting from the standard deviation found in their respective testing measurements. The following examples are intended to illustrate the invention without limiting the scope as a result.

As used in this invention, "topiramate" means the sulfamate-substituted monosaccharide shown above as Formula I. However, in the context herein pharmaceutically acceptable derivatives of topiramate are also encompassed by the term "topiramate".

The topiramate can be in a crystalline phase, an amorphous phase, a semi-crystalline phase, a semi-amorphous phase, or comprise any mixture thereof.

The tablets of the invention preferably have a friability which is less than 1%, when tested according to the outlines provided by the European Pharmacopoeia. The hardness of the tablets can range from 30 to 200 N for the dosage forms.

30
Pharmaceutical Excipients

Pharmaceutical compositions according to the invention may comprise one or more binding agents, filling agents, lubricating agents, suspending agents, sweeteners, flavoring agents, preservatives, buffers, wetting agents, disintegrants, effervescent agents, and other excipients. Such excipients are known in the art.

Examples of filling agents/diluents are microcrystalline cellulose such as Avicel® PH101, Avicel® PH102 and Emocel®90; lactose such as lactose monohydrate, lactose anhydrous, spray dried lactose, xylitol, Pharmatose® DCL21; dibasic calcium phosphate such as Emcompress®; mannitol; various starches; sorbitol; inositol; dextrose; sucrose; saccharides including glucose and/or mixtures of any of the foregoing. In some embodiments the formulation of the invention comprises in the range of about 10-35 wt% microcrystalline cellulose, such as in the range of about 10-25

wt%, or in the range of about 10-20 wt%, such as about 10 wt% or about 20 wt% microcrystalline cellulose, preferably of a type such as mentioned above.

- In the composition of the invention granulated spray-dried mannitol is used as diluent. Mannitol is non-hygroscopic as it picks up less than 1% moisture at relative humidity as high as 90%. The disadvantage of mannitol is that it has poor flow properties and requires usually higher lubricant and glidant values. Granulated mannitol however usually gives a better flow than normal mannitol. Granulated spray-dried mannitol sold as Pearlitol® SD 200 is particularly suitable for the direct compression formulation of the invention. The formulation of the invention comprises in the range of about 25-70 wt% granulated spray-dried mannitol, preferably in the range of about 35-65 wt%, such as in the range of 40-65 wt%, and more preferably in the range of about 44-65 wt%, such as in the range of about 44-55 wt%, e.g. about 44 wt% or about 50 wt% of granulated spray-dried mannitol.
- Pregelatinised starch (e.g. Starch 1500) is preferred as a diluent, used in combination with the granulated spray-dried mannitol. It is a free-flowing and a directly compressible cornstarch. Starch 1500 is self-lubricating and self-disintegrating when compressed alone, but when combined with as little as 5-10% of an ingredient that is not self-lubricating it requires an additional lubricant. It contains about 10% moisture and is susceptible to softening when combined with excessive amounts (greater than 0.5%) of magnesium stearate. If included in the formulations of the invention, pregelatinised starch may comprise in the range of 4-15 wt%, such as in the range of about 6-10 wt%, e.g. about 8, 9 or 10 wt% of the formulation.

- Other useful binders for the compositions of the invention are for example sucrose, glucose, cellulose derivatives, polyvinyl pyrrolidone (PVP), hydroxymethylcellulose, ethylcellulose, tragacanth, gelatin, sodium alginate, polymetacrylates, pregelatinized starch and hydroxypropylcellulose.

- The tablet formulations may also comprise a disintegrant which accelerates the release of the active compound, such as for example one or more of a substance from the group of starches, including modified starches, e.g. crosslinked, such as sodium-starch glycolates, croscarmellose sodium, polyvinyl pyrrolidones, including modified polyvinyl pyrrolidones, e.g. crosslinked, such as polyplasdone, crospovidone; celluloses, such as sodium and calcium carboxymethyl celluloses, modified celluloses, e.g. crosslinked; such as AcDiSol or any mixture of the above.. of these are preferred crosslinked Na carboxymethyl cellulose, e.g. AcDiSol, polyvinyl pyrrolidone, e.g. cross-linked, e.g. polyplasdone and crospovidone. Such disintegrant preferably comprises in the range of about 2-10 wt% of the formulation of the invention, more preferably in the range of about 2-5 wt%, such as about 2.5 wt% or about 3 wt%.

- Examples of useful lubricants are sodium stearate, waxes, calcium stearate, stearic acid, talc, magnesium stearate, hydrogenated vegetable oil, boric acid, sodium chlorate, carbowax 4000 and 6000, sodium oleate, sodium acetate, magnesium lauryl sulfate, sodium benzoate, DL-leucine, sodium benzoate and sodium lauryl sulfate.

The formulation also allows for the incorporation of glidants, for example but not limited to talc and cornstarch and Aerosil® (silica colloid anhydrous).

- 5 The tablet formulation of the invention may be wholly or partly covered by a coating layer, which may be a protective layer to prevent ingress of moisture or to prevent damage to the core of the tablet. By way of example, the following useful coating substances may be mentioned: methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, PVP (Povidone), ethylcellulose (Ethocel 10 CPS), EUDRAGIT E 30D, EUDRAGIT L 30D, PHARMACOAT 606 6CPS, OPADRY, COTERIC, cellulose acetate phthalate. Preferred coating materials comprise hydroxypropylmethylcellulose and polyethylene glycol, with titanium dioxide as an opacifying agent. Other film-coating substances and methods well known to those of skill in the art may as well be employed.

Direct compression process

- 15 In another aspect, the invention provides a process for producing a topiramate tablet formulation as is described herein above, by direct compression. The process generally comprises mixing to homogeneity in suitable ratios as mentioned above topiramate, spray-dried granulated mannitol and optionally further excipients such as a diluent, a disintegrant and/or a lubricant, to obtain a composition such as described herein above; said composition may be sieved once or more to remove agglomerates; and compressing in a tableting machine with a tableting punch of suitable size tablets with a desired dose of topiramate. In some embodiments the active ingredient, diluent(s) and optionally a disintegrant are mixed to homogeneity, after which a lubricant is preferably admixed to the mix, and preferably the mixture is sieved again prior to compression to obtain tablets.

- 25 The following examples illustrate the present invention, however, it is not intended that the examples define or limit the scope of the invention, and it is to be understood that various other embodiments and modifications of the present invention are apparent to a skilled person in the art, without departing from the scope and the spirit of the invention as described.

30

EXAMPLES

Example 1: Direct compression formulation for 25, 50, 100 and 200 mg dose tablets

35

	Materials	25 mg tablet	50 mg tablet	100 mg tablet	200 mg tablet
1	Topiramate	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg
2	Granulated spray-dried mannitol	38.1 mg	76.2 mg	152.4 mg	304.8 mg
3	Starch pregelatinised, Starch 1500	8.55 mg	17.1 mg	34.2 mg	68.4 mg
4	Microcrystalline cellulose	19 mg	38 mg	76 mg	152 mg
5	Croscarmellose sodium	2.85 mg	5.7 mg	11.4 mg	22.8 mg
6	Silica colloidal anhydrous	0.36 mg	0.72 mg	1.44 mg	2.88 mg
7	Magnesium stearate non bovine	1.14 mg	2.28 mg	4.56 mg	9.12 mg
	Total weight	95 mg	190 mg	380 mg	760 mg

Manufacturing process

Ingredients 1-6 were mixed and sieved. Ingredient 7 was sieved and mixed with the blend. Samples were taken to assess homogeneity.

5 The powder was compressed with suitable punches for the different tablets sizes (hardness was adjusted in order to obtain friability of < 1% after 400 rev.).

The uniformity of content for topiramate in the tablets was acceptable, less than 2.0% RSD, typically within the range of 1.0-1.5%.

10 For 25 mg tablets, the hardness was in the range of 30-60N, average about 45N; for 50 mg tablets hardness was in the range of 40-90N, average about 80N; for 100 mg tablets the hardness was in the range of 50-140N, average about 100N; for 200 mg tablets the hardness was in the range of 100-200N, average about 160N.

Tablets were spray-coated with a target weight increase of 4.0%, with Opadry® II (Colorcon, West Point, PA, USA), different colors for the different doses.

15 In Examples 2-10, the ingredients were mixed substantially as described in Example 1 and tablets are compressed by direct compression, and optionally coated as described above in Example 1. All compositions shown below can be compounded to any of the above tablet sizes.

20 Example 2: Alternative composition, shown for 25 mg tablets

	Materials	25 mg tablet
1	Topiramate	25 mg
2	Granulated spray-dried mannitol	64 mg
3	Microcrystalline cellulose	10 mg
4	Magnesium stearate non bovine	1 mg
	Total weight	100 mg

25 Example 3: Alternative composition, shown for 25 mg tablets

	Materials	25 mg tablet
1	Topiramate	25 mg
2	Granulated spray-dried mannitol	51 mg
3	Microcrystalline cellulose	20 mg
4	Croscarmellose sodium	3 mg
5	Magnesium stearate non bovine	1 mg
	Total weight	100 mg

Example 4: Alternative composition, shown for 100 mg tablets

	Materials	100 mg tablet
1	Topiramate	100 mg
2	Granulated spray-dried mannitol	202.8 mg
3	Microcrystalline cellulose	80 mg
4	Croscarmellose sodium	12 mg
5	Silica colloid anhydrous	1.2 mg
6	Magnesium stearate non bovine	4 mg
	Total weight	400 mg

5 Example 5: Alternative composition, shown for 25 mg tablets

	Materials	25 mg tablet
1	Topiramate	25 mg
2	Granulated spray-dried mannitol	51 mg
3	Microcrystalline cellulose	20 mg
4	Sodium starch glycolate	3 mg
5	Silica colloid anhydrous	0.3 mg
6	Magnesium stearate non bovine	1 mg
	Total weight	100.3 mg

10 Example 6: Alternative composition, shown for 25 mg tablets

	Materials	25 mg tablet
1	Topiramate	25 mg
2	Granulated spray-dried mannitol	48 mg
3	Microcrystalline cellulose	20 mg
4	Povidone	3 mg
5	Croscarmellose sodium	3 mg
6	Magnesium stearate non bovine	1 mg
	Total weight	100 mg

Example 7: Alternative composition, shown for 25 mg tablets

15

	Materials	25 mg tablet
1	Topiramate	25 mg
2	Granulated spray-dried mannitol	44.7 mg
3	Microcrystalline cellulose	25 mg
4	Croscarmellose sodium	3 mg
5	Silica colloidal anhydrous	0.3 mg
6	Magnesium stearate non bovine	2 mg
	Total weight	100 mg

Example 8: Alternative composition, shown for 25 mg tablets

	Materials	25 mg tablet
1	Topiramate	25 mg
2	Granulated spray-dried mannitol	44.2 mg
3	Microcrystalline cellulose	25 mg
4	Croscarmellose sodium	3 mg
5	Sodium Lauryl Sulfate	0.5 mg
6	Silica colloidal anhydrous	0.3 mg
7	Magnesium stearate non bovine	2 mg
	Total weight	100 mg

5 Example 9: Alternative composition, shown for 25 mg tablets

	Materials	25 mg tablet
1	Topiramate	25 mg
2	Granulated spray-dried mannitol	49.3 mg
3	Microcrystalline cellulose	9 mg
4	Starch pregelatinized, Starch 1500	13.5 mg
5	Croscarmellose sodium	1.8 mg
6	Silica colloidal anhydrous	0.3 mg
7	Magnesium stearate non bovine	1.1 mg
	Total weight	100 mg

Example 10: Alternative composition, shown for 25 mg tablets

10

	Materials	25 mg tablet
1	Topiramate	25 mg
2	Granulated spray-dried mannitol	32.38 mg
3	Starch pregelatinized, Starch 1500	9.50 mg
4	Microcrystalline cellulose	23.75 mg
5	Croscarmellose sodium	2.85 mg
6	Silica colloidal anhydrous	0.38 mg
7	Magnesium stearate non bovine	1.14 mg
	Total weight	95 mg

CLAIMS

1. A tablet formulation, produced by direct compression comprising:
 - in the range of about 5-35 wt% topiramate, and
 - in the range of about 25-70 wt% spray-dried granulated mannitol.
2. The tablet formulation of claim 1 comprising in the range of about 15-30 wt% topiramate.
3. The tablet formulation of claim 2 comprising in the range of about 20-30 wt% topiramate.
4. The tablet formulation of any of claims 1-3, each tablet comprising a topiramate dose selected from the group consisting of: about 25 mg, about 50 mg; about 100 mg; and about 200 mg.
5. The tablet formulation of any of claims 1-3, further comprising a disintegrant.
6. The tablet formulation of claim 5 comprising a disintegrant selected from a group consisting of cross-linked polyvinyl pyrrolidone, corn starch, modified starch, cross-linked sodium carboxymethylcellulose, sodium starch glycolate, and mixtures thereof.
7. The tablet formulation of claim 6 comprising cross-linked sodium carboxymethylcellulose as a disintegrant.
8. The tablet formulation of any of claims 1-7, further comprising a lubricant.
9. The tablet formulation of claim 8 comprising a lubricant selected from a group consisting of magnesium stearate, sodium stearate, stearic acid, calcium stearate, magnesium oleate, oleic acid, potassium oleate, sodium stearyl fumarate, magnesium palmitate, glyceryl dibehenate, and colloidal silicon dioxide and mixtures thereof.
10. The tablet formulation of any of claims 1-9 further comprising a filler selected from a group consisting of microcrystalline cellulose and pregelatinized starch.
11. The tablet formulation of claim 10 comprising in the range of about 10-35 wt% microcrystalline cellulose as a filler.
12. The tablet formulation of any of claims 1-11 comprising:
 - in the range of about 20-30 wt% topiramate,
 - in the range of about 35-65 wt% spray-dried granulated mannitol,
 - in the range of about 10-25 wt% microcrystalline cellulose, and
 - in the range of about 1-2 wt% magnesium stearate.
13. The tablet formulation of claim 12, further comprising in the range of about 0.2-0.5 wt% anhydrous colloidal silica.

14. The tablet formulation of claim 13 comprising:

- about 26 wt% topiramate,
- about 40 wt% spray-dried granulated mannitol,
- about 9 wt% pregelatinized starch,
- about 20 wt% microcrystalline cellulose,
- about 3 wt% croscarmellose sodium,
- about 0,4 wt% anhydrous colloidal silica, and
- about 1,4 wt% magnesium stearate.

15. The tablet formulation of claim 12 comprising:

- about 25 wt% topiramate,
- about 64 wt% spray-dried granulated mannitol,
- about 10 wt% microcrystalline cellulose, and
- about 1 wt% magnesium stearate.

16. The tablet formulation of claim 12 comprising:

- about 25 wt% topiramate,
- about 51 wt% spray-dried granulated mannitol,
- about 20 wt% microcrystalline cellulose,
- about 3 wt% croscarmellose sodium, and
- about 1 wt% magnesium stearate.

17. The tablet formulation of claim 15 or 16, further comprising about 0.3 wt% anhydrous colloidal silica.

18. A process for producing a topiramate tablet formulation, comprising the steps of mixing to homogeneity topiramate, granulated spray-dried mannitol, a disintegrant and a lubricant, and optionally one or more further excipients, wherein the topiramate comprises in the range of 5-35 wt% of the final composition, and said spray-dried mannitol comprises about 25-70 wt% of the final composition, optionally sieving the mix once or more to remove unwanted agglomerates, compressing the mix in a tablet punching machine with a tablet punch of suitable size to obtain compressed tablets of a size which will give tablets having a desired dose of topiramate.

19. The process of claim 18, wherein the topiramate comprises in the range of 15-30wt% of the final composition.

20. The process of claim 18, wherein the topiramate comprises in the range of 20-30wt% of the final composition.

21. The process of claim 18, wherein topiramate, spray-dried mannitol, said disintegrant and optionally said one or more further excipients are mixed to homogeneity, after which said lubricant is admixed to the mix.

22. The process of claim 18, wherein said disintegrant is selected from the group consisting of cross-linked polyvinyl pyrrolidone, corn starch, modified starch, cross-linked sodium carboxymethylcellulose, sodium starch glycolate, and mixtures thereof

5 23. The process of claim 18, wherein said disintegrant comprises cross-linked sodium carboxymethylcellulose

24. The process of any of claims 18-23, further comprising admixing in the range of about 10-25 wt% microcrystalline cellulose to the mixture.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IS2006/000006

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K31/35 A61K9/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3 145 146 A (LIEBERMAN HERBERT A ET AL) 18 August 1964 (1964-08-18) column 1, lines 11-32 column 2, lines 9-29, 52-72 column 6, lines 33-36; claims 1, 2, 8; examples XII-XXIII	1-24
Y	US 2002/071864 A1 (KIM HYUN-SOO ET AL) 13 June 2002 (2002-06-13) paragraphs [0012], [0016], [0018], [0019]; examples 1-13	1-24
A	WO 2004/054547 A (CILAG AG; EIVASKHANI, REZA; HUNZIKER, THOMAS; SPYCHER, RENE) 1 July 2004 (2004-07-01) the whole document	1-24
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 May 2006		Date of mailing of the international search report 08/06/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Toulacis, C

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IS2006/000006

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/010970 A (ALZA CORPORATION) 5 February 2004 (2004-02-05) the whole document	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IS2006/000006

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3145146	A	18-08-1964	GB 974917 A	11-11-1964
US 2002071864	A1	13-06-2002	NONE	
WO 2004054547	A	01-07-2004	AU 2003293924 A1	09-07-2004
			BR 0316853 A	18-10-2005
			CA 2503147 A1	01-07-2004
			CN 1726027 A	25-01-2006
			CN 1726011 A	25-01-2006
			JP 2006511543 T	06-04-2006
			MX PA05006203 A	19-08-2005
WO 2004010970	A	05-02-2004	AU 2003256848 A1	16-02-2004
			CA 2494233 A1	05-02-2004
			EP 1534238 A1	01-06-2005
			JP 2005536568 T	02-12-2005
			MX PA05001184 A	12-09-2005