



No. 11-050889- -00002-0000

Fecha: 2011-12-16 11:15:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 21

Tra. 11 PATENTEIVU

Act. 400 OPOSIOBSERVTER

Dep. 2020 DIR.NUEVASCO

Eve: 378 FASENACIONALI
R Folios: 21

Folios: 21

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

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

②

Número del expediente: 11-050889

Solicitante: **ALZA CORPORATION.**

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Apoderado: **DILIA MARIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN**

Título de la nueva creación o denominación del signo: **FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE ACETAMINOFENO/TRAMADOL**

Gaceta: 633

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. Dirección: Carrera 44 N° 20 C 73 Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA Lugar de Constitución: BOGOTA	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>860.000.760-1</u>
	Teléfono: 3692222 Fax: 3693542 E-mail:	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ Dirección: CARRERA 104 N°119-95 OF 104 Teléfono: 2131213 Fax: 6121979 E-mail: negocios@optimum-co.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>51.975.664</u> TP <u>83823</u>

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

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

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

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

⑤ Comprobante de pago No. _____

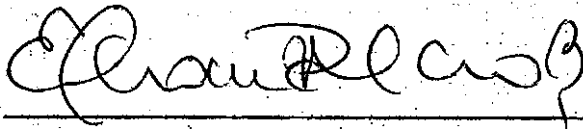
Fecha _____

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 BOHORQUEZ

FIRMA: 

C.C. 51'975.664

TP. 83823

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 107714

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

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

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-050889- -00002-0000

Fecha: 2011-12-16 11:15:37 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-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 2 de 2011 - 15:51:24

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

Referencia : Expediente N° 11 050889
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"FORMA DE DOSIFICACION ORAL DE LIBERACION
PROLONGADA DE ACETAMINOFENO/TRAMADOL."
Solicitante : ALZA CORPORATION
Opositora : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 633 del 20 de Octubre 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 "**FORMA DE DOSIFICACION ORAL DE LIBERACION PROLONGADA DE ACETAMINOFENO/TRAMADOL**", cuyo titular es **ALZA CORPORATION**, 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 **acetaminofén**. 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 26 de abril de 2011, reivindicando prioridad bajo la solicitud US20080108618 del 2008-10-27; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 633 del 20 de Octubre de 2011, cuya publicación internacional corresponde a la WO2010062524 del 2010-06-03.

2.2. La solicitud colombiana 11 050889 objeto de la presente oposición se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada de administración oral de acetaminofén y tramadol que incluye una composición de acetaminofén junto con un complejo de tramadol formado con un polímero aniónico; el complejo de tramadol proporciona la liberación sostenida de tramadol para un perfil de liberación sincronizado (coordinado) de acetaminofén y tramadol.

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: US2004131671 publicada el 08 de julio de 2004.

2.4. Así entonces, el documento D1, se refiere a una formulación de liberación sostenida como una unidad de dosis que contiene entre 100 mg y 1000 mg de acetaminofén y entre 15 mg y 150 mg de clorhidrato de tramadol, que se compone de 1) una porción de liberación inmediata que comprende de 25% -75% del

importe efectivo total de la droga en la forma de dosificación y 2) una porción de liberación sostenida que comprende a) 25% -75% del importe total efectivo de los medicamentos en la forma de dosificación; b) 6% -50% de la formulación total en polímeros gelificantes, y, opcionalmente, c) un recubrimiento entérico a un nivel de 5% a 40% del total de la formulación. La formulación disuelve el 25% -60% del total de medicamentos en la primera hora, el 50% -90% en las primeras cuatro horas y no menos del 80% en las primeras 12 horas, la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

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

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 11 050889 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.7.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”* A la fecha de prioridad, 27 de octubre de 2008 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una composición farmacéutica, que comprende acetaminofén y tramadol, que exhibe liberación sostenida coordinada tras la disolución resultando en liberación coordinada acumulada de tramadol y de acetaminofén en el tiempo, sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.7.2. **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, 27 de octubre

de 2008, a partir del documento D1, un experto en la materia puede llegar de manera evidente a una forma de dosificación de liberación prolongada de administración oral de acetaminofén y tramadol que incluye una composición de acetaminofén junto con un complejo de tramadol formado con un polímero aniónico, 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 dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada ***“FORMA DE DOSIFICACION ORAL DE LIBERACION PROLONGADA DE ACETAMINOFENO/TRAMADOL”***, cuyo titular es ALZA CORPORATION, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 633 del 20 de Octubre 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: US2004131671 publicada el 08 de julio de 2004.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.

4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.

4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

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

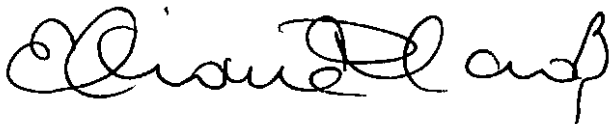
1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **LABORATORIOS
SYNTHESIS S.A.S.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

• D1: US2004131671 publicada el 08 de julio de 2004.

6. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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

10

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. **11 050.889**, titulada **"FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE ACETAMINOFENO/TRAMADOL"**, cuyo titular **ALZA CORPORATION** publicada en la gaceta No. 633 del 20 de octubre de 2011.

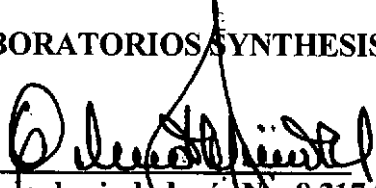
Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. 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-T

Representante Legal



DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Comparecencia ante el Notario 13 del Circuito
de Bogotá

Exposante: Orlando Montez MARTINEZ
8313044
Medellin

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

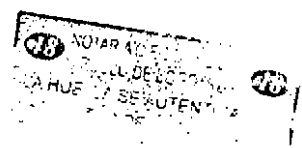
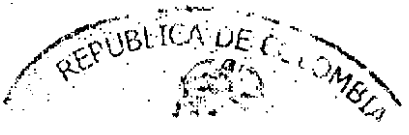
Exponente: _____

Exponente: _____

Exponente: _____

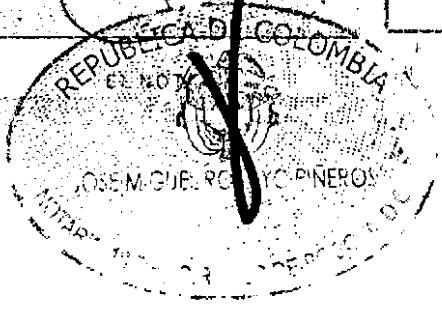
Exponente: _____

Exponente: _____



07 DIC 2011

[Handwritten signature]



[Handwritten signature]



01

PAGINA: 1 de 5

* * * * *

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



12

01

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

12 DE DICIEMBRE DE 2011 HORA 10:22:07

R033271429

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 ADELANTAR 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 CONDUCTENTES 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):

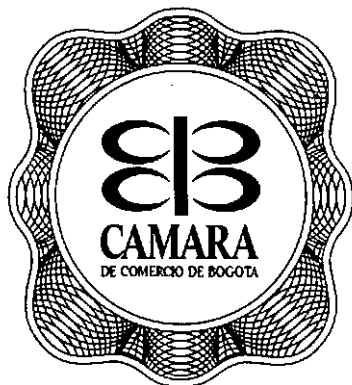
NOMBRE	IDENTIFICACION
SUBGERENTE	
MUÑOZ MARTINEZ ORLANDO	C.C. 000000008317044

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 4 8 8 5 9 6 *

13

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

12 DE DICIEMBRE DE 2011 HORA 10:22:07

R033271429

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 CONDUCENTES 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. I. ELEVAR PETICIONES Y SOLICITAR
INFORMACIÓN A LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JURISDICCIONALES. M.
PRESENTAR DEMANDAS ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES.
N. SUSTITUIR EL PRESENTE PODER Y REVOCAR TAL SUSTITUCIÓN DENTRO DE LA
REPÚBLICA DE COLOMBIA.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR 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

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

12 DE DICIEMBRE DE 2011 HORA 10:22:07

R033271429

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,



5

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

12 DE DICIEMBRE DE 2011 HORA 10:22:07

R033271429

PAGINA: 5 de 5

* * * * *

VALOR : \$ 3,700

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

ANEXO



US 20040131671A1

17

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2004/0131671 A1**

Zhang et al.

(43) **Pub. Date: Jul. 8, 2004**

(54) **SUSTAINED RELEASE FORMULATIONS
CONTAINING ACETAMINOPHEN AND
TRAMADOL**

Publication Classification

(51) **Int. Cl.⁷** **A61K 9/54**

(52) **U.S. Cl.** **424/458**

(76) **Inventors: Shuyi Zhang, Parsippany, NJ (US); Jin
Wang, Cedar Grove, NJ (US)**

(57) **ABSTRACT**

Correspondence Address
Shuyi Zhang
1 Doric Avenue
Parsippany, NJ 07054 (US)

A sustained release formulation as a unit dose contains 100 mg-1000 mg of Acetaminophen and 15 mg-150 mg of tramadol hydrochloride, which comprises of 1) an immediate release portion comprising of 25%-75% of the total effective amount of drug in the dosage form and 2) a sustained release portion comprising of a) 25%-75% of the total effective amount of drugs in the dosage form; b) 6%-50% of gelling polymers of the total formulation, and c) optionally an enteric coating at a level of 5%-40% of the total formulation. The set forth formulation dissolves 25%-60% of the total drug in the first hour, 50%-90% of the total drug in the first four hours and not less than 80% of the total drug in the first 12 hours using USP dissolution method II at 50 rpm.

(21) **Appl. No.: 10/664,451**

(22) **Filed: Sep. 20, 2003**

Related U.S. Application Data

(60) **Provisional application No. 60/412,499, filed on Sep.
21, 2002.**

SUSTAINED RELEASE FORMULATIONS CONTAINING ACETAMINOPHEN AND TRAMADOL

DESCRIPTION

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention is directed to a sustained release formulation of Acetaminophen and tramadol. Particularly, this invention is related to a formulation and dissolution specifications from a sustained release dosage form of acetaminophen tramadol in connection with an improved dose segment for a better patient compliance.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Acetaminophen with Codeine Phosphate (Tylenol® with Codeine) or Hydrocodone Bitartrate (Vicodin®) or Oxycodone (Tylox®) is commonly used analgesic drugs, indicated for the relief of moderate to moderately severe pain. Acetaminophen with Codeine or Hydrocodone combines the analgesic effects of a centrally acting analgesic, codeine or hydrocodone, with a peripherally analgesic, acetaminophen. Opioids have for many years been used as analgesics to treat severe pain. They, however, produce undesirable side effects and as a result cannot be given repeatedly or at high doses. The side effect problems are well documented in the literature (J. Jaffe and W. Martin in chapter 15, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", editors L. Goodman and A. Gilman, 5th Edition, 245, 1975), which discloses that morphine and its congeners, e.g., codeine, hydrocodone and oxycodone, are opioid agonist analgesics that exhibit side effects such as respiratory depression, constipation, tolerance and abuse liability.

[0003] As alternatives to using opioids, non-opioids such as acetaminophen (APAP) and aspirin are used as analgesics. APAP, like aspirin, is not subject to the tolerance, addiction and toxicity of the opioid analgesics. However, APAP and aspirin are only useful in relieving pain of moderate intensity, whereas the opioid analgesics are useful in relieving more intense pain; See Woodbury, D. and Fingl, E. in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 5th Ed.; Goodman, L. and Gilman, A., Chapter 15, pages 325 (1975).

[0004] To reduce the side effect problems of opioids, opioids have been combined with other drugs including non-opioid analgesic agents, which lowers the amount of opioid needed to produce an equivalent degree of analgesia. It has been claimed that some of these combination products also have the advantage of producing a synergistic analgesic effect. For example, A. Takemori, *Annals New York Acad. Sci.*, 281, 262 (1976) discloses that compositions including combinations of opioid analgesics with drugs other than analgesics exhibit a variety of effects, i.e., subadditive (inhibitory), additive or superadditive. R. Tiber et al., *J. Pharm. Expt. Thera.*, 169(1), 29 (1969) disclose that the combination of morphine and methadone, another opioid analgesic, exhibits an additive effect. U.S. Pat. No. 4,571, 400 discloses that the combination of dihydrocodeine, an opioid analgesic, and ibuprofen, a non-opioid analgesic, provides superadditive effects when the components are within certain ratios. A. Pircio et al., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 235, 116 (1978) report superadditive analgesia with a 1:125 mixture of butorphanol, another opioid analgesic, and

acetaminophen (APAP), a non-opioid analgesic, whereas a 1:10 mixture did not show any statistically significant super-additive analgesia.

[0005] An immediate-release tablet composition comprising a tramadol material and acetaminophen, and its use, was invented (U.S. Pat. No. 5,336,691). The usual adult dosage is one or two tablets (Ultracet™) every four to six hours. The compositions are pharmacologically useful in treating pain and tussive conditions. The compositions are also subject to less opioid side-effects such as abuse liability, tolerance, constipation and respiratory depression.

[0006] The benefits of sustained release dosage forms are well documented. To reduce the dose segment and increase the patient compliance is one of the purposes with sustained release formulations. It has been reported that sustained release oral solid dosage forms of opioid analgesics are provided as multiparticulate systems which are bioavailable and which provide effective blood levels of the opioid analgesic for at least about 24 hours (see U.S. Pat. No. 6,294,195). Sustained release tablets for acetaminophen may be prepared using coated acetaminophen particles and uncoated acetaminophen particles to compress them to tablets providing a combination of immediate release and sustained release dosage forms (see U.S. Pat. No. 6,126, 969). An acetaminophen-sustained release tablet or tablet layer is formed by making a wet granulation, using Povidone (PVP) in water or alcohol-water as the granulating fluid which is mixed with acetaminophen, hydroxyethyl cellulose, a wicking agent e.g. microcrystalline cellulose, then drying and milling the granulation and blending with dry powdered erosion promoter, e.g. pregelatinized starch, wicking agent, lubricant e.g. magnesium stearate and glidant e.g. silicon dioxide, and compressing the resultant granulation, which upon administration results in a slow release of the acetaminophen (see U.S. Pat. No. 4,820,522).

[0007] It has previously been known in the art that controlled release compositions of opioid analgesics such as morphine, hydromorphone or salts thereof could be prepared in a suitable matrix. For example, U.S. Pat. No. 4,990,341 (Goldie) describes hydromorphone compositions wherein the dissolution rate in vitro of the dosage form, when measured by the USP Paddle Method at 100 rpm in 900 ml aqueous buffer (pH between 1.6 and 7.2) at 37 degree. C., is between 12.5 and 42.5% (by wt) hydromorphone released after 1 hour, between 25 and 55% (by wt) released after 2 hours, between 45 and 75% (by wt) released after 4 hours and between 55 and 85% (by wt) released after 6 hours.

[0008] In the pharmaceutical market today, there are only sustained release dosage forms available for individual analgesic drugs, for example, oxycodone or acetaminophen.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0009] A novelty of the present invention is the provision of a sustained release formulation, which contains both analgesic drugs, acetaminophen and tramadol.

[0010] It is an object of the present invention to provide a method for substantially improving the efficiency and quality of pain management.

[0011] It is another object of the present invention to provide a dissolution specification from a sustained release

analgesic formulation containing acetaminophen and tramadol, which substantially improves the efficiency and quality of pain management.

[0012] It is another object of the present invention to provide a method and formulation(s), which substantially provide the clinical efficiency at least for 8 hours required to control pain in patients.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

[0013] The present invention contemplates sustained release formulation of acetaminophen combined with tramadol. The present invention provides a method for pain management with a sustained release formulation of acetaminophen combined with tramadol. The pain management requires immediate relief of pain and sustaining pain relief for a period time. This invention provides 25%-60% of the total drug released in the first hour in a gastric fluid, 50%-90% of the total drug released in the first four hours and not less than 80% of the total drug released in the first 12 hours in an intestinal fluid using USP dissolution method II at 50 rpm for sustaining the pain relief.

[0014] In a particularly preferred form of the invention, the formulation may be used to provide a depot drug form for controlled release of Acetaminophen and Tramadol containing pharmaceutical composition. However, the formulation is also useful in connection with a variety of other pharmaceutical or active compositions, including water soluble compositions, water sparingly soluble compositions and water insoluble compositions, and therefore the invention should not be considered as being limited by the exact composition and/or nature of the pharmaceutical or other active composition which is released under controlled conditions therefrom.

[0015] In a preferred form selected from tablets and capsules, the controlled release formulation of the invention comprises of 1) a portion of immediate release dosage containing 25%-70% of the total drugs of Acetaminophen and tramadol or salts thereof; 2) a portion of sustained release dosage containing i) 30%-75% of total drugs of Acetaminophen and tramadol or salts thereof; ii) gelling polymers as the drug release controlling agents, having a viscosity within the range of from about 60 to about 7,000, 300 centipoises, and preferably from about 100 to about 100,000 centipoises, in a 2% by weight water solution at 25°C., as measured by a Brookfield LV viscometer; and iii) optionally a enteric coating material selected from copolymers of acrylic and methacrylic acid, cellulose acetate phthalate, cellulose phthalate hydroxy propyl methyl ether, polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, cellulose acetate trimellitate, or a shellac.

[0016] The active drug contents of Acetaminophen and Tramadol or salts thereof in the overall tablet formulation may preferably range from about 40% to about 85% by weight. The total amount of the gelling polymers in the overall formulation may preferably range from about 6% to about 50% by weight. The total amount of the enteric polymer in the overall tablet formulation may preferably range from about 5% to about 40% by weight.

[0017] The dosage forms in this invention include tablets and capsules containing one form or combination of pellets, granules, powders and 2-12 of mini-tablets.

[0018] In the specific examples set forth below, three specific embodiments of the invention for releasing Acetaminophen and Tramadol are exemplified. These embodiments have been designated as Examples 1, 2, 3 and 4.

TABLE 1

Example 1.		
Ingredient	Immediate Release	Sustained Release
1 Acetaminophen	200.0 mg	300 mg
2 Tramadol Hydrochloride	20.0 mg	30.0 mg
3 Microcrystalline Cellulose	50.4 mg	8.8 mg
4 Povidone K-90	19.2 mg	17.6 mg
5 Starch	19.2 mg	—
6 Croscarmellose Sodium	4.8 mg	—
7 Sodium Alginate (Kelone LV)	—	35.2 mg
8 Hydroxypropyl Methylcellulose (Methocel K4M)	—	39.6 mg
9 Colloidal Silicon Dioxide	3.2 mg	4.4 mg
10 Magnesium Stearate	3.2 mg	4.4 mg
Total	320.0 mg	440.0 mg

[0019] For portion of immediate release, mix the suitable amounts of items 1 through 6 listed in above formulation in a mixer such as a high shear mixer granulator or planetary mixer to obtain homogeneity. The mix is then granulated in water or other suitable granulation fluids and dried in a dryer. The dried granular mass is then milled and then items 9 and 10 are added for blending. The lubricated granular mass is then compressed into mini-tablets using a tablet press for individual tablet weight of 160 mg. The foregoing steps are conventional steps used in the tablet forming industry.

[0020] For a portion of sustained release, mix the suitable amounts of items 1 through 3 and 7 and 8 listed in above formulation in a mixer such as a high shear mixer granulator or planetary mixer to obtain homogeneity. The mix is then granulated in water or other suitable granulation fluids and dried in a dryer. The dried granular mass is then milled and then items 9 and 10 are added for blending. The lubricated granular mass is then compressed into mini-tablets using a tablet press for individual tablet weight of 220 mg. The foregoing steps are conventional steps used in the tablet forming industry.

[0021] The mini-tablets are encapsulated in a capsule containing 2 immediate release mini-tablets and 2 sustained release mini-tablets.

TABLE 2

Example 2.		
Ingredient	Immediate Release	Sustained Release
1 Acetaminophen	250.0 mg	250.0 mg
2 Tramadol Hydrochloride	25.0 mg	25.0 mg
3 Microcrystalline Cellulose	36.4 mg	37.8 mg
4 Povidone K-90	18.0 mg	13.8 mg
5 Starch	18.0 mg	—
6 Croscarmellose Sodium	5.4 mg	—
7 Sodium Alginate (Kelone LV)	—	36.8 mg

TABLE 2-continued

Example 2		
Ingredient	Immediate Release	Sustained Release
8 Hydroxypropyl Methylcellulose (Methocel K4M)	—	41.4 mg
9 Colloidal Silicon Dioxide	3.6 mg	4.6 mg
10 Magnesium Stearate	3.6 mg	4.6 mg
11 Copolymer of Methacrylic Acid (Eudragit L30D)	—	30.0 mg
12 Talc	—	11.4 mg
13 Triethyl Citrate	—	4.6 mg
14 Purified Water	—	(80 mg)
Total	360.0 mg	450.0 mg

[0022] For portion of immediate release, mix the suitable amounts of items 1 through 6 listed in above formulation in a mixer such as a high shear mixer granulator or planetary mixer to obtain homogeneity. The mix is then granulated in water or other suitable granulation fluids and dried in a dryer. The dried granular mass is then milled and then items 9 and 10 are added for blending. The lubricated granular mass is then compressed into mini-tablets using a tablet press for individual tablet weight of 180 mg. The foregoing steps are conventional steps used in the tablet forming industry.

[0023] For a portion of sustained release, mix the suitable amounts of items 1 through 4, 7 and 3 listed in above formulation in a mixer such as a high shear mixer granulator or planetary mixer to obtain homogeneity. The mix is then granulated in water or other suitable granulation fluids and dried in a dryer. The dried granular mass is then milled and then items 9 and 10 are added for blending. The lubricated granular mass is then compressed into mini-tablets using a tablet press for individual tablet weight of 207 mg. The tablets are coated with items 11 through 14 to target a weight gain of 13 mg. The foregoing steps are conventional steps used in the tablet forming industry.

[0024] The mini-tablets are encapsulated in a capsule containing 2 immediate release mini-tablets and 2 sustained release mini-tablets.

TABLE 3

Examples 3 and 4		
Ingredient	Example 3	Example 4
1 Acetaminophen (Micronized)	325.0 mg	390.0 mg
2 Tramadol Hydrochloride	37.5 mg	45.0 mg
3 Microcrystalline Cellulose	22.5 mg	44.0 mg
4 Povidone K-30	20.0 mg	24.0 mg
5 Hydroxypropyl Methylcellulose (Methocel K100LV)	40.0 mg	40.0 mg
6 Hydroxypropyl Methylcellulose (Methocel K4M)	45.0 mg	45.0 mg
7 Colloidal Silicon Dioxide	5.0 mg	6.0 mg
8 Magnesium Stearate	5.0 mg	6.0 mg
9 Copolymer of Methacrylic Acid (Eudragit L30D)	32.5 mg	—
10 Talc	12.2 mg	—
11 Triethyl Citrate	5.3 mg	—
12 Purified Water	(81 mg)	—
13 Acetaminophen (Micronized)	325.0 mg	260 mg

TABLE 3-continued

Examples 3 and 4		
Ingredient	Example 3	Example 4
14 Tramadol Hydrochloride	37.5 mg	30.0 mg
15 Hydroxypropyl Methylcellulose (Methocel ES)	17.5 mg	10.0 mg
Total	930.0 mg	900.0 mg

[0025] For Example 3 mix the suitable amounts of items 1 through 6 listed in above formulation in a mixer such as a high shear mixer granulator or planetary mixer to obtain homogeneity. The mix is then granulated in water or other suitable granulation fluids and dried in a dryer. The dried granular mass is then milled and then items 7 and 8 are added for blending. The lubricated granular mass is then compressed into tablets using a tablet press for individual tablet weight of 500 mg. The tablets are coated with items 9 through 12 to target a weight gain of 50 mg. After completion of 10% of enteric coating, continue to coat active drug on to the tablets using suspension of items 13 through 15. The final product may be coated with a conventional film coating.

[0026] For Example 4 mix the suitable amounts of items 1 through 6 listed in above formulation in a mixer such as a high shear mixer granulator or planetary mixer to obtain homogeneity. The mix is then granulated in water or other suitable granulation fluids and dried in a dryer. The dried granular mass is then milled and then items 7 and 8 are added for blending. The lubricated granular mass is then compressed into tablets using a tablet press for individual tablet weight of 600 mg. The tablets are coated with items 13 through 15 in a suspension to form an immediate release drug layer. The final product may be coated with a conventional film coating.

[0027] The dissolution testing is performed using USP apparatus II (Paddle Method) at 50 rpm for the first hour in a simulated gastric fluid and for the second hour and after in a simulated intestinal fluid. The drug release from the preferred formulations above is as follows:

TABLE 4

Percent Drug Released from Dosage Forms				
Time (hour)	Example 1		Example 2	
	Acetaminophen	Tramadol	Acetaminophen	Tramadol
0	0	0	0	0
1	52.8 ± 3.9	55.0 ± 4.8	49.8 ± 5.6	50.8 ± 5.2
2	64.2 ± 4.8	67.1 ± 4.3	56.7 ± 6.0	61.9 ± 4.8
4	85.1 ± 4.0	88.4 ± 3.7	82.9 ± 4.8	83.6 ± 4.3
6	98.0 ± 3.1	97.9 ± 2.9	96.7 ± 3.9	96.2 ± 3.4
8	100.6 ± 2.2	100.0 ± 2.4	102.4 ± 2.5	99.8 ± 2.8

[0028]

TABLE 5

Time (Hour)	Percent Drug Released from Dosage Forms			
	Example 3		Example 4	
	Acetaminophen	Tramadol	Acetaminophen	Tramadol
0	0	0	0	0
1	49.5 ± 6.2	49.8 ± 5.5	53.1 ± 5.3	55.5 ± 4.5
2	65.5 ± 5.1	66.4 ± 4.6	68.2 ± 4.8	71.4 ± 4.2
4	82.8 ± 4.3	84.8 ± 3.7	89.0 ± 4.2	89.6 ± 4.0
6	97.1 ± 3.5	97.7 ± 2.5	98.1 ± 3.5	99.0 ± 3.1
8	101.3 ± 2.5	101.0 ± 2.3	100.7 ± 2.7	101.3 ± 2.6

We claim:

1. A capsule for sustained release of a combination of acetaminophen of from 100 mg to 1,000 mg and tramadol or its salts of from 15 mg to 150 mg comprising:

1) An immediate release portion comprising 25%-75% of the total effective amount of drugs in the form selected from pellets, beads, granules and mini-tablets.

2) A sustained release portion comprising:

a. 25%-75% of the total effective amount of drugs in the form selected from pellets, beads, granules and mini-tablets;

b. 6%-50% of gelling polymers of the total formulation, and said the sustained release portion may or may not comprise an enteric coating at a level of 5%-40% of the total formulation.

2. A capsule, as set forth in claim 1, releases 25%-60% of the total drug in the first hour in a simulated gastric fluid dissolution media, 50%-90% of the total drug in the first four hours and not less than 80% of the total drug in the first 12 hours in a simulated intestinal fluid dissolution media using USP dissolution method II at 50 rpm.

3. A capsule, as set forth in claim 1, comprises at least one gelling polymer selected from hydroxy propyl methylcellulose, hydroxypropyl ethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxy ethylcellulose, methylcellulose, xanthan gums, alginate salts, polyethylene oxide, carboxyvinyl polymer, or a salt of a carboxymethyl cellulose, said gelling polymer having a viscosity within the range of from about 60 to about 7,000,000 centipoises, and preferably from about 100 to about 100,000 centipoises, in a 2% by weight water solution at 25° C., as measured by a Brookfield LV viscometer.

4. The pellets, beads, granules and mini-tablets in the capsule, as set forth in claim 1, may or may not be coated with enteric polymers selected from polyacrylate material, cellulose acetate phthalate, cellulose phthalate hydroxy propyl methyl ether, polyvinyl acetate phthalate, hydroxy propyl methyl cellulose acetate succinate, cellulose acetate trimellitate, or a shellac.

5. A tablet for sustained release of a combination of acetaminophen of from 100 mg to 1,000 mg and tramadol or its salt of from 15 mg to 150 mg comprising:

1) A sustained release portion comprising:

a. 25%-75% of the total effective amount of drugs;

b. 6%-50% of gelling polymers of the total formulation, and said the sustained release portion may or may not comprise an enteric coating at a level of 5%-40% of the total formulation;

2) An immediate release portion comprising 25%-75% of the total effective amount of drugs, layered or compressed on the sustained release portion.

6. A tablet, as set forth in claim 5, releases 25%-60% of the total drug in the first hour in a simulated gastric fluid dissolution media, 50%-90% of the total drug in the first four hours and not less than 80% of the total drug in the first 12 hours in a simulated intestinal fluid dissolution media using USP dissolution method II at 50 rpm.

7. A tablet, as set forth in claim 5, comprises at least one gelling polymer selected from hydroxy propyl methylcellulose, hydroxypropyl ethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxy ethylcellulose, methylcellulose, xanthan gums, alginate salts, polyethylene oxide, carboxyvinyl polymer, or a salt of a carboxymethyl cellulose, said gelling polymer having a viscosity within the range of from about 60 to about 7,000,000 centipoises, and preferably from about 100 to about 100,000 centipoises, in a 2% by weight water solution at 25° C., as measured by a Brookfield LV viscometer.

8. The sustained release portion, as set forth in claim 5, may or may not be coated with enteric polymers selected from polyacrylate material, cellulose acetate phthalate, cellulose phthalate hydroxy propyl methyl ether, polyvinyl acetate phthalate, hydroxy propyl methyl cellulose acetate succinate, cellulose acetate trimellitate, or a shellac.

9. A sustained release dosage form comprising:

1) A sustained release portion comprising:

a. 25%-75% of the total effective amount of drugs;

b. 6%-50% of gelling polymers of the total formulation, and said the sustained release portion may or may not comprise an enteric coating at a level of 5%-40% of the total formulation;

2) An immediate release portion comprising 25%-75% of the total effective amount of drugs, layered or compressed on the sustained release portion.

10. A sustained release dosage form, as set forth in claim 9, releases 25%-60% of the total drug in the first hour in a simulated gastric fluid dissolution media, 50%-90% of the total drug in the first four hours and not less than 80% of the total drug in the first 12 hours in a simulated intestinal fluid dissolution media using USP dissolution method II at 50 rpm.

11. A sustained release dosage form, as set forth in claim 9, comprises at least one gelling polymer selected from hydroxy propyl methylcellulose, hydroxypropyl ethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxy ethylcellulose, methylcellulose, xanthan gums, alginate salts, polyethylene oxide, carboxyvinyl polymer, or a salt of a carboxymethyl cellulose, said gelling polymer having a viscosity within the range of from about 60 to about 7,000,000 centipoises, and preferably from about 100 to about 100,000 centipoises, in a 2% by weight water solution at 25° C., as measured by a Brookfield LV viscometer.

12. The sustained release portion, as set forth in claim 9, may or may not be coated with enteric polymers selected from polyacrylate material, cellulose acetate phthalate, cellulose phthalate hydroxy propyl methyl ether, polyvinyl acetate phthalate, hydroxy propyl methyl cellulose acetate succinate, cellulose acetate trimellitate, or a shellac.

* * * * *