



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

1. Oposición a solicitud de:

- ☒ Patente de invención
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: 11 159.571

Solicitante: INNOPHARMAX, INC

Apoderado: DILIA MARIA RODRIGUEZ

Título de la Nueva Creación: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ORAL AUTO-MICROEMULSIFICANTE DE UN FARMACO HIDROFÍLICO Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DE ÉSTA

Gaceta: 647

2. Datos del Opositor

☐

Persona Natural

☒

Persona Jurídica

PROCAPS S.A.

Nombre o denominación /Razón social completa

WALTER TANAKA TATEKAWA

Nombre del representante legal

Documento de identificación: C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☒ Otro ☐ Cuál _____

Número 890106527-5 _____

Dirección: CALLE 80 78B 201 _____ Ciudad BARRANQUILLA

Teléfono 055 3719900 Fax: _____ Correo electrónico _____

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado:

MORENO BOHORQUEZ ELIANA ISaura

51.975.664

83823

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección del representante

CRA 13 119-95 OFICINA 104

Dirección electrónica
negocios@optimum-co.com

No. Fax
(571)6121979

Número telefónico
(571)2131213

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general:

4. Fundamentos de la oposición

Causal: Art14, 16, 18,20 y 30 de la decisión 486 de la CAN no cumple con los requisitos De patentabilidad.

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 hecho".

Prórroga: SI ☒ NO ☐

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poder, si fuera el caso.
- ☒ Fundamentos de la oposición. Se anexan 8 folios (obligatorios indicar cuántos).
- ☒ Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan 10 folios (obligatorios indicar cuántos)
- ☒ Copias para traslado.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

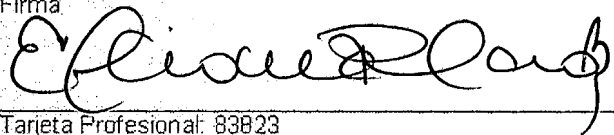
6. Firma

Nombre del Firmante

ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ

CC. 51.975.664

Firma



Tarjeta Profesional: 83823

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0093736	
				Bogotá D.C., Septiembre 12 de 2012 - 14:47:30	
RECIBIDO DE : PROCAPS S.A.				NI 890.106.527	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	144688353	29/08/2012	3.780.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1 50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	315.000.00	315.000.00	
				\$315.000.00	
			=====		
SON: **TRESCIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-159571- -00004-0000 Fecha: 2012-09-12 16:14:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 33					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.slc.gov.co e-mal: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Septiembre 12 de 2012 - 14:47:31					

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

Referencia : Expediente N° 11 159571
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ORAL AUTO-MICROEMULSIFICANTE DE UN FARMACO
HIDROFÍLICO Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DE ÉSTA"
Solicitante : INNOPHARMAX, INC.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 647 del 29 de junio de 2012

Yo, **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ORAL AUTO-MICROEMULSIFICANTE DE UN FARMACO HIDROFÍLICO Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DE



Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

ÉSTA", cuyo titular es INNOPHARMAX, INC., 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 **Fluconazol**. 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 22 de noviembre de 2011, reivindicando prioridad bajo la solicitud US20090172901 del 2009-04-27; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 647 del 29 de junio de 2012, cuya publicación internacional corresponde a la WO2010124525 del 2010-11-04.

Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 Tel. (571) 2 13 12 13 - 6 20 50 21 - Fax. (571) 6 12 19 79
E-mail: negocios@optimum-co.com - www.optimum-co.com
Bogotá Colombia

2.2. La solicitud colombiana 11 159571 objeto de la presente oposición, se refiere a una composición farmacéutica auto-microemulsificante de un fármaco hidrofílico o su sal aceptable farmacéuticamente y el método de preparación de esta. La composición comprende un fármaco hidrofílico tal como bendamustina o gemcitabina, solvente, surfactante y vehículo hidrofílico, y tiene buena biodisponibilidad y estabilidad. Dicho vehículo hidrofílico es compatible con la solución del fármaco y el surfactante.

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 afectan la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: US2004013697 publicada el 22 de enero de 2004.

2.4. Ahora bien, el documento D1, se refiere a formulaciones auto-emulsionantes basadas en un componente de principio activo y una base de formulación con un componente lípido y con un componente aglutinante y al uso de esta formulación como forma de dosificación en el sector de la ciencia de la vida. La invención también describe un proceso para la producción de auto-emulsionantes formulaciones mezclando los componentes de la formulación para formar una mezcla de plástico y, en su caso, para la fabricación de las formulaciones en forma

de dosificación ventajosamente mediante el uso de extrusión en estado fundido. Las formulaciones forman espontáneamente emulsiones en agua o medios acuosos. De forma particular el documento revela una composición de fluconazol como una de las drogas hidrofílicas, propilenglicol que es considerado el solvente, surfactantes y agente hidrofílico.

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

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 11 159571 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con el mas importante de los tres requisitos necesarios para su protección, LA NOVEDAD.

2.7. Que por consiguiente, respectó 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 abril de 2009 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una composición farmacéutica auto-microemulsificante de un fármaco hidrofílico o su sal aceptable farmacéuticamente y el método de preparación de esta, donde la composición

comprende un fármaco hidrofílico tal como bendamustina o gemcitabina, solvente, surfactante y vehículo hidrofílico, y tiene buena biodisponibilidad y estabilidad.

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 ***“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ORAL AUTO-MICROEMULSIFICANTE DE UN FARMACO HIDROFÍLICO Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DE ÉSTA”***, cuyo titular es INNOPHARMAX, INC., solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 647 del 29 de junio de 2012.

3. PRUEBAS

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

- D1: US2004013697 publicada el 22 de enero de 2004.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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

5. ANEXOS

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

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

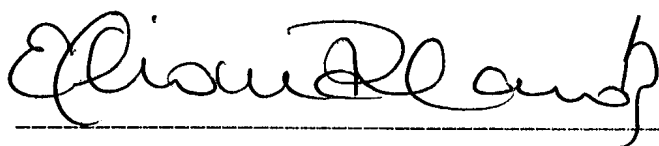
- D1: US2004013697 publicada el 22 de enero de 2004.

Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 Tel. (571) 2 13 12 13 - 6 20 50 21 - Fax. (571) 6 12 19 79
E-mail: negocios@optimum-co.com - www.optimum-co.com
Bogotá Colombia

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.

ANEXO 1



US 20040013697A1

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication****Berndl et al.**(10) **Pub. No.: US 2004/0013697 A1**(43) **Pub. Date: Jan. 22, 2004**(54) **SELF-EMULSIFYING ACTIVE SUBSTANCE
FORMULATION AND USE OF THIS
FORMULATION**(30) **Foreign Application Priority Data**

May 30, 2000 (DE)..... 10026698.3

Publication Classification(76) **Inventors: Gunther Berndl, Herxheim (DE); Jorg
Breitenbach, Mannheim (DE); Robert
Heger, Heidelberg (DE); Michael
Stadler, Neulubheim (DE); Peter
Wilke, Ludwigshafen (DE); Jorg
Rosenberg, Ellerstadt (DE)**(51) **Int. Cl.⁷ A61K 7/06; A61K 7/11**(52) **U.S. Cl. 424/401; 424/70.13; 424/70.15;
424/70.16**(57) **ABSTRACT**

Correspondence Address:

KEIL & WEINKAUF**1350 CONNECTICUT AVENUE, N.W.
WASHINGTON, DC 20036 (US)**

The present invention relates to self-emulsifying formulations based on an active ingredient component and a formulation base with a lipid component and with a binder component and to the use of this formulation as dosage form in the life science sector. The invention also describes a process for producing self-emulsifying formulations by mixing the formulation components to form a plastic mixture and, where appropriate, to manufacture the formulations as dosage form advantageously by use of melt extrusion. The formulations spontaneously form emulsions in water or aqueous media.

(21) **Appl. No.: 10/296,451**(22) **PCT Filed: May 29, 2001**(86) **PCT No.: PCT/EP01/06116**

SELF-EMULSIFYING ACTIVE SUBSTANCE FORMULATION AND USE OF THIS FORMULATION

[0001] The present invention relates to self-emulsifying formulations based on an active ingredient component and a formulation base with a lipid component and with a binder component; to the use of this formulation as dosage form in the life science sector; the invention also describes a process for producing self-emulsifying formulations by mixing the formulation components to form a plastic mixture and, where appropriate, to manufacture the formulations as dosage form; and the use of a formulation base in the application of at least one active ingredient in the life science sector.

[0002] It is often desired to be able to employ active ingredients in emulsified form. Thus, in the pharmaceutical technology sector, active ingredients of low solubility are formulated together with selected excipients in order to ensure adequate absorption of the active ingredient for example in the gastrointestinal tract. These normally comprise nonionic surfactants with quite high HLB values, e.g. Cremophor®, Tween®, etc. This applies just as much to the drugs sector as to the crop protection sector.

[0003] For example, in WO 00/00179 oils or fats are emulsified or microemulsified with the addition of conventional emulsifiers, and active ingredients of low solubility in water are then incorporated into these emulsions or microemulsions.

[0004] Although these excipients are commonly designated chemically inert, they are known to have disadvantages which may become evident in particular at higher dosages through local and/or systemic toxicity.

[0005] Besides local irritation, it is not possible to preclude unwanted side effects of these substances derived from uptake of these solubilizers by an organism.

[0006] Emulsions, for example for parenteral administration, normally use emulsifying phospholipids, in particular lecithins. However, because of the inadequate chemical stability of the phospholipids, these emulsions may be associated with considerable storage stability problems. In addition, the preparation of such emulsions is complicated. Thus, it may be necessary to homogenize the phospholipids in water together with other emulsion constituents, for example lipids or lipid derivatives, under high pressure, i.e. under several 100 bar.

[0007] Besides the liquid emulsions described above, "solid" emulsions are also known. These formulations are generally referred to as self-emulsifying systems because they dissolve in aqueous systems to form an emulsion (cf. M. O. Bachynsky et al., "Factors Affecting the Efficiency of a Self-Emulsifying Oral Delivery System", Drug Development and Industrial Pharmacy, 23 (8), (1997) 809-816; U.S. Pat. No. 5,858,401). The solubilization-promoting excipients discussed at the outset are also mainly used in these cases, which entails the known disadvantages. Besides the low molecular weight surfactants, e.g. Tween®, which are particularly used, self-emulsifying systems based on polymeric glyceride surfactants are also described (A. T. M. Serajuddin, "Bioavailability Enhancement of poorly Water-Soluble Drugs by Solid Dispersion in Surface Active and Self-Emulsifying Vehicles", Bulletin Technique Gattefossé, No.90, (1997), pp. 43-50). These polymeric glycerides may

act as surfactant because of their high HLB values (e.g. Gelucire® 44/14 with an HLB of 14). Because of their semisolid consistency, many of these formulations must be packed into gelatin capsules. This applies in particular to the use of the usually low-melting glyceride surfactants.

[0008] The object on which the present invention is based, of providing self-emulsifying dosage forms, is surprisingly achieved by formulations whose formulation base comprises a lipid component and a binder component.

[0009] The present invention therefore relates to self-emulsifying formulations based on

[0010] i) at least one active ingredient and a formulation base with

[0011] ii) a lipid component;

[0012] iii) a binder component; and

[0013] iv) where appropriate other excipients.

[0014] The term "formulation" means in the framework of the present invention a mixture composed of components i), ii), iii) and, where appropriate, iv).

[0015] Active ingredients mean for the purpose of the invention all substances with a physiological effect. They are, in particular, active pharmaceutical ingredients (for humans and animals in the human and veterinary medical sectors), active ingredients for plant treatment, insecticides, active ingredients for human and animal food, fragrances, flavorings and perfumed oils. The amount of active ingredient per dose unit and the concentration may vary within wide limits depending on the activity and the release rate. A condition is that they suffice to achieve the desired effect.

[0016] Active ingredients for the purpose of the invention also include vitamins and minerals. The vitamins include the vitamins of the A group, the B group, which are meant besides B₁, B₂, B₆ and B₁₂ and nicotinic acid and nicotinamide to include also compounds with vitamin B properties such as adenine, choline, pantothenic acid, biotin, adenylic acid, folic acid, orotic acid, pangamic acid, carnitine, p-aminobenzoic acid, myo-inositol and lipoic acid, and vitamin C, vitamins of the D group, E group, F group, H group, I and J groups, K group and P group. Active ingredients for the purpose of the invention also include therapeutic peptides. Plant treatment agents include, for example, vinclozolin, epoxiconazole and quinmerac.

[0017] Active pharmaceutical ingredients include, for example:

[0018] acebutolol, acetylcysteine, acetylsalicylic acid, acyclovir, alprazolam, alfacalcidol, allantoin, allopurinol, ambroxol, amikacin, amiloride, aminoacetic acid, amiodarone, amitriptyline, amlodipine, amoxicillin, ampicillin, ascorbic acid, aspartame, astemizole, atenolol, beclomethasone, benserazide, benzalkoniumhydrochloride, benzocaine, benzoic acid, betamethasone, bezafibrate, biotin, biperiden, bisoprolol, bromazepam, bromhexine, bromocriptine, budesonide, bufexamac, buflomedil, buspirone, caffeine, camphor, captopril, carbamazepine, carbidopa, carboplatin, cefachlor, cefalexin, cefadroxil, cefazolin, cefixime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime, sel-egiline, chloramphenicol, chlorhexidine, chlorphe-

niramine, chlortalidone, choline, cyclosporin, cilastatin, cimetidine, ciprofloxacin, cisapride, cisplatin, clarithromycin, clavulanic acid, clomipramine, clonazepam, clonidine, clotrimazole, codeine, cholestyramine, cromoglycic acid, cyanocobalamin, cyproterone, desogestrel, dexamethasone, dexpanthenol, dextromethorphan, dextropropoxyphene, diazepam, diclofenac, digoxin, dihydrocodeine, dihydroergotamine, dihydroergotoxin, diltiazem, diphenhydramine, dipyrindamole, dipyrone, disopyramide, domperidone, dopamine, doxocyclin, enalapril, ephedrine, epinephrine, ergocalciferol, ergotamine, erythromycin, estradiol, ethinylestradiol, etoposide, Eucalyptus globulus, famotidine, felodipine, fenofibrate, fenoterol, fentanyl, flavinmononucleotide, fluconazole, flunarizine, fluorouracil, fluoxetine, flurbiprofen, furosemide, gallopamil, gemfibrozil, gentamicin, Ginkgo biloba, glibenclamide, glipizide, clozapine, Glycyrrhiza glabra, griseofulvin, guaifenesin, haloperidol, heparin, hyaluronic acid, hydrochlorothiazide, hydrocodone, hydrocortisone, hydromorphone, ipratropium-hydroxide, ibuprofen, imipenem, indomethacin, iohexol, iopamidol, isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, isotretinoin, ketotifen, ketoconazole, ketoprofen, ketorolac, labetalol, lactulose, lecithin, levocarnitine, levodopa, levoglutamide, levonorgestrel, levothyroxine, lidocaine, lipase, imipramine, lisinopril, loperamide, lorazepam, lovastatin, medroxyprogesterone, menthol, methotrexate, methylol, methylprednisolone, metoclopramide, metoprolol, miconazole, midazolam, minocycline, minoxidil, misoprostol, morphine, multivitamin mixtures or combinations and mineral salts, N-methylephedrine, naftidrofuryl, naproxen, neomycin, nicardipine, nicergoline, nicotinamide, nicotine, nicotinic acid, nifedipine, nimodipine, nitrazepam, nitrendipine, nizatidine, norethisterone, norfloxacin, norgestrel, nortriptyline, nystatin, ofloxacin, omeprazole, ondansetron, pancreatin, panthenol, pantothenic acid, paracetamol, penicillin G, penicillin V, pentoxifylline, phenobarbital, phenoxymethylpenicillin, phenylephrine, phenylpropanolamine, phenytoin, piroxicam, polymyxin B, povidone-iodine, pravastatin, prazepam, prazosin, prednisolone, prednisone, propafenone, propranolol, proxiphylline, pseudoephedrine, pyridoxine, quinidine, ramipril, ranitidine, reserpine, retinol, riboflavin, rifampicin, rutoside, saccharin, salbutamol, salcatonin, salicylic acid, simvastatin, somatropin, sotalol, spironolactone, sucralfate, sulbactam, sulfamethoxazole, sulfasalazine, sulpiride, tamoxifen, tegafur, teprenone, terazosin, terbutaline, terfenadine, tetracycline, theophylline, thiamine, ticlopidine, timolol, tranexamic acid, tretinoin, triamcinolone-acetonide, triamterene, trimethoprim, troxerutin, uracil, valproic acid, vancomycin, verapamil, vitamin E, folic acid, zidovudine.

[0019] The active ingredients which can be used according to the invention also include a large number of essential oils (aetheroleum), such as angelica oil (angelicae aetheroleum), anise oil (anisi aetheroleum), arnica oil (arnicae aetheroleum), aurantii aetheroleum, valerian oil (valerianae aetheroleum), basilici aetheroleum, bergamot oil (bergamot-

tae aetheroleum), savory oil, bucco aetheroleum, camphor (camphora), cardamomi aetheroleum, cassia oil, chenopodium oil (chenopodii aetheroleum), chrysanthemum oil (pyrethri aetheroleum), cinae aetheroleum, citronella oil, lemon oil (limonis aetheroleum), citrus oil (citri aetheroleum), costus oil, curcuma oil (curcumae aetheroleum), carlina oil (carlinae aetheroleum), elemi oil, tarragon oil, eucalyptus oil (eucalypti aetheroleum), fennel oil (foeniculi aetheroleum), pine needle oil (piceae aetheroleum), pine oil, filicis aetheroleum, galbanum oil, gaultheriae aetheroleum, geranium oil, guaiac wood oil (guaiaci aetheroleum), hazelwort oil (asari aetheroleum), iris oil (irisidis aetheroleum), hypericum oil (hyperici aetheroleum), calamus oil, camomile oil (e.g. chamomillae romanae aetheroleum; matricariae aetheroleum), fir needle oil (pini aetheroleum), garlic oil (allii sativi aetheroleum), coriander oil (coriandri aetheroleum), caraway oil (carvi aetheroleum), lauri aetheroleum, lavender oil (lavandulae aetheroleum), lemon grass oil, lovage oil (levistici aetheroleum), bay oil, lupuli strobuli aetheroleum, mace oil, marjoram oil (majoranae aetheroleum), mandarine oil, melissa oil (melissae aetheroleum; calaminthae aetheroleum), menthol (mentholum), millefolii aetheroleum, mint oil (menthae arvensis aetheroleum), clary oil, nutmeg oil (myristicae aetheroleum), spike-nard oil (e.g. from Nardostachys jatamansi), clove oil (caryophylli aetheroleum), neroli oil, niaouli, olibanum oil, ononidis aetheroleum, opopranax oil, orange oil, oregano oil, orthosiphon oil, patchouli oil, parsley oil (petroselinum aetheroleum), petit-grain oil, peppermint oil (menthae piperitae aetheroleum), tansy oil (tanacetii aetheroleum), rosewood oil, rose oil, rosemary oil (rosmarini aetheroleum), rue oil (rutae aetheroleum), sabinae aetheroleum, saffron oil (croci aetheroleum), sage oil (salviae aetheroleum), sandalwood oil (santali aetheroleum), sassafras oil (sassafras aetheroleum), celery oil (apii aetheroleum), mustard oil (senapsis aetheroleum), serphylli aetheroleum, immortelle oil (e.g. from Helichrysum italicum), fir oil, teatree oil, turpentine oil (terebinthinae aetheroleum), thyme oil (thymi aetheroleum), juniper oil (juniperi aetheroleum), frankincense oil, hyssop oil (e.g. Hyssopus officinalis var. decumbens), cedar wood oil, cinnamon oil (cinnamomi aetheroleum), cypress oil.

[0020] Some of the aforementioned essential oils can also be used as insecticides, e.g. chrysanthemum oil and calamus oil, or as repellents, e.g. cassia oil, camphor, turpentine oil, citronella oil, cinnamon oil and clove oil.

[0021] The essential oils are usually mixtures of substances. Components of the mixture which should be particularly mentioned are terpene compounds, e.g. monoterpenes, sesquiterpenes, and diterpenes and triterpenes, phenylpropane derivatives, simple phenols and their ethers, phenolcarboxylic acids, straight-chain hydrocarbons and their derivatives, short-chain acids, sulfur-containing compounds, e.g. mustard oils, and nitrogen-containing substances, e.g. indole derivatives and anthranilic esters.

[0022] In the true sense, the term "essential oil" means mixtures of substances which are obtainable from plant raw materials by steam distillation. Oils of this type can be obtained, depending on the amount and nature of the oil and depending on the plant raw material employed to obtain it, by oil extraction processes (enfleurage process), solvent extraction, pressing processes and other mechanical processes, and distillation processes, which include steam dis-

tillation. The oils obtained in this way can be subjected to further purification. This is advantageous in particular with steam-distilled oils and particularly expedient with a view to the pharmaceutical or cosmetic applications.

[0023] Active component i) in the formulations of the invention contains at least one active ingredient, in particular one of those aforementioned, and it may contain other active ingredients, to be selected in particular from those aforementioned, of the same or a different type.

[0024] A special type of active ingredient within the framework of the present invention is to be included, because of its fat-like nature, among the lipids, where appropriate also as lipid derivative or lipid-containing mixture. Active ingredients of this type are referred to herein after as lipid-like active ingredients. Statements concerning lipids also refer to such lipid-like active ingredients. The lipid-like active ingredients which can be used according to the invention are, in particular, oils and, especially, the aforementioned essential oils. This type of active ingredient may form a part or the entirety both of active ingredient component i) and of lipid component ii). In a particular aspect, therefore, the present invention relates to self-emulsifying formulations based on

[0025] i') at least one lipid-like active ingredient and, where appropriate, other active ingredients and a formulation base with

[0026] ii') where appropriate another lipid component;

[0027] iii) a binder component; and

[0028] iv) where appropriate other excipients.

[0029] Accordingly, component i') comprises the active ingredient component i) and at least part of the lipid component ii); and component ii') comprises the part of lipid component ii) which is not comprised by i'). In a specific embodiment of this aspect, component i') comprises active ingredient component i) and lipid component ii), with the consequence that component ii') is not present. The component i') comprises at least one lipid-like active ingredient, i.e. it may also comprise two or more of these lipid-like active ingredients or else one or more other active ingredients. In another specific embodiment of this aspect, component i') consists of at least one lipid-like active ingredient.

[0030] Accordingly, the term "lipid component" refers—unless otherwise indicated—generally to component ii) and specifically, for example, to the lipid content of component i'), where appropriate in combination with component ii').

[0031] The formulations of the invention are particularly advantageous for those active ingredients which profit from the solubilizing property of the emulsions resulting when the formulations are dissolved in aqueous media. These are, in particular, active ingredients of low solubility, in particular those for which at least 100, in particular at least 1 000 parts, and preferably at least 10 000 parts of water are necessary to dissolve one part of active ingredient, but also active ingredients which are freely soluble in water but display only inadequate effects with certain mode of administration.

[0032] The active ingredient component i) usually constitutes 0.1 to 50% by weight, preferably 1 to 30% by weight, and in particular 5 to 20% by weight, of the formulation.

Data in % by weight relate, unless otherwise indicated, to the total weight of the formulation.

[0033] The formulation base of formulations of the invention comprises excipients, namely in one embodiment at least one lipid, at least one binder and, where appropriate, other excipients and, in another embodiment in which the active ingredient component comprises at least one lipid-like active ingredient, comprises at least one binder and, where appropriate, other lipids and/or other excipients.

[0034] The lipid component of solid formulations of the invention comprises at least one lipid, which is intended to refer also to lipid derivatives and lipid-containing mixtures.

[0035] The term lipid is a collective designation for fats and fat-like substances. The similarity to fats is defined in particular by the solubility characteristics. Accordingly, fat-like substances such as fats themselves are, for example, practically insoluble in water. Substances are insoluble in water in the sense of the invention especially when at least 1 000 to 10 000 parts, and preferably at least 10 000 parts of water are necessary to dissolve one part of substance. They are also referred to as lipophilic or hydrophobic.

[0036] In one embodiment of the present invention, preferred lipids are those which an organism can assimilate, that is to say, for example, can take up and, where appropriate, metabolize. In this sense, those lipids and lipid derivatives which can be taken up via the gastrointestinal tract implement a particular embodiment of the present invention, in particular within the framework of pharmaceutical applications. Natural lipids and derivatives of natural lipids, which may be of vegetable or animal origin, are preferred.

[0037] Particularly within the framework of pharmaceutical applications, at least one lipid of the lipid component is preferably selected from endogenous lipids. The endogenous lipids include in particular lipids which are based on fatty acids with an even number of carbon atoms, in particular corresponding glycerides and fatty acids or derivatives thereof.

[0038] The term fatty acid refers to a group of aliphatic saturated or unsaturated carboxylic acids. The chains are usually unbranched and have 6 to 30, preferably 8 to 22, and in particular 8 to 18, carbon atoms. The saturated fatty acids include, for example, caproic acid, enanthic acid, caprylic acid, pelargonic acid, capric acid, undecanoic acid, lauric acid, tridecanoic acid, myristic acid, pentadecanoic acid, palmitic acid, margaric acid, stearic acid, nonadecanoic acid, arachidic acid, behenic acid, lignoceric acid, cerotic acid and melissic acid. The unsaturated fatty acids may be unsaturated one or more times, in particular unsaturated once, twice, three times, four times, five times or six times. Examples of singly unsaturated fatty acids include palmitoleic acid, oleic acid and erucic acid, of doubly unsaturated fatty acids include sorbic acid and linoleic acid, of triply unsaturated fatty acids include linolenic acid and eleostearic acid, of quadruply unsaturated fatty acids include arachidonic acid, of quintuply unsaturated fatty acids include clupanodonic acid, and of sextuply unsaturated fatty acids include docosahexaenoic acid.

[0039] Singly or multiply unsaturated fatty acids are preferred, especially oleic acid, palmitoleic acid, erucic acid, linoleic acid, linolenic acid.

[0040] The term glycerides refers to esters of glycerol. Depending on the number of ester groups, reference is made to mono-, di- and triglycerides. The acid residue in a monoglyceride may be at position 1 or 2 and the acid residues of di- and triglycerides may be identical or different and be distributed in every conceivable way over the three possible positions of glycerol. The acid residues are preferably the fatty acids described above. Examples of monoglycerides include glycerol monobehenate, glycerol monocaprinate, glycerol monococoate, glycerol monoerucate, glycerol monoisostearate, glycerol monolanolate, glycerol monolaurate, glycerol monolinoleate, glycerol monomyristate, glycerol monooleate, glycerol monopalmitate, glycerol monoricinoleate, glycerol monostearate, of the diglycerides include glycerol dicaprylate, glycerol dilaurate, glycerol dimyristate, glycerol dioleate, glycerol dipalmitate and glycerol distearate, of the triglycerides include glycerol tricaprylate, glycerol trilaurate, glycerol trimyristate, glycerol trioctanoate, glycerol trioleate, glycerol triricinoleate and glycerol tristearate.

[0041] Preference is given to mono-, di- and triglycerides with unsaturated fatty acid residues, in particular the fatty acid residues which can preferably be used according to the invention, especially glycerol monooleate, glycerol dioleate, glycerol trioleate.

[0042] The lipid component of formulations of the invention preferably comprises at least one of the lipids described above or a mixture of at least two of the lipids described above, and it may contain other lipids of this type and also of other types.

[0043] In one embodiment of the present invention, the lipid component consists of one of the lipids described above.

[0044] In another embodiment of the present invention, the lipid component consists of a lipid mixture of at least two of the lipids described above, in particular of a fatty acid mixture, a glyceride mixture or a fatty acid/glyceride mixture.

[0045] The derivatives of natural lipids, which may be of vegetable or animal origin, include in particular those natural lipids which have been chemically and/or physically treated. A suitable chemical treatment is, for example, hydrogenation of unsaturated fatty acids or fatty acid residues in glycerides. A suitable physical treatment is, for example, fractionation of natural lipid mixtures.

[0046] The lipids which can be used according to the invention also include lipid-containing natural substance extracts which, besides lipid, may also contain other constituents. Mention should be made here in particular of the lipids and lipid mixtures listed in relevant pharmacopoeias, and derivatives thereof, such as vegetable oils or animal fats, e.g. olive oil, castor oil, sesame oil, peanut oil, almond oil, linseed oil, cocoa butter, sunflower oil, medium chain-length triglycerides (triglycerida mediocatenalia), calcium behenate, glycerol monostearate, medium chain-length partial glycerides (partialglycerida mediocatenalia), longer-chain partial glycerides (partialglycerida longicatenalia), which may also, where appropriate, be hydrogenated or refined, such as hydrogenated castor oil or refined castor oil. Once again, lipids with a content of unsaturated fatty acids or fatty acid residues are preferred.

[0047] In a particular embodiment of the present invention, at least part of the lipid component is formed by at least one lipid-like active ingredient. Reference is made *mutatis mutandis* to the above statements concerning lipid-like active ingredients. A specific embodiment comprises formulations of the invention with a lipid component which consists of at least one lipid-like active ingredient, in particular the aforementioned oils and, especially, the essential oils.

[0048] In a particular embodiment, lipid component i) or the lipid content of component i'), where appropriate in combination with component ii'), has an HLB not exceeding 12, preferably not exceeding 8 and, in particular, not exceeding 5. The HLB system (hydrophilic lipophilic balance system) assigns numerical values to surface-active substances; the HLB values of lipophilic substances are low, and those of hydrophilic ones are higher (Fiedler, H. B., *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik, und angrenzende Gebiete*, 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (1996)). In particular, lipid component ii) or the lipid content of component i'), where appropriate in combination with component ii'), is insoluble or of only low solubility in water. Accordingly, this embodiment can be implemented in particular with the aforementioned fatty acids and glycerides or oils and especially essential oils.

[0049] In another preferred embodiment, lipid component ii) or the lipid content of component i'), where appropriate in combination with component ii'), has a melting point not exceeding 50° C., preferably not exceeding 40° C. and, in particular, less than 30° C. Accordingly, this embodiment can be implemented in particular with fatty acids such as tridecanoic acid, lauric acid, elaeostearic acid, preferably undecanoic acid, capric acid, erucic acid, in particular pelargonic acid, caprylic acid, enanthic acid, caproic acid, isostearic acid, oleic acid, palmitoleic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, clupanodonic acid and docosahexaenoic acid, and glycerides such as glycerol monolaurate, glycerol monolinoleate, glycerol monooleate, glycerol monopalmitate, glycerol monoricinoleate, glycerol dioleate, glycerol trioleate and glycerol triricinoleate, and with the aforementioned essential oils.

[0050] It is particularly preferred for at least part of lipid component ii) or of the lipid content of component i'), where appropriate in combination with component ii'), and at least part of the binder component to form a molecular dispersion in the formulations of the invention. If the lipid content is greater than the binder content, there is said to be a molecular dispersion of the binder in the lipid. The lipid content is preferably less than the binder content, in which case there is said to be a molecular dispersion of the lipid in the binder.

[0051] The term "molecular dispersion" is known to the skilled worker and essentially describes systems in which a substance, in the present case at least part and preferably the predominant part of the lipid or binder component, is homogeneously dispersed in a solvent. In such cases, the solvent usually forms a matrix which, according to the invention, is formed by the binder or lipid component or at least by a predominant part of the binder or lipid component. The content of lipid crystals in a formulation of the invention is usually below 12% and, in particular, below 5%. Statements concerning contents of crystals are based on the total amount of the respective component.

[0052] In a particular embodiment, molecular dispersion systems are solid, in which case they are referred to as solid solutions.

[0053] A formulation of the invention which is essentially free of lipid crystals represents a particular embodiment of the present invention. This state corresponds to the maximum possible homogenization of the lipid or binder in the matrix. There are no interfaces in the molecular dispersion system.

[0054] In another particular embodiment, at least part of the active ingredient component is in the form of a molecular dispersion. The content of active ingredient crystals in a formulation of the invention is usually less than 12% and, in particular, less than 5%. These formulations include, in particular, those which are essentially free of active ingredient crystals. This state corresponds to the maximum possible homogenization of the active ingredient in the formulation base.

[0055] Formulations of the invention which are essentially free of lipid and active ingredient crystals and, in particular, those in which there are essentially no crystalline contents of any constituent (essentially amorphous or crystal-free formulations) represent another particular embodiment of the present invention. This state corresponds to the maximum possible homogenization of the formulation components. There are no interfaces in a formulation which is a molecular dispersion.

[0056] Known analytical methods can be used to investigate the state of such molecular dispersions, in particular solid solutions, for example differential scanning calorimetry (DSC) or wide angle X-ray scattering measurements (WAXS measurements). The DSC analytical measurement of a molecular dispersion lacks the melting peak which occurs with the crystalline pure substance and is usually endothermic. Another possibility for identifying a molecular dispersion is the reduction in intensity and/or absence of typical X-ray diffraction signals in the WAXS analysis.

[0057] The content of the lipid component in the formulation is usually from 6 to 60% by weight, preferably 11 to 40% by weight, and in particular 16 to 25% by weight.

[0058] One criterion for establishing the optimal amount of lipid is the homogeneity of the formulation of the invention in the melt. Especially in relation to the upper limit, a homogeneous incorporation of the lipid into the melt without phase separation ought to be ensured.

[0059] In a particular embodiment of the present invention, the content of lipid component ii) or of the lipid content of component i'), where appropriate in combination with component ii'), based on the binder component, is not more than 40% by weight, preferably not more than 30% by weight, and in particular not more than 25% by weight.

[0060] The binder component of the formulations of the invention can also be understood as binder which at least partly forms a binder matrix, in particular a polymer matrix. Binders for the purpose of the invention are solid, meltable solvents. The binder matrix serves especially to take up, and in particular to dissolve, at least part of lipid component i) or of the lipid content of component i'), where appropriate in combination with component ii'). This preferably leads to

the formation of molecular dispersions. In this regard, reference is made to the above statements in connection with the lipid component.

[0061] The binder component is preferably at least partly soluble or swellable in aqueous media, expediently under the conditions of use, that is to say in particular physiological conditions.

[0062] Aqueous media include, within the framework of the present description, water and mixtures of water and other components which contain at least 50% by weight, preferably at least 70% by weight, and in particular at least 90% by weight, of water. Aqueous media include in particular body fluids such as fluids in the digestive tract, e.g. gastric juice and intestinal juices, saliva, urine, feces fluid, wound discharge, effusions, amniotic fluid, puncture fluids, lymph and blood; beverages based on water, such as tea, coffee, soft drinks or babyfood, food for parenteral nutrition, juices, syrups, water used for various purposes, for example in animal feeding and for watering plants, and for controlling pests, water for use in cleaning processes, e.g. for laundering or dishwashing, bath water, aqueous vehicles for use in formulations in the drugs, cosmetics or plant treatment sector, e.g. vehicles which can be administered parenterally, ointment, cream, paste or gel bases, water or aqueous media for use in aromatherapies or for inhalation.

[0063] Swelling means essentially a process in which the volume and/or shape of a solid body, for example a solid formulation of the invention, change on exposure to liquids, vapors and gases. Swellable or soluble applies in particular to hydrophilic polymers able to accumulate water at least on the surface and/or take up water between the polymer chains, mainly by absorption. Limited swelling usually results in gel formation, which is why polymers capable of limited swelling and usable according to the invention can be selected from the polymers commonly known as gel formers. Unlimited swelling usually leads to the formation of solutions or colloidal solutions, which is why polymers capable of unlimited swelling and usable according to the invention can be selected from the polymers which form at least colloidal solutions in the respective aqueous medium. It must be taken into account, for pharmaceutical applications and, in particular, in relation to body fluids, for example those of the gastrointestinal tract, that there may be local differences in the physiological conditions, especially the pH. If it is preferred, for example, for the active ingredient to be absorbed mainly in the duodenum, it may be advantageous for the binder component to be swellable under the conditions prevailing in the duodenum. In particular, it may be advantageous for only slight or preferably essentially no swelling to take place in the preceding sections of the gastrointestinal tract, especially in the stomach. However, it may be remarked at this point that such behavior of formulations of the invention after administration can also be ensured with other means, in the case described above for example with coatings resistant to gastric juice or multilayer formulations in which the innermost layers containing active ingredient are exposed to swelling or dissolving only at the required site.

[0064] In a particular embodiment, the binder component iii) forms no micelles under the conditions of use of the formulation. No CMC (critical micellar concentration) is reached.

[0065] Binder components technically advantageous for the process are those which are melt-processable.

[0066] It is preferred for at least one binder of the binder component to be selected from:

[0067] synthetic polymers such as polyvinylactams, in particular polyvinylpyrrolidone (PVP); copolymers of vinylactams such as N-vinylpyrrolidone, N-vinylpiperidone and N-vinyl- ϵ -caprolactam, but especially N-vinylpyrrolidone, with (meth)acrylic acid and/or (meth)acrylic esters, such as long-chain (meth)acrylates, e.g. stearyl (meth)acrylate, dialkylaminoalkyl (meth)acrylates, which may be quaternized, and maleic anhydride, vinyl esters, especially vinyl acetate, vinylformamide, vinylsulfonic acid or quaternized vinylimidazole; copolymers of vinyl acetate and crotonic acid; partially hydrolyzed polyvinyl acetate; polyvinyl alcohol; (meth)acrylic resins such as poly(hydroxyalkyl (meth)acrylates), poly(meth)acrylates, acrylate copolymers, e.g. from alkyl acrylates with (meth)acrylic acid, and copolymers of dimethylaminoethyl acrylates and methacrylic esters (e.g. Eudragit types); polyalkylene glycols such as polypropylene glycols and polyethylene glycols, preferably with molecular weights above 1 000, particularly preferably above 2 000 and very particularly preferably above 4 000 (e.g. polyethylene glycol 6 000); polyalkylene oxides such as polypropylene oxides and, in particular polyethylene oxides, preferably of high molecular weight, especially with weight average molecular weights of more than 100 000; copolymers of methyl methacrylate and acrylic acid; polyacrylamides, polyvinylformamide (where appropriate partially or completely hydrolyzed);

[0068] modified natural polymers, e.g. modified starches and modified celluloses, such as cellulose esters and, preferably cellulose ethers, e.g. methylcellulose and ethylcellulose, hydroxyalkyl-celluloses, in particular hydroxypropylcellulose, hydroxyalkyl-alkylcelluloses, in particular hydroxypropylmethylcellulose or hydroxypropylethylcellulose, cellulose phthalates, in particular cellulose acetate phthalate and hydroxypropylmethylcellulose phthalate, starch degradation products, in particular starch saccharification products, such as maltodextrin;

[0069] natural or predominantly natural polymers such as gelatin, polyhydroxyalkanoates, e.g. polyhydroxybutyric acid and polylactic acid, polyamino acids, e.g. polylysine, polyasparagine, polydioxanes and polypeptides, and mannans, especially galactomannans; and

[0070] nonpolymeric binders such as polyols, for example those described in WO 98/22094 and EP 0 435 450, especially sugar alcohols such as maltitol, mannitol, sorbitol, cellobiitol, lactitol, xylitol, erythritol and isomalt (Palatinit).

[0071] In one embodiment of the present invention, at least one binder of the binder component is selected from the modified natural and, in particular, the synthetic polymers. In another embodiment of the present invention, at least one binder of the binder component is selected from the sugar alcohols or the starch saccharification products.

[0072] It is particularly preferred for at least one polymer of the binder component to be selected from polyvinylpyrrolidones, vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymers, hydroxyalkyl-celluloses, hydroxyalkylalkylcelluloses, cellulose phthalates, polyalkylene glycols, (meth)acrylic resins: for example the polyvinylpyrrolidone having the proprietary name Kollidon® and weight average molecular weights of about 2 000 to about 1.5×10^6 , for example the polyvinylpyrrolidone having the proprietary name Kollidon® 17 PF and a weight average molecular weight of about 7 000 to about 11 000; vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymers, in particular with a vinylpyrrolidone:vinyl acetate ratio of from about 30:70 to about 70:30, for example the product having the proprietary name Kollidon® VA 64 and a vinylpyrrolidone:vinyl acetate ratio of about 60:40; hydroxyalkylcelluloses with 1 to 3 carbon atoms in the alkyl moiety, in particular hydroxypropylcellulose, for example the hydroxypropylcellulose having the proprietary name Klucel®; hydroxyalkylalkylcelluloses with 1 to 3 carbon atoms in the alkyl moieties; in particular hydroxypropylmethylcellulose, for example the methylcellulose and methylcellulose derivative mixtures having the proprietary name Methocel® and containing ethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl and carbomethyl ether groups, cellulose phthalates, especially hydroxypropylmethylcellulose phthalate, polyalkylene glycols with 2 and/or 3 carbon atoms in the alkylene moiety, especially polyethylene glycols, for example the polyethylene glycols having the proprietary name Lutrol® and weight average molecular weights of from 2 000 up to about 20 000, and polypropylene glycols, copolymers based on dimethylaminoethyl methacrylate and methacrylic esters such as methyl methacrylate and butyl methacrylate, for example the acrylic resins having the proprietary name Eudragit® E and based on dimethylaminoethyl methacrylate, methyl and butyl (meth)acrylate with weight average molecular weights of about 150 000, copolymers with anionic characteristics based on methacrylic acid and methyl methacrylate, for example the acrylic resins having the proprietary names Eudragit® L and S and with weight average molecular weights of about 250 000 and 135 000, respectively.

[0073] Very particular preference is given to the aforementioned polyvinylpyrrolidones and cellulose derivatives, especially Kollidon® VA 64 and low molecular weight hydroxypropylcellulose, e.g. Klucel® EF with weight average molecular weights of about 45 000 to about 70 000 or about 80 000, and hydroxypropylmethylcellulose, e.g. Methocel® E3, E5 and E7.

[0074] The binder component of formulations of the invention preferably comprises at least one of the binders described above. It may contain other binders of these types and/or other types. The properties of the formulation of the invention can be altered by nature of the binder chosen or the admixture of different binders. In particular, it is possible in this way to control the release of active ingredient.

[0075] In one embodiment of the present invention, the binder component consists of one of the binders described above. In another embodiment of the present invention, the binder component consists of a mixture of at least two of the binders described above.

[0076] In a specific embodiment of the present invention, the binder component comprises at least one sugar alcohol, which is preferably selected from maltitol, xylitol and iso-

malt, and/or one or more starch saccharification product(s), in particular maltodextrin, where appropriate in combination with one or more hydrophilic polymers, which are preferably selected from the abovementioned modified natural and synthetic polymers, e.g. polyvinylpyrrolidones, vinylpyrrolidone copolymers, especially with vinyl acetate, or cellulose derivatives, in particular hydroxypropylcelluloses, hydroxypropylmethylcelluloses or methylcelluloses, or polyethylene glycols. These constituents of this binder component are preferably present in the following ratios of amounts:

[0077] iii1) 5 to 90% by weight, preferably 10 to 50% by weight, and in particular 15 to 30% by weight, of at least one sugar alcohol and/or at least one starch saccharification product;

[0078] iii2) 10 to 95% by weight, preferably 50 to 90% by weight, and in particular 70 to 85% by weight, of at least one hydrophilic polymer;

[0079] iii3) where appropriate, at least one of the polymers described above;

[0080] where the total of the contents of iii1), iii2), and iii3) comprises 100% by weight of the binder component.

[0081] Binders which are advantageous for use as polymeric binder are those which have a K value (according to H. Fikentscher, *Cellulose-Chemie* 13 (1932), pp. 58-64 and 71-74) in the range between 10 and 100, in particular between 15 and 80.

[0082] The content of the binder component in the formulation of the invention is usually 20 to 93.9% by weight, preferably 30 to 90% by weight and, in particular, 40 to 80% by weight.

[0083] In the pharmaceutical formulation sector, the content of the binder component in the formulation of the invention is, in particular, 20 to 80% by weight, preferably 30 to 60% by weight and, in particular, 40 to 50% by weight.

[0084] Formulations of the invention may, besides lipid component ii) or the lipid content of component i'), where appropriate in combination with component ii'), and binder component iii), contain further excipients, e.g. pharmaceutically and cosmetically acceptable excipients (excipient component iv). Such excipients may facilitate production of the formulation and/or modulate its properties. The nature and amount are advantageously chosen so that they do not impair development of the special properties of the formulations of the invention and of a molecular dispersion, in particular of a solid solution which is present where appropriate, or contribute to destabilizing this system.

[0085] Excipients are, for example, conventional pharmaceutical excipients, the total amount of which may be up to 100% by weight based on the binder component, for example,

[0086] fillers such as the abovementioned sugar alcohols, e.g. mannitol, sorbitol, xylitol and isomalt (cf. DE 195 36 394), talc, sucrose, lactose, cereal or corn starch, potato flour, where present in particular in a concentration of 0.02 to 50, preferably 0.20 to 20, % by weight based on the total weight of the mixture;

[0087] lubricants, glidants and mold release agents such as magnesium, aluminum and calcium stearates, talc and silicones, and animal or vegetable fats, especially in hydrogenated form and those which are solid at room temperature. These fats preferably have a melting point of 30° C. or above. Technically preferred in relation to the melt extrusion process are—as described in DE 197 31 277—triglycerides of C₁₂, C₁₄, C₁₆ and C₁₈ fatty acids or—to improve the processing properties—lecithin, as described in connection with the extrusion of an isomalt-containing polymer/active ingredient melt in DE 195 36 394. It is also possible to use waxes such as carnauba wax. These fats and waxes may advantageously be admixed alone or together with mono- and/or diglycerides or phosphatides, in particular lecithin. The mono- and diglycerides are preferably derived from the abovementioned fatty acid types. The lipids which are present according to the invention normally carry out the function of these excipients, so that only small amounts and, advantageously, no lubricants, glidants and mold release agents are added as excipients to the formulation. Where present, the total amount of excipients in the form of lubricants and mold release agents is preferably 0.1 to 10% by weight and, in particular, 0.1 to 1% by weight, based on the total weight of the mixture;

[0088] flow regulators, e.g. diatomaceous earths, especially the high-purity silicon dioxides having the proprietary name Aerosil®, where present in particular in an amount of 0.1 to 5% by weight based on the total weight of the mixture;

[0089] dyes such as azo dyes, organic or inorganic pigments or dyes of natural origin, with preference being given to inorganic pigments where present in a concentration of 0.001 to 10, preferably 0.5 to 3% by weight based on the total weight of the mixture;

[0090] stabilizers such as antioxidants, light stabilizers, hydroperoxide destroyers, radical scavengers, stabilizers against microbial attack;

[0091] plasticizers, especially those described below.

[0092] It is also possible to add wetting agents, preservatives, disintegrants, adsorbents and mold release agents, and surfactants, especially anionic and nonionic, such as, for example, soaps and soap-like surfactants, alkyl sulfates and alkylsulfonates, salts of bile acids, alkoxylated fatty alcohols, alkoxylated alkylphenols, alkoxylated fatty acids and fatty acid glycerol esters, which may be alkoxylated, and solubilizers such as Cremophor (polyethoxylated castor oil), Gelucire, vitamin E TPGS and Tween (ethoxylated sorbitan fatty acid esters) (cf., for example, H. Sucker et al. *Pharmazeutische Technologie*, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978). Since the formulations of the invention form emulsions on contact with water or aqueous solvents, it is possible to keep the addition of surface-active excipient, in particular substances with high HLB values, especially of more than 8, 10 and, in particular, above 15, low, usually in amounts of less than 1% by weight. It is possible and advantageous to dispense with such an addition.

[0093] Excipients for the purpose of the invention also mean substances for producing a solid solution with the

EXAMPLE 3

[0177] The experiment took place in analogy to example 2, with a mixture of 72% by weight of Kollidon VA-64 (BASF) and 28% by weight of oleic acid. The cooled melt was likewise transparent but less readily plastically deformable than in Example 2. The cooled melt dissolved readily in water to form an emulsion. The size of the emulsion droplets in this preparation was measured using a Mastersizer instrument (from Malvern, UK). 90% of the particles had sizes below 4 μm , and 50% of the particles were smaller than 0.7 μm .

EXAMPLE 4

[0178] The experiment took place as in example 3, but with a mixture of 64% by weight of Kollidon VA-64 (BASF), 16% by weight of oleic acid and 20% by weight of dextran at 118° C. The resulting whiteish melt became solid after cooling and it dissolved quite rapidly in 0.1 M HCl to form an emulsion.

EXAMPLE 5

[0179] The experiment took place as in example 4, but with a mixture consisting of 70% by weight of hydroxypropylcellulose (Klucel EF, Aqualon), 10% by weight of oleic acid and 20% by weight of dextran at 120° C. The resulting white melt became solid after cooling and dissolved in water to form an emulsion, but more slowly than in the case of example 4.

EXAMPLE 6

[0180] The experiment took place as in example 5, but with a mixture consisting of 40% by weight of hydroxypropylcellulose (Klucel EF, Aqualon), 40% by weight of stearic acid and 20% by weight of dextran at 120° C. The resulting white melt was, after cooling and grinding, relatively easily dispersible in water to form an emulsion.

EXAMPLE 7

[0181] The experiment took place as in example 1, but with a mixture consisting of 70% by weight of hydroxypropylcellulose (Klucel EF, Aqualon) and 30% by weight of stearic acid at 110° C. A clear, rubber-like melt formed and, on cooling, formed a white solid.

EXAMPLE 8

[0182] 1 part by weight of oleic acid was added to 7 parts by weight of Kollidon VA-64 (BASF) with gentle kneading. Kneading for a few minutes resulted, with slight evolution of heat, in homogeneous granules which were mixed with 2 parts by weight of the active ingredient esuprone. 1% by weight of highly disperse silica (Aerosil 200) was then added to this granular mixture, and this mixture was then metered via a weigh feeder into a twin screw extruder (16 mm screw diameter) and extruded at a temperature of 110° C. The resulting clear melt could, after cooling, be dissolved in water to form an emulsion.

EXAMPLE 9

[0183] The experiment was carried out in analogy to example 8 but with 2 parts by weight of paracetamol which had been kneaded with a previously granulated mixture of 7

parts by weight of Kollidon VA-64 (BASF) and 1 part by weight of oleic acid. 1% by weight of Aerosil 200 was likewise added to the overall mixture while mixing before the extrusion. The extrusion took place at a temperature of 125° C., and the cooled melt dissolved in water to form a fine-particle emulsion.

EXAMPLE 10

[0184] The experiment took place as in example 8 but with 2 parts by weight of paracetamol and a granular mixture of 6.125 parts by weight of Kollidon VA-64 (BASF), 0.875 parts by weight of oleic acid and 1 part by weight of stearyl alcohol. 1% by weight of Aerosil 200 was likewise added to the overall mixture while mixing before the extrusion. The extrusion took place at a temperature of 120° C., and the cooled melt dissolved in water to form a fine-particle emulsion.

[0185] Examples 11 to 13 which follow illustrate formulations of the invention with lipid-like active ingredients, in these cases orange oil as essential oil. The mixtures were processed in a Werner & Pfleiderer ZSK30 twin screw extruder with a throughput of 2.7 kg/hour. The shaping of the still plastic extrudate took place as described in EP-A 240 906. The metering in from the side took place with an HPLC pump with a pumping rate of 300 g/h in section 2.

Example 11

[0186] 2% by weight of a PVP homopolymer with a K value of 30 (Kollidon 30), 70% by weight of isomalt, 18% by weight of maltodextrin with DE 15 (C-Pur 01915, from Cerestar) were mixed in a twin screw extruder. 10% by weight of orange oil were metered in from the side and continuously incorporated into the matrix. After extrusion, the mixture was converted into pellets about 1 mm in size by hot cut. The temperature in the individual sections was 39° C., 57° C., 110° C., 89° C. and 89° C., and that of the die was 101° C.

EXAMPLE 12

[0187] 2% by weight of hydroxypropylcellulose with a weight average molecular weight of about 80 000 (Klucel EF), 70% by weight of isomalt, 18% by weight of maltodextrin with DE 15 (C-Pur 01915, from Cerestar) were mixed in a twin screw extruder. 10% by weight of orange oil were metered in from the side and continuously incorporated into the matrix. After extrusion, the mixture was converted into pellets about 1 mm in size by hot cut. The temperature in the sections was 61° C., 84° C., 120° C., 111° C. and 100° C., and that of the die was 111° C.

EXAMPLE 13

[0188] 2% by weight of a PVP homopolymer with a K value of 30 (Kollidon 30), 53% by weight of isomalt, 35% by weight of maltodextrin with DE 15 (C-Pur 01915, from Cerestar) were mixed in a twin screw extruder. 10% by weight of orange oil were metered in from the side and continuously incorporated into the matrix. After extrusion, the mixture was converted into pellets about 1 mm in size by hot cut. The temperature in the sections was 52° C., 64° C., 110° C., 92° C. and 91° C., and that of the die was 104° C.

We claim:

1. A self-emulsifying formulation based on

i) at least one active ingredient and a formulation base with

ii) a lipid component;

iii) a binder component; and

iv) where appropriate other excipients.

2. A formulation as claimed in claim 1, wherein at least one lipid in the lipid component is selected from fatty acids, triglycerides, diglycerides and monoglycerides.

3. A formulation as claimed in either of the preceding claims, wherein the lipid component has an HLB not exceeding 12, preferably not exceeding 8 and, in particular, not exceeding 5.

4. A formulation as claimed in any of the preceding claims, wherein the lipid component has a melting point not exceeding 50° C., preferably not exceeding 40° C. and, in particular, less than 30° C.

5. A formulation as claimed in any of the preceding claims, wherein at least part of the lipid component is in the form of a molecular dispersion.

6. A formulation as claimed in any of the preceding claims, wherein at least one binder in the binder component is selected from polyvinylpyrrolidones, vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymers, hydroxyalkylcelluloses, hydroxyalkylalkylcelluloses, cellulose phthalates, polyalkylene glycols, (meth)acrylic resins.

7. A formulation as claimed in claim 1, comprising.

i) at least one active pharmaceutical ingredient;

ii) at least one unsaturated fatty acid, which is selected from oleic acid, linoleic acid and/or linolenic acid, or corresponding mono- or diglycerides;

iii) at least one binder which is selected from polyvinylpyrrolidones, vinylpyrrolidone copolymers, in particular with vinyl acetate, or cellulose derivatives, in particular hydroxypropylcelluloses and hydroxypropylmethylcelluloses; and

iv) where appropriate other excipients.

8. A formulation as claimed in any of the preceding claims, which comprises

i) 0.1 to 50% by weight, preferably 1 to 30% by weight and, in particular, 5 to 20% by weight of active ingredient component;

ii) 6 to 60% by weight, preferably 11 to 40% by weight and, in particular, 15 to 25% by weight of lipid component;

iii) 20 to 93.9% by weight, preferably 30 to 90% by weight and, in particular, 40 to 80% by weight of binder component;

iv) 0 to 30% by weight, preferably 1 to 20% by weight and, in particular, 6 to 15% by weight of other excipients;

where the total of the contents of i), ii), iii) and iv) is 100% by weight.

9. A formulation as claimed in claim 7, wherein the content of lipid component based on the binder component does not exceed 40% by weight, preferably does not exceed 30% by weight and, in particular, does not exceed 25% by weight.

10. A formulation as claimed in any of the preceding claims, which is solid.

11. A formulation as claimed in any of the preceding claims based on

i') at least one lipid-like active ingredient and, where appropriate, other active ingredients

and a formulation base with

ii') where appropriate another lipid component content;

iii) a binder component; and

iv) where appropriate other excipients.

12. A formulation as claimed in claim 10, wherein the binder component comprises at least one sugar alcohol selected from maltitol and/or isomalt, maltodextrin and, where appropriate, a hydrophilic polymer.

13. A formulation as claimed in claim 11 or 12, wherein the lipid-like active ingredient is an essential oil.

14. The use of a formulation as claimed in any of claims 1 to 10, as drug form for active ingredients of low solubility.

15. The use of a formulation as claimed in any of claims 11 to 14, in hygiene products.

* * * * *



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 11 159.571, titulada "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ORAL AUTO-MICROEMULSIFICANTE DE UN FARMACO HIDROFÍLICO Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DE ÉSTA", cuyo titular es **INNOPHARMAX, INC.** publicada en la gaceta No. 647 del 29 de junio de 2012.

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

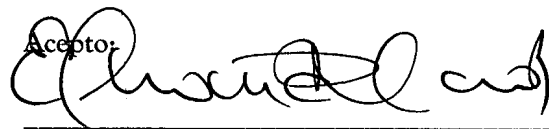
De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 3 días del mes de Septiembre de 2012.


PROCAPS S.A.

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

APROBADO
03 SET 2012
PROCAPS S.A.

Acepto: 

ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ
C.C. 51.975.664
T.P. 83823 del C.S.J

Barranquilla, 04 de Sep/bre de 2012 Hr: 11:00:16



***** Pag. 1
 C A M A R A D E C O M E R C I O
 D E B A R R A N Q U I L L A
 06*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

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

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) o el(los) documento(s) arriba
citado(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

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



***** Pag. 2
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
06*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Dirección Comercial:

CL 80 No 78 B - 201 en Barranquilla.

Dirección Electrónica:

jcelis@procaps.com.co

Telefono: 3719278.

Dirección Judicial:

CL 80 No 78 B - 201 en Barranquilla.

Dirección Electrónica:

jcelis@procaps.com.co

Telefono: 3719278.

C E R T I F I C A

DURACION: Que la sociedad no se halla disuelta y su término de duración se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

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

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

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

PROCAPS S.A.
NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,298,000,000	*****1,298,000	*****1,000
Pagado		
\$*****1,298,000,000	*****1,298,000	*****1,000

C E R T I F I C A

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

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



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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente , quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la socieda todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en

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

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

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

PROCAPS S.A.-----

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

PROCAPS S.A.-----

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

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

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

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

Suplentes

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



***** Pag. 4
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
06*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

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

PA.*990,212,082,805

C E R T I F I C A

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

Cargo/Nombre
Presidente.

Identificación

Minski Gontovnik Ruben

CC.*****7463982

C E R T I F I C A

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

Cargo/Nombre

Identificación

Suplente del Gerente.

Tanaka Tatekawa Walter

CC.*****16251923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 658 del 07 de Dic/bre de 2011 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Dic/bre de 2011 bajo el No. 176,066 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre

Identificación

Gerente General.

Otero Arteaga Javier Ernesto

CC.*****91263993

Vicepresidente

Minski Gontovnik Jose

CC.*****8671834

Suplente del Presidente

Minski Gontovnik Meyer

CC.*****7461324

Suplente del vicepresidente

Carvajalino Pagano Marcela

CC.*****22579748

C E R T I F I C A

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

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

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

Que según Acta No. 159 del 16 de Enero de 2012 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 2012 bajo el No. 237,199 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Principal	
Rodríguez Rey José Luis	CC.*****72,001,912

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2ª de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo,-----
y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ----
3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ----
3.507, Consta que RUBÉN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, -----
obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I. NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y -----
Representante Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ----
debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo Organó Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder -----
general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN ----
MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO -----
CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con
las facultades que se transcriben a continuación: a.- Para que ----
representen a la sociedad PROCAPS S.A. ante todo tipo de -----
autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de -----
naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria,
tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y ----
presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar -----
pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, -----
tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que ----
cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en
los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir,
renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de -----
conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, -----
transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales,
cualquiera que sea su cuantía, para lo cual las apoderadas deben
aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal
de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o
compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por
las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo
ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin -----
representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ----
confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se
determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para
que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías
y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS
MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), -----
liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día
que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANKA

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



***** Pag. 5
 C A M A R A D E C O M E R C I O
 D E B A R R A N Q U I L L A
 06*****

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

PROCAPS S.A.-----
 NIT: 890.106.527-5.

TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO -----
 CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN -----
 VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA -----
 DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO -----
 CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME
 FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial ----
 amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA -----
 CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de PROCAPS ----
 S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a
 que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y
 operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas,
 como tambien los demas documentos relacionados con ellas, -----
 notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.
 c.-Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON ----
 TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS
 CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de -----
 PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier
 documento relacionado con los tramites o registros de Comercio ----
 Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d)
 Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN ----
 ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER
 TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y -----
 representacion de PROCAPS S.A.; endosen los titulos valores de la
 sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
 (1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: EI representante legal de la -----
 sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta
 que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General -----
 Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de
 las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008,
 otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente
 se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008
 bajo el No. 3,748 del libro respectivo,-----
 Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que
 comparece en su condicion de Presidente y Representante Legal de la
 Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento ----
 publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA ----
 ESCAFFI PARDO, C.C. No. 32.758.420, para que en nombre y -----
 representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones cambiarias,
 aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad en el giro
 normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto queda ----
 facultada para firmar, como tambien los demas documentos -----

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

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

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las -----
pruebas que sean necesarias.-----

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 10 de Junio de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 13 de Julio de 2010 bajo el Nro 4,228 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, cc. No. 7.463.982 en su condicion de Presidente y representante legal de PROCAPS S.A., ----
confiere poder especial, amplio y suficiente al señor RICARDO DORADO HURTADO cc. No. 79-715.772 para que represente a la sociedad, ante el INVIMA, Fondo Nacional de Estupefacientes, ELICA, con el fin que gestione, tramite o presente las diferentes solicitudes y -----
peticiones de la empresa, según la competencia de estas entidades.
Por lo anterior, el Señor RICARDO DORADO HURTADO, queda facultado para presentar, gestionar, tramitar y firmar las diferentes -----
solicitudes y peticiones de la empresa, según la competencia de ----
estas entidades, como tambien presentar y firmar todo los -----
documentos relacionados con estas solicitudes, notificarse de -----
cualquier acto administrativo que expidan, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias, desistir, y en general a realizar todo tramite o acto necesario de tal forma que la sociedad en ningun ----
momento quede sin representacion legal ante estas entidades, en ----
cumplimiento fiel al mandato otorgado.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 03 de Agosto de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 24 de Agosto de 2010 bajo el Nro 4,258 del libro respectivo,-----
consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de Representante legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S. A., conforme a las -----
facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, todo lo cual -----
demuestro con el certificado de existencia y representación legal

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



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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

expedido por la Cámara de Comercio de Barranquilla, que adjunto a este escrito, me permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente al señor MARIO LÓPEZ LEON, varón, mayor de ---- edad, de esta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.72.311.558, expedida en Puerto Colombia (Atlántico), para que en nombre y representación de la sociedad, realice los siguientes ---- actos: 1. Endosar las Facturas Nacionales e Internacionales de esas compañías hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS ---- (\$1.000.000.000.00) Moneda Legal. 2. Suscribir Declaraciones ---- Cambiarias, Aduaneras y Tributarias a las que esta obligada la ---- sociedad en el giro ordinario de sus negocios, quedando facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas relacionados con las declaraciones Cambiarias. El señor MARIO LÓPEZ LEÓN, queda ---- facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas, presentar escritos en caso que resulte necesario en general a realizar todo acto, diligencia o trámite que considere indispensable para el ---- cabal cumplimiento del presente mandato.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,813 del libro respectivo,----- consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con ---- C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ---- Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito ---- manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a MONICA DE HART DE OCHOA, identificada con C.C.32.676.025, para que en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin ---- perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta ---- ciudad, como determino: -----

GRUPO A -----

1. Monica De Hart De Ochoa -----

C.c. No. 32.676.025 -----

2. Javier Otero Arteaga -----

C.C. No. 91.263.993 -----

3. Gethel Moreño Romero -----

C.C. No.32.689.958 -----

GRUPO B -----

Marcela carvajalino Pagano -----

C.C. 22.579.748 -----

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

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

PROCAPS S.A. ---
NIT: 890.106.527-5. ---

Walter Tanaka Tatekawa ---

C.C. 16.251.923 ---

Alain Cortesi Brunner ---

Cedula Extranjeria 215404 ---

a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l. ---

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,814 del libro respectivo, ---
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con ---
C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ---
Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las
facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito ---
manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a
JAVIER OTERO ARTEAGA, identificado con C.C.91.263.993, para que ---
en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de
carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo
A y un(1)miembro del Grupo B) o dos(2)miembros del Grupo A, sin ---
perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de
los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta ---
ciudad, como determino: ---

GRUPO A ---

1. Monica De Hart De Ochoa ---

C.c. No. 32.676.025 ---

2. Javier Otero Arteaga ---

C.C. No. 91.263.993 ---

3. Gethel Moreno Romero ---

C.C. No.32.689.958 ---

GRUPO B ---

Marcela carvajalino Pagano ---

C.C. 22.579.748 ---

Walter Tanaka Tatekawa ---

C.C. 16.251.923 ---

Alain Cortesi Brunner ---

Cedula Extranjeria 215404 ---

a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l. ---

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,815 del libro respectivo, ---
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con ---
C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ---
Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las

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



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

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito -----
manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a
GETHEL MORENO ROMERO, identificada con C.C.32.689.958, para que ----
en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de
carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo
A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin ----
perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de
los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta -----
ciudad, como determino: -----

GRUPO A -----

- 1. Monica De Hart De Ochoa -----
C.c. No. 32.676.025 -----
- 2. Javier Otero Arteaga -----
C.C. No. 91.263.993 -----
- 3. Gethel Moreno Romero -----
C.C. No.32.689.958 -----

GRUPO B -----

- Marcela carvajalino Pagano -----
C.C. 22.579.748 -----
- Walter Tanaka Tatekawa -----
C.C. 16.251.923 -----
- Alain Cortesi Brunner -----
Cedula Extranjeria 215404 -----

a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS
S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de
PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de
Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en
Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de
2012 bajo el Nro 4,816 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con -----
C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ----
Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las
facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito -----
manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a
MARCELA CARVAJALINO PAGANO, identificada con C.C.22.579.748, para
que en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones
de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del
Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin
perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de
los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta -----
ciudad, como determino: -----

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

GRUPO A

1. Monica De Hart De Ochoa

C.C. No. 32.676.025

2. Javier Otero Arteaga

C.C. No. 91.263.993

3. Gethel Moreno Romero

C.C. No. 32.689.958

GRUPO B

Marcela carvajalino Pagano

C.C. 22.579.748

Walter Tanaka Tatekawa

C.C. 16.251.923

Alain Cortesi Brunner

Cedula Extranjeria 215404

a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l.

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,817 del libro respectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNEK, identificado con C.C. 7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito manifestarles que confiero poder Especial, amplio y suficiente a WALTER TANAKA TATEKAWA, identificado con C.C. 16.251.923, para que en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta ciudad, como determino:

GRUPO A

1. Monica De Hart De Ochoa

C.c. No. 32.676.025

2. Javier Otero Arteaga

C.C. No. 91.263.993

3. Gethel Moreno Romero

C.C. No. 32.689.958

GRUPO B

Marcela carvajalino Pagano

C.C. 22.579.748

Walter Tanaka Tatekawa

C.C. 16.251.923

Alain Cortesi Brunner

Cedula Extranjeria 215404

a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de

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

Barranquilla, 04 de Sep/bre de 2012 Hr: 11:00:16



***** Pag. 8
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
06*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,818 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con -----
C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ----
Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las
facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito -----
manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a
ALAIN CORTESI BRUNNER, identificado con C.C.215404, para que -----
en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de
carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo
A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin ----
perjuicio de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de
los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta -----
ciudad, como determino: -----

GRUPO A -----

1. Monica De Hart De Ochoa -----

C.c. No. 32.676.025 -----

2. Javier Otero Arteaga -----

C.C. No. 91.263.993 -----

3. Gethel Moreno Romero -----

C.C. No.32.689.958 -----

GRUPO B -----

Marcela carvajalino Pagano -----

C.C. 22.579.748 -----

Walter Tanaka Tatekawa -----

C.C. 16.251.923 -----

Alain Cortesi Brunner -----

Cedula Extranjeria 215404 -----

a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS
S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de
PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de
Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,909 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad,
de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía -----

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

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

PROCAPS S.A. -----
NIT: 890.106.527-5.

No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de -----
Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ----
conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ----
todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y -----
Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que
reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me ----
permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y -----
suficiente a las, personas que se relacionan a continuación -----
funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de
la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro
de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ----
suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE -----
NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos
Grupos A y B, reemplazaran a los funcionanos integrantes de los ----
Grupds A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara
de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo
A: 1. RODRIGO PIERNAGORDA SÁENZ C.C. No. 80.268.687, expedida en
Bogotá.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en
Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto
de 2012 bajo el Nro 4,910 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad,
de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía -----
No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de -----
Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ----
conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ----
todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y -----
Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que
reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me ----
permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y -----
suficiente a las, personas que se relacionan a continuación -----
funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de
la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro
de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ----
suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE -----
NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos
Grupos A y B, reemplazaran a los funcionanos integrantes de los ----
Grupds A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara
de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo
A: 2. RICARDO DORADO HURTADO C.C. No.79.715.772, expedida en Bogotá.

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en
Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto
de 2012 bajo el Nro 4,911 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad,
de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía -----

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

~~Barranquilla, 04 de Sep/bre de 2012 Hr: 11:00:16~~

***** Pag. 9
 C A M A R A D E C O M E R C I O
 D E B A R R A N Q U I L L A
 06*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de -----
 Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ----
 conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ----
 todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y -----
 Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que
 reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me ----
 permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y -----
 suficiente a las, personas que se relacionan a continuación -----
 funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de
 la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro
 de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ----
 suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE -----
 NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos
 Grupos A y B, reemplazaran a los funcionanos integrantes de los ----
 Grupds A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara
 de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
 anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo
 A: 3. DAVID LECLERCQ LARRARTE C.C. No. 79.154.988, expedida en ----
 Bogotá.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en
 Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto
 de 2012 bajo el Nro 4,912 del libro respectivo,-----
 consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad,
 de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía -----
 No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de -----
 Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ----
 conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ----
 todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y -----
 Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que
 reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me ----
 permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y -----
 suficiente a las, personas que se relacionan a continuación -----
 funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de
 la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro
 de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ----
 suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE -----
 NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos
 Grupos A y B, reemplazaran a los funcionanos integrantes de los ----
 Grupds A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara
 de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
 anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo
 B: 1. SANDRA BIBIANA MALLUNGO BENITEZ C.C. No. 51.853.314, expedida

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

en Bogotá.

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,913 del libro respectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a las, personas que se relacionan a continuación funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos Grupos A y B, reemplazarán a los funcionanos integrantes de los Grups A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades anteriormente determinada, como relaciono, seguidamente: Del grupo B: 2. EDGAR BELTRÁN ESTUPIÑAN C.C. (No. 7.952.1456, expedida en Bogotá.

DE BARRANQUILLA

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,913 del libro respectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a las, personas que se relacionan a continuación funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos Grupos A y B, reemplazarán a los funcionanos integrantes de los Grups A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo

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



***** Pag. 10

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

06*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

B: 3. LILIANA BENAVIDES BUITRAGO C.C. No. 52.250.516, expedida en Bogotá.-----

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 22 de Marzo de 2012.

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

C E R T I F I C A

De conformidad con lo establecido en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso y de la Ley 962 de 2005, los Actos Administrativos de Registro aquí certificados quedan en firme Diez (10) días hábiles después de la fecha de inscripción, siempre que no sean objeto de recursos.