



**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: 11 160.564

Solicitante: ICEUTICA PTY LTD

Apoderado: DILIA MARIA RODRIGUEZ

Título de la Nueva Creación: UNA FORMULACIÓN NOVEDOSA DE MELOXICAM

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:

- / -

Septiembre 12 de 2012 - 14:47:31

4. Fundamentos de la oposición

Causal: Art 14, 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 9 folios (obligatorios indicar cuántos).
- ☒ Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan 17 folios (obligatorios indicar cuántos)
- ☒ Copias para traslado.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

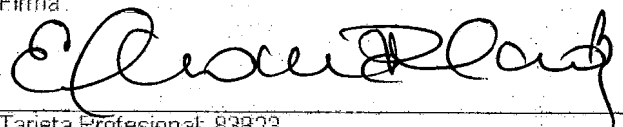
6. Firma

Nombre del Firmante

ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ

CC. 51.975.664

Firma



Tarjeta Profesional: 83823

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

Referencia : Expediente N° 11 160564  
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada  
"UNA FORMULACION NOVEDOSA DE MELOXICAM"  
Solicitante : ICEUTICA PTY LTD.  
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 "**UNA FORMULACION NOVEDOSA DE MELOXICAM**", cuyo titular es **ICEUTICA PTY LTD.**, 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 **Meloxicam**. 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 23 de noviembre de 2011, reivindicando prioridad bajo la solicitud US20090172284 del 2009-04-24; 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 WO2010121325 del 2010-10-28.

2.2. La solicitud colombiana 11 160564 objeto de la presente oposición, se refiere a métodos para producir partículas de meloxicam usando procesos de molienda en seco así como composiciones que comprenden meloxicam, medicamentos producidos usando meloxicam en forma particulada y/o composiciones, y a métodos de tratamiento de un animal, incluyendo el hombre, usando una cantidad

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](mailto:negocios@optimum-co.com) - [www.optimum-co.com](http://www.optimum-co.com)

Bogotá Colombia

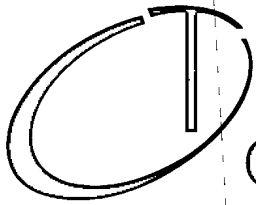
terapéuticamente efectiva de meloxicam administrada por medio de los medicamentos.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren a métodos de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente a métodos de tratamiento no sería patentable.

2.4. 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: WO2004060344 publicada el 22 de julio de 2004.

2.5. Ahora bien, el documento D1, se refiere a métodos para la fabricación de una mezcla en polvo seca de una composición farmacéutica, la formación de micro-



# Optimum

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

partículas que comprenden un agente farmacéutico; la formulación según el documento proporciona al menos un excipiente en forma de partículas que tienen un diámetro medio de volumen que es mayor que el diámetro medio de volumen de las micro-partículas, se mezclan las micro-partículas con el excipiente para formar una mezcla de polvo, y se muele la mezcla en polvo para desaglomerar al menos una porción de cualquiera de las micro-partículas que tiene aglomerados, mientras que se mantiene sustancialmente el tamaño y la morfología de las micro-partículas individuales; la molienda por chorro según reza el documento D1 , puede de manera ventajosa eliminar la necesidad de procesos más complicados de desaglomeración húmedos, puede reducir la humedad residual y los niveles de disolvente en las micropartículas (que conduce a una mejor estabilidad y propiedades de manejo para formulaciones de polvo seco), y por ello se puede mejorar la humectabilidad, suspendibilidad , y la uniformidad de contenido de las formulaciones de polvo seco de la mezcla. De manera mas particular, dicho documento D1 describe D1 formulaciones farmacéuticas de polvo seco que comprenden mezclas molidas de agentes farmacéuticamente activos y excipientes. La formulación se prepara al proporcionar partículas que comprenden un agente farmacéuticamente activo, mezclar las partículas con partículas de al menos un primer excipiente, fresado posterior de la mezcla con partículas de un segundo excipiente para dar una formulación mezclada de polvo seco como se puede ver en el resumen, y en las páginas 7, 12 ,13 y 14. Los primeros excipientes se seleccionan de azúcares, alcoholes de azúcar, almidones, aminoácidos y combinaciones de los mismos (página 2 líneas 31-34). Otros excipientes y agentes, tales como lactosa, manitol, sacarosa y xilitol, son además descritos. El proceso para producir la formulación está diseñado según el mismo documento D1 específicamente para la

producción a escala comercial incluyendo procesos continuos o semi-continuos. Así mismo, el documento D1 menciona que las partículas preparadas por el proceso tienen un tamaño de entre 1 y 10 micras y también describe las ventajas de biodisponibilidad obtenidas mediante el fresado en seco de compuestos farmacéuticos activos. Y finalmente dicho documento refiere al Meloxicam como un ejemplo de agente activo hidrófobo para uso en el método de la invención.

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

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 11 160564 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.8.1. **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, 24 de abril de 2009 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, métodos para producir partículas de meloxicam usando procesos de molienda en seco así como composiciones que

comprenden meloxicam, medicamentos producidos usando meloxicam en forma particulada y/o composiciones, y a métodos de tratamiento de un animal, incluyendo el hombre, usando una cantidad terapéuticamente efectiva de meloxicam administrada por medio de los medicamentos; sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 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”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman los métodos de tratamiento y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los métodos de tratamiento, no cumple con el requisito de la aplicación industrial.

2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

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](mailto:negocios@optimum-co.com) - [www.optimum-co.com](http://www.optimum-co.com)

Bogotá Colombia



Derecho de la Competencia, Propiedad  
Industrial y Comercio Exterior

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada *“UNA FORMULACION NOVEDOSA DE MELOXICAM”*, cuyo titular es ICEUTICA PTY LTD., 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: WO2004060344 publicada el 22 de julio de 2004.

### 4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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

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](mailto:negocios@optimum-co.com) - [www.optimum-co.com](http://www.optimum-co.com)  
Bogotá Colombia

**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: WO2004060344 publicada el 22 de julio 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](mailto:negocios@optimum-co.com) - [www.optimum-co.com](http://www.optimum-co.com)  
Bogotá Colombia



Derecho de la Competencia, Propiedad  
Industrial y Comercio Exterior

## 6. NOTIFICACIONES

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

Señor director,

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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

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](mailto:negocios@optimum-co.com) / [www.optimum-co.com](http://www.optimum-co.com)  
Bogotá Colombia

# ANEXO 1

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
22 July 2004 (22.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2004/060344 A2

- (51) International Patent Classification<sup>7</sup>: A61K 9/00

(21) International Application Number: PCT/US2003/037100

(22) International Filing Date: 20 November 2003 (20.11.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 10/324,558 19 December 2002 (19.12.2002) US

(71) Applicant: ACUSPHERE, INC. [US/US]; 500 Arsenal Street, Watertown, MA 02472 (US).

(72) Inventors: CHICKERING, Donald, E., III; 3 Holly Way, Framingham, MA 01701 (US). REESE, Shaina; 174 Summer Street, Apt. 11, Arlington, MA 02474 (US). NARASIMHAN, Sridhar; 32 Beulah Street, Apt. 4, Framingham, MA 01701 (US). STRAUB, Julie, A.; 100
- Cambridge Street, Winchester, MA 01890 (US). BERNSTEIN, Howard; 33A Trowbridge Street, Cambridge, MA 02138 (US). ALTREUTER, David; 674 Washington Street, Apt. #1, Brookline, MA 02446 (US). HUANG, Eric, K.; 13 Pine Hill Circle, Waltham, MA 02451 (US).

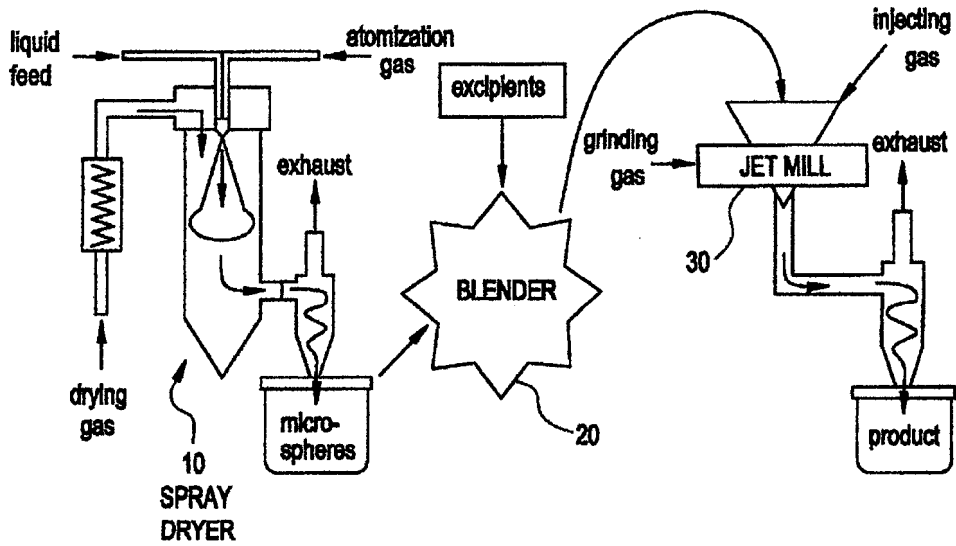
(74) Agents: KING, Kevin, W. et al.; Sutherland Asbill & Brennan LLP, 999 Peachtree Street, N.E., Atlanta, GA 30309-3996 (US).

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

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,

[Continued on next page]

(54) Title: METHODS FOR MAKING PHARMACEUTICAL FORMULATIONS COMPRISING DEAGGLOMERATED MICROPARTICLES



(57) Abstract: Methods are provided for making a dry powder blend pharmaceutical formulation comprising (i) forming microparticles which comprise a pharmaceutical agent; (ii) providing at least one excipient in the form of particles having a volume average diameter that is greater than the volume average diameter of the microparticles; (iii) blending the microparticles with the excipient to form a powder blend; and (iv) jet milling the powder blend to deagglomerate at least a portion of any of the microparticles which have agglomerated, while substantially maintaining the size and morphology of the individual microparticles. Jet milling advantageously can eliminate the need for more complicated wet deagglomeration processes, can lower residual moisture and solvent levels in the microparticles (which leads to better stability and handling properties for dry powder formulations), and can improve wettability, suspendability, and content uniformity of dry powder blend formulations.

WO 2004/060344 A2

WO 2004/060344 A2



SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

**Published:**

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

## METHODS FOR MAKING PHARMACEUTICAL FORMULATIONS COMPRISING DEAGGLOMERATED MICROPARTICLES

### Background of the Invention

5 This invention is generally in the field of compositions comprising microparticles, and more particularly to methods of producing microparticulate formulations for the delivery of pharmaceutical materials, such as drugs and diagnostic agents, to patients.

10 Microencapsulation of therapeutic and diagnostic agents is known to be a useful tool for enhancing the controlled delivery of such agents to humans or animals. For these applications, microparticles having very specific sizes and size ranges are needed in order to effectively deliver these agents. Microparticles, however, may tend to agglomerate during their production and processing, thereby undesirably altering the effective size of the particles, to the detriment of the microparticle formulation's performance and/or reproducibility. Agglomeration depends on a variety of factors, including the temperature, humidity, and compaction forces to which the microparticles are exposed, as well as the particular materials and methods used in making the microparticles. It therefore would be useful to deagglomerate the microparticles post production and/or the microparticle dry powder formulations using a process that does not substantially affect the size and morphology of the microparticle as originally formed. Such a process preferably should be simple and operate at ambient conditions to minimize equipment and operating costs and to avoid degradation of pharmaceutical agents, such as thermally labile drugs.

25 Microparticle production techniques typically require the use of one or more aqueous or organic solvents. For example, an organic solvent can be combined with, and then removed from, a polymeric matrix material in the process of forming polymeric microparticles by spray drying. An undesirable consequence, however, is that the microparticles often retain solvent residue. It is highly desirable to minimize these solvent residue levels in pharmaceutical formulations. It therefore would be advantageous to develop a process that enhances solvent removal from microparticle formulations.

30 Similarly, it would be desirable to reduce moisture levels in microparticle formulations, irrespective of the source by which the moisture is introduced, in order to

decrease caking, increase flowability, and improve storage stability of the formulation. For example, an aqueous solvent can be used to dissolve or disperse an excipient to facilitate mixing of the excipient with microparticles, after which the aqueous solvent is removed. It therefore would be advantageous to develop a process that enhances moisture removal from microparticle formulations.

Excipients often are added to the microparticles and pharmaceutical agents in order to provide the microparticle formulations with certain desirable properties or to enhance processing of the microparticle formulations. For example, the excipients can facilitate administration of the microparticles, minimize microparticle agglomeration upon storage or upon reconstitution, facilitate appropriate release or retention of the active agent, and/or enhance shelf life of the product. Representative types of these excipients include osmotic agents, bulking agents, surfactants, preservatives, wetting agents, pharmaceutically acceptable carriers, diluents, binders, disintegrants, glidants, and lubricants. It is important that the process of combining these excipients and microparticles yield a uniform blend. Combining these excipients with the microparticles can complicate production and scale-up; it is not a trivial matter to make such microparticle pharmaceutical formulations, particularly on a commercial scale.

Laboratory scale methods for producing microparticle pharmaceutical formulations may require several steps, which may not be readily or efficiently transferred to larger scale production. Examples of these steps include dispersing the microparticles, size classification of the microparticles, drying and/or lyophilizing them, loading them with one or more active agents, and combining them with one or more excipient materials to form a homogenous product ready for packaging. Some process steps such as freezing the microparticles (e.g., as part of a solvent removal process) by the use of liquid nitrogen are expensive and difficult to execute in a clean room for large volume operations. Other process steps, such as sonication, may require expensive custom made equipment to perform on larger scales. It would be advantageous to develop pharmaceutical formulation production methods to eliminate, combine, or simplify any of these steps.

It therefore would be desirable to provide deagglomerated microparticle pharmaceutical formulations having low residuals. It would be particularly desirable for dry forms of the microparticle formulation to disperse and suspend well upon reconstitution, providing an injectable formulation. It would be desirable for dry forms

of the microparticle formulation to disperse well in the dry form, providing an inhalable formulation. It would be desirable for dry forms of the microparticle formulation to disperse well upon oral administration, providing a solid oral dosage form.

It would be desirable to provide a method for both deagglomerating  
5 microparticulate pharmaceutical formulations and reducing residual moisture (and/or solvent) levels in these formulations, using a process that does not substantially affect the size and morphology of the microparticle as originally formed. It would also be desirable to provide methods for making uniform blends of deagglomerated  
10 microparticles and excipients, preferably without the use of an excipient solvent. Such methods desirably would be adaptable for efficient, commercial scale production.

### Summary of the Invention

Methods are provided for making a dry powder pharmaceutical formulation comprising (i) forming microparticles which comprise a pharmaceutical agent; (ii)  
15 providing at least one excipient (e.g., a bulking agent, surface active agent, wetting agent, or osmotic agent) in the form of particles having a volume average diameter that is greater than the volume average diameter of the microparticles; (iii) blending the microparticles with the excipient to form a powder blend; and (iv) jet milling the powder blend to deagglomerate at least a portion of any of the microparticles which  
20 have agglomerated, while substantially maintaining the size and morphology of the individual microparticles.

The excipient particles can have, for example, a volume average size between 10 and 500  $\mu\text{m}$ , between 20 and 200  $\mu\text{m}$ , or between 40 and 100  $\mu\text{m}$ , depending in part on the particular pharmaceutical formulation and route of administration. Examples of  
25 excipients include lipids, sugars, amino acids, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, and combinations thereof. In one embodiment, the excipient is selected from the group consisting of lactose, mannitol, sorbitol, trehalose, xylitol, and combinations thereof. In another embodiment, the excipient comprises hydrophobic amino acids such as leucine, isoleucine, alanine, glucine, valine, proline, cysteine, methionine,  
30 phenylalanine, or tryptophan. In another embodiment, the excipient comprises binders, disintegrants, glidants, diluents, coloring agents, flavoring agents, sweeteners, and lubricants for a solid oral dosage formulation such as for a tablet, capsule, or wafer. Two or more different excipients can be blended with the microparticles, in one or

more steps. In one embodiment, the microparticles consist essentially of a therapeutic or prophylactic pharmaceutical agent. In another embodiment, the microparticles further comprises a shell material (e.g., a polymer, protein, lipid, sugar, or amino acid).

5 In another aspect, a method is provided for making a dry powder blend pharmaceutical formulation comprising two or more different pharmaceutical agents. In one method, the steps include (a) providing a first quantity of microparticles which comprise a first pharmaceutical agent; (b) providing a second quantity of microparticles which comprise a second pharmaceutical agent; (c) blending the first quantity and the second quantity to form a powder blend; and (d) jet milling the powder blend to  
10 deagglomerate at least a portion of any of the microparticles which have agglomerated, while substantially maintaining the size and morphology of the individual microparticles. This method can further comprise blending an excipient material with the first quantity, the second quantity, the powder blend, or a combination thereof.

In yet another embodiment, a method is provided for making pharmaceutical  
15 formulations comprising microparticles, wherein the method comprises (i) spraying an emulsion, solution, or suspension which comprises a solvent and a pharmaceutical agent through an atomizer to form droplets of the solvent and the pharmaceutical agent; (ii) evaporating a portion of the solvent to solidify the droplets and form microparticles; and (iii) jet milling the microparticles to deagglomerate at least a portion of  
20 agglomerated microparticles, if any, while substantially maintaining the size and morphology of the individual microparticles. In one embodiment, the microparticles consist essentially of a therapeutic or prophylactic pharmaceutical agent. In another embodiment, the emulsion, solution, or suspension further comprises a shell material (e.g., a polymer, lipid, sugar, protein, or amino acid).

25 In a further embodiment, a method is provided for making pharmaceutical formulations comprising microparticles, wherein the method comprises: (i) forming microparticles which comprise a pharmaceutical agent and a shell material; and jet milling the microparticles to deagglomerate at least a portion of any of the microparticles which have agglomerated, while substantially maintaining the size and  
30 morphology of the individual microparticles. Spray drying or other methods can be used in the microparticle-forming step. In one embodiment, the pharmaceutical agent is dispersed throughout the shell material. In another embodiment, the microparticles comprise a core of the pharmaceutical agent, which is surrounded by the shell material.

Examples of shell materials include polymers, amino acids, sugars, proteins, carbohydrates, and lipids. In one embodiment, the shell material comprises a biocompatible synthetic polymer.

5 In another embodiment, jet milling is used to increase the percent crystallinity or decrease amorphous content of the drug within the microparticles.

In one embodiment of these methods, the jet milling is performed with a feed gas and/or grinding gas supplied to the jet mill at a temperature of less than about 80 °C, more preferably less than about 30 °C. In one embodiment, the feed gas and/or grinding gas supplied to jet mill consists essentially of dry nitrogen gas.

10 In various embodiments of these methods, the microparticles have a number average size between 1 and 10 µm, have a volume average size between 2 and 50 µm, and/or have an aerodynamic diameter between 1 and 50 µm.

In one embodiment, the microparticles comprise microspheres having voids or pores therein. In a preferred variation of this embodiment, the pharmaceutical agent is a therapeutic or prophylactic agent, which is hydrophobic.

15 In one embodiment of these methods, the pharmaceutical agent is a therapeutic or prophylactic agent. Examples of classes of these agents include non-steroidal anti-inflammatory agents, corticosteroids, anti-neoplastics, anti-microbial agents, anti-virals, anti-bacterial agents, anti-fungals, anti-asthmatics, bronchodilators, antihistamines, immunosuppressive agents, anti-anxiety agents, sedatives/hypnotics, anti-psychotic agents, anticonvulsants, and calcium channel blockers. Examples of therapeutic or prophylactic agents include celecoxib, rofecoxib, docetaxel, paclitaxel, acyclovir, alprazolam, amiodaron, amoxicillin, anagrelide, bactrim, beclomethasone dipropionate, biacin, budesonide, bulsulfan, carbamazepine, ceftazidime, cefprozil, ciprofloxacin, clarithromycin, clozapine, cyclosporine, estradiol, etodolac, famciclovir, fenofibrate, fexofenadine, fluticasone propionate, gemcitabine, ganciclovir, itraconazole, lamotrigine, loratidine, lorazepam, meloxicam, mesalamine, minocycline, nabumetone, nelfinavir, mesylate, olanzapine, oxcarbazepine, phenytoin, propfol, ritinavir, SN-38, sulfasalazine, tacrolimus, tiagabine, tizanidine, valsartan, voriconazole, zafirlukast, zilueton, and ziprasidone.

20 In another embodiment, the pharmaceutical agent is a diagnostic agent, such as an ultrasound contrast agent.

Dry powder pharmaceutical formulations are also provided. These formulations comprise blended or unblended microparticles that have been deagglomerated as described herein, which may provide reduced moisture content and residual solvent levels in the formulation, improved suspendability of the formulation, improved aerodynamic properties, decreased amorphous drug content, and (for blends) improved content uniformity.

#### Brief Description of the Drawings

FIG. 1 is a process flow diagram of a preferred process for producing deagglomerated microparticle formulations.

FIG. 2 illustrates a diagram of a typical jet mill useful in the method of deagglomerating microparticles.

FIGS. 3A-B are SEM images of microspheres taken before and after jet milling.

#### Detailed Description of the Invention

Improved methods have been developed for making pharmaceutical formulations comprising deagglomerated microparticles and for making blends of microparticles and excipients that have enhanced content uniformity. Jet milling advantageously breaks up microparticle agglomerates. The reduction of microparticle agglomerates leads to improved suspendability for injectable dosage forms, improved dispersibility for oral dosage forms, or improved aerodynamic properties for inhalable dosage forms. Moreover, jet milling beneficially lowers residual moisture and solvent levels in the microparticles, leading to better stability and handling properties for the dry powder pharmaceutical formulations.

As used herein, the terms "comprise," "comprising," "include," and "including" are intended to be open, non-limiting terms, unless the contrary is expressly indicated.

#### I. The Microparticle Formulations

The formulations include microparticles comprising one or more pharmaceutical agents such as a therapeutic or a diagnostic agent, and optionally one or more excipients. In one embodiment, the formulation is a uniform dry powder blend comprising microparticles of a pharmaceutical agent blended with larger microparticles of an excipient.

### A. Microparticles

As used herein, the term "microparticle" includes microspheres and microcapsules, as well as microparticles, unless otherwise specified. Microparticles may or may not be spherical in shape. Microcapsules are defined as microparticles  
 5 having an outer shell surrounding a core of another material, in this case, the pharmaceutical agent. The core can be gas, liquid, gel, or solid. Microspheres can be solid spheres, can be porous and include a sponge-like or honeycomb structure formed by pores or voids in a matrix material or shell, or can include a single internal void in a matrix material or shell.

10 In one embodiment, the microparticle is formed entirely of the pharmaceutical agent. In another embodiment, the microparticle has a core of pharmaceutical agent encapsulated in a shell. In another embodiment, the pharmaceutical agent is interspersed within the shell or matrix. In another embodiment, the pharmaceutical agent is uniformly mixed within the material comprising the shell or matrix.

15 Optionally, the microparticles can be blended with one or more excipients.

#### 1. Size and Morphology

As used herein, the terms "size" or "diameter" in reference to microparticles refers to the number average particle size, unless otherwise specified. An example of an equation that can be used to describe the number average particle size is shown  
 20 below:

$$\frac{\sum_{i=1}^p n_i d_i}{\sum_{i=1}^p n_i}$$

where  $n$  = number of particles of a given diameter ( $d$ ).

As used herein, the term "volume average diameter" refers to the volume weighted diameter average. An example of an equation that can be used to describe the  
 25 volume average diameter is shown below:

$$\left[ \frac{\sum_{i=1}^p n_i d_i^3}{\sum_{i=1}^p n_i} \right]^{1/3}$$

where  $n$  = number of particles of a given diameter ( $d$ ).

As used herein, the term "aerodynamic diameter" refers to the equivalent diameter of a sphere with density of 1 g/mL were it to fall under gravity with the same velocity as the particle analyzed. The values of the aerodynamic average diameter for the distribution of particles are reported. Aerodynamic diameters can be determined on the dry powder using an Aerosizer (TSI), which is a time of flight technique, or by cascade impaction, or liquid impinger techniques.

Particle size analysis can be performed on a Coulter counter, by light microscopy, scanning electron microscopy, transmission electron microscopy, laser diffraction methods, light scattering methods or time of flight methods. Where a Coulter method is described, the powder is dispersed in an electrolyte, and the resulting suspension analyzed using a Coulter Multisizer II fitted with a 50- $\mu$ m aperture tube.

The jet milling process described herein deagglomerates agglomerated microparticles, such that the size and morphology of the individual microparticles is substantially maintained. That is, a comparison of the microparticle size before and after jet milling should show a volume average size reduction of at least 15% and a number average size reduction of no more than 75%.

In the formulations, the microparticles preferably have a number average size between about 1 and 20  $\mu$ m. It is believed that the jet milling processes will be most useful in deagglomerating microparticles having a volume average diameter or aerodynamic average diameter greater than about 2  $\mu$ m. In one embodiment, the microparticles have a volume average size between 2 and 50  $\mu$ m. In another embodiment, the microparticles have an aerodynamic diameter between 1 and 50  $\mu$ m.

The microparticles are manufactured to have a size (i.e., diameter) suitable for the intended route of administration. Particle size also can affect RES uptake. For intravascular administration, the microparticles preferably have a number average diameter of between 0.5 and 8  $\mu$ m. For subcutaneous or intramuscular administration, the microparticles preferably have a number average diameter of between about 1 and 100  $\mu$ m. For oral administration for delivery to the gastrointestinal tract and for application to other lumens or mucosal surfaces (e.g., rectal, vaginal, buccal, or nasal), the microparticles preferably have a number average diameter of between 0.5  $\mu$ m and 5 mm. A preferred size for administration to the pulmonary system is an aerodynamic diameter of between 1 and 5  $\mu$ m, with an actual volume average diameter (or an

aerodynamic average diameter) of 5  $\mu\text{m}$  or less.

In one embodiment, the microparticles comprise microspheres having voids therein. In one embodiment, the microspheres have a number average size between 1 and 3  $\mu\text{m}$  and a volume average size between 3 and 8  $\mu\text{m}$ .

- 5 In another embodiment, jet milling increases the crystallinity or decreases the amorphous content of the drug within the microspheres as assessed by differential scanning calorimetry.

## 2. Pharmaceutical Agents

The pharmaceutical agent is a therapeutic, diagnostic, or prophylactic agent.

- 10 The pharmaceutical agent is sometimes referred to herein generally as a "drug" or "active agent." The pharmaceutical agent may be present in an amorphous state, a crystalline state, or a mixture thereof. The pharmaceutical agent may be labeled with a detectable label such as a fluorescent label, radioactive label or an enzymatic or chromatographically detectable agent.

- 15 A wide variety of therapeutic, diagnostic and prophylactic agents can be loaded into the microparticles. These can be proteins or peptides, sugars, oligosaccharides, nucleic acid molecules, or other synthetic or natural agents. Representative examples of suitable drugs include the following categories and examples of drugs and alternative forms of these drugs such as alternative salt forms, free acid forms, free base forms, and
- 20 hydrates:

analgesics/antipyretics (e.g., aspirin, acetaminophen, ibuprofen, naproxen sodium, buprenorphine, propoxyphene hydrochloride, propoxyphene napsylate, meperidine hydrochloride, hydromorphone hydrochloride, morphine, oxycodone, codeine, dihydrocodeine bitartrate, pentazocine, hydrocodone bitartrate, levorphanol, diflunisal, trolamine salicylate, nalbuphine hydrochloride, mefenamic acid, butorphanol, choline salicylate, butalbital, phenyltoloxamine citrate, and meprobamate);

antiasthmatics (e.g., ketotifen and traxanox);

antibiotics (e.g., neomycin, streptomycin, chloramphenicol, cephalosporin, ampicillin, penicillin, tetracycline, and ciprofloxacin);

- 30 antidepressants (e.g., nefopam, oxypertine, doxepin, amoxapine, trazodone, amitriptyline, maprotiline, phenelzine, desipramine, nortriptyline, tranlycypromine, fluoxetine, imipramine, imipramine pamoate, isocarboxazid, trimipramine, and protriptyline);

- antidiabetics (e.g., biguanides and sulfonylurea derivatives);
- antifungal agents (e.g., griseofulvin, ketoconazole, itraconazole, virconazole, amphotericin B, nystatin, and candididin);
- antihypertensive agents (e.g., propranolol, propafenone, oxyprenolol, nifedipine, reserpine, trimethaphan, phenoxybenzamine, pargyline hydrochloride, deserpidine, diazoxide, guanethidine monosulfate, minoxidil, rescinnamine, sodium nitroprusside, rauwolfia serpentina, alseroxylon, and phentolamine);
- anti-inflammatories (e.g., (non-steroidal) celecoxib, rofecoxib, indomethacin, ketoprofen, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, ramifenazone, piroxicam, (steroidal) cortisone, dexamethasone, fluazacort, hydrocortisone, prednisolone, and prednisone);
- antineoplastics (e.g., cyclophosphamide, actinomycin, bleomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, mitomycin, methotrexate, fluorouracil, carboplatin, carmustine (BCNU), methyl-CCNU, cisplatin, etoposide, camptothecin and derivatives thereof, phenesterine, paclitaxel and derivatives thereof, docetaxel and derivatives thereof, vinblastine, vincristine, tamoxifen, and piposulfan);
- anxiety agents (e.g., lorazepam, buspirone, prazepam, chlordiazepoxide, oxazepam, clorazepate dipotassium, diazepam, hydroxyzine pamoate, hydroxyzine hydrochloride, alprazolam, droperidol, halazepam, chlormezanone, and dantrolene);
- immunosuppressive agents (e.g., cyclosporine, azathioprine, mizoribine, and FK506 (tacrolimus), sirolimus);
- antimigraine agents (e.g., ergotamine, propranolol, and dichloralphenazone);
- sedatives/hypnotics (e.g., barbiturates such as pentobarbital, pentobarbital, and secobarbital; and benzodiazepines such as flurazepam hydrochloride, and triazolam);
- antianginal agents (e.g., beta-adrenergic blockers; calcium channel blockers such as nifedipine, and diltiazem; and nitrates such as nitroglycerin, and erythryl tetranitrate);
- antipsychotic agents (e.g., haloperidol, loxapine succinate, loxapine hydrochloride, thioridazine, thioridazine hydrochloride, thiothixene, fluphenazine, fluphenazine decanoate, fluphenazine enanthate, trifluoperazine, lithium citrate, prochlorperazine, aripiprazole, and risperidone);
- antimanic agents (e.g., lithium carbonate);
- antiarrhythmics (e.g., bretylium tosylate, esmolol, verapamil, amiodarone, encainide, digoxin, digitoxin, mexiletine, disopyramide phosphate, procainamide, quinidine sulfate, quinidine gluconate, flecainide acetate, tocainide, and lidocaine);

- antiarthritic agents (e.g., phenylbutazone, sulindac, penicillamine, salsalate, piroxicam, azathioprine, indomethacin, meclofenamate, gold sodium thiomalate, ketoprofen, auranofin, aurothioglucose, and tolmetin sodium);
- antigout agents (e.g., colchicine, and allopurinol);
- 5 anticoagulants (e.g., heparin, heparin sodium, and warfarin sodium);
- thrombolytic agents (e.g., urokinase, streptokinase, and alteplase);
- antifibrinolytic agents (e.g., aminocaproic acid);
- hemorheologic agents (e.g., pentoxifylline);
- antiplatelet agents (e.g., aspirin);
- 10 anticonvulsants (e.g., valproic acid, divalproex sodium, phenytoin, phenytoin sodium, clonazepam, primidone, phenobarbital, carbamazepine, amobarbital sodium, methsuximide, metharbital, mephobarbital, paramethadione, ethotoin, phenacemide, secobarbital sodium, clorazepate dipotassium, oxcarbazepine and trimethadione);
- antiparkinson agents (e.g., ethosuximide);
- 15 antihistamines/antipruritics (e.g., hydroxyzine, diphenhydramine, chlorpheniramine, brompheniramine maleate, cyproheptadine hydrochloride, terfenadine, clemastine fumarate, azatadine, tripelennamine, dexchlorpheniramine maleate, methdilazine);
- agents useful for calcium regulation (e.g., calcitonin, and parathyroid hormone);
- antibacterial agents (e.g., amikacin sulfate, aztreonam, chloramphenicol,
- 20 chloramphenicol palmitate, ciprofloxacin, clindamycin, clindamycin palmitate, clindamycin phosphate, metronidazole, metronidazole hydrochloride, gentamicin sulfate, lincomycin hydrochloride, tobramycin sulfate, vancomycin hydrochloride, polymyxin B sulfate, colistimethate sodium, clarithromycin and colistin sulfate);
- antiviral agents (e.g., interferons, zidovudine, amantadine hydrochloride, ribavirin, and
- 25 acyclovir);
- antimicrobials (e.g., cephalosporins such as ceftazidime; penicillins; erythromycins; and tetracyclines such as tetracycline hydrochloride, doxycycline hyclate, and minocycline hydrochloride, azithromycin, clarithromycin);
- anti-infectives (e.g., GM-CSF);
- 30 bronchodilators (e.g., sympathomimetics such as epinephrine hydrochloride, metaproterenol sulfate, terbutaline sulfate, isoetharine, isoetharine mesylate, isoetharine hydrochloride, albuterol sulfate, albuterol, bitolterolmesylate, isoproterenol hydrochloride, terbutaline sulfate, epinephrine bitartrate, metaproterenol sulfate,

epinephrine, and epinephrine bitartrate; anticholinergic agents such as ipratropium bromide; xanthines such as aminophylline, dyphylline, metaproterenol sulfate, and aminophylline; mast cell stabilizers such as cromolyn sodium; salbutamol; ipratropium bromide; ketotifen; salmeterol; xinafoate; terbutaline sulfate; theophylline; nedocromil sodium; metaproterenol sulfate; albuterol);

inhalant corticosteroids (e.g., beclomethasone dipropionate (BDP), beclomethasone dipropionate monohydrate; budesonide, triamcinolone; flunisolide; fluticasone propionate; mometasone);

steroidal compounds and hormones (e.g., androgens such as danazol, testosterone cypionate, fluoxymesterone, ethyltestosterone, testosterone enanthate, methyltestosterone, fluoxymesterone, and testosterone cypionate; estrogens such as estradiol, estropipate, and conjugated estrogens; progestins such as methoxyprogesterone acetate, and norethindrone acetate; corticosteroids such as triamcinolone, betamethasone, betamethasone sodium phosphate, dexamethasone, dexamethasone sodium phosphate, prednisone, methylprednisolone acetate suspension, triamcinolone acetonide, methylprednisolone, prednisolone sodium phosphate, methylprednisolone sodium succinate, hydrocortisone sodium succinate, triamcinolone hexacetonide, hydrocortisone, hydrocortisone cypionate, prednisolone, fludrocortisone acetate, paramethasone acetate, prednisolone tebutate, prednisolone acetate, prednisolone sodium phosphate, and hydrocortisone sodium succinate; and thyroid hormones such as levothyroxine sodium);

hypoglycemic agents (e.g., human insulin, purified beef insulin, purified pork insulin, glyburide, chlorpropamide, glipizide, tolbutamide, and tolazamide);

hypolipidemic agents (e.g., clofibrate, dextrothyroxine sodium, probucol, pravastatin, atorvastatin, lovastatin, and niacin);

proteins (e.g., DNase, alginase, superoxide dismutase, and lipase);

nucleic acids (e.g., sense or anti-sense nucleic acids encoding any therapeutically useful protein, including any of the proteins described herein);

agents useful for erythropoiesis stimulation (e.g., erythropoietin);

antiulcer/antireflux agents (e.g., famotidine, cimetidine, and ranitidine hydrochloride);

antinauseants/antiemetics (e.g., meclizine hydrochloride, nabilone, prochlorperazine, dimenhydrinate, promethazine hydrochloride, thiethylperazine, and scopolamine);

oil-soluble vitamins (e.g., vitamins A, D, E, K, and the like);

We claim:

1. A method for making a dry powder blend pharmaceutical formulation comprising:
  - forming microparticles which comprise a pharmaceutical agent;
  - providing at least one excipient in the form of particles having a volume average diameter that is greater than the volume average diameter of the microparticles;
  - blending the microparticles with the excipient to form a powder blend;
  - and
  - jet milling the powder blend to deagglomerate at least a portion of any of the microparticles which have agglomerated, while substantially maintaining the size and morphology of the individual microparticles.
2. The method of claim 1, wherein the jet milling step reduces the residual solvent or moisture content of the dry powder blend relative to the solvent or moisture content of the non-jet milled dry powder blend, and/or improves the dispersability of the dry powder blend, and/or reduces the amount of amorphous content of the pharmaceutical agent within the dry powder blend.
3. The method of claim 1 or 2, wherein the excipient particles have a volume average size between 10 and 500 microns.
4. The method of any of claims 1 to 3, wherein the excipient is selected from bulking agents, preservatives, wetting agents, surface active agents, osmotic agents, pharmaceutically acceptable carriers, diluents, binders, disintegrants, glidants, lubricants, and combinations thereof.
5. The method of any of claims 1 to 3, wherein the excipient is selected from lipids, sugars, amino acids, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, and combinations thereof.
6. The method of any of claims 1 to 3, wherein the excipient is selected from lactose, mannitol, sorbitol, trehalose, xylitol, and combinations thereof.

7. The method of any of claims 1 to 3, wherein the excipient is selected from binders, disintegrants, glidants, diluents, coloring agents, flavoring agents, sweeteners, lubricants, and combinations thereof, which are suitable for use in a solid oral dosage form.
8. The method of any of claims 1 to 7, wherein two or more excipients are blended with the microparticles.
9. The method of claim 8, wherein the two or more excipients are blended together in a wet or dry blending step to form an excipient blend, which is then blended with the microparticles.
10. The method of claim 8, wherein the two or more excipients and the microparticles are blended together in a single step.
11. The method of any of claims 1 to 10, wherein the microparticles further comprise a biocompatible polymer.
12. A pharmaceutical composition comprising a dry powder blend made by the method of any of claims 1 to 11.
13. A method for making microparticles for use in pharmaceutical formulations, the method comprising:
  - (a) forming microparticles by a spray drying process which comprises:  
spraying an emulsion, solution, or suspension which comprises a solvent and a pharmaceutical agent through an atomizer to form droplets of the solvent and the pharmaceutical agent; and  
evaporating a portion of the solvent to solidify the droplets and form microparticles; and
  - (b) jet milling the microparticles to deagglomerate at least a portion of agglomerated microparticles, if any, while substantially maintaining the size and morphology of the individual microparticles.
14. The method of claim 13, wherein the jet milling step reduces the residual solvent or moisture content of the microparticles relative to the solvent or moisture

content of the non-jet milled microparticles, and/or improves the dispersability of the microparticles, and/or reduces the amount of amorphous content of the pharmaceutical agent within the microparticles.

15. The method of claim 13 or 14, further comprising blending the microparticles with one or more excipients and/or with a second quantity of microparticles which comprise a second pharmaceutical agent, before the jet milling, after the jet milling, or both before and after jet milling the microparticles.

16. The method of any of claims 13 to 15, wherein the emulsion, solution, or suspension further comprises a biocompatible polymer.

17. The method of claim 11 or 16, wherein the biocompatible polymer is a synthetic polymer selected from poly(hydroxy acids), polyanhydrides, poly(ortho)esters, polyurethanes, poly(butyric acid), poly(valeric acid), poly(lactide-co-caprolactone), blends and copolymers thereof.

18. The method of claim any of claims 13 to 15, wherein the emulsion, solution, or suspension further comprises a shell material.

19. The method of claim 1 or 13, wherein the microparticles comprise a shell material surrounding a core of the pharmaceutical agent.

20. A pharmaceutical formulation comprising microparticles made by the method of any of claims 13 to 19.

21. A method for making pharmaceutical formulations comprising microparticles, the method comprising:

forming microparticles which comprise a pharmaceutical agent and a shell material; and

jet milling the microparticles to deagglomerate at least a portion of any of the microparticles which have agglomerated, while substantially maintaining the size and morphology of the individual microparticles.



### 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. 11 160.564, titulada "UNA FORMULACIÓN NOVEDOSA DE MELOXICAM", cuyo titular es **ICEUTICA PTY LTD.** 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.

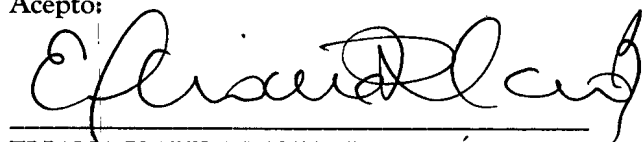
Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 3 días del mes de Septiembre de 2012.

**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



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

03-13025170 024802 PROCAPS S.A. 17995412

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCIÓN 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 \*\*\*\*\*



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

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 exclusiva 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

Identificación

Presidente.

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 |                    |
| Rodriguez Rey Jose Luis  | CC.*****72,001,912 |

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo, -----  
y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ----  
3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ----  
3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 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 continuacion: 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 cuantia, 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 mercancias 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 NAKAKA

\*\*\*\*\* 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.

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

C E R T I F I C A

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 \*\*\*\*\*



\*\*\*\*\* Pag. 6  
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.

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

#### C E R T I F I C A

Que 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 Moreno 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 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 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 \*\*\*\*\*



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 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 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 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 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 \*\*\*\*\*



\*\*\*\*\* 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, 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: 2. EDGAR BELTRÁN ESTUPIÑAN C.C. No. 79.521.456, 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 4,913 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, 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

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



\*\*\*\*\* Pag. 10  
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.

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.